

發明專利說明書

(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：P312084P

※申請日期：P3-7-13

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

作為代謝作用調節物的熔凝芳基及雜芳基衍生物及其相關失調的預防方法及處理方式

FUSED-ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED HERETO

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商·亞瑞那製藥有限公司

Arena Pharmaceuticals, Inc

代表人：(中文/英文) 大衛·L·布萊特弗德 David L. Bradfute

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州 92121 聖地牙哥市蕾西脊大道 6166 號

6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, USA

國籍：(中文/英文) 美國 USA

三、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 羅伯特·M·瓊斯 Robert M. Jones
2. 葛雷米·山博 Graeme Semple
3. 易方祥 Yifeng Xiong
4. 永俊-辛 Young-Jun Shin
5. 亞伯特·S·雷恩 Albert S. Ren
6. 伊美達·卡德朗 Imelda Calderon
7. 碧翠絲·斐瑞凡堤 Beatriz Fioravanti
8. 今山·卡洛琳·喬伊 Jin Sun Karoline Choi

9. 卡雷頓·R·賽吉 Carleton R. Sage

國籍：(中文/英文)

1. 英國/UK 2. 英國/UK 3. 美國/USA
 4. 韓國/Korea 5. 中華人民共和國/PRC
 6. 巴西/Brazil 7. 巴西/Brazil 8. 美國/USA
 9. 美國/USA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年7月14日；60/487,443
 2. 美國；2003年10月10日；60/510,644

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

9. 卡雷頓·R·賽吉 Carleton R. Sage

國籍：(中文/英文)

1. 英國/UK 2. 英國/UK 3. 美國/USA
 4. 韓國/Korea 5. 中華人民共和國/PRC
 6. 巴西/Brazil 7. 巴西/Brazil 8. 美國/USA
 9. 美國/USA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年7月14日；60/487,443
 2. 美國；2003年10月10日；60/510,644

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為關於葡萄糖代謝作用之調節物的某熔凝芳香族脲基及雜芳香族脲基衍生物。因此，本發明的化合物可用於代謝疾病及併發症的預防方法或處理方式，比如糖尿病及肥胖。

【先前技術】

糖尿病使超過一億的世界人口因此嚴重疾病而感到苦惱。在美國，有超過 12 百萬的糖尿病患者，且每年有 600,000 位新患者診斷。

糖尿病為一群由異常葡萄糖穩定性導致高血糖為特徵的診斷項疾病。糖尿病有許多類型，但一般有二個主要類型，分別為第一型(也稱為胰島素依賴型糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus 或 IDDM) 及第二型(也稱為非胰島素依賴型糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus 或 NIDDM)。

不同類型糖尿病的病因並不相同;無論如何，每一種糖尿病一般有二種情況:肝臟過度產生葡萄糖，以及少數或沒有辦法將血液的葡萄糖移入細胞，此處成為身體的主要燃料。

沒有糖尿病的人依賴胰島素、胰臟產生的賀爾蒙將葡萄糖自血液移入身體細胞。無論如何，有糖尿病的人不是不製造胰島素，不然就是無法有效使用產生的胰島素;無論如何，他們無法始葡萄糖移入本身細胞。累積於血液中的葡萄糖而產生一狀況乃稱為高血糖症，且超過時間則會引起嚴重的健康問題。

糖尿病為具有相關代謝、血管及神經病發生成分的徵候群。代謝徵候群(一般特徵為高血糖症)包含醣類的變化、由缺少或顯著減少胰島素分泌物引起的蛋白代謝作用與/或者無效的胰島素行為。血管症候群由血管中的反常情況組成，此導致心血管、視網膜及腎臟併發症。在週邊及自律神經系統中的反常情況也為部分糖尿病徵候群。

有 IDDM 的人(計算約有 5%至 10%的糖尿病)不產生胰島素，且因此必須注入胰島素使他們血液葡萄糖達到正常。IDDM 的特徵為低或無法查覺的內生胰島素製造標準，此由胰臟的胰島素產生 β 細胞

破壞所引起，此特徵大部分可迅速區別 IDDM 及 NIDDM。一旦名為青少年型糖尿病，則不分老少都會受 IDDM 襲擊。

大約 90 至 95% 的糖尿病人為第二型(或 NIDDM)。NIDDM 問題產生胰島素，但身體中的細胞為胰島素抗性：細胞無法適當反應賀爾蒙，因此葡萄糖累積於本身血液中。NIDDM 的特徵為在內生胰島素製造及胰島素需求之間的相對不等，此導致高血液葡萄糖標準。與 IDDM 對照下，總是有一些內生胰島素在 NIDDM 產生；許多 NIDDM 患者具有標準或甚至更高的血液胰島素標準，同時其他 NIDDM 患者具有不充分的胰島素製造(Rotwein, R.等人 N. Engl. J. Med. 308, 65-71(1983))。大部分診斷為 NIDDM 的人年紀為 30 歲或更大，且所有二分之一的新病症年紀為 55 歲或更大。將白人及亞洲人做一比較，NIDDM 更一般在本土美國人、非洲-美國人、拉丁美洲及西班牙人之間。另外，徵候可為不知不覺惡化，或甚至臨床不顯著，使診斷產生困難。

NIDDM 的主要病源病害剩下則難以捉摸。許多建議週邊組織的主要胰島素抗性為最初結果。遺傳因子流行病學研究證實此概說。同樣地，依 NIDDM 中的最初缺點，已談論到胰島素分泌物異常。二個現象為可能疾病過程的重要貢獻者，(Rimoin, D. L.等人 Emery 及 Rimoin 的原理及醫學基因第三版的實行 1: 1401-1402(1996 年))。

許多 NIDDM 的人為長期坐著的生活方式及極胖；他們秤重超過本身高度及體格。再者，肥胖特徵為高胰島素血症(hyperinsulinemia)及胰島素抗性、享有 NIDDM 特性、高血壓症及動脈硬化。

在工業化社會中，肥胖及糖尿病為大部分一般人類健康問題之間。在工業化國家，第三人口至少有 20% 過重。在美國，極肥者的百分比在 1970 末期增加 25%，到最近 1990 年增加到 33%。肥胖為 NIDDM 其中一項最重要的危險因素。但一般而言，對他/她身高及體格考慮極肥而言，肥胖的定義為實驗者重量至少超過建議重量的 20%。發展 NIDDM 的危險性在 30% 過重患者為三倍，且四分之三 NIDDM 過重。

在實驗性動物及人類中，肥胖(結果為卡路里攝取及能量消耗之間無法平衡)與胰島素抵抗力及糖尿病有相互關係。無論如何，涉及肥胖-糖尿病徵候群的分子機構並不明確。在早期肥胖發展期間，增加胰島素分泌物平衡胰島素抗性，以及保護患者高血糖症(Le Stunff 等人糖尿病 43, 696-702(1989 年))。無論如何，數十年後， β 細胞功能退化，且在 20%極肥人口中非胰島素依賴型糖尿病發展(Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509(1989 年))及(Brancati, F. L.等人, Arch. Intern. Med. 159, 957-963(1999 年))。高度普及的現代社會中，肥胖因此變得導致 NIDDM 的冒險因素(Hill, J. O.等人, 自然科學 280, 1371-1374(1998 年))。無論如何，傾向於少數患者改變胰島素分泌物感應脂肪堆積的因素剩下為未知。

無論某人分成過重還是極肥，此一般以體重指數(BMI)為基準測定，此體重指數為體重(公斤)除以高度平方(平方公尺)而計算出。因此，BMI 的單位為公斤/平方公尺，且可能計算出 BMI 範圍結合每十年壽命中的最小死亡率。過重定義為 BMI 範圍為 25-30 公斤/平方英尺，且肥胖定義為 BMI 大於 30 公斤/平方公尺(視下表)。問題為此定義並不納入計算與脂肪(脂肪組織)有關的肌肉之體重比率。欲計算此，肥胖也可定義脂肪的含量：男性及女性個別大於 25%及 30%。

重量指數(BMI)的重量種類

BMI	種類
< 18.5	重量不足
18.5-24.9	標準
25.0-29.9	過重
30.0-34.9	肥胖(第一型)
35.0-39.9	肥胖(第二型)
> 40	極胖(第三型)

依 BMI 增加，則依照其他危險因素而引起各種增加健康的危險性。大部分一般肥胖疾病為心與血管的疾病(尤其是高血壓)、糖尿病(肥胖使糖尿病的發展惡化)、膽囊疾病(尤其是腫瘤)及生殖疾病。研究顯示甚至減少體重可表示顯著減少發展冠心病的危險性。

出售的抗肥胖劑之化合物包括 Orlistat(XENICAL™)及 Sibutramine。Orlistat(一脂肪分解酵素抑制劑)抑制脂肪直接吸收，並易於產生高發生率令人不舒適(雖然相對危害)的副作用(比如腹瀉)。西布曲明(Sibutramine，此為混合 5-HT/去甲腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制劑)可增加一些病患的血壓及心速。血清促進素分離劑/再吸收抑制劑芬氟拉明(fenfluramine)(Pondimin™)及右芬氟拉明(dexfenfluramine)(Redux™)已報告可在長期期間(大於 6 個月)減少食物攝取及體重。無論如何，在結合本身使用心臟數值異常的預備證據報告之後，可撤銷二個產品。因此，需發展較安全的抗肥胖劑。

肥胖也大大增加心與血管疾病發展的危險性。冠狀動脈機能不全、動脈粥樣化疾病及心臟機能不全為由肥胖引起心與血管併發症的最前線。估計假使全人口的重量為理想，冠狀動脈機能不全的危險性將減少 25%，且心臟機能不全與大腦血管意外事件的危險性減少 35%。冠狀動脈疾病的發生率對 50 歲以內且體重超重 30%的病人為二倍。糖尿病患者面臨壽命減少 30%。45 歲以後，糖尿病的人們比沒有糖尿病的人更有可能具有相當的心臟疾病，且上升五倍更有可能患中風。這些發現強調 NIDDM 及冠狀動脈心臟疾病的危險因素之間之相互關係，且依照這些狀況及肥胖的預防方法(Perry, I. J. 等人, BMJ 310, 560-564(1995 年))完整接近這些狀況的預防方法。

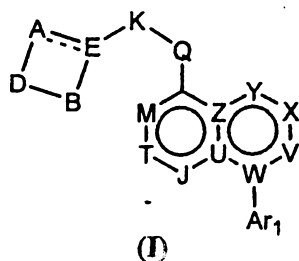
糖尿病也已牽連腎臟疾病、眼睛疾病及神經系統問題的發展。當腎臟的“過濾機構”(filter mechanism)受損且蛋白有過多數量漏入尿液且最後腎臟衰退時，則會發生腎臟疾病(也稱為腎病)。糖尿病也導致引起眼睛後面的視網膜受損，並增加白內障及青光眼的危險性。最後，糖尿病與神經損害受損結合，尤其是在腿部及足部，此妨礙察覺疼痛及促成嚴重感染的能力。一起採用，則糖尿病併發症為民

族導致健康原因的其中之一。

【發明內容】

本發明引出連結並調節 GPCR 活動的化合物，此稱為 RUP3，並由此使用。使用於此的 RUP3 一詞包括人類基因序列(此由 GeneBank 總編號 XM_066873 及 AY288416)及自然發生的突變遺傳因子變異、哺乳動物同源基因及其重組變種。在順序編號 1 的核苷酸順序及順序編號 2 的一致氨基酸順序中提供使用於篩選及試驗發明化合物的較佳人類 RUP3。

本發明的一觀點包含某熔凝芳基及雜芳基衍生物，如分子式 (I) 所示：



或醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物；

其中：

A 及 B 每個獨自為以 1 至 4 個取代基任意取代的 C₁₋₃ 亞烴基，此取代基選自由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 鹵化烷基及鹵素組成；

D 為 O、S、S(O)、S(O)₂、CR₁R₂ 或 N-R₂，其中 R₁ 選自由 H、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、鹵素及氫氧基組成；

E 為 N、C 或 CR₃，此處 R₃ 為 H 或 C₁₋₈ 烷基；

— 為當 E 為 N 或 CR₃ 時為單鍵，或當 E 為 C 時為雙鍵；

K 為 C₃₋₆ 環亞烴基或 C₁₋₃ 烷基，其中每個任意以 1-4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 鹵化烷基及鹵素組成；或 K 為一鍵結；

Q 為 NR₄、O、S、S(O) 或 S(O)₂，其中 R₄ 為 H 或 C₁₋₈ 烷基，且 C₁₋₈ 環基任意以 C₂₋₈ 二烷基胺取代；

T 為 N 或 CR₅;

M 為 N 或 CR₆;

J 為 N 或 CR₇;

U 為 C 或 N;

V 為 N、CR₈ 或 V 為一鍵結;

W 為 N 或 C;

X 為 O、S、N、CR₉ 或 NR₁₁;

Y 為 O、S、N、CR₁₀ 或 NR₁₂;

Z 為 C 或 N;

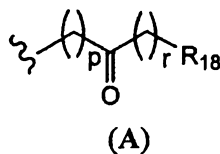
R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及 R₁₀ 每個獨自選自由 H、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 鏈烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 甲酰烷基胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、C₁₋₄ 烷基胺基、C₂₋₈ 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、羥基、羥氨基及硝酸;其中該 C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基及 C₃₋₆ 環烷基任意以 1、2、3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成;

R₁₁ 及 R₁₂ 每個獨自選自由 C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 環烷基組成，此任意以 1、2、3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳

-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成;

Ar₁ 為芳基或雜芳基，每個任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代;此處 R₁₃ 選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、芳基磺銑、氨基硫亞氮甲醯(carbamimidoyl)、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、胍基(guanidiny)l、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜環化氧、雜環磺銑、雜環羧基、雜芳基、雜芳基羧基、羥基、硝酸、C₄₋₇ 氧代環烷基、苯氧基、苯基、磺胺、磺酸及硫醇組成，且其中 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、芳基磺銑、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環羧基、雜芳基、苯氧基及苯基以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基化氧、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵素烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜芳基、雜環族化合物、羥基、硝酸、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及氮氧基組成;或者

R₁₃ 為分子式(A):



其中:

“p”及“r”獨自為0、1、2或3;以及

R₁₈ 為 H、C₁₋₅ 醯基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基任意以1至5個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₈ 二烷基氨基、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基及羥基組成;

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 H、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、羥基及硝酸組成; 或者

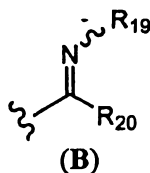
二個鄰接基，此選自由 R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 形成 5、6 或 7 面的環烷基、環烯屬烴或具有 Ar₁ 的雜環基組成，其中 5、6 或 7 面的基可任意以鹵素取代;以及

R₂ 選自由 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基、氨基、芳基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆-環烷基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基及羥基;且其中 C₁₋₈ 烷基、芳基及雜芳基可任意以取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄

烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃-雜亞烴基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸組成;或者

R₂ 為 -Ar₂-Ar₃，其中 Ar₂ 及 Ar₃ 每個獨自為芳基或雜芳基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 H、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸組成;或者

R₂ 為分子式(B):

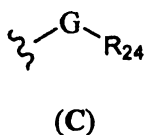


其中:

R₁₉ 為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基、雜芳基或 OR₂₁; 以及 R₂₀ 為 F、Cl、Br、CN 或 NR₂₂R₂₃; 此處 R₂₁ 為 H、C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基，且 R₂₂ 及 R₂₃ 獨自為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基或雜芳基;

或者

R₂ 為分子式(C):



其中：

G 為：

- i) $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{25}-$ 、 $-NR_{25}C(O)-$ 、 $-NR_{25}-$ 、
 $-NR_{25}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{25}-$ 、 $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$ 、
 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、
 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$ 、
 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、
 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、
 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或當 D 為 CR_2R_3 時為一鍵，或者
- ii) $-CR_{25}R_{26}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、
 $-C(O)NR_{25}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-C(S)O-$ 、
 $-CR_{25}R_{26}-$ 、 $-S(O)_2-$ 或當 D 為 NR_2 時為一鍵，

其中 R_{25} 、 R_{26} 及 R_{27} 每個獨自為 H 或 C_{1-8} 烷基；且 R_{24} 為 H、
 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，
 每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹵
 基、 C_{1-5} 鹵氧基、 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4}
 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺
 胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷
 硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、
 羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧
 醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、
 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、
 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、
 雜芳基、雜環族化合物、羥基、羥氨基、硝酸、苯基、苯
 氧基及磺酸組成，其中該 C_{1-4} 烷氧基、烷基、 C_{1-4} 烷基氨
 基、雜芳基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取
 代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹵基、 C_{1-5} 鹵氧基、 C_{1-4} 烷氧基、
 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯
 胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、

C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-
烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基
氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基
磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫
醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、
鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基、硝酸及苯基組成；
提供 Z 及 U 二者並非為 N。

本發明的一觀點屬於包含製藥合成物，此包含至少本發明的一化合物及醫學上可接受的媒介。

本發明的一觀點屬於在處理本發明化合物或其製藥合成物所需療效數量所包含個別施行代謝相關失調的處理方法。

本發明的一觀點屬於個別包含本發明化合物或其製藥合成物所需療效數量而減少食物攝取的方法。

本發明的一觀點屬於個別包含本發明化合物或其製藥合成物所需療效數量而引起饜足的方法。

本發明的一觀點屬於個別包含本發明化合物或其製藥合成物所需療效數量而控制或減少重量獲得的方法。

本發明的一觀點屬於在個別包含將受器與本發明化合物接觸中的調節 RUP3 受器方法。在一些實施例中，此化合物為 RUP3 受器的激動劑。在一些實施例中，RUP3 受器的調整為代謝相關失調的處理方式。

本發明的一些實施例包括在個別包含受器與本發明化合物接觸的調節 RUP3 受器之方法，其中 RUP3 受器的調整減少個別食物攝取。

本發明的一些實施例包括在個別包含受器與本發明化合物接觸的調節 RUP3 受器之方法，其中 RUP3 受器的調整引起個別饜足。

在個別包含受器與本發明化合物接觸的調節 RUP3 受器之方法，其中 RUP3 受器的調整控制或減少重量獲得。

本發明的一觀點屬於使用本發明的化合物以製造使用於代謝

相關失調的藥物。

本發明的一觀點屬於使用本發明的化合物以製造使用於減少個別食物攝取的藥物。

本發明的一觀點屬於使用本發明的化合物以製造使用於引起個別饜足的藥物。

本發明的一觀點屬於使用本發明的化合物以製造使用於控制或減少個別重量獲得的藥物。

本發明的一觀點屬於本發明的化合物藉由療法而使用於人類或動物身體的處理方法。

本發明的一觀點屬於本發明的化合物藉由療法而使用於人類或動物身體的代謝相關失調之處理方法。

本發明的一觀點屬於本發明的化合物藉由療法而使用於人類或動物身體而減少食物攝取的方法。

本發明的一觀點屬於本發明的化合物藉由療法而使用於人類或動物身體而引起饜足的方法。

本發明的一觀點屬於本發明的化合物藉由療法而使用於人類或動物身體而控制或減少重量獲得的方法。

本發明的一些實施例屬於其中人類具有體重指數約 18.5 至 45 的方法。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

在一些實施例中，個別為哺乳動物。在一些實施例中，此哺乳動物為人類。

在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症、第一型糖尿病、第二型糖尿病妊娠、自發症第一型糖尿病(類型 1b)、成人的潛伏性自體免疫糖尿病(LADA)、早期徵候第二型糖尿病(EOD)、青春期徵候非典型糖尿病(YOAD)、成熟期徵候年少糖尿病(MODY)、營養失調相關糖尿病、懷孕期糖尿病、冠狀動脈心臟疾病、局部貧血發作、整形術後的再阻塞、週邊血管疾病、間歇性跛足、心肌梗塞(例如壞死及凋

亡)、血脂異常、餐後脂血症、受損葡萄糖的耐力狀況(IGT)、受損空腹血漿葡萄糖耐力狀況、代謝酸毒症、酮病、關節炎、肥胖、骨質疏鬆、高血壓、充血性心臟衰竭、左心室肥大、週邊動脈疾病、糖尿病視網膜病變、黃斑部退化(senile macular degeneration)、白內障、糖尿病腎病、腎絲球硬化症、慢性腎臟衰竭、糖尿病神經病變、代謝徵候群、徵候群 X、月經前徵候、冠狀動脈心臟疾病、心絞痛、栓塞、動脈硬化、心肌梗塞、短暫局部貧血發病、發作、血管再狹窄、高血糖症、高胰島素症、高血脂症、高三酸甘油脂血症、胰島素抗性、受損葡萄糖代謝作用、受損葡萄糖耐力狀況、受損空腹血漿葡萄糖狀況、肥胖、陽痿、肌膚及結合組織失調、足部潰爛及潰爛結腸炎、血管功能失調及受損血管順從性。

在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病、第二型糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X。在一些實施例中，代謝相關失調為高血糖症。在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症。在一些實施例中，代謝相關失調為高甘油三酯血症。在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為血脂異常。在一些實施例中，代謝相關失調為徵候群 X。

本發明的一觀點屬於製造包含混合至少一化合物的製藥合成物(如此處所述)及醫學上可接受媒介。

此案為關於二個美國專利申請序列編號 60/487,443(此申請於 2003 年 7 月 14 日)及 60/510,644(此申請於 2003 年 10 月 10 日)，二者完全合併於此作為參考。

申請人保留此權力，以自此發明的任一實施例排除任一或更多的任一化合物。此外，申請人保留此權力，以自此發明的任一實施例排除任一或更多的任一疾病、狀況或失調。

【實施方式】

定義

使受器四周進化的科學著述採用許多說法在神經脈末梢上引

用各種不同的配體。對明確及一貫性而言，下面定義將使用於整個專利文件。

激動劑(AGONISTS)意謂使受器交互作用及促進反應的部分，比如 RUP3 受器，且發起受器的生理或藥理反應特徵。舉例來說，當部分根據連結至受器而促進細胞內反應時，或提高 GTP 連結至薄膜。

表 1 陳列使用於此的**氨基酸衍生物**：

表 1		
丙氨酸	ALA	A
精氨酸	ARG	R
天門冬素	ASN	N
天門冬酸	ASP	D
半胱氨酸	CYS	C
氨基戊二酸	GLU	E
穀氨酸醯胺	GLN	Q
氨基乙酸	GLY	G
組氨酸	HIS	H
異白氨酸	ILE	I
白氨酸	LEU	L
離氨酸	LYS	K
蛋氨酸	MET	M
苯基丙胺酸	PHE	F
脯氨酸	PRO	P
絲氨酸	SER	S
羥丁氨酸	THR	T
色胺基酸	TRP	W
酪氨酸	TYR	Y
纈草胺酸	VAL	V

丙氨酸	ALA	A
-----	-----	---

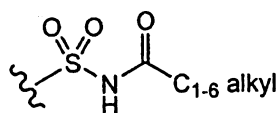
用語**拮抗藥**(ANTAGONIST)表示意謂在與激動劑相同地點中競爭性連結至受器的部分(舉例來說, 內生配體), 但不促進由受器活動形式開始的細胞內反應, 並可經由激動劑或部分激動劑而藉以抑制細胞內反應。拮抗藥不減少在無激動劑或部分激動劑中的基準細胞內反應。

化學團、部分或基:

此項“**C₁₋₅ 醯基**”表示附加於羰基的 C₁₋₅ 烷基, 其中烷基的定義與此處所描述的定義相同; 一些範例包括(但不受限)乙醯基、丙酸基、正-丁醯、異-丁醯、另-丁醯、特-丁醯(即新戊醯基)、戊醯等等。

此項“**C₁₋₅ 醯氧基**”表示附加於氧原子的醯基, 其中醯基的定義與此處所描述的定義相同; 一些範例包括(但不受限)乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異-醯氧基、另-醯氧基、特-醯氧基等等。

此項“**C₁₋₆ 醯基磺胺**”引用直接附加於磺胺之氮的 C₁₋₆ 醯基, 其中 C₁₋₆ 醯基與磺胺的定義與此處所描述的有相同意義, 且 C₁₋₆ 醯基磺胺可由下面分子式表示:



本發明的一些實施例在醯基磺胺為 C₁₋₅ 醯基磺胺時, 一些實施例為 C₁₋₄ 醯基磺胺, 一些實施例為 C₁₋₃ 醯基磺胺, 及一些實施例為 C₁₋₂ 醯基磺胺。醯基磺胺的範例包括(但不受限)乙醯基磺酰胺基 [-S(=O)₂NHC(=O)Me]、丙酸基磺酰胺基 [-S(=O)₂NHC(=O)Et]、丁醯基磺酰胺基、2-甲基-丁醯基磺酰胺基、3-甲基-丁醯基磺酰胺基、2,2-二甲基-丁醯基磺酰胺基、戊醯基磺酰胺基、2-甲基-戊醯基磺酰胺基、3-甲基-戊醯基磺酰胺基、4-甲基-戊醯基磺酰胺基等等。

此項“**C₂₋₆ 鏈烯基**”表示含有 2 至 6 個碳基, 其中至少有一

碳-碳雙鍵，一些實施例為 2 至 4 個碳，一些實施例為 2 至 3 個碳，且一些實施例為 2 個碳。此項“**鏈烯基**”包含 E 及 Z 二個同質異構物。再者，此項“**鏈烯基**”包括 2-及 3-鏈烯基。因此，假使有更多雙鍵，然後鍵全部可為 E 或 Z 或 E 及 Z 的混合。鏈烯基的範例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等等。

使用於此的“**C₁₋₄ 烷基**”表示直接附加於氧原子的烷基自由基(如此處所定義)。範例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、特-丁氧基、異-丁氧基、另-丁氧基等等。

此項“**C₁₋₈ 烷基**”表示含有 1 至 8 個碳的直鏈碳基或支鏈碳基，一些實施例為 1 至 6 個碳，一些實施例為 1 至 3 個碳，且一些實施例為 1 至 2 個碳。烷基的範例包括(但不受限)甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、另-丁基、異-丁基、特-丁基、戊基、異-戊基、特-戊基、新-戊基、1-甲基丁基[即-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、二-甲基丁基“即-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃”、正-己基等等。

此項“**C₁₋₄ 烷基羧酰氨基**”或“**C₁₋₄ 烷基羧酰胺**”表示附加於醯胺基之氮的單一 C₁₋₄ 烷基，其中烷基與此處所發現有相同定義。C₁₋₅ 烷基羧酰氨基可由表示於下：



範例包括(但不受限)N-甲基羧酰胺、N-乙基羧酰胺、N-正-丙基羧酰胺、N-異-丙基羧酰胺、N-正-丁基羧酰胺、N-另-丁基羧酰胺、N-異-丁基羧酰胺、N-特-丁基羧酰胺等等。

此項“**C₁₋₃ 亞煙基**”引用 C₁₋₃ 二價直線碳基。舉例來說，在一些實施例中，C₁₋₃ 亞煙基引用-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-等等。在一些實施例中，C₁₋₃ 亞煙基引用-CH-、-CHCH₂-、-CHCH₂CH₂-等等，其中這些範例一般與“A”有關。

此項“**C₁₋₄ 烷基亞硫酸鹽基**”表示附加於式：-S(O)-之亞楓基的 C₁₋₄ 烷基，其中烷基與此處所描述有相同定義。範例包括(但不受限) 甲基亞硫酸鹽基、乙基亞硫酸鹽基、正-丙基亞硫酸鹽基、異-丙基亞硫酸鹽基、正-丁基亞硫酸鹽基、另-丁基亞硫酸鹽基、異-丁基亞硫酸鹽基、特-丁基等等。

此項“**C₁₋₄ 烷基磺胺**”引用基



其中 C₁₋₄ 烷基與此處所描述有相同定義。

此項“**C₁₋₄ 烷基磺銑**”表示附加於式：-S(O)₂-之磺胺基的 C₁₋₄ 烷基，其中烷基與此處所描述有相同定義。範例包括(但不受限) 甲基磺銑、乙基磺銑、正-丙基磺銑、異-丙基磺銑、正-丁基磺銑、另-丁基磺銑、異-丁基磺銑、特-丁基等等。

此項“**C₁₋₄ 烷硫**”表示附加於式：-S-之硫化物的 C₁₋₄ 烷基，其中烷基與此處所描述有相同定義。範例包括(但不受限) 甲基硫代(即 CH₃S-)、乙基硫代、正-丙基硫代、異-丙基硫代、正-丁基硫代、另-丁基硫代、異-丁基硫代、特-丁基等等。

此項“**C₁₋₄ 烷基硫代羧酰胺**”表示下式的硫代酰胺：



其中 C₁₋₄ 烷基與此處所描述有相同定義。

此項“**C₁₋₄ 烷基硫脲基**”表示式：-NC(S)N-基，其中一及二個氮以相同或不同的 C₁₋₄ 烷基取代，且烷基與此處所描述有相同定義。烷基硫脲基的範例包括(但不受限) CH₃NHC(S)NH-、NH₂C(S)NCH₃-、(CH₃)₂N(S)NH-、(CH₃)₂N(S)NH-、(CH₃)₂N(S)NCH₃-、CH₃CH₂NHC(S)NH-、CH₃CH₂NHC(S)NCH₃-等等。

此項“**C₁₋₄ 烷基脲基**”表示式：-NC(O)N-基，其中一及二個

氮以相同或不同的 C_{1-4} 烷基取代，且烷基與此處所描述有相同定義。烷基脲基的範例包括(但不受限) $CH_3NHC(O)NH-$ 、 $NH_2C(O)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3-$ 等等。

此項“ **C_{2-6} 炔基**”表示含有 2 至 6 個碳的基，且至少一碳-碳三鍵，一些實施例為 2 至 4 個碳，一些實施例為 2 至 3 個碳，且一些實施例具有 2 個碳。炔基的範例包括(但不受限)乙炔、1-丙炔、2-丙炔、1-丁炔、2-丁炔、3-丁炔、1-戊炔、2-戊炔、3-戊炔、4-戊炔、1-己炔、2-己炔、3-己炔、4-己炔、5-己炔等等。此項“**炔基**”包括 2-及 3-炔。

此項“**氨基**”表示 $-NH_2$ 基。

此項“ **C_{1-4} 烷基氨基**”表示附加於一氨基的烷基，其中烷基與此處所描述有相同意義。一些範例包括(但不受限)甲氨基、乙氨基、正-丙氨基、異-丙氨基、正-丁基氨基、另-丁基氨基、異-丁基氨基、特-丁基氨基等等。一些實施例為“ **C_{1-2} 烷基氨基**”。

此項“**芳基**”表示含有 6 至 10 個環碳的芳香環基。範例包括苯基及奈基。

此項“**芳化烷基**”定義為 C_1-C_4 亞烴基，比如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 等等，此進一步以芳基取代。“芳化烷基”的範例包括苄基、苯烯基等等。

此項“**芳化羧酰氨基**”表示附加於醯胺基之氮的單一芳基，其中芳基與此處發現有相同定義。此範例為 N-苯基羧酰胺。

此項“**芳化脲基**”表示 $-NC(O)N-$ 基，此處其中一氮以芳基取代。

此項“**苯基**”表示 $-CH_2C_6H_5$ 。

此項“**碳- C_{1-6} -烷氧基**”引用羧酸的 C_{1-6} 烷酯，其中烷基如此處定義。在一些實施例中，碳- C_{1-6} -烷氧基結合至氮原子，並一起形成氨基甲酸鹽基(例如 $N-COO-C_{1-6}$ -烷基)。在一些實施例中，碳- C_{1-6} -烷氧基為酯類(例如 $-COO-C_{1-6}$ -烷基)。範例包括(但不受限)碳酸甲氧基、碳酸乙氧基、碳酸丙氧基、碳酸異丙氧基、碳酸丁氧基、碳酸-另-丁氧

基、碳酸-異-丁氧基、碳酸-特-丁氧基、碳酸-正-戊氧基、碳酸-異-戊氧基、碳酸-特-戊氧基、碳酸-新-戊氧基、碳酸-正-己氧基等等。

此項“**羧酰胺**”引用-CONH₂基。

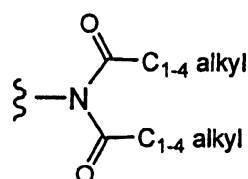
此項“**羧基**”(carboxy)或“**羧基**”(carboxyl)表示-CO₂H基；也稱為羧酸基。

此項“**氰基**”表示-CN基。

此項“**C₃₋₇環烯烴**”表示含有3至6個環碳的非芳香環基，且至少一個為雙鍵；一些實施例含有3至5個碳；一些實施例含有3至4個碳。範例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等等。

此項“**C₃₋₇環烷基**”表示含有3至6個碳的飽和環基；一些範例包含3至5個碳；一些範例包含3至4個碳。範例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等等。

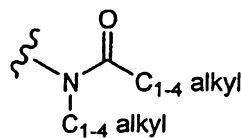
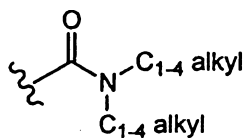
此項“**C₄₋₈二醯氨基**”表示與定義於此之二個醯基結合的氨基，其中醯基可為相同或不同，比如：



C₄₋₈二醯氨基的範例包括(但不受限)二乙醯氨基、二丙醯氨基、乙醯丙醯氨基等等。

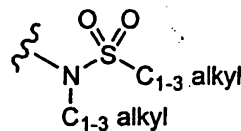
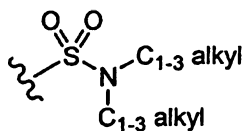
此項“**C₂₋₆二烷基氨基**”表示以二個相同或不同烷基取代的氨基，其中烷基與此處所述有相同定義。一些範例包括(但不受限)二甲氨基、甲基乙氨基、二乙氨基、甲基丙氨基、甲基異丙氨基、乙基丙氨基、乙基異丙氨基、二丙氨基、丙基異丙氨基等等。一些實施例為“**C₂₋₄二烷基氨基**”。

此項“**C₁₋₄二烷基羧酰氨基**”或“**C₁₋₄二烷基羧酰醯胺**”表示附加於醯胺基的二個烷基(可為相同或不同)，其中烷基與此處所述有相同定義。C₁₋₄二烷基羧酰氨基可用下面的基表示：



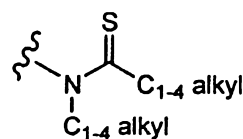
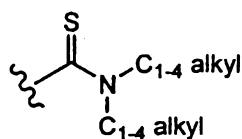
其中 C₁₋₄ 與此處所述有相同定義。二烷基羧酰醯胺包括(但不受限)N,N-二甲基羧酰氨基、N-甲基-N-乙基羧酰醯胺、N,N-二乙基羧酰醯胺、N-甲基-N-異丙基羧酰醯胺等等。

此項“C₂₋₆ 二烷基磺醯胺”引用下面其中一基：



其中 C₁₋₃ 與此處所述有相同定義，舉例來說(但不受限)甲基、乙基、正-丙基、異丙基等等。

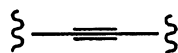
此項“C₂₋₆ 二烷基硫代羧酰氨基”或“C₂₋₆ 二烷基硫代羧酰醯胺”表示附加於硫代醯胺基的二個烷基(可為相同或不同)，其中烷基與此處所述有相同定義。C₁₋₄ 二烷基硫代羧酰氨基可由下面的基表示：



二烷基硫代羧酰醯胺的範例包括(但不受限)N,N-二甲基硫代羧酰醯胺、N-甲基-N-乙基硫代羧酰醯胺等等。

此項“C₂₋₆ 二烷基磺酰氨基”引用依此處定義以氨基與二個 C₁₋₃ 烷基磺酰基結合。

此項“乙炔撐”引用如下所示的碳-碳三鍵基：



此項“**甲酸基**”引用-CHO基。

此項“**C₁₋₄ 鹵化烷氧基**”表示如此處所定義而直接附加於氧原子的鹵化烷基。範例包括(但不受限)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等等。

此項“**C₁₋₄ 鹵化烷基**”表示此處定義的 C₁₋₄ 烷基，其中烷基以一鹵素取代，此高至完全取代，且完全取代的 C₁₋₄ 鹵化烷基可用式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 為鹵素，且“n”為 1、2、3 或 4；當更多鹵素存在時，然後它們可為相同或不同，並可選自由氟、氯、溴及碘所組成，最好為氟。C₁₋₄ 鹵化烷基的範例包括(但不受限)氟化甲基、二氟化甲基、三氟化甲基、一氯二氟化甲基、2,2,2-三氟化甲基、五氟化乙基等等。

此項“**C₁₋₄ 鹵化烷基羧酰鹼基**”表示此處所定義的烷基羧酰鹼基，其中烷基以一鹵素取代，此高至完全以式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 為鹵素，且“n”為 1、2、3 或 4；當更多鹵素存在時，它們可為相同或不同，並可選自由氟、氯、溴及碘所組成，最好為氟。

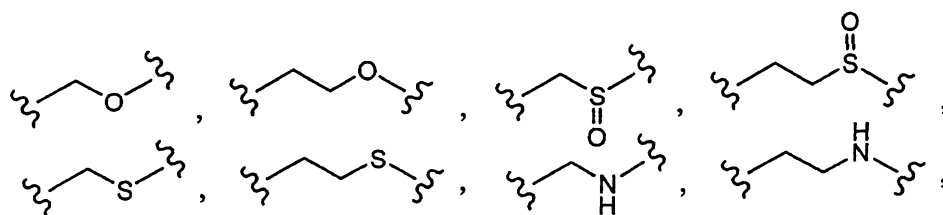
此項“**C₁₋₄ 鹵化亞硫鹼基**”表示附加於式：-S(O)-之亞楓基的鹵化烷基，其中鹵化烷基與此處所述有相同定義。範例包括(但不受限)三氟化甲基亞硫鹼基、2,2,2-三氟化乙基亞硫鹼基、2,2,-二氟化乙基亞硫鹼基等等。

此項“**C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑**”表示附加於式：-S(O)₂-之磺銑的鹵化烷基，其中鹵化烷基與此處所述有相同定義。範例包括(但不受限)三氟化甲基磺銑、2,2,2-三氟化乙基磺銑、2,2,-二氟化乙基磺銑等等。

此項“**C₁₋₄ 鹵化烷硫**”表示直接附加於硫磺的鹵化烷基，其中鹵化烷基與此處所述有相同意義。範例包括(但不受限)三氟甲硫基(即 CF₃S-)、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基等等。

此項“**鹵素**”或“**鹵化**”表示氟、氯、溴或碘基。

此項“**C₁₋₂ 雜亞煙基**”引用結合至雜原子的 C₁₋₂ 亞煙基，此雜原子選自 O、S、S(O)、S(O)₂ 及 NH。一些示範的範例包括(但不受限)下式：

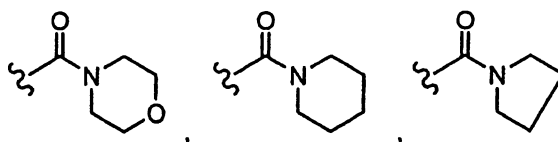


等等。

此項“**雜芳基**”表示可為單環、二熔凝環或三熔凝環的芳香環系統，其中至少一環碳椅雜原子取代，此雜原子選自由 O、S 及 N 所組成，其中 N 可任意以 H、C₁₋₄ 醯基或 C₁₋₄ 烷基取代。雜芳基的範例包括(但不受限)吡啶基、苯並呋喃基、吡嗪基、噁嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯並吡啶、苯并唑、苯並噻唑烷、1H-苯並咪唑、異苯並吡啶、喹啉、喹啉啉等等。在一些實施例中，雜芳基原子為 O、S、NH，範例包括(但不受限)吡咯、引朵等等。其他範例包含(但不受限)於表 2A、表 4 等等。

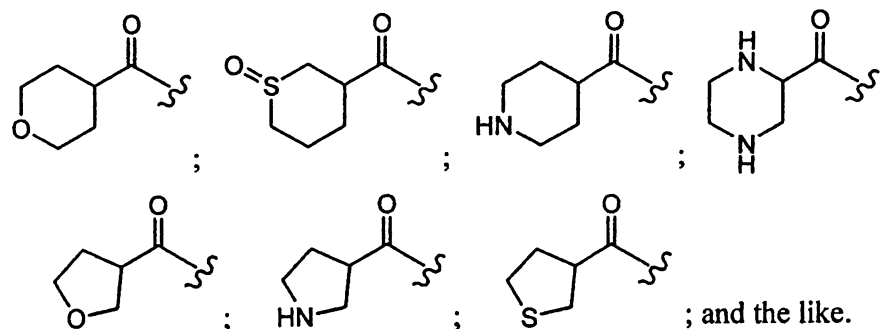
此項“**雜環族化合物**”表示非芳香碳環(即依此處定義為環烷基或環鏈烯基)，其中一、二或三環碳以雜原子取代，此雜原子選自(但不受限)O、S、N，其中 N 可任意以 H、C₁₋₄ 醯基或 C₁₋₄ 烷基取代，且環碳原子任意以氧或硫代氧取代，因此形成羰基或硫代羰基。雜環族化合物基可為含有 3-、4-、5-、6-或 7-面環。雜芳香族化合物基的範例包括(但不受限)氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、嗎啉-4-基、piperzin-1-基、piperzin-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、[1,3]-二氧戊環-2-基等等。雜環族化合物基的額外範例顯示於下面表 2B、2C、2D、2E、2F 及 2G 中。

此項“**雜環族化合物-羰基**”表示依此處定義直接結合至探基(即 C=O)之碳的雜環族化合物基。在一些實施例中，雜環族化合物基的氮結合至形成醯胺的羰基。範例包括(但不受限)

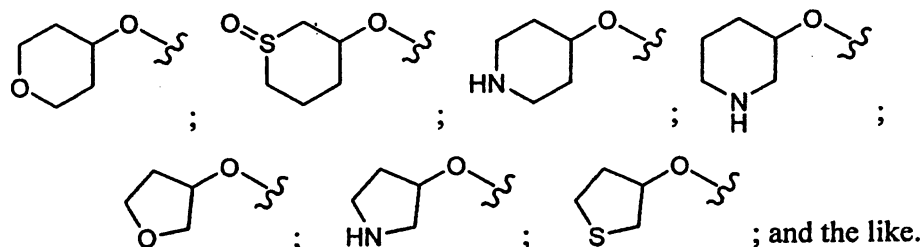


等等。

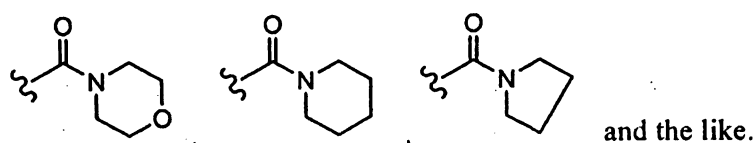
在一些實施例中，環碳結合至形成酮基的羰基。範例包括(但不受限)



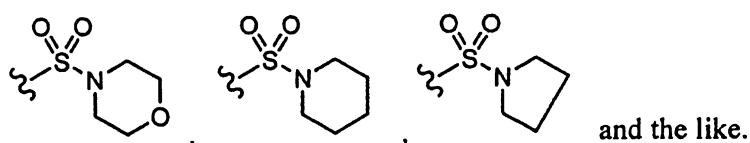
此項“**雜環族化合物-氧**”引用依此處定義而直接結合至氧原子的雜環族化合物基。範例包括如下：



此項“**雜環族化合物羧酰氨基**”表示依此處定義具有環氮的雜環族化合物基，此處環氮直接結合至形成醯胺的羰基。範例包括(但不限定)



此項“**雜環族化合物磺酰**”表示依此處定義具有環氮的雜環族化合物基，此處環氮直接結合至形成磺胺的 SO_2 基。範例包括(但不受限)

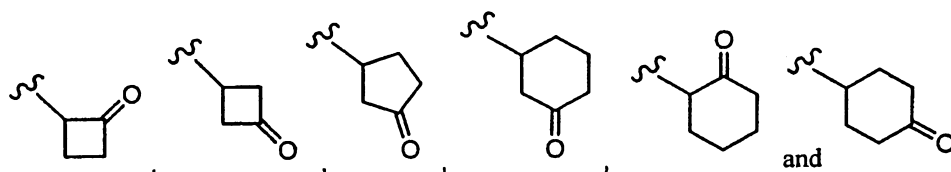


此項“**羥基**”引用-OH基。

此項“**羥氨基**”引用-NHOH基。

此項“**硝酸**”引用-NO₂基。

此項“**C₄₋₇ 氧-環烷基**”引用此處所定義的 C₄₋₇ 環烷基，其中一環碳以羰基取代。C₄₋₇ 氧-環烷基的範例包括(但不受限)2-氧-環丁基、3-氧-環丁基、3-氧-環戊基、4-氧-環己基等等，並個別以下面結構表示：

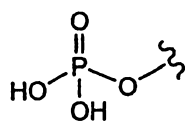


此項“**過氟化烷基**”表示式：-C_nF_{2n+1}基；另外規定，過氟化烷基為此處定義的烷基，其中烷基完全以氟原子取代，且因此考慮鹵化烷基的子集。過氟化烷基的範例包括 CF₃、CF₂CF₃、CF₂CF₂CF₃、CF(CF₃)₂、CF₂CF₂CF₂CF₃、CF₂CF(CF₃)₂、CF(CF₃)CF₂CF₃ 等等。

此項“**苯氧**”引用 C₆H₅O-基。

此項“**苯基**”引用 C₆H₅-基。

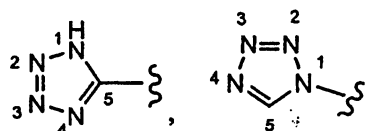
此項“**亞磷羧基氧化**”引用下面化學結構的基：



此項“**磺胺**”引用-SO₂NH₂基。

此項“**磺酸**”引用-SO₃H基。

此項“**四唑基**”引用下式的五面雜芳基：



在一些實施例中，四唑基個別在 1 或 5 位置以選自由 C₁₋₃ 烷

基、C₁₋₃ 鹵化烷基及 C₁₋₃ 烷氧基所組成的基取代。

此項“**硫醇**”表示-SH 基。

密碼單位(CODON)意謂三個核苷酸(或相當於核苷酸)分類，此一般包含核苷(腺嘌呤核苷(A)、鳥嘌呤核苷(G)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)及胸腺嘧啶核苷(T))連接至磷酸鹽基，此在轉變時譯成氨基酸。

合成(COMPOSITION)意謂包含至少二個化合物或二個成分的材料;舉例來說，且無需限制，製藥合成為包含本發明化合物及醫學上可接受媒介的合成。

化合物效(COMPOUND EFFICACY)意謂能將化合物抑制或刺激受器官能的測量，此作為與受器連結引力相對立。

構成活化受器 (CONSTITUTIVELY ACTIVATED RECEPTOR)意謂受制於構成受器活化的受器。

構成受器活化 (CONSTITUTIVE RECEPTOR ACTIVATION)意謂在活動狀態以本身內生配體或其化學同等物而利用與受器不同的受器安定。

接觸或接觸(CONTACT or CONTACTING)意謂招致指示部分在一起，不論是在試管內系統還是試管外系統。因此，“接觸”具有此發明化合物的 RUP3 受器包括本發明化合物至一個體的執行，最好為人類(具有 RUP3 受器)，以及舉例來說，將此發明的化合物引進含有細胞質或更多精煉製備(含有 RUP3 受器)的樣本。

內生(ENDOGENOUS)意謂哺乳動物自然產生的材料。舉例來說且無限制，內生關於此項“受器”意謂由哺乳動物(舉例來說且無限制，有人類)或病毒自然產生。

對照下，此項在上下文中的**非內生(NON-ENDOGENOUS)**意謂並非由哺乳動物舉例來說且無限制，有人類)或病毒自然產生。舉例來說，且無限制，在內生形式中而非構成活動的受器在操縱變得構成活動時，最好此處稱為“非內生的持續活動受器”。二項可利用於描述“試管外”及“試管內”系統。舉例來說，且無限制，在在隔絕手段中，內生或非內生的受器為關於一試管內隔絕系統。如進一步範例

且無限制，此處已處理哺乳動物的整組基因，包括非內生構成活動受器、實施利用試管外系統隔絕候補化合物。

所需的預防法及處理方法(IN NEED OF PROPHYLAXIS OR TREATMENT)使用於此引用由照顧者(例如在人類立場為醫師、護士、護理從事者等等;在動物立場為獸醫，此包括非人類的哺乳動物)產生的判斷，此個體或動物需要或將從預防法或處理方法得到好處。在照顧者的專門技術範圍中，此判斷乃根據各種因素而定，但包括知道個體或動物生病或將生病(如疾病、健康狀況或失調的結果)，此可由此發明的化合物處理。一般而言，“所需的預防法”引用由照顧者對將生病的個體所產生的判斷。在此上下文關聯中，此發明的化合物使用於保護或預防方式。無論如何，“所需的處理方法”引用由照顧者對已生病的個體所產生的判斷，因此本發明的化合物使用於減輕、抑制或改善疾病、健康狀況或失調。

個體(INDIVIDUAL)使用於此引用任何動物(包括哺乳動物，最好為老鼠、鼠類、其他齧齒類動物、兔子、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物，且更好為人類)。

抑制或抑制(INHIBIT or INHIBITING)，此項與無化合物對照下，“反應”關係意謂反應在化合物中減少或阻止。

反向激動劑(INVERSE AGONISTS)意謂連結受器的內生形式或至構成受器活動形式的部分，並最初由活動標準基準以下之活動形式來抑制基準細胞內反應，此在無激動劑或部分激動劑中觀察，或減少 GTP 連結至薄膜。與基準反應在無反向激動劑的比較下，在反收縮基中以至少 30%(更好至少為 50%，且最好至少為 75%)抑制基準細胞內反應。

配體(LIGAND)意謂自然發生明確內生分子的內生自然發生受器。

如使用於此，此項**調節或調節(MODULATE or MODULATING)**意謂引用增加或減少特殊活動、作用或分子的數量、品質或效果。

製藥合成(PHARMACEUTICAL COMPOSITION)意謂包含至少一活性原料的合成，藉以此合成易受在哺乳動物(舉例來說，無須限制，為人類)中詳述有效成果的審查影響。普通精通技藝將了解並明白此技術適合測定活性原料，使根據技工需求而具有理想的有效成果。

治療有效數量 (THERAPEUTICALLY EFFECTIVE AMOUNT)使用於此引用活性化合物或治療藥劑的數量，此藥劑由研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫生尋求在組織、系統、動物、個體或人類中引出生物或藥物反應，此包括下述一或更多：

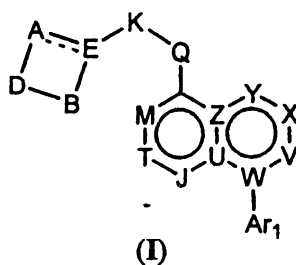
(1) 防止疾病;舉例來說，在易患疾病、健康狀況或失調的個體中防止疾病、健康狀況或失調，但尚未經歷或顯示疾病的病理或併合症狀。

(2) 抑制疾病;舉例來說，在經歷或顯示疾病的病理或併合症狀的個體中，抑制疾病、健康狀況或失調(即阻止病理與/或者併合症狀的進一步發展)，以及

(3) 改善疾病;舉例來說，在經歷或顯示疾病的病理或併合症狀的個體中，改善疾病、健康狀況或失調(即逆轉病理與/或者併合症狀的進一步發展)。

本發明的化合物

本發明的一觀點包含熔凝芳基及雜芳基衍生物，如式(I)所示：



或醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物;其中 Ar1、M、T、J、Y、X、V、W、Z、U、Q、K、E、A、B、D 及 \cdots 具有此處前後所述的相同定義。

本發明的一些實施例包含熔凝芳基及雜芳基衍生物，如式(I)所示，其中：

A 及 B 獨自為以 1 至 4 個取代基任意取代的 C_{1-3} 亞烴基，此取代基選自由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 鹵化烷基及鹵素組成；

D 為 O、S、S(O)、S(O)₂、CR₁R₂ 或 N-R₂，其中 R₁ 選自由 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素及氫氧基組成；

E 為 N、C 或 CR₃，此處 R₃ 為 H 或 C_{1-8} 烷基；

--- 為當 E 為 N 或 CR₃ 時為單鍵，或當 E 為 C 時為雙鍵；

K 為 C_{1-3} 亞烴基，此任意以 1-4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 鹵化烷基及鹵素組成；或 K 為一鍵結；

Q 為 NR₄、O、S、S(O) 或 S(O)₂，其中 R₄ 為 H 或 C_{1-8} 烷基；

T 為 N 或 CR₅；

M 為 N 或 CR₆；

J 為 N 或 CR₇；

U 為 C 或 N；

V 為 N、CR₈ 或 V 為一鍵結；

W 為 N 或 C；

X 為 O、S、N、CR₉ 或 NR₁₁；

Y 為 O、S、N、CR₁₀ 或 NR₁₂；

Z 為 C 或 N；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及 R₁₀ 獨自選自由 H、 C_{1-5} 鹼氧基、 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 甲酰烷基胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫鹽基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羧鹽胺、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧鹽胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷硫、羥基、羥氨基及硝酸；其中該 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-8} 烷基及 C_{3-6} 環烷基任意以 1、2、

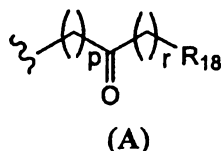
3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成；

R₁₁ 及 R₁₂ 獨自選自由 C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 環烷基組成，此任意以 1、2、3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成；

Ar₁ 為芳基或雜芳基，此任意以 R₁₃-R₁₇ 取代；其中 R₁₃ 選自由 H、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、氨基、芳基磺銑、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜環環族化合物、雜環磺銑、雜芳基、羥基、硝酸、C₄₋₇ 氧代環烷基、苯氧基、苯基、磺胺及磺酸組成，且其中 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺胺、烷基磺銑、芳基磺銑、雜芳基、苯氧基或苯基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、

C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵素烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜芳基、雜環族化合物、羥基、硝酸及苯基及亞磷羧基化氧組成;或者

R₁₃ 為分子式(A):



其中:

“p” 及 “r” 獨自為 0、1、2 或 3;以及

R₁₈ 為 H、C₁₋₅ 醯基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₈ 二烷基氨基、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基及羥基組成;

R₁₄-R₁₇ 獨自選自由 H、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、羥基及硝酸組成;或者

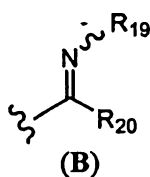
二個鄰接基，此選自由 R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 形成 5、6 或 7 面的環烷基、環烯屬烴或具有 Ar₁ 的雜環基組成，其中 5、6 或 7 面的基可任意以鹵素取代;以及

R₂ 選自由 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 炔基、氨基、芳基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳

基及羥基;且其中 C₁₋₈ 烷基、芳基及雜芳基可任意以取代基取代,此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃-雜亞烴基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸組成;或者

R₂ 為 -Ar₂-Ar₃, 其中 Ar₂ 及 Ar₃ 獨自為芳基或雜芳基,此可任意以 1 至 5 個取代基取代,此取代基選自由 H、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸組成;或者

R₂ 為分子式(B):

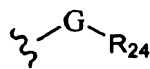


其中:

R₁₉ 為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基、雜芳基或 OR₂₁; 以及 R₂₀ 為 F、Cl、Br、CN 或 NR₂₂R₂₃;此處 R₂₁ 為 H、C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基,且 R₂₂ 及 R₂₃ 獨自為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基或雜芳基;

或者

R₂ 為分子式(C):



(C)

其中：

G 選自的組成有：

- iii) 當 D 為 CR_1R_1 時， C(O) 、 C(O)NR_{25} 、 C(O)O 、 OC(O) 、 C(S) 、 C(S)NR_{25} 、 C(S)O 、 OC(S) 、 $\text{CR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 O 、 S 、 S(O) 、 S(O)_2 ，或者
- iv) 當 D 為 NR_2 時， C(O) 、 C(O)NR_{25} 、 C(O)O 、 C(S) 、 C(S)NR_{25} 、 C(S)O 、 $\text{CR}_{25}\text{R}_{26}$ 及 S(O)_2 ，

其中 R_{25} 及 R_{26} 獨自為 H 或 C_{1-8} 烷基；以及

R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基或雜環族化合物，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} 烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成；或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物；提供 Z 及 U 二者並非為 N。

了解到此發明某特性也可在單一實施例中結合，以明確描述不同實施例方面。反言之，也可個別或在任何適當次組合中提供此發明之各種不同特性，以短暫描述於單一實施例方面。

此處所使用“替代”一詞表示至少化學基的至少一個氫原子以非氫取代基或基取代，非氫取代基或基可為單價或二價。當取代基

或基為二價時，然後了解到此基進一步以另依取代基或基取代。當此處化學基為“取代”時，此可上升到充滿取代基的原子價；舉例來說，甲基可由 1、2 或 3 個取代基取代，甲烯可由 1 或 2 個取代基取代，苯基可由 1、2、3、4 或 5 個取代基取代，奈基可由 1、2、3、4、5、6 或 7 個取代基等等取代。同樣地，“以一或更多取代基取代”引用 1 個取代基上升至取代基總數的取代基。進一步，當基以超過 1 個基取代時，它們可為完全相同或不同。

了解並明白本發明的化合物可具有一或更多對掌中心，且因此可依鏡像異構物(enantiomer)與/或者鏡像異構物(diastereomer)存在。此發明了解持續並利用所有此實施例、鏡像異構物及其混合務，此包括(但不限定)外消旋物(racemate)。因此，本發明的一些實施例適合於化合物，比如那些表示於式(I)及此揭發的其他式。此 R 為鏡像異構物。進一步，本發明的一些實施例適合於化合物，比如那些表示於式(I)及此揭發的其他式。此 S 為鏡像異構物。在超過 1 個對掌中心的範例中，本發明的一些實施例包括 RS 或 SR 鏡像異構物的化合物。在進一步實施例中，本發明的化合物為 RR 或 SS 鏡像異構物。了解到式(I)及此揭發的式意圖表示整個鏡像異構物及其混合物，除非以別的方式陳述或顯示。

此發明的化合物也可包括異構形式，比如酮類-烯醇異構體等等。異構形式可用適當取代而平衡或空間排列放入一形式。了解到本發明化合物的範圍內有各種不同異構形式。

此發明的化合物也可包括愛中間與/或者最後化合物中發生的所有原子同位素。同位素包括具有相同原子數目但有不同的質量數的原子。舉例來說，氫的同位素包括重氫及氫 3。

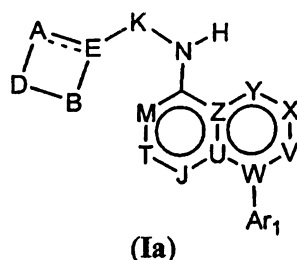
在一些實施例中，此發明的化合物並非為 4-[1-(2,4-二甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯;4-(1-m-甲苯基-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基)-哌啶-1-羧酸乙酯;4-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯;4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸乙酯;以及 4-(1-苯基

-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-胺基)-吡啶-1-羧酸乙酯。

在本發明的一些實施例中， --- 為單鍵。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Q 為 NR_4 。在一些實施例中， R_4 為 C_{1-8} 烷基，此可任意以 C_{2-8} 二烷基氨基取代。再一些實施例中， R_4 選自由甲基、乙基、異丙基及 2-二甲氨基-乙基所組成。在一些實施例中， R_4 為 H(即 NH)。

本發明的一些具體化合物可由式(Ia)表示，如下所述：



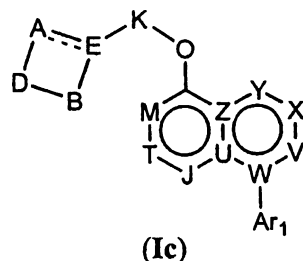
其中每個在式(Ia)的變化可與此處前後所述有相同意義。

在一些實施例中，K 為一鍵。

在一些實施例中，K 選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 所組成。

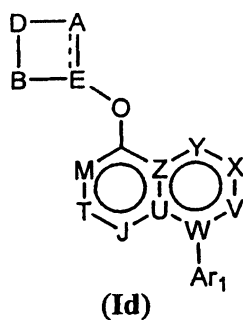
在一些實施例中，K 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Q 為 O。本發明的一些實施例可由式(Ic)表示，如下所述：



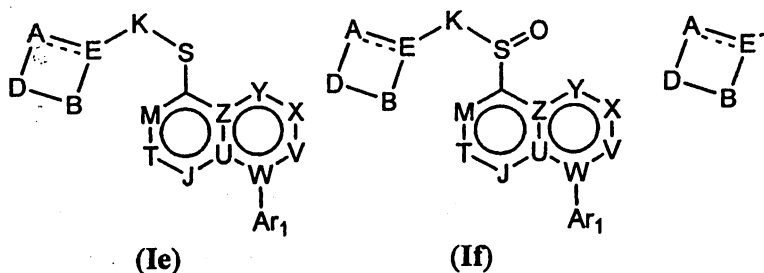
其中每個在式(Ic)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，K 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在一些實施例中，本發明的化合物以式(Ic)表示，且 K 為一鍵；這些實施例以式(Id)表示，如下所述：



其中每個在式(Id)的變化可與此處前後所述有相同意義

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 C 為 S(O)₂。在一些實施例中，Q 為 S。在一些實施例中，C 為 S(O)₂。本發明的一些實施例可個個及(Ig)表示，如下所示：

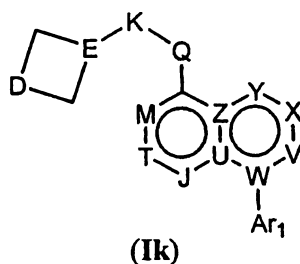


其中每個在式(Ie)、(If)及(Ig)的變化可與此處前後所述

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為亞烴基，此任意以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選 C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 鹵化烷基及鹵素。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為亞烴基，此任意以 1 至 2 個甲基取代。

在一些實施例中，A 及 B 二者為 -CH₂-。本發明可由式(Ik)表示，如下所示：

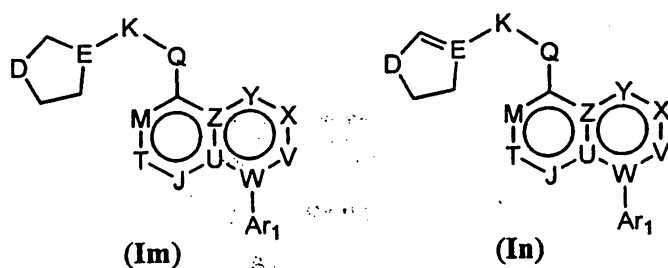


其中每個在式(Ik)的變化可與此處前後所述有相同意義。

在一些實施例中，A 及 B 二者為-CH₂-，且 E 為 CH。

在一些實施例中，A 及 B 二者為-CH₂-，E 為 CH，且 D 為 N-R₂。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 C₁ 亞煙基，且 B 為 C₂ 亞煙基，其中 A 任意以 1 至 2 個甲基取代，且 B 任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為-CH₂-或-CH-，且 B 為-CH₂CH₂-。了解到然後一一為單鍵，此有二個方法描述相同 ABED 環系統，舉例來說，在一些實施例中，A 為-CH₂-，B 為-CH₂CH₂-，且對相同實施例而言，A 為-CH₂CH₂-，且 B 為-CH₂-。因此，了解到任一方法為正確的。本發明的一些實施例可個別由式(Im)及(In)表示，如下所示：

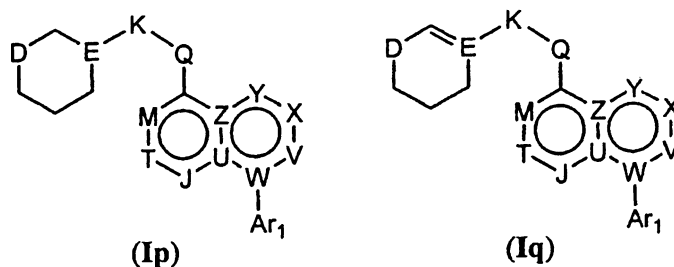


其中每個在式(Im)及(In)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，A 為-CH₂-，B 為-CH₂CH₂-，且 K 為-CH₂-或-CH₂CH₂-。在一些實施例中，A 為-CH₂-，B 為-CH₂CH₂-，且 K 為一鍵。

在一些實施例中，A 為-CH₂CH₂-，且 B 為-CH₂-，且 E 為 CH。

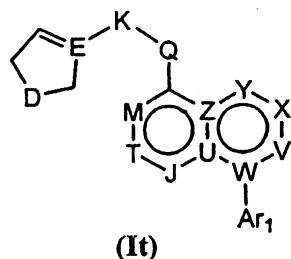
在一些實施例中，A 為-CH₂CH₂-，且 B 為-CH₂-，E 為 CH，且 D 為 N-R₂。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 C₁ 亞煙基，且 B 為 C₃ 亞煙基，其中 A 任意以 1 至 2 個甲基取代，且 B 任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為-CH₂-或-CH-，且 B 為-CH₂CH₂CH₂-，並可個別由式(Ip)及(Iq)表示，如下所示：



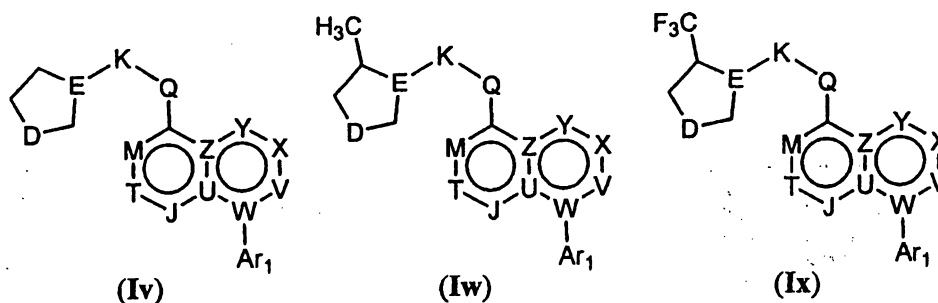
其中個在式(Ip)及(Iq)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 C₂ 亞烴基，且 B 為 C₁ 亞烴基，其中 A 任意以 1 至 4 個甲基取代，且 B 任意以 1 至 2 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CH₂CH₂-，且 B 為 -CH₂-；這些實施例可由式(It)表示，如下所示：



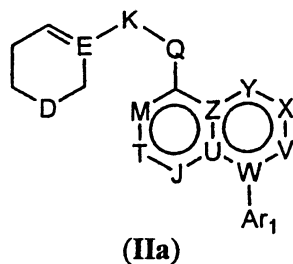
其中每個在式(It)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 CH₂，且 B 為 -CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CF₃)- 或 -CH(CF₃)CH₂-。在一些實施例中，此發明的化合物可由式(Iv)、(Iw)及(Ix)表示，如下所示：



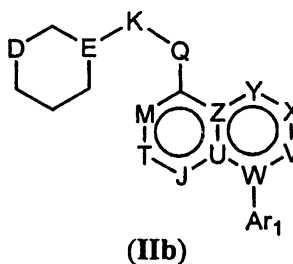
其中每個在式(Iv)、(Iw)及(Ix)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，D 為 N-R₂。在一些實施例中，E 為 CR₃。在一些實施例中，R₃ 為 H。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 C₃ 亞烴基，且 B 為 C₁ 亞烴基，其中 A 任意以 1 至 4 個甲基取代，且 B 任意以 1 至 2 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CHCH₂CH₂-，且 B 為 -CH₂-。在一些實施例中，本發明的化合物可由式(IIa)表示，如下所示：



其中每個在式(IIa)的變化可與此處前後所述有相同意義。

在一些實施例中，A 為 -CH₂-，且 B 為 -CH₂CH₂CH₂-。在一些實施例中，本發明的化合物可由式(IIb)表示，如下所示：

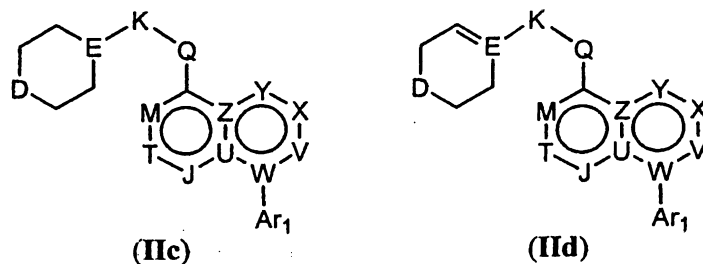


其中每個在式(IIb)的變化可與此處前後所述有相同意義。

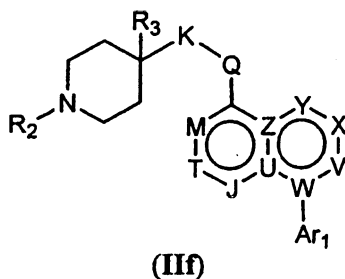
在一些實施例中，A 為 -CH₂-，B 為 -CH₂CH₂CH₂-，且 E 為 CH。

