



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201024307 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098130502

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4365(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/10

美國

61/095,819

(71)申請人：卡萊普系統公司 (美國) KALYPSYS, INC. (US)

美國

愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：布查德特 艾倫 BORCHARDT, ALLEN (US)；畢瑞嘉 克雷 BEAUREGARD, CLAY (US)；戴維斯 羅伯特 DAVIS, ROBERT (US)；蓋馬奇 丹尼爾 GAMACHE, DANIEL (US)；亞尼 約翰 YANNI, JOHN (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：90 項 圖式數：0 共 214 頁

(54)名稱

用於治療疾病之組織胺受體之胺基嘧啶抑制劑

AMINOPYRIMIDINE INHIBITORS OF HISTAMINE RECEPTORS FOR THE TREATMENT OF DISEASE

(57)摘要

本發明涉及可用作 H₁R 及/或 H₄R 的抑制劑、用於治療或預防發炎性疾病、自體免疫疾病、過敏性疾病和眼部疾病的化合物和方法。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201024307 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098130502

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4365(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/10

美國

61/095,819

(71)申請人：卡萊普系統公司 (美國) KALYPSYS, INC. (US)

美國

愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：布查德特 艾倫 BORCHARDT, ALLEN (US)；畢瑞嘉 克雷 BEAUREGARD, CLAY (US)；戴維斯 羅伯特 DAVIS, ROBERT (US)；蓋馬奇 丹尼爾 GAMACHE, DANIEL (US)；亞尼 約翰 YANNI, JOHN (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：90 項 圖式數：0 共 214 頁

(54)名稱

用於治療疾病之組織胺受體之胺基嘧啶抑制劑

AMINOPYRIMIDINE INHIBITORS OF HISTAMINE RECEPTORS FOR THE TREATMENT OF DISEASE

(57)摘要

本發明涉及可用作 H₁R 及/或 H₄R 的抑制劑、用於治療或預防發炎性疾病、自體免疫疾病、過敏性疾病和眼部疾病的化合物和方法。

六、發明說明：

本申請要求2008年9月10日提交的美國臨時專利申請第61/095,819號的優先權的權益，其公開內容藉由引用在此併入，就如將其整體寫入本文。

【發明所屬之技術領域】

本文公開了新的雜環化合物和組合物，以及它們作為用於治療疾病的藥物的應用。還提供了抑制人或動物受治療者的組織胺受體活性的方法以治療過敏性疾病，炎症、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病、結膜炎、類風濕性關節炎，以及全身性和局部瘙癢症。

【先前技術】

組織胺——一種低分子量生物胺——是正常和病理生理學的一種有效的化學調節劑。組織胺的作用是免疫和發炎反應的分泌型信號，以及神經傳導物。通過4個不同的細胞表面受體（ H_1R 、 H_2R 、 H_3R 和 H_4R ）介導組織胺的功能。組織胺受體在表現、信號傳導、功能和組織胺親和力方面不同，並且因此具有不同潛在的治療應用（Zhang M, Thurmond RL 和 Dunford PJ *Pharmacology & Therapeutics*. 2007）。

所有4個組織胺受體是G蛋白偶聯受體（GPCR）。當組織胺或其他激動劑結合時，它們通過不同的異源三聚體G蛋白活化不同的信號傳導途徑。 H_1R 偶聯於G蛋白的 G_q 家族，其主要的信號級聯放大誘導細胞內儲備的第二信

使鈣流動，隨後是多種下游效應。H₁R 還可增加環GMP (cGMP) 的產生，並活化 NFκB ，一種有效的炎症的轉錄正調節子。H₂R 偶聯於 G 蛋白的 G_s 家族，並經由刺激腺苷酸環化酶增加環AMP (cAMP) 的形成，儘管其還可以在一些細胞類型中誘導鈣流動。H₃R 經由 G_{i/o} 蛋白介導其功能，並藉由抑制腺苷酸環化酶降低 cAMP 的形成。類似於其他的 G_{i/o}- 偶聯受體，H₃R 還活化促分裂原活化蛋白 / 胞外信號調節蛋白 (MAP/ERK) 激酶途徑。還證明 H₄R 偶聯於 G_{i/o} 蛋白，且正規地抑制 cAMP 形成和MAP激酶活化。然而，在某些細胞類型中，H₄R 還偶聯於鈣流動。事實上，在肥大細胞中的 H₄R 信號傳導主要通過鈣流動，對 cAMP 形成影響很小至無影響。

H₁R 在許多細胞類型中表現，所述細胞類型包括內皮細胞、大多數平滑肌細胞、心肌、中樞神經系統 (CNS) 神經元和淋巴細胞。H₁R 信號傳導引起平滑肌收縮 (包括支氣管狹窄) 、血管舒張和增加的血管通透性——過敏性反應和其他即發性過敏反應的特徵。在 CNS 中，H₁R 活化與清醒有關。其活化還與皮膚和黏膜組織的瘙癢症和傷害感受有關。多年來，H₁R 拮抗物的抗過敏性活性和抗炎活性已經用於治療急性和慢性過敏性病變和其他組織胺介導的病理，諸如癢和蕁麻疹。

H₂R 的表現相似於 H₁R ，並且還可發現於胃壁細胞和嗜中性粒細胞。H₂R 因其在胃酸分泌中的核心作用而聞名，但還報導其涉及增加的血管通透性和呼吸道黏液產

生。H₂R 的拮抗物廣泛地用於治療消化性潰瘍和胃食管反流病。這些藥物還廣泛地用於降低與住院病人環境中的嚴重的上胃腸道潰瘍和GI應激相關的胃腸（GI）出血的風險。

H₃R 主要發現於支配心臟、支氣管和GI組織的CNS和周圍神經。H₃R 信號傳導調節多種神經傳導物（諸如乙醯膽鹼、多巴胺、血清素及組織胺本身（此處，其作為CNS自體受體））的釋放。在CNS中，H₃R 參與認知、記憶、睡眠和攝食行為的過程。H₃R 拮抗物可潛在地用於治療認知障礙（諸如阿滋海默症）、睡眠和清醒病症、注意障礙和代謝病症（特別是與肥胖相關的）。

在20世紀90年代早期，預測存在H₄R，但直到2000年才報導其由多個組選殖。相對於其他的組織胺受體，在骨髓和某些類型的造血細胞中，H₄R 具有獨特地選擇性表現模式。H₄R 信號傳導調節肥大細胞、嗜酸性粒細胞、樹突細胞以及T細胞亞型的功能。H₄R 顯示出控制這些細胞的多個行為，諸如活化、遷移以及細胞因數和化學增活因數的產生（Zhang M, Thurmond RL 和 Dunford PJ *Pharmacology & Therapeutics*. 2007）。

對於4個已知組織胺受體，已經清楚地顯示出H₁R、H₂R 和 H₄R 影響炎症和其他免疫反應，並提議它們是治療免疫和發發炎病症的治療標的（Jutel 等人, 2002; Akdis & Simons, 2006）。H₁R 是第一個描述的組織胺受體，並且靶向這一受體的配位體最早在20世紀30年代開發，並在20世

紀40年代廣泛使用。目前批准使用的常見H₁R拮抗物藥物包括全身性藥劑，諸如苯海拉明（還通常使用 Benadryl）、西替利嗪（Zyrtec）、非索芬那定（Allegra）、氯雷他定（Claritin）和地氯雷他定（Clarinex），以及局部藥劑，諸如奧洛他定（Patanol、Pataday、Patanase）、酮替芬、氮卓斯汀（Optivar, Astelin）和依匹斯汀（Elestat）。常規用途已經包括過敏性疾病和反應（諸如哮喘、鼻炎和其他慢性阻塞性肺病）、眼病（諸如過敏性結膜炎）、以及變化病因的瘙癢症。

然而，H₁受體拮抗物作為治療劑在治療其中組織胺是重要調節劑的疾病中具有某些缺陷。首先，它們的效應通常僅調節並減少了僅40%至50%的過敏性症狀。特別地，H₁受體拮抗物，特別是全身性藥劑，在緩解鼻塞中具有很小的作用至沒有作用。在過敏性哮喘中，儘管組織胺水準在呼吸道和在血漿中迅速增加（與疾病的嚴重性有關）這一事實，H₁受體拮抗物作為治療策略在很大程度上已經失敗，雖然與攻擊階段不同，在引發階段期間施用觀察到一定作用（Thurmond RL 等人, *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7:41-53）。此外，儘管較好地證實H₁受體拮抗物針對急性蕁麻疹中的瘙癢症、與蕁麻疹和昆蟲叮咬相關的瘙癢症和慢性自發性蕁麻疹中的瘙癢症的功效，H₁R拮抗物在治療異位性皮膚炎相關的瘙癢症中幾乎無效，僅有適度的功效源自某些第一代化合物，可能是它們鎮靜特性的結果

(Sharpe, G. R. & Shuster, S. *Br. J Dermatol.* 1993, 129:575-9) 。

最後，除其他副作用外，跨血腦障壁的 H₁R 拮抗物引起的鎮靜限制許多 H₁R 拮抗物在疾病中的應用，否則它們對所述疾病將是有效的。這些缺陷使得 H₁R 拮抗物應該用其他藥劑代替或補充。

結果，注意力集中於最近開發的 H₄ 受體作為治療劑。假定 H₄R 能夠調節嗜酸性粒細胞、肥大細胞、樹突細胞和 T 細胞的細胞功能 (M. Zhang 等人, *Pharmacol Ther* 2007)，自然地推測 H₄R 可能涉及各種發發炎疾病，且 H₄R 拮抗物可能具有治療潛力 (Jutel 等人, 2006)。事實上，體外和體內證據都已證明 H₄R 拮抗物作為抗炎劑在發炎腸病 (IBD) 中的應用 (Sander LE 等人, *Gut* 2006; 55:498-504)。H₄ 受體拮抗物在體外和體內抑制組織胺誘導的肥大細胞和嗜酸性粒細胞的遷移這一發現，提高了這類化學物降低重複暴露於抗原時產生的過敏性過度反應的可能性，所述肥大細胞和嗜酸性粒細胞都是過敏性反應中的重要效應細胞，所述過敏性過度反應的特徵是鼻黏膜和支氣管黏膜中肥大細胞和其他發炎細胞的數量的增加 (Fung-Leung WP 等人, *Curr Opin Inves Drugs*, 2004 5:11 1174-1182)。與 H₁R 拮抗物中的一些不同，在哮喘的小鼠模型的過敏原攻擊階段期間提供的 H₄R 拮抗物與致敏期間提供的拮抗物等效 (Thurmond RL 等人, *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7:41-53)。在兩個最近的小鼠研究中，已顯示選擇性的 H₄R 激動劑誘導癢，而這些反應以及組織胺的反

應藉由用 H₄R 拮抗物預處理來阻斷。相似地，組織胺或 H₄ 受體激動劑誘導的癢在 H₄ 受體缺陷動物中顯著減弱

(Dunford, P. J. 等人 , *J. Allergy Clin. Immunol*, 2007, 119:176-183)。鼻組織中存在 H₄R 首先由 Nakaya 等人發現 (Nakaya, M. 等人 , *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113: 552-557)。此外，最新發現顯示從慢性鼻竇炎 (鼻和鼻腔的感染) 的患者中獲取的人鼻息肉組織的 H₄R 的水準，當與正常的鼻黏膜對比時，具有顯著增加。 Jóküti 等人建議，施用 H₄R 拮抗物可能是治療鼻息肉和慢性鼻竇炎的新途徑。施用 H₄R 拮抗物可能防止嗜酸性粒細胞由於損傷的細胞化學增活作用而向息肉組織的積累 (Jóküti, A. 等人, *Cell Biol Int*, 2007, 31: 1367)。儘管對於 H₄R 在鼻炎中的作用的科學資料是有限的，但目前，其為唯一的適應症，對該適應症而言，已報導 H₄R 逆激動劑 (CZC-13788) 正在臨床前開發 (Hale, R. A. 等人 , *Drug News Perspect*, 2007, 20: 593-600)。

當前的研究工作包括集中於 H₄R 選擇劑和針對雙 H₁R/H₄R 藥劑的可選途徑。Johnson & Johnson 已經開發了良好表徵的 H₄R 拮抗物，JNJ-7777120，其選擇性超過 H₁、H₂ 和 H₃ 受體 1000 倍，並且對人和幾種非人物種等效。示例性 H₁R/H₄R 雙藥劑將在本文公開的時候而公開，且 H₁R 與 H₄R 拮抗作用的理想比例是討論的新課題。然而，經單一藥劑的雙活性概念是有良好前例的，且多活性配位體的設計是藥物開發中的當前課題 (Morphy R 和 Rankovic Z, *J*

Med Chem. 2005; 48(21):6523-43)。額外的報導已經顯示 H₄R 拮抗物或潛在地，H₁R/H₄R 雙拮抗物在治療以下病症中的潛力：代謝病症，諸如肥胖 (Jorgensen E 等人, *Neuroendocrinology*. 2007; 86(3):210-4)；血管或心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化 (Tanihide A 等人, *TCM* 2006: 16(8): 280-4)；炎症和疼痛 (Coruzzi G 等人, *Eur J Pharmacol.* 2007 年 1 月 1 日; 563(1-3):240-4)；類風濕性關節炎 (Grzybowska-Kowalczyk A 等人, *Inflamm Res.* 2007 Apr; 56 增刊 1: S59-60) 和其他發炎和自體免疫疾病，包括全身性紅斑狼瘡 (Zhang M, Thurmond RL 和 Dunford PJ *Pharmacology & Therapeutics.* 2007)。清楚的是：本領域仍然存在對改善的和變化的用於治療疾病的抗組織胺的需要，且具有 H₄R 及 / 或 H₁R/H₄R 拮抗物活性的那種化合物可滿足這一需要。

已報導，組織胺牽涉過敏性鼻炎，其作用於三個 HR 亞型，H₁R、H₃R 和 H₄R。多年來，H₁R 拮抗物（抗組織胺）的傳統應用已經治療過敏性鼻炎。H₁R 拮抗物緩解水腫和血管收縮——都是該疾病的重要症狀，但這些藥物不影響根本的發炎反應。發現 H₃R 和 H₄R 亞型後，H₁R 拮抗物在鼻炎中的傳統作用被重新評估。已顯示 H₃R 激動劑 (R)- α - 甲基 - 組織胺 (2) 可誘導鼻血管的擴張，且這種效應可由 H₃R 拮抗物/H₄R 激動劑 clobenpropit 抵消 (Taylor-Clark, T. 等人, *Pulm Pharm Ther*, 2008, 21: 455-460)。儘管不能排除 H₄R 的作用，但在鼻削減充血中這種 H₃R 拮

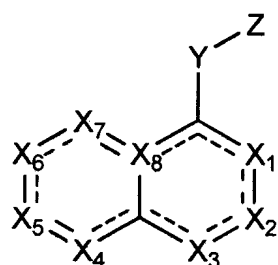
抗物介導的機制已經必然地引起輝瑞公司的科學家的關注。最近，測試 H₃R 拮抗物（PF-03654746，結構未公開）作為季節性過敏性鼻炎患者的新型鼻解充血藥的 II 期臨床試驗啟動了患者徵募。GSK 正在考察一種雙靶方法，其正在徵募患者以在 I 期臨床試驗中測試用於季節性過敏性鼻炎的全身性 H₁/H₃ 拮抗物（GSK835726，結構未公開）。最近已經完成用於鼻內施用以治療鼻炎的另一種 H₁/H₃ 拮抗物（GSK1004723，結構未公開）的第二個 I 期試驗。用這些化合物，使傳統 H₁R 拮抗物的作用模式與由 H₃R 阻斷增加的鼻削減充血的潛在臨床受益組合。在 Schering-Plough 進行的實驗中，已經證明 H₁R 和 H₃R 的體內協同作用。鑒於 H₄R 在過敏性鼻炎中的作用，還可考慮其他潛在的治療模式，諸如在同一分子中組合 H₁/H₄、H₃/H₄ 或甚至 H₁/H₃/H₄ 拮抗物 / 逆激動劑活性的方法正在由 GSK 考察，其正在徵募患者以在 I 期臨床試驗中測試用於季節性過敏性鼻炎的全身性 H₁/H₃ 拮抗物（GSK835726，結構未公開）。最近已經完成用於鼻內施用以治療鼻炎的另一種 H₁/H₃ 拮抗物（GSK1004723，結構未公開）的第二個 I 期試驗。用這些化合物，使傳統 H₁R 拮抗物的作用模式與由 H₃R 阻斷增加的鼻削減充血的潛在臨床受益組合。在 Schering-Plough 進行的實驗中，已經證明 H₁R 和 H₃R 的體內協同作用（McLeod, R. 等人, *Am J Rhinol*, 1999, 3: 391-399）。鑒於 H₄R 在過敏性鼻炎中的作用，還可考慮其他潛在的治療模式，諸如在同一分子中組合 H₁/H₄、

H_3/H_4 或甚至是 $H_1/H_3/H_4$ 拮抗物 / 逆激動劑活性。

已經開發了新型化合物和藥物組合物，連同合成和使用該化合物的方法，包括經由施用該化合物治療患者的組織胺受體介導的疾病的方法，已經發現所述新型化合物和藥物組合物中的一些抑制組織胺 1 型受體 (H_1R) 及 / 或組織胺 4 型受體 (H_4R)。

【發明內容】

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 I 或其鹽：



I

其中：

虛線表示鍵可以存在或不存在；

X_1 和 X_3 獨立地選自由 $[C(R_2)(R_3)]$ 和 NR_4 組成的組；

X_2 選自由 $[C(R_5)(R_6)]$ 、 NR_7 、O 和 S 組成的組；

X_4 選自由 $[C(R_8)(R_9)]$ 、 NR_{10} 、O 和 S 組成的組；

X_5 選自由 $[C(R_{11})(R_{12})]$ 、 NR_{13} 、O 和 S 組成的組；

X_6 選自由 $[C(R_{14})(R_{15})]$ 、 NR_{16} 、O 和 S 組成的組；

X_7 選自由 $[C(R_{17})(R_{18})]$ 、 NR_{19} 、O、S 和鍵組成的組；

X_8 選自由 C 和 N 組成的組；

X_1 至 X_8 一起形成完全芳族的雙環系統；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、

$\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{24})(\text{R}_{25})]_m$ 、

$\text{S-}[\text{C}(\text{R}_{26})(\text{R}_{27})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{28})(\text{R}_{29})]_m$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}_{30})(\text{R}_{31})]_n$ 、

$[\text{C}(\text{R}_{32})(\text{R}_{33})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{34})(\text{R}_{35})]_m$ 和 $[\text{C}(\text{R}_{36})(\text{R}_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是從 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組： O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR_{38} 、 $\text{NR}_{39}\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{40}$ 、 $\text{NR}_{41}\text{C}(\text{O})$ 和 $\text{NR}_{42}\text{C}(\text{O})\text{O}$ ；

Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：不存在、氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

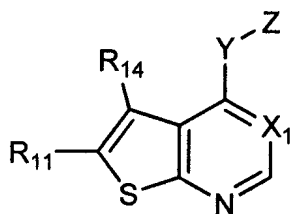
R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；
且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基。

本文公開的某些化合物可擁有有用的組織胺受體抑制活性，且可在治療或預防其中 H_1R 及 / 或 H_4R 起積極作用的疾病或疾患中使用。因此，從大方面說，某些實施方案還提供了包括本文公開的一種或多種化合物連同藥學上可

接受載體的藥物組合物，以及製備和使用該化合物和組合物的方法。某些實施方案提供了抑制 H_1R 及 / 或 H_4R 的方法。其他的實施方案提供了在需要這種治療的患者中治療 H_1R 及 / 或 H_4R 介導的病症的方法，其包括向所述患者施用治療有效量的根據本發明的化合物或組合物。還提供本文公開的某些化合物用於生產藥物的用途，所述藥物用於治療由抑制 H_1R 及 / 或 H_4R 改善的疾病或疾患。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 II 或其鹽：



II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、 $S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、 $[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是從 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、 $NR_{39}S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{40}$ 、 $NR_{41}C(O)$ 和 $NR_{42}C(O)O$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷

氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；
且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

且條件是；

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則 Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ ， n 是 2， m 是 0， W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一

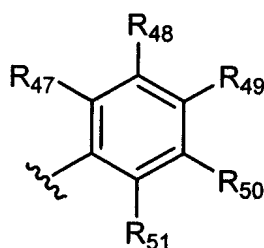
起以形成呋嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

在進一步的實施方案中， X_1 是 N；Y 選自由鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 和 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 組成的組；且 W 是 NR_{38} 。

在又進一步的實施方案中， R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1-C_3 烷基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{11} 是氫；且 R_{14} 是甲基。

在進一步的實施方案中，Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ；n 是



從 2 至 3 的整數；Z 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ； R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和任選地取代的低級烷基組成的組；且

R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且任何兩個相鄰的 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 或 R_{51} 可連接在一起以形成 5-、6- 或 7- 元環烷基或雜環烷基。

在又進一步的實施方案中， X_1 是 N；n 是 2；且 R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和甲基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組；且 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基和巯基。

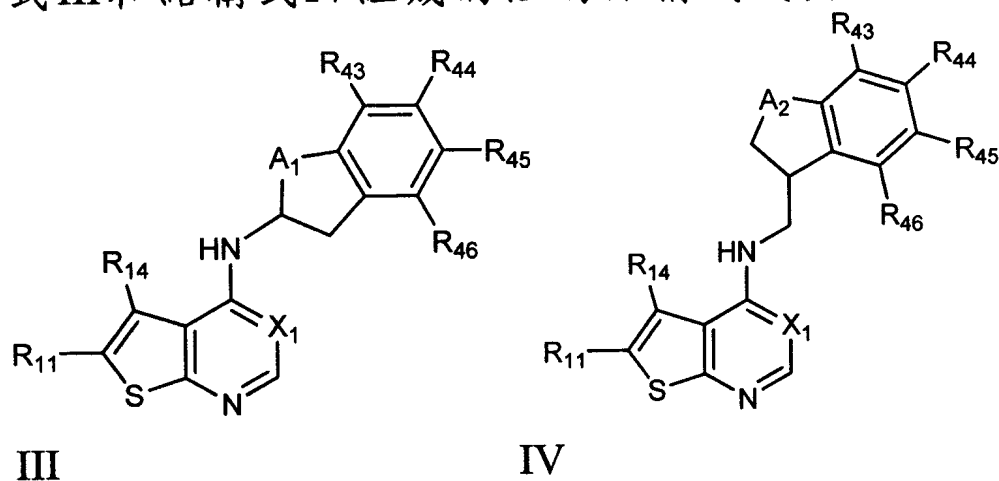
在又進一步的實施方案中， R_1 、 R_{11} 、 R_{20} 和 R_{21} 每個是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中， R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由氫、鹵素、低級烷基和低級烷氧基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{47} 、 R_{48} 、 R_{50} 和 R_{51} 是氫；且 R_{49} 選自由氫、鹵素、甲基和甲氧基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{49} 是氯。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有選自由結構式III和結構式IV組成的組的結構式或其鹽：



其中：

A_1 和 A_2 每個獨立地選自由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組；

X_1 選自由 $[\text{C}(\text{R}_2)]$ 和 N 組成的組；

R_2 、 R_{14} 和 R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代。

在進一步的實施方案中， A_1 和 A_2 每個獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組； X_1 是N； R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基組成的組；且 R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基和巰基。

在又進一步的實施方案中， A_1 和 A_2 是 $-\text{CH}_2-$ ； R_{11} 是氫； R_{14} 是甲基； R_{43} 和 R_{46} 是氫；且 R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由氫、低級烷基、低級烷氧基、鹵素和低級鹵代烷基組成的組。

在又進一步的實施方案中，所述化合物具有結構式

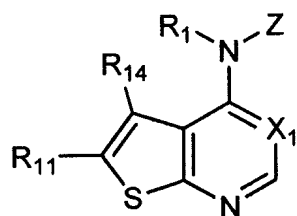
III； R_{44} 是氫；且 R_{45} 是鹵素。

在又進一步的實施方案中， R_{45} 是氯。

在又進一步的實施方案中，所述化合物具有結構式 IV； R_{44} 和 R_{45} 之一是氫；且 R_{44} 和 R_{45} 的另一個是鹵素。

在又進一步的實施方案中， R_{45} 是氯。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 V 或其鹽：



V

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 是 5- 至 7- 元飽和環烷基，其可任選地用一個或多個取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級鹵代烷基、低級全鹵代烷基、低級全鹵代烷氧基、低級烷氧基、低級鹵代烷氧基、低級烷氧基烷基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯、低級甲醯氨基、氰基、氫、鹵素、羥基、氨基、低級烷基氨基、醯氨基、硫醇、低級烷基硫、低級鹵代烷基硫和低級全鹵代烷基硫；

R_1 、 R_2 和 R_{14} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷

基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代。

在又進一步的實施方案中， X_1 是 N； R_1 是氫；且 R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組。

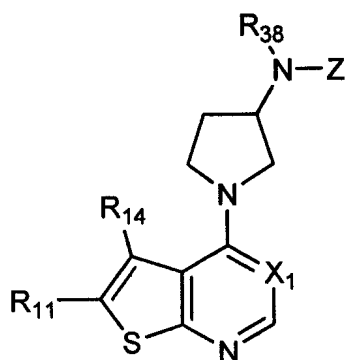
在又進一步的實施方案中，Z 是環己基，其可任選地用一個或多個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級烷氧基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯和低級烷基氨基。

在又進一步的實施方案中，Z 是環己基，其可任選地用選自由低級烷基和低級烷氧基組成的組的取代基在 4 位取代； R_{11} 是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中，Z 是 4-烷基環己基。

在又進一步的實施方案中，Z 是 4-甲基環己基。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 VI 或其鹽：



VI

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_2 、 R_{14} 和 R_{34} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

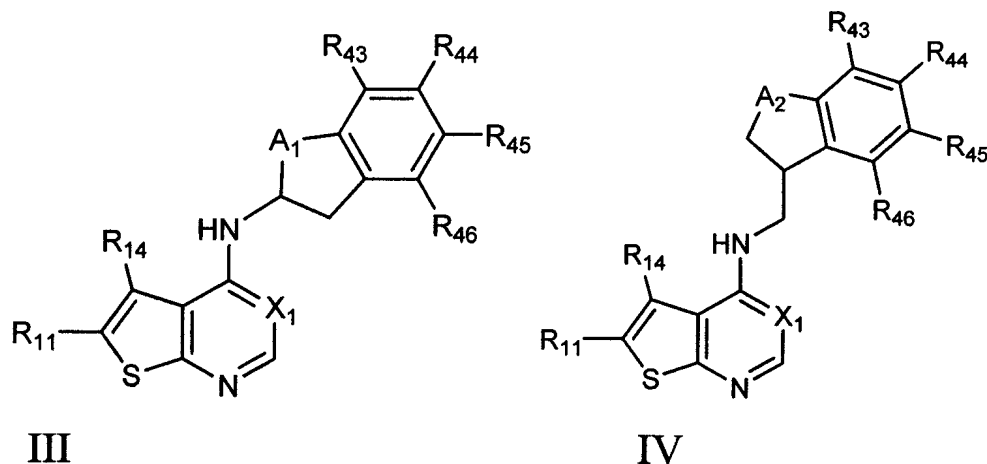
R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基。

在進一步的實施方案中， X_1 是 N；且 R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{11} 是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中，Z 選自由烷氧基羰基和鹽基組成的組；且 R_{34} 是低級烷基。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有選自由結構式 III 和結構式 IV 組成的組的結構式或其鹽：



其中：

A_1 和 A_2 每個獨立地選自由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組；

X_1 選自由 $[\text{C}(\text{R}_2)]$ 和 N 組成的組；

R_2 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們

中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{14} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{43} 和 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、 C_2-C_6 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、 C_2-C_6 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基

烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

條件是；

如果化合物具有結構式 III， A_1 是 $-\text{CH}_2-$ ， R_{11} 是氫或甲基，且 R_{14} 是氫、甲基或異丙基，則 R_{43} 至 R_{46} 中的至少一個不是氫。

在進一步的實施方案中， A_1 和 A_2 每個獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組； X_1 是 N； R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基組成的組；且 R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、

$\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基和巰基。

在又進一步的實施方案中， A_1 和 A_2 是 $-\text{CH}_2-$ ； R_{11} 是氫； R_{14} 是甲基； R_{43} 和 R_{46} 是氫；且 R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、低級烷基、低級烷氧基、鹵素和低級鹵代烷基。

在又進一步的實施方案中，所述化合物具有結構式 III； R_{44} 是氫；且 R_{45} 是鹵素。

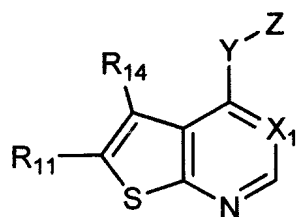
在又進一步的實施方案中， R_{45} 是氯。

在又進一步的實施方案中，所述化合物具有結構式 IV； R_{44} 和 R_{45} 之一是氫；且 R_{44} 和 R_{45} 的另一個是鹵素。

在又進一步的實施方案中， R_{45} 是氯。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 II 或

其鹽：



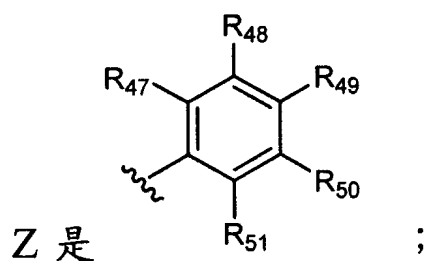
II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ；

n 是從 2 至 3 的整數；



R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和低級烷基組成的組；

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組；

R_2 、 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：

氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

任何兩個相鄰的 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 或 R_{51} 可連接在一起以形成 5-、6- 或 7- 元環烷基或雜環烷基；

條件是；

如果 X_1 是 $[C(R_2)]$ ， R_1 、 R_2 、 R_{20} 和 R_{21} 是氫， R_{11} 是乙基且 R_{14} 是氫，則 R_{47} 至 R_{51} 中至少一個不是氫；

如果 X_1 是 N，則 R_{20} 和 R_{21} 中至少一個是低級烷基；
且

如果 X_1 是 N， R_{11} 、 R_{14} 和 R_{47} 至 R_{51} 是氫，則 Y 不是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

在進一步的實施方案中， X_1 是 N；n 是 2；且 R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和甲基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基和巯基。

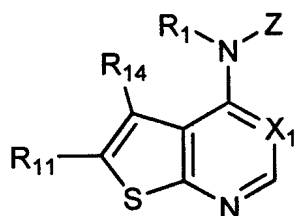
在又進一步的實施方案中， R_1 和 R_{11} 每個是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中， R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由氫、鹵素、低級烷基和低級烷氧基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{47} 、 R_{48} 、 R_{50} 和 R_{51} 是氫；且 R_{49} 選自由氫、鹵素、甲基和甲氧基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{49} 是氯。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 V 或其鹽：



V

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 是 5- 至 7- 元飽和環烷基，其用至少一個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級鹵代烷基、低級全鹵代烷基、低級全鹵代烷氧基、低級烷氧基、低級鹵代烷氧基、低級烷氧基烷基、氧代、低級醯氧基、低級羧基酯、低級甲醯氨基、氰基、氫、鹵素、羥基、硫醇、低級烷基硫、低級鹵代烷基硫和低級全鹵代烷基硫；

R_1 和 R_2 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1-C_3 烷基組成的組；

條件是；

如果 R_{11} 是甲基且 R_{14} 是氫，則 Z 不是 2,3- 二甲基環己基；

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，

或如果 R_{11} 是乙基且 R_{14} 是氫，則 Z 不是 4-羥基環己基；

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，則 Z 不是 2-甲基環己基；且

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，則 Z 不是 3-甲基環己基；且

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，則 Z 不是 4-甲基環己基。

在又進一步的實施方案中， X_1 是 N；且 R_1 是氫。

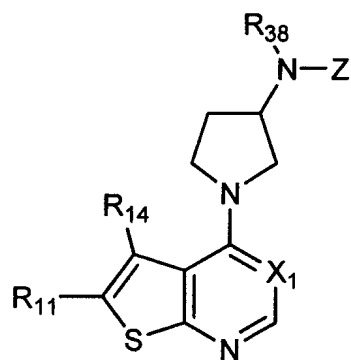
在又進一步的實施方案中， Z 是環己基，其可任選地用至少一個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級烷氧基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯和低級烷基氨基。

在又進一步的實施方案中， Z 是環己基，其用選自由低級烷基和低級烷氧基組成的組的取代基在 4 位上取代； R_{11} 是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中， Z 是 4-烷基環己基。

在又進一步的實施方案中， Z 是 4-甲基環己基。

在本發明的某些實施方案中，化合物具有結構式 VI 或其鹽：



VI

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_2 、 R_{14} 和 R_{34} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代； R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基。

在進一步的實施方案中， X_1 是 N；且 R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組。

在又進一步的實施方案中， R_{11} 是氫；且 R_{14} 是甲基。

在又進一步的實施方案中，Z 選自由烷氧基羰基和鹽

基組成的組；且 R_{34} 是低級烷基。

如本文所用，以下術語具有所示的含義。

當公開值的範圍，並使用表示法“從 n_1 ... 至 n_2 ”，其中 n_1 和 n_2 是數字，那麼除非另有說明，否則該表示法意在包含所述數字自體和它們之間的範圍。這一範圍在端點值之間可以是整數或連續的，且包括該端點值。例如，範圍“2至6個碳”意在包括二、三、四、五和六個碳，因為碳以整數單位出現。對比，例如，範圍“1至3 μM （微莫耳）”，其意在包括1 μM 、3 μM 和其間至有效數字的任何數的所有（例如 1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM 等等）。

如本文所用，術語“約”意在限定其所修飾的數值，指出該值在誤差範圍內可變。當沒有列出具體的誤差範圍，諸如在資料圖或表中給出的平均值的標準偏差時，術語“約”應理解為指可包含所列的值的範圍以及由將該數字四捨五入並考慮有效數字而包括的範圍。

