

發明專利說明書

200413383

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92120201

※ 申請日期：92/07/24

※IPC 分類：C07D 491/04

C07D 495/04

A61K 31/4162

壹、發明名稱：(中文/英文)

(中文) 作為激酶抑制劑之稠合雜環吡唑衍生物

(英文) Condensed heterocyclic pyrazole derivatives as kinase inhibitors

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

(中文) 法瑪西亞義大利公司

(英文) PHARMACIA ITALIA S.p.A.

代表人：(中文/英文)

(中文) 亞歷山德拉·朗戈尼

(英文) Alessandra Longoni

住居所或營業所地址：(中文/英文)

(中文) 義大利米蘭市羅伯特·科克街 1.2 號

(英文) Via Robert Koch 1.2, 20152 Milano, Italy

國 籍：(中文/英文) 義大利 / Italian

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯多·多納尼 / TONANI, Roberto

2. 西蒙納·賓迪 / BINDI, Simona

3. 丹尼爾·凡賽利 / FANCELLI, Daniele

4. 瓦萊利亞·皮塔拉 / PITTALA', Valeria

5. 馬里歐·維羅西 / VARASI, Mario

住居所地址：(中文/英文)

1. 義大利諾維特(米蘭)市巴雷扎特路 67 號

Via Baranzate 67, 20026 Novate (Milan), ITALY

2.義大利菲倫沙市戴凡尼路 3 號

Via Dei Vanni 3, 50142 Firenze, ITALY

3.義大利米蘭市蒙塔庫康利路 8 號

Via Montecuccoli 8, 20147 Milano, ITALY

4.義大利卡塔尼亞市帕索格雷維納路 203 號

Via Passo Gravina 203, 95125 Catania, ITALY

5.義大利米蘭市蒙庫戈路 24/A 號

Via Moncucco 24/A, 20142 Milano, ITALY

國 籍：(中文/英文)

1~5 義大利 / Italian

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002/07/25；60/398,121

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

2.義大利菲倫沙市戴凡尼路 3 號

Via Dei Vanni 3, 50142 Firenze, ITALY

3.義大利米蘭市蒙塔庫康利路 8 號

Via Montecuccoli 8, 20147 Milano, ITALY

4.義大利卡塔尼亞市帕索格雷維納路 203 號

Via Passo Gravina 203, 95125 Catania, ITALY

5.義大利米蘭市蒙庫戈路 24/A 號

Via Moncucco 24/A, 20142 Milano, ITALY

國 籍：(中文/英文)

1~5 義大利 / Italian

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002/07/25；60/398,121

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎縮合雜環吡唑衍生物、其製備方法、包含該等化合物之醫藥組成物及其用作為治療劑，特別用於治療蛋白質激酶失調關聯疾病之用途。

【先前技術】

蛋白質激酶(PKs)功能異常是多種疾病的指標。牽涉人類癌症的腫瘤基因以及原-腫瘤基因有相當大比例編碼PKs。PKs活性提升也牽涉多種非惡性病例如良性攝護腺肥大、家族性腺瘤病、息肉、神經纖維瘤病、乾癬、動脈粥狀硬化相關之血管平滑肌增生、肺纖維硬化、關節炎、腎絲球體腎炎以及術後血管狹窄及血管再狹窄。

PKs也牽涉發炎疾病以及病毒之寄生蟲的繁殖。PKs也於神經退化病症之病因及發展上扮演要角。

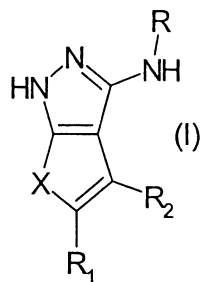
有關PKs功能異常或失調可參考例如 Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465。

如此，於治療上需要有一種具有調節失調之蛋白質激酶活性之化合物，特別具有蛋白質激酶抑制活性之化合物。

發明人今日發現根據本發明之某些新穎縮合雜環吡唑衍生物具有調節失調之蛋白質激酶活性，如此治療蛋白質激酶失調相關疾病方面為有用之療法。

【發明內容】

如此本發明之第一目的，提供一種式(I)雙環吡唑化合物



其中

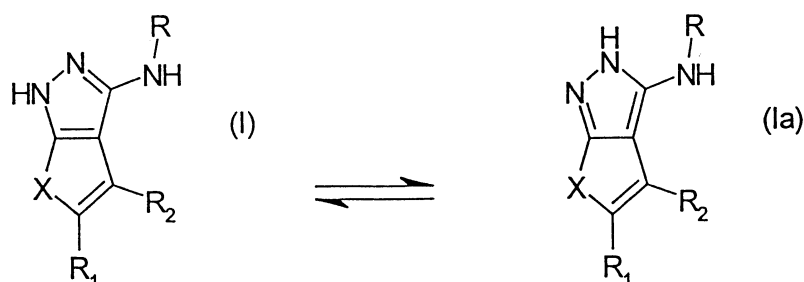
X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、雜環基、芳基或芳基- C_1-C_6 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

式(I)化合物為本發明之目的，可具有非對稱碳原子，因此可呈個別光學異構物及其外消旋混合物存在。如此，式(I)化合物之全部可能之單一異構物包括光學異構物及幾何異構物及其任一種混合物皆屬於本發明之範圍。本發明也包含式(I)化合物之代謝物及醫藥上可接受之生物前驅物，也稱作為前驅藥。

如眾所周知，本發明之縮合吡唑環之未經取代之氮原子可於溶液中呈兩種互變異構物之混合物快速平衡如後：



如此，除非特別另行註明，否則若於此處只指示一種式(I)或(Ia)之互變異構物，則另一種互變異構物及其任一種混合物預期也涵蓋於本發明之範圍。

用於此處且除非另行規定，否則直鏈或分支 C_1-C_6 烷基或為就此或為芳基-烷基之一部分，表示例如選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等之基團。較佳為直鏈或分支 C_1-C_4 烷基如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

芳基或為就此或為芳基-烷基例如為一、二-或多碳環以及雜環烴，較佳含 1 至 4 個環部分，彼此稠合或藉單鍵鍵聯，其中碳環系環或雜環系環中之至少一者為芳香環。

芳基之非限制性範例如此為苯基、四氫萸基、聯苯基、 α -或 β -萘基、芴基、9,10-二氫蒽基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、1,2-亞甲基二氧基苯基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、吡咯-苯基、呋喃基、苯基-呋喃基、苯并四氫呋喃基、⁰⁰呋唑基、異⁰⁰呋唑基、吡唑基、苯并吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、異吡啶基、苯并咪唑基、四唑基、四唑基苯基、吡咯啶基-四唑基、異吡啶基-苯基、噻啶基、異噻啶基、2,6-二苯基-吡啶基、噻⁰⁰啶基、吡嗪基、苯基-噻啶基、苯基呋贊基、1,2,3-三唑基、1-苯基-1,2,3-三唑基等。

如此芳基一詞也表示芳香族碳環系環或雜環系環，進一步稠合或鍵聯至非芳香族雜環系環，典型為 5 至 7 員雜環。

5 至 7 員雜環一詞，涵蓋芳香族雜環，也稱作為芳基，意圖表示飽和或部分未飽和 5 至 7 員碳環，其中一或多個例如 1 至 3 個碳原子係由碳、氧及硫等雜原子置換。

5 至 7 員雜環選擇性為苯并縮合或進一步經取代環例如為 1,3-二氧戊環、吡喃、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、嗎啉、四氫呋喃、氮雜雙環壬烷等。

根據前述 R、R₁、R₂、R'、R''之定義，前述任一基團可於任一個自由位置進一步選擇性經以一或多個例如 1 至 6 個選自下列之基團取代：鹵原子、硝基、酮基(=O)、羧基、氰基、烷基、全氟化烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基、胺基及其衍生物，例如烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、脲基、烷基脲基或芳基脲基；羧基胺基及其衍生物例如甲醯胺基、烷基羧基胺基、烯基羧基胺基、芳基羧基胺基、烷氧基羧基胺基、磺醯胺基、烷基磺醯胺基及芳基磺醯胺基；羥基及其衍生物例如烷氧基、芳氧基、烷基羧基氧基、芳基羧基氧基、環烯基氧基或亞烷基胺基氧基；羧基及其衍生物例如烷基羧基、芳基羧基、烷氧基羧基、芳氧基羧基、環烷氧基羧基、胺基羧基、烷基胺基羧基、二烷基胺基羧基；硫化衍生物例如烷基硫基、芳硫基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯氧基、胺基磺醯基、烷基胺基磺醯基或二烷基胺基磺醯基。於適當時，前述各個取代基又可進一步經以一或多個前述基團取代。

鹵原子例如為氟、氯、溴或碘。

烷基、烯基、炔基或烷氧基可為分支或直鏈部分。

烷基或烷基部分例如為 C_1-C_6 烷基，特別為如前文舉例說明之 C_1-C_4 烷基。

烷氧基例如為 C_1-C_6 烷氧基，特別為 C_1-C_4 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基，丙氧基、異丙氧基，丁氧基、第二丁氧基或第三丁氧基。

烯基或炔基例如為 C_2-C_6 烯基或炔基鏈，特別為 C_2-C_4 烯基或炔基鏈，較佳為乙烯基、丙烯基或乙炔基。

芳基或雜環基或部分例如為前文定義之芳基或雜環基或部分。

環烷基例如為 C_3-C_6 環烷基如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽為與無機酸或有機酸生成之酸加成鹽，無機酸或有機酸例如為硝酸、氫氯酸、氫溴酸、硫酸、過氯酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、草酸、丙二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸、甲烷磺酸、羥基乙基磺酸及水楊酸；以及與下列無機鹼或有機鹼生成之鹽，例如鹼金屬或鹼土金屬特別鈉、鉀、鈣或鎂氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽、無環或環狀胺類、較佳為甲基胺、乙基胺、二乙基胺、三乙基胺或吡啶。

較佳本發明化合物為式(I)化合物其中 X 為 S 或 O；R 為 $-CONHR'$ ； R_1 為 $-COR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-SO_2NHR'$

或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異，且係選自氫或選擇性經取代之直鏈或分支 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基及芳基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； R_2 為氫；及其醫藥上可接受之鹽。

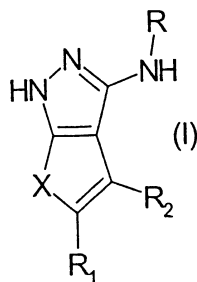
又更佳本發明化合物為式 (I) 化合物其中 X 為 S ； R 為 $-\text{CONHR}'$ ； R_1 為 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異，且係選自氫或選擇性經取代之直鏈或分支 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基及芳基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； R_2 為氫；及其醫藥上可接受之鹽。