在一些實施例中，A 為 -CH₂-，B 為 -CH₂CH₂CH₂-，E 為 CH，且 D 為 N-R₂。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 及 B 二者為 C₂ 亞烴基，此任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CH₂CH₂-，或 -CHCH₂-，且 B 為 -CH₂CH₂-。在一些實施例中，A 及 B 二者為 -CH₂CH₂-。在一些實施例中，本發明的實施例可由式(IIc)及(IId)表示，如下所示：

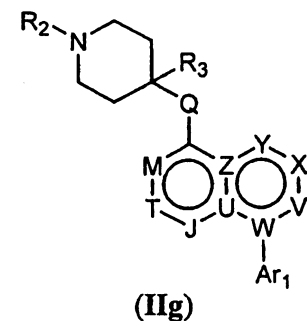


其中每個在式(IIc)及(IIId)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，A及B二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，且E為CH。在一些實施例中，A及B二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，D為 $\text{N}-\text{R}_2$ ，且E為 CR_3 。在一些實施例中，A及B二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，E為CH，且D為 $\text{N}-\text{R}_2$ 。本發明的一些實施例可由式(IIf)表示，如下所示：



其中每個在式(IIf)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，化合物具有式(IIf)，且 R_3 為H。在進一步實施例中，K為一鍵。在又更進一步實施例中，K為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

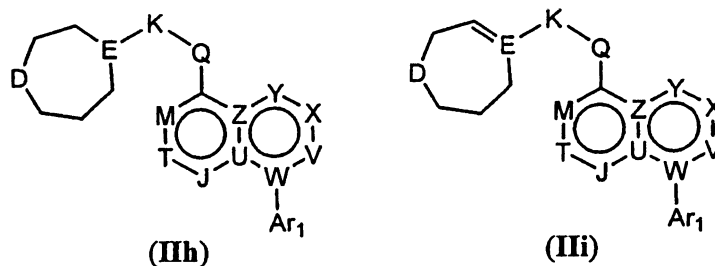
本發明的一些實施例適合於式(IIg)的化合物，如下所示：



其中每個在式(IIg)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中， R_3 為H，且Q為O(即氧)。

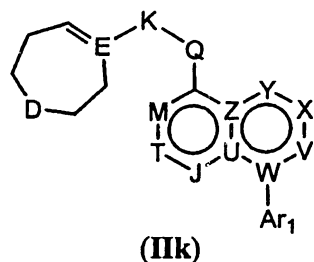
本發明的一些實施例適合於化合物，其中A為 C_2 亞烴基，

且 B 為 C₃ 亞烴基，其中 A 及 B 任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CH₂CH₂- 或 -CHCH₂-，且 B 為 -CH₂CH₂CH₂-，並可由式 (IIh) 及 (IIi) 表示，如下所示：



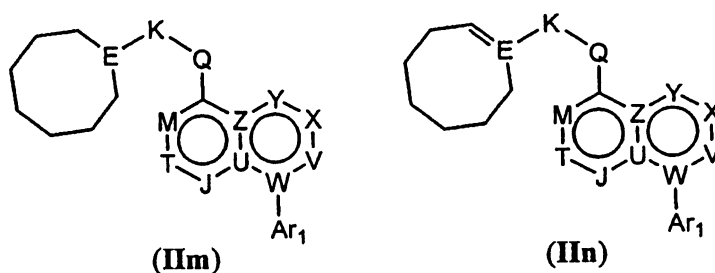
其中每個在式 (IIh) 及 (IIi) 的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 為 C₃ 亞烴基，且 B 為 C₂ 亞烴基，其中 A 及 B 任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CH₂CH₂CH₂-，且 B 為 -CH₂CH₂-；這些實施例可由式 (IIk) 表示，如下所示：



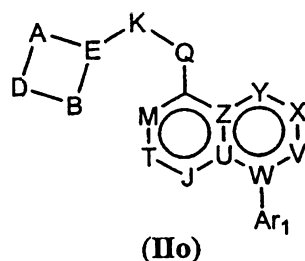
其中每個在式 (IIk) 的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 A 及 B 二者為 C₃ 亞烴基，此任意以 1 至 4 個甲基取代。在一些實施例中，A 為 -CH₂CH₂CH₂- 或 -CHCH₂CH₂-，且 B 為 -CH₂CH₂CH₂-，並可由式 (IIm) 及 (IIn) 表示，如下所示：



其中每個在式(IIm)及(IIn)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 --- 為單鍵，這些實施例由式(IIo)表示，如下所示：



其中每個在式(IIo)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 E 為 N。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 E 為 CR_3 。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 CR_3 為 H。

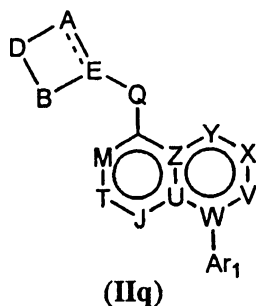
在一些實施例中，E 為 CH，且 D 為 N-R_2 。

在一些實施例中，E 為 CH，且 D 為 CHR_2 。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 --- 為雙鍵。了解到當 --- 為雙鍵時，然後 E 為 CR_3 (即碳原子)，且 E 並非為 N(即氮原子)。

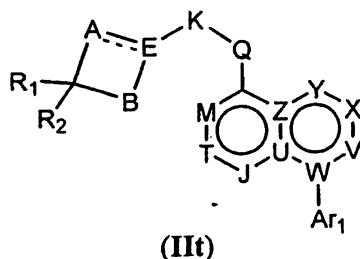
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 K 為 C_{1-3} 亞烴基，此任意以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 鹵化烷基及鹵素。在一些實施例中，K 為 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基。在一些實施例中，K 為 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 K 為一鍵；這些實施例由式(IIq)表示，如下所示：



其中每個在式(IIq)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，Q 為 O(即氧原子)。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 D 為 CR_1R_2 ，並可由式(IIt)表示，如下所示：

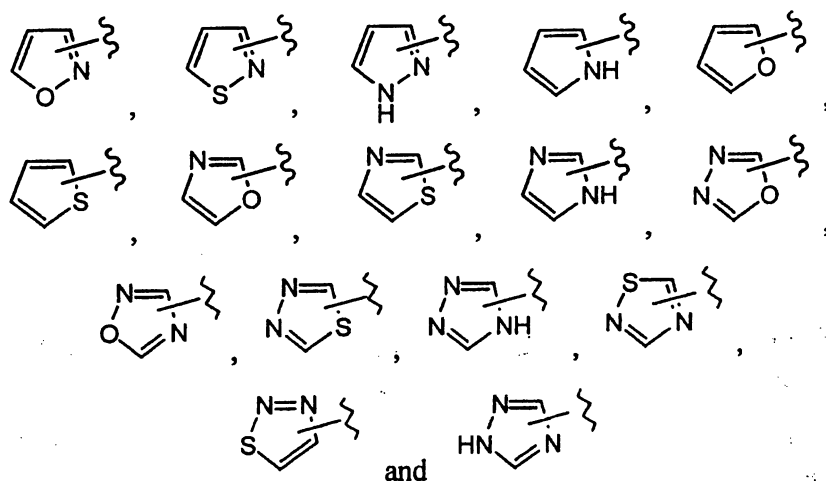


其中每個在式(IIt)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中， R_2 選自由 H、氨基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、氨基、羧醯胺、羧基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 及 F 所組成。在一些實施例中， R_2 為 C_{1-8} 烷基，芳基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -雜亞烴基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 CH_3 、 CH_3CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、

CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 以及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 CH_2SCH_3 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 以及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 CH_2OCH_2 -環丙基、 CH_2OCH_2 -環丁基、 CH_2OCH_2 -環戊基、 CH_2OCH_2 -環己基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-5-基及 1,2,4-三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基-1,2,4-三唑-5-基、3-乙基-1,2,4-三唑-5-基、3-甲基-1,2,4-三唑-1-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、5-甲基-1,2,4-三唑-1-基及 5-乙基-1,2,4-三唑-1-基所組成。

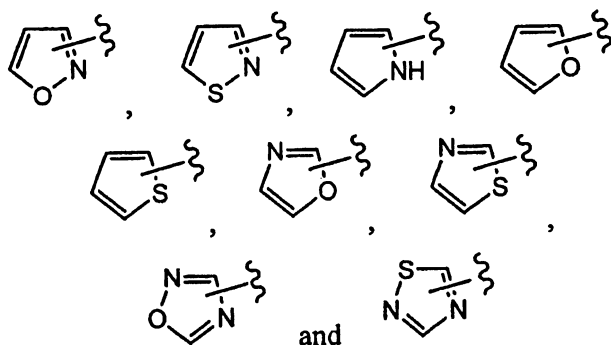
在一些實施例中， R_2 為包含在芳香環中為 5-原子的雜芳基，並以下式表示：

表 2A



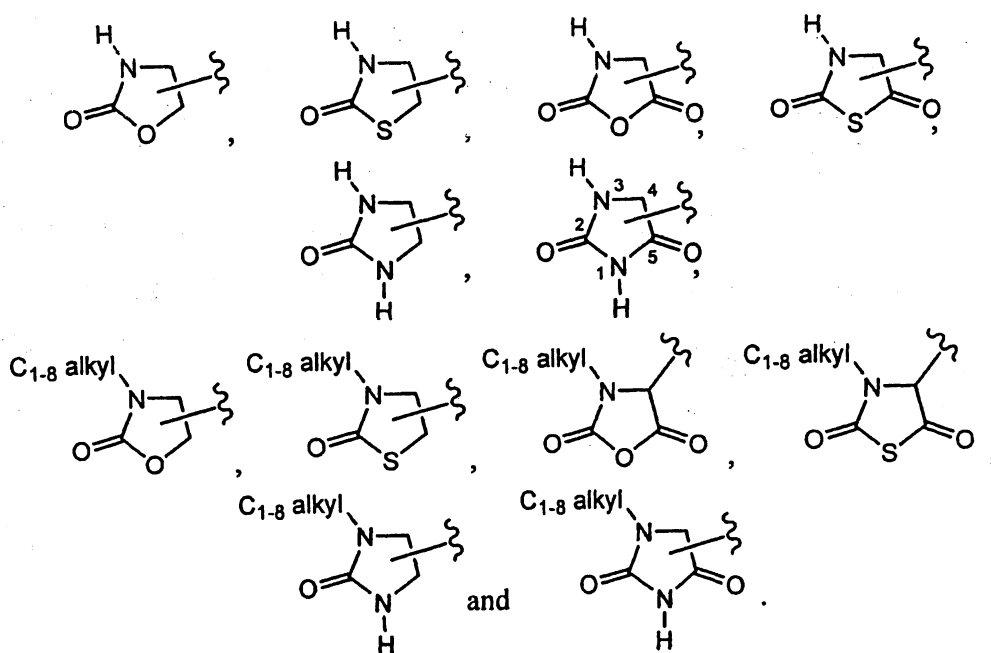
其中 5-面雜芳基在任何可用的環位置中連結，舉例來說，咪唑基環可在其中一環氮(即咪唑-1-基群)或其中一環碳(即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基群)中連結。在一些實施例中， R_2 為 5-面雜芳基，舉例來說(但不受限)顯示於表 2A，此可任意以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -雜亞烴基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

在一些實施例中， R_2 為包含在芳香環中為 5-原子的雜芳基，並以下式表示：

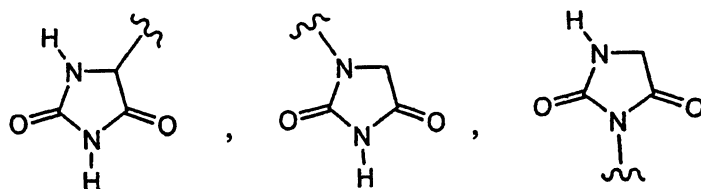


其中 5-面雜芳基在任何可用的環位置中連結(如上所述)。在一些實施例中， R_2 為 5-面雜芳基，此可任意以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} 烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -雜亞煙基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物基，舉例來說以表 2B 中的式表示。

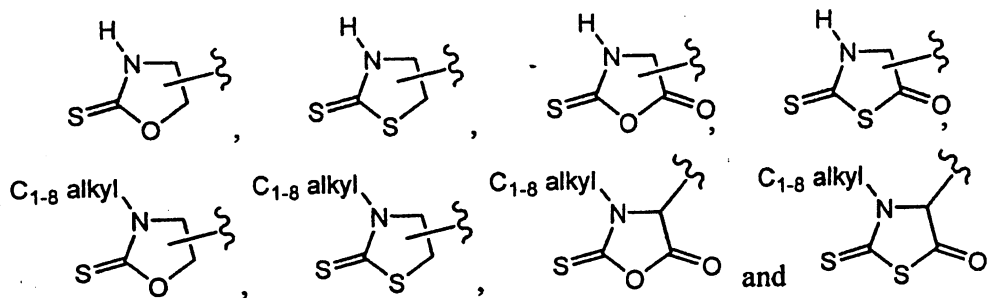


了解到在表 2B 至 2E 中所示的任一雜環族化合物基可依個別式(除非不同詳述)而在任一環碳或環氮中連結。舉例來說，2,5-二氧-咪唑烷基可在環碳或任一的二環氮中連結，以個別給予下式：



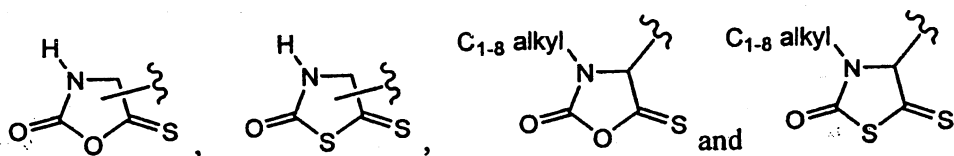
在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物，舉例來說，此以表 2C 表示。

表 2C



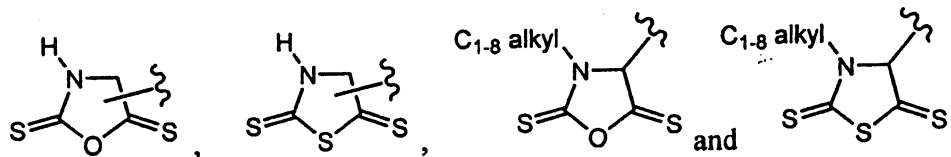
在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物，舉例來說，此以表 2D 表示。

表 2D



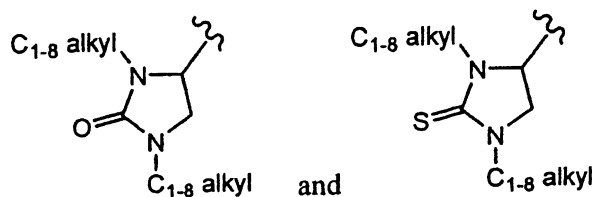
在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物，舉例來說，此以表 2E 表示。

表 2E



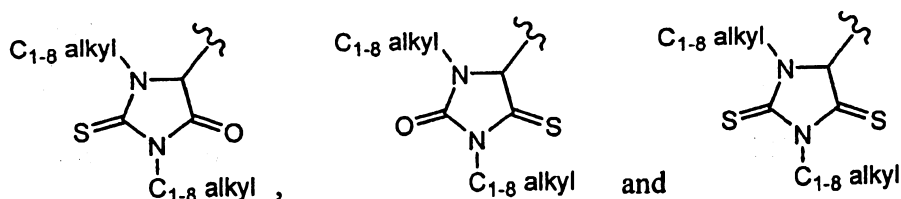
在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物，舉例來說，此以表 2F 表示，其中個別環氮元上的 C₁₋₆ 烷基可為相同或相異。

表 2F



在一些實施例中， R_2 為雜環族化合物，舉例來說，此以表 2G 表示，其中個別環氮元上的 C_{1-6} 烷基可為相同或相異。

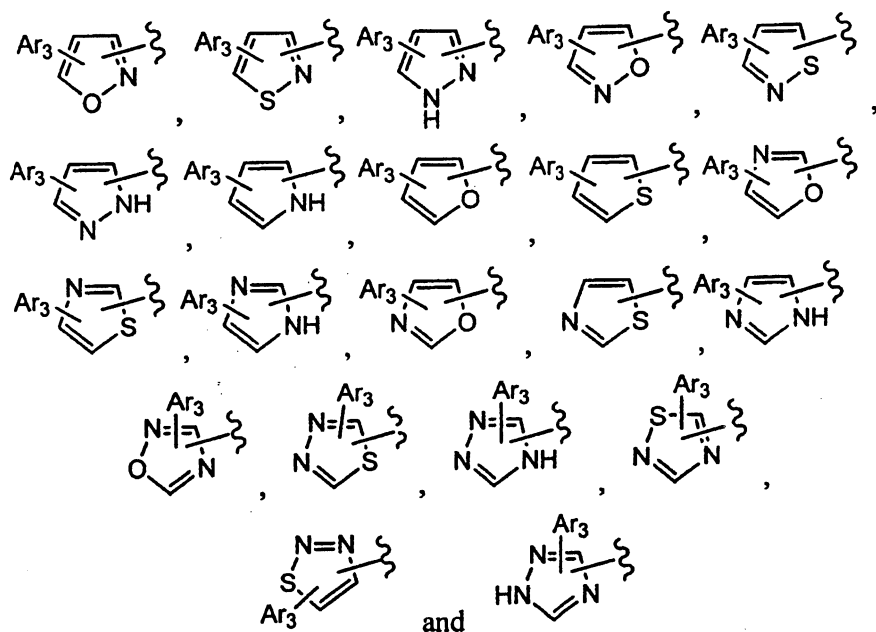
表 2G



本發明的一些實施例適合於式 (IIc) 的化合物，其中 R_2 為 $-Ar_2-Ar_3$ ，其中 Ar_2 及 Ar_3 獨自為芳基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氫、 C_{1-5} 鹵基、 C_{1-5} 鹵氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸所組成。

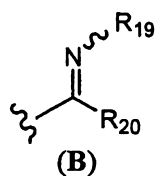
在一些實施例中， R_2 為包含在芳香環中為 5-原子的雜芳基，並以下面表 3 的式表示。

表 3



其中 5-面雜芳基在環的任何位置中連結，舉例來說，咪唑基環可在其中一環氮(即咪唑-1-基群)或其中一環碳(即咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基群)中連結，且 Ar_3 連結至任何剩下可用的環原子。在一些實施例中， Ar_2 為雜芳基，且 Ar_3 為苯基。在一些實施例中， Ar_2 為苯基，且 Ar_3 為雜芳基(比如選自上面表 2A 的雜芳基)。在一些實施例中，雜芳基及苯基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸所組成。

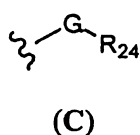
本發明的一些實施例適合於式(II_t)的化合物，其中 R_2 為式(B):



其中:

R_{19} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基;且 R_{20} 為 F、Cl、Br 或 CN。

本發明的一些實施例適合於式(II_t)的化合物，其中 R_2 為式(C):



其中：

G 選自由 C(O)、C(O)NR₂₅、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR₂₅、C(S)O、OC(S)、CR₂₅R₂₆、O、S、S(O)及 S(O)₂ 所組成；其中 R₂₅ 及 R₂₆ 獨自為氫或 C₁₋₈ 烷基；以及

R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、苯基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇-環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

本發明的一些實施例適合於式(III)的化合物，其中 R₂ 為式(C)，且 G 選自由 C(O)、C(O)NR₂₅、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR₂₅、C(S)O、OC(S)及 CR₂₅R₂₆ 所組成。在一些實施例中，R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於式(III)的化合物，其中 R₂ 為式(C)，且 G 選自由 C(O)、C(O)NR₂₅、C(O)O、OC(O)、C(S)、C(S)NR₂₅、C(S)O、OC(S)及 CR₂₅R₂₆ 所組成。在一些實施例中，R₂₄ 為苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於式(III)的化合物，其中 R_2 為式(C)，且 G 選自由 $C(O)$ 、 $C(O)NR_{25}$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(S)NR_{25}$ 、 $C(S)O$ 、 $OC(S)$ 及 $CR_{25}R_{26}$ 所組成。在一些實施例中， R_{24} 為雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹼基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。在一些實施例中， R_{24} 選自由嘧啶基、噻吩基、嘓啶基及吡嗪基所組成。在一些實施例中， R_{24} 為嘧啶基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_{25} 及 R_{26} 獨自為氫或 C_{1-2} 烷基。

本發明的一些實施例適合於式(III)，其中 R_2 為式(C)，且 G 選自由 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 。在一些實施例中， R_{24} 為 C_{1-8} 烷基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹼基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

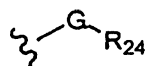
本發明的一些實施例適合於式(III)，其中 R_2 為式(C)，且 G 選自由 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 。在一些實施例中， R_{24} 為苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹼基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於式(III)，其中 R_2 為式(C)，且 G 選自由 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 。在一些實施例中， R_{24} 為雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹼基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。在一些實施例

中， R_{24} 選自由哌啶基、噁嗪基、嘓啶基及吡嗪基所組成。在一些實施例中， R_{24} 為哌啶基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_1 為氫。

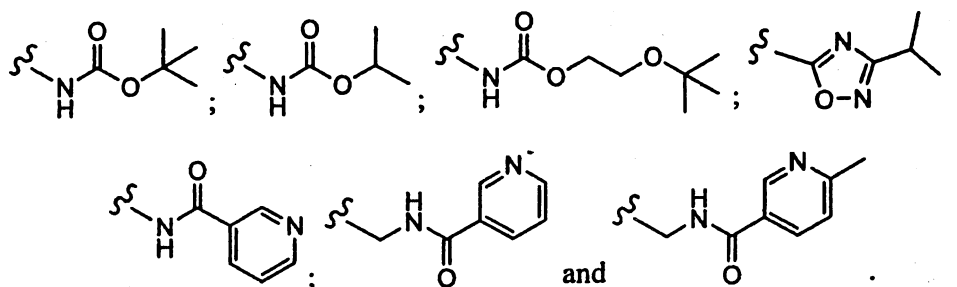
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為式(C)的基：



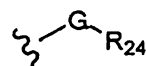
(C)

其中 G 為：

-NHC(O)-、-NH-、-NHC(O)O-、-CH₂NHC(O)-或一鍵；且 R_{24} 為氫、C₁₋₈ 烷基或雜芳基，每個任意以 1 至 2 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及 C₁₋₈ 烷基所組成。



本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為式(C)：



(C)

其中：

G 為 -CR₂₅R₂₆C(O)-、-C(O)-、-C(O)NR₂₅-、-C(O)O-、-C(S)NR₂₅-、-CR₂₅R₂₆-或一鍵，其中 R_{25} 及 R_{26} 每個獨自為氫或 C₁₋₈ 烷基；且 R_{24} 為氫、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基及硝酸所組成，其中該 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、雜芳基及苯基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由

C₁₋₄ 烷氧基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、C₃₋₇ 環烷基、鹵素、雜環族化合物及苯基所組成。

在一些實施例中，式(C)為-CR₂₅R₂₆C(O)R₂₄。

在一些實施例中，式(C)為-C(O)R₂₄。

在一些實施例中，式(C)為-C(O)NR₂₅R₂₄。

在一些實施例中，式(C)為 R₂₄(即-G-為一鍵)。

在一些實施例中，式(C)為-C(O)OR₂₄。

在一些實施例中，式(C)為-C(S)NR₂₅R₂₄。

在一些實施例中，式(C)為-CR₂₅R₂₆R₂₄。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為-C(O)OR₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為-C(O)OR₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為-C(O)OR₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基，其中該 C₃₋₇ 環烷基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、羧基、C₂₋₈ 二烷基氨基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為-C(O)OR₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為-C(O)R₂₄，且

R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為 $-C(O)R_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、氨基、羧基、鹵素、雜芳基、羥基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基及烷氧基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為 $-CH_2R_{24}$ 或 $-R_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為 $-CH_2R_{24}$ 或 $-R_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或雜芳基，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_2 為 $-S(O)_2R_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環

烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為 -S(O)₂R₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基或雜芳基，且該雜芳基任意以 1 至 5 個 C₁₋₈ 烷基群取代。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為 -CH₂C(O)R₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₂₋₆ 鏈烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

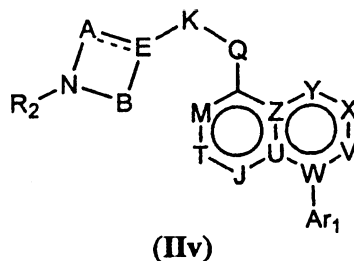
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為 -CH₂C(O)R₂₄，且 R₂₄ 為苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氰基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基及苯基所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為 -CH₂C(O)NHR₂₄，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₂₋₆ 鏈烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸所組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R₂ 為 -CH₂C(O)NHR₂₄，且 R₂₄ 為苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取

代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 D 為 N-R₂，並以式 (IIv) 表示：



其中每個在式(IIv)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，R₂ 為 C₁₋₈ 烷基、芳基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 羧醯胺、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆-環烷基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-雜亞烴基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸組成。在一些實施例中，R₂ 為吡啶基。在一些實施例中，R₂ 為 2-吡啶基。

在一些實施例中，R₂ 選自由 CH₂CH₂C(CH₃)₃、CH₂CH₂CH(CH₃)₂ 及 CH₂(CH₂)₄CH₃ 所組成。在一些實施例中，R₂ 選自由：CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH(CH₃)(CH₂CH₃)、CH₂(CH₂)CH₃ 及 CH₂(CH₂)₃CH₃ 所組成。在一些實施例中，R₂ 選自由 CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂OCH₂CH₂CH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃、CH₂OCH(CH₃)₂、CH₂OCH₂CH(CH₃)₂、CH₂CO₂H、CH₂CH₂CO₂H、CH₂OH、CH₂CH₂OH 及 CH₂CH₂CH₂OH 所組成。在一些實施例中，R₂ 選自由 CH₂SCH₃、CH₂SCH₂CH₃、CH₂SCH₂CH₂CH₃、CH₂SCH(CH₃)₂、CH₂SCH₂(CH₂)₂CH₃、CH₂CH₂SCH₃、CH₂CH₂SCH₂CH₃、CH₂CH₂SCH₂CH₂CH₃、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 所組成。在一些
 實施例中， R_2 為 CH_2 -環丙基。在一些實施例中， R_2 選自由 CH_2OCH_2 -
 環丙基、 CH_2OCH_2 -環丁基、 CH_2OCH_2 -環戊基、 CH_2OCH_2 -環己基、
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基、
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環丁基、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環戊基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -環己基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丙
 基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環丁基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環戊基及
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -環己基所組成。在一些實施例中， R_2 選自由 1,2,4-噁
 二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-三唑-5-基及 1,2,4-
 三唑-1-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲
 基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基-1,2,4-三唑-5-
 基、3-乙基-1,2,4-三唑-5-基、3-甲基-1,2,4-三唑-1-基、3-乙基-1,2,4-三唑
 -1-基、5-甲基-1,2,4-三唑-1-基及 5-乙基-1,2,4-三唑-1-基所組成。

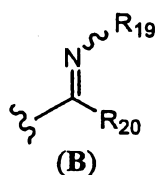
在一些實施例中，化合物為式(IIv)，且 R_2 為包含在選自表 2A
 所示的環中之 5-原子的雜芳基。在一些實施例中， R_2 為 5-面雜芳基，
 此可任意以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 鹵基、 C_{1-5} 鹵氧
 基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫
 羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、
 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、
 氰基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -雜亞烴基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、
 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、
 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷

基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

在一些實施例中，R₂ 為選自由表 2B 至 2G 所示之基的雜環族化合物基。

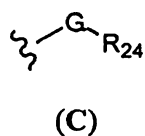
本發明的一些實施例適合於式(IIv)的化合物，其中 R₂ 為 -Ar₂-Ar₃，其中 Ar₂ 及 Ar₃ 獨自為芳基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氫、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆-環烷基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸所組成。在一些實施例中，Ar₂ 為包含在芳香環中之 5-原子的雜芳基，並選自表 3 所示的基。在一些實施例中，Ar₂ 為雜芳基，且 Ar₃ 為苯基。在一些實施例中，Ar₂ 為苯基，且 Ar₃ 為雜芳基(比如選自上面表 2A 或表 4 的雜芳基)。在一些實施例中，雜芳基及苯基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氰基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 D 為 N-R₂。在一些實施例中，R₂ 為式(B)：



其中 R₁₉ 為 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基；且 R₂₀ 為 F、Cl、Br 或 CN。

本發明的一些實施例適合於式(IIv)的化合物，其中 R₂ 為式(C)：



其中 G 選自由 C(O)、C(O)NR₂₅、C(O)O、C(S)、C(S)NR₂₅、

C(S)O、CR₂₅R₂₆ 及 S(O)₂ 所組成，其中 R₂₅ 及 R₂₆ 獨自為氫或 C₁₋₈ 烷基；以及

R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基或雜芳基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

本發明的一些實施例適合於式(IIv)的化合物，其中 R₂ 為式(C)，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

在一些實施例中，基-G-R₂₄ 選自由 C(O)CH₃、C(O)CH₂CH₃、C(O)CH₂CH₂CH₃、C(O)CH(CH₃)₂、C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃、C(O)C(CH₃)₃、C(O)CH₂C(CH₃)₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH(CH₃)(CH₂CH₃)、CH₂(CH₂)₂CH₃、C(CH₃)₃、CH₂(CH₂)₃CH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₂CH₃、C(O)NHCH(CH₃)₂、C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N(CH₃)CH₂CH₃、C(O)NH(CH₂CH₃)₂、CO₂CH₃、CO₂CH₂CH₃、CO₂CH₂CH₂CH₃、CO₂CH(CH₃)₂、CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃、CO₂C(CH₃)₃、CO₂CH(CH₃)CH₂CH₃、CO₂CH₂CH(CH₃)₂、CO₂CH₂(CH₂)₃CH₃、CO₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、CO₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、CO₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂ 及 CO₂CH₂C(CH₃)₃ 所組成。

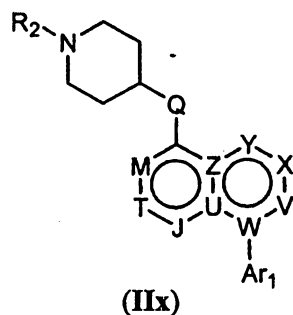
本發明的一些實施例適合於式(IIv)的化合物，其中 R₂ 為式

(C)，且 R_{24} 為苯基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於式(IIv)的化合物，其中 R_2 為式(C)，且 R_{24} 為雜芳基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素及羥基所組成。在一些實施例中， R_{24} 選自由哌啶基、噁嗪基、嘧啶基及吡嗪基所組成。在一些實施例中， R_{24} 為哌啶基。

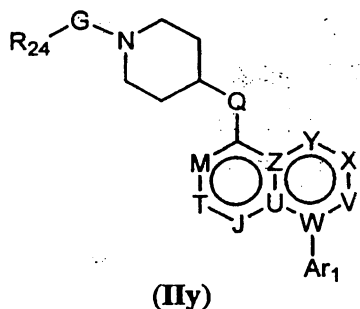
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_{25} 及 R_{26} 獨自為氫或 C_{1-2} 烷基。

在一些實施例中，A 及 B 二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，D 為 NR_2 ，E 為 CH， --- 為一單鍵，且 K 為一單鍵；這些實施例以式(IIx)表示，如下所示：

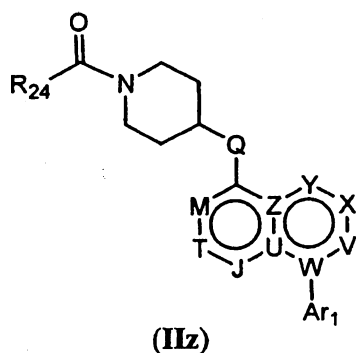


其中每個在式(IIx)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，化合物為式(IIx)，且 Q 為 O(即氧原子)或 NH。

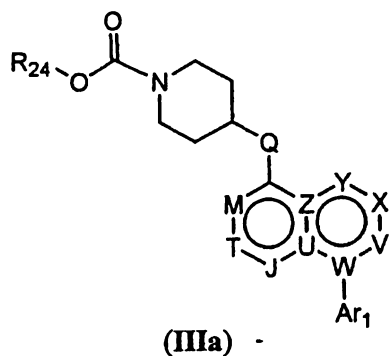
在一些實施例中，本發明的化合物為式(IIx)，其中 R_2 為式(C)；這些實施例可由式(IIy)表示，如下所示：



其中每個在式(IIy)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，G 為 C(O)、C(O)NR₂₅、C(O)O、C(S)、C(S)NR₂₅、C(S)O、CR₂₅R₂₆ 或 S(O)₂。在一些實施例中，G 為 C(O)，並可由式(IIz)表示，如下所示：



其中每個在式(IIz)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，G 為 C(O)O，並可由式(IIIa)表示，如下所示：



其中每個在式(IIIa)的變化可與此處前後所述有相同意義。

在一些實施例中，化合物不是式(IIz)就是(IIIa)，且 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基或雜芳基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞

硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、
 碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、
 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、
 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基
 磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組
 成。

在一些實施例中，化合物不是式(IIz)就是(IIIa)，且 R_{24} 為 C_{1-8}
 烷基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5}
 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4}
 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷
 硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧
 基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷
 硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化
 烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4}
 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組成。

在一些實施例中，化合物不是式(IIz)就是(IIIa)，且 R_{24} 為苯
 基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5}
 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4}
 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷
 硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧
 基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷
 硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化
 烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4}
 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組成。在一些實施例中，苯基
 以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8}
 烷基、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、羧基、
 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵
 化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫及鹵
 素所組成。在一些實施例中，苯基以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選

自由 C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑及鹵素所組成。

在一些實施例中，化合物不是式(IIz)就是(IIIa)，且 R₂₄ 為雜芳基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 二烷基磺胺、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸所組成。在一些實施例中，雜芳基以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、羧醯胺、羧基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷硫及鹵素所組成。在一些實施例中，雜芳基以 1 至 4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑及鹵素所組成。在一些實施例中，雜芳基為 5-面雜芳基，舉例來說，如前表 2A 所示。在一些實施例中，雜芳基為 6-面雜芳基，舉例來說，如前表 4 所示。在一些實施例中，雜芳基選自由嘓啶基、噻嗪基、嘓啶基及吡嗪基所組成。在一些實施例中，雜芳基為嘓啶基。

在一些實施例中，R₂₄ 為 1-甲基-1H-咪唑-4-基，或 2,4-二甲基-噻唑-5-基。

在一些實施例中，化合物為式(IIy)、(IIx)及(IIIa)，且 Q 為 NR₄、O、S、S(O)或 S(O)₂。在更進一步實施例中，Q 為 NH 或 O。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar₁ 為芳基或雜芳基，此可任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氨基、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、

雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺，且其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氣甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧所組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羥基所組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氣甲醯、羧醯胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為芳基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為雜芳基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為苯基，此可任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 取代；

其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氣甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺，且其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氣甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧所組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基

羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基所組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此可任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺，且其中 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧所組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基所組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此可任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環

族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺，且其中 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧所組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基所組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₈ 烷基及鹵素。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar₁ 為苯基。在一些實施例中，苯基任意以 R₁₃ 取代。在一些實施例中，R₁₃ 選自由氫、C₁₋₅ 醯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、羧醯胺、C₃₋₇ 環烷基、鹵素及磺胺所組成。

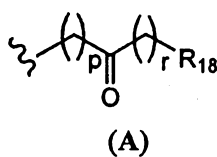
在一些實施例中，R₁₃ 選自由 C(O)CH₃、C(O)CH₂CH₃、C(O)CH₂CH₂CH₃、C(O)CH(CH₃)₂、C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCH₂CH₂CH₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH(CH₃)(CH₂CH₃)、CH₂(CH₂)₂CH₃、CH₂(CH₂)₃CH₃、CH₂(CH₂)₄CH₃、CH₂(CH₂)₅CH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂CH₃、C(O)NHCH₂CH₂CH₃、C(O)NHCH(CH₃)₂、C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃、CCH、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂NHCH₂CH₃、S(O)₂NHCH₂CH₂CH₃、S(O)₂NHCH(CH₃)₂、S(O)₂NHCH₂(CH₂)₂CH₃ 及 S(O)₂NHCH(CH₃)CH₂CH₃ 所組成。

在一些實施例中，R₁₃ 選自由 S(O)CH₃、S(O)CH₂CH₃、S(O)CH₂CH₂CH₃、S(O)CH(CH₃)₂、S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃、S(O)CH(CH₃)CH₂CH₃、S(O)₂CH₃、S(O)₂CH₂CH₃、S(O)₂CH₂CH₂CH₃、S(O)₂CH(CH₃)₂、S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃、S(O)₂CH(CH₃)CH₂CH₃、SCH₃、SCH₂CH₃、SCH₂CH₂CH₃、SCH(CH₃)₂ 及 SCH₂(CH₂)₂CH₃ 所組成。

在一些實施例中， R_{13} 選自由氨基、芳基磺銑、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及 C_{1-4} 鹵化烷硫所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由苯基磺銑、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氯、氟、溴、 OCF_3 、 OCF_2 、 OCH_2CF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 及 SCH_2CF_3 所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由雜環族化合物、雜芳基、 C_{4-7} 氧代-環烷基、苯氧基及苯基所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-氧代-1 λ^4 -硫代嗎啉-4-基、1,1-二氧代-1 λ^6 -硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、2,4-二氧代-噁唑烷-5-基、4-氧代-2-硫代-噁唑烷-5-基、3-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、3-甲基-2,4-二氧代-噁唑烷-5-基、3-甲基-4-氧代-2-噁唑烷-5-基、3-乙基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、2,4-二氧代-噁唑烷-5-基及 3-乙基-4-氧代-2-硫代-噁唑烷-5-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異引朵-2-基及 [1,2,3]噁二唑-4-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此獨自選自由 C_{1-4} 氧烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、雜環族化合物、羥基及苯基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基，羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物及苯基所組成。在一些實施例中， C_{1-4} 烷硫乙雜芳基群取代。在一些實施例中，雜芳基選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧

啉-2-基、嘧啉-4-基、噁嗪-3-基、噁嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氮-異引朵-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為芳基磺銑、雜芳基、苯氧基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫及羥基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為芳基磺銑、雜芳基、苯氧基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為苯基。在一些實施例中，苯基任意以 R_{13} 取代。在一些實施例中， R_{13} 為式(A)：



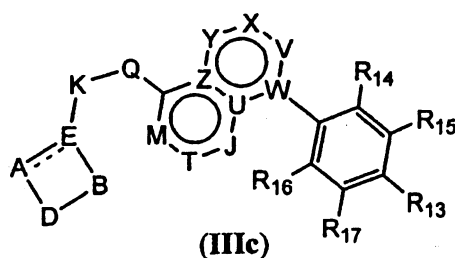
其中：

“p”及“r”獨自為 0、1、2 或 3；且 R_{18} 為氫、 C_{1-5} 醯基、鏈烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基苯基可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。在一些實施例中， $p=0$ 且 $r=0$ 。在一些實施例中， R_{18} 為雜芳基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。在一些實施例中，雜芳基選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、四唑-1-基、

嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異引朵-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成。在一些實施例中， $p=0$ 且 $r=1$ 。在一些實施例中， R_{18} 為氫、 C_{1-5} 醯基或 C_{1-8} 烷基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為苯基。在一些實施例中，苯基任意以 R_{14} - R_{17} 取代。在一些實施例中， R_{14} - R_{17} 獨自選自由氫、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基脲基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及 C_{1-4} 鹵化烷基所組成。在一些實施例中，一 R_{14} - R_{17} 為鹵素。在進一步實施例中，鹵素為氟原子。

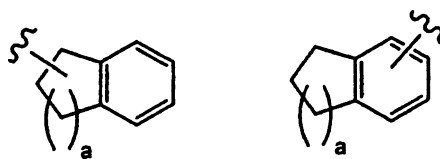
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為苯基，且 R_{13} 在苯基上的對面位置取代；這些實施例可由式(IIIc)表示，如下所示：



其中每個在式(IIIc)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為苯基，且二鄰近的 R_{14} - R_{17} 基形成 5、6 或 7 面環烷基、環鏈烯基或具有苯基的雜環族化合物群，其中 5、6 或 7 面基任意以鹵素取代。在一些實施例中，苯基及二鄰近的 R_{14} - R_{17} 基形成 5、6 或 7 面環烷基，如表 5 所示。

表 5



其中“a”在 5、6 或 7 面環烷基為 1、2 或 3，此與苯基熔凝在一起，此處二個環碳在環烷基及苯基之間共用。在一些實施例中，1、2 或 3 環碳

以雜原子取代，此選自(但無限制)O、S及N，其中N以H或C₁₋₄烷基取代。在一些實施例中，二個鄰接的基形成具有苯基的5面雜環族化合物群。在一些實施例中，一起具有苯基的5面雜環族化合物為2,3-二氫-苯並呋喃-5-基或苯[1,3]二氧雜環戊烯-5-基群。在一些實施例中，二個鄰接的基形成具有苯基的6面雜環族化合物基。在一些實施例中，一起具有苯基的6面雜環族化合物基2,3-二氫-苯[1,4]戴奧辛-2-基。在一些實施例中，二個鄰接的基形成具有苯基的7面雜環族化合物。在一些實施例中，一起具有苯基的7面雜環族化合物為3,4-二氫-2H-苯[b][1,4]二氧七環-7-基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中Ar₁為吡啶基，此任意以R₁₃、R₁₄、R₁₅及R₁₆取代。

其中R₁₃選自由C₁₋₆醯基磺胺、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₆烷基羧醯胺、C₁₋₄烷基磺胺、C₁₋₄烷基磺銑、C₁₋₄烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基及磺胺組成，且其中C₁₋₆醯基磺胺、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄烷基磺胺、烷基磺銑、C₁₋₄烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以1至5個取代基取代，此取代基獨自選自由C₁₋₆醯基磺胺、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₇烷基、C₁₋₄烷基羧醯胺、C₁₋₄烷基磺銑、羧基、C₃₋₇環烷基氧化、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該C₁₋₇烷基及C₁₋₄烷基羧醯胺每個任意以1至5個取代基取代，此取代基選自由C₁₋₄烷氧基及羥基組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆及R₁₇每個獨自選自由C₁₋₆醯基磺胺、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₄烷基氨基、C₁₋₄烷基羧醯胺、C₁₋₄烷基磺胺、C₁₋₄烷基磺銑、C₁₋₄烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆二烷基氨基及鹵素組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中Ar₁為吡啶基，此任意以R₁₃、R₁₄、R₁₅及R₁₆取代。

其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素及磺胺所組成，且其中 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{2-6} 二烷基氨基及雜環族化合物每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{3-7} 環烷基氧化、雜芳基、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成；以及

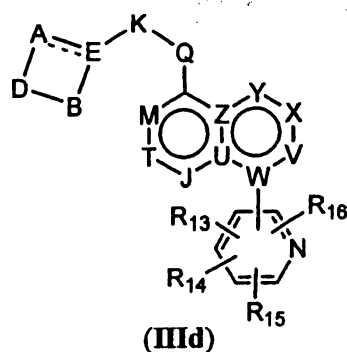
R_{14} 、 R_{15} 及 R_{16} 每個獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氣甲醯、羧醯胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基及鹵素所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為吡啶基，此任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及 R_{16} 取代。

其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物及磺胺所組成，且其中 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{2-6} 二烷基氨基及雜環族化合物每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{3-7} 環烷基氧化、雜芳基、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 及 R_{16} 每個獨自選自由 C_{1-8} 烷基及鹵素所組成。

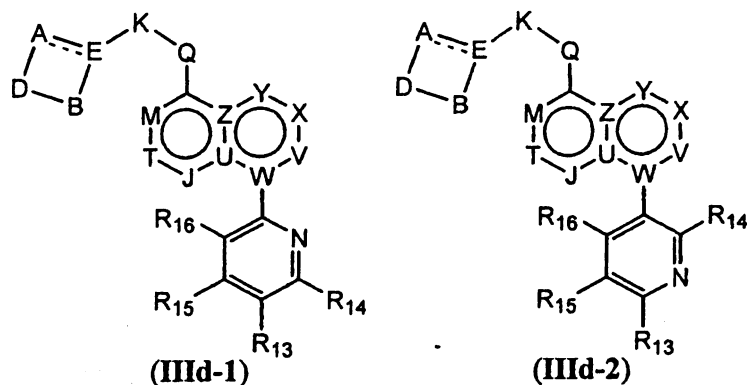
本發明的一些實施例適合於式(III d)的化合物，如下所示：



其中每個在式(III d)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於式(III d-1)及(III d-2)的化合物，如

下所示：



其中每個在式(III d-1)及(III d-2)的變化可與此處前後所述有相同意義。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為雜芳基。在一些實施例中，雜芳基任意以 R_{13} 取代。在一些實施例中， R_{13} 選自由氫、 C_{1-5} 鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、 C_{3-7} 環烷基、鹵素及磺胺所組成。

在一些實施例中， R_{13} 選自由 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_5CH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 CCH 、 $S(O)_2NHCH_3$ 、 $S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$ 及 $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ 所組成。

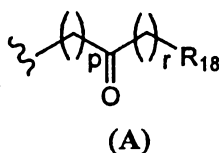
在一些實施例中， R_{13} 選自由 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)CH_2CH_3$ 、 $S(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)CH(CH_3)_2$ 、 $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 $SCH_2CH_2CH_3$ 、 $SCH(CH_3)_2$ 及 $SCH_2(CH_2)_2CH_3$ 所組成。

在一些實施例中， R_{13} 選自由氨基、芳基磺銑、羧基、氰基、

C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及 C_{1-4} 鹵化烷硫所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由苯基磺銑、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、氯、氟、溴、 OCF_3 、 OCF_2 、 OCH_2CF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 及 SCH_2CF_3 所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由雜環族化合物、雜芳基、 C_{4-7} 氧代-環烷基、苯氧基及苯基所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-氧代-1 λ^4 -硫代嗎啉-4-基、1,1-二氧代-1 λ^6 -硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、2,4-二氧代-噁唑烷-5-基、4-氧代-2-硫代-噁唑烷-5-基、3-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、3-甲基-2,4-二氧代-噁唑烷-5-基、3-甲基-4-氧代-2-噁唑烷-5-基、3-乙基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基、2,4-二氧代-噁唑烷-5-基及 3-乙基-4-氧代-2-硫代-噁唑烷-5-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異引朵-2-基及 [1,2,3]噁二唑-4-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此獨自選自由 C_{1-4} 氧烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、雜環族化合物、羥基及苯基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基，羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物及苯基所組成。在一些實施例中， C_{1-4} 烷硫乙雜芳基群取代。在一些實施例中，雜芳基選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪-3-基、噻嗪-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-

二氫-異引朵-2-基及[1,2,3]噁二唑-4-基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為芳基磺銑、雜芳基、苯氧基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、羧醯胺、羧基、氰基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫及羥基所組成。在一些實施例中， R_{13} 為芳基磺銑、雜芳基、苯氧基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為雜芳基。在一些實施例中，雜芳基任意以 R_{13} 取代。在一些實施例中， R_{13} 為式(A)：



其中：

“p”及“r”獨自為 0、1、2 或 3；且 R_{18} 為氫、 C_{1-5} 醯基、鏈烯基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-6} 烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。在一些實施例中， $p=0$ 且 $r=0$ 。在一些實施例中， R_{18} 為雜芳基或苯基，此任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基所組成。在一些實施例中，雜芳基選自由 1H-咪唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、咪唑-1-基、噁唑-5-基、噁唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、1,3-二氧代-1,3-二氫-異

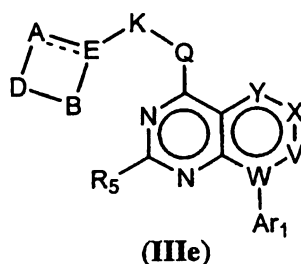
引朵-2-基及[1,2,3]噻二唑-4-基所組成。在一些實施例中， $p=0$ 且 $r=1$ 。
 在一些實施例中， R_{18} 為氫、 C_{1-5} 醯基或 C_{1-8} 烷基。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為雜芳基。在一些實施例中，雜芳基任意以 $R_{14}-R_{17}$ 取代。在一些實施例中， $R_{14}-R_{17}$ 獨自選自由氫、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基脲基、 C_{1-6} 烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及 C_{1-4} 鹵化烷基所組成。在一些實施例中，一 $R_{14}-R_{17}$ 為鹵素。在進一步實施例中，鹵素為氟原子。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 Ar_1 為雜芳基。在一些實施例中，雜芳基任意以 $R_{14}-R_{17}$ 取代，其中二個鄰近的 $R_{14}-R_{17}$ 基形成 5、6 或 7 面環烷基、鏈烯基或具有雜芳基的雜環族化合物基，其中 5、6 或 7 面基任意以鹵素取代。在一些實施例中，二個鄰近的基形成具有雜芳基的 5 面雜環族化合物基。在一些實施例中，二個鄰近的基形成具有雜芳基的 7 面雜環族化合物基。

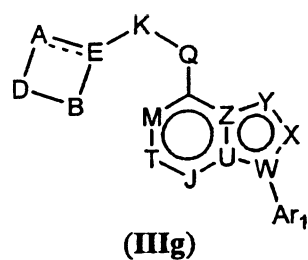
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 R_3 及 R_4 獨自為氫或 CH_3 。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 M 及 J 二者為 N (即氮原子)，且 T 為 CR_5 。在一些實施例中， Z 及 U 二者為 C (即碳原子)；這些實施例可由式(IIIe)表示，如下所示：



其中每個在式(IIIe)的變化可與此處前後所述有相同意義。

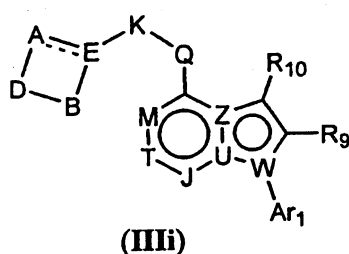
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 V 為一鍵；這些實施例可由式(IIIg)表示，如下所示：



其中每個在式(IIIg)的變化可與此處前後所述有相同意義。

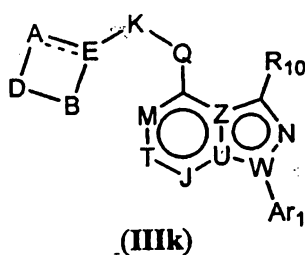
本發明的一些實施例適合於化合物，其中 W 為 N。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 X 為 CR₉，且 Y 為 CR₁₀。在一些實施例中，V 為一鍵，並以式(IIIi)表示：



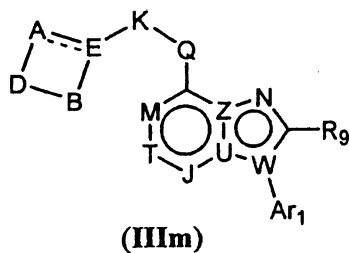
其中每個在式(IIIi)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，W 為 N(即氮原子)。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 X 為 N，且 Y 為 CR₁₀。在一些實施例中，V 為一鍵，並以式(IIIk)表示：



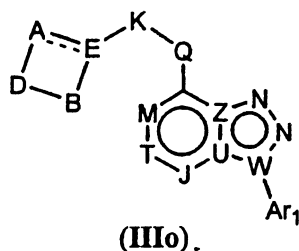
其中每個在式(IIIk)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，W 為 N(即氮原子)。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 X 為 CR₉，且 Y 為 N。在一些實施例中，V 為一鍵，並以式(IIIm)表示：



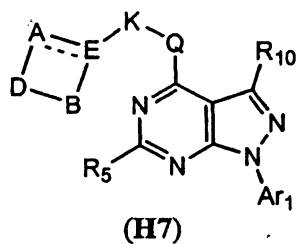
其中每個在式(IIIIm)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，W 為 N(即氮原子)。

本發明的一些實施例適合於化合物，其中 X 及 Y 二者為 N。在一些實施例中，V 為一鍵，並以式(IIIo)表示：



其中每個在式(IIIo)的變化可與此處前後所述有相同意義。在一些實施例中，W 為 N(即氮原子)。

本發明的一些實施例適合於具有式(H7)的化合物：



其中：

A 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

B 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

E 為 CH;

--- 為一單鍵;

D 為 N-R_2 ;

K 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 或一鍵;

Q 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH;

R₅ 為 H、CH₃ 或 N(CH₃)₂;

R₁₀ 為 H 或 CH₃;

R₂ 為 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{R}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{25}\text{R}_{24}$ 或 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{R}_{24}$ ，其中 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成，其中該烷基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物；且 R₂₅ 及 R₂₆ 每個獨自為 H 或 C₁₋₈ 烷基；以及

Ar₁ 為任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 或 R₁₇ 取代的芳基或雜芳基；其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物化氧、雜環族化合物-羰基、雜方香族羥基及磺胺組成，其中 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基磺胺、烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基組成，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、C₃₋₇ 環烷基化氧、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基組成；

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆ 二

烷基氨基及鹵素組成。

本發明的一些實施例適合於具有式(H7)的化合物：

A 及 B 二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

E 為 CH;

— 為單鍵;

D 為 N-R_2 ;

K 為一鍵;

Q 為 O 或 NH;

R_5 及 R_{10} 為 H;

R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ ，其中 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，此每個以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成；以及

Ar_1 為任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 取代的芳基或雜芳基；其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氨基甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物化氧、雜環族化合物-羰基、雜芳香族羥基及磺胺組成，其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氨基甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基組成，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷基化氧、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羥基組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基及鹵素組成。

本發明的一些實施例適合於具有式(H7)的化合物：

A 及 B 二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

E 為 CH;

二二為單鍵;

D 為 N-R_2 ;

K 為一鍵;

Q 為 O 或 NH;

R_5 及 R_{10} 為 H;

R_2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ ，其中 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基;

Ar_1 為每個任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 取代的苯基、3-吡啶基或 2-吡啶基;

其中 R_{11} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氣甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基-羰基及磺胺組成，且其中 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氣甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜方香族羥基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羥基組成;以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 CH_3 或 F 組成。

在一些實施例中， R_2 選自由甲氧基羰基、乙氧基羰基、異-丙氧基羰基、正-丙氧基羰基、正-丁氧基羰基、特-丁氧基羰基、異-丁氧基羰基及正-戊氧基羰基組成。

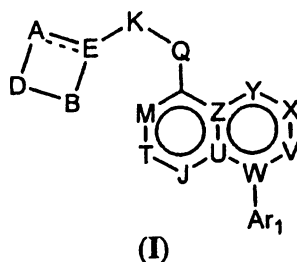
在一些實施例中， R_{11} 選自的組成有：

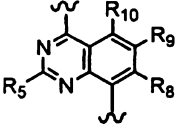
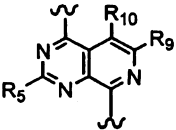
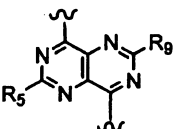
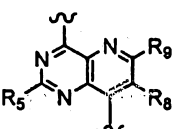
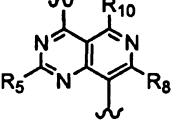
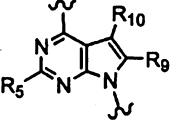
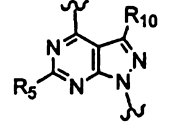
氮磺醯[即 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$]，

- 乙醯基氮磺醯[即-S(O)₂NHC(O)CH₃]，
 丙酸基氮磺醯[即-S(O)₂NHC(O)CH₂CH₃]，
 丁酸基氮磺醯[即-S(O)₂NHC(O)CH₂CH₂CH₃]，
 戊酸基氮磺醯[即-S(O)₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃]，
 甲烷氮磺醯[即-S(O)₂CH₃]，
 乙烷氮磺醯[即-S(O)₂CH₂CH₃]，
 丙烷-1-磺銑[即-S(O)₂CH₂CH₂CH₃]，
 羥甲基[即-CH₂OH]，
 2-羥乙基[即-CH₂CH₂OH]，
 3-羥丙基[即-CH₂CH₂CH₂OH]，
 4-羥丁基[即-CH₂CH₂CH₂CH₂OH]，
 亞磷羧基氧化甲基[即-CH₂OP(O)(OH)₂]，
 2-亞磷羧基氧化乙基[即-CH₂CH₂OP(O)(OH)₂]，
 3-亞磷羧基氧化丙基[即-CH₂CH₂CH₂OP(O)(OH)₂]，以及
 4-亞磷羧基氧化丁基[即-CH₂CH₂CH₂CH₂OP(O)(OH)₂]。

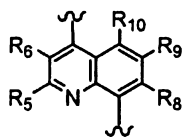
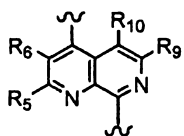
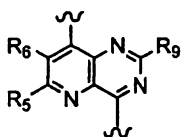
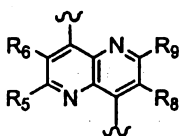
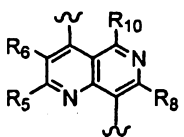
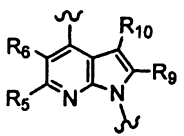
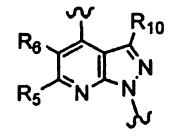
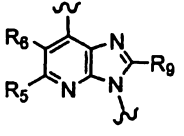
發明者已發現各種熔凝的芳香環可用於本發明中。熔凝環系統一般以環表示，此以可變的 G、F、J、U、W、V、X、Y 及 Z 標示於式(I)以及此處揭發的其他式。在一些實施例中，熔凝環為 6-6 熔凝環，其中二環原子(即 U 及 Z)以二環彼此共用。在一些實施例中，熔凝環系統為 6-5 熔凝環，其中二個環原子(即 U 及 Z)以二環彼此共用。本發明的代表性熔凝環包括(但不受限)揭發於表 6，並如下所示：

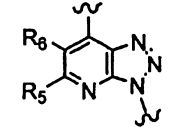
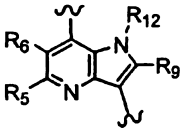
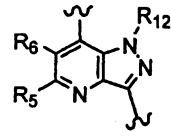
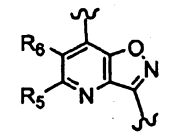
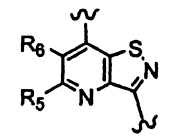
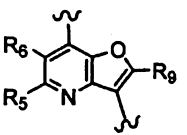
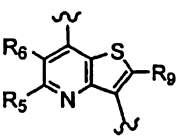

表 6

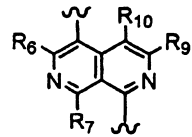
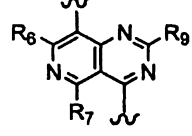
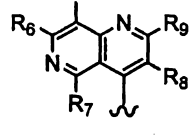
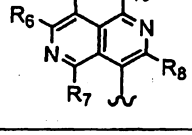
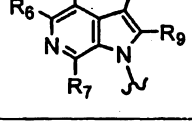
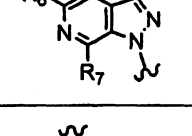
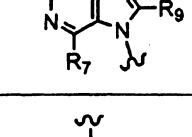
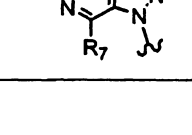


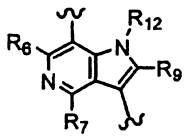
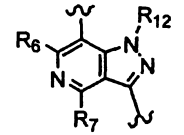
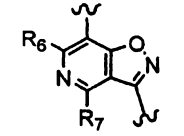
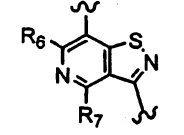
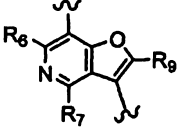
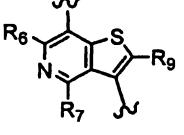
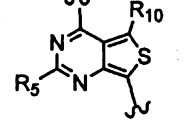
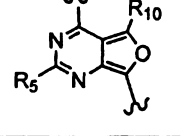
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H1		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H2		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H3		N	CR ₅	N	N	CR ₉	N	C	C	C
H4		N	CR ₅	N	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H5		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H6		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H7		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	N	C	C

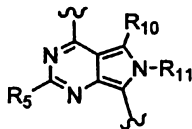
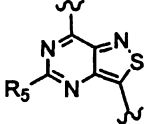
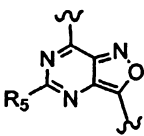
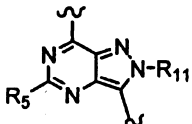
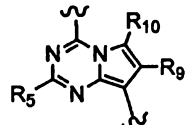
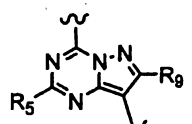
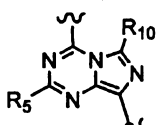
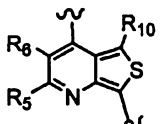
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H8		N	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H9		N	CR ₅	N	N	N	A 鍵	N	C	C
H10		N	CR ₅	N	NR ₁₂	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H11		N	CR ₅	N	NR ₁₂	N	A 鍵	C	C	C
H12		N	CR ₅	N	O	N	A 鍵	C	C	C
H13		N	CR ₅	N	S	N	A 鍵	C	C	C
H14		N	CR ₅	N	O	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H15		N	CR ₅	N	S	CR ₉	A 鍵	C	C	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H16		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H17		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H18		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	N	C	C	C
H19		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H20		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H21		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H22		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	N	C	C
H23		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	N	C	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H24		CR ₆	CR ₅	N	N	N	A 鍵	N	C	C
H25		CR ₆	CR ₅	N	NR ₁₂	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H26		CR ₆	CR ₅	N	NR ₁₂	N	A 鍵	C	C	C
H27		CR ₆	CR ₅	N	O	N	A 鍵	C	C	C
H28		CR ₆	CR ₅	N	S	N	A 鍵	C	C	C
H29		CR ₆	CR ₅	N	O	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H30		CR ₆	CR ₅	N	S	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H31		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C

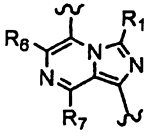
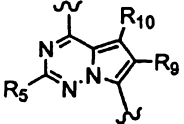
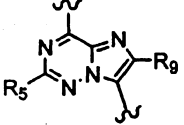
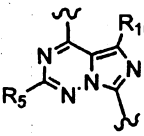
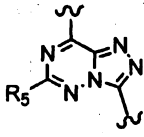
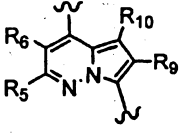
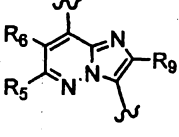
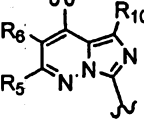
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H32		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H33		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	N	C	C	C
H34		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H35		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C
H36		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H37		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	N	C	C
H38		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H39		CR ₆	N	CR ₇	N	N	A 鍵	N	C	C

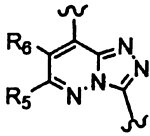

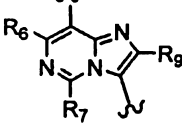
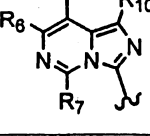
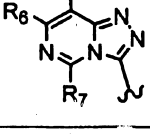
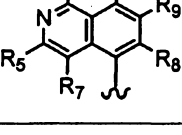
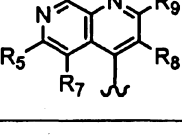
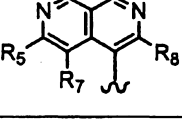
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H40		CR ₆	N	CR ₇	NR ₁₂	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H41		CR ₆	N	CR ₇	NR ₁₂	N	A 鍵	C	C	C
H42		CR ₆	N	CR ₇	O	N	A 鍵	C	C	C
H43		CR ₆	N	CR ₇	S	N	A 鍵	C	C	C
H44		CR ₆	N	CR ₇	O	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H45		CR ₆	N	CR ₇	S	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H46		N	CR ₅	N	CR ₁₀	S	A 鍵	C	C	C
H47		N	CR ₅	N	CR ₁₀	O	A 鍵	C	C	C

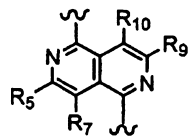
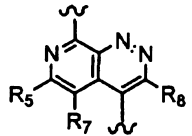
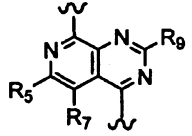

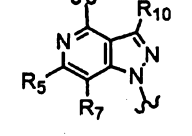
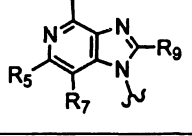
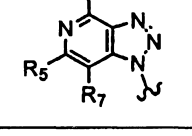
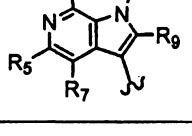
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H48		N	CR ₅	N	CR ₁₀	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H49		N	CR ₅	N	N	S	A 鍵	C	C	C
H50		N	CR ₅	N	N	O	A 鍵	C	C	C
H51		N	CR ₅	N	N	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H52		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H53		N	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H54		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	C	N	C
H55		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	S	A 鍵	C	C	C

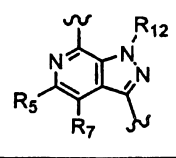
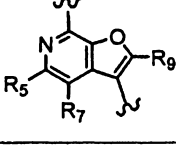
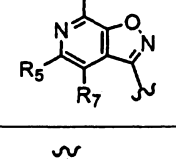
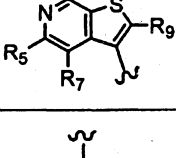
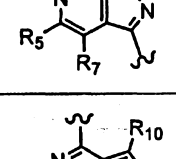
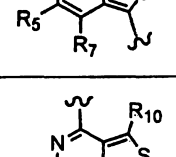
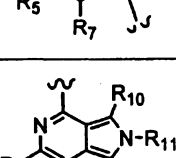
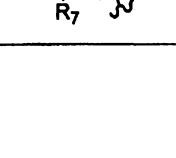
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H56		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	O	A 鍵	C	C	C
H57		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H58		CR ₆	CR ₅	N	N	S	A 鍵	C	C	C
H59		CR ₆	CR ₅	N	N	O	A 鍵	C	C	C
H60		CR ₆	CR ₅	N	N	NR ₉	A 鍵	C	C	C
H61		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H62		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H63		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	C	N	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H64		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	S	A 鍵	C	C	C
H65		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	O	A 鍵	C	C	C
H66		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H67		CR ₆	N	CR ₇	N	S	A 鍵	C	C	C
H68		CR ₆	N	CR ₇	N	O	A 鍵	C	C	C
H69		CR ₆	N	CR ₇	N	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H70		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H71		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	C	N	C

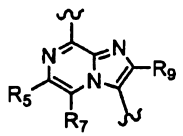
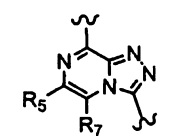
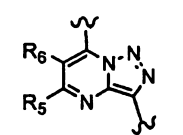
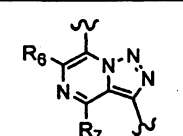
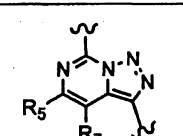
No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H72		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	C	N	C
H73		N	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H74		N	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H75		N	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	C	C	N
H76		N	CR ₅	N	N	N	A 鍵	C	C	N
H77		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H78		CR ₆	CR ₅	N	N	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H79		CR ₆	CR ₅	N	CR ₁₀	N	A 鍵	C	C	N

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H80		CR ₆	CR ₅	N	N	N	A 鍵	C	C	N
H81		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H82		CR ₆	N	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H83		CR ₆	N	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	C	C	N
H84		CR ₆	N	CR ₇	N	N	A 鍵	C	C	N
H85		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H86		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	CR ₈	C	C	C
H87		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	CR ₈	C	C	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H88		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	N	C	C	C
H89		N	CR ₅	CR ₇	N	N	CR ₈	C	C	C
H90		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	N	C	C	C
H91		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H92		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	N	C	C
H93		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	N	C	C
H94		N	CR ₅	CR ₇	N	N	A 鍵	N	C	C
H95		N	CR ₅	CR ₇	NR ₁₂	CR ₉	A 鍵	C	C	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H96		N	CR ₅	CR ₇	NR ₁₂	N	A 鍵	C	C	C
H97		N	CR ₅	CR ₇	O	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H98		N	CR ₅	CR ₇	O	N	A 鍵	C	C	C
H99		N	CR ₅	CR ₇	S	CR ₉	A 鍵	C	C	C
H100		N	CR ₅	CR ₇	S	N	A 鍵	C	C	C
H101		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	O	A 鍵	C	C	C
H102		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	S	A 鍵	C	C	C
H103		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H104		N	CR ₅	CR ₇	N	O	A 鍵	C	C	C
H105		N	CR ₅	CR ₇	N	S	A 鍵	C	C	C
H106		N	CR ₅	CR ₇	N	NR ₁₁	A 鍵	C	C	C
H107		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H108		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	C	N	C
H109		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	C	N	C
H110		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H111		N	CR ₅	CR ₇	CR ₁₀	N	A 鍵	C	C	N

