

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95135141

※申請日期：95.9.27

※IPC 分類：~~A61K, C07D~~

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為激酶調節劑之稠合雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS USEFUL AS KINASE
MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥施貴寶公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第206號州線路第4000號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 偉恩 瓦卡洛
VACCARO, WAYNE
2. 大衛 R 托多拉尼
TORTOLANI, DAVID R.
3. 狄恩波 S 多德
DODD, DHARMPAL S.
4. 崔 N 修伊
HUYNH, TRAM N.
5. 克里斯多福 P 木撒里
MUSSARI, CHRISTOPHER P.
6. 陳中
CHEN, ZHONG
7. 史蒂芬 T 羅伯斯基
WROBLESKI, STEPHEN T.
8. 劉春健
LIU, CHUNJIAN
9. 詹姆士 林
LIN, JAMES
10. 約翰 S 托加斯基
TOKARSKI, JOHN S.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 7. 美國 | U.S.A. |
| 8. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 9. 美國 | U.S.A. |
| 10. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年09月22日；60/719,519

2. 美國；2006年09月21日；11/524,996

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

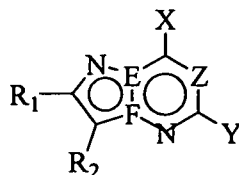
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於具有式(I)之化合物及其鏡像異構體及非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其適用作包括調節 MK2 之激酶調節劑，其中 E 及 F 中的一者為氮原子且 E 及 F 中之另一者為碳原子，Z 為 N 或 CR₃，且 R₁、R₂、R₃、X 及 Y 係如本文所定義。

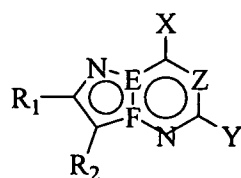
六、英文發明摘要：

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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用作包括調節MAPKAP激酶-2(MK2)之激酶調節劑之稠合雜環化合物。本發明進一步係關於含有至少一根據本發明適用於治療與激酶調節有關之病症之化合物的醫藥組合物及在哺乳動物中抑制包括MK2之激酶的活性之方法。

【先前技術】

大量細胞因子參與發炎性反應，該等細胞因子包括IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α 。諸如IL-1及TNF- α 之細胞因子的過量產生與廣泛多種疾病有關，該等疾病包括發炎性腸病、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、內毒素休克、骨質疏鬆症、阿茲海默氏(Alzheimer)症及充血性心臟衰竭。見例如Henry等人Drugs Fut.，第24卷(1999)，第1345-1354頁；及Salituro等人，Curr. Med. Chem.，第6卷(1999)，第807-823頁。人類患者之證據表明細胞因子之蛋白拮抗劑可有效地治療治療慢性發炎性疾病，此等拮抗劑諸如TNF- α (依坦西普，Enbrel)單株抗體(參見Rankin等人，Br. J. Rheumatol.，第34卷(1995)，第334-342頁)，及可溶性TNF- α 受體-Fc融合蛋白(依那西普，Etanercept)(參見Moreland等人，Ann. Intern. Med.，第130卷(1999)，第478-486頁)。

響應諸如有絲分裂促進劑、傳染性生物體或創傷之外界刺激，在許多細胞類型中出現TNF- α 生物合成。產生TNF-

α 之重要介體為有絲分裂促進劑-活化之蛋白(MAP)激酶，其包括 p38 激酶(p38)。活化 p38 要求上游 MAP 激酶(MKK3 及 MKK6)對在 p38 同工酶之特徵 Thr-Gly-Tyr 基元內的蘇胺酸及酪胺酸雙磷酸化。p38 激酶為有絲分裂促進劑-活化之蛋白激酶-活化之蛋白激酶-2(MAPKAP K2 或 MK2)的上游激酶。參見 Freshney 等人，Cell，第 78 卷(1994)，第 1039-1049 頁。

MK2 為一種在細胞中似乎主要藉由 p38 調節之蛋白。事實上，MK2 為待鑑定之 p38 α 之第一底物，且 p38 α 對 MK2 之活體外磷酸化作用需要 MK2 活化。MK2 接著使底物磷酸化，該等底物包括(但不限於)熱休克蛋白 27(HSP27)、淋巴細胞-特異蛋白 1(LAP-1)、白血球-特異蛋白-1(LSP-1)、5-脂肪加氧酶(5-LO)、cAMP 響應元件結合蛋白(CREB)、ATF1、血清響應因子(SRF)、酪胺酸羥化酶及最重要地富含腺苷及尿苷之元件(ARE)結合蛋白。ARE 結合蛋白調節諸如 TNF α 及 COX-2 之發炎性介體的 mRNA 穩定性。

已將靶向突變(Targeted mutation)引入小鼠 MK2 基因，其導致產生 MK2 缺陷小鼠。參見 Kotlyarov 等人，Nat. Cell Biol.，第 1 卷(1999)，第 94-97 頁。此等 MK2 缺陷小鼠顯示出對 LPS-誘發之內毒素休克之增加的抗壓力性且與保持有 MK2 基因之小鼠相比具有更佳存活率。參見上文。自此等以 LPS 激發之小鼠分離的脾細胞具有降低之含量的 TNF α 、IL-1 β 、IL-6 及 IFN γ 。參見上文。最近，Lehner 等人報導 MK2 缺陷小鼠展示對單核球增多性李斯特菌(*Listeria*

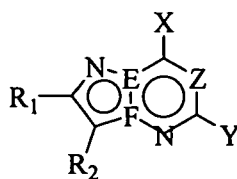
moocytogenes) 感染增加之敏感度且推斷 MK2 在宿主防衛胞內細菌中可能經由調節 TNF α 及 IFN γ 、兩種活化抗菌效應機制所需之細胞因子而發揮主要作用。參見 Lehner 等人, J. Immunol., 第 168 卷 (2002), 第 4667-4673 頁。此外, 由於在 p38 信號轉導途徑中 MK2 直接位於 p38 之下游, 因此應認識到 MK2 可充當中心點以選擇性更高地調節發炎途徑, 由此減少不希望之副作用的可能性。

在 WO 2004076458(A1) 中已揭示吡唑并 [1,5-*a*] 嘓啶衍生物, 且據描述其具有激酶抑制活性。

在治療藉由諸如 TNF α 之細胞因子所介導之疾病及病症中需調節包括 MK2 之激酶活性的新穎化合物及方法。甚至更加需要提供具有改良之功效及降低之不當副作用的 MK2 抑制劑。

【發明內容】

本發明提供適用於治療發炎性或免疫疾病的化合物, 其具有式 (I):



(I),

或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽, 其中:

E 或 F 之一者為 N, 且 E 或 F 之另一者為 C;

X 為 NR_4R_5 ;

Z 為 N 或 CR_3 , 其限制條件為若 E 為 N , 則 Z 為 N ;

Y 係選自氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、鹵素、硝基、氰基、 SR_8 、 $\text{S(O)}_p\text{R}_8$ 、 OR_8 、 NR_6R_7 、 CO_2R_8 、 C(=O)R_8 、 O-C(=O)R_8 、 $\text{C(=O)NR}_8\text{R}_9$ 、環烷基、環烯基、環炔基、雜環基、芳基及雜芳基, 其限制條件為若 Y 為氫, 則 R_4 為經羧醯胺基取代之苯基;

R_1 及 R_2 係獨立選自 (i) 氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、鹵素、硝基、氰基、 SR_{10} 、 OR_{10} 、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{C(=O)R}_{11}$ 、 CO_2R_{10} 、 C(=O)R_{10} 、 $-\text{O-C(=O)R}_{10}$ 、 $\text{C(=O)NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基; 或 (ii) R_1 連同 R_2 及其所連接之環原子一起形成稠合 5 員、6 員或 7 員環烷基、芳基、雜芳基或環雜烷基;

R_3 係選自氫、鹵素、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、硝基、氰基、 SR_{13} 、 OR_{13} 、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{NR}_{13}\text{C(=O)R}_{14}$ 、 CO_2R_{13} 、 C(=O)R_{13} 、 $-\text{O-C(=O)R}_{13}$ 、 $-\text{C(=O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基;

R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、 OR_{15} 、 SR_{15} 、 C(=O)R_{15} 、 CO_2R_{15} 、 $\text{C(=O)NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 C(W)OR_{16} 、 $\text{S(O)}_p\text{R}_{17}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜

芳基；或(ii) R_4 連同 R_5 及其二者皆連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環基及/或 R_6 連同 R_7 及其二者皆連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環基；

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及 R_{16} 在每次出現時皆係獨立選自(i)氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)連同其所連接之氮原子， R_8 連同 R_9 及/或 R_{10} 連同 R_{11} 及/或 R_{13} 連同 R_{14} 及/或 R_{15} 連同 R_{16} 形成雜芳基或雜環基；

R_{12} 、 R_{17} 及 R_{18} 在每次出現時皆係獨立選自烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；

W每次出現時為O、S、N、CN或NH；且

p為1或2，

具以下限制條件：

(1) 若E為C、F為N、Z為 CR_3 且X為NH(Me)、NH(Me)₂、NH(未經取代苯基)或NHNH₂，則Y不為氫或鹵素；且

(2) 若E為N、F為C、Z為N且Y為NR₆R₇，

(a)則X不為NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、NH(C₁₋₄烯基)、NH(-CH₂-呋喃基)、NHNH₂、NH(C甲氧基伸烷基)及NHAc；

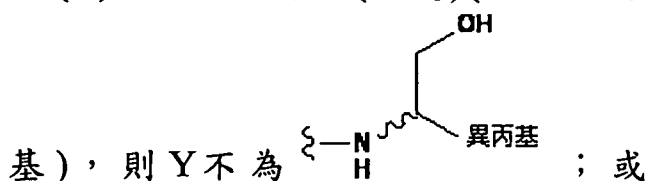
(b)且若X為NH(-CH₂-(經取代或未經取代)吡啶基)或NH(-CH₂-(經取代或未經取代)苯基)，則Y不為



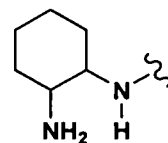
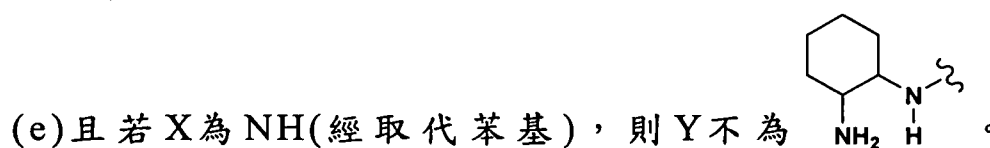
、NH(經取代六氫吡啶)或NH(-CH₂-吡啶)；

(c)且若X為NH(環戊基)，則Y不為NH(環戊基)；

(d)且若X為N(CH₃)(經取代苯基)或N(CH₃)(吡啶



；或



本發明亦係關於適用於治療與包括調節(尤其抑制)MK2之激酶調節有關之疾病的醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。本發明進一步係關於治療與包括調節MK2之激酶調節有關之疾病的方法，其包含對需此治療之患者投予治療有效量之根據式(I)的化合物。

【實施方式】

以下為用於本說明書及所附申請專利範圍中之術語的定義。除非另外指示，否則本文對基團或術語提供之初始定義適用於遍及整個說明書及申請專利範圍中之彼基團或術語，無論其係個別者或作為另一基團之一部分。

術語"烷基"係指具有1至12個碳原子、較佳1至8個碳原子之直鏈或支鏈烴基。最佳為低碳烷基，亦即，1至4個碳原子之烷基。當數字以下標形式出現在符號"C"之後時，

該下標更特定地定義特定基團可含有之碳原子數。舉例而言，" C_{1-6} 烷基"係指具一至六個碳原子之直鏈及支鏈烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基等。下標"0"係指一鍵。因此術語羥基(C_{0-2})烷基或(C_{0-2})羥烷基包括羥基、羥甲基及羥乙基。

術語"經取代烷基"係指如上文所定義具有一、兩個或三個選自由以下基團組成之群之取代基的烷基：鹵基(例如三氟甲基)、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{烷基})_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 伸 烷 基 })NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 伸 烷 基 })NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4} \text{ 伸 烷 基 })CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-\text{烷基}$ 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 及 R_b 係選自氫、烷基、烯基、 CO_2H 、 $CO_2(\text{烷基})$ 、 C_{3-7} 環烷基、苯基、苄基、苯乙基、萘基、四至七員雜環基或五至六員雜芳基，或當連接相同氮原子時可連接形成雜環基或雜芳基，且 R_c 係選自與 R_a 及 R_b 相同之基團，但不為氫。當每一 R_a 及 R_b 基不為氫，且每一 R_c 基視情況具有高達三個與 R_a 、 R_b 及/或 R_c 之任意可用碳原子或氮原子連接之其他取代基時，該(等)取代基係選自由以下基團組成之群： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、羥基、鹵素、氰基、硝基、=O(若原子價允許)、 CF_3 、 $O(C_{1-6} \text{ 烷基 })$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、

$C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(CH_3)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 伸烷基})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 伸烷基})NH(\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4} \text{ 伸烷基})N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-7} 環烷基、苯基、苄基、苄乙基、苯氧基、苄氧基、萘基、四至七員雜環基或環烷基，或五至六員雜芳基。當經取代烷基係經芳基(包括(例如)苯基及萘基)、雜環基、環烷基或雜芳基取代時，該等環系統係如下所定義且因此亦如下文所定義可具有零、一、兩個或三個取代基。

熟習此項技術者應理解，當本文使用命名" CO_2 "時，此係意欲指基團 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-O- \end{array}$ 。

當術語"烷基"連同另一基團一起使用時，諸如在"芳基烷基"中，此結合具體言之定義該經取代烷基所應含有之至少一取代基。舉例而言，"芳基烷基"係指其中至少一取代基為芳基之如上文所定義之經取代烷基，諸如苄基。因此，術語芳基(C_{0-4})烷基包括具有至少一芳基取代基之經取代低碳烷基，且其亦包括直接與另一基團鍵結之芳基，亦即芳基(C_0)烷基。

術語"烯基"係指具有2至12個碳原子及至少一雙鍵之直鏈或支鏈烴基。2至6個碳原子且具有一雙鍵之烯基係最佳的。

術語"炔基"係指具有2至12個碳原子及至少一參鍵的直鏈或支鏈烴基。2至6個碳原子且具有一參鍵之炔基係最佳

的。

術語"伸烷基"係指具有1至12個碳原子、較佳1至8個碳原子之二價直鏈或支鏈烴基，例如 $\{-\text{CH}_2-\}_n$ ，其中 n 為1至12，較佳1-8。低碳伸烷基，亦即1至4個碳原子之伸烷基係最佳的。如上文所定義，術語"伸烯基"及"伸炔基"分別指烯基及炔基之二價基團。

當參考經取代烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，此等基團係經一至三個如上文對經取代烷基所定義的取代基取代。

本文中術語"雜伸烷基"用於指具有2至12個碳原子、較佳2至8個碳原子之飽和及不飽和二價直鏈或支鏈烴基，其中直鏈中之一或兩個碳原子經選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 之一或多個雜原子替代。因此術語"雜伸烷基"包括如下文所定義之二價烷氧基、硫烷基及胺基烷基，以及在烷基鏈中具有雜原子之組合的伸烷基及伸烯基。舉例而言，本文之"雜伸烷基"可包含諸如以下之基團： $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 等。較佳地，"雜伸烷基"不能同時具有選自 $-\text{O}-$ 及 $-\text{S}-$ 之兩個相鄰原子。當下標用於術語雜伸烷基中時，例如用於 C_{2-3} 雜伸烷基中時，下標係指該基團中除雜原子外之碳原子數。因此(例如) C_{1-2} 雜伸烷基可包括諸如以下之基團： $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ 等。

術語"經取代雜伸烷基"係指如上文所定義之雜伸烷基，其中在雜伸烷基鏈中至少一氮原子或碳原子與非氫基團鍵結(或經其取代)。在雜伸烷基鏈中碳原子可經選自彼等上文就經取代烷基所列舉之基團所取代，或經其他烷基或經取代烷基取代。雜伸烷基鏈之氮原子可經選自以下基團之基團取代：烷基，烯基，炔基，基或 $A_1-Q-A_2-R_h$ ，其中 A_1 為一鍵、 C_{1-2} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基； Q 為一鍵、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_d-$ 、 $-C(=S)NR_d-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_d-$ 、 $-CO_2-$ 或 $-NR_dCO_2-$ ； A_2 為一鍵， C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-3} 伸烯基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NR_d-$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-NR_dC(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-S-$ 、 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-SO_2-$ 或 $-C_{1-4}$ 伸烷基 $-O-$ ，其中該 A_2 伸烷基為支鏈或直鏈的，且視情況經取代，如本文就經取代伸烷基所定義； R_h 為氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基；且 R_d 如本文所定義係選自氫、烷基及經取代烷基，然而其限制條件為當 A_1 、 Q 及 A_2 各自為鍵時，經取代雜伸烷基 R_h 不為氫。當 R_h 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基時，此等環又視情況經一至三個如下文在就此等術語之定義中所定義之基團取代。

如本文所定義，術語"烷氧基"係指經烷基或經取代烷基取代的氧原子。舉例而言，術語"烷氧基"包括基團 $-O-C_{1-6}$ 烷基。

術語"烷硫基"係指經如本文所定義之烷基或經取代烷基取代的硫原子。舉例而言，術語"烷硫基"包括基團 $-S-C_{1-6}$ 烷基等。

術語"烷基胺基"係指經如上文所定義之烷基或經取代烷基取代的胺基。舉例而言術語"烷基胺基"包括基團 -NR-C_{1-12} 烷基。(其中R較佳為氫，但可包括如上文所定義之烷基或經取代烷基。)

當關於烷氧基、硫烷基或胺基烷基使用下標時，下標係指除雜原子之外該基團可含有之碳原子數。因此，舉例而言，單價 C_{1-2} 胺基烷基包括基團 $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ 及 $\text{-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ 。低碳胺基烷基包含具有一至四個碳原子的胺基烷基。術語 $(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_{0-2}$ 胺基包括基團 NH_2 、 $\text{-NH(C}_{1-4} \text{ 烷基})}$ 及 $\text{-N(C}_{1-4} \text{ 烷基})}_2$ 。"胺基"係指基團 NH_2 。"經取代胺基"係指如上文就雜伸烷基鏈之氮原子所述經取代的胺基，且其包括(例如)術語烷胺基及鹽胺基 $(\text{-NR}_d\text{C(O)R}_e)$ 。

烷氧基、硫烷基或胺基烷基可為單價或二價。"單價"意謂該基團具有一價原子價(亦即與另一基團結合之能力)，且"二價"意謂該基團具有兩價原子價。因此，舉例而言，單價烷氧基包括諸如 -O-C_{1-12} 烷基之基團，而二價烷氧基包括諸如 -O-C_{1-12} 伸烷基之基團。

應理解，應由熟習此項技術者選擇所有基團，包括(例如)烷氧基、硫烷基及胺基烷基，以提供穩定化合物。因此舉例而言，在式(I)化合物中當G與環A之氮原子(N^*)相連接且其係選自烷氧基或烷硫基時，烷氧基及烷硫基應至少具有一直接與環A(在 N^* 處)鍵結之碳原子，而氧原子或硫原子為至少一遠離該氮原子之原子。

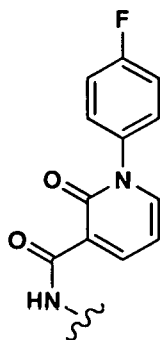
術語"羰基"係指二價羰基 -C(=O)- 。當術語"羰基"連同另

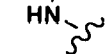
一基團一起使用時，諸如用於"雜環羰基"中時，此結合更具體言之定義該經取代羰基所應含有之至少一取代基。舉例而言，"雜環羰基"係指如上文所定義之羰基，其中至少一取代基為諸如嗎啉基之雜環基。

術語"鹽基"係指與有機基團之鍵聯之羰基，更特定言之基團 $C(=O)R_e$ 。基團 R_e 可選自如本文所定義之烷基、烯基、炔基、胺基烷基、經取代烷基(亦即經取代伸烷基)、經取代烯基、經取代炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。當 R_e 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基時，此等環又視情況經一至三個如下文就此等術語之定義中所定義之基團取代。

術語"烷氧羰基"係指與有機基鍵聯之羧基 ($\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 或 $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$)(CO_2R_e)，以及在式(I)化合物中與有機基團鍵聯之二價基團 $\text{—CO}_2\text{—}$ 、 $\text{—CO}_2R_e\text{—}$ ，其中 R_e 係如上文就鹽基所定義。羧基所連接之有機基團可為單價的(例如， $\text{—CO}_2\text{—}$ 烷基或 —OC(=O)烷基)，或二價的(例如， $\text{—CO}_2\text{—}$ 伸烷基、 —OC(=O)伸烷基 等)。因此，在式(I)化合物中當敘述G可為"烷氧羰基"時，此意欲包涵選擇G為 $\text{—CO}_2\text{—}$ 以及基團 $\text{—CO}_2R_e\text{—}$ 或 $R_e\text{CO}_2\text{—}$ ，其中在此情況下，基團 R_e 應選自二價基團，例如伸烷基、伸烯基、伸炔基、二價胺基烷基、經取代伸烷基、經取代伸烯基或經取代伸炔基。

術語"羧鹽胺"、"羧鹽胺基"("carboxamidyl" 或 "carboxamido")指基團 $\text{—NR}_d\text{C(=O)R}_e$ ，其中基團 R_d 及 R_e 係如上文在就雜烷基、烷氧羰基及鹽基之定義中所敘述來定



義。舉例而言，基團  為羧醯胺基，其中 R_e 為根據本文所定義之經取代雜環。

術語 "醯胺"、"醯胺基" ("amidyl" 或 "amido") 指基團 $-C(=O)NR_aR_b$ ，其中基團 R_a 及 R_b 係如上文在就經取代之烷基之定義中所敘述來定義。

術語 "脲" 係指基團 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ ，其中基團 R_a 、 R_b 及 R_d 係如上文在就經取代之烷基之定義中所敘述來定義。另外，脲基可為二價的，在此情況下基團 R_a 及 R_b 中之一者應為一鍵。因此，在式(I)化合物中當陳述 G 可為脲時，其可意謂若適當，則 G 為基團 $-NR_d(C(=O)NR_a-$ 。

術語 "磺醯基" 係指在式(I)化合物中與有機基團鍵聯之亞磺基，更特定言之單價基團 $-S(O)_2-R_e$ 。另外，磺醯基可為二價，在此情況下 R_e 為一鍵。因此，在式(I)化合物中當敘述 G 可為 "磺醯基" 時，此可意謂若適當，則 G 為基團 $-S(O)-$ 。基團 R_e 係選自除 R_e 不為氫外，彼等上文就醯基及烷氧羰基所敘述之基團。

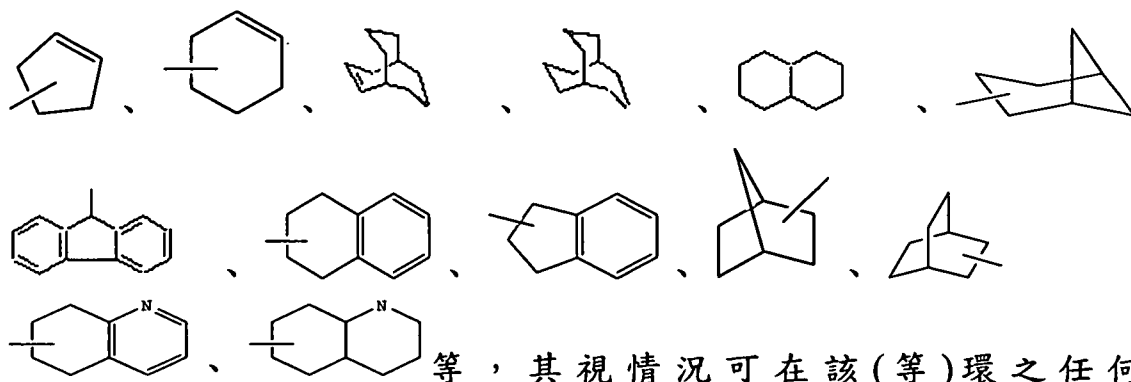
術語 "磺醯胺"、"磺醯胺基" ("sulfonamidyl" 或 "sulfonamido") 係指基團 $-S(O)_2NR_aR_b$ ，其中 R_a 及 R_b 係如上文就經取代烷基所定義。

術語 "環烷基" 係指 3 至 9、較佳 3 至 7 個碳原子之完全飽和

及部分不飽和烴環(且因此包括亦稱為"環烯基環"之烴環)。術語"環烷基"包括此等具有零、一、兩個或三個選自由以下基團組成之群之取代基的環：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{烷基})_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{伸烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{伸烷基})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{伸烷基})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-\text{烷基}$ 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上文就經取代烷基所定義，且亦又視情況如上文在就經取代烷基之定義中所敘述經取代。術語"環烷基"亦包括該等具有與其稠合之第二環(例如包括苯、雜環基或雜芳基環)或具有3至4個碳原子之碳-碳橋之環。當環烷基經其他環取代(或具有與其稠合於之第二環)時，該環又視情況經一至兩個以下基團所取代： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{2-4}) 炔基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{伸烷基})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{伸烷基})NH(\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{伸烷基})N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 及/或視情況經任意前述基團取代之苯基。當原子價允

許時，若該其他環為環烷基或雜環基，則其另外視情況經=O(側氧基)取代。

因此，在式(I)化合物中，術語"環烷基"包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、二環辛基等，以及以下環系統，



等，其視情況可在該(等)環之任何可用原子處經取代。較佳環烷基包括環丙基、環戊基、環己基及 。

術語"鹵基"或"鹵素"係指氯、溴、氟及碘。

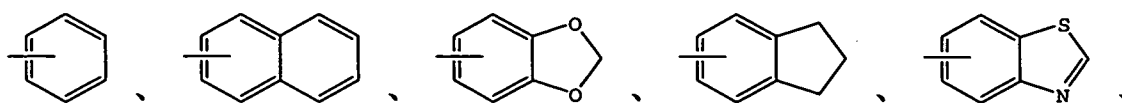
術語"鹵烷基"意謂具有一或多個鹵基取代基之經取代烷基。舉例而言，"鹵烷基"包括單氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

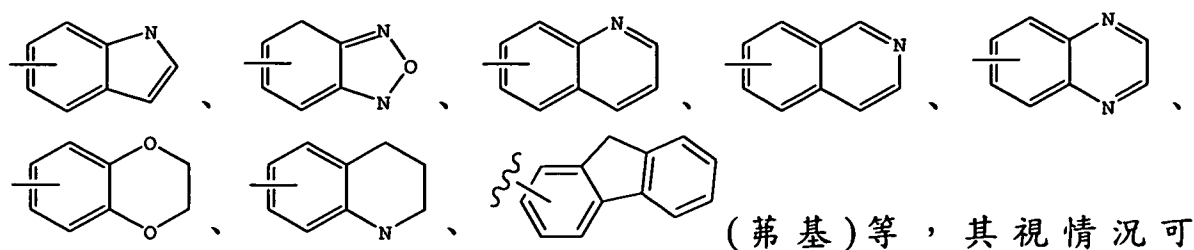
術語"鹵烷氧基"意謂具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。舉例而言，"鹵烷氧基"包括 OCF_3 。

術語"芳基"係指苯基、聯苯基、萘基、1-萘基及2-萘基。術語"芳基"包括此等具有零、一、兩個或三個選自由以下基團組成之群之取代基的環：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 SO_3H 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷})$

基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、
 -SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、
 -C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄ 伸烷基)NR_aR_b、
 -C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄ 伸烷基)NR_aR_b、
 -NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄ 伸烷基)CO₂R_b、芳
 基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中R_a、R_b及R_c係如上
 文就經取代烷基所定義，且亦又視情況如上文所敘述經取
 代。另外，與芳基(尤其苯基)相連接之二個取代基可連接
 以形成諸如稠合環或螺環之其他環，例如環戊基或環己基
 或稠合雜環基或雜芳基。當芳基經其他環取代(或具有與
 其稠合之第二環)時，該環又視情況經一至兩個以下基團
 所取代：(C₁₋₄)烷基、(C₂₋₄)烯基、(C₂₋₄)炔基、鹵素、羥
 基、氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₄ 烷基)、OCF₃、C(=O)H、
 C(=O)(C₁₋₄ 烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHCO₂(C₁₋₄ 烷
 基)、-S(C₁₋₄ 烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、
 N(C₁₋₄ 烷基)₃⁺、SO₂(C₁₋₄ 烷基)、C(=O)(C₁₋₄ 伸烷基)NH₂、
 C(=O)(C₁₋₄ 伸烷基)NH(烷基)、C(=O)(C₁₋₄ 伸烷基)N(C₁₋₄ 烷
 基)₂及/或視情況經任意前述基團取代之苯基。當原子價允
 許時，若該其他環為環烷基或雜環，則其另外視情況經
 =O(側氧基)取代。

因此芳基之實例包括：





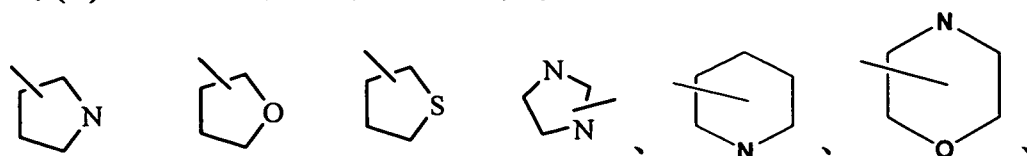
在任何可用之碳原子或氮氣原子處經取代。較佳芳基為視情況經取代之苯基。

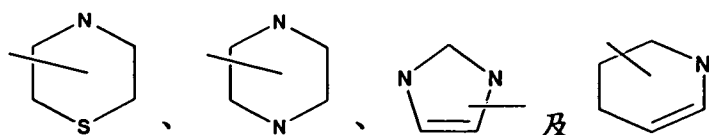
術語"雜環烷基"、"雜環基"或"雜環"可互換使用且指經取代及未經取代之非芳族3至7員單環基團、7至11員雙環基團及10至15員三環基團，其中該等環中之至少一者具有至少一雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳具有1、2個或3個選自O、S及N之雜原子。含雜原子之該基團的每一環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為：每一環中雜原子之總數為四或小於四，且其他限制條件為該環至少含有一碳原子。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經季銨化。完成雙環及三環基團之稠合環可僅含有碳原子且可為飽和、部分飽和或不飽和的。雜環基可在任何可用氮原子或碳原子處連接。雜環基環可含有零、一、兩個或三個選自由以下基團組成之群的取代基：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、氧(側氧基)、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(烷基)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 伸烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 伸烷基})NR_aR_b$ 、

$-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{烷基}$ 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上文就經取代烷基所定義，且亦又視情況如上文所敘述經取代。當雜環經其他環取代時，該環又視情況經一至二個以下基團取代： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{2-4}) 炔基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 及/或視情況經任意前述基團取代之苯基。當原子價允許時，若該其他環為環烷基或雜環基，則其另外視情況經 $=\text{O}$ (側氧基)取代。

例示性單環基團包括吡啶基、吡咯基、氧雜環丁基(oxetanyl)、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、四氫呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯基、2-側氧基氮雜卓基、氮雜卓基、4-六氫吡啶基、四氫呋喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二側氧基戊環及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及其類似物。例示性雙環雜環基團包括哌啶基。

式(I)化合物中之較佳雜環基包括





，其視情況可經取代。

術語"雜環芳基"係指經取代及未經取代之芳族5或6員單環基團、9或10員雙環基團及11至14員三環基團，其在該等環之至少一者中具有至少一雜原子(O、S或N)，該含雜原子之環較佳具有1、2個或3個選自O、S及N之雜原子。

含雜原子之雜芳基的每一環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為：在每一環中雜原子之總數為四或小於四，且每一環具有至少一碳原子。完成雙環及三環基團之稠合環可僅含有碳原子且可為飽和、部分飽和或不飽和的。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經季銨化。雙環或三環之雜芳基須包括至少一完全芳環，但其他一或多個稠合環可係芳族或非芳族的。雜芳基可在任意環之任何可用氮原子或碳原子處連接。雜芳基環系統可含有零、一、兩個或三個選自由以下基團組成之群之取代基：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})$

基) CO_2R_b 、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 係如上文就經取代烷基所定義，且亦又視情況如上文所敘述經取代。當雜芳基經其他環取代時，該環又視情況經一至二個以下基團取代： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 (C_{2-4}) 炔基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 及/或視情況經任意前述基團取代之苯基。當原子價允許時，若該其他環為環烷基或雜環基，則其另外視情況經 $=\text{O}$ (側氧基)取代。

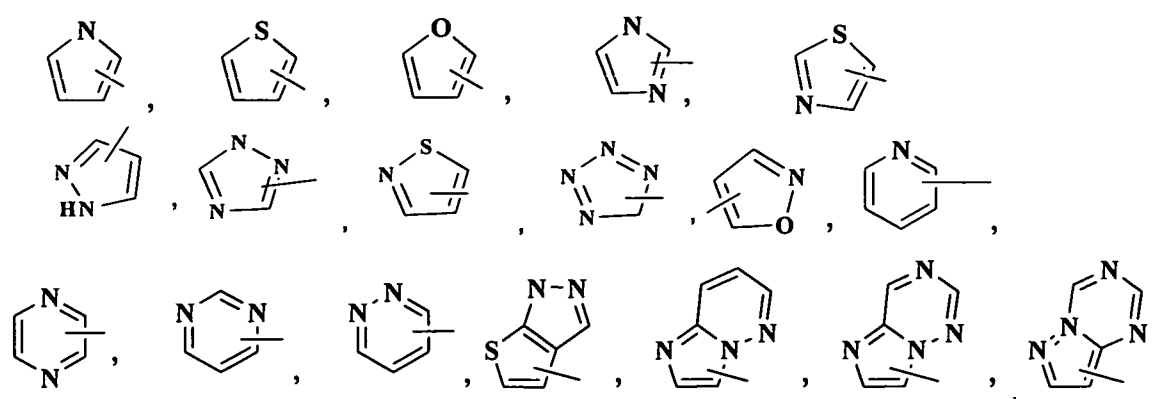
例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基及其類似物。

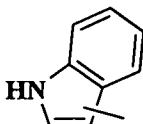
例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、吡啶喹啉基、喹啶喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(furopyridyl)、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及其類似物。

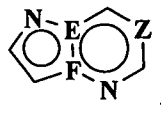
例示性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、啡啉基、吡啶基、啡啶基、吡嗪基及其類似

物。

在式(I)化合物中較佳雜芳基包括：

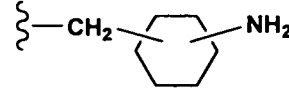


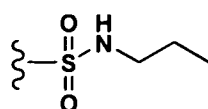
及 , 等，其視情況可在任何可用之碳原子或氮氣原子處經取代。芳環亦可藉由在該環中之連續環來命名。例

如式(I)之核心環， 表示雙環雜芳基。

除非另外指示，否則當參考特定命名之芳基(例如苯基)、環烷基(例如環己基)、雜環基(例如吡咯啉基、六氫吡啶基及嗎啉基)或雜芳基(例如四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)時，除非另外特定說明，否則(若適當)該參考意欲包括具有0至3個，較佳0-2個選自彼等上文就芳基、環烷基、雜環及/或雜芳基敘述之取代基的環。

對於本文所列之基團之所有組合而言，除非另外特別命名，否則該組合之最後基團為與每一相鄰基團的連接點，該每一相鄰基團與前一基團相連接。因此舉例而言，術語

"胺基環己基甲基"係欲意謂  且 N-(正丙基)磺

鹽胺基係欲意謂 。

術語"雜原子"應包括氧、硫及氮。

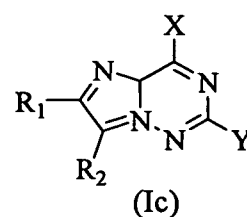
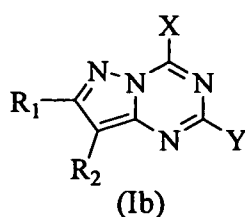
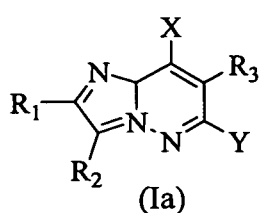
術語"碳環"意謂飽和或不飽和單環或雙環，其中所有環之所有原子皆為碳。因此，該術語包括環烷基及芳環。碳環可經取代，在此情況下取代基係選自彼等上文就環烷基及芳基所敘述基團。

當本文涉及環或基團而使用術語"不飽和"時，該環或基團可為完全不飽和或部分不飽和的。

當本文涉及環或基團而使用術語"視情況經取代"時，該環或基團可經取代或未經取代。

貫穿本說明書，基團及其取代基可由熟習此項技術者來選擇以提供穩定部分及化合物及可適用作醫藥學上可接受之化合物的化合物及/或可適用於製造醫藥學上可接受之化合物的中間化合物。

根據上文定義，本發明提供在具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)之式(I)範疇內的化合物：



其中基團 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及Y係如本文所定義。

式(I)化合物可形成亦在本發明範疇內之鹽。除非另外說明，否則對本發明化合物之參考應理解為包括參考其鹽。

術語"鹽(類)"表示與無機及/或有機之酸及鹼形成之酸式鹽

及/或鹼式鹽。另外，術語"鹽(類)"可包括兩性離子(內鹽)，例如當式(I)化合物含有諸如胺或吡啶或咪唑環之鹼性部分及諸如羧酸之酸性部分時。較佳為醫藥學上可接受(亦即無毒、生理學上可接受)之鹽，例如其中陽離子不顯著影響鹽之毒性或生物活性的可接受金屬及胺鹽。然而，其他鹽類可適用於(例如)製備期間可使用之分離或純化步驟中，且因此涵蓋於本發明之範疇內。式(I)化合物之鹽可(例如)藉由使式(I)化合物與諸如1當量之一定量酸或鹼在諸如於其中鹽發生沉澱之介質的介質中或在水性介質中反應，繼之以凍乾來形成。

