

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97149459

※申請日期：97年12月18日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 2-胺基-嘧啶衍生物類

(英) 2-amino-pyrimidine derivatives

C07D 403/04 (2006.01)
 C07D 405/04 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 帕羅製藥股份有限公司

(英) PALAU PHARMA, S.A.

代表人：(中) 1. 聖蘇珊那 伊格納西歐

(英) 1. SANTASUSANA, IGNACIO FAUS

地 址：(中) 西班牙巴塞隆納帕勞索利他普利格曼斯克米雷 51-57 號

(英) Avda. Cami Reial, 51-57, 08184 Palau-solita i Plegamans

(Barcelona), Spain

國籍：(中英) 西班牙 SPAIN

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓 名：(中) 卡斯勒 伊蘭納

(英) CARCELLER GONZALEZ, ELENA

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

2. 姓 名：(中) 維吉利柏納多 馬利納

(英) VIRGILI BERNADO, MARINA

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

3. 姓 名：(中) 馬帝 喬瑟普

(英) MARTI VIA, JOSEP

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

4. 姓 名：(中) 曼迪納 伊凡瑪利亞

(英) MEDINA FUENTES, EVA MARIA

國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/12/19 ; 07382003.7 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2008/03/06 ; 61/034,239 ☒ 有主張優先權

國 籍：(中) 西班牙
(英) SPAIN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/12/19 ; 07382003.7 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2008/03/06 ; 61/034,239 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一系列新穎之 2-胺基-嘧啶衍生物類、製備彼等之方法、包含該等化合物之醫藥組成物及該等化合物於治療上之用途。

【先前技術】

組織胺係速發型過敏反應之最為有效的遞質之一。組織胺對平滑肌細胞收縮、血管通透性及胃酸分泌之功效雖為已知，但是組織胺對免疫系統之功效僅現今開始逐漸被揭露。

數年前，一種命名為 H_4 之新穎組織胺受體被數個各別獨立之研究團隊選殖(參閱文獻 Oda T et al, J Biol Chem 2000, 275: 36781-6; Nguyen T et al, Mol Pharmacol 2001, 59: 427-33)。如同該 H_4 受體家族之其他成員，該 H_4 受體係一種含有 7 個跨膜節段的與 G 蛋白偶合之受體(GPCR)。然而，該 H_4 受體與其他 3 種組織胺受體具有低同質性(參閱文獻 Oda T et al)；值得注意的是該 H_4 受體與 H_3 受體僅共有 35%同質性。該 H_3 受體僅表現於中樞神經系統(CNS)之細胞，但是大抵已觀察到該 H_4 受體表現於造血系統之細胞，特別是嗜伊紅白血球、肥大細胞、嗜鹼白血球、樹突狀細胞及 T 細胞(參閱文獻 Oda T et al)。該 H_4 受體高度分布於免疫系統的細胞之事實建議該 H_4 受體涉及免疫發炎反應。再者，此假設被該 H_4 受體之基因

表現可受發炎刺激(諸如干擾素、 $\text{TNF}\alpha$ 及 IL-6)調控之事實所強化。雖然如此，該 H_4 受體亦表現於其他類型之細胞(諸如得自罹患類風濕性關節炎之病患的人滑膜細胞(參閱文獻 Wojtecka-Lukasik E et al, Ann Rheum Dis 2006, 65 (Suppl II): 129; Ikawa Y et al, Biol Pharm Bull 2005, 28: 2016-8)和得自罹患骨關節炎之病患的人滑膜細胞(參閱文獻 Grzybowska-Kowalczyk A et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, P-11))及人腸道(參閱文獻 Sander LE et al, Gut 2006, 55: 498-504)。亦已報導該 H_4 受體於鼻息肉組織中之表現相較於健康人體之鼻黏膜中之表現有所增加(參閱文獻 Jókúti A et al, Cell Biol Int 2007, 31: 1367-70)。

近來利用該 H_4 受體之特定配體的研究已有助於界定該 H_4 受體之藥理性質。此等研究已證實數種由組織胺對嗜伊紅白血球所誘發之反應(諸如趨化性、構型改變及 CD11b 和 CD54 之向上調節作用)係特定地受該 H_4 受體所中介(參閱文獻 Ling P et al, Br J Pharmacol 2004, 142:161-71; Buckland KF et al, Br J Pharmacol 2003, 140:1117-27)。該 H_4 受體已顯現能影響樹突狀細胞之成熟、細胞素製造及移動(參閱文獻 Jelinek I et al, 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, Paris, France, 2006, PA-1255)。再者，業已研究肥大細胞中之 H_4 受體扮演之角色。雖然該 H_4 受體之活化並未誘發

肥大細胞之去顆粒化，但卻釋出組織胺和其他前發炎遞質；再者，該 H_4 受體業已顯示能中介肥大細胞之趨化性和鈣轉移(參閱文獻 Hofstra CL et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 305: 1212-21)。對於 T 淋巴細胞，業已顯示該 H_4 受體之活化能誘發 T 細胞移動並能差別性地吸引具有抑制基因/調控表型和功能之 T 淋巴細胞族群(參閱文獻 Morgan RK et al, American Thoracic Society Conference, San Diego, USA, 2006, P-536)且能調節 CD4+ T 細胞之活化(參閱文獻 Dunford PJ et al, J Immunol 2006, 176: 7062-70)。對於腸，該 H_4 受體之分布建議該 H_4 受體可能於蠕動和胃酸分泌之控制上扮演某種角色(參閱文獻 Morini G et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, OR-10)。

於嗜伊紅白血球、肥大細胞及 T 細胞上所觀察到之 H_4 受體的各種不同之功能建議該 H_4 受體可能於免疫發炎反應上扮演一重要角色。事實上， H_4 受體拮抗劑已於鼠腹膜炎(參閱文獻 Thurmond RL et al, J Pharmacol Exp Ther 2004, 309: 404-13)、鼠胸膜炎(參閱文獻 Takeshita K et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 307: 1072-8)及鼠搔破(參閱文獻 Bell JK et al, Br J Pharmacol 2004, 142: 374-80)模式中顯現活體內活性。此外，藉由過敏性氣喘(參閱文獻 Dunford PJ et al, 2006)、腸發炎疾病(參閱文獻 Varga C et al, Eur J Pharmacol 2005, 522:130-8)、瘙癢症(參閱文獻 Dunford PJ et al, J Allergy Clin Immunol 2007, 119:

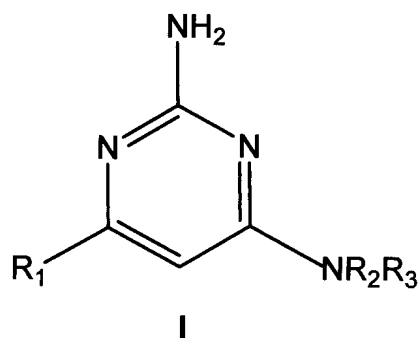
176-83)、異位性皮膚炎(參閱文獻 Cowden JM et al, J Allergy Clin Immunol 2007; 119 (1): S239 (Abs 935), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007 AAAAI Annual Meeting, San Diego, USA)、眼發炎(參閱文獻 Zampeli E et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, OR-36)、水腫和痛覺過敏(參閱文獻 Coruzzi G et al, Eur J Pharmacol 2007, 563: 240-4)及神經病性疼痛(參閱文獻 Cowart MD et al., J Med Chem. 2008; 51 (20): 6547-57)之實驗模式,業已證實 H₄ 受體拮抗劑之活體內活性。

因此,預期 H₄ 受體拮抗劑可用於治療或預防過敏、免疫和發炎疾病及疼痛。

於是,吾人所欲的是能提供具有 H₄ 受體拮抗劑活性之新穎化合物類且該等化合物係良好之後選藥物。通常,較佳之化合物應能強有力地與該組織胺 H₄ 受體結合並同時顯現與其他受體之低親和性。除了與 H₄ 受體結合之外,化合物應進一步於活體疾病模式中顯現良好之藥理活性。再者,當藉由經選擇之投藥途徑被投服時,化合物應能到達標的組織或器官並具有有益之藥物動力學性質。此外,該化合物應不具有毒性並經證實僅具有少數之副作用。再者,當供周圍治療施用時,化合物應顯現減低之 CNS 穿透作用。

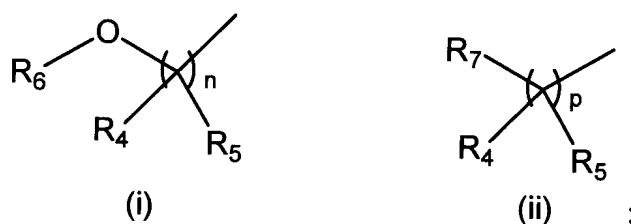
【發明內容】

本發明之一方面關於式 I 化合物



其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基：



R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子，並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；
或 R_2 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R_3 代表四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_a 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

或 R_a 和 R_b 及與彼等鍵結之氮原子一起形成四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且另外 R_4 或 R_5 可代表芳基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，且另外在相同碳原子上之 R_4 和 R_5 基兩者可經鍵結與該碳原子一起形成 C_{3-8} 環烷基；

R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1 - C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個各別獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基之取代基取代；

R_7 代表含有一個氧原子且不含有任何其他另外雜原子之飽和單環 4 至 7 員雜環，其中該環可經由任何可用之碳原子與該分子之其餘部分鍵結，且其中 R_7 可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或鹵之基取代；

n 代表 1、2 或 3；

p 代表 0、1 或 2；

Ar_1 代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、羥基- C_{0-6} 烷基、 R_8CO_2 - C_{0-6} 烷基、 R_8SO_2NHCO - C_{0-6} 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ；

R_8 代表 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或芳基- C_{0-4}

烷基；

R_8' 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基；

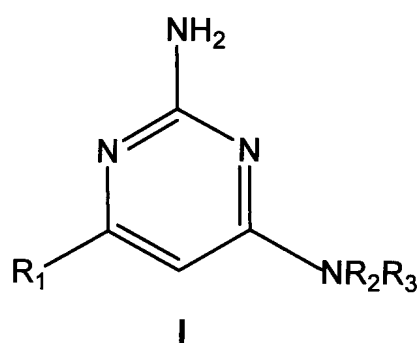
且另外兩個 R_8 或一個 R_8 和一個 R_8' 可經相互鍵結以形成 C_{2-5} 伸烷基；且

芳基代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基或胺基。

本發明亦關於該式 I 化合物之鹽和溶劑化物。

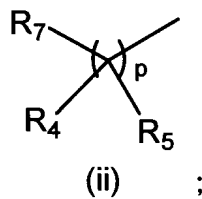
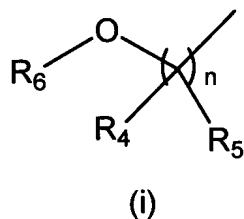
某些式 I 化合物可含有手性(chiral)中心，其可致使產生各種不同之立體異構物。本發明關於每個該立體異構物及彼等之混合物。

該式 I 化合物對組織胺 H_4 受體顯現高親和性。因此，本發明之另一方面關於供治療用之式 I 化合物



其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基：



R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子，並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

或 R_2 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R_3 代表四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_a 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

或 R_a 和 R_b 及與彼等鍵結之氮原子一起形成四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且另外 R_4 或 R_5 可代表芳基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，且另外在相同碳原子上之 R_4 和 R_5 基兩者可經鍵結與該碳原子一起形成 C_{3-8} 環烷基；

R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個各別獨立選自 C_{1-4} 烷

基、鹵或芳基之取代基取代；

R_7 代表含有一個氧原子且不含有任何其他另外雜原子之飽和單環 4 至 7 員雜環，其中該環可經由任何可用之碳原子與該分子之其餘部分鍵結，且其中 R_7 可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或鹵之基取代；

n 代表 1、2 或 3；

p 代表 0、1 或 2；

Ar_1 代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、羥基、 $-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ；

R_8 代表 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基或芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基；

R_8' 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基或芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基；

且另外兩個 R_8 或一個 R_8 和一個 R_8' 可經相互鍵結以形成 $-C_{2-5}$ 伸烷基；且

芳基代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基或胺基。

本發明之另一方面關於一種醫藥組成物，其包含式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽及一或多種藥學上可接受之

賦形劑。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於製備供治療經組織胺 H_4 受體中介之疾病的藥物上之用途。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於製備供治療過敏、免疫或發炎疾病或疼痛的藥物上之用途。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於製備供治療過敏、免疫或發炎疾病的藥物上之用途。更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自呼吸疾病、眼疾、皮膚疾病、腸發炎疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。仍更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾 (COPD)、過敏性鼻結膜炎、乾眼症、白內障、皮膚炎 (例如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹、瘙癢症、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於製備供治療疼痛的藥物上之用途。更佳地，該疼痛係選自發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛或神經病性疼痛。

本發明之另一方面關於用於治療經組織胺 H_4 受體中介之疾病之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面關於用於治療過敏、免疫或發炎疾病或疼痛之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面關於用於治療過敏、免疫或發炎疾病之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自呼吸疾病、眼疾、皮膚疾病、腸發炎疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。仍更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾 (COPD)、過敏性鼻結膜炎、乾眼症、白內障、皮膚炎 (例如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹、瘙癢症、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。

本發明之另一方面關於用於治療疼痛之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。更佳地，該疼痛係選自發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛或神經病性疼痛。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於治療經組織胺 H₄ 受體中介之疾病上之用途。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於治療過敏、免疫或發炎疾病或疼痛上之用途。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於治療過敏、免疫或發炎疾病上之用途。更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自呼吸疾病、眼疾、皮膚疾病、腸發炎疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼

瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。仍更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾(COPD)、過敏性鼻結膜炎、乾眼症、白內障、皮膚炎(例如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹、瘙癢症、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。

本發明之另一方面關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於治療疼痛上之用途。更佳地，該疼痛係選自發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛或神經病性疼痛。

本發明之另一方面關於一種供需要治療之個體(特別是人體)治療經組織胺 H_4 受體中介之疾病之方法，其包含給該個體投服式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一方面關於一種供需要治療之個體(特別是人體)治療過敏、免疫或發炎疾病或疼痛之方法，其包含給該個體投服式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

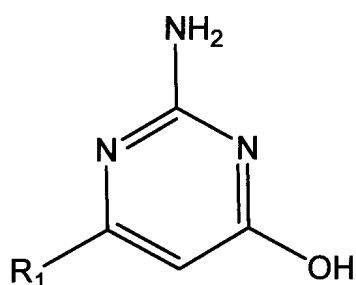
本發明之另一方面關於一種供需要治療之個體(特別是人體)治療過敏、免疫或發炎疾病之方法，其包含給該個體投服式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自呼吸疾病、眼疾、皮膚疾病、腸發炎疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。仍更佳地，該過敏、免疫或發炎疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾(COPD)、過敏性鼻結膜炎、乾眼症、白內障、皮膚炎(例

如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹、瘙癢症、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。

本發明之另一方面關於一種供需要治療之個體(特別是人體)治療疼痛之方法，其包含給該個體投服式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。更佳地，該疼痛係選自發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛或神經病性疼痛。

本發明之另一方面關於一種製備上述式 I 化合物之方法，其包含：

(a) 令式 II 化合物與式 III 化合物(或其胺基受保護之型式)反應



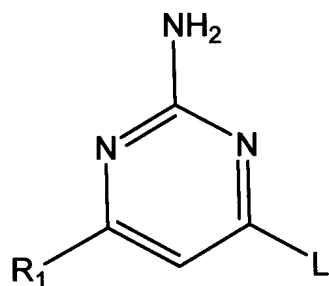
II



III

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如上述所定義者，隨後若有需要除去可能存在之任何保護基；或