No.	溶凝環系統	M	T	J	Y	X	V	W	Z	U
H112.		N	CR ₅	CR ₇	N	CR ₉	A 鍵	C	C	N
H113		N	CR ₅	CR ₇	N	N	A 鍵	C	C	N
H114		CR ₆	CR ₅	N	N	N	A 鍵	C	N	C
H115		CR ₆	N	CR ₇	N	N	A 鍵	C	N	C
H116		N	CR ₅	CR ₇	N	N	A 鍵	C	N	C

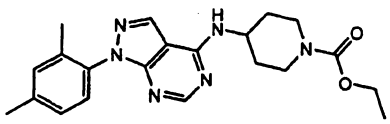
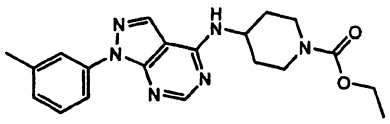
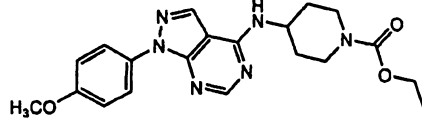
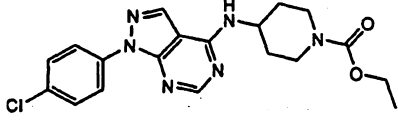
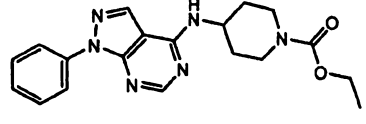
本發明的一些實施例為關於化合物，其中 M、J、X 及 W 所有為 N；T 為 CR₅；Y 為 CR₁₀；V 為一鍵；且 Z 及 U 二者為 C。

本發明的一些實施例為關於化合物，其中 M、J、X 及 W 所有為 N；T 為 CR₅，其中 R₅ 為 -H、-CH₃ 或 -N(CH₃)₂；Y 為 CR₁₀，其中 R₁₀ 為 -H 或 -CH₃；V 為一鍵；且 Z 及 U 二者為 C。

本發明的一些實施例為關於化合物，其中 M、J、X 及 W 所有為 N；T 為 C-H；Y 為 C-H；V 為一鍵；且 Z 及 U 二者為 C。

在本發明的一些實施例中，化合物不是一個或更多化合物，此說明於以下表 7。

表 7

結構	化學名稱
	4-[1-(2,4-二甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-(1-m-甲基-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-1-羧酸乙酯
	4-(1-苯基-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-哌啶-1-羧酸乙酯

本發明的一些實施例為關於化合物，其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 個別選自由 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基、氨基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-4} 鹵化烷基所組成。

在一些實施例中， R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 個別為 H 或 C_{1-8} 烷基。

在一些實施例中， R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 個別為 H 或 CH_3 。

在一些實施例中， R_5 為 H。

本發明的一些實施例為關於化合物，其中 R_{11} 及 R_{12} 個別選自由 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-4} 鹵化烷基所組成。 R_{11} 及 R_{12} 個別為 H 或 C_{1-8} 烷基。

在一些實施例中， R_{11} 及 R_{12} 個別為 H 或 C_{1-8} 烷基。

在一些實施例中， R_{11} 及 R_{12} 個別為 H 或 CH_3 。

本發明的一些實施例包括說明於下面所示的表 A、B、C、D、E、F、G、I、J 及 K。

表 A

化合物編號	結構	化學名稱
A1		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A2		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A3		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A4		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丁酯
A5		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A6		1-(4-甲磺酰基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A7		{4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
A8		(3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A9		(1-特丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-{4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮

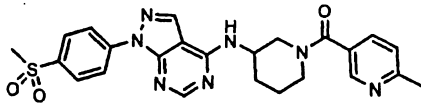
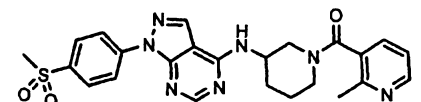
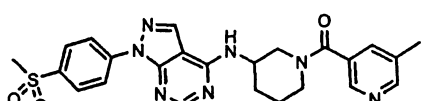
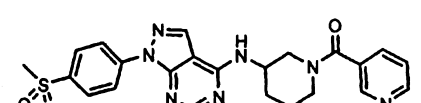
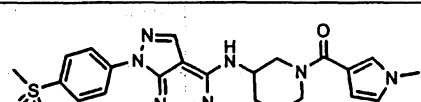
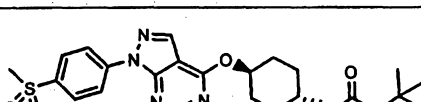
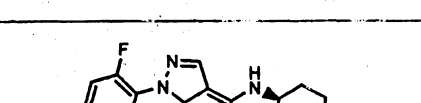
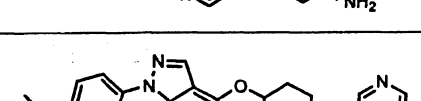
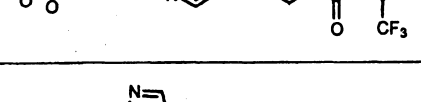
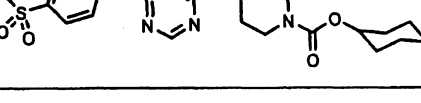
化合物編號	結構	化學名稱
A10		(5-特-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
A11		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸特-丁酯
A12		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A13		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸異丁酯
A14		夫喃-2-基-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A15		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮
A16		2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙酮
A17		2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-2-基-乙酮
A18		{(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A19		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A20		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A21		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮
A22		2-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-1-噻吩-2-基-乙酮
A23		4-(苄基-吡啶-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A24		3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特-丁酯
A25		1-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-3,3-二甲基-二丁酮
A26		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-2-基-甲酮
A27		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-2-基)-甲酮

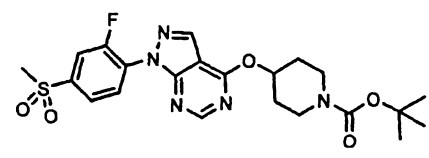
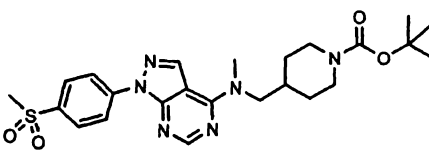
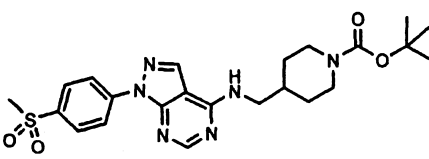
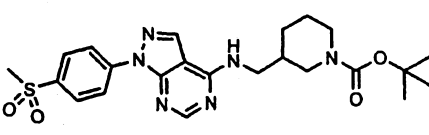
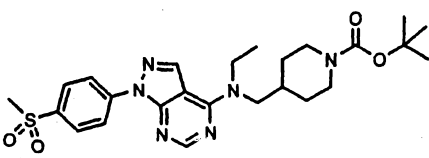
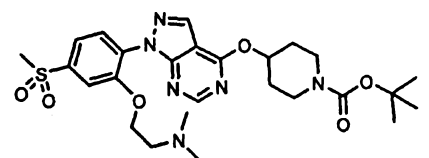
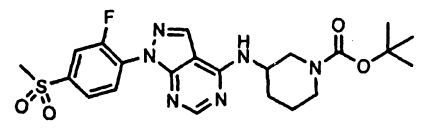
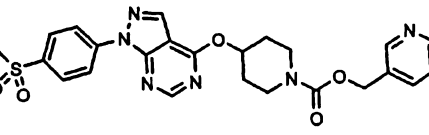
化合物編號	結構	化學名稱
A28		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基-甲酮
A29		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-噁嗪-4-基-甲酮
A30		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-噻吩-2-基-甲酮
A31		(3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A32		3-特-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-1-丙酮
A33		(3-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙基)甲基-氨基甲酸特-丁酯
A34		(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A35		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯
A36		N-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二氨基

化合物編號	結構	化學名稱
A37		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-基)-甲酮
A38		(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A39		(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A40		1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-基}-(3-甲基-異噁唑-5-基)甲酮
A41		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-羧硫代酸吡啶-4-酰胺
A42		N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-環己基}-菸醯胺
A43		3-特-丁氧基-N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-環己基}-丙酰胺
A44		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯
A45		(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啉-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A46		4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-羧酸特-丁酯
A47		3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-吶丁啶-1-羧酸異丙酯
A48		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸丁酯
A49		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸丙酯
A50		4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸特-丁酯
A51		4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸特-丁酯
A52		4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯
A53		{4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯
A54		N-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺

化合物編號	結構	化學名稱
A55		{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A56		{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A57		{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A58		{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-吡啶-甲酮
A59		{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮
A60		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-環己基}-氣基甲酸特-丁酯
A61		N-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺
A62		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮
A63		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸環己酯
A64		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯

化合物編號	結構	化學名稱
A65		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸環戊酯
A66		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸四氫-夫喃-3-基酯
A67		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸四氫-夫喃-3-基酯
A68		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸四氫-噻喃-4-基酯
A69		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸環丁酯
A70		(6-特-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-基}-甲酮
A71		(4-{[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-氨基}-環己基)-羧酸特-丁酯
A72		N-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-環己基甲基)-菸醯胺
A73		N-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-環己基甲基)-6-甲基-菸醯胺

化合物編號	結構	化學名稱
A74		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-基氧]-哞啉-羧酸特-丁酯
A75		4-([1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-基]-甲基)-哞啉-羧酸特-丁酯
A76		4-([1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-胺基]-甲基)-哞啉-羧酸特-丁酯
A77		3-([1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-胺基]-甲基)-哞啉-羧酸特-丁酯
A78		4-([1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-基]-乙基)-哞啉-羧酸特-丁酯
A79		4-([1-(2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-基氧]-哞啉-羧酸特-丁酯
A80		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-胺基]-哞啉-羧酸特-丁酯
A81		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啉-4-基氧]-哞啉-1-羧酸吡啉-3-基甲基酯酸特-丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
A82		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸2-吡啶-3-基-乙酯
A83		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸3-吡啶-3-基-丙酯
A84		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸2-二甲氨基-乙酯
A85		4-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-甲基-氨基]-哞啶-1-羧酸特丁酯
A86		4[[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸特丁酯
A87		4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基)-甲基)-哞啶-1-羧酸異丙酯
A88		4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基)-甲基)-哞啶-1-羧酸特丁酯
A89		4-[6-二甲氨基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸特丁酯
A90		1-(4-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-甲基-氨基]-哞啶-1-基)-3,3-二甲基-2-丁酮

化合物編號	結構	化學名稱
A91		4-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸環丁酯
A92		4-[[1-(4-(2-甲烷磺銑-乙基)-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A93		4-[[1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A94		2-(4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮
A95		2-(4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-1-(3-氟-苯基)-乙酮
A96		2-(4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-1-吡啶-2-基-乙酮
A97		(2,5-二甲基-呋喃-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酯
A98		4-((2-二甲氨基-乙基)-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基)-哌啶-1-羧酸特丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
A99		4-((2-(2-二甲氨基-乙基)-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基)-甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯
A100		4-[1-(2-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸特丁酯
A101		4-(2-{乙基-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-乙基)-哌啶-1-羧酸特丁酯
A102		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧基特丁酯
A103		4-{2-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-乙基}-哌嗪-1-羧基乙酯
A104		4-{2-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-丙基}-哌嗪-1-羧基乙酯
A105		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-亞硫醯基]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A106		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-磺銑]-哌啶-1-羧酸特丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
A107		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸特丁酯
A108		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸丁酯
A109		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸2-甲氧基-乙酯
A110		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸3,3-二甲基丁酯
A111		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸4-甲基戊酯
A112		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丙基甲酯
A113		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丁基甲酯
A114		4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丙基乙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A115		(5-溴-呋喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-基}-甲酮
A116		{4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- (5-嗎啉-4-基甲基-呋喃-2-基)-甲酮
A117		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸戊酯
A118		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸 1-乙基丙酯
A119		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸2-乙基丁酯
A120		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸環戊基甲酯
A121		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸2-吡咯烷-1-基-乙酯
A122		4-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸2-嗎啉-4-基-乙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A123		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸乙酯
A124		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸2,2-二甲基-丙酯
A125		(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-基}-甲酮
A126		乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基)-胺
A127		乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基)-胺
A128		[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基)-胺
A129		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A130		5'-氟-4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基

化合物編號	結構	化學名稱
A131		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基
A132		4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-6'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基
A133		[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺
A134		[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺
A135		(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A136		1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯烷-3-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A137		1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A138		(5'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基)-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺

化合物編號	結構	化學名稱
A139		(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A140		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡咯烷-羧酸特丁酯
A141		3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-羧酸特丁酯
A142		3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-1-羧酸異丙酯
A143		(6-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A144		(5-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A145		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-{1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基}-甲酮
A146		(2-氯-吡咯-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A147		(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A148		(4-氯-3-硝酸-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮
A149		1-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-3-甲基-1-丁酮
A150		{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-{6-(吡唑-1-基-吡啶-3-基)-甲酮
A151		(2-羥基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮
A152		(5,6-二氯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮
A153		(5-溴-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮
A154		5-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧基}-菸鹼酸
A155		(1H-咪唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-基}-甲酮
A156		3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡咯烷-1-羧酸特丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
A157		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- (6-吡咯烷-1-吡啶-3-基)- 甲酮
A158		(6-異丁基氨基-吡啶-3-基)- {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 甲酮
A159		(6-乙氨基-吡啶-3-基)-{4- [1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4- 基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A160		(6-環丁基氨基-吡啶-3-基)- {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 甲酮
A161		(6-異丙氨基-吡啶-3-基)- {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 甲酮
A162		[6-(1-乙基-丙氨基)-吡啶-3-基]- {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 甲酮
A163		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- [6-(1-丙基-丁基氨基)-吡啶-3-基]- 甲酮
A164		5-苄氧基-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘍啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 4-吡喃酮

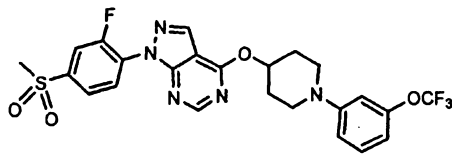
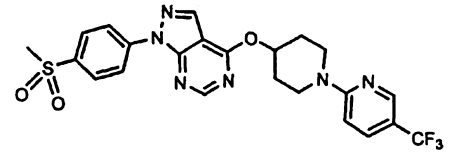
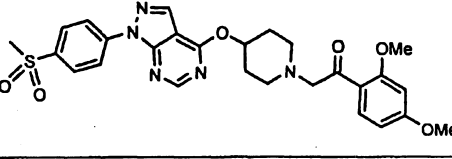
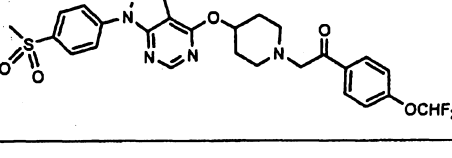
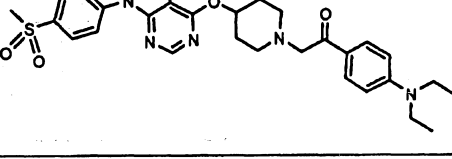
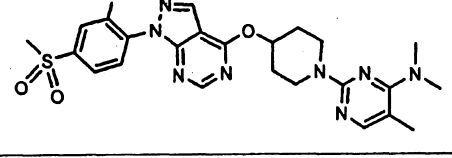
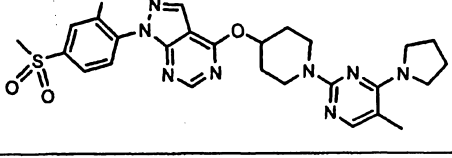
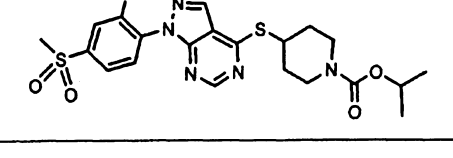
化合物編號	結構	化學名稱
A165		苯[c]異唑-3-基-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A166		(4-氯-吡啶-2-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A167		(4-碘-吡啶-2-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A168		1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-2-丁酮
A169		2-(5-溴-吡啶-3-基)-1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮
A170		(6-氟-吡啶-2-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A171		(5-氟-吡啶-2-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A172		(6-氯-吡啶-2-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A173		(2-氯-5-氟-吡啶-3-基)-(4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A174		{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-[5-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-吡啶-3-基]-甲酮
A175		{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-2-基)-甲酮
A176		5-{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羰基}-煙酸腈
A177		{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮
A178		(2-氟-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A179		(2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A180		(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A181		{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮
A182		2-{4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羰基}-4-吡喃酮

化合物編號	結構	化學名稱
A183		(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A184		(4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A185		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-1-基)-甲酮
A186		(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A187		(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮
A188		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-[5-(3-甲基-丁基氨基)-吡啶-2-基]-甲酮
A189		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-{4-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮
A190		(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮

化合物編號	結構	化學名稱
A191		(5-乙氨基-吡啶-2-基)- {4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑- 苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d] 嘧啶-4-基氧]-哌啶-1- 基}-甲酮
A192		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑- 苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d] 嘧啶-4-基氧]-哌啶-1- 基}-(5-異丙氧基甲基-吡 啶-2-基)-甲酮
A193		(4-二氟甲氧基-苯基)-{4- -[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯 基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧 啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 甲酮
A194		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑- 苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧 啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- (5-異丙氧基-吡啶-2-基)- 甲酮
A195		5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯 基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧 啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 吡啶-2-羧酸甲酯
A196		{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯 基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧 啶-4-基氧]-哌啶-1-基}- 醋酸乙酯
A197		{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑- 苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d] 嘧啶-4-基氧]-哌啶-1- 基}-(3-三氟甲氧基-苯 基)-甲酮
A198		1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)- 4-[3-異丙基-[1,2,4]噁 二唑-5-基]-哌啶-4-基 氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧 啶

化合物編號	結構	化學名稱
A199		1-(4-氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮
A200		2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮
A201		4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基
A202		1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A203		1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A204		1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮
A205		1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮
A206		5'-溴-4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基

化合物編號	結構	化學名稱
A207		1-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A208		4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']二嘧啶基
A209		1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-[4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基]-乙酮
A210		1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基]-乙酮
A211		1-(4-二乙氨基-苯基)-2-[4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基]-乙酮
A212		(2-[4-[1-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基]-5-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺
A213		1-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-4-[1-(5-甲基-4-吡咯烷-1-基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A214		4-[1-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A215		4-[1-(2-甲基-4-丙氨基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A216		4-[1-(4-異丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A217		4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A218		4-[1-[4-(2-甲氧基-乙氨基)-2-甲基-苯基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A219		4-(1-[4-(2-甲磺銦-苯基)-2-甲基-氨基]-2-甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哞啶-1-羧酸異丙酯
A220		4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A221		4-[1-(4-丙氨基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
A222		4-[1-(4-異丙氨基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A223		4-(1-{4-[(2-甲烷磺銦-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A224		4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A225		4-[1-(4-環丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A226		4-{1-[4-(2-二甲氨基-乙氨基)-2-甲基-苯基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-哌啶-1-羧酸異丙酯
A227		4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A228		4-({[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-氨基}-甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯
A229		4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A230		4-[1-(2-氟-4-異丙氨基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A231		4-(1-{4-[(2-甲磺酰基-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A232		4-{1-[4-(2-甲氧基-乙基)-苯基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-哌啶-1-羧酸異丙酯
A233		4-(1-{4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A234		4-(1-{4-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A235		4-[1-(4-氨基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A236		4-([1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-氨基)-哌啶-1-羧酸異丙酯
A237		4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基磺胺基]-1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A238		1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
A239		4-[1-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A240		4-[1-(4-氟基-2-氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A241		4-[1-(4-氟基-2-氰-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A242		1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-環己基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A243		4-[1-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A244		4-[1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A245		4-[1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A246		4-[1-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
A247		4-[1-(2-氟-4-羥基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A248		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙酸基-苯磺胺
A249		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-氟苯
A250		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺
A251		1-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A252		1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A253		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A254		2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
A255		1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A256		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙酸基-苯磺胺
A257		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-氟苯
A258		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺
A259		1-(2,5-二氟-4-甲磺酰基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A260		1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A261		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A262		2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
A263		4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A264		4-[1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A265		4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A266		4-[1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A267		3-氟-4-[4-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-哌啶-1-基]-苯酚
A268		1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A269		1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
A270		1-(2-二氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

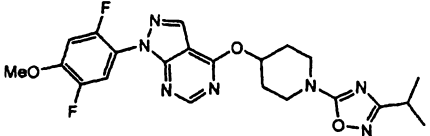
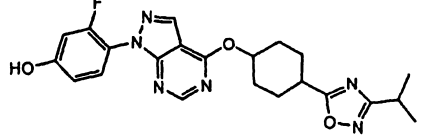
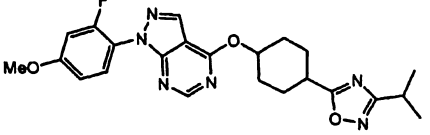
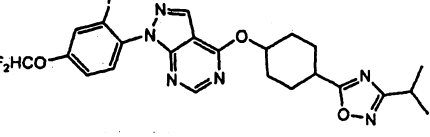
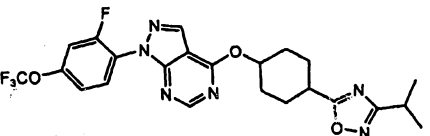
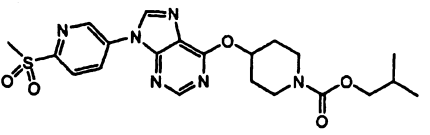
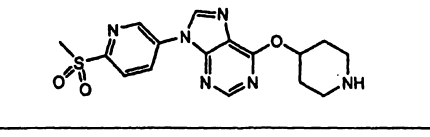
化合物編號	結構	化學名稱
A271		1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A272		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯酚
A273		1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A274		1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
A275		1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶

表 B

化合物編號	結構	化學名稱
B1		4-[9-(6-甲磺銑-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丁酯
B2		9-(6-甲磺銑-吡啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氧)-9H-嘌呤

化合物編號	結構	化學名稱
B3		{4-[9-(6-甲烷磺銑-吡啶-3-基)-9H-喋呤喋呤-6-基氧]-吡啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮
B4		4-[9-(4-甲烷磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯
B5		4-[9-(6-甲烷磺銑-吡啶-3-基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯
B6		4-[9-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯
B7		4-[9-(2-氟-4-丙酸基氨基磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯
B8		4-[9-(4-氟基-2-氟-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯
B9		4-[9-(2-氟-4-氨基磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯
B10		9-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-9H-喋呤

化合物編號	結構	化學名稱
B11		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-噁吩-9-基}-N-丙酸基-苯磺胺
B12		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-噁吩-9-基}-氟苯
B13		3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-噁吩-9-基}-苯磺胺
B14		4-[9-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-9H-噁吩-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B15		4-[9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-9H-噁吩-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B16		4-[9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-噁吩-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B17		4-[9-(2,5-二氟-4-氣磺銑-苯基)-9H-噁吩-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
B18		9-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9H-噁吩

化合物編號	結構	化學名稱
B19		9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9H-嘌呤
B20		6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤
B21		2,5-二氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-嘌呤-9-基}-苯磺胺
B22		9-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤
B23		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-N-丙酸基-苯磺胺
B24		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-氰苯
B25		3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-苯磺胺
B26		9-(2,5-二氟-4-甲磺酰基-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤

化合物編號	結構	化學名稱
B27		9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤
B28		6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤
B29		2,5-二氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-苯磺胺

表 C

化合物編號	結構	化學名稱
C1		4-[3-(4-甲磺銦-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯
C2		3-(2-氟-4-甲磺銦-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶
C3		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
C4		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-3-基}-氟苯

化合物編號	結構	化學名稱
C5		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡 啶-4-基氧]}-[1,2,3]三氮 二烯五環[4,5-d]嘧啶-3- 基}-苯磺胺
C6		3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]-3H-[1,2,3]三氮 二烯五環[4,5-d]嘧啶
C7		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]}-[1,2,3]三氮二烯 五環[4,5-d]嘧啶-3-基}- N-丙酸基-苯磺胺
C8		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]}-[1,2,3]三氮二烯 五環[4,5-d]嘧啶-3-基}- 氟苯
C9		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]}-[1,2,3]三氮二烯 五環[4,5-d]嘧啶-3-基}- 苯磺胺
C10		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑- 苯基)-7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]-3H-[1,2,3]三氮 二烯五環[4,5-d]嘧啶
C11		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶- 3-基)-7-[4-(3-異丙基- -[1,2,4]噁二唑-5-基)-環 己氧基]-3H-[1,2,3]三氮 二烯五環[4,5-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
C12		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶
C13		2,5-二氟-4-[7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基]-苯磺胺
C14		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯
C15		4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯
C16		4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯
C17		4-[3-(2-氟-4-氨磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯
C18		4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯
C19		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-哢啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
C20		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
C21		4-[3-(2,5-二氟-4-氨基磺酰-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
C22		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶
C23		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶
C24		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶
C25		2,5-二氟-4-(7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-3-基)-苯磺胺

表 D

化合物編號	結構	化學名稱
D1		4-[3-(4-甲烷磺酰-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯

化合物編號	結構	化學名稱
D2		4-((2-乙基-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基)-氨基)-哌啶-1-羧酸特丁酯
D3		4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸特丁酯
D4		4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯

表 E

化合物編號	結構	化學名稱
E1		4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-[1,7]萘啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

表 F

化合物編號	結構	化學名稱
F1		4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F2		4-[8-(4-甲烷硫代-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F3		4-[8-(4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
F4		4-[8-(4-異丙氧基-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F5		4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F6		4-[8-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F7		4-[8-(4-氰基-2-氟-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F8		4-[8-(2-氟-4-氟-氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F9		4-[8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F10		4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F11		4-[8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
F12		4-[8-(2,5-二氟-4-氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
F13		2,5-二氟-4-(4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基)-苯磺胺
F14		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林
F15		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林
F16		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林
F17		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-苯磺胺
F18		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-氟苯
F19		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
F20		8-(2-氟-4-甲烷磺酰-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林
F21		2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-苯磺胺
F22		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林
F23		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林
F24		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺酰-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林
F25		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-苯磺胺
F26		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-氰苯
F27		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
F28		8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林

表 G

化合物編號	結構	化學名稱
G1		4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
G2		4-[8-(2-氟-4-丙酸基氨磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
G3		4-[8-(4-氰基-2-氟-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
G4		4-[8-(2-氟-4-氨磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
G5		4-[8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯
G6		4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哞啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
G7		4-[8-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-咪唑-1-羧酸異丙酯
G8		4-[8-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-咪唑-1-羧酸異丙酯
G9		8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G10		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺
G11		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-氰苯
G12		3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺
G13		8-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G14		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-咪唑-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
G15		4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G16		2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺
G17		8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G18		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺
G19		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-氟苯
G20		3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺
G21		8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G22		8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶

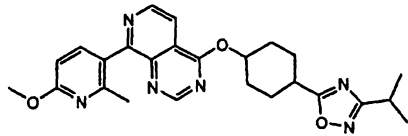
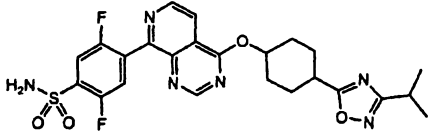
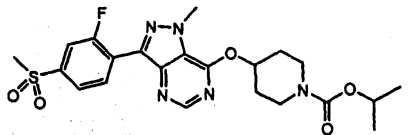
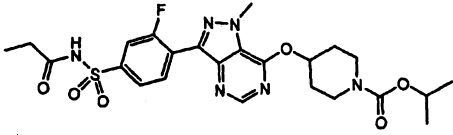
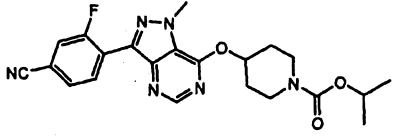
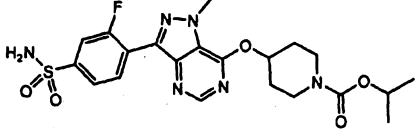
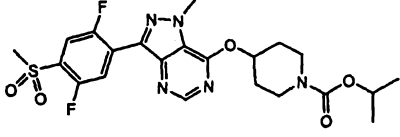
化合物編號	結構	化學名稱
G23		4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶
G24		2,5-二氟-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基)-苯磺胺

表 I

化合物編號	結構	化學名稱
I1		4-[3-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I2		4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨基磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I3		4-[3-(2-氟基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I4		4-[3-(2-氟-4-氨基磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I5		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
I6		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I7		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I8		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺醯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
I9		3-(2-氟-4-甲磺醯-苯基)-7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-4-基氧]-1-羧酸異丙酯
I10		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-1-羧酸異丙酯}-苯磺胺
I11		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-1-羧酸異丙酯}-苯腈
I12		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-1-羧酸異丙酯}-苯磺胺
I13		3-(2,5-二氟-4-甲磺醯-苯基)-7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基-1H-咪唑啉[4,3-d]嘧啶-4-基氧]-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
I14		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I15		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I16		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺
I17		3-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I18		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
I19		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯
I20		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
I21		3-(2,5-二氟-4-甲硫磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I22		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I23		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
I24		2,5-二氟-4-((7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基)-苯磺胺

表 J

化合物編號	結構	化學名稱
J1		4-[3-(2-氟-4-甲硫磺銑-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J2		4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨基噻吩-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J3		4-[3-(4-氟基-2-氰-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
J4		4-[3-(2-氟-4-氯磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J5		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J6		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J7		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J8		4-[3-(2,5-二氟-4-氯磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
J9		3-(2-氟-4-甲磺醯-苯基)-7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J10		3-氟-4-[7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-N-丙酸基-苯磺胺
J11		3-氟-4[7-[1-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-氯苯

化合物編號	結構	化學名稱
J12		3-氟-4-[7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-苯磺胺
J13		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J14		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J15		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J16		2,5-二氟-4-[7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-苯磺胺
J17		3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J18		3-氟-4-[7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基]-N-丙酸基-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
J19		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯
J20		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺
J21		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銦-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J22		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J23		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
J24		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺

表 K

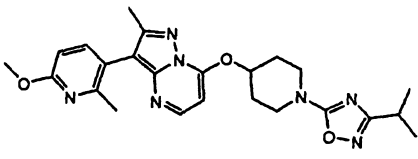
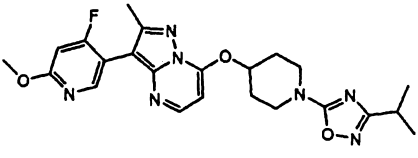
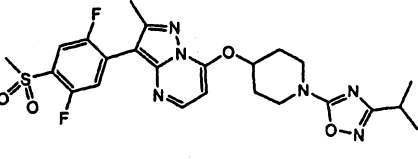
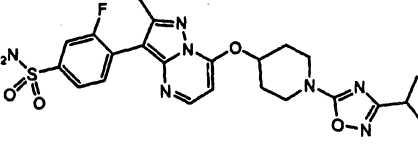
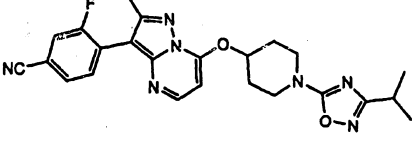
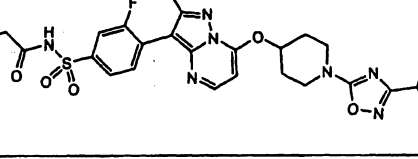
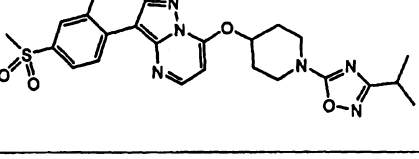
化合物編號	結構	化學名稱
K1		3-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
K2		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
K3		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氟苯
K4		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K5		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K6		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K7		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K8		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K9		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
K10		4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨基磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K11		4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K12		4-[3-(2-氟-4-氨基磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K13		4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K14		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K15		4-[3-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K16		4-[3-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K17		3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-吡啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
K18		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
K19		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氰苯
K20		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K21		3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銦-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K22		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K23		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K24		2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K25		4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯

化合物編號	結構	化學名稱
K26		4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨基磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K27		4-[3-(4-氰基-2-氟-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K28		4-[3-(2-氟-4-氨基磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K29		4-[3-(2,5-二氟-4-甲磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K30		4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K31		4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K32		4-[3-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯
K33		2,5-二氟-4-[7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基]-苯磺胺

化合物編號	結構	化學名稱
K34		7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K35		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K36		3-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K37		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K38		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氰苯
K39		3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
K40		3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶

化合物編號	結構	化學名稱
K41		3-(2-氟-4-甲磺酰-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K42		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺
K43		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氰苯
K44		3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺
K45		3-(2,5-二氟-4-甲磺酰-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K46		3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶
K47		7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶

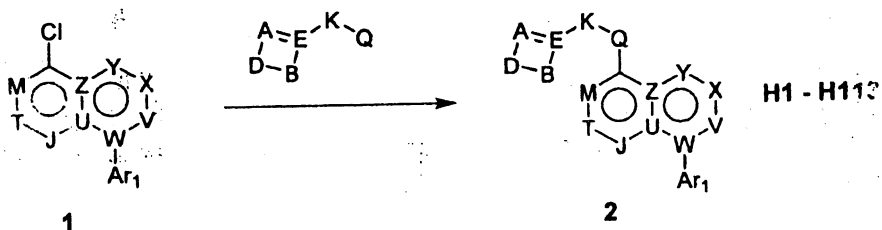
化合物編號	結構	化學名稱
K48		2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺

此外，本發明的化合物(比如式(I)及相關式)包含所有醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

製備此發明化合物的一般方法

本發明的新型化合物可根據各種合成操縱準備，此完全熟知精通技藝。本發明的製備化合物之某方法包括(但不受限)以下由結構描述。

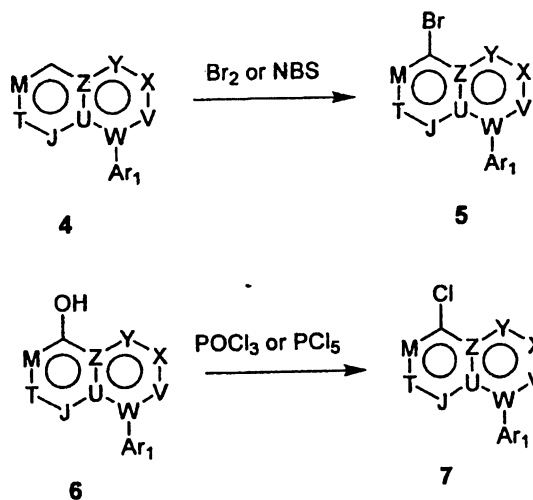
結構 1



適當親質子種類可使用於自二環雜環族化合物取代氯化物、溴化物或三氟甲烷磺酸。此轉變可在比如溫度加熱或微波加熱的情況範圍下完成，並可(或不可)進一步由加入比如像酸性、鹼性或轉移金屬鹽等等(結構 1)的試劑來催化。

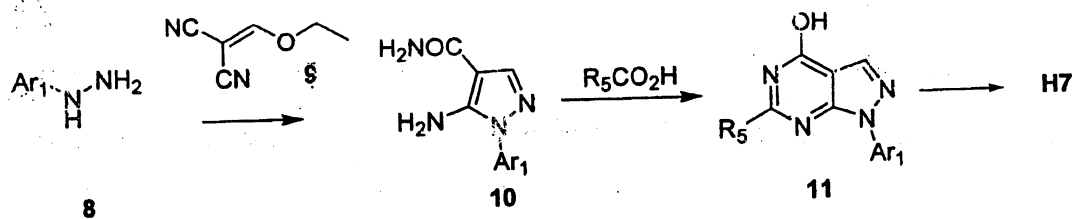
二環雜環族化合物的鹵化物大部分可由母體雜環族化合物的任一直接鹵化作用而準備，舉例來說，以溴或與 N-含溴的琥珀醯亞胺之基溴化作用，或以氫氧根化合物的轉換(當 M=N 且/或者 J=N 時，此可存於醯胺形式中)，以使氯化物藉由與氯化劑(比如但無限定 POCl₃、PCl₅ 或其一些化合物(結構 2))處理。

結構 2



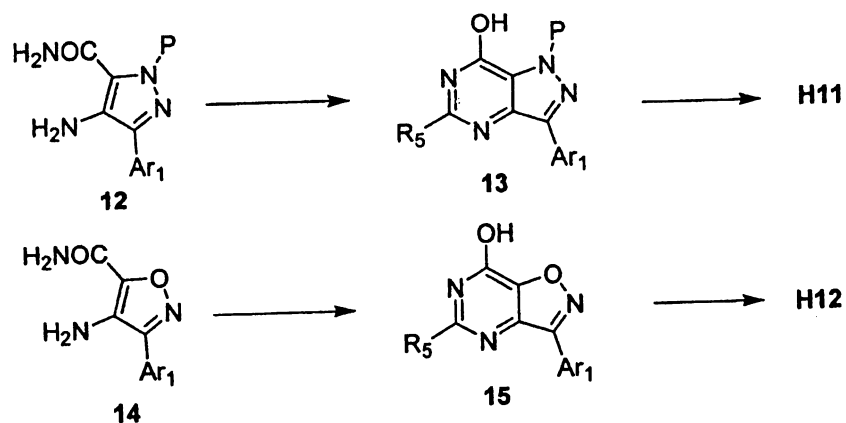
許多二環雜環族化合物可使用所述或著述改編的方法準備。舉例來說，舉例來說，表 6 中的結構 H7 之吡啶啞啞啞可由如下準備(結構 3)

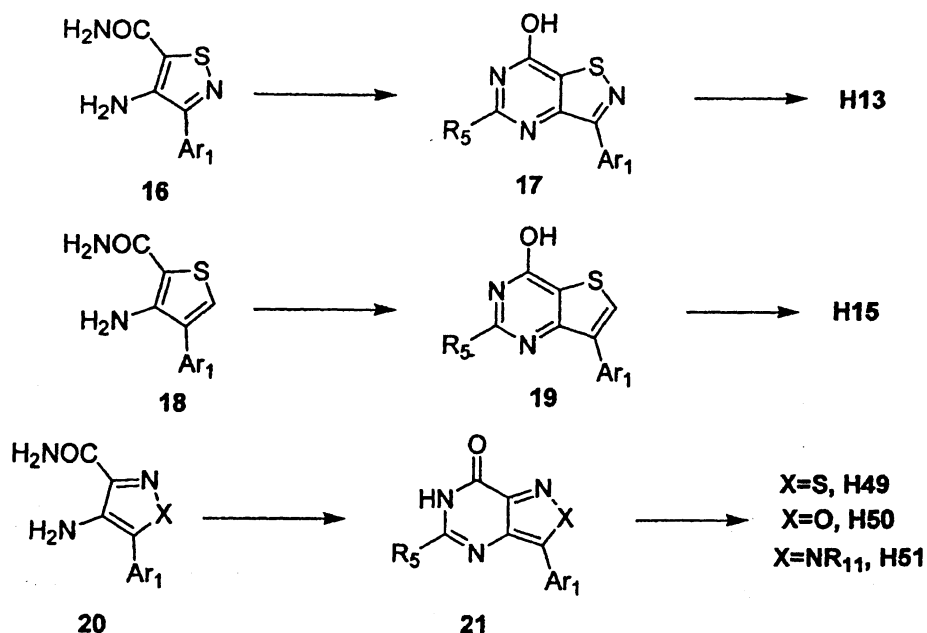
結構 3



隨後以 POCl_3 處理，且以氨基或醇鹽(alkoxide)親質子(上面概要)取代可在其中一實施例中供應此發明化合物。

結構 4

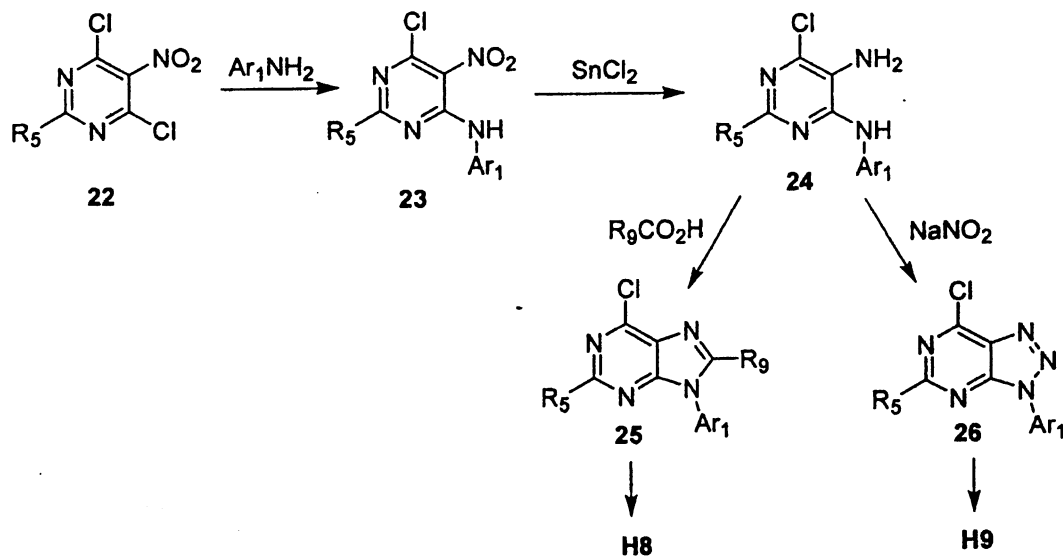




相似方式為帶有其他 6,5 熔凝系統(結構 4)，其中氨基羧醯胺衍生物可與其他小碳碎片凝聚。由樣本 **H11**(Bull Chem Soc. Jap. (1979) 52, 208)、**H12**、**H13**(Leibigs Ann. Chim (1979), 10, 1534)、**H15**(Indian J. Chem, Sec B. (1994), 33B, 436)、**H49**、**H50** 及 **H51**(Bioorg Med Chem Lett, (2002), 12, 2133)每個可由此一般程序產生，此自個別保護吡唑、異噁唑、噻唑及噻吩開始，並藉以任一羧酸、乙醛或原甲酸三乙酯及乙酐(結構 4)循環加熱。

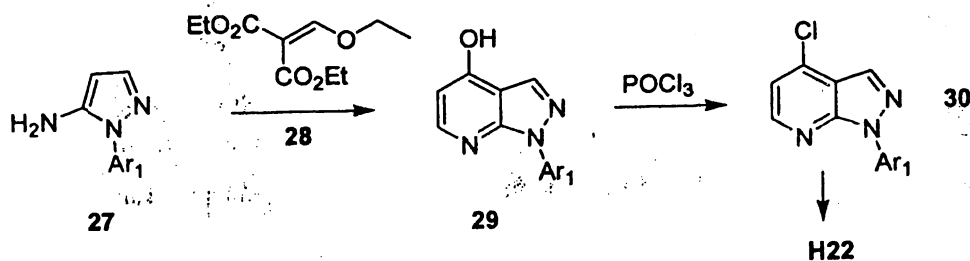
可能含有嘓啶環(比如 **H6**、**H8**、**H9**、**H10**(視 WO9749706)、**H12**、**H14**、**H46**、**H47** 及 **H48**)的其他 6,5 熔凝雜環族化合物也可自適當氨基胺種類而由類似合成路線準備。無論如何，在一些實例中，此可容易熔凝 5 面環至已經形成 6 面環，而非反之亦然。舉例來說，範例 **H8** 及 **H9** 的化合物可由一般中間種類形成(結構 5)。

結構 5



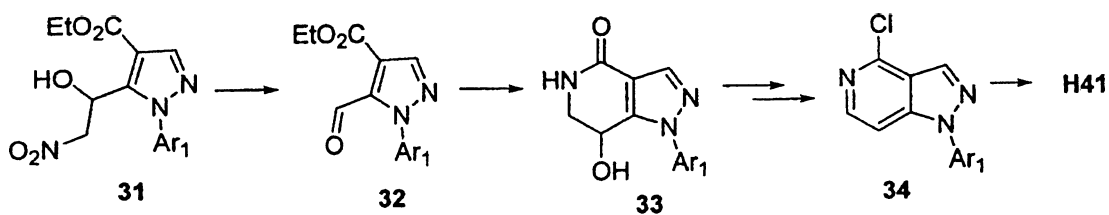
在一些情形中，此更有益於在完成環的環化反應之前，以適當親質子成分取代氯化物基。

結構 6



相似步驟可運用於吡啶基 2,3-熔凝雜環族化合物的合成。舉例來說，雜環族化合物(比如 H22)可由氨基-5-面雜環族化合物準備，此由適當丙二酸二己酯 28 衍生物(雜環族化合物傳遞，(2002), 6, 463)凝聚結構 6，或依結構 6b 自乙醛取代 N-芳基吡唑，以形成 regio 異構吡唑啉 [4,3-c]吡啶。雜環族化合物(比如 H21、H27 及 H28)可由使用相似步驟準備。雜環族化合物(比如 H25 及 H26)可個別依 WO9635689 及 WO01087892 準備(結構 6)。

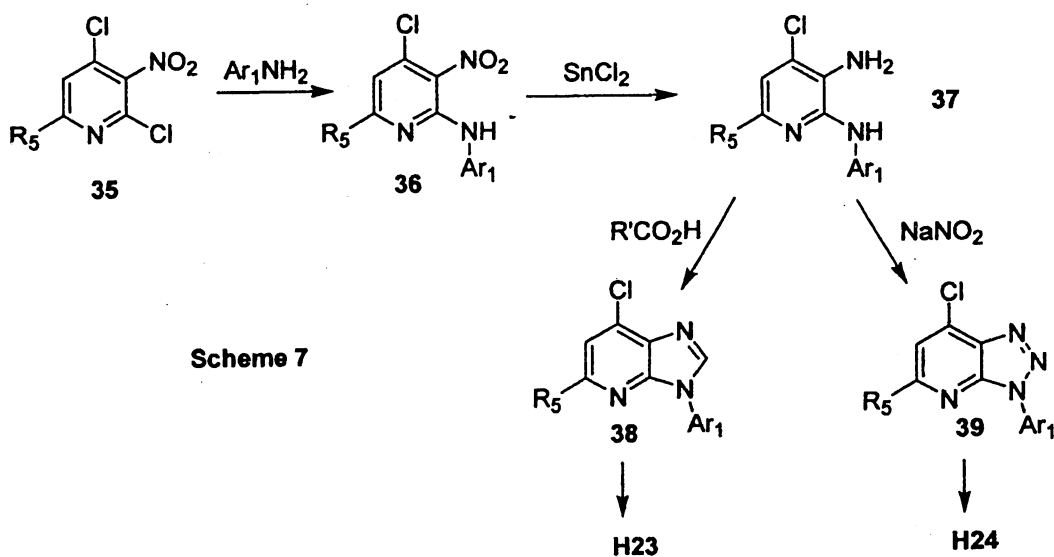
結構 6b



依熔凝的嘓啖基系列，有時更慎重允許 5 面環形成第二次產生熔凝的雜環族化合物。

舉例來說，雜環族化合物 **H23**(WO 01053263)及 **H24**(WO 9808847)(**結構 7**)可由一般中間物準備：

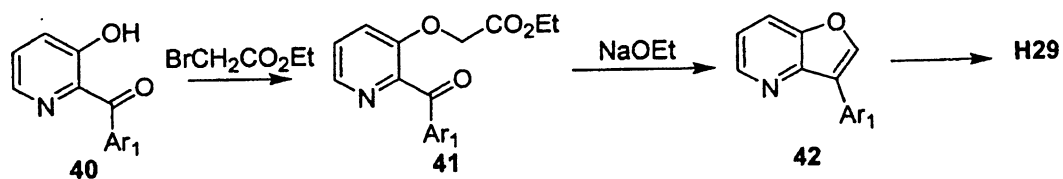
結構 7



Scheme 7

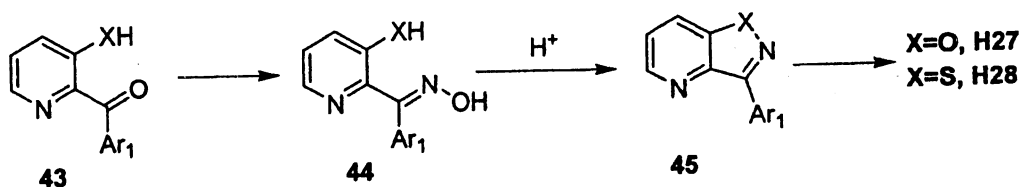
另外，可使用代替凝聚方法，比如那些描述於 J. Med Chem, (2003), 46, 4702，此為吡啖基夫喃的製備：相同方法適應 H30 的合成，此也描述於 WO 9847903，假使硫醇使用作為醇類部份中的起始點。

結構 8



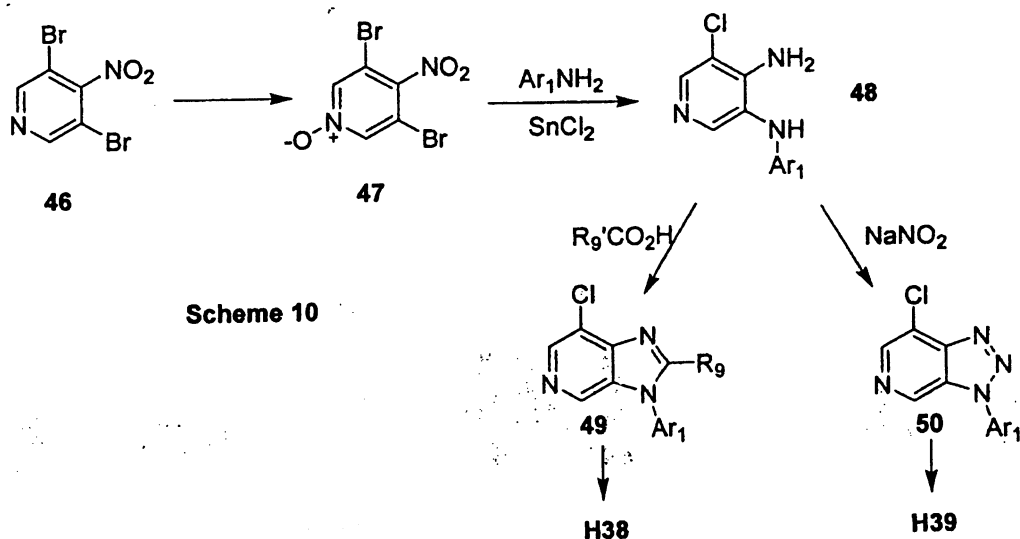
另外，相同酮類中間物可使用於準備相似脞，此可藉由以適當酸性催化劑(比如磷酸)處理或使用酸性催化劑而個別環化成吡啶基異噁唑(H27)及吡啶異噁唑(H28)，並在 Dean-Stark 狀況下加熱(結構 9)。

結構 9



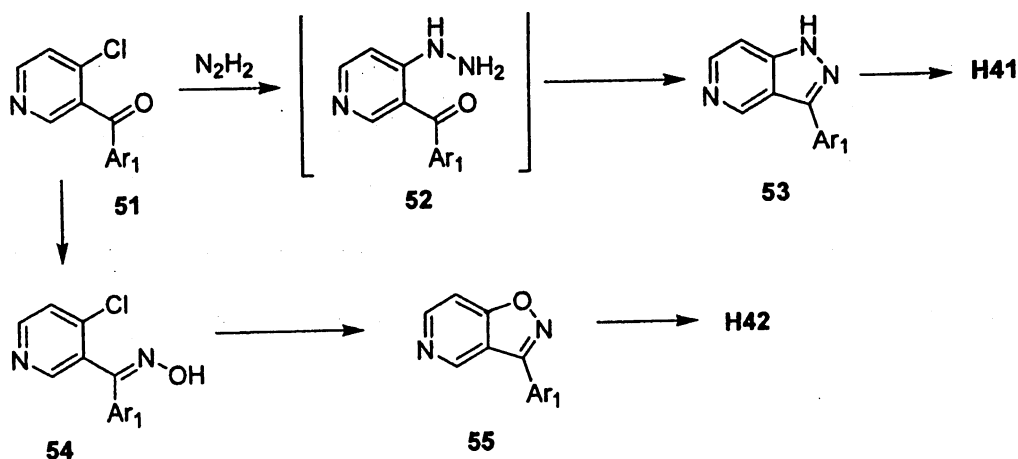
在一些 6,5 熔凝系統的範例中，尤其此處 5 面環熔凝成 3-吡啶基環，此需促進環系統朝親質子反應，以形成適當中間物，舉例來說，以吡啶氮至 N-氧化物的氧化作用，例如 Acta. Pol. Pharm. (1984), 41, 601，此能夠形成雜環族化合物 H38 及 H39(結構 10)。

結構 10



或者，在一些範例中，此氮的位置可使用於在 4-位置(相對於氮)藉由提高親質子反應而有好處，例如 H41 可由親質子反應(遵循環化作用，J. Mol. Structure, (1987), 158, 99)準備，或 H42 可藉由環化作用而以脛胺凝聚，此作用氮在吡啶基環部分中存在的氮提高(結構 11)。

結構 11

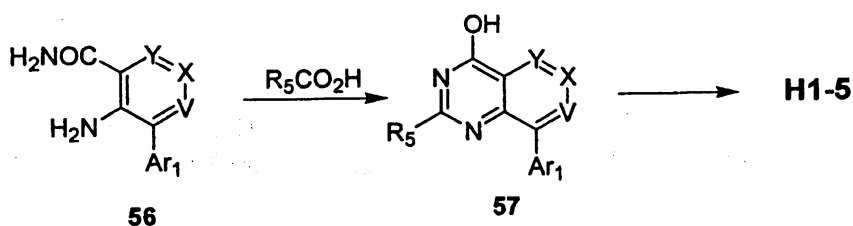


此結合上面所述的數個方法，可準備 6,5-熔凝二環樣板的範圍。在每個情形中，樣板用於將適當基 Ar₁ 定位，且 Q-K-(EBDA)部分在正確定位中的中央位置四周，以使生物活動達到最大。在相同方式中，適當基也可排列於 6,6 熔凝二環原子實四周。而且，6,6-熔凝嘓啶

可根據運用於 6,5-熔凝嘓啖製備而以相似方式準備，此嘓啖環可自芳基氨基羧醯胺衍生物的凝聚而第二次形成。

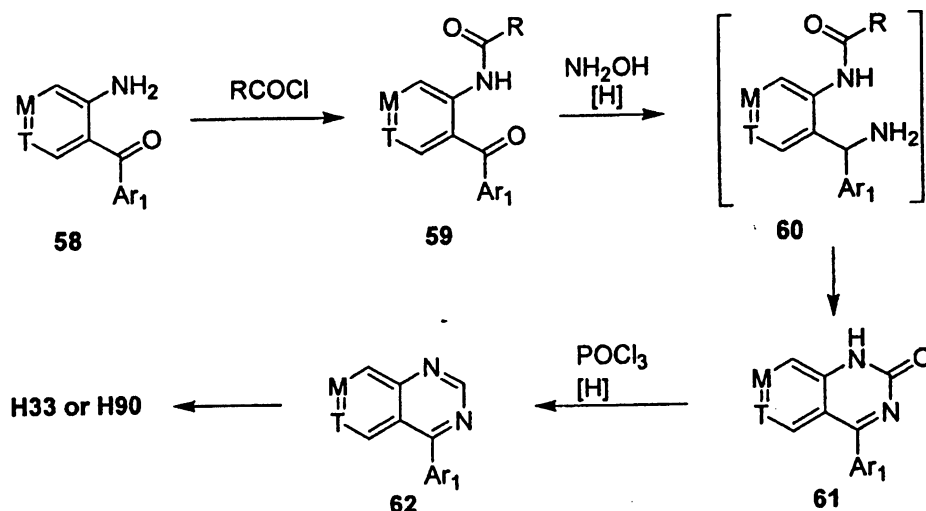
在此方法中，雜環族化合物 H1(視: Tetrahedron(2000), 56, 5499; J. Am. Chem. Soc. (2002), 124, 1594)、H2(WO 0202549)、H3(WO 980820)、H4 及 H5(Montash fur Chemie, (1978), 109, 527)可由適當替代苯基或雜環族化合物環準備。

結構 12



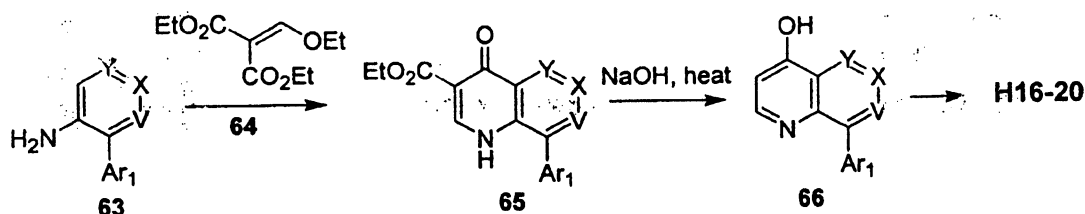
在代替的實施例中，嘓啖環可為二環的環狀成分，以附著芳基 Ar₁，在此情形中，環系統可由適當氨基吡啖基芳基酮類中間物(此處不是 M 就是 T=N)準備，此程序為嘓啖環藉由內分子環化作用而形成，此作用藉親質子取代適當剩下的基 R，此 R 藉由減少前銅類的肱而形成氨基部分。結果產生似尿素中間物的氯化作用，以及隨後減少提供需要的環系統(J. Heterocyclic Chem, (1989), 26, 105)(結構 13)。

結構 13



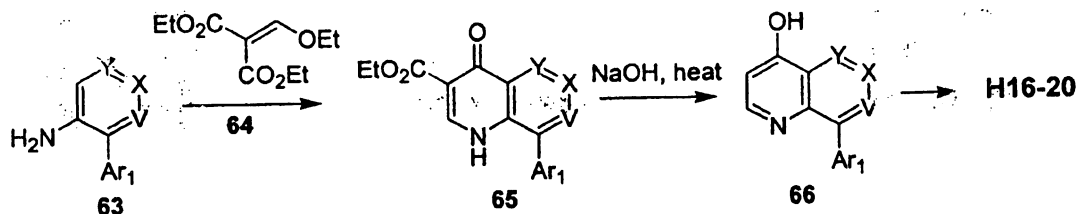
6,6-熔凝種類，其中 6 面環為 2-吡啶基環，例如，此再次可藉將適當構成要素熔凝成存有的氨基取代苯基或雜環族化合物環而形成。

結構 14



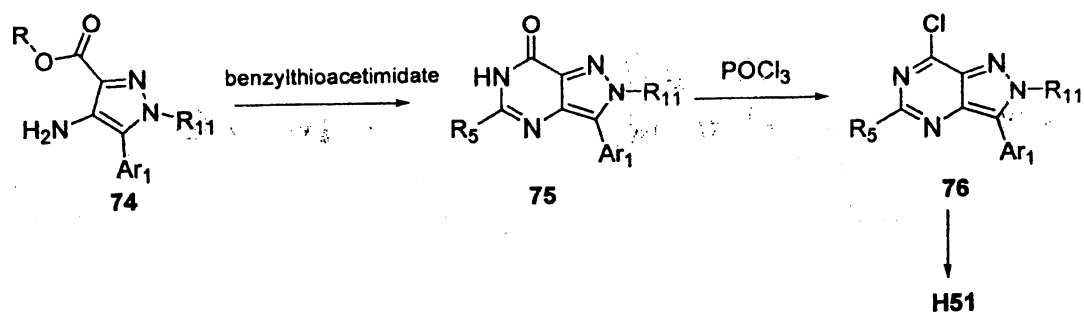
在此方式中，可準備類型 H16(Yakugaku Zasshi(1987), 107, 123)、H17(WO 02040480)、H18、H19 及 H20(WO 9835967)的雜環族化合物樣板。在上面的不同方法中，可在合成中的後面階段引進決定性的 Ar₁ 基，此藉技藝中著名的轉移金屬催化二芳基連結儀式(結構 15)。已紀錄二環雜環族化合物的其他轉移金屬調節 N 芳基化，比如由 Tetrahedron Lett., 44, 2003, 3359-3362 中描述，其中芳基化以在溫和狀況下使用醋酸銅(II)、分子篩及鹼性中存有的芳基硼酸下完成，此最好為菲啶。除了此紀錄，已紀錄其他有效雜環族化合物作用的外環 N-H 芳基化。此大部分一般使用的方式乃根據鈮、鎳或銅與芳基鹵化物或芳基磺酸鹽的催化作用而定。

結構 15



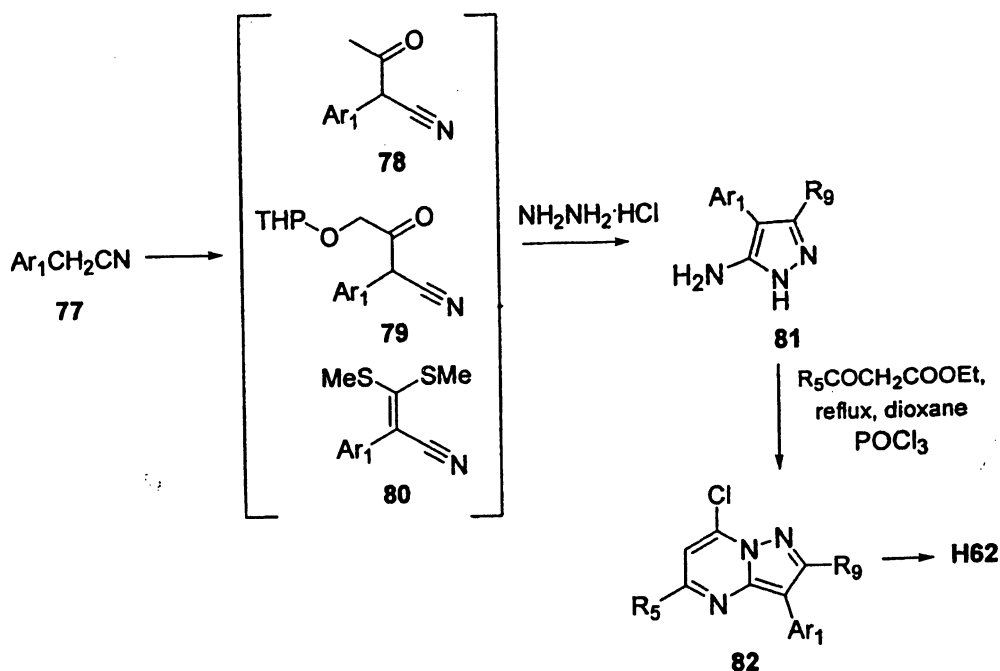
3-芳基吡唑啉[4,3-d]嘧啶，類型 H51，已描述於著述 (Bioorganic Medicinal Chemistry Lett. 12, 2002, 2133-2136) 中。N-烷基吡唑啉(74)在逆流吡啶中以苯基乙硫脲酸酯氫溴化物供給在適度生產中的中間物吡唑啉嘧啶酮(75)(結構 16)。

結構 16



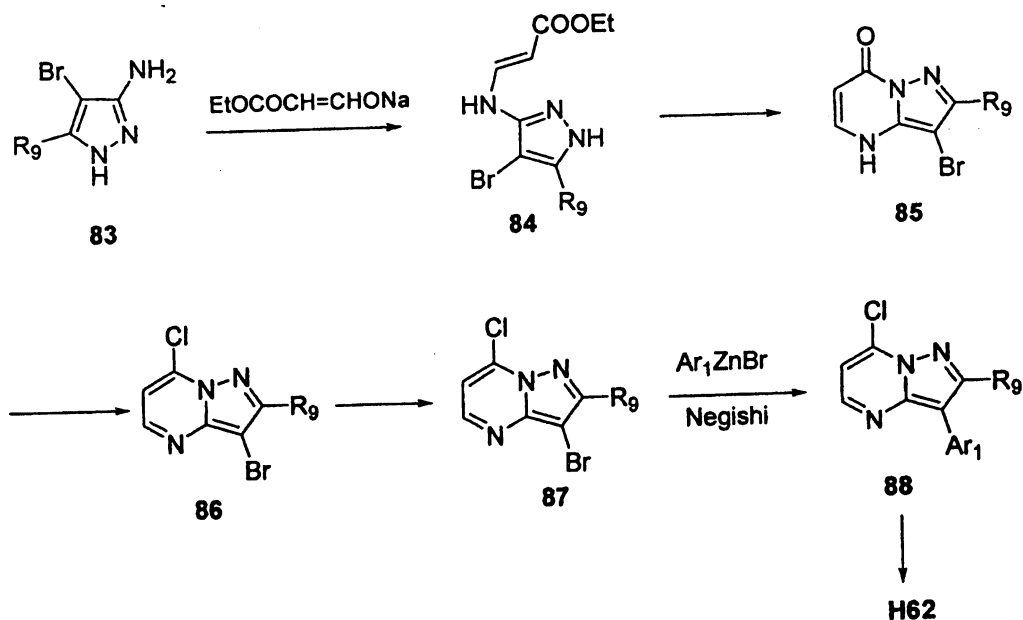
此外，藉標準鹵化作用、親質子取代順序(描述於結構 1 及結構 20)而獲得保持此二環原子實的目標相似物。在一些實施例中，其中一雜原子可併入 6:5 環接合中，比如的範例在表 6 中包括雜環族化合物原子實 H51-54、H61-63、H70-84 及 H110-113。

結構 17



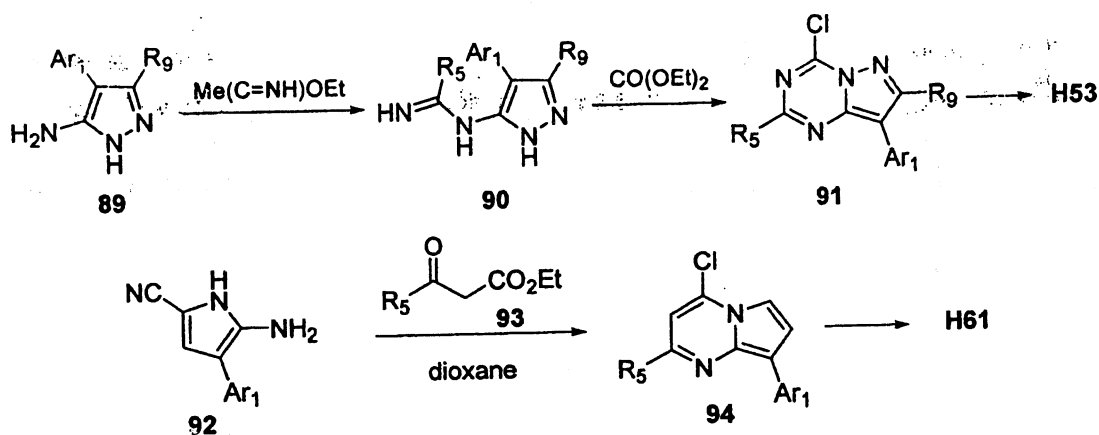
類型 **H53** 的 3-芳香族烴基吡啶啉[1,5-a]嘧啶為著名的技藝，並可由**結構 17** 描述的芳香族烴基乙腈獲得。轉變成中間物酮化腈(78、79、80)可藉所述的各種合成方法論引起。所有中間物的氨基吡啶之環化可由在含醇溶劑(比如乙醇或異丙醇)中的聯氨 HCl 加熱完成。第二 6 面環的結構可使用逆流二氧陸園或 THF 中的各種 β -酮酯著手，以供給類型 82 的吡啶啉[1,5-a]嘧啶酮，此藉標準鹵化親質子取代順序而進一步完成。在一交替實施例中，3-芳基吡啶啉[1,5-a]嘧啶(**結構 18**)原子實可由**結構 18** 中的合成結構輪廓合成，其中 Ar_1 藉主要轉移金屬催化劑調節 Negishi 或 Suzuki 類型連結而傳入。同樣值得注意的是在此連結提過 7-氯-3-噻吡啶啉 p[1,5-a]嘧啶(87)也可藉與 N-溴琥珀醯亞胺直接溴化作用而由 7-氯熔凝二環準備(參考 J. Med.Chem, 1976, 第 19 冊, 編號 4,512)。