例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如彼等與乙酸或例如三氯乙酸之三鹵乙酸形成的鹽)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與溴化氫形成)、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽(與順丁烯二酸形成)、甲烷磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如彼等與硫酸形成之鹽)、磺酸鹽(諸如彼等本文提及者)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、諸如甲苯磺酸鹽(tosylate)之甲苯磺酸鹽

(toluenesulfonate)類、十一烷酸鹽及其類似物。

例示性鹼式鹽包括銨鹽；諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽之鹼金屬鹽；諸如鈣鹽及鎂鹽之鹼土金屬鹽；鋇鹽、鋅鹽及鋁鹽；與諸如以下之有機鹼(例如有機胺)形成的鹽：諸如三乙胺之三烷基胺、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-苄基- β -苯乙胺、1-安非胺、N,N'-二苄基乙二胺、脫氫松香胺、N-乙基六氫吡啶、苯甲基胺、二環己基胺或類似醫藥學上可接受之胺；及與諸如精胺酸、離胺酸等胺基酸形成之鹽。鹼性含氮基團可以諸如以下之試劑季銨化：低碳烷基鹵化物類(例如甲基、乙基、丙基及丁基鹵化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基鹵化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苄基溴化物)及其他。較佳鹽包括單鹽酸鹽、硫酸氫鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

亦涵蓋本發明化合物之前藥及溶劑合物。術語"前藥"表示在投予患者後即由代謝過程或化學過程經歷化學轉化以產生式(I)化合物及/或其鹽及/或溶劑合物的化合物。任何將體內轉化以產生生理活性藥劑(亦即式I之化合物)之化合物皆為在本發明之範疇及精神內的前藥。舉例而言，含羧基之化合物可形成生理學上可水解酯，其藉由在體內水解以自身產生式(I)化合物而用作前藥。由於在許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生，因此此等前藥較佳口服投藥。在酯自身具有活性時或在於血液中發生水解之情況下

可使用非經腸投藥。式(I)化合物之生理學上可水解酯的實例包括C₁₋₆烷基苄酯、4-甲氧基苄酯、二氫茛酯、鄰苯二甲酸酯、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯氧基-C₁₋₆烷酯(例如乙醯氧基甲酯、特戊醯氧基甲酯或丙醯氧基甲酯)、C₁₋₆烷氧基羧氧基-C₁₋₆烷酯(例如甲氧基羧氧基甲酯或乙氧基羧氧基甲酯)、甘胺醯氧基甲酯、苯基甘胺醯氧基甲酯、(5-甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基)-甲酯及其他用於(例如)盤尼西林及頭孢菌素技術中之眾所周知的生理學上可水解酯。此等酯可藉由在此項技術已知之習知方法來製備。

此項技術中各種形式之前藥係眾所周知的。此等前藥衍生物之實例參見：

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985) 及 Methods in Enzymology, 第112卷, 第309-396頁, K. Widder, 等人編 (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編, 第5章, H. Bundgaard之 "Design and Application of Prodrugs," 第113-191頁 (1991); 及
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 第8卷, 第1-38頁 (1992), 其各者皆以引用之方式併入本文中。

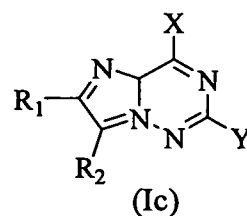
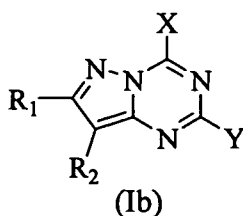
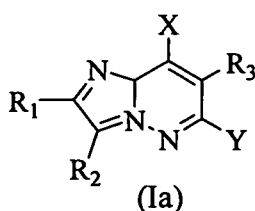
式(I)化合物及其鹽可以互變異構形式存在, 其中氫原子經移位至該分子其他部分, 且從而該分子之原子之間的化學鍵重排。應理解所有互變異構形式, 只要其可存在即包

括於本發明內。另外發本明之化合物可具有反式及順式異構體且可含有一或多個對掌性中心，因此以鏡像異構體及非鏡像異構形式存在。本發明包括所有此等異構體以及順式與反式異構體之混合物、非鏡像異構體之混合物及鏡像異構體(光學異構體)之外消旋混合物。當未特定提及化合物(或不對稱碳)之構型(順式、反式或R或S)時，則預期該等異構體之任一者或一個以上異構體之混合物。製備方法可使用外消旋體、鏡像異構體或非鏡像異構體作為起始材料。當製備鏡像異構或非鏡像異構產物時，其可藉由(例如)層析法或分步結晶法之習知方法來分離。本發明之化合物可為游離形式或水合形式。

應進一步理解式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。溶合方法在此項技術中通常係已知的。

較佳化合物

較佳化合物為彼等在式(I)(上文)範疇內具有下式(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，



其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物。各式(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物另外係較佳的。

在各式(Ia)、(Ib)或(Ic)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受鹽或水合物的其他較佳化合

物為彼等化合物，其中：

R_4 為 -AM；

R_5 為氫或 C_{1-4} 烷基 (更佳 R_5 為氫或甲基)；

或 R_4 及 R_5 連同其所連接之氮原子一起形成 5 員、6 員或 7 員單環雜芳基或雜環基環，或 7 員至 11 員雙環雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團 T_1 、 T_2 及 / 或 T_3 取代；

A 為一鍵， C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基、 C_{2-4} 伸炔基、-C(O)-、或 -SO₂-；

M 為 (i) 氫、 $NR_{15}R_{16}$ 、烷基、烷氧基或烯基；或 (ii) 環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各基團視情況經一至三個基團 T_1 、 T_2 及 / 或 T_3 取代；

T_1 、 T_2 及 T_3 係獨立選自 (i) 鹵素、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、硝基、氰基、 SO_3H 、 SR_{19} 、 $S(O)_pR_{21}$ 、 $S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、-O-C(=O)R₁₉、-C(=O)NR₁₉R₂₀、環烷基、雜環、芳基及雜芳基，其中 p 為 1 或 2；及 / 或 (ii) 位於鄰近之環原子上之兩個基團 T_1 及 T_2 連同其所連接之環原子一起形成稠合環烷基、芳基、雜芳基或雜環基；

R_{19} 、 R_{20} 及 R_{21} 在每次出現時皆係獨立選自 (i) 氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；或 (ii) R_{19} 及 R_{20} 連同二者所連接之氮原子

一起形成雜芳基或雜環基；且

R_{21} 在每次出現時皆係選自烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基。

在式(i)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫學上可接受鹽或水合物的更佳化合物為彼等化合物，其中：

R_4 為-AM；

A為一鍵、-C(O)-或-S(O)₂-或C₁₋₃伸烷基(A更佳為一鍵；亞甲基或伸乙基，尤其為一鍵)；

M為(i)氫、-NH(芳基)、C₁₋₆烷基、C₂₋₄烯基或-OC₁₋₄烷基或(ii)C₃₋₆環烷基、苯基、萸基、1-萘基或2-萘基，各基團視情況經一至三個基團T₁、T₂及/或T₃取代；或(iii)5員、6員或7員單環或7員至11員雙環雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團T₁、T₂及/或T₃取代(更佳為C₃₋₆環烷基或5員、6員或7員芳基、雜芳基或雜芳基環，各環視情況經1至3個基團T₁、T₂及/或T₃取代，尤其為5員、6員或7員芳基、雜芳基或雜芳基環，各環視情況經1至2個基團T₁及/或T₂取代)；且

T₁、T₂及T₃係獨立選自(i)C₁₋₄烷基、經取代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、經取代C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、苯氧基、-NR₁₉R₂₀、鹵素、羥基、氰基、SO₃H、COOH、-C(O)(R₁₉)、C(O)NR₁₉R₂₀、NR₁₉C(O)R₂₀、S(O)₂R₂₁、S(O)₂NR₁₉R₂₀及NR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀)；及/或(ii)苯基、環

丙基、環己基、四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基及嗎啉基，其各基團若原子價允許，則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代；及 / 或 (iii) 在鄰近之環原子上經取代之兩基團 T_1 及 T_2 連同其所連接之環原子一起形成稠合五至七員環烷基、稠合苯基或稠合 5 員或 6 員雜環基或雜芳基，其各基團若原子價允許，則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代；且

R_{19} 及 R_{20} 在每次出現時係獨立選自 (i) 氫、 $-(CH_2)_vOH$ 及 C_{1-4} 烷基；或 (ii) $-(CH_2)_v$ 環己基、 $-(CH_2)_v$ 苯基、 $-(CH_2)_v$ 嗎啉基、 $-(CH_2)_v$ 吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 吡唑基、 $-(CH_2)_v$ 環丙基、 $-(CH_2)_v$ 吡咯啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 呋喃基、 $-(CH_2)_v$ 咪唑基、 $-(CH_2)_v$ 噻唑基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡嗪基及 $-(CH_2)_v$ 噻嗪基 (pyradizinyI)，其各基團若原子價允許，則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代；或 R_{19} 及 R_{20} 連同其所連接之氮原子一起形成吡咯啶基、嗎啉基、六氫吡啶基、噻嗪基 (pyradazinyI) 或六氫吡嗪基，其各基團若原子價允許，則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代；

R_{21} 在每次出現時係選自 (i) $-(CH_2)_vOH$ 及 C_{1-4} 烷基；或 (ii) $-(CH_2)_v$ 環己基、 $-(CH_2)_v$ 苯基、 $-(CH_2)_v$ 嗎啉基、 $-(CH_2)_v$ 吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 吡唑基、 $-(CH_2)_v$ 環丙基、 $-(CH_2)_v$ 吡咯啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 呋喃基、-

$(\text{CH}_2)_v$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_v$ 嘧啶基、 $-(\text{CH}_2)_v$ 六氫吡嗪基及 $-(\text{CH}_2)_v$ 噻嗪基，其各基團若原子價允許，則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代； R_{22} 、 R_{23} 及 R_{24} 在每次出現時係獨立選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、 CF_3 、 $=\text{O}$ 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{伸烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ ，且視情況經苯基取代；且 v 為 0、1、2 或 3。

在式(I)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫學上可接受鹽或水合物的其他更佳化合物為彼等化合物，其中：

A 為一鍵、亞甲基或伸乙基；

M 為氫、甲氧基、苯基、苄基、吡啶基、環丙基、環己基、異丙基、乙基、正丙烯基、異戊基、正丙基、正丁基、咪唑基或嘧啶基，各基團視情況經一至二個選自 T_1 及 T_2 之基團取代；且

T_1 及 T_2 係獨立選自乙氧基、甲氧基、甲基、正丁氧基、苯基、苄氧基、二甲基胺基、氯、碘、三氟甲基、氟、羥基、氰基、羧酸、N-甲基-N-(吡啶基乙基)胺基、乙基四唑基、苯氧基、氯苯基、甲基苯基、苄基、嗎啉基、異丙基、正丙基、正丁基、乙基、異丙氧基、正

丙氧基、甲硫基、環己基、第三丁基、三氟甲氧基、
 胺基、三唑基、二氯咪唑基、二甲基吡唑基、甲基三
 唑基、甲基咪唑基、甲基噻唑基、甲基呋喃基、N,N-
 二甲基胺基、苯基磺醯基、嗎啉基磺醯基、吡咯啉基
 磺醯基、N,N-二乙基醯胺基、N-甲基醯胺基、N-甲基
 磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、N,N-二甲基磺醯胺基、
 N,N-二乙基磺醯胺基、N-丙基磺醯胺基、N-乙基磺醯
 胺基、N-甲基磺醯胺基、磺醯胺基、胺基甲基、醯胺
 基、N-(呋喃基甲基)醯胺基、N-(咪唑基甲基)醯胺
 基、N-(吡啶基甲基)醯胺基、(苯基六氫吡啶基)羰
 基、六氫吡啶基羰基、N-苯甲基醯胺基、N-甲氧基苯
 基醯胺基、N-苯基醯胺基、N-(羥乙基)醯胺基、1-嗎
 啉基羰基、N-(吡啶基)醯胺基、N-(吡啶基甲基)醯胺
 基、N-(吡啶基乙基)醯胺基、N,N-二乙基醯胺基、N-
 環丙基醯胺基、N-(環己基甲基)醯胺基、N-(環己基)
 醯胺基、N-(甲基吡唑基)醯胺基、N-((側氧基吡咯啉
 基)丙基)醯胺基、3-苯基脲及1-(氟苯基)-N-甲基-側氧
 基-二氫吡啶-3-甲醯胺基；

或在M之相鄰原子上經取代的 T_1 及 T_2 與其所連接之原子一
 起組合形成稠合環，由此形成選自以下基團之環系
 統：吡啶基、甲基苯并噻唑基、萘基、甲基吡啶基、
 四氫喹啉基、萘基、喹啉基及二氫吡啶-酮-基。

在式(I)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫
 藥學上可接受之鹽或水合物的其他較佳化合物為彼等化合

物，其中：

Y為氫、鹵素、OR₈或NR₆R₇(Y更佳為NR₆R₇)；

R₆係選自氫或視情況經一至三個選自以下基團之基團取代的C₁₋₄烷基：鹵素、C₁₋₄烷基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₄烷氧基及OH(R₆更佳為氫或C₁₋₄烷基)；

R₇及R₈係獨立選自烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其各基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代(R₇更佳為C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或5員、6員或7員雜環基，各基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代；R₈更佳為C₃₋₆環烷基，尤其為經C₁₋₄烷基、胺基取代之環己基、經C₁₋₄烷基取代之胺基、經取代C₁₋₄烷基、呋喃基或六氫吡啶基)；

或R₆及R₇連同其連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環基環(更佳5員、6員或7員環)，各環視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代；

T₄、T₅及T₆係獨立選自(i)鹵素、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、硝基、氰基、SR₁₉、OR₁₉、NR₁₉R₂₀、NR₁₉C(=O)R₂₀、CO₂R₁₉、C(=O)R₁₉、-O-C(=O)R₁₉、-C(=O)NR₁₉R₂₀、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；及/或(ii)在相鄰環原子上經取代之兩基團T₄及T₅連同其所連接之環原子一起形成稠合環烷基、雜環基、芳基或雜芳基(T₄、T₅及T₆更佳為C₁₋₄烷基及NR₁₉R₂₀)；且

R₁₉及R₂₀在每次出現時皆係獨立選自(i)氫、烷基、經取代

烷基、烯基、經取代烯基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)R₁₉與R₂₀連同其所連接之氮原子相組合形成雜芳基或雜環基。

在各式(i)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的其他更佳化合物為彼等化合物，其中：

Y為NR₆R₇；

R₆係選自氫或C₁₋₄烷基(R₆更佳為氫)；

R₇係選自C₁₋₄烷基、環戊基、環己基、二環[2.2.2]辛基、吡咯啉基及六氫吡啶基，其各基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代(R₇更佳為環己基及二環[2.2.2]辛基，各基團經一基團T₄取代)；

或R₆及R₇連同其所連接之氮原子一起形成六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啉基或二氮雜環庚烷基，其每一基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代(更佳R₆及R₇連同其所連接之氮原子一起形成未經取代六氫吡啶基環)；且

T₄、T₅及T₆係獨立選自(i)C₁₋₄烷基、OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、呋喃基及N(C₁₋₄烷基)₂，及其中噻啉基經鹵素取代之NH(噻啉基)；或(ii)經環己基或OH取代之C₁₋₄烷基，其中環己基經NH₂取代。(更佳T₄、T₅及T₆係選自NH₂、NH(C₁₋₄烷基)及(4-NH₂-環己基)甲基)。

在式(i)之範疇內包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的其他較佳化合物為彼等化合物。

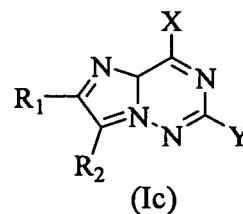
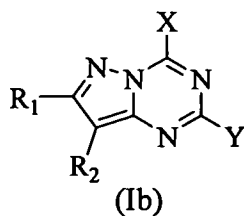
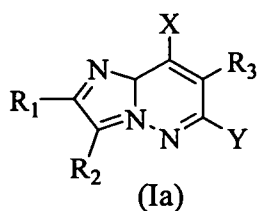
物，其中：

R_6 為氫；

R_7 為甲基、乙基、正丙基、正丁基、環戊基、環己基、二環[2.2.2]辛烷、吡咯啉基或六氫吡啶基，其各基團視情況經選自胺基、甲基、胺基環己基甲基、二甲基胺基、咪喃基、乙基胺基、甲基胺基、六氫吡啶基及(氣嘧啶基)胺基之 T_4 取代；或

R_6 及 R_7 連同其所連接之氮原子一起形成六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啉基及二氮雜環庚烷基環，各環視情況經選自胺基、羥乙基、胺基吡咯啉基及甲基之 T_4 取代。

包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的其他較佳化合物為彼等在式(I)(上文)範疇內具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物，其中：



或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為 NR_4R_5 ；

Y為氫、鹵素、 OR_8 或 NR_6R_7 (Y更佳為 NR_6R_7)；

R_1 及 R_2 係獨立選自氫、鹵素、 OR_{10} 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 CO_2R_{10} 及 $C(O)NR_{10}R_{11}$ ；

R_3 係選自 (i) 氫、鹵素、硝基、氰基、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 及 $C(=O)R_{10}$ ，(ii) C_{1-4} 烷基、經取代 C_{1-4} 烷基、環烷基、芳基及雜芳基；

R_4 為 -AM；

R_5 為氫或 C_{1-4} 烷基；

或 R_4 及 R_5 連同其所連接之氮原子一起形成 5 員、6 員或 7 員單環雜芳基或雜環基環，或 7 員至 11 員雙環雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團 T_1 、 T_2 及 / 或 T_3 取代；

A 為一鍵、 C_{1-3} 伸烷基、 C_{2-4} 伸烯基、 C_{2-4} 伸炔基、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

M 為 (i) 氫、 $NR_{15}R_{16}$ 、烷基、烷氧基或烯基；或 (ii) 環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，各環視情況經一至三個基團 T_1 、 T_2 及 / 或 T_3 取代；

R_6 係選自氫或視情況經一至三個選自以下之基團取代的 C_{1-4} 烷基：鹵素、 C_{1-4} 烷基、硝基、氰基、胺基、 C_{1-4} 烷氧基及 OH；

R_7 及 R_8 係獨立選自烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其各基團視情況經一至三個基團 T_4 、 T_5 及 / 或 T_6 取代 (R_8 較佳為 C_{3-6} 環烷基、尤其為視情況經 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 及 (4- NH_2 -環己基) 甲基取代之環己基)；

或 R_6 及 R_7 連同其所連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團 T_4 、 T_5 及 / 或 T_6 取代；

R_{10} 及 R_{11} 在每次出現時係獨立選自 (i) 氫、 C_{1-4} 烷基及經取

代 C_{1-4} 烷基；或(ii) R_{10} 及 R_{11} 連同其所連接之氮原子一起組合形成視情況經取代的 5 員、6 員或 7 員雜芳基或雜環基；

R_{15} 及 R_{16} 係獨立選自(i)氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii) R_{15} 與 R_{16} 連同其所連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環；

T_1 、 T_2 及 T_3 係獨立選自(i)鹵素、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、硝基、氰基、 SO_3H 、 SR_{19} 、 $S(O)_pR_{21}$ 、 $S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其中 p 為 1 或 2；及/或(ii)位於相鄰環原子上之兩基團 T_1 及 T_2 連同其所連接之環原子一起形成稠合環烷基、芳基或雜芳基或雜環基；

T_4 、 T_5 及 T_6 係獨立選自(i)鹵素、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、硝基、氰基、 SR_{19} 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；及/或(ii)在相鄰環原子上經取代之兩基團 T_4 及 T_5 連同其所連接之環原子一起形成稠合環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；且

R_{19} 及 R_{20} 在每次出現時皆係獨立選自(i)氫、烷基、經取代

烷基、烯基、經取代烯基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)R₁₉與R₂₀連同其所連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環基環；且

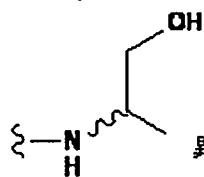
R₂₁在每次出現時皆係選自烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基；

其具以下限制條件：

- (1) 若E為C，F為N、Z為CR₃且X為NH(Me)、NH(Me)₂、NH(未經取代苯基)或NHNH₂，則Y不為氫或鹵素；且
- (2) 若E為N、F為C、Z為N且Y為NR₆R₇：

(a)則X不為NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、NH(C₁₋₄烯基)、NH(-CH₂-呋喃基)、NHNH₂、NH(C甲氧基伸烷基)及NHAc；

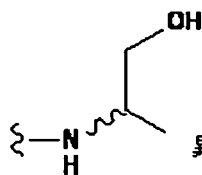
(b)且若X為NH(-CH₂-(經取代或未經取代)吡啶基)或NH(-CH₂-(經取代或未經取代)苯基)，則Y不為



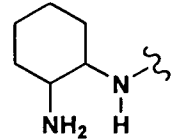
異丙基、NH(經取代之六氫吡啶)或NH(-CH₂-吡啶)；

(c)且若X為NH(環戊基)，則Y不為NH(環戊基)；

(d)且若X為N(CH₃)(經取代苯基)或N(CH₃)(吡啶



基)，則Y不為異丙基；或

(e)且若 X 為 NH(經取代苯基)，則 Y 不為 。

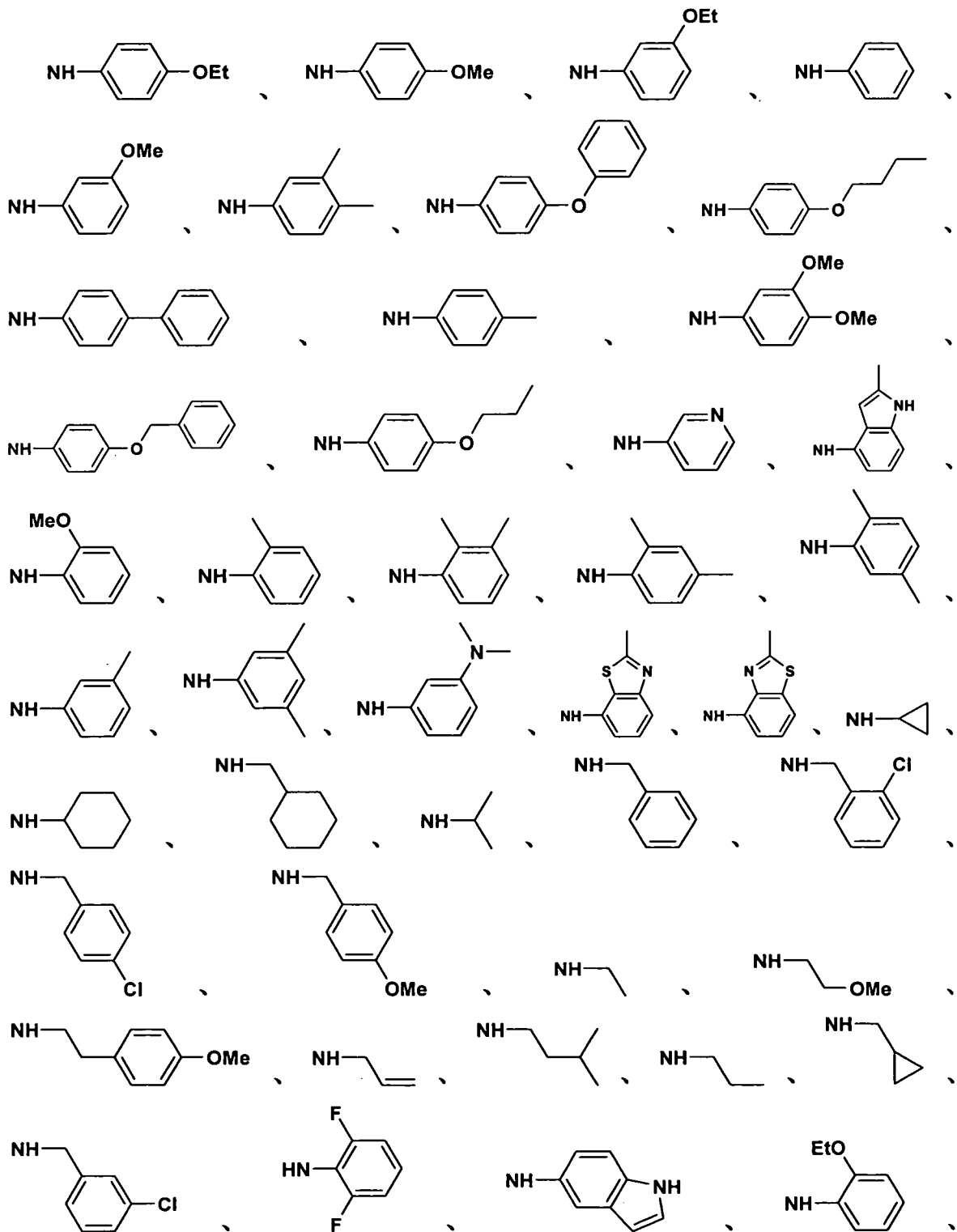
包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的尤其較佳化合物為彼等在式(I)(上文)範疇內具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物，其中：

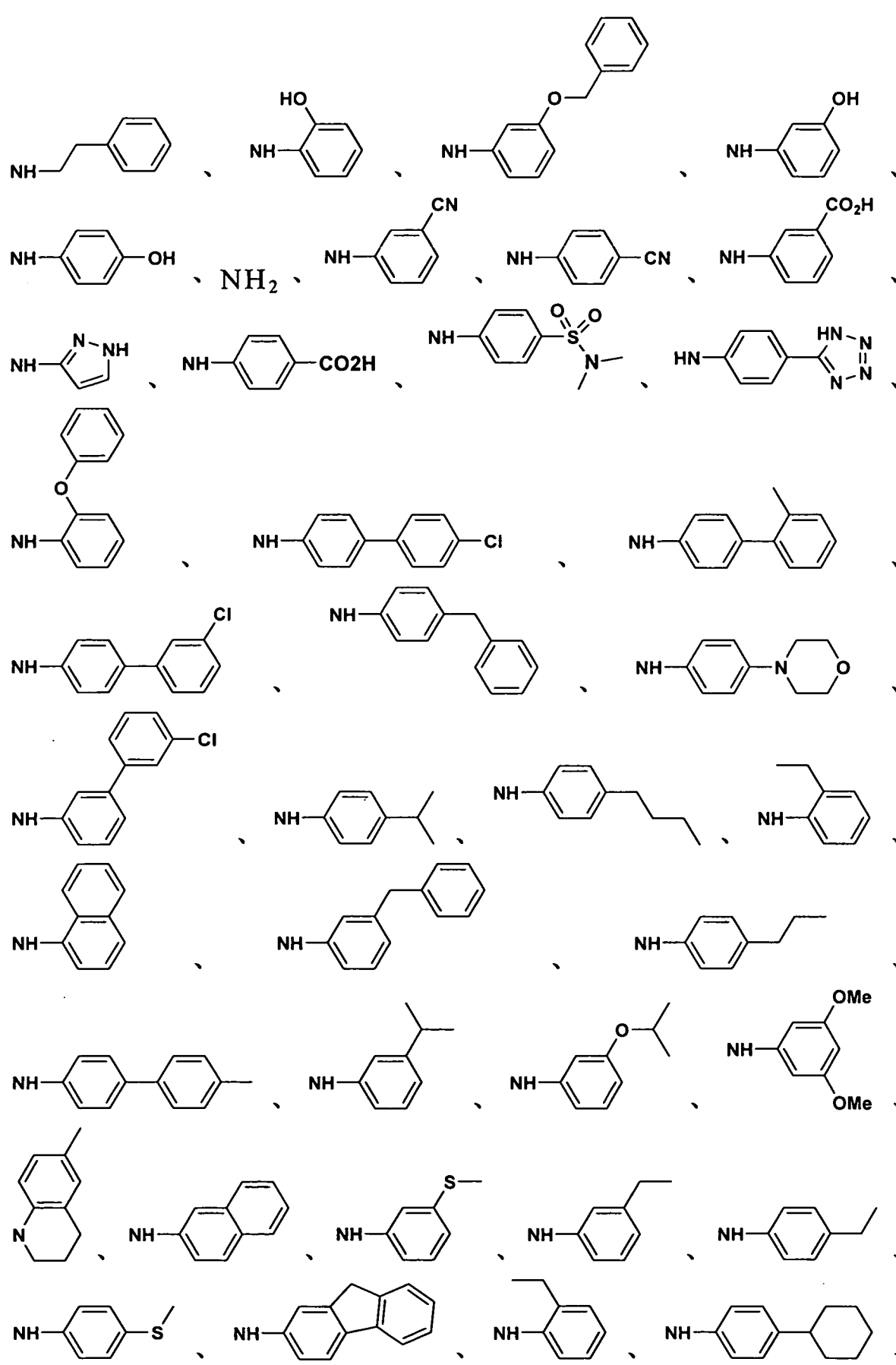
R_1 及 R_2 係獨立選自氫、鹵素、 OR_{10} 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 CO_2R_{10} 及 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ (更佳 R_1 基團係選自氫及 C_{1-4} 烷基，尤其為氫及甲基；更佳 R_2 基團係選自氫、鹵素、氰基、硝基、烷氧基、羥基、 $C(O)NH_2$ 及經取代胺基(經(i)一氫及/或(ii)選自烷基、烯基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、苄基、苯乙基、萘基、四至七員雜環基及五至六員雜芳基之一至二個基團 N,N 雙取代；或(iii)當兩基團連接於相同氮原子時，其可連接以形成雜環基或雜芳基)； R_2 尤其為氫、氰基、氟或 $C(O)NH_2$)；

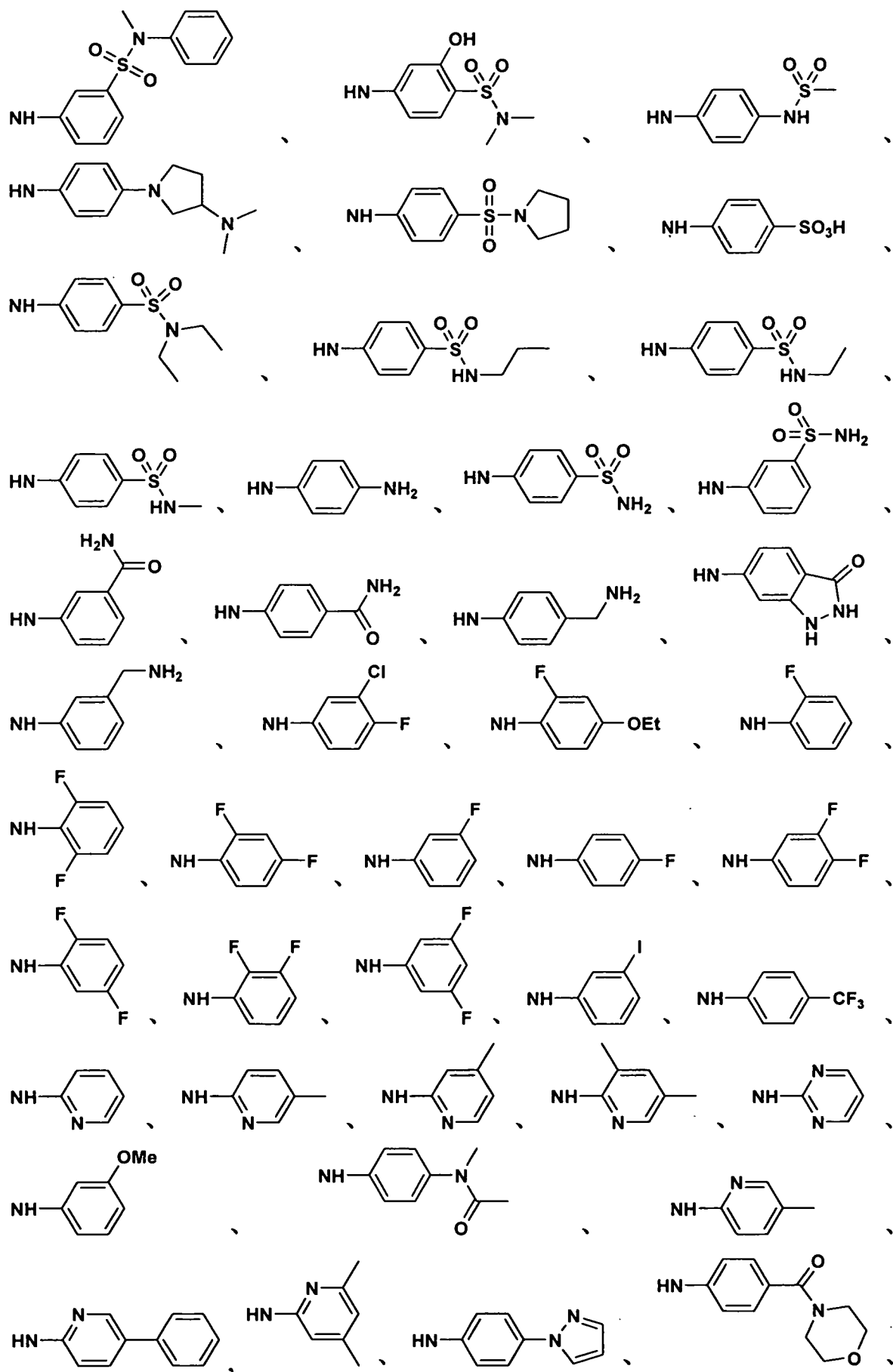
R_3 係選自(i)氫、鹵素、硝基、氰基、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 及 $C(=O)R_{10}$ ；或(ii) C_{1-4} 烷基、環烷基、芳基及雜芳基，其各基團視情況經取代(更佳 R_3 基團：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基及芳基，尤其：氫、氟、甲基、乙基、異丙基及苯基)；且

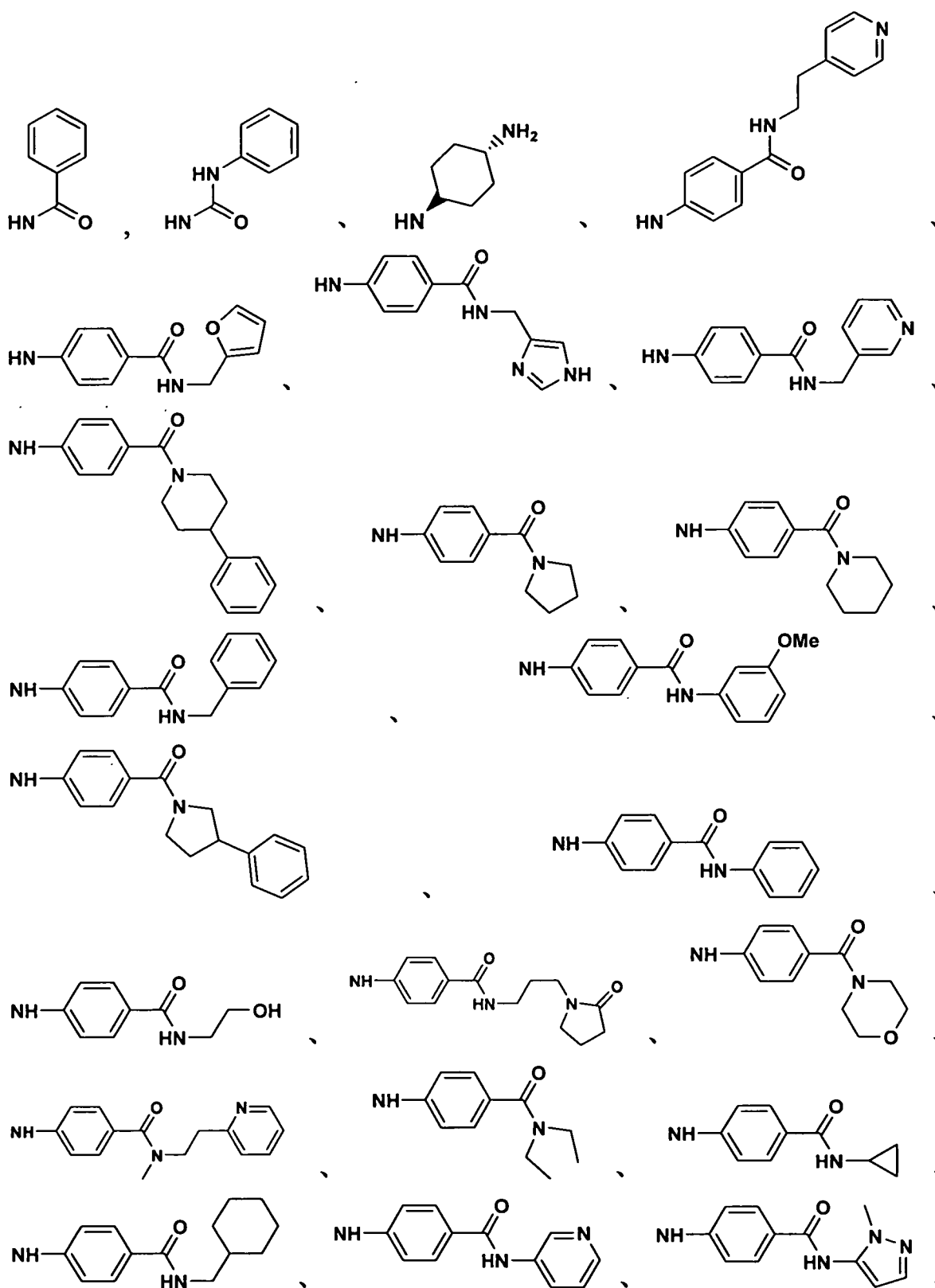
R_{10} 及 R_{11} 係獨立選自(i)氫、 C_{1-4} 烷基及經取代 C_{1-4} 烷基(較佳取代：一至三個獨立選自氫、鹵素、硝基、氰基、OH、苯基及 OC_{1-4} 烷基之基團)；或(ii) R_{10} 及 R_{11} 連同其所連接之氮原子相組合形成視情況經取代的 5 員、6 員或 7 員雜芳基或雜環基。