如本文所用，術語“醯基”單獨或在組合中指連接到烯基、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環或任何其他部分的羰基，其中連接到羰基的原子是碳。“乙醯基”基團指 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基團。“烷基羰基”或“烷醯基”基團指經由羰基連接到母分子部分的烷基。這種基團的實例包括甲基羰基和乙基羰基。醯基的實例包括甲醯基、烷醯基和芳醯基。

如本文所用，術語“烯基”單獨或在組合中指具有一個或多個雙鍵並含有 2 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈烴基。

在某些實施方案中，所述烯基將包括 2 至 6 個碳原子。術語“亞烯基”指在 2 個或更多個位置連接的碳 - 碳雙鍵系統，諸如亞乙烯基 $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$ 。合適的烯基的實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基以及類似基團。除非另外指出，否則術語“烯基”可包括“亞烯基”基團。

如本文所用，術語“烷基”單獨或在組合中指烷基醚基團，其中術語烷基如下文定義。合適的烷基醚基團的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基以及類似的基團。

如本文所用，術語“烷基”單獨或在組合中指含有 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。在某些實施方案中，所述烷基將包括 1 至 10 個碳原子。在進一步的實施方案中，所述烷基將包括 1 至 6 個碳原子。如本文所定義，烷基可以任選地被取代。烷基的實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、異戊基、己基、辛基、壬基（nonyl）以及類似的基團。如本文所用，術語“亞烷基（alkylene）”單獨或在組合中指在兩個或更多個位置上連接的衍生自直鏈或支鏈飽和烴的飽和脂肪烴基，諸如亞甲基（ $-CH_2-$ ）。除非另外指出，術語“烷基”可包括“亞烷基”基團。

如本文所用，術語“烷基氨基”單獨或在組合中指經由氨基連接到母分子部分的烷基。合適的烷基氨基可以是單或二烷基化形成的基團諸如，例如，N-甲基氨基、N-

乙基氨基、N,N-二甲基氨基，N,N-乙基甲基氨基以及類似的基團。

如本文所用，術語“亞烷基（alkylidene）”單獨或在組合中指烯基，其中碳-碳雙鍵的一個碳原子屬於連接烯基的部分。

如本文所用，術語“烷基硫”單獨或在組合中指烷基硫醚（R-S-）基團，其中術語烷基如上文定義，且其中硫可以是被單或雙氧化的。合適的烷基硫醚基團的實例包括甲基硫、乙基硫、正丙基硫、異丙基硫、正丁基硫、異丁基硫、仲丁基硫、叔丁基硫、甲磺醯基、乙烷亞磺醯基及類似的基團。

如本文所用，術語“炔基”單獨或在組合中指具有一個或多個三鍵並含有2至20個碳原子的直鏈或支鏈烴基。在某些實施方案中，所述炔基包括2至6個碳原子。在進一步的實施方案中，所述炔基包括2至4個碳原子。術語“亞炔基”指在兩個位置連接的碳-碳三鍵，諸如亞乙炔基（ $-\text{C}:::\text{C}-$ ， $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）。炔基的實例包括乙炔基、丙炔基、羥基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基以及類似的基團。除非另外指出，術語“炔基”可包括“亞炔基”基團。

如本文所用，術語“醯氨基”和“氨基甲醯基”單獨或在組合中指經由羰基連接到母分子部分的下述氨基，或反之亦然。如本文所用，術語“C-醯氨基”單獨或在組合中指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 基團，且R如本文定義。如本文所用，術

語“N- 醯氨基”單獨或在組合中指 RC(=O)NH- 基團，且 R 如本文定義。如本文所用，術語“醯基氨基”單獨或在組合中包括經由氨基連接到母體部分的醯基。“醯基氨基”基團的實例是乙醯氨基（ $\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$ ）。

如本文所用，術語“氨基”單獨或在組合中指 —NRR' ，其中 R 和 R' 獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、醯基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基和雜環烷基，它們中的任何一個本身可以任選地被取代。此外，R 和 R' 可結合以形成雜環烷基，它們中的任何一個可以任選地被取代。

如本文所用，術語“芳基”單獨或在組合中指含有一個、兩個或三個環的碳環芳族系統，其中這樣的多環系統融合在一起。術語“芳基”包括芳族基團，諸如苯基、萘基、蒽基和菲基。

如本文所用，術語“芳基烯基”或“芳烯基”單獨或在組合中指經由烯基連接到母分子部分的芳基。

如本文所用，術語“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”單獨或在組合中指經由烷氧基連接到母分子部分的芳基。

如本文所用，術語“芳基烷基”或“芳烷基”單獨或在組合中指經由烷基連接到母分子部分的芳基。

如本文所用，術語“芳基炔基”或“芳炔基”單獨或在組合中指經由炔基連接到母分子部分的芳基。

如本文所用，術語“芳基烷醯基”或“芳烷醯基”或“芳醯基”單獨或在組合中指衍生自芳基取代的烷羧酸的

鹽基，諸如苯甲鹽基、萘鹽基、苯基乙鹽基、3-苯丙鹽基（氫化肉桂鹽基）、4-苯丁鹽基、（2-萘基）乙鹽基、4-氯氫化肉桂鹽基以及類似的基團。

如本文所用，術語芳氧基單獨或在組合中指經由氧連接到母分子部分的芳基。

如本文所用，術語“苯並（benzo）”和“苯並（benz）”單獨或在組合中指衍生自苯的二價基團 $C_6H_4=$ 。實例包括苯並噻吩和苯並咪唑。

如本文所用，術語“氨基甲酸酯”單獨或在組合中指氨基甲酸的酯（ $-NHCOO-$ ），其可從氮或酸末端連接到母分子部分，且其可以任選地被取代，如本文所定義。

如本文所用，術語“O-氨基甲鹽基”單獨或在組合中指 $-OC(O)NRR'$ 基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

如本文所用，術語“N-氨基甲鹽基”單獨或在組合中指 $ROC(O)NR'$ -基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

如本文所用，術語“羧基”單獨時包括甲鹽基 $[-C(O)H]$ ，而在組合中是 $-C(O)-$ 基團。

如本文所用，術語“羧基（carboxyl）”或“羧基（carboxy）”指 $-C(O)OH$ 或對應的“羧化物”陰離子，諸如在羧酸鹽中。“O-羧基”基團指 $RC(O)O-$ 基團，其中 R 如本文所定義。“C-羧基”基團指 $-C(O)OR$ 基團，其中 R 如本文所定義。

如本文所用，術語“氰基”單獨或在組合中指 $-CN$ 。

如本文所用，術語“環烷基”或可選地，“碳環”單

獨或在組合中指飽和的或部分飽和的單環、二環或三環烷基，其中每個環部分含有 3 至 12 個碳原子環成員，且其可任選地是任選地如本文所定義被取代的苯並稠環系統。在某些實施方案中，所述環烷基將包括 5 至 7 個碳原子。這類環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、四氫化萘基、茛滿基、十氫化萘基、2,3-二氫-1H-茛基、金剛烷基以及類似的基團。如本文所用，“二環”和“三環”意在包括稠環系統（諸如十氫化萘、八氫化萘）以及多環（多中心）飽和或部分不飽和的類型。異構物的後一類型的一般實例是二環 [1,1,1] 戊烷、樟腦、金剛烷和二環 [3,2,1] 辛烷。

如本文所用，術語“酯”單獨或在組合中指在碳原子處連接的橋接兩個部分的羧基。

如本文所用，術語“醚”單獨或在組合中指在碳原子處連接的橋接兩個部分的氧基團。

如本文所用，術語“鹵代”或“鹵素”單獨或在組合中指氟、氯、溴或碘。

如本文所用，術語“鹵代烷氧基”單獨或在組合中指經由氧原子連接於母分子部分的鹵代烷基。

如本文所用，術語“鹵代烷基”單獨或在組合中指具有如本文所定義的含義的烷基，其中一個或多個氫由鹵素取代。具體包括單鹵代烷基、二鹵代烷基和多鹵代烷基。單鹵代烷基，舉一個實例，在基團中可具有一個碘、溴、氯或氟原子。二鹵代烷基和多鹵代烷基可具有兩個或更多

個相同的鹵原子或不同鹵代基團的組合。鹵代烷基的實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、六氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氯乙基、二氯丙基、二氯乙基和二氯丙基。“鹵代亞烷基”指在兩個或更多個位置連接的鹵代烷基。實例包括氟亞甲基（ $-\text{CFH}-$ ）、二氟亞甲基（ $-\text{CF}_2-$ ）、氯亞甲基（ $-\text{CHCl}-$ ）以及類似的基團。

如本文所用，術語“雜烷基”單獨或在組合中指完全飽和的或含有 1 至 3 個不飽和度的穩定的直鏈或支鏈，或環烴基團，或其組合，其由規定數量的碳原子和 1 至 3 個選自由 O、N 和 S 組成的組的雜原子組成，且其中所述氮和硫原子可任選地被氧化，且氮雜原子可任選地被季銨化。雜原子 O、N 和 S 可位於雜烷基的任何內部位置。至多兩個雜原子可以是連續的，諸如，例如 $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ 。

如本文所用，術語“雜芳基”單獨或在組合中指 3 至 7 元不飽和雜單環或稠合單環、二環或三環系統，其中稠環中的至少一個是芳族的，其含有選自 O、S 和 N 組成的組的至少一個原子。在某些實施方案中，所述雜芳基將包含 5 至 7 個碳原子。該術語還包括稠合多環基團，其中雜環與芳基環稠合，其中雜芳基環與其他的雜芳基環稠合，其中雜芳基環與雜環烷基環稠合，或其中雜芳基環與環烷基環稠合。雜芳基的實例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二

唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、吲嗟基 (indoliziny) 、苯並咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯並三唑基、苯並間二氧雜環戊烯基 (benzodioxolyl) 、苯並吡喃基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、色酮基、香豆素基、苯並吡喃基、四氫喹啉基、四唑並噻嗪基、四氫異喹啉基、噻吩並吡啶基、呋喃並吡啶基、吡咯並吡啶基以及類似基團。示例性三環雜環基團包括哌唑基、苯並吲哚基 (benzidolyl) 、菲咯啉基、二苯並呋喃基、吡啶基、菲啶基、夾氧雜蒽基及類似基團。

如本文所用，術語“雜環烷基”及可交換地，“雜環”單獨或在組合中，各指含有至少一個雜原子作為環成員的飽和、部分不飽和或完全不飽和的單環、二環或三環雜環基團，其中每個所述雜原子可獨立地選自由氮、氧和硫組成的組。在某些實施方案中，所述雜環烷基將包含 1 至 4 個雜原子作為環成員。在進一步的實施方案中，所述雜環烷基將包含 1 至 2 個雜原子作為環成員。在某些實施方案中，所述雜環烷基的每個環將包括 3 至 8 個環成員。在進一步的實施方案中，所述雜環烷基的每個環將包括 3 至 7 個環成員。在又進一步的實施方案中，所述雜環烷基的每個環將包括 5 至 6 個環成員。“雜環烷基”和“雜環”意在包括砜、亞砜、叔氮環成員的 N 氧化物，以及碳環稠合和苯並稠合環系統；此外，兩術語還包括其中雜環

稠合到如本文所定義的芳基或其他的雜環基團的系統。雜環基團的實例包括氮雜環丙基、氮雜環丁基、1,3- 苯並間二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫異喹啉基、二氫噌啉基、二氫苯並二噁英基 (dihydrobenzodioxinyl)、二氫 [1,3] 噁唑並 [4,5-b] 吡啶基、苯並噻唑基、二氫吲哚基、二氫吡啶基、1,3- 二噁烷基、1,4- 二噁烷基、1,3- 二氧戊環基、異二氫吲哚基、嗎啉基、呱嗪基、吡咯烷基、四氫吡啶基、呱啶基、硫代嗎啉基以及類似基團。除非具體禁止，否則雜環基團可以任選地被取代。

如本文所用，術語“胼基”單獨或在組合中指經由單鍵連接的兩個氨基，即 -N-N- 。

如本文所用，術語“羥基”單獨或在組合中指 -OH 。

如本文所用，術語“羥基烷基”單獨或在組合中指經由烷基連接到母分子部分的羥基。

如本文所用，術語“亞氨基”單獨或在組合中指 =N- 。

如本文所用，術語“亞氨基羥基”單獨或在組合中指 =N(OH) 和 =N-O- 。

片語“在主鏈中”指碳原子的最長連續或相鄰鏈，其開始於基團和本文公開的式中的任何一個的化合物的連接點。

術語“異氰酸基”指 -NCO 基團。

術語“異氰硫基”指 -NCS 基團。

片語“原子的直鏈”指獨立地選自碳、氮、氧和硫的

原子的最長直鏈。

如本文所用，術語“低級”單獨或在組合中，其中沒有另外具體定義，則指含有 1 至 6 個並包括 6 個碳原子。

如本文所用，術語“低級芳基”單獨或在組合中指苯基或萘基，其可以任選地被取代，如所提供的。

如本文所用，術語“低級雜烷基”單獨或在組合中指完全飽和的或含有 1 至 3 個不飽和度的穩定的直鏈或支鏈，或環烴基團，或其組合，其由 1 至 6 個原子組成，其中 1 至 3 個可以是選自由 O、N 和 S 組成的組的雜原子，且剩餘的原子是碳。氮和硫原子可任選地被氧化，且氮雜原子可任選地被季銨化。雜原子 O、N 和 S 可位於雜烷基的任何內部或末端位置。至多兩個雜原子可以是連續的，諸如，例如 $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ 。

如本文所用，術語“低級雜芳基”單獨或在組合中指

- 1) 包含 5 或 6 個環成員的單環雜芳基，其 1 至 4 個所述成員之間可以是選自由 O、N 和 S 組成的組的雜原子，或
- 2) 二環雜芳基，其中稠環的每一個包含 5 或 6 個環成員，包括在它們之間選自由 O、N 和 S 組成的組的 1 至 4 個雜原子。

如本文所用，術語“低級環烷基”單獨或在組合中指具有 3 至 6 個環成員之間的單環環烷基。低級環烷基可以是不飽和的。低級環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

如本文所用，術語“低級雜環烷基”單獨或在組合中

指具有 3 至 6 個環成員之間的單環雜環烷基，1 至 4 個之間的所述環成員可以是選自由 O、N 和 S 組成的組的雜原子。低級雜環烷基的實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、呋啉基、呋嗪基和嗎啉基。低級雜環烷基可以是不飽和的。

如本文所用，術語“低級氨基”單獨或在組合中指 —NRR' ，其中 R 和 R' 獨立地選自由氫和任選地取代的低級烷基組成的組。

如本文所用，術語“巯基”單獨或在組合中指 RS— 基團，其中 R 如本文所定義。

如本文所用，術語“硝基”單獨或在組合中指 —NO_2 。

如本文所用，術語“氧”或“氧雜”單獨或在組合中指 —O— 。

如本文所用，術語“氧代”單獨或在組合中指 =O 。

術語“全鹵代烷氧基”指其中所有的氫原子被鹵素原子取代的烷氧基。

如本文所用，術語“全鹵代烷基”單獨或在組合中指其中所有的氫原子被鹵素原子取代的烷基。

如本文所用，術語“磺酸酯”、“磺酸”和“磺基的 (sulfonic)”單獨或在組合中指 $\text{—SO}_3\text{H}$ 基團及其陰離子（磺酸在鹽形成中使用時）。

如本文所用，術語“硫烷基”單獨或在組合中指 —S— 。

如本文所用，術語“亞磺醯基”單獨或在組合中指 $-S(O)-$ 。

如本文所用，術語“磺醯基”單獨或在組合中指 $-S(O)_2-$ 。

術語“N- 亞磺醯氨基”指 $RS(=O)_2NR'$ -基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

術語“S- 亞磺醯氨基”指 $-S(=O)_2NRR'$ 基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

如本文所用，術語“硫雜”和“硫代”單獨或在組合中指 $-S-$ 基團或其中用硫代替氧的醚。硫代基團的氧化衍生物，即亞磺醯基和磺醯基，包含在硫雜和硫代的定義中。

如本文所用，術語“硫醇”單獨或在組合中指 $-SH$ 基團。

如本文所用，術語“硫代羰基”單獨時包括硫代甲醯基 $-C(S)H$ ，且在組合中是 $-C(S)-$ 基團。

術語“N- 硫代氨基甲醯基”指 $ROC(S)NR'$ -基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

術語“O- 硫代氨基甲醯基”指 $-OC(S)NRR'$ 基團，且 R 和 R' 如本文所定義。

術語“氰硫基”指 $-CNS$ 基團。

本文的任何定義可與任何其他的定義組合使用以描述組合結構基團。按照慣例，任何這種定義的結尾元素是連接到母體部分的元素。例如，組合基團烷基磺醯氨基將代表

經由鹽氨基連接到母分子的烷基，而術語烷氧基烷基將代表經由烷基連接到母分子的烷氧基。

當基團被定義為“不存在”時，它的意思是所述基團不存在。

術語“任選地取代的”指前面的基團可以是取代的或未取代的。當取代時，“任選地取代的”基團的取代基單獨或在組合中可包括但不限於獨立地選自以下基團或特別指定的一組基團的一個或多個取代基：低級烷基、低級烯基、低級炔基、低級烷鹽基、低級雜烷基、低級雜環烷基、雜環烷基、低級鹵代烷基、低級鹵代烯基、低級鹵代炔基、低級全鹵代烷基、低級全鹵代烷氧基、低級環烷基、苯基、芳基、芳氧基、低級烷氧基、低級鹵代烷氧基、低級烷氧基烷基、氧代、低級鹽氧基、羰基、羧基、低級烷基羰基、低級羧基酯、低級羧鹽氨基、氰基、氫、鹵素、羥基、氨基、低級烷基氨基、芳基氨基、鹽氨基、硝基、硫醇、低級烷基硫、低級鹵代烷基硫、低級全鹵代烷基硫、芳基硫、磺酸酯、磺酸、三取代矽烷基、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低級氨基甲酸酯和低級脲。兩個取代基可連接在一起以形成由 0 至 3 個雜原子組成的稠合 5、6 或 7 元碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或亞乙二氧基。任選地取代的基團可以是未取代的（例如 $-CH_2CH_3$ ），完全取代的（例如 $-CF_2CF_3$ ），單取代的（例如 $-CH_2CH_2F$ ）或在完全取代和單取代之間的任何水準取代（例如

-CH₂CF₃)。如果列舉的取代基沒有關於取代的限制，則包括取代和未取代的形式。如果取代基限定為“取代的”，則具體指定取代形式。此外，對特定部分的不同組的任選取代基可按照需要定義；在這些情況下，任選的取代將如所定義的，通常緊隨片語“任選地用...取代”。

術語 R 或術語 R' 單獨地出現且沒有數字限定時，除非另外定義，否則指選自由以下組成的組的部分：氫、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基和雜環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代。所述 R 和 R' 基團應理解為任選地被取代，如本文所定義。不論 R 基團是否具有數字限定，每個 R 基團，包括 R、R' 和 Rⁿ（其中 n = (1, 2, 3, ...n)），每個取代基和每個術語應該理解為獨立於就從一個組選擇而言的所有其他的取代基。如果任何變數、取代基或術語（例如芳基、雜環、R 等等）在式或通用結構中出現超過一次，則其每次出現時的定義獨立於所有其他出現時的定義。本領域中具有通常知識者應進一步理解，某些基團可連接於母分子，或書寫時可從任何一端佔據元素鏈中的一個位置。因此，僅作為實例，不對稱基團（諸如 -C(O)N(R)-）可從碳或氮連接到母體部分。

本文公開的化合物存在不對稱中心。這些中心根據手性碳原子周圍的取代基的構型，藉由符號“R”或“S”命名。應理解，本發明涵蓋所有立體化學異構形式，包括非對映體、對映體和差向異構物形式，以及右旋體和左旋體及其混合物。化合物的單個立體異構物可由含有手性中心

的商業上可獲得的起始材料合成製備，或經由製備對映體產物的混合物、隨後分離來製備，所述分離諸如轉化成非對映體的混合物隨後分離或重結晶、層析技術、在手性層析管柱上直接分離對映體，或本領域已知的任何其他合適的方法。具體立體化學的起始化合物是商業上可獲得的，或可經由本領域已知的技術製備並解析。此外，本文公開的化合物可以幾何異構物存在。本發明包括所有的順式（cis）、反式（trans）、同式（syn）、逆式（anti）、相對（entgegen）(E) 和共同（zusammen）(Z) 異構物及其合適的混合物。此外，化合物可以互變異構物存在；本發明提供所有的互變異構物。此外，本文公開的化合物可以未溶劑化形式存在或以用藥學上可接受的溶劑（諸如水、乙醇及類似溶劑）溶劑化的形式存在。一般來說，認為溶劑化形式等同於未溶劑化形式。

當由鍵連接的原子被認為是較分子結構的一部分時，術語“鍵”指兩個原子或兩個部分之間的共價連接。除非另外指出，否則鍵可以是單鍵、雙鍵或三鍵。分子的圖中的兩個原子之間的虛線指在此位置可能存在或不存在額外的鍵。

如本文所用，術語“疾病”意在與術語“病症”和“疾患”（如在醫學疾患中）基本同義，且相互交換使用，因為都反映人體或動物體或其部分之一的異常狀態，其損害正常功能，通常經由有特徵的病徵和症狀表現，並使得人或動物的壽命或生活品質下降。

術語“組合治療”指施用兩種或更多種治療劑以治療本公開描述的治療性疾患或病症。這種施用包括以基本同時的方式共施用這些治療劑，所述方式諸如在具有固定比例的活性成分的單個膠囊中，或在多個單獨的各個活性成分的膠囊中。此外，這種施用還包括以順序的方式使用各個類型的治療劑。在任一情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文描述的疾患或病症中的有益效應。

如本文所用，術語“抑制”（及擴展“抑制劑”）包括所有形式的功能蛋白（例如酶、激酶、受體、通道等等）抑制，包括中性拮抗作用、反向激動作用、競爭性抑制和非競爭性抑制（諸如異位抑制）。抑制可依據下文定義的 IC_{50} 來表現。

在某些實施方案中，本文使用的“ H_1R 抑制劑”指按照本文下面一般描述的體外基於組織胺受體細胞的測定所測量，表現出關於組織胺 1 型受體的 IC_{50} 不大於約 $100\ \mu M$ ，且更加典型地，不超過約 $50\ \mu M$ 的化合物。相似地，本文使用的“ H_4R 抑制劑”指按照本文下面一般描述的體外基於組織胺受體細胞的測定所測量，表現出關於組織胺 4 型受體的 IC_{50} 不大於約 $100\ \mu M$ ，且更加典型地，不大於約 $50\ \mu M$ 的化合物。本文使用的“ H_1/H_4R 抑制劑”指按照本文下面一般描述的體外基於組織胺受體細胞的測定所測量，表現出關於組織胺 1 型受體和組織胺 4 型受體兩者的 IC_{50} 不大於約 $100\ \mu M$ ，且更加典型地，不大於約 $50\ \mu M$ 的化合物；每個受體的抑制的量不需要相等，但不應該是可忽略

的。在某些實施方案中，諸如，例如在體外配位體結合測定方案的實例中，“ IC_{50} ”是將天然配位體或參考標準移至半數最大水準所需的抑制劑的濃度。在其他的實施方案中，諸如，例如在具有功能讀出器（functional readout）的某些細胞或體外方案的實例中，“ IC_{50} ”是將功能蛋白（例如 H_1R 及 / 或 H_4R ）的活性降至半數最大水準的抑制劑的濃度。已發現本文公開的某些化合物表現出針對 H_1R 及 / 或 H_4R 的抑制活性。按照本文描述的 H_1R 及 / 或 H_4R 測定所測量，在某些實施方案中，化合物將表現出關於 H_1R 及 / 或 H_4R 的 IC_{50} 不大於約 $10\ \mu M$ ；在進一步的實施方案中，化合物將表現出關於 H_1R 及 / 或 H_4R 的 IC_{50} 不大於約 $5\ \mu M$ ；在又進一步的實施方案中，化合物將表現出關於 H_1R 及 / 或 H_4R 的 IC_{50} 不大於約 $1\ \mu M$ ；在又進一步的實施方案中，化合物將表現出關於 H_1R 及 / 或 H_4R 的 IC_{50} 不大於約 $200\ nM$ 。

片語“治療有效”意在限定用於治療疾病或病症的活性成分的量。這一量將實現減少或消除所述疾病或病症的目標。

術語“治療上可接收的”指適合用於與患者的組織接觸，且沒有異常毒性、刺激和過敏性反應，匹配合理的效益 / 風險比，且對它們預期的用途是有效的那些化合物（或鹽、前驅藥、互變異構物、兩性離子形式等等）。

如本文所用，提及“治療”患者時意在包括預防。術語“患者”指所有的哺乳動物，包括人。患者的實例包括

人、牛、狗、貓、山羊、綿羊、豬和兔。優選地，患者是人。

術語“前驅藥”指體內產生更多活性的化合物。本文公開的某些化合物也可作為前驅藥存在，如描述於

Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry,

Biochemistry, and Enzymology（藥物和前驅藥代謝中的水解：化學、生物化學和酶學）（Testa, Bernard 和 Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003）。本文描述的化合物的前驅藥是結構上被修飾的形式的化合物，其在生理學條件下容易地經受化學變化以提供該化合物。此外，前驅藥可經由化學或生物化學方法在離體環境中轉化成該化合物。例如，當置於具有合適的酶或化學試劑的透皮貼片儲器（reservoir）中，前驅藥可緩慢地轉化為化合物。前驅藥通常是有用的，因為在一些情況下，它們可能比化合物或母藥更加容易施用。例如，它們可經由口服施用而可生物利用，而母藥則不能。前驅藥在藥物組合物中的溶解度也可能超過母藥。本領域已知許多前驅藥衍生物，諸如依賴於前驅藥的水解分裂或氧化活化的前驅藥衍生物。前驅藥的一個非限制性實例是，作為酯（“前驅藥”）施用，但然後水解代謝成羧酸（活性實體）的化合物。額外的實例包括化合物的肽基衍生物。

本文公開的化合物可作為治療上可接受的鹽存在。本發明包括鹽（包括酸加成鹽）形式的上述化合物。合適的鹽包括用有機酸和無機酸形成的鹽。這種酸加成鹽正常將

是藥學上可接受的。然而，非藥學上可接受的鹽的鹽可用於製備和純化所關注的化合物。還可形成鹼加成鹽，且其是藥學上可接受的。為了更加完全地討論鹽的製備和選擇，參考 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*（藥物鹽：性質、選擇和用途）（Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002）。

如本文所用，術語“治療上可接受的鹽”代表本文公開的化合物的鹽或兩性離子形式，如本文所定義，其為水溶的或油溶的或可分散的，和治療上可接受的。所述鹽可在化合物的最終分離和純化期間製備，或經由使合適的游離鹼形式的化合物與合適的酸反應來分離地製備。代表性的酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、L-抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽（苯磺酸鹽（besylate））、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽（羥乙磺酸鹽）、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、DL-扁桃酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、煙酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、撲酸鹽、果膠酸鹽（pectinate）、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、膦酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦谷氨酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、谷氨酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽（對甲

苯磺酸鹽（p-tosylate）和十一烷酸鹽。此外，可用甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；癸基、十二烷基、十四烷基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物；和苄溴和苯乙基溴，季銨化本文公開的化合物中的鹼性基團。可用於形成治療上可接受的加成鹽的酸的實例包括無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸）和有機酸（諸如草酸、馬來酸、琥珀酸和檸檬酸）。經由化合物與鹼金屬或鹼土金屬離子的配位作用，也可形成鹽。因此，本發明包括本文公開的化合物的鈉、鉀、鎂和鈣鹽以及類似的鹽。

在化合物的最終分離和純化期間，可經由使羧基與合適的鹼（諸如金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）或與氨或有機伯、仲或叔胺反應，來製備鹼加成鹽。治療上可接受的鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂和鋁，以及無毒的季胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N,N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基嗎啉、二環己基胺、普魯卡因、二苄胺、*N,N*-二苄基苯乙胺、1-二苯羥甲胺（1-ephedrine）和 *N,N'*-二苄基乙二胺。用於形成鹼加成鹽的其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

儘管本發明的化合物作為粗化學品施用是可能的，但還可以將它們提供為藥物製劑。因此，本文提供了藥物製劑，其包含本文公開的某些化合物中的一種或多種，或一

種或多種其藥學上可接受的鹽、酯、前驅藥、醯胺或溶劑化物，連同一種或多種其藥學上可接受的載體和任選地一種或多種其他治療成分。就與製劑的其他成分相容的意義而言，載體必須是“可接受的”，且對其接受者無害。合適的製劑依賴於所選的施用途徑。使用的公知技術、載體和賦形劑的任何一個可以是合適的，且為本領域所理解；例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences（雷明頓藥學）中。本文公開的藥物組合物可以本領域所知的任何方式生產，例如經由常規的混合、溶解、成粒、糖衣錠形成（dragee-making）、粉碎、乳化、包封、包埋或壓製製程。

製劑包括適合於口服、腸胃外（包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、關節內和髓內）、腹膜內、跨黏膜、透皮、直腸和局部（包括皮膚、口腔、舌下、眼和眼內）施用的製劑，儘管最合適的途徑可依賴於，例如接受者的疾患和病症。製劑可方便地以單位劑型提供，且可藉由藥劑學領域公知的方法中的任何一種來製備。通常，這些方法包括使本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、醯胺、前驅藥或溶劑化物（“活性成分”）與構成一種或多種輔助成分的載體結合的步驟。一般，經由均勻地及緊密地使活性成分與液體載體或精細分開的固體載體或兩者結合，然後必要時，使產品成為所需的製劑的形狀，來製備製劑。

本文公開化合物的適合於口服施用的製劑可提供為分離的單位，諸如膠囊、扁囊劑或片劑，各含有預定量的活

性成分；提供為粉末或顆粒；提供為含水液體或無水液體的溶液或懸浮液；或提供為水包油液體乳劑或油包水液體乳劑。活性成分還可提供為巨丸劑、藥糖劑或糊劑。

可口服使用的藥物製劑包括片劑、由明膠製備的推入配合膠囊以及由明膠和增塑劑（諸如甘油或山梨醇）製備的密封軟膠囊。可藉由任選地連同一種或多種輔助成分壓製或模製來製備片劑。藉由在合適的機器中壓製任選地混合粘合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑的自由流動形式的活性成分，諸如粉末或顆粒，可製備壓製的片劑。藉由在合適的機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕的粉狀化合物的混合物，可製備模製的片劑。片劑可任選地被包衣或刻痕，且可被配製，從而提供其中活性成分的緩釋或控釋。用於口服施用的所有製劑應該是以適合於這種施用的劑量。推入配合膠囊可含有與填充劑（諸如乳糖）、粘合劑（諸如澱粉）及 / 或潤滑劑（諸如滑石或硬脂酸鎂）及任選地穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於合適的液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可加入穩定劑。提供具有合適的包衣的糖衣丸核。為這一目的，可使用濃縮的糖溶液，其可任選地含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝膠、聚乙二醇及 / 或二氧化鈦、漆溶液和合適的有機溶劑或溶劑混合物。可將顏料或色素加入到片劑或糖衣丸包衣用於鑒別，或以表徵活性化合物劑量的不同組合。

用於口服藥物製劑（諸如膠囊和片劑）的填充劑或稀釋劑的實例包括但不限於乳糖、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、可壓縮糖、微晶纖維素（MCC）、粉狀纖維素、玉米澱粉、預糊化澱粉、葡萄糖結合劑（dextrates）、右旋糖酐、糊精、右旋糖、麥芽糖糊精、碳酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、氧化鎂、泊咯沙姆（諸如聚乙二醇）和羥丙基甲基纖維素。填充劑可具有複合溶劑分子，諸如在其中使用的乳糖是乳糖一水合物的實例中。填充劑還可以是專有的，如在填充劑 PROSOLV®（從 JRS Pharma 獲得）的實例中。PROSOLV 是專有的，任選地高密度的，矽化微晶纖維素，其主要由 98% 微晶纖維素和 2% 膠體二氧化矽組成。微晶纖維素的矽化藉由專利方法實現，產生膠體二氧化矽與微晶纖維素之間的緊密結合。ProSolv 根據粒度成為不同的等級，且是白色或類白色的，精細的或顆粒狀的粉末，幾乎不溶於水、丙酮、乙醇、甲苯和稀酸，且不溶於 50g/l 氫氧化鈉溶液。

用於口服藥物製劑（諸如膠囊和片劑）的崩解劑的實例包括但不限於澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲纖維素鈉、聚維酮、交聯聚維酮（聚乙烯吡咯烷酮）、甲基纖維素、微晶纖維素、粉狀纖維素、低取代羥丙基纖維素、澱粉、預糊化澱粉和藻酸鈉。

此外，在口服藥物製劑中可使用助流劑和潤滑劑，以保證混合時賦形劑的均勻混合。潤滑劑的實例包括但不限

於硬脂酸鈣、單硬酯酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、氫化植物油、輕質礦物油、硬脂酸鎂、礦物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、十二烷基硫酸鈉、硬脂鹽富馬酸鈉、硬脂酸、滑石和硬脂酸鋅。助流劑的實例包括但不限於二氧化矽 (SiO_2)、滑石玉米澱粉和泊咯沙姆。泊咯沙姆 (或 LUTROL®，從 BASF Corporation 獲得) 是 A-B-A 嵌段共聚物，其中 A 區段是親水聚乙二醇均聚物，且 B 區段是疏水聚丙二醇均聚物。

片劑粘合劑的實例包括但不限於阿拉伯樹膠、藻酸、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、瓜爾膠、氫化植物油、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、共聚維酮 (copolyvidone)、甲基纖維素、液體葡萄糖、麥芽糖糊精、聚甲基丙烯酸酯、聚維酮、預糊化澱粉、藻酸鈉、澱粉、蔗糖、黃蓍膠和玉米素。

