



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I547494 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：101129650

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl. : C07D417/12 (2006.01) A61K31/517 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01) A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/18 美國 61/524,925

(71)申請人：葛蘭素史克智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：拜瑞 麥可 BURY, MICHAEL JONATHAN (US)；卡西利亞斯 琳達 CASILLAS, LINDA N. (US)；查恩利 亞當 CHARNLEY, ADAM K. (US)；迪馬蒂諾 麥可 DEMARTINO, MICHAEL P. (US)；董 曉陽 DONG, XIAOYANG (US)；埃德姆 帕特里克 EIDAM, PATRICK M. (US)；海爾 帕梅拉 HAILE, PAMELA A. (US)；馬奎斯 羅伯特 MARQUIS, JR., ROBERT W. (US)；雷曼錄 喬希 RAMANJULU, JOSHI M. (US)；羅馬諾 約瑟夫 ROMANO, JOSEPH J. (US)；沙 哈 艾美 SHAH, AMI LAKDAWALA (US)；辛翰 羅伯特 SINGHAUS JR., ROBERT R. (US)；王忠仁 WANG, GREN (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 200940064A1 WO 2009080200A1
WO 2004/030672A1

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：4 共 182 頁

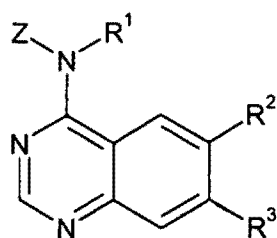
(54)名稱

作為激酶抑制劑之胺基喹啉類

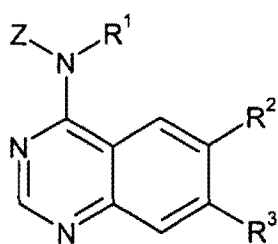
AMINO QUINAZOLINES AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係揭示具有下式之化合物：

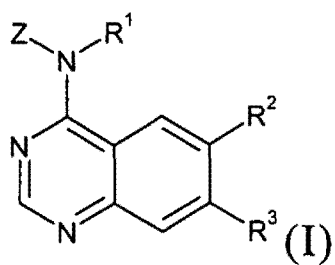
其中 R¹、R²、R³ 和 Z 係如文中所定義，及彼等之製造和使用方法。

Disclosed are compounds having the formula:



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and Z are as defined herein, and methods of making and using the same.

特徵化學式：



發明專利說明書

(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：101129650

C07D417/12 (2005.01)

※申請日：101.8.16

※IPC 分類：

A61K31/517 (2005.01)

A61P29/00 (2005.01)

A61P37/00 (2005.01)

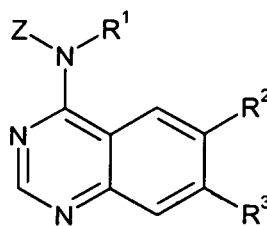
一、發明名稱：(中文/英文)

作為激酶抑制劑之胺基喹啉類

AMINO QUINAZOLINES AS KINASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

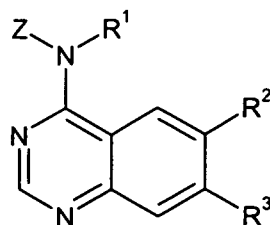
本發明係揭示具有下式之化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Z 係如文中所定義，及彼等之製造和使用方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed are compounds having the formula :



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and Z are as defined herein, and methods of making and using the same.

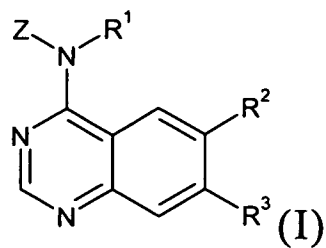
四、指定代表圖：

(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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制 RIP2 激酶之胺基喹唑啉及彼等之製造和使用方法。特言之，本發明係關於經取代之胺基喹唑啉作為 RIP2 激酶抑制劑。

【先前技術】

受體相互作用蛋白-2(RIP2)激酶，其亦稱為 CARD3、RICK、CARDIAK 或 RIPK2，為一種涉及先天免疫訊號傳導之 TKL 家族絲胺酸/酪胺酸蛋白質激酶。RIP2 激酶係由 N-端激酶區和經由中間(IM)區相連接之 C-端 caspase-募集區(CARD)所組成((1998) *J. Biol. Chem.* 273, 12296-12300; (1998) *Current Biology* 8, 885-889; 及(1998) *J. Biol. Chem.* 273, 16968-16975)。RIP2 激酶之 CARD 區媒介與其他含 CARD 蛋白，例如 NOD1 和 NOD2 之交互作用((2000) *J. Biol. Chem.* 275, 27823-27831 及(2001) *EMBO reports* 2, 736-742)。NOD1 和 NOD2 為胞漿受體，其在先天免疫監視上扮演關鍵角色。其辨識革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌病原並被分別為二胺基庚二酸(亦即 DAP)和胞壁醯二肽(MDP)之專一性肽聚糖模體所活化((2007) *J Immunol* 178, 2380-2386)。

在活化後，RIP2 激酶連結 NOD1 或 NOD2 並似乎基本上係作為分子支架，將其他涉及 NF- κ B 和有絲分

裂原蛋白質激酶活化作用的激酶(TAK1、IKK $\alpha/\beta/\gamma$)聚集一起((2006) *Nature Reviews Immunology* 6, 9-20)。RIP2 激酶於幫助 TAK1 募集之離胺酸-209 上，經歷 K63-連結的多次泛素化((2008) *EMBO Journal* 27, 373-383)。此後轉譯修飾為訊號傳導所需，因此殘基之突變防止 NOD1/2 媒介的 NF-kB 活化。RIP2 激酶亦在絲胺酸-176，及可能地其他殘基上經歷自體磷酸化((2006) *Cellular Signalling* 18, 2223-2229)。使用無激酶活性的突變體(K47A)和非選擇性小分子抑制劑之研究已驗證，RIP2 激酶活性對於調節 RIP2 激酶表現之安定性和訊號傳導很重要((2007) *Biochem J* 404, 179-190 及(2009) *J. Biol. Chem.* 284, 19183-19188)。

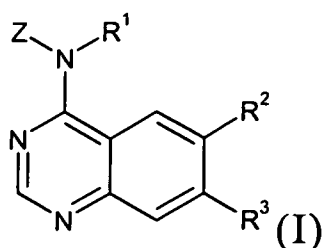
RIP2-依賴的訊號傳導失調已和自發性發炎疾病相關聯。NOD2 之 NACHT-區中獲得功能的突變造成特徵為葡萄膜炎、皮膚炎和關節炎之 Blau 症候群、早發性類肉瘤病和小兒肉芽腫疾病((2001) *Nature Genetics* 29, 19-20；(2005) *Journal of Rheumatology* 32, 373-375；(2005) *Current Rheumatology Reports* 7, 427-433；(2005) *Blood* 105, 1195-1197；(2005) *European Journal of Human Genetics* 13, 742-747；(2006) *American Journal of Ophthalmology* 142, 1089-1092；(2006) *Arthritis & Rheumatism* 54, 3337-3344；(2009) *Arthritis & Rheumatism* 60, 1797-1803；和(2010) *Rheumatology* 49, 194-196)。NOD2 之 LRR-區的突變已強烈與易感染克隆

氏症相關聯((2002) *Am. J. Hum. Genet.* 70, 845-857 ; (2004) *European Journal of Human Genetics* 12, 206-212 ; (2008) *Mucosal Immunology* (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9 ; (2008) *Inflammatory Bowel Diseases* 14, 295-302 ; (2008) *Experimental Dermatology* 17, 1057-1058 ; (2008) *British Medical Bulletin* 87, 17-30 ; (2009) *Inflammatory Bowel Diseases* 15, 1145 – 1154 及 (2009) *Microbes and Infection* 11, 912-918)。NOD1 之突變係與氣喘((2005) *Hum. Mol. Genet.* 14, 935-941) 及早發性和腸外發炎性腸疾病有關((2005) *Hum. Mol. Genet.* 14, 1245-1250)。基因和功能性研究亦顯示 RIP2-依賴的訊號傳導於各種其他肉芽腫病症，例如類肉瘤病((2009) *Journal of Clinical Immunology* 29, 78-89 及 (2006) *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 23, 23-29)及韋格納肉芽腫中之角色((2009) *Diagnostic Pathology* 4, 23)。

RIP2 激酶活性之強力、選擇性、小分子抑制劑能阻斷 RIP2-依賴的前發炎訊號傳導且因此在特徵為 RIP2 激酶活性增加及/或失調之自發性發炎疾病中提供治療利益。

【發明內容】

本發明係關於式(I)之胺基喹啉化合物：



其中：

R^1 為 H、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

R^2 為 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ，

其中 R^a 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、4-7 員雜環烷基、芳基或雜芳基，其中：

該 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基係視需要經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：氰基、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、9-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基和 (苯基) $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-，其中該 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、苯基、(苯基) $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-、5-6 員雜芳基、9-10 員雜芳基或 4-7 員雜環烷基係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) $((\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基，

該 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基或 4-7 員雜環烷基係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵

素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})\text{胺基-}$ 、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})\text{胺基-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基-}$ 、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基-}$ 、側氧基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ，及

該芳基或雜芳基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})\text{胺基-}$ 、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})\text{胺基-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基-}$ 、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基-}$ 和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ；

R^b 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 或4-7員雜環烷基，其中：

該 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 係視需要經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷氧基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷氧基}$ $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烷氧基}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{胺基-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})((\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{胺基-}$ 、5-6員雜芳基和4-7員雜環烷基，其中該5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ，

該4-7員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ 羰基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基-}$ 、側氧基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ，及

R^c 為 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ ；

或 R^b 和 R^c 係與其相連結之氮原子共同形成一個3-7員雜環烷基基團，其視需要含有一或二個各自獨立地由

氮和氧選出之另外的環雜原子，其中該3-7員雜環烷基視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代： (C_1-C_4) 烷基、羥基、 $-CO_2H$ 和 $-CO(C_1-C_4)$ 烷基；

R^3 為H、鹵素、羥基、 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_2-C_4) 烯基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷基-、羥基 (C_2-C_4) 烯基-、 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_2-C_4) 烯基氧基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、羥基 (C_1-C_6) 烷基-、羥基 (C_2-C_6) 烷氧基-、羥基 (C_3-C_4) 烯基-、氰基 (C_1-C_4) 烷基-、氰基 (C_2-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷基-硫基- (C_2-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基-磺醯基- (C_2-C_4) 烷氧基-、羧基- (C_1-C_6) 烷氧基-、羧基- (C_2-C_4) 烯基-氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基 (C_2-C_4) 烯基-氧基-、羧基 (C_2-C_4) 烯基-、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基 (C_2-C_4) 烯基-、胺基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基-、胺基羰基 (C_2-C_4) 烯基-氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷氧基-、4-6員-雜環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或4-6員-雜環烷基-氧基-(即4-6員-雜環烷氧基-)，

其中鹵基 (C_1-C_4) 烷基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基-或鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-基團係含有2或3個鹵基原子，

其中 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或 (C_3-C_6) 環烷氧基之 (C_3-C_6) 環烷基部份係視需要經一個由下列組成之

群中選出之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基，及

其中4-6員雜環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或4-6員-雜環烷基-氧基-之4-6員雜環烷基部份係視需要經一個由下列組成之群中選出之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基；

Z為苯基或芳基(C₁-C₄)烷基-，其中在苯基基團或芳基(C₁-C₄)烷基-基團之芳基部份係經R⁴、R⁵、R⁶和R⁷取代，其中：

R⁴為H、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、苯氧基、苯基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基-之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；及

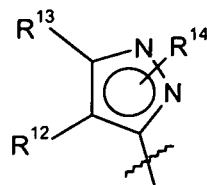
各R⁵、R⁶和R⁷係獨立地由下列組成之群中選出：H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；或

Z為經R⁸、R⁹和R¹⁰取代之苯基或吡啶基，其中：

R⁸和R⁹係位於相鄰的原子上且與其相連結之原子共同形成一個5-員環，其含有1、2或3個各自獨立地由N、O和S組成之群中選出之雜原子，該5-員環係經R¹¹取代；

其中 R^{10} 或 R^{11} 之一為H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基；及

另一個 R^{10} 或 R^{11} 為H、羥基、鹵素、 $-CF_3$ 、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；或



Z為具有下式之吡唑基：

R^{12} 為H、甲基或羥甲基；

R^{13} 為甲基、三氟甲基或羥基甲基；

R^{14} 為H、OH或 (C_1-C_3) 烷基；或

R^{12} 和 R^{13} 係與其相連結之原子共同形成一個經 R^{15} 和 R^{16} 取代之6員環，其中該6-員環係視需要含有1個氮原子；

其中 R^{15} 和 R^{16} 係各自獨立地由下列組成之群中選出：H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-和胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在本發明選擇的實施例中，式(I)化合物不包括：

5-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹唑啉基]硫基}戊酸乙酯，

4-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹唑啉基]硫基}丁酸乙酯，

7-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹唑啉基]硫基}庚酸乙酯，

N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(三氟甲基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

7-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-喹唑啉基]磺醯基}庚酸乙酯，

N-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-[(甲基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

3-甲氧基-5-[[6-[(甲硫基)]-4-喹唑啉基]胺基]-酚，

3-甲氧基-5-[[6-[(甲基亞磺醯基)]-4-喹唑啉基]胺基]-酚，

N-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-(甲硫基)-4-胺基喹唑啉，

N-[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]-6-(甲硫基)-4-胺基喹唑啉，

6-(甲硫基)-*N*-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-胺基喹唑啉，

6-(甲基磺醯基)-*N*-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-胺基喹唑啉，

6-(甲基亞磺醯基)-*N*-[4-(苯基甲氧基)苯基]-4-胺基喹唑啉，

6-(甲硫基)-*N*-(4-(苯氧基苯基))-4-胺基喹唑啉，

N-(3-(甲基苯基))-6-(甲硫基)-4-胺基喹唑啉，

或其鹽。

式(I)化合物，或其鹽類，特別是醫藥上可接受鹽類為 RIP2 激酶之抑制劑。

因此，本發明亦關於抑制 RIP2 激酶之方法，該方法包括將細胞與式(I)化合物，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽類接觸。

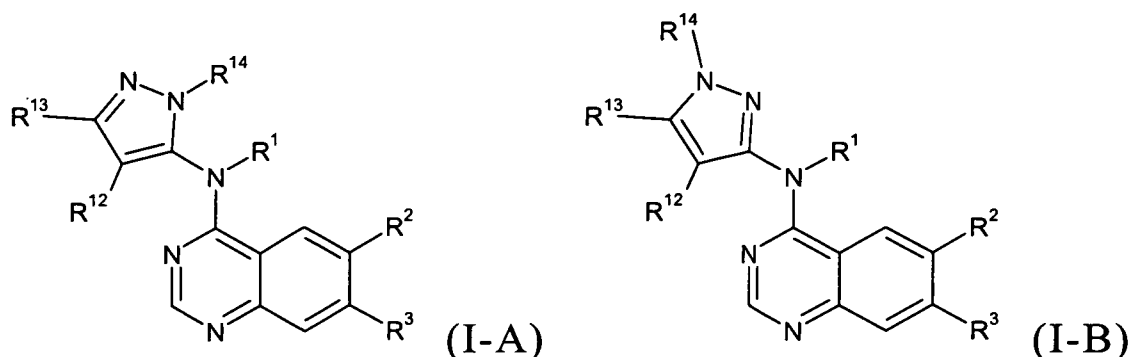
本發明進一步係關於治療 RIP2 激酶-媒介的疾病或病症之方法，其包括將一治療上有效量之式(I)化合物，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽投予有此需要之病患(人類或其他哺乳動物，特別是人類)。RIP2 激酶-媒介的疾病或病症之實例包括葡萄膜炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、早發性和腸外發炎症腸疾病和肉芽腫病症，例如類肉瘤、Blau 症候群、早發性類肉瘤和韋格納肉芽腫。

本發明進一步係關於包括式(I)化合物，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽和醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。特言之，本發明係關於用於治療 RIP2 激酶-媒介的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物係包括式(I)化合物，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽以及醫藥上可接受賦形劑。

本發明詳細說明

對於整個說明書所提供的式(I)之各種基團和取代基基團的替代定義係希望個別地特別描述文中所揭示的各化合物種類，以及一或多種化合物種類之基團。本發明之範圍包括任何這些基團和取代基基團定義之組合。熟習本項技術者應了解，本發明化合物僅為該等預期為「化學上穩定的」化合物。

熟習本項技術者亦應了解，當Z為吡唑基時，本發明化合物可以式(I-A)和式(I-B)所代表的吡唑異構物存在：



當 R¹⁴ 為 H 時，本發明化合物可以互變異構存在。然而，當 R¹⁴ 為 (C₁-C₃) 烷基時，本發明化合物可以式(I-A)或式(I-B)所代表的任一區域異構物存在或為其混合物。

此外，熟習本項技術者應了解，本發明化合物，依照進一步的取代，可以其他的互變異構物形式存在。文中所描述的所有的互變異構物形式係望係涵蓋在本發明之範圍內。應了解，任何所指稱的本發明化合物希望係涵蓋所有該指稱的化合物之互變異構物及該指稱化合物之互變異構物的任何混合物。

如文中所用，術語「烷基」係代表飽和的直鏈或支鏈烴基。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基和戊基。術語「 C_1 - C_4 烷基」係指含有 1 至 4 個碳原子之烷基基團或部分。

當術語「烷基」與其他取代基基團組合使用時，例如「鹵烷基」或「羥烷基」或「芳烷基」，該術語「烷基」希望係涵蓋二價的直鏈或支鏈烴基。例如「芳烷基」係望係指-烷芳基，其中其烷基部份為二價值鏈或支鏈碳鏈基且其芳基部份係如文中所定義，並以存在於苯甲基基團($-CH_2$ -苯基)中之鍵結排列代表；「鹵基(C_1 - C_4) 烷基」或「 C_1 - C_4) 鹵烷基」希望係指在含有 1 至 4 個碳員之烷基部分的一或多個碳原子上，具有一或多個可為相同或不同的鹵素原子之基，並以三氟甲基基團($-CF_3$)代表。

如文中所用，術語「環烷基」係指非芳香、飽和、環狀烴環。術語「(C_3 - C_7) 環烷基」係指具有三至七個碳原子之非芳香環狀烴環。可用於本發明之示例的「(C_3 - C_7) 環烷基」基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

「烷氧基」係指含有經由氧原子連接之烷基的基團。術語「(C_1 - C_4) 烷氧基」係指具有至少 1 個至高 4 個碳原子經由氧連接原子連結之直鏈或支鏈烴基。可用於本發明之示例的「(C_1 - C_4) 烷氧基」基團包括(但不限於)

甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基和第三丁氧基。

「芳基」代表包括含有 6 至 10 個碳環原子之芳香、單環或雙環烴基的基團或部分，其可稠合一或多個環烷基環。一般而言，在本發明化合物中，芳基為苯基。

雜環基團或部分為具有至少二個不同元素(碳或一或各氮、氧及/或硫)作為環成員原子之環狀基團或部分，環狀基團或部分可為飽和或部分飽和(非芳香；例如雜環烷基機團或部分)或完全不飽和(芳香性；例如雜芳基基團或部分)。

除非另有指出，否則「雜環烷基」係代表包括飽和或部分飽和，其含有 3 至 10 個環原子之非芳香、單環或雙環基，包括 1 至 4 個選自氮、氧和硫之雜原子的基團或部分。雜環烷基之說明性實例包括(但不限於)氮呔基、氧呔基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、嗎福啉基、四氫-2H-1,4-噻吡基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-噁噻啉基、1,3-噁噻吡基、1,3-二噻吡基、吡雙環[3.2.1]辛基、吡雙環[3.3.1]壬基、吡雙環[4.3.0]壬基、氧雙環[2.2.1]庚基和 1,5,9-三氮環十二基。

在本發明某些化合物中，雜環烷基基團包括含一個雜原子之 4-員雜環烷基基團，例如氧呔基、噻吡基和氮呔基。

在本發明其他的化合物中，雜環烷基基團包括含一個選自氮、氧和硫之雜原子和視需要含一或二個另外的氮原子，或視需要含一個另外的氧或硫原子之 5-員雜環烷基基團，例如吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫呋喃基、呋唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、1,3-二氧戊環基和 1,3-呋噻𪗇基-2-酮-基。

在本發明其他的化合物中，雜環烷基基團為包含一個選自氮、氧和硫之雜原子和視需要含一或二個另外的氮原子或一個另外的氧或硫原子之 6-員雜環烷基基團，例如哌啶基、哌啉基、嗎福啉基、噻嗎福啉基、1,1-二氧化-噻嗎福啉-4-基、四氫哌喃基、四氫-2H-1,4-噻吡基、1,4-二呋喃基、1,3-呋噻𪗇基和 1,3-二噻𪗇基。

「雜芳基」係指包括含有 5 至 10 個環原子(包括 1 至 4 個選自氮、氧和硫之雜原子)之芳香單環或雙環基之基團或部分。此術語亦涵蓋包含與雜環烷基環部分稠合，含有 5 至 10 個環原子(包括 1 至 4 個選自氮、氧和硫之雜原子)之雙環雜環芳基化合物。雜芳基之說明實例包括(但不限於)噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、異噻唑基、異呋唑基、呋唑基、呋二唑基、噻唑基、吡啶基、吡啉基、嘧啶基、嗒吡基、三吡基、四吡基、三唑基、四唑基、苯并[b]噻吩基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、吡烯基、吡基、吡啉基、異吡啉基、吡啉基、吡唑基、嘧啶基、異噻啉基、噻啉基、吡吡基、

蔡啖基、喹啉基、苯并噻啉基、苯并咪啉基、四氫喹啉基、吡啉基、喋啖基和異噻啉基。

在某些實施例中，存在本發明化合物中的雜芳基基團為 5-員及/或 6-員單環雜芳基基團。選擇的 5-員雜芳基基團係含有一個氮、氧或硫環雜原子，及視需要含 1、2 或 3 個另外的氮環原子。選擇的 6-員雜芳基基團係含有 1、2、3 或 4 個氮環雜原子。選擇的 5-或 6-員雜芳基基團包括噻吩基、吡咯基、咪啉基、吡啉基、呋喃基、異噻啉基、異呋啉基、呋啉基、呋二啉基、噻啉基、三啉基和四啉基或吡啖基、吡吡基、嘧啖基、嗒吡基和三吡基。

在其他實施例中，存在本發明化合物中的雜芳基基團為 9-員或 10-員單環雜芳基基團。選擇的 9-10 員雜芳基基團係含有一個氮、氧或硫環雜原子，及視需要含 1、2、3 或 4 個另外的氮環原子。

在本發明某些化合物中，雜芳基基團包括 9-員雜芳基基團，其包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、異吲哚啉基、吲啉基、吲吡基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并呋啉基、苯并噻啉基、苯并咪啉基、苯并呋二啉基、苯并噻二啉基、苯并三啉基、1,3-苯并呋硫-2-酮-基(2-側氧基-1,3-苯并呋硫基)、嘌呤基和咪啉并吡啖基。

在本發明某些化合物中，雜芳基基團包括 10-員雜芳基基團，其包括吡啉基、吡啉基、喹啉基、異喹啉基、

呋咭基、蔡啖基、喹啉基、喹啉基、4H-喹咭基、四氫喹咭基、呋咭基和喋啖基。

請了解，術語雜環、雜芳基、雜環烷基係希望涵蓋其中環氮雜原子視需要經氧化(例如，含 N-氧化物之雜環基團，例如吡啖-N-氧化物)或其中環硫雜原子視需要經氧化(例如，含碸或亞碸基之雜環基團，例如四氫噻吩基-1-氧化物(一種四氫噻吩亞碸)或四氫噻吩基 1-1,1-二氧化物(一種四氫噻吩基碸))之穩定的雜環基團。

「側氧基」代表雙鍵氧基；例如，若直接與碳原子相連則形成羰基($C=O$)。術語「鹵素」和「鹵基」代表氯、氟、溴或碘取代基。「羥基」希望係指-OH 基。

如文中所用，術語「本發明化合物」係指如上所定義、任何形式之式(I)化合物，亦即任何鹽或非鹽形式(例如，為游離酸或鹼形式，或為鹽，特別是其醫藥上可接鹽)和任何其物理形式(例如，包括非固體形式(例如液體或半固體)，及固體形式(例如非晶或晶體形式、特定的多形物形式、溶劑化物形式，包括水合物形式(例如單-、二-和半-水合物))，以及各種形式之混合物。

如文中所用，術語「視需要經取代」係指可為未經取代之基團(例如烷基、環烷基、烷氧基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團)或環或部分(例如碳環或雜環環或部分)，或可經一或多個如定義之取代基取代的基團、環或部分。就其中基團可選自許多替代性基團之情況下，

該所選擇的基團可為相同或不同。

術語「獨立地」係指當一個以上的取代基係選自許多可能的取代基時，該等取代基可為相同或不同。

此外，熟習本項技術者應了解，本發明化合物，依照進一步的取代，可以其他的互變異構物形式存在。文中所描述的所有的互變異構物形式係望係涵蓋在本發明之範圍內。應了解，任何所指稱的本發明化合物希望係涵蓋所有該指稱的化合物之互變異構物及該指稱化合物之互變異構物的任何混合物。

在一本發明式(I)化合物之實施例中，

R^1 為 H、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

R^2 為 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ，其中 R^a 為 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、4-7 員雜環烷基、芳基或雜芳基、其中：

該 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基係視需要經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：氰基、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基、9-10 員雜芳基、4-7 員雜環烷基和 (苯基) $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-，其中該 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、苯基、(苯基) $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 胺基-、5-6 員雜芳基、9-10 員雜芳基或 4-7 員雜環烷基係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)$

烷基)胺基-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)胺基-、(C₁-C₄)烷基、苯基(C₁-C₄)烷基-、羥基(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，

該(C₃-C₇)環烷基或 4-7 員雜環烷基係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列選出之基團取代：鹵素、-CF₃、羥基、胺基、((C₁-C₄)烷基)胺基-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)胺基-、(C₁-C₄)烷基、苯基(C₁-C₄)烷基-、羥基(C₁-C₄)烷基-、側氧基和(C₁-C₄)烷氧基，及

該芳基或雜芳基為係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列選出之基團取代：鹵素、-CF₃、羥基、胺基、((C₁-C₄)烷基)胺基-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)胺基-、(C₁-C₄)烷基、苯基(C₁-C₄)烷基-、羥基(C₁-C₄)烷基-和(C₁-C₄)烷氧基；

R³為H、鹵素、羥基、(C₁-C₄)烷基-、(C₂-C₄)烯基-、鹵基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₆)烷基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-、羥基(C₁-C₆)烷基-、羥基(C₂-C₆)烷氧基-、氰基(C₁-C₄)烷基-、氰基(C₂-C₆)烷氧基-、羧基-(C₁-C₆)烷氧基-、(C₁-C₄)烷氧基羰基(C₁-C₆)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷氧基-、4-6員-雜環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或4-6員-雜環烷氧基-，

其中鹵基(C₁-C₄)烷基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₆)烷基-,或鹵基(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-基團係含有2或3個鹵基原子；及

其中(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或(C₃-C₆)環烷氧基-之(C₃-C₆)環烷基部份係視需要經一個由下列選出之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基；

其中4-6員-雜環烷基(C₁-C₄)烷氧基-或4-6員-雜環烷氧基-之4-6員-雜環烷基部份係視需要經一個由下列選出之基團取代：氰基、鹵基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基；

Z為經R⁴、R⁵、R⁶和R⁷取代之苯基或芳基(C₁-C₄)烷基-, 其中：

R⁴為H、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、苯氧基、苯基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-,或胺基羰基, 其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基-之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；及

各R⁵、R⁶和R⁷係獨立地選自H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；或

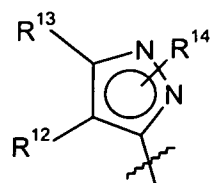
Z為經R⁸、R⁹和R¹⁰取代之苯基或吡啶基, 其中：

R⁸和R⁹係位於相鄰的原子上且與其相連結之原子共同形成一個5-員雜環基團, 其含有1、2或3個各自獨

立地由N、O和S選出之雜原子，該5-員雜環基團係經 R^{11} 取代；

其中 R^{10} 或 R^{11} 之一為H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基；及

另一個 R^{10} 或 R^{11} 為H、羥基、鹵素、 $-CF_3$ 、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；或



Z為具有下式之吡唑基：，其中：

R^{12} 為H、甲基或羥基甲基；

R^{13} 為甲基、三氟甲基或羥基甲基；

R^{14} 為H、OH或 (C_1-C_3) 烷基；或

R^{12} 和 R^{13} 係與其相連結之原子共同形成一個經 R^{15} 和 R^{16} 取代之6員環或雜環，其中該雜環係視需要含有1個氮原子；

其中 R^1 和 R^{16} 係各自獨立地選自H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-和胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視