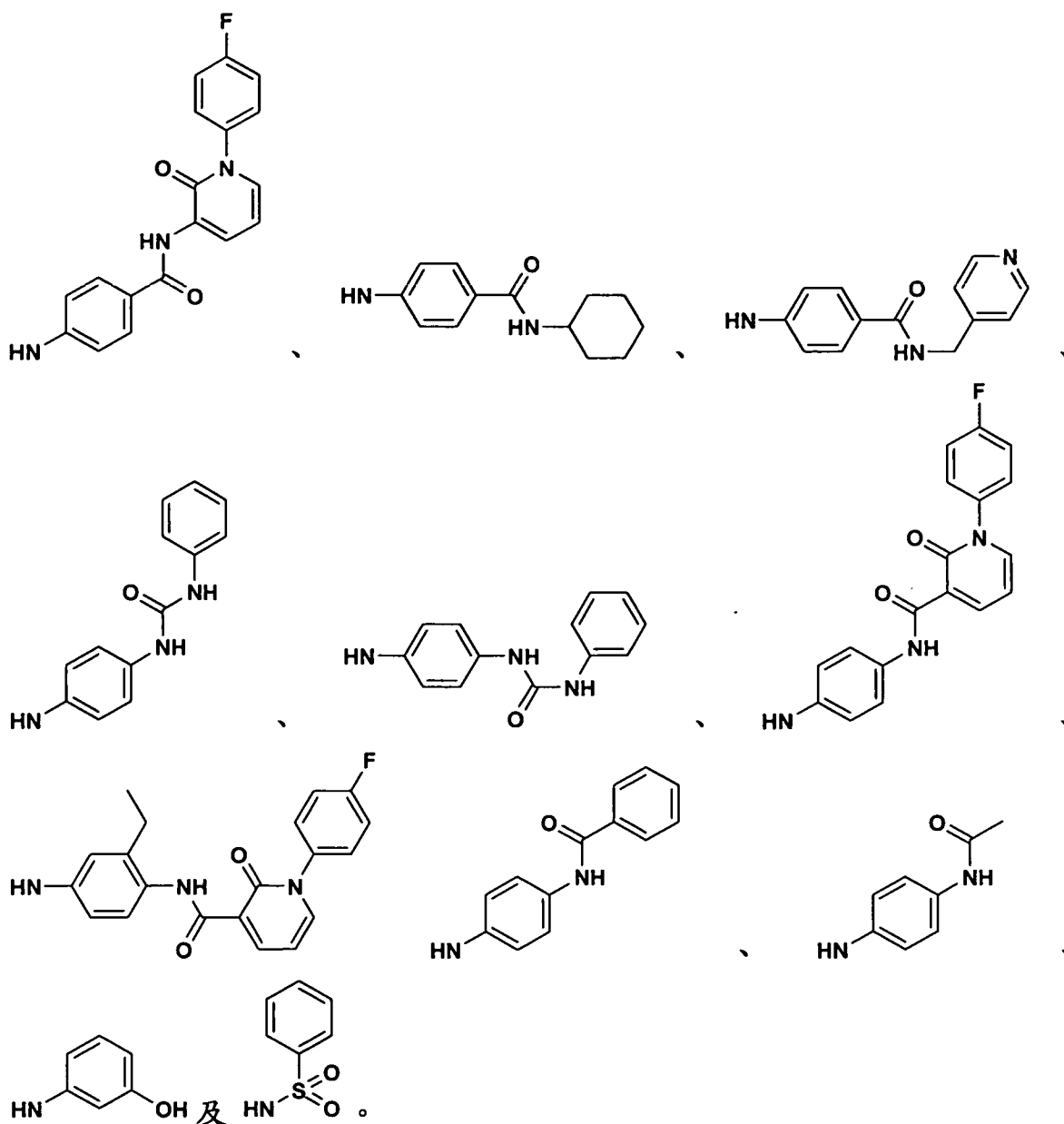
包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的甚至更尤其較佳化合物為彼等在式(I)(上文)範疇內具有式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物，其中NR₄R₅係選自：



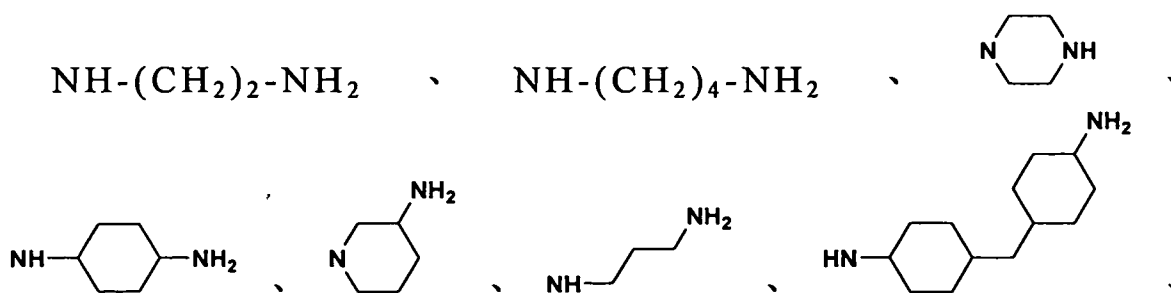


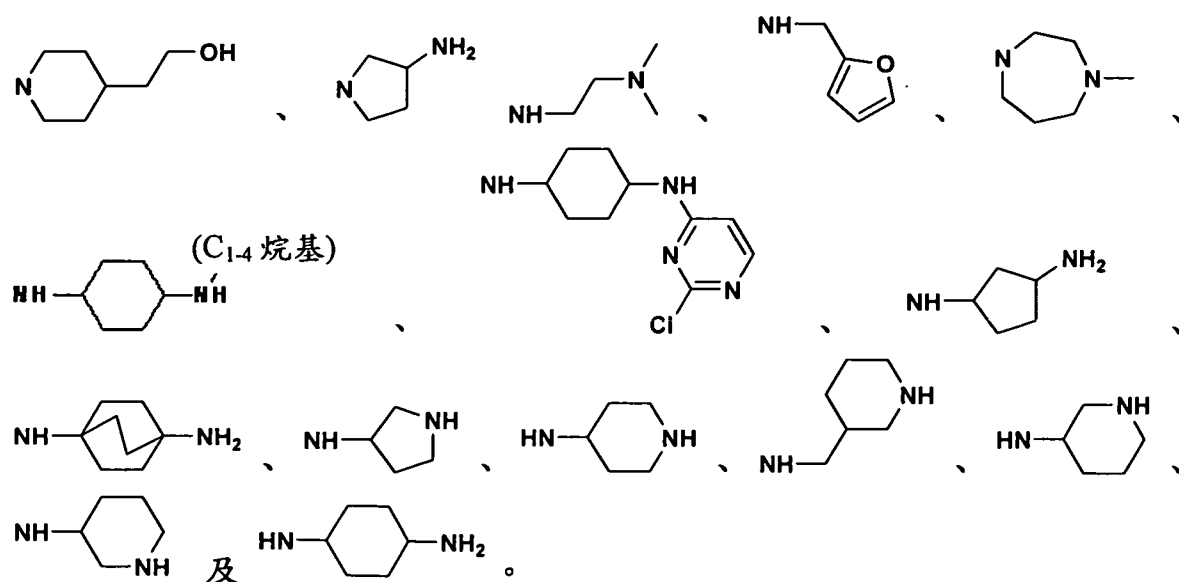






包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的其他甚至更尤其較佳化合物為彼等在式(I)(上文)範疇內的化合物，其中NR₆R₇係選自：





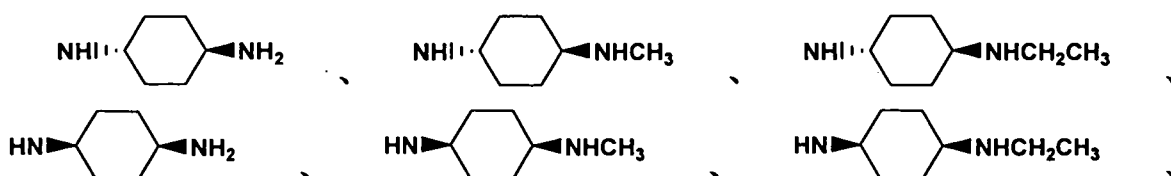
在式(I)範疇內之其他較佳化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

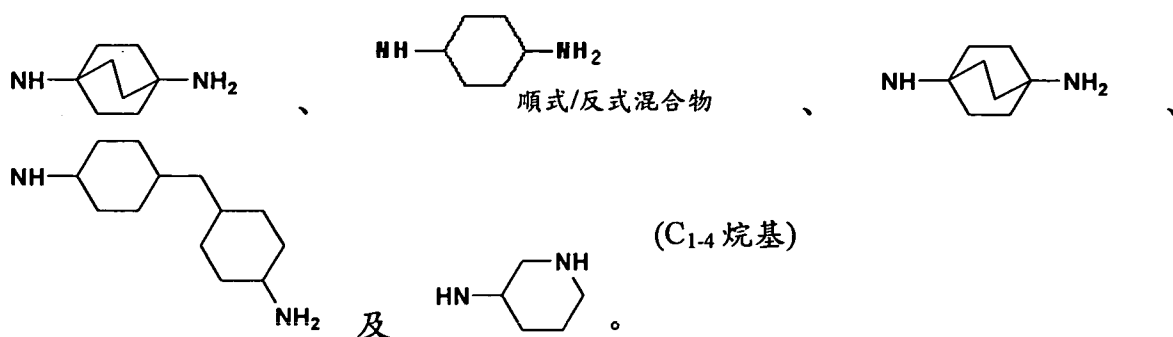
R_4 係選自 C_{3-6} 環烷基、5員、6員或7員芳基、雜芳基或視情況經1至3個選自 T_1 、 T_2 及 T_3 之基團取代的雜芳基環。
(更佳 R_4 係選自苯基、吡啶基、嘧啶基、環己基及六氫吡啶基，各基團視情況經1至2個基團 T_1 及/或 T_2 取代。 T_1 及/或 T_2 較佳係選自乙氧基、甲氧基、甲基、乙基、正丁氧基、苯基、苄氧基、二甲基胺基、氯、碘、三氟甲基、氟、羥基、氰基、羧酸、N-甲基-N-(吡啶基乙基)鹽胺基、乙基四唑基、苯氧基、氯苯基、甲基苯基、苄基、嗎啉基、異丙基、正丙基、正丁基、乙基、異丙氧基、正丙氧基、甲硫基、環己基、第三丁基、氯、三氟甲氧基、胺基、三唑基、二氣咪唑基、二甲基吡唑基、甲基三唑基、甲基咪唑基、甲基噻唑基、甲基呋喃基、N,N-二甲基鹽胺基、嗎啉基磺鹽基、吡咯啶基磺鹽基、N,N-二乙基鹽胺

基、N-甲基醯胺基、N-甲基磺醯胺基、N-甲基磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、N,N-二甲基磺醯胺基、N,N-二乙基磺醯胺基、N-丙基磺醯胺基、N-乙基磺醯胺基、N-甲基磺醯胺基、磺醯胺基、胺甲基、醯胺基、N-(呋喃甲基)醯胺基、N-(咪唑基甲基)醯胺基；N-(吡啶基甲基)醯胺基、(苯基六氫吡啶基)羰基、六氫吡啶基羰基、N-苯甲基醯胺基、N-甲氧基苯基醯胺基、N-苯基醯胺基、N-(羥乙基)醯胺基、1-嗎啉基羰基、N-(吡啶基)醯胺基、N-(吡啶基甲基)醯胺基、N-(吡啶基乙基)醯胺基、N,N-二乙基醯胺基、N-環丙基醯胺基、N-(環己基甲基)醯胺基、N-(環己基)醯胺基、N-(甲基吡啶基)醯胺基、N-((側氧基吡咯啶基)丙基)醯胺基、苯基脲及1-(氟苯基)-N-甲基-側氧基-二氫吡啶-3-甲醯胺基)；

或位於M之相鄰原子上的T₁及T₂連同其所連接之原子相組合形成稠合環，由此形成選自以下之稠合環系統：吡啶基、甲基苯并噻唑基、萘基、甲基吡啶基、四氫喹啉基、萘基、喹啉基及二氫吡啶-酮-基。

包括其鏡像異構體、非鏡像異構體、醫藥學上可接受之鹽或水合物的其他較佳化合物為彼等式(I)之範疇內的化合物，其中NR₆R₇係選自：

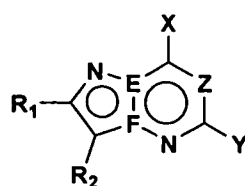




包括個別可變定義之較佳化合物之所有態樣可與其他態樣組合以形成其他較佳化合物。

製備方法

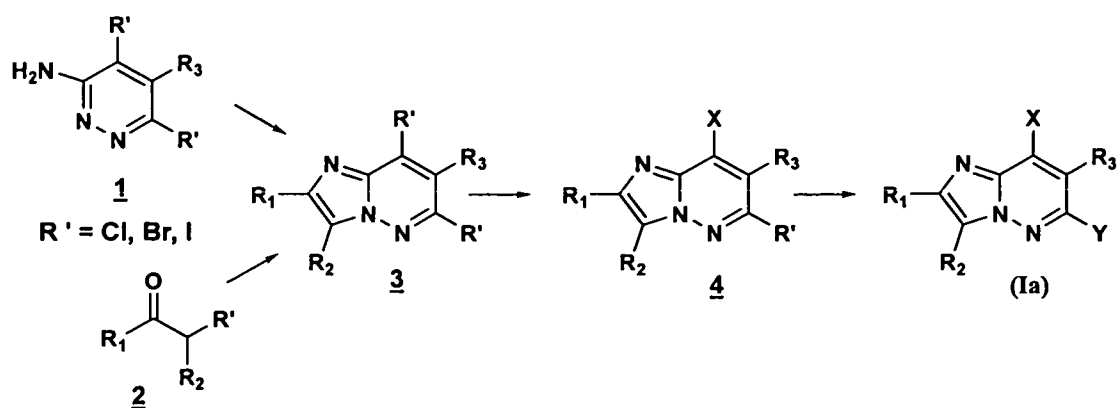
本發明之化合物可藉由以下反應流程A至E中描述之例示性方法來製備。此等反應之例示性試劑及方法見下文。起始材料可購得或普通熟習此項技術者可易於製備。熟習此項技術者可使用已知之方法對該等流程之方法進行改進。對於所以該等流程而言，除非另外說明，否則基團 R_1 、 R_2 係如本文就式(I)化合物所描述。普通熟習此項技術者可易於選擇通常指定為 R' 、 R'' 、 Z 、 P' 及 P'' 之基團，以及適當溶劑、溫度、壓力、(具有期望之取代基之)起始材料及其他反應條件。預期若可能則普通熟習此項技術者可進一步加工如下所述反應流程之產物。



(I)

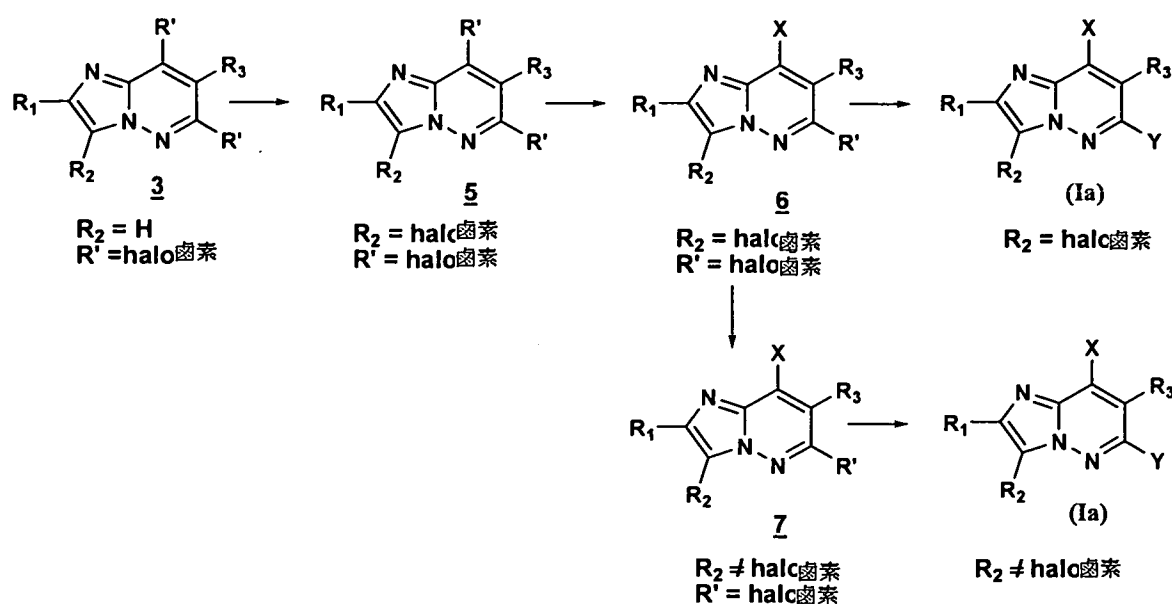
其中 $E=C$ 且 $F=N$ 且 $Z=CR_3$ 之通式(I)(亦即式(Ia))之化合物可如下文流程A、B及C中所描述製備。

流程 A



在醇溶劑(諸如乙醇)中使簡單製備之3-氨基-4,6-二鹵嘧啶1與市售或簡單製備之2-鹵醛或2-鹵酮2或其等價物縮合以提供6,8-二鹵咪唑并[1,2-*b*]嘧啶3。在適當溶劑(諸如N-甲基吡咯啉酮或醇)中在適當鹼(諸如三乙胺或碳酸鉍)存在條件下3與胺之反應提供6-鹵咪唑并[1,2-*b*]嘧啶4。或者，在適當溶劑(諸如二甲基甲醯胺或四氫呋喃)與適當鹼(諸如氫化鈉)中3與非反應性親核試劑(諸如缺電子苯胺)之反應可提供具有式4之化合物。在純淨條件下或在溶劑(諸如N-甲基吡咯啉酮)中在適當鹼(諸如碳酸鉍)存在條件下6-鹵咪唑并[1,2-*b*]嘧啶4與親核試劑(諸如胺)之反應提供咪唑并[1,2-*b*]嘧啶(Ia)。

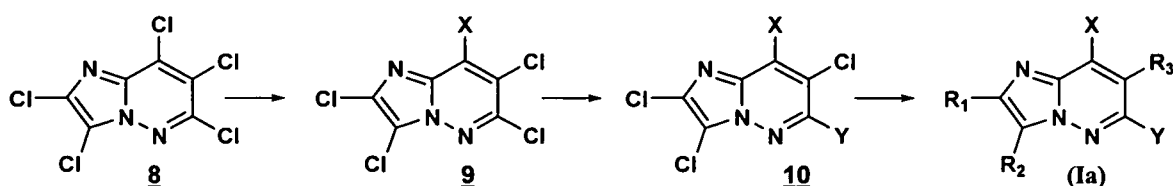
流程 B



具有式(Ia)之化合物亦可經由在適當溶劑(諸如氯仿或乙腈)中以鹵化劑(諸如NBS、NCS、NIS、親電子氟化劑(selectfluor))處理如在流程A中所述般製得之6,8-二鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪**3**以提供相應之3,6,8-三鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪**5**的方式獲得。在適當溶劑(諸如N-甲基吡咯啉酮或醇類)中在適當鹼(諸如三乙胺或碳酸鈉)的存在下**5**與胺之反應提供3,6-二鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪**6**。或者，在適當溶劑(諸如二甲基甲醯胺或四氫呋喃)與適當鹼(諸如氫化鈉)中**5**與非反應性親核試劑(諸如缺電子苯胺)之反應可提供具有式**6**之化合物。在純淨條件下或在溶劑(諸如N-甲基吡咯啉酮、二噁烷)中在適當鹼(諸如碳酸鈉)存在下、有或無催化劑(諸如乙酸鈣)之存在下諸如**6**之6-鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與胺之反應提供咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(Ia)。或者，3,6-二鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪**6**之3位置可容易地藉由熟習此項技術者可使用多種轉化芳基鹵為其他官能團以提供諸如**7**之6-鹵咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪(其中R₂不為鹵素)之程序中的一種轉化。可藉由已知方法進一步加工R₂處新引入之官能基以製備其他類似物。在純淨條件下或在溶劑(諸如N-甲基吡咯啉酮、二噁烷)中、在適當鹼(諸如碳酸鉀)存在下、有或無催化劑(諸如乙酸鉀)的存在下，諸如7之6-鹵咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與親核試劑(諸如胺或醇)之反應提供咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(Ia)。

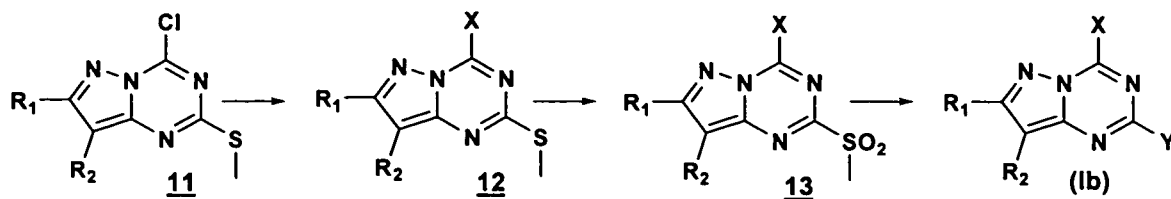
流程 C



具有式(Ia)之化合物亦可經由在具適當鹼(諸如三乙胺)之適當溶劑(諸如乙醇)中以親核試劑(諸如胺)處理咪唑并[1,2-*b*]噻嗪8以提供咪唑并[1,2-*b*]噻嗪9來獲得。參見(例如)*Synthesis* 第8卷(1971)第424頁。咪唑并[1,2-*b*]噻嗪9與親核試劑(諸如胺)之反應提供咪唑并[1,2-*b*]噻嗪7。在氫壓力(諸如55 psi)下在適當溶劑(諸如乙醇)中以適當催化劑(諸如氧化鉑)處理咪唑并[1,2-*b*]噻嗪10來提供咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(Ia)，其中R₁、R₂及R₃係獨立選自H及Cl。

其中E=N、F=C、Z=N之通式(I)(亦即式(Ib))之化合物可如在流程D中所描述來製備。

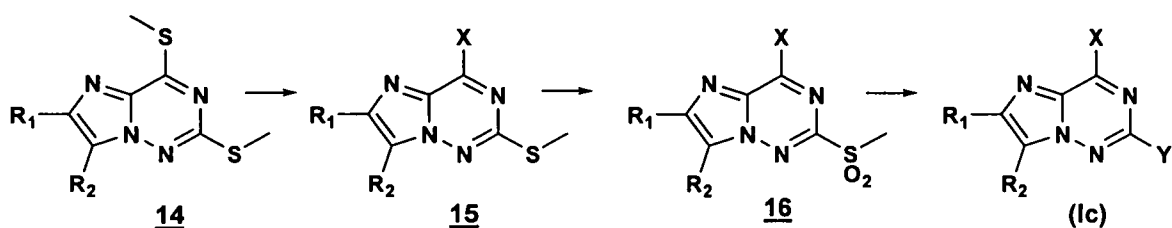
流程 D



在適當溶劑(諸如二噁烷)中以親核試劑(諸如胺)處理吡唑并三嗪 11 產生吡唑并三嗪 12。參見(例如) *Journal of Heterocyclic Chemistry* 第11卷(2) (1974) 第199頁。在適當溶劑(諸如DMF)中以適當氧化劑(諸如MCPBA)處理吡唑并三嗪 12 以提供吡唑并三嗪 13。在純淨條件下以親核試劑(諸如胺)處理吡唑并三嗪 13 來提供吡唑并三嗪(Ib)。

其中 E=C、F=N、Z=N 之通式(I)(亦即式(Ic))之化合物可如在流程E中所描述來製備。

流程 E



在純淨條件下以親核試劑(諸如胺)處理咪唑并三嗪 14 來提供咪唑并三嗪 15。參見(例如) *Journal of The Chemical Society, Perkins Transactions I*, 第20卷(1999)第2929頁。

在適當溶劑(諸如DMF)中以適當氧化劑(諸如MCPBA)處理咪唑并三嗪 15 來提供吡唑并三嗪 16。在純淨條件下以親核試劑(諸如胺)處理咪唑并三嗪 16 來提供咪唑并三嗪(Ic)。

效用

本發明之化合物調節激酶活性，包括調節MAPKAP激酶-2(MK2)。其他類型之激酶活性可藉由發明之化合物來調節，包括(但不限於)AKT1, AKT2, AKT3, DMPK1, MRCKA, GPRK4, GPRK5,

GPRK6, NDR2, PKACA, PKACB, PRKX, PKACA, PDK1,
 PKCA, PKCD, PKCT, PKCH, PKCI, PKCZ,
 PKG1, PKG2, PKN2, MSK1, MSK2, RMSK1, RSK2, RSK4,
 YANK2, YANK3,
 ADCK3, ADCK4, CAMK1A, CAMK1D, CAMK1G, CAMK2A,
 CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, AMPKA1, AMPKA2,
 BRSK2, LKB1, MARK1, MARK2,
 MARK4, QIK, STK33, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2,
 DCAMKL3, MNK2,
 SKMLCK, PHKG1, PHKG2, PIM1, PIM2, CK1A2, CK1D,
 CK1E, CK1G1, CK1G2, CDK2, CDK2, CDK5, CDK5,
 PCTAIRE1, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSK3A,
 GSK3B, GSK3B, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3, NLK,
 P38A, P38B, P38G,
 SRPK1, AURA, AURB, AURC, CAMKK1, CAMKK2, CK2A1,
 CK2A2, IKKB, AAK1, BIKE, GAK, MPSK1, NEK2, NEK6,
 NEK7, NEK9, GCN2, PLK1, PLK3, PLK4, TLK1, TLK2,
 TTK, FUSED, ULK3, MYT1, MAP3K4, MAP3K5, HPK1,
 KHS1, KHS2, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, MST1, MST2, PAK1,
 PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, LOK, SLK, MST3, MST4,
 YSK1, ABL, ARG, ACK, TNK1, ALK, LTK, AXL, MER,
 TYRO3, CSK, DDR2, EGFR, HER2/ERBB2, HER4/ERBB4,
 EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7,
 EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4,

FAK, PYK2, FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, IGF1R,

INSR, IRR, IGF1R, INSR, JAK1, JAK2, TYK2, JAK2, MET, MUSK, FLT3, FMS, KIT, PDGFRA, PDGFRB, FLT3, RET, ROS, BLK, BRK, FGR, FRK, FYN, HCK, LCK, LYN, SRC, YES, LCK,

SYK, ZAP70, BMX, BTK, ITK, TXK, TIE2, TRKA, TRKB, TRKC, TRKA, TRKB, FLT1, FLT4, KDR, LIMK1, LIMK2, TESK1, HH498, MLK3, BRAF, BRAF, RAF1, RIPK2, ALK1, ALK2, ALK4, BMPR1A, TGFBR1, ACTR2, ACTR2B及其突變體。

因此式(I)化合物在治療與調節激酶活性有關，且尤其與選擇性抑制MK2活性有關的病症中具有效用。此等病症包括其中由於經由MK2為下游激酶底物之p38途徑傳導細胞內信號調節細胞因子含量的疾病，且尤其與細胞因子IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ 及TNF- α 過量產生有關的疾病。如本文所使用，術語"治療"("treating"或"treatment")包涵響應性及預防措施或兩者，例如經設計以抑制或延遲疾病或病症發作，實現症狀或疾病狀態完全或部分減輕及/或緩和、改善、緩減或治癒疾病或病狀及/或其症狀的措施。

鑒於其作為MK2選擇性抑制劑之活性，式(I)化合物適用於治療與細胞因子相關之病症，其分別包括(但不限於)發炎性疾病，諸如克羅恩氏病(Crohn)及潰瘍性結腸炎、哮喘、移植物對抗宿主疾病、慢性阻塞性肺病；自體免疫疾

病，諸如格雷氏(Grave)病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬；破壞性骨骼病狀，諸如骨骼再吸收疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤相關之骨骼病狀；增生病狀，諸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成病狀，諸如包括實心腫瘤、眼血管新生及兒童血管瘤之血管生成病狀；傳染性疾病，諸如膿毒病、膿毒性休克及志賀桿菌病；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏症、帕金森氏症、腦局部缺血或由創傷性損傷所引起的神經退化性疾病；腫瘤及病毒性疾病，諸如轉移性黑素瘤、卡堡氏氏(Kaposi)肉瘤、多發性骨髓瘤及HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

可以本發明之化合物治療之特定病症或疾病更尤其包括(但不限於)胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、過敏、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、絲球體腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷氏病、自體免疫胃炎、糖尿病、自身免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性球減少症、血小板減少症、異位性皮膚炎、慢性活動型肝炎、重症肌無力、多發性硬化症、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病疾病、牛皮癬、移植物對抗宿主疾病、由內毒素誘發之發炎性反應、結核病、動脈粥樣硬化、肌肉退化、惡病質、牛皮癬性關節炎、萊特氏(Reiter)症候群、痛風、創傷性關節炎、風疹關節炎、急性滑膜炎、胰腺 β 細胞疾病；以大量嗜中性白血球浸潤為特徵之疾病；類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其他關節

病症、腦型瘧、慢性肺炎疾病、矽肺、肺部類肉瘤病、骨骼再吸收疾病、同種異體移植排斥反應、由於感染所引起之發燒及肌痛、感染繼發性惡病質、meloid形成、疤痕組織形成、潰瘍性結腸炎、發熱、流行性感冒、骨質疏鬆症、骨關節炎、急性髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑素瘤、卡堡氏肉瘤、多發性骨髓瘤、膿毒病、膿毒性休克及志賀桿菌病；阿茲海默氏症、帕金森氏症、由創傷性損傷所引起之腦局部缺血或神退化性疾病；血管生成病狀，包括實心腫瘤、眼血管新生及兒童血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性腫瘤及疱疹；中風、心肌局部缺血、中風心臟病發作之局部缺血、器官缺氧、血管增生、心臟及腎再灌注損傷、血栓症、心臟肥大、凝血酶誘發血小板凝集、內毒血症及/或中毒性休克症候群、與前列腺素內過氧化物酶合成酶-2有關之病症及尋常天庖瘡。較佳治療方法係彼等方法，其中病症係選自克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、同種異體移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及尋常天庖瘡者。或者較佳治療方法係彼等方法，其中病症係選自局部缺血再灌注損傷，其包括由中風引起之腦局部缺血再灌注損傷及由心肌梗塞引起之心臟局部缺血再灌注損傷。另一較佳治療方法為其中病症為多發性骨髓瘤者。

另外，本發明之MK2抑制劑抑制諸如前列腺素內過氧化

物合成酶-2(PGHS-2)(亦稱作環加氧酶-2(COX-2))之可誘導前發炎性蛋白的表現。因此，其他與MK2相關病症包括水腫、痛覺缺失、發燒及諸如神經肌肉疼痛、頭痛、由癌症所引起之疼痛、牙痛及關節炎疼痛之疼痛。本發明之化合物亦可用於治療諸如慢病毒(lentivirus)感染之獸醫學病毒感染，其包括(但不限於)馬傳染性貧血病毒；或反轉錄病毒感染，包括貓免疫缺失病毒、牛免疫缺失病毒及犬免疫缺失病毒。

當本文使用術語"MK2-相關病症"或"MK2-相關疾病或病狀"時，每一者皆意欲包涵所有上文如詳細重複般鑑定之病症，以及任何其他受MK2激酶活性影響之病症。

因此本發明提供治療此等病症之方法，包含對需要之患者投予治療有效量之至少一式(I)化合物或其鹽。"治療有效量"意欲包括當單獨或組合投藥以抑制MK2時有效之本發明之化合物的量。

治療MK2激酶相關病症之方法可包含單獨或彼此組合及/或與其他適用於治療此等病症的適當治療藥劑相組合投予式(I)化合物。因此，"治療有效量"亦意欲包括所主張對抑制MK2有效之化合物之組合量。化合物之組合較佳為協同作用之組合。如(例如)Chou及Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22:27-55所描述，當化合物之效應(在此情況下為抑制P2Y₁)在組合投藥時大於當單獨作為單一藥劑投藥時化合物之加和效應時，發生協同作用。通常，協同效應在化合物之次最佳濃度下表現最明顯。與個別成份相比較，協

同作用可表現在較低細胞毒性、增加之抗血栓效應，或其他有益組合效應方面。

此等其他治療藥劑之示例包括皮質類固醇類、咯利普蘭(rolipram)、鈣磷酸蛋白(calphostin)、抑制細胞因子消炎藥物(CSAID)、如在美國專利第4,200,750號中所揭示之4-經取代咪唑并[1,2-A]喹啉；白介素-10、糖皮質激素、水楊酸酯、氮氧化物及其他免疫抑制劑；核易位抑制劑，諸如去氧史帕胍淋(deoxyspergualin)(DSG)；非甾族消炎藥物(NSAID)，諸如布洛芬(ibuprofen)、塞內昔布(celecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)；類固醇，諸如強的松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone)；抗病毒藥劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)；抗增生藥劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、FK506(他克莫司(tacrolimus)，普樂可複(Prograf))；細胞毒素藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；TNF- α 抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)、抗TNF抗體或可溶性TNF受體及雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)或雷帕鳴(Rapamune))或其衍生物。

當與本發明之化合物組合使用時，上文之其他治療藥劑可(例如)以Physicians'Desk Reference(PDR)所說明之量使用或如普通熟習此項技術者所另外確定之量使用。在本發明之方法中，此(等)其他治療藥劑可在投予本發明之化合物之前、同時或繼之以後投藥。本發明亦提供能夠治療包括如上所述IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ 及TNF- α 介導之病症之

MK2激酶相關病症的醫藥組合物。

發明之組合物可含有如上所述之其他治療藥劑，且可(例如)藉由使用習知固體或液體載劑或稀釋劑以及適於所需投藥模式之類型的醫藥添加劑(例如賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等等)根據諸如彼等在醫藥配方技術中眾所周知的技術來調配。

因此，本發明進一步包括包含一或多種式I化合物及醫藥學上可接受載劑的組合物。

"醫藥學上可接受載劑"係指在此項技術中對於對動物(尤其哺乳動物)傳遞生物活性藥劑而言通常接受之媒介。醫藥學上可接受之載劑根據清楚處於普通熟習此項技術者能力範圍內之許多因子調配。此等包括(但不限於)：所調配活性藥劑的類型及性質；含藥劑之組合物所待投予患者；預定之組合物投藥途徑；及標的治療適應症。醫藥學上可接受載劑包括水性媒介及非水性媒介，以及多種固體及半固體劑型。除活性藥劑外此等載劑可包括許多不同成份及添加劑，由於普通熟習此項技術者所熟知之多種因此此等其他成份(例如活性藥劑之穩定劑、黏合劑等)包括於調配物中。適當醫藥學上可接受之載劑的描述及涉及其選擇之因素見多種易於獲得之資源，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985，其係以引用之方式全部併入本文中。

式(I)化合物可以任何適於待治療之病症的方式投藥，其可取決於位點特異治療之需要或待傳遞之藥物之量。儘管

亦涵蓋其他傳遞模式，對於皮膚相關之疾病而言局部投藥通常係較佳的，且全身治療較佳用於癌症或癌前病症。舉例而言，該等化合物可口服傳遞，諸如以以下形式口服傳遞：錠劑、膠囊、顆粒、粉劑或包括糖漿之液體調配物；局部傳遞，諸如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏形式；舌下傳遞；頰下傳遞；非經腸傳遞，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸液技術(例如，作為無菌可注射水溶液非水溶液或懸浮液)來非經常傳遞；經鼻傳遞，諸如藉由吸入噴霧來經鼻傳遞；局部傳遞，諸如以乳霜或軟膏形式；直腸傳遞，諸如以栓劑形式；或脂質體傳遞。可投予含有無毒、醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的劑量單位調配物。化合物可以適於立即釋放或延遲釋放的形式投藥。立即釋放或延遲釋放可以適當醫藥組合物達成，或尤其在延遲釋放之情況下以諸如皮下植入或滲透泵之裝置達成。

局部投藥之例示性組合物包括諸如 PLASTIBASE®(與聚乙烯膠凝之礦物油)之局部載劑。

口服投藥之例示性組合物包括懸浮液，其可含有(例如)用於賦予容體積之微晶纖維素、作為懸浮劑之褐藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素及諸如彼等在此項技術中已知之甜味劑或調味劑；及立即釋放錠劑，其可含有(例如)微晶纖維素、磷酸氫鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或諸如彼等在此項技術中已知之其他賦形劑、黏合劑、增效劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。本發明之化合物

亦可藉由舌下及/或頰下投藥來口服傳遞，例如以模製、壓縮或凍乾錠劑傳遞。例示性組合物可包括速溶稀釋劑，諸如甘露醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精。此等調配物中亦可包括諸如纖維素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)之高分子量賦形劑；輔助黏膜黏著之賦形劑，諸如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)及/或順丁烯二酸酐共聚物(例如 GANTREZ®)；及控制釋放之試劑，諸如聚丙烯酸共聚物(例如 CARBOPOL 934®)。為便於製造及使用，亦可添加潤滑劑、助流劑、調味劑、著色劑及穩定劑。