可配製用於腸胃外施用的化合物，所述施用經由注射，例如經由彈丸注射 (bolus injection) 或連續輸注。用於注射的製劑可提供為具有添加的防腐劑的單位劑型，例如在安瓶中或在多劑量容器中。組合物可採用諸如油或水媒介物的懸浮液、溶液或乳劑的形式，且可含有配製劑，諸如懸浮劑、穩定劑及 / 或分散劑。製劑可提供於單位劑量或多劑量容器中，例如密封的安瓶和小瓶，且可以粉末形式或以冷凍乾燥 (凍乾) 狀態儲存，其僅需要在即將使用前加入無菌液體載體，例如生理食鹽水或無菌無熱原的水。可由先前描述類型的無菌粉末、顆粒和片劑製備臨時

注射溶液和懸浮液。

用於腸胃外施用的製劑包括：活性化合物的水和無水（油）無菌注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑和為製劑提供與預期接受者的血液等滲的溶質；以及水和無水無菌懸浮液，其可包括懸浮劑和增稠劑。合適的親油溶質或媒介物包括脂肪油（諸如麻油）或合成脂肪酸酯（諸如油酸乙酯或甘油三酯）或脂質體。注射水懸浮液可含有增加懸浮液的黏度的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或右旋糖酐。任選地，懸浮液還可包含合適的穩定劑或增加化合物的溶解度的劑，以允許製備高濃度的溶液。

除了先前描述的製劑外，化合物還可配製成儲存製品。這樣的長效製劑可經由植入（例如皮下或肌內）或經由肌內注射來施用。因此，例如，化合物可用合適的聚合體材料或疏水材料（例如為可接受的油的乳劑）或離子交換樹脂配製，或配製為微溶的衍生物，例如為微溶的鹽。

對於口腔或舌下施用，組合物可採用以常規方式配製的片劑、糖錠、錠劑或凝膠的形式。這種組合物可包括在有味道的基質（諸如蔗糖和阿拉伯樹膠或黃蓍膠）中的活性成分。

化合物還可配製成直腸組合物，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如其含有常規栓劑基質，諸如可哥油、聚乙二醇或其他的甘油酯。

本文公開的某些化合物可局部施用，即經由非全身施用。這包括將本文公開的化合物在外部應用於表皮或口

腔，以及將這種化合物滴注於耳、眼和鼻，以致化合物不會明顯地進入血流。相反地，全身施用指口服、靜脈內、腹膜內和肌內施用。

適合於局部施用的製劑包括適合於滲透皮膚，到達炎症部位的液體或半液體製劑（諸如凝膠、擦劑、洗液、乳膏、軟膏或糊劑）和適合於施用於眼、耳或鼻的滴劑。用於局部施用的活性成分可占製劑的例如 0.001% 至 10% w/w（按重量計）。在某些實施方案中，活性成分可占多達 10% w/w。在其他的實施方案中，其可占小於 5% w/w。在某些實施方案中，活性成分可占 2% w/w 至 5% w/w。在其他的實施方案中，其可占製劑的 0.1% 至 1% w/w。

除活性成分之外，本發明的局部眼、耳和鼻製劑還可包括賦形劑。在這種製劑中通常使用的賦形劑包括但不限於等滲劑、防腐劑、螯合劑、緩衝劑和表面活性劑。其他的賦形劑包括增溶劑、穩定劑、增舒適劑

（ comfort-enhancing agents ）、聚合體、軟化劑、 pH 調節劑及 / 或潤滑劑。各種賦形劑中的任何一種可用於本發明的製劑，包括水、水和水混溶性溶劑（諸如 C1-C7 烷醇）的混合物、含有 0.5% 至 5% 無毒水溶性聚合體的植物油或礦物油、天然產物（諸如藻酸酯、果膠、黃蓍膠、梧桐膠、瓜爾膠、黃原膠、角叉菜膠、瓊脂和阿拉伯樹膠）、澱粉衍生物（諸如醋酸澱粉和羥丙基澱粉）以及其他合成產物（諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚氧化乙烯、優選地交聯聚丙烯酸和這些產物的混合物）。

賦形劑的濃度通常是活性成分的濃度的 1 至 100,000 倍。在優選的實施方案中，通常根據它們對製劑的活性成分組成的惰性來選擇製劑中所包含的賦形劑。

涉及眼、耳和鼻製劑，合適的等滲調節劑包括但不限於甘露醇、氯化鈉、甘油、山梨醇以及類似的等滲調節劑。合適的緩衝劑包括但不限於磷酸鹽、硼酸鹽、醋酸鹽以及類似的緩衝劑。合適的表面活性劑包括但不限於離子和非離子表面活性劑（儘管優選非離子表面活性劑）、RLM 100、POE 20 十六烷基硬脂醯醚（諸如 Procol[®] CS20）和泊咯沙姆（諸如 Pluronic[®] F68）。

本文所列的製劑可包括一種或多種防腐劑。這種防腐劑的實例包括對羥基苯甲酸酯、過硼酸鈉、亞氯酸鈉、醇（諸如氯丁醇、苜醇或苯乙醇）、胍衍生物（諸如聚六亞甲基雙胍）、過硼酸鈉、聚季銨鹽-1、氨基醇（諸如 AMP-95）或水楊酸。在某些實施方案中，製劑本身可以防腐，因此不需要防腐劑。

對於眼、耳或鼻的施用，製劑可以是溶液、懸浮液或凝膠。在優選的方面中，製劑以滴劑形式的水溶液局部應用於眼、鼻或耳。術語“水”通常指水製劑，其中製劑含有重量 >50%，更優選 >75% 且特別是 >90% 的水。這些滴劑可從單一劑量的安瓶給藥，所述安瓶可優選地是無菌的，且因此不需要製劑的抑菌成分。此外，滴劑可從多劑量瓶給藥，所述多劑量瓶可優選地包括在製劑給藥時從其抽出任何防腐劑的設備，這種設備為本領域所知。

對於眼部病症，本發明的成分可以濃縮的凝膠或相似的媒介物，或以置於眼瞼下方的可溶性插入物給藥於眼部。

適合於對眼部局部施用的本發明的製劑優選地是等滲的或略微低滲的，從而抵抗由蒸發及 / 或疾病引起的淚液的任何高滲性。這可能需要等滲劑以使製劑的重量克分子滲透濃度達到或接近 210-320 每千克毫滲莫耳

(mOsm/kg) 的水準。本發明的製劑一般具有 220-320 mOsm/kg 的範圍的重量克分子滲透濃度，且優選地具有 235-300 mOsm/kg 的範圍的重量克分子滲透濃度。眼製劑一般將被配製成無菌水溶液。

在某些眼的實施方案中，本發明的組合物連同一種或多種淚液代替物一起配製。各種淚液代替物為本領域所知，且包括但不限於：單體多元醇，諸如甘油、丙二醇和乙二醇；聚合體多元醇，諸如聚乙二醇；纖維素酯，諸如羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和羥丙基纖維素；右旋糖酐，諸如右旋糖酐 70；乙烯聚合體，諸如聚乙烯醇；和卡波姆，諸如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940 和卡波姆 974P。本發明的某些製劑可連同接觸鏡或其他眼用產品一起使用。

使用緩衝系統製備優選的製劑，所述緩衝系統將製劑維持在 pH 約 4.5 至 pH 約 8。最優選的製劑的 pH 是 7 至 8。

在特定實施方案中，本發明的製劑每天施用一次。然

而，還可配製以任何施用頻率施用的製劑，所述施用頻率包括每週1次、每5天1次、每3天1次、每2天1次、每天2次、每天3次、每天4次、每天5次、每天6次、每天8次、每小時一次或任何更高的頻率。根據治療方案，還以變化的持續時間維持這種給藥頻率。特定治療方案的持續時間可從一次給藥至延長至數月或數年的方案變化。製劑以變化的劑量施用，但典型劑量是每次施用一至兩滴，或相當量的凝膠或其他製劑。本領域中具有通常知識者熟悉確定針對具體適應症的治療方案。

用於局部或透皮施用的凝膠一般可包括揮發溶劑、不揮發溶劑和水的混合物。在某些實施方案中，緩衝溶劑系統的揮發溶劑成分可包括低級(C1-C6)烷基醇、低級烷基二醇和低級二醇聚合體。在進一步的實施方案中，揮發溶劑是乙醇。認為揮發溶劑成分起滲透增強劑的作用，而且隨著其蒸發，還對皮膚產生冷卻效應。緩衝溶劑系統的不揮發溶劑部分選自低級亞烷基二醇和低級二醇聚合體。在某些實施方案中，使用丙二醇。不揮發溶劑延緩揮發溶劑的蒸發，並降低緩衝溶劑系統的蒸汽壓。這一不揮發溶劑成分的量，如同揮發溶劑，是由所用的藥物化合物或藥物來決定。當系統中不揮發溶劑太少時，藥物化合物可能由於揮發溶劑的蒸發而結晶，而過量可能由於藥物從溶劑混合物的較少釋放而導致生物利用度缺失。緩衝溶劑系統的緩衝成分可選自本領域通常使用的任何緩衝劑；在某些實施方案中，使用水。成分的一般比例是不揮發溶劑約20%、

揮發溶劑約 40% 以及水約 40%。有數個可選的成分，它們可添加到典型的組合物中。這些成分包括但不限於螯合劑和膠凝劑。合適的膠凝劑可包括但不限於半合成纖維素衍生物（諸如羥丙基甲基纖維素）和合成聚合體、半乳糖甘露聚糖聚合體（諸如瓜爾膠及其衍生物）和美容劑。

洗液包括適合應用於皮膚或眼的洗液。眼用洗液可包括任選地含有殺菌劑的無菌水溶液，且可藉由與製備滴劑的方法相似的方法來製備。應用於皮膚的洗液或擦劑還可包括加速乾燥和冷卻皮膚的劑（諸如乙醇或丙酮），及 / 或濕潤劑（諸如甘油）或油（諸如蓖麻油或花生油）。

乳膏、軟膏或糊劑是用於外部應用的活性成分的半固體製劑。它們可在合適的機器的幫助下，藉由將單獨的或在水或無水流體中的溶液或懸浮液中的細碎或粉狀形式的活性成分與油脂性或非油脂性基質混合來製備。所述基質可包括烴，諸如硬石蠟、軟石蠟或液體石蠟、甘油、蜂蠟、金屬皂；膠液；天然來源的油，諸如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄欖油；羊毛脂或其衍生物或脂肪酸（諸如硬脂酸或油酸），連同醇（諸如丙二醇）或大粒凝膠。製劑可摻入任何合適的表面活性劑，諸如陰離子、陽離子或非離子表面活性劑，諸如脫水山梨糖醇酯或其聚氧化乙烯衍生物。還可包括懸浮劑（諸如天然樹膠、纖維素衍生物或諸如火成矽石（siliceous silicas）的無機材料）和其他成分，諸如羊毛脂。

滴劑可包含無菌水或油溶液或懸浮液，且可藉由將活

性成分溶解於合適的殺菌劑及 / 或殺真菌劑及 / 或任何其他合適的防腐劑的水溶液（且在某些實施方案中包括表面活性劑）來製備。然後，經由過濾可使產生的溶液澄清，轉移至合適的容器，然後將其密封，並經由高壓滅菌法或在 98-100 °C 下維持半小時來滅菌。可選地，溶液可經由過濾滅菌，並經由無菌技術轉移至容器中。適合於包含在滴劑中的殺菌劑和殺真菌劑的實例是硝酸苯汞或醋酸苯汞（0.002%）、苯紫氯銨（0.01%）和醋酸洗必泰（0.01%）。用於製備油溶液的合適溶劑包括甘油、稀醇和丙二醇。

用於在口中（例如口腔或舌下）局部施用的製劑包括含有在有味道的基質（諸如蔗糖和阿拉伯樹膠或黃耆膠）中的活性成分的糖錠，和含有在諸如明膠和甘油或蔗糖和阿拉伯樹膠的基質中的活性成分的錠劑。

對於經由吸入施用，化合物可由吹入器、霧化器加壓包或給藥氣溶膠噴霧劑的其他方便的方式方便地給藥。加壓包可包括合適的推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體。在加壓氣溶膠的實例中，可經由提供傳遞測定量的閥確定劑量單位。可選地，對於經由吸入或吹入施用，根據本發明的化合物可採用乾燥粉末組合物的形式，例如化合物和合適的粉末基質（諸如乳糖或澱粉）的粉末混合物。粉末組合物可以單位劑型提供，在例如膠囊、藥筒、明膠或發泡包裝（blister pack）中，從中粉末可在吸入器或吹入器輔助下

施用。

優選的單位劑量製劑是含有活性成分的有效劑量（如本文下發所引）或其合適的比例的製劑。

應理解，除了以上特別提到的成分之外，以上描述的製劑可包括本領域中針對關注的製劑類型的其他常規的劑，例如適合於口服施用的劑可包括調味劑。

可以每天 0.1 至 500 mg/kg 的劑量口服或經注射施用化合物。成人的劑量範圍一般是 5 mg 至 2 g/ 天。以分開的單位提供的片劑或其他外觀形式可方便地含有一定量的一種或多種化合物，其在此劑量或多個此劑量下是有效的，例如含有 5 mg 至 500 mg，通常約 10 mg 至 200 mg 的單位。

可與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將根據所治療的宿主和具體施用形式而變化。

化合物可以各種方式施用，例如口服、局部或經由注射施用。施用於患者的化合物的精確量將由巡診醫生負責。針對任何特定患者的具體劑量水準將依據各種因素，包括所用的具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、施用時間、施用途徑、排泄速率、藥物組合、治療的具體病症和所治療的適應症或疾患的嚴重性。此外，施用途徑可根據疾患及其嚴重性而變化。

在某些實例中，施用本文描述的化合物中的至少一個（或其藥學上可接受的鹽、酯或前驅藥）與另一治療劑的組合可能是合適的。僅作為例子，如果患者當獲得本文的化合物之一後，經受的副作用之一是高血壓，則施用抗高

血壓劑與最初治療劑的組合可能是合適的。或僅作為例子，本文描述的化合物之一的療效可經由施用佐劑而加強（即佐劑本身可能僅具有少量治療益處，但與另一治療劑組合時，加強了對患者的總治療益處）。或僅作為例子，可經由施用本文描述的化合物之一連同也具有治療益處的另一治療劑（其還包括治療方案），增強患者經受的益處。僅作為例子，在包括施用本文描述的化合物之一的糖尿病治療中，向患者提供用於糖尿病的另一治療劑也可導致治療益處增加。在任何情況下，無論所治療的疾病、病症或疾患，患者經受的總益處可簡單地是兩種治療劑的加合，或患者可經受協同益處。

可能的組合治療的非限制性實例包括本發明的某些化合物連同H₁R拮抗物及 / 或H₃R拮抗物的使用。可能的組合治療的具體的非限制性實例包括本發明的某些化合物連同H₁R拮抗物的使用，所述H₁R拮抗物諸如阿伐斯汀、阿卡他定、安他唑啉、氮卓斯汀、溴馬嗪、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、地氯雷他定、苯海拉明、二苯拉林、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索芬那定、羥嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、甲地嗪、咪唑斯汀、異丙嗪、奧洛他定和曲普利啶。

在任何情況下，多治療劑（它們中至少一個是本文公開的化合物）可以任何順序施用或甚至同時施用。如果同時，多治療劑可提供為單一的統一形式或多個形式（僅作為例子，為單個丸劑或為兩個分開的丸劑）。治療劑之一

可以多劑量提供，或都提供為多劑量。如果不同時，多劑量之間的時間安排可以是範圍從幾分鐘至4周的任何持續時間。

因此，在另一個方面，某些實施方案提供治療需要這種治療的人或動物受治療者的 H_1R 及 / 或 H_4R 介導的病症的方法，其包括向所述受治療者施用有效緩解或預防受治療者的所述病症的量的本文公開的化合物與本領域已知的用於治療所述病症的至少一種額外的劑的組合。在相關方面，某些實施方案提供治療組合物，其包括本文公開的至少一種化合物與用於治療 H_1R 及 / 或 H_4R 介導的病症的一種或多種額外的劑的組合。

本文公開的化合物、組合物和方法治療的具體疾病包括炎症和相關疾病，包括自體免疫疾病。該化合物用於治療關節炎，包括但不限於類風濕性關節炎、脊柱關節病、痛風性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡、幼年型關節炎、急性風濕性關節炎、腸病性關節炎、神經病性關節炎、牛皮癬關節炎和化膿性關節炎。該化合物還用於治療骨質疏鬆症和其他相關的骨病。這些化合物還可用於治療胃腸疾患，諸如反流性食管炎、腹瀉、發發炎腸病、克羅恩氏病、胃炎、腸過敏症候群和潰瘍性結腸炎。該化合物還可用於治療上呼吸道炎症，諸如但不限於季節性過敏性鼻炎、非季節性過敏性鼻炎、急性非過敏性鼻炎、慢性非過敏性鼻炎、Sampter三聯症、伴隨嗜酸粒細胞增多症候群的非過敏性鼻炎、鼻息肉、萎縮性鼻炎、肥厚性鼻炎、膜

性鼻炎、血管舒縮性鼻炎、鼻竇炎、慢性鼻咽炎、鼻液溢、職業性鼻炎、激素性鼻炎、藥物誘導的鼻炎、味覺性鼻炎，以及肺部炎症，諸如與病毒感染和囊性纖維化相關的肺部炎症。此外，本文公開的化合物還單獨或與常規免疫調協劑組合用於器官移植患者。

此外，本文公開的化合物可用於治療腱炎、滑囊炎、皮膚相關的疾患，諸如牛皮癬、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎和濕疹的其他變體、過敏性接觸性皮膚炎、刺激性接觸性皮膚炎、脂溢性濕疹、錢幣形濕疹性皮膚炎、自體敏感性皮膚炎、單純慢性苔癬、出汗障礙性皮膚炎

（ dyshidrotic dermatitis ）、神經性皮膚炎、鬱積性皮膚炎、全身尋常型蕁麻疹（ generalized ordinary urticaria ）、急性過敏性蕁麻疹、慢性過敏性蕁麻疹、自體免疫性蕁麻疹、慢性特發性蕁麻疹、藥物誘導的蕁麻疹、膽鹼能性蕁麻疹、慢性寒冷性蕁麻疹、皮膚劃紋性蕁麻疹、日光性蕁麻疹、著色性蕁麻疹、肥大細胞增多症、與皮膚局部或全身疾病和病症（諸如胰腺炎、肝炎、燒傷、曬傷和白斑）相關的急性或慢性瘙癢症。

此外，本文公開的化合物可用於治療呼吸道疾病，包括用於預防和治療呼吸道疾病或疾患的在醫學中使用的治療方法，所述呼吸道疾病或疾患包括：哮喘性疾患，包括過敏原誘導的哮喘、運動誘導的哮喘、污染誘導的哮喘、寒冷誘導的哮喘和病毒誘導的哮喘；慢性阻塞性肺病，包括具有正常氣流的慢性支氣管炎、具有氣道阻塞的慢性支

氣管炎（慢性阻塞性支氣管炎）、肺氣腫、哮喘性支氣管炎和大泡病（bullous disease）；和包括炎症的其他肺部疾病，包括支氣管擴張囊性纖維化（bronchioectasis cystic fibrosis）、飼鴿者病（pigeon fancier's disease）、農民肺、急性呼吸窘迫症候群、肺炎、呼出或吸入損傷、肺脂肪栓塞、肺酸中毒性炎症、急性肺水腫、急性高山症、急性肺動脈高壓、嬰兒的持續性肺動脈高壓、圍產期吸入症候群、透明膜病、急性肺血栓栓塞症、肝素-魚精蛋白反應、膿毒疾、哮喘持續狀態（status asthamticus）和缺氧。

本文公開的化合物還用於治療在諸如以下的疾病中的組織損傷：血管疾病、結節性動脈外膜炎、甲狀腺炎、硬皮病（sclerodoma）、風濕熱、I型糖尿病、神經肌肉接點病（包括重症肌無力）、白質疾病（包括多發性硬化）、結節病、腎炎、腎病症候群、Behcet症候群、多肌炎、齒齦炎、牙周病、過敏性以及損傷後出現的腫脹。

本文公開的化合物可用於治療耳病和耳部過敏性病，包括耳咽管瘙癢。

本文公開的化合物可用於治療眼病，諸如眼部過敏性病（包括過敏性結膜炎、春季結膜炎、春季角結膜炎和巨乳頭性結膜炎）、乾眼病、青光眼、青光眼性視網膜病、糖尿病性視網膜病、視網膜神經節變性、眼缺血、視網膜炎、視神經病、葡萄膜炎、眼畏光和與眼組織的急性損傷相關的炎症和疼痛。該化合物還可用於治療術後炎症或疼痛，如眼科手術，諸如白內障手術和屈光矯正手術

後。在優選的實施方案中，本發明的化合物用於治療選自由過敏性結膜炎；春季結膜炎；春季角結膜炎和巨乳頭性結膜炎組成的組的過敏性眼病。

本文公開的化合物用於治療具有發炎疼痛的患者，所述發炎疼痛諸如反射交感性營養不良 / 灼性神經痛（神經損傷）、周圍神經病（包括糖尿病性神經病）和包縛性神經病變（腕管症候群）。該化合物還用於治療與急性帶狀皰疹（帶狀皰疹）相關的疼痛、帶狀皰疹後神經痛

（PHN）和相關的疼痛症候群，諸如眼部疼痛。疼痛適應症包括但不限於由皮膚損傷和疼痛相關的病症（諸如觸覺異常疼痛和痛覺過敏）引起的疼痛。疼痛可以是軀體原的（感受傷害的或神經病性的）、急性的及 / 或慢性的。

本化合物還可用於協同治療，部分或完全代替其他常規抗炎治療，諸如連同類固醇、NSAID、COX-2 選擇性抑制劑、5-脂加氧酶抑制劑、LTB₄拮抗物和LTA₄水解酶抑制劑。當與抗菌劑或抗病毒劑組合治療時，本文公開的化合物還可用於防止組織損傷。

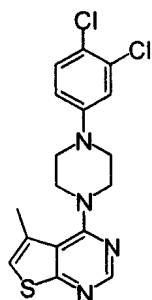
除了用於人的治療，本文公開的某些化合物和製劑還可用於伴侶動物、外來動物和家畜（包括哺乳動物、齧齒類及類似的動物）的獸醫治療。更加優選的動物包括馬、狗和貓。

本申請中所引用的所有參考文獻、專利或申請（美國或外國）藉由引用在此併入，就像本文寫入其全部。如果出現任何不一致，以本文公開的文字材料為準。

【實施方式】

本發明經由以下實施例進一步闡釋，以下實施例可由本領域已知的方法製備。此外，這些化合物可以是商業上可獲得的。

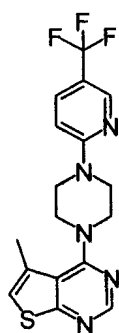
實施例 1



4-(4-(3,4- 二氯苯基) 哌嗪 -1- 基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

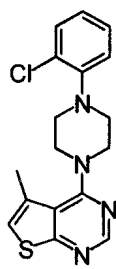
實施例 2



5- 甲基 -4-(4-(5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 哌嗪 -1- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

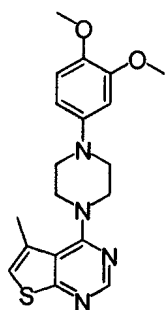
實施例 3



4-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

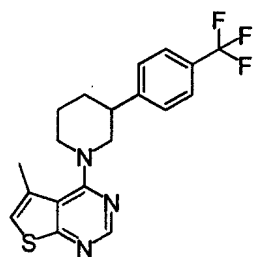
實施例 4



4-(4-(3,4-二甲氧苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

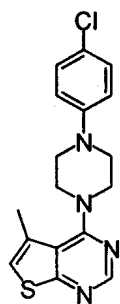
實施例 5



5-甲基-4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

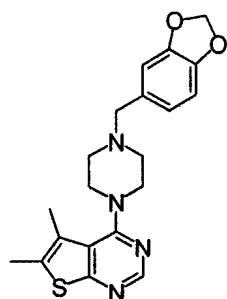
實施例 6



4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

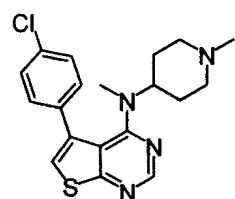
實施例 7



4-(4-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

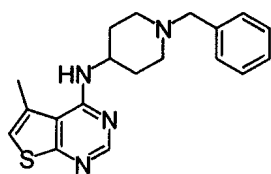
實施例 8



5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

標題化合物從商業上獲得。

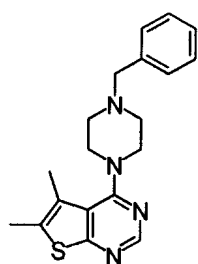
實施例 9



N-(1-苄基哌啶 -4- 基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

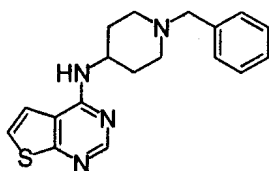
標題化合物從商業上獲得。

實施例 10



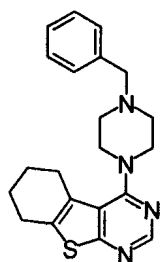
4-(4-苄基哌嗪 -1- 基)-5,6-二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
標題化合物從商業上獲得。

實施例 11



N-(1-苄基哌啶 -4- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺
標題化合物從商業上獲得。

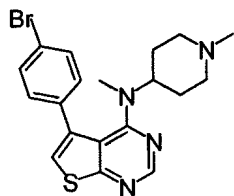
實施例 12



4-(4- 苄基 哌嗪 -1- 基)-5,6-四氫苯並 [b] 噻吩 嘧啶
[2,3-d] 嘧啶

標題化合物從商業上獲得。

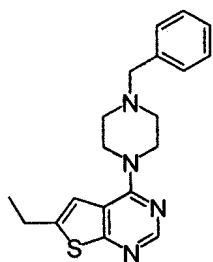
實施例 13



5-(4- 溴苯基)-N- 甲基 -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 噻吩 並
[2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

標題化合物從商業上獲得。

實施例 14

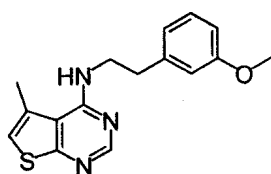


4-(4- 苄基 哌嗪 -1- 基)-6- 乙基 噻吩 並 [2,3-d] 嘧啶
標題化合物從商業上獲得。

實施例 15

這一實施例有意留出空白。

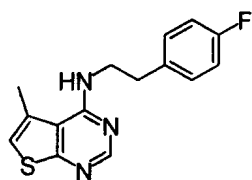
實施例 16



[2-(3- 甲氧基苯基) 乙基](5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 胺

將 4- 氯 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 (0.30 g, 1.6 mmol) 、 2-(3- 甲氧基苯基) 乙胺 (0.30 mL, 2.0 mmol) 、 三乙胺 (0.45 mL, 3.2 mmol) 和 EtOH (10 mL) 裝入 50 mL 圓底燒瓶。將產生的溶液回流攪拌 4 h , 然後真空濃縮。殘留物經由快速管柱層析用 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液在矽膠上溶析, 以獲得 0.33 g (68%) 白色固體產物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 5.40 (br, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H) 。 MS m/z : 300 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

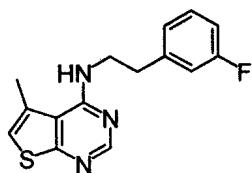
實施例 17



(4- 氟苯基) [2-(5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 乙基] 胺

如實施例 16 所描述製備標題化合物, 除了用 2-(4- 氟苯基) 乙胺代替 2-(3- 甲氧基苯基) 乙胺。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.74 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.38 (br, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H) 。 MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

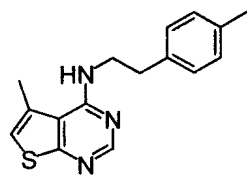
實施例 18



(3- 氟苯基) [2-(5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 乙基] 胺

如實施例16所描述製備標題化合物，除了用2-(3- 氟苯基) 乙胺代替2-(3- 甲氧苯基) 乙胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.79 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 5.39 (br, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H) 。 MS m/z: 288 (M+H⁺) 。

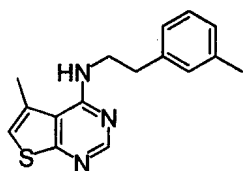
實施例19



(4- 甲基苯基) [2-(5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 乙基] 胺

如實施例16所描述製備標題化合物，除了用2-(4- 甲基苯基) 乙胺代替2-(3- 甲氧苯基) 乙胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.18 (m, 4H), 6.77 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 5.38 (br, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.2 Hz, 3H) 。 MS m/z: 284 (M+H⁺) 。

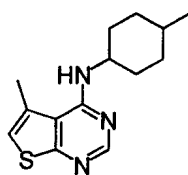
實施例20



(3- 甲基苯基) [2-(5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 乙基] 胺

如實施例16所描述製備標題化合物，除了用2-(3- 甲基苯基) 乙胺代替2-(3- 甲氧苯基) 乙胺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.77 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 5.39 (br, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.2 Hz, 3H) 。 MS m/z: 284 (M+H⁺) 。

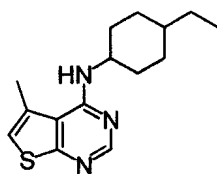
實施例21



(4- 甲基環己基) (5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基) 胺

如實施例16所描述製備標題化合物，除了用4- 甲基環己胺代替2-(3- 甲氧苯基) 乙胺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.62 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.12-1.11 (m, 10H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 MS m/z: 262 (M+H⁺) 。

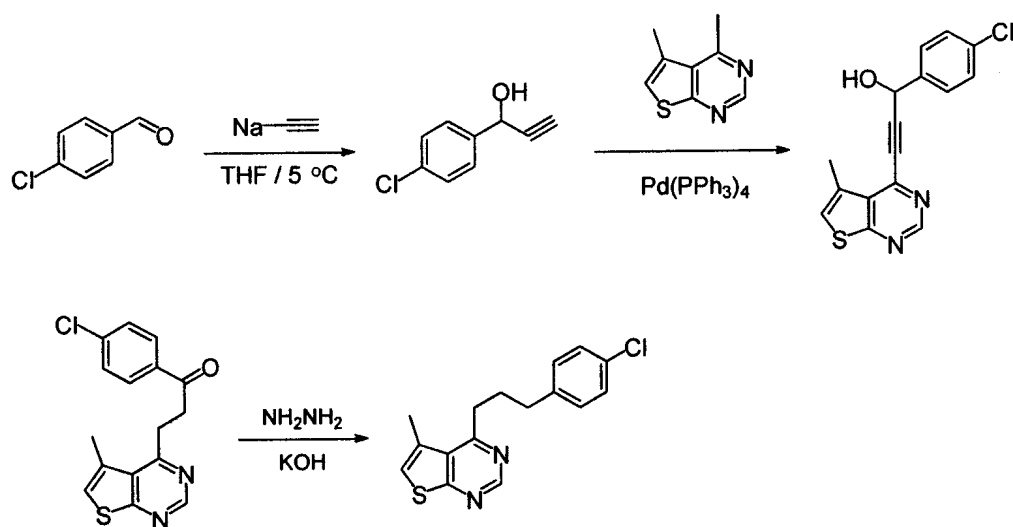
實施例22



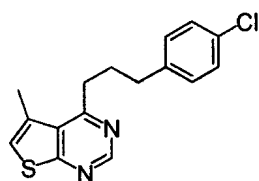
**(4- 乙基環己基)(5- 甲基噻吩並 [3,2-e] 嘧啶 -4- 基)
胺**

如實施例16所描述製備標題化合物，除了用4- 乙基環己胺代替2-(3- 甲氧苯基) 乙胺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 8.61 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 2.73 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.15-1.08 (m, 12H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 MS m/z: 276 (M+H⁺) 。

方案 1

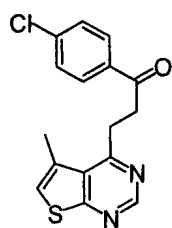


實施例23



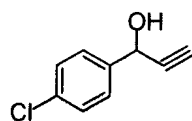
4-(3-(4- 氯苯基) 丙基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶：

實施例 24



4-(3-(4-氯苯基)丙基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶：

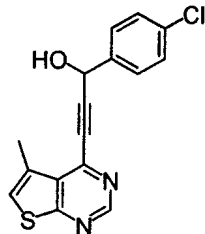
步驟 1



1-(4-氯苯基)丙-2-炔-1-醇：

在氮氣下，將 4-氯苯甲醛 (280 mg, 2.00 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液裝入 50-mL 圓底燒瓶。向該混合物加入乙炔鈉 (105 mg, 2.21 mmol)。產生的溶液在 0 °C 下攪拌 1 h。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚=1:2) 監控。經由加入 10 mL 水驟冷反應，用 3x20 mL 乙酸乙酯萃取，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並經由矽膠管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:10) 溶析來純化。這獲得 400 mg (120%) 黃色油狀粗產物。

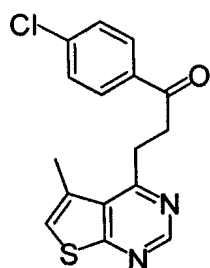
步驟 2



1-(4-氯苯基)-3-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)丙-2-炔-1-醇：

在氮氣下，將 4-碘 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 (1.9 g, 6.82 mmol, 如 Bulletin de la Societe Chimique de France (1975), (3-4, 第 2 部分), 592-7 所描述製備) 和 DMF (60 mL) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將 1-(4-氯苯基) 丙 -2- 炔 -1- 醇 (2.3 g, 13.72 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (387 mg, 0.55 mmol) 和 CuI (157 mg, 0.82 mmol) 加入該溶液。向該混合物加入 TEA (2.8 g, 27.45 mmol)。產生的溶液在室溫下攪拌 5 小時。經由過濾收集形成的沉澱，獲得 1.5 g (67%) 黃色油狀粗產物。

步驟 3



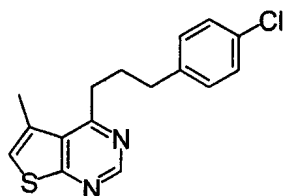
1-(4-氯苯基)-3-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) 丙 -1- 酮：