結構 18



本發明在環連接位置含有雜原子的其他較佳原子實骨架构包括吡啶啉[1,5-a]三嗪及[1,2-1a]嘧啶，此描述於下面**結構 18b**。而且，可管

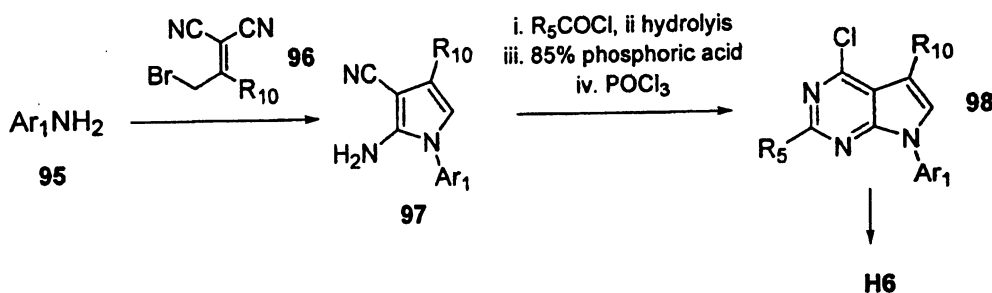
理相似的有機化學方式，以將 6 面環熔凝至吡啶或吡咯原子實。4-芳基-3-氨基吡啶與乙基亞氮逐乙酸酯反應產生一中間物脘，此為吡啶啉 [1,5-a]三嗪 91 的結構，此中間物與乙基鈉中的二乙基碳酸鹽反應產生 6: 5 的三嗪酮，然後此可加入標準氯化、親質子取代步驟，以產生本發明的 Rup-3 選擇性胰島素催分泌物(參考 J. Med. Chem. 2000, 43, 3, 449)。或者，吡咯[1,2-a]嘧啶可由三取代的吡咯藉與逆流二氧陸園中的乙基乙醯乙酸酯反應而構成(參考 WO/9835967)(結構 18b)。



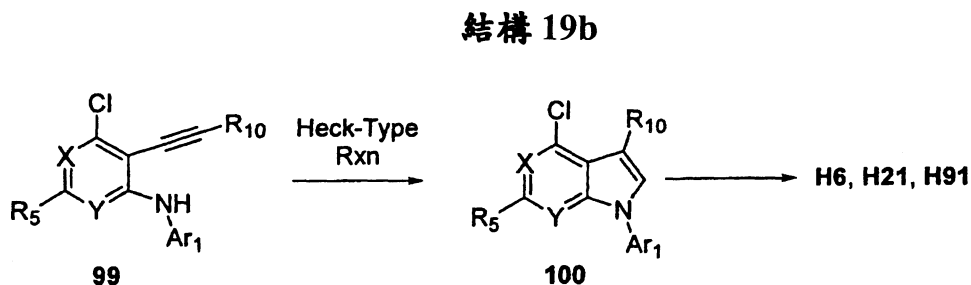
結構 18b

現發明的吡咯[2,3-d]嘧啶可藉描述於結構 19a 的方法論獲得 (J. Med. Chem, 1997, 40, 1749-1754)。克努文納格爾(Knoevenagel)衍生的丙二腈衍生物可輕易與催化苯基過氧化物中的 1-1.3 NBS 同等物溴化化合。隨後與 Ar_1NH_2 的反應供給氨基吡咯中間物(97)。由腈及磷酸間接環化的醯化證明嘧啶環合成的方式。

結構 19a

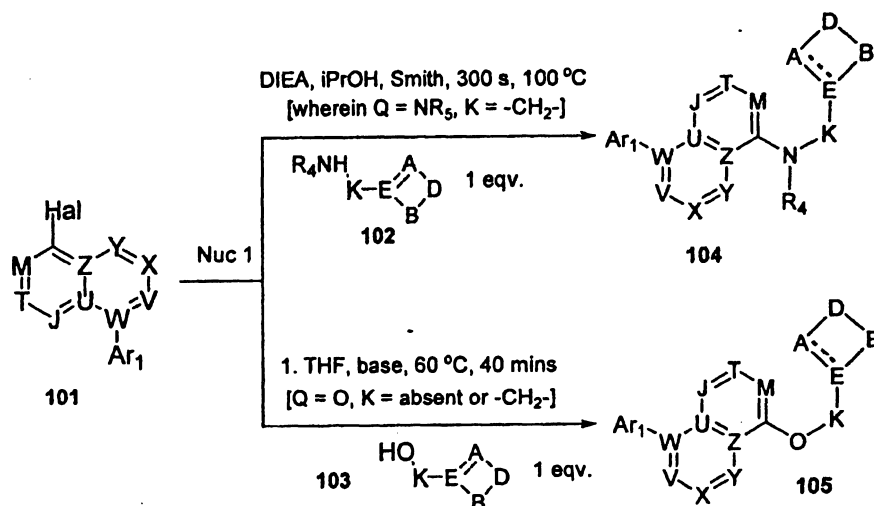


可採用代替合成途徑，比如 5-炔基-4-苯胺基嘓啶的 Heck 間接環化作用，如**結構 19b** 中所述。



欲促進迅速進入此發明的許多化合物，可任意利用微波合成(**結構 20**)。來自個人化學作用的史密斯合成物商業上可利用聚焦範圍加熱儀器，此提供較安全且更一定狀況，以執行結構所述的基本催化取代反應。基本使用此轉變(用 $Q=NR_4$)包括第三胺(比如三乙胺)、Hunig's base(即二異丙基-乙胺)、N-甲基嗎啉等等。或者，一精通技藝可使用鹼性金屬氫化物、鹼性金屬碳酸鹽(比如 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等等)、鹼性金屬碳酸氫鹽(比如 $LiHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 等等)。其中 $Q=N$ ，可使用非活性的較低烷基含醇溶劑(比如 MeOH、EtOH、i-PrOH、n-BuOH 等等)，或其中 $Q=O$ ，可使用醚性溶劑(比如四氫呋喃、1,4-二氧陸園等等)。利用一般範例(比如 104 及 105)的反應時間範圍約為 300 秒至 3000 秒，且在傳統加熱方法時，約使用 20 分鐘至 48 小時(其中 $Q=O$)。

結構 20

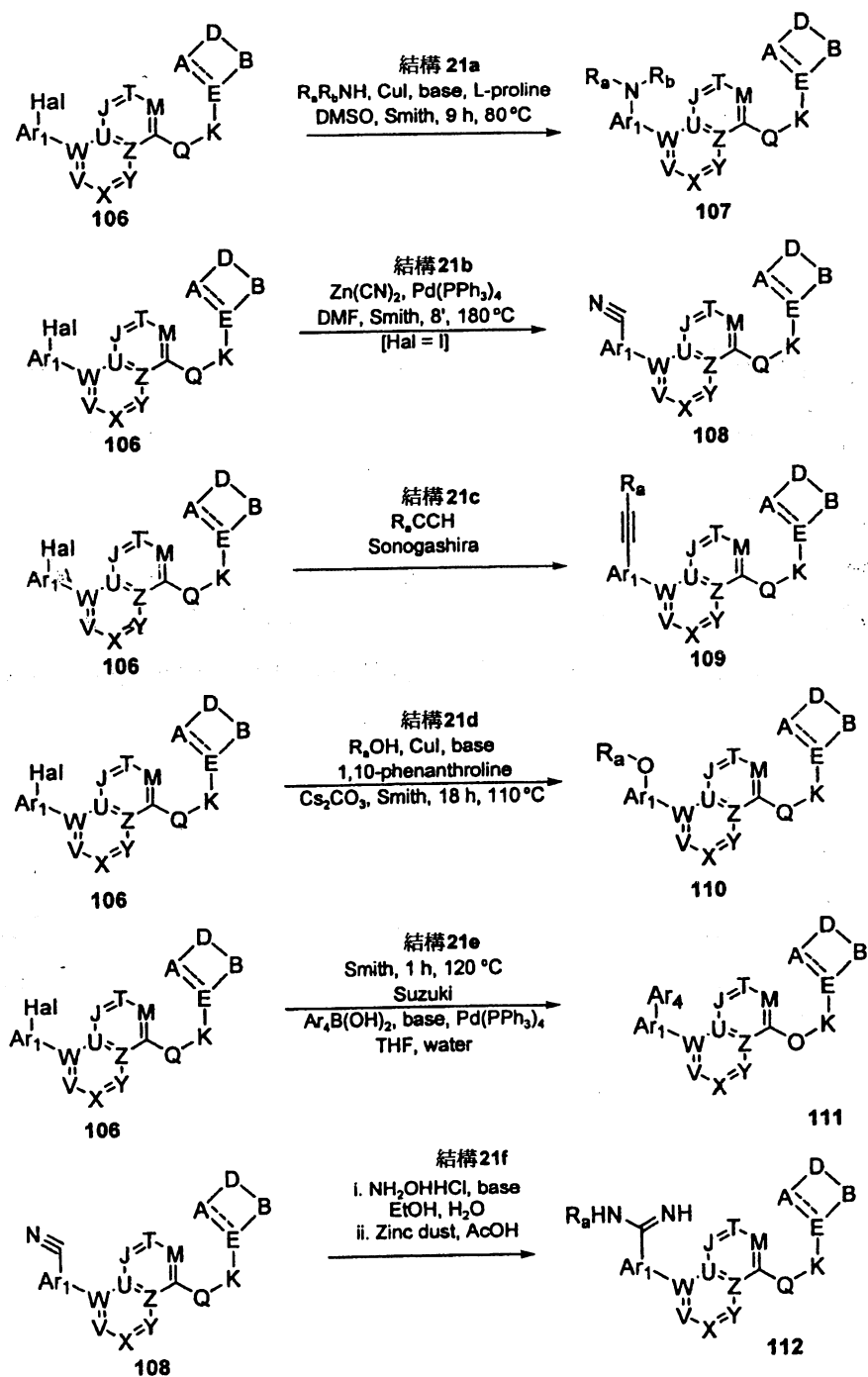


如**結構 21**的圖解，利用相似的轉移金屬催化連結，來獲得一般式 107-111(**結構 21**)的分子，其中中間物 106 的“Ar₁”取代基(Hal=Br, I)每個變成具有烷基氨基取代基(即 NR_aR_b，其中 R_a 及 R_b 每個獨自為 H、C₁₋₆ 烷基或取代的 C₁₋₆ 烷基或 R_a 及 R_b 連同氮行成雜環族化合物環，如此處所述)的相似物。或者，連接原子可為氧，此藉由利用 Buchwald 所述的芳香 C-O 形成之 CuI 催化方法(參考 S. L. Buchwald; *Organic Lett.*, 2002, 4, 6, 973-976)，舉例來說，在 110°C 下，藉利用 10 墨耳% CuI、20 墨耳% 的 1,10-啡林、2 個 CS₂CO₃ 的同等物 18 小時(**結構 21d**)，及在作用物中的“Ar₁”碘取代。額外重要的有機金屬自鹵化中間物 106 轉變，以活化現發明的相似物，此包括熟知藉由“Suzuki 連結反應”而適當取代芳基硼酸之鈀催化連結，以引進芳基或雜芳基[Ar₄](**結構 21e**)。

Suzuki 連結表示廣泛使用二芳基化合物的合成方法，並已經運用於工業階級。不巧，依起始材料，長時間下，此反應限制使用芳基溴化物、芳基碘化物或電不足的芳基氯化物。因此，一般近乎使用便宜的理想二芳基化合物，不利用輕易取得的芳基氯化物。無論如何，在最後二年，發展 Suzuki 與芳基氯化物的數個新議定書。這些方法允許有效率合成二芳基、獨自取代圖案及起始材料的電子特性。這些構想由探索組 Fu、Buchwald、Guram、Beller 以及 Trudell 及 Nolan 發展，此強調“Suzuki 橫跨連結的現代方法：使用芳基氯化物而長久預期一般合成途徑” Groger, Harald, *Journal fuer praktische Chemie* (Weinheim, 德國)(2002), 342(4), 334-339。或者，可使用其他金屬催化轉變(比如在微波照射情況下使用氰化鋅(II)的氰化作用)引進額外功能，以獲得一般式 108 的化合物，或良好附記文獻 Pd 催化“蘇諾加蘇羅反應(Sonogashira reaction)”(**結構 21c**)，以引進最後炔屬烴。最近蘇諾加蘇羅偶合已描述在完全沒有鈀催化劑中，使用適當反應狀況來製造幾乎定量的理想產物之生產額(參考“無轉移金屬蘇諾加蘇羅類型偶合的第一範例”(First Examples of Transition-Metal Free Sonogashira-Type Couplings) Leadbeater, Nicholas E.; marco, maria; Tominack, Bonnie J, *Organic Letters* (2003), 5(21), 3919-3922，以及另外在水中的無轉移金屬蘇諾加蘇羅類型

偶合反應，Appukkuttan, Prasad; Dehaen, Wim; Van der Eycken, Erik,
European Journal of Organic Chemistry (2003), (24), 4713-4716)。

結構 21



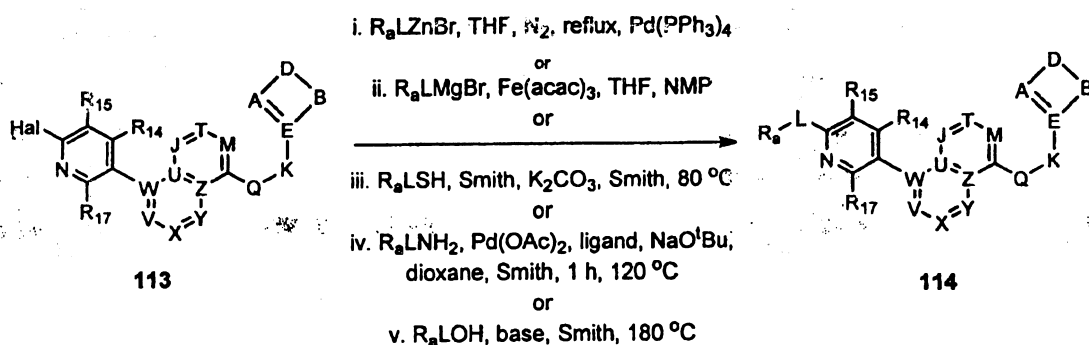
一特別實施例為當“Ar₁”上的 Hal 基位於苯基環的對位時。
再此發明的另一特別實施例中，Hal 基為在三取代吡啶基部分(中間物

113)的位置 2 中的氯。**結構 22** 描述此鹵素的取代有機轉移金屬催化方法。

本發明化合物的特殊取代作用其中 $D=NCOOR_c$ ，其中 R_c 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，且每個可進一步取代。此類型的胺基甲酸酯可在 $D=NH$ 時而直接由**結構 20** 及 **21** 所述的中間物準備。在某反應中，進一步在原子實的化學變更期間，必需使用適當的氮保護基(比如 ^tBoc、Cbz、Moz、Alloc、Fmoc 等等)。可使用熟知精通技藝(包括 TFA、無機酸、鈹/氫氣及在選自甲醇、乙醇、第三丁醇、THF、1,4-二氧陸園等等而含醇或醚性溶劑系統中的同類物)的標準藥劑完成去保護(deprotection)。曾經，其中目標分子含有 2 個保護基，若採用直角保護方式。去保護的第二胺($D=NH$)之後可因此變更。

結構 22

方法 i-v

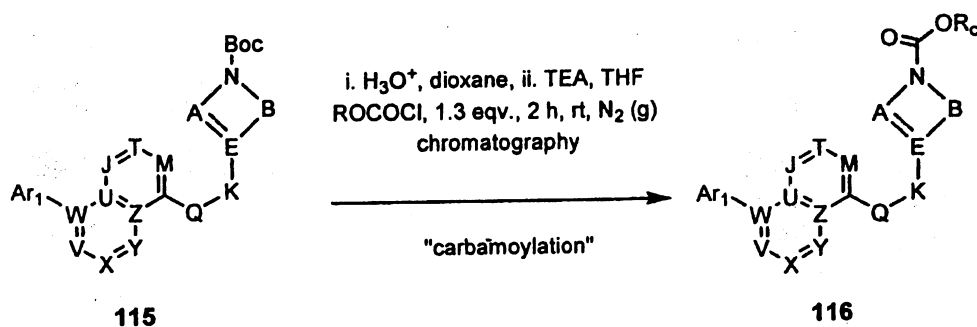


結構 23 及 **24** 及 **25** 說明此化學作用，其中氨基甲酸鹽、尿素或醯胺的產生可在鹼性存在中使用適當反應完成，舉例來說，在非活性溶劑系統中的第三芳基胺鹼，比如 TEA、DIEA 等等。

如**結構 23** 中所說明，在需(或不需)鹼性的非活性溶劑中，胺基甲酸酯 **116** 可藉使用 R_cOCO- 鹵化物的胺基甲酸酯反應而獲得(其中 R_a 為依之前所述，且鹵化物為氯、溴或碘，尤其氯特別有用)。適當的鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼性氫氧化物(比如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、第三胺(比如 N,N -二異丙基乙胺、三

乙胺、N-甲基 1,4-氧氮陸園等等)或芳香胺(比如吡啶、咪唑、聚-(4-乙烯基吡啶)等等)。非活性溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二陸乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫夫喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(比如苯、甲苯等等)或極性溶劑(比如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亞楓等等)。反應溫度範圍約為-20°C 至 120°C, 最好約為 0°C 至 100°C。

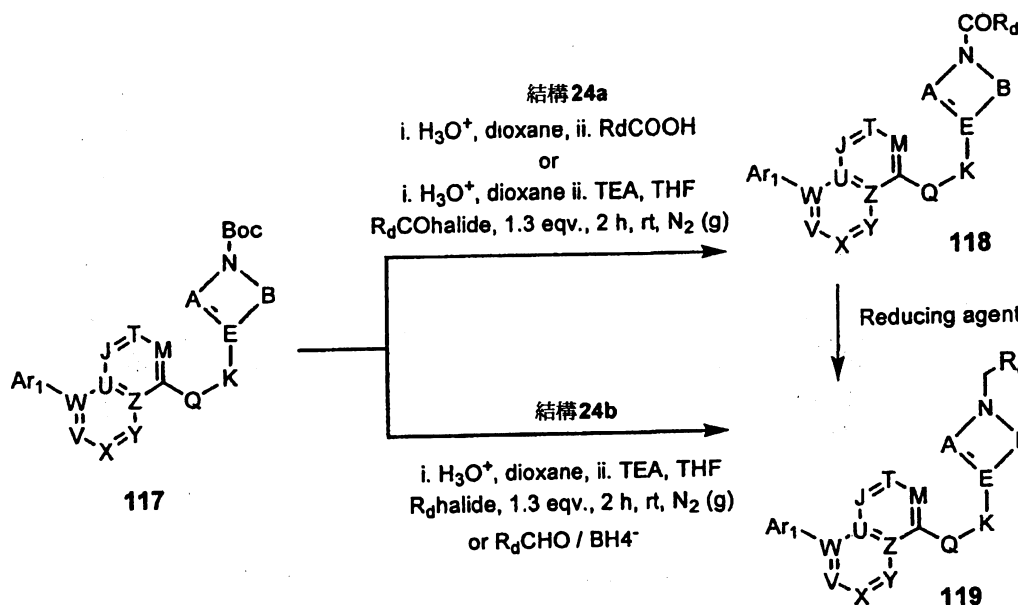
結構 23



如**結構 24**所示, 獲自**117**的酸性去保護之胺中間物可官能化成以種類**118**表示的醯胺。氨基甲酸鹽**117**首先與二氧陸園中的4N HCl反應, 或者與二氯甲烷中的TFA反應, 並進一步以非活性溶劑(需或不需鹼)中的脫水凝聚劑與羧酸($\text{R}_d\text{CO}_2\text{H}$, 其中醫使用於**結構 24**, R_d 為 Ar_2 或 C_{1-6} -亞烴基- Ar_2 ; $\text{Ar}_{2/3}$ 可取代或不取代, 並與此處所述有相同意義)反應, 以提供本發明的醯胺**118**。此脫水凝聚劑包括二環己基碳二亞胺(DCC)、1,3-二異丙基碳二亞胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亞胺氫化物(EDC • HCl)、溴-三吡咯烷基磷代六氟磷酸酯(PyBroP)、苯三氮二烯伍圓基氧化三(二甲氨基)-磷代六氟磷酸酯(BOP)、O-(7-氮雜苯三唑-1-基)-1,1,3,3,4-甲代六氟磷酸酯(HATU)或1-環己基-3-甲基聚苯乙烯-碳二亞胺。此鹼包括三級氮(比如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺等等)。非活性溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二陸乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四水夫喃、二氧陸園等等)、腈溶劑(比如乙腈等等)、醯胺溶劑(N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等等)及其混合物。任意的是, 1-羥基-苯並-三氮唑(HOBT)、HOBT-6-羧氨基甲基聚苯乙烯或1-羥基-7-氮雜-苯並-三氮唑(HOAT)可使用作為一反應劑。反應溫度的範

圍約為 -20°C 至 50°C ，最好約為 0°C 至 40°C 。

結構 24



或者，本發明的醯胺 118 可由使用酸性鹵化物(比如 R_dCOCl)及非活性溶劑中的鹼之醯胺化反應獲得。此鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼性金屬碳酸氫鹽(比如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼性氫氧化物(比如氫氧化鈉或氫氧化鉀等等)、第三胺(比如 N,N -二異丙基乙胺、三乙胺、 N -甲基 1,4-氧氮陸園等等)或芳香胺(比如吡啶、咪唑、聚-(4-乙基吡啶)等等)。非活性的溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、醯胺溶劑(比如 N,N -二甲基乙醯胺、 N,N -二甲基甲酰胺縮等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。反應溫度的範圍約為 -20°C 至 50°C ，最好約為 0°C 至 40°C 。

另外在結構 24 中說明，醯胺 118 可與非活性溶劑中的還原劑反應，以提供本發明的胺 119。還原劑包括鹼性金屬氫化鋁(比如氫化鋰鋁等等)、鹼性金屬氫化硼(比如氫化鋰硼等等)、鹼性金屬三烷氧基氫化鋁(比如三-特-丁氧基氫化鋁等等)、二烷基氫化鋁(比如二-異丁基氫化鋁

等等)、硼烷、二烷基硼烷(比如二-異戊基硼烷等等)、鹼性金屬三烷基氫化硼(比如三乙基氫化鋰硼等等)。非活性溶劑包括醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(比如甲苯等等)及其混合物。反應溫度的範圍約為-78°C 至 200°C, 最好約為 50°C 至 120°C。

或者, 本發明的胺 119 可藉使用具有乙醛($R_d\text{CHO}$)的酸性去保護第二胺中間物之還原氫化反應及具有(或不具有)酸性的非活性溶劑中之還原劑獲得。還原劑包括三羥基氫化鈉硼、氰基氫化鈉硼、氫化鋰硼、硼烷-吡啶合成物等等。非活性溶劑包括較低的烷醇溶劑(比如甲醇、乙醇等等)、較低鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。此酸包括無機酸(比如氫氯酸、硫酸等等)或有機酸(比如醋酸等等)。反應溫度的範圍約為-20°C 至 120°C, 最好約為 0°C 至 100°C。另外, 此反應可任意在微波狀況下完成。

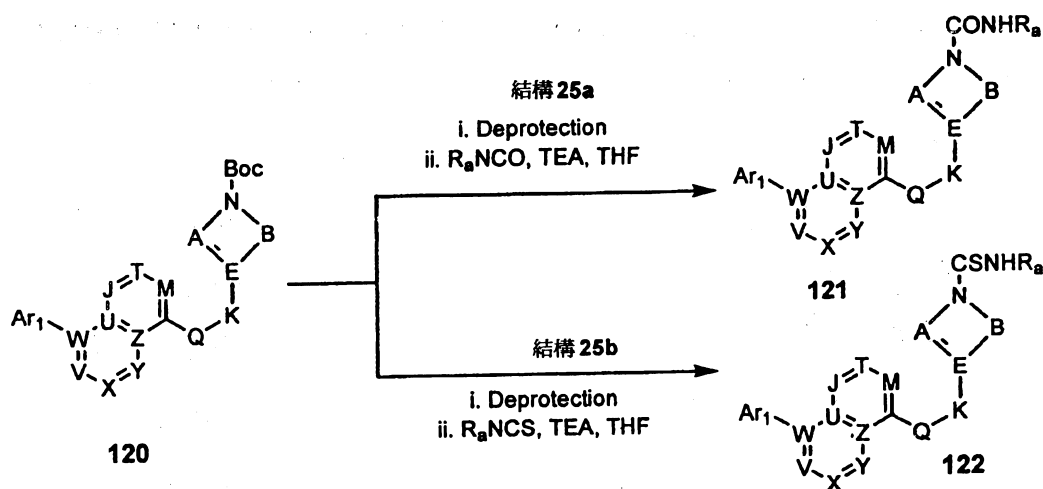
在交替方式中, 酸性去保護的中間物胺產物 117 可直接與鹼及非活性溶劑中的烷化劑(比如 R_d -鹵化物)烷化(其中 R_d 取代或未取代 C_{1-6} 烷基, 或取代或未取代 C_{1-6} 烷基-Ar, 且鹵化物為氯、溴及碘), 以提供胺 119。鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼性金屬氰化物(比如氫化鈉、氫化鉀等等)、烷氧基鹼性金屬(比如叔丁醇鉀及叔丁醇鈉等等)、烷基鋰(比如特丁基鋰、正丁基鋰等等)。非活性溶劑包括醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)、醯胺溶劑(比如 N,N-二甲基甲酰胺縮等等)及其混合物。反應溫度的範圍約為-20°C 至 120°C, 最好約為 0°C 至 100°C。

另外**結構 24** 中圖示為此發明藉非活性溶劑中的鹼而烷化尿素的氮之額外化合物製備, 此以 118 的烷基鹵化物表示(其中鹵化物為氯、溴及碘), 以提供去取代尿素。此鹼包括鹼性金屬氫化物(比如氫化鈉、氫化鉀等等)、烷氧基鹼性金屬(比如叔丁醇鉀及叔丁醇鈉等等)、烷基鋰(比如特丁基鋰、正丁基鋰等等)。非活性溶劑包括醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)、醯胺溶劑(比如 N,N-二甲基甲酰胺縮等等)及其混合物。反應溫度的範圍約為-20°C 至

120°C，最好約為 0°C 至 100°C。

另外，如**結構 25**所說明，尿素 121 可獲自去保護共同中間物 120，並允許胺(即 D=NH)與具有(或不具有)鹼的非活性溶劑中有各種異氰酸鹽($R_a\text{NCO}$ ，其中 R_a 與此處所述具有相同意義)反應。適當的鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼性金屬碳酸氫鹽(比如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼性氫氧化物(比如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、第三胺(比如 N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基 1,4-氧氮陸園等等)或芳香胺(比如吡啶、咪唑等等)。非活性溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(苯、甲苯、吡啶等等)或極性溶劑(比如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亞楓等等)。反應溫度的範圍約為 -20°C 至 120°C，最好約為 0°C 至 100°C。

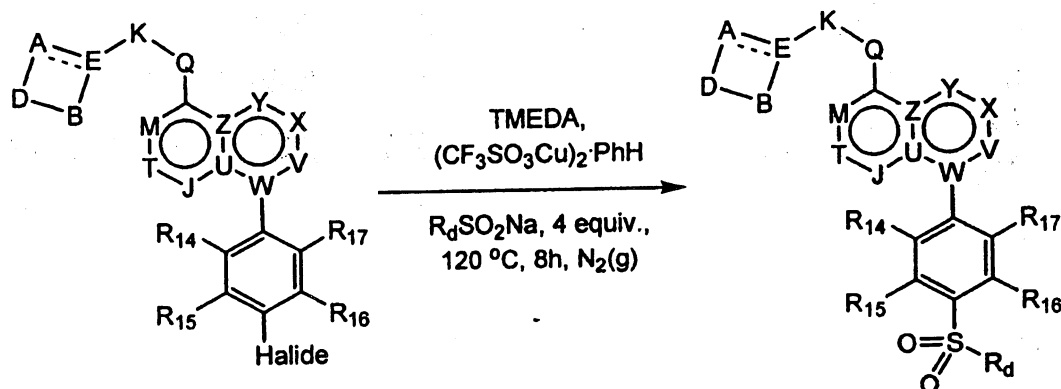
結構 25



此外，如**結構 25b**所說明，硫脲 122 可獲自去保護共同中間物 120，並允許胺(即 D=NH)與具有(或不具有)鹼的非活性溶劑中有各種硫異氰酸鹽($R_a\text{NCS}$ ，其中 R_a 與此處所數據有相同意義)。適當的鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼性金屬碳酸氫鹽(比如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼性氫氧化物(比如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、第三胺(比如 N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基 1,4-氧氮陸園等等)或

芳香胺(比如吡啶、咪唑等等)。非活性溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、芳香溶劑(比如苯、甲苯、吡啶等等)或極性溶劑(比如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亞楓等等)。反應溫度的範圍約為-20°C 至 120°C，最好約為 0°C 至 100°C。

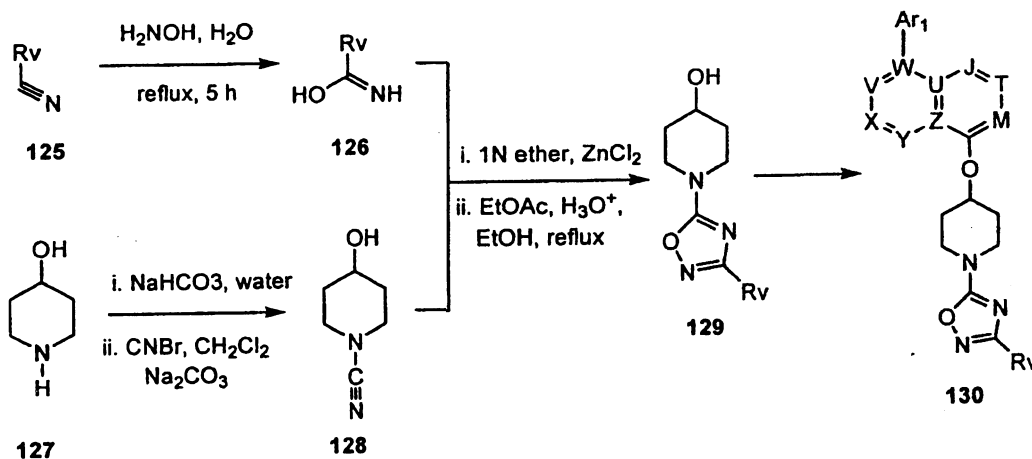
結構 26



結構 26 說明本發明的對烷磺胺(124)之合成，其中 R₁₀-R₁₃ 依此處所述具有相同意義，此處 W=選自表 6[H1-H116]的雜環族化合物。準備這些磺胺的一般方法包括硫化物的氧化或芳香烴的磺酰化，此使用強酸催化劑中的芳基磺酰鹵化物或芳基磺酸(一般參考：硫磺的有機化學;Oae S., Ed; Plenum Press: 紐約, 1977)。加熱完成最理想轉變成芳香烴，其中 Hal 最好為碘，此在 DMSO 中使用 5 墨耳%的(CuOTf)₂PhH 及 10 墨耳%的 N,N 二甲基乙二胺，此藉 Wang 等人的方法(參考 Wang Z; Baskin J. M., Org. Lett., 2002, 4, 25, 4423-4425)。在一些實施例中，R₁₀ 及 R₁₃ 每個獨自為氫、鹵素或 C₁₋₆ 烷基;R₁₁ 及 R₁₂ 二者為氫;Hal=溴、碘。

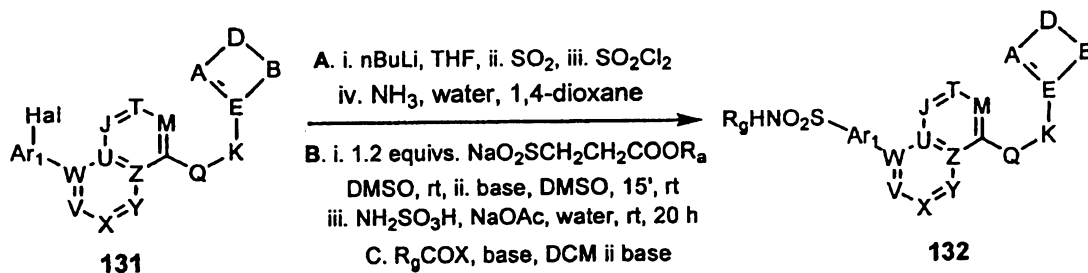
3,5-噁二唑變體描述於**結構 27**。酰肼 126 的氯化鋅(II)與 4-吡啶醇催化連結，CNBr 衍生 128 在酸性檢查後產生構成要素 129，此之後利用於反應順序，如**結構 1&20** 所說明。

結構 27



在本發明的較佳實施例中，磺胺基可引進間或對 Ar 位置。此可藉數個檢查合成多步驟操縱完成，此包括具有氯化磺銑的氨(結構 28A)，或者磺胺可藉磺酸鹽與親電性氮源(比如羥胺-O-磺酸或二-(2,2,2-三氯乙基)-偶氮二甲酸酯)反應而獲得。最好 3-甲氧基-3-氧丙烷-1-亞磺酸酯可經由簡單烷化而用於亞磺酸酯給予體部分，並藉 β -排除反應而之後除去。結果亞磺酸酯與親電性氮源反應乃提供現發明的最初磺胺相似物。此中間物可任意進一步變更成醯胺，比如由一般式 132 表示。此類型的醯基磺胺可藉使用酸性鹵化物或脫水化合物(比如 $R_g\text{COCl}$ 或 $(R_g\text{CO})_2\text{O}$)及在非活性溶劑(結構 28C)中的鹼之醯胺化反應獲得。此鹼包括鹼性金屬碳酸鹽(比如碳酸鈉、碳酸鉀等等)、鹼性金屬碳酸氫鹽(比如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等等)、鹼性氫氧化物(比如氫氧化鈉、氫氧化鉀等等)、第三胺(比如 N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基 1,4-氧氮陸園等等)或芳香胺(比如吡啶、咪唑、聚-(4-乙烯基吡啶等等)。非活性溶劑包括較低的鹵化碳溶劑(比如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等等)、醚性溶劑(比如四氫呋喃、二氧陸園等等)、醯胺溶劑(比如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等等)、芳香溶劑(比如苯、甲苯、吡啶等等)及其混合物。反應溫度的範圍約為 -20°C 至 50°C ，最好約為 0°C 至 40°C 。

結構 28



各種不同官能度獲此發明一些化合物合成期間的官能度需要保護基。因此，適合各種廣泛合成變形的代表保護基揭發於 Greene 及 Wuts，有機合成的保護基，第三版，John Wiley & Sons，紐約，1999，其完全合併於此作為參考。

本發明也包含非鏡像異構物以及光學異構物，例如鏡像異構物的混合物，此包括外消旋混合物以及個別鏡像異構物及非鏡像異構物，此在式(I)發生結構不對稱的結果。個別同質異構物的分離或個別同質異構物的選擇性合成藉由開業醫師熟知技藝的各種不同方法應用來完成。

描述於此的化合物可為不對稱(例如具有一或更多立體中心)。所有立體異構物(比如鏡像異構物及非鏡像異構物)除非意圖以別的方式表示。含有不對稱取代碳原子的本發明化合物可在光學活動或外消旋形式中分離。如何自光學活動起始材料準備光學活動形式的方法為已知技藝，比如以外消旋混合物的離析或力體選擇性合成。烯、 $\text{C}=\text{N}$ 雙鍵、二取代環烷基(即 1,4-環己基)的許多幾何異構物等等可存於此處所述的化合物中，並考慮本發明中的所有安定異構物。可描述本發明化合物的順式及反式幾何異構物，並可依異構物的混合物或分離異構物形式而分離。

預防與/或者處理方式的指示及方法

除了前述使用本發明化合物揭發於此的好處外，此發明的化合物有益於處理額外疾病。無限制而包括如下。

在第二型糖尿病中的大部分顯著病理在本身目標組織(“胰

島素抗性”)中損害胰島素，並使胰島素製造胰臟細胞未能分泌引起高血糖症暗號的適當程度胰島素。處理近來的現今療法包括 β -細胞 ATP-敏感的鉀離子通道 (ATP-sensitive potassium channel) 的抑制劑，此引發內生胰島素儲存分離或外生胰島素執行。這些並無達成血液葡萄糖程度準確標準化及引起低血糖症的危險性。為了這些原因，已努力參與葡萄糖附屬行為作用的藥物發展，即葡萄糖信號的增強劑。作為此方式的生理信號系統具有良好特徵，並包括腸肽 GLP1、GIP 及 PACAP。這些賀爾蒙藉本身同種 G-蛋白連接受器運轉，以刺激胰臟 β -細胞中的 cAMP 製造。在禁食或飯前狀態期間，增加的 cAMP 無法顯現胰島素分離的刺激結果。無論如何，cAMP 打信號的一系列生化目標包括 ATP-敏感的鉀離子通道、電壓敏感的鉀離子通道及外吐機構在此一方式中變更，此顯著提高在胰島素分泌感應飯後的葡萄糖刺激物。因此，新型且有同樣功能的激動劑、 β -細胞 GPCRs(包括 RUP3)也刺激內生胰島素分離，且因此在此在第二型糖尿病中促進正常血糖值。

也證實增加的 cAMP(舉例來說，GLP1 刺激的結果)促進 β -細胞擴散、抑制 β -細胞死亡，且因此改善胰島質量。此在 β -細胞質量上的正面效果預期在二個第二型糖尿病(此處產生不適合的胰島素)及第一型糖尿病(此處 β -細胞藉由不適當自體免疫感應破壞)中有好處。

一些 β -細胞 GPCRs(包括 RUP3)也存於視丘下部，此處調整飢餓、飽滿、降低食物吸收、控制或減輕重量及能量消耗。因此，在下視丘迂迴性、受器的激動劑或反向激動劑內所給予的功能減輕飢餓，促進飽滿，且因此調整重量。

也證實代謝疾病對其他生理系統施加負面影響。因此，常常共同發展多數疾病情形(例如第一型糖尿病、第二型糖尿病、不足的葡萄糖耐量、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、肥胖或在“徵候群 X”中的心與血管的疾病)或次要疾病(此清楚此要發生糖尿病(例如腎臟疾病、周邊神經病變(peripheral neuropathy)))。因此，預期糖尿病狀況的有效處理方式將依序有益於使疾病情形互相聯繫。

在本發明的一些實施例中，代謝相關的失調為高脂血症、第一型糖尿病、第二型糖尿病妊娠、特發性第一型糖尿病(類型 1b)、成人中的潛伏自體免疫糖尿病(LADA)、早發性第二型糖尿病(EOD)、初期性非典型糖尿病(YOAD)、年輕起病成人型糖尿病(MODY)、營養失調相關的糖尿病、妊娠性糖尿病、冠狀動脈性心臟病、栓塞性中風、擴張手術後的再阻塞、周邊血管疾病、間歇性跛足、心肌梗塞(例如壞死症及細胞凋亡)、血脂異常、飯後高脂血、損害禁食血漿葡萄糖、代謝酸毒症、酮病、關節炎、肥胖、骨質疏鬆、高血壓、充血性心臟衰弱、左心室肥大、周邊動脈疾病、糖尿病視網膜病變、黃斑病變、白內障、糖尿病的腎病、腎絲球硬化症、慢性腎衰竭、糖尿病神經病變、代謝徵候群、徵候群 X、月經前徵候群、冠狀動脈性心臟病、心絞痛、栓塞、動脈硬化、心肌梗塞、暫時性腦缺血、中風、血管再阻塞、高血糖症、高胰島素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、胰島素抗性、葡萄糖代謝障礙、葡萄糖耐量遞減狀態、空腹血漿糖值異常、肥胖、陽痿、肌膚及相關組織失調、足部潰爛及潰瘍性結腸炎、血管功能失調及損害血管順從性。

本發明的一觀點適合個體中的代謝相關失調之處理方法，此包含執行需處理治療有效數量化合物的個體(如此處所述)或其製藥合成物。在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病、第二型糖尿病、不足的葡萄糖耐量、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群 X。在一些實施例中，代謝相關失調為第二型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為高血糖症。在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症。在一些實施例中，代謝相關失調為高甘油三酯血症。在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為血脂異常。在一些實施例中，代謝相關失調為徵候群 X。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

本發明的一觀點適合減少個體食物吸收的方法，此包含執行個體需治療本發明有效數量化合物或其製藥合成物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

本發明的一觀點適合引起個體飽滿的方法，此包含執行個體需治療處理本發明有效數量化合物或其製藥合成物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

本發明的一觀點適合控制或減少個體重量增加，此包含執行個體需治療處理本發明有效數量化合物或其製藥合成物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

本發明的一些實施例適合其中人類體重指數約為 18.5 至 45 的方法。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一觀點適合調節個體中的 RUP3 受器，此包含將受器與本發明的化合物或其製藥合成物接觸。在一些實施例中，此化合物為激動劑。在一些實施例中，此化合物為反向激動劑。在一些實施例中，此化合物為拮抗劑。在一些實施例中，RUP3 受器的調節為處理代謝相關失調及其併發症。在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病、第二型糖尿病、不足的葡萄糖耐量、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群 X。在一些實施例中，代謝相關失調為第二型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為高血糖症。在一些實施例中，代謝相關失調為高血脂症。在一些實施例中，代謝相關失調為高甘油三酯血症。在一些實施例中，代謝相關失調為第一型糖尿病。在一些實施例中，代謝相關失調為血脂異常。在一些實施例中，代謝相關失調為徵候群 X。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

本發明的一些實施例包括調節個體中的 RUP3 受器，此包含將受器與本發明的化合物接觸。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一些實施例包括調節個體中的 RUP3 受器，此包含將受器與本發明的化合物接觸，其中 RUP3 受器的調節引起個體飽滿。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一些實施例包括調節個體中的 RUP3 受器，此包含將受器與本發明的化合物接觸，其中 RUP3 受器的調節控制或減少個體重量增加。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一觀點適合使用描述於此的化合物，此乃為了生產使用於處理代謝相關失調的藥物。在一些實施例中，代謝相關失調為第二型糖尿病、不足的葡萄糖耐量、胰島素抗性、高血糖症、高脂血症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常、或徵候群 X。

本發明的一觀點適合使用描述於此的化合物，此乃為了生產使用於減少個體食物吸收的藥物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一觀點適合使用描述於此的化合物，此乃為了生產使用於引起個體飽滿的藥物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一觀點適合使用描述於此的化合物，此乃為了生產使用於控制或減少個體重量增加的藥物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類的體重指數約為 18.5 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 25 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 30 至 45。在一些實施例中，人類的體重指數約為 35 至 45。

本發明的一觀點適合描述於此的化合物，以使用於藉療法處理人類或動物身體的方法。

本發明的一觀點適合描述於此的化合物，以使用於藉療法處理人類或動物身體之代謝相關失調的方法。

本發明的一觀點適合描述於此的化合物，以使用於藉療法減少人類或動物身體之食物吸收的方法。

本發明的一觀點適合描述於此的化合物，以使用於藉療法引起人類或動物身體飽滿的方法。

本發明的一觀點適合描述於此的化合物，以使用於藉療法控制或減少人類或動物身體體重增加的方法。

製藥合成物

本發明的進一步觀點適合包含本發明的一或更多化合物及一或更多醫學上可接受媒介的製藥合成物。本發明的進一步觀點適合包含本發明的一化合物及醫學上可接受媒介的製藥合成物。

本發明的一些實施例包括製造包含混合至少一化合物的製藥合成物，此乃根據揭發於此的任一化合物實施例及醫學上可接受媒介而定。

這些配方可由任何適當方法準備，一般一律以活性化合物與液體或細碎分割固體媒介混合，或二者在所需比率，假使需要的話，則然後將最後混合物形成理想形狀。

傳統賦形劑(比如黏合劑、填料、可接受濕潤劑、藥片潤滑劑及分解劑)可使用於口服給藥的藥片及膠囊。口服給藥的液體製備可為

溶液、乳劑、水性或油性懸浮液及糖漿形式。或者，在使用之前，口服製備可為可與水或其他適當液體使乾粉恢復原狀的形式。額外添加物(比如懸浮或乳化劑、非水性介質(包括食用油)、防腐劑及調味料與染料)可加入液體調配劑。非口服的配藥形式可藉將此發明化合物分解於適當液態使藥而準備，並在裝滿及密封一適當藥水瓶或小玻璃藥水瓶之前過濾消毒此溶液。這些僅為熟知技藝中準備配藥形式的許多適當方法之少數範例。

本發明的化合物可使用熟知技藝的技術調配成製藥合成物。適當的醫學上可接受媒介(除了此處所提及)為已知技藝;舉例來說，視 Remington，製藥的科學及實踐(The Science and Practice of Pharmacy)，第 20 版，2000，Lippincott Williams & Wilkins，(校訂者：Gennaro、A. R. 等人)。

儘管可能使用於預防法或處理方式，此發明的化合物可交替使用而執行未加工或純化學製品，無論如何，此最好有化合物或活性原料來作為製藥配方或合成物，此進一步包含醫學上可接受媒介。

因此，此發明進一步提供製藥配方，此配方包含此發明的化合物或醫學上可接受的鹽類或其衍生物，此衍生物具有一或更多醫學上可接受媒介與/或者預防原料。媒介在感受與配方的其他原料一致中必須為“可接受”，且對其接受者並無害。

製藥配方包括適當的口服、直腸、鼻子、局部(包括口及舌下腺)、陰道或非口服(包括肌肉內、皮下及靜脈內)給藥或藉吸入、吸氣或穿透皮膚藥貼的適當給藥形式。在控制速率中分配穿透皮膚藥貼，此藉使藥劑降至最低的有效方式吸收藥劑。一般，穿透皮膚藥貼包含一不透性背層、一單壓感黏著劑及具有分離襯墊的一可卸下保護層。普通精通技藝將了解並明白根據技工需求而適當製造理想有效穿透皮膚藥貼的技術。

此發明的化合物連同傳統佐藥、媒介或稀釋劑因此可置放於製藥配方及其單位劑量的形式，且此形式可使用作為固體(比如藥片或填充膠囊)或液體(比如溶液、懸浮液、乳劑、萬靈丹、凝膠或填塞相同

的膠囊)，此皆為口服使用，對直腸給藥為栓劑形式；對非口服(包括皮下)使用為無菌血管注射劑溶液形式。在傳統比例中，此製藥合成物及此單位劑量形式可包含傳統原料，此需(或不需)額外活性化合物或要素，且此單位劑量形式可含有任合適當有效數量的活性原料，此與意圖使用的每日劑量範圍成比例。

舉例來說，對口服給藥而言，製藥合成物可為藥片、膠囊、懸浮液或液體形式。製藥合成物最好製成含有特有活性原料數量的劑量單位形式。此劑量單位的範例為膠囊、藥片、粉末、微粒或懸浮液，此具有傳統添加物(比如乳糖、己六醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉)、黏合劑(比如結晶纖維素、纖維素衍生物、亞拉伯膠、玉米澱粉或骨膠)、粉碎劑(比如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethyl cellulose))及潤滑劑(比如滑石或硬酯酸鎂)。活性原料也可依合成物而施行注射，舉例來說，其中生理食鹽水、葡萄糖或水可使用作為市當的醫學上可接受媒介。

本發明的化合物或溶劑化物或其生理功能衍生物可使用作為製藥合成物的活性原料，尤其是 RUP3 受器調節物。此處所使用“活性原料”(active ingredient)一詞定義為“製藥合成物”的情況，並意謂提供最初藥理效應的製藥合成物，此作為與“非活性原料”相對立，由此一般可領悟到並無提供製藥益處。

當使用本發明的化合物時，可在廣泛範圍內改變服用量，且依慣例及對醫師的了解，在每個個別情形中，此以個別狀況調整。舉例來說，此依照疾病的特徵及嚴重性處理、病患狀況、使用的化合物或不不論是急性還是慢性疾病狀態處理或引導預防法，或是否進一步將活性化合物施行添加至本發明的化合物而定。本發明的代表服用量包括(但不受限)約 0.001 至 5000 毫克、約 0.001 至 2500 毫克、約 0.001 至 1000 毫克、約 0.001 至 500 毫克、約 0.001 至 250 毫克、約 0.001 至 100 毫克、約 0.001 至 50 毫克及約 0.001 至 25 毫克。整天期間可施行多數服用量，尤其是在認為需要較大量時，舉例來說，2、3 或 4 次。依照個體而定，並依病患醫師或看護者適當認為需向上或向下脫離此處所述的服用量。

需使用於處理的活性原料或活性鹽或其衍生物之數量將不僅依特有挑選的藥用鹽類及依施行途徑、處理情況特質以及病患的年紀及狀況而改變，此最後將伴隨醫師或臨床醫生的判斷。一般而言，一精通技藝了解到如何推測在示範系統(此一般為動物示範，比如人類)中獲得的 vivo 數據。一般動物示範包括(但不限定)如下範例 5 所述的齧齒目動物糖尿病(以及其他所知技藝的其他動物示範，比如由 Reed 及 Scribner 在糖尿病、肥胖及代謝作用中所紀錄,1, 1999, 75-86)。在一些情形中，於個別模型與另一比較下，這些推測僅可根據動物的重量而定，比如為哺乳動物(最好為人類)，無論如何，大辦這些推測並不確實根據重量而定，但不如結合各種因素。代表因素包括(但不限定)病患的類型、年紀、種量、性別、日常飲食及醫療狀況、疾病嚴重性、給藥途徑、藥理考量(比如使用特有化合物的活動、功效、藥動學及毒物學輪廓)，不論利用藥劑分送系統於處理急性或慢性疾病狀態，或引導預防法，還是進一步將活性化合物施行添加於式(I)的化合物及部分藥劑組合。以本發明化合物與/或者合成物處理疾病狀態的劑量支配乃引用上面而依照各種因素而選擇。因此，可廣泛改變使用的實際劑量支配，且因此可脫離較佳劑量支配，且精通技藝將認為可試驗除了這些一般範圍外的劑量及劑量支配，且此處可視當使用於此發明方法中。

理想服用量可便利存於單一服用量中，或將服用量以適當間隔分開施行，舉例來說，如每天二、三、四或更多次要服用量。本身可進一步分割次要服用量，例如分成許多個別散裝間隔的給藥。尤其認為當施行較大數量時，可將每日服用量分成數個，舉例來說，二、三或四部份給藥。假使適當的話，依照個別行為，需向上或向下脫離指示的每日服用量。

本發明的化合物可在各種廣泛非口服劑量形式中施行。那些精通技藝顯然隨著劑量形式依活性構成要素而可包含此發明的化合物或此發明醫學上可接受鹽類化合物。

對自本發明化合物準備的製藥合成物而言，適當製藥可接受媒介的選擇可為固體、液體或二者的混合物。固體形成製備包括粉末、

藥片、藥丸、膠囊、藥包、栓劑及可分散微粒。固體媒介可為一或更多物質，此也可充當稀釋劑、調味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、藥片分解劑或膠囊材料。

在粉末中，媒介以系碎分割活性構成要素而在混合物中細碎分割固體。

在藥片中，活性構成要素與具有須在適當比例中有黏合能力的媒介混合。

粉末及藥片可含有改變活性化合物的數量百分比。粉末或藥片的代表數量可含有 0.5 至 90% 的活性化合物；無論如何，技工將知道需要除了此範圍外的數量。粉末及藥片的適當媒介為碳酸鎂、硬酯酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、骨膠、紫雲英樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低溶解蠟、可可油等等。此項“製備”意圖包括具有膠囊材料的活性化合物配方，此作為提供膠囊的媒介，需(或不需)媒介的活性構成要素被媒介圍繞，因此與其有關聯。同樣地，包括藥包及錠劑。藥片、粉末、膠囊、藥丸、藥包及錠劑可使用作為適合口服給藥的固體形式。

對準備栓劑而言，低溶解蠟(比如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物)首先溶解，且活性構成要素藉由攪拌而同種類分散。然後溶解同類的混合物倒進合適大小的鑄型中，允許冷卻並藉以凝固。

適合陰道給藥的配方為陰道藥栓、止血塞、藥膏、凝膠、糊狀物、泡沫乳膠或含有添加活性原料(比如已知技藝適當的媒介)的噴霧藥。

液體形式製備包括溶液、懸浮液及乳劑，舉例來說，有水或水-丙烯乙二醇溶液。舉例來說，非口服注入液體製備可調配作為丙烯乙二醇溶液的水溶液。血管注射劑製備(舉例來說，無菌血管注射劑的水性或油性懸浮液)可根據已知技藝使用適當分散或濕潤劑及懸浮劑調配。在無毒非口服的可接受稀釋劑或溶劑中，無菌血管注射劑製備也可為殺菌血管注射劑溶液或懸浮液，舉例來說，在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受介質及溶劑之間可使用水、Ringer 的溶液及等滲壓的氯化鈉溶

液。另外，無菌且不揮發油傳統上使用作為溶劑或懸浮媒質。對此目的而言，可使用任何無刺激性的不揮發油，此包括合成的單一或甘油二酸酯。另外，脂肪酸(比如油酸)發現使用於血管注射劑的製備。

因此，根據本發明的化合物可調配非口服的給藥(例如以注射，舉例來說，有大藥丸注射或連續點滴注射)，並可在小玻璃藥水瓶、預先裝填注射器、小量點滴注射中存於單位服用量形式，或具有加入防腐劑的多服用量罐。製藥合成物可在油性或水性媒介中形成懸浮液、溶液或乳劑，並可含有調配劑(比如懸浮劑、安定劑與/或者分散劑)。或者，活性原料可為粉末形式，此以無菌固體的滅菌分離或自溶液以低溫真空乾燥法(lyophilization)獲得，以在使用之前構成適當媒介(例如無菌無熱原)。

理想下，適合口服使用的水性配方可將活性構成要素分解或懸浮於水中並加入適當染料、調味劑、安定劑及濃化劑來準備。

適合口服使用的水性懸浮液可藉將細碎分割的活性構成要素分散於具有黏性材料的水中而製造，比如天然或合成膠質、樹脂、甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉或其他熟知的懸浮劑。

另外包括固體形式的製備，此意圖在使用之前轉變成液體，此形成口服給藥的製備。此液體形式包括溶液、懸浮液及乳劑。這些製備可含有除活性構成要素外，並有料、調味、安定劑、緩衝物、人造及天然甘味料、分散劑、濃化劑、溶解劑等等。

對表皮局部給藥而言，根據此發明的化合物可調配成軟膏、藥膏或洗劑或穿透皮膚藥貼。

舉例來說，軟膏及藥膏可由水性或油性主要成份添加適當濃化劑與/或者凝膠劑調配成。洗劑可由水性或油性主要成份調配，且一般將也含有一或更多乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、濃化劑或著色劑。

適合在口中局部給藥的配方包括含有添加香味之活性劑的錠劑(通常為蔗糖及亞拉伯膠或紫雲英樹膠)、在非活性主要成份中含有活性原料的片劑(比如骨膠及甘油或蔗糖及亞拉伯膠)以及在適當液體媒介

中含有活性原料的漱口藥水。

溶液或懸浮液以傳統方式(舉例來說,以吸管、吸量管或吸入器)直接運用於鼻腔。可在單次或多次形式中提供配方。在吸管或吸量管的最近情形中,此可藉病患施行適當預定容量的溶液或懸浮液來完成。舉例來說,在噴灑情形中,此可利用計量噴成霧狀的噴霧幫浦完成。

呼吸道的給藥也可利用液化氣體配方完成,可在具有適當推進劑的氣壓包中提供此活性原料。舉例來說,假使式(I)的化合物或製藥合成物施行作為液化氣體(舉例來說,作為鼻子液化氣體或藉吸入劑),此可使用吸入器、噴霧器、幫浦噴霧器、吸入裝置、計量吸入器乾粉末吸入器完成。可由對這些作用熟知的精通技藝人士準備式(I)作為液化氣體之給藥化合物的製藥形式。舉例來說,對製備而言,使用習慣性添加物(舉例來說,苯甲醇或其他適當防腐劑、提高吸收劑)而運用於水、水/酒精混合物或適當食鹽水中的式(I)化合物之溶液或分散,以增加生物利用率(bioavailability)、溶解劑、分散劑及其他,且假使合適的話可為習慣性推進劑,舉例來說,包括二氧化碳、CFC's(比如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷或二氯四氟乙烷)等等。液化氣體也可方便含有一表面活性劑,比如卵磷脂。藥劑的服用量可由計量閥的供應量控制。

在意圖給藥予呼吸道的配方(包括鼻內配方)中,此化合物一般將具有小顆粒尺寸(舉例來說,等級為10微米或更小)。此顆粒尺寸可由已知技藝方式獲得,舉例來說以有微粒製造方法(micronization)。當理想時,可運用適合給予持續分離活性原料的配方。

或者,可提供乾粉末形式的活性原料,舉例來說,在適當粉末主要成份中化合物的粉末混合,比如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(比如羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮(PVP))。方便的是,粉末媒介將在鼻腔中形成凝膠。此粉末合成物可存於單位服用量形式中,舉例來說,以吸入器裝置施行粉末的膠囊或匣子(例如骨膠或塑膠包裝)。

製藥製備最好為單位劑量形式。在此形式中,製備再分為含有適當數量活性構成要素的單位服用量。單位服用量形式可為包裝製備,此包裝含有個別數量的製備,比如包裝藥片、膠囊及藥水瓶或小玻

璃藥水瓶中的粉末。另外，單位劑量形式可為膠囊、藥片、藥包或本身錠劑，或可為適當數量的任何包裝形式。

口服給藥的藥片或膠囊及靜脈內給藥的液體為最佳合成物。

根據此發明的化合物可任意存有醫學上可接受鹽類，此包括醫學上可接受酸性添加鹽類，此由包括無機及有機酸的醫學上可接受無毒酸。代表酸包括(但不受限)醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、氨基戊二酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、黏酸、硝酸、草酸、pamoic、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、草酸、對甲苯磺酸等等，比如那些紀錄於製藥科學雜誌(*Journal of Pharmaceutical Science*), 66, 2 (1977)的醫學上可接受鹽類;其完全合併於此作為參考。

依指示化合物產物合成，可獲得酸性添加鹽類。在另一選擇中，自由鹼可溶解於適當溶劑中，此溶劑含有適當酸性，且可藉蒸發溶劑或以別的方法分離鹽類及溶劑而使鹽類分離。此發明的化合物可使用已知精通技工而形成具有標準低分子量溶劑的溶劑化物。

本發明的化合物可轉變成“前藥”(pro-drugs)。此項“前藥”引用已用已知技藝的特定化學基變成化合物，且當個別施行時，這些基經歷生物轉化成母體化合物。依含有一或更多專門處理使用於短暫方式的無毒保護基時，因此可檢視前藥，以改變或除去化合物特性。在一般觀點中，“前藥”方法利用於促進口服吸收。T. Higuchi 及 V. Stella 的“作為新型分送系統的前藥”(Pro-drug as Novel Delivery Systems)第 14 冊 A.C.S.Symposium 系列中徹底討論;以及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*，此由 Edward B. Roche 編輯，美國製藥協會及 Pergamon Press，1987，其完全合併於此作為參考。

本發明的一些實施例包括製造製藥合成物的方法，此根據揭發於此的任一化合物實施例而包含混合至少一種化合物的“結合療法”，連同至少一種描述於此的已知製藥劑及醫學上可接受媒介。

在一些實施例中，製藥劑選自由：載脂蛋白-B 分泌物/微粒體

三酸甘油脂轉移蛋白 (apo-B/MTP) 抑制劑、MCR-4 激動劑、cholecystokinin-A(CCK-A) 激動劑、血清促進劑及正腎上腺素重吸收抑制劑(舉例來說，曲美(sibutramine))、交感神經刺激劑、 β_3 腎上腺素受器激動劑、多巴胺激動劑(舉例來說，溴麥角環(bromocriptine))、黑素細胞-刺激賀爾蒙受器相似物、大麻 1 受器拮抗劑[舉例來說，SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺]、黑色素集中賀爾蒙拮抗劑、輕粒子(OB 蛋白)、瘦素(leptin)相似物、瘦素受器激動劑、甘丙肽拮抗劑、解脂酵素抑制劑(比如奧利司他(tetrahydrolipstatin, 即 Orlistat))、厭食劑(比如蛙皮素激動劑)、神經肽-Y 拮抗劑、tyromimetic 劑、脫氫表雄甾酮或其相似物、血漿糖皮質激素受器激動劑或拮抗劑、神經肽受器拮抗劑、尾加壓素連結蛋白拮抗劑、類胰高血糖素縮氨酸-1 受器激動劑、睫狀嗜中性營養因素(比如 AxokineTM)、人類刺鼠激素蛋白(AGRP)、多肽激素受器拮抗劑、組胺 3 受器拮抗劑或反向激動劑、神經介素 U 受器拮抗劑、新腎上腺素厭食劑(舉例來說，芬他命、馬引朵等等)、食慾抑制劑(舉例來說，安非它酮)等等所組成。在進一步實施例中，製藥劑選自由脂肪酶抑制劑、曲美、溴隱亭、麻黃素、瘦體素及偽麻黃素所組成。

在一些實施例中，製藥劑選自由：硫銑尿素、格列奈類藥物、雙胍類、醣祿錠(α -glucosidase)抑制劑、過氧化物酶體增殖物啟動受體(peroxisome proliferator-activated receptors- γ ，即 PPAR- γ) 激動劑、胰島素、胰島素相似物、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(舉例來說，貝特類降脂藥(此包括：非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、降固醇酸等等)、膽酸隔離劑(此包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、抗血小板劑(舉例來說，阿斯匹靈及腺嘌呤核甘二磷酸受器拮抗劑(此包括克羅匹多、噻氯匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 受器拮抗劑及脂聯素所組成。

須注意當 RUP3 受器調節物利用作為製藥合成物中的原料時，此不僅意圖使用於人類，也用於其他非人類的哺乳動物。而且，近來增進動物健康看護管理領域，此考慮使用活性劑(比如 RUP3 受器調

節物)，以處理國內動物(例如貓及狗)肥胖處理，以及其他國產動物中的 RUP3 受器調節物，此處顯然無疾病或失調(例如定食動物，比如母牛、雞、魚等等)。一般精通技藝的人士可迅速了解此化合物的效用。

結合療法-預防方法及處理方式

在本發明的上下文中，揭發於此的化合物或其製藥合成物可利用於調節 RUP3 受器調解疾病的活性、狀況與/或者揭發於此的失調。調節 RUP3 受器調解疾病的範例包括代謝相關失調的預防方法或處理方式，比如(但不限定)第一種糖尿病、第二種糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X。調節 RUP3 受器調解疾病活性的其他範例包括藉由減少食物吸收、引起飽食(即飽足感)、控制體重增加、減重與/或者影響代謝作用而預防肥胖與/或者過重的方法或處理方式。

儘管此發明的化合物可依單一活性製藥劑(即單一療法)施行，也可使用於結合其他製藥劑(即結合療法)，以處理揭發於此的疾病/狀況/失調。因此，本發明的另一觀點包括代謝相關失調(比如肥胖)的預防方法及處理方式，此包含在個體施行所需的預防方/或者處理治療本發明化合物的有效數量，舉例來說，式(I)，此與描述於此的一或更多額外製藥劑結合。

可使用結合本發明化合物的適當製藥劑包括抗肥胖劑，比如載脂蛋白-B 分泌物/微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(apo-B/MTP)抑制劑、MCR-4 激動劑、cholecystokinin-A(CCK-A)激動劑、血清促進劑及正腎上腺素重吸收抑制劑(舉例來說，曲美(sibutramine))、交感神經刺激劑、 β_3 腎上腺素受器激動劑、多巴胺激動劑(舉例來說，溴麥角環(bromocriptine))、黑素細胞-刺激賀爾蒙受器相似物、大麻 1 受器拮抗劑[舉例來說，SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯喹啶)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺]、黑色素集中賀爾蒙拮抗劑、輕粒子(OB 蛋白)、瘦素(leptin)相似物、瘦素受器激動劑、甘丙肽拮抗劑、解脂酵素抑制劑(比如奧利司他(tetrahydrolipstatin, 即 Orlistat))、厭食劑(比如蛙皮素激動

劑)、神經肽-Y 拮抗劑、tyyromimetic 劑、脫氫表雄甾酮或其相似物、血漿糖皮質激素受器激動劑或拮抗劑、神經肽受器拮抗劑、尾加壓素連結蛋白拮抗劑、類胰高血糖素縮氨酸-1 受器激動劑、睫狀嗜中性營養因素(比如 AxokineTM)、人類刺鼠激素蛋白(AGRP)、多肽激素受器拮抗劑、組胺 3 受器拮抗劑或反向激動劑、神經介素 U 受器拮抗劑、新腎上腺素厭食劑(舉例來說, 芬他命、馬引朵等等)、食慾抑制劑(舉例來說, 安非它酮)。

其他抗肥胖劑(包括以下發表的藥劑)為一般熟知精通的技藝, 或可根據即時揭發而迅速一目了然。

在一些實施例中, 抗肥胖劑選自由脂肪酶抑制劑、曲美、溴隱亭、麻黃素、瘦體素及偽麻黃素所組成。在進一步實施例中, 本發明的化合物及結合療法施行於結合運動與/或者可察覺的食物療法。

將了解本發明化合物與其他肥胖劑、厭食劑、食慾抑制劑、及相關藥劑所結合療法的範圍並分限定於上面所列出, 但原則上包括與任何製藥劑或製藥合成物的任何結合, 以對過重及極肥個體處理有益。

其他適當的製藥劑(除了抗肥胖劑外, 又可使用於與本發明的化合物結合)包括有益於代謝相關調節與/或者其伴隨疾病的處理方式。舉例來說, 但不限定, 充血性心臟衰竭、第一型糖尿病、第二型糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X、視網膜病、腎病及神經病。此處引用一或更多疾病的預防方法或處理方式包括使用一或更多已知技藝的製藥劑, 此屬於藥劑種類, 引用如下(但不限定): 磺醯尿素類(sulfonylurea)、美格替耐類(meglitinides)、雙胍類(biguanide)、 α -醣祿錠抑制劑(α -glucosidase inhibitors)、過氧化物酶體增植物啟動受體- γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ) (即 PPAR- γ) 激動劑、胰島素、胰島素相似物、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(舉例來說, 貝特類降脂藥(此包括: 非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、降固醇酸等等)、膽酸隔離劑(此包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、

抗血小板劑(舉例來說，阿斯匹靈及腺嘌呤核苷二磷酸受器拮抗劑(此包括克羅匹多、噻氣匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 受器拮抗劑及脂聯素等等。依照本發明的觀點，現今化合物可使用於與製藥劑或屬於一或更多列於此處的藥劑種類結合的藥劑。

將了解本發明化合物與其他製藥劑結合療法的範圍並不限定此處前後所列出，但原則上包括與任何製藥劑或製藥合成物的任何結合，此有益於疾病的預防方法或處理方式，或者結合至代謝相關失調的狀況或失調。

本發明的一些實施例包括疾病、失調、狀況或描述於此的併發症之預防發法或處理方式，此包含施行個體所需此預防方法或處理治療有效數量或本發明化合物服用量與至少一製藥劑結合，此選自由磺醯尿素類(sulfonylurea)、美格替耐類(meglitinides)、雙胍類(biguanide)、 α -醣祿錠抑制劑(α -glucosidase inhibitors)、過氧化物酶體增植物啟動受體- γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ) (即 PPAR- γ) 激動劑、胰島素、胰島素相似物、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥劑(舉例來說，貝特類降脂藥(此包括：非諾貝特、苯紮貝特、吉非羅齊、降固醇酸等等)、膽酸隔離劑(此包括消膽胺、考來替泊等等)以及菸鹼酸)、抗血小板劑(舉例來說，阿斯匹靈及腺嘌呤核苷二磷酸受器拮抗劑(此包括克羅匹多、噻氣匹定等等)、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 受器拮抗劑及脂聯素所組成。在一些實施例中，本發明的方法包括本發明的化合物，且個別施行製藥劑。在進一步實施例中，本發明的化合物及製藥劑乃一起施行。