(b) 令式 IIB 化合物與式 III 化合物(或其胺基受保護之型式)反應



II B



III

其中 L 代表離去基且 R_1 、 R_2 及 R_3 係如上述所定義者，隨後若有需要除去可能存在之任何保護基；或

(c) 經一或數個步驟將式 I 化合物轉換為另一式 I 化合物。

於前述之定義中，該 C_{x-y} 烷基係指含有 x 至 y 個碳原子之飽和直鏈或支鏈烷基鏈。因此， C_{1-8} 烷基係指含有 1 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基鏈。 C_{1-4} 烷基係指含有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基鏈且包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、另丁基及特丁基。 C_0 烷基表示該烷基係不存在。

C_{1-4} 鹵烷基表示 C_{1-4} 烷基之一或多個氫原子經一或多個可為相同或不同之鹵原子(即氟、氯、溴或碘)取代所生成之基。實例包括尤其是三氟甲基、氟甲基、1-氯乙基、2-氯乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟丙基、3-氯丙基、2,2,3,3-四氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、4-氟丁基及九氟丁基。

C_{1-4} 烷氧基表示式 C_{1-4} 烷基-O-之基，其中該烷基部分係如上述所定義者。因此，該 C_{1-4} 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、另丁

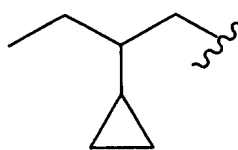
氧基及特丁氧基。

C_{1-4} 鹵烷氧基表示 C_{1-4} 烷氧基之一或多個氫原子經一或多個可為相同或不同之鹵原子(即氟、氯、溴或碘)取代所生成之基。實例包括尤其是三氟甲氧基、氟甲氧基、1-氯乙氧基、2-氯乙氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-溴乙氧基、2-碘乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、2,2,3,3-四氟丙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、七氟丙氧基、4-氟丁氧基及九氟丁氧基。

作為一個基或作為 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基的一部分之 C_{3-8} 環烷基係指可為單環或橋連雙環基之含有 3 至 8 個碳原子之飽和碳環。實例包括尤其是環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基及雙環[2.2.2]辛基。較佳之 C_{3-8} 環烷基係單環 C_{3-6} 環烷基。

C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基包括 C_{3-8} 環烷基和 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基。

C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基表示 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子經一或多個可為相同或不同之 C_{3-8} 環烷基取代所生成之基。較佳地，該 C_{1-6} 烷基係經一或二個 C_{3-8} 環烷基取代且更佳地係經一個 C_{3-8} 環烷基取代。該 C_{3-8} 環烷基可取代該烷基之一個碳原子上的一個氫原子或該烷基之一個相同碳原子上的兩個氫原子(對此該 C_{3-8} 環烷基係與該烷基共同一個碳原子)，諸如下述作為實例之基：



2-環丙基丁基

丁基中一個碳原子上之一個
氫原子係經環丙基取代



(1-乙基-環丙基)甲基

丁基中同一個碳原子上之兩個
氫原子係經環丙基取代

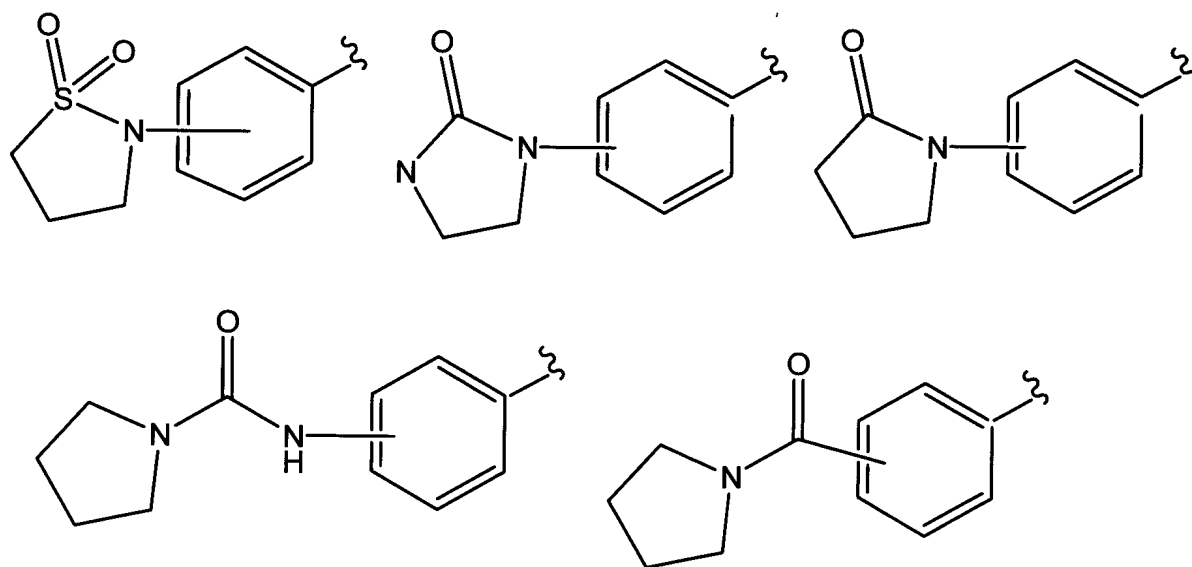
C_{3-8} 環烷基 - C_{1-6} 烷基包括尤其是環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、環辛基甲基、雙環[2.2.1]庚基甲基、二環丙基甲基、(1-甲基-環丙基)甲基、(1-乙基-環丙基)甲基、(1-環戊基甲基-環丙基)甲基、2-環丙基乙基、2-環丁基乙基、2-環戊基乙基、2-環己基乙基、2,2-二環丙基-乙基、2-環己基-2-環丙基-乙基、2-(1-甲基-環丙基)乙基、1-環丙基-1-甲基乙基、1-環丙基乙基、1-環丁基乙基、1-環戊基乙基、1-環己基乙基、3-環丙基丙基、3-環丁基丙基、3-環戊基丙基、3-環己基丙基、1-環丙基-2-甲基丙基、4-環丙基丁基、3-環丙基丁基、2-環丙基丁基、1-環丙基丁基、4-環丁基丁基、4-環戊基丁基、4-環己基丁基、5-環丙基戊基及 6-環丙基己基。

如上述 R_6 之定義者，作為一個基或作為 C_{3-8} 環烷基 - C_{1-6} 烷基的一部分之 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個基取代，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基。該等基可為相同或不同且可位於該 C_{3-8} 環烷基之任何可用之碳原子(包括鍵結該環與該分子之其餘部分的碳原子)上。

R_6 之定義中的 Ar_1-C_{0-4} 烷基包括 Ar_1 和 Ar_1-C_{1-4} 烷基

。 $\text{Ar}_1\text{-C}_{1-4}$ 烷基表示 C_{1-4} 烷基之一個氫原子經 Ar_1 基取代所生成之基。 $\text{Ar}_1\text{-C}_{1-4}$ 烷基之實例包括尤其是苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基-1-甲基乙基、3-苯基丙基及2-苯基-1-甲基丙基，其中該等苯基可選擇地如上述 Ar_1 之定義般經取代。同樣地， R_8 之定義中的芳基- C_{0-4} 烷基包括芳基和芳基- C_{1-4} 烷基。芳基- C_{1-4} 烷基表示 C_{1-4} 烷基之一個氫原子經芳基取代所生成之基。

Ar_1 之定義中，在相同原子或不同原子上之兩個 R_8 基或一個 R_8 基和一個 R_8' 基可經相互鍵結以形成 -C_{2-5} 伸烷基。該 -C_{2-5} 伸烷基係指含有 2 至 5 個碳原子之直鏈伸烷基鏈，即式 $\text{-(CH}_2\text{)}_{2-5}\text{-}$ 之基。兩個 R_8 基或一個 R_8 基和一個 R_8' 基一起形成 -C_{2-5} 伸烷基之實例包括尤其是：



羥基- C_{0-6} 烷基包括羥基和羥基- C_{1-6} 烷基。

羥基- C_{1-6} 烷基表示 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子經一或多個羥基取代所生成之基。較佳地，該 C_{1-6} 烷基係經一個羥基取代。實例包括尤其是羥基甲基、1-羥基乙基、

2-羥基乙基、1,2-二羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基、1-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、4-羥基丁基、3-羥基丁基、2-羥基丁基及1-羥基丁基。

$R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基包括 $-CO_2R_8$ 和 $R_8CO_2-C_{1-6}$ 烷基。

$R_8CO_2-C_{1-6}$ 烷基表示 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子經一或多個 $-CO_2R_8$ 基取代所生成之基。較佳地，該 C_{1-6} 烷基係經一個 $-CO_2R_8$ 基取代。

$R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基包括 $-CONHSO_2R_8$ 和 $R_8SO_2NHCO-C_{1-6}$ 烷基。

$R_8SO_2NHCO-C_{1-6}$ 烷基表示 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子經一或多個 $-CONHSO_2R_8$ 基取代所生成之基。較佳地，該 C_{1-6} 烷基係經一個 $-CONHSO_2R_8$ 基取代。

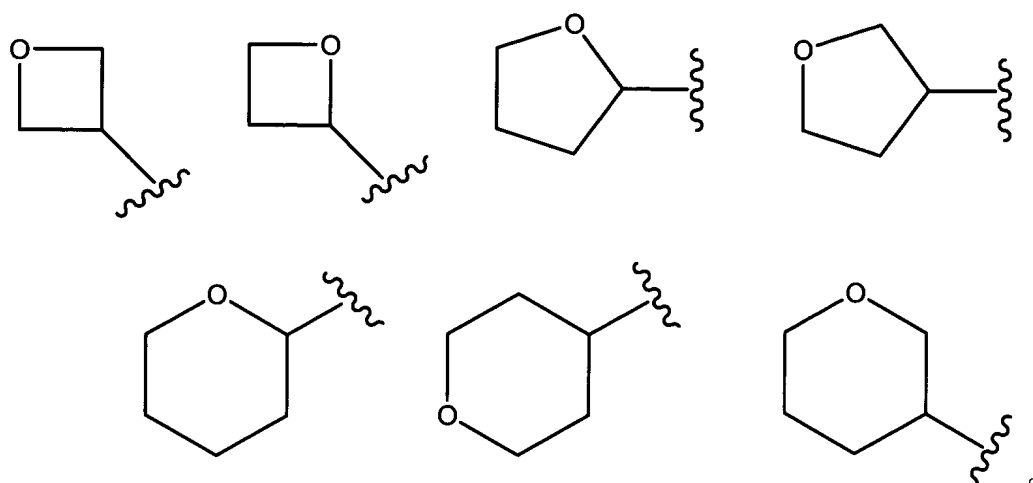
(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基包括 (1H-四唑-5-基)-和 (1H-四唑-5-基)- C_{1-6} 烷基。

(1H-四唑-5-基)- C_{1-6} 烷基表示 C_{1-6} 烷基之一或多個氫原子經一或多個 (1H-四唑-5-基)-基取代所生成之基。較佳地，該 C_{1-6} 烷基係經一個 (1H-四唑-5-基)-基取代。

如 R_6 之定義所示，任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代。該烷基係指 C_{1-8} 烷基、為 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之一部分之 C_{0-6} 烷基及為 Ar_1-C_{0-4} 烷基之一部分之 C_{0-4} 烷基。

如上所述， R_7 代表具有 4 至 7 個環原子且含有 1 個氧原子且無其他雜原子之飽和單環雜環。該雜環可經由任何可用之碳原子與該分子之其餘部分鍵結。 R_7 環之實例

包括尤其是：



任何 R_7 環可選擇地經一或多個基取代，該等基係獨立選自上述之 C_{1-4} 烷基或鹵，且該等取代基可位於該環之任何可用之位置上。

鹵基(或簡稱鹵)表示氟、氯、溴或碘。較佳之鹵基係氟和氯且更佳地係氟。

芳基之定義中的胺基表示 NH_2 。

“飽和”係指不含有任何雙鍵或三鍵之基。

“橋連雙環”基係指含有連接 3 個非環鏈(橋)的兩個共同原子(橋頭)之雙環系統，使得具有較多數的原子之兩個橋形成主環且具有較少數的原子之橋係“橋”。

於 NR_2R_3 之定義中， R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子可一起形成含有達至 2 個氮原子且無其他雜原子之飽和 4 至 7 員單環雜環。實例包括尤其是四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基及升哌嗪基。

於 NR_2R_3 之定義中， R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子可一起形成具有 7 至 8 個原子之橋連雙環基。該橋連雙環

基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子。實例包括尤其是 2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚基和 2,5-二氮雜-雙環[2.2.2]辛基。

於 NR_2R_3 之定義中，“稠合雙環”基係指由共有兩個共同原子之兩個鄰接環所構成之 8 至 12 員雙環系統。該稠合雙環基可含有於任何可用之位置上達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子。實例包括尤其是八氫吡咯並[3,4-b]吡啶基、八氫吡咯並[3,2-c]吡啶基、八氫吡咯並[1,2-a]吡嗪基及八氫吡咯並[3,4-c]吡咯啉基。

如上述式 I 化合物之定義中的 NR_2R_3 者，上述 3 種類型之飽和雜環(單環、橋連雙環及稠合雙環)可選擇地經一或多個基取代，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b ，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代。因此，若該雜環含有 1 個氮原子，則該環必須係經 NR_aR_b 基取代且可另外可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代。若該雜環含有 2 個氮原子，則該環可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代且該環不能經任何 NR_aR_b 基取代。該等取代基若存在可位於該環之任何可用之位置上，其包括該等取代基若為 C_{1-4} 烷基可位於氮原子上。

當式 I 化合物中 n 代表 2 或 3 或 p 代表 2 並因此於該式 I 化合物中存有超過一個 R_4 基及超過一個 R_5 基時，每個 R_4 和每個 R_5 係獨立選自上述式 I 化合物之定義中該等取代基的可能意義列示者並因此該等基可為相同或不同。

“可選擇地經一或多個取代”表示一個基可經一或多個(較佳地 1、2、3 或 4 個，更佳地 1 或 2 個)取代基取代，唯其該基含有足夠易於被取代之可用位置。此等取代基可為相同或不同且可位於任何可用之位置上。

於本說明書全文中，疾病之“治療”、“治療”疾病及類似者皆指對該疾病之治療處理及姑息治療或預防治療。對本發明之目的而言，有益或所欲之臨床結果包括但不限於緩和或改善一或多個徵狀、減少疾病程度、穩定疾病狀態(即不惡化)、防止疾病發生於易患該疾病或尚未顯現該疾病之徵狀的病患身上、遲延或減緩疾病之進展、改善或姑息疾病狀態及緩和病痛(無論是部分或全部)。需要治療者包括已罹患疾病或病症者及易患該疾病或病症者或欲預防該疾病或病症者。

與式 HNR_2R_3 (III) 化合物有關之“胺基經(被)保護之型式”表示化合物 III 之任何型式，其中胺基型氮原子係被保護基保護。

因此，本發明關於上述定義之式 I 化合物。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基且另外 R_4 或 R_5 基一者可代表芳基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基且另外 R_4 或 R_5 基一者可代表芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 n 代表 1 或 2。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 n 係 2。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 p 係 0。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 p 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中於組 (i) 中 n 代表 1 或 2 且於組 (ii) 中 p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i) 且 n 代表 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)， n 代表 1 且 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)， n 代表 1 且 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)， n 代表 1 且 R_4 和 R_5 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該等基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基或胺基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基係選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷

氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ 。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{4-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-

C_{0-2} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-2} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-2} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-1} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-5} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-5} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-6} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表異丁基或環丙基甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取

代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_1 烷基或 Ar_1-C_1 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基- C_1 烷基或 Ar_1-C_1 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表一個選自 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基或 Ar_1-C_1 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代之 C_{1-8} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代之 C_{1-5} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{1-5} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代之 C_{4-5} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{4-5} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表異丁基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_1 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表環丙基甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_6 代表 Ar_1-C_{0-1} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基 $-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基 $-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基 $-C_{0-6}$ 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代

基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_6 代表 Ar_1 。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-6} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表異丁基或環丙基甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i) ;

n 代表 1 ;

R_4 和 R_5 代表 H ; 且

R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基 - C_{0-6} 烷基或 $Ar_1 - C_{0-4}$ 烷基之基 , 其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代 , 該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵 (較佳地氟) 或芳基。

於另一較佳體系中 , 本發明關於式 I 化合物 , 其中

R_1 代表 (i) ;

n 代表 1 ;

R_4 和 R_5 代表 H ; 且

R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基 - C_{0-1} 烷基或 $Ar_1 - C_{0-2}$ 烷基之基。

於另一較佳體系中 , 本發明關於式 I 化合物 , 其中

R_1 代表 (i) ;

n 代表 1 ;

R_4 和 R_5 代表 H ; 且

R_6 代表一個選自 C_{3-8} 環烷基 - C_{1-6} 烷基或 $Ar_1 - C_{0-4}$ 烷基之基 , 其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代 , 該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵 (較佳地氟) 或芳基。

於另一較佳體系中 , 本發明關於式 I 化合物 , 其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基或 Ar_1-C_1 烷基之基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代之 C_{1-8} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 C_{1-5} 烷基，較佳地 C_{4-5} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表異丁基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表環丙基甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基 - C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1 - C_{0-2} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1 - C_{0-2} 烷基，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基 - C_{0-6} 烷基、 R_8CO_2 - C_{0-6} 烷基、 R_8SO_2NHCO - C_{0-6} 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂NR₈R₈、-SO₂R₈'、-NR₈SO₂R₈'、-NR₈CONR₈R₈、-NR₈COR₈或-NR₈R₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基 - C_{0-6} 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂R₈'或-NR₈COR₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、

$R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

n 代表 1；

R_4 和 R_5 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和

雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

或 R_2 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R_3 代表四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，其可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，

其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 和 R_b 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 和 R_b 各別代表 H、甲基或乙基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表 H、甲基或乙基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表 H 或甲基。

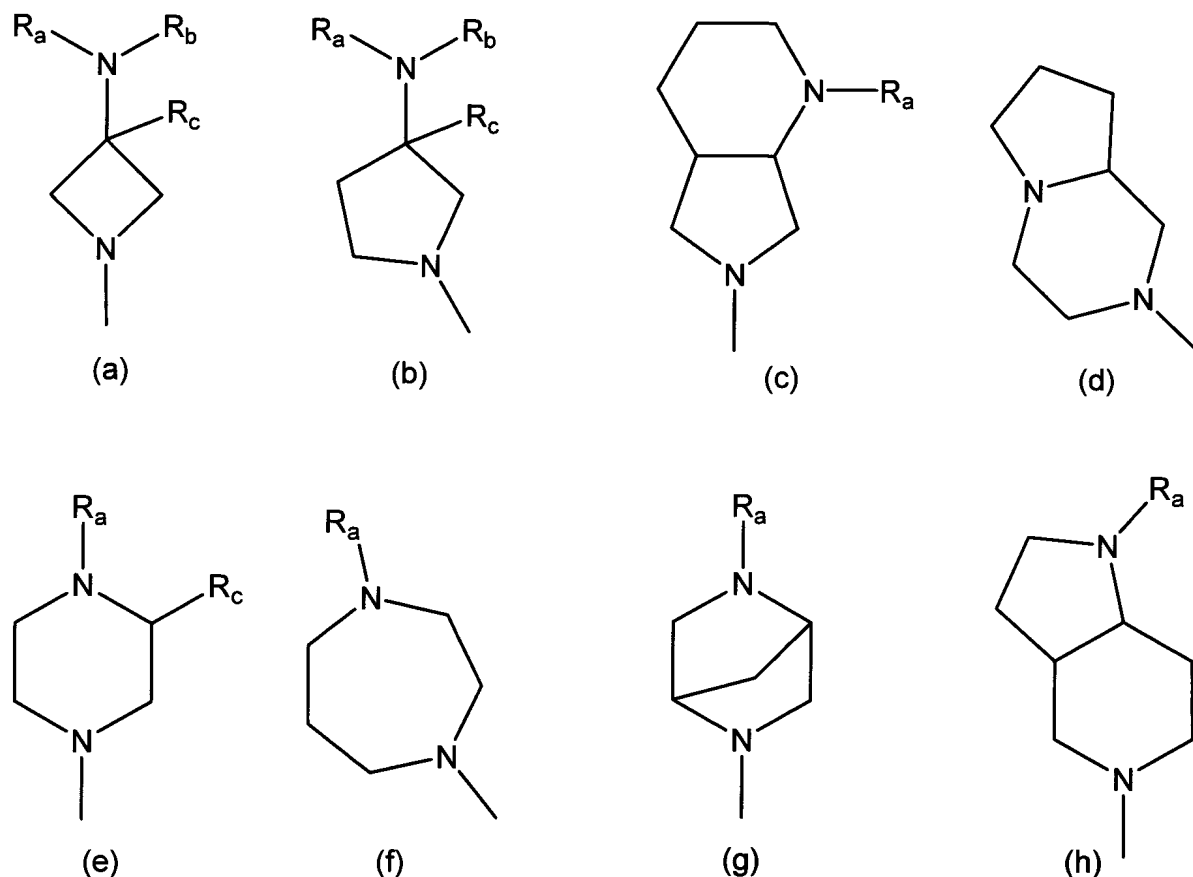
於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表 C_{1-4} 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表甲基或乙基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_a 和 R_b 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：



其中 R_a 和 R_b 係如上述式 I 化合物中所定義者且 R_c 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，且 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 和 R_b 係如上述式 I 化合物中所定義

者且 R_c 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_c 代表 H。

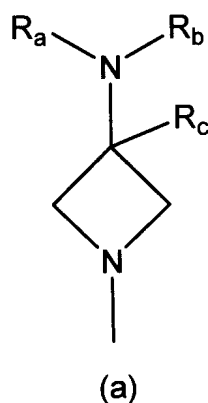
於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，且 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基



其中 R_a 和 R_b 係如上述式 I 化合物中所定義者且 R_c 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，且 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基且 R_c 代表 H。

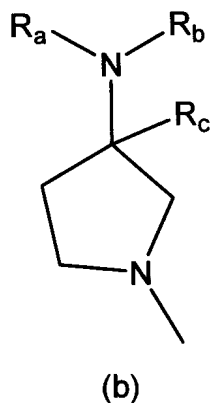
於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基



其中 R_a 和 R_b 係如上述式 I 化合物中所定義者且 R_c 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，且 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表 H 或甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基， R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_2 代表 H 或 C_{1-4} 烷基且 R_3 代表四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基

取代，且較佳地 R_2 代表 H 且 R_3 代表 1-甲基-吡咯啉-3-基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中
 R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中
 R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中
 R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；

n 代表 1 或 2；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個

C₁₋₄ 烷基取代；

其中該等雜環基(i)和(ii)可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環。

R₆ 代表一個選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基-C₀₋₆ 烷基(較佳地選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₀₋₁ 烷基，更佳地選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁ 烷基，且仍更佳地選自 C₄₋₅ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁ 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C₁₋₄ 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R₁ 代表(i)；

R₂ 和 R₃ 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C₁₋₄ 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R₆ 代表一個選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基-C₀₋₆ 烷基(較佳地選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₀₋₁ 烷基，更佳地選自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁ 烷基，且仍更佳地選自 C₄₋₅ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基-C₁ 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經

一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，

其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基) 之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵 (較佳地氟) 或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基) 之基，其中任一烷基可選擇地

經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(

較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基) 之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵 (較佳地氟) 或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5}

烷基或 C_{3-6} 環烷基 - C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基 - C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 - C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 - C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 - C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之雜環，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地

R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基 (較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4

和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(

較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表一個選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基(較佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基，且仍更佳地選自 C_{4-5} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基)之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代且任一環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵(較佳地氟)或芳基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表異丁基或環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷

基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{1-8} 烷基，較佳地 C_{1-5} 烷基，更佳地 C_{4-5} 烷基且仍更佳地異丁基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4

和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

- (i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及
- (ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，

其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，較佳地 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基，更佳地 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基且仍更佳地環丙基甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多

個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基

或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-4}$ 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-2}$ 烷基且更佳地 $\text{Ar}_1\text{-C}_1$ 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-4}$ 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-2}$ 烷基且更佳地 $\text{Ar}_1\text{-C}_1$ 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4

和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至

(h)之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳

地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a

代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之雜環，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基(其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基(較佳地氟)取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4

和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基 (其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基 (較佳地氟) 取代)，且較佳地代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且更佳地 Ar_1-C_1 烷基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 代表 1 或 2，且較佳地 n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-

5-基)-C₀₋₆ 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂NR₈R₈、-SO₂R₈'、-NR₈SO₂R₈'、-NR₈CONR₈R₈、-NR₈COR₈或-NR₈R₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C₁₋₄ 烷基、鹵或 C₁₋₄ 烷氧基；且，較佳地 Ar₁ 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基-C₀₋₆ 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂R₈'或-NR₈COR₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C₁₋₄ 烷基、鹵或 C₁₋₄ 烷氧基；

R₄ 和 R₅ 係各別獨立選自 H 或 C₁₋₄ 烷基，較佳地 R₄ 和 R₅ 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R₁ 代表 (i)；

R₂ 和 R₃ 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C₁₋₄ 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C₁₋₄ 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R₆ 代表 Ar₁-C₀₋₂ 烷基且較佳地 Ar₁-C₁ 烷基；且

Ar₁ 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基-C₀₋₆ 烷基、R₈CO₂-C₀₋₆ 烷基、R₈SO₂NHCO-C₀₋₆ 烷基、(1H-四唑-

5-基)-C₀₋₆ 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂NR₈R₈、-SO₂R₈'、-NR₈SO₂R₈'、-NR₈CONR₈R₈、-NR₈COR₈或-NR₈R₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C₁₋₄ 烷基、鹵或 C₁₋₄ 烷氧基；且，較佳地 Ar₁ 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基-C₀₋₆ 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂R₈'或-NR₈COR₈，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C₁₋₄ 烷基、鹵或 C₁₋₄ 烷氧基；

R₄ 和 R₅ 係各別獨立選自 H 或 C₁₋₄ 烷基，較佳地 R₄ 和 R₅ 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R₁ 代表 (i)；

R₂ 和 R₃ 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C₁₋₄ 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R₆ 代表 Ar₁-C₀₋₂ 烷基且較佳地 Ar₁-C₁ 烷基；

Ar₁ 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基-C₀₋₆ 烷基、R₈CO₂-C₀₋₆ 烷基、R₈SO₂NHCO-C₀₋₆ 烷基、(1H-四唑-5-基)-C₀₋₆ 烷基、-CONR₈R₈、-SO₂NR₈R₈、-SO₂R₈'、-NR₈SO₂R₈'、-NR₈CONR₈R₈、-NR₈COR₈或-

NR_8R_8 ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H ；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：

(i) 含有 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；及

(ii) 含有 1 個氮原子且不含有任何其他雜原子之雜環基，其中該雜環基係經 NR_aR_b 基取代且可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

其中該等雜環基 (i) 和 (ii) 可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環；

R_6 代表 $\text{Ar}_1-\text{C}_{0-2}$ 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $\text{R}_8\text{CO}_2-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NHCO}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_8$ 、-

$\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{R}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8'$ 或 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 $\text{Ar}_1-\text{C}_{0-2}$ 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $\text{R}_8\text{CO}_2-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NHCO}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{R}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8'$ 或

NR_8COR_8 ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H ；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_6 代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-2}$ 烷基且較佳地 $\text{Ar}_1\text{-C}_1$ 烷基；

Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基 -C_{0-6} 烷基、 $\text{R}_8\text{CO}_2\text{-C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NHCO-C}_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $\text{-CONR}_8\text{R}_8$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}_8\text{R}_8$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}_8'$ 、 $\text{-NR}_8\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $\text{-NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $\text{-NR}_8\text{COR}_8$ 或 $\text{-NR}_8\text{R}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基 -C_{0-6} 烷基、 $\text{-CONR}_8\text{R}_8$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}_8'$ 或 $\text{-NR}_8\text{COR}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H ；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或

(b)之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 -

NR_8R_8 ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H ；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H ，且仍更佳地 R_a 代表 H ， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H ；

R_6 代表 $\text{Ar}_1-\text{C}_{0-2}$ 烷基且較佳地 Ar_1-C_1 烷基；

Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $\text{R}_8\text{CO}_2-\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NHCO}-\text{C}_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{R}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或

NR_8COR_8 ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4 和 R_5 代表 H ；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (i)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H ，且仍更佳地 R_a 代表 H ， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H ；

R_6 代表 $\text{Ar}_1\text{-C}_{0-2}$ 烷基且較佳地 $\text{Ar}_1\text{-C}_1$ 烷基；

Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $\text{R}_8\text{CO}_2\text{-C}_{0-6}$ 烷基、 $\text{R}_8\text{SO}_2\text{NHCO-C}_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_8'$ 、 $-\text{NR}_8\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ 或 $-\text{NR}_8\text{R}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；且，較佳地 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-\text{CONR}_8\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8'$ 或 $-\text{NR}_8\text{COR}_8$ ，且該基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_4

和 R_5 代表 H；且

n 係 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有達至 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯其該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 NR_aR_b 基取代；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；且 p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 至 (h) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上述所定義者，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，更佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中 R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和

雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；且

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；且

p 代表 0 或 1。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其中

R_1 代表 (ii)；

R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且

較佳地 R_a 、 R_b 及 R_c 各別代表 H 或甲基，且更佳地 R_a 和 R_b 各別代表 H 或甲基且 R_c 代表 H，且仍更佳地 R_a 代表 H， R_b 代表甲基且 R_c 代表 H；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基；且

p 代表 0 或 1。

再者，本發明包括上述式 I 化合物之特定和較佳體系的所有可能組合。

於另一較佳體系中，本發明關於選自下述之式 I 化合物：

4-環己氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環己氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環丙基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環丙基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環丁氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環戊氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環戊氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)

嘧啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧

啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)

嘧啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧

啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)

嘧啶-2-胺；

4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-

1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯

啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-特丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)

嘧啶-2-胺；

4-(環戊基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-

基)嘧啶-2-胺；

4-(環戊基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-

1-基)嘧啶-2-胺；

4-(((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-苄氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-

2-胺；

4-苄氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

6-甲氧基甲基-4-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

6-甲氧基甲基-4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-苄氧基甲基嘧啶-2-胺；

6-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,4-二氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3,4-二氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,4-二氟苄氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3,4-二氟苄氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-胺基四氫吡啶-1-基)-6-異丙氧基甲基嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-胺基吡咯啉-1-基)-6-異丙氧基甲基嘧啶-2-

胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-(四氫吡喃-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

6-((R)-1-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((S)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-環己氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-