需要經1-3個各自獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

在選擇的實施例中，式(I)化合物不包括 5-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-噻唑啉基]硫基}戊酸乙酯；4-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-噻唑啉基]硫基}丁酸乙酯；4-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-噻唑啉基]硫基}庚酸乙酯；7-(甲氧基)-*N*-[1-(苯基甲基)-1*H*-吡啶-5-基]-6-[(三氟甲基)磺醯基]-4-胺基噻唑啉；或 4-{[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-(甲氧基)-6-噻唑啉基]磺醯基}庚酸乙酯。

在本發明另外的實施例中， R^1 為 H。在另外的實施例中， R^1 為 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基；特言之， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。一般而言，在本發明化合物中， R^1 為 H。

在一實施例中， R^2 為 $-\text{SR}^a$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 。在另一實施例中， R^2 為 $-\text{SOR}^a$ 。又在一另外的實施例中， R^2 為 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 。

在一本發明化合物之實施例中， R^a 為視需要經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或苯基基團；

其中該 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基為係視需要經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、苯基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或9-10-員雜芳基，其中該 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、苯基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或9-10-員雜芳基係視需要經1-3個各自獨

立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；及

其中該 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或苯基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

適合地， R^a 為未取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，或為經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基：羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、苯基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或9-10-員雜芳基之環狀取代基，其中 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、苯基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或9-10-員雜芳基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

適合地， R^a 為視需要經取代之 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或苯基基團，其中 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、4-6-員雜環烷基、5-6-員雜芳基或苯基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

當 R^a 為雜環烷基或雜芳基基團時，請了解，該雜環烷基或雜芳基基團係藉由環碳原子與 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 或 $-SO_2R^a$ 部分之硫原子鍵結。

又在一另外的實施例中， R^a 為視需要經取代之 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或4-6-員雜環烷基基團，其中

該 (C_1-C_6) 烷基係視需要經一個由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、 (C_1-C_2) 烷氧基、 (C_1-C_2) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基-、 $-SO_2(C_1-C_2)$ 烷基，以及由下列組成之群中選出之基團： (C_3-C_6) 環烷基(視需要經 (C_1-C_4) 烷基或羥基 (C_1-C_4) 烷基取代)、4-6-員雜環烷基(視需要經 (C_1-C_4) 烷基或鹵素取代)、5-6-員雜芳基(視需要經 (C_1-C_4) 烷基或羥基 (C_1-C_4) 烷基取代)、苯基和9-10-員雜芳基，及

該 (C_3-C_6) 環烷基或4-6-員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 (C_1-C_4) 烷基和羥基 (C_1-C_4) 烷基-，

其中任何該5-6員雜環烷基基團係含有1個選自N、O和S之雜原子。特言之，在此實施例中，當 R^a 為視需要經取代之 (C_1-C_6) 烷基時，該 (C_1-C_6) 烷基係視需要經一個由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、 (C_1-C_2) 烷氧基和 (C_1-C_2) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基-。

又在一另外的實施例中， R^a 為視需要經取代之 (C_1-C_6) 烷基或5-6-員雜環烷基基團，其中：

該(C₁-C₆)烷基為係視需要經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-、胺基、(C₁-C₃ 烷基)胺基-、(C₁-C₃ 烷基)(C₁-C₂ 烷基)胺基-、5-6-員雜環烷基(視需要經(C₁-C₄)烷基取代)和C₃-C₆環烷基(視需要經(C₁-C₄)烷基或羥基(C₁-C₄)烷基取代)，及

該5-6員雜環烷基係視需要經1或2個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基和羥基(C₁-C₄)烷基-；

其中任何該5-6員雜環烷基係含有1個選自N、O和S之雜原子。

在另一實施例中，R^a為含1-9個鹵素原子之鹵基(C₁-C₄)烷基。在特定的實施例中，R^a為鹵基(C₁-C₂)烷基，特言之，含1-5個鹵素原子之鹵基(C₁-C₂)烷基，及更特言之，含3個鹵素原子之鹵基(C₁-C₂)烷基。

在另外的實施例中，R^a為(C₁-C₆)烷基，視需要經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、(C₁-C₂)烷氧基和(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-。又在另外的實施例中，R^a為係視需要經1或2個獨立地選自(C₁-C₄)烷基基團取代之5-6-員雜環烷基。

在一特定實施例中，R^a為未取代之(C₁-C₅)烷基。在一本發明化合物之另外的實施例中，R^a為未取代(C₁-C₄)烷基基團。在另外的實施例中，R^a為經羥基、(C₁-C₂)烷氧基或(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-基團取代之

(C₁-C₅)烷基基團。在另外的特定實施例中，R^a為經羥基基團取代之(C₁-C₅)烷基。又在另外的特定實施例中，R^a為四氫吡喃基團。

在一特定的實施例中，R^a為-CH₃、-CH(CH₃)₂-C(CH₃)₃。在另外的特定實施例中，R^a為-CH₂CH₂OH或-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH。又在另外的特定實施例中，R^a為四氫-2H-吡喃-4-基。

在一實施例中，R^b為(C₁-C₆)烷基或4-7員雜環烷基，其中：

該(C₁-C₆)烷基係視需要經一或二個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄烷基)胺基-、(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)胺基-、5-6員雜芳基和4-7員雜環烷基，其中該5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，

該4-7員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、胺基、(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基-、側氧基和(C₁-C₄)烷氧基，及

R^c為H或(C₁-C₄)烷基；

或R^b和R^c係與其相連結之氮原子共同形成一個5-7員雜環烷基基團，其視需要含有一個由氮和氧選出之另外的環雜原子，其中該5-7員雜環烷基係視需要經1-3個

各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代： (C_1-C_4) 烷基、羥基、 $-CO_2H$ 和 $-CO(C_1-C_4)$ 烷基。

在另外的實施例中， R^b 為 (C_1-C_6) 烷基，而該 (C_1-C_6) 烷基為係視需要經1或2個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_4) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷基)胺基-、 (C_1-C_4) 烷基) (C_1-C_4) 烷基)胺基-、 $-CO_2(C_1-C_4)$ 烷基和4-6-員雜環烷基或5-6-員雜芳基，其中該4-6-員雜環烷基或5-6-員雜芳基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-和 (C_1-C_4) 烷氧基。

在一另外的實施例中， R^b 為未取代 (C_1-C_6) 烷基，特言之， R^b 為未取代 (C_1-C_4) 烷基。在另外的實施例中， R^b 為 (C_1-C_6) 烷基，係視需要經1或2個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、 (C_1-C_2) 烷氧基、 (C_1-C_2) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基-、 (C_1-C_3) 烷基)胺基-、 (C_1-C_3) 烷基) (C_1-C_2) 烷基)胺基-、 $-CO_2(C_1-C_2)$ 烷基和視需要經 (C_1-C_4) 烷基取代之4-6-員雜環烷基或視需要經 (C_1-C_4) 烷基取代之5-6-員雜芳基。

特言之， R^b 為 (C_1-C_4) 烷基，其係經羥基、 (C_1-C_2) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基)胺基-、 (C_1-C_3) 烷基) (C_1-C_2) 烷基)胺基-、視需要經 (C_1-C_4) 烷基取代之4-6-員雜環烷基、或視需要經 (C_1-C_4) 烷基取代之5-6-員雜芳基取代。

在一實施例中， R^b 為 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在另外的

實 施 例 中 ， R^b 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一另外的實施例中， R^b 為-氧坦-3-基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、 $-\text{CH}_2$ -四氫-2*H*-哌喃-4-基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1*H*-四唑-5-基。

在本發明一實施例中， R^c 為H或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基。在某些的特定實施例中， R^c 為 $-\text{CH}_3$ 。在其他的特定實施例中， R^c 為H。

在一另外的實施例中， R^b 和 R^c 係與其相連結之氮原子共同形成一個5-7員雜環烷基基團，其視需要含有一個選自氮和氧之另外的環雜原子，該5-7員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代： $((\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、羥基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基。

又在一另外的實施例中， R^b 和 R^c 係與其相連結之氮原子共同形成一個5-6-員雜環烷基，其視需要係含有1個選自N和O之另外的雜原子，且視需要經羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、羧基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基羰基-基團取代。

又在另外的實施例中， R^b 和 R^c 係與其相連結之氮原子共同形成一個嗎福啉-4-基、4-甲基羰基-哌啶-1-基(亦即4-乙醯基-哌啶-1-基)、吡咯啉-1-基、3-羥基-吡咯啉-1-基或2-(羧基)-1-吡咯啉-1-基基團。

在本發明一實施例中， R^3 為H。

在本發明另外的實施例中， R^3 為鹵素、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基-、 $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 烯基-、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基-、羥基 $(\text{C}_2\text{-C}_3)$

烯基-、(C₁-C₄)烷氧基-、(C₂-C₃)烯基-氧基-、鹵基(C₁-C₃)
 烷氧基-、(C₅-C₆)環烷基(C₁-C₃)烷氧基-、5-6-員-雜環烷
 基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₃)烷氧基
 (C₂-C₄)烷氧基-、(C₁-C₃)烷基-硫基-(C₂-C₄)烷氧基-、
 (C₁-C₃)烷基-磺醯基-(C₂-C₄)烷氧基-、羧基-(C₁-C₄)烷氧
 基-、羧基-(C₂-C₄)烯基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₁-C₄)
 烷氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₂-C₄)烯基-氧基-、胺基羰
 基(C₁-C₄)烷氧基-、胺基羰基(C₂-C₄)烯基-氧基-或羥基
 (C₂-C₄)烷氧基-。

在本發明另外的實施例中，R³為鹵素、羥基、(C₁-C₃)
 烷基-、(C₂-C₃)烯基-、鹵基(C₁-C₂)烷基-、羥基(C₂-C₃)
 烯基-、(C₁-C₄)烷氧基-、(C₂-C₃)烯基-氧基-、鹵基(C₁-C₃)
 烷氧基-、(C₅-C₆)環烷基(C₁-C₃)烷氧基-、5-6-員-雜環烷
 基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₃)烷氧基
 (C₂-C₃)烷氧基-、(C₁-C₃)烷基-硫基-(C₂-C₃)烷氧基-、
 (C₁-C₃)烷基-磺醯基-(C₂-C₃)烷氧基-、羧基-(C₁-C₄)烷氧
 基-、羧基-(C₂-C₄)烯基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₁-C₄)
 烷氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₂-C₄)烯基-氧基-、胺基羰
 基(C₁-C₃)烷氧基-、胺基羰基(C₂-C₃)烯基-氧基-或羥基
 (C₂-C₄)烷氧基-。

又在另外的實施例中，R³為H，或R₃為鹵素、羥基、
 (C₁-C₄)烷基-、(C₂-C₄)烯基-、鹵基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)
 烷氧基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷
 氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₆)

烷基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-、羧基-(C₁-C₆)烷氧基-、(C₁-C₄)烷氧基羰基(C₁-C₆)烷氧基-、羧基(C₁-C₆)烷基-或羧基(C₂-C₆)烷氧基-。

在一另外的實施例中，R³為H、鹵素、羧基、(C₁-C₃)烷基-、(C₂-C₃)烯基-、鹵基(C₁-C₂)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基-、鹵基(C₁-C₃)烷氧基-、(C₅-C₆)環烷基(C₁-C₃)烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₂-C₄)烷氧基-、羧基-(C₁-C₄)烷氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₁-C₄)烷氧基-或羧基(C₂-C₄)烷氧基-。

在一特定實施例中，R³為氯、
 -CH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH=CHCH₂OH、
 -OCH=CH₂、-OCH=CH-CO₂H、
 -OCH=CH-CO₂CH₃、-OCH=CH-CONH₂、-OH、-OCH₃、
 -OCF₂H、
 -OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂CH₃
 、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CH₂Br、-OCH₂CH₂SCH₃、-OC
 H₂CH₂SO₂CH₃、-OCH₂CH₂SO₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂O
 H、-OCH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-OC(CH₃)₂C
 H₂OH、-OCH(CH₃)CH₂OH、-OCH(CH₃)CO₂CH₃、-OC
 H₂CH(CH₃)OH、-OC(CH₃)₂CO₂CH₂CH₃、-OCH₂CO₂H
 、-OCH₂CONH₂、-OCH₂-環己基或-O-四氫-2H-嘧啶-4-
 基。

在一更特定的實施例中， R^3 為H、
 氯、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、
 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、環己基甲基氧基-或四氫-2H-哌
 喃-4-基氧基-。

在另外的實施例中，Z為經 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{10} 取代之
 苯基，其中：

R^4 為H、鹵素、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷
 基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、羥基或羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-；及

各 R^5 、 R^6 和 R^7 為係獨立地由下列組成之群中選出：
 H、羥基、鹵素、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

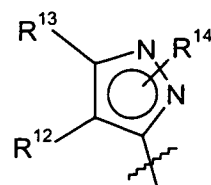
特言之，Z為苯基，其係經1、2或3個(更特言之，
 1或2個)各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取
 代：羥基、鹵素、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$
 烷氧基。在特定的實施例中，Z為2-甲基-5-羥基-苯基、
 2-氟-4-氯-苯基、3-甲氧基-4-氯-苯基或3-羥基-4-氯-苯
 基。在選擇的實施例中，Z為2-甲基-5-羥基-苯基。

在一本發明式(I)化合物之另外的實施例中，Z為經
 R^8 、 R^9 和 R^{10} 取代之苯基或吡啶基，其中：

R^8 和 R^9 係位於相鄰的原子(碳原子)上且與其相連結之原子共同形成一個5-員環，其含有1、2或3個各自獨立地由N、O和S選出之雜原子，該5-員環係經 R^{11} 取代；

其中 R^{10} 或 R^{11} 之一為H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基；及

另一個 R^{10} 或 R^{11} 為H、羥基、鹵素、 $-CF_3$ 、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；



或Z為具有下式之吡唑基：

，其中：

R^{12} 為H、甲基或羥基甲基；

R^{13} 為甲基、三氟甲基或羥基甲基；

R^{14} 為H、OH或 (C_1-C_3) 烷基；

或 R^{12} 和 R^{13} 係與其相連結之原子共同形成一個經 R^{15} 和 R^{16} 取代之6-員環，其中該6-員環係視需要含有1個氮原子；

其中 R^{15} 和 R^{16} 係各自獨立地由下列組成之群中選出：H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-和胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4)

烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

熟習本項技術者應了解，由 R^8 和 R^9 以及與其相連結之原子所形成的5-員環可為非芳香性(部分不飽和)或芳香性(完全不飽和)。熟習本項技術者進一步應了解，由 R^{12} 和 R^{13} 以及與其相連結之原子所形成的6-員環可為非芳香性(部分不飽和)或芳香性(完全不飽和)。

在本發明化合物之另外的實施例中，Z不為苯基或芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-，其中在苯基基團或芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-基團之芳基部份係經 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 取代，其中 R^4 為H、鹵素、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、苯氧基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、羥基、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；且各 R^5 、 R^6 和 R^7 係獨立地由下列組成之群中選出：H、羥基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。

又在另外的實施例中，Z為經 R^8 、 R^9 和 R^{10} 取代之苯基，其中 R^8 和 R^9 係位於相鄰的原子上且與其相連結之原子共同形成一個5-員雜，其含有1、2或3個各自獨立地由N、O和S選出之雜原子，該5-員環係經 R^{11} 取代；其中 R^{10} 和 R^{11} 各自為H，或 R^{10} 或 R^{11} 之一為H、鹵素、氰基、

(C₁-C₄)烷基、-CF₃、(C₁-C₄)烷氧基、苯氧基、苯基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，而另一個R¹⁰或R¹¹為H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基。在此實施例中，Z為9-員雙環雜芳基基團，其係經由9-員雙環雜芳基基團的6-員苯基部份之可取代的碳環原子，與式(I)之胺基(NR¹)部分相鍵結。

特言之，Z為苯并噻唑基，其係視需要經1-3個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基。因此，在一實施例中，Z為未取代之苯并噻唑基。在另外的實施例中，Z為苯并噻唑基，係經1-3個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基。更特言之，Z為苯并[d]噻唑-5-基，視需要經氯、氟、-CF₃、甲基或甲氧基取代。在一特定的實施例中，Z為苯并[d]噻唑-5-基。

又在另外的實施例中，Z為經R⁸、R⁹和R¹⁰取代之吡啶基，其中R⁸和R⁹係位於相鄰的原子(碳原子)上且與其相連結之原子共同形成一個5-員雜，其含有1、2或3個各自獨立地由N、O和S選出之雜原子，該5-員環係經R¹¹取代；其中R¹⁰或R¹¹之一為H、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、苯氧基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、羥基、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基為之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基，而另一個 R^{10} 或 R^{11} 為H、羥基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基。在此實施例中，Z為9-員雙環雜芳基基團，其係經由9-員雙環雜芳基基團的6-員吡啶基部份之可取代的碳環原子，與式(I)之胺基 (NR^1) 部分相鍵結。

在一實施例中，Z為吡啶基而 R^{12} 為H或羥基甲基， R^{13} 為甲基或三氟甲基，及 R^{14} 為H或甲基；或 R^{12} 為H或甲基， R^{13} 為羥基甲基，及 R^{14} 為H或甲基。在另外的實施例中，Z為吡啶基， R^{12} 為H或甲基， R^{13} 為甲基或三氟甲基，及 R^{14} 為OH。又在另外的實施例中，Z為吡啶基， R^{12} 為H或甲基， R^{13} 為甲基或三氟甲基，及 R^{14} 為H或甲基。又在另外的實施例中，Z為吡啶基， R^{12} 和 R^{13} 二者為甲基，及 R^{14} 為H。在特定的實施例中，Z為5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基、1,3,4-三甲基-1H-吡啶-5-基或4,5-二甲基-1H-吡啶-3-基。

又在一另外的實施例中，Z為經 R^{12} 和 R^{13} 取代之吡啶基，其中：

R^{12} 和 R^{13} 係位於相鄰的碳原子上且係與其相連結之原子共同形成一個經 R^{15} 和 R^{16} 取代之6員碳環或雜環；

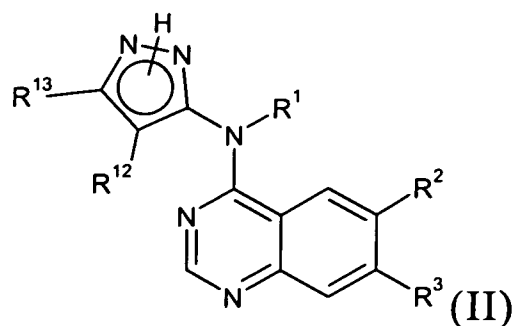
其中 R^{15} 為H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-、或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 (C_1-C_4) 烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基；及

R^{16} 為H、羥基、鹵素、 $-CF_3$ 、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中Z為9-員雙環雜芳基基團，其視需要於任一環上經鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基取代，其中該-員雙環雜芳基基團為視需要經取代之吲唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基，其係經由吲唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基基團的5-員吡唑基環部分之可取代的碳環原子，與胺基(NR^1)部分相鍵結，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

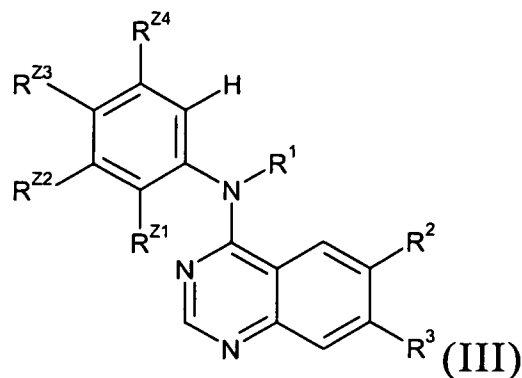
在一另外的實施例中，Z為視需要經取代之吲唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基，其中該吲唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基為視需要經羥基、氯、氟、 $-CF_3$ 、氰基、羥基甲基-、甲基、甲氧基或胺基羰基取代。在特定的實施例中，Z為5-氟-1*H*-吲唑-3-基、1*H*-吲唑-6-基或3-甲基-1*H*-吲唑-6-基。在選擇的實施例中，Z為5-氟-1*H*-吲唑-3-基。

在另外的實施例中，本發明係關於式(II)化合物：



或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{12} 和 R^{13} 係如文中所定義。

在另外的實施例中，本發明係關於抑制RIP2激酶之方法，其包括將激酶與式(III)化合物接觸：



或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 係如文中所定義，且

R^{21} 為 H、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；特言之， R^{21} 為 H 或甲基；

R^{22} 為 H、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；

R^{23} 為 H、鹵素、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、苯氧基、苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、羥基、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-之苯基部份係視需要經 1-3 個各自獨

立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；及

R^{24} 為羥基、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 為H或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

R^2 為 $-\text{SR}^a$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ，而 R^a 為視需要經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基或4-6-員雜環烷基基團，其中

該 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基為係視需要經一個由下列組成之群中選出之基團取代：羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 烷氧基-、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基，及由下列選出之基團： $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基(視需要經 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基取代)、4-6-員雜環烷基(視需要經 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或鹵素取代)、5-6-員雜芳基(視需要經 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基取代)、苯基和9-10-員雜芳基，及

該 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基或4-6-員雜環烷基係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之基團取代：鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-，

其中任何該5-6員雜環烷基係含有1個選自N、O和S之雜原子；

R^3 為H、鹵素、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烯基-、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烷

氧基-、羧基-(C₁-C₆)烷氧基-、(C₁-C₄)烷氧基羰基(C₁-C₆)
 烷氧基-、羥基(C₁-C₆)烷基-或羥基(C₂-C₆)烷氧基-；

Z為苯基，其係經1、2或3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、鹵素、羥基(C₁-C₄)
 烷基、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基。

或Z為經R⁸、R⁹和R¹⁰取代之苯基，其中：

R⁸和R⁹係位於相鄰的原子上且與其相連結之原子共同形成一個5-員雜，其含有1、2或3個各自獨立地由N、O和S選出之雜原子，該5-員環係經R¹¹取代；

其中R¹⁰和R¹¹各自為H，或R¹⁰或R¹¹之一為H、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、-CF₃、(C₁-C₄)烷氧基、苯氧基、
 苯基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-，或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，而另一個R¹⁰或R¹¹為H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)
 烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，

或Z為吡唑基，其中R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三
 氟甲基，及R¹⁴為H或甲基，

或Z為經R¹²和R¹³取代之吡唑基，其中：

R¹²和R¹³係位於相鄰的碳原子上且係與其相連結之
 原子共同形成一個經R¹⁵和R¹⁶取代之6員-碳環或雜環；

其中R¹⁵為H、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、-CF₃、(C₁-C₄)
 烷氧基、苯氧基、苯基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)

烷基-或胺基羰基，其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基之苯基部份係視需要經1-3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；及

R¹⁶為H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。特言之，在此實施例中，R²為-SO₂R^a及/或R³為鹵素、羥基、(C₁-C₄)烷基-、(C₂-C₄)烯基-、鹵基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基-、鹵基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₆)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₆)烷氧基-、羧基-(C₁-C₆)烷氧基-、(C₁-C₄)烷氧基羰基(C₁-C₆)烷氧基-、羥基(C₁-C₆)烷基-或羥基(C₂-C₆)烷氧基-，及/或Z不為經1、2或3個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代的苯基：羥基、鹵素、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹為H；

R²為-SR^a、-SOR^a或-SO₂R^a，其中R^a為(C₁-C₆)烷基基團，視需要經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、(C₁-C₂)烷氧基和(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-，

或 R^a 為5-6-員雜環烷基基團，視需要經1或2個獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基基團取代；

R^3 為鹵素、羥基、 (C_1-C_3) 烷基-、 (C_2-C_3) 烯基-、鹵基 (C_1-C_2) 烷基-、羥基 (C_2-C_3) 烯基-、 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_2-C_3) 烯基-氧基-、鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基-、 (C_5-C_6) 環烷基 (C_1-C_3) 烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基-、 (C_1-C_3) 烷基-硫基- (C_2-C_3) 烷氧基-、 (C_1-C_3) 烷基-磺醯基- (C_2-C_3) 烷氧基-、羧基- (C_1-C_4) 烷氧基-、羧基- (C_2-C_4) 烯基-氧基-、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_1-C_3) 烷氧基羰基 (C_2-C_4) 烯基-氧基-、胺基羰基 (C_1-C_3) 烷氧基-、胺基羰基 (C_2-C_3) 烯基-氧基-或羥基 (C_2-C_4) 烷氧基-；

Z為苯基，係經1或2個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、鹵素、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基，

或Z為苯并噻唑基，係視需要經1-3個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基，

或Z為吡唑基，其中 R^{12} 為H或甲基， R^{13} 為甲基或三氟甲基，及 R^{14} 為H或甲基，

或Z為9-員雙環雜芳基基團，係視需要於任一環上經鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基取代，其中9-員雙環雜芳基基團為視需要經取代之吡唑基或吡

唑并[3,4-*b*]吡啶基，其係經由吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基基團的5-員吡唑基環部分之可取代的碳環原子，與胺基(NR¹)部分相鍵結，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹為H；

R²為-SR^a、-SOR^a或-SO₂R^a，其中R^a為(C₁-C₆)烷基基團，視需要經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、(C₁-C₂)烷氧基和(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-；

R³為鹵素、羥基、(C₁-C₃)烷基-、(C₂-C₃)烯基-、鹵基(C₁-C₂)烷基-、羥基(C₂-C₃)烯基-、(C₁-C₄)烷氧基-、(C₂-C₃)烯基-氧基-、鹵基(C₁-C₃)烷氧基-、(C₅-C₆)環烷基(C₁-C₃)烷氧基-、5-6-員-雜環烷基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₃)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基-、(C₁-C₃)烷基-硫基-(C₂-C₃)烷氧基-、(C₁-C₃)烷基-磺醯基-(C₂-C₃)烷氧基-、羧基-(C₁-C₄)烷氧基-、羧基-(C₂-C₄)烯基-氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₁-C₄)烷氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基(C₂-C₄)烯基-氧基-、胺基羰基(C₁-C₃)烷氧基-、胺基羰基(C₂-C₃)烯基-氧基-或羥基(C₂-C₄)烷氧基-；

Z為苯并噻唑基，係視需要經1-3個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，

或Z為吡唑基，其中 R^{12} 為H或甲基， R^{13} 為甲基或三氟甲基，及 R^{14} 為H或甲基，

或Z為9-員雙環雜芳基基團，係視需要於任一環上經鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基羰基取代，其中9-員雙環雜芳基基團為視需要經取代之吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基，其係經由吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基基團的5-員吡唑基環部分之可取代的碳環原子，與胺基 (NR^1) 部分相鍵結；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R^1 為H或 $-CH_2CH_3$ ；特言之， R^1 為H；

R^2 為 $-SR^a$ 或 $-SO_2R^a$ ，其中：

R^a 為 (C_1-C_6) 烷基基團，視需要經一個由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、 (C_1-C_2) 烷氧基和 (C_1-C_2) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基-

或 R^a 為5-6-員雜環烷基基團，係視需要經1或2個獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基基團取代；

R^3 為H、鹵素、羥基、 (C_1-C_3) 烷基-、 (C_2-C_3) 烯基-、鹵基 (C_1-C_2) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷氧基-、鹵基 (C_1-C_3) 烷氧基-、 (C_5-C_6) 環烷基 (C_1-C_3) 烷氧基-、5-6-員雜環烷基-氧基-、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_2-C_4)

烷氧基-、羧基-(C₁-C₄)烷氧基-、(C₁-C₃)烷氧基羰基
(C₁-C₄)烷氧基-或羥基(C₂-C₄)烷氧基-；

Z為苯基，係視需要經1或2個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：羥基、鹵素、羥基(C₁-C₄)
烷基、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基，

或Z為苯并噻唑基，係視需要經1-3個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵
基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，

或Z為吡唑基，其中R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三
氟甲基，及R¹⁴為H或甲基、

或Z為9-員雙環雜芳基基團，係視需要於任一環上
經鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)
烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-或胺基羰基取代，其
中9-員雙環雜芳基基團為視需要經取代之吡唑基或吡
唑并[3,4-*b*]吡啶基，其係經由吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡
啶基基團的5-員吡唑基環部分之可取代的碳環原子，與
胺基(NR¹)部分相鍵結，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其
中：

R¹為H；

R²為-SO₂R^a，其中R^a為未取代(C₁-C₅)烷基基團或R^a
為經羥基、(C₁-C₂)烷氧基或(C₁-C₂)烷氧基(C₂-C₃)烷氧
基-基團取代之(C₁-C₅)烷基基團；

Z為苯并噻唑基，視需要經鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基取代，

或Z為吡唑基，其中R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三氟甲基，及R¹⁴為H或甲基、

或Z為9-員雙環雜芳基，係視需要於任一環上經鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羥基、羥基(C₁-C₄)烷基-或胺基羰基基團取代，其中9-員雙環雜芳基為視需要經取代之吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基，其係經由吡唑基或吡唑并[3,4-*b*]吡啶基基團的5-員吡唑基環部分之可取代的碳環原子，與胺基(NR¹)部分相鍵結；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

特言之，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹為H或-CH₂CH₃；特言之，R¹為H；

R²為-SR^a或-SO₂R^a，而R^a為-CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CH₂CH₂OH、C(CH₃)₂CH₂CH₂OH或四氫-2*H*-哌喃-4-基；