在氮氣下，將 1-(4-氯苯基)-3-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) 丙 -2- 炔 -1- 醇 (240 mg, 0.76 mmol)、CH₂Cl₂ (30 mL)、Et₃SiH (177 mg, 1.51 mmol) 和 TFA (784 mg, 6.81 mmol) 裝入 50-mL 圓底燒瓶。產生的溶液在室溫下攪拌 5 小時。經由加入 20 mL NaHCO₃/H₂O 驟冷反應。產生的溶液用 3x30 mL CH₂Cl₂ 萃取。合併有機層，用 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，並經由矽膠層析用石油醚 / 乙酸乙酯 (5:1) 純化。這產生了 150 mg (56%) 白色固體產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.76 (3H, s), 3.65 (2H, dd, J=8.4), 3.73 (2H, dd, J=8.4),

7.17 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.4), 8.00 (2H, d, J=8.4), 8.87 (1H, s) 。

LCMS: 317.8 (M+1)⁺ 。

步驟 4

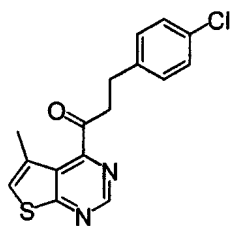


2-[3-(4-氯-苯基)-5-噻吩-4-基-1H-吡唑-4-基]-噻唑-4-羧酸 (吡唑-3-基甲基)-醯胺：

0 °C 下，將 1-(4-氯苯基)-3-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 丙-1-酮 (100 mg, 0.31 mmol)、乙二醇 (2 ml) 和 NH₂NH₂ (200 mg) 裝入 10-ml 密封管。0 °C 下，將 KOH/H₂O (200 mg, 80%) 分數批加入該溶液。產生的溶液在 180 °C 下攪拌 2 小時。經由加入 10 ml H₂O 驟冷反應。混合物用 3x30 ml 乙酸乙酯萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥，並真空濃縮。殘留物經由矽膠層析用 CH₂Cl₂:MeOH (100:1) 溶析來純化，獲得 40 mg (38%) 白色固體產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.14 (2H, m, J=7.8), 2.51 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.5), 3.24 (2H, t, J=8.1), 7.15 (2H, d, J=7.8), 7.26 (1H, s), 7.28 (4H, m, J=6.3), 8.97 (1H, s) 。

LCMS: 303.8 (M+1)⁺ 。

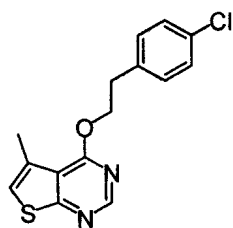
實施例 25



3-(4- 氯 苯 基)-1-(5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基) 丙 -1- 酮 :

在氮氣下，將在 THF (50 mL，乾的) 中的 4- 溴 -5- 甲
基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 (100 mg, 0.44 mmol, 如 Bulletin de la
Societe Chimique de France (1975), (3-4, 第 2 部分), 592-7 所描
述) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。 -78 °C 下，向該溶液加入
n-BuLi (0.2 mL, 1.20 當量)。5 分鐘後，加入 3-(4- 氯 苯
基)-N- 甲 氧 基 -N- 甲 基 丙 醯 胺 (110 mg, 0.48 mmol, 1.10 當
量)。產生的溶液持續 30 分鐘，同時溫度緩慢回升至室
溫。經由加入 30 mL NH₄Cl (水溶液) 驟冷反應。產生的溶
液用 2x100 mL 乙酸乙酯萃取。合併有機層，用無水硫酸鎂
乾燥，過濾，濃縮，並經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚
(1/10) 溶析來純化。這獲得 41 mg (30%) 產物。 ¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃) δ: 2.14 (2H, m, J=7.8), 2.51 (3H, s), 2.77 (2H, t,
J=7.5), 2.26 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=7.2), 3.54 (2H, t, J=7.2), 7.26
(5H, m), 9.09 (1H, s)。LCMS: 317.1 (M+1)⁺。

實施例 26

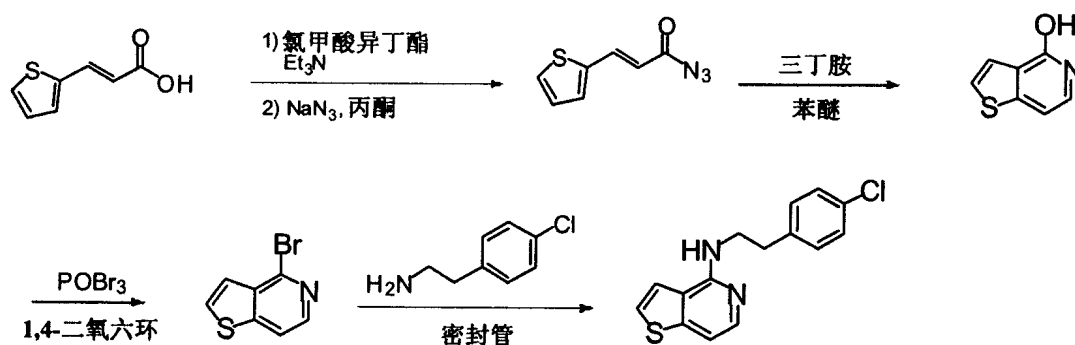


4-(4- 氯 苯 乙 氧 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 :

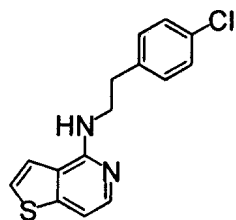
在氮氣下，將 2-(4- 氯 苯 基) 乙 醇 (200 mg, 1.28 mmol) 和
THF (20 mL，乾的) 裝入 50-mL 圓底燒瓶。5 分鐘內，向
以上混合物分數批加入 NaH (80 mg, 3.33 mmol)，隨後加入 4-

溴 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 (200 mg, 0.88 mmol) 。將產生的溶液回流攪拌 3 小時。然後用 50mL 水驟冷反應，並用 3x100 mL 乙酸乙酯萃取。合併的有機層用無水硫酸鎂乾燥，濃縮，並經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:5) 溶析來純化。這獲得 200 mg (74%) 所需產物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (2H, m, $J=7.8$), 2.51 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=7.5$), 2.26 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=7.2$), 3.54 (2H, t, $J=7.2$), 7.26 (5H, m), 9.09 (1H, s) 。 LCMS: 317.1 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

方案 2

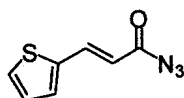


實施例 27



N-(4-氯苯乙基)噻吩並 [3,2-c] 吡啶 -4- 胺：

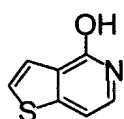
步驟 1



(E)-3-(噻吩 -2- 基) 丙烯醯疊氮化物：

將 (E)-3-(噻吩 -2- 基) 丙烯酸 (2.2 g, 14.27 mmol) 、 丙酮 (60 mL) 和 Et_3N (1.47 g, 14.53 mmol) 裝入 250 ml 圓底燒瓶。將產生的溶液冷卻至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，其中滴加氯甲酸異丁酯 (2.15 g, 15.74 mmol)。攪拌 2 小時後，加入 NaN_3 (1.37 g, 21.07 mmol) 的 H_2O (7 mL) 溶液。產生的混合物在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1.5 小時。此後，將反應混合物傾入 H_2O 中。經由過濾收集產生的沉澱，乾燥後獲得 2.2 g (78%) 白色固體產物。

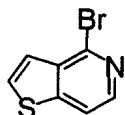
步驟 2



噻吩並 [3,2-c] 吡啶 -4- 醇：

將苯醚 (45 mL) 、 三丁胺 (2.47 g, 13.33 mmol) 裝入 250-mL 圓底燒瓶，並加熱至 $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。向這一溶液滴加 (E)-1- 疊氮基 -3-(噻吩 -2- 基) 丙 -2- 烯 -1- 酮 (2.0 g, 11.16 mmol) 的苯醚 (32 mL) 溶液。將反應混合物在 $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2.5 小時，冷卻，並傾入石油醚 (400 mL) 中，並在冰浴中冷卻。過濾形成的固體，並用石油醚洗滌，產生 1.23 g (73%) 灰色固體產物。

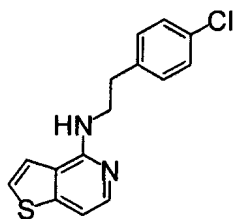
步驟 3



4-溴噻吩並 [3,2-c] 吡啶：

將噻吩並 [3,2-c] 吡啶 -4(5H)- 酮 (300 mg, 1.98 mmol)、二氧六環 (30 mL) 和 POBr₃ (1500 mg, 5.23 mmol) 裝入 100 mL 圓底燒瓶，然後在 90 °C 下攪拌 2 小時，並最後回流 1 小時。冷卻後，將冰水加入混合物，並將其攪拌 15 分鐘，然後用 NaHCO₃ 水溶液中和。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取，用 MgSO₄ 乾燥，過濾，濃縮，並經由管柱層析用 CH₂Cl₂/石油醚 2:1 純化，獲得 0.3 g (71%) 白色固體產物。

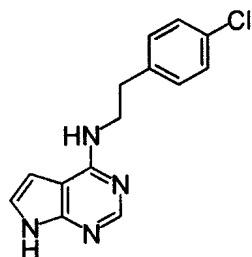
步驟 4



N-(4-氯苯乙基)噻吩並 [3,2-c] 吡啶 -4- 胺：

將 4-溴噻吩並 [3,2-c] 吡啶 (100 mg, 0.47 mmol) 和 2-(4-氯苯基)乙胺 (1.6 g, 10.28 mmol) 裝入密封管，然後在 140 °C 下加熱 3 小時。反應由 TLC (CH₂Cl₂:MeOH=40:1) 監控。冷卻後，混合物經由管柱層析用 CH₂Cl₂/石油醚 = 3:1 純化，獲得 0.11 g (82%) 淡黃色固體產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.94 (t, 2H, J=7.2Hz), 3.66 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.22 (br, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.68 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.86 (d, 1H, J=5.7Hz)。LCMS: 288 (M+1)⁺。

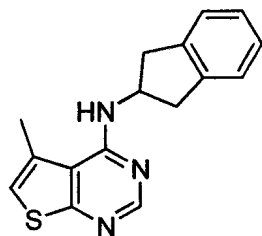
實施例 28



N-(4-氯苯乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺：

在氮氣下，將 4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 (50 mg, 0.33 mmol)、2-(4-氯苯基)乙胺 (150 mg, 0.97 mmol) 和 EtOH (20 mL) 裝入 50-mL 圓底燒瓶。產生的溶液在 110 °C 下攪拌 24 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯：石油醚 = 1:2) 監控。當所有起始材料耗盡時，將產生的混合物真空濃縮，並經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:1) 純化。這獲得 30 mg (34%) 所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.90 (2H, m), 3.64 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.48 (1H, s), 8.12 (1H, s)。LCMS: 273 (M+1)⁺。

實施例 29

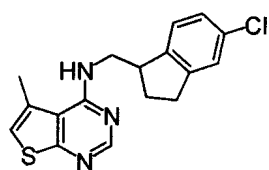


N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺：

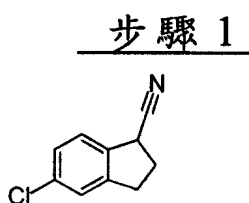
將 2,3-二氫-1H-茚-2-胺 (200 mg, 1.50 mmol)、4-氯-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶 (100 mg, 0.44 mmol)、Et₃N (100

mg, 0.99 mmol) 和 EtOH (50 mL) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液回流攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:1) 監控。將混合物濃縮，經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:20) 溶析來純化。這產生了 46 mg (11%) 所需產物。可選地，反應可在 DMF 中進行，並且經微波在 150 °C 下加熱 10 分鐘。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.98 (2H, m, $J=3.6$), 3.55 (2H, m, $J=6.6$), 5.14 (1H, s), 5.668 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.24 (2H, s), 7.28 (2H, s), 8.50 (1H, s)。 LCMS: 282.1 (M+1)⁺。

實施例 30



N-((5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基)甲基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘓啶-4-胺：

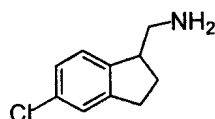


5-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-腈：

在氮氣下，將金屬鈉 (2.1 g, 91.30 mmol) 溶解於 EtOH (50 ml) 和 DME (100 ml) 的混合物中。將這一溶液滴加到 5-氯-2,3-二氫茛-1-酮 (5 g, 30.12 mmol) 的 DME (150 mL) 溶液中，然後將其在氮氣氣氛下攪拌。-5 °C 下，將 1-(異氰基

甲基磺醯基)-4- 甲苯 (8.8 g, 45.13 mmol) 加入這一溶液，然後將其在室溫下攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:2) 監控。然後經由加入 100 ml 水驟冷反應，然後用 3x200 mL 乙酸乙酯萃取。合併有機物，用無水硫酸鎂乾燥，濃縮，並經由矽膠層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:10) 純化。這獲得 3.7 g (69%) 黃色油狀產物。

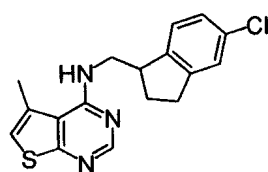
步驟 2



(5- 氯 -2,3- 二氫 -1H- 茚 -1- 基) 甲胺：

將 5- 氯 -2,3- 二氫 -1H- 茚 -1- 腈 (200 mg, 1.13 mmol, 1.00 當量) 和 THF (30 mL) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將 BH_3 -THF (3 mL) 加入這一溶液。將反應回流攪拌 2 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:1) 監控。經由用 1N HCl 將 pH 調節至 1 來驟冷反應。將產生的混合物真空濃縮，經由加入 NaOH (水溶液) 調節至 pH=14，並用 2x50 mL CH_2Cl_2 萃取。合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，並真空濃縮，產生 0.2 g (65%) 粗黃色油狀產物。

步驟 3

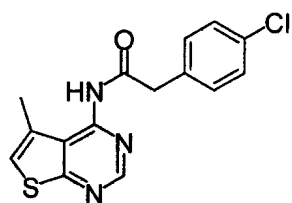


N-((5- 氯 -2,3- 二氫 -1H- 茚 -1- 基) 甲基)-5- 甲基噻吩

並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺：

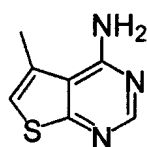
在氮氣下，將 (5- 氯 -2,3- 二氫 -1H- 節 -1- 基) 甲胺 (1.5 g, 5.55 mmol, 1.58 當量，純度 67%)、EtOH (50 mL)、三乙胺 (3 mL) 和 4- 溴 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 (80 mg, 3.51 mmol) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液回流攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:2) 監控。將產生的混合物真空濃縮，並經由矽膠管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:10) 溶析來純化。這獲得 36 mg (3%) 白色固體產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.33 (1H, s), 7.27 (4H, m), 6.82 (1H, s), 3.81 (1H, s), 3.59 (2H, s), 2.87 (2H, m), 2.55 (3H, m), 2.20 (1H, m), 1.93 (1H, m)。LCMS: 330 (M+1)⁺。

實施例 31



2-(4- 氯 苯 基)-N-(5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基) 乙 醯 胺：

步驟 1

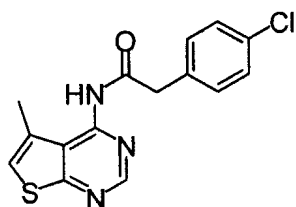


5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺：

將 4- 溴 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 (500 mg, 2.19 mmol) 和 EtOH/NH₃ (150 mL) 裝入 50-mL 密封管，然後在 100 °C 下

加熱 2 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:2) 監控。將混合物濃縮，獲得 0.58 g 淡黃色固體粗產物。

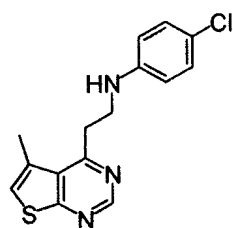
步驟 2



2-(4-氯苄基)-N-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) 乙醯胺：

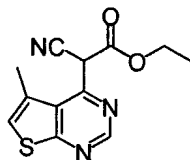
將 5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-胺 (362 mg, 2.19 mmol)、THF (100 ml, 乾的)、NaH (351 mg, 14.62 mmol) 裝入 250-mL 圓底燒瓶，隨後滴加 2-(4-氯苄基) 乙醯氯 (1.65 g, 8.78 mmol) 的 THF (50 ml) 溶液。-5 °C 下，將產生的溶液攪拌 4.5 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/1) 監控。經由加入冰 / 鹽驟冷反應。用 NaHCO₃ 將 pH 調節至 7-8，然後用 3x150 mL 乙酸乙酯萃取。合併的有機層用硫酸鎂乾燥，濃縮，並經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1/3) 溶析來純化。這獲得 148 mg (21%) 淡黃色固體。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.43 (5H, t, J=9.6), 8.88 (1H, s), 10.76 (1H, s)。LCMS: 318.1(M+1)⁺。

實施例 32



4- 氯 -N-(2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 乙基) 苯胺 :

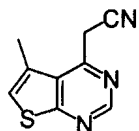
步驟 1



2- 氯基 -2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 乙酸乙酯 :

在氮氣下，將 4- 溴 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 (1.14 g, 4.50 mmol)、DMF (20 mL)、2- 氯基乙酸乙酯 (1.1 g, 9.73 mmol)、CuI (95 mg, 0.50 mmol)、Cs₂CO₃ (4.8 g, 14.72 mmol) 和皮考啉酸 (120 mg, 0.98 mmol) 裝入 50-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液在 100 °C 下，油浴中攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:3) 監控。將反應混合物冷卻，用 200 mL 水驟冷，用 4x200 mL 乙酸乙酯萃取，用無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，並經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:8) 純化。這獲得 1 g (77%) 黃色固體產物。

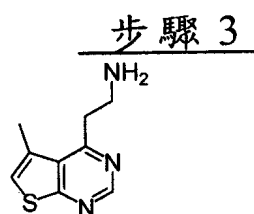
步驟 2



2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 乙腈 :

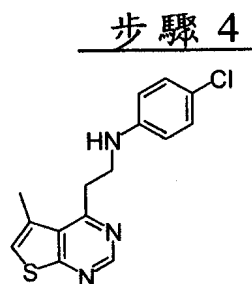
將 2- 氯基 -2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 乙酸乙酯 (2 g, 7.51 mmol)、DMSO (20 mL)、NaCl (2.834 g, 47.9 mmol) 和 H₂O (4 mL) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。產生的混合物

在 140 °C 下攪拌 5 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:2) 監控。將反應混合物冷卻至室溫，並用 500 ml H₂O/ 冰稀釋，然後用 2x60 ml 乙酸乙酯萃取。合併的有機物用 2x30 mL 飽和鹽溶液洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，濃縮，經由管柱層析用 乙酸乙酯 / 石油醚 (10:1) 純化。這獲得 1 g (70%) 所需產物，其為白色固體。



2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 基) 乙胺：

100-mL 圓底燒瓶用氫氣真空清洗，然後裝入 2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 基) 乙腈 (480 mg, 2.29 mmol)、甲醇 (30 mL)、Pd/C (500 mg, 10%) 和 HCl (0.8 mL, 4.00 當量, 30% 水溶液)。混合物在室溫下攪拌過夜。經由過濾除去 Pd/C。將濾液濃縮，獲得 430 mg (97%) 所需粗產物，其為棕色固體。這一材料用於下一步驟，且不用進一步純化。

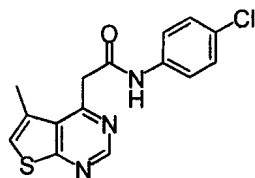


4- 氯 -N-(2-(5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 基) 乙基) 苯胺：

用 4- 氯苯基硼酸 (136.3 mg, 0.87 mmol)、Cu(OAc)₂ (78.6

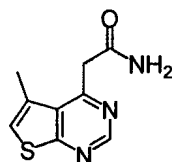
mg, 0.44 mmol)、Et₃N (88.2 mg, 0.87 mmol) 和分子篩 4A (0.3 g) 處理鹽酸 2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基) 乙胺 (100 mg, 0.33 mmol) 的 CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液。使產生的混合物在室溫下攪拌過夜。加入 Na₂S (2 g)，並將反應在室溫下攪拌額外的 1 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:1) 監控。反應用 2x50 mL H₂O 洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，然後經由管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (50:1) 溶析來純化。這獲得 22 mg (22%) 所需產物，其為黃色固體。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.90 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.04 (2H, m), 6.61 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.32 (2H, m), 2.21 (3H, s)。LCMS: 304.8 (M+1)⁺。

實施例 33



N-(4-氯苯基)-2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基) 乙醯胺：

步驟 1

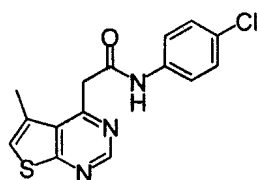


2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基) 乙醯胺：

將 2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基) 乙腈 (50 mg,

0.25 mmol，先前描述的製備)、乙醇 (0.5 mL)、H₂O (0.1 mL) 和濃 HCl (0.25 mL) 裝入 10-mL 圓底燒瓶，然後在 25°C 下攪拌 6 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚=1:3) 監控。經由用 NaHCO₃ (水溶液) 將溶液的 pH 調節至 9 來驟冷反應。這一溶液用 2x10 mL CH₂Cl₂ 萃取。合併的有機物用無水硫酸鈉乾燥。粗產物在 EA 中重新結晶，產生 40 mg (73.0%) 白色固體產物。

步驟 2

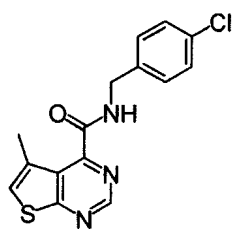


N-(4-氯苯基)-2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) 乙醯胺：

5-mL 密封管用氮氣沖洗，然後裝入 2-(5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-基) 乙醯胺 (100 mg, 0.47 mmol)、DMF (2 mL)、1-氯-4-碘苯 (120 mg, 0.49 mmol)、CuI (10 mg, 0.05 mmol)、K₂CO₃ (140 mg, 1.00 mmol) 和 2-(二甲基氨基) 乙酸 (12 mg, 0.08 mmol)。將產生的溶液在 70°C 下攪拌 15 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚=1:3) 監控。將反應冷卻至室溫，用 10 mL H₂O 稀釋，並用 2x10 mL 乙酸乙酯萃取。合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並經由管柱層析 (乙酸乙酯 / 石油醚=1:3) 純化，產生 20 mg (13%) 淡黃色固體產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.75 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.55

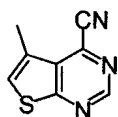
(s, 1H) 。 LCMS: 318 (M+1)⁺ 。

實施例 34



N-(4-氯苄基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺：

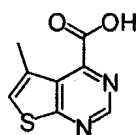
步驟 1



5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-腈：

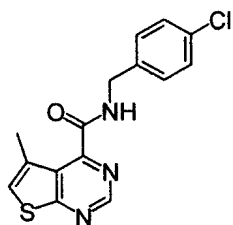
在氮氣下，將 4-氯-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶(1 g, 5.43 mmol)、DMA (80 mL)、Zn(CN)₂ (400 mg, 3.45 mmol)、dppf(PdCl₂)CHCl₃ (50 mg, 0.06 mmol)、Zn (42 mg, 0.65 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0.05 mmol) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液在 150 °C 下攪拌 2 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1:3) 監控。然後，經由加入 150 mL 水 / 冰驟冷反應，然後用 3x200 mL 乙酸乙酯萃取，用無水硫酸鎂乾燥，並經由矽膠管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:15) 溶析來純化。這產生 0.8 g (84%) 黃色固體產物。

步驟 2



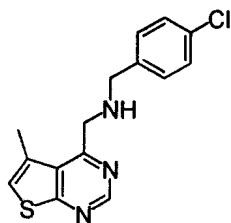
5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 羧酸：

將 5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 腈 (500 mg, 2.86 mmol)、H₂O (70 mL) 和 NaOH (140 mg, 3.50 mmol) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液回流攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:1) 監控。經由加入 HCl (6M) 將 pH 調節至 1，終止反應。固體形成，然後經由過濾收集。這產生 0.4 g (72%) 黃色固體產物。

步驟 3**N-(4-氯苄基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 甲醯胺：**

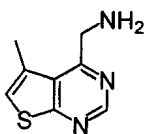
將 (4- 氯苄基) 甲胺 (500 mg, 3.55 mmol)、DMF (80 mL)、三乙胺 (460 mg, 4.55 mmol) 和 5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 羧酸 (400 mg, 2.06 mmol) 裝入 250-mL 圓底燒瓶。將 HATU (800 mg, 2.11 mmol) 加入產生的溶液。反應在室溫下攪拌過夜。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚=1:1) 監控。將混合物濃縮，並經由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯 / 石油醚(1:10 至 1:3) 的梯度溶析來純化。這產生 222 mg (34%) 白色固體產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.44 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.44 (4H, m), 4.55 (2H, d, J=6.3Hz), 2.30 (3H, s)。LCMS: 318 (M+1)⁺。

實施例 35



N-(4-氯苄基)-1-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)甲胺：

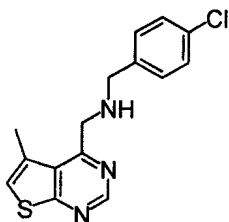
步驟 1



(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)甲胺：

在氫氣氣氛下，將 5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-腈 (200 mg, 1.14 mmol)、MeOH (50 mL) 和 Pd/C (0.1 g) 裝入 100-mL 三頸圓底燒瓶。將 HCl (0.3 mL) 加入混合物。將混合物在室溫下攪拌過夜。反應過程由 TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) 監控。經由過濾除去催化劑。將母液濃縮，溶解於 30 mL H₂O，用 NH₄OH 將 pH 調節至 10，用 4x50 mL 二氯甲烷萃取。合併有機層，用無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，獲得 0.2 g (98%) 紫色固體粗產物。

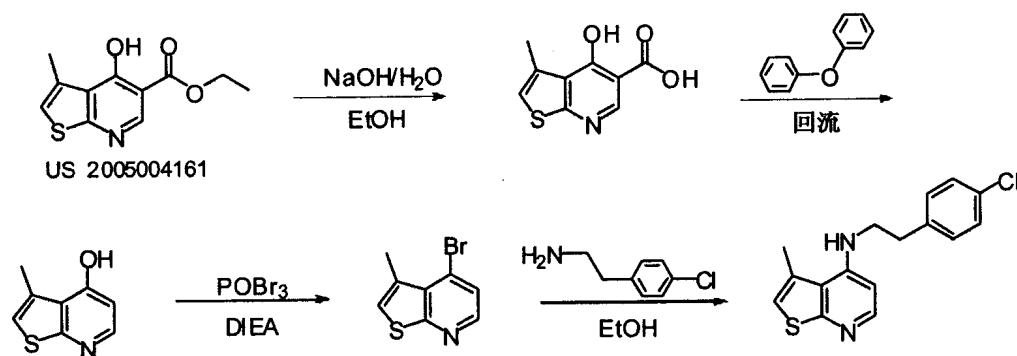
步驟 2



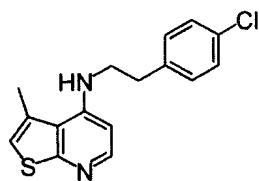
N-(4-氯苄基)-1-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)甲胺：

將 (5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 甲胺 (300 mg, 1.68 mmol) 、 EtOH (50 mL) 和 4- 氯苯甲醛 (270 mg, 1.93 mmol) 裝入 100-mL 圓底燒瓶。將反應回流攪拌過夜。然後用冰 / 鹽浴將溫度降至 $<0^{\circ}\text{C}$, 其中加入 NaBH_4 (100 mg, 2.63 mmol, 1.57 當量) 。這一溶液在 $<0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌額外的 1 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 =1:1) 監控。將混合物濃縮, 並經由矽膠管柱層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:10-1:2) 溶析來純化。這產生 6 mg (1%) 黃色固體產物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.37 (4H, s), 4.23 (2H, s), 3.80 (2H, s), 2.60 (3H, d, $J=8.4$) 。 LCMS: 304 $(\text{M}+1)^+$ 。

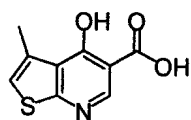
方案 3



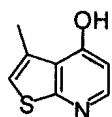
實施例 36



N-(4-氯苯乙基)-3-甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -4- 胺：

步驟 1**4-羥基 -3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -5- 羧酸：**

將 4-羥基 -3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (2 g, 8.44 mmol, 如專利 US 2005004161 所描述製備)、EtOH (100 mL) 和溶解於 H₂O (100 mL) 的氫氧化鈉 (1.69 g, 42.25 mmol) 裝入 250-mL 圓底燒瓶。將產生的溶液在 100 °C 下攪拌 3.5 小時。反應過程由 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) 監控。將反應混合物濃縮，與冰混合，並用 HCl 將 pH 調節至 <1。固體形成，然後經由過濾收集。乾燥後，這產生 1.5 g (85%) 白色固體粗產物。

步驟 2**3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -4- 醇：**

將在 1- 苯氧苯 (20 mL) 中的 4-羥基 -3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -5- 羧酸 (1.5 g, 7.18 mmol) 裝入 250-mL 圓底燒瓶。攪拌產生的混合物，並將其加熱 15 分鐘。反應過程由 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10/1) 監控。將反應冷卻至室溫，並用 20 mL 石油醚稀釋。固體形成，並經由過濾收集。將固體乾燥，產生 1.1 g (93%) 淡黃色粉末產物。

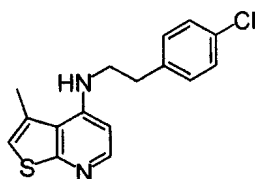
步驟 3



4-溴 -3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶：

將 3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -4- 醇 (1.1 g, 6.67 mmol)、二異丙基乙胺 (200 mL) 和三溴氧磷 (5.68 g, 20.00 mmol, 3.00 當量) 裝入 250-mL 三頸圓底燒瓶。將產生的溶液在 100 °C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻，濃縮，並經由矽膠層析用乙酸乙酯 / 石油醚 (1/10) 純化。這產生 1.3 g (86%) 淡黃色固體產物。

步驟 4

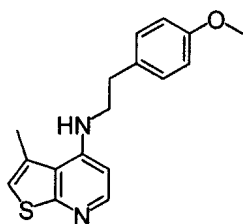


N-(4-氯苯乙基)-3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -4- 胺：

將 4-溴 -3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 (300 mg, 1.32 mmol)、EtOH (1 mL) 和 2-(4-氯苯基) 乙胺 (2 mL) 裝入 5-mL 密封管。在油浴中，將產生的溶液在 145 °C 下攪拌 7 小時，然後在 120 °C 下攪拌 17 小時。反應過程由 TLC (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/2) 監控。將反應真空濃縮，並經由矽膠管柱用乙酸乙酯 / 石油醚 (1:10) 溶析來純化。這產生 102 mg (26%) N-(4-氯苯乙基)-3- 甲基噻吩並 [2,3-b] 吡啶 -4- 胺，其為淡黃色固體。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7.5Hz), 3.48 (2H, dd, J=6.6Hz), 5.91 (1H, t, J=5.4Hz), 6.54 (1H, d, J=5.7Hz), 7.04 (1H, s), 7.32-7.40 (4H, m),

8.07 (1H, d, J=5.4Hz) 。 LCMS: 302 (M+1)⁺ 。

實施例37

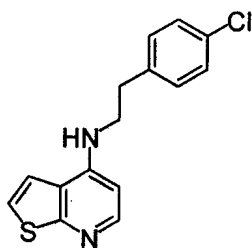


N-(4-甲氧基苯乙基)-3-甲基噻吩並[2,3-b]吡啶-4-胺：

類似於實施例36製備標題化合物，其中在此順序的最後步驟中用2-(4-甲氧基苯基)乙胺代替2-(4-氯苯基)乙胺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44 (2H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 3.74 (1H, s), 5.85 (1H, t, J=5.4Hz), 6.52 (1H, d, J=5.7Hz), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=5.4Hz) 。 LCMS: 298 (M+1)⁺ 。

實施例38

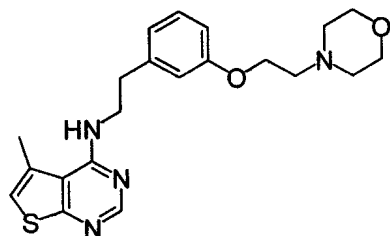


N-(4-氯苯乙基)噻吩並[2,3-b]吡啶-4-胺

類似於實施例36製備標題化合物，其中在此順序的第一步中用4-羥基-3-甲基噻吩並[2,3-b]吡啶-5-羧酸代替4-羥基噻吩並[2,3-b]吡啶-5-羧酸。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.88 (2H, t, J=7.2Hz), 3.34 (2H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 3.74

(1H, s), 5.85 (1H, t, J=5.4Hz), 6.52 (1H, d, J=5.7Hz), 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=5.4Hz) 。 LCMS: 288 (M+1)⁺ 。

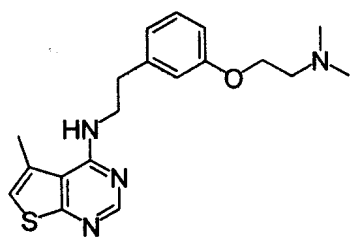
實施例 39



5- 甲基 -N-(3-(2- 嗎啉乙氧基) 苯乙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

類似於實施例16製備標題化合物，其中用2-(3-(2-嗎啉乙氧基)苯基)乙胺代替2-(3-甲氧苯基)乙胺。LCMS: 399.2 (M+1)⁺ 。

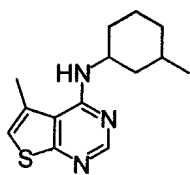
實施例 40



N-(3-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 苯乙基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

類似於實施例16製備標題化合物，其中用2,3-甲基環己胺代替2-(3-甲氧苯基)乙胺。LCMS: 357.1 (M+1)⁺ 。

實施例41

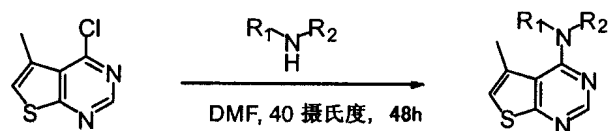


5-甲基-N-(3-甲基環己基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺
類似於實施例16製備標題化合物，其中用2,3-甲基環己胺代替2-(3-甲氧苯基)乙胺。LCMS: 262.1 (M+1)⁺。