當述及任何特定本發明之式 (I) 化合物，選擇性呈醫藥上可接受之鹽形式，例如可參考下列實驗乙節及申請專利範圍。

根據本發明之另一目的，於此處提供式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽用作為藥物。

此外，本發明也提供式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療患有因蛋白質激酶活性改變（失調）所引起的及/或關聯的疾病病人。

本發明也提供一種治療患有由蛋白質激酶活性改變（失調）所引起的及/或關聯的疾病之哺乳類包括人類之方法，該方法包含對有需要之哺乳類投予治療有效量之式 (I) 雙環吡唑化合物



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 ；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各個為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、雜環基、芳基或芳基- C_1-C_6 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

較佳具體例中，由蛋白質激酶活性改變（失調）所引起及/或關聯之疾病係選自癌症、細胞增生病症、阿茲海默氏病、病毒感染、自體免疫病及神經退化病症。

特佳可治療之癌症包括癌瘤、鱗狀細胞癌、骨髓細胞系及淋巴細胞系之造血系統腫瘤、間葉來源之腫瘤、中樞神經系統及周邊神經系統腫瘤、黑素瘤、精細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、色素沉著性乾皮病、角化黃瘤、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤。

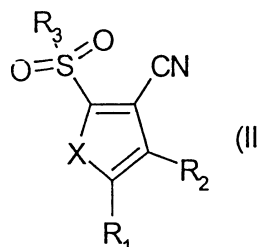
前述治療哺乳類之方法之另一較佳具體例中，細胞增生病症係選自良性攝護腺肥大、家族性腺瘤病、息肉、神經纖維瘤病、乾癬、動脈粥狀硬化相關之血管平滑肌增生、肺纖維硬化、關節炎、腎絲球體腎炎以及術後血管狹窄及血管再狹窄組成的組群。

此外，本發明之治療哺乳類之方法目的也提供腫瘤血管

新生及轉移抑制。

本發明之又一目的係以製備本發明之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽為代表，該方法包含：

a) 式(II)化合物



其中 R_1 、 R_2 及 X 定義如前，以及 R_3 為低碳烷基與胍或胍鹽反應，因而獲得式(I)化合物，其中 R 為氫以及 R_1 、 R_2 及 X 定義如前；以及若有所需，

b) 將如此所得式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物，其中 R 非為氫原子；及/或若有所需，將式(I)化合物轉成其醫藥上可接受之鹽，及/或將式(I)化合物之鹽轉成其自由態化合物。

前述方法為類似方法，可根據業界已知方法進行。

由前文說明，顯然若根據前述方法製備之式(I)化合物係呈異構物混合物，則其根據習知技術分離成為單一式(I)異構物仍然屬於本發明之範圍。

同理，式(I)化合物之鹽化或對應鹽根據方法步驟(b)轉成自由態化合物(I)，容易根據業界眾所周知之方法進行。

根據方法步驟 a)，式(II)化合物與胍或胍鹽(如胍二鹽酸鹽或胍硫酸鹽或胍乙酸鹽)間之反應可於催化量之酸如鹽酸、乙酸或硫酸存在下，或於催化量之路易士鹼如三氟化硼、二甲基醚酸鹽存在下，或甚至於催化量之強鹼如甲

氧化鈉存在下進行。

反應係於適當溶劑如 N, N'-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二氧己烷、乙腈、水、甲醇或乙醇，於約室溫至回流範圍之溫度經歷約 30 分鐘至約 18 小時之時間進行。

根據較佳具體例，式 (II) 化合物中，R₃ 為直鏈或分支低碳烷基如 C₁-C₆ 烷基，又更佳為 C₁-C₄ 烷基。

較佳步驟 a) 之進行方式係經由式 (II) 化合物與胍水合物於乙醇，於室溫至回流範圍之溫度進行；接著環化如此所得之中間物 2-胍基噻吩。環化係於約 15°C 至約 50°C 於甲醇或乙醇，且於催化量之無機酸如鹽酸或硫酸存在下進行。

如此所得式 (I) 二環吡唑其中 R 為氫，遵照步驟 a) 容易轉成多種式 (I) 衍生物具有 R 非為氫原子，及 / 或轉成其鹽。

如步驟 (b) 所示，此等轉化中之任一者皆可根據習知技術經由胺基衍生物 (I) 與烷化劑、醯化劑、磺化劑等適當反應進行。

就此方面而言，值得注意者為可獲得選擇性副產物例如來自於前述反應之副產物也出現於吡唑氮原子。如此要求隨後分離所需式 (I) 化合物之步驟，且根據業界已知方法進行。

選擇性地，經由胺基衍生物 (I) 與醯化劑反應所得化合物，其中醯化係出現於胺基及吡唑氮原子，容易經由吡唑氮原子醯基之選擇性水解而被轉成對應式 (I) 化合物。

同理，根據前述步驟 a) 所得之式 (I) 化合物，也可首先

與適當醯化劑反應來保護吡唑氮原子，然後遵照步驟 b) 反應，以及最終將吡唑氮原子脫保護。

另外，根據步驟 a) 所得式 (I) 化合物可首先被支載於適當樹脂，以及然後遵照前述步驟 b) 反應，接著裂解去除樹脂。

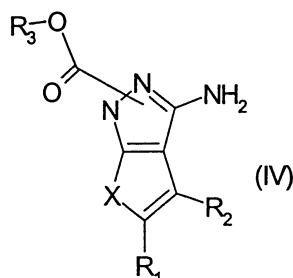
因此，本發明之目的為一種製備式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包含：

a) 如前述定義之式 (II) 化合物與胍或胍鹽反應，而獲得式 (I) 化合物，其中 R 為氫原子以及 R_1 、 R_2 及 X 定義如前；

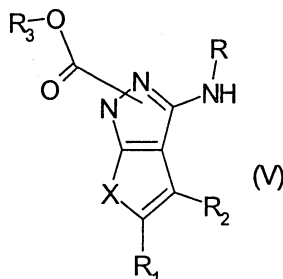
a') 如此所得式 (I) 化合物與式 (III) 氯碳酸烷酯反應



其中 R_3 為低碳烷基，因而獲得式 (IV) 化合物，其於雜環吡唑氮原子受保護：



b) 將如此所得式 (IV) 化合物轉成式 (V) 化合物



其中 R 定義如前，R 非為氫原子，以及 X、 R_1 、 R_2 及 R_3 定義如前；以及

c) 於鹼性條件下裂解去除保護基，因而獲得式 (I) 化合物，

以及若有所需，將如此所得式(I)轉成另一種式(I)化合物；及/或若有所需將式(I)化合物轉成其醫藥上可接受之鹽，及/或將其鹽轉成自由態式(I)化合物。

步驟 a') 中，式(III)氯碳酸烷酯與如前文定義之式(I)化合物間之反應，可於適當溶劑如四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯或其混合物，於約 -5°C 至約 35°C 之溫度經歷約 30 分鐘至約 72 小時時間，於適當質子清除劑如三乙基胺或二異丙基乙基胺進行。

如後文說明，式(IV)化合物轉化成為式(V)化合物進行後，於步驟 c) 隨後之脫去保護係於根據習知方法而於鹼性條件下進行，經由水性氫氧化鈉或氫氧化鉀，於適當助溶劑如甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、1,4-二氧己烷存在下，或經由使用第三級胺如三乙基胺或二異丙基乙基胺，使用甲醇或乙醇等醇作為溶劑處理進行。

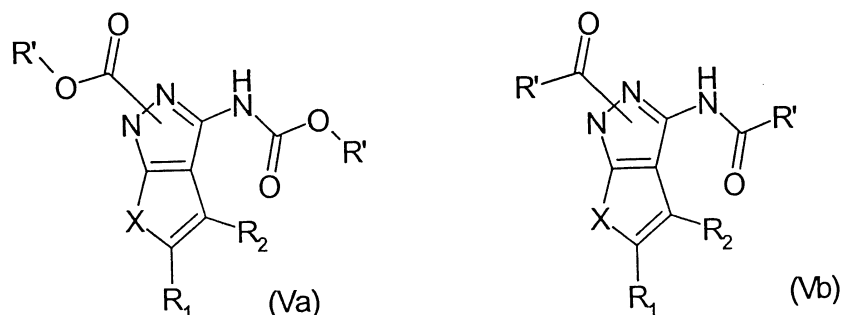
脫去保護係於約 18°C 至溶劑回流溫度範圍之溫度經歷一段約 30 分鐘至約 72 小時時間。

本發明之又一目的也係關於一種製備式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法，其中 X、 R_1 及 R_2 定義如前，以及 R 為選自 $-\text{COR}'$ 或 $-\text{COOR}'$ 之選擇性經取代基，該方法包含：

a'') 如上步驟 a) 所得式(I)化合物，其中 R 為氫原子，與過量式(IIIa)或式(IIIb)個別之氯碳酸酯或醯基氯衍生物反應：



其中 R' 定義如前，因而分別獲得式 (Va) 或 (Vb) 化合物



c') 於鹼性條件下裂解式 (Va) 或 (Vb) 化合物，去除於吡唑氮原子之保護基，如此獲得所需式 (I) 化合物；及若有所需，將如此所得式 (I) 轉成另一種式 (I) 化合物；及 / 或若有所需將式 (I) 化合物轉成其醫藥上可接受之鹽，及 / 或將其鹽轉成自由態式 (I) 化合物。

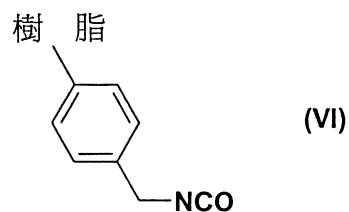
步驟 a'') 中，式 (IIa) 或 (IIb) 與如此處定義之式 (I) 化合物間之反應，可於適當溶劑如四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯或其混合物，於約 -5°C 至約 35°C 範圍之溫度，經歷約 30 分鐘至約 72 小時時間，於適當質子清除劑如三乙基胺或二異丙基乙基胺存在下進行。

隨後步驟 c') 選擇性水解去除於吡唑氮原子之鹽基，係於鹼性條件下經由根據前文報告之習知技術進行。

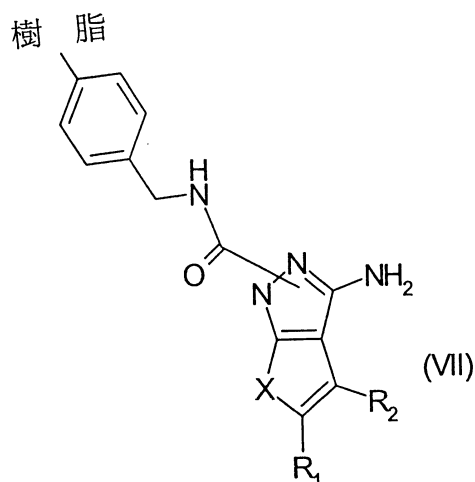
根據本方法之又一方面，遵照前述步驟 a) 所得式 (I) 化合物首先被支載於適當樹脂，以及然後遵照步驟 b) 反應。