R³為H、氯、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、-OH、-OCH₃、-OCF₂H、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-OC(CH₃)₂CH₂OH、-OCH(CH₃)CH₂OH、-OC(CH₃)₂CO₂CH₂CH₃、環己基甲基氧基-或四氫-2*H*-哌喃-4-基氧基-；及

Z為2-甲基-4-羥基-苯基、苯并[d]噻唑-5-基或5-氟-1*H*-吡啶-3-基，或Z為吡啶基，其中R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三氟甲基，及R¹⁴為H或甲基，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

在另外的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹為H；

R²為-SO₂R^a，而R^a為-CH₃、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃；

R³為H、氟、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、-OH、-OCH₃、-OCF₂H、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-OC(CH₃)₂CH₂OH、-OCH(CH₃)CH₂OH、-OC(CH₃)₂CO₂CH₂CH₃、環己基甲基氧基-或四氫-2*H*-吡喃-4-基氧基-；及

Z為苯并[d]噻唑-5-基或5-氟-1*H*-吡啶-3-基、

或Z為吡啶基，其中R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三氟甲基，及R¹⁴為H或甲基；

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

更特言之，本發明係關於式(I)化合物，其中：

R¹為H；

R²為-SR^a或-SO₂R^a，而R^a為-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH或四氫-2*H*-吡喃-4-基；

R^3 為 氯、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$
 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$
 OH 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2$ -環己基或-O-四氫-2*H*-呋喃-4-基；
 及

Z 為 2-甲基-5-羥基-苯基、2-氟-4-氯-苯基、3-甲氧
 基-4-氯-苯基、3-羥基-4-氯-苯基、苯并[*d*]噻唑-5-基、
 5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基、1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-
 基、4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基、5-氟-1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡
 唑-6-基或 3-甲基-1*H*-吡唑-6-基，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

本發明進一步係關於式(I)化合物，其中：

R^1 為 H；

R^2 為 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ，及

R^a 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，或

R^a 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

R^3 為 氯、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2$ -環己基或-O-四氫-2*H*-呋喃-4-基；及

Z 為 苯并[*d*]噻唑-5-基、5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基、
 1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基、4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基、
 5-氟-1*H*-吡唑-3-基、1*H*-吡唑-6-基或 3-甲基-1*H*-吡唑-6-基，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

本發明代表性的化合物包括實例 1-80 之化合物，特別是：

4-甲基-3-{{6-(甲硫基)-4-噻唑啉基}胺基}酚，

4-甲基-3-{{6-(甲基磺基)-4-噻唑啉基}胺基}酚，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-胺基噻唑啉，

N-1,3- 苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

6-(第三丁基磺醯基)-*N*-(5-氟-1*H*-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺，

N-1,3- 苯并噻唑-5-基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

2-{[4-(1,3- 苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}乙醇，

N-1,3- 苯并噻唑-5-基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基磺醯基)-4-胺基喹唑啉，

3-{[4-(1,3- 苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}-3-甲基-1-丁醇，

2-((4-((4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺醯基)乙醇，

N-(5-氟-1*H*-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

N-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，

6-(第三丁基磺醯基)-*N*-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-*N*-(1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基)喹唑啉-4-胺，

N-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(異丙基磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)-*N*-乙基苯并[d]噻唑-5-胺，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(甲氧基甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(環hexyl甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-((四氫-2*H*-嘓喃-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(2-氯乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

(*R*)-1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(2-(甲硫基)乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(7-(2-溴乙氧基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基硫基)喹唑啉-7-醇，

N-(6-(第三丁基硫基)-7-异丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-异丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-1-醇，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺酰基]-7-乙烯基-4-胺基喹唑啉，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺酰基]-7-乙基-4-胺基喹唑啉，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-氯喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-7-氯-*N*-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺，

6-[(1,1-二甲基乙基)磺酰基]-*N*-(5-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-基)-7-(甲氧基)-4-胺基喹唑啉，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(4-氯-3-甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺，

5-((6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-氯酚，

6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基-*N*-(3-甲基-1*H*-吡唑-6-基)喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(1*H*-吡唑-6-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺，

(*E*)-3-(4-(苯并[*d*]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)丙-2-烯-1-醇，

2-((4-(苯并[*d*]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺酰基)乙醇，

(*R*)-2-((4-(苯并[*d*]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

(S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

(R)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

(S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

6-(第三丁基磺酰基)-4-((4-氯-2-氟苯基)氨基)噻唑啉-7-醇，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)乙酰胺，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)乙酸，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(2-(异丙基磺酰基)乙氧基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)噻唑啉-7-基)氧基)丙烯酸甲酯，

(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)丙烯醯胺，

(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)丙烯酸，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(乙烯基氧基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N,N-二甲基噻唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-N-異丙基-7-甲氧基噻唑啉-6-磺醯胺，

N-(7-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基磺醯基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(7-甲氧基-6-(嗎福啉基磺醯基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-N-(2-羥基乙基)-7-甲氧基噻唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-甲氧基噻唑啉-6-磺醯胺，

1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基噻唑啉-6-基)磺醯基)吡咯啉-3-醇，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-N-(2-羥基丙基)-7-甲氧基噻唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)喹唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N-(氧呔-3-基)喹唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-7-甲氧基喹唑啉-6-磺醯胺，

1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺醯基)吡咯啉-2-羧酸，

1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺醯基)哌啶-1-基)乙酮，

N-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-磺醯胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)喹唑啉-6-磺醯胺，

或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

特言之，本發明係關於 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽

本發明係關於 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹唑啉，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

本發明係關於 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

特言之，本發明係關於 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙醇，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽。

因此，本發明化合物包括式(I)化合物，或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

因此，本發明化合物包括式(I)化合物，特別是文中所述之特定化合物，或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。在一實施例中，本發明係關於抑制 RIP2 激酶之方法，其包括將細胞與本發明化合物接觸。在另外的實施例中，本發明係關於治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症之方法，其包括將一治療上有效量之本發明化合物投予有此需要的人類。本發明進一步係關於本發明化合物或包括本發明化合物之醫藥組成物於抑制 RIP2 激酶及/或治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症之用途。

式(I)化合物可含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌中心)並因此可以個別的鏡像異構物、非對映異構物或其他立體異構物形式，或以其混合物存在。對掌中心，例如對掌性碳，或特別是對掌性-SO-部分，亦可存在本發明化合物中。當存在本發明化合物或任何文中所說明化學結構中之對掌中心的立體化學未指明時，該化合物、化合物名稱或結構係希望涵蓋所有的個別立體異構物和其所有的混合物。因此，含有一或多個對掌中心之式(I)化合物可以外消旋混合物、富含鏡像異構上混合物，或鏡像異構上純的個別立體異構物存在。例如，化

學名稱 *N*-(6-(第三丁基亞磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基) 苯并[d]噻唑-5-胺係涵蓋各 (*R*)-*N*-(6-(第三丁基亞磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基) 苯并[d]噻唑-5-胺和 (*S*)-*N*-(6-(第三丁基亞磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基) 苯并[d]噻唑-5-胺。

含有一或多個不對稱中心之式(I)化合物的個別立體異構物可用熟習本項技術者已知的方法解析。例如，此解析可(1)藉由形成非對映立體異構物鹽類、複合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構物專一性試劑之選擇性反應，例如藉由酵素性氧化或還原；或(3)藉由氣-液相或液相層析於對掌性的環境中，例如於對掌性載體，如帶有結合對掌性配體之矽氧或在對掌性溶劑之存在下來進行。熟習技術者應了解，當所欲的立體化合物藉由其中一種上述的分離製程轉變為另一種化學實體時，需要一另外的步驟來釋出所欲的形式。另外，特定的立體異構物可藉由不對稱合成使用光學活性試劑、物質、催化劑或溶劑，或藉由不對稱轉化將一鏡像異構物轉變為另一鏡像異構物來合成。

請了解，本發明化合物之固體形式可以晶體形式、非晶體形式或其混合物存在。此晶體形式亦可具有多形性(亦即發生不同晶體形式之能力)。這些不同的晶體形式典型地係稱為「多形物」。多形物具有相同的化學組成但晶體固態之堆積、幾何排列和其他描述性質不同。多形物因此可具有不同的物理性質，例如形狀、密度、

硬度、可變形性、安定性和溶解性質。多形物典型地具有不同的熔點、IR 光譜和 X 光粉末繞射模式，可用於區別。本項技術之一般技術者應了解，例如藉由改變或調整用於結晶/再結晶化合物之條件，可製造不同的多形物。

因為其可能的醫藥用途，式(I)化合物之鹽類較佳地為醫藥上可接受鹽類。適合的醫藥上可接受鹽類包括該等 Berge、Bighley 和 Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19 所述之鹽類。涵蓋在術語「醫藥上可接受鹽類」中之鹽類係指本發明化合物之無毒的鹽類。

當本發明化合物為鹼時(含有一鹼性基)，所欲的鹽形式可藉由任何本項技術中已知的適合方法來製備，包括將游離鹼以無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，或以有機酸例如乙酸、三氟乙酸、馬來酸、琥珀酸、扁桃酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、甘醇酸、柳酸及其類似物，或以呋喃糖苷酸例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸，或以 α -羥酸例如檸檬酸或酒石酸，或以胺基酸例如天門冬胺酸或麩胺酸，或以芳香酸例如苯甲酸或肉桂酸，或以磺酸例如對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或其類似物處理加以製備。

適合的酸加成鹽係由形成無毒鹽類之酸所形成，且實例包括乙酸鹽、對胺基苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、雙亞甲基柳酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、依地酸鈣、

樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、克拉維酸鹽、檸檬酸鹽、環己基
 胺磺酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、依托酸
 鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙二磺酸鹽
 (ethanedisulfonate)、乙磺酸鹽(ethanesulfonate)、甲酸
 鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、
 甘醇酸鹽、羥乙醯胺基苯肼酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈
 胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、二鹽酸鹽、羥延
 胡索酸鹽、磷酸氫鹽、氫碘酸鹽、羥馬來酸鹽、羥琥珀
 酸鹽、羥萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、衣康酸鹽、乳酸鹽、
 乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、
 甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、馬來酸鉀、黏酸鹽、萘磺酸鹽、
 硝酸鹽、N-甲基葡糖胺、草酸鹽、草乙酸鹽、帕莫酸鹽
 (恩波酸鹽)、棕櫚油酸鹽(palmate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、
 磷酸鹽/磷酸氫鹽、丙酮酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸
 鹽、糖酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸
 鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺
 酸鹽、三乙基碘、三氟乙酸鹽和戊酸鹽。

其他示例的酸加成鹽類包括焦硫酸鹽、亞硫酸鹽、
 亞硫酸氫鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、異丁酸鹽、
 己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、辛二
 酸鹽、癸二酸、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、氯
 苯甲酸鹽、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸
 鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙
 酸鹽、苯丁酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、扁桃酸鹽和

磺酸鹽，例如二甲苯磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽和萘-2-磺酸鹽。

若本發明鹼性化合物係以鹽分離出，則化合物之對應的游離鹼可藉由任何本項技術已知的適合方法來製備，包括將鹽以無機或有機鹼處理，適合地具有比化合物的游離鹼形式更高的 pK_a 之無機或有機鹼。

當本發明化合物為酸(含有酸性基)時，所欲的鹽可藉由任何本項技術已知的適合方法來製備，包括將游離酸以無機或有機鹼，例如胺(初級、二級或三級)、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或其類似物處理。適合的鹽類之說明性實例包括衍生自胺基酸例如甘胺酸和精胺酸、氨、初級、二級和三級胺及環胺類例如 N-甲基-D-葡萄糖胺、二乙胺、異丙基胺、三甲胺、乙二胺、二環己胺、乙醇胺、哌啶、嗎福啉和哌啶之有機鹽類，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁和鋰之無機鹽類。

特定的本發明化合物可與一或多當量的酸(若化合物含有鹼性基)或鹼(若化合物含有酸性基)形成鹽類。本發明之範圍包括所有可能的化學計量和非化學計量的鹽形式。

具有鹼性和酸性基之本發明化合物可為兩性離子之形式、鹼性基之酸加成鹽或酸性基之鹼鹽。

本發明亦提供本發明化合物之醫藥上可接受鹽，轉變為另一本發明化合物之醫藥上可接受鹽。

對於晶體型式之式(I)化合物的溶劑化物，包括式(I)化合物鹽類之溶劑化物，熟習技術者應了解可形成其中溶劑分子係於結晶期間併入晶格中之醫藥上可接受溶劑化物。溶劑化物可包括非水性溶劑例如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和EtOAc，或其可包括水作為併入晶格中之溶劑。其中水為溶劑併入晶格中之溶劑化物典型地係指「水合物」。水合物包括化學計量的水合物以及含有各種水量之組成物。本發明包括所有此等溶劑化物，特別是水合物。請了解，術語「其鹽，特別是醫藥上可接受鹽，或其水合物」係涵蓋式(I)化合物之鹽、式(I)化合物之醫藥上可接受鹽、式(I)化合物之水合物、式(I)化合物之鹽的水合物和式(I)化合物之醫藥上可接受鹽的水合物。

因為式(I)化合物希望係用於醫藥組成物，所以應容易理解，其各自較佳地係以實質上純的形式來提供，例如至少 60%純度，更適合地至少 75%純度和較佳地至少 85%，特別是至少 98%純度(%係以重量為基礎)。不純的化合物之製備物可用於製備醫藥組成物中所用之更純的形式。

通用合成法

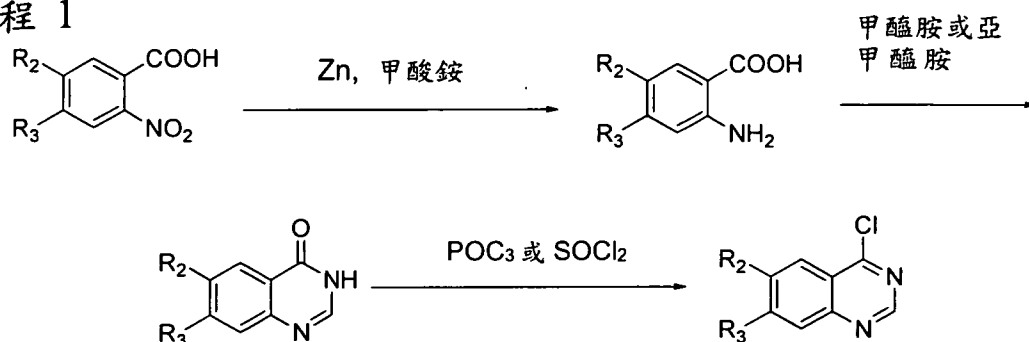
式(I)化合物可藉由使用下列流程所示的合成製程或藉由熟習技術的有機化學家之知識為基礎之圖解來製得。這些流程中所提供的合成，運用適當的前驅物，其若需要係經適當保護以達到與文中所概述之反應相

容，可應用於製造具有各種不同取代基之本發明化合物。若需要，隨後去保護，得到一般性質已揭示的化合物。當流程僅以式(I)化合物顯示的同時，其為可用作製造本發明化合物之方法的說明。

中間物(用於製備本發明化合物之化合物)亦可以鹽類存在。因此，就中間物而言，「式(數字)化合物」一詞係指具有該結構式之化合物或其醫藥上可接受鹽。

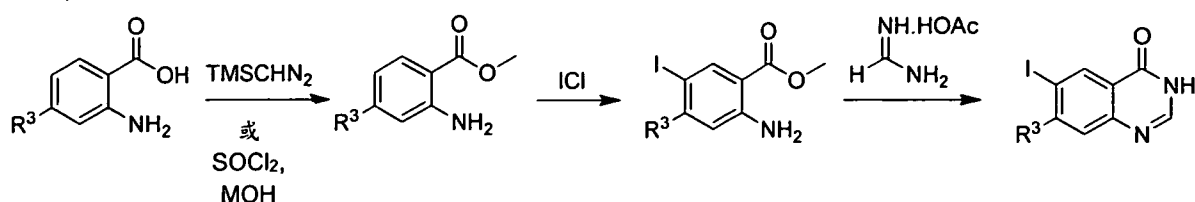
4-氯喹唑啉中間物可從適當功能化之硝基苯經由將硝基基團還原成苯胺，接著以甲醯胺或亞甲醯胺(formimamide)縮合並環化成 4-喹唑啉酮。轉化為氯喹唑啉可以 POCl_3 或 SOCl_2 於升高的溫度下進行。

流程 1



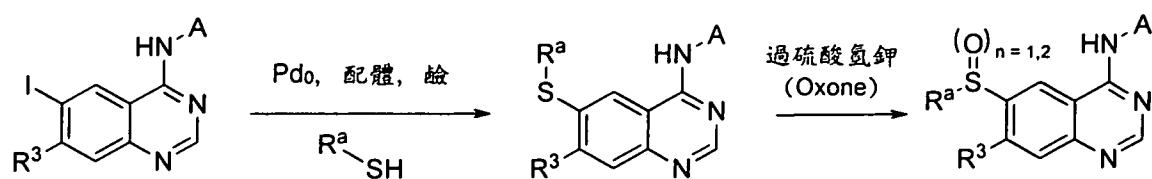
另外起始苯胺可經由苯甲酸藉由保護酸成為酯，接著鹵素化來合成。與亞甲醯胺反應然後得到喹唑啉酮，然後可如流程 1 將其轉變為 4-氯喹唑啉。

流程 2



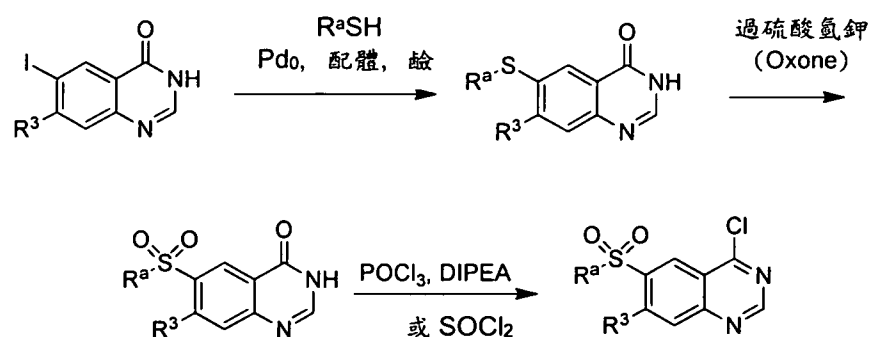
碘喹啉與硫醇之鈀催化偶合可得到 6-烷基硫喹啉，其可為最終產物，或進一步以過硫酸氫鉀(Oxone)氧化得到對應的磺最終產物。藉由此路徑經由小心監控反硬亦可得到亞磺。另外，R³ 上之任何硫化物以此方式可氧化成磺。

流程 3



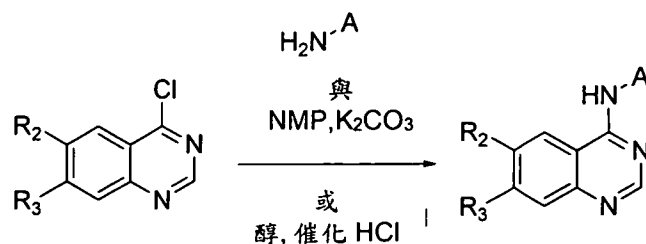
C6 之取代作用亦可在置入「A」基團前置入。與 6-碘喹啉酮之鈀催化偶合可得到一硫化物，其隨後可氧化成磺。POCl₃ 或 SOCl₂ 氯化可得到 4-氯喹啉。

流程 4



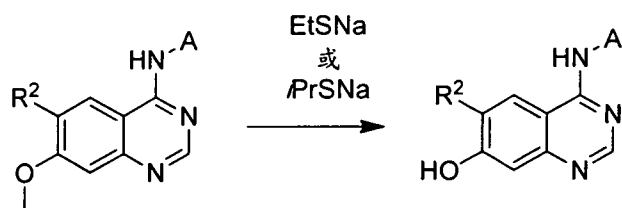
苯胺/胺可於鹼性或酸性條件下與 4-氯-喹啉反應，得到 4-胺基喹啉，其可為最終化合物或用作進一步合成之中間物。

流程 5



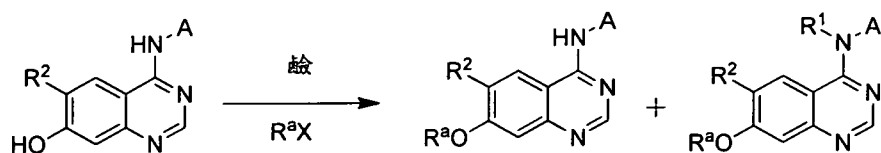
7-羥基喹唑啉可藉由 7-甲氧基喹唑啉與烷基硫醇鈉之去烷化作用來合成。

流程 6



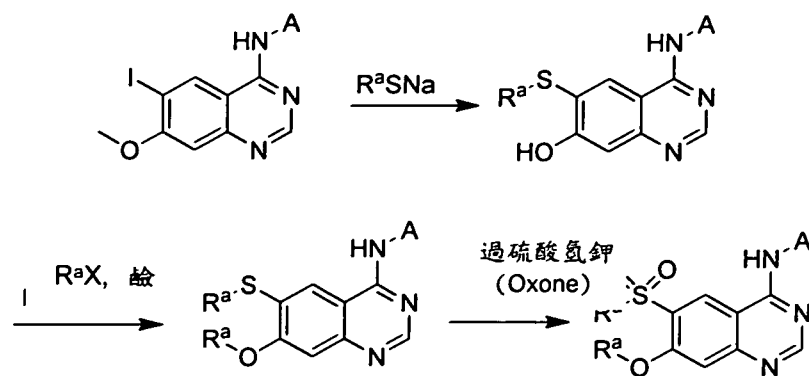
C7 之另外的烷氧基取代作用可藉由 7-羥基喹唑啉之烷化作用來置入。在某些案例中，可觀察到二級胺之烷化。當使用 Boc-保護的鹵基烷基胺時，需要經 HCl 處理之後續步驟以移除 Boc 保護基團。

流程 7



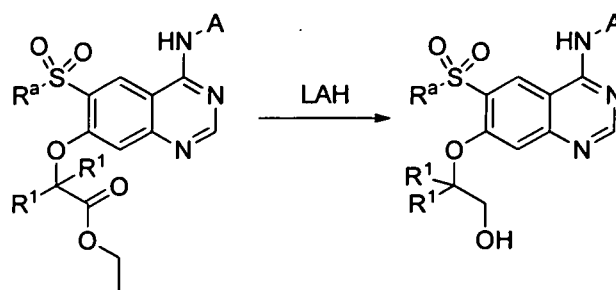
在選擇的案例中，在以適合的烷基硫醇鈉將 C7 甲氧基喹唑啉去烷化的同時，可在 C6 置入硫化物。將生成的 C7 羥基烷化並氧化成砜後，可得到最終產物。

流程 8



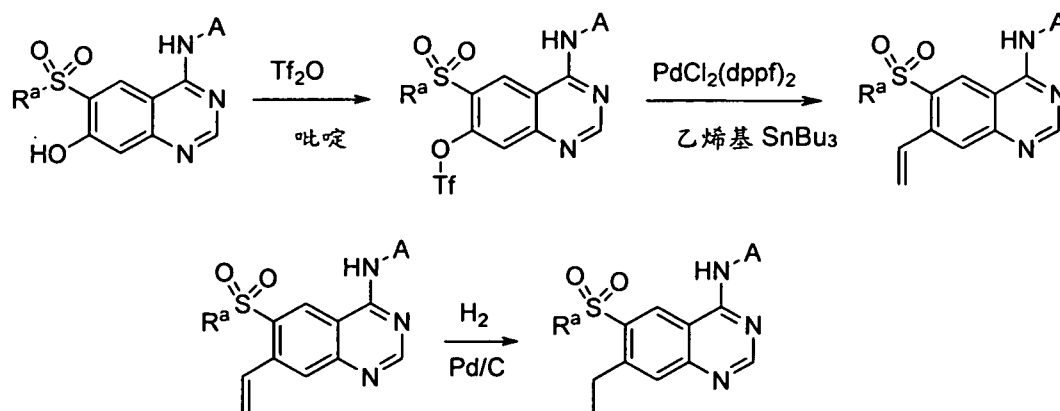
C7 之經取代羥乙基鏈可經由將如流程 8 所置入的酯還原來導入。

流程 9



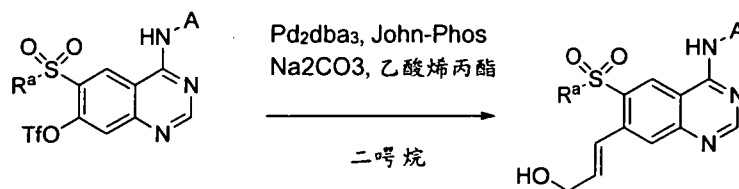
7-乙基喹唑啉可經由與 C7 三氟甲磺酸鹽之史蒂樂偶合(Stille coupling)來合成，得到苯乙烯接著氫化。

流程 10



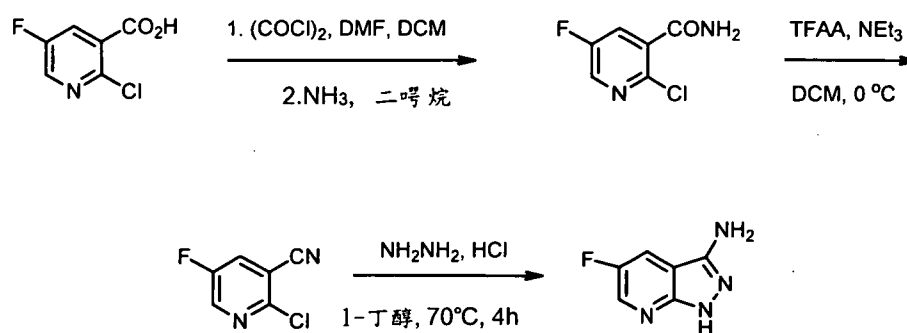
另一種選擇，三氟甲磺酸鹽可經由鈀催化反應，置入烯丙醇。

流程 11



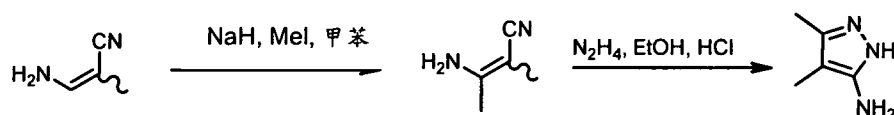
5-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-胺可從 2-氯-5-氟-3-吡啶羧酸來合成。形成醯氯，接著加入氨可得到醯胺，隨後可將其轉變為脒。以胼處理可得到氮吡唑。

流程 12



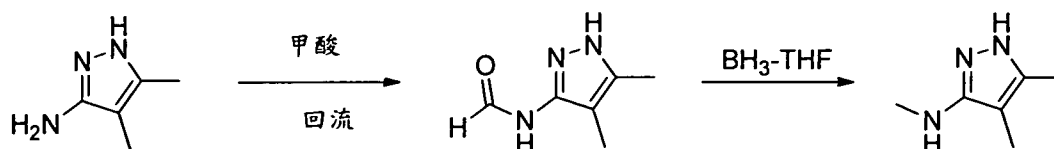
3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-胺可藉由 3-胺基-2-甲基丙烯脒之烷化，接著以胼環化來合成。

流程 13



胺基吡唑可與甲酸反應進一步甲基化，接著與硼氫化物反應。

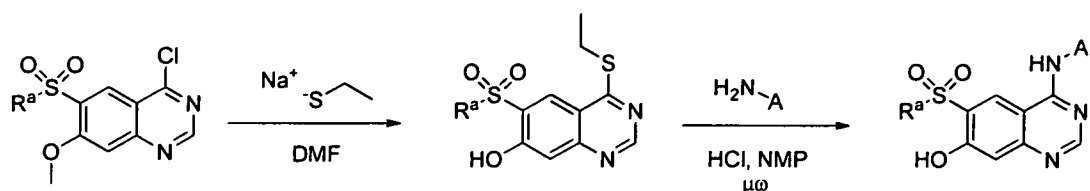
流程 14



「A」基團可經由 C4 硫化物中間物來置入。將 4-氯-7-甲氧基喹唑啉以乙硫醇鈉處理，得到 4-乙硫醚-7-

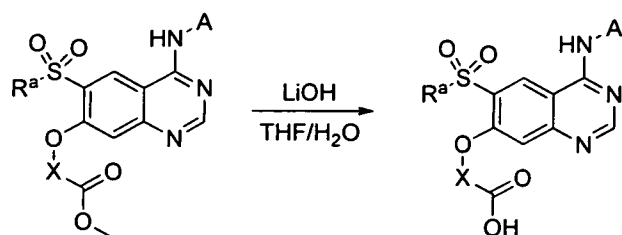
經基喹啉。這些 4-烷硫基-喹啉中間物可直接以過量的胺(A-NH₂)於酸性微波條件下處理，得到最終產物。另一種選擇，中間物可於 R³ 經烷化，得到羥乙基醚，之後與胺(A-NH₂)進行反應。