基]嘧啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺；

4-(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-異丙氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]-6-[(2S)-四氫呋喃-2-基]嘧啶-2-胺；

4-[(二環丙基甲氧基)甲基]-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((4-(甲基磺醯基)

苺氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((3-(甲基磺醯基)

苺氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

2-[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]丙-2-醇；

[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

[4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

[2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]苯甲酸；

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]苯醯胺；及

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]-N-丁基苯醯胺，
或彼等之鹽。

於另一較佳體系中，本發明關於式 I 化合物，其能以 10 μM (更佳地 1 μM 且特佳地 0.1 μM) 於 H_4 受體測定 (諸如實施例 65 或 66 所描述者) 中提供對組織胺 H_4 受體活性超過 50% 之抑制作用。

本發明之化合物含有一或多個鹼性氮並因此可與有機酸或無機酸形成鹽。該等鹽之實例包括尤其是與無機酸 (

諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、過氯酸、硫酸或磷酸)和有機酸(諸如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、反式丁烯二酸、草酸、乙酸、順式丁烯二酸、抗壞血酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、乙醇酸、琥珀酸及丙酸)之鹽類。

對可使用之鹽的型式並無限制，唯其該鹽於供治療目的時係為藥學上可接受者。藥學上可接受之鹽係指依據醫藥判斷適用於與人體和其他哺乳動物之組織接觸而未引發過度之毒性、刺激、過敏反應及類似者之鹽類。藥學上可接受之鹽係為此技藝所習知。

於本發明之化合物的最終分離和純化期間可得到式 I 化合物之鹽或以慣用之方式令式 I 化合物與足量之所欲酸反應可製備式 I 化合物之鹽。藉由使用離子交換樹脂進行離子交換可將式 I 化合物之鹽轉化為式 I 化合物之其他鹽。

該式 I 化合物及其鹽類於某些物理性質上可能有所不同，但是對本發明之目的而言皆屬等同。本發明之範圍包括該式 I 化合物之所有鹽類。

本發明之化合物可與能與其反應之溶劑或可與於其中能使其沉澱或結晶析出之溶劑形成複合物。該等複合物稱為溶劑化物。本文所使用之溶劑化物係指由溶質(式 I 化合物或其鹽)和溶劑以可變之化學計量所形成之複合物。溶劑之實例包括藥學上可接受之溶劑，諸如水、乙醇及類似者。與水所形成之複合物稱為水合物。本發明之範圍含

括本發明之化合物(或其鹽)的溶劑化物，其包括水合物。

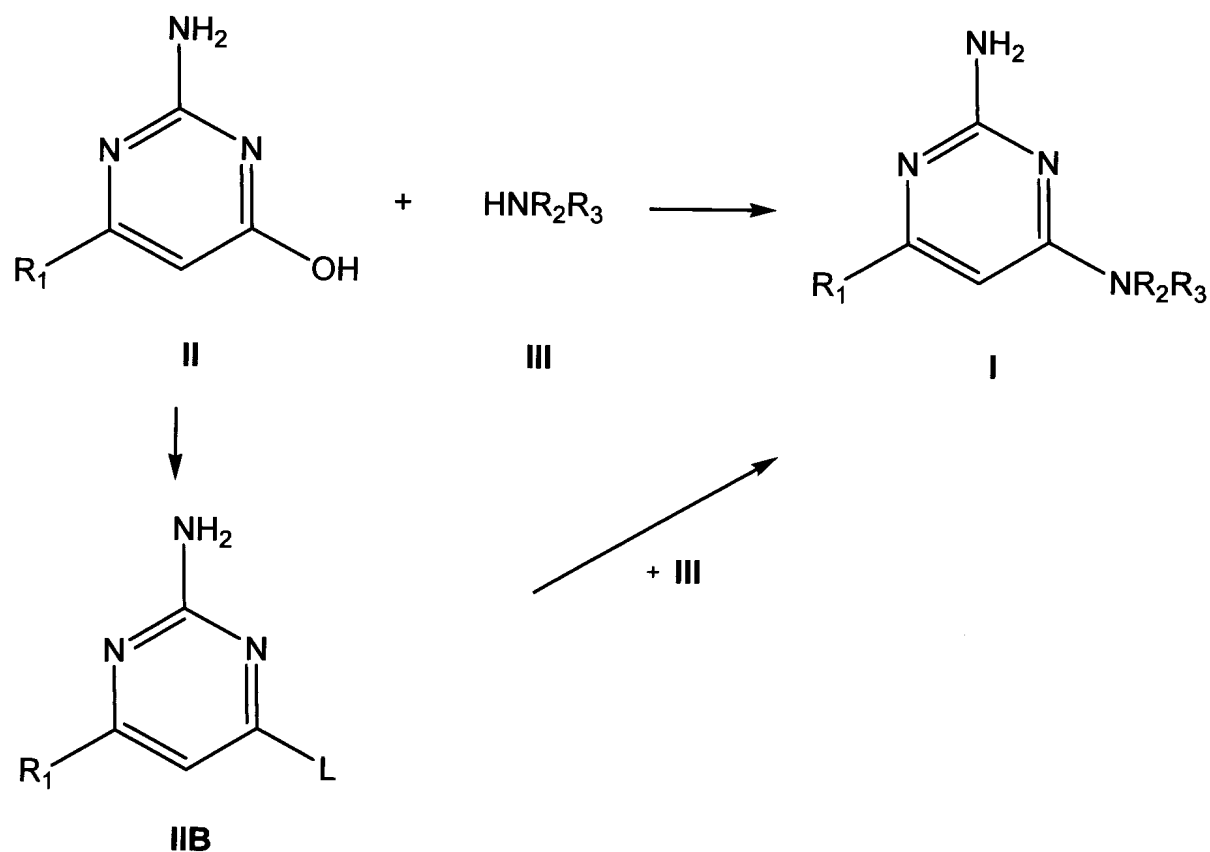
該式 I 化合物可以不同之物理型式(即無定形或結晶型式)存在。再者，本發明之化合物能以超過一種型式結晶(即多晶型特性)。多晶型物可以此技藝習知之不同物理性質(諸如 X 射線繞射圖案、熔點或溶解度)加以區別。本發明之範圍含括該式 I 化合物之所有物理型式，其包括彼之所有多晶型式(“多晶型物”)。

本發明之某些化合物可以數種旋光異構物及/或數種非鏡像異構物之型式存在。藉由慣用之技術(諸如層析或分級結晶)可分離非鏡像異構物。藉由慣用之旋光解析技術可解析旋光異構物以生成旋光純異構物。藉由使用任何手性(chiral)合成中間產物或式 I 之產物可進行該解析。利用鏡像專一合成法亦可各別得到旋光純異構物。本發明含括所有個別之異構物及無論是藉由合成或藉由物理混合該等異構物所得之彼等的混合物(例如消旋混合物或非鏡像異構物之混合物)。

藉由依循下述之方法可得到該式 I 化合物。對熟習此技藝之人士為顯而易知的是用於製備一給定化合物之精確方法可依該給定化合物之化學結構而加以改變。再者，於下述之某些方法中，利用慣用之保護基保護反應基或不安定基可能是必須或是建議使用的。此等保護基之本性及導入或移除該等保護基之方法皆為此技藝所習知(參閱例如文獻 Greene T.W. and Wuts P.G.M, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 第 3 版, 1999)。

除非另有說明，於下述之方法中，有關式 I 化合物之不同取代基的意義係如上述者。

一般而言，如示於下述之反應圖，藉由令式 II 化合物與式 III 化合物反應可得到式 I 化合物：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如上述式 I 化合物所定義者且 L 代表離去基(諸如鹵、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)。

於適當之溶劑(諸如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺或乙腈，較佳地乙腈)中且於鹼(諸如 N,N-二異丙基乙胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺或三乙胺，較佳地三乙胺)之存在下，可利用偶合劑(諸如例如 PyBOP (苯並三唑-1-基-氧三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽))以進行該式 II 化合物與式 III 化合物之反應。該反應可於介於室溫至回流溫度之溫度下(較佳地於回流下)進行。

可替代地，藉由令式 III 化合物與式 II 化合物之反應性衍生物(即式 IIB 化合物，其製備係藉由將式 II 化合物上之羥基轉化為離去基(諸如鹵或三氟甲磺酸酯，較佳地氯))反應可得到該式 I 化合物。

因此，可選擇地於適當之溶劑的存在下藉由與鹵化劑(諸如 POCl_3)反應或於適當之溶劑(諸如 1,4-二噁烷或 1,2-二氯乙烷)的存在下藉由與鹵化劑 $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ 或 N,N-二甲基甲醯胺/草醯氯混合物反應，可將式 II 化合物之羥基轉化為離去基(諸如鹵，較佳地氯)。藉由加熱(較佳地係介於 100°C 至 140°C 之溫度下)進行該反應。同樣地，於吡啶之存在下藉由與三氟甲烷磺酸酐反應可將式 II 化合物之羥基轉化為三氟甲磺酸酯基，或於溶劑(諸如二氯甲烷)和鹼(諸如三乙胺)存在下藉由與對甲苯磺醯氯反應可將式 II 化合物之羥基轉化為甲苯磺酸酯基。

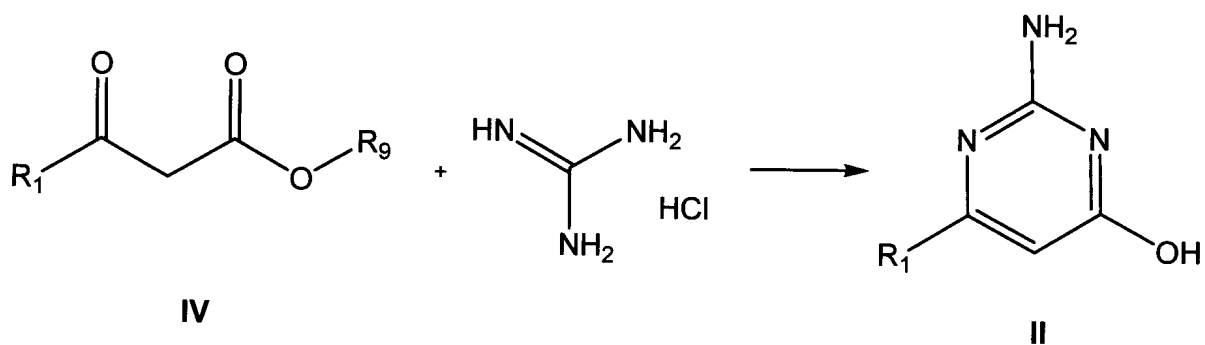
隨後令所得到之式 II 化合物之反應性衍生物(即式 IIB 化合物)與式 III 化合物反應以生成式 I 化合物。該反應係於適當之溶劑(諸如乙醇、甲醇、丁醇、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃、甲苯或乙腈，較佳地乙醇)中、於鹼(其包括有機胺，諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、二甲基苯胺及尤其是二乙基苯胺)之存在下且於加熱下(較佳地係於介於 50 至 100°C 之溫度下)進行。該加熱可為溫熱或於能達到上述溫度之瓦特數(wattage)下藉由進行微波照射。

一般而言，在進行式 II 化合物與式 III 化合物或式

IIB 化合物與式 III 化合物之反應前，保護該式 III 化合物之胺基取代基以防止生成副產物。同樣地，若有需要亦可保護該式 II 化合物和式 IIB 化合物之胺基。可使用任何適當之保護基，諸如例如特丁氧羰基 (Boc)。當該式 II 及 / 或式 III 及 / 或式 IIB 化合物之胺基取代基係被保護時，隨後於標準條件下進行之去保護步驟可能係必須的。因此，當保護基係 Boc 時，可藉由加入強酸 (諸如 HCl) 於適當溶劑 (諸如 1,4-二噁烷、二乙醚或甲醇) 中之溶液或三氟乙酸之二氯甲烷溶液對所得之粗產物直接進行去保護反應。

該式 III 化合物係為可購得者或可藉由文獻所描述之方法加以製得。

如示於下述之反應圖，藉由令式 IV 化合物與胍鹽 (較佳地係氫氯化物) 反應可製得該式 II 化合物：

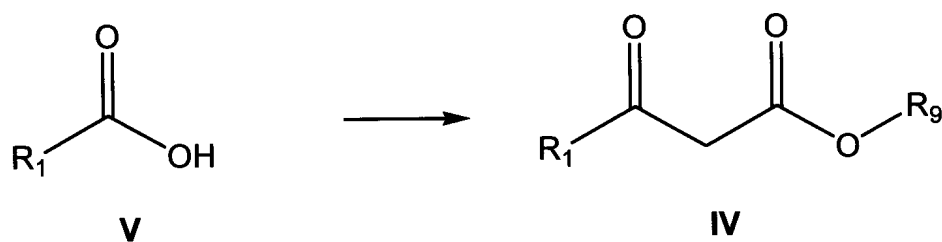


其中 R_1 係如式 I 中所描述者且 R_9 代表 C_{1-4} 烷基。

該反應係於適當之溶劑 (較佳地乙醇) 中且於鹼 (諸如碳酸鉀、特丁醇鈉或乙醇鈉且較佳地甲醇鈉) 之存在下進行。該反應可藉由加熱於適當之溫度 (通常係介於室溫至回流溫度間之溫度，較佳地係回流溫度) 下進行。

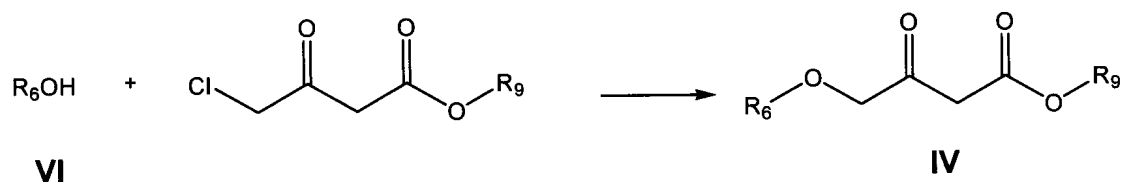
該式 IV 化合物係為可購得者或可藉由習知方法自可

購得之化合物輕易地加以製得。例如，如示於下述之反應圖，該式 IV 化合物可自羧酸 V，在轉化該羧酸為其對應之醯基氯之後，藉由使用慣用之方法（諸如藉由於丁基鋰之存在下與單丙二酸 C₁₋₄ 烷酯（諸如單丙二酸乙酯）反應（參閱文獻 *Journal of Organic Chemistry* 2000, 65, 24, 8402）或藉由於二異丙基胺化鋰之存在下與乙酸 C₁₋₄ 烷酯（諸如乙酸乙酯）反應（參閱文獻 *Tetrahedron Letters* 1991, 32, 52, 7731））加以製備：



其中 R₁ 係如式 I 中所描述者且 R₉ 代表 C₁₋₄ 烷基。

如描述於文獻 *Monatsh Chem* 1989, 120, 891 且示於下述之反應圖，藉由令醇 VI 與 4-氯-3-側氧基丁酸 C₁₋₄ 烷酯（諸如 4-氯-3-側氧基丁酸乙酯）反應可輕易地製得該式 IV 化合物（其中 R₁ 代表 (i)，其中 R₄ 和 R₅ 代表 H 且 n 代表 1）：