因此本發明之又一目的為一種製備式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包含：

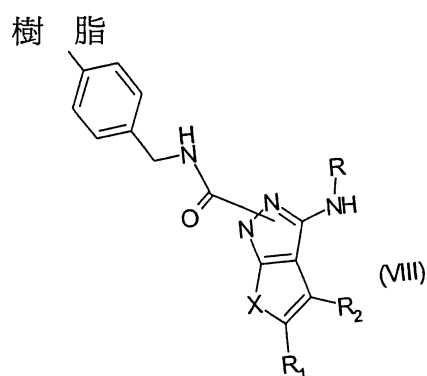
a'') 式 (I) 化合物其中 R 為氫原子以及 R₁、R₂ 及 X 定義如前，與式 (VI) 異氰酸聚苯乙烯樹脂反應



因而獲得式(VII)聚苯乙烯甲基脲；



b) 將如此所得式(VII)化合物轉成式(VIII)化合物



其中 R 定義如前且非為氫原子；以及

c'') 於鹼性條件下裂解式(VIII)化合物因而去除樹脂，如此獲得所需式(I)化合物，以及若有所需，將如此所得式(I)轉成另一種式(I)化合物；及/或若有所需將式(I)化合物轉成其醫藥上可接受之鹽，及/或將其鹽轉成自由態式(I)化合物。

步驟 a'') 中，式(VI)異氰酸基甲基聚苯乙烯樹脂與如前文定義式(I)化合物間之反應可於適當溶劑如 N,N-二甲基

甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯或其混合物，於約 5°C 至約 35°C 之溫度以及經歷約 30 分鐘至約 72 小時之時間進行。

於如前文說明，已經進行將式(VII)化合物轉成式(VIII)化合物後，隨後於步驟 c”)之裂解樹脂係於鹼性條件下根據習知技術處理進行。例如可採用水性鈉或鉀氫氧化物，於適當助溶劑如甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、1,4-二氧己烷或乙腈存在下進行。

式(VII)化合物之轉變成式(VIII)化合物於溫和操作條件下於約 5°C 至約 60°C 之溫度經歷約 2 小時至約 7 日時間進行。

至於方法步驟 b)，式(I)化合物以及更佳式(IV)或(VII)化合物選擇性轉成對應式(I)、(V)或(VIII)衍生物，及 R 非為氫，可根據業界習知烷化、醯化或磺化胺基之技術進行。

特別，其中 R 非為氫之式(I)化合物係選自 R'、-COR'、-COOR'、-SO₂R'、-SO₂NHR' 及 -SO₂NR' R''，其中 R' 及 R'' 具有前文報告之定義，可經由式(I)化合物其中 R 為氫與對應式(IX)化合物反應製備



其中 R 定義如前，但非為氫，以及 Y 為適當離去基，較佳為氯或溴。

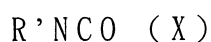
前述條件可以類似方式應用於式(IV)化合物透過與式(IX)衍生物反應而被轉成式(V)化合物；以及可應用於式

(VII)化合物透過與式(IX)衍生物反應而被轉成式(VIII)化合物。

前述反應可根據業界眾所周知之醯化、磺醯化或烷化胺基基團之習知程序進行，該程序例如於第三級鹼如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或吡啶存在下，於適當溶劑如甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氫呋喃、乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，於約-10°C至回流溫度經歷約30分鐘至約96小時時間進行。

由前文說明，熟諳技藝人士顯然易知R等於-SO₂NR' R''之式(I)化合物之製備實際上可如前文說明，或另外經由式(I)或(V)化合物具有R為-SO₂NHR'與適當烷化部分，根據眾所周知之二-取代磺醯胺之製備方法進行。

式(I)化合物其中R為-CONHR'基，R'具有前文報告之定義且非為氫，X、R₁及R₂定義如前，經由R為氫之式(I)化合物與式(X)化合物反應製備



其中R'定義如前且非為氫。

前述條件可以類似方式應用於式(IV)化合物經由式(X)衍生物而轉成式(V)化合物；以及應用於式(VII)化合物經由式(X)衍生物而轉成式(VIII)化合物。

式(I)、(V)或(VIII)化合物其中R為-CONHR'基可選擇性與式(XI)化合物反應



其中R''定義如前且非為氫，以及Y為適當離去基，較佳

為氯或溴，因而獲得對應式(I)、(V)或(VIII)化合物，其中R為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，R'及R''非為氫原子。

前述化合物(I)、(IV)或(VII)與式(X)化合物之反應可於第三級鹼如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或吡啶存在下，於適當溶劑如甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氫呋喃、乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，於約 -10°C 至回流範圍之溫度進行。反應時間由約30分鐘至約72小時。

式(I)、(V)或(VIII)化合物具有R為 $-\text{CONHR}'$ ，隨後選擇性轉變成對應衍生物具有R為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，係根據習知用於製備二取代基脲基衍生物之方法進行。

式(I)或(V)化合物其中R為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 基，R'及R''具有前文報告之定義且非為氫，X、R₁及R₂定義如前，可經由式(I)或(IV)化合物具有R為氫與氯甲酸4-硝基苯酯反應，以及隨後與式(XII)化合物反應而製備



其中R'及R''定義如前且非為氫。

反應係根據習用於製備二經取代之脲基衍生物之方法進行。

同理，式(VIII)化合物其中R為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 基，R'及R''具有前述相同定義且非為氫，X、R₁及R₂定義如前可經由式(VII)化合物其中R為氫與氯甲酸4-硝基苯酯反應，以及隨後與如前文定義之式(XII)化合物反應而製備。

另外，式(I)化合物或式(IV)化合物其中R為氫可於還原條件下與式(XIII)化合物反應



其中 R' 定義如前且非為氫，因而獲得對應式 (I) 或 (V) 化合物，其中 R 為 $R'CH_2$ -基， R' 定義如前且非為氫。

同理，具有 R 等於氫之式 (VII) 化合物可於還原條件下，與如前文定義之式 (XIII) 化合物反應，因而獲得對應式 (VIII) 化合物，其中 R 為 $R'CH_2$ -基， R' 定義如前且非為氫。

本反應係於適當溶劑如 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈，選擇性地於乙酸、乙醇或甲醇作為助溶劑存在下，於約 -10°C 至回流範圍之溫度經歷約 30 分鐘至約 4 日時間進行。

習知反應介質之還原劑例如為硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉等。

由前文說明，熟諳技藝人士顯然易知前述式 (I)、(IV)、(V)、(VII) 及 (VIII) 化合物中之任一者可方便地轉成其它衍生物 (I)、(IV)、(V)、(VII) 或 (VIII)，此種轉化係根據習知有機合成方法經由 R 以外之官能基（如前文徹底說明）而進行。

又一實施例中，其中 R_1 為 $-COOMe$ 之式 (I) 或 (VIII) 化合物可根據習知有機合成方法，經由使用適當鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀處理，而被水解成為對應式 (I) 或 (VIII) 化合物，其中 R_1 為 $-COOH$ 。

前述任一種式 (I) 或 (VIII) 化合物，其中 R_1 為 $-COOH$ 基，可根據習知有機合成方法，經由適當反應羧酸而方便被轉

成其它衍生物(I)或(VIII)。

特別，式(I)或(VIII)化合物其中 R_1 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 基， R' 及 R'' 具有前文報告之定義且非為氫， R 定義如前且非為氫，以及 X 及 R_2 定義如前，可經由對應式(I)或(VIII)化合物其中 R_1 為 $-\text{COOH}$ 基，與縮合劑反應，以及隨後與式(XII)化合物反應而製備



其中 R' 及 R'' 定義如前。

反應係根據習知用於製備醯胺之方法進行。

同理，式(I)或(VIII)化合物其中 R_1 為 $-\text{COR}'$ ， R' 具有前文報告之定義， R 非為氫，以及 R_2 及 X 定義如前，可經由對應式(I)或(VIII)化合物其中 R_1 為溫瑞柏醯胺(Weinreb amido)- $\text{CONCH}_3\text{OCH}_3$ 基與式(XIV)化合物反應而製備



其中 R' 定義如前且非為氫。

反應係根據習知用於製備酮之方法進行。

舉例言之，前述化合物(I)或(VIII)與式(XIV)化合物間之反應可於適當溶劑如四氫呋喃、甲苯、乙醚、己烷，於約 -78°C 至約 10°C 範圍之溫度進行一段約 10 分鐘至約 72 小時時間。式(I)或(V)化合物，其中 R_1 為溫瑞柏醯胺基 $\text{CONCH}_3\text{OCH}_3$ 可藉已知方法獲得。

另外式(I)或(VIII)化合物其中 R_1 為 $-\text{COOR}'$ 基， R' 具有前文報告之定義如前且非為氫， R 非為氫以及 R_2 及 X 定

義如前，可經由對應式(I)或(VIII)化合物，其中 R_1 為 $-COOH$ 基與式(XV)化合物反應而製備



其中 R' 定義如前且非為氫。

反應係根據習知用於製備酯之方法進行。

同理，具有 R_1 為 $-SO_2NR'R''$ 之式(V)或(VIII)化合物之製備實際上可如後文所述進行；或另外經由具有 R_1 為 $-SO_2NHR'$ 之式(V)或(VIII)化合物與任何適當烷化部分，根據眾所周知之製備二取代磺醯胺之方法適當反應而進行。

由前文說明，熟諳技藝人士顯然易知，前述任一種式(I)及(VIII)化合物可根據習知合成有機方法，經由適當反應 R 基及 R_1 基以外之官能基(如前文詳加說明)而被方便地轉成其它衍生物(I)或(VIII)。

舉例言之，式(I)或(VIII)化合物其中 X 為 SO ， R 非為氫，以及 R_1 及 R_2 定義如前可方便地經由始於對應式(I)或(VIII)化合物其中 X 為 S ，與氧化劑根據習知有機合成方法而製備。反應可於氧化劑例如三氟化硼二乙基醚酸鹽與 MCPBA 並存、過氧化氫與 TFA 並存等，於適當溶劑如二氯甲烷、水、甲醇、乙醇，於約 $-10^\circ C$ 至回流範圍之溫度經歷約 30 分鐘至約 48 小時時間。

另一實施例中，式(I)或(VIII)化合物其中 X 為 SO_2 ， R 非為氫，以及 R_1 及 R_2 定義如前可方便地經由始於對應式(I)或(VIII)化合物其中 X 為 S ，與氧化劑根據習知有機合