流程 15



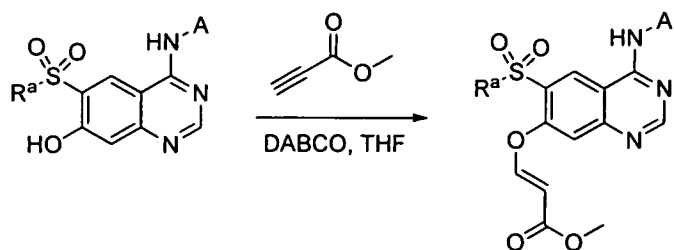
酯水解成羧酸(於 R³ 側鏈上)可以 LiOH 來進行(X = 任何烷基鏈)。

流程 16



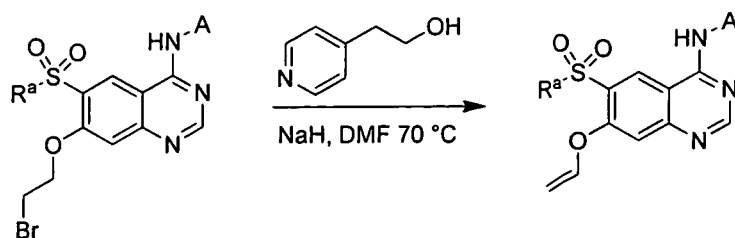
將 R³ 酚與丙烯酸直接反應，得到不飽和酯。

流程 17



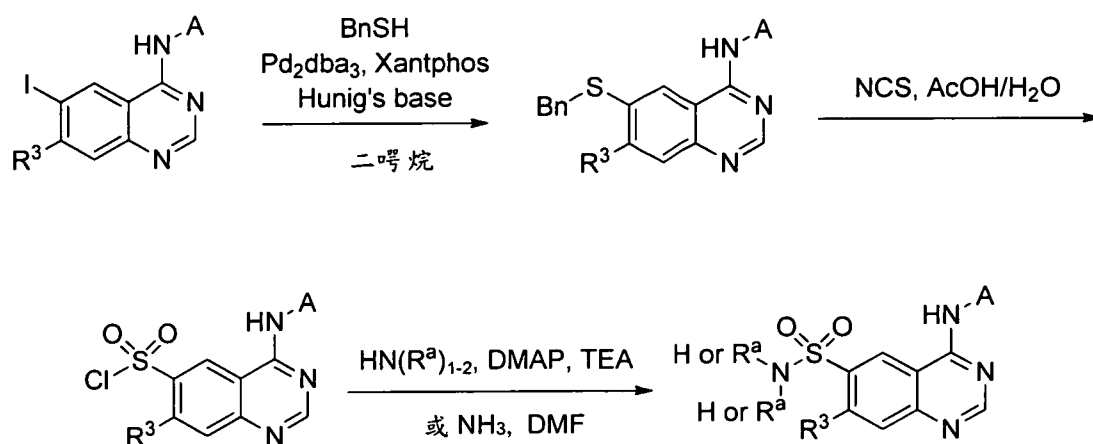
於熱條件下去除烷基溴，得到乙烯醚。

流程 18



經由磺醯氯可得到磺醯胺。經由於 6-碘喹啉之鈀催化反應，形成苄硫醚，接著以 NCS 於酸性條件下處理，得到磺醯氯。以胺或氨處理，得到磺醯胺。

流程 19



本發明化合物可特別用於治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症，特別是葡萄膜炎、介白素-1 轉化酵素(ICE，亦稱為 Caspase-1)相關的發燒症候群、皮膚炎、急性肺損傷、第 2 型糖尿病、關節炎(特別是類風濕性關節炎)、發炎性腸病症(例如潰瘍性結腸炎和克隆氏症)、早發性和腸外發炎性腸疾病、預防由回應心臟手術引發的缺血之實體器官中缺血再灌流傷害(特別是腎臟)、器官移植、敗血症和其他損傷、肝病(非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎和自體免疫性肝炎)、過敏疾病(例如氣

喘)、移植反應(例如移植物抗宿主疾病)、自體免疫疾病(例如全身性紅斑性狼瘡和多發性硬化症)和肉芽腫病症(例如類肉瘤、Blau 症候群、早發性類肉瘤、韋格納肉芽腫和間質性肺疾病)。

本發明化合物可特別用於治療葡萄膜炎、ICE 發燒、Blau 症候群、早發性類肉瘤、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、韋格納肉芽腫和類肉瘤。

治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症，或更廣泛地，治療免疫媒介的疾病，包括(但不限於)過敏疾病、自體免疫疾病、預防移植排斥及其類似病症，可使用本發明化合物作為單一治療來進行，或以雙或多重組合治療，特別是用於治療難治性病例，例如與其他抗發炎及/或抗-TNF 劑組合，其可以本項技術中已知的治療上有效量給藥。

例如，本發明化合物可與皮質類固醇及/或抗-TNF 劑組合給藥用以治療 Blau 症候群、早發性類肉瘤；或與抗-TNF 生物製劑或其他抗發炎生物製劑用以治療克隆氏症；或與 5-ASA(美沙胺(mesalamine))或柳氮磺吡啶(sulfasalazine)組合用以治療潰瘍性結腸炎；或與低劑量皮質類固醇及/或甲胺蝶呤(methotrexate)組合用以治療韋格納肉芽腫或類肉瘤或間質性肺疾病；或與生物製劑(例如抗-TNF、抗-IL-6 等)組合用以治療類風濕性關節炎；或與抗-IL6 及/或甲胺蝶呤(methotrexate)組合用以治療 ICE 發燒。

適合的抗發炎劑之實例包括皮質類固醇，特別是低劑量皮質類固醇(例如 Deltasone[®](強的松(prednisone)) 和抗發炎生物製劑(例如 Acterna[®](抗-IL6R mAb)和 Rituximab[®](抗-CD20 mAb))。適合的抗-TNF 劑之實例包括抗-TNF 生物製劑(例如 Enbrel[®](依那西普(etanercept))、Humira[®](阿達木單抗(adalimumab))、Remicade[®](英夫利昔單抗(infliximab))和 Simponi[®](戈利木單抗(golimumab))。

本發明亦提供式(I)化合物，或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽，供用於治療。本發明特別是提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受鹽作為活性治療物質，用於治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症，例如文中所引述之疾病之用途；更特言之，於治療藉由抑制 RIP2 激酶所媒介的疾病。

本發明亦提供式(I)化合物，或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療 RIP2 激酶媒介的疾病或病症，例如文中所引述的疾病之用途。

治療上「有效量」，如文中所定義，希望係指該化合物之量當投予需要此項治療之病患時，係足以使治療生效。因此，例如治療上有效量之式(I)化合物，或其醫藥上可接受鹽，為一發明藥劑之量，當其投予有此需要之人類時，係足以調節或抑制 RIP2 激酶之活性，使得由該活性所媒介的疾病症狀降低、減輕或防止。相當於此量之賦予的化合物之量應依照例如特定的化合物(例

如特定化合物之效力(pIC_{50})、功效(EC_{50})和生物學半衰期)、疾病症狀和其嚴重度、需要此項治療病患之身份(例如年齡、體型和體重)而變，但然而可由熟習本項技術者循常例決定。同樣的，化合物之治療期間和給藥期間(介於給劑和給劑時間之間的時間，例如餐前/進餐同時/餐後)應根據需要治療之哺乳動物的身分(例如體重)、特定的化合物及其性質(例如醫藥特徵)、疾病或病症和其嚴重度，以及特定的組成物和所用的方法而變，然而可由熟習本項技術者來決定。

「治療」希望係指至少減輕病患之疾病或病症。用於減緩疾病或病症之治療方法包括以任何習用可接受的方式使用本發明化合物，例如用於防止、延緩、預防、治療或治癒媒介的疾病或病症。使用本發明化合物可特別可能治療之特定疾病和病症係描述於文中。

本發明化合物可以任何適合的給藥路徑來投予，包括全身性給藥和局部給藥二者。全身性給藥包括口服給藥、非經腸給藥、經皮給藥、直腸給藥和以吸入給藥。非經腸給藥係指腸內、經皮或吸入以外之給藥路徑，且典型地係以注射或輸注來給藥。非經腸給藥包括靜脈內、肌肉內和皮下注射或輸注。吸入係指投藥至病患的肺中，無論係經由嘴巴或經由鼻通道吸入。局部給藥包括塗敷至皮膚。

本發明化合物可投予一次或根據給劑療法來給藥，其中係於一段給予的時間內在不同的時間間隔給予

許多劑量。例如劑量可每天給予一、二、三或四次。可給予劑量直到達到所欲的治療效果或無限期地用以維持所欲的治療效果。對於本發明化合物之適合的給劑療法係依照該化合物之藥物動力學性質而定，例如吸收性、分布性和半衰期，其可由熟習技術者來決定。此外，適合的給劑療法，包括給予此等療法之效期，對於本發明化合物係依照所欲治療的疾病或病症，所欲治療的疾病或病症之嚴重性、所欲治療的病患之年齡和身體狀況、所欲治療的病患之醫療史、同時治療之性質、所欲的治療效用和熟習技術者之知識和專業內的類似因素而定。熟習技術者進一步應了解，適合的給劑療法可能需要調整，給予個別病患對給劑療法之反應，或隨時間當個別病患需要改變時。

就用於治療，本發明化合物在投與病患前通常，但非必需，係調配成醫藥組成物。因此，本發明亦關於包括本發明化合物和醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

本發明之醫藥組成物可製備及包裝成大量形式，其中可提取一安全和有效量之本發明化合物及然後給予病患，例如以散劑或糖漿和注射用溶液。另一種選擇，本發明之醫藥組成物可製備及包裝成單位劑型。對於口服應用，例如可給予一或多個錠劑或膠囊。一醫藥組成物之劑量係含有至少一治療上有效量之本發明化合物(亦即式(I)化合物，或其鹽，特別是醫藥上可接受鹽)。

當製備成單位劑型時，本發明之醫藥組成物可含有從 1 毫克至 1000 毫克的本發明化合物。

本發明之醫藥組成物典型地係含有一種本發明化合物。然而，在特定的實施例中，本發明之醫藥組成物可含有一種以上的本發明化合物。此外，本發明之醫藥組成物可視需要進一步包含一或多種另外的醫藥活性化合物。

如文中所用，「醫藥上可接受賦形劑」係指涉及給予組成物形式或密實度之物質、組成物或媒劑。當混合時，各賦形劑必須與醫藥組成物的其他成份相容，使其在投予病患時，避開實質上會降低本發明化合物效用及使醫藥組成物不為醫藥上可接受之交互作用。此外，各賦形劑當然必須具夠高的純度，使其為醫藥上可接受的。

本發明化合物及醫藥上可接受賦形劑典型地將調配成適合以所欲給藥路徑投予病患之劑型。習用的劑型包括該等適合(1)口服給藥，例如錠劑、膠囊、囊片劑、丸劑、口含片、散劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、袋劑和藥包；(2)非經腸給藥，例如無菌溶液、懸浮液和重建用散劑；(3)經皮給藥，例如滲皮貼布；(4)直腸給藥，例如栓劑；(5)吸入，例如噴霧和溶液；及(6)局部給藥，例如乳霜、軟膏、乳液、溶液、糊漿、噴霧、泡沫和凝膠之劑型。

適合的醫藥上可接受賦形劑將依所選的特定劑型而變。此外，適合的醫藥上可接受賦形劑可依照其在組成物中的特定功能做選擇。例如，特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生一致的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生安定的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其一旦投予病患後，幫助化合物或本發明化合物從一器官或身體的部分攜帶或運送至另一器官或身體的部分之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其增進病患依從性之能力作選擇。

適合的醫藥上可接受賦形劑包括下列類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、結著劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、成粒劑、塗膜劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、風味遮蔽劑、調色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑和緩衝劑。熟習技術者應了解，特定的醫藥上可接受賦形劑可用作一種以上的功能，並且可依照存在調配物中的賦形劑之多寡及存在調配物中的其他成份，用作另外的功能。

熟習技術者具有本項技術之知識及技術，使其能選擇供本發明使用之適量的合適醫藥上可接受賦形劑。此外，有許多描述醫藥上可接受賦形劑並且可用於選擇適合的醫藥上可接受賦形劑之資源供熟習技術者使用。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (麥可出版

公司)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (高爾出版有限公司)及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (美國醫藥學會及醫藥出版社)。

本發明之醫藥組合物係使用熟習本項技術者已知之技術和方法所製備。某些本項技術中常用的方法係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences(麥可出版公司)中。

在一方面，本發明係關於固體口服劑型，例如錠劑或膠囊，其係包含一有效量之本發明化合物及一稀釋劑或填充劑及其類似物。適合的稀釋劑或填充劑包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)、硫酸鈣、磷酸氫鈣。口服固體劑型可進一步包括一結著劑。適合的結著劑包括澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、黃蓍膠、關華豆膠、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)及纖維素和其衍生物(例如微晶纖維素)。口服固體劑型可進一步包括一崩解劑。適合的崩解劑包括：交鏈聚乙烯吡咯烷酮、澱粉甘醇酸鈉、交鏈羧甲基纖維素、藻酸及羧甲基纖維素鈉。口服固體劑型可進一步包括一潤滑劑。適合的潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石。

【實施方式】

實例

下列實例係說明本發明。這些實例並不希望限制本發明之範圍，而是提供熟習技術者製備和使用本發明化合物、組成物和方法之指引。在描述本發明之特定實施例時，熟習技術者應了解，在不悖離本發明的精神和範圍下，可做各種改變和修改。

本發明亦包括各種式(I)化合物之氘化形式。與碳原子連接之各可用的氫原子可獨立地以氘原子置換。本項技術之一般技術者知道如何合成式(I)化合物之氘化形式。例如，氘化吡唑烷基基團或氘化烷基-硫基喹唑啉或烷基-磺醯基喹唑啉可藉由習用技術來製備(參見例如：分別根據製備物 7 之方法使用碘甲烷- d_3 ，可得自威斯康辛州密爾瓦基的 Aldrich Chemical 公司，型號 176036，或流程 13 之方法，使用甲烷- d_3 -硫醇，型號 614904)。應用此等化合物得以製備其中各種氫原子係以氘原子置換之式(I)化合物。喹唑啉核上之鹵素取代作用亦可經由鋰鹵素交換，接著以 $\text{MeOH-}d_4$ 進行驟冷，轉變為氘化形式。

文中所述之中間物和最終化合物之名稱係使用加拿大安大略省多倫多市 M5C 1T4 楊格街 110 號 14 樓之 Advanced Chemistry Development 公司 ([http : //www.acdlabs.com/](http://www.acdlabs.com/)) 的 ACD/Name Pro V6.02 之命名軟體或美國 MA 02140 劍橋市劍橋公園大道 100 號之 CambridgeSoft 公司 (www.cambridgesoft.com) 的

ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0(為 ChemBioDraw Ultra 之部分)命名軟體所產生。熟習本項技術者應了解，各命名軟體對於相同結構描繪的化學基團/部分可能產生不同的名稱，例如  可能命名為第三丁基磺醯基或為(1,1-二甲基乙基)磺醯基基團/部分。此外，熟習本項技術者應了解，在特定情況下，此軟體將結構上描述的化合物命名為該化合物之互變異構物。請了解，就已命名的化合物或結構上描述的化合物，係希望涵蓋所有此等化合物之互變異構物及其互變異構物之任何混合物。

在下列實驗說明中，可能使用下列縮寫：

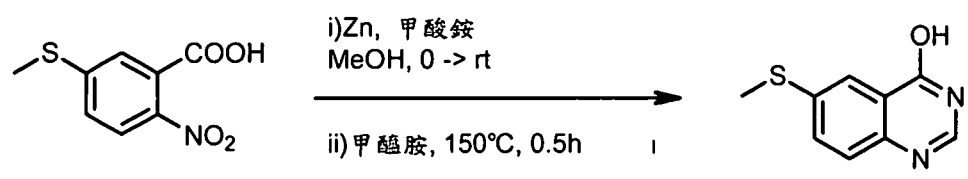
縮寫	意義
AcOH	乙酸
aq	水溶液
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
CH ₂ Cl ₂ 或 DCM	二氯甲烷
CH ₃ CN 或 MeCN	乙腈
CH ₃ NH ₂	甲胺
d	天
DCE	1,2-二氯乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜

EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺
equiv	當量
Et	乙基
Et ₃ N 或 TEA	三乙胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
h, hr	小時
HATU	<i>O</i> -(7-氮苯并三唑-1yl)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基六 氟磷酸銨
HCl	鹽酸
ICl	氯化碘
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N',N'</i> -二異丙基乙基胺
KOt-Bu	第三丁醇鉀
LCMS	液相層析-質譜
LiHDMS	六甲基二矽疊氮鋰
Me	甲基
MeOH 或 CH ₃ OH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
min	分鐘
MS	質譜
μw	微波
NaBH ₄	硼氫化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉

NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
N ₂ H ₂	胼
NH ₄ Cl	氯化銨
NiCl ₂ •6H ₂ O	氯化鎳(II)六水合物
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯酮
Ph	苯基
POCl ₃	磷醯氯
rt	室溫
satd.	飽和
SPE	固相萃取
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
<i>t</i> _R	滯留時間

製備物 1

6-(甲硫基)-4(1H)-喹唑啉酮

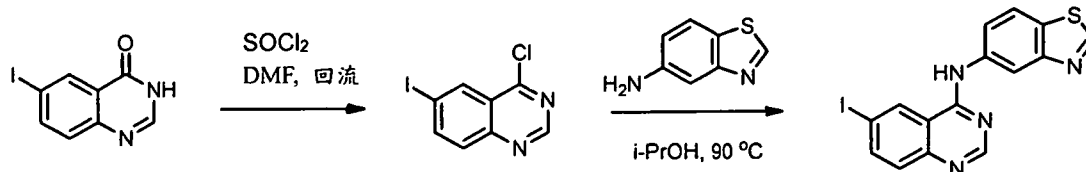


將 5-(甲硫基)-2-硝基苯甲酸(1.0 g, 4.7 mmol)、鋅(1.8 g, 28 mmol)和 MeOH(38 mL)通入氮氣 10 min 並冷卻至 0°C。分成數次加入 甲酸銨(2.96 g, 46.9 mmol)並讓

反應於 rt 攪拌至隔夜。18 h 後，將乳狀-白色反應以丙酮稀釋並過濾。收集固體並與甲醯胺(9.35 mL, 235 mmol)置於圓底燒瓶中。將反應加熱至 150°C 歷時 30 min。冷卻至 rt 後，將混合物置於飽和的 NaHCO₃ 和 Et₂O 間分溶。以 Et₂O (5x)萃取水層。將組合的有機部分以 MgSO₄ 乾燥並濃縮，得到 350 mg 的粗產物，將其乾負載至矽膠上並經由管柱層析純化(Biotage SP-1, 100% EtOAc)，得到 120 mg 的純物質。以 15% MeOH/EtOAc (3x)再次萃取水層。將組合的有機部分以 MgSO₄ 乾燥並濃縮，得到 4 g 的甲醯胺和所欲產物。將粗產物乾負載至矽膠上並經由管柱層析純化(Biotage SP-1, 100% EtOAc)，其移除~35%的甲醯胺。重複層析(2x)，得到純產物(100 mg)，將其與先前的 120 mg 組合，得到 6-(甲硫基)-4(1*H*)-喹唑啉酮(215 mg, 1.12 mmol, 23.9% 產率)。MS (*m/z*) 193 (*M*+*H*⁺)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)

製備物 2

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-4-胺基喹唑啉

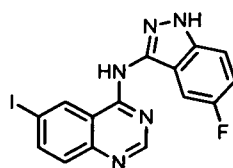


步驟1.4-氯-6-碘喹唑啉：稱取6-碘-4(1*H*)-喹唑啉酮(10 g, 37 mmol)至250 mL燒瓶中。加入亞硫醯氯(100 mL,

1.4 mmol)和DMF(0.5 mL, 6.5 mmol)得到灰色的懸浮液。將混合物加熱回流。持續加熱6 h及然後將混合物置於冰浴上冷卻1 h。有黃色的固體沉澱出並以過濾收集，得到8.6 g (77%)的標題化合物。

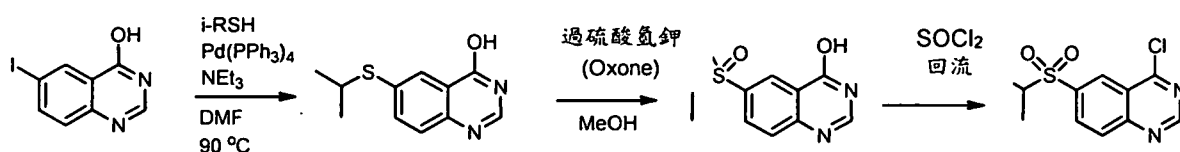
步驟2. *N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-4-胺基喹唑啉：於4-氯-6-碘喹唑啉(2.60 g, 8.95 mmol)之異丙醇(60 mL)溶液中加入1,3-苯并噻唑-5-胺(1.479 g, 9.85 mmol)。然後將混合物置於預加熱至90°C的油浴中。於30 min.內使反應完成，並讓溶液冷卻至室溫。有黃色的固體沉澱出並過濾及乾燥，得到3.6 g(91%)的標題化合物。

下列中間物，*N*-(5-氟-1*H*-吡唑-3-基)-6-碘-4-胺基喹唑啉，係以相同的方法所製造：



製備物3

4-氯-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]喹唑啉e



步驟1. 6-[(1-甲基乙基)硫基]-4(1*H*)-喹唑啉酮：於6-碘-4(1*H*)-喹唑啉酮(3.0 g, 11.0 mmol)、2-丙硫醇(1.1 mL, 12.1 mmol)和Et₃N(4.6 mL, 33.1 mmol)之DMF(40 mL)溶液中於氮氣下加入Pd(Ph₃P)₄(1.27 g, 1.10 mmol)。將溶液

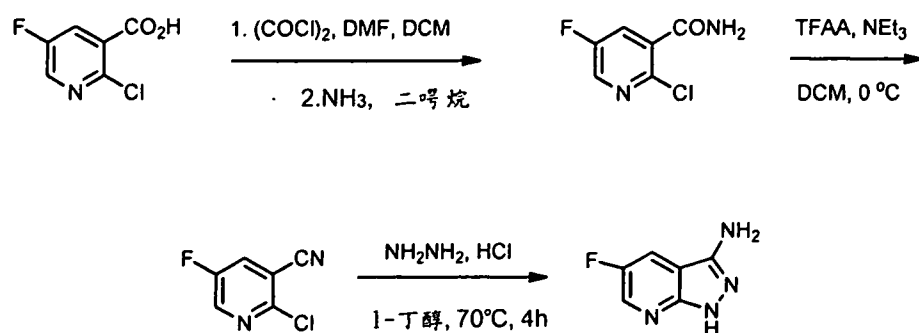
於90°C攪拌1 h。讓反應混合物冷卻至rt並於真空下移除DMF。將粗物質以管柱層析純化(0至5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到6-[(1-甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-噻唑啉酮(1.8 g, 7.4 mmol, 67%產率)。MS (m/z)：221(M+H).

步驟2.6-[(1-甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-噻唑啉酮：將6-[(1-甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-噻唑啉酮(500 mg, 2.27 mmol)溶於MeOH和水。然後加入過硫酸氫鉀(Oxone)(2.8 g, 4.5 mmol)並將混合物攪拌1 h。將反應混合物過濾。將溶液濃縮並以管柱層析純化粗物質(以100% EtOAc開始至20% EtOAc與80%的10% NH₄OH之IPA溶液之混合物)。將收集物以Et₂O濕磨，得到70%純度之700 mg產物。MS (m/z)：253 (M+H).

步驟3.4-氯-6-[(1-甲基乙基)磺基]噻唑啉：將6-[(1-甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-噻唑啉酮(0.20 g, 0.91 mmol)、DMF(0.1 mL)和亞硫磺氯(5 mL)置於密封試管中並以85°C加熱5 h。LCMS顯示85%的起始物轉變為產物。於真空下移除溶劑，得到標題化合物(0.20 g粗物質)。MS (m/z)：271 (M+H).

製備物 4

5-氟-1*H*-吡唑并 4[3,4-*b*]吡啶-3-胺



步驟1.2-氯-5-氟-3-吡啶甲醯胺：將2-氯-5-氟-3-吡啶羧酸(20 g, 110 mmol)溶於CH₂Cl₂(400 mL)，及然後於0°C加入DMF(88 μL, 1.1 mmol)。添加DMF後，於0°C逐滴加入草醯氯(26 mL, 300 mmol)。將反應混合物於rt攪拌16 h並真空濃縮。將生成的黃色液體溶於1,4-二噁烷(400 mL)，冷卻至0°C並將NH₃(氣體)(19.4 g, 1140 mmol)通入溶液中歷時30 min。將混合物於rt攪拌16 h。將生成的白色混合物過濾並將濾液濃縮，得到白色固體(18 g, 89%產率)。MS (m/z) 175 (M+H⁺)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.88 (s, 1 H).

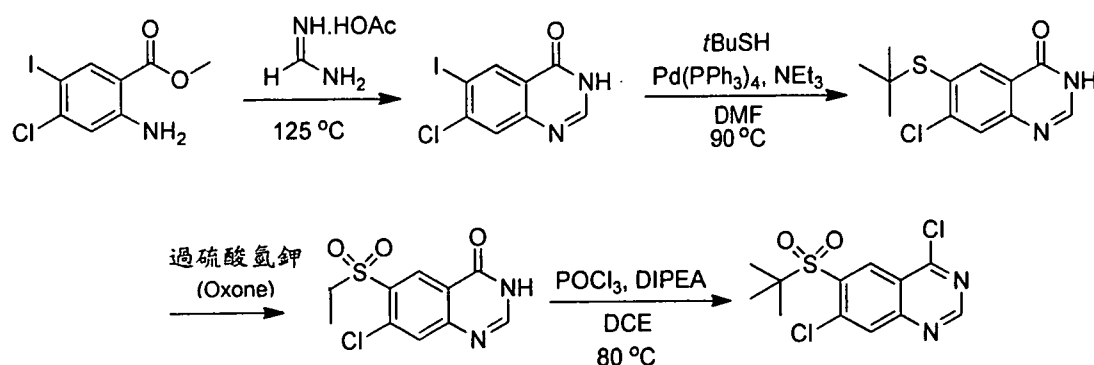
步驟2.2-氯-5-氟-3-吡啶甲腈：將2-氯-5-氟-3-吡啶甲醯胺(18 g, 102 mmol)懸浮於CH₂Cl₂(500 mL)中，及然後於0°C加入Et₃N(31 mL, 220 mmol)。於0°C將三氟乙酸酐(TFAA) (16 mL, 110 mmol)逐滴加入反應混合物中。於0°C 20 min後，白色甲醯胺起始物消失，其顯示反應完全。將反應混合物於0°C攪拌1 h。將反應混合物以CH₂Cl₂稀釋，及然後以satd. NaHCO₃(aq)清洗。將有機層以鹽水清洗，以MgSO₄乾燥，過濾並將濾液濃縮成棕

色殘餘物。將殘餘物以管柱層析純化(8%-20% EtOAc/己烷; 330g管柱)。將收集的溶離份組合並濃縮, 得到所欲的產物為白色固體(15 g, 96%產率)。MS (m/z) 157 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (dd, 1 H), 8.83 (d, 1 H).

步驟3.5- 5-氯-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-3-胺: 將2-氯-5-氯-3-吡啶甲腈(15.3 g, 98 mmol)溶於1-丁醇(300 mL), 及然後加入胼單水合物(16.82 mL, 293 mmol), 接著加入鹽酸(4N之1,4-二噁烷溶液)(0.244 mL, 0.977 mmol)。將反應混合物於70°C保持4 h, 並以過濾收集所生成的黃色結晶固體(12.5 g, 84%產率)。MS (m/z) 153 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.56 (s, 2 H), 7.97 (dd, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 12.07 (s, 1 H).

製備物 5

6-(第三丁基磺醯基)-4,7-二氯喹啉



步驟1.7- 4-氯-6-碘-4(1*H*)-喹啉酮: 將2-氨基-4-氯-5-碘苯甲酸甲酯(3.4 g, 10.9 mmol)和醯亞胺基甲醯胺(3.4 g, 32.7 mmol)之2-甲氧基乙醇(15 mL)溶液於125°C攪拌7 h。讓將反應混合物冷卻至rt並將殘餘物懸浮於水中。

以過濾收集固體，以水清洗及於真空下乾燥(50°C)，得到3.2 g的標題化合物(96%)。MS : m/z : 307 $[M+H]^+$.

步驟2.7-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4(1*H*)-喹唑啉酮：於6,7-雙[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4(1*H*)-喹唑啉酮(500 mg, 1.6 mmol)、2-甲基-2-丙硫醇(162 mg, 1.8 mmol)、Et₃N (0.68 mL, 4.9 mmol)之DMF(5 mL)溶液中加入Pd(Ph₃P)₄ (189 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物於90°C攪拌1 h。於真空中移除溶劑。將粗物質以管柱層析純化(0至5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到0.37 g的標題化合物(84%)。MS : m/z : 269 $[M+H]^+$.