可使用與本發明化合物連結的適當製藥劑包括磺醯尿素類。此磺醯尿素類(SU)為自胰臟 β 細胞藉細胞膜中 SU 受器以傳達胰島素分泌物信號而促進胰島素分泌物的藥劑。磺醯尿素類的範例包括格列苯脲、格列吡嗪、格列美脲及其他已知技藝的磺醯尿素類。

可使用於與本發明化合物連結的適當製藥劑包括美格替耐類。此美格替耐類及苯甲酸衍生物表示新型種類的促胰島素分泌劑(secretagogue)。這些藥劑以飯後高血糖症為目標，並顯示對磺醯尿素類

降低 HbA1c 有相當功效。美格替耐類的範例包括瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide) 及其他已知技藝的美格替耐類。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括雙胍類。此雙胍類表示一種刺激無氧糖分解(anaerobic glycolysis)、增加末梢組織中胰島素的敏感度、促進腸的葡萄糖吸收、肝臟糖質新生的抑制及抑制脂肪酸氧化的藥劑。雙胍類的範例包括芬法敏(phenformin)、二甲雙胍、丁基雙胍及已知技藝的縮二胍。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括 α -醣祿錠抑制劑。此 α -醣祿錠抑制劑競爭抑制胰臟與/或者腸中的消化酵素(比如 α -澱粉、麥芽酶、 α -糊精酶、轉化酶等等)。藉由延遲澱粉及糖的相化作用，以 α -醣祿錠抑制劑阻止、減少或以別的方法減少血液葡萄糖程度的可反向抑制。 α -醣祿錠抑制劑的範例包括阿卡波糖、N-(1,3-羥基-2-丙基)valiolamine(普通名稱為：伏格列波糖 (voglibose))、miglitol 及已知技藝的 α -醣祿錠抑制劑。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括過氧化物酶體增植物啟動受體- γ (即 PPAR- γ) 激動劑。過氧化物酶體增植物啟動受體- γ 激動劑表示一種促進原子核受器 PPAR- γ 反應的化合物，且因此調節控制葡萄糖製造、運輸及利用的胰島素感應基因之轉譯。藥劑種類也促進脂肪酸代謝作用的調節。PPAR- γ 激動劑的範例包括羅格列酮、吡格列酮、tesaglitazar、netoglitazone、GW-409544、Gw-501516 及已知技藝的 PPAR- γ 激動劑。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括 HMG-CoA 還原抑制劑為藥劑，也稱為士他汀(Statin)化合物，此屬於一種由抑制羥甲基 glutaryl CoA(HMG-CoA)還原來降低血液膽固醇程度的藥劑。HMG-CoA 還原為在膽固醇生物合成中的速率決定酵素。士他汀類藉由再調節 LDL 受器活動而降低淋巴液 LDL 濃度，並造成自血液除去 LDL。一些代表範例，士他汀化合物包括羅素他汀(rosuvastatin)、普伐他汀(pravastatin)及本身鈉鹽、辛伐他汀(simvastatin)、羅瓦斯達汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐

他汀(cerivastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、BMS's "超級他汀"(superstatin)及已知技藝的HMG-CoA 還原抑制劑。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括苯氧芳酸類(Fibrates)。苯氧芳酸類化合物屬於一種降低血液膽固醇程度的藥劑，此藉抑制肝臟中三酸甘油脂的合成及分泌物及促進脂蛋白脂肪分解酵素反應完成。苯氧芳酸類已知促進過氧化物酶體增植物啟動受體反應，並引起脂蛋白脂肪分解酵素表現。苯氧芳酸類化合物的範例包括苯紮貝特(bezafibrate)、苜氯貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、系羅貝特(ciplofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯苯丁酯(clofibrate)、氯貝酸(clofibric acid)、依託貝特(etofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、ficofibrate、pirifibrate、氯煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、羥乙茶鹼安妥明(theofibrate)及已知技藝的苯氧芳酸類。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括收縮素轉化酶(angiotension converting enzyme)(ACE)抑制劑。收縮素轉化酶抑制劑屬於一種藉由抑制收縮素轉化酶而部分降低血液葡萄糖以及降血壓的藥劑。收縮素轉化酶抑制劑的範例包括卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利(imidapril)、苯那普利(benazepril)、喜仍那普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、依好普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、moveltopril、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)及已知技藝的收縮素轉化酶抑制劑。

可使用於連結本發明化合物的適當製藥劑包括血管收縮素 II 受器拮抗劑。血管收縮素 II 受器拮抗劑以血管收縮素 II 受器次要類型 1(即 AT1)為目標，並說明在高血壓的有益效果。血管收縮素 II 受器拮抗劑的範例包括洛沙坦(losartan)(及鉀鹽形式)及已知技藝的血管收縮素 II 受器拮抗劑。

列於此處之一或更多疾病之其他處理方式包括使用已知技藝的製藥劑，此屬於的藥劑種類引用(但不限定)如下：澱粉經絡質激動劑

(舉例來說，澱粉不溶素(pramlintide))、胰島素促泌素(舉例來說，GLP-1 激動劑、腸促胰島素類似物(exendin-4)、胰島素促生膚(insulinotropin)(NN2211)、dipeptyl 肽酶抑制劑(舉例來說，NVP-DPP-728))、醯基 CoA 膽固醇胺基乙醯轉移酵素抑制劑(舉例來說，依替米貝(ezetimibe)、抗動脈粥樣硬化藥(eflucimibe)及相似化合物)、膽固醇吸收抑制劑(舉例來說，依替米貝、pamaqueside 及相似化合物)、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(舉例來說，CP-529414、JTT-705、CETi-1 及相似化合物)、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑(舉例來說，implitapide 及相似化合物)、膽固醇調節物(舉例來說，NO-1886 及相似化合物)、膽汁酸調節物(舉例來說，GT103-279 及相似化合物)及內質網鯊烯合(squalene synthase)抑制劑。

內質網鯊烯合抑制劑屬於一種藉由抑制內質網鯊合成而降低血液膽固醇程度的藥劑。內質網鯊烯合抑制劑的範例包括(S)- α [二(2,2-二甲基-1-氧化丙氧基)甲氧基]-3-苯氧基苯丁烷磺酸、單一鉀鹽(BMS-188494)及已知技藝的內質網鯊烯合抑制劑。

如上所述，依照本發明，化合物可使用將個別活性構成要素一起或個別與生理上可接受媒介、賦形劑、黏合劑、稀釋劑等等混合，並施行不是口服就是非口服作為製藥合成物的混合物。當隨與另一活性化合物療法結合而施行一化合物或式(I)化合物的混合物時，治療劑可隨相同時間或不同時間的個別製藥合成物調配，或可隨單一合成物給予治療劑。

其他效用

本發明的另一目的為關於式(I)的放射性標記化合物，此不僅對無線電影像(radio-imaging)有益，也對化驗有益，(試管內及試管外)，以使組織樣本(包括人類)中抑止擴大並測定 RUP3 受器，並藉由抑制放射性標記化合物連結證明 RUP3 受器配體。此發明的進一步目的為發展包含放射性標記化合物的新型 RUP3 受器化驗。

本發明包含式(I)及此處任何亞屬的同位素標記化合物，比如

(但不限定)式(Ia)至式(IIIo)。“同位素”或“無線電標記”化合物與揭發於此的化合物完全一致，但事實上一或更多原子藉由具有原子質量或質量數目取代或代替，此原子質量或質量數目與一般自然(即自然發生)發現的原子質量或質量數目不同。可併入本發明化合物的適當放射核種包括(但不限定) ^2H (也寫成D，重氫)、 ^3H (也寫成T，氫3)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入瞬間無線電標記化合物的放射核種將依照無線電標記化合物的特定用途而定。舉例來說，對試管內的RUP3受器標記及競爭化驗而言，合併 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{35}S 化合物，或一般將最有益。對無線電影像用途而言， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最有益。

了解“無線電標記”(radio-labeled)或“標記化合物”(labeled compound)為本發明合併至少一放射核種的化合物;在一些實施例中，放射核種選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 所組成。本發明的某同位素標記化合物有益於化合物與/或者酶化物組織分配化驗。在一些實施例中，放射核種 ^3H 與/或者 ^{14}C 同位素有益於這些研究。進一步，以較重同位素(比方重氫 ^2H)的取代可供給由較大代謝安定性(例如增加試管外半生期或減少劑量需求)引起的某治療優點，且因此在一些遭遇中為較佳。本發明的同位素標記化合物一般可由下面程序(與之前結構及以下範例)藉由同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來準備。以下討論有益的其他合成方法。再者，需了解在此發明化合物所表示的所有原子大多數一般不是發生此原子的同位素，不然就是更稀有的放射性同位素或非放射性活性同位素。

將放射性同位素併入有機化合物的合成方法可適用於此發明的化合物，且為熟知技藝。舉例來說，這些合成方法為將氫3的活性程度併入目標分子，如下：

- A. 以氫3氣體催化還原-此程序通常產生強烈明確的活性產物，並須鹵化或未飽和先質。
- B. 以硼氫化鈉 $[^3\text{H}]$ 還原-此程序相當便宜，且須含有可還原官

能基(比如乙醛、酮類、內酯、酯等等)的先質。

- C. 以氫化鋁鋰 $[^3\text{H}]$ 還原-此程序在幾乎理論上特定活性中提供產物。此也須含有可還原官能基(比如乙醛、酮類、內酯、酯等等)的先質。
- D. 氫 3 氣體暴露標記-此程序牽涉暴露含有可交換質子與適當催化劑中存有的氫 3 氣體之程序。
- E. 使用碘化甲烷 $[^3\text{H}]$ 的 N-甲基化-此程序通常藉由以高特碗活性碘化甲烷(^3H)處理適當先質而使用準備鄰-甲基或 N-甲基(^3H)產物。此方法一般而言允許較高特定活性，比方舉例來說，約 70: 90 Ci/mmol。

將 ^{125}I 活性程度併入目標分子的合成方法包括：

- A. 桑德邁爾 (Sandmeyer) 及相似反應-此程序將芳基或雜芳基胺轉換成重氮鹽(比如四氟硼酸鹽)，且之後使用鈉 ^{125}I 碘來標記 ^{125}I 化合物。代表的程序由 Zhu, D.-G 及合作者 J. Org. Chem 於 2002 年紀錄於 945-948 頁。
- B. 碳酸的正 ^{125}I -此程序允許 ^{125}I 在碳酸的正位置合併，此由 Collier, T. L. 及合作者 J. 於 1999 年於 42, S264-S266 紀錄標記化合物放射性。
- C. 芳基及雜芳基溴化物與 ^{125}I 交換-此方法一般為二步驟作用。舉例來說，第一步驟為芳基或雜芳基使用 Pd 催化反應[即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]轉換成一致的三烷基錫中間物，或經由三烷基錫鹵化物或六烷基錫[例如 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]存有的芳基或雜芳基鋰。代表程序由 Bas, M.-D 及合作者 J. 於 2001 年於 44, S280-S282 紀錄標記。在隔絕化驗中可使用本發明的放射性標記 RUP3 受器化合物，以確認/評估化合物。一般而言，可估計新合成或確認化合物(即試驗化合物)，以減少“本發明的放射線標記化合物”至 RUP3 受器的連結能力。因此，試驗化合物能與本發明的“放射標記化合物”競爭，以使 RUP3 受器能直接與本身連結親和

力互相有連結關係。

本發明的標記化合物連結至 RUP3 受器。在一實施例中，標記化合物具有約小於 500 μm 的 IC_{50} ，在另一實施例中，標記化合物具有約小於 100 μm 的 IC_{50} ，又在另一實施例中，標記化合物具有約小於 1 μm 的 IC_{50} ，且又更另一實施例中，標記抑制劑具有約小於 0.1 μm 的 IC_{50} 。

其他使用的揭發受器及方法將根據此揭發的概說尤其變得顯而易見。

隨證明，本發明方法的步驟不需執行許多特別或任何特別順序。此發明的額外目的、優點及新特性將根據下面範例審查而變得由精通技藝人士所明白。

範例

無論如何，這些範例提供進一步定義此發明，此無須把此發明侷限於這些範例細節。

範例 1

RUP3 的 96-孔環狀 AMP 薄膜化驗

材料：

- 1) Perkin Elmer 的活化閃燃盤化驗裝備—96 孔(SMP004B)及 ^{125}I 追蹤劑 (NEX130)。存放於箱型的冷卻裝置，且使閃燃盤不暴露於光中。
- 2) 磷酸肌酸- σ P-7936
- 3) 肌酸磷脂酶- σ C-3755
- 4) GTP- σ G-8877
- 5) ATP- σ A-2383
- 6) IBMX- σ I-7018
- 7) HEPES-在蒸餾水中為 1M 溶液-Gibco#15630080
- 8) MgCl_2 - σ M-1028-1M 溶液

- 9) NaCl- σ -S6546-5M 溶液
- 10) Brandford 蛋白化驗裝備-Biorad#5000001
- 11) Proclin 300- σ #4-8126

結合緩衝物-過濾器經過 45-微米的 Nalgene 過濾器，並存放於冷卻裝置中。所有緩衝物及薄膜在執行化驗時保持冷卻(在冰桶中)。

20mM HEPES, pH7.4

1mM MgCl₂

100mM NaCl

2X 再生緩衝物(在結合緩衝物中產生)

20mM 磷酸肌酸(1.02 克/200 公撮的結合緩衝物)

20 單位的肌酸磷脂酶(4 毫克/200 公撮)

20 μ M GTP(在結合緩衝物中形成 10.46 毫克/公撮，並加入 200 微升/200 公撮)

0.2mM ATP(22.04 毫克/200 公撮)

100mM IBMX(44.4 毫克 IBMX 首先溶解於 1 公撮的 100%DMSO，然後將全部數量加入 200 公撮的緩衝物中)

再生緩衝物可整分成 40-45 公撮部分(在 50 公撮的無菌管中)，並保持冰凍 2 個月以上。簡單將管子置放於室溫水的燒杯內，以在化驗日融解再生緩衝物。

A. 化驗程序

- 1) 在 96 孔中使用 Matrix 1250 8-水道移液器的移液 50 微升之再生緩衝物
- 2) 在列 1 及列 11 與 12 中的移液 5 微升之 DMSO
- 3) 在此格式中於列 11 及 12 的移液 50 微升 cAMP 標準：排 A 為 50 pmole/孔，排 B 為 25 pmole/孔，排 C 為 12.5 pmole/孔，排 D 為 5 pmole/孔

孔，排 E 為 2.5 pmole/孔，排 F 為 1.25 pmole/孔，排 G 為 0.5 pmole/孔，以及排 H 為 0 pmole/孔(僅為緩衝物)

4) 對 IC₅₀s 而言，自每孔化合物稀釋盤使用下面稀釋結構的移液 5 微升化合物：

孔 H: 400 μ M 的化合物(化合物在反應混合物中的最後濃度=5/100x
400 μ M=20 μ M)

孔 G: 與孔 H 為 1: 10 稀釋(即自孔 H 的 5 微升化合物+45 微升的
100%DMSO(最後濃度=2 μ M))

孔 F: 與孔 G 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.2 μ M)

孔 E: 與孔 F 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.02 μ M)

孔 D: 與孔 E 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.002 μ M)

孔 C: 與孔 D 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.0002 μ M)

孔 B: 與孔 C 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.00002 μ M)

孔 A: 與孔 B 為 1: 10 稀釋(最後濃度=0.000002 μ M)

IC₅₀s 或 EC₅₀s 分成三次完成。因此，Flashplate 可設置以處理 3 個化合物(即化合物#1 的列 2、3 及 4，化合物#2 的列 5、6 及 7，以及化合物#3 的列 8、9 及 10)

5) 將 50 微升的 RUP3 薄膜加入列 2 至 10 的所有孔中。(在開始化驗之前，RUP3 及 CMV(以含有無 RUP3 順序的表現質體轉入之細胞)的冷卻薄膜丸懸浮於結合緩衝物中，通常 1 盤薄膜為 1 公撮的結合緩衝物。這些薄膜隨時保存於冷藏，且使用(設定 15-20 秒為 6-7 次)polytron(Brinkmann polytron, 型號為 PT-3100)，以獲得同種類的薄膜懸浮液)。使用裝備中指令的 Bradford 蛋白化驗裝備測定蛋白濃度，此使用標準裝備做參考。以結合緩衝物調整薄膜的蛋白濃度，因此 50 微升的薄膜=15 μ g 的蛋白(即 0.3 毫克/毫升蛋白)。

6) 在第一列中，孔 A、B、C 及 D 加入 50 微升的 RUP3 薄膜。孔 E、F、G 及 H 加入 50 微升的 CMV 薄膜(CMV 薄膜與 RUP3 薄膜為相同蛋

白濃度)。

- 7) 在室溫下以在旋轉平臺攪拌器上攪拌 1 小時。攪拌時以鋁箔覆蓋。
- 8) 1 小時後，加入(所有 96 個孔)，在偵檢緩衝物中以 Flashplate 裝備外加 proclin 供給 100 微升的 ^{125}I 追蹤劑，此以下面方式形成：
每 10 公撮 Flashplate 的移液：100 公撮偵檢緩衝物+1 公撮 ^{125}I +0.2 公撮 Proclin(此 proclin 當住停止製造 cAMP)。假使你的盤子較少，則製造較少數量的偵檢緩衝混合物。
- 9) 在旋轉平臺攪拌器上搖動 2 小時，以鉛製壓片覆蓋盤子。
- 10) 以 Flashplate 裝備提供的塑膠薄層封閉器密封盤子。
- 11) 使用 TRILUX 1450 Microbeta 計數裝置計算盤子。檢視計數裝置的入口來測定使用的計算議定。
- 12) 對 96 孔的 cAMP 薄膜化驗而言，根據 RUP3 非融合 $\text{IC}_{50}\text{EC}_{50}$ 來分析 Arena Database 上的資料，且使用者必須輸入化合物數目及化合物濃度。

B. 薄膜環化基準

1) 噪音的信號：

RUP3 的可接受信號與噪音比率變化為 4 至 6。未加工的 cpm 對 RUP3 大約為 1800~2500，且對 CMV 大約為 3500~4500。cpm(或 cAMP/孔的最後 pmoles)無法在標準曲線外，且不接近標準曲線(50 pmole/孔)及孔 H(無 cAMP)的孔 A。大體上，以 RUP3 受器產生的 cAMP 之 pmoles 大約為 11 至 13 pmole/孔(對 15 μg /孔蛋白)，且對 CMV 介於 2 至 3 pmole/孔之間(對 15 μg /孔蛋白)。

2) 標準曲線：

傾斜度為線型，且副本的誤差條圖非常小。受器及 CMV 控制無法為標準曲線的刻度分離，如上所述。假使受器控制脫離標準曲線的高端，即 50 pmole/孔或更高，必須使用較少蛋白重複此實驗。無論如何，此情形無法瞬間以轉入 RUP3 薄膜(10 μg DNA/15 公分盤子，使用 60 微升的 Lipofectamine，並在 24 小時轉入後準備薄膜。)

- 3) 上方為 IC_{50} 或 EC_{50} 曲線在 100%(+或-20%)的控制 RUP3 薄膜，且在下方降至 0(或上升至 20%)。分成三次測定的標準誤差為+或-10%。

C. 在 HIT-T15 細胞的 cAMP 刺激

HIT-T15(ATCC CRL#1777)為恆久大鼠胰島素製造細胞株。這些細胞表示 RUP3，且因此可使用於評定 RUP3 配體的能力，以藉本身內生表示受器來刺激或抑制 cAMP 堆積。在此化驗中，細胞成長至 80%匯合，然後分類成 96 孔 Flashplate(50,000 細胞/孔)，以藉“cAMP Flashplate 化驗”(NEN，目錄編號 SMP004)偵檢 cAMP。簡言之，將細胞放入含有賦形藥的抗 cAMP 抗體覆蓋孔，此試驗配體在加入的濃度中，或 $1\mu\text{M}$ 的 forskolin。後者為腺酸環醑(adenylyl cyclase)的指示催化劑，並作為在 hit-t15 細胞中 cAMP 的刺激正面控制。所有狀況乃分成三分試驗。1 小時後，潛伏期允許 cAMP 刺激，將含有 ^{125}I -cAMP 的偵檢混合物加入每個孔，並允許盤子另一 1 小時培養。然後將孔抽出以除去釋放的 ^{125}I -cAMP。使用 Wallac Microbeta 計數裝置查出結合的 ^{125}I -cAMP。在每個樣本中的 cAMP 數量以與標準曲線比較之下策錠，此曲線可由 cAMP 已知濃度置放於盤子上一些孔中獲得。

D. 在 HIT-T15 細胞中的胰島素分泌物刺激

已知當培養基中的葡萄糖濃度從 3mM 轉換成 15mM 時，cAMP 在 HIT-T15 細胞中的刺激引起增加胰島素分泌物。因此，RUP3 配體也可試驗在 T15 細胞中刺激葡萄糖從屬胰島素分泌物(GSIS)的能力。在此化驗中，在 12 孔盤中，在含有 3mM 葡萄糖的培養基中培養 30,000 細胞/孔，且 2 小時無淋巴液。然後變更介質;孔接收含有 3mM 或 15mM 葡萄糖的介質，且在二情形中，介質在加入的濃度中含有賦形藥(DMSO)或 RUP3 配體。依正面控制，一些孔接收含有 $1\mu\text{M}$ forskolin 的介質。所有情況分成三分試驗。細胞 30 分鐘培養，且以 ELISA 測定分泌成介質的胰島素數量，此使用 Peninsula 實驗室(目錄編號 ELIS-7536)或 Crystal Chem Inc.(目錄編號 90060)的裝備。

E. 胰島素在分離鼠胰島中的刺激

依 HIT-T15 細胞，已知當培養基中的葡萄糖濃度由 60 毫克/公合轉變為 300 毫克/公合時，在分離鼠胰島的 cAMP 刺激引起增加胰島素分泌物。RUP3 在鼠胰島的胰島素產生細胞中為內生表示的 GPCR。因此，也可試驗 RUP3 配體在鼠胰島培養菌中刺激 GSIS 的能力。此化驗的執行如下：

- A. 對每個化驗狀況而言，使用解剖顯微鏡選擇 75-150 胰島同等物 (IEQ)。在低葡萄糖培養基(任意)中整晚培養。
- B. 將胰島公平分成三分每樣本有 25-40 胰島同等物的樣本。以 5 公撮低(60 毫克/公合)葡萄糖 krebs-Ringers Buffer(KRB)化驗介質轉移至 6 孔盤孔中的 40 μ m 網狀無菌細胞濾器。
- C. 在 30°C 及 5%CO₂ 中培養 30 分鐘(假使整晚步驟略過則為 1 小時)。假使對 RIA 為理想的正面控制，儲存表層物。
- D. 將具有胰島的濾器移至具有 5 公撮/孔低葡萄糖 KRB 的新孔。此為第二預先潛伏期，並提供自培養基除去殘留物或剩下物品。培養 30 分鐘。
- E. 將濾器移至具有 4 或 5 公撮低葡萄糖 KRB 的下一個孔(低 1)。在 37°C 培養 30 分鐘。將表層物收集至預貼標籤的低黏合聚丙烯管，以證明身分並保存冷卻。
- F. 將濾器移至高葡萄糖孔(300 公撮/公合，此相當於 16.7mM)。如之前般培養並收集表層物。在低葡萄糖中清洗氣氣中的胰島，以除去剩餘的胰島素。假使集中分析清洗的話，每個狀況(即分成三分設置)使用清洗孔。
- G. 將濾器移至具有低葡萄糖化驗介質(低 2)的最後孔。如前培養並收集表層物。
- H. 保持冷卻，在 4-8°C 中以 1800 rpm 離心分離表層物 8 分鐘，以逃脫 40 毫米的網而除去小胰島/胰島片。整個除去，但低於 0.5-1 公撮，且在副本分配至預先標籤的低黏合管。冷凍並儲存於小

於-20°C，直到測定胰島素濃度。

- I. 如上完成胰島素測定，或依定製設施藉 Linco Labs 測定，此使用鼠胰島素 RIA(目錄編號 RI-13K)。

範例 2

A.在人類組織中 RUP3 表示的 RT-PCR 分析(第一 A 圖)

RT-PCR 使用於測定 RUP3 的組織分配。PCR 使用的寡核苷酸具有下面順序：

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3'(前置引子 (forward primer)),(SEQ ID NO: 3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3'(反置引子 (reverse primer)),(SEQ ID NO: 4);

並且人類多數組織 cDNA 盤(MTC, Clontech)使用作為樣板(每 PCR 擴增 1 ng cDNA)。分析 22 個人類組織。在 50 微升反應中藉由下面順序使用 Platinum PCR SuperMix(Life Technologies, Inc.;伴有製造指令)來執行 PCR: 步驟 1, 95°C 中 4 分鐘;步驟 2, 95°C 中 1 分鐘;步驟 3, 60°C 中 30 秒;步驟 4, 72°C 中 1 分鐘;步驟 5, 72°C 中 7 分鐘。步驟 2 至 4 重複 35 次。

結果在 1.5%洋菜膠體上給予 PCR 反應(15 微升)，以分析 RT-PCR 產物，且表示 RUP3 的特定 466 個鹼基配對 DNA 片段明確自胰臟起源的 cDNA 放大。低於低標也顯示於腦的次區域。

B.在人類組織中 RUP3 表現的 cDNA Dot-Blot(圓點墨點法)分析(第一 B 圖)

RT-PCR 分析的結果進一步堅定 cDNA dot-blot 分析。在此化驗中，自 50 個人類組織(Clontech)將含有 cDNA 的 dot-blot 薄膜與具有衍生於人類 RUP3 之順序的 ³²P-放射性標記 DNA 探針混雜。雜交信號可發現胰臟及胎兒肝臟，此可知這些組織表示 RUP3。在其他組織分析中查出並無顯著表示。

C. 以具有分離人類郎格罕(Langerhans)內分泌部胰島的 RT-PCR 之 RUP3 分析(第一 C 圖)

以具有分離人類郎格罕內分泌部胰島的 RT-PCR 之進一步分析在胰島細胞中顯示 RUP3 的強烈表現，但在控制樣本中並無。

D. 以 RT-PCR 為鼠起源之 cDNAs 的 RUP3 表現分析(第一 D 圖)

RUP3 表現進一步以 RT-PCR 技術的鼠起源 cDNAs 分析。使用於此化驗的組織 cDNA 獲自 Clontech，除了視丘下部及胰島，此可在家中準備。在化驗 RUP3 表現之前，藉由控制宿主基因 GAPDH 的 RT-PCR 分析使每個 cDNA 樣本的濃度標準化。PCR 使用的寡核苷酸具有下面順序：

鼠 RUP3(“ rRUP3 ”) 前 置 :
3'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3'(SEQ ID NO: 5);
rRUP3 反 置 :
5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3'(SEQ ID NO: 6)。在 50 微升反應中藉由下面順序使用 Platinum PCR SuperMix(Life Technologies, Inc.; 伴有製造指令)來執行 PCR: 步驟 1, 95°C 中 4 分鐘; 步驟 2, 95°C 中 1 分鐘; 步驟 3, 60°C 中 30 秒; 步驟 4, 72°C 中 1 分鐘; 步驟 5, 72°C 中 7 分鐘。步驟 2 至 4 重複 35 次。

結果在 1.5% 洋菜膠體上給予 PCR 反應(15 微升)，以分析 RT-PCR 產物，且表示 RUP3 的特定 547 個鹼基配對 DNA 片段明確自胰臟起源的 cDNA 放大，此顯示與人類相似的表現輪廓。特別注意的是，已在分離胰島及視丘下部發現強烈表現。

範例 3

RUP3 蛋白表現限制於內分泌部胰島的 β 細胞譜系(第二圖)

A. 在兔子中準備多株抗-RUP3 抗體(第二 A 圖)

兔子以抗原酶免疫，此順序衍生於鼠 RUP3(“rRUP3”)。酶

順序為 RGPERTRESAYHIVTISHPELDG，且在一致區域中與鼠 RUP3 共有 100% 的同一性質。半胱氨酸殘留物在抗原酶的 N-末端合併，以在注入兔子之前，促進 KLH 交鍵。結果在免疫印跡化驗(1 至 4 道)中試驗抗血清(“anti-rRUP3”)及一致幼時免疫血清(“pre-rRUP3”)對鼠 RUP3 的免應反應。在此化驗中，GST-RUP3 融合蛋白可由 anti-rRUP3 抗血清(4 道)輕易認定，但並非僅以幼時免疫血清(2 道)。當在過多抗原酶(6 道)中執行免疫印跡化驗時，可有效除去免疫反應信號。

B. 在內分泌部胰島的胰島產生 β 細胞中的 RUP3 表現(第二 B 圖)

鼠胰臟在 PBS 中充滿 4% 的對甲醛(PFA)，並在 OCT 包埋培養基中包埋。準備 10 微米切片，並安裝於玻璃滑面上，並以 pre-rRUP3(第二 B 圖，板 a)或 anti-rRUP3 抗血清(第二 B 圖，板 c 及 e)免疫印跡，此隨驟抗兔免疫球蛋白 G(donkey anti-rabbit IgG)結合至螢光物質 Cy-3 而第二次弄髒。每個切片也以單株抗胰島素抗體(Santa Cruz，第二 B 圖，板 b 及 d)在最初印跡中共同免疫印跡(此隨驟抗鼠免疫球蛋白 G(donkey anti-mouse IgG)與 FITC 結合或山羊抗昇糖素抗體(Santa Cruz，第二 B 圖，板 f)及連結至 FITC 的驟抗山羊免疫球蛋白 G 而第二次弄髒)。發現 RUP3 以胰島素產生細胞(板 c 及 d)表示，但並非以昇糖素產生細胞(板 e 及 f)表示。這些資料說明 RUP3 以 β 細胞表示，但並非以鼠內分泌部胰島的 β 細胞表示。為了 RUP3 表現，當調查鼠胰臟切片時，獲得相似結果。

範例 4

RUP3 在試管內的官能活性 (第三圖)

此證實 RUP3 藉 293 個細胞共同轉植來刺激 cAMP 製造：
 (1) CRE-螢光素酶報告，其中能依照增加細胞中的 cAMP 來刺激螢火蟲螢光素的製造，以及(2)表示質粒將人類譯成 RUP3 形式的密碼(第三 A 圖)。注意細胞以含有無 RUP3 順序(在第三 A 圖中的“CMV”)的表現質粒共同轉入，而產生非常小的螢光素酶活性，然而以表現質粒譯碼

RUP3(在第三 A 圖中為“RUP3”)轉入的細胞具有至少使螢光素酶活性增加 10 倍。此表示 RUP3 在傳入 293 個細胞時乃刺激 cAMP 製造。此 RUP3 特性分類保存,因為當以與人類 RUP3(第三 B 圖)所述相似方式中傳入 293 個細胞時,大鼠 RUP3 刺激螢光素酶活性。

確定當 cAMP 增加胰臟的胰島素產生細胞時,這些細胞顯示在葡萄糖濃度上升時,所提高分泌胰島素的能力。欲試驗 RUP3 是否能添加提高依賴葡萄糖胰島素分離,含有人類 RUP3 的反轉錄病毒(retrovirus)使用於產生 Tu6 細胞,此表示高程度的 RUP3。Tu6 細胞製造胰島素,但不表示可查覺程度的 RUP3,且在培養基中增加葡萄糖時,通常不顯示增加胰島素分離。如第三 C 圖所示,以含有無受器的控制病毒轉換之 Tu6 細胞仍能製造胰島素,但當培養基中的葡萄糖濃度自 1 mM 移至 16 mM 時,不顯示胰島素分泌物增加。對照之下,以含有 RUP3 反轉錄病毒轉換的 Tu6 細胞顯示顯著依賴葡萄糖胰島素分泌物(第三 C 圖)。

範例 5

試管外對鼠的葡萄糖體內平衡之 RUP3 激動劑影響

A. 口服葡萄糖耐力試驗(oGTT)

將體重大約為 200 克至 250 克的雄性 Sprague Dawley 鼠絕食 15 小時,並隨便分類(n=6),以在 3、10 或 30 毫克/公斤中接收 RUP3 激動劑(化合物 A194、A214 或 D4)。藉灌食針(例如容量為 3 公撮/公斤)口服注入化合物。在時間為 0 時,使用葡萄糖測定儀(glucometer,此為 Elite XL, Bayer)評估血液葡萄糖程度,且鼠施行傳達方法(20%的羥丙基- β -環糊精)或試驗化合物。在施行試驗化合物之後,30 分鐘再次評定血液葡萄糖程度,且將鼠施行口服葡萄糖,服用量為 2 克/公斤。在此時間之後,然後血液葡萄糖測量花費 30 分鐘、60 分鐘及 120 分鐘。表 8 顯示對每個試驗化合物之葡萄糖變量的平均百分比抑制,此為實驗組中六個動物的平均。這些結果說明 RUP3 激動劑,化合物 A194、A214 及 D4 在與葡萄糖挑戰之後降低血液葡萄糖。

表 8

葡萄糖變量的平均%抑制

化合物	葡萄糖變量的%抑制(服用量, 毫克/公斤)
A194	15%, (30)
A214	33%, (10)
D4	12%, (30)

範例 6**Tu6/RUP3 穩定線的產生**

欲在高階製造表示 RUP3 的 Tu6 細胞，產生具有 RUP3 表現卡式匣的反轉錄病毒。簡言之，RUP3 密碼序列複製成反轉錄病毒載體 (retroviral vector) pLNCX2 (Clontech, 目錄編號 6102-1)。然後兼嗜性逆轉錄包裝細胞株 (amphotropic packaging cell line) PT-76 (Clontech, K1060-D) 使用 Lipofectamine 及穩定線而用母載體 pLNCX2 或 pLNCX2/RUP3 轉入，此使用由 PT-67 賣主提供的指標來證實。根據製造商的指示，可藉自結果收集培養基而獲得含有反轉錄病毒的表層物。在 10 公分盤子中，然後 Tu6 細胞藉在 1 公撮病毒表層物/9 公撮培養基 (含有 40 μ g/公撮的凝聚胺 (polybrene)) 的溶液中培養感染反轉錄病毒的 Tu6 細胞 24 小時。然後培養基變成含有 300 μ g/公撮 G418 的培養基。G418-抵抗同源生物細胞系最後由 pLNCX2 載體中的新黴素抵抗基因卡式匣產生，因此表示反轉錄病毒成功融入 Tu6 整組基因。以印跡 (Northern blot) 確認在 Tu6/RUP3 G418-抵抗菌落中的 RUP3 表現。

範例 7**胰島素分泌物，Tu6 安定**

欲自齧齒類動物產生胰島素細胞株的胰島素分泌物，細胞首先在無血清的缺乏葡萄糖培養基中培養整晚。次晨，然後細胞置放於相同培養基中，此培養基有 1 mM 或 16 mM 的葡萄糖。4 小時潛伏期之後，

集中培養基，並使用鼠胰島素酵素免疫分析(EIA)系統(Amersham Pharmacia Biotech，目錄編號 RPN 2567)分析胰島素含量。一般使用樣本培養基的多數稀釋液執行此化驗，此乃為了確保樣本測量劃入標準曲線的界限(形成使用已知數量的胰島素)，此可由製造商推薦。

範例 8

受器結合化驗

除了此處所述的方法外，可藉測定對 RUP3 受器的結合親合力來評估試驗化合物的另一方式。此化驗方式一般為放射性標記配體要求 RUP3 受器。缺乏使用已知 RUP3 受器及其放射性標記的配體，式(I)的化合物可標有放射性同位素，並使用於化驗，以評估試驗化合物對 RUP3 受器的吸引力。

本發明的放射性標記 RUP3 化合物可使用於篩檢化驗中，以確認/評估化合物。在一般說法，為了能降低“本發明放射性標記化合物”至 RUP3 受器的黏合能力，可評估新合成或確認化合物(即試驗化合物)。因此，與本發明“放射性標記”化合物或黏合至 RUP3 受器之“**放射性標記 RUP3 配體**”競爭能力直接與試驗化合物對 RUP3 受器的本身黏合吸引力有關。

測定 RUP3 受器黏合的化驗議定：

A.RUP3 受器的製備

瞬間以 10 μ g 人類 RUP3 受器及 60 微升 Lipofectamine(每 15-公分盤子)轉入的 293 個細胞(人類腎臟，ATCC)以培養基變化及以 10 公撮/盤子之 HEPES-EDTA 緩衝物(20 mM HEPES+10 mM EDTA, pH7.4)除去而在盤子生長 24 小時(75%匯合)。然後細胞在 Beckman Coulter 離心分離機中離心分離 20 分鐘，速度為 17,000 rpm(JA-25.50 轉子)。之後，顆粒再次懸浮於 20 mM HEPES+1 mM EDTA, pH7.4，且以 50 公撮的 Dounce 細胞破碎儀使均勻，並再次離心分離。在除去表層物之後，將顆粒儲存於 -80°C，直到使用於黏合化驗。當使用於黏合化驗時，薄膜在冰上融

解 20 分鐘，然後加入 10 公撮的潛伏緩衝物(20 mM HEPES、1 mM MgCl₂、100 mM NaCl, pH7.4)。然後薄膜成漩渦，以再懸浮未加工的薄膜顆粒，並在設定 6 以 Brinkmann PT-3100 Polytron 均質機使均質 15 秒。使用 BRL Bradford 蛋白化驗測定薄膜蛋白的濃度。

B. 黏合化驗

對整個黏合而言，將總容量 50 微升的適當稀釋薄膜(稀釋於含有 50 mM Tris HCl(pH7.4)、10 mM MgCl₂ 及 1 mM EDTA; 5-50 μ g 蛋白的化驗緩衝物中)加入 96 孔聚丙烯微量滴定盤，並隨後加入 100 微升的化驗緩衝物及 50 微升的**放射性標記 RUP3 配體**。對非特定黏合而言，加入 50 微升的化驗緩衝物，以替代 100 微升，並在加入 50 微升的**放射性標記 RUP3 配體**之前，加入額外的 50 微升的 10 μ M 之冷 RUP3。然後盤子在室溫下培養 60-120 分鐘。以過濾化驗盤經過具有 Brandell 96 孔盤採集器的微盤設備 GF/C 單濾紙過濾盤而結束黏合反應，此隨後以含有 0.9%NaCl 的冷 50 mM Tris HCl, pH7.4 清洗。然後，密封過濾盤的底部，將 50 微升的 Optiphase Supermix 加入每個孔，密封盤子上方，且在 Trilux MicroBeta 閃爍計數器計算盤子。對化合物競爭的研究而言，替代加入 100 微升的化驗緩衝物的是，將 100 微升的適當稀釋試驗化合物加入適當孔中，50 微升的**放射性標記 RUP3 配體**。

C. 計算

最初在 1 及 0.1 μ M 中化驗試驗化合物，然後在濃度選擇範圍中，使得中間服用量引起約 50%抑制**放射性-RUP3 配體**黏合(即 IC₅₀)。在無試驗化合物(B₀)的特定黏合差額為總黏合(B_T)減去非特定黏合(NSB)，且類似特定黏合(在試驗化合物)(B)的差額為取代黏合(B_D)減去非特定黏合(NSB)。IC₅₀ 由抑制感應曲線 logit-log plot %B/B₀ 與試驗化合物濃度的比較來測定。

K_i 以 Cheng 及 Prustoff 變換來計算：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

此處[L]為使用於化驗中的**放射性-RUP3 配體**的濃度，且 K_D 為獨自在相同黏合狀況下測定**放射性-RUP3 配體**的分離常數。

化學範例

本發明化合物的合成

此發明的化合物及其合成進一步以下面範例說明。無論如何，下面範例提供進一步定義此發明，此無需將此發明限制於這些範例項目。此處所述的化合物前後根據 CS Chem Draw Ultra 第 7.0.1 版、AutoNom 第 2.2 版命名。在某實例中乃使用俗名，且了解到俗名可由精通技藝認知。

化學性質：將氫核核磁共振(^1H NMR)光譜紀錄於 Varian Mercury Vx-400(此裝備有原子核自動彈簧探針及 z-梯度裝置)或 Bruker Avance-400(此裝備有 QNP(Quad nucleus Probe)或 BBI(Broad Band Inverse<寬頻反函數>)及 z-梯度裝置)。化學轉移為具有使用作為參考所剩餘溶劑信號的百萬分之一部分(ppm)。NMR 縮寫的使用如下：s=單一(singlet)，d=對(doublet)，t=三(triplet)，q=四(quartet)，m=多重(multiplet)，br=寬(broad)。使用 Emyrs 合成裝置(個人化學)完成微波輻射。在矽凝膠 60F₂₅₄(Merck)上執行薄層層析法(TLC)，在 PK6F 矽凝膠 60A 1 毫米盤子(Whatman)上執行預備的薄層層析法(prepare TLC)，且在矽凝膠管柱上使用 Kieselgel 60, 0.063-0.200 毫米(Merck)完成管柱層析法。在真空中於旋轉蒸餾器上使用蒸發作用。在鈹過濾期間使用 Celite 545®。

LCMS specs: 1) PC: HPLC-pumps(高效液相層析儀高壓送液幫浦): LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC 系統控制器: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; UV-Detector(紫外光感測器): SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Autosampler(自動取樣機): CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Mass spectrometer(質譜儀): 具有渦輪噴灑離子源的 API 150EX, AB/MDS Sciex; 軟體: Analyst 1.2。2) Mac: HPLC-pumps: LC-8A VP, Shimadzu Inc.; HPLC 系統控制器: SCL-10A VP, Shimadzu Inc. UV-Detector: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Autosampler: 215 Liquid

Handler(液體操作器), Gilson Onc.; Mass spectrometer: 具有渦輪噴灑離子源的 API 150EX, AB/MDS Sciex; 軟體: Masschrom 1.5.2。

範例 9

範例 9.1: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A1)

步驟 1: 製備 5-氨基-1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉-4-腓

將裝有回流冷凝器及 N₂ 入口隔板的圓底燒瓶(100 公撮)裝入 4-(甲烷磺銦)苯基聯氨氫氧化物(2 克, 9 mmol)及甲氧基鈉(0.49 克, 9 mmol)。在室溫下, 將甲醇(20 公撮)於氮流下加入。反應混合物攪拌 15-20 分鐘, 直到紫色消失, 且形成白色沉澱物。此隨加入乙氧基甲烯丙二腓(1.1 克, 9 mmol), 並額外於室溫下攪拌 10 分鐘, 後來反應混合物引起回流 150 分鐘。將冷卻的反應混合物過濾, 且在減壓下濃縮, 以供應未加工的產物。固態殘留物分解於 EtOAc/H₂O。聚集 EtOAc 層, 並以飽和水性 NaCl 清洗, 並在 NaSO₄ 各處乾燥, 並濃縮成未加工產物的第二部分。未加工產物以快閃層析法(10% CH₃OH/CH₂Cl₂)精煉, 並自甲醇再次結晶, 則得到黃色結晶產物(625 毫克, 26%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.27(s, 3H), 6.98(s, 2H), 7.81(d, 2H), 7.88(s, 1H), 8.06(s, 2H)。LCMS: 預測 C₁₁H₁₀N₄O₂S 262.05 觀察為 262.9(MH⁺)

步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基

將 5-氨基-1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉-4-腓(540 毫克)、甲酸(10 公撮)及 1 公撮水於 102°C 中整晚回流。冷卻至室溫後, 觀測白色沉澱物。此混合物以水(10 公撮)稀釋, 經由漏斗過濾, 並完全以水、CH₃OH 及二乙醚清洗。聚集白色固體, 並在真空下乾燥, 以得到未加工產物(300 毫克, 50%生產量)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.26(s, 3H), 8.12(d, 2H), 8.29(s, 1H), 8.42(d, 2H), 8.44(d, 1H), 12.61(s, 1H)。LCMS: 預測 C₁₂H₁₀N₄O₃S 290.05 觀察為 291.2(MH⁺)

步驟 3: 製備 4-氯-1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧

啖

將裝有回流冷凝器及 N₂ 入口隔板的 50 公撮圓底燒瓶置放於攪拌棒、1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啖-4-基(93 毫克, 0.32 mmol)、二甲基苯胺(0.3 公撮)及 POCl₃(10 公撮)。在室溫中於 N₂ 下攪拌反應混合物 5 分鐘，並引起回流 6 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物注入冰，並快速以 CH₂Cl₂ 抽取。然後未加工產物以快閃層析法(EtOAc: Hex=1: 1)精煉，得到 24 毫克的產物(27%生產量)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.29(d, 2H), 8.53(d, 2H), 8.89(s, 1H), 9.08(s, 1H)。LCMS 預測 C₁₂H₉ClN₄O₂S 308.01 觀察為 309.1(MH⁺)

步驟 4: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啖-4-基氧]-哌啖-1-羧酸特丁酯(化合物 A1)

16 公撮的反應玻璃瓶置放氫化鈉(7.8 毫克, 60%在油中, 0.195 mmol)及 0.5 公撮的 THF。將 4-羥基-哌啖-1-羧酸特丁酯(10 毫克, 0.0487 mmol)加入懸浮液中，並在室溫中於 N₂ 下攪拌此混合物，隨後緩慢加入 4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啖(10 毫克, 0.0325 mmol)。在室溫中於 N₂ 下攪拌整晚後，所有開始的氯吡啶啉嘓啖已如 LCMS 表示來轉換。然後在真空下濃縮反應混合物，並以快閃管柱層析法(flash column chromatography)使用 50%EtOAc/Hex 作為流動相來精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.85(m, 2H), 2.09(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.32(m, 2H), 3.86(m, 2H), 5.60(m, 1H), 8.09(d, 2H), 8.26(s, 1H), 8.61(d, 2H), 8.66(s, 1H)。LCMS: 預測 C₂₂H₂₇N₅O₅S 473.17 觀察為 474.4(MH⁺)

範例 9.2: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啖-4-基氧]-哌啖-1-羧酸特丁酯(化合物 A2)**步驟 1: 製備 5-氨基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-脞**

隨上面範例 9.1 的一般程序，標題化合物，使用 1-乙氧基亞乙基丙二脞及 4-(甲基磺銑)苯基聯氨氫氨酸(作為黃色固體)合成 5-氨基

-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉-4-腓。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.18(s, 3H), 3.26(s, 3H), 6.94(s, 2H), 7.9(d, 2H), 8.03(s, 2H)。LCMS: 預測 C₁₂H₁₂N₄O₂S 276.07 觀察為 277.1(MH⁺)

步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基

隨範例 9.1 描述的一般程序，標題化合物，準備並分離 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基。¹H NMR(DMSO-d₆/CDCl₃, 400 MHz) δ 2.54(s, 3H), 3.13(s, 3H), 8.02(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.42(d, 2H), 12.41(s, 1H)。LCMS: 預測 C₁₃H₁₂N₄O₃S 304.06 觀察為 305.1(MH⁺)

步驟 3: 製備 4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶

隨範例 9.1 描述的一般程序，標題化合物以快閃管柱層析法分離並精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.84(s, 3H), 3.011(s, 3H), 8.11(d, 2H), 8.60(d, 2H), 8.87(s, 1H)。LCMS: 預測 C₁₄H₁₃ClN₄O₂S 336.04 觀察為 337.2(MH⁺)

步驟 4: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A2)

以範例 9.1 的一般程序準備化合物 A2。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.89(m, 2H), 2.07(m, 2H), 2.70(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.49(m, 2H), 3.88(m, 2H), 5.62(m, 1H), 8.08(d, 2H), 8.58(s, 2H), 8.61(s, 1H)。LCMS: 預測 C₂₃H₂₉N₅O₅S 487.19 觀察為 488.4(MH⁺)

範例 9.3: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A3)

步驟 1: 製備 N-[4-氯基-2-(4-甲烷磺銑-苯基)-5-甲基-2H-吡啶-3-基]-乙醯胺

將裝有回流冷凝器及 N₂ 入口隔板的 50 公撮圓底燒瓶置放於攪拌棒、5-氯基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-腓(85 毫克, 0.31

mmol)及乙醯氯(5公撮)。此反應化合物在 60°C 中於 N₂ 下攪拌 24 小時。在減壓下除去乙醯氯，且固態殘留物以 CH₂Cl₂ 清洗，並以過濾聚集 EtOAc。然後未加工產物以快閃層析法(EtOAc: Hex=1: 1)精煉，並自甲醇再次結晶。得到 55 毫克的產物(56%生產量)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.07(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.29(s, 3H), 7.81(d, 2H), 8.09(d, 2H), 10.7(s, 1H)。LCMS: 預測 C₁₄H₁₄N₄O₃S 318.08 觀察為 319.1(MH⁺)

步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3,6-二甲基-1,5-二氫-吡嗪啉[3,4-d]嘧啶-4-酮

將裝有攪拌棒及回流冷凝器的 50 公撮圓底燒瓶加入 N-[4-氟基-2-(4-甲烷磺銑-苯基)-5-甲基-2H-吡嗪-3-基]-乙醯胺(30 毫克, 0.079 mmol)、水(0.6 公撮)及乙醇(1 公撮)，隨後為 20%水性 KOH(0.33 公撮)。反應化合物轉變成紫色，且在加入 KOH 後則固體溶解。然後將過氧化氫(0.25 公撮)加入上面溶液。在室溫中攪拌 15 分鐘後，反應混合物在 75°C 整晚加熱。在冷卻至室溫後，緩慢加入醋酸，直到 pH 到達 6-6.5 之間的範圍。然後以水及甲醇稀釋混合物。結果將此沉澱物以過濾聚集，並以水、甲醇、二乙醚清洗，並在真空下乾燥。在下一步驟中直接使用未加工產物，此不須精煉。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.71(s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.51(s, 1H), 3.25(s, 3H), 8.05(d, 2H), 8.46(d, 2H)。LCMS: 預測 C₁₄H₁₄N₄O₃S 318.08 觀察為 319.1(MH⁺)

步驟 3: 製備 4-氟-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡嗪啉[3,4-d]嘧啶

以下為範例 9.1 的一般程序，此標題化合物以快閃管柱層析法分離並精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.79(s, 3H), 2.86(s, 3H), 3.09(s, 3H), 8.10(d, 2H), 8.61(d, 2H)。LCMS: 預測 C₁₄H₁₃ClN₄O₂S 336.04 觀察為 337.2(MH⁺)

步驟 4: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡嗪啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A3)

使用一般程序在範例 9.1 準備化合物 A3。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.89(m, 2H), 2.07(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.70(s, 3H),

3.08(s, 3H), 3.49(m, 2H), 3.68(m, 2H), 5.65(m, 1H), 8.05(d, 2H), 8.59(d, 2H)。LCMS: 預測 $C_{24}H_{31}N_5O_5S$ 501.2 觀察為 502.4(MH⁺)

**範例 9.4: 製備 4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
哌啶-1-羧酸異丁酯(化合物 A4)**

氨基甲酸鹽形成的一般程序

在室溫下將化合物 A6(150 毫克)、氯甲酸異丁酯(0.057 公撮, 0.44 mmol)及三乙胺(0.1 公撮)在 DMF(8 公撮)中攪拌 1 小時。將水加入此混合物, 並將沉澱物聚集。化合物 A4 得到固體(88%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95(d, 6H), 1.86-1.98(m, 3H), 2.11-2.13(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.37-3.43(m, 2H), 3.89-3.95(m, 4H), 5.64-5.68(m, 1H), 8.09-8.12(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.602-8.63(m, 2H), 8.67(s, 1H)。C₂₂H₂₇N₅O₅S 473.2 的正確質量預測發現為 474.3(MH⁺)

**範例 9.5: 製備 4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A5)**

化合物 A5 藉範例 9.4 中所述的一般程序獲得固體(95%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(d, 6H), 1.82-1.86(m, 2H), 2.01-2.10(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.34-3.45(m, 2H), 3.09-3.93(m, 2H), 4.94(sept, 1H), 5.44-5.48(m, 1H), 8.09-8.12(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.60-8.62(m, 2H), 8.67(s, 1H)。C₂₁H₂₅N₅O₅S 459.2 的正確質量預測發現為 460.3(MH⁺)

**範例 9.6: 製備 1-(4-甲硫鎂-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶[3,4-d]
嘧啶(化合物 A6)**

一般去保護方法

200 公撮的圓底燒瓶置放一攪拌棒、化合物 A1(1.2 克)、無水乙腈(50 公撮)及二氯甲烷(15 公撮)。在氮下於 1,4-二氧陸園(15 公撮)中加入 4 M HCl, 並將此混合物於 40°C 中攪拌 10 分鐘。此溶液變混濁。將此沉澱物分離, 並以 HPLC 精煉, 以得到化合物 A6。¹H NMR(DMSO-d₆,

400 MHz) δ 2.04(m, 2H), 2.25(m, 2H), 3.21(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.32(m, 2H), 5.60(m, 1H), 8.16(d, 2H), 8.61(d, 2H), 8.70(s, 1H), 8.79(s, 1H)。
LCMS: 預測 $C_{17}H_{19}N_5O_3S$ 373.12 觀察為 374.1(MH⁺)

範例 9.7: 製備{4-[1-(4-甲氧磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-嘓啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮

一般噻胺形成方法

150 公撮的圓底燒瓶置放化合物 A6(146 毫克, 0.36 mmol)及三乙胺(300 微升)。加入 DMF(15 毫升), 以完全溶解此固體材料。將 Nicotinoyl 氯化氫(96 毫克, 0.54 mmol)加入溶液中, 並在室溫中於 N₂ 下將此混合物攪拌整晚。在所有起始胺完全轉變, 此以 LCMS 表示, 以水熄滅來停止此反應。然後在真空下將此反應混合物濃縮, 並以準備的 HPLC 精煉, 以得到化合物 A7。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.06(m, 2H), 2.22(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.55(m, 1H), 3.79(m, 2H), 4.15(m, 1H), 5.76(m, 1H), 7.86(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.28(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.61(d, 2H), 8.68(s, 1H), 8.84(m, 1H), 8.92(m, 1H)。
LCMS: 預測 $C_{23}H_{22}N_6O_4S$ 478.14 觀察為 179.1(MH⁺)

範例 9.8: 製備 4-[1-(4-甲氧磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-嘓啶-1-羧酸丁酯(化合物 A48)

將 1-(4-甲氧磺銑-苯基)-4-(嘓啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶氫氯化物(0.17 mmol, 60 毫克)、氯甲酸丁酯(0.19 mmol, 24 微升)及三乙胺(0.51 mmol, 71 微升)溶解於 DMF(2 公撮), 並在室溫中攪拌 60 分鐘。反應混合物以水熄滅, 此以醋酸醚抽取。在真空中的有機溶劑提供化合物 A48 作為白色固體(40 毫克, 50%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.62(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.62(h, 1H); 4.12(t, 2H); 3.92(m, 2H); 3.39(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.11(m, 2H); 1.65(m, 2H), 1.56(p, 2H); 1.42(s, 2H); 0.97(t, 3H)。
 $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473.55 的正確質量預測發現為 474.4(MH⁺)

範例 9.9: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丙基甲酯(化合物 A112)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.25 mmol, 41 毫克)及環丙基甲醇(0.25 mmol, 20 微升)溶解於 DMSO(2 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(0.18 mmol, 80 毫克)及三乙胺(0.54 mmol, 75 微升)。在 120°C 中於微波中加熱此混合物 5 分鐘。以薄層層析法及 LCMS 監視此反應過程。以 HPLC 精煉提供化合物 A112 作為白色固體(26 毫克, 29%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.72(s, 1H); 8.41(s, 1H); 7.87(m, 3H); 4.40(h, 1H); 4.01(m, 2H); 3.87(d, 2H); 3.19(m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.17(m, 2H); 1.73(m, 2H); 1.07(m, 1H); 0.51(m, 2H); 0.25(m, 2H)。C₂₂H₂₄FN₅O₄S₂ 505.59 的正確質量預測發現為 506.20(MH⁺)

範例 9.10: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丁基甲酯(化合物 A113)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.25 mmol, 41 毫克)及環丙基甲醇(0.25 mmol, 24 微升)溶解於 DMSO(2 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(0.18 mmol, 80 毫克)及三乙胺(0.54 mmol, 75 微升)。在 120°C 中於微波中加熱此混合物 5 分鐘。以薄層層析法及 LCMS 監視此反應過程。以 HPLC 精煉提供化合物 A113 作為白色固體(29 毫克, 31%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.71(s, 1H); 8.22(s, 1H); 7.87(m, 3H); 4.37(h, 1H); 4.00(m, 4H); 3.16(m, 2H); 3.05(s, 3H); 2.56(m, 1H); 2.12(m, 2H); 2.01(m, 2H); 1.85(m, 2H); 1.73(m, 4H)。C₂₃H₂₆FN₅O₄S₂ 519.61 的正確質量預測發現為 520.3(MH⁺)

範例 9.11: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸環丙基乙酯(化合物 A114)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.25 mmol, 41 毫克)及環丙基甲醇(0.25 mmol, 32 微升)溶解於 DMSO(2 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(0.18 mmol, 80 毫克)及三乙胺(0.54 mmol, 75 微升)。在 120°C 中於微波中加熱此混合物 5 分鐘。以薄層層析法及 LCMS 監視此反應過程。以 HPLC 精煉提供化合物 A114 作為白色固體(35 毫克, 36%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.71(s, 1H); 8.21(s, 1H); 7.86(m, 3H); 4.37(m, 1H); 4.10(t, 2H); 3.96(s broad, 2H); 3.19(m, 2H); 3.04(s, 3H); 2.12(m, 2H); 1.72(m, 2H); 1.48(m, 2H); 1.39(m, 2H); 1.00(m, 2H); 0.65(m, 1H)。C₂₃H₂₆FN₅O₄S₂ 519.61 的正確質量預測發現為 520.3(MH⁺)

範例 9.12: 製備(5-溴-夫喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-基}-甲酮

將草酰氯(0.51 mmol, 45 微升)及 DMF(催化劑數量)加入二氯甲烷(3 公撮)中的 5-溴-夫喃-2-羧酸(0.18 mmol, 36 毫克)。在室溫中將此反應混合物攪拌 40 分鐘。在真空中除去有機溶劑。在二氯甲烷中再溶解此濃縮液, 並加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(0.16 mmol, 70 毫克)及三乙胺(0.47 mmol, 66 微升), 並在室溫中攪拌 1.5 小時。以薄層層析法及 LCMS 監視此反應過程。以 HPLC 精煉提供化合物 A115 作為白色固體(45 毫克, 41%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.74(s, 1H); 8.25(s, 1H); 7.87(m, 3H); 7.00(d, 1H); 6.49(s, 1H); 4.50(h, 1H); 4.34(m, 2H); 3.42(s broad, 2H); 2.70(s, 3H); 2.28(m, 2H); 1.85(m, 2H)。C₂₂H₁₉BrFN₅O₄S₂ 580.45 的正確質量預測發現為 582.3(MH⁺)

範例 9.13: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸戊酯(化合物 A117)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83 毫克)及正戊醇(0.51 mmol, 56 微升)溶解於 DMSO(1 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後,

加入 1-(4-甲磺銑-苯基)-4-(嘓啉-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啉(0.17 mmol, 70 毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水熄滅, 且此產物以醋酸醚抽取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉提供化合物 A117 作為白色固體(33 毫克, 32%)。C₂₃H₂₉N₅O₅S 487.57 的正確質量預測發現為 488.20(MH⁺)

範例 9.14: 製備 4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啉-4-基氧]-嘓啉-1-羧酸 1-乙基丙酯(化合物 A118)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83 毫克)及戊-3-醇(0.51 mmol, 56 微升)溶解於 DMSO(1 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(4-甲磺銑-苯基)-4-(嘓啉-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啉(0.17 mmol, 70 毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水熄滅, 且此產物以醋酸醚抽取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉提供化合物 A118 作為白色固體(14 毫克, 14%)。C₂₃H₂₉N₅O₅S 487.57 的正確質量預測發現為 488.20(MH⁺)

範例 9.15: 製備 4-[1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啉-4-基氧]-嘓啉-1-羧酸 2-乙基丁酯(化合物 A119)

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83 毫克)及 2-乙基-丁-1-醇(0.51 mmol, 52 微升)溶解於 DMSO(1 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(4-甲磺銑-苯基)-4-(嘓啉-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啉(0.17 mmol, 70 毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水熄滅, 且此產物以醋酸醚抽取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉提供化合物 A119 作為白色固體(38 毫克, 36%)。C₂₄H₃₁N₅O₅S 501.60 的正確質量預測發現為 502.3(MH⁺)

**範例 9.16; 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-羧酸環戊基甲酯(化合物 A120)**

將二-咪唑-1-基-甲酮(0.51 mmol, 83 毫克)及環戊基-甲醇(0.51 mmol, 51 微升)溶解於 DMSO(1 公撮), 並在室溫中攪拌 30 分鐘。然後, 加入 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(0.17 mmol, 70 毫克)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升), 並在 120°C 中於微波加熱 6 分鐘。以 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水熄滅, 且此產物以醋酸醚抽取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉提供化合物 A120 作為白色固體(30 毫克, 29%)。C₂₄H₂₉N₅O₅S 499.58 的正確質量預測發現為 500.4(MH⁺)

**範例 9.17: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-羧酸 2,2-二甲基-丙酯(化合物 A124)**

將 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(0.17 mmol, 70 毫克)、氯甲酸新戊酯(0.25 mmol, 37 微升)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升)溶解於 DMF(2 公撮), 並在室溫中攪拌 60 分鐘。以 TLC 及 LCMS 監視此反應過程。此反應混合物以水熄滅。此產物以醋酸醚抽取。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉提供化合物 A124 作為白色固體(28 毫克, 27%)。C₂₃H₂₉N₅O₅S 487.57 的正確質量預測發現為 488.20(MH⁺)

**範例 9.18: 製備(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A125)**

5-丁基-吡啶-2-羧酸(92 毫克, 0.51 mmol)及氯甲酸異丙酯(70 微升, 0.51 mmol)溶解於 DMF, 並在室溫中攪拌 40 分鐘。其次加入 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(70 毫克, 0.17 mmol)及三乙胺(72 微升, 0.51 mmol), 並持續攪拌 24 小時。以 TLC 及 LCMS 監視此反應過程。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉供應化合物 A125 作為白色固體(13 毫克, 13%)。C₂₇H₃₀N₆O₄S 534.63

的正確質量預測發現為 535.20(MH⁺)

範例 9.19: 製備(4-二氟甲氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A193)

在室溫中將 4-二氟甲氧基-苯甲酸(527 毫克, 2.8 mmol)及 HATU(1.06 克, 2.8 mmol)於 DMF 中一起攪拌 30 分鐘。其次加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-((哌啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶氫氯化物(800 毫克, 1.87 mmol)及三乙胺(785 微升, 5.61 mmol)。結果允許混合物攪拌 24 小時。以 TLC 及 LCMS 監視此反應過程。在真空中將有機溶劑除去, 並以 HPLC 精煉供應化合物 A193 作為白色固體(127 毫克, 32%)。C₂₅H₂₂F₂N₅O₅S 561.53 的正確質量預測發現為 562.2(MH⁺)。

範例 9.20: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶(化合物 A198)

步驟 1: 製備 N-羥基-異丁脒

在 EtOH(2.0 公升)中的異丁脒溶液(276 克, 4.0 莫耳)與羥胺(50%水溶液, 1.1 公升, 16 莫耳)結合, 並回流 5 小時。然後在真空中除去溶劑, 且剩餘的水以甲苯共沸除去。然後殘留物在 CH₂Cl₂ 中處理, 並在 MgSO₄ 處乾燥, 且除去此溶劑, 以供應白色固體(402 克, 98%生產量)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.94(br s, 1H), 4.55(br s, 2H), 2.47(m, 1H), 1.20(d, 6H, J=7.1 Hz)。

步驟 2: 製備 1-氟基-4-羥基哌啶

5 公升的細燒瓶的裝備有機械攪拌、回流冷凝器及粉末追加漏斗。當攪拌時, 以粉末漏斗加入碳酸氫鈉(840 克, 10 mmol), 然後當強烈攪拌時, 逐漸加入水(大約 300-400 公撮), 以形成厚度相同的泥漿。然後燒瓶置放於冰浴中, 並在 CH₂Cl₂(1.0 公升)中加入 4-羥基哌啶(506 克, 5.00 莫耳), 且在冷卻時, 將含量強烈混合。在滴狀方式中於 CH₂Cl₂(600 公撮)加入溴化氟(640 克, 6.0 莫耳)超過 2 小時, 並持續攪拌額外 30 分鐘。除去冰浴, 並以磁性攪拌器替代機械式攪拌器, 並將反

應化合物攪拌 16 小時。一旦燒瓶再次置放於機械攪拌下，為了確保完全中和，則加入碳酸鈉(100 克)。加入 MgSO_4 (500 克)，並持續強烈攪拌 15 分鐘。結果將此懸浮液過濾，並以 CH_2Cl_2 (2.0 公升)清洗。根據溶劑除去，得到淡琥珀的黏油，以獲得 1-氰基-4-羥基吡啶(574 克, 91% 生產量)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.80(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.05(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.70(br s, 1H), 1.62(m, 2H); MS m/z 212.1(M^+)。

步驟 3: 製備 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-醇

在由 Yarovenko 等人(Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem Sci. 1991, 40, 1924)描述的方法變化中，在滴狀方式中加入 ZnCl_2 (1N 醚, 120 公撮, 120 mmol)超過 15 分鐘，以在醋酸醚(500 公撮)中磁性攪拌 N-羥基-異丁脒(12.2 克, 120 mmol)及 4-羥基-吡啶-1-甲腈(12.6 克, 100 mmol)。根據加入而立即形成沉澱物，且在一點，攪拌棒變得固定於基塊，此須使反應手動搖晃剩餘的添加物。在站立 15 分鐘後，輕輕倒出表層物，並過濾，且以醚清洗殘留物二次，此供給堅硬的白色沉澱物，此可由過濾聚集。此材料在濃度 HCl(50 公撮)中處理，以 EtOH(100 公撮)稀釋成 4N，並回流 1 小時。根據冷卻，藉由過濾除去白色沉澱物，然後將濾過的水減少至 50 公撮，並以 100 公撮的水稀釋。加入固體 Na_2CO_3 ，直到混合物為鹼性，加入 CH_2Cl_2 ，過濾結果混合物，並以 CH_2Cl_2 清洗。將有機抽取物分離，並在整個 MgSO_4 乾燥，並除去溶劑，以供應黏性的琥珀油，如 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-醇(15.0 克, 71% 生產量): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.95(m, 3H), 3.37(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.34(br s, 1H), 1.93(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.28(d, 6H, $J=7.1$ Hz); MS m/z 212.3(M^+)

步驟 4: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶-4-基氧]-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(化合物 A198)

1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-4-醇(338 毫克, 1.6 mmol)及氫化鈉(87 毫克, 3.66 mmol)在室溫中於乾 THF(2 公撮)一起攪拌 30 分鐘。然後加入 4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶，且此反應持續在室溫下攪拌 45 分鐘。本身過程以薄層的層析法及 LCMS 監視。此反應以水處理，且理想化合物以醋酸醚抽取。有機層在

真空中蒸發。以 HPLC 精煉供應理想化合物 A198 作為白色固體(600 毫克, 98%)。C₂₂H₂₄FN₇O₄S 501.53 的正確質量預測發現為 502.2(MH⁺)。

範例 9.21: 製備 2-{4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮(化合物 A94)

一般烷化方法

將裝有 N₂ 入口的 10 公撮圓底燒瓶置放一攪拌棒、1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(43 毫克, 0.1 mmol)、K₂CO₃(138 毫克, 1 mmol)及 DMF(1 公撮)。在一部分加入 2-溴-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮(30 毫克, 0.1 mmol)。此反應混合勿在室溫下攪拌 30 分鐘。過濾結果懸浮液, 並在真空下濃縮。未加工以準備的 HPLC 精煉, 以給予化合物 A94。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.43*(m, 2H), 2.59(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.78(m, 2H), 4.78(s, 2H), 5.81(m, 1H), 7.35(d, 2H), 7.96(m, 3H), 8.01(m, 2H), 8.42(s, 1H), 8.65(s, 1H)。C₂₆H₂₃F₄N₅O₅S 593.14 的正確質量預測發現為 594.3(MH⁺)。