成方法而製備。舉例言之，反應可於氧化劑例如 MCPBA、二甲基二環氧乙烷、奧松(oxone)、一過氧基苯二甲酸鎂，於適當溶劑如二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、水、甲醇、乙醇，於約 -10°C 至回流範圍之溫度經歷約 30 分鐘至約 48 小時時間。

又一實施例中，式(V)或(VIII)化合物其中 X 為 NR' ， R' 及 R 非為氫原子，以及 R_1 及 R_2 定義如前，可方便地經由始於對應式(V)或(VIII)化合物其中 X 為 NH ，透過與式(XVI)化合物反應而製備



其中 R' 定義如前，且非為氫，以及 Y 為適當離去基較佳為氯或溴。後述反應可於鹼如氫化鈉、第三丁氧基鉀、碳酸鉀、氫氧化鉀等存在下，於適當溶劑如甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氫呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砷，於約 -10°C 至回流之溫度進行。

由前文說明，熟諳技藝人士顯然易知，前述任一種式(I)、(V)及(VIII)化合物可根據習知合成有機方法，經由適當反應 R、 R_1 及 X 基以外之官能基(如前文詳加說明)而被方便地轉成其它衍生物(I)、(V)或(VIII)。

舉例言之，前述化合物(I)或(VIII)具有 $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{OH}$ ，R 非為氫，以及 R_1 及 X 定義如前，可與式(XVI)化合物反應



其中 R' 定義如前且非為氫，以及 Y 為如上定義之適當離

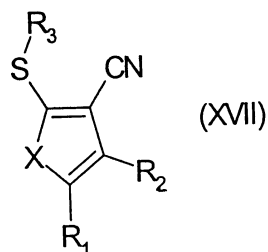
去基，因而獲得對應化合物具有 R_2 為 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 或 OR' 基。

此種後述反應可於鹼如氫化鈉、 N,N -二異丙基乙基胺或吡啶存在下，於適當溶劑如甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氫呋喃、乙腈、或 N,N -二甲基甲醯胺，於約 -10°C 至回流範圍之溫度進行。

熟諳技藝人士顯然易知，當製備本發明之目的式(I)化合物時，起始物料或中間物之選擇性官能基以及可能產生非期望之副反應之官能基需根據習知技術進行。同理，後者轉成自由態脫去保護化合物可根據已知程序進行。

根據本發明之方法目的包含其任何變化方法，全部式(II)、(III)、(VI)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)及(XVI)化合物皆為已知或可根據已知方法獲得。

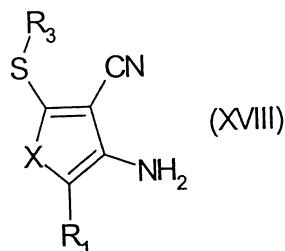
特別式(III)、(VI)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)及(XVII)化合物為商業可得或可根據習知方法製備；式(II)化合物另外可經由根據參考文獻報告之習知方法，經由氧化式(XVII)化合物而製備



其中 R_1 、 R_2 及 X 定義如前，以及 R_3 為低碳烷基。與例言之，該反應可於適當氧化劑如過氧化氫、3-氯過氧基苯甲酸、奧松存在下，於適當溶劑如二氯甲烷、DMF、丙酮、甲苯、乙腈、甲醇、乙醇、水、乙酸，於約 -10°C 至回流範圍之溫

度經歷約 30 分鐘至約 4 日時間進行。

式 (XVII) 化合物其中 R_1 、 R_3 及 X 定義如前，以及 R_2 為氫原子可始於式 (XVIII) 化合物，根據 Wilson K. J. 等人於 J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2001), 915-918 所述之類似程序處理而製備



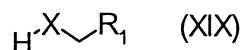
式 (XVII) 化合物其中 R_1 、 R_3 及 X 定義如前，以及 R_2 非為氫原子可經由使用亞硝酸鈉處理式 (XVIII) 化合物而製備，以及隨後根據習知方法反應如此所得重氮鎧鹽獲得所需 R_2 取代基。

此外，式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 $-COOMe$ ， R_3 為甲基以及 X 為 S 可根據前述 Wilson K. J. 等人之程序，經由始於式 (XV) 化合物而製備。

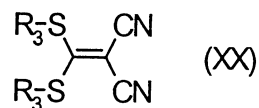
對應式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 $-COOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 或 $SO_2NR' R''$ ，以及 R_3 及 X 定義如前也可經由使用前文 Wilson K. J. 等人所述之類似程序而製備。

式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 $-COOtBu$ 可方便地經由對應式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 $-COOMe$ 經由使用業界已知之標準程序而方便地製備。

式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 $-COOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 或 $SO_2NR' R''$ ，以及 R_3 及 X 定義如前，可方便地經由式 (XIX) 化合物



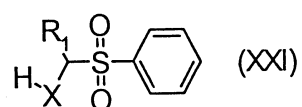
其中 R_1 及 X 定義如前與式 (XX) 化合物反應而製備



其中 R_3 定義如前。

後述反應可於鹼如三乙基胺、 N, N -二異丙基乙基胺、吡啶或氫化鈉存在下，於適當溶劑如甲苯、乙醚、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜或 N, N -二甲基甲醯胺，於約 10°C 至回流溫度經歷約 30 分鐘至約 96 小時時間進行。

又另一實施例中，式 (XVIII) 化合物其中 R_1 為 R' ，以及 R_3 及 X 定義如前可方便地經由式 (XXI) 化合物



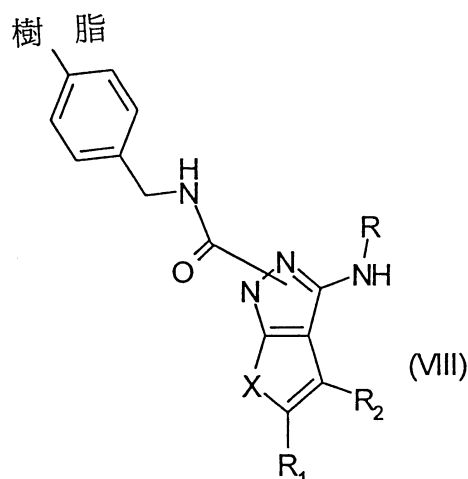
其中 R_1 為 R' 以及 X 定義如前，與如上定義之式 (XX) 化合物反應而製備。該反應可於鹼如三乙基胺、 N, N -二異丙基乙基胺、吡啶或氫化鈉存在下，於適當溶劑如甲苯、乙醚、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜或 N, N -二甲基甲醯胺，於約 10°C 至回流溫度經歷約 30 分鐘至約 96 小時時間進行；以及隨後經由使用鋅粉於乙酸、或鎂粉於甲醇於約 10°C 至 60°C 溫度經歷約 30 分鐘至約 96 小時時間處理結果所得之化合物。

最後由全部前文說明，熟諳技藝人士顯然易知本發明式 (I) 化合物也可經由以組合方式進行前述反應而製備。

舉例言之，如前述製備之式 (VII) 化合物支載於樹脂粒

子，與多種式(IX)至式(XVI)化合物反應，根據組合化學方法獲得數千種不同的式(VIII)化合物。後述衍生物隨後可方便地轉成本發明式(I)衍生物。

因此，本發明之又一目的為一種組合化學存庫包含複數個式(VIII)成員



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、雜環基、芳基或芳基- C_1-C_6 烷基；

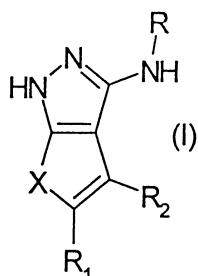
R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

較佳前述樹脂為聚苯乙烯樹脂，特別為異氰酸甲酯聚苯乙烯樹脂。

然後該樹脂根據習知方法加工裂解，因而獲得複數種式

(I) 化合物。

因此，本發明之又一目的為一種組合化學存庫包含兩種或多種式(I)衍生物



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、雜環基、芳基或芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

由全部前文說明，熟諳技藝人士顯然易知一旦如此製備妥式(I)化合物存庫，例如數百種成員組成之存庫，則該存庫較佳用於如前文報告篩選指定激酶。

有關化合物存庫及其用作為生物活性篩選工具之用途可參考 J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382；及 Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226。

【實施方式】

藥理學

式(I)化合物具有蛋白質激酶抑制活性，因此可用於約束腫瘤細胞之增生失調。

特別作為週期素依賴型激酶(cdk)抑制劑具有活性，也可作為其它蛋白質激酶抑制劑，例如不同的同質異形體之蛋白質激酶C、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、奧羅拉1、奧羅拉2、Bub-1、PLK、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、IGF-R、VEGF-R、PI3K、威爾(weel)激酶、Src、Abl、Akt、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek，如此可有效用於治療其它蛋白質激酶之相關疾病。

於治療上，式(I)化合物可用於治療多種腫瘤，例如前文報告之腫瘤，以及治療其它細胞增生病症如乾癬、動脈粥狀硬化關聯之血管平滑肌增生及術後血管狹窄及血管再狹窄，以及用於治療阿茲海默氏病。

推定 cdk/週期素抑制劑之抑制活性以及選用之化合物之強度係基於使用 SPA 技術(亞莫森法馬西亞生技公司(Amersham Pharmacia Biotech))之檢定分析方法測定。

該檢定分析包含藉激酶將經過放射性標記之磷酸根部分轉移至生物素酶基質。結果所得 ^{33}P 標記之生物素化產物結合至經過鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒(生物素容量 130 微微莫耳/毫克)於閃爍計數器測量及發光。

cdk2/週期素 A 活性抑制檢定分析

激酶反應：4 μM 室內生物素化組織腺 H1(西格馬(Sigma) # H-5505)酶基質、10 μM ATP(0.1 微 Ci ^{33}P -ATP)、1.1 nM

週期素 A/CDK2 錯合物，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 毫克/毫升 BSA) 添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 60 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μM 冷 ATP、0.1% 崔頓 (Triton) X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板 (OPTIPLATE) 含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克 (Packard) 頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC₅₀ 之測定：抑制劑係於 0.0015 至 10 μM 之不同濃度試驗。實驗資料係使用 4 參數邏輯方程式藉電腦程式 GraphPad Prism 分析：

$$y = \text{底} + (\text{頂} - \text{底}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) * \text{斜率}))}$$

此處 x 為抑制劑濃度之對數，y 為反應；y 始於底部，以 S 字形升高至頂部。

K_i 計算：

實驗方法：反應係於緩衝液 (10 mM Tris, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.2 毫克/毫升 BSA, 7.5 mM DTT) 含 3.7 nM 酶，組織腺及 ATP (冷 ATP/經標記之 ATP 之恆定比值 = 1/3000) 進行。反應係使用 EDTA 停止，基質捕捉於磷膜 (多重螢幕 (Multiscreen) 96 孔板，得自米利坡 (Millipore) 公司)。經徹底洗滌後，多重螢幕孔板於頂計數器上讀取。對各 ATP 及組織腺濃度測量對照濃度 (時間為 0)。