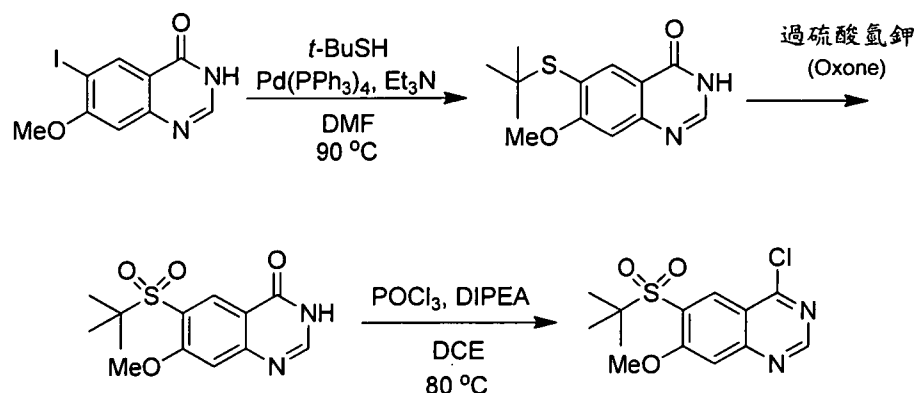
步驟3.7-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-喹唑啉酮：於7-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4(1*H*)-喹唑啉酮(370 mg, 1.4 mmol)之THF(8 mL)和水(2 mL)溶液中加入過硫酸氫鉀(Oxone)(1.9 g, 3.0 mmol)並攪拌至隔夜。加入Aq. NaHCO₃中和溶液至pH=7。以EtOAc萃取溶液，以Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗物質以管柱層析純化(0至8% MeOH/CH₂Cl₂)，得到0.30 g產物(產率64%)。MS : m/z : 301 $[M+H]^+$.

步驟4.4,7-二氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺基]喹唑啉：於7-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺基]-4(1*H*)-喹唑啉酮(180 mg, 0.60 mmol)、POCl₃(0.22 mL, 2.39 mmol)之1,2-二氯乙烷(5 mL)溶液中加入DIPEA(0.52 mL, 3.0 mmol)。將反應混合物於80°C加熱4 h及然後冷卻至rt。於高真空下移除溶劑。以satd. aq. NaHCO₃處理殘餘物

並以CH₂Cl₂萃取。將有機萃取液以Na₂SO₄乾燥。將有機萃取液過濾並濃縮，用於下個步驟(166 mg的標題化合物)。MS : m/z : 319 [M+H]⁺.

製備物 6

6-(第三丁基磺基)-4-氯-7-甲氧基喹唑啉



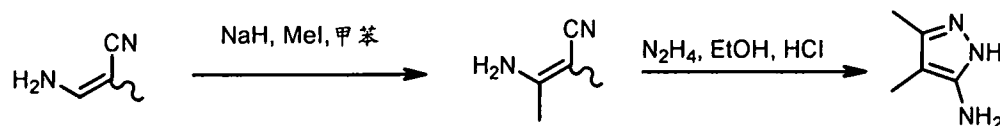
步驟 1.6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-7-(甲氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮：於 6-碘-7-(甲氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮(1.0 g, 3.3 mmol)、2-甲基-2-丙硫醇(0.36 g, 4.0 mmol)、Et₃N(1.4 mL, 9.9 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中加入 Pd(Ph₃P)₄(0.38 g, 0.33 mmol)。將反應混合物於 90°C 攪拌 1 h。於真空中移除溶劑。將粗物質以管柱層析純化(0 至 5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到 0.90 g 的標題化合物(93%)。MS : m/z : 265 [M+H]⁺.

步驟 2.6-[(1,1-二甲基乙基)磺基]-7-(甲氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮：將 6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-7-(甲氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮(900 mg, 3.4 mmol)溶於 MeOH(10 mL)、THF(10 mL)和水(0.4 mL)中。加入過硫酸鉀(Oxone) (4.2 g, 6.8 mmol)並將反應混合物於rt攪

拌至隔夜。將溶液過濾並將固體以CH₂Cl₂和MeOH清洗。蒸發溶劑。將粗物質以管柱層析純化(0至10% MeOH/CH₂Cl₂)。收集1.1 g的標題化合物純度為74%。MS: m/z: 297.2 [M+H]⁺.

步驟3.4-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-(甲基氧基)喹唑啉: 6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-(甲基氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮(60 mg, 0.20 mmol)和POCl₃(2 mL, 21.5 mmol)並將反應混合物於80°C加熱4h。讓溶液冷卻至rt。於高真空下移除POCl₃。將殘餘物以飽和的NaHCO₃水溶液處理並以CH₂Cl₂萃取。將有機萃取液以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。MS: m/z: 315, 317 [M+H]⁺.
製備物 7

3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-胺



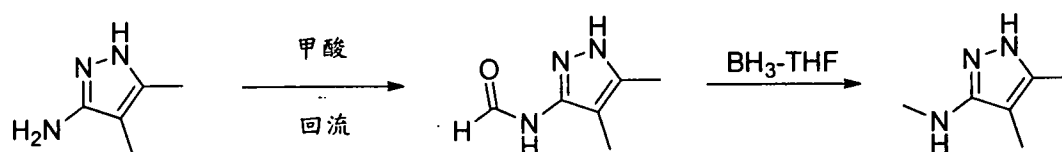
步驟 1.3-胺基-2-甲基-2-丁烯腈: 於 NaH(11.7 g, 292 mmol)之甲苯(100 mL)溶液中於 30°C 加入(2*Z*)-3-胺基-2-丁烯腈(20 g, 244 mmol)之甲苯(400 mL)溶液，並將反應混合物攪拌 10 min。加入碘甲烷(15.23 mL, 244 mmol)並以冷水冷卻反應，維持在 40°C 溫度。然後將反應冷卻至 30°C 並攪拌至隔夜。有橙色的固體形成，並經由過濾，以甲苯清洗收集。將固體懸浮於水(400 mL)中並攪拌 1 h。然後將固體過濾，以水清洗並風乾 15 min，然後置於真空下至隔夜(6.7 g, 29%)。於真空下將

母液濃縮並將生成的殘餘物溶於 EtOAc，得到含礦物油之二相溶液。進行分層並於真空下移除 EtOAc；將生成的固體以苯再結晶，得到標題化合物(2.8 g, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 6.12 (br. s., 2 H)； MS (m/z) 97 (M+H⁺).

步驟 2. 3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-胺：於 3-胺基-2-甲基-2-丁烯腈(1.0 g, 10.4 mmol)之乙醇(10.4 mL)溶液中加入肼(0.60 mL, 10.4 mmol)。將生成的混合物於通大氣下加熱至 75°C 歷時 16 h。將反應濃縮至矽膠上並經由快速層析以 0-10% MeOH 之 CH₂Cl₂ 溶液溶離純化，得到標題化合物為黃色油狀物(710 mg, 61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.72 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.99 - 4.50 (m, 2 H) 10.72 - 11.07 (m, 1 H)； MS (m/z) 112 (M+H⁺).

製備物 8

N,4,5-三甲基-1*H*-吡唑-3-胺

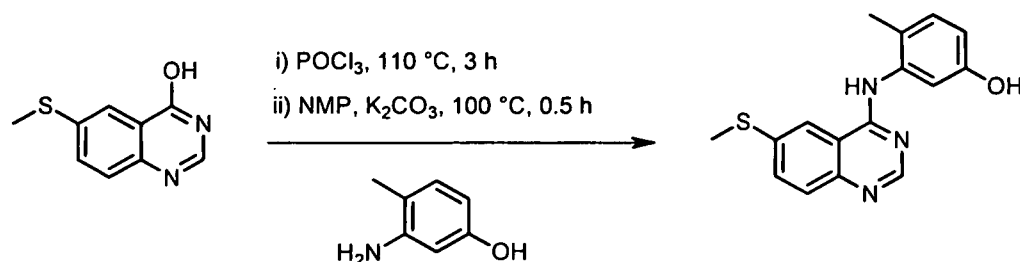


步驟 1. (4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲醯胺。將 4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-胺(1.92 g, 17.3 mmol)於甲酸(10 mL)中之混合物於氮氣回流下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至 rt 並濃縮，得到標題化合物為一固體。LCMS (m/z)：140 (M+H⁺).

步驟 2. *N*,4,5-三甲基-1*H*-吡唑-3-胺。將(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲醯胺(2.47 g, 17.7 mmol)和 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (53.1 mL 之 1.0 M 的 THF 溶液, 53.1 mmol) 混合物於氮氣 rt 下攪拌 3 h。然後將混合物冷卻至 0°C 並以 MeOH(逐滴添加)進行驟冷。將粗產物經由管柱層析使用 0-7% MeOH: CH_2Cl_2 梯度、80 g 管柱純化, 得到 0.70 g 的標題化合物為無色黏稠油狀物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 - 11.36 (m, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); LCMS (m/z): 126 ($\text{M}+\text{H}^+$).

實例 1

4-甲基-3-{[6-(甲硫基)-4-噻唑啉基]胺基}酚

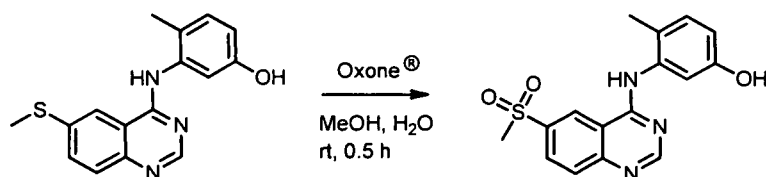


將 6-(甲硫基)-4(1*H*)-噻唑啉酮(200 mg, 1.1 mmol)和氧氯化磷(5.0 mL, 53 mmol)於 110°C 加熱 3 h。加入甲苯並將反應濃縮至乾。於粗 4-氯-6-(甲硫基)噻唑啉(249 mg, 1.18 mmol)之 NMP(9.6 mL)溶液中加入碳酸鉀(490 mg, 3.5 mmol)和 3-胺基-4-甲基酚(145 mg, 1.18 mmol)。將反應於 100°C 加熱 30 min, 冷卻至 rt 並置於 EtOAc 和 satd. NaHCO_3 間分溶。以 EtOAc(3x)萃取水層並將組合的有機層以鹽水(3x)清洗, 以 MgSO_4 乾燥, 乾

負載至矽膠中並層析(Biotage SP-1, 25%-100% EtOAc/己烷), 得到 4-甲基-3-{[6-(甲硫基)-4-喹唑啉基]胺基}酚(140 mg, 0.471 mmol, 39.9%產率)。MS (m/z) 298 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

實例 2

4-甲基-3-{[6-(甲基磺醯基)-4-喹唑啉基]胺基}酚



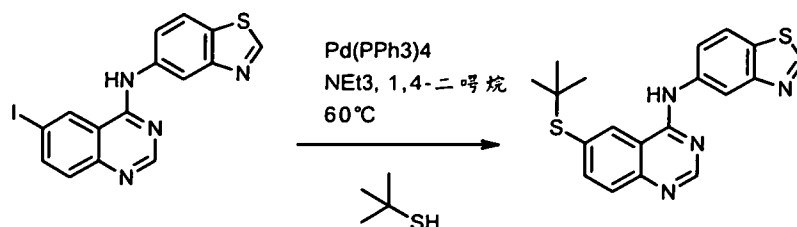
於 4-甲基-3-{[6-(甲硫基)-4-喹唑啉基]胺基}酚(130 mg, 0.44 mmol)之 MeOH(2.5 mL)和水(2.5 mL)中懸浮液加入 Oxone[®](322 mg, 0.525 mmol)。將反應於 rt 攪拌 30 min 並於氮氣流下濃縮至接近乾。將殘餘物置於 EtOAc 和 satd. NaHCO₃ 間分溶。以 EtOAc(2x)萃取水層並將組合的有機萃取液以鹽水(1x)清洗, 以 MgSO₄ 乾燥及濃縮至乾, 得到純的 4-甲基-3-{[6-(甲基磺醯基)-4-喹唑啉基]胺基}酚(110 mg, 0.334 mmol, 76%產率)。MS (m/z) 330 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d,

$J = 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.2$, 2.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

實例 3

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-胺基

噻唑啉

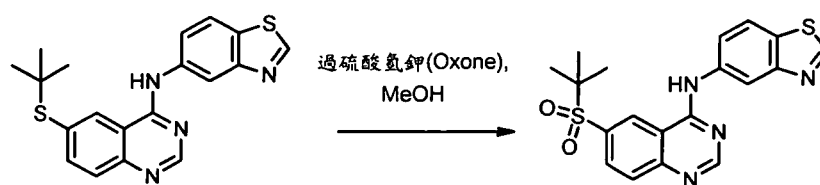


將20 mL微波瓶裝入*N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-4-胺基噻唑啉(182 mg, 0.270 mmol)、Pd(Ph₃P)₄(31.2 mg, 0.027 mmol)和2-甲基-2-丙硫醇(0.032 mL, 0.284 mmol)。然後將燒瓶排空並以氬氣回填三次。然後加入1,4-二噁烷(10 mL)接著加入Et₃N (0.25 mL, 1.794 mmol)。以氬氣噴射此黃色懸浮液歷時5 min，然後密封並於加熱器中加熱至60°C。18 hr後，將反應冷卻至rt並直接濃縮，得到深紅色油狀物。將粗物質經由管柱層析純化(25 g SNAP管柱, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂)。含所欲產物之組合的溶離份顯示~80%純度。

實例 4

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺基]-4-胺

基噻唑啉



將20 mL微波瓶裝入*N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-4-氨基喹啉(182 mg, 0.270 mmol)、Pd(Ph₃P)₄(31.2 mg, 0.027 mmol)和2-甲基-2-丙硫醇(0.032 mL, 0.284 mmol)。然後將燒瓶排空並以氮氣回填三次。然後加入1,4-二噁烷(10 mL) 接著加入Et₃N (0.25 mL, 1.794 mmol)。以氮氣噴射此黃色懸浮液歷時5 min，然後密封並於加熱器中加熱至60°C。18 hr後，將反應冷卻至rt並直接濃縮，得到深紅色油狀物。將粗物質經由管柱層析純化(25 g SNAP管柱, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂)。含所欲產物之組合的溶離份顯示~80%純度。

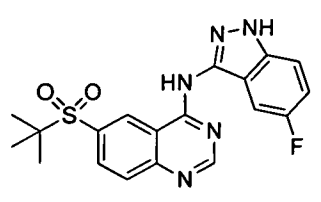
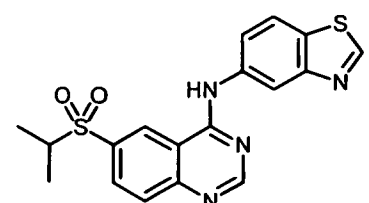
另一種選擇，此反應可在1,4-二噁烷以外的溶劑，包括DMF中，且對各物質若適當，於60°C以外的溫度進行。

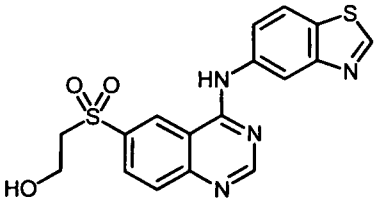
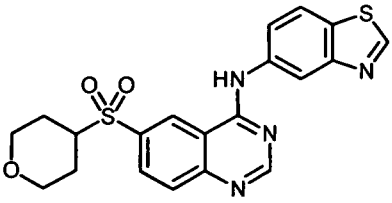
於20 mL閃爍瓶中將*N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-氨基喹啉(150 mg, 0.327 mmol)溶於MeOH(10 mL)。於此深紅色的溶液中加入過硫酸氫鉀(Oxone) (300 mg, 0.488 mmol)並將反應於rt攪拌。1 hr後，將反應以5 mL的(5:1 Na₂S₂O₃/NaHCO₃)處理5 min，然到倒入50mL sat. aq.碳酸氫鹽溶液中。將混合物以50mL H₂O稀釋及然後以CH₂Cl₂(50 mL x 3)和EtOAc(50mL)萃取。將組合的有機液濃縮並將粗物質經

由管柱層析純化(25g SNAP管柱, 0-8% MeOH/CH₂Cl₂)，得到37 mg(26%)的標題化合物。MS (m/z) 399.1 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.65 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 - 8.28 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

以逆相HPLC純化選擇的化合物。

下列化合物係以相同的方式所製備：

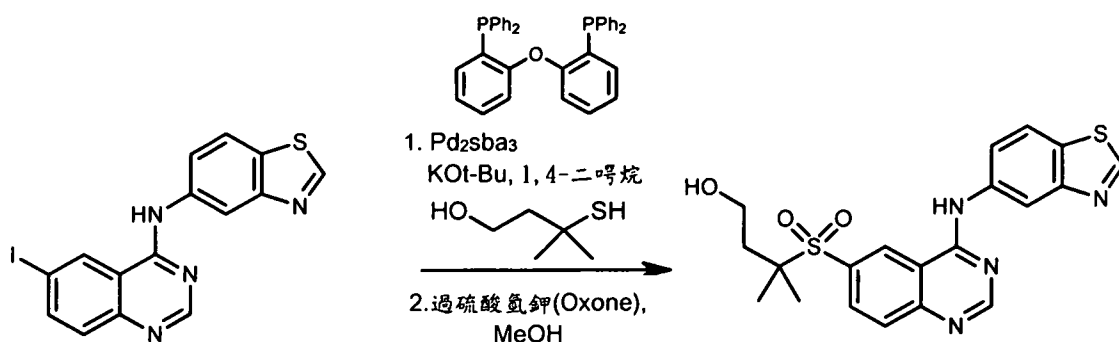
實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
5	 6-(第三丁基磺醯基)-N-(5-氟-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺	401	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.34 (s, 9 H), 7.28 (td, J = 9.03, 2.15 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.97, 4.17 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.25(br. S. 1 H)	如實例 4
6	 N-1,3-苯并噻唑-5-基	385.1	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.64 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H),	如實例 4

	-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-4-氨基喹唑啉		8.14 - 8.29 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 1H), 3.49 - 3.65 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	
7	 2-{[4-(1,3-苯并噻唑-5-基氨基)-6-喹唑啉基]磺酰基}乙醇	387	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.23 (s, 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H), 7.39 (br. s., 2H), 4.27 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 2H), 3.70 (t, 2H).	如實例 4
8	 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-(四氫-2H-吡喃-4-基磺酰基)-4-氨基喹唑啉	427	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.62 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 - 8.27 (m, 2H), 7.89 - 8.07 (m, 2H), 4.94 - 5.07 (m, 1H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J =	如實例 4

			11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.74 (m, 1H), 3.18 (d, J = 5.3 Hz, 4H).	
--	--	--	--	--

實例 9

3-{[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-噻唑啉基]磺基}-3-
甲基-1-丁醇



步驟 1.3-{[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-噻唑啉基]
硫基}-3-甲基-1-丁醇：於 *N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-4-
胺基喹啉(202 mg, 0.500 mmol)、3-巯基-3-甲基-1-丁
醇(60 mg, 0.50 mmol)、第三丁醇鉀(168 mg, 1.50 mmol)
和(氧基二-2,1-伸苯基)雙(二苯基膦)(27 mg, 0.05 mmol)
之二噁烷(4 mL)溶液中加入 Pd_2dba_3 (46 mg, 0.05 mmol)
並以 N_2 噴射混合物歷時 10 min。反應於 2 h 完成。移
除溶劑並將粗物質經由管柱層析純化(0 至 5%
 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，得到 142 mg 的標題化合物(72%)。MS：
 m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

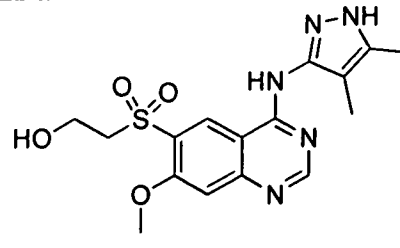
在這些偶合反應中亦可使用碳酸鉀作為鹼。當起始喹唑啉為HCl鹽時，亦可加入一當量的三乙胺。

步驟 2.3- {[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}-3-甲基-1-丁醇：將 3- {[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}-3-甲基-1-丁醇(140 mg, 0.35 mmol)和過硫酸氫鉀(Oxone)(434 mg, 0.71 mmol)懸浮於 MeOH(2 mL)中並將混合物於 rt 攪拌 5 h。過濾後，以 MeOH 清洗濾餅並濃縮濾液。將粗物質經由管柱層析純化(0 至 8% MeOH/CH₂Cl₂)，得到 3- {[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}-3-甲基-1-丁醇(67 mg, 0.15 mmol, 42%產率)。MS: m/z : 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.30 (m, 2H), 7.89 - 8.07 (m, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H).

亦可使用EtOH和水(1:1)作為溶劑混合物。

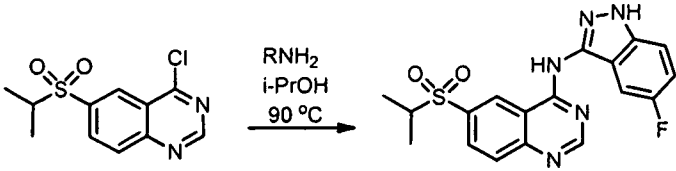
下列實例係以類似的方式所製備：

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
----	-------	--------------------------	-----	----

10	 2-((4-((4,5-二甲基-1H-吡唑-3基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺醯基)乙醇	378	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 1.95 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.73 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 3.93 - 3.97 (m, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.15 (br.s., 1 H)	於步驟 1 以 Cs ₂ CO ₃ 作為 鹼；於 步驟 2 以 EtOH /H ₂ O 作為 溶劑
----	---	-----	---	--

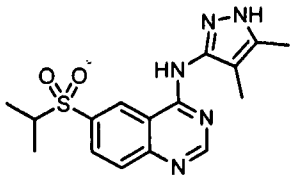
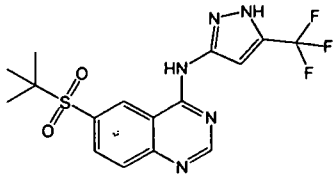
實例 11

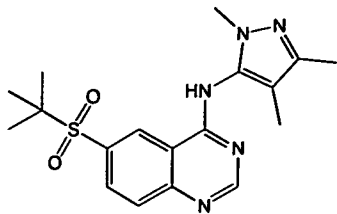
N-(5-氟-1H-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基 喹唑啉



於4-氯-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]喹唑啉(100 mg, 0.37 mmol)之異丙醇(1 mL)溶液中加入5-氟-1H-吡唑-3-胺(56 mg, 0.37 mmol)。將反應混合物於90°C攪拌1 h。於真空中移除溶劑並將粗物質以HPLC純化，得到23 mg 的標題化合物。MS (m/z)：386 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ：13.01 (br. s., 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.29 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

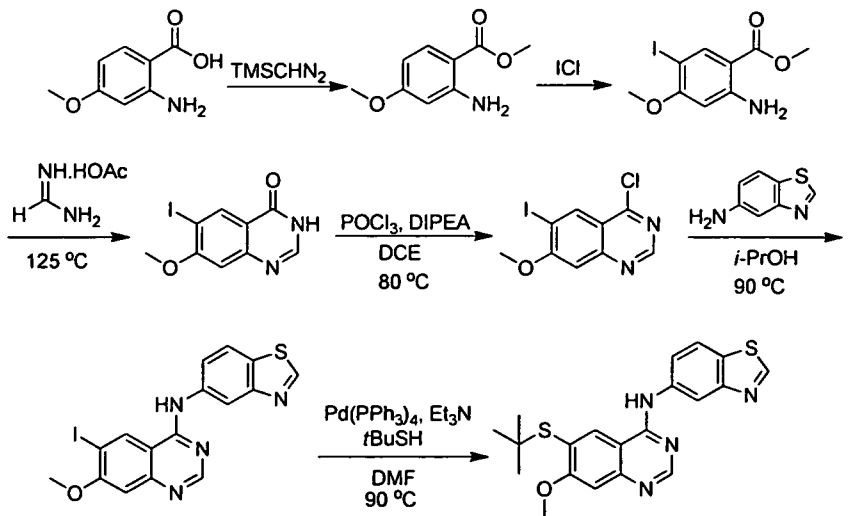
下列化合物係使用類似上述之製程，使用適當的市售胺所製備。實例11和12係以Et₃N中和，之後濃縮進行純化。某些反應的溫度和溶劑不相同。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
12	 N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹啉	346	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ = 12.31 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 6.60 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.81 ppm (s, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	如實例 11
13	 6-(第三丁基磺醯基)-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹啉-4-胺	400	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65 (br. s., 1H), 11.70 (br. s., 1H), 8.42 - 9.17 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 6.79 (br. s., 1H), 1.30 (s, 9H)	如實例 11 使用 1,4-二噁烷作為溶劑

14	 6-(第三丁基磺基)-N-(1,3,4-三甲基-1H-吡唑-5-基)喹唑啉-4-胺	374	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)	如實例 11，於 150°C 使用 1,4-二噁烷作為溶劑
----	---	-----	--	-------------------------------

實例 15

N-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



步驟 1.2-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯：於 2-胺基-4-(甲氧基)苯甲酸(5 g, 30 mmol)之 MeOH(30 mL)和甲苯(60 mL)溶液中加入三甲基矽基重氮甲烷(30 mL, 60 mmol)。

將反應混合物於 0°C 攪拌 1 h。讓反應混合物升溫至 rt 並於真空中移除溶劑。將粗物質以管柱層析純化(0 至 15% EtOAc/己烷)，得到 4.2 g 的標題化合物(74%)。MS : m/z : 182 $[M+H]^+$.

步驟 2.2-胺基-5-碘-4-甲氧基苯甲酸甲酯：將 2-胺基-4-(甲氧基)苯甲酸甲酯(3.78 g, 20.86 mmol)溶於 25 mL 的水、15 mL 的乙醇和 2.2 mL 的濃 HCl 中。將 ICl(1.1 mL, 21.9 mmol)於 3.8 mL 濃 HCl 和 14 mL 水中之溶液，於 5°C 加入苯胺溶液中。將反應攪拌至隔夜及然後過濾，得到 6.9 g 的淡棕色固體。MS : m/z : 308 $[M+H]^+$

步驟 3.6-碘-7-甲氧基喹啉-4(1H)-酮：將 2-胺基-5-碘-4-(甲氧基)苯甲酸甲酯(2 g, 6.5 mmol)和鹽亞胺基甲鹽胺(2.0 g, 19.5 mmol)於 2-甲氧基乙醇(15 mL)中之溶液於 125°C 攪拌 6 h。於真空中移除溶劑，並將殘餘物懸浮於水中及以過濾收集固體，以水清洗並於真空下乾燥(50°C)，得到 2.1 g 的標題化合物(96%純度)。MS : m/z : 303 $[M+H]^+$.