鼻噴霧劑或吸入投藥之例示性組合物包括可含有(例如)苯甲醇或其他適當防腐劑、增強吸收及/或生物可用性之吸收促進劑及/或諸如彼等此項技術中已知之其他溶解或分散劑的溶液。

非經腸投藥之例示性組合物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有(例如)適當無毒、非經腸可接受稀釋劑或溶劑，諸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer)溶液、等張氯化鈉溶液或其他適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑，包括合成單甘油酯或二甘油酯及包括油酸之脂肪酸。

用於直腸投藥之例示性組合物包括栓劑，其可含有(例如)適當非刺激性賦形劑，諸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，其在常溫下為固體但在直腸腔中液化及/或溶解以釋放藥物。

普通熟習此項技術者可確定本發明化合物之治療有效

量，且包括哺乳動物之示例劑量，其為每日每公斤體重約 0.05 至 1000 mg、1-1000 mg、1-50 mg、5-250 mg、250-1000 mg 活性化合物，其可以單一劑量投藥或以諸如每日 1 至 4 次之個別分次形式投藥。應理解對於任何特殊患者而言，特定劑量水平及劑量頻率皆可變化且將取決於多種因素，包括所使用之特定化合物的活性、彼化合物之代謝性穩定性及作用持續時間、患者之種類、年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合及該特定病症的嚴重程度。用於治療之較佳患者包括動物，最佳為哺乳動物類，諸如人類及諸如犬、貓、馬等之家畜。因此當本文使用術語"患者"時，此術語意欲包括所有受 MK2 酶含量調節影響之患者，最佳為哺乳動物類。

如下文"實例"部分中所說明，式(I)之實例已在如下所述之一或多個檢定中測試且其作為 MK2 酶之抑制劑具有 IC_{50} 小於 30 μM ，且較佳為小於 10 μM 之活性；且以小於 100 μM ，且較佳為小於 30 μM 之 IC_{50} 抑制 TNF- α 。

生物檢定

產生活化 MK2 激酶

合成 DNA 寡核苷酸 PCR 引子且將其用於放大來自模板 DNA 編碼原胺基酸殘基 47-400 之 MK2 DNA 序列 (NCBI Refseq NM_032960.2)。該等 PCR 引子經設計以使得該經放大之 DNA 亦編碼凝血酶裂解連接子跟隨之 N-末端 (His)₆-親合純化標記。將此放大產物插入 pET28N 載體中。以 MK2(47-400)-pET28N 質體使大腸桿菌菌株 BL21(DE3) 轉

型，且在37℃下在合成培養基中培養。將IPTG(0.5 mM)添加至培養基中以在20℃下誘導重組蛋白表現歷時18小時。藉由沈積收集細胞糊狀物且在-80℃下冷凍。

解凍冷凍之細胞糊狀物且使用微流體化儀在4℃下溶解於緩衝液中。藉由在SP-Sepharose Fast Flow管柱及Ni-NTA Superflow管柱上順序層析來純化MK2蛋白。藉由以凝血酶消化繼之以順序苯甲脒-瓊脂糖及Superdex 200尺寸排阻層析法層析將N-末端(His)₆-標記自純化MK2蛋白移除。

透析MK2(47-400)且在pH為7.5之20 mM HEPES、5%甘油、2 mM DTT、20 mM MgCl₂、1 mM ATP及8 µg/ml活化(His)₅-p38α中稀釋為0.5 mg/ml MK2(47-400)最終反應緩衝液。反應物在25℃下培育1小時，在此之後另外添加1 mM新鮮ATP。在25℃下再培育30分鐘後，藉由將其置於冰上且分別添加NaCl及EDTA至200 mM及30 mM來終止該反應。

濃縮活化反應物中之蛋白，過濾，且將緩衝液交換成pH為7.2之25 mM HEPES、400 mM NaCl、20 mM咪唑、5%甘油、10 mM 2-巰基乙醇、0.5 mM TCEP。濃縮自此管柱之空隙容積峰且裝載於Ni-NTA管柱上以捕捉(His)₅-p38蛋白。不保留活化之MK2(47-400)蛋白且其溶離於流過(flow-through)之溶離份中。彙集含有活化之MK2(47-400)之溶離份，補充10 mM EDTA，濃縮且裝載於以pH為7.5之20 mM HEPES、100 mM NaCl、10%(v/v)甘油、0.1 mM EDTA、2 mM DTT平衡的Superdex 200管柱上。溶離作為單一、大

型峰之活化MK2(47-400)蛋白，且彙集自此峰中心之溶離份，分為等分試樣且在-80℃下冷凍。

MK2檢定

在96孔圓底非結合聚苯乙烯板(Corning 3605)中進行MK2放射性檢定。最終檢定體積為30 μ l，其自將10 μ l酶、底物(HSP-27及ATP)及測試化合物添加至檢定緩衝液中(pH為7.5之20 mM HEPES、25 mM磷酸 β -甘油酯、15 mM $MgCl_2$ 、1 mM DTT)而製備。在RT下培育反應物30 min。且藉由對每一樣品添加20 μ l 0.5 M EDTA而終止。接著將40 μ l反應混合物轉移至預濕潤(2%磷酸)之Millipore Multiscreen 磷酸纖維素濾板(MAPHNOB50)上。經Millipore多層篩抗真空歧管過濾此反應混合物。以2%磷酸洗滌濾板3次且風乾。將濾板放入Packard多層篩配接板。將50 μ l Microscint 20添加至各孔中且以板密封器密封且在Packard Top Count NXT上計數。在ABASE中使用Excel擬合分析抑制數據。檢定中試劑之最終濃度為5 μ M ATP；10 μ Ci/ μ l [γ - ^{33}P] ATP、5 ng MK2酶、30 μ M HSP-27及DMSO，0.3%用於篩選。

在HE黑色微板(Molecular Devices 75-000-005)中進行Molecular Devices IMAP MAPKAP K2 Assay Kit。最終檢定體積為10 μ l，自2.5 μ l化合物、5 μ l ATP/肽及2.5 μ l MK2酶製備。檢定中試劑之最終濃度為1 μ M ATP、200 n肽及0.070 nM MK2酶(注：該MK2酶濃度應產生約70%之380 mP= $\pm$ 40 mP最大信號)。使用蒸餾水自5倍儲備液製備1

倍完全反應緩衝液(CRB)且添加DTT至1 mM最終濃度。CRB用於初期反應製備。於室溫下培育覆蓋於箔中之反應物30分鐘。使用蒸餾水自5倍緩衝液A儲備液製備1倍緩衝液A。將IMAP試劑藉由稀釋400倍添加至緩衝液A中。對各孔添加於緩衝液中之30 μ l IMAP試劑。覆蓋於箔中，於室溫下培育30分鐘。在LJL分析器上使用485激發530發射讀取。

於U形底384孔板中之進行Caliper LabChip 3000檢定。最終檢定體積為30 μ l，其自將15 μ l酶及底物(MK2肽及ATP)及測試化合物添加至檢定緩衝液(pH為7.4之100 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35及4 mM DTT)中而製備。藉由將MapKapK2與底物及測試化合物組合而起始該反應。反應物於室溫下培育60 min，且藉由對每一樣品添加30 μ l 35 mM EDTA來終止。在Caliper LabChip 3000上藉由電泳分離螢光底物及磷酸化產物來分析反應混合物。藉由與100%抑制之無酶對照反應及0%抑制之僅載劑反應相比較來計算抑制數據。檢定中試劑最終濃度為ATP，1 μ M；MK2肽，1.5 μ M；MapKapK2，0.08 nM；Brij35，0.015%及二甲基亞砷1.6%。產生劑量反應曲線以確定抑制50%激酶活性所需要之濃度(IC_{50})。將化合物以10 mM溶解於二甲基亞砷(DMSO)中且在十一種濃度下評估，各設兩個重複。藉由非線性回歸分析得出 IC_{50} 值。

藉由LPS刺激PBMC產生TNF- α

EDTA處理之人類全血係獲自健康志願者。周邊血液單

核細胞(PBMC)係自人類全血藉由Ficoll-Hypaque密度梯度離心(Lympho Separation Media Cellgro #-25-072-CV)而純化且在檢定培養基(RPMI培養基，含有10%胎牛血清)中以 $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ 濃度再懸浮。在 37°C 下在96孔組織培養板中將100 μl 細胞懸浮液以50 μl 測試化合物(於含有0.3% DMSO之檢定培養基中4倍濃度)培育1小時。接著將50 μl LPS(400 ng/ml儲備液)添加至細胞懸液，得到100 ng/ml最終LPS濃度且將該板在 37°C 下培育5小時。繼培育之後，收集培養基且檢定。媒介中TNF- α 濃度使用標準ELISA套組(R&D Systems Cat#-DY210)定量。TNF- α 濃度及測試化合物之 IC_{50} 值(50%抑制LPS刺激之TNF- α 產生的化合物濃度)使用softmax軟件使用4參數曲線擬合計算。

實例

以下實例說明本發明之化合物及起始材料之實施例，且並非意欲限制申請專利範圍之範疇。為便於參考，本文使用以下縮寫：

縮寫

BOC=第三丁氧羰基

bp=沸點

Bu=丁基

DMAP=4-二甲基胺基吡啶

DIPEA或DIEA=*N,N*-二異丙基乙胺

DME=1,2-二甲氧基乙烷

DMF=二甲基甲醯胺

EDCI=1-3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

Et=乙基

Et₂O=二乙醚

HOBT=1-羥基苯并三唑

EtOAc=乙酸乙酯

EtOH=乙醇

g=公克

H=氫

L=公升

mCPBA-間氯過苯甲酸

Me=甲基

MeCN=乙腈

MeOH=甲醇

NMP=1-甲基-2-吡咯啉酮

Ph=苯基

Pr=丙基

PS=聚苯乙烯

TEA=三乙胺

TFA=三氟乙酸

mg=毫克

ml或mL=毫升

μl=微升

mmol=毫莫耳

μmol=微莫耳

mol=莫耳

mp=熔點

RT=室溫

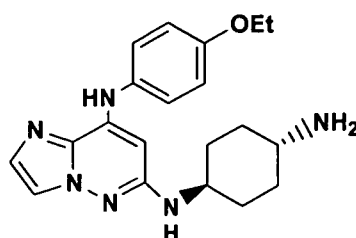
HPLC=高壓液相層析法

LC/MS= 液相層析/質譜分析

實例 I(1)

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-6,8-二胺



(1a)將溴(9.71 g, 3.15 mL, 60.75 mmol)逐滴添加至於甲醇(115 mL)中之3-胺基-6-氯噻嗪(7.87 g, 60.75 mmol)與碳酸氫鈉(10.22 g, 121.67 mmol)之混合物中。於室溫下將所得混合物攪拌16小時且接著過濾。將水(500 mL)添加至濾液中且以乙酸乙酯(3×500 mL)萃取該溶液。合併有機層且在真空中濃縮。藉由急驟層析法以1/1己烷/乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物以得到5.40 g(43%)3-胺基-4-溴-6-氯噻嗪。

(1b)將氯乙醛溶液(於水中50%, 13.2 mL, 16.32 g, 104.6 mmol)添加至來自1a處於乙醇(28 mL)中之3-胺基-4-溴-6-氯噻嗪(4.2 g, 20.2 mmol)。將溶液加熱至50℃, 歷時16小時且接著在真空中濃縮。將丙酮(22 mL)添加至殘餘物中

且藉由真空過濾來收集固體且以冷丙酮洗滌。風乾後即獲得 4.3 g (79%) 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪鹽酸鹽。

(1c 變體 1) 對來自 1b 處於 THF (2.0 ml) 中之 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪 (257 mg, 0.956 mmol) 之混合物添加對氨基苯乙醚 (131 mg, 0.956 mmol) 及 KOt-Bu 於 THF (2.5 當量, 2.4 ml, 2.39 mmol) 中之 1.0 M 溶液。使該混合物在 50°C 下加熱 1 小時。接著在真空中濃縮溶液以得到粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺固體。接著將該固體原態用於以下步驟中。

(1c 變體 2) 將對氨基苯乙醚 (1.0 當量, 0.149 mmol) 及三乙胺 (33 mg, 0.327 mmol) 添加至來自 1b 處於 EtOH (1.5 mL) 中之鹽酸 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪 (40 mg, 0.149 mmol) 之混合物中。將混合物加熱至 90°C 且攪拌 24-48 小時。接著在真空中濃縮溶液以得到粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1d) 將反-1,4-二氨基環己烷 (1000 mg, 8.77 mmol) 添加至來自 1c 之粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺 (0.149 mmol) 中。將混合物加熱至 160°C 且使其熔化。在 160°C 下攪拌 24-48 hr 後, 冷卻液體混合物至室溫。添加水, 繼之以二氯甲烷萃取。在真空中濃縮有機層。藉由反相製備 HPLC 來純化所得殘餘物以得到上文標題化合物, 其為 TFA 鹽溶, 產率為約 35%。¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 7.59 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, *J*=8.8 Hz), 6.95 (2 H, d, *J*=8.8 Hz), 5.85 (1 H, s), 4.04 (2 H, q, *J*=7 Hz),

3.51-3.61 (1 H, m), 2.65-2.73 (1 H, m), 2.10 (2 H, d, $J=12.30$ Hz), 1.92 (2 H, d, $J=12.30$ Hz), 1.38 (3 H, t, $J=7$ Hz), 1.20-1.33 (4 H, m)。LC/MS, m/e 367 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.11 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10 % H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90 % H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 持續 1 min，流動速率 4 mL/min。

以類似方式製備之實例在表 1 中說明。

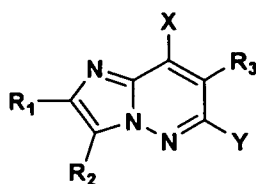
或者，實例 I(1)亦可藉由以下方法來製備。

(1e)對於 EtOH(5 mL)中之過氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(Synthesis 1971, 8, 424)(213 mg, 0.731 mmol)添加對氨基苯乙醚(100 mg, 0.731 mmol)及三乙胺(86 mg, 0.804 mmol)。使該混合物在 90°C 下加熱 5 小時。接著將溶液冷卻至 0°C。藉由真空過濾來收集所得固體且以冷 EtOH 洗滌。在風乾後即分離 191 mg(67%)粗 2,3,6,7-四氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1f)對來自 1e 之 2,3,6,7-四氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(184 mg, 0.47 mmol)添加反-1,4-二胺基環己烷(360 mg, 3.16 mmol)。使該混合物在 120°C 下熔化，歷時 1 1/2 小時。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。接著在真空中濃縮有機層以得到 200 毫克(91%)粗產物。接著藉由製備 HPLC 來純化 20 mg 此產物。如此得到 8.0 mg *N*⁶-(4-胺基環己基)-2,3,7-三氯-*N*⁸-(4-乙氧基苯基)咪

唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺之TFA鹽。

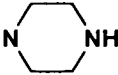
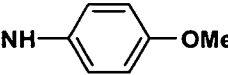
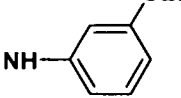
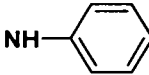
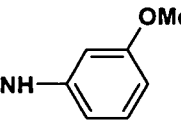
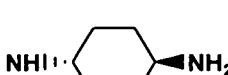
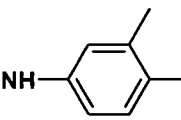
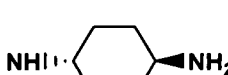
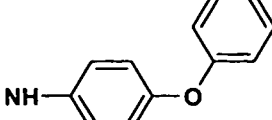
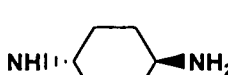
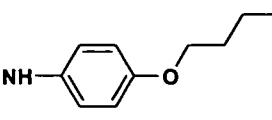
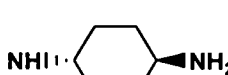
(*lg*)對處於500 ml PARR瓶中來自 *If* 於EtOH(10 ml)中之以游離鹼形式之粗 N^6 -(4-胺基環己基)-2,3,7-三氯- N^8 -(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺(140 mg, 0.300 mmol)的混合物添加10%披鉍木炭(175 mg)。接著將PARR瓶充以55 psi之 H_2 且使其在室溫下震盪24小時。接著過濾催化劑且在真空中濃縮濾液以得到3種化合物之粗混合物。藉由製備HPLC來純化此混合物以得到4.7 mg實例I(1), N^6 -(4-胺基環己基)- N^8 -(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺之TFA鹽, LC/MS, m/e 367 ($M+1$); 9.0 mg N^6 -(4-胺基環己基)-3-氯- N^8 -(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺, LC/MS, m/e 401 ($M+1$)及18.5 mg N^6 -(4-胺基環己基)-2,3-二氯- N^8 -(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺, LC/MS, m/e 435 ($M+1$)。

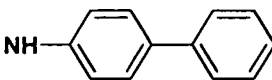
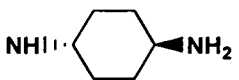
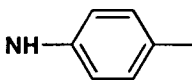
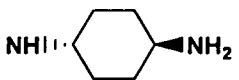
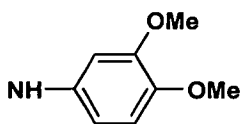
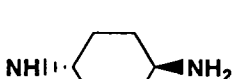
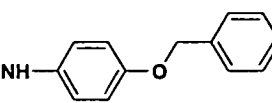
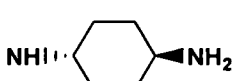
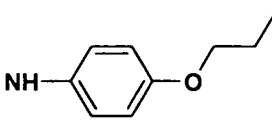
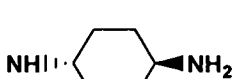
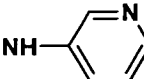
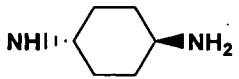
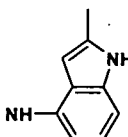
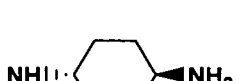
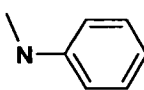
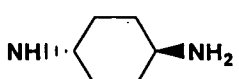
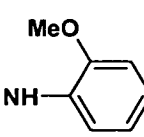
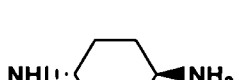
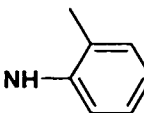
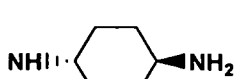


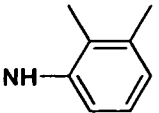
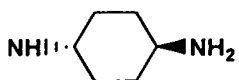
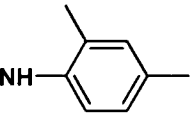
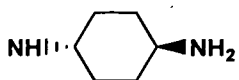
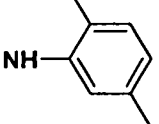
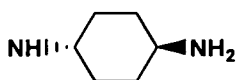
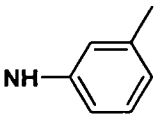
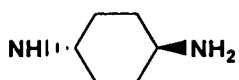
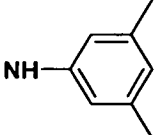
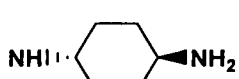
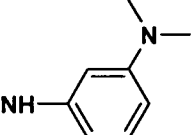
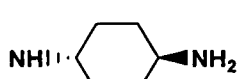
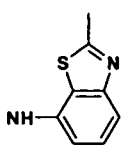
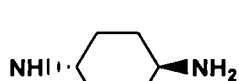
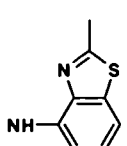
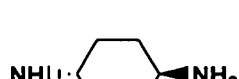
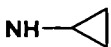
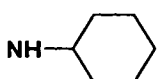
(Ia)

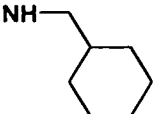
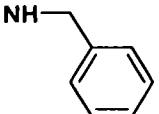
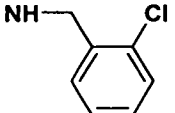
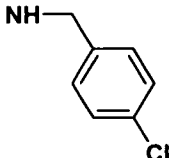
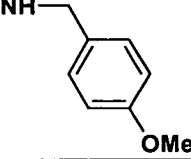
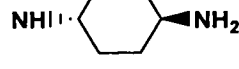
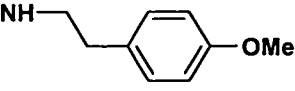
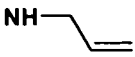
根據類似於實例I(1)之程序, 使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及Y具有表1中所列之值。

表 1

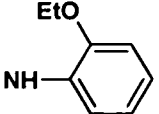
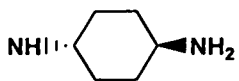
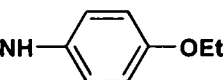
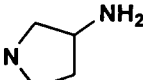
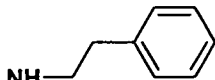
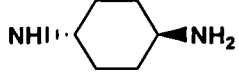
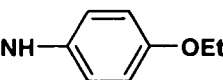
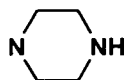
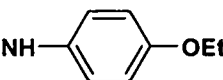
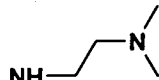
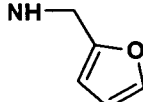
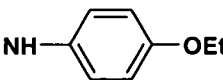
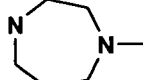
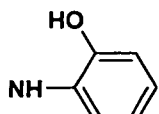
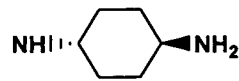
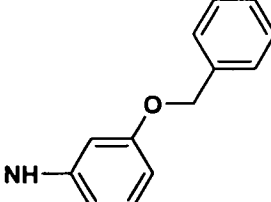
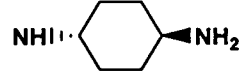
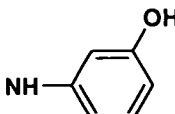
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(2)	N ⁶ -(2-氨基乙基)-N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H		NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	313
I(3)	N ⁶ -(4-氨基丁基)-N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H		NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂	341
I(4)	7-氯-N-(4-(乙氧基)苯基)-6-(1-六氫吡嗪基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺	H	H	Cl			373
I(5)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			353
I(6)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			367
I(7)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			323
I(8)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			353
I(9)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(10)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-(苯氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			415
I(11)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-(丁氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			395

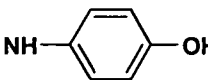
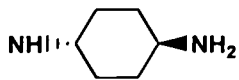
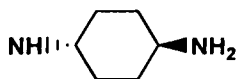
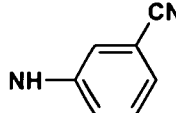
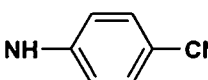
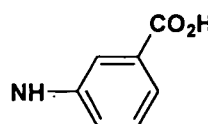
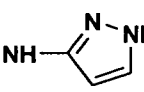
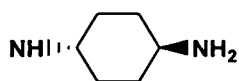
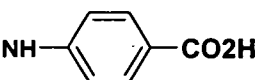
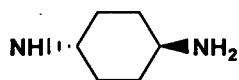
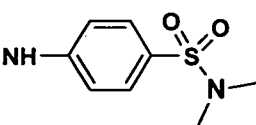
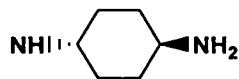
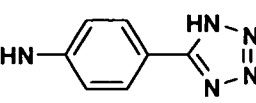
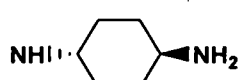
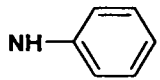
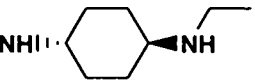
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(12)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -4-聯苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			399
I(13)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-甲基苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			339
I(14)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3,4-雙(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			383
I(15)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-((苯基甲氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			429
I(16)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(丙氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			387
I(17)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -吡啶-3-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			324
I(18)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			376
I(19)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -甲基-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			337
	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -[2-(甲氧基)苯基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			353
I(20)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-甲基苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			337

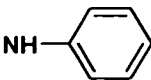
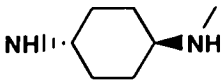
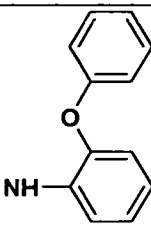
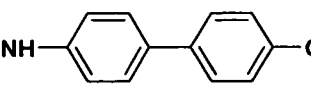
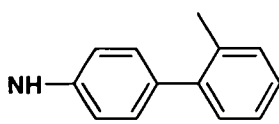
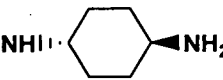
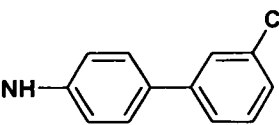
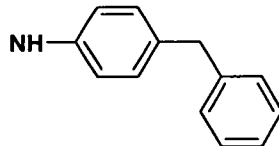
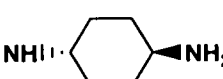
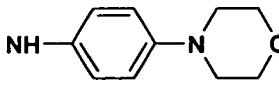
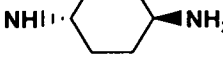
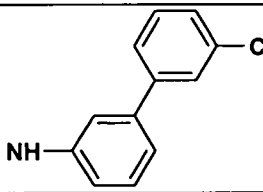
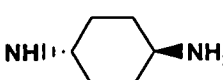
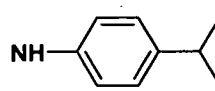
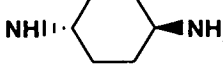
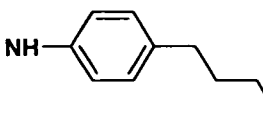
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(21)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(22)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(23)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(24)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			337
I(25)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3,5-二甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(26)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -[3-(二甲基胺基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			366
I(27)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			394
I(28)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			394
I(29)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -環丙基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			287
I(30)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -環己基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			329

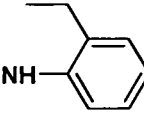
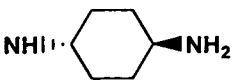
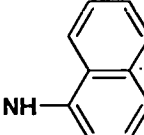
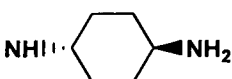
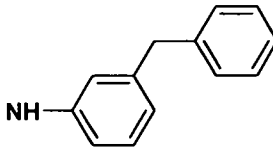
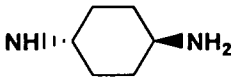
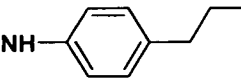
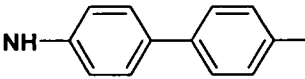
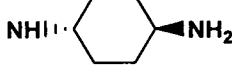
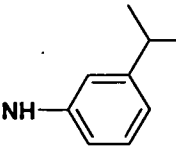
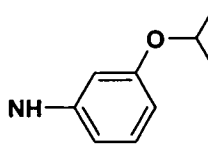
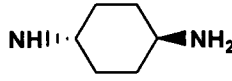
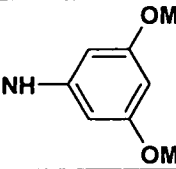
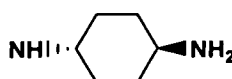
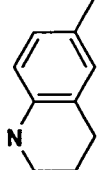
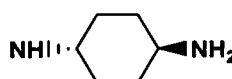
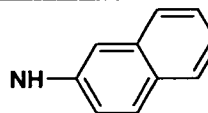
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(31)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(環己基甲基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			393
I(32)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(1-甲基乙基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			289
I(33)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(苯基甲基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			337
I(34)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -[(2-氯苯基)甲基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			371
I(35)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -[(4-氯苯基)甲基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			371
I(36)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -[(4-(甲氧基)苯基)甲基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			367
I(37)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -乙基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			275
I(38)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-(甲氧基)乙基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			305
I(39)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-(4-(甲氧基)苯基)乙基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			381
I(40)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -2-丙烯-1-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			287

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(41)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-甲基丁基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			317
I(42)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -丙基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			289
I(43)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(環丙基甲基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			301
I(44)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -((3-氯苯基)甲基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			371
I(45)	6-(3-胺基-1-六氫吡啶基)-N-(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-胺	H	H	H			353
I(46)	N ⁶ -(3-胺基丙基)-N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			327
I(47)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
I(48)	N ⁶ -(4-((4-胺基環己基)甲基)環己基)-N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			463
I(49)	2-(1-(8-((4-(乙氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6-基)-4-六氫吡啶基)乙醇	H	H	H			382
I(50)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -1 <i>H</i> -吲哚-5-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			363

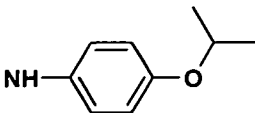
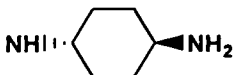
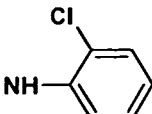
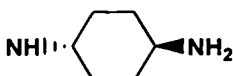
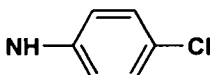
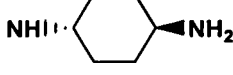
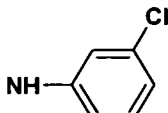
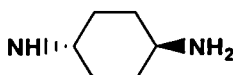
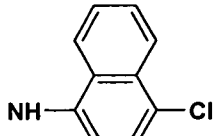
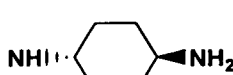
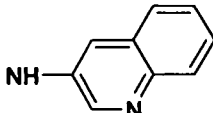
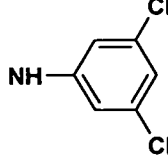
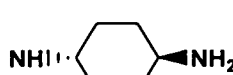
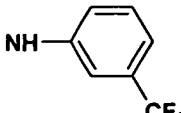
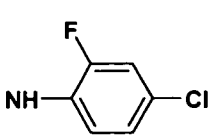
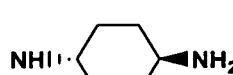
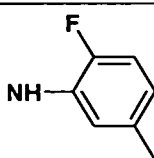
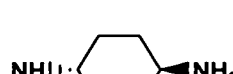
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(51)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			368
I(52)	6-(3-胺基-1-吡咯啉基)-N-(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺	H	H	H			339
I(53)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351
I(54)	N-(4-(乙氧基)苯基)-6-(1-六氫吡嗪基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺	H	H	H			339
I(55)	N ⁶ -(2-(二甲基胺基)乙基)-N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			341
I(56)	N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)-N ⁶ -(2-呋喃基甲基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			350
I(57)	N-(4-(乙氧基)苯基)-6-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺	H	H	H			368
I(58)	2-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)酚	H	H	H			339
I(59)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-((苯基甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			430
I(60)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)酚	H	H	H			339

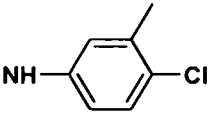
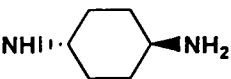
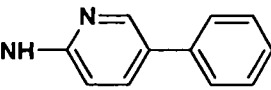
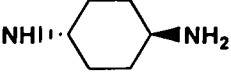
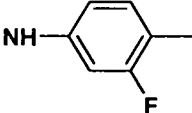
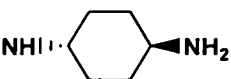
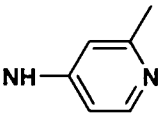
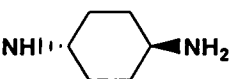
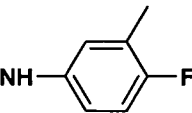
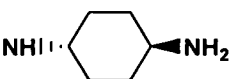
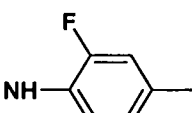
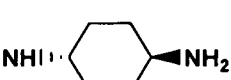
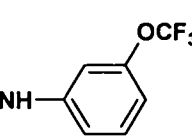
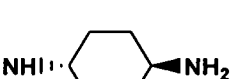
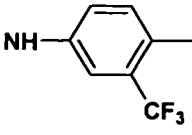
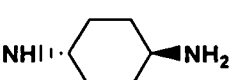
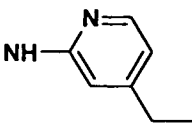
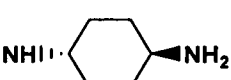
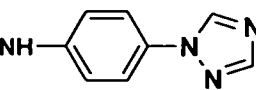
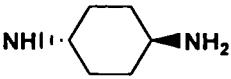
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(61)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)酚	H	H	H			339
I(62)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H	NH ₂		247
I(63)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲腈	H	H	H			348
I(64)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲腈	H	H	H			348
I(65)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸	H	H	H			367
I(66)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -1 <i>H</i> -吡唑-3-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			313
I(67)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸	H	H	H			367
I(68)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺醯胺	H	H	H			431
I(69)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			391
I(70)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-(乙胺基)環己基)- <i>N</i> ⁸ -苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			351

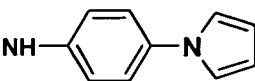
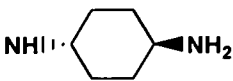
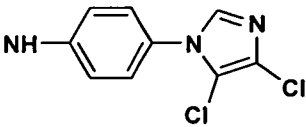
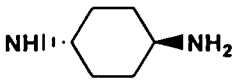
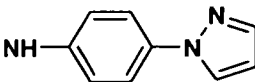
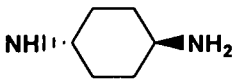
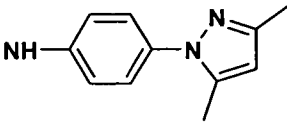
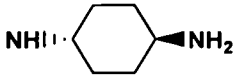
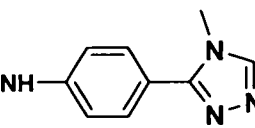
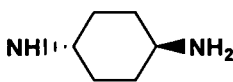
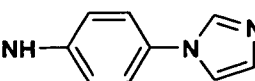
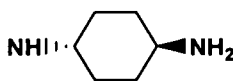
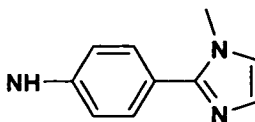
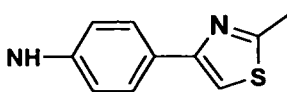
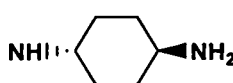
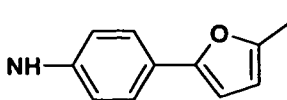
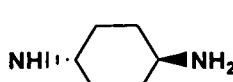
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(71)	N ⁶ -(反-4-(甲胺基)環己基)-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			337
I(72)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-(丙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			416
I(73)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4'-氯-4-聯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			434
I(74)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2'-甲基-4-聯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			414
I(75)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3'-氯-4-聯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			434
I(76)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(苯基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			414
I(77)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(4-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			409
I(78)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3'-氯-3-聯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			434
I(79)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1-甲基乙基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			366
I(80)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-丁基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			380

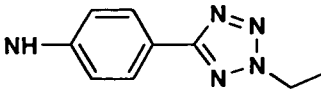
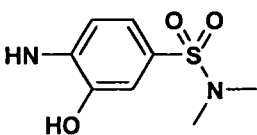
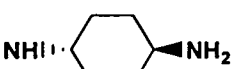
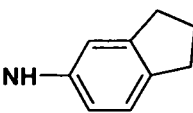
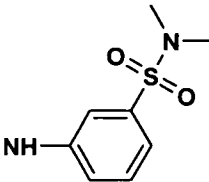
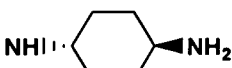
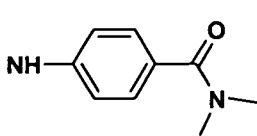
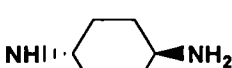
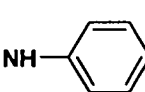
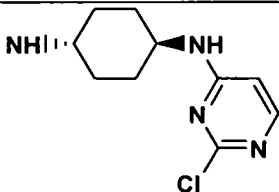
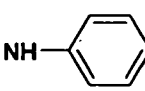
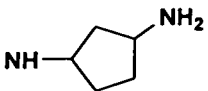
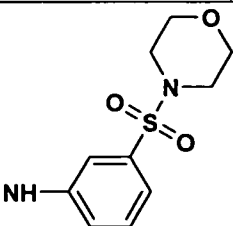
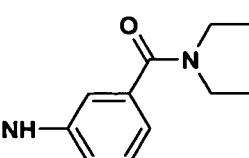
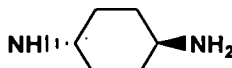
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(81)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(5,6,7,8-四氫-1-萘基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			378
I(82)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -1-萘基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			374
I(83)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-(苯基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			414
I(84)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-丙基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			366
I(85)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4'-甲基-4-聯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			414
I(86)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-(1-甲基乙基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			366
I(87)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-((1-甲基乙基)氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			382
I(88)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3,5-雙(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			384
I(89)	反-N-(8-(6-甲基-3,4-二氫-1(2H)-喹啉基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)-1,4-環己二胺	H	H	H			378
I(90)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -2-萘基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			374

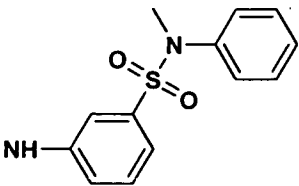
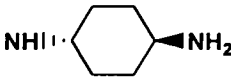
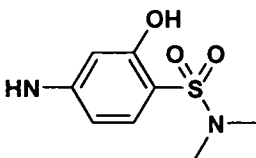
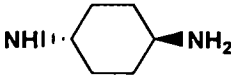
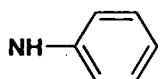
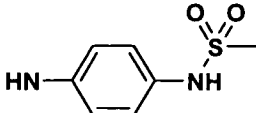
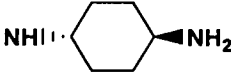
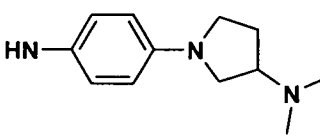
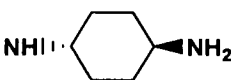
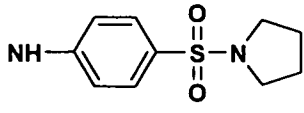
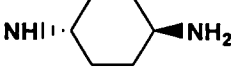
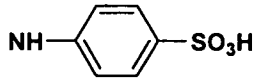
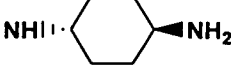
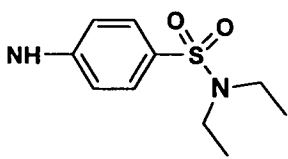
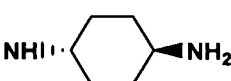
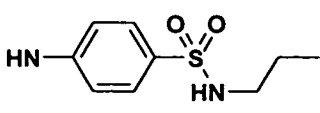
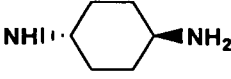
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(91)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-(甲基硫基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			370
I(92)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-乙基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352
I(93)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-乙基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352
I(94)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(甲基硫基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			370
I(95)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -9H-第-2-基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			412
I(96)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-乙基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352
I(97)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-環己基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			406
I(98)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			380
I(99)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-(丙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			416
I(100)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -3-聯苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			400