範例 9.22: 製備 2-{4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮(化合物 A95)

在如範例 9.21 中所述的相似方式中準備化合物 A95;以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.43(m, 2H), 2.59(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.73(m, 4H), 4.78(s, 2H), 5.81(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.96(m, 3H), 8.01(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.65(s, 1H)。C₂₅H₂₃F₂N₅O₄S 527.14 的正確質量預測發現為 528.3(MH⁺)。

範例 9.23 製備 2-{4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-吡啶-2-基-乙酮

在如範例 9.21 中所述的相似方式中準備化合物 A96;以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.46(m, 2H), 2.53(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.99(s, 2H), 5.86(m, 1H), 7.61(m,

1H), 7.91(m, 1H), 7.96(m, 3H), 8.11(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.68(m, 1H)·C₂₄H₂₃FN₆O₄S 510.15 的正確質量預測發現為 511.3(MH⁺)。

範例 9.24: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-羧酸特-丁酯(化合物 A74); 以及 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A129)

步驟 1: 製備 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶-4-脲

(2-氟-甲烷磺銑-苯基)-聯氨(1 克, 4.89 mmol)及甲氧基化鈉(30 毫克, 0.489 mmol)在室溫中於 N₂ 下分解於甲醇。將此混合物攪拌 10 分鐘, 並加入 2-乙氧基亞甲基丙二脲(0.6 克, 4.91 mmol)。將此反應混合物攪拌 30 分鐘, 然後引起回流 2 小時。在減壓下除去溶劑, 殘留物懸浮於水中, 並以醋酸醚抽取。有機層以水清洗, 浸泡於鹽水, 並在硫酸鈉上乾燥。濃縮使溶劑, 此供給 5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶-4-脲作為黃色固體(1.2 克, 87.5%)。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 7.96(d, 1H); 7.96(m, 1H); 7.80(s, 1H); 7.74(m, 1H); 6.89(s, 2H); 3.24(s, 3H)·C₁₁H₉FN₄O₂S 280.04 的正確質量預測發現為 281.30(MH⁺)。

步驟 2 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇

5-氨基-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶-4-脲(1.2 克, 4.28 mmol)懸浮於甲酸(20 公撮, 530 mmol)及水(2 公撮), 且此混合物引起回流 18 小時。將此反應混合物冷卻, 並加入 15 公撮的水, 此引起 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇(0.774 克, 58.6%)作為白色固體的沉澱物。此固體以過濾恢復, 並完全以水、甲醇及醚清洗。此粉末在高真空下保存整晚。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 12.4(s, 1H); 8.29(s, 1H); 8.00(d, 1H); 7.97(m, 1H); 7.82(m, 2H); 3.21(s, 3H)·C₁₂H₉FN₄O₃S 308.04 的正確質量預測發現為 309.30(MH⁺, 100%)。

步驟 3: 製備 4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶

將 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇

(0.774 克, 2.51 mmol)懸浮於 POCl₃(23 公撮, 251 mmol)及二甲苯胺(0.69 公撮), 且此混合物引起回流 18 小時。在減壓下濃縮此溶劑, 並將殘留物裝入矽凝膠的圓柱。使用 5%的醋酸醚/二氯甲烷洗淨。除去溶劑, 供給 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶作為白色固體(0.781 克, 95%)。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14(s, 1H); 9.07(s, 1H); 8.34(d, 1H); 8.24(m, 1H); 8.20(m, 1H); 3.55(s, 3H)。C₁₂H₈ClFN₄O₂S 326 的正確質量預測發現為 327.2(MH⁺, 100%)。

步驟 4: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-羧酸特-丁酯(化合物 A74)

將裝有 N₂ 入口隔板的圓底燒瓶放置一攪拌棒、NaH(60%於礦物油, 1.8 克, 45.6 mmol)及 4-羥-吡啶-1-羧酸特-丁酯(1.53 克, 7.6 mmol)。將 THF(無水, 80 公撮)加入此混合物。將懸浮液在室溫下攪拌約 30 分鐘。然後在一部分加入 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(2.5 克, 7.6 mmol)。在 N₂ 下將此混合物攪拌整晚, 且結果泥漿稍微變成微黃。泥漿加入 CH₂Cl₂, 並過濾。在真空下濃縮此濾過的水, 以給予未加工產物。使用 50%EtOAc/Hexane 的管柱層析法精煉給予化合物 74 作為一略帶灰白的固體。C₂₂H₂₆FN₅O₅S 491.16 的正確質量預測發現為 492.12(MH⁺)。

步驟 5: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(吡啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A238)

在 500 公撮的圓底燒瓶中置放一攪拌棒、化合物 A74(4.00 克)、乙腈(80 公撮)及二氯甲烷(24 公撮)。在氮下於 1,4-二氧陸園(24 公撮)中加入 4M HCl, 並在室溫下攪拌 20 分鐘。此溶液變混濁。分離此沉澱物, 並在真空下乾燥, 以得到 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(吡啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶。C₁₇H₁₈FN₅O₃S 391.11 的正確質量預測發現為 392.1(MH⁺)。

步驟 6: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A129)

在 50 公撮的圓底燒瓶中置放 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(吡

啉-4-基氧)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(80 毫克, 0.2 mmol)及三乙胺(200 微升)。將 DMF(3 公撮)加入, 以完全分解此固體材料。將反應燒瓶浸入冰浴。將異丙基氯仿(在甲苯為 1.0M, 0.22 公撮)加入溶液中, 並在 0°C 中於 N₂ 下攪拌 2 小時。在所有起始胺完全依 LCMS 表示來轉變, 此反應以水熄滅而停止。然後在真空下濃縮此反應混合物, 並以準備的 HPLC 精煉, 以給予 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A129)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.27(d, 6H), 1.9(m, 2H), 2.12(m, 2H), 3.13(s, 3H), 3.40(m, 2H), 3.91(m, 2H), 4.97(m, 1H), 5.63(m, 1H), 7.95(m, 3H), 8.34(s, 1H), 8.63(s, 1H)。C₂₁H₂₄FN₅O₅S 477.15 的正確質量預測發現為 478.2(MH⁺)。

範例 9.25: 製備(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A135)

製備醯胺的一般程序

在裝有 N₂ 注入口的 50 公撮反應玻璃瓶置放一攪拌棒、4-乙基 - 吡 啶 -2- 羧 酸、O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate(180 毫克)及 DMF(15 公撮)。在室溫中於 N₂ 下將此混合物攪拌 20 分鐘。加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(310 毫克)及三乙胺(403 微升)。在室溫中於 N₂ 下攪拌 3-8 小時後, 經由注射過濾器過濾此反應混合物。將濾過的水濃縮, 以給予未加工的化合物 A135。此未加工產物進一步以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.35(s, 3H), 2.04(m, 1H), 2.13(m, 2H), 2.25(m, 1H), 2.88(m, 2H), 3.13(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.71(m, 3H), 3.87(m, 1H), 4.12(m, 1H), 5.76(m, 1H), 7.60(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.95(m, 1H), 8.35(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.73(d, 1H)。C₂₅H₂₅FN₆O₄S 524.16 的正確質量預測發現為 525.2(MH⁺)。

範例 9.26: 製備(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶

啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A139)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A139;以準備的 HPLC 精煉。C₂₃H₂₀BrFN₆O₄S 574.04 的正確質量預測發現為 575.2(MH⁺)。

範例 9.27: 製備(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A183)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A183, 以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.37(t, 3H), 2.02(m, 1H), 2.15(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.87(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.87(m, 1H), 4.13(m, 1H), 5.76(m, 1H), 7.75(d, 1H), 7.94(m, 3H), 8.06(m, 1H), 8.36(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.72(s, 1H)。C₂₅H₂₅FN₆O₄S 524.16 的正確質量預測發現為 525.2(MH⁺)。

範例 9.28: 製備(4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A184)

在裝有 N₂ 注入口的 50 公撮圓底燒瓶置放 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(50 毫克, 0.117 mmol)及三乙胺(65 微升)及 THF(0.8 公撮)。將此反應燒瓶浸入冰浴。4-乙氧基-氯化苯(24 毫克, 0.129 mmol)加入此溶液中, 並將此混合物在 0°C 中於 N₂ 下攪拌 2 小時。在所有起始胺完全依 LCMS 表示來轉變, 此反應以水熄滅而停止。然後在真空下濃縮此反應混合物, 並使用 EtOAc 依洗淨而以圓柱層析法精煉, 以給予化合物 A184。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.43(t, 3H), 1.96(m, 2H), 2.17(m, 2H), 3.13(s, 3H), 3.55(m, 2H), 4.06(m, 2H), 4.12(m, 2H), 5.71(m, 1H), 6.92(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.92(m, 3H), 8.33(s, 1H), 8.62(s, 1H)。C₂₆H₂₆FN₅O₅S 539.16 的正確質量預測發現為 540.2(MH⁺)。

範例 9.29: 製備(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡

唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A190)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A190，以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 0.96(t, 3H), 1.41(m, 2H), 1.67(m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.14(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.76(t, 2H), 3.13(s, 3H), 3.46(m, 1H), 3.74(m, 3H), 3.83(m, 1H), 4.16(m, 1H), 5.75(m, 1H), 7.68(d, 1H), 7.89(m, 1H), 7.95(m, 3H), 8.34(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.63(s, 1H)。C₂₇H₂₉FN₆O₄S 552.20 的正確質量預測發現為 553.4(MH⁺)。

範例 9.30: 製備{4-[1-(2-氯-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(5-異丙氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A192)**步驟 1: 製備 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-腓**

在微波中，反應管置放 2-氯-5-異丙氧基甲基-吡啶(0.12 克, 0.66 mmol)、Zn(CN)₂(0.077 克, 0.66 mmol)、四(三苯基膦)二鈾(76 毫克, 0.066 mmol)、DMF(2 公撮)。將此反應混合物在 180°C 中加熱 5 分鐘。結果此混合物以 CH₂Cl₂/H₂O 建立。將此 CH₂Cl₂ 層乾燥，並濃縮成未加工產物。此未加工使用 30%EtOAc/Hexane 而以管柱層析法精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.26(d, 6H), 3.73(m, 1H), 4.59(s, 2H), 7.68(d, 1H), 7.85(m, 1H), 8.67(s, 1H)。C₁₀H₁₂N₂O 176.09 的正確質量預測發現為 177.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-羧酸

在 25 公撮的圓底燒瓶裝入 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-腓(1 克, 5.7 mmol)的乙醇(4 公撮)。在乙醇(6 公撮)中加入 KOH 溶液(1.6 克, 28.36 mmol)。將此混合物回流整晚，並冷卻至室溫。結果似混合物的凝膠加水，並以 6 公撮的 10%HCl 酸化。此水溶液乙 EtOAc 抽取。將此有機抽取物乾燥並濃縮成 5-異丙氧基甲基-吡啶-2-羧酸。此未加工產物進一步使用 20%MeOH/CH₂Cl₂ 而藉管柱層析法精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.26(d, 6H), 3.74(m, 1H), 4.63(s, 2H), 7.94(d, 1H), 8.21(m, 1H), 8.60(s, 1H)。C₁₀H₁₃NO₃ 195.09 的正確質量預測發現為 196.2(MH⁺)。

步驟 3: 製備{4-[1-(2-氯-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]

嘧啶-4-基氧]-嘓啶-1-基)-(5-異丙氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A192)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A192，以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.25(d, 6H), 1.96(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.25(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.55(m, 1H), 3.73(m, 3H), 3.90(m, 1H), 4.22(m, 1H), 4.58(s, 2H), 5.73(m, 1H), 7.68(d, 1H), 7.86(m, 1H), 7.95(m, 3H), 8.33(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.63(s, 1H)。C₂₈H₃₀FN₅O₅S 567.20 的正確質量預測發現為 568.4(MH⁺)。

範例 9.31: 製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘓啶-1-基)-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A194)

步驟 1: 製備異丙氧基-吡啶-2-羧基

在如範例 9.30 中所述的相似方式中準備異丙氧基-吡啶-2-羧基，並以管柱層析法精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.41(d, 6H), 4.70(m, 1H), 7.33(m, 1H), 8.16(d, 1H), 8.24(d, 1H)。C₉H₁₁NO₃ 181.07 的正確質量預測發現為 182.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘓啶-1-基)-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A194)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A194，以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.42(d, 6H), 2.06(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.25(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.56(m, 1H), 3.83(m, 2H), 4.16(m, 1H), 4.70(m, 2H), 5.75(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.95(m, 3H), 8.34(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.64(s, 1H)。C₂₆H₂₇FN₆O₅S 554.17 的正確質量預測發現為 555.4(MH⁺)。

範例 9.32: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘓啶基(化合物 A201)

在裝有 N₂ 注入口的 50 公撮圓底燒瓶放置一攪拌棒、NaH(60% 在礦物油, 364 毫克, 0.91 mmol)及 5'-異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二

嘧啶基-4-醇(215 毫克, 0.91 mmol)。將 THF(無水, 3 公撮)加入此混合物。結果懸浮液在室溫下攪拌約 30 分鐘。然後在一部分加入 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(297 毫克, 0.91 mmol)。在 N₂ 下將此混合物攪拌整晚, 且結果泥漿稍微變成微黃。泥漿加入 CH₂Cl₂, 並過濾。在真空下濃縮此濾過的水, 以給予未加工產物。藉準備的 HPLC 精煉給予理想產物, 此作為一略帶灰白的固體。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.36(d, 6H), 2.17(m, 2H), 2.30(m, 2H), 3.13(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.97(m, 2H), 4.50(m, 1H), 5.76(m, 1H), 7.04(d, 1H), 7.60(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.94(m, 3H), 8.34(s, 1H), 8.64(s, 1H)。C₂₆H₂₈FN₅O₄S 525.18 的正確質量預測發現為 526.2(MH⁺)。

範例 9.33: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A203)

在如範例 9.32 中所述的相似方式中準備化合物 A203, 以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.46(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.78(m, 2H), 5.79(m, 1H), 7.36(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.95(m, 3H), 8.40(s, 1H), 8.66(s, 1H), 11.15(m, 2H)。C₂₄H₂₁F₄N₅O₄S 551.13 的正確質量預測發現為 552.2(MH⁺)。

範例 9.34: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A207)

在如範例 9.32 中所述的相似方式中準備化合物 A207, 以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.29(m, 2H), 2.49(m, 2H), 3.14(s, 3H), 3.48(m, 2H), 3.73(m, 2H), 5.74(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.14(s, 1H), 7.27(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.95(m, 3H), 8.38(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.82(m, 2H)。C₂₄H₂₁F₄N₅O₄S 551.13 的正確質量預測發現為 552.2(MH⁺)。

範例 9.35 製備 5'-氟-4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基(化合物 A130)

以吡啶氮之芳基溴化物的鈀催化作用氮化之一般程序

將 5 公撮的圓錐微波玻璃瓶連續加入 Pd₂(dba)₃(2.5 莫耳%)、1,3-二(2,6-二-異-丙基苯基)-4,5-dihydroimidazolium 四氟硼酸鹽(5 莫耳%)、二氧陸園(無水, 每 0.3 mmol 的六氫吡啶加入 1 公撮)、吡啶介質(1.0 等值)、芳基溴化物(0.9-1.3 等值)及 KO^t-Bu(在 THF 中為 1.0M 溶液, 3.5 等值)。在 N₂ 下密封此玻璃瓶, 並在 120°C 至 130°C 中微波輻射加熱 10-40 分鐘(以 LC/MS 監視)。將此反應混合物冷卻至室溫, 並以 EtOAc(25 公撮)及水(25 公撮)稀釋。將層混合並分離, 且水相以 EtOAc(25 公撮)反向抽取。結合的有機物在 MgSO₄ 上乾燥、過濾並濃縮。產物以逆相 HPLC 精煉: Phenomenex®Luna C18 管柱(10 μ, 250 x 21.2 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5%(v/v)CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至 95%H₂O, 20 公撮/分鐘, λ=280 nm。

5'-氟-4-[1-(4-甲氧鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基(化合物 A130)的 HPLC/MS: Water®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=1.79 分鐘, ESI⁺=387.3(M+H)。

範例 9.36: 製備 4-[1-(4-甲氧鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基(化合物 A131)

在如範例 9.35 中所述的相似方式中準備化合物 A131, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=1.82 分鐘, ESI⁺=465.2(M+H)。

範例 9.37: 製備 4-[1-(4-甲氧鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-6'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基(化合物 A132)

在如範例 9.35 中所述的相似方式中準備化合物 A132, 以準

備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r =3.00 分鐘, ESI^+ =519.3(M+H)。

範例 9.38: 製備(5'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘓啖基-4-基)-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啖啉[3,4-d]嘓啖-4-基]-胺(化合物 A138)

在如範例 9.35 中所述的相似方式中準備化合物 A138, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Discovery® C18 管柱(5 μ , 50 x 2.1 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 0.75 公撮/分鐘, t_r =1.62 分鐘, ESI^+ =468.3(M+H)。

範例 9.39: 製備(6-氟-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啖啉[3,4-d]嘓啖-4-基氧]-嘓啖-1-基}-甲酮(化合物 A143)

使 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘓啖-4-基氧)-1H-吡啖啉[3,4-d]嘓啖氮氯化物與羧酸連結的一般程序

欲使 DMF(1.5 公撮)中的 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘓啖-4-基氧)-1H-吡啖啉[3,4-d]嘓啖氮氯化物(35 毫克, 0.086 mmol)與 Et₃N(45 微升, 0.33 mmol)的溶液加入理想羧酸, 對化合物 A143 而言, 理想酸為 6-氟-菸酸(0.11 mmol, 1.3 等值), 此遵循 HATU(49 毫克, 0.129 mmol)。此反應在室溫下整晚攪拌, 以 CH₃CN 稀釋並過濾。化合物直接以逆相 HPLC 精煉: Phenomenex® Luna C18 管柱(10 μ , 250 x 21.2 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至 95% H₂O, 20 公撮/分鐘, λ =280 nm。

(6-氟-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啖啉[3,4-d]嘓啖-4-基氧]-嘓啖-1-基}-甲酮(化合物 A143)的 HPLC/MS: Water® YMC™ ODS-A C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r =2.56 分鐘, ESI^+ =513.0(M+H)。

**範例 9.40：製備(5-氟-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A144)**

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A144，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.61$ 分鐘, $ESI^+=513.0(M+H)$ 。

**範例 9.41：製備{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-基}-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-甲酮(化合物 A145)**

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A145，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.581$ 分鐘, $ESI^+=550.1(M+H)$ 。

**範例 9.42：製備(2-氟-吡咯-4-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A146)**

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A146，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.58$ 分鐘, $ESI^+=513.1(M+H)$ 。

**範例 9.43：製備(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡
啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A147)**

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A147，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x

4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.35$ 分鐘, $ESI^+=524.3(M+H)$ 。

範例 9.44: 製備(4-氯-3-硝酸-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A148)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A148, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.83$ 分鐘, $ESI^+=557.3(M+H)$ 。

範例 9.45: 製備 1-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-3-甲基-1-丁酮(化合物 A149)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A149, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.75$ 分鐘, $ESI^+=458.0(M+H)$ 。

範例 9.46 製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A150)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A150, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.70$ 分鐘, $ESI^+=545.4(M+H)$ 。

範例 9.47: 製備(2-羥基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉

[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A151)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A151，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=1.95$ 分鐘, $ESI^+=495.3(M+H)$ 。

範例 9.48: 製備(5,6-二氧-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A152)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A152，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.81$ 分鐘, $ESI^+=546.9(M+H)$ 。

範例 9.49: 製備(5-溴-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A153)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A153，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.66$ 分鐘, $ESI^+=559.2(M+H)$ 。

範例 9.50: 製備 5-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-嘧啶-1-基}-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A154)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A154，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.04$ 分鐘,

ESI⁺=523.3(M+H)。

範例 9.51：製備(1H-咪唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A155)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A155，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=1.73 分鐘, ESI⁺=468.3(M+H)。

範例 9.52：製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(6-吡咯烷-1-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A157)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A157，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=2.08 分鐘, ESI⁺=548.3(M+H)。

範例 9.53：製備(6-異丁基氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A158)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A158，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=2.58 分鐘, ESI⁺=550.1(M+H)。

範例 9.54：製備(6-乙氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A159)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A159，以準

備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=1.96$ 分鐘, $ESI^+=522.3(M+H)$ 。

範例 9.55: 製備(6-環丁基氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A160)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A160, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.15$ 分鐘, $ESI^+=548.4(M+H)$ 。

範例 9.56: 製備(6-異丙氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A161)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A161, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.05$ 分鐘, $ESI^+=536.2(M+H)$ 。

範例 9.57: 製備[6-(1-乙基-丙氨基)-吡啶-3-基]-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A162)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A162, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.13$ 分鐘, $ESI^+=550.2(M+H)$ 。

範例 9.58: 製備{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-[6-(1-丙基-丁基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮(化合物 A163)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A163，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=2.40 分鐘, ESI⁺=578.5(M+H)。

範例 9.59: 製備 5-苄氧基-2-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-4-吡喃酮(化合物 A164)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A164，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=2.64 分鐘, ESI⁺=602.3(M+H)。

範例 9.60: 製備苯[c]異噻-3-基-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A165)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A165，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA) 等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r=2.85 分鐘, ESI⁺=519.4(M+H)。

範例 9.61: 製備(4-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A166)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A166，以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米)，在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)

等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.62$ 分鐘, ESI⁺=513.2(M+H)。

範例 9.62: 製備 1-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-嘓啶-1-基}-2-丁酮(化合物 A168)

欲將二氧陸園中的 1-(4-甲烷磺銦-苯基)-4-(嘓啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶氫氯化物(30.0 毫克, 0.073 mmol)及 Et₃N(35 微升)加入溴甲基乙酮(22 微升, 0.219 mmol)。此混合物以微波輻射在 100°C 加熱 10 分鐘。此混合物以 CH₃CN(3 公撮), 並以逆相 HPLC 精煉: Phenomenex®Luna C18 管柱(10 μ, 250 x 21.2 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5%(v/v)CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至 95% H₂O, 20 公撮/分鐘, λ=214 nm, 以給予化合物 A168(7.8 毫克, 0.014 mmol, 19%生產量)分離作為一白色固體。HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=1.69$ 分鐘, ESI⁺=444.3(M+H)。

範例 9.63: 製備 2-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-嘓啶-1-巰基}-4-吡喃酮(化合物 A182)

在如範例 9.39 中所述的相似方式中準備化合物 A182, 以準備的 HPLC 精煉。HPLC/MS: Waters®YMC™ODS-A C18 管柱(5 μ, 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, $t_r=2.14$ 分鐘, ESI⁺=496.2(M+H)。

範例 9.64: 製備 5'-溴-4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘓啶基(化合物 A206);以及 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']二嘓啶基(化合物 A208)

步驟 1: 製備以 4-嘧啶醇芳香取代 2-氯吡啶的一般程序

於 160°C 中藉微波加熱異丙醇(1.5 公撮)中的嘧啶-4-醇(100 毫克, 0.99 mmol)、理想 2-氯吡啶(0.99 mmol, 1.0 等值)及 DIPEA(345 微升, 1.98 mmol)溶液 2.5 小時。直接以矽凝膠層析法精煉此反應, 以給予理想 3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-醇(使用 5-溴-2-氯吡啶、5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-醇在 27%生產量, 69.1 毫克, 0.27 mmol 中分離;使用 5-三氟甲基-2-氯吡啶、5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-醇在 62%生產量, 150.1 毫克, 0.61 mmol 中分離)。

5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶-4-醇的 HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r =1.17 分鐘, ESI^+ =258.9(M+H)。

5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶-4-醇的 HPLC/MS: Alltech® Prevail C18 管柱(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r =1.47 分鐘, ESI^+ =247.1(M+H)。

步驟 2: 製備將羥基嘧啶加入 4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶的一般程序

欲在 N₂ 下於室溫中將 THF(1.5 公撮)的理想 5'-溴-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶-4-醇(69 毫克, 0.27 mmol, 1.0 等值)加入 NaH(60%wt/wt 在礦物油中分散, 25 毫克, 0.62 mmol, 2.3 等值)。在加入 4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(64.1 毫克, 0.21 mmol)攪拌 5 分鐘後, 並在室溫中將此反應攪拌 2 小時。以 H₂O(0.5 公撮)及 CH₃CN(3.0 公撮)稀釋此混合物, 並直接以逆相 HPLC 精煉: Phenomenex® Luna C18 管柱(10 μ , 250 x 21.2 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5%(v/v)CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至 95% H₂O, 20 公撮/分鐘, λ =214 nm, 以給予化合物 A1206(2.5 毫克, 0.0056 mmol, 3%生產量)作為一白色固體。

化合物 A206: HPLC/MS 的製備: Alltech® Prevail C18 管柱

(5 μ , 50 x 4.6 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 3.5 公撮/分鐘, t_r =2.78 分鐘, ESI⁺=531.2(M+H)。

化合物 A208: HPLC/MS 的製備: Discovery® C18 管柱(5 μ , 50 x 2.1 毫米), 在水(含有 1% v/v TFA)中有 5% v/v CH₃CN(含有 1% v/v TFA)等級至在水中有 99% v/v CH₃CN, 0.75 公撮/分鐘, t_r =2.86 分鐘, ESI⁺=519.3(M+H)。

範例 9.65: 製備 1-(2-氟-4-甲磺酰-苯基)-4-[[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-吡咯烷基]氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氧化物(化合物 A136)

步驟 1: 製備(RS)-3-羥基-1-[(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-吡啶

單純結合 5-氯甲基-3-異丙基-[1,2,4]噁二唑(1.6 克, 10 mmol) 及(RS)-3-羥基吡啶(960 毫克, 11 mmol)的混合物, 以 MeCN(10 公撮)稀釋, 並加入 K₂CO₃(2.75 克, 20 mmol)。在 65°C 加熱此混合物, 並根據冷卻過濾。除去此溶劑, 且在 CH₂Cl₂ 中處理殘留物, 並以水清洗。在 MgSO₄ 上乾燥此有機抽取物, 除去此溶劑, 並任一處理殘留物, 且為了除去少量四級銨副產品而過濾。自濾過的水除去的溶劑給予(RS)-3-羥基-1-[(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-吡啶作為琥珀油(1.72 克, 82%生產量):
¹H NMR(DMSO-d₆) δ 4.76(d, 1H, J =4.5 Hz), 4.19(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.05(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.43(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.25(d, 6H, J =6.8Hz); MS m/z 212.1(M⁺)。

步驟 2: 製備 1-(2-氟-4-甲磺酰-苯基)-4-[[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-吡咯烷基]氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氧化物(化合物 A136)

在 N₂ 下, 將無水 THF(5 公撮)中的 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)甲基)-吡咯烷-3-醇(422 毫克, 2.0 mmol)加入無水 THF 中的 NaH 攪拌懸浮液(60%礦物油分散, 480 毫克, 12 mmol)。在攪拌 10 分鐘後, 加入 4-氯-1-(2-氟-4-甲磺酰-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(654 毫克, 2.0

mmol)，且將此反應混合物攪拌 18 小時。然後將此反應以水熄滅，並以醚抽取。此有機抽取物以鹽水清洗，並在 MgSO_4 上乾燥，並除去此溶劑。將殘留物在熱醚(3 X 10 公撮)中研磨成粉末，並將醚清洗、倒出、化合並減少數量。自醚/ CH_2Cl_2 以 4: 1 結晶，得到 425 毫克的白色固體。濾過的水與醚清洗的殘留物結合，並加入快閃層析法(在 CH_2Cl_2 中的 0.5% 7N NH_3/MeOH)，以供給額外的 100 毫克產物，得到總生產量 525 毫克(53%生產量)。在 CH_2Cl_2 中處理此產物，並以 1N HCl /醚(3.0 公撮)處理，然後除去溶劑，以供給化合物 A136 作為白色粉末(570 毫克): ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.62(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.95(m, 3H), 5.81(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.10(m, 3H), 2.79(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.35(d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$); MS m/z 502.0(M^+)。

範例 9.66: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-嘓啶-4-基氧]-1H-吡啶[3,4-d]嘓啶(化合物 A202)

步驟 1: 製備 4-羥基-1-(4-三氟甲氧基)-苯基嘓啶

在 N_2 下，4-(三氟甲氧基)溴苯(2.41 克, 10.0 mmol)、4-羥基嘓啶(1.21 克, 12.0 mmol)、三(二苯基亞苄基丙酮)二鈹(0)(137 毫克, 0.15 mmol)及 2-(二-特-丁基膦基)二苯基(107 毫克, 0.36 mmol)與氨基雙-三甲硅烷鋰 (lithium bis-trimethylsilyl amide) 結合(在 THF 中為 1.0 M, 22 公撮, 22 mmol)。此反應混合物在 65°C 中加熱 2 小時，然後冷卻至周圍溫度，並以 1N HCl (35 公撮)壓至 pH7。結果混合物以 EtOAc(20 公撮)抽取，且此有機抽取物以鹽水清洗，並在 MgSO_4 上乾燥，並除去此溶劑。將此殘留物加入快閃層析法(在 CH_2Cl_2 中的 2% 7N NH_3/MeOH)，並根據溶劑除去(1.4 克, 54%生產量)而獲得蠟製的琥珀固體: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.02(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.83(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.79(m, 1H), 3.45(m, 2H), 2.86(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.49(s, 1H); MS m/z 261.9(M^+)。

步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-嘓啶-4-基氧]-1H-吡啶[3,4-d]嘓啶(化合物 A202)

化合物 A202 由範例 9.65 中所述的相似方法自 4-羥基-1-(4-

三氟甲氧基)-苯基吡啶及 4-氯-1-(4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶合成，無論如何，在室溫下攪拌整晚後，在 65°C 加熱 1 小時須驅使此反應完成。在相同方式激勵此反應，但此自由鹼的分離藉由 EtOAc 晶化完成。根據 HCl 鹽的製備，獲得白色固體(570 毫克, 50%生產量):
¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.82(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.56(d, 2H, J=9.4Hz), 8.16(d, 2H, J=9.4Hz), 7.55(m, 2H), 7.41(d, 2H, J=8.2Hz), 5.71(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.36(m, 2H), 2.19(m, 2H); MS *m/z* 534.2(M⁺)。

範例 9.67: 製備化合物 A238

在如範例 9.6 中所述的相似方式中準備化合物 A203 作為一固體。C₁₇H₁₈FN₅O₃S 391.1 的正確質量預測發現為 392.2(MH⁺)。

範例 9.68: 製備 4-[1-(2-氯-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A107)

將 DMF(50 公撮)中的 4-巰基-吡啶-1-羧酸特丁酯(3.09 克, 14.22 mmol)溶液加入 K₂CO₃。在室溫下攪拌 45 分鐘後，加入 4-氯-1-(2-氯-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(4.65 克, 14.22 mmol)。攪拌 1 小時後，將此反應以醋酸醚抽取，並以水清洗。一些產物在有機層中失敗。此以過濾聚集。剩下的有機層於無水 MgSO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，以提供化合物 A107 作為白色固體。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48(9H, s), 1.77(2H, m), 2.18(2H, m), 3.20-3.13(5H, m), 3.99(2H, m), 4.42(1H, m), 7.95(3H, m), 8.30(1H, s), 8.78(1H, s)。C₂₂H₂₆FN₅O₄S₂ 507.1 的正確質量預測發現為 508.3(MH⁺)。

範例 9.69: 製備 4-[1-(2-氯-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A214)

將 4-[1-(2-氯-4-甲磺銑-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(3.54 克, 6.97 mmol)以 1,4-二氧陸園(40 公撮)

中的 4M HCl 處理。在室溫下攪拌 2 小時後，以過濾聚集 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物。將 DMF(27 公撮)中的 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物混合物加入三乙胺(2.05 克, 20.28 mmol)。攪拌 30 分鐘後，將在甲苯中作為 1.0 M 溶液的氯甲酸異丙酯(7.44 mmol)加入此反應，並使反應攪拌 2 小時。HCl 鹽失敗，並過濾除去。濾過的水以醋酸醚(100 公撮)抽取，並以水(4 x 100 公撮)清洗。有機物在無水 MgSO₄ 上乾燥，在真空中過濾並濃縮，以產生化合物 A214 作為白色固體。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27(d, *J*=6.3Hz, 6H), 1.77(2H, m), 2.18(2H, m), 3.13(3H, s), 3.21(2H, m), 4.04(2H, m), 4.48-4.40(1H, m), 4.99-4.90(1H, m), 7.98-7.92(3H, m), 8.30(1H, s), 8.79(1H, s)。C₂₁H₂₄FN₅O₄S₂ 493.1 的正確質量預測發現為 494.3(MH⁺)。

範例 9.70: 製備酸與胺連結的一般程序

在 DMF(6 公撮)中的羧酸(0.139 mmol)及 HATU(53 毫克, 0.139 mmol)溶液在室溫下攪拌 1 小時。將此溶液加入三乙胺(34 毫克, 0.332 mmol)及胺，比如 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(40 毫克, 0.107 mmol)。在室溫下整晚攪拌後，將此反應以 DCM(5 公撮)抽取，並以 1M 水性檸檬酸(5 公撮)清洗，隨後以水(3 x 5 公撮)。將有機物在 Na₂SO₄ 上乾燥。在真空中濃縮此有機物，並以 HPLC 精煉，以提供理想化合物，如 TFA 鹽。

下面為以與上述相似方式準備本發明的代表性化合物，此一般程序為：

(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A18);

(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A34);

2-(5-溴-吡啶-3-基)-1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮(化合物 A169)

(6-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A170)

(6-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A172)

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-[5-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡啶-3-基]-甲酮(化合物 A174)

5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-煙酸腈(化合物 A176);以及

5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 A195)

下表顯示化合物 A18、A34、A169、A170、A172、A174、A176 及 A195 的一致 MS 資料。

MS 資料

化合物編號	分子式	正確質量	發現的質量 (MH ⁺)
A18	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₄ S	492.16	493.4
A34	C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₄ S	546.13	547.3
A169	C ₂₄ H ₂₃ BrN ₆ O ₄ S	570.07	573.2
A170	C ₂₃ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S	496.13	497.1
A172	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O ₄ S	512.1	513.2
A174	C ₂₉ H ₃₃ N ₇ O ₄ S	575.23	576.3
A176	C ₂₄ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	503.14	504.2
A195	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₆ S	536.15	537.2

範例 9.71: 製備一般烷化程序

在 DMF(1.5 公撮)中將 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(50 毫克, 0.122 mmol)的混合物加入三乙胺(38

毫克, 0.379 mmol)及理想的烷基溴化物(0.159 mmol)。在室溫下攪拌整晚後，將此反應在 CH₃CN、CH₃OH 及水中稀釋，並以 HPLC 精煉，以提供理想的化合物，如 TFA 鹽。

下面為以與上述相似方式準備本發明的代表性化合物，此一般程序為：

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-醋酸乙酯(化合物 A196);

1-(4-氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A199);

2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮(化合物 A200);

1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A204);

1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A205);

1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A209);

1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A210);以及

1-(4-二乙氨基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮(化合物 A211)。

下表顯示化合物 A196、A199、A200、A204、A205、A209、A210 及 A211 的一致 MS 資料。

MS 資料

化合物編號	分子式	正確質量	發現的質量 (MH ⁺)

A196	$C_{21}H_{25}N_5O_5S$	459.16	460.3
A199	$C_{25}H_{24}ClN_5O_4S$	525.12	526.4
A200	$C_{26}H_{24}F_3N_5O_4S$	559.15	560.3
A204	$C_{26}H_{26}ClN_5O_4S$	539.14	540.1
A205	$C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4S$	559.08	560.2
A209	$C_{27}H_{29}N_5O_6S$	551.18	552.3
A210	$C_{26}H_{25}F_2N_5O_5S$	557.15	558.3
A211	$C_{29}H_{34}N_6O_4S$	562.24	563.2

範例 9.72: (5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銹-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A186)

在 30 公撮 DMF、HATU(673 毫克, 1.77 mmol)及三乙胺(1 公撮, 7.72 mmol)中加入 3-氨基吡啶羧酸(245 毫克, 1.77 mmol)溶液。5 分鐘後, 加入 1-(4-甲烷磺銹-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(HCl 鹽, 660 毫克, 1.61 mmol), 並將此混合物攪拌 45 分鐘。混合物以 1M NaOH 及二氯甲烷抽取;有機相在 $MgSO_4$ 上乾燥, 過濾並濃縮。殘留物以 HPLC 精煉, 以給予化合物 A186 作為白色固體(TFA 鹽, 389 毫克, 36%)。 $C_{23}H_{23}N_7O_4S$ 493.15 的正確質量預測發現為 494.4(MH^+)。

範例 9.73: 製備(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銹-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A187)

在 40 公撮 DMF、HATU(801 毫克, 2.11 mmol)及三乙胺(1.17 公撮, 8.44 mmol)中加入 3-氨基吡啶羧酸(290 毫克, 2.10 mmol)溶液。5 分鐘後, 加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銹-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(HCl 鹽, 660 毫克, 1.91 mmol), 並將此混合物攪拌 45 分鐘。混合物以 HPLC 精煉, 以給予化合物 A187 作為白色固體(TFA 鹽, 1.03 克, 79%)。 $C_{23}H_{22}FN_7O_4S$ 511.14 的正確質量預測發現為 512.2(MH^+)。

範例 9.74: 製備(5-乙氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銹-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A191)

在 7 公撮乙腈中將(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銹-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A187-TFA 鹽, 500 毫克, 0.799 mmol)、溴甲烷(60 微升, 0.80 mmol)及碳酸鉀(331 毫克, 2.39 mmol)的混合物在室溫下攪拌。1 小時後, 混合物在回流下持續攪拌。45 分鐘後, 觀察仍無產物形成。混合物冷卻至室溫後, 加入氫化鈉分散體(70 毫克, 1.75 mmol), 並在室溫下攪拌。90 分鐘後, 加入更多氫化鈉分散體(70 毫克, 1.75 mmol), 並在回流下將混合物攪拌 90 分鐘。混合物以 HPLC 精煉, 以給予化合物 A191, 作為油(TFA 鹽, 10 毫克, 2%)。C₂₅H₂₆FN₇O₄S 539.18 的正確質量預測發現為 540.3(MH⁺)。

範例 9.75: 製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銹-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-[5-(3-甲基-丁基氨基)-吡啶-2-基]-甲酮(化合物 A188)

在如範例 9.74 中所述的相似方式中準備化合物 A188, 作為油(TFA 鹽, 6.6 毫克, 1%)。C₂₈H₃₂FN₇O₄S 581.22 的正確質量預測發現為 582.6(MH⁺)。

範例 9.76: 製備 4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A220)

在 THF(12 公撮)中將 4-羥基-嘧啶-1-羧酸異丙酯(727 毫克, 3.88 mmol)及氫化鈉(465 毫克, 19.4 mmol)的混合物於 60°C 下攪拌 30 分鐘。1-(4-溴-苯基)-4-氯-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶加入室溫下的混合物, 並在室溫下攪拌 1.0 小時。此反應以水熄滅, 且產物在醋酸醚中抽取。在真空中濃縮有機層, 以提供化合物 A220 作為白色固體(1.3 克, 81%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.19(d, 6H), 1.73-1.85(m, 2H), 1.98-2.08(m, 2H), 3.26-3.34(m, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.54(h, 1H), 7.57(d, 2H), 8.07(d, 2H), 8.13(s, 1H), 8.55(s, 1H)。C₂₀H₂₂BrN₅O₃ 460.3 的正確質量預測發現為 462.3(MH⁺)。

範例 9.77: 製備 4-[1-(4-丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A221)

一般氨化方法

在 DMSO(2.5 公撮)中將 4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A220, 100 毫克, 0.22 mmol)、正丙胺(130 毫克, 2.2 mmol)、L-脯氨酸(46 毫克, 0.40 mmol)、碘化銅(42 毫克, 0.22 mmol)及碳酸鉀(71 毫克, 0.51 mmol)的混合物在微波輻射下於 100°C 中加熱 50 分鐘。此未加工混合物在真空中濃縮, 並以 HPLC 精煉, 以提供化合物 A221 作為白色固體(6 毫克, 6%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95(t, 3H), 1.20(d, 6H), 1.54-1.56(m, 2H), 1.80-1.89(m, 2H), 1.97-2.07(m, 2H), 3.07(t, 2H), 3.25-3.34(m, 2H), 3.76-3.87(m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.51(h, 1H), 6.67(d, 2H), 7.71(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.50(s, 1H)。C₂₃H₃₀N₆O₃ 438.52 的正確質量預測發現為 439.4(MH⁺)。

範例 9.78: 製備 4-[1-(4-異丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A222)

在如範例 9.77 中所述的相似方式中準備化合物 A222。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.20(d, 6H), 1.28(d, 6H), 1.74-1.85(m, 2H), 1.99-2.09(m, 2H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 3.79-3.89(m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.51(h, 1H), 7.46(d, 2H), 7.99(s, 1H), 8.21(d, 2H), 8.49(s, 1H)。C₂₃H₃₀N₆O₃ 438.52 的正確質量預測發現為 439.4(MH⁺)。

範例 9.79: 製備 4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A227)

在如範例 9.77 中所述的相似方式中準備化合物 A227。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.19(d, 6H), 1.73-1.84(m, 2H), 1.97-2.06(m, 2H), 3.12-3.19(m, 4H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.76-3.87(m, 6H), 4.87(h, 1H), 5.52(h, 1H), 6.99(d, 2H), 7.90(d, 2H), 8.10(s, 1H), 8.51(s, 1H)。C₂₃H₃₀N₆O₄ 466.53

的正確質量預測發現為 467.3(MH⁺)。

範例 9.80: 製備 4-[1-(2-氟-4-異丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A230)

在 DMSO(4.0 公撮)中將 4-[1-(2-氟-4-碘-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(263 毫克, 0.50 mmol)、異丙胺(450 微升, 5.0 mmol)、L-脯氨酸(86 毫克, 0.75 mmol)、碘化銅(95 毫克, 0.50 mmol)及碳酸鉀(207 毫克, 1.50 mmol)的混合物在微波輻射下於 100°C 中加熱 50 分鐘。此未加工混合物在真空中濃縮, 並以 HPLC 精煉, 以提供化合物 A2301 作為白色固體(80 毫克, 35%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.20(d, 6H), 1.26(d, 6H), 1.75-1.88(m, 2H), 1.98-2.09(m, 2H), 3.28-3.37(m, 2H), 3.55-3.63(m, 1H), 3.78-3.87(m, 2H), 4.88(h, 1H), 5.55(h, 1H), 6.90-7.08(m, 2H), 7.44-7.50(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.53(s, 1H)。C₂₃H₂₉FN₆O₃ 456.51 的正確質量預測發現為 457.3(MH⁺)。

範例 9.81: 製備 4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A229)

在如範例 9.80 中所述的相似方式中準備化合物 A229。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.20(d, 6H), 1.74-1.86(m, 2H), 1.97-2.07(m, 2H), 3.13-3.19(m, 4H), 3.25-3.36(m, 2H), 3.76-3.87(m, 6H), 4.87(h, 1H), 5.52(h, 1H), 6.66-6.76(m, 2H), 7.33-7.43(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.50(s, 1H)。C₂₄H₂₉FN₆O₄ 484.52 的正確質量預測發現為 485.4(MH⁺)。

範例 9.82: 製備 4-(1-{4-[(2-甲烷磺銦-苯基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A223)

一般氟化程序

在 DMSO(2 公撮)中將 4-[1-(4-碘-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-羧酸異丙酯(78 毫克, 0.15 mmol)、1-(2-甲烷磺銦-苯基)-對二氮己環(0.75 mmol, 5.0 等值)、L-脯氨酸(0.27 mmol, 1.8 等值)及碳酸鉀

(0.15 mmole, 1 等值)在微波狀況下於 120°C 中加熱 1 小時。未加工經由準備-LCMS 5-95%精煉，以提供化合物 A223 作為棕色黏油(5 毫克, 6%)。C₂₈H₃₉N₇O₅S 585.3 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 586.6 (M+H⁺90%)。

範例 9.83: 4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A224)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A224，如桃紅色粉末(36.8 毫克, 50%)。C₂₆H₃₄N₅O₄ 494.3 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 495.6(M+H⁺, 71%)。

範例 9.84: 製備 4-[1-(4-環丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A225)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A225，如灰白色粉末。C₂₄H₃₀N₆O₃ 450.2 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 451.4(M+H⁺, 97%)。

範例 9.85: 製備 4-{1-[4-(2-二甲氨基-乙基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A226)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A226，如白色粉末(8.4 毫克, 12%)。C₂₅H₃₅N₇O₃ 481.3 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 482.4(M+H⁺, 100%)。

範例 9.86: 製備 4-(1-{4-[(2-甲硫鎂-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A231)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A231，如灰白色粉末。C₂₄H₃₂N₆O₅S 516.2 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 517.6(M+H⁺, 78%)。

範例 9.87: 製備 4-{1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A232)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A232，如灰白色粉末。C₂₃H₃₀N₆O₄ 454.2 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 455.5(M+H⁺, 89%)。

範例 9.88: 製備 4-(1-{4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A233)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A233，如黃色粉末。C₂₅H₃₂N₆O₄ 480.2 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 481.6(M+H⁺, 92%)。

範例 9.89: 製備 4-(1-{4-[4-(2-甲硫鎂-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A234)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A234，如棕色粉末。C₂₇H₃₇N₇O₅S 571.3 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 572.6(M+H⁺, 74%)。

範例 9.90: 製備 4-[1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A235)

在如範例 9.82 中所述的相似方式中準備化合物 A235，如灰白色粉末(7.3 毫克, 12%)。C₂₀H₂₄N₆O₃ 396 的正確質量預測發現為 LCMS(ESI) m/z 397.1(M+H⁺, 70%)。

範例 9.91: 製備 4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基磺胺基]-1-(2-氟-4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A237)

在異丙醇(4 公撮)中將 1-(2-氟-4-甲硫鎂-苯基)-4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化物(250 毫克, 0.56 mmol)、2-氟-5-乙基-嘧啶(680 微升, 5.6 mmol)及三乙胺(315 微升, 2.24 mmol)的混合物

在微波輻射下於 150°C 中加熱 15 分鐘。在真空中濃縮此未加工混合物，並以 HPLC 精煉，以提供化合物 A237 作為白色固體(100 毫克, 35%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.18(t, 3H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.28-2.37(m, 2H), 2.53(q, 2H), 3.06(s, 3H), 3.55-3.64(m, 2H), 4.41-4.55(m, 3H), 7.82(m, 3H), 8.24(s, 1H), 8.37(s, 2H), 8.74(s, 1H)。C₂₃H₂₄FN₇O₂S₂ 513.61 的正確質量預測發現為 514.4(MH⁺)。

範例 9.92: 製備 3-特-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-1-丙酮(化合物 A32)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A32 作為固體(95%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(d, 6H), 1.82-1.86(m, 2H), 2.01-2.10(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.34-3.45(m, 2H), 3.90-3.93(m, 2H), 4.94(sept, 1H), 5.44-5.48(m, 1H), 8.09-8.12(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.60-8.62(m, 2H), 8.67(s, 1H)。C₂₁H₂₅N₅O₅S 459.2 的正確質量預測發現為 460.3(MH⁺)。

範例 9.93: 製備(3-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙基)甲基-氨基甲酸特-丁酯(化合物 A33)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A33 作為固體(37%)。C₂₆H₃₄N₆O₆S 558.2 的正確質量預測發現為 559.3(MH⁺)。

範例 9.94: {4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯(化合物 A35)

在 THF(10 公撮)中將 4-氯-1-(甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(308 毫克, 1 mmol)、(4-氨基-環己基)-氨基甲酸特丁酯(257 毫克, 1.2 mmol)及碳酸鉀(166 毫克, 1.2 mmol)在室溫下攪拌整晚。此混合物可由管柱層析法精煉，以提供化合物 A35 作為固體(76%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.46(s, 9H), 1.74-2.04(m, 8H), 3.09(s, 3H), 3.73(s, 1H), 4.62(s, 1H), 8.07-8.09(m, 3H), 8.49(s, 1H), 8.57-8.59(m, 2H)。

$C_{23}H_{30}N_6O_4S$ 486.2 的正確質量預測發現為 487.2(MH⁺)。

範例 9.95: 製備 N-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二氮(化合物 A36)

在如範例 9.6 中所述的相似方式中準備化合物 A36 作為固體 (98%)。 $C_{18}H_{22}N_6O_2S$ 386.2 的正確質量預測發現為 387.1(MH⁺)。

範例 9.96: 製備 N-{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-菸醯胺(化合物 A42)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A42 作為固體 (65%)。 $C_{24}H_{25}N_7O_3S$ 491.2 的正確質量預測發現為 492.3(MH⁺)。

範例 9.97: 製備 3-特-丁氧基-N-{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-丙酰胺(化合物 A43)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A43 作為固體 (24%)。 ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23(s, 9H), 1.89-1.90(m, 4H), 2.02-2.03(m, 4H), 2.51(t, 2H), 3.12(s, 3H), 3.64(t, 2H), 4.09(s, 2H), 7.35-7.37(m, 1H), 8.13(d, 2H), 8.26(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.45(d, 2H), 11.5-11.6(m, 1H)。 $C_{25}H_{34}N_6O_5S$ 514.2 的正確質量預測發現為 515.6(MH⁺)。

範例 9.98: 製備(4-{[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-甲基}-環己基)-羧酸特-丁酯(化合物 A71)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A71 作為固體 (100%)。 ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35-1.85(m, 19H), 3.09(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.73-3.76(m, 1H), 4.64(s, 1H), 8.07-8.11(m, 3H), 8.50(s, 1H), 8.57-8.60(m, 2H)。 $C_{24}H_{32}N_6O_4S$ 500.2 的正確質量預測發現為 501.3(MH⁺)。

範例 9.99: 製備 N-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-環己基甲基}-菸醯胺(化合物 A72)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A72 作為固體 (91%)。C₂₅H₂₇N₇O₃S 505.2 的正確質量預測發現為 506.3(MH⁺)。

範例 9.100: 製備 N-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-環己基甲基}-6-甲基-菸醯胺(化合物 A73)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A73 作為固體 (94%)。C₂₆H₂₉N₇O₃S 519.2 的正確質量預測發現為 520.5(MH⁺)。

範例 9.101: 製備 4-(2-{乙基-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基}-乙基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A101)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A101 作為固體 (9%)。C₂₅H₃₅N₇O₄S 529.3 的正確質量預測發現為 530.3(MH⁺)。

範例 9.102: 製備 4-([1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-異丙基-氨基)-甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A228)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A228 作為固體 (120 毫克, 71%)。C₂₆H₃₅FN₆O₄S 546.2 的正確質量預測發現為 547.7(MH⁺)。

範例 9.103: 製備 4-([1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-異丙基-氨基)-甲基)-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A236)

在如範例 9.4 中所述的相似方式中準備化合物 A236 作為黏油 (509 毫克, 80%)。C₂₅H₃₃FN₆O₄S 532.2 的正確質量預測發現為 533.3(MH⁺)。

範例 9.104: 製備 4-[1-(2-氟-4-丙酸基氨基磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A239)

步驟 1: 製備 3-氟-4-胍基-苯磺酰胺

將裝有冷凝器及 N₂ 入口隔板的圓底燒瓶(500 公撮)裝入一攪拌棒、3,4-二氟-苯磺酰胺(10 克, 52 mmol)、無水聯氨(10.56 公撮, 336 mmol)及乙腈(180 公撮)。此混合物在 N₂ 下回流 6 小時。然後在真空下除去此溶劑, 且此殘留物以 H₂O 處理。將此分離的固體過濾, 並以 H₂O 清洗, 以給予理想產物。C₆H₈FN₃O₂S 205.03 的正確質量預測發現為 206.1(MH⁺)。

步驟 2: 4-[1-(2-氟-4-丙酸基氨基磺酰-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A239)

在如範例 9.24 中所述的相似方式製造化合物 A239; 此由 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(d, 6H), 1.87(m, 2H), 2.10(m, 2H), 3.37(m, 2H), 3.91(m, 2H), 4.91(m, 1H), 5.01(s, 2H), 5.62(m, 1H), 7.91(m, 3H), 8.31(s, 1H), 8.61(s, 1H)。C₂₀H₂₃FN₆O₅S 478.14 的正確質量預測發現為 479.3(MH⁺)。

範例 9.105: 製備(1-特-丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮(化合物 A9)

在如範例 9.104 中所述的相似方式中準備化合物 A9。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62(s, 9H), 2.01(m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.47(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.96(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.55(m, 1H), 5.72(m, 1H), 6.50(s, 1H), 8.10(d, 2H), 8.28(s, 1H), 8.62(d, 2H), 8.68(s, 1H)。C₂₆H₃₁N₇O₄S 537.22 的正確質量預測發現為 538.4(MH⁺)。

範例 9.106: 製備(5-特-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺酰-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮(化合物 A10)

在如範例 9.104 中所述的相似方式中準備化合物 A10。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.30(s, 9H), 1.97(m, 2H), 2.20(m, 2H), 3.11(s,

3H), 3.63(m, 2H), 3.86(s, 1H), 3.94(s, 3H), 4.13(m, 1H), 5.72(m, 1H), 6.18(s, 1H), 8.10(d, 2H), 8.28(s, 1H), 8.62(d, 2H), 8.68(s, 1H)。 $C_{26}H_{31}N_7O_4S$ 537.22 的正確質量預測發現為 538.4(MH⁺)。

範例 9.107: 製備(3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A8)

在 16 公撮反應玻璃瓶中放置氫化鈉(48 毫克, 60%在油中, 1.2 mmol)及 5 公撮的 THF。將(3-氟-苯基)-(4-羥基-哌啶-1-基)-甲酮(66 毫克, 0.3 mmol)加入懸浮液, 並將此混合物在 N₂ 下於室溫中攪拌 60 分鐘, 隨後加入 4-氯-1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶(60 毫克, 0.2 mmol)。在 N₂ 下於室溫中再攪拌 2 小時後, 所有起始的 chloropyroazolepyrimidines 完全依 LCMS 轉變。然後此反應混合物經由注射過濾器及精煉 HPLC 而過濾, 以給予化合物 A8。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.95(m, 2H), 2.21(m, 2H), 3.11(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.20(s, 1H), 5.72(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.16(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.41(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.27(s, 1H), 8.62(d, 2H), 8.67(s, 1H)。 $C_{24}H_{22}FN_5O_4S$ 495.14 的正確質量預測發現為 496.3(MH⁺)。

範例 9.108: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A137)

在如範例 9.107 中所述的相似方式中準備化合物 A137。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35(d, 6H), 2.06(m, 2H), 2.19(m, 2H), 2.60(m, 2H), 2.92(m, 2H), 3.13(m, 2H), 3.90(s, 2H), 5.47(m, 1H), 7.94(m, 3H), 8.32(s, 1H), 8.61(s, 1H)。 $C_{23}H_{26}FN_7O_4S$ 515.18 的正確質量預測發現為 516.4(MH⁺)。

範例 9.109: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-哌啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A11)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A11 作為白色

固體。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.42(s, 9H), 1.48(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.92(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.99(m, 2H), 4.33(m, 1H), 8.10(d, 2H), 8.45(s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.56(d, 2H)。C₂₂H₂₈N₆O₄S 472.19 的正確質量預測發現為 473.4(MH⁺)。

範例 9.110: 製備 3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A24)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A24。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.66(m, 1H), 1.79(m, 1H), 3.09(s, 3H), 3.49(m, 3H), 3.79(m, 1H), 4.31(m, 1H), 5.83(m, 1H), 8.08(d, 2H), 8.19(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.59(d, 2H)。C₂₂H₂₈N₆O₄S 472.19 的正確質量預測發現為 473.4(MH⁺)。

範例 9.111: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A12)

步驟 1: 製備 1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-4-基-胺

在 100 公撮的圓底燒瓶放置一攪拌棒、化合物 A11(1 克)、乙腈(40 公撮)及二氯甲烷(12 公撮)。在分解此化合物後，在氮下於 1,4-二氧陸園(12 公撮)加入 4M HCl，並在室溫下將此混合物攪拌 20 分鐘。將溶液濃縮成約最初容量的 60%。將沉澱物分離，以給予 1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-4-基-胺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.98(m, 2H), 2.11(m, 2H), 3.02(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.36(m, 2H), 4.44(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.47(s, 1H), 8.56(d, 2H), 8.79(s, 1H)。C₁₇H₂₀N₆O₂S 372.14 的正確質量預測發現為 373.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A12)

在如範例 9.4 中所述的相似方式中準備化合物 A12。¹H

NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27(d, 6H), 1.89(m, 2H), 2.14(m, 2H), 2.92(m, 2H), 3.12(s, 3H), 4.01(m, 2H), 4.26(m, 2H), 4.95(m, 1H), 8.14(d, 2H), 8.23(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.46(d, 2H), 11.88(s, 1H)。C₂₁H₂₆N₆O₄S 458.17 的正確質量預測發現為 459.4(MH⁺)。

範例 9.112: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-羧酸異丁酯(化合物 A13)

在如範例 9.4 中所述的相似方式中準備化合物 A13。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.96(d, 6H), 1.57(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.22(m, 2H), 3.01(m, 2H), 3.12(s, 3H), 3.90(d, 2H), 4.25(m, 2H), 4.38(m, 1H), 8.09(d, 2H), 8.15(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.57(d, 2H), 11.88(s, 1H)。C₂₂H₂₈N₆O₄S 472.19 的正確質量預測發現為 473.4(MH⁺)。

範例 9.113: 製備 {3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A55)

步驟 1: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-3-基-胺

在 20 公撮圓底燒瓶放置一攪拌棒、化合物 A24(215 毫克)及乙腈(8 公撮)。在分解此化合物後，在氮下於 1,4-二氧陸園(2 公撮)中加入 4M HCl，並在室溫下將此混合物攪拌 20 分鐘。將此溶液濃縮成約最初容量的 60%。分離此沉澱物，以給予[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-3-基-胺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.98(m, 2H), 2.11(m, 2H), 3.02(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.36(m, 2H), 4.44(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.47(s, 1H), 8.56(d, 2H), 8.79(s, 1H)。C₁₇H₂₀N₆O₂S 372.14 的正確質量預測發現為 373.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備 {3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A55)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A55。¹H

NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.67(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.97(m, 1H), 2.11(m, 1H), 2.55(s, 3H), 3.20(m, 1H), 3.26(s, 3H), 3.50(m, 1H), 3.80(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.61(m, 1H), 7.53(m, 1H), 8.05(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.32(m, 1H), 8.41(m, 1H), 8.55(m, 2H), 8.64(m, 1H)。C₂₄H₂₅N₇O₃S 491.17 的正確質量預測發現為 492.3(MH⁺)。

範例 9.114: 製備{3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A56)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A56。¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.70(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.97(m, 1H), 2.11(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.55(m, 1H), 3.10(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.50(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.56(m, 1H), 7.53(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.13(m, 1H), 8.40(m, 1H), 8.51(m, 1H), 8.55(m, 2H), 8.57(m, 2H)。C₂₄H₂₅N₇O₃S 491.17 的正確質量預測發現為 492.3(MH⁺)。

範例 9.115: 製備{3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A57)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A57。¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.67(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.97(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.40(m, 1H), 3.70(m, 1H), 4.17(m, 2H), 4.10(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.56(m, 1H), 7.64(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.20(m, 1H), 8.35(m, 1H), 8.45(m, 1H), 8.55(m, 2H), 8.57(m, 2H)。C₂₄H₂₅N₇O₃S 491.17 的正確質量預測發現為 492.3(MH⁺)。

範例 9.116: 製備{3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-吡啶-甲酮(化合物 A58)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A58。¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.67(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.97(m, 1H),

2.09(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.40(m, 1H), 3.70(m, 1H), 4.17(m, 2H), 4.10(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.56(m, 1H), 7.64(m, 1H), 8.11(d, 2H), 8.20(m, 1H), 8.35(m, 1H), 8.45(m, 1H), 8.55(m, 2H), 8.57(m, 2H)。C₂₃H₂₃N₇O₃S 477.16 的正確質量預測發現為 478.3(MH⁺)。

範例 9.117: 製備{3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-嘧啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮(化合物 A59)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A59。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.60(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.87(m, 1H), 2.11(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.11(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.62(s, 3H), 4.10(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.39(m, 1H), 6.01(m, 1H), 6.49(m, 1H), 6.83(s, 1H), 8.11(d, 2H), 8.46(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35(m, 1H), 8.56(s, 2H), 8.57(s, 1H)。C₂₃H₂₅N₇O₃S 479.17 的正確質量預測發現為 480.3(MH⁺)。

範例 9.118: 製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A62)

在如範例 9.25 中所述的相似方式中準備化合物 A62。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.86(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.08(m, 1H), 2.20(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.69(m, 1H), 4.04(m, 1H), 4.13(m, 1H), 5.71(m, 1H), 7.89(d, 1H), 8.15(d, 2H), 8.18(m, 1H), 8.56(d, 2H), 8.71(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.85(m, 1H), 8.93(m, 1H)。C₂₄H₂₁F₃N₆O₄S 546.13 的正確質量預測發現為 547.2(MH⁺)。

範例 9.119: 製備(6-特-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A70)

步驟 1: 製備 6-特-丁基-煙酸腈

將烘箱中乾燥裝有 3-氰基吡啶 N₂ 注入口的 500 公撮圓底燒瓶放置可完全溶解於 100 公撮無水 Et₂O 的 3-煙酸腈(2 克)。在 N₂ 下，將

上面溶液使用注射器於戊烷中加入滴狀的 1.7M t-BuLi。約 30 分鐘完成添加。結果在 N₂ 下於室溫將此混合物攪拌 20 小時。然後在冰浴中將此混合物冷卻 20 分鐘。滴狀加入冰涼的水(300 公撮)。清除深淺綠色懸浮液，並變得淺微黃色的溶液。以 EtOAc/H₂O 抽取此溶液。將此抽取物濃縮，並以管柱層析法在矽凝膠上使用 15%EtOAc/Hex 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38(s, 9H), 7.46(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.82(s, 1H)。C₁₀H₁₂N₂ 160.10 的正確質量預測發現為 161.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備 6-特-丁基菸鹼酸

在 5 公撮的反應玻璃瓶放置 6-特-丁基-煙酸腈(160 毫克)及 1.5 公撮的濃縮 HCl。將此混合物在 80°C 整晚加熱。結果在真空下濃縮此混合物。以 HPLC 精煉此殘留物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 7.81(d, 1H), 8.76(m, 1H), 9.48(s, 1H)。C₁₀H₁₃NO₂ 179.09 的正確質量預測發現為 180.2(MH⁺)。

步驟 3: 製備(6-特-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A70)

在 20 公撮反應玻璃瓶放置一攪拌棒、4-特-菸鹼丁酸(30 毫克)、O-(7-氮雜苯三唑-1-基)-N,N,N',N'-4-甲基糖醛六氟磷酸鹽(60 毫克)及 DMF(1 公撮)。此混合物在 N₂ 下於室溫攪拌 10 分鐘。加入 9-(4-甲烷磺銦)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(17.2 毫克)及三乙胺(100 微升)。在室溫下攪拌 3 小時後，經由注射過濾器過濾此反應混合物。將此濾過的水濃縮，並以 HPLC 精煉。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.34(s, 9H), 1.88(m, 2H), 2.14(m, 2H), 3.28(s, 3H), 3.62(m, 3H), 4.06(m, 1H), 5.72(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.84(m, 1H), 8.15(d, 2H), 8.18(m, 1H), 8.55(d, 2H), 8.60(m, 1H), 8.66(s, 1H), 8.81(s, 1H)。C₂₇H₃₀N₆O₄S 534.20 的正確質量預測發現為 535.4(MH⁺)。

範例 9.120: 製備 4-[[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基]-甲基)-嘧啶-羧酸特-丁酯(化合物 A76)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A76。¹H

NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.41(s, 9H), 1.77(m, 2H), 1.86(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.54(m, 3H), 4.12(m, 2H), 6.44(m, 1H), 8.03(d, 2H), 8.16(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.55(d, 2H)。C₂₃H₃₀N₆O₄S 486.20 的正確質量預測發現為 487.4(MH⁺)。

範例 9.121: 製備 4-([1-(4-甲磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基)-甲基-吡啶-羧酸特-丁酯(化合物 A75)

步驟 1: 製備 4-甲氨基甲酰-吡啶-1-羧酸特丁酯

在 THF(32 公撮)中將 1-特-丁氧基羰基-異-吡啶酸(10 克)及 Et₃N(5.92 公撮)的攪拌溶液於 0°C 中加入滴狀-異-氯甲酸丁酯(5.66 公撮)。在以 THF(120 公撮)稀釋及加入 2M 甲胺(80 公撮)之前，結果混合物在 0°C 下攪拌。此反應混合物勿在室溫下整晚攪拌。真空下除去過多的 THF。殘留物置入 H₂O 中，並抽入 EtOAc。有機抽取物以 1N 的 NaOH 清洗，隨後浸泡於鹽水。在 Na₂SO₄ 上乾燥後，此濃縮成未加工產物。

步驟 2: 製備 4-甲氨基甲基-吡啶-1-羧基特-丁酯

在 32 公撮反應玻璃瓶中放置一攪拌棒及 4-甲氨基甲酰-吡啶-1-羧酸特丁酯(0.97 克)，此可溶解於 12.8 公撮的無水 THF 中。此溶液以冰浴冷卻至 0°C。在 0°C 中滴狀加入 Red-Al(3.66 公撮)的 65% 甲苯溶液。完成加入後，在 N₂ 下於室溫攪拌此混合物，直到所有起始材料恰巧用盡。此反應混合物在 0°C 中以 H₂O 產生，以 EtOAc(x3)抽取。EtOAc 抽取物以飽和 NaCl 溶液清洗。在 Na₂SO₄ 上乾燥後，將有機層濃縮，以給予 550 毫克的未加工產物。

步驟 3: 製備 4-([1-(4-甲磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基)-甲基-吡啶-羧酸特-丁酯(化合物 A75)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中藉使用 4-氯-1-(4-甲磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶及甲氨基甲基-吡啶-1-羧基特-丁酯準備化合物 A75，並以準備的薄層層析法精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.63(m, 2H), 2.03(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.49(s, 3H), 4.12(m, 2H), 8.08(d, 2H), 8.18(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.57(d,

2H)。C₂₄H₃₂N₆O₄S 500.22 的正確質量預測發現為 501.4(MH⁺)。

範例 9.122: 製備 3-([1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-甲基)-甲基-吡啶-羧酸特-丁酯(化合物 A77)

在如範例 9.94 中所述的相似方式中準備化合物 A77，並藉由使用 50%EtOAc/Hex 而以準備的薄層層析法精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44(s, 9H), 1.83(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.73(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.59(s, 3H), 4.13(m, 2H), 8.08(d, 2H), 8.15(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.57(d, 2H)。C₂₃H₃₀N₆O₄S 486.20 的正確質量預測發現為 487.4(MH⁺)。

範例 9.123: 製備 4-([1-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-氨基)-甲基-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A236)

在如範例 9.121 中所述的相似方式中準備化合物 A236，如黏油(509 毫克, 80%)。C₂₅H₃₃FN₆O₄S 532.2 的正確質量預測發現為 533.3(MH⁺)。

範例 9.124: 製備 4-(乙基-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基)-甲基-吡啶-羧酸特-丁酯(化合物 A78)

步驟 1: 製備 4-(乙基氨基-甲基)-吡啶-1-羧酸特-丁酯

在 32 公撮的反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、Et₃N(0.5 公撮)及 4-氨基-吡啶-1-羧酸特-丁酯(1.3 克)，此溶解於 10 公撮的無水 THF 中。醋酸氯化物(0.48 克)在 0°C 中經由注射器滴狀加入。此混合物在室溫下攪拌 2 小時。在 0°C 中以 H₂O 產生後，此以 EtOAc 抽取。此有機抽取物以 2M 的 NaOH 溶液、NaHSO₄ 及飽和 NaCl 溶液清洗。在 Na₂SO₄ 上乾燥後，將此濃縮，以給予 4-(乙基氨基-甲基)-吡啶-1-羧酸特-丁酯。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.14(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.65(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.66(m, 2H), 3.14(m, 2H), 4.12(m, 2H), 5.51(m, 1H)。C₁₃H₂₄N₂O₃ 256.18 的正確質量預測發現為 257.4(MH⁺)。