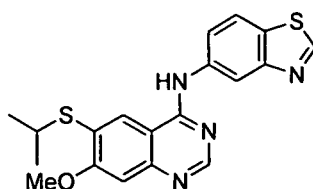
步驟 4.4-氯-6-碘-7-(甲氧基)喹啉：將 6-碘-7-(甲氧基)-4(1H)-喹啉酮(2.0 g, 6.6 mmol)、POCl₃ (3.1 mL, 33.1 mmol)和 DIPEA(6.9 mL, 40 mmol)置於圓底燒瓶中與 DCE(50 mL)混合。將反應混合物於 80°C 加熱 5 h，接著於 70°C 加熱 10 h。讓反應混合物冷卻至 rt。有黃色固體沉澱出。將固體過濾。將溶液濃縮並以 satd. NaHCO₃ 中和，以 CH₂Cl₂ 萃取溶液及以 Na₂SO₄ 乾燥。將混合物過濾並於

真空中移除溶劑。將固體部分組合，得到2.0 g的標題化合物(88%)。MS： m/z ：321 $[M+H]^+$ 。

步驟5. *N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-7-(甲氧基)-4-胺基噻唑啉：於4-氯-6-碘-7-(甲氧基)噻唑啉(2.0 g, 5.4 mmol)之異丙醇(30 mL)溶液中加入1,3-苯并噻唑-5-胺(1.2 g, 8.1 mmol)。將懸浮液於油浴中以90°C加熱(預熱)。將反應混合物於此溫度攪拌30 min。讓反應混合物冷卻至rt，而有黃色固體沉澱出。將固體過濾，得到2.1 g的標題化合物(77%, 93%純度)。MS： m/z ：471 $[M+H]^+$ 。

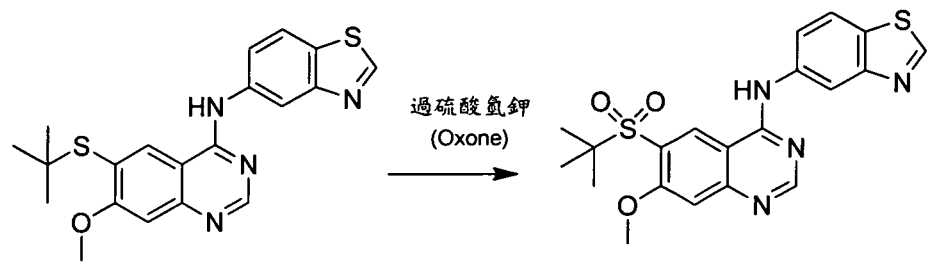
步驟6. *N*-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺：於*N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-7-(甲氧基)-4-胺基噻唑啉(2.1 g, 4.5 mmol)、2-甲基-2-丙硫醇(483 mg, 5.35 mmol)、Et₃N(1.9 mL, 13.4 mmol)之DMF(5 mL)溶液中加入Pd(Ph₃P)₄(516 mg, 0.45 mmol)。將反應混合物於90°C加熱1 h。於真空移除大部分的DMF。將粗物質以MeOH濕磨。將紅色固體過濾並以Et₂O清洗，得到1.7 g的標題化合物為灰白色固體(96%)。MS： m/z ：397 $[M+H]^+$ 。

下列化合物，*N*-(6-(異丙基硫基)-7-甲氧基噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(僅用作中間物並未進行抗RIP2激酶試驗)，係以類似的方式所製備：



實例 16

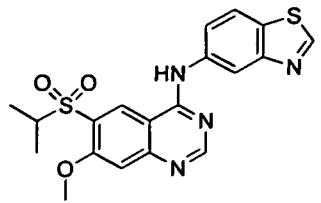
N-(6-(第三丁基磺基)-7-甲氧基喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



於*N*-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(1.2 g, 2.5 mmol)之THF(20 mL)和水(2 mL)溶液中加入過硫酸氫鉀(Oxone)(3.1 g, 5.0 mmol)。將反應混合物於rt攪拌8 h。將Satd. aq. NaHCO₃加到反應混合物中調整至pH~7。以EtOAc(100 mL x 2)和CH₂Cl₂(100 mL x 2)萃取混合物，以Na₂SO₄乾燥並過濾。於真空中移除溶劑並將粗物質以管柱層析純化(0至8% MeOH/CH₂Cl₂)，得到530 mg的標題化合物(19%)。MS：*m/z*：429 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34 (s, 9 H), 4.01 (s, 3 H), 7.40 (s, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.80, 1.78 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J* = 1.78 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

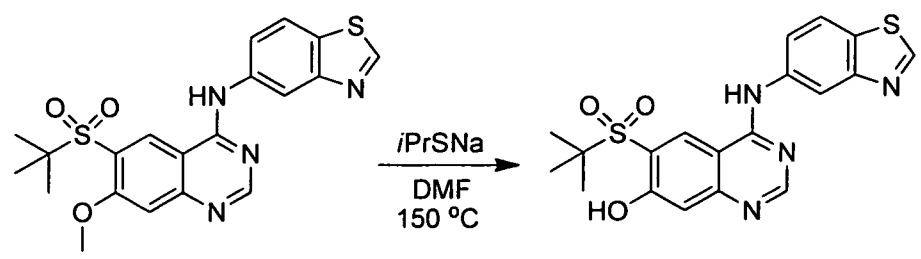
下列實例係以類似的方式所製備：

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
----	-------	--------------------------	-----	----

17	 <i>N</i>-(6-(異丙基磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	415	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, J = 6.82 Hz, 6 H), 3.79 (dt, J = 13.71, 6.66 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 13.39 Hz, 2 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.56 (br. s., 1 H).	如實例 16
----	---	-----	--	-----------

實例 18

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇

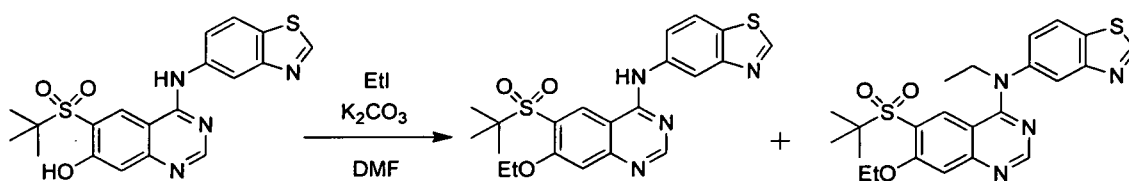


於*N*-(6-(第三丁基磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(2.0 g, 4.7 mmol)之DMF(30 mL)溶液中加入異丙基硫醇鈉(2.7 g, 28.0 mmol)，並將溶液於150°C攪拌1 h。於真空中移除溶劑。將1 N aq. HCl加到反應混合物中中和至pH=6。有黃色固體沉澱出，將其過濾並以管

柱層析純化(0至5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到1.5 g的標題化合物(65%)。MS： m/z ：415 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 - 1.46 (s, 9 H), 7.21 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.72, 1.78 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.72 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.78 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 11.45 (br. s., 1 H).

實例 19 和 20

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺及 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)-N-乙基苯并[d]噻唑-5-胺

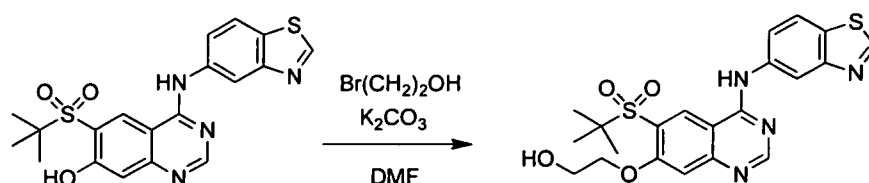


於 4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-喹唑啉醇(66 mg, 0.15 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中加入 K₂CO₃(62 mg, 0.45 mmol)。將溶液於 rt 攪拌 10 min。然後加入碘乙烷(35 mg, 0.23 mmol)，並將反應混合物於 rt 攪拌 30 min。將固體過濾出並將溶液濃縮進行純化。將粗物質以 HPLC 純化。二種產物不可分離。藉由將物質通過碳酸鹽濾心，中和 TFA 鹽。將混合物以管柱層析純化(0 至 4% MeOH/CH₂Cl₂)，分離 13 mg 的 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(20%)。MS： m/z ：443 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9 H), 1.42 (t, J = 6.96 Hz, 3 H),

4.30 (q, $J = 6.96$ Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.84$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H)。另外，得到並分離 7% 的烷化產物 *N*-(6-(第三丁基磺基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)-*N*-乙基苯并[d]噻唑-5-胺。MS：
 m/z : 471 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 - 1.38 (m, 12 H), 1.41 (t, $J = 6.95$ Hz, 3 H), 4.15 (q, $J = 7.07$ Hz, 2 H), 4.33 (q, $J = 7.07$ Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.34, 1.77$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H)。

實例 21

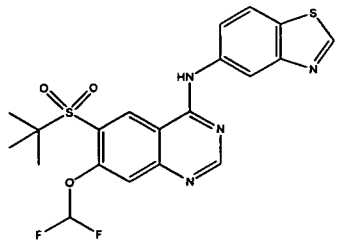
2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)喹唑啉-7-基)氧基)乙醇

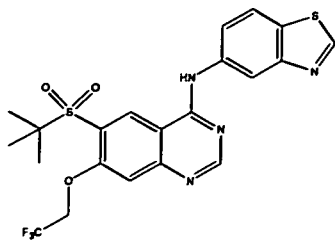
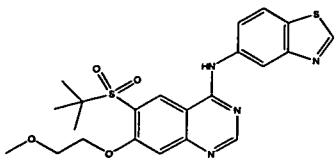


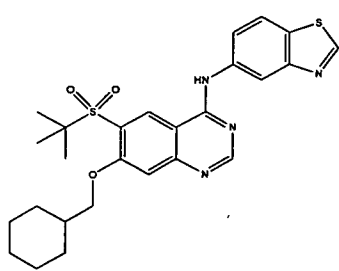
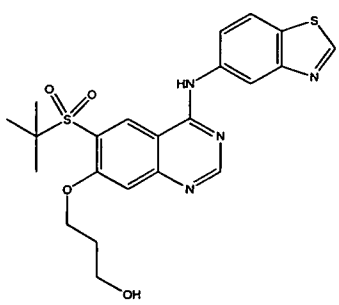
將 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)喹唑啉-7-醇 (8.0 g, 19.3 mmol) 和 K₂CO₃ (5.9 g, 42.5 mmol) 溶於 98 ml DMF 並攪拌 2 min，之後加入 2-溴乙醇 (5.1 mL, 72.4 mmol)。將混合物於 70°C 加熱 3 h，及然後冷卻至 rt 並攪拌 18 h。加入水 (300 mL)，並將生成的固體過濾及以水清洗。將濕濾餅再次於水中形成漿液並過濾，得到褐色固體。將固體溶於熱 EtOAc/MeOH (150 mL/50 mL) 中並冷卻至 rt，得到白色沉澱，將其過濾及於真空下乾燥，得

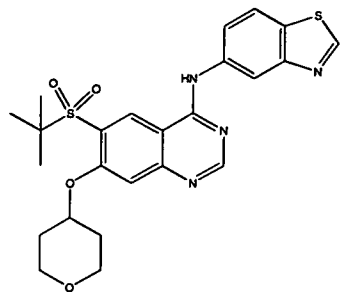
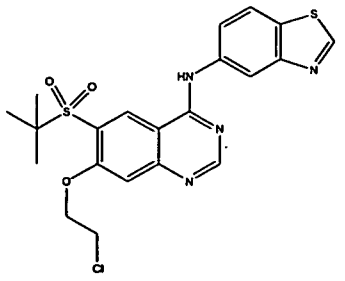
到產物為白色固體(2.4 g)。將生成的濾液蒸發至乾，以 EtOAc 濕磨，過濾並乾燥，得到淡棕色固體(3.1 g)。將固體組合(5.5 g, 62%產率)。將數批的此物質組合，得到15 g 輸入物質。於此固體中加入水(150 mL)。將混合物以超音波處理，並於rt攪拌15 min。將固體過濾並於70°C真空下乾燥3天，得到標題化合物為固體(14.8 g, 98%回收率)。MS: m/z : 459 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9 H), 3.81 (q, $J = 4.80$ Hz, 2 H), 4.28 (t, $J = 4.80$ Hz, 2 H), 4.81 (t, $J = 4.80$ Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.40$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

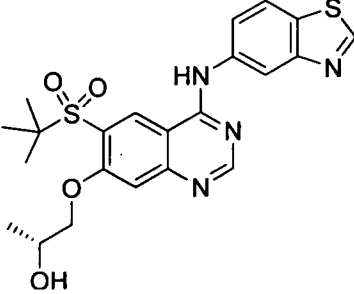
下列化合物係使用類似上述之製程，使用適當的市售烷化劑所製備。分離和純化方法係依物質而變。

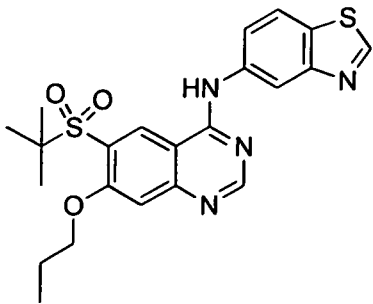
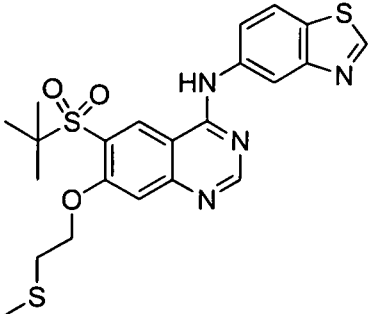
實例	結構/名稱	MS ($M+H$) $^+$	NMR	方法
22	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺基)-7-(二氟甲氧基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	465	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9 H), 3.17 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H)	如實例 21

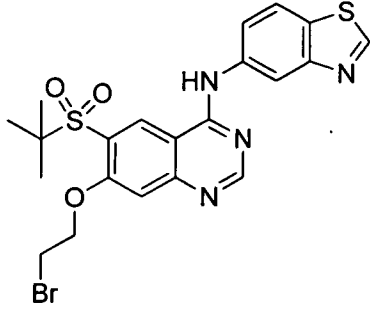
23	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	497	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9 H), 5.08 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.56 (br. s., 2 H), 9.17 (br. s., 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.63 (br. s., 1 H)	如實例 21
24	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(甲氧基甲氧基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	473	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (s, 9 H), 3.35 (s, 3 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.28 - 4.53 (m, 2 H), 7.39 (br, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 9.13 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H)	如實例 21

25	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺酰基)-7-(環己基甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	511	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 - 1.31 (m, 6 H), 1.35 (s, 9 H), 1.59 - 2.03 (m, 5 H), 4.04 (d, <i>J</i> = 6.32 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.72, 1.64 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H)	如實例 21
26	 3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇	473	¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.54 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 - 8.65 (m, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i>	如實例 21

			= 6.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 1.95 (quin, J = 6.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)	
27	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺酰基)-7-((四氢-2<i>H</i>-嘧啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺	499	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 11.16 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.03 - 5.12 (m, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 2.04 (br. s., 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.38 (s, 9H)	如實例 21
28	 <i>N</i>-(6-(第三丁基磺酰基	477, 479	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 11.44 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, J =	如實例 21

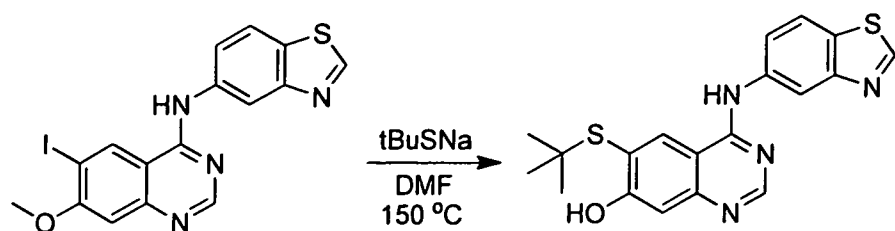
	基)-7-(2-氯乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺		1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 2H), 4.00 - 4.09 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)	
29	 (R)-1-((4-苯并[d]噻唑-5-基氨基)-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-2醇	473	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 4.81 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 4.0 - 4.18 (m, 2 H), 3.17 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 1.36 (s, 9 H), 1.26 (d, J=5.5 Hz, 3 H)	如實例 21

30	 <i>N</i>-(6-((第三丁基磺 酰基)-7-丙氧基喹唑 啉)-4-基)苯并[<i>d</i>]噻 唑-5-胺	457	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.51 - 10.62 (m, 1 H), 9.38 - 9.47 (m, 1 H), 9.07 - 9.20 (m, 1 H), 8.62 - 8.68 (m, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 8.09 - 8.23 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 2 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.07 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	如實例 21
31	 <i>N</i>-(6-((第三丁基磺 酰基)乙基硫)-7-丙 氧基喹唑啉)-4-基 苯并[<i>d</i>]噻唑-5-胺	488	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-<i>d</i>) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.58 - 8.69 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H),	如實例 21

	<i>N</i>-(6-((第三丁基磺 基)-7-(2-(甲氧基 硫基)乙氧基)喹唑 啉)-4-基)苯并[d]噻 唑-5-胺		7.28 (s, 1 H), 4.36 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.02 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H)	
32	 <i>N</i>-(7-(2-(溴乙氧基) 丁基磺基)喹唑 啉)-4-基)苯并[d]噻 唑-5-胺	521	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.58 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.64 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 1.36 (m, 9 H)	如實例 21

實例 33

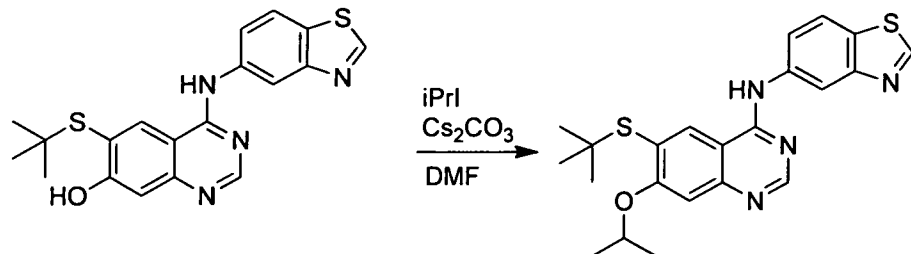
4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基硫基)喹唑啉-7-醇



於 *N*-1,3-苯并噻唑-5-基-6-碘-7-(甲基氧基)-4-胺基喹啉 (100 mg, 0.23 mmol) 之 DMF (2 mL) 溶液中加入 2-甲基-2-丙硫醇鈉 (258 mg, 2.30 mmol)。將反應混合物於 150°C 攪拌 3 天。於真空下蒸發溶劑並將粗物質以管柱層析純化，得到 45 mg 的標題化合物 (49%)。MS: m/z : 383 $[M+H]^+$ 。

實例 34

N-(6-(第三丁基硫基)-7-異丙氧基喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺

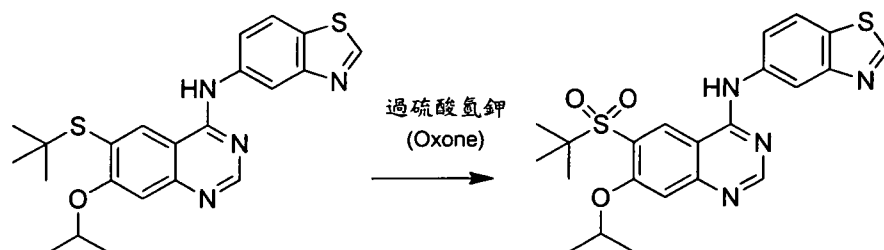


於 4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-7-喹啉醇 (25 mg, 0.065 mmol) 和 Cs_2CO_3 (63.9 mg, 0.20 mmol) 之 DMF (1 mL) 溶液中加入 2-碘丙烷 (22 mg, 0.13 mmol)。將溶液於 rt 攪拌 2 h。於真空中移除溶劑並將粗物質以管柱層析純化 (0 至 10% MeOH/ CH_2Cl_2)，得到 14 mg 的標題化合物 (48%)。MS: m/z : 425 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.04 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz,

1H), 7.94 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.90 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.31 (s, 9H).

實例 35

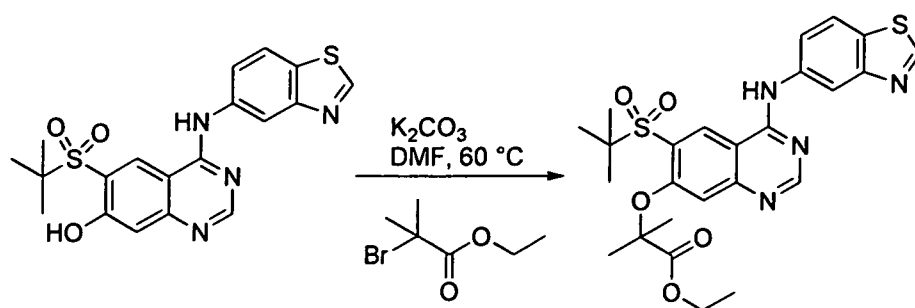
N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-異丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



於N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-7-[(1-甲基乙基)氧基]-4-胺基喹唑啉(100 mg, 0.24 mmol)之MeOH(2 mL)和水(0.4 mL)溶液中加入過硫酸氫鉀(Oxone)(290 mg, 0.47 mmol)，並將反應混合物於rt攪拌一小時。將固體濾出。將剩餘的溶液濃縮並以HPLC純化殘餘物及以碳酸鹽濾心鹼化，得到25 mg的標題化合物(22%)。MS: m/z : 457 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (s, 9 H), 1.38 (d, $J = 6.06$ Hz, 6 H), 4.90 (dt, $J = 12.13, 6.06$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.94 (dd, $J = 8.72, 1.89$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.70 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H)

實例36

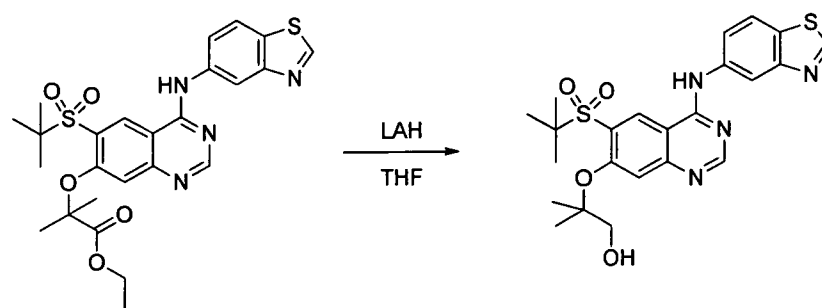
2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯



將4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇(250 mg, 0.60 mmol)和碳酸鉀(250 mg, 1.81 mmol)之DMF(3 mL)懸浮液於rt攪拌2 min，之後加入2-溴-2-甲基丙酸乙酯(99 μ l, 0.66 mmol)，然後於60°C攪拌1 h。將反應混合物置於EtOAc和水間分溶，將有機液以satd. NH_4Cl 清洗並以 MgSO_4 乾燥及濃縮成油狀物。將殘餘物經由管柱層析純化(30%至100%的EtOAc之己烷溶液；40g 矽膠濾心管柱)。將聚集的溶離份真空濃縮，得到白色固體，2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯(101 mg, 32%產率)。 ^1H NMR (氯仿-*d*) δ : 9.06 (s, 1 H), 8.68 - 8.79 (m, 2 H), 8.51 - 8.63 (m, 1 H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.15 (br. s., 1 H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.79 (s, 6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). MS (m/z): 529.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

實例 37

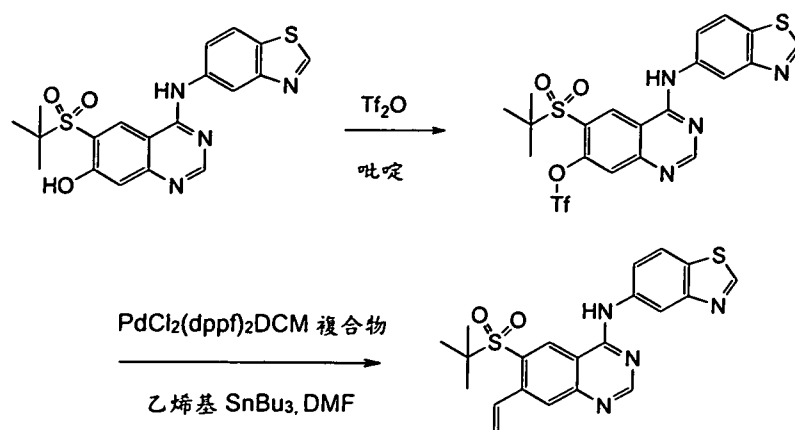
2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-1-醇



於 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯(134 mg, 0.25 mmol)之 THF(2.4 mL)溶液中於 rt 緩慢地加入 LAH(127 μ l, 0.13 mmol)。攪拌 30 m 後，將反應混合物濃縮成油狀物，並預吸收於矽膠上。將殘餘物經由管柱層析純化(EtOAc 至 3:5 的 10% NH_4OH 之 IPA 溶液:EtOAc 的混合物; 40g 矽膠濾心管柱)。將聚集的溶離份真空濃縮，得到白色固體 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-1-醇(43 mg, 35%產率)。 ^1H NMR (氯仿-*d*) δ : 9.07 (s, 1 H), 8.67 - 8.78 (m, 2 H), 8.52 - 8.63 (m, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.58 - 3.76 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H). MS (m/z) 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

實例 38

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-乙
烯基-4-胺基噻唑啉



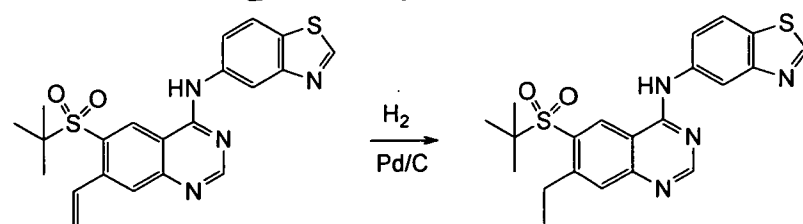
步驟 1.4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基三氟甲磺酸鹽：於以冰冷卻的 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇(346 mg, 0.83 mmol)之吡啶(6 mL)溶液中緩慢地加入三氟甲磺酸酐(421 μ l, 2.50 mmol)。於 5 min 內將反應升溫至 rt。將反應混合物以 CH_2Cl_2 濕磨。將固體殘餘物經由管柱層析純化(10%至 100%的 EtOAc 之己烷溶液；40 g 矽膠濾心管柱)。將溶離份聚集並真空濃縮，得到 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基三氟甲磺酸鹽為黃色固體(72 mg, 18%產率)。 ^1H NMR (氯仿-*d*) δ : 9.02 - 9.13 (m, 1H), 8.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.77 - 8.85 (m, 1H), 8.58 - 8.66 (m, 1H), 8.15 - 8.25 (br. s., 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). MS (m/z) 546.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

步驟2.*N*-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙烯基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺：於4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基三氟甲磺酸鹽(60.0 mg, 0.091 mmol)和乙烯基三-正丁基錫(37.1 μ l, 0.126 mmol)之DMF

(1.01 mL)溶液中加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(18 mg, 0.02 mmol)。將反應於微波反應器中以150°C加熱20 min。將殘餘物經由管柱層析純化(10%至100%的EtOAc之己烷溶以；40 g矽膠濾心管柱)。將溶離份聚集並真空濃縮，得到*N*-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙基喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(40 mg, 86%產率)為油狀物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.64 - 10.78 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.83 (m, 1H), 7.46 - 7.68 (m, 1H), 6.05 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). MS (m/z) 425.0 (M+H⁺).

實例 39

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-乙基-4-胺基喹啉

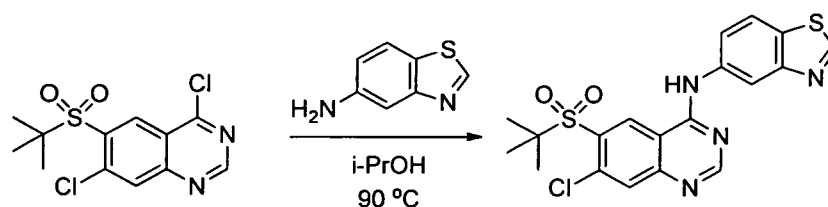


於 *N*-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙基喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(40 mg, 0.094 mmol)之 EtOH/THF(9.4 mL)溶液中加入 10% Pd/C(15 mg)。將溶液通入氮氣，然後當另再加入 20 mg 的 Pd/C 時，於大氣壓以氮氣球氫化 21 h。將反應再氫化 4h。有一些烯烴仍存在反應混合物中。將混合物經由玻璃濾紙過濾並將殘餘物置於原來的反應條件下，於 18h 內繼續氫化直到完成。將反應混合物經

由玻璃濾紙過濾並真空濃縮。將殘餘物經由逆相層析純化(6%至 75% 0.1% TFA 溶於 MeCN 中之 0.1% TFA 水中溶液；5 μ m 30x150 mm Waters Sunfire 管柱, 15 min 梯度)。將純的溶離份置於 EtOAc 和 satd. NaHCO₃ 間分溶，並將有機層以鹽水清洗，然後以 MgSO₄ 乾燥及真空濃縮，得到 *N*-(6-(第三丁基磺醯基)-7-乙基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(7.5 mg, 19%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.67 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.20 (td, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS (*m/z*) 427.1 (*M*+H⁺).

實例 40

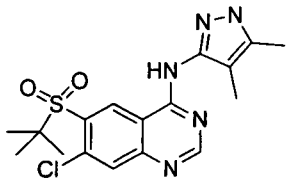
N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-氯喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



於4,7-二氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]喹唑啉(60 mg, 0.15 mmol)之*N*-甲基-2-吡咯酮(1 mL)溶液中加入1,3-苯并噻唑-5-胺(27 mg, 0.18 mmol)。將反應混合物於90°C加熱20 min。讓溶液冷卻至rt。將反應混合物過濾並將濾液以HPLC純化及以碳酸鹽SPE濾心游離鹼，得到21 mg的標題化合物(32%)。MS: *m/z*: 433.1 [*M*+H]⁺. ¹H NMR

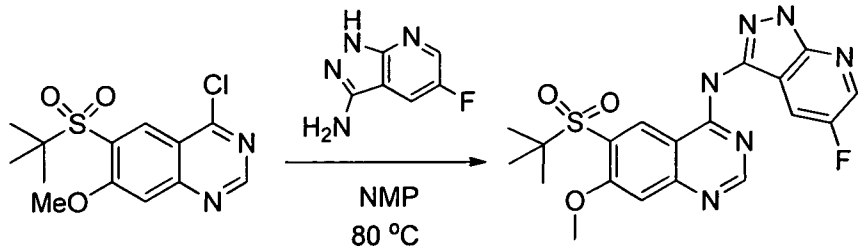
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, 9 H), 7.87 - 8.07 (m, 2 H), 8.14 - 8.31 (m, 2 H), 8.66 (d, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.27 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H).