其中 R₆ 係如式 I 中所描述者且 R₉ 代表 C₁₋₄ 烷基。

再者，利用有機化學之習知反應並於標準實驗條件下，起始自其他式 I 化合物，藉由適當之官能基轉化反應，

經一或多個步驟，亦可得到本發明之某些化合物。該轉換反應之實例包括令烷基酯還原以得到一級醇、令酯水解以得到羧酸、令酯與胺反應以得到對應之醯胺、對酯加入 Grignard 試劑以得到三級醇及令苄氧基甲基去苄基化以生成可被烷基化之羥基甲基。於某些該等轉化反應中，藉由使用慣用之保護基保護反應基或不安定基可能係必須或可建議使用的。

如前所述，本發明之化合物顯現有效之組織胺 H_4 受體拮抗劑活性。因此，本發明之化合物被預期能用於治療哺乳動物(其包括人)經 H_4 受體中介之疾病。

可經本發明之式 I 化合物加以治療之疾病包括尤其是過敏、免疫或發炎疾病或疼痛。

可經本發明之化合物加以治療之過敏、免疫或發炎疾病的實例包括且不限於呼吸疾病，諸如氣喘、過敏性鼻炎及慢性阻塞性肺疾(COPD)；眼疾，諸如過敏性鼻結膜炎、乾眼症及白內障；皮膚疾病，諸如皮膚炎(例如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹及瘙癢症；腸發炎疾病，諸如潰瘍性結腸炎和 Crohn 氏疾病；類風濕性關節炎；多發性硬化症；皮膚狼瘡；全身性紅斑狼瘡；及移植排斥。

可經本發明之化合物加以治療之疼痛症狀的實例包括尤其是發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛及神經病性疼痛。

於一較佳體系中，本發明之化合物係用於治療過敏、

免疫或發炎疾病。於一更佳體系中，本發明之化合物係用於治療選自呼吸疾病、眼疾、皮膚疾病、腸發炎疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥之過敏、免疫或發炎疾病。再於另一更佳體系中，該過敏、免疫或發炎疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾(COPD)、過敏性鼻結膜炎、乾眼症、白內障、皮膚炎(例如異位性皮膚炎)、銀屑病、蕁麻疹、瘙癢症、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏疾病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、皮膚狼瘡、全身性紅斑狼瘡或移植排斥。

於另一更佳體系中，本發明之化合物係用於治療疼痛，較佳地發炎性疼痛、發炎性痛覺過敏、痛覺過敏、手術後疼痛、偏頭痛、癌症疼痛、內臟疼痛、骨關節炎疼痛及神經病性疼痛。

測定化合物與組織胺 H_4 受體交互作用之能力的分析係為此技藝所習知。例如，可使用 H_4 受體結合分析，諸如實施例 65 所詳述者。另一有用之分析係與表現該 H_4 受體之細胞膜結合之 GTP [γ - ^{35} S]結合分析。亦可使用藉由表現該 H_4 受體之細胞的功能性分析測定，例如於系統中測定由與該 H_4 受體有關之第二信使所中介的任何種類之細胞活性，諸如細胞內 cAMP 量或 Ca^{2+} 轉移。對此，一種可用於測定抗 H_4 受體活性的極有用之功能性分析測定係如實施例 66 所詳述之嗜伊紅白血球(例如人嗜伊紅白血球)的閘控型自體螢光前進散射分析(Gated Autofluorescence)

Forward Scatter assay (GAFS))；此分析係為此技藝所習知(參閱例如文獻 Buckland KF et al, 2003 (上述先前技術部分所引述，該文獻係併入本文作為參考)所揭示之方法)。可用於測試本發明之化合物的活性之活體內分析亦為此技藝所習知(參閱例如上述先前技術部分有關活體內動物模式所列示的各別不同之參考文獻，特別是與腹膜炎、胸膜炎、過敏性氣喘、腸發炎疾病、異位性皮膚炎、瘙癢症及疼痛之活體內模式有關者，該等文獻係全部併入本文作為參考)。

利用類似於實施例 65 所描述之使用各種不同之組織胺受體的標準組織胺受體結合分析，可測試本發明之化合物的選擇性輪廓。此外，為測試其他受體或離子通道之選擇性，依循文獻(參閱例如 Cerep-Le Bois l'Evèque 2008 目錄及其中之參考文獻)所報告之標準方法，可使用對應之放射性配體的置換分析。為測試酶之選擇性，可自其受質所生成之產物測定酶催化活性。

對不同物種(例如小鼠、大鼠或猴)經由任一途徑投服後，藉由測定腦至血漿之濃度可研究 CNS 分佈狀況。

為選擇活性化合物，於實施例 65 所提供之測試中，於 10 μM 下所進行之測試必須產生對 H_4 受體超過 50% 抑制作用之活性。於此分析中，化合物更佳地應於 1 μM (更佳地於 0.1 μM) 下具有超過 50% 抑制作用之活性。較佳之化合物亦應於實施例 66 之 GAFS 分析中具有有效之活性；於此分析中，化合物較佳地應於 10 μM (更佳地 1 μM

且仍更佳地 0.1 μM)下具有超過 50%抑制作用之活性。

較佳之化合物對該 H_4 受體應比對其他受體(特別是 H_3 受體、毒蕈鹼受體、腎上腺素能受體、多巴胺受體及 5-羥色胺受體)更具有選擇性親和性。

本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含式 I 化合物(或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物)及一或多種藥學上可接受之賦形劑。該等賦形劑於可與該組成物之其他成分互溶上必須是“可接受的”且係無害於接受者。

本發明之化合物可以任何藥學調製劑之型式加以投服，該藥學調製劑之本性如習知者將取決於該活性化合物之本性及其投藥途徑。可使用任何投藥途徑，例如經口、非經腸、經鼻、經眼、局部及經直腸投藥。

供口服投藥之固體組成物包括藥片、顆粒及膠囊。在任何情況下，製造方法係基於該活性化合物與賦形劑之簡單混合、乾式粒化或濕式粒化。該賦形劑可為例如稀釋劑(諸如乳糖、微結晶纖維素、甘露糖醇或磷酸氫鈣)、結合劑(諸如例如澱粉、明膠或聚乙烷基吡咯啉酮)、崩解劑(諸如例如羧甲基澱粉鈉或或交聯羧甲基纖維素鈉)及潤滑劑(諸如例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。藉由使用習知技術可使藥片額外地經適當之賦形劑加以塗覆以達該藥片於胃腸道之崩解及吸收遲延的目的，因而提供較長時間之持續作用，或係簡單地改善該藥片之特殊感覺性或安定性。藉由使用天然或合成之膜塗覆劑，該活性化合物亦可經塗覆併至惰性小片上。軟明膠膠囊亦為可能，其中該活性化合物

係與水或油性媒質(例如椰子油、礦物油或橄欖油)混合。

藉由令該活性化合物與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及防腐劑混合，可得到藉由添加水以製備口服懸浮液之粉末和顆粒。亦可加入其他賦形劑(例如甜味劑、芳香劑及著色劑)。

供口服投藥之液體型式包括含有慣用之惰性稀釋劑(諸如純化水、乙醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇及丙二醇)之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。該等組成物亦可含有共佐劑(諸如潤濕劑、懸浮劑、甜味劑、芳香劑、防腐劑及緩衝劑)。

依據本發明，供非經腸投藥之可注射製劑包含於水溶性或非水溶性溶劑(諸如丙二醇、聚乙二醇或植物油)中之無菌溶液、懸浮液或乳化液。此等組成物亦可含有共佐劑(諸如潤濕劑、乳化劑、分散劑及防腐劑)。該等組成物可藉由任何習知之方法加以滅菌或經製備成無菌之固體組成物，該無菌之固體組成物將於使用前立即溶解於水或任何其他無菌可經注射之媒質中。亦可起始自無菌材料並於整個製造過程中保持該材料於無菌狀態下。

本發明之化合物亦可經調製以供局部施用以治療經由此途徑可接近之區域或器官(諸如眼、皮膚及腸道)內所發生的病症。調製劑包括乳液、洗劑、凝膠、粉末、溶液及貼藥，其中該化合物係分散或溶解於適當之賦形劑中。

為經鼻投藥或吸入投藥，該化合物可經調製成氣溶膠並利用適當之推進劑可方便地自該氣溶膠釋出該化合物。

劑型和劑量頻率將取決於尤其是欲被治療之疾病的本性和嚴重性、病患之年齡、一般狀態及體重以及被投服之特定化合物和投藥途徑。作為一個實例，適當之劑量範圍係每天約 0.01 mg/Kg 至約 100 mg/Kg，該等劑量可以單一劑量或分成數個劑量加以投服。

本發明將藉由下述之實施例加以說明。

【實施方式】

下列之簡稱係用於實施例中：

AcN：乙腈

EtOAc：乙酸乙酯

conc：濃縮

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DMSO：二甲亞砜

EtOH：乙醇

g：氣體

MeOH：甲醇

Min：分鐘

PyBOP：(苯並三唑-1-基氧)三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽

TEA：三乙胺

THF：四氫呋喃

t_R：貯留時間

LC-MS：液相層析-質譜

使用下述方法之一者以測定 LC-MS 光譜：

方法 1：X-Terra MS C18 管柱 5 μm (100 $\times$ 2.1 mm)，溫度 30 $^{\circ}\text{C}$ ，速率 0.35 ml/分鐘，溶析液為 A = AcN, B = NH_4HCO_3 10 mM，梯度為 0 分鐘 A 10%、10 分鐘 A 90% 及 15 分鐘 A 90%。

方法 2：Acquity UPLC BEH C18 管柱 1.7 μm (2.1 $\times$ 50 mm)，溫度 40 $^{\circ}\text{C}$ ，速率 0.50 ml/分鐘，溶析液為 A = AcN, B = NH_4HCO_3 10 mM，梯度為 0 分鐘 A 10%、0.25 分鐘 A 10%、3.00 分鐘 A 90%及 3.75 分鐘 A 90%。

參考實施例 1

甲基[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲酸特丁酯

(a) [(3R)-1-苄基吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸特丁酯

將二碳酸二特丁酯(11.6 g, 53.07 毫莫耳)溶解於 CH_2Cl_2 (15 ml)中之溶液加入至已冷卻至 0 $^{\circ}\text{C}$ 下的 (3R)-1-苄基-N-甲基吡咯啉-3-胺(10 g, 52.55 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (115 ml)溶液中。室溫下攪拌所生成之溶液達 18 小時。蒸發溶劑並令粗產物經矽膠層析(利用極性增加之己烷/EtOAc 混合液作為溶析液)以生成所欲之化合物(14.5 g, 產率 95%)。

LC-MS (方法 1)： t_R = 9.55 分鐘； m/z = 291 (MH^+)。

(b) 標的化合物

於回流下加熱上述化合物(14.5 g, 50.14 毫莫耳)、Pd/C (10%, 50%於水中)(3 g)及甲酸銨(12.7 g, 200.5 毫莫耳)。

耳)之混合物於 MeOH (390 ml)和水 (45 ml)中之溶液達 5 小時。令反應混合物經通過寅氏鹽 Celite®過濾並令濾器經 EtOAc 和 MeOH 沖洗。蒸發溶劑至乾燥狀態以生成油狀之標的化合物 (10.6 g, 產率 100%)。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.53 (s, NH), 2.80 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 4.58 (m, 1H)。

參考實施例 2

四氫吡啶-3-基(甲基)胺甲酸特丁酯

(a) [1-(二苯基甲基)四氫吡啶-3-基]甲基胺甲酸特丁酯

依循類似於參考實施例 1 之部分(a)所描述之方法，但使用 1-(二苯基甲基)-N-甲基四氫吡啶-3-胺以替代(3R)-1-苄基-N-甲基吡咯啶-3-胺，得到所欲之化合物(73%產率)。

LC-MS (方法 1): $t_R = 10.14$ 分鐘; $m/z = 353$ (MH^+)。

(b) 標的化合物

令上述所得之化合物(6.18 g, 17.53 毫莫耳)於 MeOH (60 ml)和 EtOAc (15 ml)中的溶液經氫氣清洗。加入 Pd/C (10%, 50%水中)(929 mg)並隨後令該溶液再次經氫氣清洗且於氫氣下經攪拌達 18 小時。令反應物經通過寅氏鹽 Celite®過濾並令濾器經 EtOAc 和 MeOH 沖洗。蒸發溶劑至乾燥狀態以生成標的化合物與 1 當量二苯基甲烷之混合

物 (5.66 g)，其係直接用於下述之步驟中。

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.44 (s, 9H), 2.88 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.75 (m, 1H)。

參考實施例 3

4-環己氧基-3-側氧基丁酸乙酯

將環己醇 (2.43 g, 24.3 毫莫耳) 加入至 NaH (2.12 g, 55% 於礦物油中, 48.6 毫莫耳) 之無水二乙醚 (16 ml) 懸浮液中並於室溫下攪拌所生成之混合物達 75 分鐘。隨後緩慢加入 4-氯-3-側氧基丁酸乙酯 (1.64 ml, 12.1 毫莫耳) 並於室溫下經隔夜攪拌。經加入數滴水後，蒸發溶劑至乾燥狀態並令殘餘物經水稀釋。利用 1N HCl 調整 pH 至 4 並經二乙醚萃取 3 次。令結合之有機相置於 Na_2SO_4 上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，因而生成具有定量產率呈粗產物之標的化合物，其係直接用於下述之步驟中。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (q, 2H)。

參考實施例 4 至 14

依循類似於參考實施例 3 所描述之方法，但使用適當之起始物以替代環己醇，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t _R (分鐘)	m/z (MH ⁺)
4	4-(環丙基甲氧基)-3-側氧基丁酸乙酯	環丙基甲醇	2	1.76	201
5	4-環丁氧基-3-側氧基丁酸乙酯	環丁醇	2	1.85	201
6	4-環戊氧基-3-側氧基丁酸乙酯	環戊醇	2	2.11	215
7	4-異丙氧基-3-側氧基丁酸乙酯	異丙醇	2	1.69	189
8	4-異丁氧基-3-側氧基丁酸乙酯	異丁醇	2	2.12	201 (MH ⁺)
9	4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-側氧基丁酸乙酯	2,2-二甲基丙醇	2	2.40	215 (MH ⁺)
10	4-特丁氧基-3-側氧基丁酸乙酯	特丁醇	2	1.90	201 (MH ⁺)
11	4-(環戊基甲氧基)-3-側氧基丁酸乙酯	環戊基甲醇	2	2.38	227 (MH ⁺)
12	4-((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧)-3-側氧基丁酸乙酯	(1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-醇	2	2.42	239 (MH ⁺)
13	4-苺氧基-3-側氧基丁酸乙酯	苺醇	2	2.10	235 (MH ⁺)
14	4-(二環丙基甲氧基)-3-側氧基丁酸乙酯	二環丙基甲醇	2	2.27	239 (MH ⁺)

參考實施例 15

4-(4-氟苯氧基)-3-側氧基丁酸乙酯

將 4-氟酚 (1.36 g, 12.1 毫莫耳) 之 DMSO (2 ml) 溶液緩慢加入至 KOH 粉末 (1.36 g, 24.3 毫莫耳) 之 DMSO (25 ml) 懸浮液中並於室溫下攪拌所生成之混合物達 15 分鐘。隨後緩慢加入 4-氯-3-側氧基丁酸乙酯 (1.64 ml, 12.1 毫莫耳) 並於室溫下經隔夜攪拌。令反應混合物經水和 1N HCl 稀釋並經二乙醚萃取 3 次。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態。令殘餘物經矽膠層析 (使用極性增加之己烷/EtOAc 混合液作為溶析液) 純化以生成標的化合物 (0.60 g, 產率 21%)。