步驟 2: 製備 4-乙基氨基-甲基-吡啶-1-羧酸特-丁酯

在如範例 9.121 中所述的相似方式中準備 4-乙氨基甲基-嘧啶-1-羧酸特-丁酯。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.11(m, 3H), 1.26(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.64(m, 1H), 1.71(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.65(m, 4H), 4.12(m, 2H)。C₁₃H₂₆N₂O₂ 242.20 的正確質量預測發現為 243.4(MH⁺)。

步驟 3: 4-({乙基-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-嘧啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A78)

在如範例 9.121 中所述的相似方式中準備化合物 A78。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(m, 3H), 1.36(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.63(m, 2H), 2.03(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.82(m, 2H), 4.12(m, 2H), 8.08(d, 2H), 8.09(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.57(d, 2H)。C₂₅H₃₄N₆O₄S 514.24 的正確質量預測發現為 515.4(MH⁺)。

範例 9.125: 製備 4-({乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-嘧啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A88)

在如範例 9.121 中所述的相似方式中準備化合物 A88。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(m, 3H), 1.36(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.63(m, 2H), 2.03(m, 1H), 2.69(m, 2H), 3.09(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.82(m, 2H), 4.12(m, 2H), 7.90(m, 1H), 7.93(m, 1H), 7.96(m, 1H), 8.12(s, 1H), 8.41(s, 1H)。C₂₅H₃₃FN₆O₄S 532.23 的正確質量預測發現為 533.4(MH⁺)。

範例 9.126: 製備 4-{1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銦-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-嘧啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A79)

步驟 1: 製備 1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銦-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇

在反映玻璃瓶中放置一玻璃棒及 NaH(60%在油中, 90 毫克)。二甲氨基乙醇(200 毫克)溶解於二氧陸園(1.5 公撮), 並在 N₂ 下加入反應玻璃瓶。在加入 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇(50 毫克)前, 此混合物在室溫下攪拌 1 小時。此反應混合物在 70°C 中加熱 60 小時。再真空下濃縮此結果溶液, 且 1-[2-(2-甲氨基-乙氧基)-4-

甲烷磺銑-苯基]-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-醇以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.68(s, 6H), 3.36(s, 3H), 3.40(m, 2H), 4.54(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.85(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.75(s, 1H), 12.5(s, 1H)。¹⁶C NMR(CDCl₃) 377.12 的正確質量預測發現為 377.9(MH⁺)。

步驟 2: 製備{2-[2-(4-氯-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-甲烷磺銑-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺

在反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銑-苯基]-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-醇(50 毫克)、POCl₃(0.5 公撮)及 N,N-二甲苯胺(15 微升)。此反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。根據將此反應化合物冷卻至室溫，形成白色沉澱物。此混合物剩下在週末於室溫中密封。在真空下濃縮後，殘留物以 Et₂O 清洗並過濾，以給予{2-[2-(4-氯-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-甲烷磺銑-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺作為白色固體。¹⁶C NMR(CDCl₃) 395.08 的正確質量預測發現為 396(MH⁺)。

步驟 3: 4-{1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銑-苯基]-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-哌啶-羧酸特-丁酯(化合物 A79)

在反應玻璃瓶中放置一攪拌棒、NaH(60%在油中, 110 毫克)、4-羥基-哌啶-1-羧酸特-丁酯(70 毫克)及 THF(3 公撮)。在 N₂ 下逾室溫中攪拌此混合物 15 分鐘。然後加入{2-[2-(4-氯-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-甲烷磺銑-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺。將此混合物在 80°C 中攪拌 30 分鐘。在冷卻至室溫下後，此反應以水壓住，且產物以 CH₂Cl₂ 抽取。此有機抽取物在真空下濃縮。此殘留物使用 20%MeOH/CH₂Cl₂ 以矽石管柱層析法精煉，洗淨得到 4-{1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銑-苯基]-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-哌啶-羧酸特-丁酯。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.88(m, 2H), 2.10(m, 2H), 2.20(s, 6H), 2.67(t, 2H), 3.10(s, 3H), 3.32(m, 2H), 3.87(m, 2H), 4.28(t, 2H), 5.59(m, 1H), 7.70(m, 3H), 8.25(s, 1H), 8.54(s, 1H)。¹⁶C NMR(CDCl₃) 560.248 的正確質量預測發現為 561.4(MH⁺)。

範例 9.127: 製備 4-((2-二甲氨基-乙基氨基甲醯)-[1-(4-甲氧磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基}-甲基)-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A98)

步驟 1: 製備 4-(2-二甲氨基-乙基氨基甲醯)-吡啶-1-羧酸特丁酯

以 1-特-丁氧基-異-嘓啶酸(5 克)、異丙氧甲酸酯(2.83 公撮)及 N,N-二甲基-1,2-乙二胺(2.63 公撮)準備 4-(2-二甲氨基-乙基氨基甲醯)-吡啶-1-羧酸特丁酯。C₁₅H₂₉N₃O₃ 299.22 的正確質量預測發現為 300.4(MH⁺)。

步驟 2: 製備 4-[(2-二甲氨基-乙基氨基)-甲基]-吡啶-1-羧酸特丁酯

將 4-[(2-二甲氨基-乙基氨基)-甲基]-吡啶-1-羧酸特丁酯以與範例 9.121 所述的相似方式製造。C₁₅H₃₁N₃O₂ 285.24 的正確質量預測發現為 286.4(MH⁺)。

步驟 3: 製備 4-((2-二甲氨基-乙基氨基甲醯)-[1-(4-甲氧磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基}-甲基)-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A98)

將化合物 A98 以與範例 9.121 所述的相似方式製造。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.72(m, 2H), 2.04(m, 4H), 2.66(m, 2H), 3.01(s, 6H), 3.10(s, 3H), 3.44(m, 2H), 3.68(m, 2H), 4.22(m, 2H), 8.05(s, 1H), 8.08(d, 2H), 8.47(s, 1H), 8.53(d, 2H), 12.0(s, 1H)。C₂₇H₃₉N₇O₄S 557.28 的正確質量預測發現為 558.4(MH⁺)。

範例 9.128: 製備 4-((2-二甲氨基-乙基)-[1-(2-氟-4-甲氧磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基]-氨基}-甲基)-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A99)

化合物 A99 以與範例 9.127 所述的相似方式製造。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.72(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.66(m, 2H), 3.01(s, 6H), 3.13(s, 3H), 3.46(m, 2H), 3.69(m, 2H), 4.22(m, 4H), 8.05(s, 1H), 7.88(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.94(m, 1H), 8.11(s,

1H), 8.44(s, 1H), 12.0(s, 1H)。C₂₇H₃₈FN₇O₄S 575.27 的正確質量預測發現為 576.4(MH⁺)。

範例 9.129: {4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(化合物 A189)

將 1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-4-哌啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(300 毫克, 0.7 莫耳)及三乙胺(58 微升)置放於 50 公撮的圓底燒瓶。DMF(6 公撮)加入, 以完全分解此固體材料。反應燒瓶浸入冰浴中。三氟甲氧基氯化苯(180 毫克, 0.8 莫耳)加入溶液中, 並將此混合物在 0°C 中於 N₂ 下攪拌 2 小時。在依 LCMS 表示完全轉變所有起始胺之後, 以水抑制停止此反應。然後此反應混合物在真空下濃縮此反應混合物, 並以準備的 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.98(m, 1H), 2.12(m, 2H), 2.27(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.51(m, 1H), 3.79(m, 2H), 4.21(m, 1H), 5.76(m, 1H), 7.31(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.95(m, 3H), 8.36(s, 1H), 8.65(s, 1H)。C₂₅H₂₁F₄N₅O₅S 579.12 的正確質量預測發現為 580.2(MH⁺)。

範例 9.130: 製備 4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸特丁酯(化合物 A44)

1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(147 毫克, 0.4 莫耳)、(4-氨基-環己基)-氨基甲酸特丁酯(0.44 mmole, 1.1 eq)及二異丙基乙胺(0.44 mmol, 1.1 eq)分解於 THF(3 公撮)中, 然後在室溫下攪拌整晚。在真空中除去 THF, 並將固體殘留物再次溶解於 30/70 的水與 CAN 給予黃色固體的混合物中。以水清洗此固體, 並於真空中乾燥, 提供化合物 A44, 此如乳脂狀的綠色固體(179 毫克, 82%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.43(s, 9H), 1.75(m, 2H), 1.98-1.97(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.95(sb, 2H), 4.12(q, 1H), 4.62(m, 1H), 7.80(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.94(s, 2H)。C₂₄H₂₆F₆N₆O₂ 544.2 的正確質量預測發現為 545.5(MH⁺)。

範例 9.131: 製備 4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-

基氧]-吡啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A46)

將 1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4-氯-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(73 毫克, 0.2 mmole)、4-羥基-吡啶-1-羧酸特-丁酯(0.3 mmole, 1.5 eq)及 NaH(1.2 mmole, 6 eq)溶解於 THF(3 公撮), 且然後在室溫下攪拌。在真空中除去 THF 溶劑, 且油性的固體殘留物再次溶解於水中, 並以醋酸乙酯(化合物 A46 提供的淡綠黃油(111 毫克, 90%))抽取。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48(s, 9H), 1.88-1.84(m, 2H), 2.09(m, 2H), 3.35-3.29(m, 2H), 3.87-3.80(m, 2H), 5.62-5.59(m, 1H), 7.81(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.96(s, 2H)。C₂₃H₂₃F₆N₅O₃ 531.17 的正確質量預測發現為 532.2(MH⁺)。

範例 9.132: 製備(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-基}-甲酮(化合物 A45)

化合物 A45 以與範例 9.1 所述的相似方式準備, 為乳脂黃色固體(75 毫克, 100%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.50(s, 9H), 1.87-1.85(m, 2H), 2.11-2.09(m, 2H), 2.88(s, 3H), 3.28-3.23(m, 2H), 3.36-3.31(m, 4H), 3.88(m, 2H), 5.62-5.59(m, 1H), 7.41(d, 2H), 8.18(d, 2H), 8.21(s, 1H), 8.62(s, 1H)。C₂₄H₃₁N₅O₅S 501.2 的正確質量預測發現為 502.3(MH⁺)。

範例 9.133 製備 4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A50)

化合物 A50 以與範例 9.1 所述的相似方式準備, 為黃色固體(86 毫克, 100%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.89-1.84(m, 2H), 2.09(m, 2H), 3.36-3.29(m, 2H), 3.85(m, 2H), 5.59(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 8.08(t, 2H), 8.21(s, 1H), 8.64(s, 1H)。C₂₁H₂₄FN₅O₃ 413.19 的正確質量預測發現為 414.4(MH⁺)。

範例 9.134: 製備{4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯(化合物 A53)

化合物 A53 以與範例 9.130 所述的相似方式製造，為白色固體(108 毫克，100%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47(s, 9H), 1.93-1.85(m, 4H), 2.00-1.97(m, 4H), 3.79(sb, 1H), 4.02(sb, NH), 4.85(sb, 1H), 7.14(t, 1H), 7.52(tt, 1H), 7.90(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.26(s, 1H), 11.5(s, NH)。C₂₂H₂₇FN₆O₂ 426.22 的正確質量預測發現為 427.4(MH⁺)。

範例 9.135: 製備 4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯(化合物 A52)

化合物 A52 以與範例 9.130 所述的相似方式準備，為白色固體(63 毫克，71%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47(s, 9H), 1.93-1.87(m, 4H), 2.01-1.98(m, 4H), 3.79(sb, 1H), 4.03(sb, 1H), 4.88(sb, 1H), 7.10(t, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.23(s, 1H), 11.5(s, 1H)。C₂₂H₂₆F₂N₆O₂ 444.2 的正確質量預測發現為 445.5(MH⁺)。

範例 9.136: 製備 4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特-丁酯(化合物 A51)

化合物 A51 以與範例 9.131 所述的相似方式準備，為白色固體(89 毫克，99%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.88-1.84(m, 2H), 2.09(m, 2H), 3.36-3.30(m, 2H), 3.86(m, 2H), 5.60-5.58(m, 1H), 7.10-7.05(m, 2H), 7.61(m, 1H), 8.26(s, 1H), 8.58(s, 1H)。C₂₁H₂₃F₂N₅O₃ 431.2 的正確質量預測發現為 432.2(MH⁺)。

範例 9.137: 製備 N-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺(化合物 A54)

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯(30 毫克，0.06 莫耳)溶解於二氧陸園(2 公撮)中的 4M HCl，且然後在 40°C 下攪拌整晚。結果溶液蒸發，以提供化合物 A54 此為白色固體(24 毫克，100%)。C₁₈H₂₂N₆O₂S 386.2 的正確質量預測發現

為 387.2(MH⁺)。

範例 9.138: 製備 {4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯(化合物 A60)

化合物 A60 以與範例 9.131 所述的相似方式準備，為白色固體(45 毫克, 46%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.21-1.12(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.72-1.67(m, 2H), 2.14(db, 2H), 2.25(db, 2H), 3.10(s, 3H), 3.46-3.42(m, 1H), 4.47(sb, 1H), 5.38-5.33(m, 1H), 8.10(d, 2H), 8.25(s, 1H), 8.610(d, 2H), 8.65(s, 1H)。C₂₃H₂₉N₅O₅S 487.2 的正確質量預測發現為 488.4(MH⁺)。

範例 9.139: 製備 N-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺(化合物 A61)

下面在範例 9.6 中為一般降低防禦方法，獲得化合物 A61，為黃色固體(11 毫克, 100%)。C₁₇H₁₈F₂N₆ 344.2 的正確質量預測發現為 345.2(MH⁺)。

範例 9.140: 製備 4[1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A86)

化合物 A86 以與範例 9.131 所述的相似方式準備，為白色固體(29 毫克, 45%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.89-1.84(m, 2H), 2.12-2.07(m, 2H), 3.36-3.29(m, 2H), 3.89-3.58(m, 2H), 5.60-5.58(m, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.60(s, 1H)。C₂₁H₂₃F₂N₅O₃ 431.18 的正確質量預測發現為 432.3(MH⁺)。

範例 9.141: 製備 4-[(1-[4-(2-甲硫鎂-乙基)-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基)-甲基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A92)

化合物 A92 以與範例 9.94 所述的相似方式準備，為黃色固體(33 毫克, 42%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.33-1.28(m, 2H), 1.47(s,

9H), 1.73(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.81(m, 2H), 2.90(s, 3H), 3.27-3.23(m, 2H), 3.50(sb, 3H), 3.79(m, 2H), 4.15(m, 2H), 7.41(d, 2H), 8.13-1.11(m, 3H), 8.50(sb, 1H)。C₂₆H₃₆N₆O₄S 528.2 的正確質量預測發現為 529.3(MH⁺)。

範例 9.142: 製備 4-([1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氧基)-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A93)

化合物 A93 以與範例 9.94 所述的相似方式準備，為黃色固體 (7 毫克, 10%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.30(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.72(m, 2H), 2.11-2.07(m, 1H), 2.71(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.81(m, 2H), 4.15(m, 2H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.36-7.27(m, 2H), 8.28(s, 1H), 8.51(s, 1H)。C₂₃H₂₈F₂N₆O₂ 458.2 的正確質量預測發現為 459.4(MH⁺)。

範例 9.143: 製備 4-[1-(2-甲基-4-丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A215)

將 4-{1-(4-碘-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-吡啶-1-羧酸異丙酯(78 毫克, 0.15 莫耳)、丙胺(0.75 莫耳, 5 eq)、脯氨酸(0.27 莫耳, 1.8 eq)、碘化銅(0.15 莫耳, 1 eq)以及碳酸鉀(0.15 莫耳, 1 eq)溶解於 DMSO(2 公撮)中，且然後在 100°C 於微波下攪拌 30 分鐘。原油透過 Prep-TLC(己烷: 醋酸乙酯=1: 1, R_f=0.7)精煉，以提供化合物 A215，為白色固體(36 毫克, 53%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.51(s, 1H), 8.20(s, 1H); 7.40-7.36(m, 1H); 7.30-7.21(m, 2H); 5.63-5.58(m, 1H); 4.95(sep, 1H); 3.89(m, 2H); 3.41-3.35(m, 2H); 3.23-3.19(m, 2H); 2.16-2.03(m, 4H); 1.89-1.86(m, 2H); 1.27(d, 6H); 1.04(t, 2H)。C₂₃H₂₈F₂N₆O₂ 458.2 的正確質量預測發現為 459.4(MH⁺)。C₂₄H₃₂N₆O₃ 452.2 的正確質量預測發現 LCMS(ESI) m/z 為 453.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.144: 製備 4-[1-(4-異丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A216)

化合物 A216 以與範例 9.143 所述的相似方式準備，為黃色油

(25 毫克, 38%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28(d, 6H), 1.42(d, 6H), 1.93-1.88(m, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 2.21(s, 3H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.69(sep, 1H), 3.93-3.89(m, 2H), 4.96(sep, 1H), 5.63(m, 1H), 7.50(s, 2H), 7.54(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.57(s, 1H)。C₂₄H₃₂N₆O₃ 452.2 的正確質量預測發現為 453.4(MH⁺)。

範例 9.145: 製備 4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A217)

化合物 A217 以與範例 9.143 所述的相似方式準備, 為黃色油 (47 毫克, 65%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28(d, 6H), 1.94-1.89(m, 2H), 2.15-2.09(m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.53-3.50(m, 4H), 3.94-3.88(m, 2H), 4.12-4.10(m, 4H), 4.96(sep, 1H), 5.64(m, 1H), 7.35(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.47(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.59(s, 1H)。C₂₅H₃₂N₆O₄ 480.3 的正確質量預測發現為 481.4(MH⁺)。

範例 9.146: 製備 4-{1-[4-(2-甲氧基-乙氨基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A218)

化合物 A218 以與範例 9.143 所述的相似方式準備, 為黃色油 (25 毫克, 36%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27(d, 6H), 1.90-1.86(m, 2H), 2.12-2.03(m, 2H), 2.12(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.45-3.35(m, 4H), 3.71-3.66(m, 2H), 3.90(m, 2H), 4.95(sep, 1H), 5.62-5.59(m, 1H), 7.10(sb, 2H), 7.33(d, 1H), 8.20(s, 1H)。C₂₄H₃₂N₆O₄ 468.3 的正確質量預測發現為 469.4(MH⁺)。

範例 9.147: 製備 4-(1-{4-[2-甲硫鎂-苯基]-甲基-氨基}-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A219)

化合物 A219 以與範例 9.143 所述的相似方式準備, 為白色黏性固體(6 毫克, 7.5%)。C₂₅H₃₄N₆O₅S 530.2 的正確質量預測發現為 531.5(MH⁺)。

範例 9.148: 製備(2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺(化合物 A212)

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶 HCl 鹽(0.3 克, 0.97 mmol)及(2-氟-6-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺(285 毫克, 0.97 mmol)溶解於 DMF(10 公撮)。此溶液以 K_2CO_3 (398 毫克, 2.91 mmol)在周圍溫度中處理。在 65°C 中攪拌 5 小時後, 將此反應倒入水(20 公撮)。此有機化合物以醋酸乙酯(30 公撮)抽取, 並以鹽水清洗。醋酸乙酯層在 $MgSO_4$ 上乾燥, 且在真空下濃縮。殘留物在 SiO_2 上精煉, 以供給化合物 A212(312 毫克, 65.2%)。 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.69(s, 1H), 8.17(dd, $J=8.4, 1.8, 1H$), 8.08(d, $J=4.2, 1H$), 8.01(dd, $J=8.4, 1.8, 1H$), 7.72(s, 1H), 5.65(m, 1H), 4.23~4.20(m, 2H), 3.50~3.46(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.13(s, 3H), 2.10~2.09(m, 2H), 1.77~1.72(m, 2H)。LCMS 527.5[M+1]。

範例 9.149: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(5-甲基-4-吡咯烷-1-基-嘧啶-2-基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A213)

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶 HCl 鹽(0.3 克, 0.97 mmol)及(2-氟-6-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺(285 毫克, 0.97 mmol)溶解於 DMF(10 公撮)中。此溶液在周圍溫度中以 K_2CO_3 (398 毫克, 2.91 mmol)處理。在 65°C 攪拌 5 小時後, 將此反應倒入水(20 公撮)。此有機化合物以醋酸乙酯(30 公撮)抽取, 並以鹽水清洗。醋酸乙酯層在 $MgSO_4$ 上乾燥, 且在真空下濃縮。殘留物在 SiO_2 上精煉, 以供給化合物 A213(312 毫克, 65.2%), 作為白色晶體。 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.68(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.17(dd, $J=8.4, 1.8, 1H$), 8.08(d, $J=4.2, 1H$), 8.01(dd, $J=8.4, 1.8, 1H$), 7.62(s, 1H), 5.68(m, 1H), 4.23~4.19(m, 2H), 3.62~3.58(m, 4H), 3.50~3.46(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.13(s, 3H), 2.10~2.09(m, 2H), 1.86~1.83(m, 4H), 1.77~1.72(m, 2H)。LCMS 563.4[M+1]。

範例 9.150: 製備夫喃-2-基-{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A14)

化合物 A14 以與範例 9.104 所述的相似方式準備，為略灰白固體(25 毫克, 59%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 2.25(m, 2H); 2.48(m, 2H); 3.35(s, 3H); 3.95(m, 2H); 4.42(m, 2H); 5.97(m, 1H); 6.75(m, 1H); 7.28(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.35(d, 2H); 8.52(s, 1H); 8.86(d, 2H); 8.93(s, 1H)。C₂₂H₂₁N₅O₅S 467.13 的正確質量預測發現為 468.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.151: 製備{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮(化合物 A15)

化合物 A15 以與範例 9.25 所述的相似方式準備，為略灰固體(22 毫克, 54%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.68(s, 1H); 8.63(d, 2H); 8.28(s, 1H); 8.11(d, 2H); 6.73(t, 1H); 6.38(m, 1H); 6.10(m, 1H); 5.71(m, 1H); 4.20(m, 2H); 3.81(s, 3H); 3.65(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.19(m, 2H); 1.96(m, 2H)。C₂₃H₂₄N₆O₄S 480.16 的正確質量預測發現為 481.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.152: 製備 2-{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙酮(化合物 A16)

化合物 A16 以與範例 9.21 所述的相似方式準備，為黃色固體(27 毫克, 45%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.12(d, 1H); 8.73(d, 1H); 8.72(s, 1H); 8.56(s, 1H); 8.50(d, 2H); 8.28(m, 1H); 8.08(d, 2H); 7.50(m, 1H); 5.38(m, 1H); 3.87(s, 2H); 3.21(s, 3H); 2.81(m, 2H); 2.46(m, 2H); 2.04(m, 2H); 1.76(m, 2H)。C₂₄H₂₄N₆O₄S 492.16 的正確質量預測發現為 493.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.153: 製備 2-{4-[1-(4-甲硫鎂-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-噻吩-2-基-乙酮(化合物 A22)

化合物 A22 以與範例 9.21 所述的相似方式準備，為略灰白固體(24 毫克, 32%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.75(s, 1H); 8.60(d, 1H); 8.49(d, 2H); 8.16(m, 1H); 8.09(d, 2H); 8.02(m, 1H); 7.32(m, 1H); 5.55(m, 1H); 5.05(m, 2H); 3.46(m, 4H); 3.20(s, 3H); 2.25(m, 4H)。C₂₃H₂₃N₅O₄S₂ 497.12 的正確質量預測發現為 498.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.154: 製備 1-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-3,3-二甲基-二丁酮(化合物 A25)

化合物 A25 以與範例 9.21 所述的相似方式準備，為略灰白固體(29 毫克, 55%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.69(s, 1H); 8.49(d, 1H); 8.40(d, 2H); 8.01(m, 2H); 5.48(m, 1H); 4.49(m, 2H); 3.40(m, 1H); 3.12(s, 3H); 2.98(m, 3H); 2.12(m, 4H); 1.03(s, 9H)。C₂₃H₂₉N₅O₄S 471.19 的正確質量預測發現為 472.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.155: 製備 { (4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧 }-嘧啶-1-基 }-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A18)

化合物 A18 以與範例 9.25 所述的相似方式準備，為一固體(39 毫克, 66%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.82(s, 1H); 8.67(s, 1H); 8.58(m, 2H); 8.51(m, 1H); 8.46(m, 1H); 8.17(m, 2H); 7.71(m, 1H); 5.71(m, 1H); 4.06(m, 1H); 3.62(m, 2H); 3.29(s, 3H); 2.36(s, 3H); 2.17(m, 2H); 1.89(m, 2H)。C₂₄H₂₄N₆O₄S 492.16 的正確質量預測發現為 493.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.156: 製備 {4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A19)

化合物 A19 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略灰白固體(35 毫克, 48%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.74(s, 1H); 8.58(s, 1H); 8.55(m, 1H); 8.49(m, 2H); 8.08(m, 2H); 7.87(m, 1H); 7.44(m, 1H); 5.63(m, 1H); 3.59(m, 2H); 3.38(m, 1H); 3.24(m, 1H); 3.21(s, 3H); 2.45(s,

3H); 2.16(m, 1H); 1.98(m, 1H); 1.84(m, 1H); 1.72(m, 1H)。 $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492.16 的正確質量預測發現為 493.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.157: 製備 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮(化合物 A20)

化合物 A20 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略灰白固體(40 毫克, 55%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.59(s, 1H); 8.43(s, 1H); 8.42(m, 1H); 8.34(m, 2H); 7.94(m, 2H); 7.75(m, 1H); 7.29(m, 1H); 5.49(m, 1H); 3.31(m, 4H); 3.06(s, 3H); 2.35(s, 3H); 1.93(m, 2H); 1.65(m, 2H)。 $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ 492.16 的正確質量預測發現為 493.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.158: {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮(化合物 A21)

化合物 A21 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略棕色固體(18 毫克, 24%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.46(s, 1H); 8.40(d, 2H); 8.06(s, 1H); 7.89(d, 2H); 6.11(s, 1H); 5.52(m, 1H); 3.98(m, 2H); 3.55(m, 2H); 2.89(s, 3H); 2.28(s, 3H); 1.97(m, 2H); 1.82(m, 2H)。 $C_{22}H_{22}N_6O_5S$ 482.14 的正確質量預測發現為 483.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.159: 製備 3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-胺基]-哌啶-羧酸特-丁酯(化合物 A80)

化合物 A80 以與範例 9.1 所述的相似方式獲得，為略黃固體(75 毫克, 58%)。 $C_{22}H_{27}FN_6O_4S$ 490.18 的正確質量預測發現為 491.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.160: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-羧酸特-丁酯(化合物 A74)

化合物 A74 以與範例 9.1 所述的相似方式獲得，為白色固體(30 毫克, 23%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.56(s, 1H); 8.26(s,

1H); 7.88(m, 3H); 5.54(m, 1H); 3.81(m, 2H); 3.27(m, 2H); 3.27(m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.03(m, 2H); 1.80(m, 2H); 1.43(s, 9H)。C₂₂H₂₆FN₅O₅S 491.16 的正確質量預測發現為 492.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.161: 製備 4-[6-二甲氨基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A89)

步驟 1: 製備 1-氯-N'-[4-氟基-2-(4-甲烷磺銑-苯基)-2H-吡啶啉-3-基]-N,N-二甲基-單甲脒

5-氟基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉-4-腓(1.2 克, 4.57 mmol)及 phosgeniminium chloride(0.900 克, 7.08 mmol)的溶液在乾燥的 1,2-二氯乙烷逆流 4 小時。在減壓下除去此溶劑，並以快閃層析法(30~50%醋酸乙酯/己烷)精煉，以產生 1-氯-N'-[4-氟基-2-(4-甲烷磺銑-苯基)-2H-吡啶啉-3-基]-N,N-二甲基-單甲脒(1.3 克, 80%)，為略黃固體。C₁₄H₁₄ClN₅O₂S 351.06 的正確質量預測發現為 352.20(MH⁺, 100%)。

步驟 2: 製備[4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-6-基]-二甲基-胺

乾燥氯化氫的流動在 1,2-二氯乙烷(20 公撮)中經過 1-氯-N'-[4-氟基-2-(4-甲烷磺銑-苯基)-2H-吡啶啉-3-基]-N,N-二甲基-單甲脒(0.600 克, 1.70 mmol)的溶液 1 小時。此溶液在室溫下攪拌 3 天。在減壓下除去此溶液，並以二氯甲烷未加工清洗數次。[4-氯-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-6-基]-二甲基-胺在二氯甲烷中再次結晶，並以過濾恢復，為略灰白固體(0.4 克, 67%)。C₁₄H₁₄ClN₅O₂S 351.06 的正確質量預測發現為 352.20(MH⁺, 100%)。

步驟 3: 製備 4-[6-二甲氨基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A89)

化合物 A89 以與範例 9.1 所述的相似方式製造，為白色固體(100 毫克, 90%)。¹H NMR(400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 8.37(d, 2H); 8.02(s, 1H); 7.88(d, 2H); 5.26(m, 1H); 3.49(m, 2H); 3.12(m, 5H); 3.05(s, 6H); 1.79(m, 2H); 1.50(m, 2H); 1.22(s, 9H)。C₂₄H₃₂N₆O₅S 516.22 的正確質

量預測發現為 517.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.162: 製備 4-({乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基)-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A87)

化合物 A87 藉由使用化合物 A88 以與範例 9.24 所述的相似方式製造，此獲得白色固體(32 毫克, 50%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.41(s, 1H); 8.13(s, 1H); 7.86(m, 2H); 7.79(m, 1H); 4.85(m, 1H); 4.41(s, 2H); 3.66(m, 4H); 3.05(s, 3H); 2.67(m, 2H); 2.08(d, 1H); 1.65(s, 2H); 1.39(m, 4H); 1.18(d, 6H)。C₂₄H₃₁FN₆O₄S 518.21 的正確質量預測發現為 519.5(MH⁺, 100%)。

範例 9.163: 製備 4-[1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A100)

步驟 1: 製備 1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇

1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇(0.520 克, 1.68 mmol)溶解於 DMSO(3 公撮)，並加入二甲胺(在 THF 中有 2M 溶液)(4 公撮, 150 mmol)。在 120°C 中將此混合物加熱 15 小時。在減壓下除去此溶劑，並將此原油以 HPLC 精煉，產生 1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇，為略灰白固體(0.500 克, 89%)。C₁₄H₁₅N₅O₃S 333.09 的正確質量預測發現為 334.4(MH⁺, 100%)。

步驟 2: 製備 4-[1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A100)

1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-醇(66 毫克, 0.200 mmol)、4-羥基-吡啶-1-羧酸特丁酯(61 毫克, 0.300 mmol)及三苯基磷化氫(52 毫克, 0.200 mmol)溶解於甲苯(5 公撮)中，且在 0°C 將此混合物攪拌 15 分鐘。然後加入二異丙基 azodicarboxylate(28 微升, 0.200 mmol)，且此反應在室溫下保持 16 小時。在減壓下除去此溶劑，且原油以 HPLC 精煉。獲得化合物 A100，為略黃固體。C₂₄H₃₂N₆O₅S

516.22 的正確質量預測發現為 517.3(MH⁺, 100%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.50(s, 1H); 8.22(s, 1H); 7.42(m, 3H); 5.52(m, 1H); 3.81(m, 2H); 3.26(m, 2H); 3.03(s, 3H); 2.47(s, 6H); 2.03(m, 2H); 1.80(m, 2H); 1.42(s, 9H)。

範例 9.164: 製備 4-{2-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-乙基}-哌嗪-1-羧基乙酯(化合物 A103)

化合物 A103 以與範例 9.1 所述的相似方式製造，為白色固體 (46 毫克, 49%)。¹H NMR(400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 8.78(s, 1H); 8.66(s, 1H); 8.50(m, 2H); 8.10(m, 2H); 4.90(s, 2H); 4.00(m, 4H); 3.49(m, 5H); 3.12(s, 3H); 3.02(m, 3H); 1.14(t, 3H)。C₂₁H₂₆N₆O₅S 474.17 的正確質量預測發現為 475.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.165: 製備 4-{2-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-丙基}-哌嗪-1-羧基乙酯(化合物 A104)

化合物 A104 以與範例 9.131 所述的相似方式獲得，為白色固體 (47 毫克, 48%)。¹H NMR(400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 8.66(s, 1H); 8.45(s, 1H); 8.37(m, 2H); 7.98(m, 2H); 5.73(m, 1H); 3.87(m, 4H); 3.37(m, 5H); 3.06(s, 3H); 3.02(m, 3H); 1.30(d, 3H); 1.14(t, 3H)。C₂₂H₂₈N₆O₅S 488.18 的正確質量預測發現為 489.30(MH⁺, 100%)。

範例 9.166: 製備(5-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A171)

化合物 A171 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為橘色固體 (15.5 毫克, 50.7%)。C₂₃H₂₁FN₆O₄S 496.13 的正確質量預測發現為 497.10(MH⁺, 100%)。

範例 9.167: 製備(2-氟-5-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮(化合物 A173)

化合物 A173 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略棕色固體(14.9 毫克, 46.2%)。C₂₃H₂₀ClFN₆O₄S 530.09 的正確質量預測發現為 531.10(MH⁺, 100%)。

範例 9.168: 製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮(化合物 A177)

化合物 A177 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略灰白固體(11.7 毫克, 37.6%)。C₂₄H₂₄N₆O₅S 508.15 的正確質量預測發現為 509.1(MH⁺, 100%)。

範例 9.169: 製備(2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A179)

化合物 A179 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為橘色固體(11.7 毫克, 37.6%)。C₂₃H₂₁FN₆O₄S 496.13 的正確質量預測發現為 497.10(MH⁺, 100%)。

範例 9.170: 製備(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A180)

化合物 A180 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略棕色固體(15.5 毫克, 50%)。C₂₃H₂₁FN₆O₄S 496.13 的正確質量預測發現為 497.10(MH⁺, 100%)。

範例 9.171: 製備(4-碘-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮(化合物 A167)

化合物 A167 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為略棕色固體(15.5 毫克, 50%)。C₂₃H₂₁IN₆O₄S 604.04 的正確質量預測發現為 605.1(MH⁺, 100%)。

範例 9.172: 製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基

氧]-嘧啶-1-基)-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮(化合物 A181)

化合物 A181 以與範例 9.25 所述的相似方式獲得，為白色固體(7.2 毫克, 23%)。C₂₃H₂₃N₅O₅S₂ 513.11 的正確質量預測發現為 514.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.173: 製備 4-(苄基-吡啶-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(化合物 A23)

將 1-苄基-吡啶-3-醇氫氯化鹽(0.59 mmol, 117 毫克)及氫化鈉溶解於二甲乙醯胺(2 公撮)，並在室溫中攪拌 30 分鐘。緩慢加入 4-氯-1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(0.49 mmol, 150 毫克)，並在室溫下將此混合物攪拌 20 分鐘。以水抑制此反應混合物，隨後以醋酸乙酯抽取。在真空中除去有機溶劑，並以快閃層析法精煉，以提供化合物 A23，此為白色固體(88 毫克, 41%)。¹H NMR(400 MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 8.90(s, 1H); 8.53(s, 1H); 8.16(d, 2H); 7.43(m, 5H); 6.19(m, 1H); 4.59(m, 2H); 4.42(d, 1H); 4.00(d, 1H); 3.65(d, 1H); 3.35(m, 1); 3.30(s, 3H)。

範例 9.174: 製備 3-[1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A47)**步驟 1: 製備 4-(苄基-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶**

4-(1-苄基-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(0.01 mmol, 46 毫克)溶解於醋酸乙酯(5 公撮)及甲醇(5 公撮)中。鈀催化劑(30 毫克, 65 wt%)加入此反應。此混合物在室溫及大氣壓中暴露於氫氣 60 分鐘。此混合物經過矽藻土，以除去鈀催化劑。除去真空中的有機溶劑，並以快閃層析法精煉，此提供 4-(苄基-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶，此為白色固體(11 毫克, 5%)。¹H NMR(400 MHz MeOH-d₄) δ (ppm): 8.45(m, 2H); 8.37(d, 2H); 8.05(d, 2H); 4.54(m, 1H); 4.35(dd, 2H); 3.69(m, 2H); 3.09(s, 3H)。LCMS(ESI), m/z 346.2(M+H⁺, 100%)。

步驟 2: 製備 3-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 A47)

化合物 A47 以與範例 9.24 所述的相似方式製造，為白色固體 (26 毫克, 55%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.66(s, 1H); 8.62(s, 2H); 8.31(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.65(m, 1H); 4.93(h, 1H); 4.48(m, 2H); 4.18(m, 2H); 3.11(s, 3H); 1.25(d, 6H)。LCMS(ESI), m/z 432.3(M+H⁺, 100%)。

範例 9.175: 製備{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(化合物 A197)

化合物 A197 以與範例 9.28 所述的相似方式製造，為白色固體 (221 毫克, 46%)。C₂₅H₂₂F₃N₅O₂S 579.56 的正確質量預測發現為 580.4(MH⁺)。

範例 9.176: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸丙酯(化合物 A49)

化合物 A49 以與範例 9.24 所述的相似方式製造，為白色固體 (36 毫克, 46%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.69(s, 1H); 8.62(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.10(d, 2H); 5.61(h, 1H); 4.22(t, 2H); 4.08(m, 2H); 3.40(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.11(m, 2H); 1.87(m, 2H); 1.64(s, 2H); 0.97(t, 3)。LCMS(ESI), m/z 460.3(M+H⁺, 100%)。

範例 9.177: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸環己酯(化合物 A63)

將 carbonyldiimidazole(0.28 mmol, 46 毫克)及環己醇(0.28 mmol, 34 微升)溶解於 DMF(2 公撮)，並在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，加入 1-(4-甲烷磺銦-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化鹽(0.16 mmol, 60 毫克)及三乙胺(0.84 mmol, 118 微升)，並在 60°C 下持續攪拌 24 小時。以水抑制此反應混合物，隨後以醋酸乙酯抽出。在真

空中除去有機溶劑，並以 HPLC 精煉，此提供化合物 A63，此為白色固體。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.62(h, 1H); 4.71(h, 1H); 3.91(m, 2H); 3.38(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.10(m, 2H); 1.87(m, 4H); 1.65(m, 6H); 1.28(m, 2H)。
LCMS(ESI), m/z 500.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.178: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯(化合物 A64)

化合物 A64 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(7 毫克, 9%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.62(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.13(h, 1H); 4.89(h, 1H); 3.92(m, 4H); 3.58(m, 2H); 3.40(m, 2H); 3.11(s, 3H); 2.12(m, 2H); 1.90(m, 4H); 1.71(m, 2H)。
LCMS(ESI), m/z 502.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.179: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸環戊酯(化合物 A65)

化合物 A65 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(13 毫克, 18%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.62(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.61(h, 1H); 5.14(m, 1H); 3.89(m, 2H); 3.36(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.10(m, 2H); 1.88(m, 4H); 1.74(m, 4H); 1.61(m, 2H)。
LCMS(ESI), m/z 486.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.180: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸四氫-呋喃-3-基酯(化合物 A67)

化合物 A67 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(12 毫克, 16%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.10(d, 2H); 5.63(h, 1H); 5.30(m, 1H); 3.91(m, 6H); 3.41(m, 2H); 3.11(s, 3H); 2.18(m, 4H); 1.95(m, 2H)。
LCMS(ESI), m/z 486.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.181: 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸四氫-夫喃-3-基酯(化合物 A66)

化合物 A66 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(11 毫克,15%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.63(h, 1H); 5.29(m, 1H); 3.90(m, 6H); 3.41(m, 2H); 3.11(s, 3H); 2.18(m, 4H); 1.97(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 488.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.182: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸四氫-噻喃-4-基酯(化合物 A68)

化合物 A68 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(4 毫克,5%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 5.63(h, 1H); 4.80(h, 1H); 4.22(m, 2H); 3.41(m, 2H); 3.11(s, 3H); 2.79(m, 2H); 2.64(m, 2H); 2.15(m, 4H); 1.91(m, 4H)。LCMS(ESI), m/z 518.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.183: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸環丁酯(化合物 A69)

化合物 A65 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(13 毫克,19%)。¹H -NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.6(d, 2H); 8.26(s, 1H); 8.10(d, 2H); 5.632(h, 1H); 4.97(p, 1H); 3.89(m, 2H); 3.40(m, 2H); 3.10(s, 3H); 2.36(m, 2H); 2.10(m, 4H); 1.88(m, 4H)。LCMS(ESI), m/z 472.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.184: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銦-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸吡啶-3-基甲基酯酸特-丁酯(化合物 A81)

化合物 A81 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(31 毫克,28%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.93(s, 1H); 8.81(d,

1H); 8.67(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.30(d, 1H); 8.26(s, 1H); 8.11(d, 2H); 7.84(m, 1H); 5.65(h, 1H); 5.33(s, 2H); 3.91(m, 2H); 3.50(m, 2H); 3.11(s, 3H); 2.15(m, 2H); 1.91(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 509.0(MH⁺, 100%)。

範例 9.185: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸 2-吡啶-3-基-乙酯(化合物 A82)

化合物 A82 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(35 毫克,30%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7.54(s broad, 1H); 7.44(m, 1H); 7.36(m, 3H); 7.24(d, 1H); 7.09(s, 1H); 6.85(d, 2H); 6.71(m, 1H); 4.37(h, 1H); 3.4(t, 2H); 2.52(m, 2H); 2.10(m, 2H); 1.97(t, 2H); 1.94(s, 3); 0.81(m, 2H); 0.56(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 523.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.186: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸 3-吡啶-3-基-丙酯(化合物 A83)

化合物 A83 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(28 毫克,24%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7.64(s broad, 1H); 7.38(m, 4H); 7.16(d, 1H); 7.10(s, 1H); 6.84(d, 2H); 6.66(m, 1H); 4.38(h, 1H); 2.89(t, 2H); 2.57(m, 2H); 2.12(m, 2H); 1.89(s, 3H); 1.68(t, 2H); 0.81(m, 4H); 0.59(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 537.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.187: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸 2-二甲氨基-乙酯(化合物 A84)

化合物 A84 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(16 毫克,15%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 7.37(m, 3H); 7.11(s, 1H); 6.83(d, 2H); 4.39(h, 1H); 2.95(t, 2H); 2.61(m, 2H); 2.03(m, 2H); 1.89(s, 3H); 1.37(t, 2H); 1.03(s, 6H); 0.86(m, 2H); 0.60(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 489.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.188: 製備 4-[[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-

甲基-氨基}-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A85)

化合物 A85 以與範例 9.130 所述的相似方式製造，為黃色固體(750 毫克,95%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.59(d, 2H); 8.51(s broad, 1H); 8.12(s, 1H); 8.08(d, 2H); 4.18(m, 2H); 3.59(s broad, 2H); 3.10(s, 3H); 2.73(m, 2H); 1.91(m, 1H); 1.79(m, 2); 1.70(s broad, 3H); 1.43(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 487.1(MH⁺, 100%)。

範例 9.189: 製備 1-(4-[[1-(4-甲氧磺銻-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基}-嘧啶-1-基)-3,3-二甲基-2-丁酮(化合物 A90)

化合物 A90 以與範例 9.21 所述的相似方式製造，為白色固體(14 毫克,12%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.58(d, 2H); 8.09(t, 3H); 3.59(s broad, 2H); 3.39(s, 2H); 3.09(s, 3H); 2.95(m, 2H); 2.05(m, 2H); 1.79(m, 3H); 1.66(m, 4H); 1.16(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 485.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.190: 製備 4-[[1-(4-甲氧磺銻-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氨基}-吡啶-1-羧酸環丁酯(化合物 A91)

化合物 A91 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(62 毫克,35%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.60(d, 2H); 8.57(s broad, 1H); 8.13(s, 1H); 8.07(d, 2H); 4.93(p, 1H); 4.22(m, 2H); 3.58(s broad, 2H); 3.10(s, 3H); 2.75(s broad, 2H); 2.34(m, 2H); 2.06(m, 2H); 1.93(m, 1H); 1.75(m, 7H)。LCMS(ESI), m/z 485.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.191: 製備 4-[1-(4-甲氧磺銻-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-吡啶-1-羧基特丁酯(化合物 A102)

將 4-氯-1-(4-甲氧磺銻-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(1.23 mmol, 250 毫克)、4-硫醇基-吡啶-1-羧基特丁酯(1.23 mmol, 268 毫克)及碳酸鉀(1.4 mmol, 203 毫克)溶解於 DMF(10 公撮)中，並在室溫下攪拌 60 分鐘。本身過程伴有薄層層析法及 LCMS。此反應化合物以水抑制，

隨後以醋酸乙酯抽取。在真空中除去有機溶劑，並以真空層析法精煉，以提供化合物 A102，此為白色固體(264 毫克, 66%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.83(s, 1H); 8.61(d, 2H); 8.24(s, 1H); 8.11(d, 2H); 4.42(h, 1H); 4.00(m, 2H); 3.20(m, 2H); 3.15(s, 3H); 2.19(m, 2H); 1.77(m, 2H); 1.46(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 490.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.192: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-亞磺酰基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A105)

化合物 A105(0.51 mmol, 250 毫克)溶解於 1,2-二氯乙烷(15 公撮)。加入 MCPBA(0.51 mmol, 88 毫克)。允許此混合物在室溫下整晚攪拌。此過程以薄層層析法及 LCMS 監視。以水(pH10)中的氯化銨溶液及水中的碳酸氫鈉溶液清洗此反應混合物。以二氯甲烷抽取此產物。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 精煉，以提供化合物 A105，此為白色固體(29 毫克, 12%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.12(s, 1H); 9.03(s, 1H); 8.66(d, 2H); 8.15(d, 2H); 4.22(m, 1H); 4.20(m, 2H); 3.43(m, 1H); 3.13(s, 3H); 2.74(m, 2H); 2.26(m, 1H); 2.00(m, 2H); 1.57(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 506.2(MH⁺, 100%)。

範例 9.193: 製備 4-[1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-磺酰基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 A106)

將化合物 A106(0.31 mmol, 150 毫克)溶解於 1,2-二氯乙烷(15 公撮)。加入過多 MCPBA(1.5 mmol, 268 毫克)。將此混合物逆流 1.0 小時。此過程以薄層層析法及 LCMS 監視。以水(pH10)中的氯化銨溶液及水中的碳酸氫鈉溶液清洗此反應混合物。以二氯甲烷抽取此產物。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 精煉，以提供化合物 A106，此為白色固體(46 毫克, 25%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.31(s, 1H); 8.86(s, 1H); 8.65(d, 2H); 8.17(d, 2H); 4.25(m, 3H); 3.90(m, 1H); 3.13(s, 3H); 2.80(m, 1H); 2.03(m, 2H); 1.86(m, 2H); 1.70(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 522.3, (MH⁺, 100%)。

範例 9.194: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸丁酯(化合物 A108)

步驟 1: 製備 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶

將化合物 A107(1.22 mmol, 620 毫克)溶解於二氯甲烷(15 公撮)中。在室溫下於二氧陸園(8 公撮)中加入 4M HCl 溶液。在 40°C 將此反應攪拌 30 分鐘。此反應過程以 LCMS 監視。有機溶劑在真空中蒸發，此提供 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)4-(哌啶-4-基磺胺基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶，此為白色固體(530 毫克, 98%)。LCMS(ESI), m/z 408.2, (MH⁺, 100%)。

步驟 2: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸丁酯(化合物 A108)

化合物 A108 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(43 毫克, 54%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.72(s, 1H); 8.23(s, 1H); 7.87(m, 3H); 4.36(h, 1H); 4.01(m, 4H); 3.16(m, 2H); 3.05(s, 3H); 2.12(m, 2H); 1.70(m, 2H); 1.58(m, 2H); 1.35(s, 2H); 0.88(t, 3H)。LCMS(ESI), m/z 508.4(MH⁺, 100%)。

範例 9.195: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸 2-甲氧基-乙酯(化合物 A109)

化合物 A109 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(4 毫克, 5%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.71(s, 1H); 8.24(s, 1H); 7.87(m, 3H); 4.37(m, 1H); 4.20(m, 2H); 3.99(m, 2H); 3.56(m, 2H); 3.33(s, 3H); 3.17(m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.12(m, 2H); 1.72(m, 2H)。LCMS(ESI), m/z 510.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.196: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-

基磺胺基]-吡啶-1-羧酸 3,3-二甲基丁酯(化合物 A110)

化合物 A110 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(22 毫克,24%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.71(s, 1H); 8.23(s, 1H); 7.87(m, 3H); 4.36(h, 1H); 4.10(t, 2H); 3.96(s broad, 2H); 3.15(m, 2H); 3.04(s, 3H); 2.12(m, 2H); 1.71(m, 2H); 1.51(t, 2H); 0.85(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 536.2(MH+, 100%)。

範例 9.197: 製備 4-[1-(2-氟-4-甲磺酰-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-吡啶-1-羧酸 4-甲基戊酯(化合物 A111)

化合物 A111 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體。LCMS(ESI), m/z 536.2(MH+, 100%)。

範例 9.198: 製備{4-[1-(4-甲磺酰-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(5-嗎啉-4-基甲基-夫喃-2-基)-甲酮(化合物 A116)

將 5-1,4-氧氮陸園-4-基甲基-夫喃-2-羧酸(0.12 mmol, 25 毫克)及氯甲酸異丙酯(0.12 mmol, 17 微升)及三乙胺(0.12 mmol, 17 微升)溶解於 DMSO(2 公撮)中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。然後，加入 1-(4-甲磺酰-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶(0.12 mmol, 50 毫克)及過多三乙胺。在 120°C 將此混合物於微波加熱 5 分鐘。此反應過程以薄層層析法及 LCMS 監視。由 HPLC 精煉提供化合物 A116，此為白色固體。LCMS(ESI), m/z 567.3(MH+, 100%)。

範例 9.199: 製備 4-[1-(4-甲磺酰-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯(化合物 A121)

化合物 A121 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(29 毫克,27%)。LCMS(ESI), m/z 515.3(MH+, 100%)。

範例 9.200: 製備 4-[1-(4-甲磺酰-苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸 2-嗎啉-4-基-乙酯(化合物 A122)

化合物 A122 以與範例 9.177 所述的相似方式製造，為白色固體(20 毫克,20%)。LCMS(ESI), m/z 531.3(MH⁺, 100%)。

範例 9.201: 製備 4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸乙酯(化合物 A123)

將 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶氫氯化鹽(0.17 mmol, 70 毫克)、氯甲酸乙酯(0.25 mmol, 25 微升)及三乙胺(0.51 mmol, 72 微升)溶解於 DMF(2 公撮)中，並在室溫下攪拌 60 分鐘。此反應過程以 TLC 及 LCMS 監視。此反應混合物以水抑制。此產物以醋酸乙酯抽取。在真空中除去有機溶劑，並以 HPLC 精煉，此提供化合物 A123，此為白色固體(14 毫克, 15%)。C₂₀H₂₃N₅O₅S 445.49 的正確質量預測發現為 446.10(MH⁺)。

範例 9.202: 製備乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基)-胺(化合物 A126)

在微波照射下於 165°C 將 DMF(1.0 公撮)中的乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-4-基甲基-胺氫氯化鹽(30 毫克, 0.064 mmol)、2-溴吡啶(0.62 微升, 0.64 mmol)及三乙胺(26 微升, 0.19 mmol)的混合物加熱 30 分鐘。未加工的混合物以 HPLC 精煉，以提供化合物 A126，為白色固體(5 毫克, 15%)。C₂₅H₂₈FN₇O₂S 509.2 的正確質量預測發現為 510.5(MH⁺)。

範例 9.203: 製備乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基)-胺(化合物 A127)

在微波照射下於 165°C 將 DMF(1.0 公撮)中的乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-嘧啶-4-基甲基-胺氫氯化鹽(30 毫克, 0.064 mmol)、2-溴-5-三氟甲基吡啶(188 毫克, 0.83 mmol)及三乙胺(27 微升, 0.19 mmol)的混合物加熱 20 分鐘。未加工的混合物以

HPLC 精煉，以提供化合物 A127，為白色固體(19 毫克, 51%)。
 $C_{26}H_{27}F_4N_7O_2S$ 557.19 的正確質量預測發現為 578.3(MH⁺)。

範例 9.204: 製備[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2`]-二嘧啶基-4-基)-胺(化合物 A128)

在微波照射下於 165°C 將 DMF(1.0 公撮)中的[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺(100 毫克, 0.24 mmol)、2-溴-4-三氟甲基吡啶(166 毫克, 0.73 mmol)及碳酸鉀(102 毫克, 0.73 mmol)的混合物加熱 20 分鐘。未加工的混合物以 HPLC 精煉，以提供化合物 A128，為白色固體(41 毫克, 32%)。 $C_{23}H_{22}F_3N_7O_2S$ 517.15 的正確質量預測發現為 518.2(MH⁺)。

範例 9.205: 製備[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺(化合物 A133)

將 THF(20 公撮)中的 1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯烷-3-基胺(354 毫克, 1.68 mmol)、4-氟-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(500 毫克, 1.53 mmol)及碳酸鉀(3.18 克, 23 mmol)逆流 2 小時。將水加入此反應混合物，並將此產物以醋酸乙酯抽取。此醋酸乙酯層在 MgSO₄ 上乾燥。在真空中濃縮此有機層，以供給化合物 A133，此為白色固體(700 毫克, 91%)。 $C_{22}H_{25}FN_8O_3S$ 500.18 的正確質量預測發現為 501.1(MH⁺)。

範例 9.206: 製備[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺(化合物 A134)

化合物 A134 以與範例 9.205 所述的相似方式製造，為白色固體(712 毫克, 93%)。 $C_{22}H_{25}FN_8O_3S$ 500.18 的正確質量預測發現為 501.1(MH⁺)。

範例 9.207: 製備 3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-

基氧]-吡咯烷-羧酸特丁酯(化合物 A140)

將在 THF(10 公撮)的 3-羥基-吡咯烷-1-羧酸特丁酯(431 毫克, 2.3 mmol)及氫化鈉(92 毫克, 3.82 mmol)於室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入 4-氯-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶(500 毫克, 1.53 mmol), 並在室溫下整晚攪拌。此反應混合物以水抑制, 此產物以醋酸乙酯抽取。此醋酸乙酯層在 $MgSO_4$ 上乾燥, 此在真空中濃縮, 並以快閃層析法精煉, 以供給化合物 A140, 為白色固體(495 毫克, 45%)。 $C_{21}H_{24}FN_5O_5S$ 477.15 的正確質量預測發現為 478.2(MH⁺)。

範例 9.208: 製備 3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-羧酸特丁酯(化合物 A141)

化合物 A141 以與範例 9.205 所述的相似方式製造, 為白色固體(723 毫克, 49%)。 $C_{21}H_{26}N_6O_4S$ 458.17 的正確質量預測發現為 459.2(MH⁺)。

範例 9.209: 製備 3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-1-羧酸異丙酯(化合物 A142)

將 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯烷-3-基-胺(20 毫克, 0.048 mmol)、氯甲酸異丙酯(7.2 微升, 0.52 mmol)及三乙胺(20 微升, 0.144 mmol)在室溫下攪拌 2 小時。此反應以 HPLC 精煉, 以供給化合物 A142, 此為白色固體(9 毫克, 41%)。 $C_{20}H_{23}FN_6O_4S$ 462.15 的正確質量預測發現為 463.3(MH⁺)。

範例: 製備 3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡咯烷-1-羧酸特丁酯(化合物 A156)

化合物 A156 以與範例 9.207 所述的相似方式製造, 為白色固體(758 毫克, 68%)。 $C_{21}H_{25}N_5O_5S$ 459.16 的正確質量預測發現為 460.2(MH⁺)。

範例 9.211: 製備{4-[1-(4-甲烷磺銦-苄基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘓啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-1-基)-甲酮(化合物 A185)

化合物 A185 以與範例 9.25 所述的相似方式製造，為白色固體(5 毫克, 9%)。C₂₇H₂₄N₆O₄S₂ 560.13 的正確質量預測發現為 561.4(MH⁺)。

範例 10

範例 10.1: 4-[9-(6-甲烷磺銦-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-哌啶-1-羧酸異丁酯(化合物 B1)

加入氯甲酸酯的一般方法

將化合物 B2(視範例 10.2(75 毫克, 0.17 mmol)及 TEA(0.34 mmol, 2 equiv.)溶解於無水 DMF(3 公撮)中，並將氯甲酸異丁酯加入此溶液，然後在室溫下攪拌 30 分鐘。未加工產物經由 HPLC 精煉，此提供化合物 B1，為白色固體(46 毫克, 57%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.23(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.32(s, 1H), 5.65(m, 1H), 3.98-3.95(m, 2H), 3.90(d, 2H), 3.43-3.37(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.13(m, 2H), 2.00-1.93(m, 3H), 0.955(d, 6H)。C₂₁H₂₆N₆O₅S 的正確質量推測為 474.17，LCMS(ESI) m/z 475.4(M+H⁺, 100%)。

範例 10.2: 製備 9-(6-甲烷磺銦-吡啶-3-基)-6-哌啶-4-基氧)-9H-嘌呤(化合物 B2)

使用如範例 9.6 所述的相似程序準備給予化合物 B2，此為褐色固體(171 毫克, 95%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.41(s, 1H); 9.07(s, 1H); 8.79(d, 1H); 8.70(s, 1H); 8.34(d, 1H); 5.64(m, 1H); 3.36(s, 3H); 3.32(m, 2H); 3.23(m, 2H); 2.26(m, 2H); 2.08(m, 2H)。C₁₆H₁₈N₆O₃S 的正確質量推測為 374.12，觀察 LCMS(ESI) m/z 375.2(M+H⁺, 100%)。

範例 10.3: 製備{4-[9-(6-甲烷磺銦-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-哌啶-1-基}-吡啶-3-基-甲酮(化合物 B3)

使用如範例 9.7 所述的相似程序準備化合物 B3 並分離，此為

淡黃色固體(47 毫克,58%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 9.23(s, 1H); 8.70(m, 2H); 8.62(s, 1H); 8.55(d, 1H); 8.54(d, 1H); 7.80(m, 1H); 5.76(m, 1H); 4.18(bs, 1H); 3.79(m, 2H); 3.47(m, 1H); 3.31(s, 3H); 2.25(m, 1H); 2.12(m, 1H); 2.009h0。LCMS: C₂₂H₂₁N₇O₄S 479.14 的正確質量預測發現為 480.3(MH⁺, 100%)。

範例 10.4: 製備 4-[9-(4-甲烷磺銦-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 B4)

步驟 1: 製備 4-[5-氨基-6-(4-甲烷磺銦-氨基苯)-嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯

將 4-[6-(4-甲烷磺銦-氨基苯)-5-硝酸-嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(647 毫克, 1.3 mmol)在氮氣下溶解於醋酸乙酯，且然後加入 10%的 Pd/C。此混合物在室溫下攪拌 4 小時，以供給 4-[5-氨基-6-(4-甲烷磺銦-氨基苯)-嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯，此為褐色固體(535 毫克, 89%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.77-1.67(m, 4H), 1.48(s, 9H), 3.04(s, 3H), 3.31-3.24(m, 2H), 3.82(m, 2H), 5.32(m, 1H), 6.96(s, NH), 7.53(t, NH), 7.70(t, 1H), 7.71(d, 2H), 8.16(s, 1H)。C₂₁H₂₉N₅O₅S 463.19 的正確質量預測發現為 464.3(MH⁺)。

步驟 2: 製備 4-[9-(4-甲烷磺銦-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 B4)

將 4-[5-氨基-6-(4-甲烷磺銦-氨基苯)-嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(300 毫克, 0.6 mmol)溶解於甲酸三乙酯(4 公撮)及醋酸酐(4 公撮)的混合物，且然後在 140°C 中逆流 15 小時。將未加工產物以未飽和碳酸氫鈉抑制，並以醋酸乙酯抽取，然後在真空中乾燥。固體沉澱於乙腈/水中，並提供化合物 B4，此為桃紅色固體(205 毫克, 67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48(s, 9H), 1.95-1.91(m, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 3.12(s, 3H), 3.34-3.27(m, 2H), 3.94-3.91(m, 2H), 5.61(m, 1H), 8.06(d, 2H), 8.19(d, 2H), 8.29(s, 1H), 8.61(s, 1H)。C₂₂H₂₇N₅O₅S 473.17 的正確質量預測發現為 474.3(MH⁺)。

範例 10.5: 製備 4-[9-(6-甲烷磺銦-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 B5)

化合物 B5 以與範例 10.4 所述的相似方式準備，除了使用 4-[5-氨基-6-(6-甲烷磺銦-吡啶-3-胺基)-嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯，此獲得桃紅色固體(502 毫克, 81%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49(s, 9H), 1.95-1.91(m, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.35-3.25(m, 2H), 3.94-3.90(m, 2H), 5.61(m, 1H), 8.32(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.61(s, 1H), 9.22(s, 1H)。C₂₁H₂₆N₆O₅S 474.17 的正確質量預測發現為 475.3(MH⁺)。

範例 10.6: 製備 4-[9-(2-氟-4-甲烷磺銦-苯基)-9H-嘌呤-6-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 B6)

使用如範例 10.4 所述的相似程序準備給予化合物 B6，此為黃色固體(75 毫克, 25%)。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ (ppm): 8.59(s, 1H); 8.26(s, 1H); 8.19(d, 2H); 8.15(t, 1H); 7.98(d, 1H); 5.62(m, 1H); 3.93-3.81(m, 2H); 3.35-3.27(m, 2H); 3.14(s, 3H); 2.10(m, 2H); 1.97-1.92(m, 2H); 1.49(s, 9H)。LCMS: 預測 C₂₂H₂₆FN₅O₅S 491.16 為 491.16，觀察為 492.3(M+H⁺, 100%)。

範例 11

範例 11.1: 製備 7-氯-3-(4-甲烷磺銦-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯伍圓 [4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 C1)

步驟 1: 製備 7-氯-3-(4-甲烷磺銦-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯伍圓 [4,5-d]嘧啶

將二氯甲烷(8 公撮)及 50%水溶性醋酸(6 公撮)中的(6-氯-5-硝酸-嘧啶-4-基)-(4-甲烷磺銦-苯基)-胺溶液在室溫下加入水滴(1 公撮)中的亞硝酸鈉(64.6 毫克, 0.937 mmol)。在全部加入後，此反應物在室溫下額外攪拌 15 分鐘。然後將此有機層分離，以水清洗，並在無水硫酸鎂上

乾燥。在高真空下，過濾隨後除去揮發，此供給理想產物，為黃色固體(205 毫克, 77.8%)。

步驟 2: 製備 7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯伍圓[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 C1)

藉與範例 9.1 所述程序使用 7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯伍圓[4,5-d]嘧啶及 4-羥基-吡啶-1-羧酸特丁酯獲得黃色固體(101.1 毫克, 66%)的化合物 C1。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.92(s, 1H); 8.52(d, 2H); 8.24(d, 2H); 5.68(m, 1H); 3.78(m, 2H); 3.31(s, 3H); 3.26(m, 2H); 2.12(m, 2H); 1.76(m, 2H); 1.42(s, 9H)。LCMS(ESI)預測 C₂₁H₂₆N₆O₅S 觀察為 475.3(M+H⁺, 100%)。

範例 12

範例 12.1: 製備 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 D1)

步驟 1: 製備 4-甲烷磺銑-苯甲酸-苯酯

將 CH₂Cl₂(150 公撮)中的 4-甲烷磺銑-苯甲酸(20 克, 99.9 mmol)溶液加入草酸醯氯(oxalyl chloride)(13.1 公撮, 149.9 mmol)。將此反應混合物冷卻至 0°C，並以 DMF(2 公撮)處理。將此反應溫至室溫，並維持 10 小時。此反應在真空下濃縮，並以 CH₂Cl₂ 溶解(200 公撮)。此反應以碳酸(10.5 公撮, 120 mmol)處理，隨後在 0°C 以 Et₃N(16.7 公撮, 120 mmol)處理。將此反應溫至室溫，並攪拌 7 小時。此反應以 CH₂Cl₂ 抽取，並在真空下濃縮。此理想化合物(4-甲烷磺銑-苯甲酸-苯酯)藉甲醇(200 公撮)的再結晶獲得，此為白色晶體，產量為 78%(21.5 克)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(d, J=7.1, 2H), 8.39(d, J=7.1, 2H), 7.55~7.51(m, 2H), 7.37~7.35(m, 3H), 3.35(s, 3H)。LCMS 277.0[M+H]。

步驟 2: 製備 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-2-硝酸-乙酮

在 DMSO(150 公撮)的特丁醚鉀(24.3 克, 217.1 mmol)在 0°C 加入 CH₃NO₂(11.7 公撮, 217.1 mmol)。在攪拌 1 小時後，在 0°C，在一部分加入 4-甲烷磺銑-苯甲酸-苯酯(20.0 克, 72.4 mmol)。將此反應溫至室

溫，並攪拌 5 小時。將此反應倒入冰水(200 公撮)，隨後加入尿素(2.17 克, 36.2 mmol)。此反應在 0°C 下以 5.0M HCl 酸化至 pH≈5。將此反應加入水(1 公升)，並攪拌 1 小時。過濾淡黃固體，並在真空下乾燥，以供給理想化合物(13.2 克, 75.2%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(m, 4H), 6.63(s, 2H), 3.35(s, 3H)。LCMS 244.5[M+H]。

步驟 3: 製備 1-(4-甲氧基-苄基)-2-硝酸-乙酮脞

將乙醇(100 公撮)中的 1-(4-甲氧基-苄基)-2-硝酸-乙酮脞(12.5 克, 51.4 mmol)溶液在室溫下加入 NH₂OH · HCl(3.57 克, 51.4 mmol)及醋酸(33 公撮)。將此反應逆流 3 小時，並冷卻至室溫。此反應在真空下濃縮，並以醋酸乙酯(200 公撮)抽取。將此反應濃縮，以供給未加工的化合物，此自石油醚/己烷(1/3)再結晶，為白色晶體(10.3 克, 83.4%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81(s, 1H), 8.03(m, 4H), 5.93(s, 2H), 3.28(s, 3H)。LCMS 259.2[M+H]。

步驟 4: 製備 3-(4-甲氧基-苄基)-4-硝酸-異噁唑-5-羧酸乙酯

在醚(100 公撮)及 THF(50 公撮)中的 1-(4-甲氧基-苄基)-2-硝酸-乙酮脞(10.0 克, 38.7 mmol)在周圍溫度下加入 ethyl chloro ethyloxalate(4.29 公撮, 38.7 mmol)。此反應攪拌 16 小時，並在真空下濃縮。此殘留物以醚(100 公撮)清洗。此化合物可溶解於 THF(50 公撮)及醚(100 公撮)中，並在 THF(10 公撮)中以 Et₃N(~15 公撮)的溶液處理。此反應完成藉由 TLC 測定。此反應倒入 H₂O(200 公撮)。有機層在 MgSO₄ 上方乾燥，並濃縮成未加工的理想化合物，為一固體。此化合物在醋酸乙酯/己烷(50 公撮/150 公撮)中再結晶，以供給理想的化合物(6.2 克, 47%)，此為微黃晶體。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.40(d, J=7.1, 2H), 8.21(d, J=7.1, 2H), 3.35(s, 3H), 2.63(q, 2H), 1.05(t, 3H)。

步驟 5: 製備 4-氨基-3-(4-甲氧基-苄基)-異噁唑-5-羧酸乙酯

3-(4-甲氧基-苄基)-4-硝酸-異噁唑-5-羧酸乙酯(6.2 克)懸浮於 NH₄Cl(100 公撮)中，並在室溫下以 Zn(10.0 克)處理。此反應攪拌 3

小時，並加入醋酸乙酯(100 公撮)。在攪拌 1 小時後，將鋅濾除。利用醋酸乙酯，並以 H₂O 清洗，在 MgSO₄ 上方乾燥，並在真空下乾燥，以供給未加工產物(4.3 克, 77%)。此產物在醋酸乙酯(1/3)中結晶，以供給理想化合物。LCMS 311.1[M+H]。

步驟 6: 製備 4-氨基-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-5-羧酸鹽胺

將甲醇(50 公撮)及 THF(50 公撮)中的 4-氨基-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-5-羧酸乙酯(4.0 克, 12.9 mmol)在室溫下加入 NH₄OH 溶液(100 公撮)。此反應攪拌 24 小時。將此沉澱物過濾，並以 H₂O(100 公撮)清洗。此化合物在真空中乾燥，以供給未加工產物，此使用於下一個步驟，此無須再次精煉。LCMS 282.1 [M+H]。