經由平行合成製備化合物

本發明藉由以下方案闡釋：

方案4



將在 DMF (8 μ L) 中的伯胺和仲胺單體 (4 μ mol) 轉移至 384 孔板的每個孔中，然後用 4-氯-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶 (4.0 μ mol) 的 DMF (10 μ L) 溶液處理。然後將反應板加熱密封，振盪並置於40攝氏度的水浴中，持續48小時。使用離心蒸發器除去溶劑。測試前，經由 LCMS 分析所選產物的純度。

表 1：伯胺單體

甲 胺	N-(2- 氨基 乙 基) 吡 咯 烷	4-(3- 氨基 丙 基) 嗎 啉
乙 胺	1- 氨基 -4- 甲 基 哌 嗪	N,N- 二 異 丙 基 乙

		二 胺
丙 -2- 炔 胺	N,N- 二 乙 基 乙 二 胺	1,2,3,4- 四 氫 -1- 萘 胺
氮 基 乙 腈	3- 甲 基 苄 胺	1- 甲 基 -3- 苯 基 丙 胺
環 丙 胺	(S)-(-)- α - 甲 基 苄 胺	4- 異 丙 基 苄 胺
異 丙 胺	(R)-(+)- α - 甲 基 苄 胺	胡 椒 基 胺
丙 胺	苯 乙 胺	3- 甲 氧 基 苄 胺
乙 二 胺	2- 甲 基 苄 胺	L(-)-2- 氮 基 -3- 苯 基 -1- 丙 醇
乙 醇 胺	4- 甲 基 苄 胺	4- 甲 氧 基 苄 乙 胺
3- 氮 基 丙 腈	2-(氮 基 甲 基)-5- 甲 基 吡 嗪	2- 甲 氧 基 苄 乙 胺
環 丁 胺	3- 氮 苄 胺	2- 乙 氧 基 苄 胺
氮 基 甲 基 環 丙 烷	4- 氮 苄 胺	4- 氮 基 藜 蘆 醚
仲 丁 胺	2- 氮 苄 胺	2-(2- 氮 基 苄 基) 乙 胺
異 丁 胺	1-(3- 氮 基 丙 基) 咪 唑	2-(4- 氮 基 苄 基) 乙 胺
3- 氮 基 -1- 丙 醇	2-(2- 氮 基 乙 基)-1- 甲 基 吡 咯 烷	2-(3- 氮 基 苄 基) 乙 胺
DL-2- 氮 基 -1- 丙 醇	1-(2- 氮 基 乙 基)- 呱 啶	4- 氮 基 -2,2,6,6- 四 甲 基 呱 啶
2- 甲 氧 乙 胺	1,5- 二 甲 基 己 胺	2- 氮 基 -5- 二 乙 基 氮 基 戊 烷
環 戊 胺	4-(2- 氮 基 乙 基) 嗎 啶	3- 氮 -4- 氮 苄 胺
2- 氮 基 戊 烷	乙 基 -3- 氮 基 丁 酸 酯	3-(苄 基 氮 基)- 丙 腈
2- 甲 基 丁 胺	1- 氮 基 節 滿	N-(2- 氮 基 乙 基)

		氨基甲酸叔丁酯。
1,2-二甲基丙胺	2-(對甲苯基)乙胺	色胺
異戊胺	2,5-二甲基苄胺	4-叔丁基苄胺
N,N-二甲基乙二胺	(S)-(-)- α ,4-二甲基苄胺	N-(3-氨基丙基)-正甲基苄胺
2-氨基-1-甲氧基-丙烷	(r)-(+)- α ,4-二甲基苄胺	1-氨基甲基-1-環己醇
2-氨基-1-丁醇	β -甲基苯乙胺	3,5-二甲氧苄胺
DL-2-氨基-1-丁醇	3-苯基-1-丙胺	3,4-二甲氧苄胺
4-氨基-1-丁醇	3,4-二甲基苄胺	2-氨基乙醯苯
糠胺	3-甲基苯乙胺	4-氨基-1-吡啶羧酸乙酯
環己胺	4-(乙基氨基甲基)-吡啶	N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯
四氫糠胺	酪胺	4-(三氟甲基)苄胺
3,3-二甲基丁胺	2-苯氧乙胺	3-(三氟甲基)苄胺
1,3-二甲基丁胺	2-甲氧基苄胺	3,4-二氯苄胺
D-環絲氨酸	4-甲氧基苄胺	2,4-二氯苄胺
4-氨基嗎啉	3-甲氧基苄胺	1-苄基-3-氨基吡咯烷
DL-2-氨基-3-甲基-1-丁醇	4-氟苯乙胺	2,5-二甲氧基苯乙胺
苄胺	2-氟苯乙胺	4-二甲基氨基苄胺
3-(氨基甲基)吡啶	3-氟苯乙胺	3-羥基-4-甲氧基苄胺

2-(氨基 甲基) 吡 啶	3- 氯 苄 胺	4- 氯 基 -1- 苄 基 呱 啉
4-(氨基 甲基) 吡 啶	2- 氯 苄 胺	4'- 氯 -2'-(三 氯 甲 基) 乙 醯 苯
2- 噻 吩 甲 胺	4- 氯 苄 胺	4-(2- 氯 基 乙 基) 苯 - 磺 醯 胺
4- 甲 基 環 己 胺	N-(3'- 氯 基 丙 基)-2- 吡 咯 烷 酮	2- 氯 基 -4'- 甲 氧 乙 醯 苯
環 己 烷 甲 胺	2,4- 二 氯 苄 胺	3,4- 亞 甲 二 氧 基 - 苯 乙 胺
環 庚 胺	3,4- 二 氯 苄 胺	3,3- 二 苄 基 丙 胺
2- 甲 基 環 己 胺	3,5- 二 氯 苄 胺	N-(2- 氯 基 乙 基)- 對 甲 苯 磺 醯 胺

表 2：仲胺單體

二 甲 胺	N- 乙 基 苄 胺	1-(3,4- 二 甲 基 苯 基) 呱 嗪
N- 乙 基 甲 胺	N- 甲 基 苯 乙 胺	1-(2,4- 二 甲 基 苯 基) 呱 嗪
N- 甲 基 炔 丙 胺	N- 乙 基 苄 胺	1-(2,5- 二 甲 基 苯 基) 呱 嗪
二 乙 胺	2-(2- 甲 基 氯 基 乙 基) 吡 啶	1-(2,3- 二 甲 基 苯 基) 呱 嗪
N- 甲 基 丙 胺	2-(2- 甲 基 氯 基 乙 基) 吡 啶	1-(4- 甲 氧 苯 基) 呱 嗪
2-(甲 基 氯 基) 乙 醇	十 氫 喹 啉	1-(2- 甲 氧 苯 基) 呱 嗪
N- 甲 基 - β - 丙 氯 酸 腈	烯 丙 基 環 己 胺	1-(3- 甲 氧 苯 基) 呱 嗪

嗎 啉	六 氫 異 煙 酸 甲 酯	正 甲 基 高 藜 蘆 胺
N- 甲 基 異 丁 胺	N- 異 丙 基 苄 胺	1-(3- 氯 苯 基) 呱 嗪
N- 乙 基 異 丙 胺	N- 苄 基 乙 醇 胺	1-(4- 氯 苯 基) 呱 嗪
N- 甲 基 丁 胺	DL- α -(甲 基 氨 基 甲 基) 苄 醇	1-(2,4- 二 氯 苯 基)- 呱 嗪
2-(乙 基 氨 基) 乙 醇	鹽 酸 4- 呱 啉 酮 一 水 合 物	3,3'- 二 皮 考 林 胺
噻 唑 烷	六 氫 異 煙 酸 乙 酯	1-[2-(嗎 啉 -4- 基) 乙 基] 呱 嗪
2- 甲 基 呱 啉	3- 呱 啉 甲 酸 乙 酯	3-(N- 叔 丁 氧 羰 基 -N- 甲 基 氨 基) 吡 咯 烷
4- 甲 基 呱 啉	1- 呱 嗪 羧 酸 乙 酯	4'- 呱 嗪 並 乙 醯 苯
1- 甲 基 呱 嗪	3-(苄 基 氨 基) 丙 腈	N'- 苄 基 -N,N- 二 乙 基 乙 二 胺
L- 脯 氨 醇	3-(3 吡 啶 基 甲 基 氨 基) 丙 腈	1-(4- 硝 基 苯 基) 呱 嗪
H-D-Pro- 醇	1- 苯 基 呱 嗪	鹽 酸 N- 甲 基 -1- 萘 甲 胺
N- 乙 基 -N- 丁 胺	1-(2- 吡 啶 基) 呱 嗪	1-(5- 氯 -2- 甲 基 苯 基)- 呱 嗪
二 丙 胺	N- 丁 基 苄 胺	N- 甲 基 -3,4,5- 三 甲 氧 苄 胺
硫 代 嗎 啉	(S)-(-)-N-(2- 羥 基 乙 基)- α - 苯 基 乙	N- 苄 基 -2- 苯 乙 胺

	胺	
二乙醇胺	3-(2-吡啶基甲基氨基)-1-丙醇	1,2-二苯基乙基-N-甲胺
3,5-二甲基哌啶	昔奈福林	N-苄基-2-苯基乙胺
N-甲基環己胺	1-環己基哌嗪	4-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶
順式-2,6-二甲基哌啶	4-苄基哌啶	N-(2,4-二氯苄基)炔丙胺
3-(二甲基氨基)吡咯烷	1-苄基哌嗪	N-(α -苄基糠基)-乙胺
2,6-二甲基哌啶	1-苄基-六氫-嘧啶	(S)-4-正羥基甲基-1-哌嗪
3-哌啶甲醇	二鹽酸 1-(4-羥基苯基)-哌嗪	1-(4-叔丁基-苯基)-哌嗪
(S)-(+)-(甲氧基甲基)吡咯烷	n'-苄基-N,N-二甲基乙二胺	1-胡椒基哌嗪
2,6-二甲基嗎啉	1-(2-氯苯基)哌嗪	鹽酸 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉
2-哌啶甲醇	1-(4-氯苯基)哌嗪	4-哌嗪-三氟甲基苯
4-乙基氨基-1-丁醇	1-(環己基甲基)哌嗪	N-(α,α,α -三氟-間甲苯基)哌嗪
異引哌啶	L(-)-腎上腺素	1-(3,4-二氯苯基)哌嗪
N-甲基苄胺	2-(3-氧代-2-哌嗪基)乙酸乙酯	1-(3,4-二氯苯基)哌嗪
N-乙基環己胺	1-boc-哌嗪	1-[5-(三氟甲基)]

		吡啶-2-基] 哌嗪
六氫異煙醯胺	3-(叔丁氧羰基 氨基) 吡咯烷	鹽酸 1-(2- 氯苯 基) 哌嗪
(3S)-(-)-3- 乙醯氨基 吡咯烷	1-(2- 氯基苯 基) 哌嗪	鹽酸 (S)-1-(3,4-1-(3,4- 二甲氧苯基) 哌 嗪
3- 哌啶甲醯胺	6- 哌嗪煙甲腈	鹽酸 3-(4- 三氟甲 基苯基) 哌啶
(3R)-(+)-3- 乙醯氨基 吡咯烷	1-(2,3- 二甲基苯 基) 哌嗪	二鹽酸 1-(4- 氯苯 基) 哌嗪
2- 哌啶乙醇	2- 甲基 -1-(3- 甲 基苯基) 哌嗪	
1,2,3,4- 四氫異喹啉	1-(2- 苯基乙 基) 哌嗪	

表 3: 實施例 42 至 288

實施例編號	Smiles	名稱
實施例 42	<chem>Fc1ccccc1CCNc2ncnc3sc4CCCCc4c23</chem>	N-[2-(2- 氯苯基) 乙基]-8- 硫代 -4,6- 二氮雜三環 [7.4.0.0 ^{2,7}] 十三 -1(9),2(7),3,5- 四 烯 -3- 胺
實施例 43	<chem>Cc1sc2ncnc(NCCc3ccccc3Cl)c2c1C</chem>	N-[2-(2- 氯苯基) 乙基]-5,6- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺
實施例 44	<chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)c2ncnc3sc(C)c23</chem>	1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 哌啶 -4- 羧酸乙酯

實 施 例 45	<chem>Clc1ccc(CCNc2ncnc3sccc23)cc1</chem>	N-[2-(4- 氯 苯 基) 乙 基] 噻吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 46	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	N-[2-(4- 氯 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 47	<chem>CCCCNc1ncnc2sc c(-c3ccccc3)c12</chem>	N- 丁 基 -5- 苯 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 48	<chem>COc1ccc(CCNc2ncnc3sccc23)cc1</chem>	N-[2-(4- 甲 氧 基 苯 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 49	<chem>CNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 50	<chem>CCNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	N- 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 51	<chem>Cc1csc2ncnc(NC C#C)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(丙 -2- 炔 -1- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 52	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC #N)c12</chem>	2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氨 基) 乙 腈
實 施 例 53	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3 CC3)c12</chem>	N- 環 丙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 54	<chem>CCCNc1ncnc2scc (C)c12</chem>	5- 甲 基 -N- 丙 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 55	<chem>Cc1csc2ncnc(NC CN)c12</chem>	N-(2- 氨 基 乙 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 56	<chem>Cc1csc2ncnc(NC CO)c12</chem>	2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氨 基) 乙 -1- 醇
實 施 例 57	<chem>Cc1csc2ncnc(NC CC#N)c12</chem>	3-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氨 基) 丙 腈
實 施 例 58	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3 CCC3)c12</chem>	N- 環 丁 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 59	<chem>Cc1csc2ncnc(NC C3CC3)c12</chem>	N-(環 丙 基 甲 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺

實 施 例 60	<chem>CCC(C)Nc1ncnc2 scc(C)c12</chem>	N-(丁-2-基)-5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 61	<chem>CC(C)CNc1ncnc2 scc(C)c12</chem>	5-甲基-N-(2-甲基丙基)噻 吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 62	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC CO)c12</chem>	3-({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基} 氨基) 丙-1-醇
實 施 例 63	<chem>CC(CO)Nc1ncnc2 scc(C)c12</chem>	2-({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基} 氨基) 丙-1-醇
實 施 例 64	<chem>COCCNc1ncnc2sc c(C)c12</chem>	N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基噻 吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 65	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3 CCCC3)c12</chem>	N-環戊基-5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 66	<chem>CCCC(C)Nc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	5-甲基-N-(戊-2-基)噻吩 並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 67	<chem>CCC(C)CNc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	5-甲基-N-(2-甲基丁基)噻 吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 68	<chem>CC(C)C(C)Nc1nc nc2scc(C)c12</chem>	5-甲基-N-(3-甲基丁-2-基) 噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 69	<chem>CC(C)CCNc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	5-甲基-N-(3-甲基丁基)噻 吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 70	<chem>CN(C)CCNc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	二甲基 [2-({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-基} 氨基) 乙 基] 胺
實 施 例 71	<chem>COCC(C)Nc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	N-(1-甲氧丙-2-基)-5-甲基噻 吩並 [2,3-d] 嘓啶-4-胺
實 施 例 72	<chem>CCC(CO)Nc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	2-({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基} 氨基) 丁-1-醇
實 施 例 73	<chem>CCC(CO)Nc1ncnc 2scc(C)c12</chem>	2-({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4-基} 氨基) 丁-1-醇

實 施 例 74	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCCO)c12</chem>	4-({5- 甲基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氣 基) 丁 -1- 醇
實 施 例 75	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccco3)c12</chem>	N-(呋 喃 -2- 基 甲 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 76	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCCC3)c12</chem>	N- 環 己 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 77	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCCCO3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(四 氫 呋 喃 -2- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 78	<chem>Cc1csc2ncnc(NC(CC(C)(C)C)c12</chem>	N-(3,3- 二 甲 基 丁 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 79	<chem>CC(C)CC(C)Nc1ncnc2sc(C)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(4- 甲 基 戊 -2- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 80	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CONC3=O)c12</chem>	4-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氣 基)-1,2- 噁 唑 烷 -3- 酮
實 施 例 81	<chem>Cc1csc2ncnc(NN3CCOCC3)c12</chem>	N-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 嗎 啉 -4- 胺
實 施 例 82	<chem>CC(C)C(CO)Nc1ncnc2sc(C)c12</chem>	3- 甲 基 -2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氣 基) 丁 -1- 醇
實 施 例 83	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccccc3)c12</chem>	N- 苄 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 84	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccnc3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(吡 啶 -3- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 85	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccn3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(吡 啶 -2- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 86	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccncc3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(吡 啶 -4- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺

實 施 例 87	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccs3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(噻 吩 -2- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 88		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白
實 施 例 89	<chem>Cc1csc2ncnc(NC C3CCCCC3)c12</chem>	N-(環 己 基 甲 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 90	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3 CCCCCC3)c12</chem>	N- 環 庚 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 91	<chem>CC1CCCCC1Nc2 ncnc3scc(C)c23</chem>	5- 甲 基 -N-(2- 甲 基 環 己 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 92	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC N3CCCC3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-[2-(吡 咯 烷 -1- 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 93	<chem>CN1CCN(CC1)N c2ncnc3scc(C)c23</chem>	4- 甲 基 -N-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪 -1- 胺
實 施 例 94	<chem>CCN(CC)CCNc1n cnc2scc(C)c12</chem>	二 乙 基 [2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氣 基) 乙 基] 胺
實 施 例 95	<chem>Cc1cccc(CNc2ncn c3scc(C)c23)c1</chem>	5- 甲 基 -N-[(3- 甲 基 苯 基) 甲 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 96	<chem>C[C@H](Nc1ncnc 2scc(C)c12)c3ccc cc3</chem>	5- 甲 基 -N-[(1S)-1- 苯 基 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 97	<chem>C[C@@H](Nc1nc nc2scc(C)c12)c3ccc cc3</chem>	5- 甲 基 -N-[(1R)-1- 苯 基 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 98	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccccc3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(2- 苯 基 乙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 99	<chem>Cc1cccc1CNc2nc nc3scc(C)c23</chem>	5- 甲 基 -N-[(2- 甲 基 苯 基) 甲 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺

實 施 例 100	<chem>Cc1ccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cc1</chem>	5- 甲 基 -N-[(4- 甲 基 苯 基) 甲 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 101	<chem>Cc1cnc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cn1</chem>	5- 甲 基 -N-[(5- 甲 基 吡 嗪 -2- 基) 甲 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 102	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(F)c3)c12</chem>	N-[(3- 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 103	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)cc3)c12</chem>	N-[(4- 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 104	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccccc3F)c12</chem>	N-[(2- 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 105	<chem>Cc1csc2ncnc(NC(C)Cn3ccnc3)c12</chem>	N-[3-(1H- 咪 唑 -1- 基) 丙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 106	<chem>CN1CCCC1CCNc2ncnc3sc(C)c23</chem>	5- 甲 基 -N-[2-(1- 甲 基 吡 咯 烷 -2- 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 107	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCN3CCCCC3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-[2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 108	<chem>CC(C)CCCC(C)Nc1ncnc2sc(C)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(6- 甲 基 庚 -2- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 109	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCN3CCOCC3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-[2-(嗎 啶 -4- 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 110	<chem>CCOC(=O)CC(C)Nc1ncnc2sc(C)c12</chem>	3-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氨 基) 丁 酸 乙 酯
實 施 例 111	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCc4ccccc34)c12</chem>	N-(2,3- 二 氫 -1H- 茚 -1- 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 112		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白 。

實 施 例 113	<chem>Cc1ccc(C)c(CNc2nnc3scc(C)c23)c1</chem>	N-[(2,5- 二 甲 基 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 114	<chem>C[C@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3ccc(C)cc3</chem>	5- 甲 基 -N-[(1S)-1-(4- 甲 基 苯 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 115	<chem>C[C@@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3ccc(C)cc3</chem>	5- 甲 基 -N-[(1R)-1-(4- 甲 基 苯 基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 116	<chem>CC(CNc1ncnc2sc c(C)c12)c3cccc3</chem>	5- 甲 基 -N-(2- 苯 基 丙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 117	<chem>Cc1csc2ncnc(NC CC3cccc3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(3- 苯 基 丙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 118	<chem>Cc1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1C</chem>	N-[(3,4- 二 甲 基 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 119	<chem>CC(CNc1ncnc2sc c(C)c12)c3cccc3</chem>	5- 甲 基 -N-(2- 苯 基 丙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 120	<chem>CC(Cc1ccncc1)Nc2ncnc3scc(C)c23</chem>	5- 甲 基 -N-[1-(吡 啶 -4- 基) 丙 -2- 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 121	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccc(O)cc3)c12</chem>	4-[2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氣 基) 乙 基] 苯 酚
實 施 例 122	<chem>Cc1csc2ncnc(NC COc3cccc3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(2- 苯 氧 乙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 123	<chem>COc1cccc1CNc2nnc3scc(C)c23</chem>	N-[(2- 甲 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 124	<chem>COc1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1</chem>	N-[(4- 甲 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺

實 施 例 125	<chem>COc1cccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)c1</chem>	N-[(3- 甲 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 126		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白 。
實 施 例 127	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccccc3F)c12</chem>	N-[2-(2- 氟 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 128		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白
實 施 例 129	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3cccc(Cl)c3)c12</chem>	N-[(3- 氯 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 130	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3ccccc3Cl)c12</chem>	N-[(2- 氯 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 131	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	N-[(4- 氯 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 132	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC CN3CCCC3=O)c 12</chem>	1-[3-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氧 基) 丙 基] 吡 咯 烷 -2- 酮
實 施 例 133	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3ccc(F)cc3F)c12</chem>	N-[(2,4- 二 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 134	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3ccc(F)c(F)c3)c12</chem>	N-[(3,4- 二 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 135	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc 3cc(F)cc(F)c3)c12</chem>	N-[(3,5- 二 氟 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 136	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC CN3CCOCC3)c12</chem>	5- 甲 基 -N-[3-(嗎 啶 -4- 基) 丙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 137	<chem>CC(C)N(CCNe1ncnc2sc(C)c12)C(C)C</chem>	[2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氧 基) 乙 基] 雙 (丙 -2- 基) 胺
實 施 例 138	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3 CCCc4ccccc34)c12</chem>	5- 甲 基 -N-(1,2,3,4- 四 氫 化 萘 -1- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺

實 施 例 139	<chem>CC(CCc1cccc1)Nc2ncnc3sc(C)c23</chem>	5- 甲 基 -N-(4- 苯 基 丁 -2- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 140	<chem>CC(C)c1ccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)c1</chem>	5- 甲 基 -N-{[4-(丙 -2- 基) 苯 基] 甲 基 } 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 141	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc4OCOc4c3)c12</chem>	N-(2H-1,3- 苯 並 二 氧 雜 環 戊 烯 -5- 基 甲 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 142		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白 。
實 施 例 143	<chem>Cc1csc2ncnc(N[C@H](CO)Cc3cccc3)c12</chem>	(2S)-2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氣 基)-3- 苯 基 丙 -1- 醇
實 施 例 144	<chem>COc1ccc(CCNC2ncnc3sc(C)c23)cc1</chem>	N-[2-(4- 甲 氧 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 145	<chem>COc1cccc1CCNC2ncnc3sc(C)c23</chem>	N-[2-(2- 甲 氧 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 146	<chem>CCOc1cccc1CNc2ncnc3sc(C)c23</chem>	N-[(2- 乙 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 147	<chem>COc1ccc(Nc2ncnc3sc(C)c23)cc1OC</chem>	N-(3,4- 二 甲 氧 苯 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 148	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc3Cl)c12</chem>	N-[2-(2- 氯 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 149	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(Cl)c3)c12</chem>	N-[2-(3- 氯 苯 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 150	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CC(C)(C)NC(C)(C)C3)c12</chem>	2,2,6,6- 四 甲 基 -N-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶 -4- 胺

實 施 例 151	<chem>CCN(CC)CCCC(C)Nc1ncnc2sc(C)c12</chem>	二 乙 基 [4-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氮 基) 戊 基] 胺
實 施 例 152	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)c(Cl)c3)c12</chem>	N-[(3- 氯 -4- 氯 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 153	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CC#N)Cc3cccc3)c12</chem>	3-[苄 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氮 基] 丙 腈
實 施 例 154	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCNC(=O)OC(C)(C)C)c12</chem>	N-[2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氮 基) 乙 基] 氮 基 甲 酸 叔 丁 酯
實 施 例 155	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3c[nH]c4cccc34)c12</chem>	N-[2-(1H- 吲 哚 -3- 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 156	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(cc3)C(C)(C)C)c12</chem>	N-[(4- 叔 丁 基 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 157	<chem>CN(CCCNc1ncnc2sc(C)c12)c3ccc3</chem>	N- 甲 基 -N-[3-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氮 基) 丙 基] 苯 胺
實 施 例 158	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC3(O)CCCC3)c12</chem>	1-[({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 氮 基) 甲 基] 環 己 -1- 醇
實 施 例 159	<chem>COc1cc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cc(OC)c1</chem>	N-[(3,5- 二 甲 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 160	<chem>COc1ccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cc1OC</chem>	N-[(3,4- 二 甲 氧 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺

實施例 161	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC(=O)c3ccccc3)c12</chem>	2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4- 基 } 氣基)-1- 苯基乙 -1- 酮
實施例 162	<chem>CCOC(=O)N1CC(C(CC1)Nc2ncnc3scc(C)c23</chem>	4-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4- 基 } 氣基) 呱啶 -1- 羧酸乙酯
實施例 163	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC(CNC(=O)OC(C)(C)C)c12</chem>	N-[3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶-4- 基 } 氣基) 丙基] 氣基甲酸叔丁酯
實施例 164	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(cc3)C(F)(F)F)c12</chem>	5- 甲基 -N-{{4-(三氣甲基) 苯基 } 甲基 } 噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 165	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(c3)C(F)(F)F)c12</chem>	5- 甲基 -N-{{3-(三氣甲基) 苯基 } 甲基 } 噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 166	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(Cl)c(Cl)c3)c12</chem>	N-[(3,4- 二氣苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 167	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(Cl)cc3Cl)c12</chem>	N-[(2,4- 二氣苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 168	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCN(C3)Cc4ccccc4)c12</chem>	1- 苄基 -N-{{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 基 } 吡咯烷 -3- 胺
實施例 169	<chem>COc1ccc(OC)c(CCNc2ncnc3scc(C)c23)c1</chem>	N-[2-(2,5- 二甲氧苯基) 乙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 170	<chem>CN(C)c1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1</chem>	N-{{[4-(二甲基氣基) 苯基] 甲基 }-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 胺
實施例 171	<chem>COc1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1O</chem>	2- 甲氧基 -5-[({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘓啶 -4- 基 } 氣基) 甲

		基] 苯 酚
實 施 例 172	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccccc3OC(F)(F)F)c12</chem>	5- 甲 基 -N-{{2-(三 氟 甲 氧 基) 苯 基 } 甲 基 } 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 173	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccc(cc3)S(N)(=O)=O)c12</chem>	4-[2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氮 基) 乙 基] 苯 -1- 磺 醯 胺
實 施 例 174	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CNc2ncnc3scc(C)c23</chem>	1-(4- 甲 氧 苯 基)-2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氮 基) 乙 -1- 酮
實 施 例 175	<chem>Cc1csc2ncnc(NC Cc3ccc4OCOc4c3)c12</chem>	N-[2-(2H-1,3- 苯 並 二 氧 雜 環 戊 烯 -5- 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 176	<chem>Cc1csc2ncnc(NC CC(c3ccccc3)c4ccccc4)c12</chem>	N-(3,3- 二 苯 基 丙 基)-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 177	<chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCCNc2ncnc3scc(C)c23</chem>	4- 甲 基 -N-[2-({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 氮 基) 乙 基] 苯 -1- 磺 醯 胺
實 施 例 178	<chem>CN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N,N,5- 三 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 179	<chem>CCN(C)c1ncnc2sc c(C)c12</chem>	N- 乙 基 -N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 180	<chem>CN(CC#C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-(丙 -2- 炔 -1- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 181	<chem>CCN(CC)c1ncnc2 scc(C)c12</chem>	N,N- 二 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 182	<chem>CCCN(C)c1ncnc2 scc(C)c12</chem>	N,5- 二 甲 基 -N- 丙 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺

實 施 例 183	<chem>CN(CCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	2-[甲 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氮 基] 乙 -1- 醇
實 施 例 184	<chem>CN(CCC#N)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	3-[甲 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氮 基] 丙 腈
實 施 例 185	<chem>CC(C)CN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-(2- 甲 基 丙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 186	<chem>CCN(C(C)C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N- 乙 基 -5- 甲 基 -N-(丙 -2- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 187	<chem>CCCCN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N- 丁 基 -N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 188	<chem>CCN(CCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	2-[乙 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氮 基] 乙 -1- 醇
實 施 例 189	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CSC3)c12</chem>	3-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }-1,3- 噻 唑 烷
實 施 例 190	<chem>CC1CCCCN1c2ncnc3scc(C)c23</chem>	2- 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶
實 施 例 191	<chem>CC1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	4- 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶
實 施 例 192	<chem>CN1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	1- 甲 基 -4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 193	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CCC3CO)c12</chem>	(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -2- 基) 甲 醇
實 施 例 194	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CC[C@@H]3CO)c12</chem>	[(2R)-1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -2- 基] 甲 醇
實 施 例 195	<chem>CCCCN(CC)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	N- 丁 基 -N- 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺

實 施 例 196	<chem>CCCN(CCC)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	5- 甲 基 -N,N- 二 丙 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 197	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCSCC3)c12</chem>	4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 硫 代 嗎 啉
實 施 例 198	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCO)CCO)c12</chem>	2-[(2- 羥 基 乙 基)({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氣 基] 乙 -1- 醇
實 施 例 199	<chem>CC1CC(C)CN(C1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	3,5- 二 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶
實 施 例 200	<chem>CN(C1CCCCC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 環 己 基 -N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 201	<chem>CC1CCCC(C)N1c2ncnc3scc(C)c23</chem>	2,6- 二 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶
實 施 例 202	<chem>CN(C)C1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N,N- 二 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -3- 胺
實 施 例 203	<chem>C[C@@H]1CN(C[C@H](C)N1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	(3R,5S)-3,5- 二 甲 基 -1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗟
實 施 例 204	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCC(CO)C3)c12</chem>	(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶 -3- 基) 甲 醇
實 施 例 205	<chem>COC[C@@H]1CCCN1c2ncnc3scc(C)c23</chem>	(2S)-2-(甲 氧 甲 基)-1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷
實 施 例 206	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCC3CO)c12</chem>	(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 啶 -2- 基) 甲 醇
實 施 例 207	<chem>CCN(CCCCCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	4-[乙 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }) 氣 基] 丁 -1- 醇

實 施 例 208	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C c4cccc4C3)c12</chem>	2-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }-2,3- 二 氫 -1H- 異 吲 哚
實 施 例 209	<chem>CN(Cc1cccc1)c2 ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 苄 基 -N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 210	<chem>CCN(C1CCCCC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 環 己 基 -N- 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 211	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CC(CC3)C(N)=O) c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -4- 甲 鹽 胺
實 施 例 212	<chem>CC(=O)N[C@H]1 CCN(C1)c2ncnc3s cc(C)c23</chem>	N-[(3S)-1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -3- 基] 乙 鹽 胺
實 施 例 213	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CCC(C3)C(N)=O) c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -3- 甲 鹽 胺
實 施 例 214	<chem>CC(=O)N[C@H]1 CCN(C1)c2ncnc3s cc(C)c23</chem>	N-[(3S)-1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -3- 基] 乙 鹽 胺
實 施 例 215	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CCCC3CCO)c12</chem>	2-(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -2- 基) 乙 -1- 醇
實 施 例 216	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C Cc4cccc4C3)c12</chem>	2-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }-1,2,3,4- 四 氫 異 喹 啉
實 施 例 217	<chem>CCN(Cc1cccc1)c 2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 苄 基 -N- 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 218	<chem>CN(CCc1cccc1)c 2ncnc3scc(C)c23</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-(2- 苯 基 乙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 219	<chem>CCN(Cc1cccc1)c 2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 苄 基 -N- 乙 基 -5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺

實 施 例 220	<chem>CN(CCc1ccccn1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-[2-(吡 啶 -2-基) 乙 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 221		這 一 實 施 例 有 意 留 出 空 白
實 施 例 222	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CCC4CCCCC34)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }- 十 氫 喹 啉
實 施 例 223	<chem>Cc1csc2ncnc(N(C C=C)C3CCCCC3)c12</chem>	N- 環 己 基 -5- 甲 基 -N-(丙 -2-烯 -1- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 224	<chem>COC(=O)C1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -4- 羧 酸 甲 酯
實 施 例 225	<chem>CC(C)N(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 苄 基 -5- 甲 基 -N-(丙 -2-基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 胺
實 施 例 226	<chem>Cc1csc2ncnc(N(C CO)Cc3cccc3)c12</chem>	2-[苄 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }) 氨 基] 乙 -1- 醇
實 施 例 227	<chem>CN(CC(O)c1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	2-[甲 基 ({5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }) 氨 基]-1- 苯 基 乙 -1- 醇
實 施 例 228	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CC(O)(O)CC3)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -4,4- 二 醇
實 施 例 229	<chem>CCOC(=O)C1CC CN(C1)c2ncnc3sc c(C)c23</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 啶 -3- 羧 酸 乙 酯
實 施 例 230	<chem>CCOC(=O)N1CC N(CC1)c2ncnc3sc</chem>	4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗟 -1- 羧 酸 乙 酯

	c(C)c23	
實施例 231	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CC#N)Cc3ccccc3)c12</chem>	3-[苄基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 丙腈
實施例 232	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CC#N)Cc3ccnc3)c12</chem>	3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 })(吡啶 -3- 基 甲基) 氨基) 丙腈
實施例 233	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccccc4)c12</chem>	1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4- 苯基 呱嗪
實施例 234	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccn4)c12</chem>	1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4-(吡啶 -2- 基) 呱嗪
實施例 235	<chem>CCCCN(Cc1cccc1)c2ncnc3ccc(C)c23</chem>	N- 苄基 -N- 丁基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺
實施例 236	<chem>C[C@@H](N(CCOC)c1ncnc2ccc(C)c12)c3ccccc3</chem>	2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 })[(1R)-1- 苯基 乙基] 氨基) 乙 -1- 醇
實施例 237	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCCO)Cc3cccn3)c12</chem>	3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 })(吡啶 -2- 基 甲基) 氨基) 丙 -1- 醇
實施例 238	<chem>CN(CC(O)c1ccc(O)cc1)c2ncnc3ccc(C)c23</chem>	4-{1- 羥基 -2-[甲基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙基 } 苯酚
實施例 239	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)C4CCCC4)c12</chem>	1- 環己基 -4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗪
實施例 240	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C</chem>	4- 苄基 -1-{5- 甲基噻吩並