實驗設計：反應速度係於 4 種 ATP、酶基質 (組織腺) 及

抑制劑濃度測定。設計 80 點濃度矩陣環繞個別 ATP K_m 值及酶基質 K_m 值，以及抑制劑 IC_{50} 值 (0.3、1、3、9 倍 K_m 或 IC_{50} 值)。無抑制劑存在下以及於不同 ATP 濃度及酶基質濃度進行初步時程實驗，允許對 K_i 測定實驗於反應之線性範圍選擇單一終點時間 (10 分鐘)。

動態參數估值：動態參數係使用完整資料集合 (80 點) 使用 [方程式 1] (相對於 ATP 之競爭抑制劑，隨機機轉) 藉同時非線性最小平方回歸估計動態參數：

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + a \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Eq.1}]$$

此處 $A = [\text{ATP}]$ ， $B = [\text{酶基質}]$ ， $I = [\text{抑制劑}]$ ， V_m = 最大速度， K_a 、 K_b 、 K_i 分別為 ATP、酶基質及抑制劑之解離常數。 α 及 β 分別為酶基質與 ATP 結合以及酶基質與抑制劑結合間之協力因素。

此外，選用之化合物於與細胞周期有完全地相關之一組 ser/thre 激酶 (cdk2/週期素 E、cdk1/週期素 B1、cdk5/p25，cdk4/週期素 D1) 決定特徵，也決定對 MAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、奧羅拉-2 及 Cdc7 之特異性。

cdk2/週期素 E 活性之抑制檢定分析

激酶反應：10 μM 室內生物素化組織腺 H1 (西格馬 (Sigma) # H-5505) 酶基質、30 μM ATP (0.3 微 Ci $P^{33}\gamma$ -ATP)、4 奈克 GST-週期素 E/CDK2 錯合物，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5， MgCl_2 10 mM，DTT 7.5 mM + 0.2 毫克/毫升 BSA) 添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室

溫培養 60 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μ M 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC50 之測定：參見上文。

cdk1/週期素 B1 活性之抑制檢定分析

激酶反應：4 μ M 室內生物素化組織腺 H1(西格馬(Sigma) # H-5505)酶基質、20 μ M ATP(0.2 微 Ci $P^{33}\gamma$ -ATP)、3 奈克週期素 B/CDK1 錯合物，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 毫克/毫升 BSA)添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 20 分鐘後，反應藉含 1 毫克 SPA 珠粒之 100 微升 PBS + 32 mM EDTA + 0.1% 崔頓 X-100 + 500 μ M ATP 終止。然後 110 微升容積移至光板上。經 20 分鐘培養捕捉酶基質後，添加 100 微升 5M CsCl，允許珠粒成層至光板頂上，於頂計數儀計數放射性前放置 4 小時。

IC50 之測定：參見上文。

cdk5/p25 活性之抑制檢定分析

cdk5/p25 活性之檢定分析係根據如下方案進行。

激酶反應：10 μ M 室內生物素化組織腺 H1(西格馬 # H-5505)酶基質、30 μ M ATP(0.3 微 Ci $P^{33}\gamma$ -ATP)、15 奈克 CDK5/p25 錯合物，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (TRIS

HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 毫克 / 毫升 BSA) 添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 35 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μ M 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克 / 毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC₅₀ 之測定：參見上文。

cdk4/週期素 D1 活性之抑制檢定分析

激酶反應：0.4 μ M 小鼠 GST-Rb(769-921)(#sc-4112 得自聖塔克魯茲(Santa Cruz))酶基質，10 μ M ATP(0.5 微 Ci P³³ γ -ATP)、100 奈克由桿病毒表現之 GST-cdk4/GST-週期素 D1，適當濃度抑制劑於終容積 50 微升緩衝液(TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT + 0.2 毫克 / 毫升 BSA) 添加至 96 孔 U 字形底孔板之各孔。於 37°C 培養 40 分鐘後，藉 20 微升 EDTA 終止反應。

捕捉：由各孔移出 60 微升至多螢幕板上，讓酶基質結合至磷酸纖維素過濾膜。然後孔板使用 150 微升 / 孔不含 Ca⁺⁺ / Mg⁺⁺ 之 PBS 洗 3 次，藉多螢幕過濾系統過濾。

偵測：讓過濾膜於 37°C 乾燥，然後加入 100 微升 / 孔閃爍劑，於頂計數儀計算放射性而偵測經過 ³³P 標記之 Rb 片段。

IC₅₀ 之測定：參見上文。

MAPK 活性之抑制檢定分析

激酶反應：10 μ M 室內生物素化組織腺 H1(西格馬 # M-1891) 酶基質、15 μ M ATP(0.15 微 Ci $P^{33}\gamma$ -ATP)、30 奈克 GST-MAPK(優士塔特(Upstate)生技公司 # 14-173)，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液(TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 毫克/毫升 BSA)添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 35 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μ M 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC50 之測定：參見上文。

PKA 活性之抑制檢定分析

激酶反應：10 μ M 室內生物素化組織腺 H1(西格馬 # H-5505) 酶基質、10 μ M ATP(0.2 微 M $P^{33}\gamma$ -ATP)、0.45 U PKA(西格馬公司 # 2645)，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液(TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 毫克/毫升 BSA)添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 90 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μ M 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光

板 2 分鐘。

IC₅₀ 之測定：參見上文。

EGFR 活性之抑制檢定分析

激酶反應：10 μ M 室內生物素化 MBP(西格馬 # M-1891) 酶基質、2 μ M ATP(0.04 微 Ci $P^{33}\gamma$ -ATP)、36 奈克由昆蟲細胞表現之 GST-EGFR，抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (Hepes 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3 μ M + 0.2 毫克/毫升 BSA) 添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 20 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μ M 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC₅₀ 之測定：參見上文。

IGF1-R 活性之抑制檢定分析

IGF1-R 活性之抑制檢定分析係根據如下方案進行。

酶活化：實驗開始前，IGF1-R 必須藉自動磷酸化活化。恰於檢定分析前，濃縮酶溶液(694 nM)於 28°C 於 100 μ M ATP 存在下培養半小時，然後於所示緩衝液調整至工作稀釋濃度。

激酶反應：10 μ M 生物素化 IRS1 胜肽 (PRIMM) 酶基質、0-20 μ M 抑制劑、6 μ M ATP、1 微 Ci ^{33}P -ATP 及 6 奈克 GST-IGF1-R(與冷 60 μ M 冷 ATP 於室溫前培養 30 分鐘)於

終容積 30 微升緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 3 μM NaVO_3) 添加至 96 孔 U 字形底之各孔。於室溫培養 35 分鐘後，藉加入 100 微升 PBS 緩衝液終止反應，PBS 緩衝液含有 32 mM EDTA、500 μM 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒。培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl 。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

奧羅拉-2 活性之抑制檢定分析

激酶反應：8 μM 生物素化胜肽 (4 次重複 LRRWSLG)，10 μM ATP (0.5 微 Ci $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$)、7.5 奈克奧羅拉 2、抑制劑於終容積 30 微升緩衝液 (HEPES 50 mM pH 7.0, MgCl_2 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 毫克/毫升 BSA, 3 μM 正鈳酸鹽) 添加至 96 孔 U 字形底孔板之各孔。於室溫培育 60 分鐘後，中止反應，藉加入 100 微升珠粒懸浮液捕捉生物素化胜肽。

分層：100 微升 CsCl 5M 添加至各孔，放置 4 小時，隨後於頂計數儀計算放射性。

IC50 之測定：參見上文。

Cdc7/dbf4 活性之抑制檢定分析

Cdc7/dbf4 活性之抑制檢定分析係根據如下方案進行。

生物素 MCM2 酶基質於 ATP 存在下，以 $\gamma^{33}\text{-ATP}$ 追蹤，藉 Cdc7/Dbf4 錯合物轉移磷酸化。然後磷酸化後之生物素-MCM2 酶基質藉經鏈絲菌抗生物素塗覆之 SPA 珠粒捕捉，藉 β 計數評估磷酸化程度。

Cdc7/dbf4 活性之抑制檢定分析係於 96 孔板根據如下方案進行。

孔板之各孔內之加入：

- 10 微升酶基質(生物素化 MCM2, 6 μ M 終濃度)
- 10 微升酶(Cdc7/Dbf4, 17.9 nM 終濃度)
- 10 微升試驗化合物(於 nM 至 μ M 範圍 12 種遞增濃度來獲得劑量-反應曲線)
- 10 微升冷 ATP(2 μ M 終濃度)及放射性 ATP(與冷 ATP 為 1/5000 莫耳比)之混合物隨後用來開始反應，讓反應於 37°C 進行。

酶基質、酶及 ATP 於 50 mM HEPES pH 7.9 稀釋，後者含有 15 mM $MgCl_2$ 、2 mM DTT、3 μ M $NaVO_3$ 、2 mM 甘油基磷酸酯及 0.2 毫克/毫升 BSA。試驗化合物溶劑也含有 10% DMSO。

培養 60 分鐘後，經由於各孔加入 100 微升 PBS pH 7.4 而中止反應，PBS 含有 50 mM EDTA、1 mM 冷 ATP、0.1% 崔頓 X100 及 10 毫克/毫升經鏈絲菌抗生物塗覆之 SPA 珠粒。

培養 20 分鐘後，取出 110 微升懸浮液，移至 96 孔光板含 100 微升 5M CsCl。經 4 小時後，於派克頂計數放射性讀取器讀取光板 2 分鐘。

IC50 之測定：參見上文。

有鑑於前述生物活性，本發明化合物可用於治療，例如限制腫瘤細胞之不受調節增生。特別，本發明之二環吡唑類可用於治療多種癌症，該等癌症包括(但非限制性)數種

器官、組織及腺體之癌瘤例如膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、包括小細胞肺癌、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、攝護腺癌及皮膚，包括鱗狀細胞癌；淋巴細胞系之造血系統腫瘤，包括白血病、急性淋巴球性白血病、急性母細胞性白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、髮狀細胞淋巴瘤及柏杰氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)；骨髓細胞系之造血系統腫瘤包括急性及慢性骨髓原性白血病、骨髓成形不良症候群及前骨髓細胞性白血病；間葉來源之腫瘤包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；中樞神經系統及周邊神經系統腫瘤，包括星狀細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠細胞瘤及許旺氏腫瘤(schwannomas)；其它腫瘤包括黑素瘤、精細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、色素沉著性乾皮病、角化黃瘤、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤。因PKs於細胞增生調節上分演關鍵角色，故本發明之二環吡唑類也可用於治療多種增生病症例如良性攝護腺肥大、家族性腺瘤病、息肉、神經纖維瘤病、乾癬、動脈粥狀硬化相關之血管平滑肌增生、肺纖維硬化、關節炎、腎絲球體腎炎以及術後血管狹窄及血管再狹窄。本發明化合物可用於治療阿茲海默氏病，由cdk5涉及tau蛋白質之磷酸化現象可證實(J. Biochem., 117, 741-749, 1995)。本發明化合物作為細胞凋亡調節劑，也可用於治療癌症、病毒性感染、預防HIV感染個體出現愛滋病、自體免疫病及神經退化病症。本發明化合物可用於抑制腫瘤血管新生及腫瘤轉移。