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(101)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-((1-甲基乙基)氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			382
I(102)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-氯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			358
I(103)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			358
I(104)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-氯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			358
I(105)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-氯-1-萘基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			408
I(106)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-喹啉基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			375
I(107)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3,5-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			392
I(108)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			391
I(109)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			376
I(110)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-氟-5-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			355

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(111)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-氯-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			372
I(112)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(5-苯基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			401
I(113)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-氟-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			355
I(114)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-甲基-4-吡啶基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			338
I(115)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-氟-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			355
I(116)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(2-氟-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			355
I(117)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(3-((三氟甲基)氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			407
I(118)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			405
I(119)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-乙基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			353
I(120)	N ⁶ -(反-4-氨基環己基)-N ⁸ -(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			390

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(121)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1H-吡咯-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			389
I(122)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			458
I(123)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			390
I(124)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			418
I(125)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			405
I(126)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			390
I(127)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			404
I(128)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			421
I(129)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(5-甲基-2-呋喃基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			404

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(130)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(2-乙基-2H-四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			420
I(131)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-3-羥基-N,N-二甲基苯磺醯胺	H	H	H			447
I(132)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,3-二氫-1H-茚-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			364
I(133)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N,N-二甲基苯磺醯胺	H	H	H			431
I(134)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N,N-二甲基苯甲醯胺	H	H	H			395
I(135)	N ⁶ -(反-4-((2-氯-4-嘧啶基)胺基)環己基)-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			436
I(136)	N ⁶ -(3-胺基環戊基)-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			309
I(137)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-(4-嗎啉基磺醯基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			473
I(138)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N,N-二乙基苯甲醯胺	H	H	H			423

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(139)	3-((6-((反-4-氨基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -苯基苯磺醯胺	H	H	H			493
I(140)	4-((6-((反-4-氨基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)-2-羥基- <i>N,N</i> -二甲基苯磺醯胺	H	H	H			447
I(141)	<i>N</i> ⁶ -(4-胺基二環[2.2.2]辛-1-基)- <i>N</i> ⁸ -苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			349
I(42)	<i>N</i> -(4-((6-((反-4-氨基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯基)甲烷磺醯胺	H	H	H			417
I(143)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-(3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			436
I(144)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-吡咯啉基磺醯基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			457
I(145)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯基)苯磺酸	H	H	H			403
I(146)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N,N</i> -二乙基苯磺醯胺	H	H	H			459
I(147)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -丙基苯磺醯胺	H	H	H			445

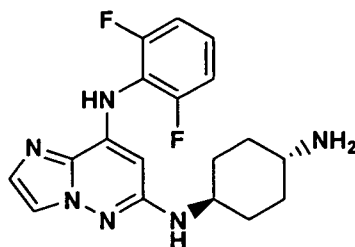
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(148)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -乙基苯磺醯胺	H	H	H			431
I(149)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -甲基苯磺醯胺	H	H	H			417
I(150)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-胺基苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			338
I(151)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯磺醯胺	H	H	H			402
I(152)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯磺醯胺	H	H	H			402
I(153)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲醯胺	H	H	H			366
I(154)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯甲醯胺	H	H	H			366
I(155)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-(胺基甲基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352
I(156)	6-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)-1,2-二氫-3 <i>H</i> -吡唑-3-酮	H	H	H			379
I(157)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(3-(胺基甲基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生於可用氮原子處。

實例 II(1)

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-6,8-二胺



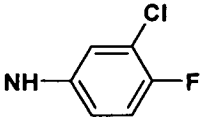
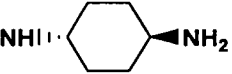
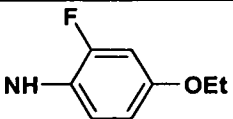
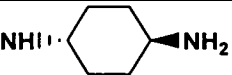
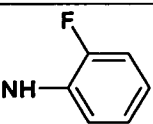
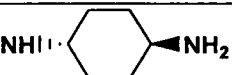
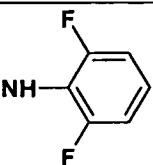
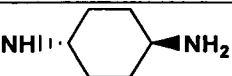
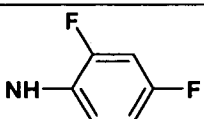
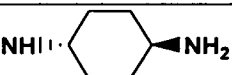
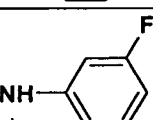
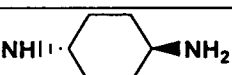
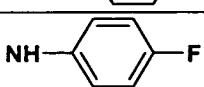
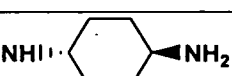
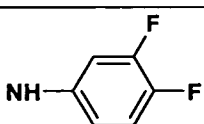
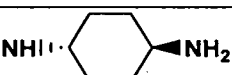
(1a) 對於 DMF(400 μ l) 中之 60% NaH(22.5 mg, 0.563 mmol) 添加 2,6-二氟苯胺(24 mg, 0.186 mmol)。於 RT 下攪拌 5 分鐘後添加 THF(1000 μ l)，繼之添加如在實例 1 步驟(1b)中所述製備之 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(50 mg, 0.186 mmol)。在 50°C 下將反應物加熱 3 小時。以數滴水及甲醇中止該反應。接著在真空中濃縮溶液以得到粗 6-氯-*N*-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

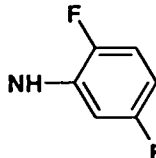
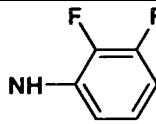
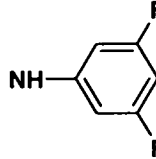
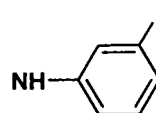
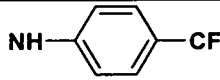
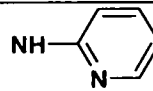
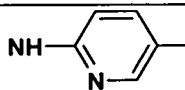
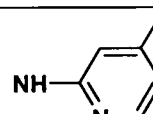
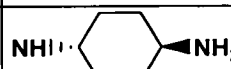
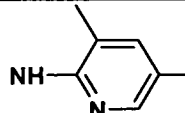
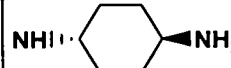
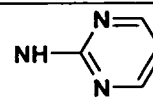
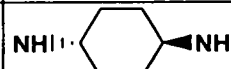
(1b) 對來自 1a 之粗 6-氯-*N*-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.186 mmol) 添加反-1,4-二胺基環己烷(1000 mg, 8.77 mmol)。使混合物在 160°C 下熔化，歷時 24 hr。接著冷卻熔融物，添加水，繼之以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層且藉由反相製備 HPLC 來純化所得殘餘物以得到 50.6 mg(46%) 標題化合物之 TFA 鹽。LC/MS, *m/e* 359 (*M*+1)。HPLC *R*_t, 1.7 min。YMC ODSC18 管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1%

TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 持續 1 min，流動速率 4 mL/min。以類似方式製備之實例在表 2 中說明。

根據類似於實例 II(1)之程序，使用如所說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia) 之化合物，其中 R、R₂、R₃、X 及 Y 具有表 2 中所列之值。

表 2

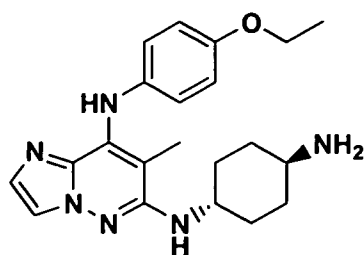
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(2)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-氯-N ⁸ -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			375
II(3)	N ⁶ -(3-胺基丙基)-N ⁸ -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			385
II(4)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2-氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			341
II(5)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
II(6)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
II(7)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			341
II(8)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			341
II(9)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(10)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,5-二氟苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
II(11)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
II(12)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3,5-二氟苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			359
II(13)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3-碘苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			449
II(14)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -[4-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			391
II(15)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -吡啶-2-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			324
II(16)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-甲基吡啶-2-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			338
II(17)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(5-甲基吡啶-2-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			338
II(18)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4,6-二甲基吡啶-2-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			352
II(19)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -嘧啶-2-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			325

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生於可用氮原子處。

實例 III(1)

N⁶-(反-4-胺基環己基)-N⁸-[4-(乙氧基)苯基]-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a)在密封微波管中將3,6-二氯-4-甲基嘧啶(4.2 g, 26 mmol, Alfa)懸浮於水性28% NH_4OH (14 mL)中且在 155°C 下加熱1.5 h。打開微波管且使其在室溫下攪拌30 min且在冰浴攪拌30 min。過濾經粉碎之固體，以冰水洗滌且乾燥以得到6-氯-5-甲基嘧啶-3-胺與3-氯-5-甲基嘧啶-6-胺之混合物(3.4 g, 91%)。

(1b)將來自1a之6-氯-5-甲基嘧啶-3-胺與3-氯-5-甲基嘧啶-6-胺之混合物(1.45 g, 10 mmol)及 NaHCO_3 (2.1 g, 25 mmol)懸浮於 MeOH (20 mL)中且以 Br_2 (0.57 mL, 11 mmol)處理。於室溫下攪拌混合物4 h，接著過濾。在真空中濃縮濾液。所得殘餘物在 EtOAc (100 mL)中再懸浮且以飽和 NaHCO_3 水溶液(2×20 mL)及 NaCl 水溶液(1×20 mL)順序洗滌。經 MgSO_4 乾燥溶液。在真空中移除溶劑以得到粗4-溴-6-氯-5-甲基嘧啶-3-胺(1 g)。

(1c)將氯乙醛(1.6 mL, 10 mmol, 在 H_2O 中50%)添加至來自1b之粗4-溴-6-氯-5-甲基嘧啶-3-胺(0.5 g, 2 mmol)於 EtOH (5 mL)中之溶液中。在密封小瓶中在 110°C 下加熱混合物2 h。在真空中移除溶劑且在丙酮/ Et_2O (1/1, 5 mL)中懸浮所得固體，過濾且接著以 Et_2O 洗滌以得到8-溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶 HCl 鹽(0.5 g, >90%純度)。

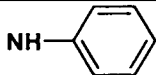
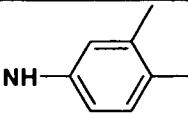
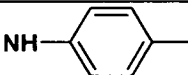
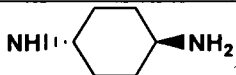
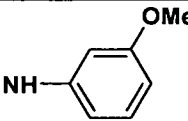
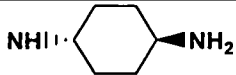
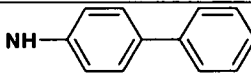
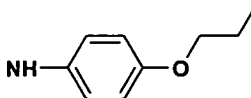
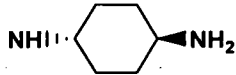
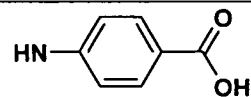
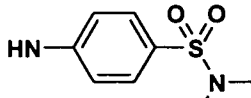
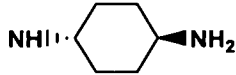
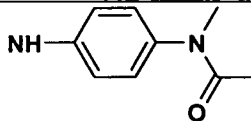
(1d)將來自1c之8-溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶 HCl 鹽

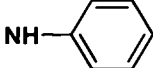
(30 mg, 0.1 mmol)、對-甲氧基苯胺(20 μ L 0.15 mmol)及 K_2CO_3 (75 mg)之混合物在NMP(600 μ L)中懸浮且在微波中在225 $^{\circ}C$ 下加熱15 min。將混合物冷卻至室溫且接著以 H_2O (5 mL)處理。過濾沉澱析出之固體，以水洗滌且乾燥以得到6-氯-N-(4-乙氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺(21 mg, 經HPLC純度>90%)。

(1e)將來自1d之6-氯-N-(4-乙氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺(20 mg, 0.067 mmol)與反-1,4-二胺基環己烷(150 mg)組合且在165 $^{\circ}C$ 下加熱70 h。將混合物冷卻至室溫，接著用水(10 mL)稀釋且以EtOAc萃取(4 $\times$ 5 mL)。合併有機層且在真空中濃縮。使用製備HPLC純化所得殘餘物以得到上文標題化合物之TFA鹽(4.5 mg, 11%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 4.05 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 4.00 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS, m/e 381 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.1 min。YMC ODSC18管柱(4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例III(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及Y具有表3中所列之值。

表 3

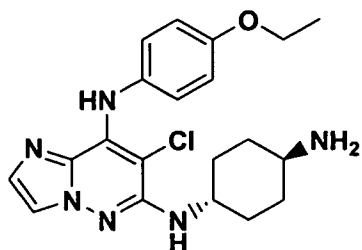
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(2)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-乙基-N ⁸ -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Et			395
III(3)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-甲基-N ⁸ -苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			337
III(4)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(3,4-二甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			365
III(5)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-甲基-N ⁸ -(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			351
III(6)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-甲基-N ⁸ -[3-(甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			367
III(7)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -聯苯基-4-基-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			413
III(8)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-甲基-N ⁸ -[4-(丙氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	CH ₃			395
III(9)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸	H	H	CH ₃			381
III(10)	4-((6-((4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N,N-二甲基苯磺醯胺	H	H	CH ₃			444
III(11)1	N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-N-甲基乙醯胺	H	H	CH ₃			408

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(12)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- <i>N</i> ⁸ -苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺 ⁶	H	H	Et			351

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用氮原子處。

實例 IV(1)

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-7-氯-*N*⁸-[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a) 將 3-羥基-4,5-二氯噻嗪 (5.34 g, 32.5 mmol) 添加至發煙 H₂SO₄ (14.0 mL, 273 mmol) 與濃 H₂SO₄ (7.3 mL, 137 mmol) 之攪拌溶液中。隨後於室溫下緩慢添加 KNO₃ (9.0 g, 88 mmol)。加熱反應混合物至 90°C 且將溫度保持在 90°C 18 hr。冷卻該溶液且澆注於冰水上。攪拌一小時後，過濾固體懸浮液物以得到 3-羥基-4,5-二氯-6-硝基噻嗪白色固體 (4.2 g, 62%)。

(1b) 將 Na₂S₂O₄ (0.65 g, 3.6 mmol) 添加至來自 1a 之 3-羥基-4,5-二氯-6-硝基噻嗪 (0.26 g, 1.2 mmol) 於 THF (4.0 mL, 0.3 M) 及 H₂O (4.0 mL, 0.3 M) 中之攪拌溶液中。將反應混合物加熱至回流，1 hr 之後添加乙酸乙酯。允許分離該等層且以 H₂O (10 mL) 繼之以鹽水 (10 mL) 洗滌有機層。經

Na₂SO₄乾燥有機層且接著在真空中濃縮。所得之殘餘物以二乙醚研磨且過濾以得到3-羥基-4,5-二氯-6-胺基噻嗪白色固體(0.165 g, 67%)。

(1c)將氯乙醛(0.57 mL, 4.6 mmol, 在H₂O中50%)添加至來自1b之3-羥基-4,5-二氯-6-胺基噻嗪(0.165 g, 0.92 mmol)於EtOH(1.3 mL, 0.7 M)中之溶液中。在微波中在150°C下加熱在密封小瓶中之反應物15分鐘。在真空中移除溶劑且在二乙醚(10 mL)中再懸浮固體, 過濾且以二乙醚清洗以得到6-羥基-7,8-二氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪HCl鹽(0.3 g, 60%)。

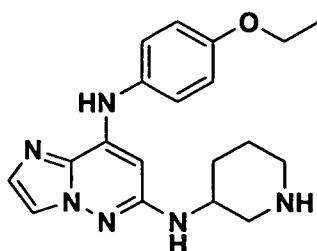
(1d)將來自1c之6-羥基-7,8-二氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(0.1 g, 0.5 mmol)添加至在1打蘭(dram)小瓶中之POCl₃(0.4 mL, 1.4 M)中。將混合物加熱至120°C, 歷時2日。冷卻後即添加CH₂Cl₂且將混合物傾注於冰水上。分離該等層且以CH₂Cl₂(15 mL)萃取水層。合併有機層且以H₂O(5 mL)繼之以鹽水(5 mL)洗滌。經Na₂SO₄乾燥溶液, 且在真空中濃縮以得到6,7,8-三氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪棕褐色固體(0.04 g, 37%)。

(1e)將來自1d之6,7,8-三氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(0.04 g, 0.18 mmol)、對乙氧基苯胺(0.025 g, 0.18 mmol)與三乙胺(0.055 mL, 0.4 mmol)之混合物在EtOH(1.0 mL)中懸浮且加熱至90°C歷時2.5小時。接著冷卻反應混合物至室溫且在真空中濃縮以得到粗6,7-二氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.05 g, 86%)。

(1f)將來自 1e之粗 6,7-二氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.03 g, 0.09 mmol)與反-1,4-二胺基環己烷(0.07 g, 0.6 mmol)混合。將所得之混合物加熱至 120°C, 歷時 1.5 日。冷卻後即添加 CH₂Cl₂(10 mL)及 H₂O(10 mL)且分離該等層。以鹽水(5 mL)洗滌有機層, 經 Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由製備 HPLC 來純化所得油狀物以得到上文標題化合物之 TFA 鹽(0.010 g, 29%); ¹H NMR (MeOH) δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.50 (t, 3H)。LC/MS, m/e 402 (M+1)。HPLC Rt, 1.95 min。YMC ODSC18(4.6×100 mm)。20%-100% B。溶劑 B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度, 起始% B=20, 最終% B=100, 梯度時間 10 min, 在 100% B 保持 2 min, 流動速率 4 mL/min。

實例 V(1)

*N*⁸-[4-(乙氧基)苯基]-*N*⁶-六氫吡啶-3-基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺

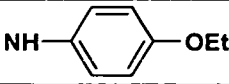
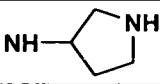
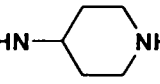
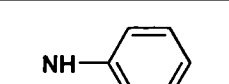
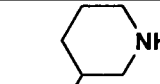
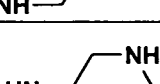
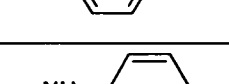


對在 500 ml PARR 瓶中之藉由實例 I(1)之方法在步驟 (1d)

中使用1-苄基六氫吡啶-3-胺代替反-1,4-二胺基環己烷所製備之 N^6 -(1-苄基六氫吡啶-3-基)- N^8 -(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺TFA鹽(14 mg, 0.021 mmol)與MeOH(5 mL)的混合物添加10% Pd/C(20 mg)及3滴冰醋酸。接著將PARR瓶充以55 psi之 H_2 且使其在室溫下震盪5小時。接著過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由製備HPLC來純化殘餘物，繼之以離子交換樹脂中和以提供0.5 mg(7%)標題化合物。 1H NMR (500 MHz, MeOH) δ ppm 7.57 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.24 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 5.89 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, $J=6.9$ Hz), 3.85 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.55 (1 H, m), 1.39 (3 H, t, $J=6.9$ Hz)。LC/MS, m/e 353 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.04 min。YMC ODSC18管柱 (4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例V(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及Y具有表4中所列之值。

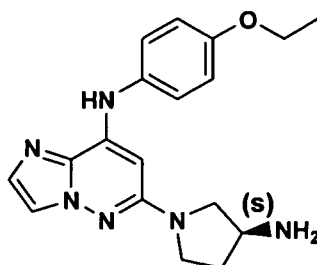
表 4

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(2)	<i>N</i> ⁸ -[4-(乙氧基)苯基]- <i>N</i> ⁶ -吡咯啉-3-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			339
V(3)	<i>N</i> ⁸ -[4-(乙氧基)苯基]- <i>N</i> ⁶ -六氫吡啶-4-基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			353
V(4)	6-(3-胺基-1-六氫吡啶基)- <i>N</i> -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-胺	H	H	H			323
V(5)	<i>N</i> ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)-7-甲基- <i>N</i> ⁶ -3-六氫吡啶基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Me			367
V(6)	<i>N</i> ⁸ -苯基- <i>N</i> ⁶ -3-六氫吡啶基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			309

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例 VI(1)

6-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-*N*-[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺

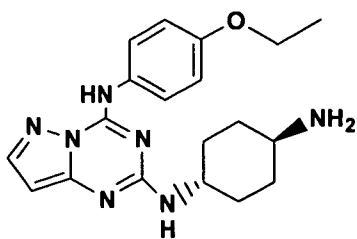


對如在實例 1 步驟(1c)中所述製備之 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺 (26 mg, 0.090 mmol) 添加 (S)-3-胺基-1-*N*-*boc*-吡咯啉 (180 mg, 0.96 mmol)。在 225°C 下微波處理該混合物 1 小時。接著冷卻熔融物，添加水，繼之以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層且藉由製備

HPLC來純化以獲得0.9 mg(2%)標題化合物之TFA鹽(請注意，在反應期間Boc裂解且加成吡咯啉之1-氮)。¹H NMR (500 MHz, MeOH) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.31 (2 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.03 (2 H, d, $J=7.7$ Hz), 6.18 (1 H, s), 4.07 (2 H, q, $J=6.9$ Hz), 4.0 (1 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.55 (3 H, m), 2.50 (1 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, $J=6.9$ Hz)。LC/MS, m/e 339 ($M+1$)。HPLC R_t , 1.83 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例VII(1)

N²-(反-4-氨基環己基)-N⁴-[4-(乙氧基)苯基]吡啶并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-2,4-二胺



(1a)將乙氧羰基異硫氰酸酯(3.16 g, 24.07 mmol)添加至於丙酮(20 mL)中之3-氨基吡啶(Aldrich)(2.0 g, 24.07 mmol)中。於室溫下攪拌反應混合物1小時。接著將冷水(100 mL)添加至反應混合物中。經由過濾收集固體沉澱，以水(50 mL)洗滌且接著風乾以得到4.64 g(90%)1*H*-吡啶-5-

基胺甲鹽基硫鹽基胺基甲酸乙酯。

(1b)將來自 1a 之 1*H*-吡唑-5-基胺甲鹽基硫鹽基胺基甲酸乙酯 (4.64 g, 21.68 mmol) 添加至 2N NaOH 溶液 (51 mL) 中。於室溫下攪拌反應混合物 2½ 小時且接著以 2N H₂SO₄ 酸化之。藉由真空過濾來收集所得沉澱物，以水繼之以二乙醚洗滌之，且接著風乾之以得到 3.32 g (82%) 2-硫基-2,3-二氫吡唑并 [1,5-*a*] [1,3,5] 三嗪-4(1*H*)-酮淺黃色固體。

(1c)將 1.75N NaOH 溶液 (39.52 mmol, 22.58 mL) 添加至來自 1b 之 2-硫基-2,3-二氫吡唑并 [1,5-*a*] [1,3,5] 三嗪-4(1*H*)-酮 (3.32 g, 19.76 mmol) 於無水 EtOH (80 mL) 中之懸浮液中。接著添加甲基碘 (2.80 g, 19.76 mmol) 且使反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。藉由真空過濾來收集所得沉澱物，使其懸浮在水 (110 mL) 中且以 2N H₂SO₄ 酸化之。在 0°C 下攪拌溶液 5 分鐘且藉由真空過濾來收集新沉澱物，以冷水洗滌之且接著風乾之以得到 1.88 g (52%) 2-(甲硫基)吡唑并 [1,5-*a*] [1,3,5] 三嗪-4(3*H*)-酮。

(1d)將 *N,N*-二甲基苯胺 (601 mg, 4.96 mmol) 添加至來自 1c 之 2-(甲硫基)吡唑并 [1,5-*a*] [1,3,5] 三嗪-4(3*H*)-酮 (1.88 g, 10.33 mmol) 於 POCl₃ (29 mL) 中之懸浮液中。將反應混合物加熱至回流達 7 小時，且接著冷卻至室溫，在真空中濃縮之且以冷水 (110 mL) 稀釋之。藉由真空過濾來收集所得固體，以冷水及己烷洗滌之，且接著風乾之以得到 1.68 g (81%) 4-氯-2-(甲硫基)吡唑并 [1,5-*a*] [1,3,5] 三嗪。

(1e)將對胺基苯乙醚 (3.09 g, 22.51 mmol) 添加至來自 1d 之

4-氯-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪(300 mg, 1.5 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中。將混合物加熱至100°C達1/2小時。接著對反應混合物添加水(15 mL)且藉由真空過濾來收集所得沉澱物，以冷水及己烷洗滌之，且接著風乾之以得到360 mg(80%)*N*-(4-乙氧基苯基)-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-4-胺。

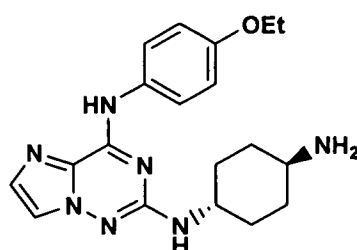
(1*f*)於室溫下將mCPBA(702 mg, 4.06 mmol)添加至於DMF(10 mL)中之來自1*e*之*N*-(4-乙氧基苯基)-2-(甲硫基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-4-胺(360 mg, 1.19 mmol)中。1小時後，在真空中濃縮反應混合物，繼之添加飽和碳酸氫鈉。接著以乙酸乙酯萃取水溶液且乾燥有機層以得到250 mg(63%)*N*-(4-乙氧基苯基)-2-(甲磺基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-4-胺。

(1*g*)將反-1,4-二胺基環己烷(200 mg, 1.75 mmol)添加至來自1*f*之*N*-(4-乙氧基苯基)-2-(甲磺基)吡唑并[1,5-*a*][1,3,5]三嗪-4-胺(50 mg, 0.15 mmol)中。於100°C下達1小時使反應混合物熔化。接著將熔融物冷卻至室溫。添加水，繼之以乙酸乙酯萃取之。接著在真空中濃縮有機層且藉由製備HPLC純化殘餘物以得到35.3 mg(20%)上文標題化合物之TFA鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 7.90 (3 H, m), 7.63 (2 H, m), 6.88 (2 H, m), 3.98 (2 H, m), 3.60 (1 H, m), 2.95 (1 H, m), 1.92 (4 H, m), 1.30 (7 H, m)。LC/MS, *m/e* 368 (M+1)。HPLC *R_t*, 2.05 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90%

MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XIII

咪唑并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-2,4-二胺，N²-(反-4-胺基環己基)-N⁴-(4-乙氧基苯基)-



(1a)將如在 Journal of The Chemical Society, Perkins Transactions I 1999, 20, 2929 中所述製備的 2,4-雙(甲硫基)咪唑并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪(0.077 g, 0.36 mmol)及對胺基苯乙醚(0.75 g, 5.46 mmol)在小瓶中於 90℃ 下熔化在一起歷時 6 hr。冷卻混合物且以 HCl(1N)稀釋。過濾所形成之棕色沉澱物且在真空下乾燥以得到 0.103g(95%)N-(4-乙氧基苯基)-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺。

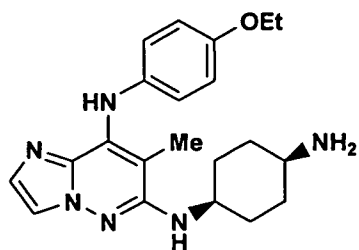
(1b)以來自 1a 之 N-(4-乙氧基苯基)-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺(0.103 g, 0.34 mmol)、間氯過苯甲酸(0.286 g, 1.16 mmol)及二甲基甲醯胺(5 mL)填充小瓶且於室溫下攪拌 2 hr。以飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅混合物，以乙酸乙酯萃取、濃縮且在真空下乾燥以得到 0.105 g 粗 N-(4-乙氧基苯基)-2-(甲磺基)咪唑并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-

4-胺。

(1c) 以來自 1b 之 *N*-(4-乙氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)咪唑并 [1,2-*f*] [1,2,4] 三嗪-4-胺 (0.105 g, 0.32 mmol)、反-1,4-環己二胺 (0.54 g, 4.7 mmol) 填充小瓶且在 100°C 下熔化歷時 6 hr。將混合物冷卻至室溫，以甲醇稀釋且藉由製備 HPLC 來純化以得到 0.006 g (11%) 標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.75 (4 H, m), 6.95 (2 H, m), 4.03 (2 H, m), 3.68 (1 H, m), 3.11 (1 H, m), 2.22 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 1.4 (7 H, m)。LC/MS, *m/e* 368 (M+1)。HPLC *R*_t, 2.18 min。Waters Sunfire C18 管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 IX(1)

*N*⁶-(順-4-胺基環己基)-*N*⁸-[4-(乙氧基)苯基]-7-甲基咪唑并 [1,2-*b*] 噻嗪-6,8-二胺

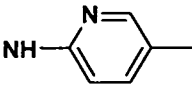
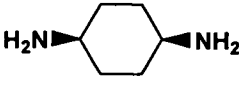
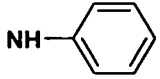
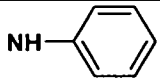


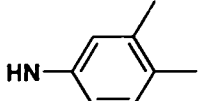
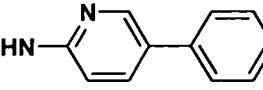
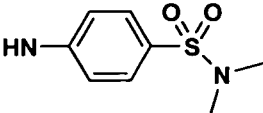
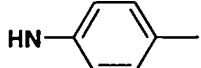
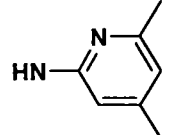
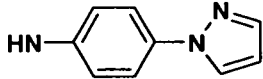
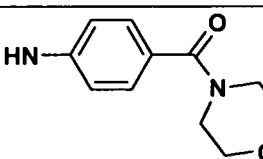
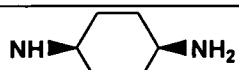
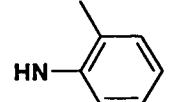
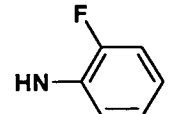
對來自實例 III(1)步驟 1d 之 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-*b*] 噻嗪-8-胺 (40 mg, 0.14 mmol) 添加順-1,4-二胺基環己烷 (250 mg, 2.19 mmol)。使該混合物在 165°C

下加熱 48 hr。接著冷卻反應混合物，以甲醇稀釋且藉由製備 HPLC 來純化。接著在真空中濃縮溶離液，以甲醇 (2 mL) 稀釋、純化且藉由通過 500 mg SCX (陽離子交換管柱) 中和。濃縮溶離液以得到 6.0 mg (11.3%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, MeOH) δ ppm 7.65 (1 H, s), 7.25 (1 H, s), 6.85 (4 H, m), 3.95 (2 H, d, $J=7.2$ Hz), 3.95 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.85 (3 H, s), 1.80 (4 H, m), 1.65 (2 H, m), 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz)。LC/MS m/e 381 (M+1)。HPLC, 1.91 min。Waters Sunfire C18 4.6 $\times$ 50。0%-100% B。B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA。A: 10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA, 梯度時間 4 min, 在 100% B 保持 1 min, 流動速率 4 mL/min。

根據類似於實例 IX(1) 之程序使用如所說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia) 之化合物，其中 R₁、R₂、R₃、X 及 Y 具有表 5 中所列之值。

表 5

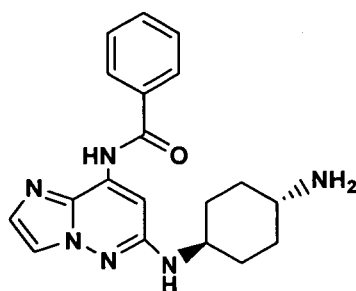
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX(2)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(5-甲基-2-吡啶基) 咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	H			338
IX(3)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -苯基咪唑并[1,2- <i>b</i>] 噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			323
IX(4)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- 7-甲基-N ⁸ -苯基咪唑并 [1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Me			337

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX(5)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(4-(乙氧基)苯基)咪 唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8- 二胺	H	H	H			367
IX(6)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(3,4-二甲基苯基)咪 唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8- 二胺	H	H	H			351
IX(7)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(5-苯基-2-吡啶基) 咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	H			400
IX(8)	4-((6-(順-4-胺基環己 基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>] 噻嗪-8-基)胺基)- <i>N,N</i> - 二甲基苯磺醯胺	H	H	H			430
IX(9)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(4-甲基苯基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二 胺	H	H	H			336
IX(10)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(4,6-二甲基-2-吡啶 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	H			352
IX(11)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基) 苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻 嗪-6,8-二胺	H	H	H			389
IX(12)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(4-(4-嗎啉基羰基) 苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻 嗪-6,8-二胺	H	H	H			436
IX(13)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)- 7-甲基-N ⁸ -(2-甲基苯 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	Me			351
IX(14)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)- N ⁸ -(2-氟苯基)-7-甲基 咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	Me			355

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX(15)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- 7-甲基-N ⁸ -(2-甲基苯 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	Me			351
IX(16)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)- N ⁸ -(2-氟苯基)-7-甲基 咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪- 6,8-二胺	H	H	Me			355

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用
氮原子處

實例 X(1)



(1a)將對甲氧基苯甲基胺(1.0當量，1.49 mmol)及三乙胺(330 mg，3.27 mmol)添加至來自實例1步驟1b之鹽酸8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(40 mg，1.49 mmol)於EtOH(15 mL)中之混合物中。將混合物加熱至90℃且攪拌24小時。接著在真空中濃縮該溶液。藉由反相製備HPLC來純化所得殘餘物以得到6-氯-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺之TFA鹽。LC/MS, m/e 288.97 (M+1)。HPLC R_t, 2.84 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流

動速率 4 mL/min。

(1b)將反-1,4-二胺基環己烷(1000 mg, 8.77 mmol)添加至來自 1a之 6-氯-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺(426 mg, 1.475 mmol)中。加熱混合物至 160°C 且使其熔化。在於 160°C 下攪拌 7 日後，冷卻液體混合物至室溫。添加水，繼之以二氯甲烷萃取。在真空中濃縮有機層。藉由反相製備 HPLC 來純化所得殘餘物以得到 N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺之 TFA 鹽，約 44% 產率 (0.315 g)。LC/MS, m/e 367.27 (M+1)。HPLC Rt, 1.81 min。Waters Sunfire C18 管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

(1c)對於二氯甲烷(5 mL)中之來自 1b之 N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺添加 TFA(2 mL)。在 RT 下攪拌 2 小時後，在真空中濃縮反應溶液以得到粗 N^6 -(反-4-胺基環己基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺，其無需進一步純化而使用。LC/MS, m/e 247.16 (M+1)。HPLC Rt, 0.73 min。Waters Sunfire C18 管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

(1d)對於THF(3 mL)中之來自1c之 N^6 -(反-4-胺基環己基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺(70 mg, 0.284 mmol, 1.0當量)添加三乙胺(31.6 mg, 0.313 mmol, 1.1當量)及boc酐(68.2 mg, 0.313 mmol, 1.1當量)。在RT下攪拌反應溶液2小時。接著在真空中濃縮該溶液以得到粗(反)-4-(8-胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯，其在下一反應中原態使用。LC/MS, m/e 347.23 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.50 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

(1e)對於THF(2 mL)中之60% NaH(2.9 mg, 0.072 mmol)添加來自1d之(反)-4-(8-胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(25 mg, 0.072 mmol)。在RT下攪拌1小時後，添加苯甲醯氯(20.3 mg, 0.144 mmol, 2.0當量)且將反應溶液在60℃下加熱3日。以數滴水及甲醇中止該反應。接著在真空中濃縮該溶液。藉由反相製備HPLC來純化所得殘餘物以得到(反)-4-(8-苯甲醯胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯之TFA鹽，約10%產率(9.1 mg)。LC/MS, m/e 451.26 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.99 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，

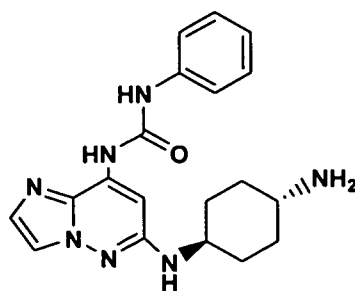
最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

(1f) 對於二氯甲烷 (2 mL) 中之來自 1e 之 (反)-4-(8-苯甲醯胺基咪唑并 [1,2-b] 噻嗪-6-基胺基) 環己基胺基甲酸第三丁酯添加 TFA (1 mL)。在 RT 下攪拌 2 小時後將反應溶液在真空中濃縮。藉由 SCX 管柱 (300 mg，以 2M 於甲醇中之氨溶離) 來純化殘餘物以得到標題化合物之 TFA 鹽，約 50% 產率。

^1H NMR (500 MHz, MeOH) δ ppm 8.07 (2 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.69 (2 H, s), 7.65 (1 H, t), 7.55 (2 H, t), 7.36 (1 H, s), 3.65 (1 H, m), 2.72 (1 H, m), 2.17 (2 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.31 (4 H, t)。LC/MS, m/e 351.21 ($M+1$)。HPLC R_t , 1.70 min。Waters Sunfire C18 管柱 (4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XI(1)

1-(6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并 [1,2-b] 噻嗪-8-基)-3-苯基脲



(1a) 對於 THF (2 mL) 中之 60% NaH (2.9 mg, 0.072 mmol)