	<chem>CC(CC3)Cc4ccccc4)c12</chem>	[2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡啶
實施例 241	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4ccccc4)c12</chem>	1-苄基-4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡嗪
實施例 242	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4cccc4)c12</chem>	1-苄基-4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 }-1,4-二氮雜環庚烷
實施例 243	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(O)c4)c12</chem>	4-(4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡嗪-1-基) 苯酚
實施例 244	<chem>CN(C)CCN(Cc1cccc1)c2ncnc3ccc(C)c23</chem>	N-苄基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-胺
實施例 245	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccccc4F)c12</chem>	1-(2-氟苯基)-4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡嗪
實施例 246	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(F)c4)c12</chem>	1-(4-氟苯基)-4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡嗪
實施例 247	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)CC4CCCC4)c12</chem>	1-(環己基甲基)-4-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 } 吡嗪
實施例 248	<chem>CN(C[C@H](O)c1ccc(O)c(O)c1)c2ncnc3ccc(C)c23</chem>	4-[(1R)-1-羥基-2-[甲基({5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基})氨基]乙基]苯-1,2-二醇
實施例 249	<chem>CCOC(=O)CC1N(CCNC1=O)c2ncnc3ccc(C)c23</chem>	2-(1-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶-4-基 }-3-氧代吡嗪-2-基)乙酸乙酯

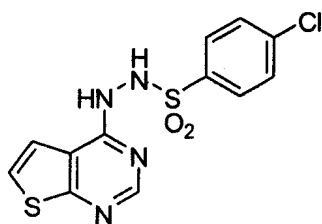
實 施 例 250	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)C(=O)O C(C)(C)C)c12</chem>	4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪 -1- 羧 酸 叔 丁 酯
實 施 例 251	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CC(C3)NC(=O)O C(C)(C)C)c12</chem>	N-(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -3- 基) 氨 基 甲 酸 叔 丁 酯
實 施 例 252	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)c4ccccc4 C#N)c12</chem>	2-(4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪 -1- 基) 苺 腈
實 施 例 253	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)c4ccc(cn 4)C#N)c12</chem>	6-(4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪 -1- 基) 吡 啶 -3- 腈
實 施 例 254	<chem>Cc1cccc(N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34)c1C</chem>	1-(2,3- 二 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 255	<chem>CC1CN(CCN1c2c ccc(C)c2)c3ncnc4s cc(C)c34</chem>	2- 甲 基 -1-(3- 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 256	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)CCc4ccc cc4)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 }-4-(2- 苯 基 乙 基) 呱 嗪
實 施 例 257	<chem>Cc1ccc(cc1C)N2C CN(CC2)c3ncnc4s cc(C)c34</chem>	1-(3,4- 二 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 258	<chem>Cc1ccc(N2CCN(C C2)c3ncnc4scc(C) c34)c(C)c1</chem>	1-(2,4- 二 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 259	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)N2 CCN(CC2)c3ncnc 4scc(C)c34</chem>	1-(2,5- 二 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘧 啶 -4- 基 } 呱 嗪

實 施 例 260	<chem>Cc1cccc(N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34)c1C</chem>	1-(2,3- 二 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 261	<chem>COc1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	1-(4- 甲 氧 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 262	<chem>COc1cccc1N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	1-(2- 甲 氧 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 263	<chem>COc1cccc(c1)N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	1-(3- 甲 氧 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 264	<chem>COc1ccc(CCN(C)c2ncnc3scc(C)c23)cc1OC</chem>	N-[2-(3,4- 二 甲 氧 苯 基) 乙 基]-N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 265	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccc(Cl)c4)c12</chem>	1-(3- 氯 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 266	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)cc4)c12</chem>	1-(4- 氯 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 267	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(F)cc4)c12</chem>	1-(2,4- 二 氯 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪
實 施 例 268	<chem>Cc1csc2ncnc(N(Cc3cccnc3)Cc4ccncc4)c12</chem>	5- 甲 基 -N,N- 雙 (吡 啶 -3- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實 施 例 269	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC4CCOCC4)CC3)c12</chem>	4-[2-(4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗪 -1- 基) 乙 基] 嗎 啉

實施例 270	<chem>CN(C1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	N- 甲 基 -N-(1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 吡 咯 烷 -3- 基) 氨 基 甲 酸 叔 丁 酯
實施例 271	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	1-[4-(4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗟 -1- 基) 苯 基] 乙 -1- 酮
實施例 272	<chem>CCN(CC)CCN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	N- 苄 基 -N-[2-(二 乙 基 氨 基) 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 273	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)[N+](O-)=O)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }-4-(4- 硝 基 苯 基) 呱 嗟
實施例 274	<chem>CN(Cc1cccc2cccc12)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-(萘 -1- 基 甲 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 275	<chem>Cc1ccc(Cl)cc1N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	1-(5- 氯 -2- 甲 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 呱 嗟
實施例 276	<chem>COc1cc(CN(C)c2ncnc3scc(C)c23)c(OC)c1OC</chem>	N,5- 二 甲 基 -N-[(3,4,5- 三 甲 氧 苯 基) 甲 基] 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 277	<chem>Cc1csc2ncnc(N(Cc3cccc3)Cc4cccc4)c12</chem>	N- 苄 基 -5- 甲 基 -N-(2- 苯 基 乙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 278	<chem>CN(C(Cc1cccc1)c2cccc2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	N-(1,2- 二 苯 基 乙 基)-N,5- 二 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 279	<chem>Cc1csc2ncnc(N(Cc3cccc3)Cc4cccc4)c12</chem>	N- 苄 基 -5- 甲 基 -N-(2- 苯 基 乙 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺

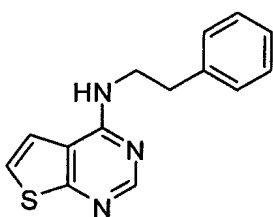
	cc4)c12	
實施例 280	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CC(O)(CC3)c4ccc (Cl)cc4)c12</chem>	4-(4- 氯 苯 基)-1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 哌 啶 -4- 醇
實施例 281	<chem>Cc1csc2ncnc(N(C C#C)Cc3ccc(Cl)cc 3Cl)c12</chem>	N-[(2,4- 二 氯 苯 基) 甲 基]-5- 甲 基 -N-(丙 -2- 炔 -1- 基) 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 282	<chem>CCN(C(Cc1cccc1)c2ccco2)c3ncnc4s cc(C)c34</chem>	N- 乙 基 -N-[1-(呋 喃 -2- 基)-2- 苯 基 乙 基]-5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 胺
實施例 283	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(C[C@H]3CO) C(=O)OC(C)(C)C)c12</chem>	(3S)-3-(羥 基 甲 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 哌 嗪 -1- 羧 酸 叔 丁 酯
實施例 284	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)c4ccc(cc 4)C(C)(C)C)c12</chem>	1-(4- 叔 丁 基 苯 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 哌 嗪
實施例 285	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)Cc4ccc5 OCOc5c4)c12</chem>	1-(2H-1,3- 苯 並 二 氧 雜 環 戊 烯 -5- 基 甲 基)-4-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 } 哌 嗪
實施例 286	<chem>COc1cc2CCN(Cc 2cc1OC)c3ncnc4sc c(C)c34</chem>	6,7- 二 甲 氧 基 -2-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }-1,2,3,4- 四 氫 異 喹 啉
實施例 287	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)c4ccc(cc 4)C(F)(F)F)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }-4-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基] 哌 嗪
實施例 288	<chem>Cc1csc2ncnc(N3C CN(CC3)c4cccc(c 4)C(F)(F)F)c12</chem>	1-{5- 甲 基 噻 吩 並 [2,3-d] 嘓 啶 -4- 基 }-4-[3-(三 氟 甲 基) 苯 基] 哌 嗪

實施例 289



4-氯-N'-(噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 苯磺酸鹽肼

實施例 290



N-苯乙基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

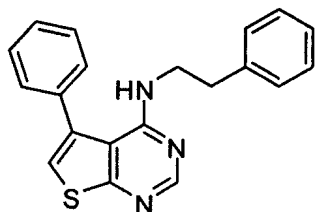
實施例 291

這一實施例有意留出空白。

實施例 292

這一實施例有意留出空白。

實施例 293

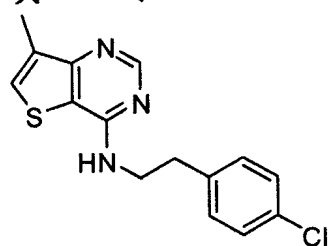


N-(4-氯苯乙基)-5-苯基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

實施例 294

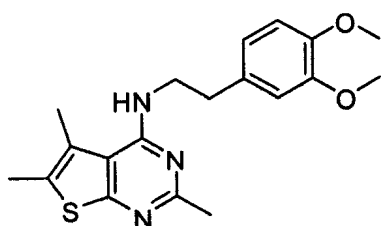
這一實施例有意留出空白。

實施例 295



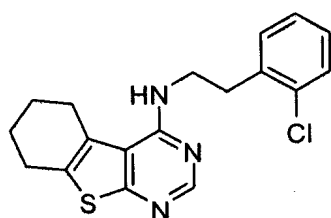
N-(4-氯苯乙基)-7-甲基噻吩並[3,2-d]嘧啶-4-胺

實施例 296

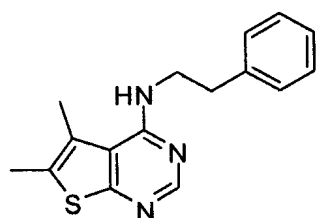


N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2,5,6-三甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

實施例 297

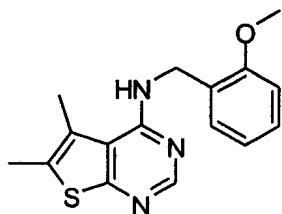


實施例 298



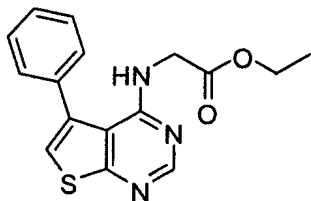
N-(2-甲氧基苯乙基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

實施例 299



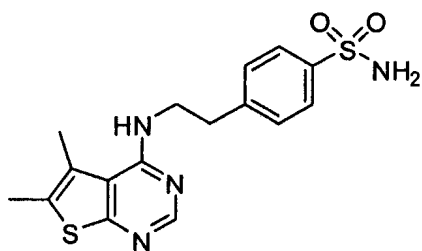
N-(2-甲氧苯乙基)-5,6-二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

實施例 300



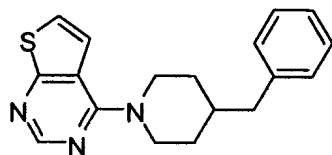
2-(5-苯基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基氨基) 乙酸乙酯

實施例 301



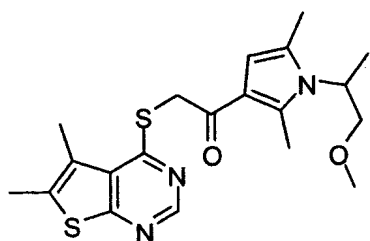
4-(2-(5,6-二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基氨基) 乙基) 苯磺醯胺

實施例 302



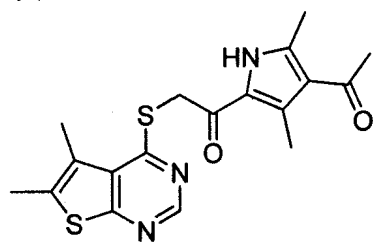
4-(4-苄基哌啶 -1- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

實施例 303



2-(5,6- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基硫)-1-(1-(1- 甲
氧基丙 -2- 基)-2,5-二甲基-1H-吡咯 -3- 基) 乙酮

實施例 304

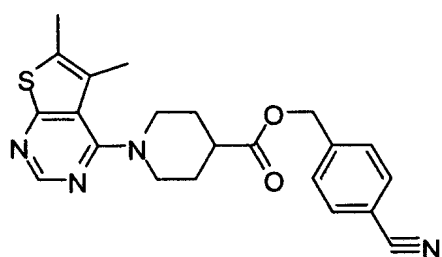


1-(4- 乙硫基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡咯 -2- 基)-2-(5,6- 二甲
基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基硫代) 乙酮

實施例 305

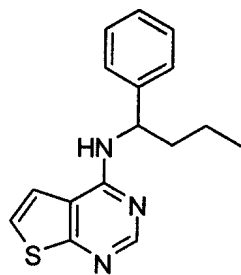
這一實施例有意留出空白。

實施例 306



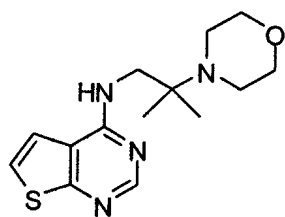
1-(5,6- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 吡啶 -4- 羧
酸 4- 氰基苄酯

實施例 307



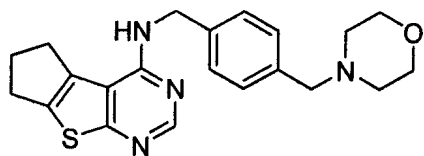
N-(1-苯基丁基)噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

實施例 308

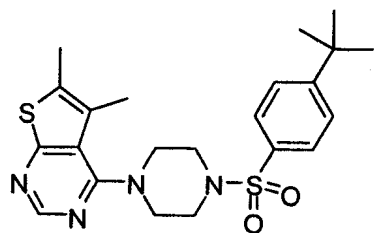


N-(2-甲基 -2- 嗎啉丙基)噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺

實施例 309

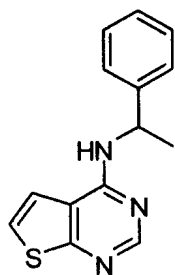


實施例 310



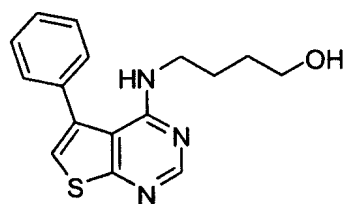
4-(4-(4-叔丁基苯基磺醯基)哌嗪 -1- 基)-5,6-二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

實施例 311



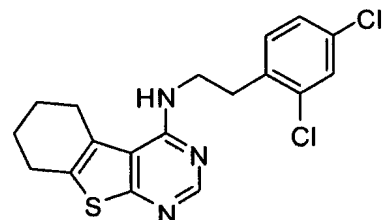
N-(1-苯基乙基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

實施例 312



4-(5-苯基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丁-1-醇

實施例 313



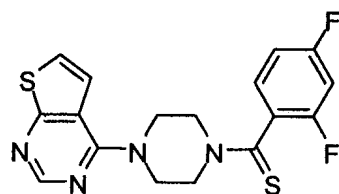
實施例 314

這一實施例有意留出空白。

實施例 315

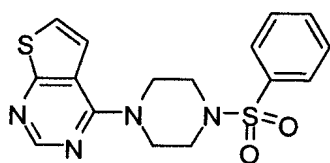
這一實施例有意留出空白。

實施例 316



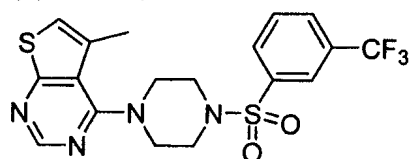
(2,4-二氟苯基)(4-(噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-1-基)甲硫酮

實施例 317



5-甲基-4-(4-(苯基磺醯基)吡嗪-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶

實施例 318



4-(4-(3-(三氟甲基)苯基磺醯基)吡嗪-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶

以下化合物一般可使用本領域所知的及 / 或如上所示的方法來製備。預計這些化合物當製備後，將具有與以上實施例中已經製備的那些化合物相似的活性。

本文使用簡化分子線性輸入系統或 SMILES 表示以下化合物。SMILES 是現代化學標記系統，其由 David Weininger and Daylight Chemical Information Systems, Inc. 開發，將其建入所有主要的商業化學結構繪圖套裝軟體中。不需要軟體來解釋 SMILES 文字串，並且對如何將 SMILES 翻

譯成結構的解釋可參見 Weininger, D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36。本文使用的所有 SMILES 串，以及許多 IUPAC 命名使用 CambridgeSoft's ChemDraw ChemBioDraw Ultra 11.0 產生。

```

CC1=CSC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(Cl)=C4)=C4C3)=C21
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(C)=CC=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(C)C=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC(C)=C4)C4=NC=N3
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(Br)=C4)=C4C3)=C21
BrC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC=C4)C4=NC=N3
BrC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(C)=CC=C4)C4=NC=N3
BrC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(C)C=C4)C4=NC=N3
BrC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC(C)=C4)C4=NC=N3
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OC)=C4)=C4C3)=C21
COC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC=C4)C4=NC=N3
CC1=CC=CC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OC)=C4)=C4C3)=C21
CC1=CC2=C(NC3CC(C=CC(OC)=C4)=C4C3)N=CN=C2C=C1
COC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC(C)=C4)C4=NC=N3
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OCCN(C)C)=C4)=C4C3)=C21
CN(C)CCOC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC=C4)C4=NC=N3
CC1=CC=CC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OCCN(C)C)=C4)=C4C3)=C21
CC1=CC2=C(NC3CC(C=CC(OCCN(C)C)=C4)=C4C3)N=CN=C2C=C1
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OCCN4CCOCC4)=C5)=C5C3)=C21
C1(NC2CC(C=CC(OCCN3CCOCC3)=C4)=C4C2)=C(C=CC=C5)C5=NC=N1
CC1=CC=CC2=NC=NC(NC3CC(C=CC(OCCN4CCOCC4)=C5)=C5C3)=C21
CC1=CC2=C(NC3CC(C=CC(OCCN4CCOCC4)=C5)=C5C3)N=CN=C2C=C1
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(CN(C)C)S4)C4=NC=N3

```

ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(CN(C)C)=CS4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC(CN(C)C)=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(CN(C)C)=CC=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(CN(C)C)C=C4)C4=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(CN4CCOCC4)S5)C5=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(CN4CCOCC4)=CS5)C5=NC=N3.C
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=CC(CN4CCOCC4)=C5)C5=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C(CN4CCOCC4)=CC=C5)C5=NC=N3
ClC1=CC(C2)=C(C=C1)CC2NC3=C(C=C(CN4CCOCC4)C=C5)C5=NC=N3
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=C(Cl)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=CC(Cl)=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=C(OC)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=CC(OC)=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCN(CC4=CC=CC(Cl)=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCN(CC4=CC=C(Cl)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCN(CC4=CC=C(OC)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCN(CC4=CC=CC(OC)=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCN(CC4=CC=C(OCCN(C)C)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=C(OCCN(C)C)C=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CN(CC4=CC=CC(OCCN(C)C)=C4)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(N3CC(N(C(OC(C)C)=O)C)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(N3CC(N(C(OC4CCNCC4)=O)C)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(N3CC(N(C(CC(N)(C)C)=O)C)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(N3CC(N(C(OC(C)(C)C)=O)CCN(C)C)CC3)=C21
CN(C(OC(C)C)=O)C(CC1)CN1C2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
CN(C(OC1CCNCC1)=O)C(CC2)CN2C3=C(C=CC=C4)C4=NC=N3
CN(C(CC(N)(C)C)=O)C(CC1)CN1C2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
O=C(OC(C)(C)C)N(CCN(C)C)C(CC1)CN1C2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
CCC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2

COC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
CN(C)CCOC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
C1(NC2CCC(OCCN3CCOCC3)CC2)=C(C=CC=C4)C4=NC=N1
CCC(CC1)CCC1NC2=C(C(C)=CS3)C3=NC=N2
COC(CC1)CCC1NC2=C(C(C)=CS3)C3=NC=N2
CN(C)CCOC(CC1)CCC1NC2=C(C(C)=CS3)C3=NC=N2
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCC(OCCN4CCOCC4)CC3)=C21
ClC(C=C1)=CC=C1CCNC2=C(C=CC=C3)C3=NC(N)=N2
ClC(C=C1)=CC=C1CCNC2=C(C=CC=C3)C3=NC(NC4CCCC4)=N2
ClC(C=C1)=CC=C1CCNC2=C(C=CC=C3)C3=NC(NC4CCNC4)=N2
ClC(C=C1)=CC=C1CCNC2=C(C=CC=C3)C3=NC(NC4CCCCC4)=N2
ClC(C=C1)=CC=C1CCNC2=C(C=CC=C3)C3=NC(NC4CCNCC4)=N2
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCC(CCCN)CC3)=C21
CC1=CSC2=NC=NC(NC3CCC(CCN)CC3)=C21
NCC(CC1)CCC1NC2=C(C(C)=CS3)C3=NC=N2
NCCCC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
NCCC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2
NCCC(CC1)CCC1NC2=C(C=CC=C3)C3=NC=N2

實施例 1-318 中的化合物作為 H₁R 及 / 或 H₄R 抑制劑的活性在以下測定中闡釋。以上所列的其他化合物還沒有製備及 / 或測試，預測它們在這些測定中也具有活性。

生物活性測定

體外基於組織胺受體細胞的測定

基於細胞的測定利用水母發光蛋白依賴性生物發光信號。表現人 H₁ 或 H₄、線粒體靶向的水母素蛋白和（僅 H₄）人 G 蛋白 Gα 16 的雙轉染（Doubly-transfected）的穩定

CHO-K1 細胞系從 Perkin-Elmer 獲得。細胞維持於 F12 (Ham's) 生長培養基，其含有 10% (體積 / 體積) 胎牛血清、青黴素 (100 IU/mL)、鏈黴素 (0.1 mg/mL)、吉歐黴素 (0.25 mg/mL) 和遺傳黴素 (0.40 mg/mL)。細胞培養基成分來自 Invitrogen, Inc.。測定前一天，生長培養基用沒有吉歐黴素和遺傳黴素的相同培養基代替。

對於測定準備，抽吸生長培養基，並且細胞用無鈣無鎂的磷酸緩衝鹽水淋洗，隨後在 37°C 下，Versene

(Invitrogen, Inc.) 中培養兩到三分鐘。加入測定培養基 (DMEM : F12 [50 : 50]，無酚紅，含有 1 mg/mL 無蛋白酶牛血清白蛋白) 以收集釋放的細胞，然後將其離心。將細胞團塊再次懸浮於測定培養基中，再次離心，然後再次懸浮於測定培養基中至最終密度 5×10^6 個細胞/mL。加入腔腸螢光素-h (Coelenterazine-h) 染料 (500 μ M 於乙醇中) 至最終濃度 5 μ M，並立即混合。然後含有細胞的錐形管用箔包裹，以保護感光染料。細胞在室溫 (約 21°C) 下進一步培養 4 個小時，並一直 (end-over-end) 旋轉以保持它們懸浮。

即將測試前，將載入染料的細胞用額外的測定培養基稀釋到 0.75×10^6 個細胞/mL (H_1 受體) 或 1.5×10^6 個細胞/mL (H_4 受體)。將細胞以 3 μ L/孔分配到 1536 孔微量滴定孔盤上。為了測定受體的拮抗作用，將 100% 二甲基亞砷 (DMSO) 中的 60 nl 100X 濃縮的測試化合物經由被動針轉移 (passive pin transfer) 分配到各孔中，每個孔一個化合

物，將孔盤在室溫下培養15分鐘。然後，將測定孔盤轉移至裝有自動的1536個拋棄式微量分注器的 Lumilux 生物發光孔盤判讀器（Perkin-Elmer）。移液管將3 μL/孔的激動劑（組織胺則為最終濃度的兩倍，其中最終濃度是先前確定的EC₈₀）分配到測定培養基中，且同時檢測生物發光。分離的測定不包括測試化合物的激動劑活性，其立即測量對測試化合物的反應且沒有加入組織胺激動劑。

Lumilux 上的圖像採集包括加入激動劑前的 5 秒的基線讀數，並一般包括加入激動劑後的40秒的每個板的讀數。生物發光信號的降低（測量為曲線下面積或最大信號振幅減去最小信號振幅）與受體拮抗作用以劑量依賴性的方式相關。負相關是缺少任何測試化合物的 DMSO。對於拮抗物測定，正對照是苯海拉明（2-二苯基甲氧基 -N,N-二甲基乙胺，最終濃度 10 μM，H₁受體）或 JNJ7777120（1-[(5-氯-1H-吡啶-2-基)羰基]-4-甲基-哌嗪，最終濃度 10 μM，H₄受體）。功效測量為正對照活性的百分比。

報導為 NT 的資料指還沒有測試的實施例。預期這些化合物當測試時，將具有活性，並將具有與已經測試的化合物相似的功效。

表 1. 生物活性

實 施 例	SMILES	H4 拮 抗 物 EC50, “ + ” 表 示 ≤ 10 mM,	H1 拮 抗 物 EC50, “ + ” 表 示 ≤ 10 mM,
----------	--------	---	---

		“ - ” 表示 > 10 mM	“ - ” 表示 > 10 mM
1	Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)c(Cl)c4)c12	+	+
2	Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cn4)C(F)(F)F)c12	-	-
3	Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccccc4Cl)c12	-	-
4	COc1ccc(cc1OC)N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34	-	-
5	Cc1csc2ncnc(N3CCCC(C3)c4ccc(cc4)C(F)(F)F)c12	+	+
6	Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)cc4)c12	+	-
7	Cc1sc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4ccc5OCOc5c4)c2c1C	+	+
8	CN1CCC(CC1)N(C)c2ncnc3sc(-c4ccc(Cl)cc4)c23	+	+
9	Cc1csc2ncnc(NC3CCN(CC3)Cc4ccccc4)c12	+	+
10	Cc1sc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4ccccc4)c2c1C	+	+
11	C1CN(CCC1Nc2ncnc3sc(C)cc23)Cc4ccccc4	+	+

12	<chem>C1CCc2c(C1)sc3ncnc(N4CCN(CC4)Cc5ccccc5)c23</chem>	—	+
13	<chem>CN1CCC(CC1)N(C)c2ncnc3sc(-c4ccc(Br)cc4)c23</chem>	—	+
14	<chem>CCc1cc2c(ncnc2s1)N3CCN(CC3)Cc4ccccc4</chem>	+	—
15	這一實施例有意留出空白。		
16	<chem>COc1cccc(CCNC2ncnc3sc(C)c23)c1</chem>	+	—
17	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3cc(F)cc3)c12</chem>	+	—
18	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc(F)c3)c12</chem>	+	—
19	<chem>Cc1ccc(CCNC2ncnc3sc(C)c23)cc1</chem>	+	—
20	<chem>Cc1cccc(CCNC2ncnc3sc(C)c23)c1</chem>	+	—
21	<chem>CC1CCC(CC1)NC2ncnc3sc(C)c23</chem>	+	—
22	<chem>CCC1CCC(CC1)NC1ncnc2sc(C)c12</chem>	+	—
23	<chem>Cc1csc2ncnc(CCCc3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	+	—
24	<chem>Cc1csc2ncnc(CCC(=O)c3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	+	—
25	<chem>Cc1csc2ncnc(C(=O)CCc3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	+	—

26	<chem>Cc1csc2ncnc(OCCc3cc c(Cl)cc3)c12</chem>	+	-
27	<chem>Clc1ccc(CCNC2NCCC3sc cc23)cc1</chem>	-	-
28	<chem>Clc1ccc(CCNC2Ncnc3[n H]ccc23)cc1</chem>	-	-
29	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3Cc4c cccc4C3)c12</chem>	+	-
30	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC3CCc 4cc(Cl)ccc34)c12</chem>	+	-
31	<chem>Cc1csc2ncnc(NC(=O)C c3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	+	-
32	<chem>Cc1csc2ncnc(CCNC3cc c(Cl)cc3)c12</chem>	-	-
33	<chem>Cc1csc2ncnc(CC(=O)N c3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	-	-
34	<chem>Cc1csc2ncnc(C(=O)NC c3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	-	-
35	<chem>Cc1csc2ncnc(CNCc3cc c(Cl)cc3)c12</chem>	-	-
36	<chem>Cc1csc2nccc(NCCc3ccc (Cl)cc3)c12</chem>	+	-
37	<chem>COc1ccc(CCNC2ccnc3s cc(C)c23)cc1</chem>	+	-
38	<chem>Clc1ccc(CCNC2ccnc3sc cc23)cc1</chem>	+	-
39	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc c(OCCN4CCOCC4)c3) c12</chem>	NT	NT
40	<chem>CN(C)CCOc1cccc(CCN</chem>	NT	NT

	<chem>c2ncnc3scc(C)c23)c1</chem>		
41	<chem>CC1CCCC(C1)Nc1ncnc2scc(C)c12</chem>	+	-
42	<chem>Fc1cccc1CCNc2ncnc3sc4CCCCc4c23</chem>	+	-
43	<chem>Cc1sc2ncnc(NCCc3cccc3Cl)c2c1C</chem>	+	-
44	<chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-
45	<chem>Clc1ccc(CCNC2ncnc3sccc23)cc1</chem>	+	-
46	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc(Cl)cc3)c12</chem>	+	-
47	<chem>CCCCNc1ncnc2scc(-c3cccc3)c12</chem>	+	-
48	<chem>COc1ccc(CCNC2ncnc3sccc23)cc1</chem>	+	-
49	<chem>CNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	-	-
50	<chem>CCNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	-	-
51	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC#C)c12</chem>	-	-
52	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC#N)c12</chem>	-	-
53	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CC3)c12</chem>	-	-
54	<chem>CCCNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	-	-
55	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCN)c12</chem>	-	-
56	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCO)c12</chem>	-	-
57	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCC#N)c12</chem>	-	-

	c12		
58	Cc1csc2ncnc(NC3CCC3)c12	+	-
59	Cc1csc2ncnc(NCC3CC3)c12	+	-
60	CCC(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	-	-
61	CC(C)CNc1ncnc2scc(C)c12	-	-
62	Cc1csc2ncnc(NCCCO)c12	-	-
63	CC(CO)Nc1ncnc2scc(C)c12	-	-
64	COCCNc1ncnc2scc(C)c12	-	-
65	Cc1csc2ncnc(NC3CCC3)c12	+	-
66	CCCC(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
67	CCC(C)CNc1ncnc2scc(C)c12	+	-
68	CC(C)C(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
69	CC(C)CCNc1ncnc2scc(C)c12	+	-
70	CN(C)CCNc1ncnc2scc(C)c12	-	-
71	COCC(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
72	CCC(CO)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-

	C)c12		
73	CCC(CO)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
74	Cc1csc2ncnc(NCCCCO)c12	-	-
75	Cc1csc2ncnc(NCc3ccco3)c12	+	-
76	Cc1csc2ncnc(NC3CCC(CC3)c12	+	-
77	Cc1csc2ncnc(NCC3CCCO3)c12	+	-
78	Cc1csc2ncnc(NCCC(C)(C)C)c12	+	-
79	CC(C)CC(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
80	Cc1csc2ncnc(NC3CONC3=O)c12	-	-
81	Cc1csc2ncnc(NN3CCOCC3)c12	-	-
82	CC(C)C(CO)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
83	Cc1csc2ncnc(NCc3cccc3)c12	+	-
84	Cc1csc2ncnc(NCc3cccn3)c12	-	-
85	Cc1csc2ncnc(NCc3ccccn3)c12	-	-
86	Cc1csc2ncnc(NCc3ccncc3)c12	-	-
87	Cc1csc2ncnc(NCc3cccs3)c12	+	-

	3)c12		
88	這一實施例有意留出空白。		
89	<chem>Cc1csc2ncnc(NCC3CCCCC3)c12</chem>	+	-
90	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCCCC3)c12</chem>	+	-
91	<chem>CC1CCCCC1Nc2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-
92	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCN3CCCC3)c12</chem>	-	-
93	<chem>CN1CCN(CC1)Nc2ncnc3scc(C)c23</chem>	-	-
94	<chem>CCN(CC)CCNc1ncnc2scc(C)c12</chem>	-	-
95	<chem>Cc1cccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)c1</chem>	+	-
96	<chem>C[C@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3cccc3</chem>	+	-
97	<chem>C[C@@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3cccc3</chem>	+	-
98	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3cccc3)c12</chem>	+	+
99	<chem>Cc1cccc1CNc2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-
100	<chem>Cc1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1</chem>	+	-
101	<chem>Cc1cnc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cn1</chem>	-	-
102	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc3)c12</chem>	+	-

	(F)c3)c12		
103	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)cc3)c12	+	-
104	Cc1csc2ncnc(NCc3cccc3F)c12	+	-
105	Cc1csc2ncnc(NCCCN3cnc3)c12	-	-
106	CN1CCCC1CCNc2ncnc3scc(C)c23	-	-
107	Cc1csc2ncnc(NCCN3CCCC3)c12	-	-
108	CC(C)CCCC(C)Nc1nnc2scc(C)c12	+	-
109	Cc1csc2ncnc(NCCN3C COCC3)c12	-	-
110	CCOC(=O)CC(C)Nc1ncnc2scc(C)c12	+	-
111	Cc1csc2ncnc(NC3CCc4cccc34)c12	+	-
112	這一實施例有意留出空白。		
113	Cc1ccc(C)c(CNc2ncnc3scc(C)c23)c1	+	-
114	C[C@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3ccc(C)cc3	+	-
115	C[C@@H](Nc1ncnc2scc(C)c12)c3ccc(C)cc3	-	-
116	CC(CNc1ncnc2scc(C)c12)c3cccc3	+	-
117	Cc1csc2ncnc(NCCCN3cnc3)c12	+	-

	cccc3)c12		
118	Cc1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1C	+	-
119	CC(CNc1ncnc2scc(C)c12)c3cccc3	+	-
120	CC(Cc1ccncc1)Nc2ncnc3scc(C)c23	-	-
121	Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc(O)cc3)c12	+	-
122	Cc1csc2ncnc(NCCOc3cccc3)c12	+	-
123	COc1cccc1CNc2ncnc3scc(C)c23	+	-
124	COc1ccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cc1	+	-
125	COc1cccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)c1	+	-
126	這一實施例有意留出空白。		
127	Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc(cc3F)c12	+	-
128	這一實施例有意留出空白。		
129	Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(Cl)c3)c12	+	-
130	Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(c3Cl)c12	+	-
131	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(Cl)cc3)c12	+	-
132	Cc1csc2ncnc(NCCCN3	-	-