LC-MS (方法 2) : t_R = 2.13 分鐘 ; m/z 239 (MH^+)。

參考實施例 16 至 17

依循類似於參考實施例 15 所描述之方法，但使用適當之起始物以替代 4-氟酚，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
16	4-(2,4-二氟苯氧基)-3-側 氧基丁酸乙酯	2,4-二氟酚	2	2.18	257
17	4-(3,4-二氟苯氧基)-3-側 氧基丁酸乙酯	3,4-二氟酚	2	2.22	257

參考實施例 18

2-胺基-6-(環己氧基甲基)嘧啶-4-醇

將胍氫氯化物 (2.23 g, 23.4 毫莫耳) 和甲醇鈉 (1.26 g, 23.4 毫莫耳) 加入至參考實施例 3 所得之化合物 (2.78 g, 12.2 毫莫耳) 之無水乙醇 (195 ml) 溶液中並於回流下隔夜加熱該混合物。蒸發溶劑至乾燥狀態並令殘餘物經矽膠層析 (使用極性增加之己烷/EtOAc 混合液作為溶析液) 純化以生成定量產率之標的化合物。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.38$ 分鐘; m/z 224 (MH^+)。

參考實施例 19 至 36

依循類似於參考實施例 18 所描述之方法，但使用對應之起始物，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
19	2-胺基-6-(環丙基甲氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 4	2	0.95	196
20	2-胺基-6-環丁氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 5	2	0.95	196
21	2-胺基-6-環戊氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 6	2	1.22	210
22	2-胺基-6-異丙氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 7	2	0.85	184
23	2-胺基-6-異丁氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 8	2	1.22	198

24	2-胺基-6-(2,2-二甲基丙氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 9	2	1.45	212
25	2-胺基-6-特丁氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 10	2	1.05	198
26	2-胺基-6-(環戊基甲氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 11	2	1.46	224
27	2-胺基-6-((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 12	2	1.49	236
28	2-胺基-6-苄氧基甲基嘧啶-4-醇	參考實施例 13	2	1.29	232
29	2-胺基-6-(4-氟苯氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 15	2	1.37	236
30	2-胺基-6-(2,4-二氟苯氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 16	2	1.42	254
31	2-胺基-6-(3,4-二氟苯氧基甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 17	2	1.48	254
32	2-胺基-6-苯氧基甲基嘧啶-4-醇	4-苯氧基-3-側氧基丁酸乙酯	2	1.30	218
33	2-胺基-6-甲氧基甲基嘧啶-4-醇	4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯	2	0.32	156
34	2-胺基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-醇	5-甲氧基-3-側氧基戊酸甲酯	2	0.40	170
35	2-胺基-6-(四氫吡喃-4-基)嘧啶-4-醇	3-側氧基-3-四氫吡喃-4-基)丙酸乙酯	2	0.47	196
36	2-胺基-6-[(二環丙基甲氧基)甲基]嘧啶-4-醇	參考實施例 14	2	1.35	236

參考實施例 37

3-側氧基-3-((2R)-四氫呋喃-2-基)丙酸乙酯

(a) (R)-四氫-2-糠醯氯

將草醯氯 (3.9 ml, 44.7 毫莫耳) 緩慢加入至 (R)-四氫-2-糠酸 (4.72 g, 40.6 毫莫耳) 之無水二氯甲烷 (16.5 ml) 懸浮液中，隨後於 0℃ 下冷卻並最後加入 1 滴 DMF。令該混合物於室溫下經隔夜攪拌。蒸發溶劑至乾燥狀態，加入無水二氯甲烷並再次蒸發至乾燥狀態，生成所欲之化合物 (5.43 g, 產率 99%)，其係直接用於下述之合成步驟中。

(b) 標的化合物

將丁基鋰 (87.5 ml, 1.6M 己烷溶液, 141.4 毫莫耳) 緩慢加入至單丙二酸乙酯 (9.34 g, 70.7 毫莫耳) 之無水 THF (185 ml) 溶液中，隨後於氬氣下藉由使用丙酮-CO₂ 浴冷卻至 -78℃ 下。移除該浴並令內部溫度升至 -5℃。隨後再次冷卻該反應混合物至 -65℃ 並加入先前部分所得之化合物 (5.43 g, 40.4 毫莫耳) 之 THF (10 ml) 溶液，隨後於 -65℃ 下經攪拌 1 小時。令該溫度些微上升並令反應粗產物經水稀釋。蒸發 THF 至乾燥狀態，令殘餘物經 1N HCl 稀釋並經二乙醚萃取 3 次。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，得到定量產率呈粗產物型式之標的化合物，其係直接用於下述之合成步驟中。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.39$ 分鐘; $m/z = 185$ (MH⁺)。

參考實施例 38

3-側氧基-3-((2S)-四氫呋喃-2-基)丙酸乙酯

依循類似於參考實施例 37 所描述之方法，但使用 (S) 異構物，得到定量產率之所欲化合物。

LC-MS (方法 2) : $t_R = 1.39$ 分鐘 ; $m/z = 185$ (MH^+)。

參考實施例 39 至 40

依循類似於參考實施例 18 所描述之方法，但使用對應之起始物，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
39	2-胺基-6-((2R)-四氫呋喃-2-基) 嘧啶-4-醇	參考實施例 37	2	0.51	182
40	2-胺基-6-((2S)-四氫呋喃-2-基) 嘧啶-4-醇	參考實施例 38	2	0.51	182

參考實施例 41 至 46

依循類似於參考實施例 37 所描述之方法，但使用適當之起始物以替代 (R)-四氫-2-糠酸，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t _R (分鐘)	m/z (MH ⁺)
41	4-(4-氯苯氧基)-4-甲基-3-側 氧基戊酸乙酯	2-(4-氯苯氧基)- 2-甲基丙酸	2	2.71	283/281
42	(R)-4-甲氧基-3-側氧基戊酸 乙酯	(R)-2-甲氧基丙 酸	(i)		
43	(R)-4-甲氧基-3-側氧基-4- 苯基丁酸乙酯	(R)-2-甲氧基-2- 苯基乙酸	(ii)		
44	(S)-4-甲氧基-3-側氧基-4-苯 基丁酸乙酯	(S)-2-甲氧基-2- 苯基乙酸	(iii)		
45	4,4-二甲基-5-甲氧基-3-側 氧基戊酸乙酯	參考實施例 56	(iv)		
46	3-(1-(甲氧基甲基)環戊基)- 3-側氧基丙酸乙酯	參考實施例 58	2	2.17	229 (MH ⁺)

(i) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (m, 6H),
3.36 (s, 5H), 3.82 (q, 1H), 4.12 (q, 2H)。

(ii) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (t, 3H), 3.41
(s, 5H), 4.15 (q, 2H), 4.80 (s, 1H), 7.39 (m, 5H)

。

(iii) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (t, 3H), 3.41
(s, 5H), 4.15 (q, 2H), 4.80 (s, 1H), 7.39 (m, 5H)

。

(iv) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (s, 6H), 1.32
(t, 3H), 3.3-3.4 (複合訊號, 2H+2H+3H), 4.24 (q,
2H)。

參考實施例 47 至 53

依循類似於參考實施例 18 所描述之方法，但使用對應之起始物，得到下述之化合物：

參考 實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t _R (分鐘)	m/z (MH ⁺)
47	2-胺基-6-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)嘧啶-4-醇	參考實施例 41	2	1.76	280/282
48	2-胺基-6-((R)-1-甲氧基乙基)嘧啶-4-醇	參考實施例 42	2	0.43	170
49	2-胺基-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 43	2	1.22	232
50	2-胺基-6-((S)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-4-醇	參考實施例 44	2	1.22	232
51	2-胺基-6-(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)嘧啶-4-醇	參考實施例 45	2	0.98	198
52	2-胺基-6-(2-異丙氧基乙基)嘧啶-4-醇	參考實施例 54	2	0.87	198
53	2-胺基-6-(1-(甲氧基甲基)環戊基)嘧啶-4-醇	參考實施例 46	2	1.17	224

參考實施例 54

5-異丙氧基-3-側氧基戊酸乙酯

將乙醯乙酸乙酯 (2.7 g, 20.9 毫莫耳) 之 THF (6.7 ml) 溶液緩慢加入至氫化鈉 (0.97 g, 55% 礦物油分散液, 22.2 毫莫耳；於使用前於氬氣下經己烷沖洗以除去該油) 於無水 THF (25 ml) 中之經冰冷卻的懸浮液中。於 0℃ 下令該

混合物經攪拌 45 分鐘並隨後冷卻至 -25°C 。緩慢加入丁基鋰 (14.4 ml, 1.6M 己烷溶液, 23.0 毫莫耳) 並於 -25°C 下令該混合物經攪拌 45 分鐘。隨後加入氯甲基異丙醚 (2.5 g, 23.0 毫莫耳) 之 THF (6.7 ml) 溶液並再於 -25°C 下令該混合物經攪拌 60 分鐘。藉由加入經冰冷卻之 1N HCl (22 ml) 使該反應驟冷並令水相經乙酸乙酯萃取 3 次。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，因而生生成定量產率呈粗產物之標的化合物，其係直接用於下述之步驟中。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.79$ 分鐘; $m/z = 201$ (MH^+)。

參考實施例 55

3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸甲酯

將 2,2-二甲基-3-羥基丙酸甲酯 (5.0 g, 37.8 毫莫耳) 緩慢加入至氫化鈉 (1.8 g, 55% 礦物油分散液, 41.6 毫莫耳) 於無水 THF (40 ml) 中之經冰冷卻的懸浮液中。室溫下攪拌該漿泥 1 小時。隨後逐滴加入甲基碘 (8.0 g, 56.7 毫莫耳) 並令該混合物於室溫下經隔夜攪拌。緩慢加入水並令該混合物進一步經乙醚和飽和氯化銨溶液稀釋。分離相層並令水相再次經乙醚萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，因而生生成定量產率呈粗產物之標的化合物，其係直接用於下述之步驟中。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

參考實施例 56

3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸

令參考實施例 55 所得之化合物 (37.8 毫莫耳) 於甲醇 (29 ml)、THF (29 ml) 及 1N NaOH (39 ml) 中之混合物於 60°C 下經隔夜加熱。蒸餾除去揮發物並令殘餘物經水稀釋。令鹼性相經己烷沖洗 3 次並隨後丟棄該等己烷。利用 3N HCl 將 pH 調整至酸性並令水相經氯仿萃取 3 次。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態以生成標的化合物 (2.88 g, 產率 58%)。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 11.9 (寬 s, 1H)。

參考實施例 57

1-(甲氧基甲基)環戊烷羧酸甲酯

將丁基鋰 (25 ml, 1.6M 己烷溶液, 40.1 毫莫耳) 緩慢加入至二異丙胺 (4.1 g, 40.1 毫莫耳) 之無水 THF (48 ml) 溶液中, 隨後於氬氣下藉由使用丙酮- CO_2 浴冷卻至 -78°C 下並令該溶液於 -78°C 下經攪拌 30 分鐘。於 -78°C 下緩慢加入環戊烷羧酸甲酯 (5.0 g, 39.0 毫莫耳) 之 THF (25 ml) 溶液並令該混合物回溫至 -40°C 且於 -40°C 下經攪拌 30 分鐘。隨後緩慢加入氯甲基甲醚 (3.26 g, 39.0 毫莫耳) 之 THF (12.5 ml) 溶液並令該混合物回溫至室溫且經隔夜攪拌。蒸發 THF 並令殘餘物經水和乙酸乙酯稀釋。分離相層並令

水相再次經乙酸乙酯萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，因而生成定量產率呈粗產物之標的化合物 (6.8 g)，其係直接用於下述之步驟中。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.75 (m, 6H), 2-2.15 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

參考實施例 58

1-(甲氧基甲基)環戊烷羧酸

依循類似於參考實施例 56 所描述之方法，但使用參考實施例 57 之化合物作為起始物，得到標的化合物。

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.6-1.8 (m, 6H), 2-2.2 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.46 (s, 2H)。

參考實施例 59

甲基(3-甲基四氫吡啶-3-基)胺甲酸特丁酯

(a) [1-(二苯基甲基)-3-甲基四氫吡啶-3-基]甲基胺甲酸特丁酯

依循類似於參考實施例 1 之部分(a)所描述之方法，但使用 1-(二苯基甲基)-N,3-二甲基四氫吡啶-3-胺以替代(3R)-1-苄基-N-甲基吡咯啉-3-胺，得到定量產率之所欲之化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (s, 12H), 2.59 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.42 (m, 1H)。

(b) 標的化合物

令部分 (a) 所得之化合物 (6.06 g, 16.5 毫莫耳) 之 MeOH (60 ml) 和 EtOAc (15 ml) 溶液經氫氣清洗。隨後加入 Pd/C (10%, 814 mg) 並令該溶液再次經氫氣清洗且於氫氣下經隔夜攪拌。令反應物經通過寅氏鹽 Celite® 過濾並令濾器經 EtOAc 和 MeOH 沖洗。濃縮溶劑至乾燥狀態以生成標的化合物與 1 當量之二苯基甲烷之混合物 (4.55 g)，其係直接被使用。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 12H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.00 (m, 1H)。

參考實施例 60

1-(2-胺基-6-(羥基甲基)嘧啶-4-基)四氫吡啶-3-

基(甲基)胺甲酸特丁酯

a) 1-(2-胺基-6-(苄氧基甲基)嘧啶-4-基)四氫吡啶-3-基(甲基)胺甲酸特丁酯

於 80°C 下隔夜攪拌參考實施例 28 所得之化合物 (10 g, 43.2 毫莫耳)、參考實施例 2 所得之胺 (25.7 g, 與二苯基甲烷之 1:1 混合物，等同於胺 (12.9 g), 69.1 毫莫耳) 及 PyBOP (29.2 g, 56.2 毫莫耳) 之混合物的 TEA (250 ml) 和乙腈 (420 ml) 混合液中。蒸發該反應混合物至乾燥狀態並令殘餘物經水和乙酸乙酯稀釋。分離相層並令水相再次經乙酸乙酯萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃

縮至乾燥狀態。令所得之粗產物經矽膠層析(使用極性增加之己烷/EtOAc/MeOH 混合液作為溶析液)純化以生成中間前驅物。藉由令該中間前驅物於 EtOAc (40 ml)中形成漿泥以使該中間前驅物進一步經純化，因而得到標的化合物(14.1 g, 產率 81%)。

LC-MS (方法 2): $t_R = 2.19$ 分鐘; m/z 400 (MH^+)。

b) 標的化合物

於回流下加熱部分(a)所得之化合物(5.2 g, 13.2 毫莫耳)、Pd/C (10%, 50%於水中, 0.5 g)及甲酸銨(1.67 g, 26.4 毫莫耳)之混合物的 EtOH (57 ml)和水(6.9 ml)溶液達 3 小時。令反應混合物經通過寅氏鹽 Celite[®]過濾並令濾器經 EtOAc 和 MeOH 沖洗。蒸發溶劑至乾燥狀態並令所得之粗產物經第 2 次氫化反應循環以生成標的化合物(3.97 g, 產率 97%)。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.38$ 分鐘; m/z 310 (MH^+)。

實施例 1

4-環己氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺

於 80°C 下隔夜攪拌參考實施例 18 所得之化合物(4.5 g, 20.1 毫莫耳)、參考實施例 2 所得之胺(12.0 g, 與二苯基甲烷之 1:1 混合物, 等同於胺(6.1 g), 32.2 毫莫耳)及 PyBOP (13.6 g, 26.2 毫莫耳)之混合物的 TEA (99 ml)和乙腈(170 ml)混合液中。蒸發該反應混合物至乾燥狀態並令