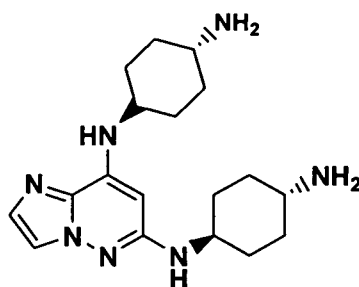
添加(反)-4-(8-苯甲脒胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(25 mg, 0.072 mmol, 在實例X步驟1d中製備)。在RT下攪拌1小時後, 添加異氰酸苯酯(17 mg, 0.144 mmol, 2.0當量)且將反應溶液在60°C下加熱3日。以數滴水及甲醇中止該反應。接著在真空中濃縮該溶液。藉由反相製備HPLC來純化所得殘餘物以得到(反)-4-(8-(3-苯基脒基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯之TFA鹽, 產率約小於10%(6.5 mg)。LC/MS, *m/e* 466.29 (*M*+1)。HPLC *R_t*, 3.39 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度, 起始% B=0, 最終% B=100, 梯度時間4 min, 在100% B保持1 min, 流動速率4 mL/min。

(1b)對於二氯甲烷(2 mL)中之來自1a之(反)-4-(8-(3-苯基脒基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(6.3mg, 0.135 mmol)添加TFA(1 mL)。在RT下攪拌2小時後將反應溶液在真空中濃縮。藉由SCX管柱(300 mg, 以2M於甲醇中之氨溶離)來純化殘餘物以得到標題化合物TFA 3.2 mg(64%)。¹H NMR (500 MHz, MeOH) δ ppm 7.64 (1 H, s), 7.47 (2 H, m), 7.31 (2 H, m), 7.06 (2 H, m), 6.71 (2 H, m), 3.63 (1 H, m), 2.71 (1 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.91 (2 H, m), 1.28-1.33 (4 H, t)。LC/MS, *m/e* 366.27 (*M*+1)。HPLC *R_t*, 2.18 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50

mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例 XII(1)

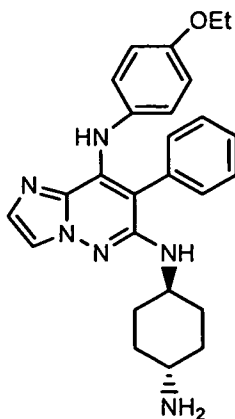
N,N'-雙(4-反-胺基環己基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



對來自實例1步驟1b之8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(50 mg, 0.19 mmol)添加反-1,4-二胺基環己烷(430 mg, 3.8 mmol)。將混合在180°C下加熱48 h。將反應容器冷卻至rt且以水(10 mL)稀釋且以DCM(3×10 mL)萃取。合併有機萃取物，在真空中濃縮且使用製備HPLC來純化以得到標題化合物之TFA鹽(40 mg, 30%)。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 7.90 (1H, d, J=2 Hz), 7.81 (1H, d, J=2 Hz), 6.06 (1H, s), 3.75 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.28 (4H, M), 2.16 (4H, m), 1.70-1.48 (6H, m), 1.42 (2H, m)。LC/MS, m/e 344 (M+1)。HPLC Rt, 1.01 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例 XIII(1)

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a) 將 3,6-二氯-4-苯基噻嗪 (J. Med. Chem. 2005, 48, 7089; 5.93 g, 26.3 mmol) 分裝至 6 個微波管中，且對每一管添加濃 NH_4OH (7 mL)。密封後，在 140°C 下加熱每一管 1 h。打開微波管且過濾沉澱物且以冷水洗滌。合併自所有反應之沉澱物且對其添加 Et_2O (150 mL)。攪拌隔夜後過濾剩餘固體，以 Et_2O 清洗且乾燥以得到 6-氯-5-苯基噻嗪-3-胺 (3.06 g, 56%)。

(1b) 在氮氣下對於甲醇 (25 mL) 中之來自 1a 之 6-氯-5-苯基噻嗪-3-胺 (1.01 g, 4.9 mmol) 的懸浮液添加 NaHCO_3 (1.09 g, 13.0 mmol)。在 0°C 下經 5 min 添加溴 (於甲醇中之 0.55 M, 10 mL, 5.5 mmol)。1 h 後移除冷水浴且攪拌反應混合物至室溫，歷時 6 h。在真空中濃縮後在 CH_2Cl_2 與飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液中萃取殘餘物，且分離該等層。以 NaHCO_3 飽和水

溶液與鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在真空中濃縮以得到粗4-溴-6-氯-5-苯基噻嗪-3-胺(1.28 g)。

(1c)將氯乙醛(2.0 mL, 31.5 mmol)添加至來自1b之粗4-溴-6-氯-5-苯基噻嗪-3-胺(0.193 g, 0.676 mmol)於EtOH(5.0 mL)中之溶液中。在密封管中在118°C下加熱混合物5 h。冷卻至室溫後，在真空中濃縮反應混合物且在丙酮/ Et_2O (1:1, 3 mL)中懸浮、過濾、以 Et_2O 洗滌以得到8-溴-6-氯-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪HCl鹽(0.147 g, > 94%純度)。

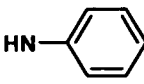
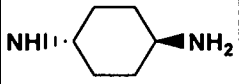
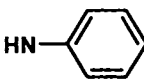
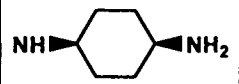
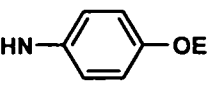
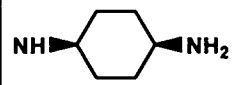
(1d)在0°C氮氣下對來自1c之8-溴-6-氯-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪HCl鹽(0.0431 g, 0.125 mmol)與4-乙氧基苯胺(於THF中0.31 M, 0.40 mL)之溶液添加KOtBu(於THF中1 N, 0.32 mL, 0.32 mmol)。1 min後移除冷水浴且攪拌反應混合物至室溫，歷時1 h。在真空中濃縮後在 CH_2Cl_2 與水中萃取殘餘物，且分離該等層。以 CH_2Cl_2 萃取水層(2×)。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在真空中濃縮。以己烷研磨，得到6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.0334 g)。

(1e)將來自1d之6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.0201 g, 0.058 mmol)及(反)-環己烷-1,4-二胺(0.1702 g, 1.49 mmol)在165°C下加熱6 d。冷卻至室溫後，在 CH_2Cl_2 與水中萃取混合物，且分離該等層。以 CH_2Cl_2 萃取水層(2×)。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在真空中濃縮。使用製備HPLC純化殘餘物。收集適當

溶離份，且將NaHCO₃(固體)添加至其中。在真空中將其濃縮，但並至乾燥，且以CH₂Cl₂萃取(2×)。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥、過濾且在真空中濃縮以得到上文標題化合物(1.5 mg, 4.0%產率)。LC/MS, m/e 443.40 (M+1)。HPLC RT, 2.29 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例 XIII(1)之程序使用如所說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中R₁、R₂、R₃、X及Y具有表6中所列之值。

表 6

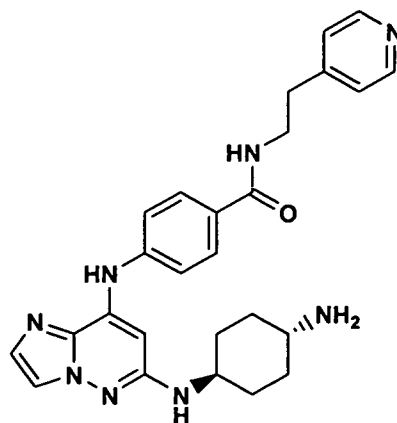
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIII(2)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Ph			399
XIII(3)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)-N ⁸ -(苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Ph			399
XII(4)	N ⁶ -(順-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	Ph			443

*對於取代基X及Y而言，在核(式Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例 XIV(1)

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-(2-(4-吡啶基)乙基)苯甲醯胺



(1a)在氮氣氛下對250 ml圓底燒瓶添加來自實例I(1)步驟1b之8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(5.0 g, 18.6 mmol)、4-胺基苯甲酸第三丁酯(3.95 g, 20.5 mmol)及DMF(30 ml)。將溶液冷卻至0°C且經由注射器經30分鐘逐滴添加於THF(46 ml)中之1.0 M第三丁醇鉀。使該反應在室溫下攪拌30分鐘，且接著升溫至50°C歷時2 hr，且在真空中濃縮以移除THF。在乙酸乙酯中萃取所得溶液且以H₂O(3×300 ml)且接著鹽水(1×50 ml)洗滌。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且過濾。接著蒸發溶劑得到6.0 g粗產物。經由以3:1二乙醚/庚烷研磨進行進一步純化以在過濾後得到2.2 g 4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯甲酸第三丁酯棕色固體。

(1b)對50 ml圓底燒瓶添加來自1a之4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯甲酸第三丁酯(1.07 g, 3.1 mmol)及4 M於1,4-二噁烷(8.0 ml, 31.0 mmol)中之HCl。於室溫下攪拌該反應物18 hr且接著在真空中濃縮。所得4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯甲酸HCl鹽(1.05 g)以粗產物使用。

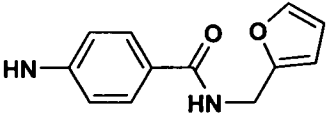
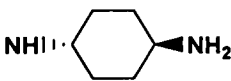
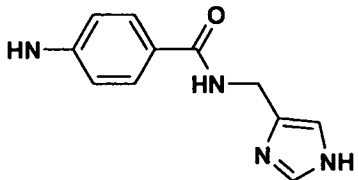
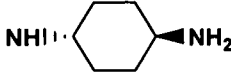
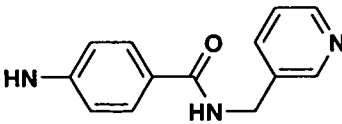
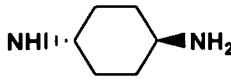
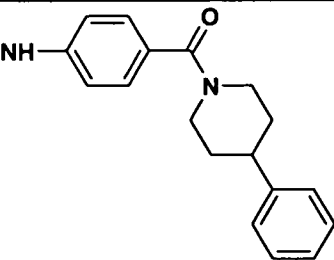
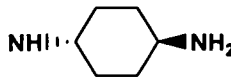
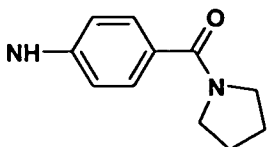
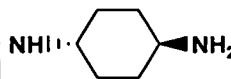
(1c)對50 ml圓底燒瓶添加來自1b之4-(6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基胺基)苯甲酸HCl鹽(0.53 g, 1.6 mmol)、二氯甲烷(10 ml)及DMF(20 μ l)。對此溶液逐滴添加純草醯基氯(0.71 ml, 8.2 mmol)。允許攪拌溶液1 hr, 接著在真空中濃縮。如此獲得0.5 g 4-(6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基胺基)苯甲醯氯淺黃色固體。

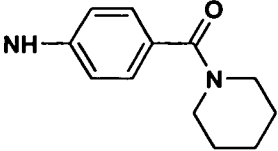
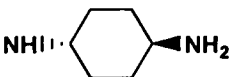
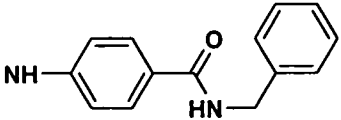
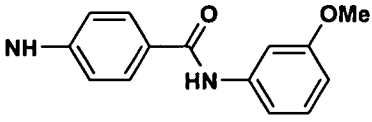
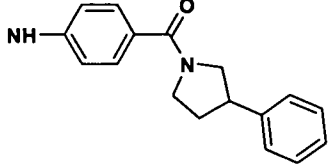
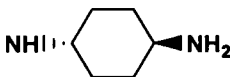
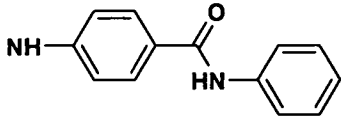
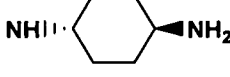
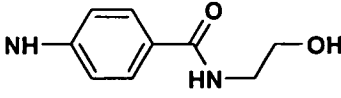
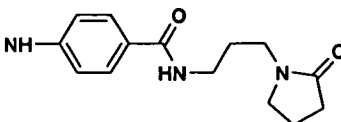
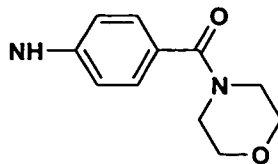
(1d)對一打蘭凹面瓶(concave vial)添加來自1c之4-(6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基胺基)苯甲醯氯(0.024 g, 0.070 mmol)、二氯甲烷(0.7 ml, 0.1 M)、2-(吡啶-4-基)乙胺(0.017 ml, 0.13 mmol)及二異丙基乙胺(0.012 ml, 0.18 mmol)。封閉反應且使其在室溫下攪拌2小時。在真空中移除溶劑且添加反-1,4-環己基二胺。密封反應且允許在165°C下攪拌18 hr。冷卻後, 將樣品溶於具有4滴三氟乙酸之甲醇(25%)/水(75%)混合物中。藉由HPLC(5-60%甲醇梯度)來純化溶液, 得到0.0128 g呈棕色固體狀之標題化合物之TFA鹽(21%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 8.75 (2 H, d, 6.6 Hz), 8.04-8.06 (2 H, dd, 6.5 Hz), 8.01 (1 H, d, 2 Hz), 7.88-7.90 (3 H, m), 7.43 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1 H, s), 3.81-3.83 (3 H, m), 3.30-3.34 (2 H, m), 3.10-3.20 (1 H, m), 2.30 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 1.55-1.58 (2 H, m), 1.35-1.45 (2 H, m)。LC/MS, m/e 471 (M+1)。HPLC Rt, 1.39 min。YMC ODSC18管柱(4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度, 起始% B=0, 最終

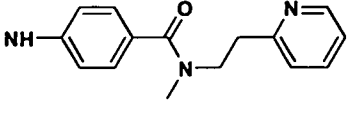
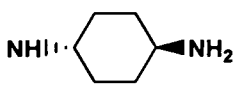
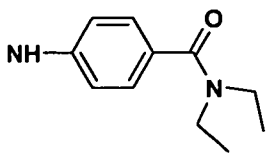
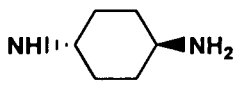
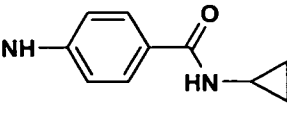
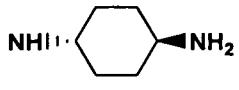
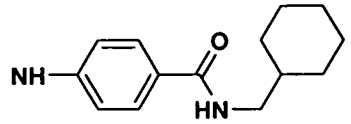
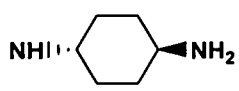
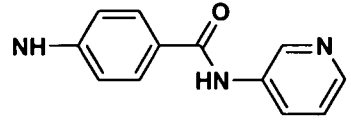
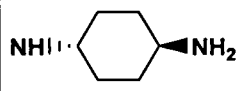
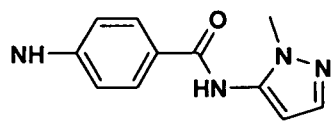
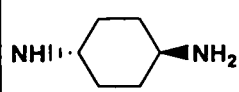
% B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

根據類似於實例 XIV(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia) 之化合物，其中 R₁、R₂、R₃、X 及 Y 具有表 7 中所列之值。

表 7

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(2)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(2-呋喃基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			446
XIV(3)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -咪唑-4-基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			446
XIV(4)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(3-吡啶基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			457
XIV(5)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-((4-苯基-1-六氫吡啶基)羰基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			510
XIV(6)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-胺基環己基)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-吡咯啶基)羰基)苯基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			420

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(7)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(1-六氫吡啶基羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			434
XIV(8)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N-(苯基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			456
XIV(9)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N-(3-(甲氧基)苯基)苯甲醯胺	H	H	H			472
XIV(10)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-((3-苯基-1-吡咯啶基)羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			496
XVI(11)	3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N-苯基苯甲醯胺	H	H	H			442
XIV(12)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N-(2-羥基乙基)苯甲醯胺	H	H	H			410
XIV(13)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-N-(3-(2-側氧基-1-吡咯啶基)丙基)苯甲醯胺	H	H	H			491
XIV(14)	N ⁶ -(反-4-胺基環己基)-N ⁸ -(4-(4-嗎啉基羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺	H	H	H			436

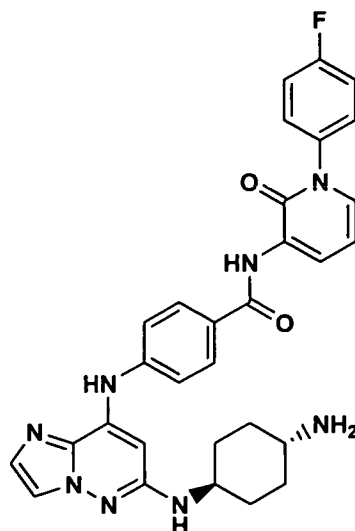
Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(15)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2-(2-吡啶基)乙基)苯甲醯胺	H	H	H			485
XIV(16)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N,N</i> -二乙基苯甲醯胺	H	H	H			423
XIV(17)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -環丙基苯甲醯胺	H	H	H			406
XIV(18)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(環己基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			462
XIV(19)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -3-吡啶基苯甲醯胺	H	H	H			443
XIV(20)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)苯甲醯胺	H	H	H			446

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用
氮原子處

實例 XV(1)

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)
胺基)-*N*-(1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶基)苯甲

醯胺



(1a)對2打蘭小瓶添加4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯甲酸(0.050 g, 0.17 mmol, 如在實例XIV步驟1*b*中所述製備)、來自如下所述之1a-1及1a-2之3-胺基-1-(4-氟苯基)吡啶-2(1*H*)-酮(0.053 g, 0.26 mmol)、EDCI(0.050 g, 0.26 mmol)、HOBt(0.035 g, 0.26 mmol)、TEA(0.07 ml, 0.51 mmol)、DMF(0.8 ml)及CH₃CN(0.8 ml)。允許該反應在50℃下攪拌12 hr。冷卻後即在真空中移除溶劑且以甲醇(2 ml)稀釋。藉由HPLC(20-100%甲醇梯度)來純化溶液, 得到0.012 g 4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)-*N*-(1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯甲醯胺。

(1a-1)對2-羥基-3-硝基吡啶(Aldrich, 3.0 mmol, 420 mg)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液添加4-氟苯基酉朋酸(Combi-block, 6.0 mmol, 840 mg)、乙酸銅(II)(Aldrich, 4.5 mmol, 815 mg)及吡啶(2 mL)。在80℃下加熱反應物20

h。冷卻至室溫後添加30 mL冷水。藉由過濾來收集形成之固體，以氫氧化銨及水洗滌且在真空下乾燥得到固體狀1-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(610 mg, 87%產率)。

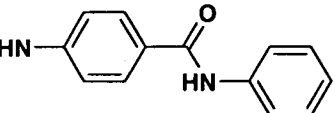
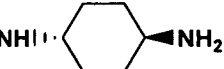
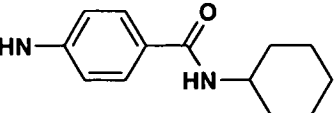
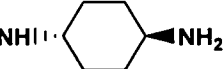
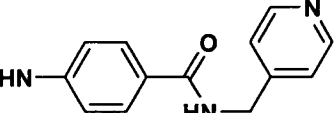
(1a-2)對來自1a-1之1-(4-氟苯基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(610 mg, 2.6 mmol)於THF(50 mL)及MeOH(50 mL)中之溶液添加氯化銨(695 mg, 13.0 mmol, EMD)及Zn塵(850 mg, 13.0 mmol, Aldrich)。於室溫下攪拌反應混合物3 h，以200 mL EtOAc稀釋且藉由Celite®墊過濾。在真空中濃縮濾液以得到棕色固體狀3-胺基-1-(4-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮(530 mg, 100%產率)。

(1b)對來自1a之4-(6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基胺基)-N-(1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯甲醯胺(0.011 g, 0.023 mmol)添加反-1,4-二胺基環己烷(0.5 g, 57.0 mmol)。允許混合物在160°C下熔化，歷時12小時。接著冷卻熔化物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層以得到0.020 g粗產物。經由製備HPLC進行純化以得到0.006 g標題化合物之TFA鹽。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (1 H, dd, $J=7.38, 1.78$ Hz), 7.92-8.10 (3 H, m), 7.88 (1 H, d, $J=2.03$ Hz), 7.42-7.61 (3 H, m), 7.39 (1 H, dd, $J=7.12, 1.53$ Hz), 7.30 (2 H, t, $J=8.65$ Hz), 6.77 (1 H, s), 6.54 (1 H, t, $J=7.12$ Hz), 3.97 (1 H, s), 3.66-3.84 (1 H, m), 3.03-3.24 (1 H, m), 2.26 (2 H, m), 2.00-2.20 (2 H, m), 1.44-1.68 (2 H, m), 1.22-1.46 (2 H, m)。LC/MS, m/e 533 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.14 min, YMC ODSC18管柱(4.6×50

mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例 XV(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia)之化合物，其中 R₁、R₂、R₃、X及Y具有表8中所列之值。

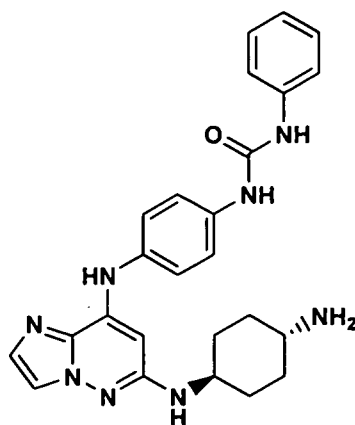
表 8

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XV(2)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -苯基苯甲醯胺	H	H	H			442
XV(3)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -環己基苯甲醯胺	H	H	H			448
XV(4)	4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)- <i>N</i> -(4-吡啶基甲基)苯甲醯胺	H	H	H			457

*對於取代基X及Y而言，在核(式Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例 XVI(1)

1-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲



(1a)將對氨基苯胺(0.48 g, 4.4 mmol)及三乙胺(1.3 mg, 9.2 mmol)添加至於EtOH(20 mL)中之來自實例1(1)步驟1b之8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪HCl(1.0 g, 4.2 mmol)中。加熱混合物至90℃且攪拌1小時。接著在真空中濃縮該溶液以得到粗3-溴-6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。接著添加冷乙醇且將粗固體清洗3次。隨後過濾，收集0.45 g所需材料。

(1b)對來自1a之3-溴-6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.2 g, 0.77 mmol)添加反-1,4-二氨基環己烷(1.7 g, 15.0 mmol)。允許混合物在160℃下熔化，歷時3日。接著冷卻熔化物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層以得到0.4 g粗 N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-氨基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺。

(1c)在充以來自1b之 N^6 -(反)-4-氨基環己基)- N^8 -(4-氨基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺(0.39 g, 1.1 mmol)及二氯甲烷(10 mL)之200 mL圓底燒瓶中添加於二氯甲烷(2 mL)中之二碳酸二-第三丁酯(0.25 g, 1.1 mmol)。於室溫下攪拌反應物30 min，接著濃縮且在矽膠(乙酸乙酯/庚烷，20

min梯度:15-100%乙酸乙酯)上純化。獲得白色固體狀(反)-4-(8-(4-胺基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.050 g)。

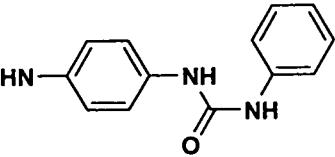
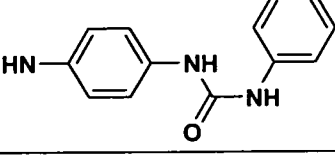
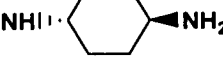
(1d)對2打蘭小瓶中添加來自1c之(反)-4-(8-(4-胺基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.04 g, 0.09 mmol)、二氯乙烷(1.0 ml)及異氰酸苯酯(0.05 ml, 0.5 mmol)。允許攪拌該反應物2 hr, 且接著濃縮至乾燥。添加二乙醚且攪拌所得懸浮液30 min。過濾後即收集(反)-4-(8-(4-(3-苯基脲基)苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.035 g)且未進一步純化而使用。

(1e)對2打蘭小瓶中添加來自1d之(反)-4-(8-(4-(3-苯基脲基)苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸酯(0.035 g, 0.06 mmol)及於1,4-二噁烷(2.0 ml)中之4.0M HCl。在25°C下攪拌反應物1 hr, 濃縮且接著以二乙醚研磨。濾出標題化合物之HCl鹽(0.018 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 9.36 (1 H, s), 9.00 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.67 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, *J*=5.09 Hz), 7.54 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 7.44 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.20-7.31 (2 H, m), 6.85-7.04 (2 H, m), 6.27 (1 H, s), 3.38 (1 H, s), 3.02 (1 H, s), 2.04 (2 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.31-1.53 (2 H, m), 1.11-1.29 (2 H, m)。LC/MS, *m/e* 457 (*M*+1)。HPLC *R*_t, 1.93 min, YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B:(90%

MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

根據類似於實例 XVI(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia) 之化合物，其中 R₁、R₂、R₃、X 及 Y 具有表 9 中所列之值。

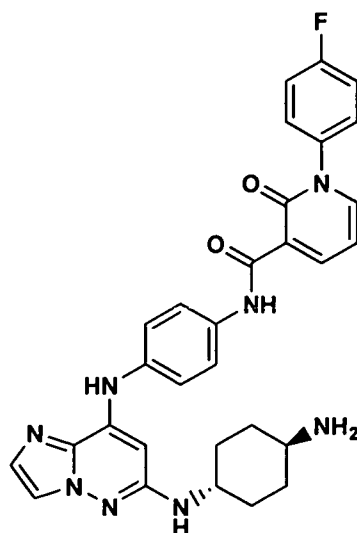
表 9

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVI(2)	1-(4-((6-((順-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲	H	H	Me			471
XVI(3)	1-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲	H	H	Me			471

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例 XVII(1)

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺



(1a)對2打蘭反應瓶添加來自實例I(1)步驟1b之8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪鹽酸鹽(0.5 g, 1.9 mmol)、4-硝基苯胺(0.27 g, 1.9 mmol)、於THF(7.6 ml, 7.6 mmol)中之1.0 M第三丁醇鉀及DMF(1.4 ml)。在N₂下於50°C攪拌反應物16 hr且在真空中濃縮。在乙酸乙酯中萃取所得材料且以H₂O(2×50 ml)且接著以鹽水(1×20 ml)洗滌。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且過濾。繼蒸發溶劑之後得到0.42 g粗6-氯-*N*-(4-硝基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1b)對2打蘭反應瓶添加來自1a之粗6-氯-*N*-(4-硝基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.42 g, 1.4 mmol)及反-1,4-二胺基環己烷(1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在160°C下熔化，歷時8 hr。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層以得到粗*N*⁶-((反)-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-硝基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺，其無需進一步純化而使用。

(1c)對充以來自1b之*N*⁶-((反)-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-硝基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺(0.31 g, 0.85 mmol)、三乙

胺(0.13 ml, 0.93 mmol)及二氯甲烷(10 ml)之100 ml圓底燒瓶添加二碳酸二-第三丁酯(0.3 ml, 1.3 mmol)。在25°C下攪拌反應物0.5 hr, 接著濃縮且在矽膠(乙酸乙酯/庚烷, 20 min梯度: 25-100%乙酸乙酯)上純化, 得到(反)-4-(8-(4-硝基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯白色固體(0.090 g)。

(1d)對50 ml圓底燒瓶添加來自1c之(反)-4-(8-(4-硝基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.090 g, 0.19 mmol)、氯仿(2.0 ml)、甲醇(2.0 ml)、氯化銨(0.12 g, 0.19 mmol)及鋅塵(0.13 g, 0.19 mmol)。允許於室溫下攪拌反應物30 min。接著經矽藻土塞過濾反應物且以二氯甲烷清洗以得到0.1 g粗(反)-4-(8-(4-胺基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲第三丁酯。

(1e)對2打蘭瓶添加來自1d之粗(反)-4-(8-(4-胺基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.064 g, 0.15 mmol)、如下文步驟1e-1、1e-2中所述製備之1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(0.051 g, 0.22 mmol)、EDCI(0.043 g, 0.22 mmol)、HOBt(0.030 g, 0.22 mmol)、TEA(0.06 ml, 0.45 mmol)及CH₃CN(1 ml)。允許在約25°C下攪拌反應物16 hr。接著在真空中移除溶劑且以MeOH(4 ml)稀釋樣品。藉由HPLC(20-100%甲醇梯度)來純化溶液, 得到0.025 g (反)-4-(8-(4-(5-(4-氟苯基)-6-側氧基環己-1,3-二烯甲醯胺基)苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-

6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯之TFA鹽。

(1e-1)對200 ml圓底燒瓶添加2-側氧基-2*H*-哌喃-3-羧酸甲酯(5.45 g, 35.0 mmol)、4-氟苯胺(3.35 ml, 35.0 mmol)及DMF(63 ml)。於室溫下攪拌反應物3 hr。接著添加EDCI(9.4 g, 50.0 mmol)及DMAP(0.3 g, 2.0 mmol)且允許於室溫下攪拌反應物隔夜。以50 ml 1N HCl中止反應且添加乙酸乙酯。分離該等層且以乙酸乙酯萃取所得水相2次。以10%氯化鋰溶液洗滌合併之有機物2次且經Na₂SO₄乾燥。繼過濾固體且在真空中濃縮後，獲得黃色固體產物。

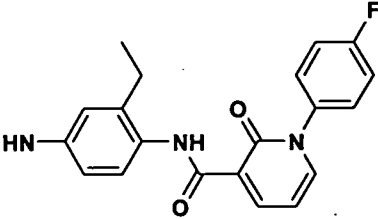
(1e-2)對200 ml圓底燒瓶添加5-(4-氟苯基)-6-側氧基環己-1,3-二烯羧酸甲酯(1.1 g, 4.3 mmol)、THF(8 ml)、MeOH(8 ml)及1N NaOH溶液(13 ml)。允許於室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮揮發物後，即以二乙醚萃取鹼性溶液2次。接著以1N HCl將水相酸化至pH 3且隨後以二氯甲烷萃取2次。收集有機物且以飽和NaCl洗滌且分離該等層。經Na₂SO₄乾燥有機溶液、過濾且在真空中濃縮。如此得到0.7 g產物5-(4-氟苯基)-6-側氧基環己-1,3-二烯羧酸。

(1f)對50 ml圓底燒瓶添加來自1e之(反)-4-(8-(4-(5-(4-氟苯基)-6-側氧基環己-1,3-二烯甲酯胺基)苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.025 g, 0.04 mmol)及於二氯甲烷(4 ml)中之20%三氟乙酸。允許於室溫下攪拌反應物5 min。接著在真空中濃縮反應物且以甲醇稀釋且經由HPLC(20-100%甲醇梯度)純化，得到標題

化合物之TFA鹽(0.007 g)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 12.11 (1 H, s), 8.68 (1 H, dd, J=7.38, 2.29 Hz), 7.87-8.13 (2 H, m), 7.71-7.88 (3 H, m), 7.41-7.63 (2 H, m), 7.33 (4 H, t, J=8.65 Hz), 6.65-6.82 (1 H, m), 6.43 (1 H, s), 3.54-3.88 (1 H, m), 2.96-3.17 (1 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 1.44-1.68 (2 H, m), 1.17-1.43 (2 H, m)。LC/MS, m/e 553 (M+1)。HPLC Rt, 2.14 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例XVII(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中R₁、R₂、R₃、X及Y具有表10中所列之值。

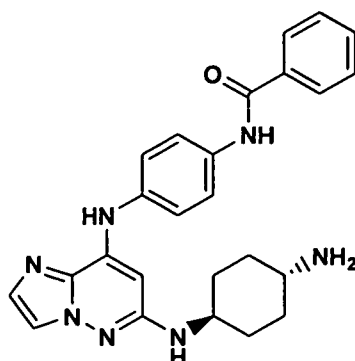
表 10

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVII(2)	N-(4-((6-((反-4-氨基環己基)胺基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)胺基)-2-乙基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺	H	H	H			581

*對於取代基X及Y而言，在核(式Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例XVIII(1)

N-(4-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)苯基)苯甲醯胺

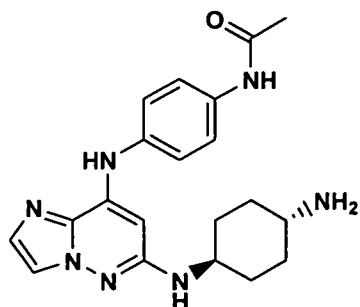


對2打蘭反應瓶中添加*N*-1-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺(0.050 g, 0.19 mmol, 在實例XVI步驟1a中製備)、二氯甲烷(1.0 ml)及三乙胺(0.040 ml, 0.29 mmol)。對此溶液逐滴添加苯甲醯氯(0.025 ml, 0.21 mmol)。在25℃下攪拌反應物30 min且接著在真空中濃縮。對此添加反-1,4-二胺基環己烷(0.5 g, 23.0 mmol)。允許混合物在160℃下熔化, 歷時24 hr。接著冷卻熔融物, 以水稀釋且以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層以得到0.036 g粗產物。接著藉由製備HPLC來純化粗材料以得到0.018 g標題化合物之TFA鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.94 (3 H, m), 7.76-7.88 (3 H, m), 7.45-7.67 (3 H, m), 7.36 (2 H, d, 8.8 Hz), 6.45 (1 H, s), 3.59-3.87 (1 H, m), 3.01-3.21 (1 H, m), 2.24 (2 H, m), 2.09 (2 H, m), 1.46-1.65 (2 H, m), 1.24-1.42 (2 H, m)。LC/MS, *m/e* 442 (*M*+1)。HPLC *R*_t, 1.80 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度, 起始% B=0,

最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XIX(1)

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)乙醯胺

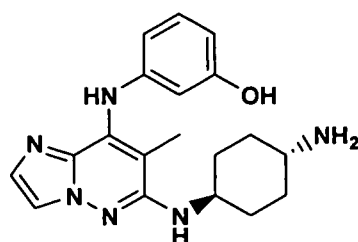


對 2 打蘭反應瓶添加 *N*-1-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺 (0.050 g, 0.19 mmol, 如實例 XVI 步驟 1a 中所製備)、二氯甲烷 (1.0 ml) 及三乙胺 (0.040 ml, 0.29 mmol)。對此溶液逐滴添加乙酸酐 (0.022 ml, 0.23 mmol)。在 25°C 下攪拌反應物 30 min 且接著在真空中濃縮。對此添加反-1,4-二胺基環己烷 (0.5 g, 4.3 mmol)。允許混合物在 160°C 下熔化，歷時 24 hr。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層以得到 0.030 g 粗產物。接著藉由製備 HPLC 來純化粗材料。如此得到 0.008 g 標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.95 (1 H, d, *J*=2.03 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.03 Hz), 7.65 (2 H, d, *J*=8.65 Hz), 7.29 (2 H, d, *J*=9.16 Hz), 6.40 (1 H, s), 3.60-3.81 (1 H, m), 3.02-3.24 (1 H, m), 2.17-2.30 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.04-2.12 (2 H, m), 1.43-

1.64 (2 H, m), 1.24-1.42 (2 H, m)。LC/MS, m/e 380 (M+1)。HPLC Rt, 1.62 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例XX(1)

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-8-基)胺基)酚



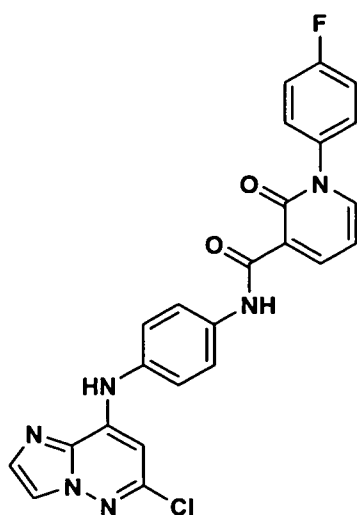
(1a)對微波瓶添加 8-溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪 (0.070 g, 0.24 mmol, 如在實例III步驟1c中所述製備)、NMP(1.4 ml)、K₂CO₃(0.17 g, 1.2 mmol)及3-(苯甲氧基)苯胺(0.050 g, 0.24 mmol)。經由微波在225℃下加熱反應物15 min。冷卻後即以MeOH(2 ml)稀釋溶液且藉由製備HPLC來純化。如此得到0.011 g 3-(6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)酚。m/z=275。(注：在反應期間苄醚裂解)

(1b)對2打蘭反應瓶添加來自1a之3-(6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)酚(0.011 g, 0.028 mmol)及反-1,4-二胺基環己烷(1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在160℃下熔

化，歷時 24 hr。接著冷卻熔融物，以水及 MeOH 稀釋且接著藉由製備 HPLC 來純化以得到 0.005 g 標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.01 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.11 (1 H, t, $J=8.14$ Hz), 6.48 (1 H, d, $J=7.63$ Hz), 6.28 (1 H, s), 3.88-4.10 (1 H, m), 3.05-3.27 (1 H, m), 2.24-2.37 (2 H, m, $J=8.65$ Hz), 2.11-2.23 (5 H, m), 1.45-1.70 (4 H, m)。LC/MS, m/e 353 ($M+1$)。HPLC R_t , 1.20 min, YMC ODSC18 管柱 (4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XXI(1)