下列化合物係使用類似上述之製程，使用適當的胺所製備。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
41	 6-(第三丁基磺醯基)-7-氯-N-(4,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (s, 9 H), 2.18 (s, 6 H), 7.97 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 10.72 (br. s., 1 H), 12.26 (br. s., 1 H)	如實例 40

實例42

6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-N-(5-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-基)-7-(甲氧基)-4-胺基喹唑啉

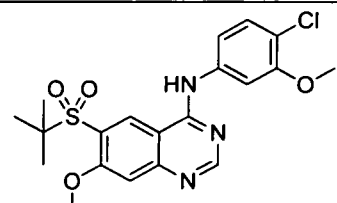


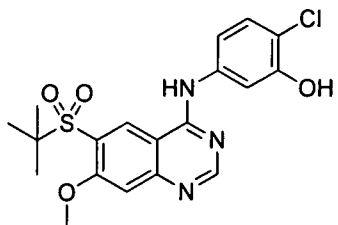
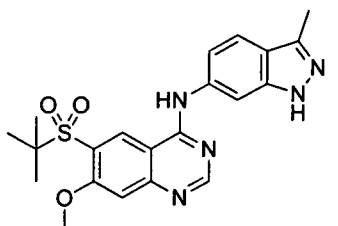
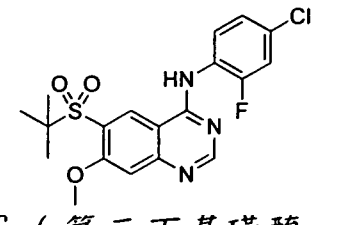
於燒瓶中將 4-氯-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-(甲氧基)喹唑啉(100 mg, 0.32 mmol)、5-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-胺(58 mg, 0.38 mmol)於 NMP(1 mL)中混

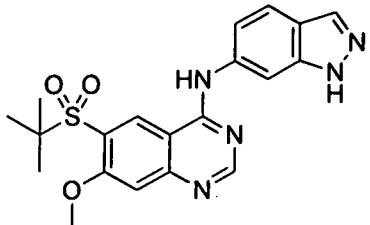
合。將反應混合物於 80°C 加熱 1h。讓溶液冷卻至 rt。將固體濾出並將剩餘的溶液濃縮及以 HPLC 純化殘餘物，得到 20 mg 的標題化合物。MS: m/z: 431 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 - 1.36 (s, 9 H), 3.98 (s, 3 H), 7.27 (s., 1 H), 8.02 (s, J = 8.72, 2.65 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 9.04 (s, 1 H).

另一種選擇，這些反應可於 EtOH 中以催化量的 HCl 來進行。

下列化合物係使用類似該等描述之製程所製備。

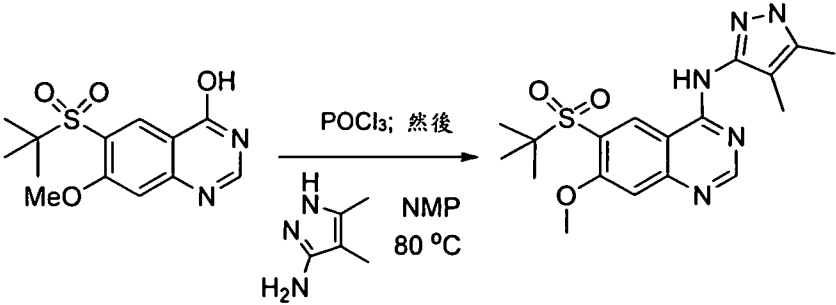
實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
43	 6-(第三丁基磺醯基)-N-(4-氯-3-甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉)-4-胺	436	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	HCl/ EtOH

44	 5-((6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氯酚	422	¹H NMR (DMSO-d6) δ : 10.30 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 1.32 (s, 9H)	HCl/ EtOH
45	 6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基-N-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-6-基)喹唑啉-4-胺	426	¹H NMR (DMSO-d6) δ : 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	HCl/ EtOH
46	 6-(第三丁基磺酰基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺	424	¹H NMR (DMSO-d6) δ : 10.74 (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.52 - 7.65 (m, 2H), 7.34	HCl/ EtOH

			- 7.45 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	
47	 6-(第三丁基磺酰基)-N-(1H-吲唑 -6-基)-7-甲氧基 喹唑啉)-4-胺	412	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 13.03 (br. s., 1H), 10.51 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	HCl/ EtOH

實例 48

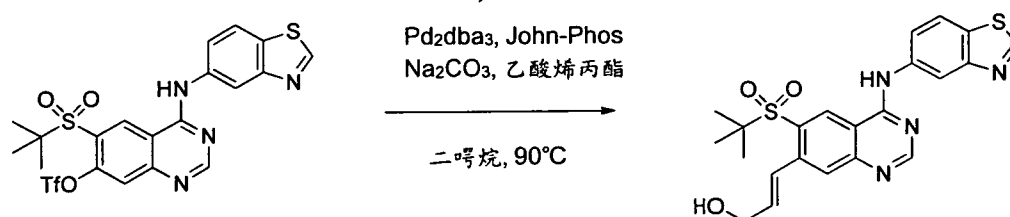
6-(第三丁基磺酰基)-N-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-7-
甲氧基喹唑啉-4-胺



於燒瓶中將6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-(甲氧基)-4(1*H*)-喹唑啉酮(60 mg, 0.20 mmol)和POCl₃(2 mL, 21.5 mmol)混合，並將反應混合物於80°C加熱4 h。讓溶液冷卻至rt。於高真空下移除POCl₃。將殘餘物以satd. aq. NaHCO₃處理並以CH₂Cl₂萃取。將有機萃取液以Na₂SO₄乾燥。移除溶劑並將粗物質溶於NMP(1 mL)，接著加入4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-胺(27 mg, 0.24 mmol)。將反應混合物於80°C加熱1h。讓溶液冷卻至rt。將固體濾出並將剩餘的溶液濃縮及以HPLC純化殘餘物，得到6.0 mg的標題化合物。MS (*m/z*): 390 (*M*+*H*); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (s, 9 H), 2.21 (s, 6 H), 4.00(s, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.19 (br. s., 1 H), 12.32 (br. s., 1 H).

實例 49

(*E*)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)丙-2-烯-1-醇

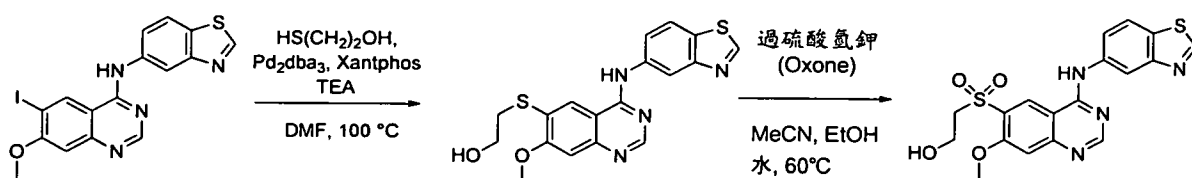


於小瓶中加入 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基三氟甲磺酸鹽(820 mg, 1.50 mmol)、Pd₂dba₃(137 mg, 0.15 mmol)、三-第三丁基膦、四氟硼酸(87 mg, 0.30 mmol)和碳酸鈉(318 mg, 3.00 mmol)。然後將小瓶排空並以氮氣回填三次，之後加入

1,4-二噁烷(15 mL)和乙酸烯丙酯(0.24 mL, 2.25 mmol)。將反應加熱至 90°C 歷時 3 天。完成後，將其冷卻至 rt 並濃縮。然後將殘餘物通過 C13 SPE 濾心，但無觀察到分離。將收集的溶離份組合，濃縮並以 RP HPLC 純化，得到所欲產物(78 mg, 10 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.96 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 - 6.07 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 1.32 (s, 9H); MS (m/z) 455.1 (M+H⁺).

實例 50

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺基)乙醇



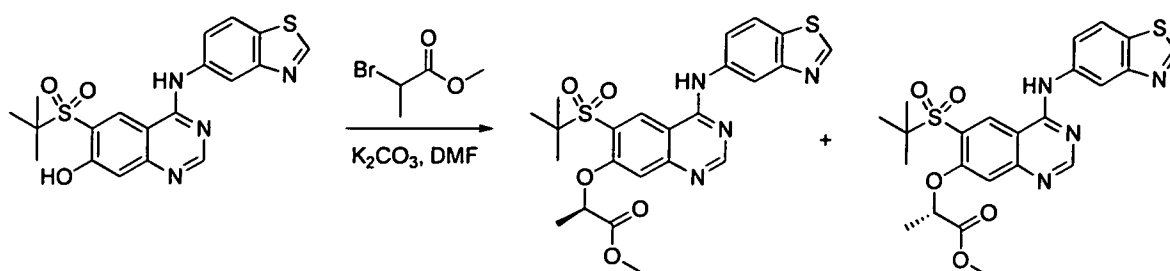
步驟 1.2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺基)乙醇：於燒瓶中加入 N-(6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(1 g, 2.30 mmol)、Pd₂dba₃(0.21 g, 0.23 mmol)和 Xantphos(0.13 g, 0.23 mmol)，然後將其排空並回填氮氣三次，之後加入 DMF(15 ml)、TEA(0.96 ml, 6.91 mmol)和巰基乙醇(0.17 ml, 2.42 mmol)。將反應加熱至 100°C 至隔夜。然後將其冷卻至 rt 並部分濃縮。

將生成的殘餘物以 MeOH 濕磨。將沉澱的小量固體過濾，得到深綠色殘餘物。然後以乙醚(100 mL)稀釋濾液但無固體形成。將溶液置於 rt 三天。觀察到一懸浮液，將其過濾並以乙醚清洗濾餅，得到所欲的產物為黃色固體(603 mg, 65 %)。MS (m/z) 385.1 (M+H⁺).

步驟 2.2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基噻唑啉-6-基)磺醯基)乙醇：將 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基噻唑啉-6-基)硫基)乙醇(603 mg, 1.57 mmol)置於乙腈(10 mL)、乙醇(10 mL)和水(10 mL)中處理，之後加入過硫酸氫鉀(Oxone)(2.89 g, 4.71 mmol)。將反應於 rt 攪拌 6 小時。然後以 sat aq NaHCO₃(100 mL)稀釋並使用 DCM(2 x 200 mL)萃取。將組合的有機液以硫酸鈉乾燥，經由矽藻土過濾並濃縮。水層為一懸浮液，將其過濾得到比來自濃縮有機液之物質更純的第二份物質收取物。將第二份收取物質溶於 1 mL 的 DMSO 並以 RP HPLC(10->50% MeCN 之水溶液含 0.1% TFA)於 5 μM C18 OBD Sunfire 30 x 100 mm 上純化。將所欲的溶離份組合並濃縮，得到產物為淡黃色固體(33 mg, 17 %)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.63 - 3.84 (m, 4H), 2.55 (s, 1H); MS (m/z) 417.1 (M+H⁺).

實例 51

(R)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯和(S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯

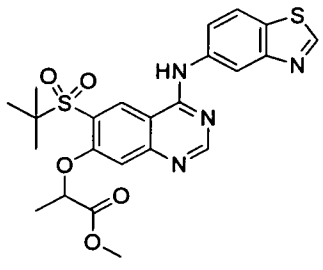


將 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-醇(0.50 g, 1.21 mmol)和碳酸鉀(0.50 g, 3.62 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(6.3 ml)中之懸浮液攪拌 2 分鐘，之後加入 2-溴丙酸甲酯(0.15 ml, 1.57 mmol)。將反應於 70°C 加熱 1h。將反應冷卻並加入水(20 mL)。將產物濾出為黃色固體並讓其乾燥，然後以 5mL MeOH 濕磨。將 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯(350 mg, 58%產率)過濾出。將外消旋混合物解析(Chiralpak AD-H 管柱, 60% EtOH 之己烷溶液含 0.1% DIEA)，分離出較快溶離的異構物($R_t=8.6$ min)和較慢溶離的異構物($R_t=13.5$ min)。

藉由蒸發溶劑分離各鏡像異構物(R 和 S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯(各 115 mg, 組合產率：38%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 8.17

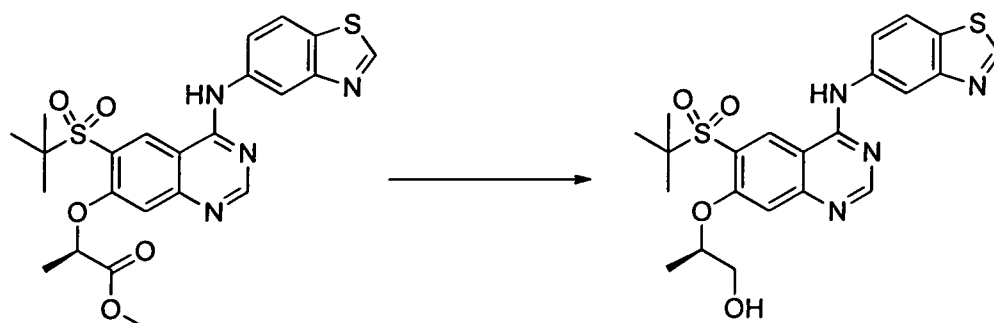
(d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.77 - 7.97 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H),
5.32 - 5.50 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 1.61 (d, $J=6.57$ Hz, 3 H),
1.40 (s, 9 H). LC/MS : M+H 501.2

此外消旋物係以類似方法製造，無解析。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
52	 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯	501	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.58 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.77 - 7.97 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.32 - 5.50 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 1.61 (d, $J=6.57$ Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H)	如實例 51

實例 53

(R)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇(所描述)和(S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇

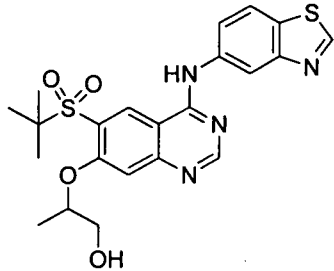


於(R 或 S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹啉-7-基)氧基)丙酸甲酯(110 mg, 0.22 mmol)之 THF(2mL)溶液中加入氫化鋰鋁(220 μ l, 0.22 mmol, 1M 之 THF 溶液;或 110 μ l, 0.11 mmol, 1M 之 THF 溶液)。將反應於 25°C 攪拌。立即有橙色沉澱形成並將產物過濾。將固體溶於 1.5 mL DMSO。將溶液過濾並將產物經由 Gilson 逆相層析純化(8%至 70% 0.1%TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液或 8%至 60% 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液;5 μ m 30x150 mm Waters Sunfire 管柱)。收集純的溶離份並置於 EtOAc 和水/飽和的碳酸氫鈉間分溶。將有機層分離,以硫酸鈉乾燥並真空蒸發,得到(R 或 S)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹啉-7-基)氧基)丙-1-醇為白色固體。

鏡像異構物 1(由實例 51 之較慢溶離的異構物所製備): ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.64 (m, 2 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.02 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.73 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 3.79 (t, $J=4.4$ Hz, 3 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H). LC/MS : 473.2

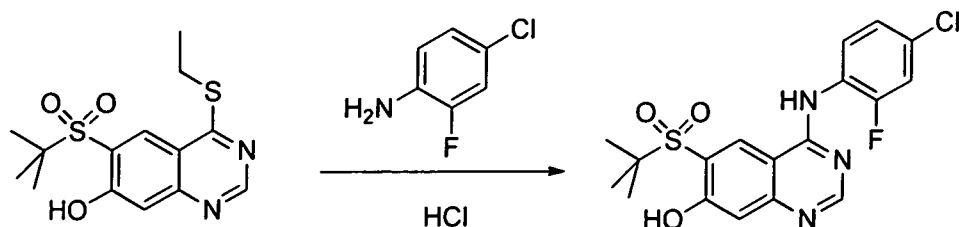
異構物 2(由實例 51 之較快溶離的異構物所製備)：
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 3.79 (t, *J*=4.4 Hz, 3 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H). LC/MS : 473.2

此外消旋物係以類似方法製造。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
54	 2-(((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹啉-7-基)氧基)丙-1-醇	473	¹ H NMR (甲醇- <i>d</i> ₄) δ : 9.31 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 2.70 (m, 3 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H)	如實例 54

實例 55

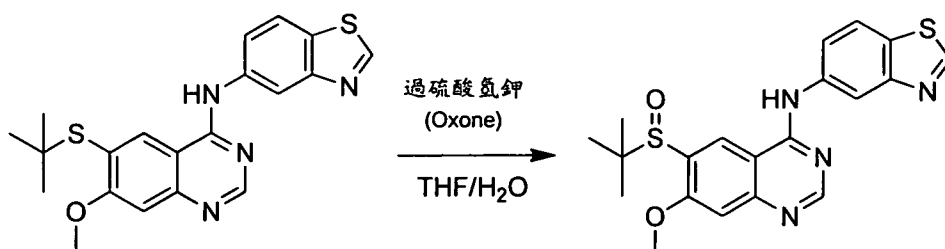
6-(第三丁基磺醯基)-4-((4-氯-2-氟苯基)胺基)喹啉-7-醇



將 6-(第三丁基磺醯基)-4-(乙基硫基)喹唑啉-7-醇 (144 mg, 0.44 mmol) 和 4-氯-2-氟苯胺 (0.49 mL, 4.4 mmol) 與一滴 HCl 混合並於微波中加熱至 150°C 歷時 20 分鐘。冷卻至 rt，以乙醚稀釋混合物並過濾。將固體 ppt 置於 MeOH (5 mL) 中處理並以 MP 碳酸鹽樹脂處理 (400 mg, 3 eq. @ 3.28 mmol/克承載)。過濾微珠並將母液濃縮及於矽膠上純化 (0 至 100% EtOAc 接著 0 至 10% MeOH/DCM)。將含產物之溶離份組合並濃縮，得到 2 mg 的所欲產物 (1.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (m/z) 410.2, 412.0 (M+H⁺).

實例 56

N-(6-(第三丁基亞磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺

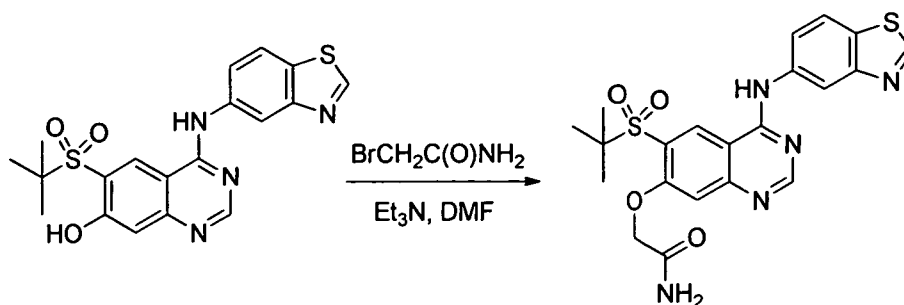


將 N-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺 (106 mg, 0.27 mmol) 和過硫酸氫鉀 (Oxone)

(36 mg, 0.06 mmol)之混合物於 1 : 1 THF : 水(2.6 mL)中攪拌 15 min。將反應以飽和的碳酸氫鈉進行驟冷。將生成的橙色沉澱過濾，溶於 30 mL 的 1 : 1 DCM : MeOH 中並預吸收至矽膠上。將產物以管柱層析純化(Isco CombiFlash, 75%至 100% EtOAc/己烷至 10% NH₄OH 之 MeOH 溶液)。將純的溶離份真空濃縮並將殘餘物經由 Gilson 逆相層析純化(10%至 75%之 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液；5um 30x150 mm Waters Sunfire 管柱)。將純的溶離份置於 EtOAc 和飽和的碳酸氫鈉間分溶。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到 N-(6-(第三丁基亞磺醯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺為白色固體(40 mg, 36%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.34, 2.53 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.19 (s, 9 H). MS (m/z) 413.2 (M+H⁺).

實例 57

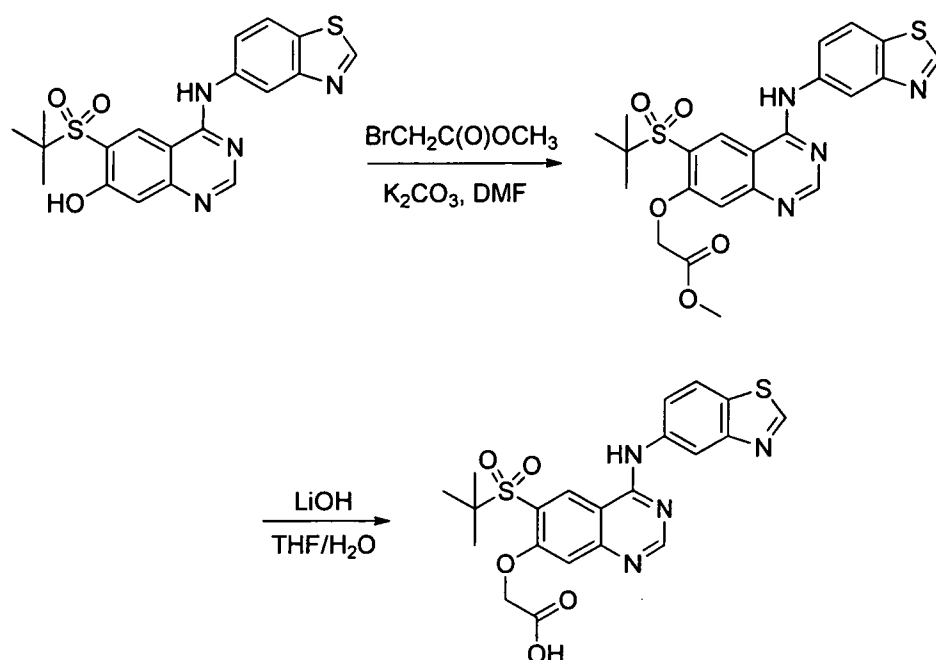
2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙醯胺



將 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇(50.0 mg, 0.121 mmol)和三乙胺(12 mg, 0.12 mmol)之 DMF(0.63 mL))溶液攪拌 2 分鐘，之後加入 2-溴乙醯胺(17 mg, 0.12 mmol)。於 70°C 加熱後有小反應發生。加入固體 NaH(15 mg, 0.63 mmol)並將反應於 100°C 加熱 18h。將反應混合物過濾並將濾液經由 Gilson 逆相層析純化(6%至 75%之 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液；5um 30x150 mm Waters Sunfire 管柱)。將純的溶離份組合並蒸發至乾，得到 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙醯胺(13 mg, 23%產率)為黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.43 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.77 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 1.48 (s, 9 H); MS (m/z) 471.9 (M+H⁺).

實例 58

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙酸

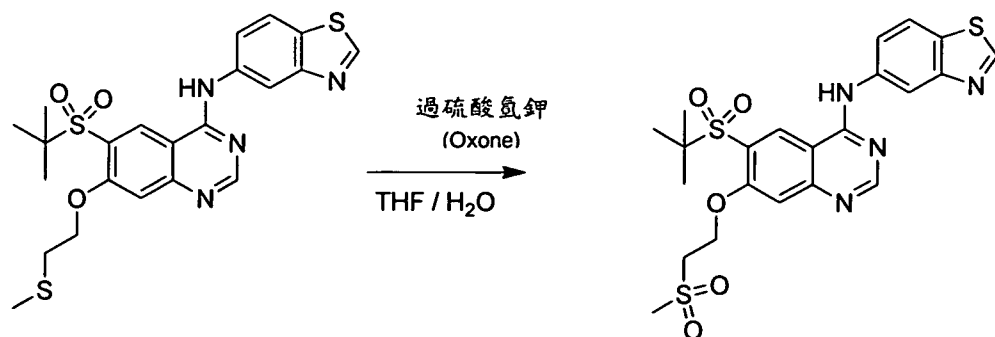


步驟1.2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙酸甲酯：將4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇(350 mg, 0.84 mmol)和碳酸鉀(350 mg, 2.5 mmol)於DMF(4.4 mL)中之懸浮液攪拌2分鐘，之後加入2-溴乙酸甲酯(108 μ l, 1.14 mmol)。將反應於25°C加熱6 h。將混合物加到15 mL水中，及以過濾收集黃色固體並以6 mL MeOH濕磨成厚的白色沉澱。將固體濾出，得到2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)乙酸甲酯(200 mg, 49%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.56 - 10.61 (m, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.34 (s, 3 H); MS (*m/z*) 487.2 (*M*+*H*⁺).

步驟 2.2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)乙酸：於 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)乙酸甲酯 (115 mg, 0.24 mmol) 之 THF (3.5 mL) 溶液中於 25°C 加入 LiOH (11 mg, 0.47 mmol) 之水 (1.2 mL) 溶液。1 h 後，將反應濃縮移除 THF。將殘餘物經由 Gilson 逆相層析純化 (10% 至 60% 的 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液；5 μ m 30x150 mm Waters Sunfire 管柱)。將聚集的溶離份於真空濃縮至乾，得到 2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺基)噻唑啉-7-基)氧基)乙酸 (29 mg, 26% 產率) 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.22 - 9.27 (m, 1 H), 8.72 - 8.79 (m, 1 H), 8.47 - 8.56 (m, 1 H), 8.23 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 1.39 (s, 9 H)；MS (m/z) 473.2 (M+H⁺).

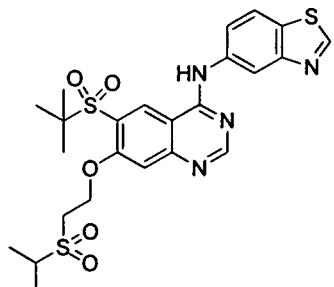
實例 59

N-(6-(第三丁基磺基)-7-(2-(甲基磺基)乙氧基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



將 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2-(甲磺基)乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(30 mg, 0.061 mmol)於 1 : 1 THF : H₂O(0.6 mL)中之溶液與過硫酸氫鉀(Oxone)(113 mg, 0.18 mmol)於 25°C 攪拌 25 分鐘。將反應混合物置於 EtOAc 和飽和的碳酸氫鈉水溶液間分溶。將有機層分離，以硫酸鈉乾燥並真空蒸發，得到 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(12.4, 39%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.57 - 10.65 (m, 1 H), 9.38 - 9.51 (m, 1 H), 9.09 - 9.24 (m, 1 H), 8.65 - 8.74 (m, 1 H), 8.54 - 8.62 (m, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 1 H), 7.81 - 7.95 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 4.56 - 4.71 (m, 2 H), 3.64 - 3.75 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.29 - 1.40 (m, 9 H) ; MS (m/z) 521.1 (M+H⁺).

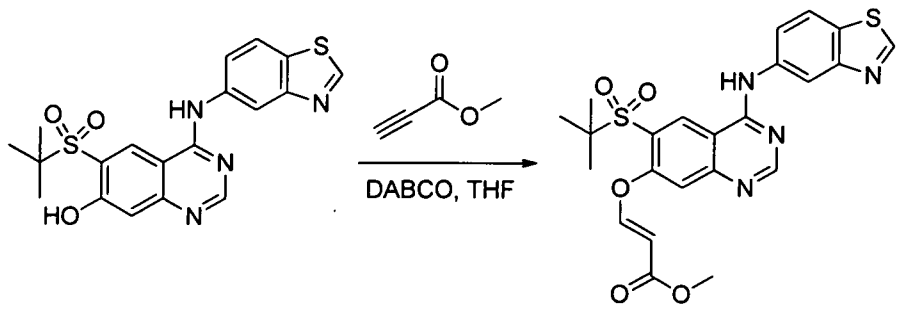
下列化合物係使用類似該等實例 21 和 60 中所述之製程，使用適當的硫醇所製備。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
60	 N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2-(異丙基磺醯基)乙氧基)喹唑啉-4-	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.60 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1	如實例 90

	基)苯并[d]噻唑-5-胺		H), 7.52 (s, 1 H), 4.64 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.30 (dd, J=7.1 Hz, 6 H)	
--	---------------	--	--	--

實例 61

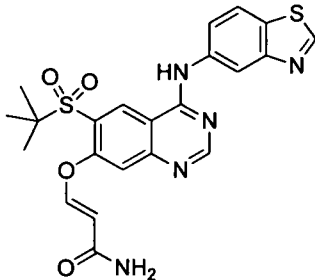
(E)-甲基 3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙烯酸甲酯



將 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-醇(200 mg, 0.48 mmol)和 DABCO(5 mg, 0.05 mmol)於 THF (4.8 mL)中之懸浮液於 25°C 攪拌 2 分鐘，之後加入丙炔酸甲酯(41 mg, 0.48 mmol)。10 分鐘後，將反應混合物置於 EtOAc 和飽和的碳酸氫鈉水溶液間分溶並以 DCM 反萃取。將組合的有機液以硫酸鈉乾燥並真空蒸發。將殘餘物經由管柱層析純化(Isco CombiFlash 50%至 100%之 EtOAc 於己烷溶液； 40g 矽膠濾心管柱)。將純的溶離份真空濃縮，得到(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙

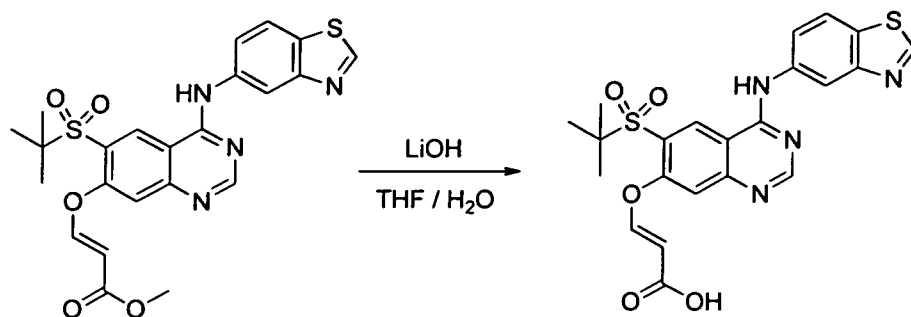
烯酸甲酯(115 mg, 48%產率)為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.09 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 5.91 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H); MS (m/z) 499.1 (M+H⁺).