	CCCC3=O)c12		
133	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)cc3F)c12	+	-
134	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)c(F)c3)c12	+	-
135	Cc1csc2ncnc(NCc3cc(F)cc(F)c3)c12	+	-
136	Cc1csc2ncnc(NCCCN3CCOCC3)c12	+	-
137	CC(C)N(CCNc1ncnc2sc(C)c12)C(C)C	-	-
138	Cc1csc2ncnc(NC3CCCCc4cccc34)c12	-	-
139	CC(CCc1cccc1)Nc2ncnc3scc(C)c23	+	-
140	CC(C)c1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1	+	-
141	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc4OCOc4c3)c12	+	-
142	這一實施例有意留出空白。		
143	Cc1csc2ncnc(N[C@H](CO)Cc3cccc3)c12	+	-
144	COc1ccc(CCNc2ncnc3scc(C)c23)cc1	+	+
145	COc1cccc1CCNc2ncnc3scc(C)c23	+	-
146	CCOc1cccc1CNc2ncnc3scc(C)c23	+	-
147	COc1ccc(Nc2ncnc3scc(C)c23)cc1	-	-

	C)c23)cc1OC		
148	Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc cc3Cl)c12	+	-
149	Cc1csc2ncnc(NCCc3ccc c(Cl)c3)c12	+	-
150	Cc1csc2ncnc(NC3CC(C) (C)NC(C)(C)C3)c12	-	-
151	CCN(CC)CCCC(C)Nc1 ncnc2scc(C)c12	-	-
152	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(F)c(Cl)c3)c12	+	-
153	Cc1csc2ncnc(N(CCC#N)Cc3ccccc3)c12	-	-
154	Cc1csc2ncnc(NCCNC(=O)OC(C)(C)C)c12	+	-
155	Cc1csc2ncnc(NCCc3c[n H]c4ccccc34)c12	+	-
156	Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(cc3)C(C)(C)C)c12	+	-
157	CN(CCCNc1ncnc2scc(C)c12)c3ccccc3	+	-
158	Cc1csc2ncnc(NCC3(O) CCCCC3)c12	-	-
159	COc1cc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc(OC)c1	+	-
160	COc1ccc(CNc2ncnc3sc c(C)c23)cc1OC	+	-
161	Cc1csc2ncnc(NCC(=O) c3ccccc3)c12	-	-

162	<chem>CCOC(=O)N1CCC(CC1)Nc2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-
163	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCCN(C=O)OC(C)(C)C)c12</chem>	+	-
164	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(cc3)C(F)(F)F)c12</chem>	+	-
165	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc(c3)C(F)(F)F)c12</chem>	+	-
166	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(Cl)c(Cl)c3)c12</chem>	+	-
167	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3ccc(Cl)cc3Cl)c12</chem>	+	-
168	<chem>Cc1csc2ncnc(NC3CCN(C3)Cc4cccc4)c12</chem>	+	-
169	<chem>COc1ccc(OC)c(CCNc2ncnc3scc(C)c23)c1</chem>	+	-
170	<chem>CN(C)c1ccc(CNc2ncnc3scc(C)c23)cc1</chem>	-	-
171	<chem>COc1ccc(CNc2ncnc3sc(C)c23)cc1O</chem>	-	-
172	<chem>Cc1csc2ncnc(NCc3cccc3OC(F)(F)F)c12</chem>	-	-
173	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3cc(c(cc3)S(N)(=O)=O)c12</chem>	+	-
174	<chem>COc1ccc(cc1)C(=O)CNc2ncnc3scc(C)c23</chem>	-	-
175	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCc3cc(c4OCOc4c3)c12</chem>	+	-
176	<chem>Cc1csc2ncnc(NCCC(c3cccc3)c4cccc4)c12</chem>	+	-

177	<chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCCNc2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
178	<chem>CN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
179	<chem>CCN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
180	<chem>CN(CC#C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
181	<chem>CCN(CC)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
182	<chem>CCCN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
183	<chem>CN(CCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
184	<chem>CN(CCC#N)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
185	<chem>CC(C)CN(C)c1ncnc2sc(C)c12</chem>	—	—
186	<chem>CCN(C(C)C)c1ncnc2sc(C)c12</chem>	—	—
187	<chem>CCCCN(C)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	+	—
188	<chem>CCN(CCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
189	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCSC3)c12</chem>	+	—
190	<chem>CC1CCCCN1c2ncnc3sc(C)c23</chem>	+	—
191	<chem>CC1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
192	<chem>CN1CCN(CC1)c2ncnc3</chem>	+	—

	scc(C)c23		
193	Cc1csc2ncnc(N3CCCC3CO)c12	—	—
194	Cc1csc2ncnc(N3CCC[C@@H]3CO)c12	—	—
195	CCCCN(CC)c1ncnc2sc c(C)c12	—	—
196	CCCN(CCC)c1ncnc2sc c(C)c12	—	—
197	Cc1csc2ncnc(N3CCSCC3)c12	—	—
198	Cc1csc2ncnc(N(CCO)CCO)c12	—	—
199	CC1CC(C)CN(C1)c2ncnc3scc(C)c23	—	—
200	CN(C1CCCCC1)c2ncnc3scc(C)c23	—	—
201	CC1CCCC(C)N1c2ncnc3scc(C)c23	—	—
202	CN(C)C1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23	—	+
203	C[C@@H]1CN(C[C@@H](C)N1)c2ncnc3scc(C)c23	—	—
204	Cc1csc2ncnc(N3CCCC(CO)C3)c12	—	—
205	COC[C@@H]1CCCN1c2ncnc3scc(C)c23	+	—
206	Cc1csc2ncnc(N3CCCCC3CO)c12	+	—

207	<chem>CCN(CCCCO)c1ncnc2scc(C)c12</chem>	—	—
208	<chem>Cc1csc2ncnc(N3Cc4cccc4C3)c12</chem>	—	—
209	<chem>CN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
210	<chem>CCN(C1CCCCC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
211	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCC(CC3)C(N)=O)c12</chem>	—	—
212	<chem>CC(=O)N[C@H]1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
213	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCC(C3)C(N)=O)c12</chem>	—	—
214	<chem>CC(=O)N[C@H]1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
215	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCCC3CCO)c12</chem>	+	—
216	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCc4cccc4C3)c12</chem>	+	—
217	<chem>CCN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	—
218	<chem>CN(CCc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	+
219	<chem>CCN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	—
220	<chem>CN(CCc1cccn1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	+

221	這一實施例有 意留出空白		
222	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCC4CCCCC34)c12</chem>	-	-
223	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CC=C)C3CCCCC3)c12</chem>	-	-
224	<chem>COC(=O)C1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-
225	<chem>CC(C)N(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	-	-
226	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCO)Cc3cccc3)c12</chem>	+	-
227	<chem>CN(CC(O)c1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	-	-
228	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCC(O)(O)CC3)c12</chem>	-	-
229	<chem>CCOC(=O)C1CCCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	+
230	<chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	-	-
231	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCC#N)Cc3cccc3)c12</chem>	-	-
232	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCC#N)Cc3ccnc3)c12</chem>	-	-
233	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccc4)c12</chem>	-	-
234	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccn4)c12</chem>	-	-
235	<chem>CCCCN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	+	-

236	<chem>C[C@@H](N(CCO)c1ncnc2scc(C)c12)c3ccccc3</chem>	—	—
237	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCCO)Cc3cccn3)c12</chem>	—	—
238	<chem>CN(CC(O)c1ccc(O)cc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
239	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)C4CCCCC4)c12</chem>	—	—
240	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCC(CC3)Cc4ccccc4)c12</chem>	+	—
241	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4ccccc4)c12</chem>	+	+
242	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCCN(CC3)Cc4ccccc4)c12</chem>	—	—
243	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(O)cc4)c12</chem>	—	—
244	<chem>CN(C)CCN(Cc1ccccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
245	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccccc4F)c12</chem>	—	—
246	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(F)cc4)c12</chem>	—	—
247	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)CC4CCCCC4)c12</chem>	+	—
248	<chem>CN(C[C@H](O)c1ccc(O)c(O)c1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
249	<chem>CCOC(=O)CC1N(CCN(C1=O)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
250	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(</chem>	+	—

	<chem>CC3)C(=O)OC(C)(C)C</chem> c12		
251	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCC(C3)NC(=O)OC(C)(C)C)</chem> c12	+	-
252	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccc4C#N)c12</chem>	+	-
253	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cn4)C#N)c12</chem>	-	+
254	<chem>Cc1cccc(N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34)c1C</chem>	-	-
255	<chem>CC1CN(CCN1c2cccc(C)c2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	+	-
256	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)CCc4cccc4)c12</chem>	+	+
257	<chem>Cc1ccc(cc1C)N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
258	<chem>Cc1ccc(N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34)c(C)c1</chem>	+	-
259	<chem>Cc1ccc(C)c(c1)N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	+
260	<chem>Cc1cccc(N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34)c1C</chem>	-	-
261	<chem>COc1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
262	<chem>COc1cccc1N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
263	<chem>COc1cccc(c1)N2CCN(CC2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
264	<chem>COc1ccc(CCN(C)c2ncn</chem>	-	-

	<chem>c3scc(C)c23)cc1OC</chem>		
265	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4cccc(Cl)c4)c12</chem>	—	—
266	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(Cl)cc4)c12</chem>	—	—
267	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(F)cc4F)c12</chem>	—	—
268	<chem>Cc1csc2ncnc(N(Cc3cccnc3)Cc4cccnc4)c12</chem>	—	—
269	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CCN4CCOCC4)CC3)c12</chem>	+	—
270	<chem>CN(C1CCN(C1)c2ncnc3scc(C)c23)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	+	—
271	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	+	—
272	<chem>CCN(CC)CCN(Cc1cccc1)c2ncnc3scc(C)c23</chem>	—	—
273	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)[N+](=[O-])=O)c12</chem>	+	—
274	<chem>CN(Cc1cccc2ccccc12)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	—	—
275	<chem>Cc1ccc(Cl)cc1N2CCN(CC2)c3ncnc4scc(C)c34</chem>	—	—
276	<chem>COc1cc(CN(C)c2ncnc3scc(C)c23)cc(OC)c1OC</chem>	—	—
277	<chem>Cc1csc2ncnc(N(Cc3cccc3)Cc4cccc4)c12</chem>	+	—

278	<chem>CN(C(Cc1cccc1)c2cccc2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
279	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CCc3cccc3)Cc4cccc4)c12</chem>	+	-
280	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCC(O)(CC3)c4ccc(Cl)cc4)c12</chem>	-	-
281	<chem>Cc1csc2ncnc(N(CC#C)Cc3ccc(Cl)cc3Cl)c12</chem>	-	-
282	<chem>CCN(C(Cc1cccc1)c2cccc2)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
283	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(C[C@H]3CO)C(=O)OC(C)(C)C)c12</chem>	-	-
284	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)C(C)(C)C)c12</chem>	-	-
285	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)Cc4ccc5OCOc5c4)c12</chem>	+	+
286	<chem>COc1cc2CCN(Cc2cc1OC)c3ncnc4sc(C)c34</chem>	-	-
287	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(cc4)C(F)(F)F)c12</chem>	+	-
288	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)c4ccc(c4)C(F)(F)F)c12</chem>	-	-
289	<chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NNc2ncnc3secc23</chem>	+	+
290	<chem>C(Cc1cccc1)Nc2ncnc3</chem>	+	-

	ccsc23		
291	這一實施例有意留出空白。		
292	這一實施例有意留出空白。		
293	<chem>C(Cc1cccc1)Nc2ncnc3scc(-c4cccc4)c23</chem>	+	-
294	這一實施例有意留出空白。		
295	<chem>Cc1csc2c(NCCc3ccc(Cl)cc3)ncnc12</chem>	+	-
296	<chem>COc1ccc(CCNC2nc(C)nc3sc(C)c(C)c23)cc1OC</chem>	+	-
297	<chem>Clc1cccc1CCNC2ncnc3sc4CCCCc4c23</chem>	+	-
298	<chem>Cc1sc2ncnc(NCCc3ccc(cc3)c2c1C</chem>	+	-
299	<chem>COc1cccc1CNC2ncnc3sc(C)c(C)c23</chem>	+	-
300	<chem>CCOC(=O)CNC1ncnc2scc(-c3cccc3)c12</chem>	+	-
301	<chem>Cc1sc2ncnc(NCCc3ccc(cc3)S(N)(=O)=O)c2c1C</chem>	+	-
302	<chem>C1CN(CCC1Cc2cccc2)c3ncnc4sccc34</chem>	+	-
303	<chem>COCC(C)n1c(C)cc(C(=O)CSc2ncnc3sc(C)c(C)c23)c1C</chem>	+	-
304	<chem>CC(=O)c1c(C)[nH]c(C(=O)CSc2ncnc3sc(C)c(C</chem>	+	-

	)c23)c1C		
305	這一實施例有意留出空白。		
306	<chem>Cc1sc2ncnc(N3CCC(CC3)C(=O)OCc4ccc(cc4)C#N)c2c1C</chem>	+	-
307	<chem>CCCC(Nc1ncnc2secc12)c3ccccc3</chem>	+	-
308	<chem>Cc1sc2ncnc(NCC(C)(C)N3CCOCC3)c2c1C</chem>	+	-
309	<chem>C1Cc2sc3ncnc(NCc4ccc(CN5CCOCC5)cc4)c3c2C1</chem>	+	-
310	<chem>Cc1sc2ncnc(N3CCN(C3)S(=O)(=O)c4ccc(cc4)C(C)(C)C)c2c1C</chem>	+	-
311	<chem>CC(Nc1ncnc2secc12)c3ccccc3</chem>	+	-
312	<chem>OCCCCNc1ncnc2scc(-c3ccccc3)c12</chem>	+	-
313	<chem>Clc1ccc(CCNc2ncnc3sc4CCCCc4c23)c(Cl)c1</chem>	+	-
314	這一實施例有意留出空白。		
315	這一實施例有意留出空白。		
316	<chem>Fc1ccc(NC(=S)N2CCN(CC2)c3ncnc4secc34)c(F)c1</chem>	+	-
317	<chem>O=S(=O)(N1CCN(CC1)</chem>	+	-

201024307

	<chem>c2ncnc3sccc23)c4ccccc4</chem>		
318	<chem>Cc1csc2ncnc(N3CCN(CC3)S(=O)(=O)c4cccc(c4)C(F)(F)F)c12</chem>	+	-

第二項體內測定

被動敏化的豚鼠的過敏性結膜炎

藉由用在生理食鹽水中的 500 μg 卵白蛋白 OD 局部攻擊前 24 小時，單一 OD 結膜下注射未稀釋的豚鼠抗卵白蛋白抗血清，使雄性 Hartley VAF 遠系繁殖的豚鼠被動地對卵白蛋白敏化。對照動物僅注射生理食鹽水，並用卵白蛋白攻擊。為了確定急性期藥物功效，攻擊動物後 30 分鐘，藉由偽裝的觀察儀根據標準量表對結膜炎徵兆的嚴重性臨床計分。攻擊前 1 小時（QD 方案）或攻擊前 1 小時和攻擊後 8 小時再次（BID 方案）局部施用測試化合物。攻擊後 24 小時，使動物安樂死，並獲取結膜以用於確定組織嗜伊紅粒細胞過氧化酶（EPO）濃度作為過敏性炎症的標記。剛剛收集的組織的勻漿經由將在 2 mL 圓底管中的組織在 Qiagen TissueLyser 上以 30 Hz 振盪 5 分鐘來製備，所述圓底管含有 0.5 mL 均質化緩衝液（50 mM Tris HCl, pH 8.0, 6 mM KBr）和一個 5-mm 不銹鋼珠。冷凍勻漿，並再次融化，然後以 10,000 rpm 離心 5 分鐘。藉由使稀釋的勻漿與 6 mM 鄰苯二胺基質和 8.8 mM H_2O_2 的均質化緩衝液的溶液反應 3 分鐘，測量上澄液中 EPO 活性。反應用 4M H_2SO_4 終止，並在分光光度孔盤判讀器上測量 490 nm 處的吸光度。由每個測定的重組人 EPO 的標準曲線計算樣品中的總 EPO。EPO 活性標準化為上澄液中的總蛋白質濃度（Pierce BCA 測定）。由未敏化的抗原攻擊的對照組確定背景 EPO 活性。由每個實驗中的敏化的、抗原攻擊的、媒

介物處理的對照組計算百分比抑制。通常給藥 0.1% w/v 地塞米松 (dex) 的注射卵白蛋白的動物作為正對照。經由 ANOVA 用 Dunnett 或 Tukey 事後檢定對比各組，其中合適的顯著性指定為 95% 的信賴水準。

下表歸納了結果。在標有“BID 活性”的列中，如果 0.01% bid 劑量對於 EPO 活性的減少統計學上等同於地塞米松，則測試化合物被標記為“+”，而如果化合物統計學上劣於地塞米松並且與媒介物沒有不同，則標記為

“-”。在標有“QD 活性”的列中，如果 $a \leq 0.1\%$ qd 劑量對於 EPO 活性的減少統計學上等同於地塞米松，則測試化合物標有“+”，而如果化合物統計學上劣於地塞米松並且與媒介物沒有不同，則標記為“-”。

報導為 NT 的資料指還沒有測試的實施例。預期這些化合物當測試時，將具有活性，並將具有與已經測試的化合物相似的功效。

表 3. 體內活性

實施例 #	BID 活 性	QD 活 性
43	-	NT
45	+	-
29	NT	+
27	+	-
85	NT	+

215	NT	NT
-----	----	----

組合物

以下是組合物的實施例，其可用於口服給藥作為膠囊的本文公開的化合物。

可使式 (I) 的化合物的固體形式通過一個或多個篩網 (sieve screens) 以產生一致的粒度。也可使賦形劑通過篩子。可測量足以實現每個膠囊的目標劑量的合適重量的化合物，並將其加入到混合容器或儀器，然後將混合物混合直到均勻。經由，例如在容器中的 3 個點採樣 (頂部、中部和底部)，並測試每個樣品的效力，確定混合物的均勻性。將認為 95–105% 的目標測試結果和 5% 的 RSD 是理想；任選地，額外的混合時間可使得實現均勻的混合物。當產生可接受的混合物的均勻性時，可分離這一儲備製劑的測量的小份以產生較低的強度。可使硬脂酸鎂通過篩子、收集、稱重、加入混合物作為潤滑劑，並混合直到分散。將最終的混合物稱重，並使其一致。然後，可打開膠囊，並使用抹刀將混合的材料流 (blended materials flood) 填入膠囊體內。可將盤中的膠囊填實以穩固每個膠囊中的混合物，從而保證一致的目標填充重量，然後經由組合填充體和蓋來密封。

組合物實施例 1

10 mg 膠囊：膠囊的總填充重量是 300 mg，不包括膠

囊重量。目標化合物的劑量是每個膠囊 10 mg，但如果以其鹽或溶劑化多晶型物提供時，可被調整以解決相對離子及 / 或溶劑化物的重量。在這種情況下，將減少其他賦形劑（通常是填充劑）的重量。

成 分	每個膠囊的量,mg
式 (I) 的 化 合 物	10.00
乳 糖 一 水 合 物	269.00
二 氧 化 矽	3.00
交 聯 聚 維 酮	15.00
硬 脂 酸 鎂 (植 物 級)	3.00

組合物實施例 2

20 mg 膠囊：膠囊的總填充重量是 300 mg，不包括膠囊重量。目標化合物的劑量是每個膠囊 20 mg，但如果以其鹽或溶劑化多晶型物提供時，可被調整以解決相對離子及 / 或溶劑化物的重量。在這種情況下，將減少其他賦形劑（通常是填充劑）的重量。

成 分	每個膠囊的量,mg
式 (I) 的 化 合 物	20.00
微 晶 纖 維 素 (MCC)	277.00
硬 脂 酸 鎂 (植 物 級)	3.00

以下是可用於將本文公開的化合物局部給藥於，例如眼或鼻道的組合物的實施例。

組合物實施例 3

成 分	濃 度 (w/v %)
式 (I) 的 化 合 物	0.01 – 2%
羥 丙 基 甲 基 纖 維 素	0.5%
磷 酸 氫 二 鈉 (無 水)	0.2%
氯 化 鈉	0.5%
EDTA 二 鈉 (乙 二 胺 四 乙 酸 二 鈉)	0.01%
聚 山 梨 酯 80	0.05%
苯 紫 氯 鉍	0.01%
氫 氧 化 鈉 / 鹽 酸	用 於 將 pH 調 節 至 7.3 – 7.4
純 淨 水	q.s. 至 100%

組合物實施例 4

成 分	濃 度 (w/v %)
式 (I) 的 化 合 物	0.01 – 2%
白 蠟 膏 和 礦 物 油 和 羊 毛 脂	軟 膏 一 致 性
磷 酸 氫 二 鈉 (無 水)	0.2%
氯 化 鈉	0.5%
EDTA 二 鈉 (乙 二 胺 四 乙 酸 二 鈉)	0.01%
聚 山 梨 酯 80	0.05%
苯 紫 氯 鉍	0.01%
氫 氧 化 鈉 / 鹽 酸	用 於 將 pH 調 節 至 7.3 – 7.4

由以上描述，本領域中具有通常知識者可容易地確定本發明的基本特徵，且不脫離其精神和範圍，可進行對本

201024307

發明的各種變化和改良以使其適合各種用途和條件。

發明專利說明書

89年3月10日 修正
補充

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：098130502

※ 申請日：98年9月10日

※ IPC 分類：

C07D 495/64 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文 / 英文)

用於治療疾病之組織胺受體之胺基嘧啶抑制劑

AMINOPYRIMIDINE INHIBITORS OF HISTAMINE

RECEPTORS FOR THE TREATMENT OF DISEASE

二、中文發明摘要：

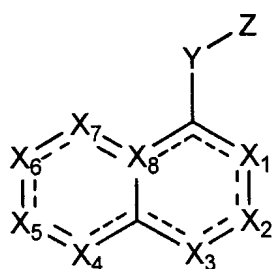
本發明涉及可用作 H₁R 及 / 或 H₄R 的抑制劑、用於治療或預防發炎性疾病、自體免疫疾病、過敏性疾病和眼部疾病的化合物和方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds and methods which may be useful as inhibitors of H₁R and/or H₄R for the treatment or prevention of inflammatory, autoimmune, allergic, and ocular diseases.

七、申請專利範圍：

1. 一種結構式 I 的化合物或其鹽在製備治療 H_1R 及 / 或 H_4R 介導之疾病之藥物的用途：



I

其中：

虛線表示鍵可以存在或不存在；

X_1 和 X_3 獨立地選自由 $[C(R_2)(R_3)]$ 和 NR_4 組成的組；

X_2 選自由 $[C(R_5)(R_6)]$ 、 NR_7 、O 和 S 組成的組；

X_4 選自由 $[C(R_8)(R_9)]$ 、 NR_{10} 、O 和 S 組成的組；

X_5 選自由 $[C(R_{11})(R_{12})]$ 、 NR_{13} 、O 和 S 組成的組；

X_6 選自由 $[C(R_{14})(R_{15})]$ 、 NR_{16} 、O 和 S 組成的組；

X_7 選自由 $[C(R_{17})(R_{18})]$ 、 NR_{19} 、O、S 和鍵組成的

組；

X_8 選自由 C 和 N 組成的組；

X_1 至 X_8 一起形成完全芳族的雙環系統；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、

$NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、

$S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、

$[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、 $NR_{39}S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{40}$ 、 $NR_{41}C(O)$ 和 $NR_{42}C(O)O$ ；

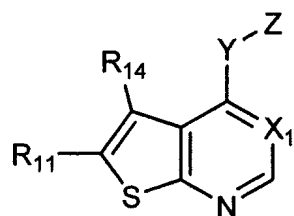
Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：不存在、氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基。

2. 如請求項 1 所述的用途，其中所述化合物具有結構式 II 或其鹽：



II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{20})(\text{R}_{21})]_n$ 、
 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{24})(\text{R}_{25})]_m$ 、
 $\text{S-}[\text{C}(\text{R}_{26})(\text{R}_{27})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{28})(\text{R}_{29})]_m$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}_{30})(\text{R}_{31})]_n$ 、
 $[\text{C}(\text{R}_{32})(\text{R}_{33})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{34})(\text{R}_{35})]_m$ 和 $[\text{C}(\text{R}_{36})(\text{R}_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR_{38} 、
 $\text{NR}_{39}\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{40}$ 、 $\text{NR}_{41}\text{C}(\text{O})$ 和
 $\text{NR}_{42}\text{C}(\text{O})\text{O}$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、
 烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

且條件是；

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則 Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ ， n 是 2， m 是 0，W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一起以形成呋嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

3. 如請求項 2 所述的用途，其中：

X_1 是 N；

Y 選自由鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 和 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 組成的組；且

W 是 NR_{38} 。

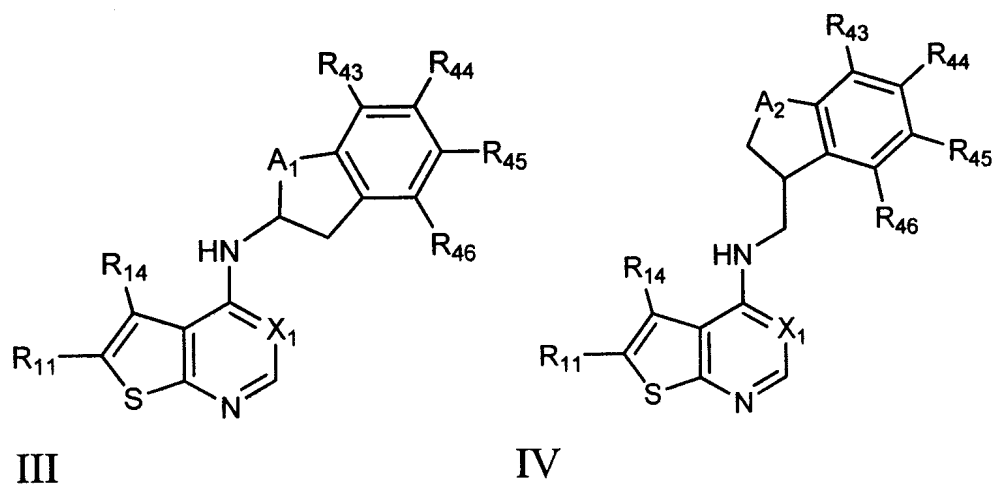
4. 如請求項 3 所述的用途，其中 R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1-C_3 烷基組成的組。

5. 如請求項 4 所述的用途，其中：

R_{11} 是氫；且

R_{14} 是甲基。

6. 如請求項 2 所述的用途，其中所述化合物具有選自由結構式 III 和結構式 IV 組成的組的結構式或其鹽：



其中：

A₁和A₂每個獨立地選自由鍵、-CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-組成的組；

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

R_2 、 R_{14} 和 R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代。

7. 如請求項 6 所述的用途，其中：

A_1 和 A_2 每個獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組；

X_1 是 N；

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基組成的組；且

R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基和巰基。

8. 如請求項 7 所述的用途，其中：

A_1 和 A_2 是 $-\text{CH}_2-$ ；

R_{11} 是氫；

R_{14} 是甲基；

R_{43} 和 R_{46} 是氫；且

R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由氫、低級烷基、低級烷氧基、鹵素和低級鹵代烷基組成的組。

9. 如請求項 8 所述的用途，其中：

所述化合物具有結構式 III；

R_{44} 是氫；且

R_{45} 是鹵素。

10. 如請求項 9 所述的用途，其中 R_{45} 是氯。

11. 如請求項 8 所述的用途，其中：

所述化合物具有結構式 IV；

R_{44} 和 R_{45} 之一是氫；且

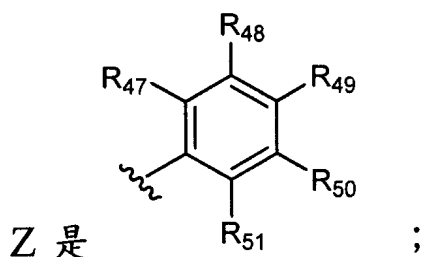
R_{44} 和 R_{45} 的另一個是鹵素。

12. 如請求項11所述的用途，其中 R_{45} 是氯。

13. 如請求項2所述的用途，其中：

Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ；

n 是從2至3的整數；



R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和任選地取代的低級烷基組成的組；且

R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

任何兩個相鄰的 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 或 R_{51} 可連接在一起以形成5-、6-或7-元環烷基或雜環烷基。

14. 如請求項13所述的用途，其中：

X_1 是 N ；

n 是2；且

R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和甲基組成的組。

15. 如請求項14所述的用途，其中：

R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組；且

R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基和巰基。

16. 如請求項15所述的用途，其中：

R_1 、 R_{11} 、 R_{20} 和 R_{21} 每個是氫；且

R_{14} 是甲基。

17. 如請求項16所述的用途，其中 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由氫、鹵素、低級烷基和低級烷氧基組成的組。

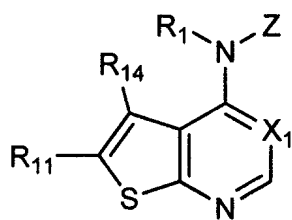
18. 如請求項17所述的用途，其中：

R_{47} 、 R_{48} 、 R_{50} 和 R_{51} 是氫；且

R_{49} 選自由氫、鹵素、甲基和甲氧基組成的組。

19. 如請求項18所述的用途，其中 R_{49} 是氯。

20. 如請求項2所述的用途，其中所述化合物具有結構式 V 或其鹽：



V

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 是 5- 至 7- 元飽和環烷基，其可任選地用一個或多

個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級鹵代烷基、低級全鹵代烷基、低級全鹵代烷氧基、低級烷氧基、低級鹵代烷氧基、低級烷氧基烷基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯、低級甲醯氨基、氰基、氫、鹵素、羥基、氨基、低級烷基氨基、醯氨基、硫醇、低級烷基硫、低級鹵代烷基硫和低級全鹵代烷基硫；

R_1 、 R_2 和 R_{14} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代。

21. 如請求項20所述的用途，其中：

X_1 是 N；

R_1 是氫；且

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的

組。

22. 如請求項21所述的用途，其中Z是環己基，其可任選地用一個或多個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級烷氧基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯和低級烷基氨基。

23. 如請求項22所述的用途，其中：

Z是環己基，其可任選地用選自由低級烷基和低級烷氧基組成的組的取代基在4位取代；

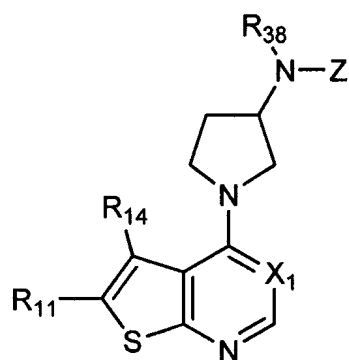
R_{11} 是氫；且

R_{14} 是甲基。

24. 如請求項23所述的用途，其中Z是4-烷基環己基。

25. 如請求項24所述的用途，其中Z是4-甲基環己基。

26. 如請求項2所述的用途，其中所述化合物具有結構式VI或其鹽：



VI

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_2 、 R_{14} 和 R_{34} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基。

27. 如請求項26所述的用途，其中：

X_1 是 N；且

R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組。

28. 如請求項27所述的用途，其中：

R_{11} 是氫；且

R_{14} 是甲基。

29. 如請求項28所述的用途，其中：

Z 選自由烷氧基羰基和醯基組成的組；且

R_{34} 是低級烷基。

30. 如請求項2所述的用途，其中所述化合物選自由以下組成的組：4-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、5-甲基-4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶、4-(4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、4-(4-(3,4-二甲氧苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、5-甲基-4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶、4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、4-(4-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、4-(4-苄基哌嗪-1-基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、N-(1-苄基哌啶-4-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、4-(4-苄基哌嗪-1-基)-5,6-四氫苯並[b]噻吩噻吩並[2,3-d]嘧啶、5-(4-溴苯基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、4-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-乙基噻吩並[2,3-d]嘧啶、[2-(3-甲氧基苯基)乙基](5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)胺、(4-氯苯基)[2-(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)乙基]胺、(3-氯苯基)[2-(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)乙基]胺、(4-甲基苯基)[2-(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)乙基]胺、(3-甲基苯基)[2-(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)乙基]胺、(4-甲基環己基)(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)胺、(4-乙基環己

基)(5-甲基噻吩並[3,2-e]嘧啶-4-基)胺、4-(3-(4-氯苯基)丙基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、4-(3-(4-氯苯基)丙基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、3-(4-氯苯基)-1-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)丙-1-酮、4-(4-氯苯乙氧基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、N-(4-氯苯乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺、N-(4-氯苯乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-((5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、2-(4-氯苯基)-N-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)乙醯胺、4-氯-N-(2-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)乙基)苯胺、N-(4-氯苯基)-2-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)乙醯胺、N-(4-氯苄基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-甲醯胺、N-(4-氯苄基)-1-(5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)甲胺、N-(4-氯苯乙基)-3-甲基噻吩並[2,3-b]吡啶-4-胺、N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基噻吩並[2,3-b]吡啶-4-胺、N-(4-氯苯乙基)噻吩並[2,3-b]吡啶-4-胺、5-甲基-N-(3-(2-嗎啉乙氧基)苄基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苄基)-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、5-甲基-N-(3-甲基環己基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-[2-(2-氯苯基)乙基]-8-硫代-4,6-二氫雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-1(9),2(7),3,5-四烯-3-胺、N-[2-(2-氯苯基)乙基]-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}哌啶-4-羧酸乙酯、N-[2-(4-氯苯基)乙基]噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-[2-(4-氯苯基)乙基]-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-丁基-5-苯基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-[2-(4-甲氧基苄基)乙基]噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N,5-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-乙基-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、5-甲基-N-(丙-2-炔-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、2-({5-甲基噻吩並[2,3-d]