N-(4-((6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺

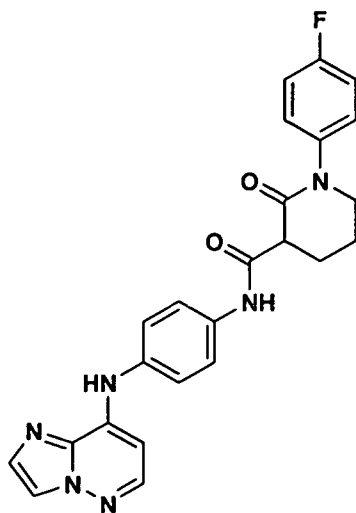


對 2 打蘭瓶添加 N1-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺 (0.078 g, 0.3 mmol，如在實例 XV1 步驟 1a 中所述製

備)、1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(0.10 g, 0.45 mmol, 如在實例 XVII 步驟 1e2 中所述製備)、EDCI(0.086 g, 0.45 mmol)、HOBt(0.061 g, 0.45 mmol)、TEA(0.12 ml, 0.9 mmol)、DMF(0.8 ml) 及 CH₃CN(1.5 ml)。允許在約 50°C 下攪拌反應物 12 hr。冷卻後即在真空中移除溶劑且以甲醇(2 ml)稀釋。藉由 HPLC(20-100% 甲醇梯度)來純化溶液, 生產 0.014 g 標題化合物之 TFA 鹽。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 11.88 (1 H, s), 8.70 (1 H, dd, J=7.12, 2.03 Hz), 7.71-7.91 (3 H, m), 7.67 (1 H, s), 7.50-7.63 (1 H, m), 7.10-7.43 (5 H, m), 6.64 (1 H, s), 6.56 (1 H, t, J=7.12 Hz)。LC/MS, m/e 475 (M+1)。HPLC Rt, 2.82 min, YMC ODSC18 管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度, 起始% B=0, 最終% B=100, 梯度時間 4 min, 在 100% B 保持 1 min, 流動速率 4 mL/min。

實例 XXII(1)

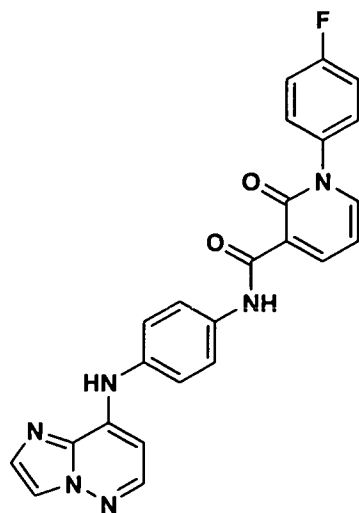
1-(4-氟苯基)-N-(4-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基胺基)苯基)-
2-側氧基-3-六氫吡啶甲鹽胺



對來自實例XXI之*N*-(4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-側氧基環己-1,3-二烯酸醯胺TFA鹽(0.013 g, 0.027 mmol)及EtOH(4 mL)於500 ml PARR瓶中之懸浮液添加10% Pd/C(20 mg)及2滴三乙胺。接著將PARR瓶充以55 psi之H₂且允許於室溫下震盪12小時。接著過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由製備HPLC來純化殘餘物以得到0.008 g標題化合物之TFA鹽。LC/MS, *m/e* 445 (*M*+1)。HPLC *R*_t, 1.81 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例XXIII(1)

1-(4-氟苯基)-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺



(1a)對充以N1-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺(0.5 g, 1.9 mmol, 如在實例XVI步驟1a中所述製備)及四氫呋喃(10 ml)之100 ml圓底燒瓶添加二碳酸二-第三丁酯(0.44 g, 1.9 mmol)。在50℃下攪拌反應物5 hr, 接著濃縮且在矽膠(乙酸乙酯/庚烷, 20 min梯度: 5-50%乙酸乙酯)上純化, 得到白色固體狀4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基胺基甲酸第三丁酯(0.050 g)。

(1b)對來自1a之4-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基胺基甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.28 mmol)及EtOH(4 mL)於500 ml PARR瓶中之混合物添加10% Pd/C(0.02 g)及2滴三乙胺。接著將PARR瓶充以55 psi之H₂且允許於室溫下震盪12小時。接著過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液以得到0.085 g粗4-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基胺基甲酸第三丁酯。

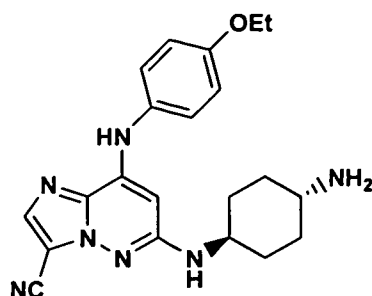
(1c)對2打蘭瓶中添加來自1b之4-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基胺基甲酸第三丁酯(0.085 g, 0.26 mmol)及於1,4-二噁烷(5.0 ml)中之4 M HCl。在25℃下攪拌反應物2 hr,

濃縮。得到N¹-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺二HCl鹽(0.085 g)。無需進一步純化而使用該產物。

(1d)對2打蘭瓶中添加來自1c之N¹-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯-1,4-二胺二HCl鹽(0.080 g, 0.3 mmol)、1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(0.13 g, 0.57 mmol)、EDCI(0.11 g, 0.57 mmol)、HOBT(0.077 g, 0.57 mmol)、TEA(0.16 ml, 1.1 mmol)及CH₃CN(4 ml)。允許在約25°C下攪拌反應物12 hr。接著在真空中移除溶劑且以MeOH(4 ml)稀釋樣品。藉由HPLC(20-100%甲醇梯度)來純化溶液，得到0.015 g標題化合物之TFA鹽。1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.96 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 8.59 (1 H, dd, J=7.38, 2.29 Hz), 7.99-8.27 (3 H, m), 7.67-7.85 (3 H, m), 7.55-7.67 (2 H, m, J=9.16, 5.09 Hz), 7.33-7.49 (3 H, m), 6.66-6.82 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, J=6.10 Hz)。LC/MS, m/e 441 (M+1)。HPLC Rt, 2.64 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例XXIV(1)

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-((4-(乙氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



(1a) 對 200 ml 圓底燒瓶中添加來自實例 I(1) 步驟 1b 之 8-溴-6-氯咪唑并 [1,2-b] 噻嗪鹽酸鹽 (3.0 g, 11.2 mmol)、氯仿 (55 ml) 及 NBS (3.0 g, 16.8 mmol)。在 80°C 下加熱反應物 1 hr，冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物。添加乙酸乙酯且以 Na_2CO_3 (2×100 ml)、 H_2O (2×100 ml) 且接著以鹽水 (1×25 ml) 洗滌混合物。合併有機層且經 Na_2SO_4 乾燥且接著濃縮。如此得到 1.8 g 粗 3,8-二溴-6-氯咪唑并 [1,2-b] 噻嗪。

(1b) 將對氨基苯乙醚 (0.38 ml, 2.9 mmol) 及三乙胺 (0.8 ml, 5.8 mmol) 添加至來自 1a 之 3,8-二溴-6-氯咪唑并 [1,2-b] 噻嗪 (0.83 g, 2.67 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中之混合物中。加熱混合物至 80°C 且攪拌 16 hr。接著在真空中濃縮該溶液以得到粗 3-溴-6-氯-N-(4-乙氧基苯基)咪唑并 [1,2-b] 噻嗪-8-胺。

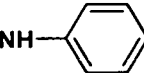
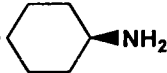
(1c) 對 5 ml 微波瓶中添加來自 1b 之 3-溴-6-氯-N-(4-乙氧基苯基)咪唑并 [1,2-b] 噻嗪-8-胺 (0.3 g, 0.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.18 g, 0.16 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.47 g, 4.0 mmol) 及 DMF (3 ml)。經由微波在 200°C 下加熱反應物 25 min。冷卻後即以乙酸乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土塞過濾。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/庚烷, 25

min梯度：5-50%乙酸乙酯)來純化所得材料以得到0.11 g 6-氯-8-(4-乙氧基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈。

(1e)對2打蘭反應瓶中添加來自1c之6-氯-8-(4-乙氧基苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈(0.055 g, 0.017 mmol)及反-1,4-二胺基環己烷(1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在160°C下熔化，歷時1.5 hr。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層，且接著以MeOH稀釋且接著藉由製備HPLC來純化以得到0.039 g標題化合物之TFA鹽。1H NMR (500 MHz, 溶劑) δ ppm 7.91 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.96 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 5.96 (1 H, s), 4.04 (4 H, q, $J=6.78$ Hz), 3.61-3.80 (1 H, m), 2.99-3.19 (1 H, m), 2.16-2.35 (2 H, m, $J=11.55$ Hz), 2.01-2.16 (2 H, m, $J=12.65$ Hz), 1.47-1.65 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, $J=7.15$ Hz), 1.24-1.36 (2 H, m)。LC/MS, m/e 392 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.69 min。YMC ODSC18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例XXIV(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中R₁、R₂、R₃、X及Y具有表11中所列之值。

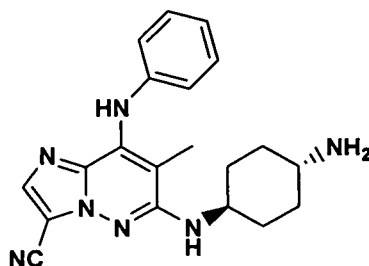
表 11

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXIV(2)	6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	H	CN	H	NH- 	NH- 	348

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用氮原子處

實例 XXV(1)

6-((4-反-胺基環己基)胺基)-7-甲基-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



(1a)對 200 ml 圓底燒瓶添加來自實例 III 步驟 1c 之 8-溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪鹽酸鹽(0.52 g, 1.8 mmol)、氯仿(10 ml)及 NBS(0.5 g, 2.7 mmol)。在 80°C 下加熱反應物 1 hr，冷卻至室溫且在減壓下移除揮發物。添加乙酸乙酯且以 Na₂CO₃(2×100 ml)、H₂O(2×100 ml)且接著以鹽水(1×25 ml)洗滌混合物。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥且接著濃縮。如此得到 1.8 g 粗產物，接著乾燥裝載於矽膠上且經由管柱層析法使用 30% 乙酸乙酯作為移動相來純化。如此得到 0.14 g 純 3,8-二溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪。

(1b)對 2 打蘭反應瓶添加來自 1a 之 3,8-二溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(0.14 g, 0.43 mmol)、於 THF(1.0 ml)中之

1.0 M第三丁醇鉀及THF(1.4 ml)。在N₂下於室溫下攪拌反應物1 hr且在真空中濃縮。在乙酸乙酯中萃取所得材料且以H₂O(2×50 ml)且接著以鹽水(1×20 ml)洗滌。合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且過濾。繼蒸發溶劑之後，得到0.14 g粗產物。經由矽膠層析法(乙酸乙酯/庚烷，25 min梯度：5-50%乙酸乙酯)進一步純化以得到0.053 g 3-溴-6-氯-7-甲基-N-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺。

(1c)對5 ml微波瓶添加來自1a之3-溴-6-氯-7-甲基-N-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺(0.053 g，0.16 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.036 g，0.032 mmol)、Zn(CN)₂(0.088 g，0.78 mmol)及DMF(3 ml)。經由微波在180℃下加熱反應物30 min。冷卻後即以乙酸乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土塞過濾。在真空中移除溶劑且藉由製備HPLC來純化所得材料以得到0.013 g 3-溴-6-氯-7-甲基-N-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺。

(1d)對2打蘭反應瓶添加來自1b之3-溴-6-氯-7-甲基-N-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺(0.013 g，0.045 mmol)及反-1,4-二胺基環己烷(1.0 g，8.0 mmol)。允許混合物在160℃下熔化，歷時45 min。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層，且接著以MeOH稀釋且接著藉由製備HPLC來純化以得到標題化合物之TFA鹽。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.19-7.33 (2 H, m), 6.97 (1 H, t, J=7.38 Hz), 6.87 (2 H, d, J=7.63 Hz), 3.88-4.02 (1 H, m), 3.07-3.25 (1 H, m), 2.25-2.40 (2 H, m, J=12.21 Hz),

2.07-2.22 (2 H, m, J=12.21 Hz), 1.94 (3 H, s), 1.41-1.72 (4 H, m)。LC/MS, m/e 362 (M+1)。HPLC Rt, 2.58 min。YMC ODSC18管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

根據類似於實例 XXV(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式 (Ia) 之化合物，其中 R₁、R₂、R₃、X 及 Y 具有表 12 中所列之值。

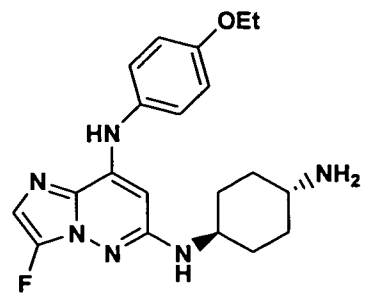
表 12

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXV(2)	6-((反)-4-胺基環己基胺基)-7-乙基-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	H	CN	Et			376
XXV(3)	6-((反)-4-胺基環己基)胺基)-8-苯胺基-7-異丙基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	H	CN	i-Pr			390

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核 (式 Ia) 上之取代發生在可用氮原子處

實例 XXVI(1)

N⁶-(反-4-胺基環己基)-N⁸-(4-(乙氧基)苯基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a)對 20 ml 反應瓶添加來自實例 I(1)步驟 1b 之 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪鹽酸鹽(0.33 g, 1.4 mmol)、CH₃CN(7.0 ml)及親電子氟化劑(selectflor)(0.5 g, 1.4 mmol)。在 50°C 下攪拌反應物 6 hr, 接著濃縮至乾燥。藉由矽膠層析法(乙酸乙酯/庚烷, 25 min 梯度: 5-50% 乙酸乙酯)來進行純化以得到 0.085 g 8-溴-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪。

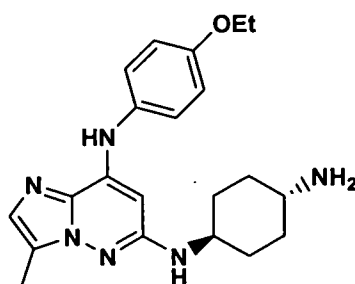
(1b)將對氨基苯乙醚(0.044 ml, 0.34 mmol)及三乙胺(0.1 ml, 0.75 mmol)添加至來自 1a 之 8-溴-6-氯-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(0.085 g, 0.34 mmol)於 EtOH(1.7 mL)中之混合物中。加熱混合物至 80°C 且攪拌 16 hr。接著在真空中濃縮該溶液以得到粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1c)對 2 打蘭反應瓶添加來自 1b 之 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.080 g, 0.26 mmol)及反-1,4-二氨基環己烷(1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在 160°C 下熔化, 歷時 5 hr。接著冷卻熔融物, 以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層, 且接著以 MeOH 稀釋且接著藉由製備 HPLC 來純化以得到標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, 溶劑) δ ppm 7.32 (1 H, d, *J*=6.05 Hz), 7.24 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.98 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.99 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, *J*=7.15 Hz), 3.66-3.79 (1 H, m), 3.04-3.18 (1 H, m), 2.16-2.28 (2 H, m, *J*=11.55 Hz), 1.99-2.12 (2 H, m, *J*=12.10 Hz), 1.46-1.62 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, *J*=6.87 Hz), 1.25-1.36

(2 H, m)。LC/MS, m/e 385 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.25 min。YMC ODSC18管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

實例 XXVII(1)

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a)對來自實例 I(1)步驟 1b 之粗 4-溴-6-氯-2,3-二氫噻嗪-3-胺 (0.5 g, 2.3 mmol)、2-氯-1,1-二甲氧基丙烷 (1.6 ml)、EtOH (5 ml) 與 H_2O (2 ml) 之混合物添加 4 滴於乙酸中之 35% HBr。在 100°C 下攪拌反應物 16 hr。接著濃縮反應物至乾燥且自二乙醚研磨。過濾後即獲得 8-溴-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與 6,8-二氯-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪 HCl 鹽之混合物。

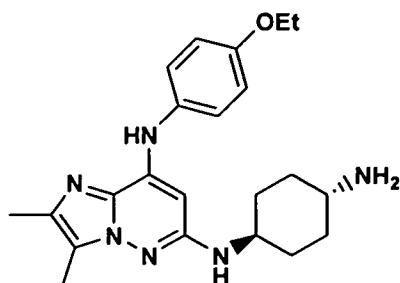
(1b)將對胺基苯乙醚 (0.068 g, 0.5 mmol) 及三乙胺 (0.15 ml, 1.1 mmol) 添加至皆來自 1a 之 8-溴-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與 6,8-二氯-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪 (0.011 g, 0.5 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中之混合物中。加熱混合物至

90°C 且攪拌 30 hr。接著在真空中濃縮該溶液以得到粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1c) 對 2 打蘭反應瓶中添加來自 1b 之粗 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺 (0.15 g, 0.5 mmol) 及反-1,4-二胺基環己烷 (1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在 160°C 下熔化，歷時 48 hr。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層，且接著以 MeOH 稀釋且接著藉由製備 HPLC 來純化以得到標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.62 (1 H, s), 7.25 (2 H, d, $J=9.16$ Hz), 6.99 (2 H, d, $J=9.16$ Hz), 6.21 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, $J=7.12$ Hz), 3.64-3.89 (1 H, m), 3.00-3.22 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.17-2.38 (2 H, m, $J=11.19$ Hz), 1.99-2.18 (2 H, m, $J=12.21$ Hz), 1.45-1.71 (2 H, m), 1.22-1.46 (5 H, m)。LC/MS, m/e 381 ($M+1$)。HPLC R_t , 1.91 min。YMC ODSC18 管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XXVIII(1)

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-(乙氧基)苯基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺



(1a)將來自實例I(1)步驟1a之4-溴-6-氯-2,3-二氫噻嗪-3-胺(0.1 g, 0.48 mmol)、3-氯丁-2-酮(0.42 g, 3.3 mmol)與EtOH(1 ml)之混合物在90°C下攪拌48 hr。接著濃縮反應物至乾燥且自二乙醚研磨。過濾後即得到油狀材料。以甲醇清洗含有油狀固體之燒料(frit)且收集材料8-溴-6-氯-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與6,8-二氯-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(HCl鹽)之混合物。

(1b)將對胺基苯乙醚(0.04 g, 0.29 mmol)及碳酸鉀(0.12 g, 0.87 mmol)添加至皆來自1a之8-溴-6-氯-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪與6,8-二氯-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(HCl鹽)(0.063 g, 0.29 mmol)於EtOH(1.0 mL)中的混合物中。加熱混合物至90°C且攪拌48 hr。接著在真空中濃縮溶液且藉由製備HPLC(20-100%甲醇/水梯度)來純化。如此得到0.013 g 6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

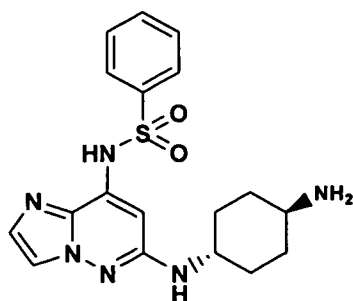
(1c)對2打蘭反應瓶中添加來自1b之粗6-氯-*N*-(4-乙氧基苯基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(0.013 g, 0.04 mmol)及反-1,4-二胺基環己烷(1.0 g, 8.0 mmol)。允許混合物在160°C下熔化，歷時4日。接著冷卻熔融物，以水稀釋且以二氯甲烷萃取。濃縮有機層且接著以MeOH稀釋，

且接著藉由製備 HPLC 來純化。如此得到 0.005 g 標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.24 (2 H, d, $J=8.25$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.17 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, $J=6.96$ Hz), 3.62-3.83 (1 H, m), 3.02-3.21 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.18-2.29 (2 H, m, $J=11.55$ Hz), 2.03-2.14 (2 H, m, $J=12.65$ Hz), 1.45-1.62 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, $J=6.87$ Hz), 1.26-1.36 (2 H, m)。LC/MS, m/e 395 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.49 min。YMC ODSC18 管柱 (4.6 $\times$ 50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

實例 XXIX(1)

N-(6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

苯磺醯胺



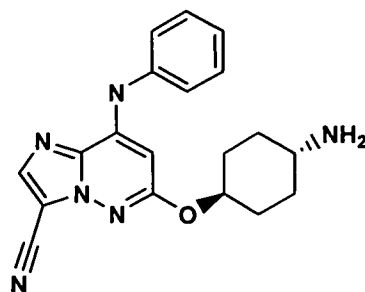
(1a) 對 16 $\times$ 100 mm 管中添加苯磺醯胺 (58 mg, 0.37 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (2 mg, 0.0022 mmol)、4,5-雙(二苄基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃 (4 mg, 0.0077 mmol) 及碳酸鈹 (240 mg, 1.25 mmol)。抽空該管且回充以

氮氣。接著添加實例 I(1) 步驟 1b 之 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪(120 mg, 0.4466 mmol) 及 1,4-二噁烷(1.0 ml)。允許在 100°C 下加熱該混合物 16 小時。接著以二氯甲烷稀釋溶液，過濾且在真空中濃縮以得到粗 *N*-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯磺醯胺 100 mg(73%)。

(1b) 對來自 1a 之 *N*-(6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯磺醯胺 (100 mg, 0.325 mmol) 添加反-1,4-二胺基環己烷(1000 mg, 8.77 mmol)。允許混合物在 165°C 下熔化，歷時 3 日。接著冷卻熔融物，添加水，繼之以二氯甲烷萃取。接著在真空中濃縮有機層且藉由製備 HPLC 來純化。如此得到 4.5 mg(2%) 標題化合物之二 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, MeOH-D₃) δ ppm 7.97 (2 H, d, J=5 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.71 (1 H, s), 7.63 (1 H, m), 7.56 (2 H, m), 6.63 (1H, s), 3.64 (1 H, m), 3.12 (1 H, m), 2.23-2.04 (4 H, m), 1.51 (2 H, m), 1.34 (2 H, m)。LC/MS m/e 387 (MH⁺)。HPLC, 1.600 min。Waters Sunfire C18 4.6×50。0%-100% B。B: 90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA。A: 10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA。

實例 XXXI(1)

6-((反-4-胺基環己基)氧基)-8-苯胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



(1a) 將 *N*-(4-甲氧基苄基)苯胺 (215 mg, 1 mmol) 溶解於無水 DMF (4 mL) 中，置於氮氣氛下且於冰浴中冷卻至 0 °C。添加第三丁氧基鉀 (1 mL, 1 mmol, 1M THF 溶液) 且允許混合物在 0 °C 下攪拌 10 min 且在室溫下攪拌 30 min。將所得混合物冷卻至 0 °C。添加來自實例 XXIV 步驟 1a 之固體狀 3,8-二溴-6-氯咪唑并 [1,2-*b*] 噻嗪 (310 mg, 1 mmol)。允許在 0 °C 下攪拌混合物 30 min 且於室溫下攪拌隔夜。以乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋混合物，順序以 10% LiCl、水及鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/庚烷, 25 min 梯度: 5-50% 乙酸乙酯) 來純化所得材料以獲得 0.27 g 3-溴-6-氯-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-苯基咪唑并 [1,2-*b*] 噻嗪-8-胺。

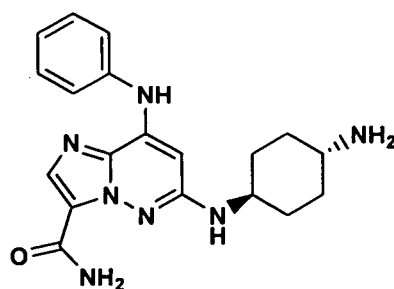
(1b) 對微波瓶充以來自步驟 1a 之 3-溴-6-氯-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-苯基咪唑并 [1,2-*b*] 噻嗪-8-胺 (220 mg, 0.49 mmol)、氯化鋅 (34.8 mg, 0.3 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈹 (0) (22.7 mg, 0.025 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (19.8 mg, 0.036 mmol) 及 DMF (2 mL)。以微波在 150 °C 下加熱所得混合物 15 min。冷卻該溶液，以乙酸乙酯稀釋，以飽和 LiCl 溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃

縮。藉由矽膠層析法(5%乙酸乙酯/庚烷)來純化所得殘餘物以得到91 mg 6-氯-3-氯基-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺。

(1c)在以內襯Teflon之隔膜封閉的小瓶中將來自1b之6-氯-3-氯基-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(20 mg, 0.05 mmol)、(反)-4-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 0.1 mmol)、乙酸鈹(II)(1.1 mg, 0.005 mmol)、1,2,3,4,5-戊苯基-1'-(二-第三丁基膦基)二茂鐵(7.5, 0.01 mmol)及碳酸鉍(100 mg)之混合物懸浮於無水二噁烷(1 mL)。以氬淨化該容器且在105°C下加熱48 h。LCMS顯示產物(*m/z*, *M*+1, 569.4)連同起始材料一起存在(約25%轉化率)。冷卻反應物且經由矽藻土塞過濾且以約5 ml乙酸乙酯清洗矽藻土墊。在真空中移除溶劑且在1 mL TFA中懸浮所得油狀物,且在50°C下加熱2 h。該反應顯示完全移除對甲氧基苯甲基保護基。在空氣流下移除TFA且在MeOH(2 mL)中萃取所得混合物且藉由製備HPLC來純化以得到2.2 mg標題化合物之TFA鹽。MS *m/e* 349 (*M*+1); ¹H NMR (MeOH, δ) 8.1 (1H, s), 7.48 (2H, t, *J*=8 Hz), 7.39 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.27 (1H, t, *J*=8 Hz), 6.21 (1H, s), 5.00 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.15, (2H, m), 1.62 (4H, m)。

實例 XXXII(1)

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-苯胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺



(1a)將瓶中之來自實例XXXI(1)步驟1b之6-氯-3-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)-*N*-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺(25 mg, mmol)、6N NaOH(0.1 mL), MeOH(0.1 mL)及二噁烷(1 mL)之混合物加熱至100°C, 歷時16 h。將混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。添加1M HCl後即形成沉澱。藉由過濾收集沉澱物且乾燥以得到35 mg粗6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(苯基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲鹽胺。

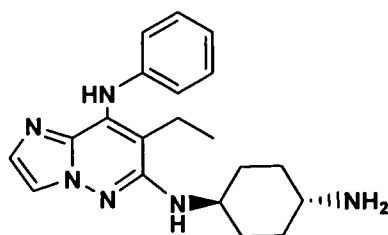
(1b)對含有35 mg來自1a之粗6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(苯基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲鹽胺之瓶中添加反-1,4-環己基二胺(250 mg, mmol)。將所得混合物加熱至160°C, 歷時4 h。冷卻混合物至室溫且以水稀釋, 引起沉澱形成。收集沉澱物, 以水洗滌且乾燥以得到粗6-((反)-4-氨基環己基氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(苯基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲鹽胺。

(1c)將來自1b之粗6-((反)-4-氨基環己基氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(苯基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲鹽胺在三氟乙酸(1 mL)中懸浮且加熱至50°C, 歷時2 h。冷卻混合物至室溫且在氮氣流下蒸發三氟乙酸。在甲醇中懸浮殘餘物, 過濾以移除固體且藉由製備HPLC來純化以得到2.1 mg標題化合物之TFA鹽。MS *m/e* 366 (*M*+1); ¹H NMR (MeOH, δ) 8.1

(1H, s), 7.46 (2H, t, J=8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.23 (1H, t, J=8 Hz), 6.31 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.42 (2H, m)。

實例 XXXIII(1)

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-6,8-二胺



(1a)在50℃下對3,6-二氯噻嗪(11.25 g, 0.076 mol, 1.0當量)、硝酸銀(6.41 g, 0.038 mol, 0.5當量)、丙酸(8.39 g, 0.113 mol, 1.5當量)於水(125 ml)中之懸浮液添加硫酸(11.54 mL, 0.227 mol, 3.0當量)於水(125 mL)中之溶液。將溶液加熱至60℃且接著在20分鐘內緩慢添加過硫酸銨溶液(51.7 g, 0.227 mol, 3.0當量)。接著將溶液加熱至75℃, 歷時30分鐘。將反應溶液注入冰水中且以30%氫氧化銨溶液調節pH為7。以二氯甲烷(3×)萃取產物1, 且以水、鹽水洗滌萃取物, 以硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使用ISCO層析系統(120 g砂濾筒, 於庚烷中之5%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以得到化合物3,6-二氯-4-乙基噻嗪(7.3 g, 54%產率)。LC/MS, m/e 177.15 (M+1)。HPLC Rt, 2.03 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A:

(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

(1b)在密封微波管中將來自1a之3,6-二氯-4-乙基噻嗪(3.5 g, 0.020 mol)懸浮於28% NH₄OH水溶液(12 mL)中且在145 °C下加熱1 h。冷卻反應溶液且接著在145 °C下再一次加熱1 h。打開微波管且允許於室溫下攪拌30 min且在冰浴中攪拌30 min。過濾經粉碎之固體且接著以冰水洗滌且乾燥以得到3.5 g所需6-氯-5-乙基噻嗪-3-胺與6-氯-4-乙基噻嗪-3-胺區位異構物的混合物LC/MS, m/e 158.19 (M+1)。HPLC Rt, 0.78 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

(1c)將來自1b之6-氯-5-乙基噻嗪-3-胺與氯-4-乙基噻嗪-3-胺之混合物(3.50 g, 0.022 mol)及NaHCO₃(3.73 g, 0.044 mol, 2當量)懸浮於MeOH(20 mL)中且以Br₂(1.25 mL, 0.024 mol)處理。於室溫下攪拌混合物24 h，接著過濾。在真空中濃縮濾液。所得殘餘物在EtOAc(100 mL)中再懸浮且以飽和NaHCO₃(2×20 mL)水溶液及NaCl水溶液(1×20 mL)順序洗滌。經硫酸鈉乾燥溶液。在真空中移除溶劑以得到粗4-溴-6-氯-5-乙基噻嗪-3-胺。LC/MS, m/e 236 (M+1)。HPLC Rt, 2.15 min。Waters Sunfire C18管柱

(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

(1d) 將氯乙醛 (17.26 ml, 0.111 mmol, 在 H₂O 中 50%) 添加至來自 1c 之粗 4-溴-6-氯-5-乙基噻嗪-3-胺 (5.23 g, 0.022 mol) 於 EtOH (30 mL) 中之溶液中。在密封瓶中在 50°C 下加熱混合物 24 h。在真空中移除溶劑且在丙酮/Et₂O (1/1, 5 mL) 中再懸浮固體，過濾且接著以 Et₂O 洗滌以得到 8-溴-6-氯-7-乙基咪唑并 [1,2-b] 噻嗪之 HCl 鹽 (3.02, >80% 純度)。LC/MS, m/e 260 (M+1)。HPLC Rt, 2.68 min。Waters Sunfire C18 管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑 B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑 A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始 % B=0，最終 % B=100，梯度時間 4 min，在 100% B 保持 1 min，流動速率 4 mL/min。

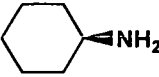
(1e) 將來自 1d 之 8-溴-6-氯-7-乙基咪唑并 [1,2-b] 噻嗪 (60 mg, 0.2 mmol, 1 當量)、苯胺 (20.3 μL, 0.22 mmol, 1.1 當量) 及第三丁醇鉀 (0.51 mL, 0.51 mmol, 2.5 當量) 之混合物懸浮於 DMF (3 mL) 中且在 RT 下攪拌 1 h。以乙酸乙酯淬滅混合物且以飽和氯化鋰溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使用 ISCO 層析系統 (4 g 矽濾筒，於庚烷中之 5% 乙酸乙酯) 來純化殘餘物以得到 6-氯-N-苯基-7-乙基咪唑并 [1,2-b] 噻嗪-8-胺 (22 mg)。LC/MS, m/e 273.14 (M+1)。

HPLC Rt, 2.24 min。Waters Sunfire C18管柱 (4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

(1f)將來自1e之6-氯-N-苯基-7-乙基咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-胺 (22 mg, 0.08 mmol)及反-1,4-二氨基己烷(230 mg)合併且在165°C下加熱4日。冷卻混合物至室溫，接著以甲醇稀釋。使用製備HPLC純化所得殘餘物以得到上文標題化合物之TFA鹽(18.9 mg, 66%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.27 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.0 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LC/MS, m/e 351 (M+1)。HPLC Rt, 1.67 min。Waters Sunfire C18管柱(4.6×50 mm)。0%-100% B。溶劑B：(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶劑A：(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。梯度，起始% B=0，最終% B=100，梯度時間4 min，在100% B保持1 min，流動速率4 mL/min。

根據類似於實例XXXIII(1)之程序使用如說明之適當起始材料及大體上相同的程序製備具有式(Ia)之化合物，其中R₁、R₂、R₃、X及Y具有表13中所列之值。

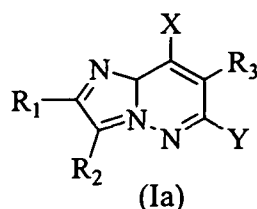
表 13

Exp	名稱	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXXIII(2)	<i>N</i> ⁶ -(反-4-氨基環己基)-7-乙基- <i>N</i> ⁸ - [4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻 嗪-6,8-二胺	H	H	i-Pr	NH- 	NH- 	365

*對於取代基 X 及 Y 而言，在核(式 Ia)上之取代發生在可用
氮原子處

十、申請專利範圍：

1. 一種式(Ia)之化合物



或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為NR₄R₅；

Y為氫、鹵素、OR₈或NR₆R₇；

R₁及R₂係獨立選自(i)氫、C₁₋₄烷基、鹵素、氰基及C(=O)NR₁₀R₁₁；

R₃係選自氫、鹵素、烷基、及芳基；

R₄為-AM；

R₅為氫或C₁₋₄烷基；

或R₄及R₅連同其所連接之氮原子一起形成5員、6員或7員單環雜芳基或雜環基環，或7員至11員雙環雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團T₁、T₂及/或T₃取代；

A為一鍵、C₁₋₃伸烷基、-C(O)-或-SO₂-；

M為(i)氫、-NH(芳基)、C₁₋₆烷基、C₂₋₄烯基或-OC₁₋₄烷基或(ii)C₃₋₆環烷基、苯基、萸基、1-萘基或2-萘基，各基團視情況經一至三個基團T₁、T₂及/或T₃取代；或(iii)5員、6員或7員單環或7員至11員雙環雜芳基或雜環基環，各環視情況經一至三個基團T₁、T₂及/

或 T_3 取代；

R_6 係選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R_7 係選自烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基，其各

基團視情況經一至三個基團 T_4 、 T_5 及 / 或 T_6 取代；

或 R_6 及 R_7 連同其所連接之氮原子一起形成雜芳基或雜環

基環，各環視情況經一至三個基團 T_4 、 T_5 及 / 或 T_6 取

代；

R_8 係環烷基，其視情況經一至三個基團 T_4 、 T_5 及 / 或 T_6 取

代；

R_{10} 及 R_{11} 在每次出現時皆係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R_{15} 及 R_{16} 係獨立選自 (i) 氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳

基及雜環基；

T_1 、 T_2 及 T_3 係獨立選自 (i) 視情況經鹵素及芳基取代之 C_{1-4}

烷基、 C_{1-4} 烷硫基、苯氧基、 $-NR_{19}R_{20}$ 、鹵素、羥

基、氰基、 SO_3H 、 $COOH$ 、 $-C(O)(R_{19})$ 、

$C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(O)R_{20}$ 、 $S(O)_2R_{21}$ 、 $S(O)_2NR_{19}R_{20}$

及 $NR_{19}(C(O)NR_{19}R_{20})$ ；及 / 或 (ii) 苯基、環丙基、環

己基、四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑

基、呋喃基及嗎啉基，其各基團若原子價允許則視

情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及 / 或 R_{24} 取代；及 / 或

(iii) 在鄰近環原子上經取代之兩基團 T_1 及 T_2 連同其

二者所連接之環原子一起形成稠合 5 至 7 員環烷基、

稠合苯基或稠合 5 員或 6 員雜環基或雜芳基，其各基

團若原子價允許則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23}

及/或 R_{24} 取代；

T_4 、 T_5 及 T_6 係獨立選自視情況經 OH 取代之烷基或視情況經鹵素或 NH_2 取代之環烷基、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、環烷基、雜環基、芳基及視情況經鹵素取代之雜芳基；且

R_{19} 及 R_{20} 在每次出現時皆係獨立選自 (i) 氫、 $-(CH_2)_vOH$ 及 C_{1-4} 烷基或 (ii) $-(CH_2)_v$ 環己基、 $-(CH_2)_v$ 苯基、 $-(CH_2)_v$ 嗎啉基、 $-(CH_2)_v$ 吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 吡唑基、 $-(CH_2)_v$ 環丙基、 $-(CH_2)_v$ 吡咯啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 呋喃基、 $-(CH_2)_v$ 咪唑基、 $-(CH_2)_v$ 嘧啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡嗪基及 $-(CH_2)_v$ 噻嗪基，其各基團若原子價允許則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及/或 R_{24} 取代；或 R_{19} 及 R_{20} 連同其二者皆連接之氮原子一起形成吡咯啶基、嗎啉基、六氫吡啶基、噻嗪基或六氫吡嗪基，其各基團若原子價允許則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及/或 R_{24} 取代；且

R_{21} 在每次出現時皆係選自 (i) $-(CH_2)_vOH$ 及 C_{1-4} 烷基；或 (ii) $-(CH_2)_v$ 環己基、 $-(CH_2)_v$ 苯基、 $-(CH_2)_v$ 嗎啉基、 $-(CH_2)_v$ 吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 吡唑基、 $-(CH_2)_v$ 環丙基、 $-(CH_2)_v$ 吡咯啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡啶基、 $-(CH_2)_v$ 呋喃基、 $-(CH_2)_v$ 咪唑基、 $-(CH_2)_v$ 嘧啶基、 $-(CH_2)_v$ 六氫吡嗪基及 $-(CH_2)_v$ 噻嗪基，其各基團若原子價允許則視情況經一至三個基團 R_{22} 、 R_{23} 及/或 R_{24} 取代；且

v 為 0、1、2 或 3；

R_{22} 、 R_{23} 及 R_{24} 在每次出現時皆係選自(C₁₋₄)烷基、(C₂₋₄)烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、CF₃、=O、O(C₁₋₄烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-S(C₁₋₄烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、N(C₁₋₄烷基)₃⁺、SO₂(C₁₋₄烷基)、C(=O)(C₁₋₄伸烷基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄伸烷基)NH(烷基)、C(=O)(C₁₋₄伸烷基)N(C₁₋₄烷基)₂及視情況經取代之苯基；