下列化合物係使用類似該等上述之製程，使用適當的炔所製備。

實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
62	 (E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)喹啉-7-基)氧基)丙烯醯胺	484	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.71 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.95 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.01 - 7.15 (m, 1 H), 5.91 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 9 H)	如實例 92

實例 63

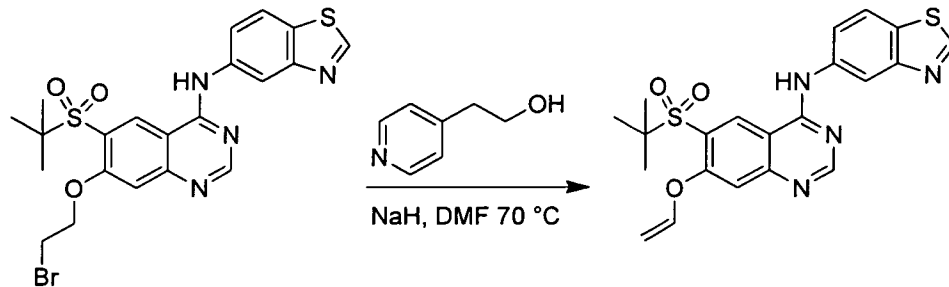
(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙烯酸



將(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙烯酸甲酯(115 mg, 0.23 mmol)於 THF(1.2 mL)和水(1.2 mL)中之懸浮液與 LiOH(11 mg, 0.46 mmol)於 50°C 攪拌 2 h。加入水和 10%檸檬酸(10 mL)並以 EtOAc 和 DCM/20% EtOH(各 2x)萃取混合物。將組合的有機液以鹽水清洗並將有機液濃縮至乾。將殘餘物經由 Gilson 逆相層析純化(10%至 75%的 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液；5um 30x150 mm Waters Sunfire 管柱)。將純的溶離份置於 EtOAc 和飽和的碳酸氫鈉間分溶，接著以鹽水分溶。將有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到(E)-3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙烯酸(10.5 mg, 9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 - 11.17 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.72 - 8.84 (m, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 1 H), 8.24 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 5.73 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H)； MS (m/z) 484.9 (M+H⁺)。

實例 64

N-(6-(第三丁基磺基)-7-(乙基氧基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺



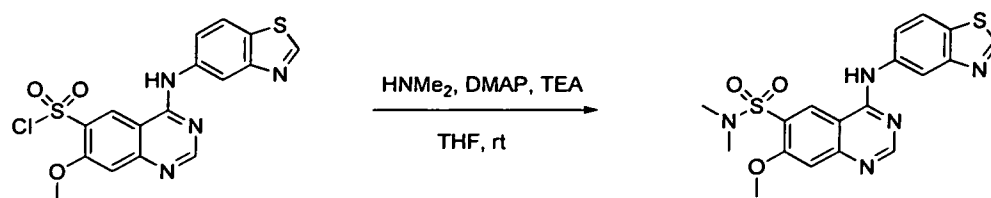
將 *N*-(7-(2-溴乙氧基)-6-(第三丁基磺基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺 (25 mg, 0.05 mmol) 和 2-(吡啶-4-基)乙醇 (15 mg, 0.12 mmol) 之溶液於 DMF (939 μ l) 中以 70°C 加熱。10 分鐘後，加入 60% NaH (10 mg, 0.25 mmol) 並加熱 1 min。將殘餘物過濾。然後經由 Gilson 逆相層析純化 (10% 至 75% 的 0.1% TFA 溶於 MeCN 之 0.1% TFA 水中溶液；5 μ m 30x100 mm Waters Sunfire 管柱)。將純的溶離份置於 EtOAc 和飽和的碳酸氫鈉間分溶，然後以鹽水分溶。將有機層以硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到 *N*-(6-(第三丁基磺基)-7-(乙基氧基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺 (7.5 mg, 36% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.63 - 10.69 (m, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.17 - 9.33 (m, 1 H), 8.65 - 8.70 (m, 1 H), 8.50 - 8.63 (m, 1 H), 8.18 (d, J =8.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J =9.1 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17 (dd, J =13.3, 5.8 Hz, 1 H), 5.02

(dd, $J=13.3, 2.0$ Hz, 1 H), 4.81 (dd, $J=5.8, 2.0$ Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H); MS (m/z) 441.0 ($M+H^+$).

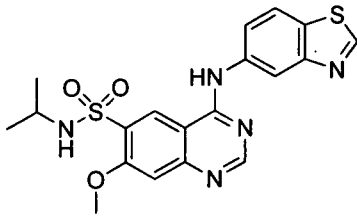
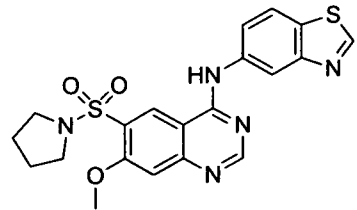
實例 65

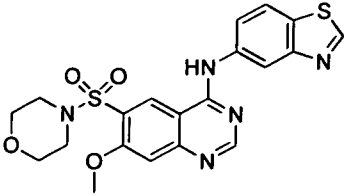
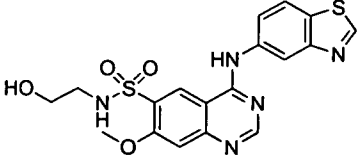
4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-N,N-二甲基喹唑啉-6-磺醯胺

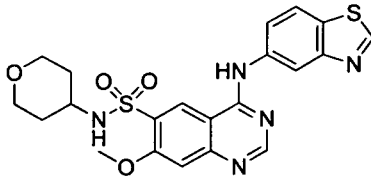
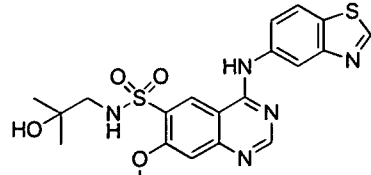


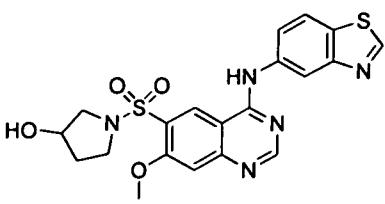
於小瓶中加入DMAP(3.75 mg, 0.03 mmol)，接著加入4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-磺醯氯(125 mg, 0.31 mmol)於THF(2 mL)中之懸浮液，然後TEA(0.17 mL, 1.23 mmol)及最後二甲胺(2.0 M in THF, 0.30 mL)。將反應於rt攪拌至隔夜。然後將其濃縮並將粗物質溶於1:1 DMSO: MeOH及以RP HPLC (10 → 50 % MeCN之水中溶液含0.1 % TFA)於5 μ M C18 OBD Sunfire 30 x 100 mm上純化。將所欲的溶離份組合並將殘餘物再溶解於MeOH及以MP-碳酸鹽樹脂處理。將溶液之樹脂吸出並濃縮，得到標題化合物(19 mg, 14 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.83 (s, 6H); MS (m/z) 416.1 ($M+H^+$).

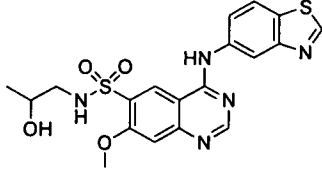
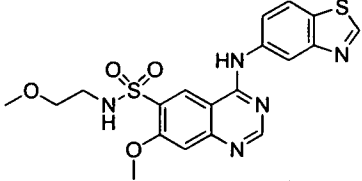
下列化合物係使用類似該等上述之製程，使用適當的胺所製備。

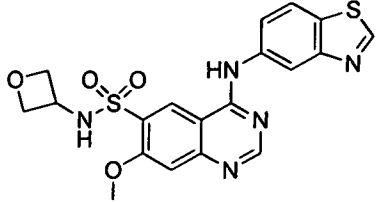
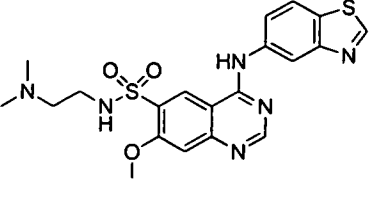
實例	結構/名稱	MS (M+H) ⁺	NMR	方法
66	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基胺基)-N-異 丙基-7-甲氧基喹 啉-6-磺醯胺	430	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.29 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.28 - 3.43 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	如實 例 65
67	 N-(7-甲氧基-6-(吡咯 啉-1-基磺醯基)喹 啉-4-基)苯并[d]噻 唑-5-基胺	442	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.33 (t, J =	如實 例 65

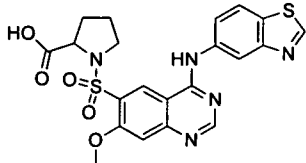
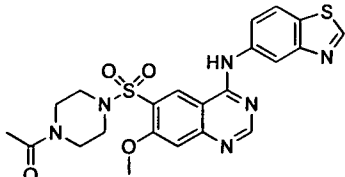
			6.4 Hz, 4H), 1.73 - 1.86 (m, 4H)	
68	 N-(7-甲氧基 -6-(嗎福啉磺醯 基)喹唑啉-4-基) 苯并[d]噻唑-5-基 胺	458	¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.73 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.58 - 3.67 (m, 4H), 3.18 - 3.24 (m, 4H)	如實 例 65
69	 4-(苯并[d]噻唑-5-基 胺基)-N-(2-羥乙 基)-7-甲氧基喹唑啉 -6-磺醯胺	432	¹H NMR (DMSO-d6) δ 11.34 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52	如實 例 65

			(t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 2H)	
70	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基氨基)-7-甲 氧基-N-(四氢基 -2H-哌喃-4-基)喹 唑啉-6-磺酰胺	472	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.52 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.28 (m, 2H), 1.40 - 1.60 (m, 4H)	如實 例 65
71	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基氨基)-N-(2- 羟基-2-甲基丙 基)-7-甲氧基喹 唑啉-6-磺酰胺	460	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.84 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H),	如實 例 65

			8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H)	
72	 1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)磺酰基)吡咯啉-3-醇	458	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.93 (m, 2H)	如實 例 65

73	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基胺基)-N-(2- 羥丙基)-7-甲氧基 喹唑啉-6-磺醯胺	446	¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.49 (br. s., 1H), 9.42 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 2.64 - 2.87 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	如實 例 65
74	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基胺基)-7-甲 氧基-N-(2-甲氧基 乙基)喹唑啉-6-磺 醯胺	446	¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.48 (br. s., 1H), 9.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (br. s., 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.28	如實 例 65

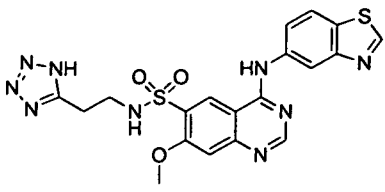
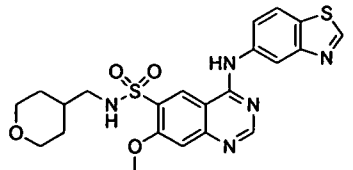
			(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (q, 2H)	
75	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基胺基)-7-甲 氧基-N-(氧呔-3- 基)喹唑啉-6-磺 胺	444.1	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.60 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.37 - 4.63 (m, 5H), 4.09 (s, 3H)	如實 例 65
76	 4-(苯并[d]噻唑 -5-基胺 基)-N-(2-(二甲基 胺基)乙基)-7-甲 氧基喹唑啉-6-磺 胺	459	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.30 (br. s., 1H), 10.07 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, J	如實 例 65

			= 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.15 - 3.29 (m, 4H), 2.80 (br. s., 6H)	
77	 1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺酰基)吡咯啉-2-羧酸	486	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 1.72 - 2.04 (m, 3H)	如實例 65
78	 1-4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺酰基)哌啶-1-基)乙酮	499	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.62 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H),	如實例 65

486

¹H NMR (DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.33 (m, 1H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 1.72 - 2.04 (m, 3H)

如實例 65

			8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.16 - 3.31 (m, 4H), 1.99 (s, 3H)	
79	 <i>N</i>-(2-(1<i>H</i>-四唑-5-基)乙基)-4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-磺醯胺	484	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.38 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.32 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.04 (t, 2H)	如實例 65
80	 4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基-<i>N</i>-(四氫-2<i>H</i>-嘧喃-4-基)甲基)喹唑啉-6-磺醯胺	486	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H),	如實例 65

			7.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.51 - 1.71 (m, 3H), 1.00 - 1.16 (m, 2H)	
--	--	--	---	--

實例 A

使用習用的方法製備錠劑並如下調配：

成份	每錠之量
化合物	5mg
微晶纖維素	100mg
乳糖	100mg
甘醇酸澱粉鈉	30mg
硬脂酸鎂	2mg
總計	237mg

實例 B

使用習用的方法製備膠囊並如下調配：

成份	每錠之量
化合物	15mg

乾燥澱粉	178mg
硬脂酸鎂	2mg
總計	195mg

生物分析：

以螢光偏振結合分析顯影，藉由與螢光標定的ATP競爭性配體競爭來定量新穎化合物於RIPK2之ATP結合口袋的交互作用。從桿狀病毒表現系統純化全長的FLAG His標定RIPK2並以二倍表觀KD之最終分析濃度來使用。螢光標定配體(5-([2-([3-([4-[(5-羥基-2-甲基苯基)胺基]-2-嘧啶基}胺基)苯基]羰基}胺基)乙基]胺基}羰基)-2-(6-羥基-3-側氧-3H-吡星-9-基)苯甲酸，如WO2011/120025中之描述所製備)係使用5 nM之最終濃度。酵素和配體二者係以50mM HEPES pH7.5、150mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM DTT和1mM CHAPS之溶液所製備。試驗化合物係以100% DMSO所製備並將100 nL分散於多孔盤之個別的孔槽中。接著，以二倍最終分析濃度將5 ul RIPK2加入試驗化合物中，並於rt培養10分鐘。培養後，將5ul的螢光標定配體溶液，以二倍最終分析濃度加到各反應中，並於rt培養至少10分鐘。最後，於能測量螢光偏振之儀器上讀取樣本。試驗化合物抑制作用係以內部分析對照之抑制百分比(%)來表示。

就濃度/劑量反應實驗，係擬合正常化數據並使用習用技術測定pIC₅₀。就至少2個實驗，將pIC₅₀平均用以測定平均值。

如使用上述方法所測定，實例1-83化合物具有介於5.0和9.0間之 pIC_{50} ，例如在上述方法中實例4和實例16之化合物分別係以7.5和8.5之平均 pIC_{50} 抑制RIP2激酶。在上述方法中實例4、6、16、21和23之化合物係以範圍從7.0-9.0之平均 pIC_{50} 抑制RIP2激酶。

FLAG His標定的RIPK2製備物：

全長的人類RIPK2(受體交互作用絲胺酸-酪胺酸激酶2) cDNA係購自Invitrogen公司(美國加州卡爾斯貝，選殖ID：IOH6368, RIPK2-pENTR 221)。根據Invitrogen公司所述之方法，將Gateway[®] LR選殖用於RIPK2下游與目的載體pDEST8-FLAG-His6內所含的N-端FLAG-6His之位置專一性重組。使用Cellfectin[®] (Invitrogen)，根據製造商的方法，轉染至草地夜蛾[*Spodoptera frugiperda*(Sf9)]昆蟲細胞。

將 Sf9 細胞置於 Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, US; Andover, Hampshire UK)生長培養基中，於27°C、80 rpm震盪燒瓶生長，直到具足夠的量接種生物反應器。細胞係於50公升的工作容積生物反應瓶(Applikon, Foster City, California, US; Schiedam, Netherlands)，於27°C，30%溶氧和60-140 rpm之攪動速率下生長，直到達到約 3.7×10^6 細胞/mL細胞濃度之所需的體積。以12.7之病毒感染複數(MOI)，以桿狀病毒感染昆蟲細胞。持續培養43小時表現期。以2500 g離心，使用Viafuge (Carr)連續離心，於80公升/小時之流速將感染的

細胞從培養基中移出。將細胞團塊立即冷凍及隨後用於純化。

純化過程I：將 9.83×10^{10} 昆蟲細胞再懸浮於1.4 L解離緩衝液(50mM Tris (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 0.1% Triton X-100, 1mL/公升蛋白酶抑制劑混合液套組III (可得自EMD Group ; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, US ; Damstadt, Germany)及以杜恩斯均質機於冰上處理。然後於4°C以47,900g離心2小時使懸浮液澄清。將溶離液從不溶性的團塊中傾析出，並以16 cm/h之線性流速載入55 mL FLAG-M2親和管柱(2.6 x 10.4 cm)，而該管柱已先用10個管柱體積的緩衝液A(50mM Tris (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 1mL/公升公升蛋白酶抑制劑混合液套組III)預-平衡過。然後將管柱以15個管柱體積的緩衝液A清洗，並以6個管柱體積的緩衝液B(緩衝液A + 150μg/mL 3X FLAG胜肽)，以57 cm/h之線性流速溶離。使用10 kDa MWCO SnakeSkin Pleated Dialysis Tubing，用5 L的緩衝液A(不含有蛋白酶抑制劑混合液)，將經SDS-PAGE鑑定為含相關蛋白之溶離份透析至隔夜，以便從製備物移除3X FLAG胜肽。純化過程產生11.3 mg的總蛋白，其中以凝膠密度測量掃描RIPK2顯現40%純度，並以胜肽質量指紋確認特性。製備物中主要的污染蛋白經辨識為較低分子量經降解的RIPK2。

純化過程II：將100g細胞(10公升規模發酵)冷凍，解凍並再懸浮於1L解離緩衝液(50mM Tris HCL pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP, 3 ml蛋白酶抑制劑混合液)並以高壓均質機以10,000 psi均質一次(Avestin)。然後將懸浮液於4°C以35,000g離心45分鐘使其澄清。以離心收集上清液並以經緩衝液A (50mM Tris HCL pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP)預-平衡的5 ml抗-FLAG-M2樹脂培養。待蛋白於4°C結合1小時後，將樹脂裝入二支25 ml拋棄式管柱。各管柱以25 ml緩衝液A清洗並以10 ml(緩衝液A + 200ug/ml Flag胜肽)溶離。將聚集溶離液濃縮成1 ml並施用於superdex 200 (16/60)分篩管柱。根據SDS-PAGE分析結果，收集含全長RIPK2之溶離份。純化過程產生1.36mg/L 80%純的RIPK2蛋白，並以胜肽質量指紋確認特性。

生物活體內分析

RIP2 抑制劑之功效亦於活體啮齒類中評估。以腹膜內(*i.p.*)或靜脈內(*i.v.*)給予小鼠 L18-MDP 已顯示，經由活化 NOD2 訊號傳導路徑，引發發炎反應(Rosenweig, H. L., 等人 2008. *Journal of Leukocyte Biology* 84 : 529-536)。在 L18-MDP 處理的小鼠/大鼠中，發炎反應之程度係使用習用的技術，藉由測量血清及/或腹腔灌洗液中細胞激素(IL8、TNF α 、IL6 和 IL-1 β)之增加量及藉由測量進入腹腔中嗜中性細胞通量(當 L18-MDP 係以 *i.p.*給劑時)來監測。在治療的齧齒動物中，以口服預給劑選擇的本發

明化合物可能顯示抑制 L18-MDP 引發的發炎反應，然後使用習用技術測量和比較血清及/或腹腔灌洗液中細胞激素(IL8、TNF α 、IL6 和 IL-1 β)之量和進入腹腔中嗜中性細胞通量(當 L18-MDP 係以 *i.p.*給劑時)。

例如，以口服預-給劑大鼠 2 或 10 mg/kg 之實例 4、6、16 或 21 化合物(8 隻大鼠)和潑尼松龍(8 隻大鼠，用作正性對照)，接著於預給劑 0.25 小時後，以 L18-MDP(50 μ g/大鼠)給劑。使用抗體為基準的偵測[中尺度探索平台(Meso-Scale Discovery platform)]，測量從本研究大鼠採集的全血樣本中組合的細胞激素量(IL8、TNF α 、IL6 和 IL-1 β)。組合的細胞激素反應係以相對於以媒劑(L18-MDP)治療的小鼠中所觀察的反應，對 4 種細胞激素所測量之平均反應來計算，並以平均 $\pm$ 平均之標準差描繪於圖中(n=8 隻大鼠/組)。

參考文獻：

WO2011/011522, WO2009080200, WO2008/33747, WO2008/33749, US6,046,206, WO96/09294, CA2086968, WO93/07124, EP1199070, CAS Registry No. 1347460-85-8, J. Med. Chem. (2010), 53(3) 2000-2009.

【圖式簡單說明】

圖 1 係顯示以實例 4 化合物或潑尼松龍(prednisolone)預給劑大鼠，接著給劑 L18-MDP 後，所得到的大鼠全血樣本中組合的細胞激素反應。

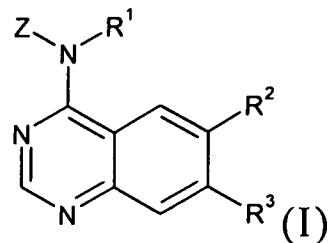
圖 2 係顯示以實例 6 化合物或潑尼松龍預給劑大鼠，接著給劑 L18-MDP 後，所得到的大鼠全血樣本中組合的細胞激素反應。

圖 3 係顯示以實例 16 化合物或潑尼松龍預給劑大鼠，接著給劑 L18-MDP 後，所得到的大鼠全血樣本中組合的細胞激素反應。

圖 4 係顯示以實例 21 化合物或潑尼松龍預給劑大鼠，接著給劑 L18-MDP 後，所得到的大鼠全血樣本中組合的細胞激素反應。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物或其鹽，



其中：

R^1 為 H；

R^2 為 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 或 $-SO_2R^a$ ，

其中 R^a 為 (C_1-C_6) 烷基或四氫呔喃基，其中：

該 (C_1-C_6) 烷基係視需要經一或二個羥基取代，

R^3 為 H、鹵素、羥基、 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_2-C_4) 烯基-、 (C_1-C_4) 烷氧基-、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷氧基-、羥基 (C_2-C_6) 烷氧基-、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基-、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基-或四氫呔喃基-氧基-，

其中鹵基 (C_1-C_4) 烷基-基團含有 2 或 3 個鹵基原子，

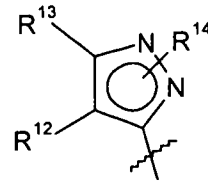
Z 為經 R^8 、 R^9 和 R^{10} 取代之苯基或吡啶基，其中：

R^8 和 R^9 係位於相鄰的原子上且與其相連結之原子共同形成一個 5-員環，其含有 2 個各自獨立地由 N 和 S 選出之雜原子，該 5-員環係噻唑基或吡唑基，其經 R^{11} 取代；

其中 R^{10} 或 R^{11} 之一為 H、鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯氧基、苯基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、羥基 (C_1-C_4) 烷基-或胺基

羰基，其中該苯氧基或苯基(C₁-C₄)烷氧基之苯基部份係視需要經 1-3 個各自獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：鹵素、-CF₃、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基；及

另一個 R¹⁰ 或 R¹¹ 為 H、羥基、鹵素、-CF₃、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基；或



Z 為具有下式之吡唑基：，其中：

R¹² 為 H 或甲基；

R¹³ 為甲基或三氟甲基；

R¹⁴ 為 H、OH 或(C₁-C₃)烷基；或

R¹² 和 R¹³ 係與其相連結之原子共同形成一個經 R¹⁵ 和 R¹⁶ 取代之吡啶基或苯基基團；

其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 係各自獨立地由下列組成之群中選出：H、鹵素

。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 R² 為-SO₂R^a。
3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物或鹽，其中 R^a 為-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH或四氫-2H-呋喃-4-基。
4. 如申請專利範圍第3項之化合物或鹽，其中 R³ 為 H、氯、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、-OH、-OCH₃、

-OCF₂H、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、
 -OCH₂CH₂Cl、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂OH、
 -OCH₂CH₂OCH₃、-OC(CH₃)₂CH₂OH、
 -OCH(CH₃)CH₂OH、-OCH(CH₃)CO₂CH₃、環己基甲
 氧基或四氫-2H-哌喃-4-基氧基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中Z為苯并[d]噻唑-5-基。
6. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中Z為吡唑基，R¹²為H或甲基，R¹³為甲基或三氟甲基，及R¹⁴為H或甲基。
7. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中Z為吡唑基，R¹²和R¹³各自為甲基，及R¹⁴為H。
8. 一種化合物或其鹽，其中該化合物為：
 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-胺基
 喹唑啉，
 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-胺
 基喹唑啉，
 6-(第三丁基磺醯基)-N-(5-氟-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-
 胺，
 N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-胺基喹
 唑啉，
 2-{[4-(1,3-苯并噻唑-5-基胺基)-6-喹唑啉基]磺醯基}乙
 醇，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-(四氢-2*H*-呋喃-4-基磺酰基)-4-氨基喹唑啉，

3-{[4-(1,3-苯并噻唑-5-基氨基)-6-喹唑啉基]磺酰基}-3-甲基-1-丁醇

N-(5-氟-1*H*-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-4-氨基喹唑啉，

N-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-6-[(1-甲基乙基)磺酰基]-4-氨基喹唑啉，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5-基)喹唑啉-4-胺，

N-(6-(第三丁基硫基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

N-(6-(异丙基磺酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

4-(苯并[*d*]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-醇，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)苯并[*d*]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-乙氧基喹唑啉-4-基)-*N*-乙基苯并[*d*]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(甲氧基甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

2-((4-苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(環己基甲氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2-氯乙氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基硫基)喹唑啉-7-醇，

N-(6-(第三丁基硫基)-7-異丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-異丙氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺醯基)喹唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)-2-甲基丙-1-醇，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-乙烯基-4-氨基噻唑啉，

N-1,3-苯并噻唑-5-基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-7-乙基-4-氨基噻唑啉，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-氯噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

6-(第三丁基磺醯基)-7-氯-*N*-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)噻唑啉-4-胺，

6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-*N*-(5-氟-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-基)-7-(甲基氧基)-4-氨基噻唑啉，

或

6-(第三丁基磺醯基)-*N*-(4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-7-甲氧基噻唑啉-4-胺。

9. 一種化合物或其鹽，其中該化合物為：

2-((4-((4,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-7-甲氧基噻唑啉-6-基)磺醯基)乙醇，

(*R*)-1-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(第三丁基磺醯基)噻唑啉-7-基)氧基)丙-2-醇，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-丙氧基噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(2-(甲硫基)乙氧基)噻唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(7-(2-溴乙氧基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基-*N*-(3-甲基-1*H*-吡唑-6-基)喹唑啉-4-胺，

6-(第三丁基磺酰基)-*N*-(1*H*-吡唑-6-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺，

(*E*)-3-(4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)丙-2-烯-1-醇，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)磺酰基)乙醇，

(*R*)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

(*S*)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙酸甲酯，

(*R*)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

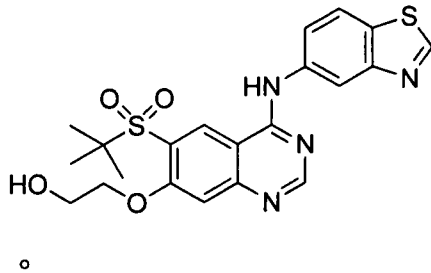
(*S*)-2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-6-(第三丁基磺酰基)喹唑啉-7-基)氧基)丙-1-醇，

N-(6-(第三丁基磺酰基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺，

N-(6-(第三丁基磺醯基)-7-(乙烯基氧基)喹唑啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺。

10. 一種化合物或其鹽，其中該化合物為：



11. 如申請專利範圍第 1、8、9 或 10 項之化合物或其鹽，其中鹽為該化合物之醫藥上可接受鹽。

12. 一種醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，以及一或多種醫藥上可接受賦形劑。

13. 一種如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽之用途，其用於製造治療藉由受體相互作用蛋白-2 激酶所媒介的疾病之醫藥品。

14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係選自葡萄膜炎、皮膚炎、第 2 型糖尿病、關節炎、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、早發性發炎性腸疾病、腸外發炎性腸疾病、預防實體器官移植中缺血再灌流傷害、非酒精性脂肪肝炎、自體免疫性肝炎、氣喘、全身性紅斑性狼瘡、多發性硬化症、類肉瘤、Blau 症候群/早發性類肉瘤、韋格納肉芽腫和間質性肺疾病。

15. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係選自克隆氏症、潰瘍性結腸炎、Blau 症候群或類風濕性關節炎。