殘餘物經矽膠層析(使用極性增加之己烷/EtOAc 混合液作為溶析液)純化以生成定量產率之中間前驅物。對該中間前驅物加入 HCl (4M 1,4-二噁烷溶液, 125 ml)並令該混合物於室溫下經攪拌 1 小時。蒸發溶劑至乾燥狀態。令殘餘物溶解於水中並經 EtOAc 沖洗 2 次且隨後丟棄該等 EtOAc。將 1N NaOH 溶液加入至該酸性水相中直至 pH 呈鹼性且令所生成之溶液經 EtOAc 萃取 3 次。令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態。令所得之粗產物經矽膠層析(使用極性增加之氯仿/MeOH/濃氨水溶液之混合液作為溶析液)純化以生成標的化合物 (2.6 g, 產率 44%)。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.60$ 分鐘; m/z 292 (MH^+)。

實施例 2 至 52

依循類似於實施例 1 所描述之方法，但於每個實施例中使用對應之起始物，得到下述之化合物：

實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
2	4-環己氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 18 和參考實施例 1	2	1.53	306
3	4-(環丙基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 19 和參考實施例 2	2	1.23	264
4	4-(環丙基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 19 和參考實施例 1	2	1.18	278

5	4-(環丁氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 20 和參考 實施例 2	2	1.28	264
6	4-環丁氧基甲基-6-((3R)- 3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 20 和參考 實施例 1	2	1.24	278
7	4-環戊氧基甲基-6-(3-(甲 基胺基)四氫吡啶-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 21 和參考 實施例 2	2	1.44	278
8	4-環戊氧基甲基-6-((3R)- 3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 21 和參考 實施例 1	2	1.42	292
9	4-異丙氧基甲基-6-(3-(甲 基胺基)四氫吡啶-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 22 和參考 實施例 2	2	1.18	252
10	4-異丙氧基甲基-6-((3R)- 3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 22 和參考 實施例 1	2	1.17	266
11	4-異丁氧基甲基-6-(3-(甲 基胺基)四氫吡啶-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 23 和參考 實施例 2	2	1.45	266
12	4-異丁氧基甲基-6-((3R)- 3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 23 和參考 實施例 1	2	1.43	280
13	4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 24 和參考 實施例 2	2	1.65	280
14	4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡 咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 24 和參考 實施例 1	2	1.64	294
15	4-特丁氧基甲基-6-((3R)- 3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基) 嘧啶-2-胺	參考實施例 25 和參考 實施例 1	2	1.29	280

16	4-(環戊基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 26 和參考實施例 2	2	1.66	292
17	4-(環戊基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 26 和參考實施例 1	2	1.62	306
18	4-(((1S,2R,4R)- 雙 環 [2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 27 和參考實施例 2	2	1.68	304
19	4-(((1S,2R,4R)- 雙 環 [2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 27 和參考實施例 1	2	1.64	318
20	4-苄氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 28 和參考實施例 2	2	1.50	300
21	4-苄氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 28 和參考實施例 1	2	1.48	314
22	6-甲氧基甲基-4-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 33 和參考實施例 1	2	0.81	238
23	6-甲氧基甲基-4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 33 和參考實施例 2	2	0.81	224
24	4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-苄氧基甲基嘧啶-2-胺	參考實施例 32 和參考實施例 2	2	1.49	286
25	6-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 34 和參考實施例 2	2	0.90	238
26	4-(4-氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 29 和參考實施例 2	2	1.55	304

27	4-(2,4-二氟苯氧基甲基)- 6-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 30 和參考 實施例 2	2	1.61	322
28	4-(3,4-二氟苯氧基甲基)- 6-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 31 和參考 實施例 2	2	1.65	322
29	4-(2,4-二氟苯氧基甲基)- 6-((3R)-3-(甲基胺基)吡 咯啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 30 和參考 實施例 1	2	1.61	336
30	4-(3,4-二氟苯氧基甲基)- 6-((3R)-3-(甲基胺基)吡 咯啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 31 和參考 實施例 1	2	1.65	336
31	4-(3-胺基四氫吡啶-1-基) -6-異丙氧基甲基嘧啶-2- 胺	參考實施例 22 和四氫 吡啶-3-基胺甲酸特丁 酯	2	1.03	238
32	4-((3R)-3-胺基吡咯啶-1- 基)-6-異丙氧基甲基嘧 啶-2-胺	參考實施例 22 和 [(3R)-吡咯啶-3-基]胺 甲酸特丁酯	2	1.07	252
33	4-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)-6-(四氫吡喃-4- 基)嘧啶-2-胺	參考實施例 35 和參考 實施例 2	2	0.96	264
34	4-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)-6-((S)-四氫呋 喃-2-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 40 和參考 實施例 2	2	0.99	250
35	4-((3R)-3-(甲基胺基)吡 咯啶-1-基)-6-((S)-四氫呋 喃-2-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 40 和參考 實施例 1	2	0.95	264
36	4-(3-(甲基胺基)四氫吡 啶-1-基)-6-((R)-四氫呋 喃-2-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 39 和參考 實施例 2	2	0.99	250
37	4-((3R)-3-(甲基胺基)吡 咯啶-1-基)-6-((R)-四氫呋 喃-2-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 39 和參考 實施例 1	2	0.97	264

38	4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 47 和參考實施例 2	2	1.95	348/350
39	4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 47 和參考實施例 1	2	1.92	362/364
40	6-((R)-1-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 48 和參考實施例 2	2	0.95	238
41	4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺	參考實施例 49 和參考實施例 2	2	1.43	300
42	4-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺	參考實施例 49 和參考實施例 1	2	1.41	314
43	4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((S)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺	參考實施例 50 和參考實施例 2	2	1.43	300
44	4-環己氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺	參考實施例 18 和參考實施例 59	2	1.68	306
45	4-異丁氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺	參考實施例 23 和參考實施例 59	2	1.55	280
46	4-異丙氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺	參考實施例 22 和參考實施例 59	2	1.28	266
47	4-(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 51 和參考實施例 2	2	1.28	266
48	4-(2-異丙氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 52 和參考實施例 2	2	1.17	266

49	4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 53 和參考實施例 1	2	1.41	306
50	4-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]-6-[(2S)-四氫呋喃-2-基]嘧啶-2-胺	參考實施例 40 和參考實施例 59	2	1.06	264
51	4-[(二環丙基甲氧基)甲基]-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 36 和 3-(甲基胺基)四氫吡啶二氫氯化物(*)	2	1.53	304
52	4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺	參考實施例 53 和參考實施例 2	2	1.44	292

(*) 並未實施反應後之酸處理。

實施例 53

3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯

將參考實施例 60 之化合物 (300 mg, 0.97 毫莫耳) 緩慢加入至氫化鈉 (46.5 mg, 55% 礦物油分散液, 1.07 毫莫耳) 於乾 DMF (7 ml) 中之經冰冷卻的懸浮液中。室溫下攪拌該漿泥 30 分鐘。緩慢加入 3-溴甲基苯甲酸甲酯 (289 mg, 1.26 毫莫耳) 之 DMF (1 ml) 溶液並令該混合物於室溫下經隔夜攪拌。緩慢加入數滴飽和氯化銨水溶液並蒸發溶劑至乾燥狀態。令殘餘物分佈於 EtOAc 和飽和氯化銨溶液中。分離相層並令水相再次經 EtOAc 萃取。令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，因而得到為粗產物之經 Boc 保護之前驅物。對該中間產物加入 HCl (4M 1,4-二噁烷溶液, 15 ml) 和 MeOH (20 ml) 並令該混合物於

室溫下經攪拌 1 小時。蒸發溶劑至乾燥狀態。令殘餘物溶解於水中並經 EtOAc 沖洗 2 次且隨後丟棄該等 EtOAc。將 1N NaOH 溶液小心地加入至該酸性水相中直至 pH 接近 8 並經氯仿萃取 3 次。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 Na₂SO₄ 上乾燥並經濃縮至乾燥狀態，生成標的化合物 (227 mg, 產率 65%)。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.47$ 分鐘; m/z 358 (MH^+)。

實施例 54 至 57

依循類似於實施例 53 所描述之方法，但於每個實施例中使用對應之起始物以替代 3-溴甲基苯甲酸甲酯，得到下述之化合物：

實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
54	4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯	4-溴甲基苯甲酸甲酯	2	1.47	358
55	2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯	2-(氯甲基)苯甲酸特丁酯(*)	2	1.48	358
56	4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((4-(甲基磺醯基)苄氧基)甲基)嘧啶-2-胺	1-(溴甲基)-4-(甲基磺醯基)苄	2	1.15	378
57	4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((3-(甲基磺醯基)苄氧基)甲基)嘧啶-2-胺	1-(溴甲基)-3-(甲基磺醯基)苄	2	1.17	378

(*) 為實施 Boc 去保護反應和酯化反應，該 Boc 前驅物係於室溫下經 HCl-MeOH 處理達 1 週。

實施例 58

2-[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)
甲氧基)甲基)苯基]丙-2-醇

於氮氣下將甲基溴化鎂(0.12 ml, 3M 乙醚溶液, 0.35 毫莫耳)緩慢加入至冷卻於 0℃ 下的實施例 53 之化合物(25 mg, 0.07 毫莫耳)之 THF (1 ml)溶液中。除去冰浴並令所得之溶液回溫且於室溫下經隔夜攪拌。隨後再次冷卻至 0℃ 並逐滴加入額外之甲基溴化鎂(0.12 ml, 3M 乙醚溶液, 0.35 毫莫耳)。令該混合物再次回溫至室溫並於該溫度下經隔夜攪拌。令該反應混合物經飽和氯化銨溶液和 EtOAc 稀釋。分離相層並令水相經 EtOAc 萃取 2 次。令結合之有機相經水沖洗, 置於無水 Na₂SO₄ 上乾燥且經濃縮至乾燥狀態, 生成標的化合物(11.6 mg, 產率 46%)。

LC-MS (方法 2): t_R = 1.32 分鐘; m/z 358 (MH⁺)。

實施例 59

[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲
氧基)甲基)苯基]甲醇

於氬氣下將氫化鋁鋰(0.56 ml, 1N THF 溶液, 0.56 毫莫耳)緩慢加入至經冷卻至 0℃ 下的實施例 53 之化合物(50 mg, 0.14 毫莫耳)之 THF (0.25 ml)溶液中。除去冰浴並令所得之溶液回溫且於室溫下經隔夜攪拌。隨後再次冷卻至 0℃ 下並先後加入水(0.34 ml)和 1N NaOH (0.5 ml)。藉由過濾除去沉澱之鋁酸鹽並令濾液濃縮至乾燥狀態。令殘餘

物經水和氯仿稀釋，分離相層並令水相經氯仿萃取 2 次。
令結合之有機相置於無水硫酸鈉上乾燥並經濃縮至乾燥狀態以生成標的化合物 (32.2 mg, 產率 70%)。

LC-MS (方法 2) : $t_R = 1.14$ 分鐘 ; m/z 330 (MH^+)。

實施例 60 至 61

依循類似於實施例 59 所描述之方法，但於每個實施例中使用對應之起始物，得到下述之化合物：

實施例	名稱	起始物	方法 (LC-MS)	t_R (分鐘)	m/z (MH^+)
60	[4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇	實施例 54	2	1.09	330
61	[2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇	實施例 55	2	1.20	330

實施例 62

3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸

將氫氧化鋰單水合物 (0.92 mg, 0.02 毫莫耳) 加入至實施例 53 之化合物 (3.57 mg, 0.01 毫莫耳) 於 THF (0.2 ml) 和水 (0.2 ml) 之混合液的溶液中並令反應混合物於 50°C 下經隔夜攪拌。隨後經濃縮至乾燥狀態以生成定量產率呈鋰鹽之標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $t_R = 0.75$ 分鐘 ; m/z 344 (MH^+)。

實施例 63

3-[[[(2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲
氧基)甲基]苯醯胺

於 70℃ 下攪拌實施例 53 之化合物 (25 mg, 0.07 毫莫耳) 於 氨 (1.5 ml, 7N MeOH 溶液) 中所生成之溶液達 5 天。隨後經濃縮至乾燥狀態以生成定量產率之標的化合物。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.01$ 分鐘; m/z 343 (MH^+)。

實施例 64

3-[[[(2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲
氧基)甲基]-N-丁基苯醯胺

於 70℃ 下攪拌實施例 53 之化合物 (25 mg, 0.07 毫莫耳) 之 丁胺 (1 ml) 溶液達 3 天。隨後經濃縮至乾燥狀態以生成定量產率之標的化合物。

LC-MS (方法 2): $t_R = 1.48$ 分鐘; m/z 399 (MH^+)。

實施例 65

[^3H]-組織胺對人組織胺 H_4 受體之競爭性結合分析測定

利用細胞膜萃取物進行測試，該細胞膜萃取物係自表現人組織胺 H_4 受體之安定重組 CHO 細胞株 (Euroscreen/Perkin-Elmer) 所製備。

於 25℃ 下將待測化合物於所欲濃度下且於總體積為 250 μ l 之 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 1.25 mM EDTA 中與 10

nM [^3H]-組織胺和細胞膜萃取物 (15 μg) 以雙重複之方式培育 60 分鐘。於未經標記之組織胺 (100 μM) 之存在下界定非特異性結合。於先前於 0°C 下經 0.5% 聚伸乙亞胺處理達 2 小時之 96 孔槽盤 (MultiScreen HTS Millipore) 中，藉由使用真空歧管 (Multiscreen Millipore) 進行過濾以中斷該反應。隨後令該盤於 0°C 下經 50 mM Tris (pH 7.4), 1.25 mM EDTA 沖洗，並令濾器於 50 至 60°C 下經乾燥 1 小時，隨後加入閃爍液且利用 β 閃爍計數器以測定結合之放射活性。

此分析測定實施例 1 至 56、58、59 及 62 之化合物且該等化合物於 1 μM 之濃度下顯現對與人組織胺 H_4 受體結合超過 50% 之抑制作用。

實施例 66

人嗜伊紅白血球經組織胺誘發之形狀改變分析 (閘控型自體螢光前進散射分析 (Gated autofluorescence forward scatter assay (GAFS)))

於此分析中，藉由流式細胞光度計測定人嗜伊紅白血球經組織胺誘發之形狀改變，該形狀改變係藉由偵測細胞大小之增加 (前進散射, FSC)。

自健康人體志願者之全血製備多形核白細胞 (PMNL, 含有嗜中性白血球和嗜伊紅白血球之級分)。簡言之，於 1.2% 葡聚糖 (SIGMA) 中藉由沉降以分離紅血球，並於 Ficoll-Paque[®] (Biochrom) 之存在下藉由於 450 g 下離心 20