嘧啶 -4- 基 } 氨基) 乙腈、N-環丙基 -5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N- 丙基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N-(2-氨基乙基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 乙 -1-
 醇、3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 丙腈、
 N-環丁基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(環丙基
 甲基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(丁 -2-
 基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(2- 甲基
 丙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、3-({5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 丙 -1- 醇、2-({5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 丙 -1- 醇、N-(2-甲氧基乙
 基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-環戊基 -5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(戊 -2- 基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(2- 甲基丁基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(3- 甲基丁 -2- 基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(3- 甲基丁基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、二甲基 [2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 氨基) 乙基] 胺、N-(1-甲氧丙 -2- 基)-5- 甲基噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 氨基) 丁 -1- 醇、2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 氨基) 丁 -1- 醇、4-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 氨基) 丁 -1- 醇、N-(呋喃 -2- 基甲基)-5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-環己基 -5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(四氫呋喃 -2- 基甲基) 噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(3,3- 二甲基丁基)-5- 甲基噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(4- 甲基戊 -2- 基) 噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、4-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基 } 氨基)-1,2-噁唑烷 -3- 酮、N-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧
 啶 -4- 基 } 嗎啉 -4- 胺、3- 甲基 -2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 丁 -1- 醇、N-苄基 -5- 甲基噻吩並

[2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(吡啶 -3- 基 甲基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(吡啶 -2- 基 甲基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(吡啶 -4- 基 甲基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(噻吩 -2- 基 甲基) 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(環己基 甲基)-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-環庚基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、5- 甲基 -N-(2- 甲基環己基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、5- 甲基 -N-[2-(吡咯烷 -1- 基) 乙基] 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、4- 甲基 -N-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 呱嗪 -1- 胺、二乙基 [2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧
 啶 -4- 基 } 氨基) 乙基] 胺、5- 甲基 -N-[(3- 甲基苯基) 甲
 基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(1S)-1- 苯基乙
 基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(1R)-1- 苯基乙
 基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(2- 苯基乙基)
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(2- 甲基苯基) 甲
 基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(4- 甲基苯基)
 甲基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(5- 甲基吡嗪
 -2- 基) 甲基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(3- 氟苯
 基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(4- 氟苯
 基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(2- 氟苯
 基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[3-(1H- 咪
 唑 -1- 基) 丙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲
 基 -N-[2-(1- 甲基吡咯烷 -2- 基) 乙基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、5- 甲基 -N-[2-(呱啶 -1- 基) 乙基] 噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(6- 甲基庚 -2- 基) 噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[2-(嗎啉 -4- 基) 乙基] 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基 } 氨基) 丁酸乙酯、N-(2,3- 二氫 -1H- 茚 -1- 基)-5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(2,5- 二甲基苯基) 甲基]-5-
 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-[(1S)-1-(4- 甲基

苯基) 乙基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基
 -N-[(1R)-1-(4- 甲基苯基) 乙基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、5- 甲基 -N-(2- 苯基丙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 5- 甲基 -N-(3- 苯基丙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 N-[(3,4- 二甲基苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、5- 甲基 -N-(2- 苯基丙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 5- 甲基 -N-[1-(吡啶 -4- 基) 丙 -2- 基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、4-[2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基)
 乙基] 苯酚、5- 甲基 -N-(2- 苯氧乙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N-[(2- 甲氧苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧
 啶 -4- 胺、N-[(4- 甲氧苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 胺、N-[(3- 甲氧苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[2-(2- 氟苯基) 乙基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(3- 氯苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(2- 氯苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(4- 氯苯基) 甲基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、1-[3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基 } 氨基) 丙基] 吡咯烷 -2- 酮、N-[(2,4- 二氟苯基) 甲
 基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(3,4- 二氟苯基)
 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(3,5- 二氟苯
 基) 甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基
 -N-[3-(嗎啉 -4- 基) 丙基] 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 [2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 乙基] 雙
 (丙 -2- 基) 胺、5- 甲基 -N-(1,2,3,4- 四氫化萘 -1- 基) 噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-(4- 苯基丁 -2- 基) 噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基 -N-{[4-(丙 -2- 基) 苯基]
 甲基 } 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(2H-1,3- 苯並二氧雜環
 戊烯 -5- 基甲基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 (2S)-2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基)-3- 苯基丙
 -1- 醇、N-[2-(4- 甲氧苯基) 乙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧

啉 -4- 胺、N-[2-(2-甲氧苯基)乙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 胺、N-[(2-乙氧苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(3,4-二甲氧苯基)-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[2-(2-氯苯基)乙基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[2-(3-氯苯基)乙基]-5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、2,2,6,6-四甲基-N-{5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 吡啶 -4- 胺、二乙基 [4-({5- 甲基噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基) 戊基] 胺、N-[(3-氯-4-氯
 苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、3-[苄基
 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基}) 氨基] 丙腈、
 N-[2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基) 乙基] 氨
 基甲酸叔丁酯、N-[2-(1H-吡啶 -3- 基) 乙基]-5- 甲基噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-[(4-叔丁基苯基)甲基]-5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-甲基-N-[3-({5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基) 丙基] 苯胺、1-[(5- 甲基噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基) 甲基] 環己 -1- 醇、N-[(3,5-
 二甲氧苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 N-[(3,4-二甲氧苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基)-1- 苯基
 乙 -1- 酮、4-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基} 氨基)
 吡啶 -1- 羧酸乙酯、N-[3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基} 氨基) 丙基] 氨基甲酸叔丁酯、5- 甲基-N-{[4-(三氟甲
 基) 苯基] 甲基} 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、5- 甲基
 -N-{[3-(三氟甲基) 苯基] 甲基} 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧
 啶 -4- 胺、1-苄基-N-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基}
 吡咯烷 -3- 胺、N-[2-(2,5-二甲氧苯基)乙基]-5- 甲基噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-{[4-(二甲基氨基) 苯基] 甲
 基}-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、2-甲氧基-5-[(5- 甲

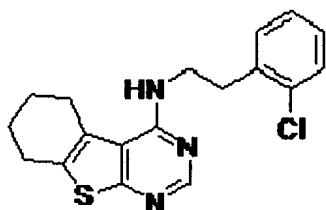
基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 甲基] 苯酚、5- 甲基
 -N-[2-(三氟甲氧基) 苯基] 甲基 } 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、4-[2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 乙
 基] 苯 -1- 磺醯胺、1-(4- 甲氧苯基)-2-({5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 氨基) 乙 -1- 酮、N-[2-(2H-1,3- 苯並
 二氧雜環戊烯 -5- 基) 乙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N-(3,3- 二苯基丙基)-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、4- 甲基 -N-[2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }
 氨基) 乙基] 苯 -1- 磺醯胺、N,N,5- 三甲基噻吩並 [2,3-d]
 嘧啶 -4- 胺、N- 乙基 -N,5- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、N,5- 二甲基 -N-(丙 -2- 炔 -1- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N,N- 二乙基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 N,5- 二甲基 -N- 丙基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、2-[甲基
 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙 -1- 醇、
 3-[甲基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 丙
 腈、N,5- 二甲基 -N-(2- 甲基丙基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 胺、N- 乙基 -5- 甲基 -N-(丙 -2- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、N- 丁基 -N,5- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 2-[乙基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙
 -1- 醇、3-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-1,3- 噻唑
 烷、2- 甲基 -1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡啶、
 4- 甲基 -1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡啶、1- 甲
 基 -4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡嗪、(1-{5- 甲
 基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡咯烷 -2- 基) 甲醇、
 [(2R)-1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡咯烷 -2-
 基] 甲醇、N- 丁基 -N- 乙基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 胺、5- 甲基 -N,N- 二丙基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、
 4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 硫代嗎啉、2-[(2- 羥
 基乙基)({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙 -1-
 醇、3,5- 二甲基 -1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡

啖、N-環己基-N,5-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、2,6-
 二甲基-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}呱啖、N,N-
 二甲基-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}吡咯烷-3-
 胺、(3R,5S)-3,5-二甲基-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-
 基}呱嗪、(1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}呱啖
 -3-基)甲醇、(2S)-2-(甲氧甲基)-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]
 嘧啶-4-基}吡咯烷、(1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-
 基}呱啖-2-基)甲醇、4-[乙基({5-甲基噻吩並[2,3-d]
 嘧啶-4-基})氨基]丁-1-醇、2-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧
 啶-4-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚、N-苄基-N,5-二甲基噻吩
 並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-環己基-N-乙基-5-甲基噻吩並
 [2,3-d]嘧啶-4-胺、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}
 呱啖-4-甲醯胺、N-[(3S)-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-
 基}吡咯烷-3-基]乙醯胺、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶
 -4-基}呱啖-3-甲醯胺、N-[(3S)-1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]
 嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基]乙醯胺、2-(1-{5-甲基噻吩並
 [2,3-d]嘧啶-4-基}呱啖-2-基)乙-1-醇、2-{5-甲基噻
 吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉、N-苄基-N-
 乙基-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N,5-二甲基
 -N-(2-苯基乙基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-苄基-N-
 乙基-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N,5-二甲基
 -N-[2-(吡啶-2-基)乙基]噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、
 1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}-十氫喹啉、N-環己基
 -5-甲基-N-(丙-2-烯-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-
 胺、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}呱啖-4-羧酸甲
 酯、N-苄基-5-甲基-N-(丙-2-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶
 -4-胺、2-[苄基({5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基})氨
 基]乙-1-醇、2-[甲基({5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-
 基})氨基]-1-苯基乙-1-醇、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶
 -4-基}呱啖-4,4-二醇、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-

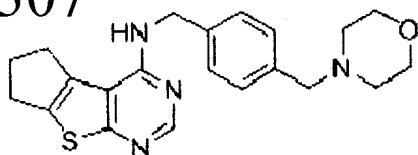
基 } 嘧啶 -3- 羧酸乙酯、4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶 -1- 羧酸乙酯、3-[苄基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 丙腈、3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 })(吡啶 -3- 基 甲基) 氨基) 丙腈、1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4- 苄基嘧啶、1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4-(吡啶 -2- 基) 嘧啶、N-苄基 -N- 丁基 -5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、2-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }[(1R)-1- 苄基乙基] 氨基) 乙 -1- 醇、3-({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 })(吡啶 -2- 基 甲基) 氨基) 丙 -1- 醇、4-{1- 羥基 -2-[甲基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙基 } 苯酚、1-環己基 -4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、4-苄基 -1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、1-苄基 -4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、1-苄基 -4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-1,4- 二氮雜環庚烷、4-(4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶 -1- 基) 苯酚、N-苄基 -N-[2-(二甲基氨基) 乙基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、1-(2- 氟苄基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、1-(4- 氟苄基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、1-(環己基 甲基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、4-[(1R)-1- 羥基 -2-[甲基 ({5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }) 氨基] 乙基] 苯 -1,2- 二醇、2-(1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-3- 氧代嘧啶 -2- 基) 乙酸乙酯、4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶 -1- 羧酸叔丁酯、N-(1-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡咯烷 -3- 基) 氨基甲酸叔丁酯、2-(4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶 -1- 基) 苄腈、6-(4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶 -1- 基) 吡啶 -3- 腈、1-(2,3- 二甲基 苄基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧啶、2- 甲基 -1-(3- 甲基 苄基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 嘧

嗟、1-{5-甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4-(2- 苯基 乙基)
 呱嗟、1-(3,4- 二甲基 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 呱嗟、1-(2,4- 二甲基 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、1-(2,5- 二甲基 苯基)-4-{5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、1-(2,3- 二甲基 苯
 基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、1-(4- 甲氧
 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、1-(2- 甲
 氧 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、1-(3-
 甲氧 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟、
 N-[2-(3,4- 二甲氧 苯基) 乙基]-N,5- 二甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧
 啶 -4- 胺、1-(3- 氯 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基 } 呱嗟、1-(4- 氯 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4-
 基 } 呱嗟、1-(2,4- 二氯 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 呱嗟、5- 甲基 -N,N- 雙 (吡啶 -3- 基 甲基) 噻吩
 並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、4-[2-(4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶
 -4- 基 } 呱嗟 -1- 基) 乙基] 嗎啉、N- 甲基 -N-(1-{5- 甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 吡咯烷 -3- 基) 氨基 甲酸 叔丁
 酯、1-[4-(4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱嗟 -1-
 基) 苯基] 乙 -1- 酮、N- 苄基 -N-[2-(二乙基 氨基) 乙
 基]-5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、1-{5- 甲基噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 }-4-(4- 硝基 苯基) 呱嗟、N,5- 二甲基
 -N-(萘 -1- 基 甲基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、1-(5- 氯
 -2- 甲基 苯基)-4-{5- 甲基噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱
 嗟、N,5- 二甲基 -N-[(3,4,5- 三甲氧 苯基) 甲基] 噻吩並
 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N- 苄基 -5- 甲基 -N-(2- 苯基 乙基) 噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N-(1,2- 二苯基 乙基)-N,5- 二甲基
 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、N- 苄基 -5- 甲基 -N-(2- 苯基 乙
 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺、4-(4- 氯 苯基)-1-{5- 甲基噻
 吩並 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基 } 呱啶 -4- 醇、N-[(2,4- 二氯 苯基)
 甲基]-5- 甲基 -N-(丙 -2- 炔 -1- 基) 噻吩並 [2,3-d] 嘧啶

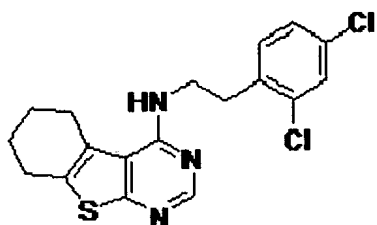
-4- 胺、N-乙基-N-[1-(呋喃-2-基)-2-苯基乙基]-5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、(3S)-3-(羥基甲基)-4-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯、1-(4-叔丁基苯基)-4-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}哌嗪、1-(2H-1,3-苯並二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}哌嗪、6,7-二甲氧基-2-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氫異喹啉、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪、1-{5-甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基}-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪、4-氯-N'-(噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)苯磺酸醯肼、N-苯乙基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(4-氯苯乙基)-5-苯基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(4-氯苯乙基)-7-甲基噻吩並[3,2-d]嘧啶-4-胺、N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2,5,6-三甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、



、N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、2-(5-苯基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)乙酸乙酯、4-(2-(5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)乙基)苯磺醯胺、4-(4-苄基哌啶-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶、2-(5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基硫)-1-(1-(1-甲氧基丙-2-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙酮、1-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-(5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基硫代)乙酮、1-(5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸4-氰基苄酯、N-(1-苯基丁基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、N-(2-甲基-2-嗎啉丙基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、



、4-(4-(4-叔丁基苯基磺醯基)哌嗪-1-基)-5,6-二甲基噻吩並[2,3-d]嘧啶、N-(1-苯基乙基)噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺、4-(5-苯基噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丁-1-醇、



、(2,4-二氯苯基)(4-(噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲硫酮、5-甲基-4-(4-(苯基磺醯基)哌嗪-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶、以及4-(4-(3-(三氟甲基)苯基磺醯基)哌嗪-1-基)噻吩並[2,3-d]嘧啶。

31．如請求項2所述的用途，其中所述治療是全身性的。

32．如請求項2所述的用途，其中所述藥物是供局部治療。

33．如請求項2所述的用途，其中所述疾病選自由發炎性疾病、自體免疫疾病、過敏性病症和眼病組成的組。

34．如請求項33所述的用途，其中所述疾病選自由以下組成的組：瘙癢症、濕疹、哮喘、鼻炎、乾眼、眼部炎症、過敏性結膜炎、春季結膜炎、春季角結膜炎和巨乳頭性結膜炎。

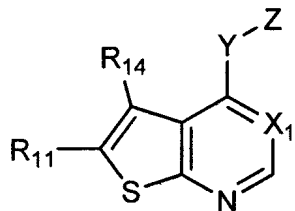
35．如請求項32所述的用途，其中所述藥物是供局部治療且施用至皮膚。

36．如請求項32所述的用途，其中所述藥物是供局

部治療且施用至眼。

37. 如請求項32所述的用途，其中所述藥物是供局部治療且是鼻內的或經由吸入。

38. 一種結構式II的化合物或其鹽在製備抑制 H_1R 及 / 或 H_4R 之藥物的用途：



II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、 $S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、 $[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、 $NR_{39}S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{40}$ 、 $NR_{41}C(O)$ 和 $NR_{42}C(O)O$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、醯基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷

基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；且

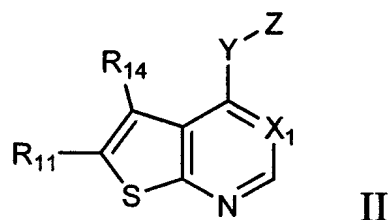
R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

且條件是；

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則 Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ ， n 是 2， m 是 0，W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一起以形成吡嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

39. 一種結構式 II 的化合物或其鹽在製備治療由白內障手術引起的疼痛或炎症之藥物的用途：



其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、

$S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、

$[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、 $NR_{39}S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{40}$ 、 $NR_{41}C(O)$ 和 $NR_{42}C(O)O$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

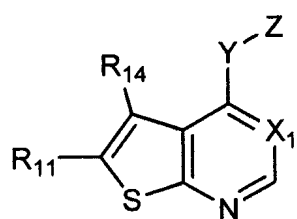
R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷

氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基。

40. 一種結構式 II 的化合物或其鹽組合另一種治療劑在製備治療 H_4R -介導之疾病之藥物的用途：



II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、

$S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、

$[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、

$\text{NR}_{39}\text{S}(\text{O}_2)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{40}$ 、 $\text{NR}_{41}\text{C}(\text{O})$ 和 $\text{NR}_{42}\text{C}(\text{O})\text{O}$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、醯基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

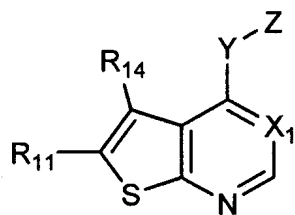
且條件是；

如果 Y 是 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{20})(\text{R}_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則

Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{24})(\text{R}_{25})]_m$ ，n 是 2，m 是 0，W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一起以形成呋嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

41. 一種結構式 II 的化合物或其鹽在製備實現對患者的效應之藥物的用途，其中所述效應選自由以下組成的組：肥大細胞數量的減少，任選至鼻粘膜、眼或傷口部位的嗜酸性粒細胞遷移的抑制，發炎標記的減少，發炎細胞因數的減少，搔抓的減少，流淚或眼紅的緩解，和眼痛的減弱：



II

其中：

X_1 選自由 $[\text{C}(\text{R}_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{20})(\text{R}_{21})]_n$ 、 $\text{NR}_1[\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{24})(\text{R}_{25})]_m$ 、

$\text{S-}[\text{C}(\text{R}_{26})(\text{R}_{27})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{28})(\text{R}_{29})]_m$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}_{30})(\text{R}_{31})]_n$ 、

$[\text{C}(\text{R}_{32})(\text{R}_{33})]_n\text{-W-}[\text{C}(\text{R}_{34})(\text{R}_{35})]_m$ 和 $[\text{C}(\text{R}_{36})(\text{R}_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組：O、S、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR_{38} 、 $\text{NR}_{39}\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{40}$ 、 $\text{NR}_{41}\text{C}(\text{O})$ 和 $\text{NR}_{42}\text{C}(\text{O})\text{O}$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、醯基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；且

R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

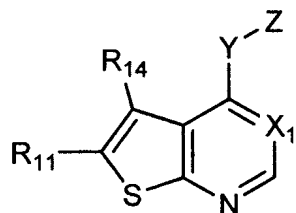
且條件是；

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則 Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ ， n 是 2，

m 是 0， W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一起以形成呋嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

42. 一種結構式 II 的化合物或其鹽用於製備用於預防或治療經由抑制 H_1R 及 / 或 H_4R 而緩解的疾病或疾患的藥物：



II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 選自由以下組成的組：鍵、 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ 、 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ 、

$S-[C(R_{26})(R_{27})]_n-W-[C(R_{28})(R_{29})]_m$ 、 $O[C(R_{30})(R_{31})]_n$ 、

$[C(R_{32})(R_{33})]_n-W-[C(R_{34})(R_{35})]_m$ 和 $[C(R_{36})(R_{37})]_n$ ；

n 和 m 每個獨立地是 0 至 3 的整數；

W 選自由以下組成的組： O 、 S 、 $S(O)_2$ 、 NR_{38} 、 $NR_{39}S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{40}$ 、 $NR_{41}C(O)$ 和 $NR_{42}C(O)O$ ；

Z 選自由以下組成的組：芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、鹽基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 R_{20} 至 R_{42} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷

基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、鹽氨基、羧基、鹽基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺鹽基、磺鹽胺和烷基亞磺鹽氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷基；

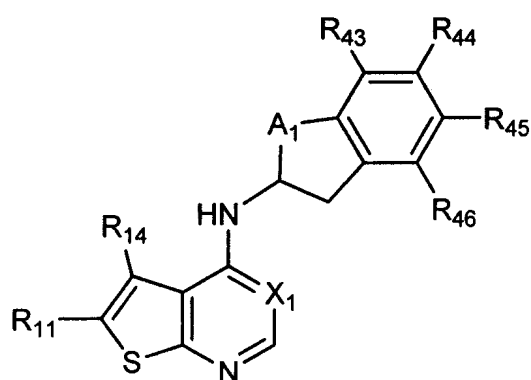
R_1 和 R_{20} ，或 R_1 和 R_{22} ，或 R_{22} 和 R_{38} ，或 R_1 和 R_{38} 可連接在一起以形成雜環烷基；

且條件是；

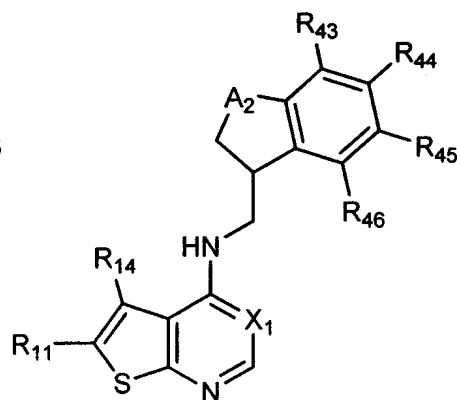
如果 Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ， R_1 是氫，且 n 是 0，則 Z 不是芳基或雜芳基；且

如果 Y 是 $NR_1[C(R_{22})(R_{23})]_n-W-[C(R_{24})(R_{25})]_m$ ， n 是 2， m 是 0， W 是 NR_{38} ， R_{22} 和 R_{23} 是氫，且 R_1 和 R_{38} 連接在一起以形成吡嗪環，則 Z 不是苯基或甲基。

43. 一種具有選自由結構式 III 和結構式 IV 組成的組的結構式的化合物或其鹽：



III



IV

其中：

A_1 和 A_2 每個獨立地選自由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 組成的組；

X_1 選自由 $[\text{C}(\text{R}_2)]$ 和 N 組成的組；

R_2 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{14} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧

基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{43} 和 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、 C_2-C_6 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、 C_2-C_6 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

條件是；

如果所述化合物具有結構式 III， A_1 是 $-CH_2-$ ， R_{11} 是氫或甲基，且 R_{14} 是氫、甲基或異丙基，則 R_{43} 至 R_{46} 中的至少一個不是氫。

44. 如請求項 43 所述的化合物，其中：

A_1 和 A_2 每個獨立地選自由 $-CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2-$ 組成的組；

X_1 是 N ；

R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1-C_3 烷基組成的組；且

R_{43} 至 R_{46} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、 C_2-C_6 烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基和巰基。

45. 如請求項44所述的化合物，其中：

A_1 和 A_2 是 $-CH_2-$ ；

R_{11} 是氫；

R_{14} 是甲基；

R_{43} 和 R_{46} 是氫；且

R_{44} 和 R_{45} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、低級烷基、低級烷氧基、鹵素和低級鹵代烷基。

46. 如請求項45所述的化合物，其中：

所述化合物具有結構式III；

R_{44} 是氫；且

R_{45} 是鹵素。

47. 如請求項46所述的化合物，其中 R_{45} 是氯。

48. 如請求項45所述的化合物，其中：

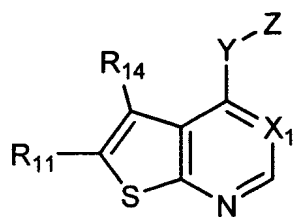
所述化合物具有結構式IV；

R_{44} 和 R_{45} 之一是氫；且

R_{44} 和 R_{45} 的另一個是鹵素。

49. 如請求項48所述的化合物，其中 R_{45} 是氯。

50. 一種結構式 II 的化合物或其鹽：



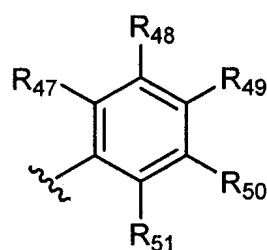
II

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Y 是 $NR_1[C(R_{20})(R_{21})]_n$ ；

n 是從 2 至 3 的整數；



Z 是

R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和低級烷基組成的組；

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組；

R_2 、 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：
氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巯基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

任何兩個相鄰的 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 或 R_{51} 可連接在一起以形成 5-、6- 或 7- 元環烷基或雜環烷基；

條件是；

如果 X_1 是 $[C(R_2)]$ ， R_1 、 R_2 、 R_{20} 和 R_{21} 是氫， R_{11}

是乙基且 R_{14} 是氫，則 R_{47} 至 R_{51} 中至少一個不是氫；

如果 X_1 是 N，則 R_{20} 和 R_{21} 中至少一個是低級烷基；且

如果 X_1 是 N， R_{11} 、 R_{14} 和 R_{47} 至 R_{51} 是氫，則 Y 不是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

51. 如請求項 50 所述的化合物，其中：

X_1 是 N；

n 是 2；且

R_1 、 R_{20} 和 R_{21} 每個獨立地選自由氫和甲基組成的組。

52. 如請求項 51 所述的化合物，其中 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基和巰基。

53. 如請求項 52 所述的化合物，其中：

R_1 和 R_{11} 每個是氫；且

R_{14} 是甲基。

54. 如請求項 53 所述的化合物，其中 R_{47} 至 R_{51} 每個獨立地選自由氫、鹵素、低級烷基和低級烷氧基組成的組。

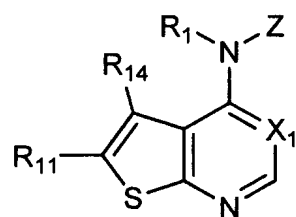
55. 如請求項 54 所述的化合物，其中：

R_{47} 、 R_{48} 、 R_{50} 和 R_{51} 是氫；且

R_{49} 選自由氫、鹵素、甲基和甲氧基組成的組。

56. 如請求項 55 所述的化合物，其中 R_{49} 是氯。

57. 一種結構式 V 的化合物或其鹽：



V

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 是 5- 至 7- 元飽和環烷基，其用至少一個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級鹵代烷基、低級全鹵代烷基、低級全鹵代烷氧基、低級烷氧基、低級鹵代烷氧基、低級烷氧基烷基、氧代、低級醯氧基、低級羧基酯、低級甲醯氨基、氰基、氫、鹵素、羥基、硫醇、低級烷基硫、低級鹵代烷基硫和低級全鹵代烷基硫；

R_1 和 R_2 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_{11} 和 R_{14} 獨立地選自由氫和 C_1 - C_3 烷基組成的組；

條件是；

如果 R_{11} 是甲基且 R_{14} 是氫，則 Z 不是 2,3- 二甲基環己基；

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，或如果 R_{11} 是乙基且 R_{14} 是氫，則 Z 不是 4- 羥基環己基；

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲

基，則 Z 不是 2- 甲基環己基；

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，則 Z 不是 3- 甲基環己基；且

如果 R_{11} 和 R_{14} 都是氫，或如果 R_{11} 和 R_{14} 都是甲基，則 Z 不是 4- 甲基環己基。

58. 如請求項 57 所述的化合物，其中：

X_1 是 N；且

R_1 是氫。

59. 如請求項 58 所述的化合物，其中 Z 是環己基，其可任選地用至少一個取代基取代，所述取代基選自由以下組成的組：低級烷基、低級烷醯基、低級雜烷基、低級烷氧基、氧代、低級醯氧基、羧基、低級羧基酯和低級烷基氨基。

60. 如請求項 59 所述的化合物，其中：

Z 是環己基，其用選自由低級烷基和低級烷氧基組成的組的取代基在 4 位上取代；

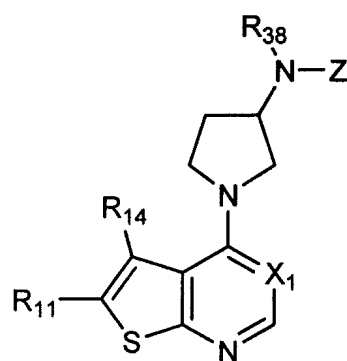
R_{11} 是氫；且

R_{14} 是甲基。

61. 如請求項 60 所述的化合物，其中 Z 是 4- 烷基環己基。

62. 如請求項 61 所述的化合物，其中 Z 是 4- 甲基環己基。

63. 一種結構式 VI 的化合物或其鹽：



VI

其中：

X_1 選自由 $[C(R_2)]$ 和 N 組成的組；

Z 選自由以下組成的組：氫、芳基、烷基、雜環烷基、烷氧基羰基、醯基和環烷基，它們中任何一個可以任選地被取代；

R_2 、 R_{14} 和 R_{34} 每個獨立地選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代； R_{11} 選自由以下組成的組：氫、烷基、雜烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、氨基、氨基烷基、醯氨基、羧基、醯基、羥基、氰基、硝基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、巰基、烷基磺醯基、磺醯胺和烷基亞磺醯氨基，它們中任何一個可以任選地被取代；且

R_{11} 和 R_{14} 可連接在一起以形成部分飽和的環烷

基。

64. 如請求項63所述的化合物，其中：

X_1 是 N；且

R_{11} 和 R_{14} 每個獨立地選自由氫和 C_1-C_3 烷基組成的組。

65. 如請求項64所述的化合物，其中：

R_{11} 是氫；且

R_{14} 是甲基。

66. 如請求項65所述的化合物，其中：

Z 選自由烷氧基羰基和醯基組成的組；且

R_{34} 是低級烷基。

67. 一種藥物組合物，其包括請求項43所述的化合物連同藥學上可接受的載體。

68. 一種藥物組合物，其包括：

a. 在請求項43中選擇的化合物；

b. H_1R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

69. 如請求項68所述的藥物組合物，其中所述 H_1R 拮抗物選自由以下組成的組：阿伐斯汀、阿卡他定、安他唑啉、氮卓斯汀、溴馬嗪、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、地氯雷他定、苯海拉明、二苯拉林、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索芬那定、羥嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、甲地嗪、咪唑斯汀、異丙嗪、奧洛他定和曲普利啶。

70. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項43中選擇的化合物；
- b. H_3R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

71. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項43中選擇的化合物；
- b. H_1R 拮抗物和 H_3R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

72. 如請求項43所述的化合物用作藥物。

73. 一種藥物組合物，其包括請求項50所述的化合物連同藥學上可接受的載體。

74. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項50中選擇的化合物；
- b. H_1R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

75. 如請求項74所述的藥物組合物，其中所述 H_1R 拮抗物選自由以下組成的組：阿伐斯汀、阿卡他定、安他唑啉、氮卓斯汀、溴馬嗪、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、地氯雷他定、苯海拉明、二苯拉林、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索芬那定、羥嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、甲地嗪、咪唑斯汀、異丙嗪、奧洛他定和曲普利啶。

76. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項50中選擇的化合物；

b. H_3R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

77. 一種藥物組合物，其包括：

a. 在請求項50中選擇的化合物；

b. H_1R 拮抗物和 H_3R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

78. 如請求項50所述的化合物用作藥物。

79. 一種藥物組合物，其包括請求項57所述的化合物
物連同藥學上可接受的載體。

80. 一種藥物組合物，其包括：

a. 在請求項第57項中選擇的化合物；

b. H_1R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

81. 如請求項80所述的藥物組合物，其中所述 H_1R 拮抗物選自由以下組成的組：阿伐斯汀、阿卡他定、安他唑啉、氮卓斯汀、溴馬嗪、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、地氯雷他定、苯海拉明、二苯拉林、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索芬那定、羥嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、甲地嗪、咪唑斯汀、異丙嗪、奧洛他定和曲普利啶。

82. 一種藥物組合物，其包括：

a. 在請求項57中選擇的化合物；

b. H_3R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

83. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項57中選擇的化合物；
- b. H_1R 拮抗物和 H_3R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

84. 請求項57所述的化合物用作藥物。

85. 一種藥物組合物，其包括請求項63所述的化合物連同藥學上可接受的載體。

86. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項63中選擇的化合物；
- b. H_1R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

87. 如請求項68項所述的藥物組合物，其中所述 H_1R 拮抗物選自由以下組成的組：阿伐斯汀、阿卡他定、安他唑啉、氮卓斯汀、溴馬嗪、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、氯馬斯汀、地氯雷他定、苯海拉明、二苯拉林、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、非索芬那定、羥嗪、酮替芬、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、甲地嗪、咪唑斯汀、異丙嗪、奧洛他定和曲普利啶。

88. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項63中選擇的化合物；
- b. H_3R 拮抗物；和
- c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

89. 一種藥物組合物，其包括：

- a. 在請求項63中選擇的化合物；

b. H_1R 拮抗物和 H_3R 拮抗物；和

c. 一種或多種藥學上可接受的載體或佐劑。

90. 如請求項63所述的化合物用作藥物。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：(無)

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：