本發明化合物適合藉尋常途徑投予哺乳類如人類。投藥劑量係依據病人年齡、體重、情況及投藥途徑決定。

口服投予本發明化合物例如 N-苄基-3-{[4-(4-乙基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噁吩并[3,2-c]吡唑-5-羧醯胺之適當劑量為每劑約 5 毫克至約 500 毫克，每日 1 至 5 次。

本發明化合物可以多種劑型投藥，例如口服係呈錠劑、膠囊劑、糖衣錠或膜衣錠、液態溶液劑或懸浮液劑劑型；直腸投藥呈栓劑劑型；腸道外投藥如肌肉、靜脈或鞘內及/或脊內注射或輸注；或經皮投藥。

此外，本發明化合物可呈單劑投藥，或另外呈組合治療方法投藥，該方法包含其它抗癌治療例如放射線治療或化學治療組合細胞抑制劑或細胞毒劑、抗生素劑、烷化劑、抗代謝劑、激素劑、免疫劑、干擾素類型製劑、環氧合酶抑制劑（例如 COX-2 抑制劑，特別色雷克西（celecoxib）、洛菲克西（rofecoxib）、佩瑞克西（parecoxib）及瓦德克西（valdecoxib））、金屬基質蛋白酶抑制劑端粒酶抑制劑，酪胺激酶抑制劑、抗生長因子受體劑、抗 HER 劑、抗 EGFR 劑、抗血管新生劑、法尼基（farnesyl）轉移抑制劑、ras-raf 信號轉導路徑抑制劑、細胞週期抑制劑、其它 cdks 抑制劑、微管素結合劑、拓撲異構酶 I 抑制劑、拓撲異構酶 II 抑制劑等。

調配於固定劑時，此種組合產物採用本發明化合物於前述劑量範圍，及其它醫藥活性劑於核准劑量範圍。

式(I)化合物於組合調配不當時，可與已知抗癌劑循序使用。

因此本發明也提供一種治療患有因蛋白質激酶活性改變(失調)所引起及/或關聯的疾病之哺乳類包括人類之方法，包含對有需要之哺乳類投予治療有效量之式(I)二環吡唑化合物或其醫藥上可接受之鹽，同時進行同時、分開或循序抗癌治療。

本發明之又一目的為使用式(I)或其醫藥上可接受之鹽用於接受同時、分開或循序抗癌治療病人，用於治療因蛋白質激酶活性改變引起的及/或關聯的疾病之藥物之用途。

本發明也包括醫藥組成物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組合醫藥上可接受之賦形劑，該賦形劑可為載劑或稀釋劑。

含有本發明化合物之醫藥組成物通常係遵照習知方法製備，且係以醫藥上可接受之形式投藥。

例如固體口服劑型連同活性化合物含有稀釋劑如乳糖、葡萄糖、糖精、蔗糖、纖維素、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；潤滑劑如矽氧、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣及/或聚乙二醇類；黏結劑如澱粉、阿拉伯膠、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素或聚乙炔基吡咯啉酮；崩散劑如澱粉、藻蛋白酸、藻蛋白酸鹽或乙醇酸澱粉鈉；發泡混合物；染料；甜味劑；濕潤劑如卵磷脂、聚山梨酸鹽、月桂基硫酸鹽；以及通常為用於醫藥調配劑之無毒藥理上可接受之物質。醫藥製劑可以習知方式例如經由混合、造粒、打錠、

包糖衣或包膜衣等處理製造。

口服投藥用之液態分散液可為例如糖漿劑、乳液劑及懸浮液劑。

糖漿劑例如含有糖精或蔗糖與甘油及/或甘露糖醇及/或山梨糖醇作為載劑。

懸浮液劑及乳液劑例如含有天然樹膠、瓊脂、藻蛋白酸鈉、果膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素或聚乙烯醇作為載劑。

肌肉注射用之懸浮液劑或溶液劑連同活性化合物，含有一種醫藥上可接受之載劑如無菌水、橄欖油、油酸乙酯、二醇類如丙二醇以及若有所需適量力度卡因(lidocaine)鹽酸鹽。靜脈注射或輸注用之溶液劑含有例如無菌水作為載劑，或較佳靜脈注射用溶液劑係呈無菌水性等張食鹽水溶液劑型，或含有丙二醇作為載劑。

栓劑連同活性化合物，含有醫藥上可接受之載劑如可可脂、聚乙二醇、聚氧伸乙基聚山梨糖醇脂肪酸酯界面活性劑或卵磷脂。

下列實施例於此處意圖舉例說明本發明而非限制性。

合成例

下列 HPLC 方法用於分析如下合成例界定之化合物。用於此處「Rt」一詞表示化合物使用之規定 HPLC 方法之滯留時間。

方法 A

HPLC/MS 係於瓦特氏(Waters)X 特拉(Terra) RP 18 (4.6

× 50 毫米，3.5 微米)管柱，使用裝配有 996 瓦特氏 PDA 偵測器之瓦特氏 2790 HPLC 系統，以及裝配有電噴霧 (ESI) 離子來源之麥克羅梅斯 (Micromass) 型號 ZQ 單一四極質譜儀進行。動相 A 為乙酸銨 5 mM 緩衝液 (pH 5.5 含乙酸/乙腈 95:5) 及動相 B 為水/乙腈 (5:95)。梯度為 10 至 90% B 經歷 8 分鐘，維持於 90% B 經歷 2 分鐘。UV 偵測係於 220 奈米及 254 奈米。流速 1 毫升/分鐘。注入容積 10 微升。全掃描，質量範圍 100 至 800 amu。毛細電壓 2.5 千伏特；來源溫度 120℃；錐 10 伏特。滯留時間 (HPLC r. t.) 係以於 220 奈米或 254 奈米之分鐘表示。質量係以 m/z 比表示。

方法 B

HPLC/MS 係於海卜西 (Hypersil) C18 BDS (2 × 50 毫米，5 微米) 管柱，使用裝配有聚合物實驗室 PL1000 氣化光散射偵測器之惠普 1312A HPLC 系統以及裝配有電噴霧 (ESI) 離子來源之麥克羅梅斯 ZMD 質譜儀進行。動相 A 為三氟乙酸水溶液 (0.1% v/v)，動相 B 為三氟乙酸乙腈溶液 (0.1% v/v)。梯度由 0 至 95% B 為 1.8 分鐘，維持於 95% B 經歷 0.3 分鐘。流速 1 毫升/分鐘。注入容積 3 微升。全掃描，質量於 150 至 800 amu 之範圍。來源溫度 140℃；錐為 25 伏特。滯留時間 (HPLC r. t.) 以分鐘表示。質量以 m/z 比表示。

實施例 1

4-氟基-5-(甲硫基)噻吩-2-羧酸

水性氫氧化鈉 (20% w/w 溶液，9 毫升) 添加至 4-氟基

-5-(甲硫基)噻吩-2-羧酸乙酯(10克, 44毫莫耳)於 5℃ 之 1,4-二氧己烷(100毫升)之溶液。

於室溫攪拌 4 小時後, 加水(500 毫升)至反應混合物, 藉加入 2N 水性鹽酸將 pH 調整至約 pH 2.5。白色固體藉過濾分離, 以水洗滌, 及真空脫水, 獲得 8.5 克標題化合物。

層析方法 A, Rf 2.4; $[M+H]^+ 200$ 。

實施例 2

4-氟基-5-(甲硫基)噻吩-2-羧酸第三丁酯

4-氟基-5-(甲硫基)噻吩-2-羧酸(2.0 克, 10 毫莫耳), 苄基三甲基氯化銨(2.25 克, 10 毫莫耳), 第三丁基溴(54 毫升, 480 毫莫耳)及無水碳酸鉀(36 克, 260 毫莫耳)於二甲基乙醯胺(100 毫升)之混合物於 60℃ 攪拌 6 小時。

冷卻後, 混合物以乙酸乙酯(400 毫升)稀釋及以水洗滌。

有機層經脫水及於減壓下蒸發獲得殘餘物, 殘餘物藉層析術(洗提劑乙酸乙酯/正己烷 3:1)純化, 獲得 1.5 克標題化合物。

層析方法 A, Rf 7.4; $[M+H]^+ 256$ 。

實施例 3

4-氟基-5-(甲磺基)噻吩-2-羧酸第三丁酯

4-氟基-5-(甲硫基)噻吩-2-羧酸第三丁酯(1.4 克, 5.5 毫莫耳)及奧松(14.4 克, 21.5 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(100 毫升)之混合物於室溫攪拌 16 小時。然後反應混合物倒入冰/水(400 毫升), 以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水及蒸發, 獲得 1.5 克標題化合物。

層析方法 A， R_f 6.2； $[M+H]^+288$ 。

實施例 4

4-氟基-5-胼基噻吩-2-羧酸第三丁酯

4-氟基-5-(甲基磺醯基)噻吩-2-羧酸第三丁酯(2.0 克，7.0 毫莫耳)及胼水合物(1.7 毫升)於甲醇(30 毫升)之混合物於 60°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋，以水洗滌。有機層經分離，以無水硫酸鈉脫水及蒸發。藉層析術(正己烷/乙酸乙酯 3:2)純化，獲得 1 克標題化合物。

層析方法 A， R_f 5.6； $[M+H]^+240$ 。

實施例 5

3-胺基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸第三丁酯

4-氟基-5-胼基噻吩-2-羧酸第三丁酯(1.0 克，4.2 毫莫耳)及鹽酸(0.7 毫升 37%溶液)於甲醇(15 毫升)之混合物於室溫攪拌 14 小時。反應混合物以乙酸乙酯(50 毫升)稀釋，以碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經分離，以無水硫酸鈉脫水及蒸發獲得 0.9 克標題化合物。

層析方法 A， R_f 4.5； $[M+H]^+240$ 。

實施例 6

經由如先前各實施例處理，以及經由始於任何適當起始物料，根據本發明之方法目的，可獲得下列式(I)化合物：

1. N-苄基-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；
2. N-乙基-3-{[4-(4-乙基哌咍-1-基)苯甲醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