其中

「烷基」係指具有1至12個碳原子之直鏈或支鏈烴基；

「烯基」係指具有2至12個碳原子及至少一雙鍵之直鏈或支鏈烴基；

「炔基」係指具有2至12個碳原子及至少一參鍵的直鏈或支鏈烴基；

「經取代烷基」、「經取代烯基」或「經取代炔基」係指如上文所定義具有一、兩個或三個選自由以下基團組成之群之取代基的烷基、烯基或炔基：鹵基、烯基、經取代烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-OC(O)R_a、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄伸烷基)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄伸烷基)

基) NR_aR_b 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}$ 伸烷基) CO_2R_b 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-$ 烷基、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，

其中 R_a 及 R_b 係選自氫、烷基、烯基、 CO_2H 、 CO_2 (烷基)、 C_{3-7} 環烷基、苯基、苄基、苯乙基、萘基、四至七員雜環基或五至六員雜芳基，或當連接相同氮原子時可連接形成雜環基或雜芳基，且 R_c 係選自與 R_a 及 R_b 相同之基團，但不為氫；當每一 R_a 及 R_b 基不為氫，且每一 R_c 基視情況具有高達三個與 R_a 、 R_b 及/或 R_c 之任意可用碳原子或氮原子連接之其他取代基時，該(等)取代基係選自由以下基團組成之群： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $=\text{O}$ (若原子價允許)、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 伸烷基) NH_2 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 伸烷基) $\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 伸烷基) $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 伸烷基) $_2$ 、 C_{3-7} 環烷基、苯基、苄基、苯乙基、苯氧基、苄氧基、萘基、四至七員雜環基或環烷基，或五至六員雜芳基；

「環烷基」、「環烯基」或「環炔基」係指3至9個碳原子之完全飽和或部分不飽和烴環；

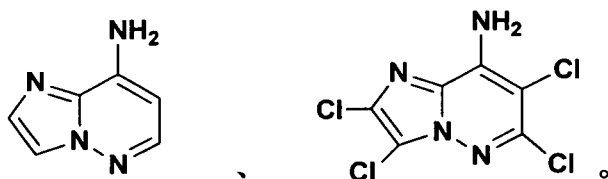
「雜環基」指經取代及未經取代之非芳族3至7員單環基團、7至11員雙環基團及10至15員三環基團，其中該等環中之至少一者具有至少一選自O、S或N之雜原子；

「芳基」係指苯基、聯苯基、萘基、1-萘基及2-萘基；

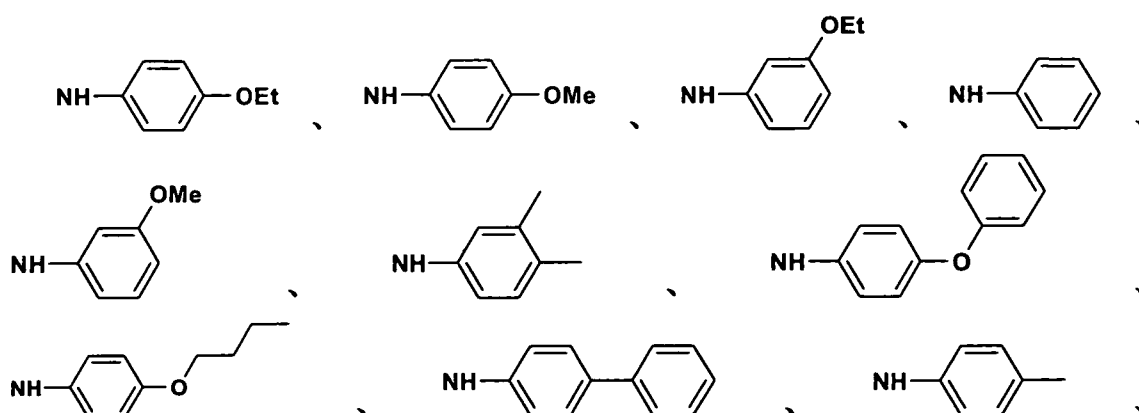
「雜環芳基」係指經取代及未經取代之芳族5或6員單環基團、9或10員雙環基團及11至14員三環基團，其在該等環之至少一者中具有至少一選自O、S或N之雜原子；

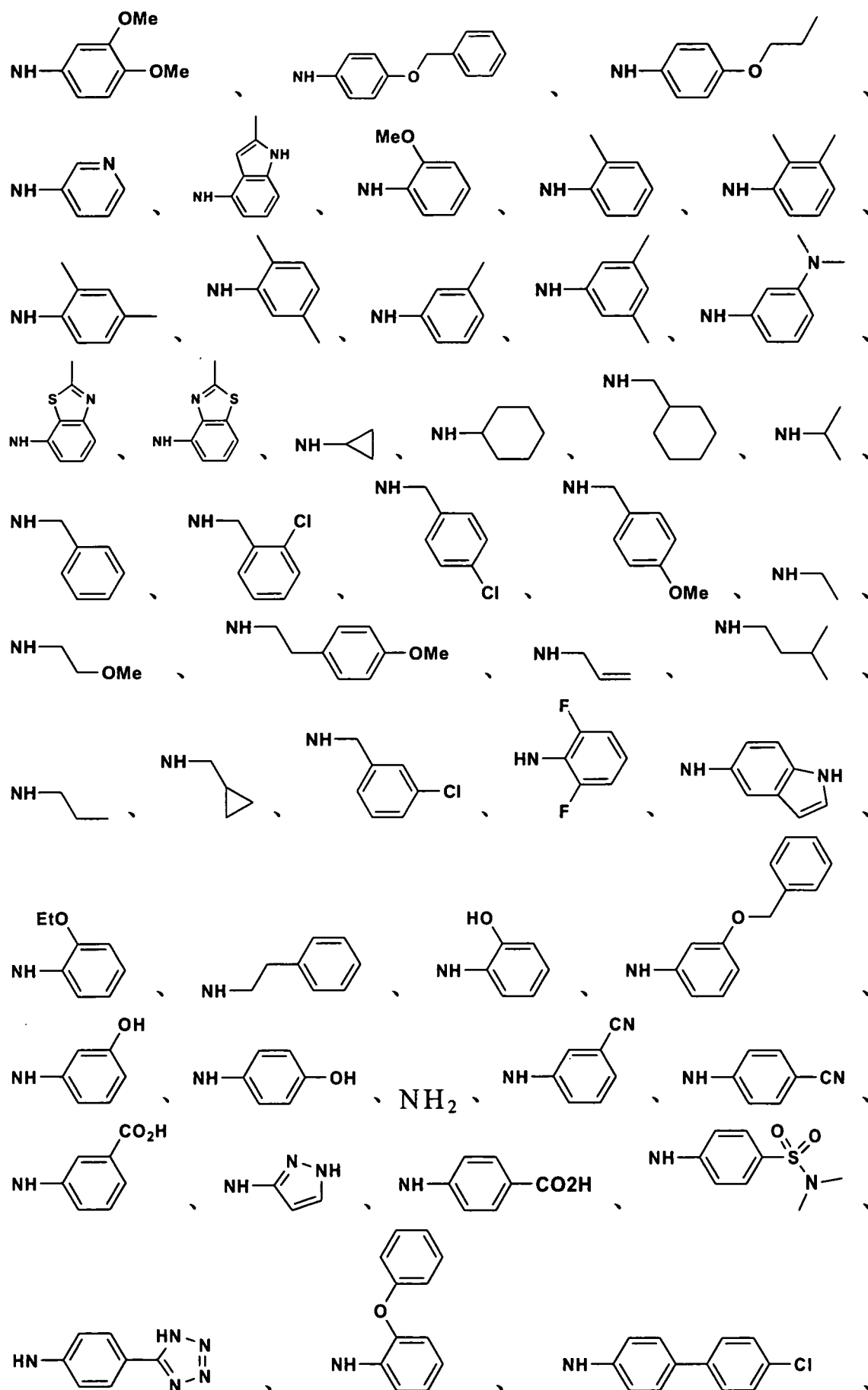
具有以下限制條件：

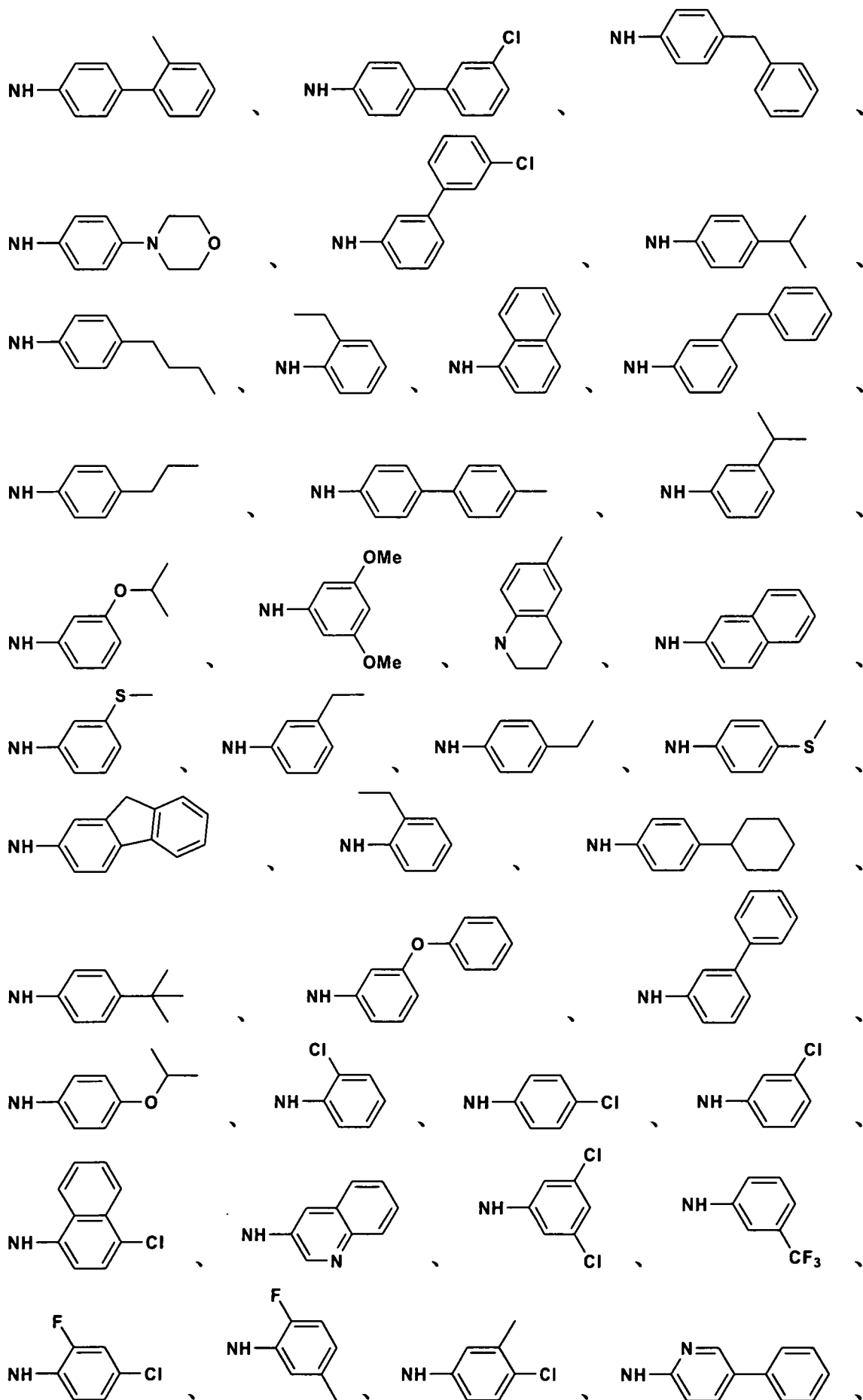
- (1) 若X為NH(Me)、N(Me)₂、NH(未經取代苯基)或NHNH₂，則Y不為氫或鹵素；且
- (2) 排除下列化合物：

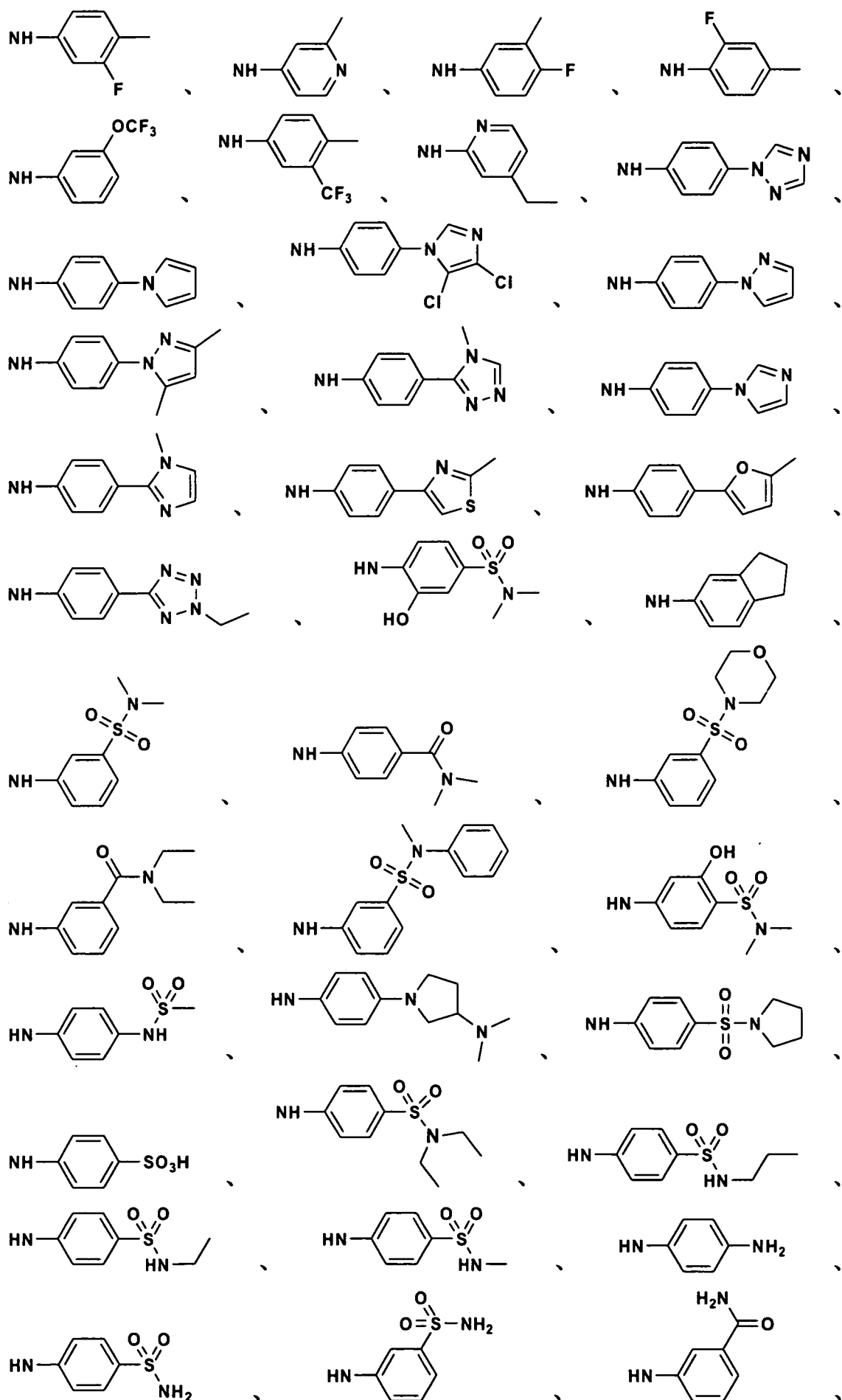


2. 如請求項1之化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：NR₄R₅係選自以下基團：

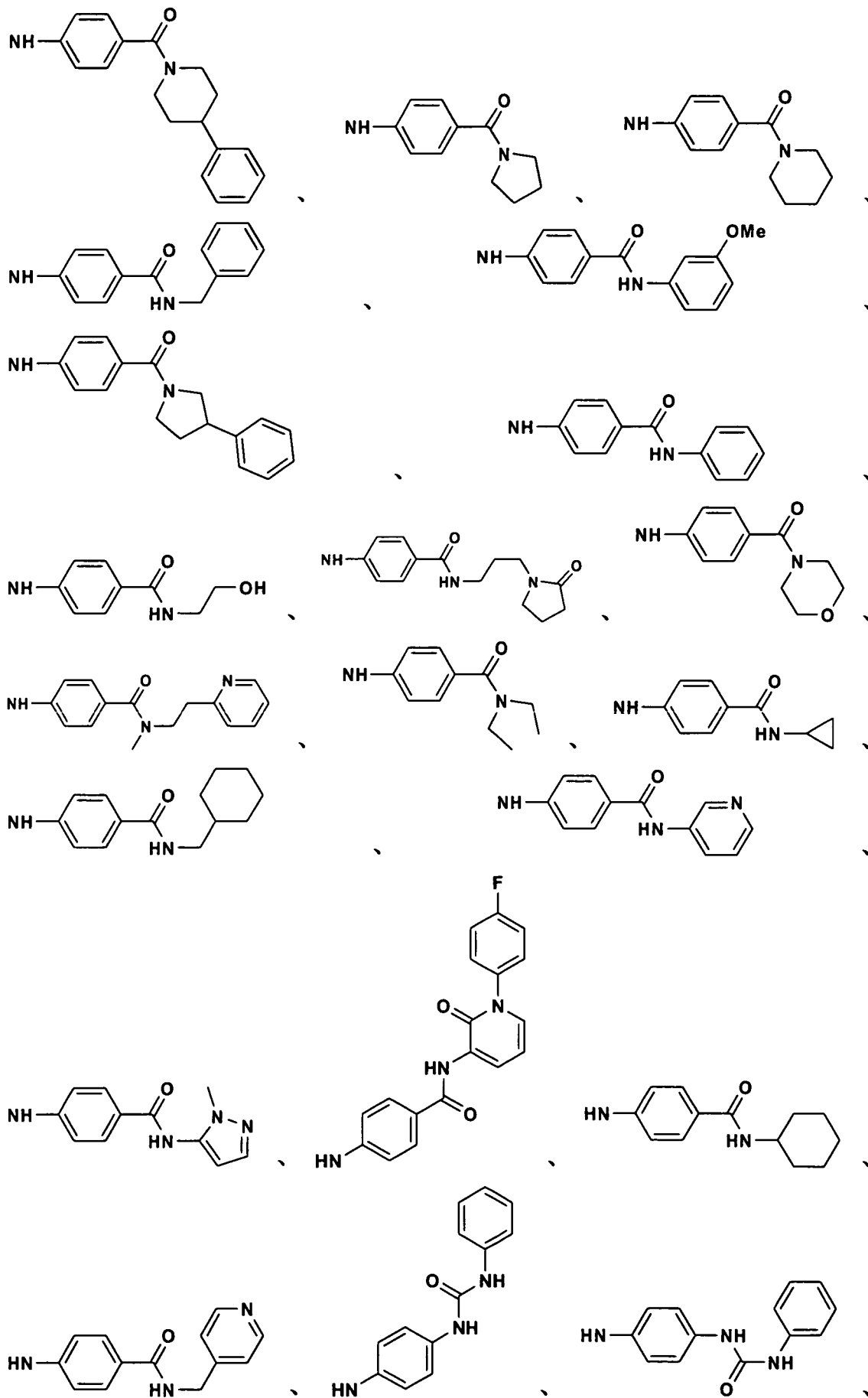


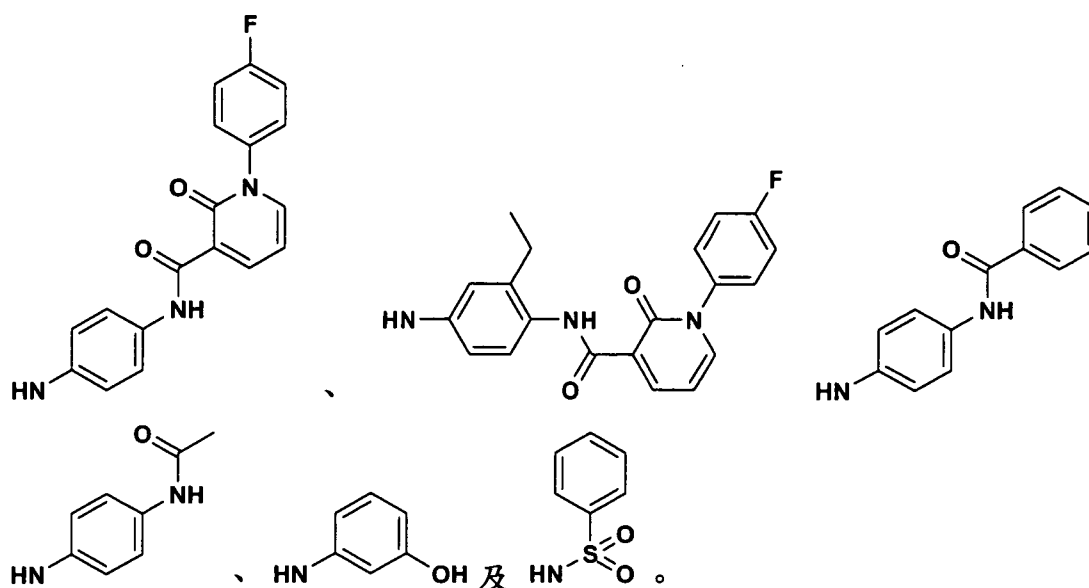












3. 如請求項1之化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為NR₆R₇；

R₆係選自氫或C₁₋₄烷基；

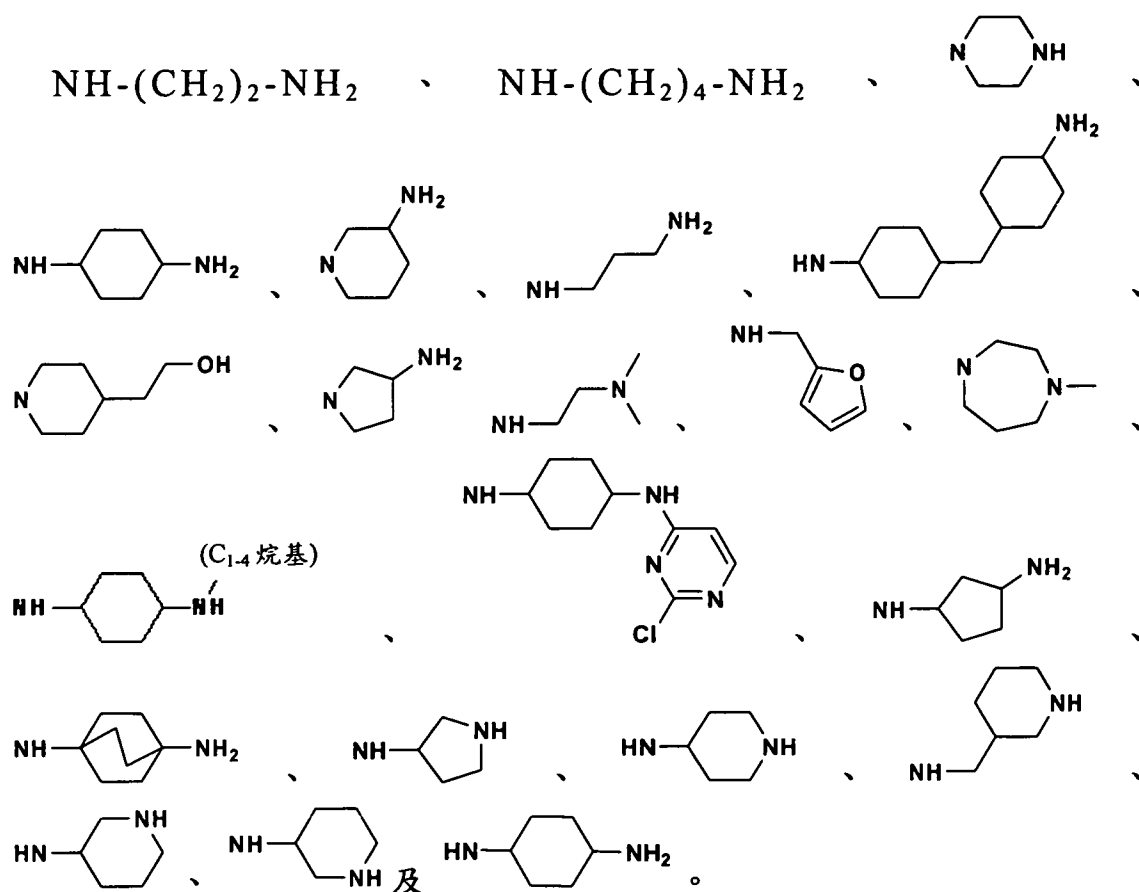
R₇係選自C₁₋₄烷基、環戊基、環己基、二環[2.2.2]辛基、吡咯啉基及六氫吡啶基，其各基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代；

或R₆及R₇連同其二者所連接之氮原子一起形成六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啉基或二氮雜環庚烷基，其各基團視情況經一至三個基團T₄、T₅及/或T₆取代；且

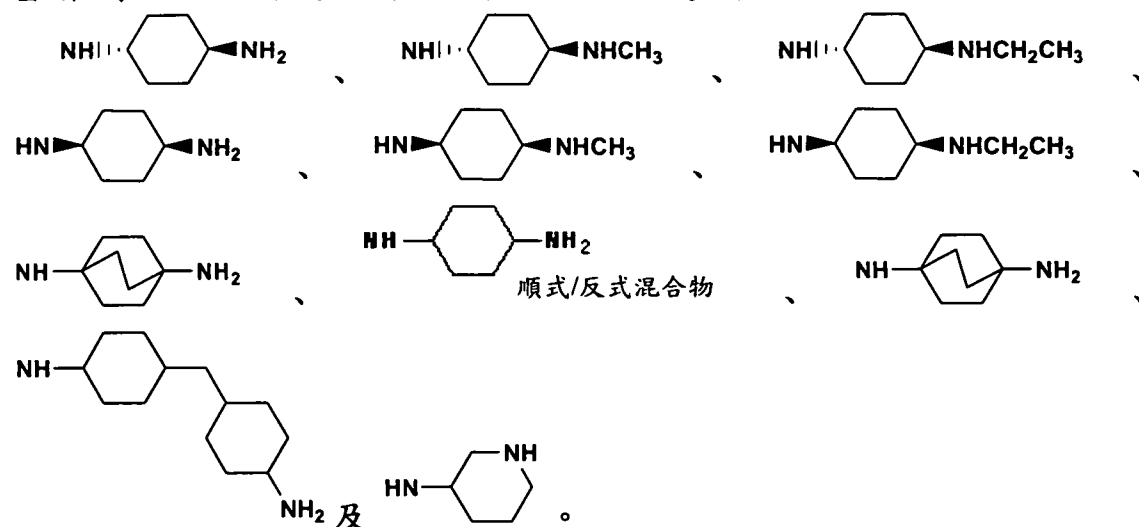
T₄、T₅及T₆係獨立選自(i)C₁₋₄烷基、OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、呋喃基及N(C₁₋₄烷基)₂及NH(嘧啶基)，其中該嘧啶基經鹵素取代；或(ii)C₁₋₄烷基，其經環己基或OH取代，其中該環己基係經NH₂取代。

4. 如請求項3之化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或

醫藥學上可接受之鹽，其中：NR₆R₇係選自以下基團：



5. 如請求項3之化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：NR₆R₇係選自：



6. 如請求項1之化合物或其鏡像異構體、非鏡像異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：R₅為氫且R₄係選自苯基、

吡啶基、嘧啶基、環己基及六氫吡啶基環，各環視情況經一至二個基團 T_1 及/或 T_2 取代。

7. 如請求項1之化合物，其係選自以下化合物：

(i) N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(2-胺基乙基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(4-胺基丁基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

7-氯- N -(4-(乙氧基)苯基)-6-(1-六氫吡嗪基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,4-二甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(苯氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(丁氧基)苯基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -4-聯苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,4-雙(甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-((苯基甲基)氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(丙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -吡啶-3-基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-甲基-1*H*-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -甲基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -[2-(甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2,3-二甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2,4-二甲基苯基)咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2,5-二甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3-甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3,5-二甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -[3-(二甲基氨基)苯基]咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -環丙基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -環己基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(環己基甲基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(1-甲基乙基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(苯基甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -[(2-氯苯基)甲基]咪唑并[1,2-

b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -((4-氯苯基)甲基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -((4-(甲氧基)苯基)甲基)咪唑

并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -乙基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-

二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-(甲氧基)乙基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-(4-(甲氧基)苯基)乙基)咪

唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -2-丙烯-1-基咪唑并[1,2-b]噻

嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-甲基丁基)咪唑并[1,2-b]

噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -丙基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6,8-

二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(環丙基甲基)咪唑并[1,2-b]

噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -((3-氯苯基)甲基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-6,8-二胺；

6-(3-胺基-1-六氫吡啶基)- N -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并

[1,2-b]噻嗪-8-胺；

N^6 -(3-胺基丙基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻

嗟-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]

嗟-6,8-二胺；

N^6 -(4-((4-胺基環己基)甲基)環己基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

2-(1-(8-((4-(乙氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6-基)-4-六氫吡啶基)乙醇；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -1*H*-吡啶-5-基咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

6-(3-胺基-1-吡咯啶基)-*N*-(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-8-胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-苯基乙基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

N-(4-(乙氧基)苯基)-6-(1-六氫吡嗪基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-8-胺；

N^6 -(2-(二甲基胺基)乙基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

N^8 -(4-(乙氧基)苯基)- N^6 -(2-呋喃基甲基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-6,8-二胺；

N-(4-(乙氧基)苯基)-6-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-8-胺；

2-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]嗟-8-基)

胺基)酚；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-((苯基甲基)氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)酚；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)酚；

N^6 -(反-4-胺基環己基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲脒；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲脒；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -1*H*-吡唑-3-基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-(乙基胺基)環己基)- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-(甲基氨基)環己基)- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2-(苯氧基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4'-氯-4-聯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2'-甲基-4-聯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3'-氯-4-聯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-(苯基甲基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-(4-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3'-氯-3-聯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-(1-甲基乙基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-丁基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(5,6,7,8-四氫-1-萘基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -1-萘基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(苯基甲基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-丙基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4'-甲基-4-聯苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(1-甲基乙基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-((1-甲基乙基)氧基)苯基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,5-雙(甲氧基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

反- N -(8-(6-甲基-3,4-二氫-1(2H)-喹啉基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6-基)-1,4-環己二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -2-萘基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(甲基硫基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-乙基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-乙基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(甲基硫基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -9H-第-2-基咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-乙基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-環己基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(苯氧基)苯基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -3-聯苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-((1-甲基乙基)氧基)苯基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-氯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-氯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-氯苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-氯-1-萘基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -3-喹啉基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,5-二氯苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-(三氯甲基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-氟-5-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-氯-3-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(5-苯基-2-吡啶基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-氟-4-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-甲基-4-吡啶基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-氟-3-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-氟-4-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-((三氯甲基)氧基)苯基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲基-3-(三氯甲基)苯基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-乙基-2-吡啶基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-吡咯-1-基)苯基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(4,5-二氯-1*H*-咪唑-1-基)
苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-
基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-
基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-咪唑-1-基)苯基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(5-甲基-2-呋喃基)苯基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(2-乙基-2*H*-四唑-5-基)苯
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-3-羥基-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

*N*⁶-(反-4-氨基環己基)-*N*⁸-(2,3-二氫-1*H*-節-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

3-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

4-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

*N*⁶-(反-4-((2-氯-4-嘧啶基)氨基)環己基)-*N*⁸-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

*N*⁶-(3-氨基環戊基)-*N*⁸-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

*N*⁶-(反-4-氨基環己基)-*N*⁸-(3-(4-嗎啉基磺醯基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

3-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-*N,N*-二乙基苯甲醯胺；

3-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-*N*-甲基-*N*-苯基苯磺醯胺；

4-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)-2-羥基-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

*N*⁶-(4-氨基雙環[2.2.2]辛-1-基)-*N*⁸-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N-(4-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)氨基)苯基)甲烷磺醯胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1-吡咯啉基磺醯基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯磺酸；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N,N*-二乙基苯磺醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-丙基苯磺醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-乙基苯磺醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-甲基苯磺醯胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-胺基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯磺醯胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯磺醯胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲醯胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-(氨基甲基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

6-((6-((反-4-氨基環己基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)
氨基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶-3-酮；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3-(氨基甲基)苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)-7-氯- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(3-氨基丙基)- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2-氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(4-氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-氨基環己基)- N^8 -(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2,5-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2,3-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,5-二氟苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3-碘苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -[4-(三氟甲基)苯基]咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -吡啶-2-基咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲基吡啶-2-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(5-甲基吡啶-2-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4,6-二甲基吡啶-2-基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -嘧啶-2-基咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]-7-甲基咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(3,4-二甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -[3-(甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -聯苯-4-基-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -[4-(丙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯甲酸；

4-((6-((4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)- N,N -二甲基苯磺醯胺；

N -(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)- N -甲基乙醯胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-氯- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^8 -[4-(乙氧基)苯基]- N^6 -六氫吡啶-3-基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^8 -[4-(乙氧基)苯基]- N^6 -吡咯啉-3-基咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-6,8-二胺；

N^8 -[4-(乙氧基)苯基]- N^6 -六氫吡啶-4-基咪唑并[1,2-*b*]
 噻嗪-6,8-二胺；

6-(3-胺基-1-六氫吡啶基)- N -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-8-胺；

N^8 -(4-(乙氧基)苯基)-7-甲基- N^6 -3-六氫吡啶基咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^8 -苯基- N^6 -3-六氫吡啶基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二
 胺；

6-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]- N -[4-(乙氧基)苯基]咪唑
 并[1,2-*b*]噻嗪-8-胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]-7-甲基咪
 唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(5-甲基-2-吡啶基)咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-
 二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(3,4-二甲基苯基)咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(5-苯基-2-吡啶基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((順-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)
胺基)- N,N -二甲基苯磺醯胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4,6-二甲基-2-吡啶基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(4-嗎啉基羰基)苯基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -(2-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(2-氟苯基)-7-甲基咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)-7-甲基- N^8 -(2-甲基苯基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(2-氟苯基)-7-甲基咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N -(6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)
苯甲醯胺；

1-(6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-

基)-3-苯基脲；

N,N'-雙(4-反-胺基環己基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-；

N^6 -(順-4-胺基環己基)- N^8 -(4-乙氧基苯基)-7-苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(2-(4-吡啶基)乙基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(2-呋喃基甲基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(1*H*-咪唑-4-基甲基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(3-吡啶基甲基)苯甲醯胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-((4-苯基-1-六氫吡啶基)羰基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1-吡咯啶基羰基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(1-六氫吡啶基羰基)苯基)

咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(苯基甲基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(3-(甲氧基)苯基)苯甲醯胺；

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-((3-苯基-1-吡咯啉基)羰基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(3-(2-側氧基-1-吡咯啉基)丙基)苯甲醯胺；

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-(4-嗎啉基羰基)苯基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-甲基-*N*-(2-(2-吡啶基)乙基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N,N*-二乙基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-環丙基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)-*N*-(環己基甲基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-3-吡啶基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-(1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶基)

苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-苯基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-環己基苯甲醯胺；

4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)

胺基)-*N*-(4-吡啶基甲基)苯甲醯胺；

1-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-

8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲；

1-(4-((6-((順-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲；

1-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-8-基)胺基)苯基)-3-苯基脲；

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-

8-基)胺基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡

啶甲醯胺；

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-

8-基)胺基)-2-乙基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二

氫-3-吡啶甲醯胺；

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)苯甲醯胺；

N-(4-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)乙醯胺；

3-((6-((反-4-胺基環己基)胺基)-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)酚；

N-(4-((6-氯咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)胺基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺；

1-(4-氟苯基)-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基)-2-側氧基-3-六氫吡啶甲醯胺；

1-(4-氟苯基)-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基胺基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲醯胺；

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-((4-(乙氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈；

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈；

6-((4-反-胺基環己基)胺基)-7-甲基-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈；

6-((反)-4-胺基環己基胺基)-7-乙基-8-(苯基胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈；

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-苯胺基-7-異丙基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈；

*N*⁶-(反-4-胺基環己基)-*N*⁸-(4-(乙氧基)苯基)-3-氟咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)- N^8 -(4-(乙氧基)苯基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

N -(6-((反-4-胺基環己基)胺基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-8-基)苯磺醯胺；

6-((反-4-胺基環己基)氧基)-8-苯胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞；

6-((反-4-胺基環己基)胺基)-8-苯胺基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞胺；

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- N^8 -苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；及

N^6 -(反-4-胺基環己基)-7-乙基- N^8 -[4-(乙氧基)苯基]咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6,8-二胺；

ii)或其鏡像異構體、非鏡像異構體或(i)之醫藥學上可接受之鹽。

8. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1或7之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

9. 一種如請求項1或7之化合物的用途，其用以製造用於治療MK2及/或TNF- α 介導之之病症的藥劑。