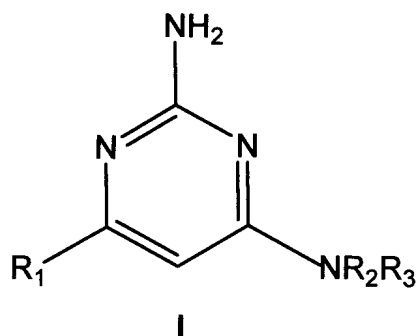
分鐘自頂層分離富含白血球之級分(PMNL)。令 PMNL 於 1.1×10^6 細胞/ml/管之濃度下再懸浮於 PBS 緩衝液中且於 37°C 下經溶解於 PBS 中的不同濃度之測試化合物預處理 30 分鐘，隨後經 300 nM 組織胺(Fluka)刺激 5 分鐘。最後，加入聚甲醛(最終濃度 1%之 PBS 溶液)以中止該反應並維持細胞形狀。藉由流式細胞光度計(FACS Calibur, BD Biosystems)分析細胞形狀之變化。基於 PMNL 中之嗜伊紅白血球比嗜中性白血球顯現較高之自體螢光，閘控該 PMNL 中之嗜伊紅白血球(螢光通道 FL2)。藉由前進散射訊號(FSC)監控細胞形狀之變化。結果係以對測試化合物之每個濃度藉由組織胺所誘發之形狀改變之抑制%表示。

此分析測定實施例 1 至 16、18 至 54、56、58 及 59 之化合物且該等化合物於 1 μM 之濃度下顯現對人嗜伊紅白血球藉由組織胺所誘發之形狀改變的超過 50%之抑制作用。

五、中文發明摘要

發明之名稱：2-胺基-嘧啶衍生物類

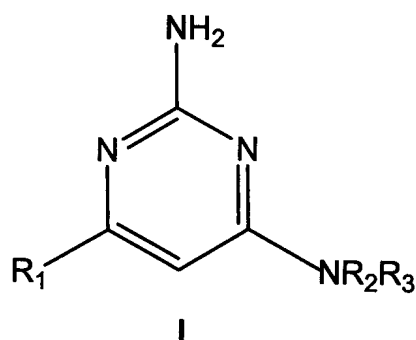
本發明揭示式 I 之 2-胺基-嘧啶衍生物類，其中不同取代基之意義係如說明書之敘述中所描述者。該等化合物係作為組織胺受體 H_4 拮抗劑。



六、英文發明摘要

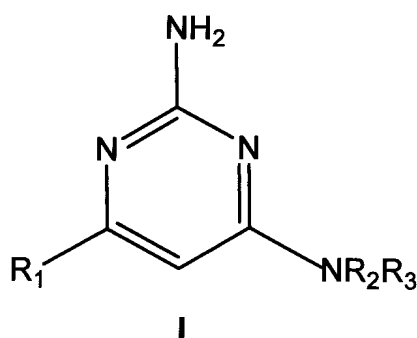
發明之名稱：2-amino-pyrimidine derivatives

2-Amino-pyrimidine derivatives of formula I, wherein the meaning of the different substituents are those indicated in the description. These compounds are useful as histamine receptor H_4 antagonists.



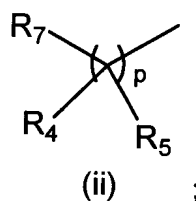
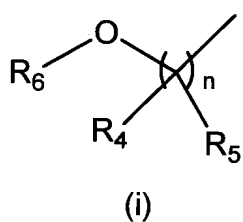
十、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物



其中

R_1 代表選自 (i) 或 (ii) 之基：



R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有至多 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子，並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 1 個 NR_aR_b 基取代；

或 R_2 代表 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R_3 代表四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_a 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

R_b 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；

或 R_a 和 R_b 及與彼等鍵結之氮原子一起形成四氫吡啶基、吡咯啉基、哌啶基或氮咪基，該等基可選擇地經一或多個 C_{1-4} 烷基取代；

R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，且另外 R_4 或 R_5 可代表芳基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，且另外在相同碳原子上之 R_4 和 R_5 基兩者可經鍵結與該碳原子一起形成 C_{3-8} 環烷基；

R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1 - C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個各別獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基之取代基取代；

R_7 代表含有一個氧原子且不含有任何其他另外雜原子之飽和單環 4 至 7 員雜環，其中該環可經由任何可用之碳原子與該分子之其餘部分鍵結，且其中 R_7 可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或鹵之基取代；

n 代表 1、2 或 3；

p 代表 0、1 或 2；

Ar_1 代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該一或多個基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、羥基- C_{0-6} 烷基、 R_8CO_2 - C_{0-6} 烷基、 R_8SO_2NHCO - C_{0-6} 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ；

R_8 代表 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基；

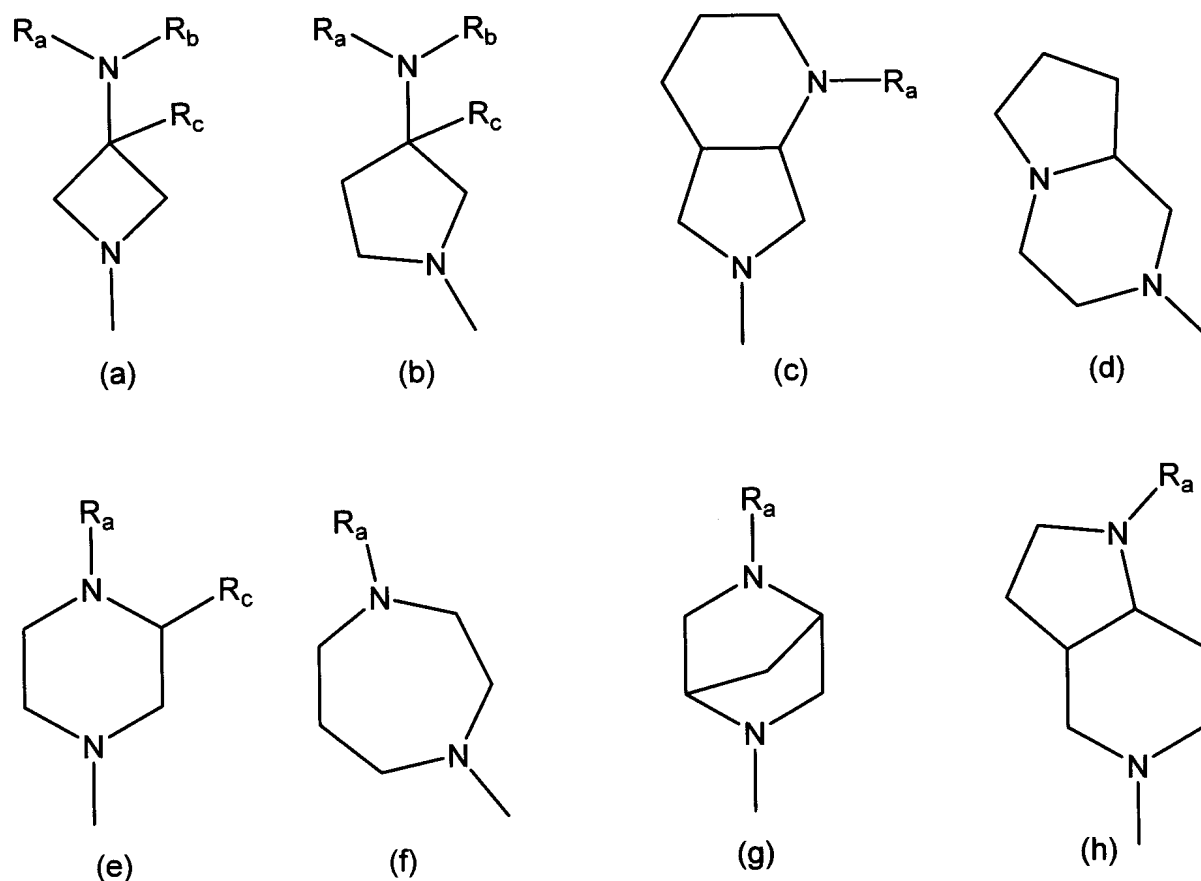
R_8' 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基；且

另外兩個 R_8 或一個 R_8 和一個 R_8' 可經相互鍵結以形成- C_{2-5} 伸烷基；且

芳基代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該一或多個基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基或胺基；或其鹽。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成可為 4 至 7 員單環、7 至 8 員橋連雙環或 8 至 12 員稠合雙環之飽和雜環基，其中該雜環基可含有至多 2 個氮原子且不含有任何其他雜原子並可選擇地經一或多個獨立選自 C_{1-4} 烷基或 NR_aR_b 之取代基取代，唯該雜環基含有 2 個氮原子且未經 NR_aR_b 基取代或含有 1 個氮原子且經 1 個 NR_aR_b 基取代。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自下述之飽和雜環基：



其中 R_c 代表 H 或 C_{1-4} 烷基。

4.如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成選自 (a) 或 (b) 之飽和雜環基。

5.如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (a) 之飽和雜環基。

6.如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_2 和 R_3 及與彼等鍵結之氮原子一起形成式 (b) 之飽和雜環基。

7.如申請專利範圍第 3 至 6 項中任一項之化合物，其中 R_c 代表 H。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R_a 和 R_b 各別代表 H 或 C_{1-4} 烷基。

9.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_a 和 R_b 各

別代表 H 或甲基。

10.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_a 代表 H 且 R_b 代表甲基。

11.如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 R_4 和 R_5 係各別獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基。

12.如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R_4 和 R_5 代表 H。

13.如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其中 R_1 代表 (i)。

14.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物，其中 n 代表 1 或 2。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 n 代表 1。

16.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-2} 烷基之基。

17.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{4-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1 - C_{0-2} 烷基之基。

18.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該一或多個取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基。

19.如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{0-1} 烷基之基。

20.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基之基。

21.如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R_6 代表異丁基或環丙基甲基。

22.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-4} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該一或多個取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基。

24.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基或 Ar_1-C_{0-2} 烷基之基，其中任一烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該一或多個取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基。

25.如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_6 代表選自 C_{3-8} 環烷基- C_1 烷基或 Ar_1-C_1 烷基之基。

26.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表可選擇地經一或多個鹵基取代之 C_{1-8} 烷基。

27.如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 R_6 代表 C_{1-5} 烷基。

28.如申請專利範圍第 27 項之化合物，其中 R_6 代表異丁基。

29.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-6} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基取代且該 C_{3-8} 環烷基可選擇地經一或多個取代基取代，該一或多個取代基係獨立選自 C_{1-4} 烷基、鹵或芳基。

30.如申請專利範圍第 29 項之化合物，其中 R_6 代表 C_{3-8} 環烷基- C_{0-1} 烷基。

31.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 R_6 代表 C_{3-6} 環烷基- C_1 烷基。

32.如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 R_6 代表環丙基甲基。

33.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-4} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基取代。

34.如申請專利範圍第 33 項之化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_{0-2} 烷基，其中該烷基可選擇地經一或多個鹵基取代。

35.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 R_6 代表 Ar_1-C_1 烷基。

36.如申請專利範圍第 1 至 17、22 至 25 及 33 至 35 項中任一項之化合物，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、

$R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該等基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

37.如申請專利範圍第 36 項之化合物，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $R_8CO_2-C_{0-6}$ 烷基、 $R_8SO_2NHCO-C_{0-6}$ 烷基、(1H-四唑-5-基)- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 、 $-NR_8SO_2R_8'$ 、 $-NR_8CONR_8R_8$ 、 $-NR_8COR_8$ 或 $-NR_8R_8$ ，且該等基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

38.如申請專利範圍第 36 項之化合物，其中 Ar_1 代表經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該等基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

39.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 Ar_1 代表於間位上經一個基取代之苯基，該基選自羥基- C_{0-6} 烷基、 $-CONR_8R_8$ 、 $-SO_2R_8'$ 或 $-NR_8COR_8$ ，且該等基可選擇地進一步經一個基取代，該取代基選自 C_{1-4} 烷基、鹵或 C_{1-4} 烷氧基。

40.如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其中 R_1 代表(ii)。

41.如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 p 係 0。

42.如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 p 係 1。

43.如申請專利範圍第 1 至 17、22 至 25 及 33 至 35 項中任一項之化合物，其中 Ar₁ 代表可選擇地經一或多個基取代之苯基，該一或多個基係獨立選自 C₁₋₄ 烷基、鹵、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、氰基或胺基。

44.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

4-環己氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環己氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環丙基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環丙基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環丁氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環戊氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-環戊氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,2-二甲基丙氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-特丁氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環戊基甲氧基甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(環戊基甲氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(((1S,2R,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基氧)甲基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啉-1-基)嘧啶-2-胺；

4-苄氧基甲基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-苄氧基甲基-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

6-甲氧基甲基-4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

6-甲氧基甲基-4-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)-6-苄氧基甲基嘧啶-2-胺；

6-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(4-氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,4-二氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3,4-二氟苄氧基甲基)-6-(3-(甲基氨基)四氢吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2,4-二氟苄氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3,4-二氟苄氧基甲基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-氨基四氢吡啶-1-基)-6-异丙氧基甲基嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-氨基吡咯啶-1-基)-6-异丙氧基甲基嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-(四氫吡喃-4-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-(4-氯苯氧基)丙-2-基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

6-((R)-1-甲氧基乙基)-4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯啶-1-基)-6-((R)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基)-6-((S)-苯基(甲氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-環己氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基氨基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺；

4-異丁氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺；

4-異丙氧基甲基-6-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]嘧啶-2-胺；

4-(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(2-異丙氧基乙基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-((3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-[3-甲基-3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基]-6-[(2S)-四氫呋喃-2-基]嘧啶-2-胺；

4-[(二環丙基甲氧基)甲基]-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

4-(1-(甲氧基甲基)環戊基)-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-2-胺；

3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((4-(甲基磺醯基)苄氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

4-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)-6-((3-(甲基磺醯基)苄氧基)甲基)嘧啶-2-胺；

2-[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]丙-2-醇；

[3-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

[4-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

[2-(((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基)苯基]甲醇；

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]苯甲酸；

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]苯醯胺；及

3-[((2-胺基-6-(3-(甲基胺基)四氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲氧基)甲基]-N-丁基苯醯胺，
或彼等之鹽。

45.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽及一或多種藥學上可接受之賦形劑。

46.如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療。

47.如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療由組織胺 H₄ 受體所

中介之疾病。

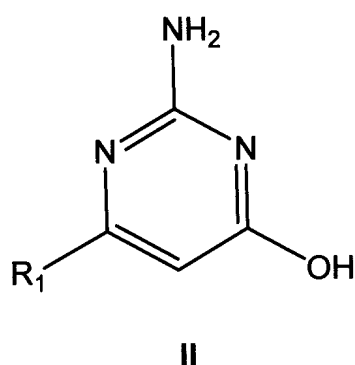
48.如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療過敏、免疫或發炎疾病或疼痛。

49.一種如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於製造供治療由組織胺 H_4 受體所中介之疾病的藥物上之用途。

50.如申請專利範圍第 49 項之用途，其中該由組織胺 H_4 受體所中介之疾病係過敏、免疫或發炎疾病或疼痛。

51.一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物之方法，其包含：

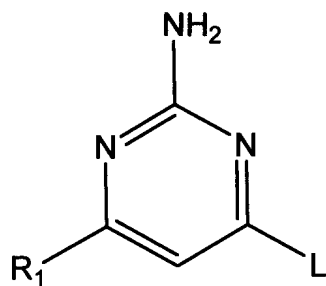
(a) 令式 II 化合物與式 III 化合物(或其胺基受保護之型式)反應



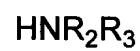
III

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如申請專利範圍第 1 項所定義者，隨後若有需要除去可能存在之任何保護基；或

(b) 令式 IIB 化合物與式 III 化合物(或其胺基受保護之型式)反應



II B



III

其中 L 代表離去基且 R_1 、 R_2 及 R_3 係如申請專利範圍第 1 項所定義者，隨後若有需要除去可能存在之任何保護基；
或

(c) 經一或數個步驟將式 I 化合物轉換為另一式 I 化合物。

七、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

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I