3. 3-{[4-(4-乙基哌咍-1-基)苯甲醯基]胺基}-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

4. N-苄基-3-{[4-(4-乙基哌咍-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

5. N-{5-[(4-甲基哌咍-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

6. N-[5-(嗎咍-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

7. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(2-嗎咍-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

8. 3-(苯甲醯基胺基)-N-苄基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

9. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(2-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

10. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(4-氟基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

11. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(4-氟苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

12. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(4-氟苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

13. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

14. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

15. 3-(苯甲醯基胺基)-N-(第三丁基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

16. 3-(苯甲醯基胺基)-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

17. 3-(苯甲醯基胺基)-N-乙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

18. 2-氟-N-{5-[(4-甲基哌咍-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

19. 2-氟-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

20. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

21. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

22. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

23. N-(4-氟基苯基)-3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

24. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

25. N-(4-氟基苯基)-3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

26. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

27. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

28. N-(第三丁基)-3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

29. 3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

30. N-乙基-3-[(2-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

31. 2-氯-N-{5-[(4-甲基哌咻-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

32. 2-氯-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

33. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

34. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

35. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

36. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

37. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

38. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氯苯基)-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

39. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

40. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

41. N-(第三丁基)-3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

42. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

43. 3-[(2-氯苯甲醯基)胺基]-N-乙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

44. 2-甲氧基-N-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

45. 2-甲氧基-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

46. 3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

47. 3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

48. 3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

49. N-(4-氟苯基)-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

50. N-(4-氟苯基)-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

51. N-(4-氯苯基)-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

52. 3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

53. 3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

54. N-(第三丁基)-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

55. N-異丙基-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

56. N-乙基-3-[(2-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,

3-c]吡唑-5-羧醯胺；

57. 2-甲基-N-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

58. 2-甲基-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡

唑-3-基]苄醯胺；

59. 3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

60. 3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

61. 3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

62. N-(4-氯基苯基)-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

63. N-(4-氟苯基)-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

64. N-(4-氯苯基)-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

65. N-(4-甲氧基苯基)-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

66. 3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

67. N-(第三丁基)-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

68. N-異丙基-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

69. N-乙基-3-[(2-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

70. 3-甲基-N-{5-[(4-甲基哌咻-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

71. 3-甲基-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

72. 3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

73. 3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

74. 3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

75. N-(4-氟苯基)-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

76. N-(4-氟苯基)-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩

并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

77. N-(4-氯苯基)-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

78. N-(4-甲氧基苯基)-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

79. 3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

80. N-(第三丁基)-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩

并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

81. N-異丙基-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,

3-c]吡唑-5-羧醯胺；

82. N-乙基-3-[(3-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

83. 4-氟-N-{5-[(4-甲基哌咍-1-基)羰基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

84. 4-氟-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡

-3-基]苄醯胺；

85. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

86. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]

吡唑-5-羧醯胺；

87. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

88. N-(4-氟苯基)-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

89. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

90. N-(4-氟苯基)-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

91. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

92. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

93. N-(第三丁基)-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

94. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

95. N-乙基-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

96. 4-氯-N-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苯醯胺；

97. 4-氯-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基]苯醯胺；

98. 3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

99. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

100. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

101. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氯基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

102. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

103. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-氯基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

104. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

105. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

106. N-(第三丁基)-3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

107. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-異丙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

108. 3-[(4-氯苯甲醯基)胺基]-N-乙基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

109. 4-甲氧基-N-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

110. 4-甲氧基-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]

吡唑-3-基]苯醯胺；

111. 3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

112. 3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

113. 3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

114. N-(4-氟苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

115. N-(4-氟苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

116. N-(4-氯苯基)-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

117. 3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

118. 3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

119. N-(第三丁基)-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

120. N-異丙基-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

121. N-乙基-3-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

122. 4-第三丁基-N-{5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-3-基}苄醯胺；

123. 4-第三丁基-N-[5-(嗎啉-4-基羰基)-1H-噻吩并
[2,3-c]吡唑-3-基]苄醯胺；

124. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(2-嗎啉-4-基乙
基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

125. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-苯基-1H-噻吩并
[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

126. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苯
基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

127. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟基苯
基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

128. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(4-氟苯基)-1H-
噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

129. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(4-氯苯基)-1H-
噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

130. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲氧基苯
基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

131. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苯
基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

132. N-(第三丁基)-3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-1H-
噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

133. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-異丙基-1H-噻吩
并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

134. 3-[(4-第三丁基苯甲醯基)胺基]-N-乙基-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

135. 4-甲基-N-{5-[(4-甲基哌咻-1-基)羰基]-1H-噻吩并
[2, 3-c] 吡唑-3-基} 苄醯胺；

136. 4-甲基-N-[5-(嗎咻-4-基羰基)-1H-噻吩并[2, 3-c]
吡唑-3-基] 苄醯胺；

137. 3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-N-(2-嗎咻-4-基乙基)-
1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

138. 3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-N-苄基-1H-噻吩并
[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

139. 3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-N-(2-甲基苄基)-1H-噻
吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

140. N-(4-氟基苄基)-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-噻
吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

141. N-(4-氟苄基)-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-噻吩
并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

142. N-(4-氯苄基)-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-噻吩
并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

143. N-(4-甲氧基苄基)-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-
噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

144. 3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-N-(4-甲基苄基)-1H-噻
吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

145. N-(第三丁基)-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-噻吩
并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

146. N-異丙基-3-[(4-甲基苄甲醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

147. N-乙基-3-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

148. 3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

149. N-(2-氟基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

150. 3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-氟基苯基)-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

151. N-(2-氟基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

152. N-(2, 6-二氯基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

153. 3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

154. N-(2, 6-二乙基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

155. N-(3-氟基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

156. 3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-N-(3-氟基苯基)-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

157. N-(3-氯基苯基)-3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

158. 3-[(3-氟苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

159. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

160. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

161. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

162. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-氰基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

163. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

164. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

165. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2,6-二氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

166. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

167. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(2,6-二乙基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

168. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-氟基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

169. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

170. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-氯苯基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

171. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

172. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲基苯基)-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

173. 3-[(3-氯苯甲醯基)胺基]-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

174. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

175. N-(2-氟基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

176. N-(2-氟基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

177. N-(2-氯基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

178. N-(2, 6-二氯基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

179. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

180. N-(2, 6-二乙基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

181. N-(3-氟基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁吩并[2, 3-c]吡唑-5-羧醯胺；

182. N-(3-氟基苯基)-3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-1H-噁

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

183. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(3-氯苯基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

184. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲氧基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

185. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-(3-甲基苯基)-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

186. 3-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]-N-[4-(4-甲基哌吡

-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

187. N-(4-嗎啉-4-基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

188. N-(2-氟基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

189. N-(2-氟基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

190. N-(2-氯基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

191. N-(2,6-二氯基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩

并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

192. N-(2-甲氧基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩

并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

193. N-(2,6-二乙基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

194. N-(3-氟基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

195. N-(3-氟苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

196. N-(3-氯苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

197. N-(3-甲氧基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩

并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

198. N-(3-甲基苯基)-3-[(苯基乙醯基)胺基]-1H-噻吩并

[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

199. N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3-[(苯基乙醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

200. 3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

201. N-(2-氟基苯基)-3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

202. N-(2-氟基苯基)-3-{[(2-氟基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

203. N-(2-氯基苯基)-3-{[(2-氯基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

204. N-(2,6-二氯基苯基)-3-{[(2-氯基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

205. 3-{[(2-氯基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

206. N-(2,6-二乙基苯基)-3-{[(2-氯基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

207. N-(3-氟苯基)-3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

208. N-(3-氟苯基)-3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

209. N-(3-氟苯基)-3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

210. 3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

211. 3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

212. 3-{[(2-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

213. 3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

214. N-(2-氟苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

215. N-(2-氟苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

216. N-(2-氟苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

217. N-(2,6-二氟苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

218. N-(2-甲氧基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}

-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

219. N-(2,6-二乙基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

220. N-(3-氟基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

221. N-(3-氟基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

222. N-(3-氯基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

223. N-(3-甲氧基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

224. N-(3-甲基苯基)-3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

225. 3-{[(2-甲基苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

226. 3-{[(4-氟基苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

227. N-(2-氟基苯基)-3-{[(4-氟基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

228. N-(2-氯基苯基)-3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

229. N-(2-氯基苯基)-3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

230. N-(2,6-二氯基苯基)-3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

231. 3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

232. N-(2,6-二乙基苯基)-3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

233. N-(3-氟基苯基)-3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

234. N-(3-氟基苯基)-3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

235. N-(3-氯基苯基)-3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

236. 3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

237. 3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

238. 3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

239. 3-{[(4-氟苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

240. 3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-氯基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

241. 3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-氯基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

242. N-(2-氯基苯基)-3-{[(4-氯基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

243. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(2,6-二氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

244. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

245. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(2,6-二乙基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

246. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-氟基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

247. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

248. N-(3-氯苯基)-3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

249. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

250. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

251. 3-{[(4-氯苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

252. 3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

253. N-(2-氟基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

254. N-(2-氟基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

255. N-(2-氯苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

256. N-(2,6-二氯苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

257. N-(2-甲氧基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

258. N-(2,6-二乙基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]

胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

259. N-(3-氟基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}

-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

260. N-(3-氟基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

261. N-(3-氯基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

262. N-(3-甲氧基苯基)-3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

263. 3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

264. 3-{[(4-甲氧基苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌

吡-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

265. 3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-基苯

基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

266. N-(2-氟基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

267. N-(2-氟苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

268. N-(2-氯苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

269. N-(2,6-二氯苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

270. N-(2-甲氧基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

271. N-(2,6-二乙基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

272. N-(3-氟基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

273. N-(3-氯基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

274. N-(3-氯基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

275. N-(3-甲氧基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

276. N-(3-甲基苯基)-3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

277. 3-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

278. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(4-嗎啉-4-

基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

279. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

280. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

281. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

282. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2,6-二氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

283. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

284. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(2,6-二乙基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

285. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-氟苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

286. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

287. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-氯苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

288. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

289. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苯基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

290. 3-{[(4-第三丁基苯基)乙醯基]胺基}-N-[4-(4-甲基

哌 咭 -1-基) 苳 基]-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

291. N-苳 基 -3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

292. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(2-氯 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

293. N-(2-氯 苳 基)-3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

294. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(2-甲 氧 基 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

295. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(2-甲 基 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

296. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(3-氯 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

297. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(3-甲 氧 基 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

298. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(3-甲 基 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

299. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(4-氯 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

300. N-(4-氯 苳 基)-3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

301. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(4-甲 氧 基 苳 基)-1H-噻 吩 并 [2,3-c] 吡 啶 -5-羧 醯 胺 ；