步驟 7: 製備 3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-[4,5-d]嘧啶-7-醇

將 CH(OEt)₃(30 公撮)中的 4-氨基-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-5-羧酸鹽胺(2.5 克, 8.9 mmol)在室溫下加入醋酸酐(10 公撮)。將此反應加熱，以逆流 5 小時，並冷卻至室溫。將此反應在真空下濃縮，並倒入 H₂O(50 公撮)中。此有機材料以醋酸乙酯(50 公撮)抽取，並在 MgSO₄ 上方乾燥，並在真空下濃縮。此未加工產物使用於下一個步驟，此無須再次精煉。LCMS 292.0[M+H]。

步驟 8: 製備 7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-[4,5-d]嘧啶

將 3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑-[4,5-d]嘧啶-7-醇(0.5 克, 1.7 mmol)懸浮於 POCl₃(10 公撮)中，並逆流 12 小時。將此反應小心倒入冰，並沉澱過濾。此固體溶解於醋酸乙酯(15 公撮)，並在 SiO₂ 下以在乙烷中為 30%的醋酸乙酯精煉，以供給理想化合物(0.42 克, 80.1%)。

步驟 9: 製備 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 D1)

將 4-羥基-氮己環-1-羧酸特丁酯(0.1 克, 0.49 mmol)溶解於無水 THF(5 公撮)，並在周遭溫度下以 NaH·60%油分散(20 毫克, 0.49 mmol)處理。在攪拌 10 分鐘後，加入 7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶(0.15 克, 0.49 mmol)。將此反應攪拌 3 小時，並在真空下濃縮。此

殘留物使用醋酸乙酯及乙烷(1/1)藉由管柱層析法精練，以供給 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯(0.14 克, 61%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(s, 1H), 8.42(d, J=7.1, 2H), 8.34(d, J=7.1, 2H), 4.11~3.83(m, 4H), 3.52(m, 1H), 3.26(s, 3H), 1.41~1.22(m, 4H)。LCMS 475.3[M+H]。

範例 12.2: 製備 4-({乙基-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基]-氨基}-甲基)-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 D2)

將 4-乙基氨基-吡啶-1-羧酸特丁酯(0.12 克, 0.49 mmol)溶解於無水 THF(5 公撮)中，並以 NaH、60%油分散(20 毫克, 0.49 mmol)在周圍溫度下處理。攪拌 10 分鐘後，加入 7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶(0.15 克, 0.49 mmol)。將此反應攪拌 3 小時，並在真空下濃縮。此殘留物加具有醋酸乙酯及己烷(1/1)的 SiO₂，以供給化合物 B2(0.82 克, 61%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49(s, 1H), 8.41(d, J=7.1, 2H), 8.34(d, J=7.1, 2H), 4.10~3.74(m, 7H), 3.52(m, 1H), 3.25(t, 3H), 1.41~1.22(m, 4H)。LCMS 516.3[M+H]。

範例 12.3: 製備 4-[3-(4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基磺胺基]-吡啶-1-羧酸特丁酯(化合物 D3)

7-氯-3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶(0.19 mmol, 60 毫克)、4-硫醇基-氮己環-1-羧酸特丁酯(0.25 mmol, 54 毫克)及碳酸鉀(0.28 mmol, 35 毫克)溶解於 DMF(10 公撮)中，並在室溫下攪拌 90 分鐘。此過程由薄層層析法及 LCMS 監視。此反應以水處理，並將理想化合物以醋酸乙酯抽出。此有機層在真空中蒸發。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03(s, 1H); 8.71(d, 2H); 8.15(d, 2H); 4.44(h, 1H); 4.02(m, 2H); 3.22(m, 2H); 3.13(s, 3H); 2.19(m, 2H); 1.82(m, 2H); 1.47(s, 9H)。LCMS(ESI), m/z 491.1(MH⁺), 100%)。

範例 12.4: 製備 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-吡

啞-1-羧酸特丁酯(化合物 D4)

將 4-[3-(4-甲氧基-苄基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-啞啞-1-羧酸特丁酯(1.2 克, 2.53 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (5 公撮)中，並冷卻至 0°C 。此反應在二氧陸園(2.0 公撮)中於室溫處理。此反應在真空下濃縮，並在甲醇(10 公撮)中結晶。將此沉澱物過濾並乾燥，以供給胺的 HCl 鹽。此鹽在 CH_2Cl_2 (20 公撮)。此鹽在 CH_2Cl_2 (20 公撮)中攪拌，並以 Et_3N 及氯甲酸異丙酯在 0°C 下處理。在攪拌 5 小時後，將此有機化合物以 CH_2Cl_2 抽出(30 公撮)，並以鹽水清洗。將醋酸乙酯在 MgSO_4 上乾燥，並在真空下濃縮。將此殘留物在 SiO_2 上精煉，以供給化合物 D4(970 毫克, 83.4%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50(s, 1H), 8.41(d, $J=7.0$, 2H), 8.35(d, $J=7.0$, 2H), 4.11~3.83(m, 4H), 3.52(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.25(d, 6H), 1.41~1.22(m, 4H)。LCMS 461.6[M+H]。

範例 13.1: 製備 4-[8-(4-溴-2-氟-苄基)-奎林-4-基氧]-啞啞-1-羧酸異丙酯(化合物 F5)**步驟 1: 製備 2-[(2-碘-氨基苯)-甲烯-丙二酸二乙酯]**

將 2-碘苯胺(50 克, 228.3 mmol)及 2-乙氧基甲烯-丙二酸二乙酯(50 公撮, 251.1 mmol)混合，並在 110°C 下將此溶液攪拌 3 小時。將此原油溶解於二氯甲烷，並以矽石塞精煉。此產物以醋酸乙酯/己烷(10-50%)析出，並在減壓下除去溶劑，以供給 2-[(2-碘-氨基苯)-甲烯-丙二酸二乙酯，此為灰白色粉末(81.4 克, 91.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.49(t, 3H), 1.54(t, 3H), 4.40(q, 2H), 4.52(1, 2H), 7.01-7.05(m, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 8.59(d, 1H)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_4$ 389.01 的正確質量預測發現為 390.1(MH^+)。

步驟 2: 製備 8-碘-4-氧-1,4-二氫-奎林-3-羧酸乙酯

在 2 頸圓底燒瓶(250 公撮)中，放入苯醚(60 公撮)，以在加熱板上逆流。當開始沸騰時，加入甲苯磺酸(0.140 克)。將 2-[(2-碘-氨基苯)-甲烯-丙二酸二乙酯溶解於苯醚(20 公撮)，並將此混合物倒入煮沸的溶劑中。將此混合物逆流 3 小時。將此原油轉移至 bequer，並冷卻至室溫。

加入己烷(600 公撮)，並觀察沉澱物。將此沉澱物攪拌 5 分鐘，隨後過濾此固體，並完全以己烷清洗，以供給 8-碘-4-氧-1,4-二氫-奎林-3-羧酸乙酯，此為略灰固體(2 克, 46%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.43(t, 3H), 4.39(q, 2H), 7.36(t, 1H), 8.32(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.63(s, 1H), 11.4(s, 1H)。C₁₂H₁₀INO₃ 342.97 的正確質量預測發現為 343.9(MH⁺)。

步驟 3: 製備 8-碘-4-氧-1,4-二氫-奎林-3-羧酸

8-碘-4-氧-1,4-二氫-奎林-3-羧酸乙酯(2 克, 5.83 mmol)懸浮於在水(20 公撮)中為 10%NaOH。此混合物在逆流下攪拌 1 小時。將原油冷卻至室溫，並以濃縮的 HCl 酸化。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.04(t, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 8.71(s, 1H)。C₁₀H₆INO₃ 314.94 的正確質量預測發現為 316(MH⁺)。

步驟 3: 製備 8-碘-1H-奎林-4-酮

將 8-碘-4-氧-1,4-二氫-奎林-3-羧酸(15.69 克, 49.8 mmol)懸浮於苯醚(40 公撮)中，並將此混合物加熱至沸騰。30 分鐘後，以 LCMS 結束反應。將原油轉移至 bequer，並冷卻至 bequer，並冷卻至室溫。加入己烷(500 公撮)，並將此混合物攪拌 10 分鐘。將此固體以過濾恢復，完全以己烷清洗，並以 HPLC 精煉，以供給 8-碘-1H-奎林-4-酮，此為略棕色固體(4.4 克, 23%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 6.14(d, 1H), 7.09(t, 1H), 7.88(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.16(dd, 1H)。C₉H₆INO 270.95 的正確質量預測發現為 271.86(MH⁺)。

步驟 5: 製備 4-氯-8-碘-奎林

將 8-碘-1H-奎林-4-酮(3.36 克, 8.72 mmol)懸浮於 POCl₃(8 公撮, 87.2 mmol)，並加入觸媒無水 DMF(6.72 微升)。將此混合物逆流 1 小時。將熱原油倒入冰上，並攪拌此混合物，直到冰完全融化。濾除此固體，完全以水清洗，並在真空烘箱中保持整晚，以供給 4-氯-8-碘-奎林，此為略灰色固體(2.47 克, 98%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.45(t, 1H), 7.81(d, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.45(dd, 1H), 8.87(d, 1H)。C₉H₅ClIN 288.92 的正確質量預測發現為 289.9(MH⁺)。

步驟 6: 製備 8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-奎林

將 THF(1 公撮)中的 4-氯-8-碘-奎林(14.5 毫克, 0.5 mmol)及四(三苯基膦)鈦(57 毫克, 0.05 mmol)溶液在 N₂ 下加入 2-氟-4-bromozinciodide(1 公撮)的 0.5M THF 溶液。此反應混合物在 65° C 下整晚加熱。結果混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋, 並經由注射過濾器過濾。將此過濾液體濃縮, 並將殘留物以管柱層析法使用 15%EtOAc/己烷精煉, 以得到 8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-奎林。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41(m, 3H), 7.52(d, 1H), 7.74(m, 2H), 8.34(m, 1H), 8.78(d, 1H)。C₁₅H₈BrClFN 334.95 的正確質量預測發現為 336.2(MH⁺)。

步驟 7: 製備 4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-奎林-4-基氧]-氮己環-1-羧酸異丙酯(化合物 F5)

在 10 公撮裝有 N₂ 入口隔膜的反應玻璃瓶中, 此置放一攪拌棒、NaH(60%在礦物油, 40 毫克, 1 mmol)及 4-羥基-氮己環-1-羧基異丙酯(37 毫克, 0.2 mmol)。將 THF(無水, 1.2 公撮)加入此混合物中。結果懸浮液在室溫約攪拌 30 分鐘。然後在一部分加入 8-(4-溴-2-氟-苯基)-4-氯-奎林(1 克, 0.5 mmol)。此混合物在 N₂ 下於 65° C 攪拌整晚, 並將結果泥漿略微轉為微黃。此泥漿加入 CH₂Cl₂, 並過濾。在真空下將此過濾液體濃縮, 以得到未加工產物。以管柱層析法精煉得到理想化合物 F5, 此為灰白色固體。C₂₄H₂₄BrFN₂O₃ 486.10 的正確質量預測發現為 487.2(MH⁺)。

範例 13.2: 製備 4-[8-(4-甲硫代-苯基)-奎林-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F2)

步驟 1: 製備 4-(8-氯-奎林-4-基氧)-氮己環-1-羧酸異丙酯

在 10 公撮裝有 N₂ 入口隔膜的圓底燒瓶中, 此置放一攪拌棒、NaH(60%在礦物油, 1.1 克, 30 mmol)及 4-羥基-氮己環-1-羧基異丙酯(0.93 克, 5 mmol)。將 THF(無水, 20 公撮)加入此混合物中。結果懸浮液在室溫約攪拌 30 分鐘。然後在一部分加入 4,8-二氯-奎林(1 克, 0.5 mmol)。此混合物在 N₂ 下於 80° C 攪拌整晚, 並將結果泥漿略微轉為微黃。此泥漿加入 CH₂Cl₂, 並過濾。在真空下將此過濾液體濃縮, 以得

到未加工產物。以管柱層析法精煉得到 4-(8-氯-奎林-4-基氧)-氮己環-1-羧酸異丙酯，此為灰白色固體。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.26(d, 6H), 1.97(m, 2H), 2.05(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.73(m, 2H), 4.82(m, 1H), 4.94(m, 1H), 6.81(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.84(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.87(d, 1H)。C₁₈H₂₁ClN₂O₃ 348.12 的正確質量預測發現為 349.2(MH⁺)。

步驟 2: 製備 4-[8-(4-甲硫代-苯基)-奎林-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯

在 25 公撮裝有逆流冷凝器及 N₂ 入口隔膜的圓底燒瓶中，此置放一攪拌棒、4-(8-氯-奎林-4-基氧)-氮己環-1-羧酸異丙酯(198 毫克, 0.57 mmol)、4-甲基硫苯硼酸(287 毫克, 1.7 mmol)、四(三苯基膦)鈀(98 毫克, 0.085 mmol)、2M 碳酸鈉(0.6 公撮)及甲苯(4 公撮)。此混合物在 N₂ 下逆流 36 小時。結果混合物以醋酸乙酯稀釋，並以 H₂O 抽取。將此有機抽取物乾燥，並濃縮，以得到未加工產物。未加工產物以管柱層析法精煉，以使用 50%EtOAc/己烷及預備 HPLC，以得到理想產物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27(d, 6H), 2.04(m, 2H), 2.17(m, 2H), 2.55(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.83(m, 2H), 4.97(m, 1H), 5.09(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.41(m, 4H), 7.81(t, 1H), 7.90(d, 1H), 8.38(d, 1H), 9.11(s, 1H)。C₂₅H₂₈N₂O₃S 436.18 的正確質量預測發現為 437.2(MH⁺)。

範例 13.3: 製備 4-[8-(4-甲硫代-苯基)-奎林-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F3)

將 25 公撮浸泡於冰浴的圓底燒瓶中置放一攪拌棒及在 CH₂Cl₂(5 公撮)中的化合物 F2(16 毫克, 0.037 mmol)。在 0° C 加入 mCPBA(19 毫克, 0.081 mmol)溶液使溶解於 CH₂Cl₂(1 公撮)中。將此混合物在 0° C 攪拌 30 分鐘。加入重亞硫酸鈉溶液。將此有機相分離、乾燥並濃縮，以得到未加工產物。此原油以 HPLC 精煉。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.29(d, 6H), 2.04(m, 2H), 2.20(m, 2H), 3.16(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.85(m, 2H), 4.97(m, 1H), 5.14(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.92(m, 2H), 8.12(d, 2H), 8.48(d, 1H), 9.08(d, 1H)。C₂₅H₂₈N₂O₅S 468.17 的

正確質量預測發現為 469.2(MH⁺)。

範例 13.4: 製備 4-[8-(4-異丙氧基-苯基)-奎林-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯(化合物 F4)

在 25 公撮裝有逆流冷凝器及 N₂ 入口隔膜之圓底燒瓶中，此置放一攪拌棒、4-(8-氯-奎林-4-基氧)-氮己環-1-羧酸異丙酯(200 毫克, 0.57 mmol)、4-異丙氧基苯硼酸(304 毫克, 1.7 mmol)、2M 碳酸鈉(0.6 公撮)及甲苯(4 公撮)。將此混合物排氣數分鐘。將四(三苯基膦)鈦(98 毫克, 0.085 mmol)加入上面的混合物。將此混合物在 N₂ 下逆流整晚。將此結果混合物以醋酸乙酯稀釋，並以 H₂O 抽取。將此有機抽取物乾燥並濃縮，以得到未加工產物。將此未加工產物以管柱層析法精煉，以使用 50% 的 EtOAc/己烷及準備的 HPLC，以得到理想產物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28(d, 6H), 1.39(d, 6H), 2.03(m, 2H), 2.17(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.85(m, 2H), 4.63(m, 1H), 4.97(m, 1H), 5.12(m, 1H), 7.04(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.37(d, 2H), 7.81(t, 1H), 7.90(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.06(d, 1H)。C₂₇H₃₂N₂O₄ 448.24 的正確質量預測發現為 449.4(MH⁺)。

範例 14

在黑色素中 RUP3 劑量感應的儀式

黑色素維持於培養基中(由 Potenza, M. N. 及 Lerner, M. R. 紀錄)於 Pigment Cell Research 第 5,372-378 冊, 1992 年), 並使用電穿孔法以 RUP3 表現載體(pCMV)轉入。隨著電穿孔法, 轉入細胞電鍍至 96 個孔板, 以便化驗。然後細胞允許生長 48 小時, 以便從電穿孔法程序恢復, 並達成最高感受體表示程度。

在化驗日, 將細胞上的生長培養基以無血清的緩衝物(含有 10nM 褪黑激素)取代。褪黑激素經由黑色素中的內生 Gi 組 GPCR, 以至較低的細胞內 cAMP 程度。為反應較低的 cAMP 程度, 黑色素將本身色素移置細胞中央。此淨效果為顯著減少在孔中細胞單層的吸收讀數, 此 600-650nm 測量。

在褪黑激素中 1 小時潛伏期後，細胞變得完全聚集色素。在此指出集中基準吸收讀數。然後將試驗化合物的一連串稀釋物加入盤子，且刺激 RUP3 產物的化合物增加細胞內 cAMP 程度。為反應這些增加的 cAMP 程度，黑色素將本身色素移置回到細胞外面。1 小時後，刺激細胞完全色素分散。在分散狀態中的細胞單層於 600-650nm 範圍中吸收更多光。與基準線讀數比較下，測量增加吸收值允許測定感受器讀數及擬定反應劑量曲線。

使用黑色素隔絕上面範例中的化合物。下表 10 顯示代表性化合物及本身一致的 EC₅₀。

表 10

化合物	RUP3(RC50) (nM)
A5	12.7
B5	59.1
C1	13.0

在範例中的其他化合物顯示 EC₅₀ 活動於約少於 10 μ M 的黑色素化驗。本發明的每個實施例可代替限制這些化合物，此說明與促腎上腺皮質釋放激素-1(corticotrophin releasing factor, CRF-1)比較下約有 100 個摺疊或更大連結至 RUP3;CRF-1 可在 Expert Opin. Ther. 專利 2002, 12(11), 1619-1630 中發現最近回顧的化合物。此完全合併於此作為參考。

範例 15

食物攝取調查

重量為 350 克至 400 克的雄性 ZDF(Zucker 糖尿病脂肪過多)鼠個別攝取二個結構散開離子色層，此顯示催動作用於 RUP3 感受體。鼠藉由以任一載色劑、第一化合物(30 毫克/公斤, 100 毫克/公斤)或第二

化合物(10 毫克/公斤, 30 毫克/公斤)在容量 3 公撮/公斤口服灌食(100%, PEG 400)。每日監視及紀錄體重及食物攝取量。表 11 顯示在服用 7 天及 14 天之後的體重(克)及累積的食物攝取量(克)。

表 11

物質		累積食物攝取量(克)		體重(克)	
		第一星期	第二星期	第一星期	第二星期
第一化合物	載色劑	321	672	390	395
	30 毫克/公斤	271	557	383	383
	100 毫克/公斤	211	457	361	376
第二化合物	載色劑	261	563	393	393
	30 毫克/公斤	217	459	388	390
	100 毫克/公斤	159	307	377	373

這些精通技藝將認清各種不同變更、附加物、代用及變動，以說明發表於此的範例無須違反此發明精神，因此考慮在此發明範圍內。上面所有參考的文件[包括(但不限定)列印刊物及臨時與正式專利案]完全合併於此作為參考。

【圖式簡單說明】

第一 A 圖顯示人類組織中 RUP3 表示的 RT-PCR 分析。分析全部 22 個人體組織。

第一 B 圖顯示人類組織中 RUP3 表示的 cDNA Dot-Blot 分析。

第一 C 圖顯示以 Langerhans 之分離人類胰島的 RT-PCR 之

RUP3 分析。

第一 D 圖顯示以 RT-PCR 之鼠源 cDNAs 的 RUP3 分析。

第二 A 圖顯示在兔子準備的多株抗-RUP3 抗體。

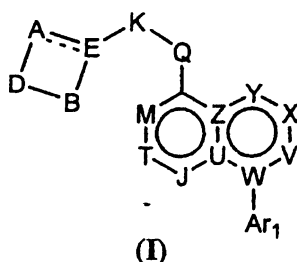
第二 B 圖顯示在胰島的胰島素產生 β 細胞中表示的 RUP3。

第三圖顯示 RUP3 的試管內官能活動。

第四圖顯示 RUP3 RNA 印跡。

五、中文發明摘要：作為代謝作用調節物的熔凝芳基及雜芳基衍生物及其相關失調的預防方法及處理方式

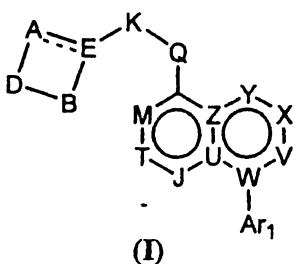
本發明為關於代謝作用調節物分子式(I)的某熔凝芳基及雜芳基衍生物。



因此，本發明的化合物在代謝失調及其併發症(比方糖尿病及肥胖)的處理方式很有用。

六、英文發明摘要：FUSED-ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

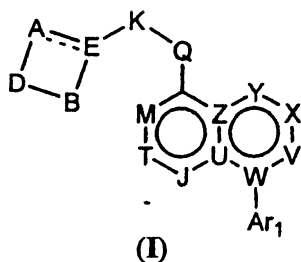
The present invention relates to certain fused aryl and heteroaryl derivatives of Formula(I) that are modulators of metabolism.



Accordingly, compounds of the present invention are useful in the prophylaxis or treatment of metabolic disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

十、申請專利範圍：

1. 一種分子式(I)的化合物：



或醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物；

其中：

A 及 B 每個獨自為以 1 至 4 個取代基任意取代的 C₁₋₃ 亞烴基，此取代基選自由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 鹵化烷基及鹵素組成；

D 為 O、S、S(O)、S(O)₂、CR₁R₂ 或 N-R₂，其中 R₁ 選自由 H、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、鹵素及氫氧基組成；

E 為 N、C 或 CR₃，此處 R₃ 為 H 或 C₁₋₈ 烷基；

--- 為當 E 為 N 或 CR₃ 時為單鍵，或當 E 為 C 時為雙鍵；

K 為 C₃₋₆ 環亞烴基或 C₁₋₃ 烷基，其中每個任意以 1-4 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 鹵化烷基及鹵素組成；或 K 為一鍵結；

Q 為 NR₄、O、S、S(O) 或 S(O)₂，其中 R₄ 為 H 或 C₁₋₈ 烷基，且 C₁₋₈ 環基任意以 C₂₋₈ 二烷基胺取代；

T 為 N 或 CR₅；

M 為 N 或 CR₆；

J 為 N 或 CR₇；

U 為 C 或 N；

V 為 N、CR₈ 或 V 為一鍵結；

W 為 N 或 C；

X 為 O、S、N、CR₉ 或 NR₁₁；

Y 為 O、S、N、CR₁₀ 或 NR₁₂；

Z 為 C 或 N;

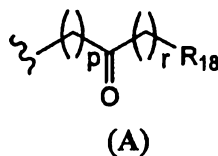
R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 每個獨自選自由 H、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 鏈烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 甲酰烷基胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{2-8} 二烷基胺基、羧醯胺、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷硫、羥基、羥氨基及硝酸;其中該 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-8} 烷基及 C_{3-6} 環烷基任意以 1、2、3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{1-4} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成;

R_{11} 及 R_{12} 每個獨自選自由 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 環烷基組成，此任意以 1、2、3 或 4 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{1-4} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、羥基、羥氨基及硝酸組成;

Ar_1 為芳基或雜芳基，每個任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 取代;此處 R_{13} 選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、

C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷硫脲基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、芳基磺銑、氨基硫亞氨基醯、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷氧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₂₋₆ 二烷硫羧醯胺、胍基、鹵素、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷基磺銑、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜環化氧、雜環磺銑、雜環羧基、雜芳基、雜芳基羧基、羥基、硝酸、C₄₋₇ 氧代環烷基、苯氧基、苯基、磺胺、磺酸及硫醇組成，且其中 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、芳基磺銑、氨基硫亞氨基醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環羧基、雜芳基、苯氧基及苯基以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₅ 醯基、C₁₋₅ 醯氧基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₁₋₄ 烷基脲基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基化氧、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、鹵素、C₁₋₄ 鹵素烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、C₁₋₄ 鹵化烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 鹵化烷硫、雜芳基、雜環族化合物、羥基、硝酸、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及氫氧基組成；或者

R₁₃ 為分子式(A):



其中:

“p”及“r”獨自為 0、1、2 或 3;以及

R₁₈ 為 H、C₁₋₅ 醯基、C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺胺、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧

醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、雜芳基或苯基，且其中雜芳基或苯基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-8} 二烷基氨基、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基及羥基組成；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 H、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷基脲基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、鹵素、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷硫、羥基及硝酸組成；或者

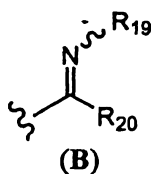
二個鄰接基，此選自由 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 形成 5、6 或 7 面的環烷基、環烯屬烴或具有 Ar_1 的雜環基組成，其中 5、6 或 7 面的基可任意以鹵素取代；以及

R_2 選自由 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基、氨基、芳基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} -環烷基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基及羥基；且其中 C_{1-8} 烷基、芳基及雜芳基可任意以取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} -雜亞烴基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基及硝酸組成；或者

R_2 為 $-Ar_2-Ar_3$ ，其中 Ar_2 及 Ar_3 每個獨自為芳基或雜芳基，此可任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 H、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5}

醯氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷硫羧醯胺、C₁₋₄ 烷基亞硫醯基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、羥基及硝酸組成；或者

R₂ 為分子式(B):

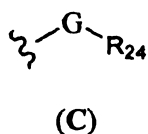


其中:

R₁₉ 為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基、雜芳基或 OR₂₁；以及 R₂₀ 為 F、Cl、Br、CN 或 NR₂₂R₂₃；此處 R₂₁ 為 H、C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基，且 R₂₂ 及 R₂₃ 獨自為 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基或雜芳基；

或者

R₂ 為分子式(C):



其中:

G 為:

v) -C(O)-、-C(O)NR₂₅-、-NR₂₅C(O)-、-NR₂₅-、-NR₂₅C(O)O-、-OC(O)NR₂₅-、-CR₂₅R₂₆NR₂₇C(O)-、-CR₂₅R₂₆C(O)NR₂₇-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(S)NR₂₅-、-CR₂₅R₂₆NR₂₇C(O)-、-CR₂₅R₂₆C(O)NR₂₇-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(S)NR₂₅-、-C(S)O-、-OC(S)-、-CR₂₅R₂₆-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或當 D 為 CR₂R₃ 時為一鍵，或者

vi) $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{27}-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{25}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、
 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或當 D 為 NR_2 時為一鍵，

其中 R_{25} 、 R_{26} 及 R_{27} 每個獨自為 H 或 C_{1-8} 烷基；且 R_{24} 為 H、
 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，
 每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯
 基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{2-6} 烯屬煙、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4}
 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺
 胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷
 硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、
 羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧
 醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、
 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫醯基、
 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、鹵素、
 雜芳基、雜環族化合物、羥基、羥氨基、硝酸、苯基、苯
 氧基及磺酸組成，其中該 C_{1-4} 烷氧基、烷基、 C_{1-4} 烷基氨
 基、雜芳基、苯基及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取
 代，此取代基選自由 C_{1-5} 醯基、 C_{1-5} 醯氧基、 C_{1-4} 烷氧基、
 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷硫羧醯
 胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基亞硫醯基、 C_{1-4} 烷基磺銑、
 C_{1-4} 烷硫、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、碳- C_{1-6} -
 烷氧基、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基
 氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、 C_{2-6} 二烷硫羧醯胺、 C_{2-6} 二烷基
 磺胺、 C_{1-4} 烷硫脲基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基亞硫
 醯基、 C_{1-4} 鹵化烷基磺銑、 C_{1-4} 鹵化烷基、 C_{1-4} 鹵化烷硫、
 鹵素、雜環族化合物、羥基、羥氨基、硝酸及苯基組成；

提供 Z 及 U 二者並非為 N。

2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中：

M、J、X 及 W 所有為 N；

T 為 CR_5 ;

Y 為 CR_{10} ;

V 為一鍵;以及

Z 及 U 二者為 C。

3. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中:

M、J、X 及 W 所有為 N;

T 為 CR_5 , 其中 R_5 為 -H、- CH_3 或 - $N(CH_3)_2$;

Y 為 CR_{10} , 其中 R_{10} 為 -H 或 - CH_3 ;

V 為一鍵;以及

Z 及 U 二者為 C。

4. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中:

M、J、X 及 W 所有為 N;

T 為 C-H;

Y 為 C-H;

V 為一鍵;以及

Z 及 U 二者為 C。

5. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 \equiv 為單鍵。

6. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 Q 為 O。

7. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 Q 為 S、S(O) 或 S(O)₂。

8. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 Q 為 NR_4 。

9. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 R_4 為可任意以 C₂₋₈ 二烷基氨基取代的 C₁₋₈ 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 R_4 選自由甲基、乙基、異丙基及 2-二甲氨基-乙基組成。

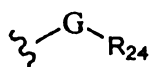
11. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 R_4 為 H。

12. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 K 選自由 - CH_2 -、- CH_2CH_2 - 及 - $CH(CH_3)CH_2$ - 組成。

13. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 K 為一鍵。

14. 如申請專利範圍第 1 項的化合物, 其中 A 及 B 為 - CH_2 -。

15. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 A 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，且 B 為 $-\text{CH}_2-$ 。
16. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 A 及 B 二者為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。
17. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 A 為 $-\text{CH}_2-$ ，且 B 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。
18. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 E 為 CH，且 D 為 N-R_2 。
19. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 E 為 CH，且 D 為 CHR_2 。
20. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為分子式(C)：

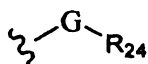


(C)

其中 G 為：

$-\text{NHC(O)-}$ 、 $-\text{NH-}$ 、 $-\text{NHC(O)O-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)-}$ 或一鍵；以及 R_{24} 為 H、 C_{1-8} 烷基或雜芳基，每個任意以 1 至 2 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及 C_{1-8} 烷基組成。

21. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為分子式(C)：



(C)

其中：

G 為 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}\text{C(O)-}$ 、 $-\text{C(O)-}$ 、 $-\text{C(O)NR}_{25}-$ 、 $-\text{CR}_{25}\text{R}_{26}-$ 或一鍵，其中 R_{25} 及 R_{26} 每個獨自為 H 或 C_{1-8} 烷基；以及 R_{24} 為 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基及硝酸，其中該 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、雜芳基及苯基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧醯胺、羧基、 C_{3-7} 環烷基、鹵素、雜環族化合物及苯基組成。

22. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成，其中該烷基、苯基、苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物組成。
23. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成。
24. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{3-7} 環烷基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羧基、 C_{2-8} 二烷基氨基及鹵素組成。
25. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基。
26. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{2-6} 烯屬烴、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成，其中該烷基、苯基、苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物組成。
27. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R_2 為 $-C(O)OR_{24}$ ，且 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基、雜芳基或雜環族化合物，此每個任意以 1 至 5 個取代基

取代，此取代基選自由 H、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、氨基、羧基、鹵素、雜芳基、羥基、苯氧基及磺酸組成，其中該烷基及苯氧基任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基及雜環族化合物組成。

28. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為芳基或雜芳基，此任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺組成，且其中 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基磺胺、烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、C₃₋₇ 環烷基氧化、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基及鹵素組成。

29. 如申請專利範圍第 36 項的化合物，其中 Ar₁ 為芳基。
 30. 如申請專利範圍第 36 項的化合物，其中 Ar₁ 為雜芳基。
 31. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、

氨基、氨基硫亞氨基甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺組成，且其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氨基甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷基氧化、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羰基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羰基組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氨基甲醯、羧醯胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷基及鹵素組成。

32. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar_1 為苯基，此任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 取代；

其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氨基甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺組成，且其中 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氨基甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羰基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯

胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基及鹵素組成。

33. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基羰基及磺胺組成，且其中 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₆ 羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、羧基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇ 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基組成；以及

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及 R₁₇ 每個獨自選自由 C₁₋₈ 烷基及鹵素組成。

34. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此任意以 R₁₃、R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷氧氨基、C₁₋₆ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基及磺胺組成，且其中 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、

C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基硫亞
 氮甲醯、C₂₋₆ 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜
 芳基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯
 基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺銑、
 羰基、C₃₋₇ 環烷基氧化、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧醯胺、雜芳
 基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C₁₋₇
 烷基及 C₁₋₄ 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基
 選自由 C₁₋₄ 烷氧基及羥基組成；以及

R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、
 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷
 基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆
 二烷基氨基及鹵素組成。

35. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此任意以 R₁₃、
 R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷
 氧氨基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、
 雜環族化合物及磺胺組成，且其中 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷
 基氨基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₂₋₆ 二烷基氨基及雜環族化合物
 每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺
 胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₃₋₇ 環烷基氧化、雜芳基、羥基、
 苯基及亞磷羧基化氧組成；以及

R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 每個獨自選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、
 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基羧醯胺、C₁₋₄ 烷基磺胺、C₁₋₄ 烷
 基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、C₂₋₆
 二烷基氨基及鹵素組成。

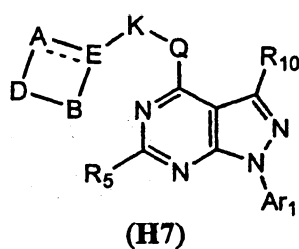
36. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Ar₁ 為苯基，此任意以 R₁₃、
 R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 取代；

其中 R₁₃ 選自由 C₁₋₆ 醯基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷
 氧氨基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、氨基、C₂₋₆ 二烷基氨基、鹵素、

雜環族化合物及磺胺組成，且其中 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₁₋₄ 烷硫、C₂₋₆ 二烷基氨基及雜環族化合物每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C₁₋₆ 鹼基磺胺、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基磺銑、C₃₋₇ 環烷基氧化、雜芳基、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成；以及

R₁₄、R₁₅ 及 R₁₆ 每個獨自選自由 C₁₋₈ 烷基及鹵素組成。

37. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，此分子式(H7)為：



其中：

A 為 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-;

B 為 -CH₂-、-CH₂CH₂- 或 -CH₂CH₂CH₂-;

E 為 CH;

-- 為單鍵;

D 為 N-R₂;

K 為 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂- 或一鍵;

Q 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH;

R₅ 為 H、CH₃ 或 N(CH₃)₂;

R₁₀ 為 H 或 CH₃;

R₂ 為 -CR₂₅R₂₆C(O)R₂₄、-C(O)R₂₄、-C(O)NR₂₅R₂₄、-R₂₄、-C(O)OR₂₄、-C(S)NR₂₅R₂₄ 或 -CR₂₅R₂₆R₂₄，其中 R₂₄ 為 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、苯基、雜芳基或雜環族化合物，此每個以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C₂₋₆ 烯屬烴、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺銑、氨基、碳-C₁₋₆-烷氧基、羧基、氰基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 鹵化烷氧基、C₁₋₄ 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成，其中該烷基、苯基

及苯氧基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基及雜環族化合物；且 R_{25} 及 R_{26} 每個獨自為 H 或 C_{1-8} 烷基；以及

Ar_1 為任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 取代的芳基或雜芳基；其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物化氧、雜環族化合物-羰基、雜方香族羥基及磺胺組成，其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基組成，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷基化氧、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羥基組成；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基及鹵素組成。

38. 如申請專利範圍第 1 項的分子式(H7)，其中：

A 及 B 二者為 $-CH_2CH_2-$ ；

E 為 CH；

二二為單鍵；

D 為 $N-R_2$ ；

K 為一鍵；

Q 為 O 或 NH；

R_5 及 R_{10} 為 H；

R_2 為 $-C(O)R_{24}$ ，其中 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，此每個以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺銑、氨基、碳- C_{1-6} -烷氧基、羧基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 鹵化烷氧基、 C_{1-4} 鹵化烷基、鹵素、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基、苯氧基及磺酸組成；以及

Ar_1 為任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 取代的芳基或雜芳基；其中 R_{13} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基、氨基硫亞氮甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物化氧、雜環族化合物-羰基、雜芳香族羥基及磺胺組成，其中 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺胺、烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞氮甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳基組成，此每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{3-7} 環烷基化氧、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羥基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羥基組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基及鹵素組成。

39. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中：

A 及 B 二者為 $-CH_2CH_2-$ ；

E 為 CH；

— 為單鍵；

D 為 $N-R_2$ ；

K 為一鍵；

Q 為 O 或 NH；

R_5 及 R_{10} 為 H；

R_2 為 $-C(O)R_{24}$ ，其中 R_{24} 為 C_{1-8} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

Ar_1 為每個任意以 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 取代的苯基、3-吡啶基或 2-吡啶基；

其中 R_{11} 選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞基甲醯、羧醯胺、羧基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、鹵素、雜環族化合物、雜環族化合物的氧化、雜環族化合物-羰基、雜芳基、雜芳基-羰基及磺胺組成，且其中 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、 C_{1-4} 烷硫、氨基硫亞基甲醯、 C_{2-6} 二烷基氨基、雜環族化合物、雜環族化合物-羰基及雜芳香族羰基每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基獨自選自由 C_{1-6} 醯基磺胺、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-4} 烷基羧醯胺、 C_{1-4} 烷基磺銑、羧基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧醯胺、雜芳基、雜環族化合物、羰基、苯基及亞磷羧基化氧組成，其中該 C_{1-7} 烷基及 C_{1-4} 烷基羧醯胺每個任意以 1 至 5 個取代基取代，此取代基選自由 C_{1-4} 烷氧基及羰基組成；以及

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及 R_{17} 每個獨自選自由 CH_3 或 F 組成。

40. 如申請專利範圍第 37 至 39 項的化合物，其中 R_2 選自由甲氧基羰基、乙氧基羰基、異-丙氧基羰基、正-丙氧基羰基、正-丁氧基羰基、特-丁氧基羰基、異-丁氧基羰基及正-戊氧基羰基組成。
41. 如申請專利範圍第 37 至 39 項的化合物，其中 R_{13} 選自由氮磺醯、乙醯基氮磺醯、丙酸基氮磺醯、丁酸基氮磺醯、戊酸基氮磺醯、甲烷氮磺醯、乙烷氮磺醯、丙烷-1-磺銑、羰基、2-羰乙基、3-羰丙基、4-頸丁基、亞磷羧基氧化甲基、2-亞磷羧基氧化乙基、3-亞磷羧基氧化丙基及 4-亞磷羧基氧化丁基組成。
42. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物選自由：

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯；

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3-甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-

呱啉-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-呱啉-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-呱啉-1-羧酸異丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-(哌啉-4-基氧)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-吡啶-3-基-甲酮;

(3-氟-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-甲酮;

(1-特-丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-吡啶-3-基-甲酮;

(5-特-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-吡啶-3-基-甲酮;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-胺基]-呱啉-1-羧酸特-丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-胺基]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-胺基]-呱啉-1-羧酸異丁酯;

夫喃-2-基-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮;

2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉-1-基}-甲基-1H-吡啶-3-基-乙酮;

2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啉-4-基氧]-哌啉

- 1-基}-甲基 1H-吡啶-2-基-乙酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲酮;
 2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-1-噻吩-2-基-乙酮;
 4-(苯基-吡啶-3-基氧)-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]
 嘧啶;
 3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-呱啶-1-
 羧酸特-丁酯;
 1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-3,3-二甲基-二丁酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-吡嗪-2-基-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-(5-甲基-吡嗪-2-基)-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-嘧啶-5-基-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-噻嗪-4-基-甲酮;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
 -1-基}-噻吩-2-基-甲酮;
 (3,4-二甲基-異噁唑-5-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉
 [3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

3-特-丁氧基-1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-1-丙酮;

(3-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙基)甲基-氨基甲酸特-丁酯;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯;

N-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二氧;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-基)-甲酮;

(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(3-甲基-異噁唑-5-基)甲酮;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧硫代酸吡啶-4-酰胺;

N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-菸醯胺;

3-特-丁氧基-N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-丙酰胺;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯;

(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

4-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱

啶-羧酸特-丁酯;

3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸丙酯;

4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特-丁酯;

4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸特-丁酯;

4-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯;

{4-[1-(3-氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基}-氨基甲酸-丁酯;

N-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺;

{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡啶-1-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;

{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;

{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡啶-1-基}-(5-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;

{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡啶-1-基}-吡啶-甲酮;

{3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-環己基}-氨基甲酸特-丁酯;

N-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-環己烷-1,4-二胺;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸環己酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸四氫-吡喃-4-基酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸環戊酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸四氫-夫喃-3-基酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸四氫-夫喃-3-基酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸四氫-噻喃-4-基酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸環丁酯;

(6-特-丁基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(4-{{1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基}-甲基}-環己基)-羧酸特-丁酯;

N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基甲基}-菸醯胺;

N-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-環己基甲基}-6-甲基-菸醯胺;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸特-丁酯;

4-({1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-氮

基}-甲基)-吡啶-羧酸特-丁酯;

4-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-甲基)-
甲基)-吡啶-羧酸特-丁酯;

3-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-甲基)-
甲基)-吡啶-羧酸特-丁酯;

4-((乙基-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氮
基)-甲基)-吡啶-羧酸特-丁酯;

4-{1-[2-(2-二甲氨基-乙氧基)-4-甲烷磺銑-苯基]-1H-吡啶啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-吡啶-羧酸特-丁酯;

3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-
吡啶-羧酸特-丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-
羧酸吡啶-3-基甲基酯酸特-丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-
羧酸 2-吡啶-3-基-乙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-
羧酸 3-吡啶-3-基-丙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-
羧酸 2-二甲氨基-乙酯;

4-[[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-氮
基]-吡啶-1-羧酸特丁酯;

4[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧
酸特丁酯;

4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-
基]-氮基)-甲基)-吡啶-1-羧酸異丙酯;

4-((乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-
基]-氮基)-甲基)-吡啶-1-羧酸特丁酯;

4-[6-二甲氨基-1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-
基氧]-吡啶-1-羧酸特丁酯;

1-(4-{{1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-氨基}-嘧啶-1-基)-3,3-二甲基-2-丁酮;

4-{{1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-氨基}-嘧啶-1-羧酸環丁酯;以及

4-{{1-{{1-[4-(2-甲烷磺銑-乙基)-苯基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-氨基}-甲基}-嘧啶-1-羧酸特丁酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

43. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物選自的組成為：

4-{{1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-氨基}-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮;

2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮;

2-{{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-1-吡啶-2-基-乙酮;

(2,5-二甲基-夫喃-3-基)-{{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

4-{{(2-二甲氨基-乙基)-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基}-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-{{(2-二甲氨基-乙基)-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-甲基}-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(2-二甲氨基-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-(2-{{乙基-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-氨基}-乙基}-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧基特丁酯;

4-{{2-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-乙

基}-嘧啶-1-羧基乙酯;

4-{2-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-丙

基}-嘧啶-1-羧基乙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-亞硫醯基]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-磺銑]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸丁酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸 2-甲氧基-乙酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸 3,3-二甲基丁酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸 4-甲基戊酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸環丙基甲酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸環丁基甲酯;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸環丙基乙酯;

(5-溴-夫喃-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-嘧啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(5-嗎啉-4-基甲基-夫喃-2-基)-甲酮;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-羧酸戊酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸 1-乙基丙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸 2-乙基丁酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸環戊基甲酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸 2-吡咯烷-1-基-乙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸 2-嗎啉-4-基-乙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸乙酯;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸 2,2-二甲基-丙酯;

(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-基}-甲酮;

乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-{3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基}-胺;

乙基-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-{5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基甲基}-胺;

[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-{5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基}-胺;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

5'-氟-4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-6'-三氟

甲基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基;

[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺;

[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-胺;

(4-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-吡咯烷-3-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

(5'-氟-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基-4-基)-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

(5-溴-吡啶-3-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡咯烷-羧酸特丁酯;

3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-羧酸特丁酯;

3-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-胺基]-吡咯烷-1-羧酸異丙酯;

(6-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(5-氯-吡咯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-甲酮;

(2-氯-吡咯-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(4-氯-3-硝酸-苯基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]
嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
-1-基}-3-甲基-1-丁酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
-1-基}-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮;

(2-羥基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]
嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(5,6-二氯-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(5-溴-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-
基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶
-1-羰基}-菸鹼酸;

(1H-咪唑-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶
-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

3-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡咯烷
-1-羧酸特丁酯;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶
-1-基}-(6-吡咯烷-1-吡啶-3-基)-甲酮;

(6-異丁基氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(6-乙氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(6-環丁基氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉
[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(6-異丙氨基-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡唑啉

[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

[6-(1-乙基-丙氨基)-吡啶-3-基]-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-[6-(1-丙基-丁基氨基)-吡啶-3-基]-甲酮;

5-苄氧基-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-4-吡喃酮;

苯[c]異唑-3-基-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(4-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(4-碘-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-2-丁酮;

2-(5-溴-吡啶-3-基)-1-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-乙酮;

(6-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(5-氟-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(6-氯-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

(2-氯-5-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-[5-(2-甲基-吡咯烷-1-基甲基)-吡啶-3-基]-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-嘧啶-1-基}-[6-甲基-吡啶-2-基]-甲酮;

5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-煙酸腈;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲酮;

(2-氟-吡啶-4-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

(2-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

(6-氟-吡啶-3-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-甲酮;

2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-4-吡喃酮;

(5-乙基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

(4-乙氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-1-基)-甲酮;

(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

(5-氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;

{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-[5-(3-甲基-丁基氨基)-吡啶-2-基]-甲酮;

{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮;

(5-丁基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉

- [3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;
 (5-乙氨基-吡啶-2-基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉
 [3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;
 {4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
 哌啶-1-基}-(5-異丙氧基甲基-吡啶-2-基)-甲酮;
 (4-二氟甲氧基-苯基)-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉
 [3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-甲酮;
 {4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
 哌啶-1-基}-(5-異丙氧基-吡啶-2-基)-甲酮;
 5-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶
 -1-羰基}-吡啶-2-羧酸甲酯;
 {4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶
 -1-基}-醋酸乙酯;
 {4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
 哌啶-1-基}-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮;
 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌
 啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;
 1-(4-氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧
 啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;
 2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶
 -1-基}-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮;
 4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-
 異丙氧基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基;
 1-(4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基
 氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;
 1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基
 氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;
 1-(4-氯-3-甲基苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉
 [3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;

1-(3,4-二氯-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;

5'-溴-4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二嘧啶基;

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2h-[1,2']二嘧啶基;

1-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;

1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;

1-(4-二乙氨基-苯基)-2-{4-[1-(4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-乙酮;

(2-{4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺;

1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(5-甲基-4-吡咯烷-1-基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基磺胺基]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-甲基-4-丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-異丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-{1-[4-(2-甲氧基-乙氨基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{4-[(2-甲烷磺銑-苯基)-甲基-氨基]-2-甲基-苯基}-1H-吡啶

啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-異丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{4-[(2-甲烷磺銑-苯基)-嘧啶-1-基]-2-甲基-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{2-甲基-4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-環丙氨基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-{1-[4-(2-二甲氨基-乙氨基)-2-甲基-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-([1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-氨基)-甲基)-呱啶-1-羧酸特丁酯;

4-[1-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-氟-4-異丙氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{4-[(2-甲烷磺銑-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-{1-[4-(2-甲氧基-乙氨基)-苯基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧}-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{4-[(四氫-夫喃-2-基甲基)-氨基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-(1-{4-[4-(2-甲烷磺銑-乙基)-嘧啶-1-基]-苯基}-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-([1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基]-異丙基-氨基)-甲基-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)-嘧啶-4-基磺胺基]-1-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[1-(2-氟-4-氨基磺醯-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-氟-4-丙酸基氨基磺醯-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-氟-2-氟-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[1-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2,5-二氟-4-氨基磺醯-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-氟-4-羥基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-哌啶-1-羧酸異丙酯;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡啶

啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-氟苯;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡啶

啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺;

1-(2,5-二氟-4-甲氧磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺;

1-(2-氟-4-甲氧磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-氟苯;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺;

1-(2,5-二氟-4-甲氧磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

1-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶;

2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯磺胺;

4-[1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-
嘧啶-1-羧酸異丙酯;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑
啉[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯酚;

1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧
啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;

1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;

1-(2-二氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;

1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-嘧啶-4-基氧]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉
[3,4-d]嘧啶-1-基}-苯酚;

1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環
己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;

1-(4-二氟甲氧基-2-氟-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;以及

1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-環己氧基]-1H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

44. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[9-(6-甲烷磺銑-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-嘧啶-1-羧酸異
丁酯;

{4-[9-(6-甲烷磺銑-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基氧]-嘧啶-1-基}-吡

啉-3-基-甲酮;

4-[9-(4-甲烷磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸特丁酯;

4-[9-(6-甲烷磺銑-吡啉-3-基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸特丁酯;以及

4-[9-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸特丁酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

45. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[9-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[9-(4-氟基-2-氟-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[9-(2-氟-4-氨磺醯-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

9-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-4-基氧]-9H-喋呤;

3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-4-基氧]-喋呤-9-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-4-基氧]-喋呤-9-基}-氟苯;

3-氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-4-基氧]-喋呤-9-基}-苯磺胺;

4-[9-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[9-(4-氟-6-甲氧基-吡啉-3-基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啉-3-基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

4-[9-(2,5-二氟-4-氨磺醯-苯基)-9H-喋呤-6-基氧]-呱啉-1-羧酸異丙酯;

9-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9H-嘌呤;

9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9H-嘌呤;

6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤;

2,5-二氟-4-{6-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-嘌呤-9-基}-苯磺胺;

9-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤;

3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-氟苯;

3-氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-苯磺胺;

9-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤;

9-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9H-嘌呤;

6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-9-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤;以及

2,5-二氟-4-{6-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-嘌呤-9-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

46. 如申請專利範圍第 1 項的化合物,其中該化合物為 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五環[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸特丁酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

47. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

3-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-
嘓啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶；

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘓啶-4-基氧]
-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺；

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘓啶-4-基氧]
-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-氟苯；

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘓啶-4-基氧]
-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-苯磺胺；

3-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-
環己氧基]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶；

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]
三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺；

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]
三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-氟苯；

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-[1,2,3]
三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-苯磺胺；

3-(2,5-二氟-4-甲磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-環己氧基]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶；

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-環己氧基]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶；

7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-
甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶；

2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-
[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓啶-3-基}-苯磺胺；

4-[3-(2-氟-4-甲磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘓
啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園
[4,5-d]嘓啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-氯磺醯-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-氯磺醯-苯基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶;

7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶;以及

2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-[1,2,3]三氮二烯五園[4,5-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

48. 如申請專利範圍第 1 項的化合物,其中該化合物為 4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

49. 如申請專利範圍第 1 項的化合物,其中該化合物選自的組成有:

4-({乙基-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基]-氨基}-甲基)-嘧啶-1-羧酸特丁酯;

4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基磺胺基]-嘧啶-1-羧酸特丁酯;以及

4-[3-(4-甲烷磺銑-苯基)-異噁唑[4,5-d]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸特丁酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

50. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物為 4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-[1,7]萘啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

51. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-甲烷硫代-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-異丙氧基-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-溴-2-氟-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-氰基-2-氟-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(2-氟-4-氟-氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[8-(2,5-二氟-4-氨磺醯-苯基)-奎林-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-奎林-8-基}-苯磺胺;

4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林;

8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林;

8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-苯磺胺;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-菁苯;

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-奎林;

2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-苯磺胺;

4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-奎林;

8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林;

8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-苯磺胺;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-氟苯;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-奎林;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

52. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(2-氟-4-丙酸基氧磺醯-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(4-氟基-2-氟-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(2-氟-4-氧磺醯-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

4-[8-(2,5-二氟-4-氧磺醯-苯基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯；

8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-氟苯；

3-氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺；

8-(2,5-二氟-4-氧磺醯-苯基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶；

8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶；

4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶;

2,5-二氟-4-{4-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺;

8-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-氟苯;

3-氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺;

8-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶;

8-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶;

4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-8-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡啶並[3,4-d]嘧啶;以及

2,5-二氟-4-{4-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

53. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉

[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氰基-2-氟-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-氨磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(6-甲氧基-2-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-氨磺醯-苯基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-呱啶-1-羧酸異丙酯;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-吡唑啉[1,5-a]嘧啶;

2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-丙酸基氮磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-氮磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-氮磺醯-苯基)-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基

氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;

7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-吡啶啉[1,5-a]嘧啶;以及

2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-吡唑啉[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

54. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-丙酸基氮磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-氮磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-氮磺醯-苯基)-1-甲基-1H吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-哌啶-1-羧酸異丙酯;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-

基)-嘧啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲磺酰基-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;

7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶;以及

2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-1-甲基-1H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

55. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物選自的組成有：

4-[3-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-2H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-丙酸基氨磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-吡啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟基-2-氟-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基氧]-
嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2-氟-4-氯磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-基
氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶
-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧
啶-7-基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

4-[3-(2,5-二氟-4-氯磺醯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-7-
基氧]-嘧啶-1-羧酸異丙酯;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-
嘧啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

3-氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲
基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲
基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲
基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)-嘧啶-4-基氧]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-3-(6-甲氧基
-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

2,5-二氟-4-{7-[1-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-4-基氧]-
2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2-氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-

環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-N-丙酸基-苯磺胺;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-氟苯;

3-氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;

3-(2,5-二氟-4-甲烷磺銑-苯基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

3-(4-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基)-7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;

7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-3-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶;以及

2,5-二氟-4-{7-[4-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-環己氧基]-2-甲基-2H-吡唑啉[4,3-d]嘧啶-3-基}-苯磺胺;或者

醫學上可接受的鹽類、水合物或其溶劑化物。

56. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項所包含之至少一化合物及醫學上可接受媒介的藥用成分。
57. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項之化合物治療有效數量及申請專利範圍第 56 項之藥用成分而需處理方式所包含個別施行代謝相關失調的處理方法。
58. 如申請專利範圍第 57 項的方法，其中該代謝相關失調選自由第一型糖尿病、第二型糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X 所組成。
59. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為第二型糖尿病。
60. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為高血糖症。
61. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為高血脂症。

62. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為高甘油三酯血症。
63. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為第一型糖尿病。
64. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為血脂異常。
65. 如申請專利範圍第 58 項的方法，其中該代謝相關失調為徵候群 X。
66. 如申請專利範圍第 57 項至第 65 項的方法，其中該個體為哺乳動物。
67. 如申請專利範圍第 66 項的方法，其中該哺乳動物為人類。
68. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項之化合物治療有效數量及申請專利範圍第 56 項之藥用成分而需包含個別施行減少食物攝取的方法。
69. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項之化合物治療有效數量及申請專利範圍第 56 項之藥用成分而需包含個別施行引起饑餓的方法。
70. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項之化合物治療有效數量及申請專利範圍第 56 項之藥用成分而需包含個別施行減少重量獲得的控制方法。
71. 如申請專利範圍第 68 項至第 70 項的任一方法，其中該個體為哺乳動物。
72. 如申請專利範圍第 71 項的方法，其中該哺乳動物為人類。
73. 如申請專利範圍第 72 項的方法，其中該人類的體重指數為 18.5 至 45。
74. 如申請專利範圍第 72 項的方法，其中該人類的體重指數為 25 至 45。
75. 如申請專利範圍第 72 項的方法，其中該人類的體重指數為 30 至 45。
76. 如申請專利範圍第 72 項的方法，其中該人類的體重指數為 35 至 45。
77. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項所個別包含受器與化合物接觸而調節 RUP3 受器的方法。
78. 如申請專利範圍第 77 項的調節 RUP3 受器方法，其中該化合物為催動肌。

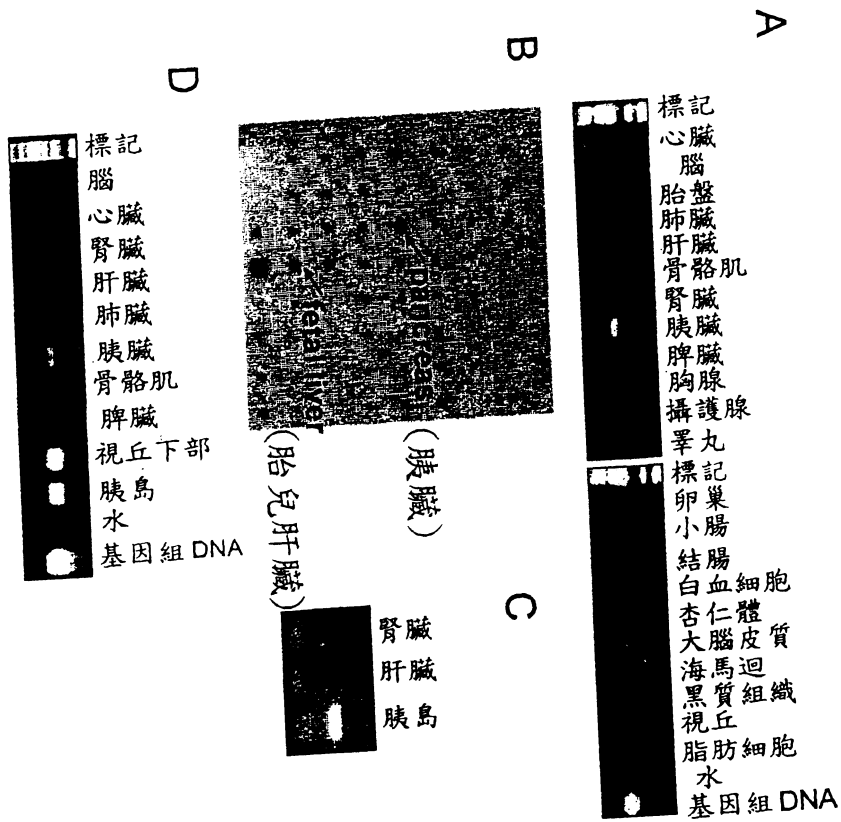
79. 如申請專利範圍第 77 項或第 78 項的調節 RUP3 受器方法，其中該 RUP3 受器的調節為代謝相關失調處理方式。
80. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調選自由第一型糖尿病、第二型糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X 所組成。
81. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為第二型糖尿病。
82. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為胰島素抗性。
83. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為高血糖症。
84. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為高血脂症。
85. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為高甘油三酯血症。
86. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為第一型糖尿病。
87. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為血脂異常。
88. 如申請專利範圍第 79 項的調節 RUP3 受器方法，其中該代謝相關失調為徵候群 X。
89. 如申請專利範圍第 77 項至第 88 項的調節 RUP3 受器方法，其中該個體為哺乳動物。
90. 如申請專利範圍第 89 項的調節 RUP3 受器方法，其中該哺乳動物為人類。
91. 如申請專利範圍第 77 項或第 78 項的調節 RUP3 受器方法，其中該 RUP3 受器的調節減少該個體的食物攝取。
92. 如申請專利範圍第 77 項或第 78 項的調節 RUP3 受器方法，其中該

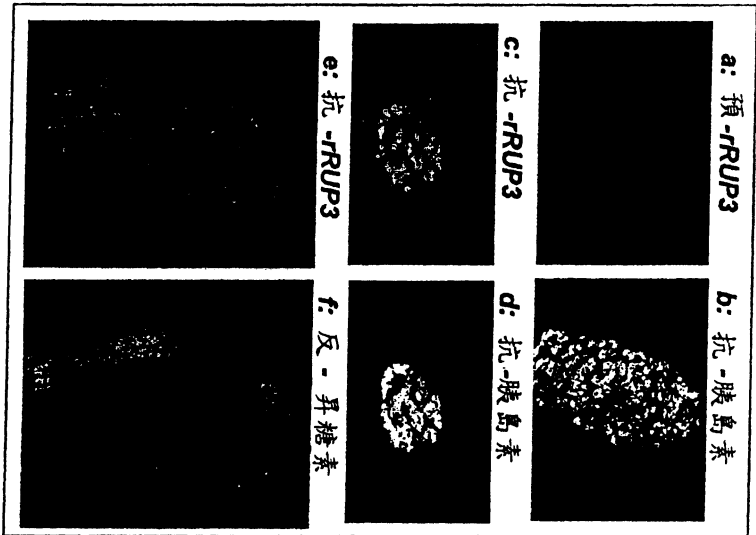
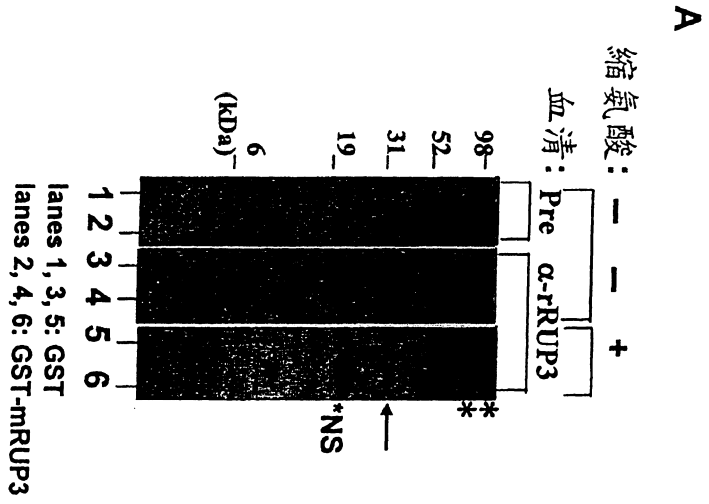
RUP3 受器的調節引起該個體的饜足。

93. 如申請專利範圍第 77 項或第 78 項的調節 RUP3 受器方法，其中該 RUP3 受器的調節孔至或減少該個體的重量獲得。
94. 如申請專利範圍第 91 項或第 93 項任一的調節 RUP3 受器方法，其中該個體為哺乳動物。
95. 如申請專利範圍第 94 項的調節 RUP3 受器方法，其中該哺乳動物為人類。
96. 如申請專利範圍第 95 項的方法，其中該人類的體重指數為 18.5 至 45。
97. 如申請專利範圍第 95 項的方法，其中該人類的體重指數為 25 至 45。
98. 如申請專利範圍第 95 項的方法，其中該人類的體重指數為 30 至 45。
99. 如申請專利範圍第 95 項的方法，其中該人類的體重指數為 35 至 45。
100. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項以製造使用於處理代謝相關失調的化合物使用法。
101. 如申請專利範圍第 100 項的化合物使用法，其中該代謝相關失調選自由第一型糖尿病、第二型糖尿病、不充分的葡萄糖耐力、胰島素抗性、高血糖症、高血脂症、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、血脂異常及徵候群 X 所組成。
102. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項以製造使用於減少個體食物攝取的化合物使用法。
103. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項以製造使用於引起個體饜足的化合物使用法。
104. 一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項以製造使用於控制或減少重量獲得的化合物使用法。
105. 如申請專利範圍第 102 項至第 104 項的化合物使用法，其中該個體為哺乳動物。
106. 如申請專利範圍第 105 項的化合物使用法，其中該哺乳動物為人類。
107. 如申請專利範圍第 106 項的化合物使用法，其中該人類的體重指數為 18.5 至 45。

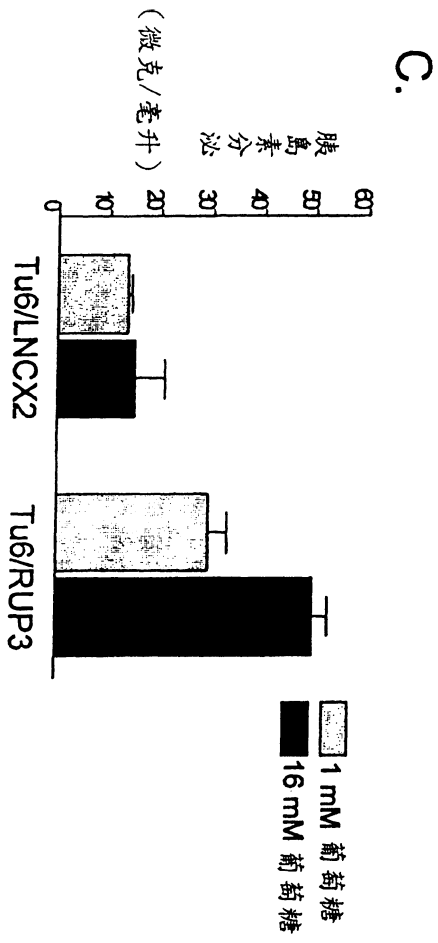
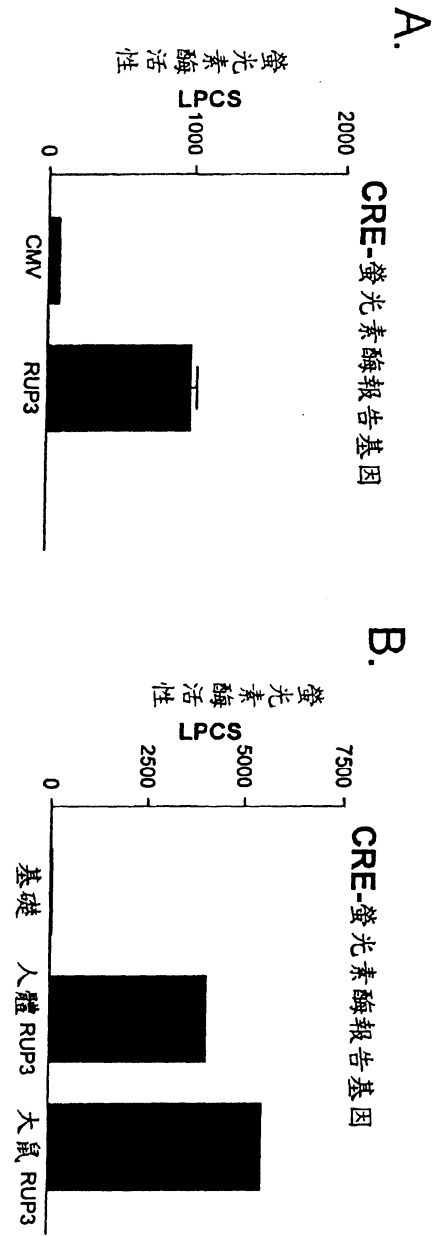
- 108.如申請專利範圍第 106 項的化合物使用法，其中該人類的體重指數為 25 至 45。
- 109.如申請專利範圍第 106 項的化合物使用法，其中該人類的體重指數為 30 至 45。
- 110.如申請專利範圍第 106 項的化合物使用法，其中該人類的體重指數為 35 至 45。
- 111.一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項而使用於人類或動物身體療法之處理方法的化合物。
- 112.一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項而使用於人類或動物身體療法之代謝相關失調預防法或處理方法的化合物。
- 113.一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項而使用於減少人類或動物身體療法之食物攝取的化合物。
- 114.一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項而使用於引起人類或動物身體療法之饑足的化合物。
- 115.一種根據任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項而使用於控制或減少人類或動物身體療法之重量獲得。
- 116.一種包含混合至少任一申請專利範圍第 1 項至第 55 項之化合物及醫學上可接受媒介的製造藥用成分方法。

第一圖



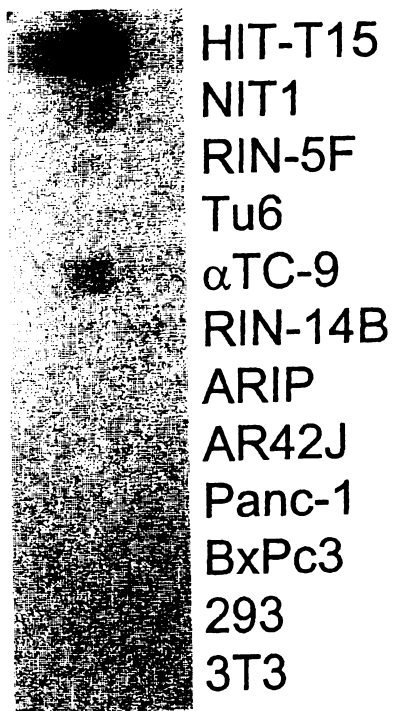


第二圖



第三圖

第四圖



RUP3 RNA 轉漬

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(一)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：