302. 3-{ [(2-氯 苳 基) 乙 醯 基] 胺 基 }-N-(4-甲 基 苳 基)-1H-

噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

303. 3-{[(2-氯苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-氯苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

304. N-苄基-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

305. N-(2-氟苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

306. N-(2-氯苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

307. N-(2-甲氧基苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

308. 3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

309. N-(3-氟苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

310. N-(3-甲氧基苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

311. 3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

312. N-(4-氟苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

313. N-(4-氯苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

314. N-(4-甲氧基苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

315. 3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

316. N-(3-氯苄基)-3-{[(2-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

317. N-苄基-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

318. N-(2-氟苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

319. N-(2-氯苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

320. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

321. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

322. N-(3-氟苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

323. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

324. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

325. N-(4-氟苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

326. N-(4-氯苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

327. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

328. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

329. N-(3-氟苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

330. N-苄基-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

331. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-氟苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

332. N-(2-氟苄基)-3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

333. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

334. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

335. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-氟苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

336. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

337. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

338. 3-{[(3-氟苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-氟苄基)-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

339. N-(4-氯苄基)-3-{[(3-氯苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻

吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

340. 3-{[(3-氯苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲氧基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

341. 3-{[(3-氯苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

342. N-(3-氯苄基)-3-{[(3-氯苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

343. N-苄基-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

344. N-(2-氯苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

345. N-(2-氯苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

346. N-(2-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

347. 3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-N-(2-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

348. N-(3-氯苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

349. N-(3-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

350. 3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-N-(3-甲基苄基)

-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

351. N-(4-氟苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

352. N-(4-氯苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

353. N-(4-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

354. 3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

355. N-(3-氯苄基)-3-{[(3-甲氧基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

356. N-苄基-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

357. N-(2-氟苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

358. N-(2-氯苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

359. N-(2-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

360. N-(2-甲基苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

361. N-(3-氯苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

362. N-(3-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲基苄基)乙醯基]胺基}

-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

363. N-(3-甲基苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

364. N-(4-氟苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

365. N-(4-氯苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

366. N-(4-甲氧基苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

367. N-(4-甲基苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

368. N-(3-氯苄基)-3-{[(3-甲基苯基)乙醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

369. N-苄基-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

370. N-(2-氟苄基)-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

371. N-(2-氯苄基)-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

372. N-(2-甲氧基苄基)-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

373. N-(2-甲基苄基)-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

374. N-(3-氟苄基)-3-[(噻吩-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩

并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

375. N-(3-甲氧基苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

376. N-(3-甲基苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

377. N-(4-氟苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

378. N-(4-氯苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

379. N-(4-甲氧基苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

380. N-(4-甲基苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

381. N-(3-氯苄基)-3-[(噻吩-2-基羧基)胺基]-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

382. N-苄基-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

383. N-(2-氟苄基)-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

384. N-(2-氯苄基)-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

385. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(2-甲氧基苄基)-1H-噻吩并 [2, 3-c] 吡唑 -5-羧醯胺 ;

386. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(2-甲基苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

387. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(3-氟苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

388. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(3-甲氧基苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

389. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(3-甲基苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

390. N-(4-氟苄基)-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

391. N-(4-氯苄基)-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

392. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

393. 3-(異菸鹼醯基胺基)-N-(4-甲基苄基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

394. N-(3-氯苄基)-3-(異菸鹼醯基胺基)-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

395. N-苄基-3-[(1, 3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并

[2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

396. N-(2-氟苄基)-3-[(1, 3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-

噻吩并 [2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

397. N-(2-氯苄基)-3-[(1, 3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-

噻吩并 [2, 3-c] 吡唑-5-羧醯胺；

398. N-(2-甲氧基苄基)-3-[(1, 3-噻唑-2-基羰基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

399. N-(2-甲基苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

400. N-(3-氟苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

401. N-(3-甲氧基苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

402. N-(3-甲基苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

403. N-(4-氟苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

404. N-(4-氯苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

405. N-(4-甲氧基苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

406. N-(4-甲基苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

407. N-(3-氯苄基)-3-[(1,3-噻唑-2-基羰基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

408. N-苄基-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

409. N-(2-氟苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

410. N-(2-氯苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]

胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

411. N-(2-甲氧基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

412. N-(2-甲基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

413. N-(3-氟苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

414. N-(3-甲氧基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

415. N-(3-甲基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

416. N-(4-氟苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

417. N-(4-氯苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

418. N-(4-甲氧基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

419. N-(4-甲基苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

420. N-(3-氯苄基)-3-{[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

421. N-苄基-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

422. N-(2-氟苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

423. N-(2-氯苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

424. N-(2-甲氧基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

425. N-(2-甲基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

426. N-(3-氯苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

427. N-(3-甲氧基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

428. N-(3-甲基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

429. N-(4-氯苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

430. N-(4-氯苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

431. N-(4-甲氧基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

432. N-(4-甲基苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺基]-

1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺；

433. N-(3-氯苄基)-3-[(4-嗎啉-4-基苯甲醯基)胺

基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧醯胺。

伍、中文發明摘要：

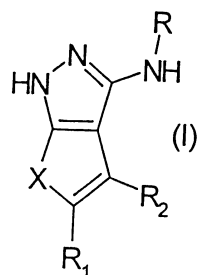
式(I)二環-吡唑化合物及其醫藥上可接受之鹽係如說明書之定義，其製備方法、包含複數種化合物之組合存庫及其醫藥組成物揭示於此處：本發明化合物可用於治療上作為蛋白質激酶抑制劑，例如用於治療癌症。

陸、英文發明摘要：

Bicyclo-pyrazole compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, as defined in the specification, processes for their preparation, combinatorial libraries comprising a plurality of them and pharmaceutical compositions thereof, are herewith disclosed: the compounds of the invention are useful, in therapy, as protein kinase inhibitors, for instance in the treatment of cancer.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)二環-吡唑化合物：



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、雜環基、芳基或芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S 或 O；R 為 $-\text{CONHR}'$ ； R_1 為 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異，且係選自氫或選擇性經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、芳基及芳基 C_1-C_6 烷基； R_2 為氫；或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S；R 為 $-\text{CONHR}'$ ； R_1 為 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異，且係選自氫或選擇性經取代之直鏈或

分支 C_1-C_6 烷基、芳基及芳基 C_1-C_6 烷基； R_2 為氫；或其醫藥上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係如實施例 6 之定義。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其為 3-胺基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸第三丁酯。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，係用作為藥物。

7. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造藥物，該藥物係用於治療患有因蛋白質激酶活性改變(失調)所引起及/或關聯之疾病病人。

8. 一種治療患有由蛋白質激酶活性改變(失調)所引起的及/或關聯的疾病之哺乳類包括人類之方法，該方法包含對有需要之哺乳類投予治療有效量之式 (I) 雙環吡唑化合物，或其醫藥上可接受之鹽且定義如申請專利範圍第 1 項。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該由蛋白質激酶活性改變所引起及/或關聯之疾病係選自癌症、細胞增生病症、阿茲海默氏病、病毒感染、自體免疫病及神經退化病症。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該癌症係選自癌瘤、鱗狀細胞癌、骨髓細胞系及淋巴細胞系之造血系統腫瘤、間葉來源之腫瘤、中樞神經系統及周邊神經系統腫

瘤、黑素瘤、精細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、色素沉著性乾皮病、角化黃瘤、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤組成的組群。

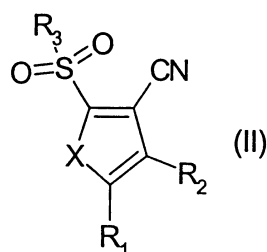
11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該細胞增生病症係選自良性攝護腺肥大、家族性腺瘤病、息肉、神經纖維瘤病、乾癬、動脈粥狀硬化相關之血管平滑肌增生、肺纖維硬化、關節炎、腎絲球體腎炎以及術後血管狹窄及血管再狹窄組成的組群。

12. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其提供腫瘤血管新生抑制以及腫瘤轉移抑制作用。

13. 一種如申請專利範圍第 1 項定義之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造藥物，該藥物用於接受同時、分開或循序抗癌治療病人，治療因蛋白質激酶活性改變及 / 或蛋白質激酶活性改變關聯之疾病。

14. 一種製備本發明之式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包含：

a) 式 (II) 化合物

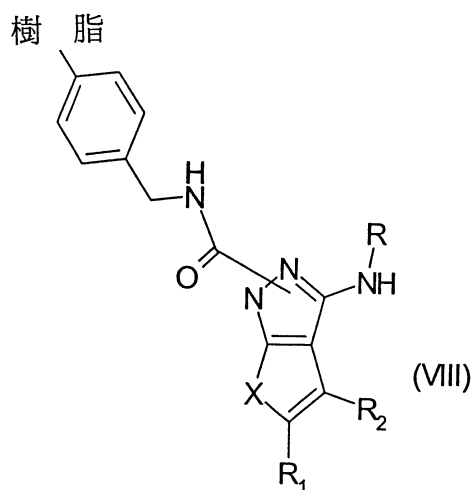


其中 R_1 、 R_2 及 X 定義如申請專利範圍第 1 項，以及 R_3 為低碳烷基與肼或肼鹽反應，因而獲得式 (I) 化合物，其中 R 為氫以及 R_1 、 R_2 及 X 定義如前；以及若有所需，

b) 將如此所得式 (I) 化合物轉成另一種式 (I) 化合物，其中

R 非為氫原子；及 / 或若有所需，將式 (I) 化合物轉成其醫藥上可接受之鹽，及 / 或將式 (I) 化合物之鹽轉成其自由態化合物。

15. 一種組合化學存庫，包含複數個式 (VIII) 成員



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

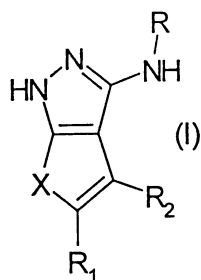
R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、雜環基、芳基或芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

16. 如申請專利範圍第 15 項之存庫，其中該樹脂為聚苯乙烯樹脂例如異氰酸甲酯聚苯乙烯樹脂。

17. 一種化合物之化學存庫，包含兩種或多種式 (I) 衍生

物



其中

X 為 NR' 、O、S、SO 或 SO_2 之基團；

R 及 R_1 各自為相同或相異，分別係選自氫或選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；其中 R' 及 R'' 各自為相同或相異且係分別選自氫或選擇性地進一步經取代之直鏈或分支 C_1-C_6 烷基、雜環基、芳基或芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R_2 為選擇性經取代之基團，其係選自 R' 、 $\text{CH}_2\text{OR}'$ 及 OR' ，其中 R' 定義如前；及其醫藥上可接受之鹽。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

