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：92121536

※ 申請日期：92.8.6　※IPC 分類：A61K31/33 A61P9/14

壹、發明名稱：（中文/英文）

化合物

COMPOUNDS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：（中文/英文）

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國　籍：（中文/英文）

瑞典　SWEDEN

參、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1.李查 威廉 阿瑟 盧克

RICHARD WILLIAM ARTHUR LUKE

2.克里福德 大衛 瓊斯

CLIFFORD DAVID JONES

3.威廉 姆庫爾

WILLIAM MCCOULL

4.巴利 雷盟 海特

BARRY RAYMOND HAYTER

住居所地址：（中文/英文）

1-4.均英國夏開郡麥克萊斯園市安德利公園

ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 4TG, U.K.

國　籍：（中文/英文）

1-4.英國　　UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.英國；2002年08月06日；0218168.3

2.英國；2003年05月30日；0312356.9

3.

4.

5.

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.英國；2002年08月06日；0218168.3

2.英國；2003年05月30日；0312356.9

3.

4.

5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關化合物、或其醫藥可接受性鹽，其帶有抗血管形成活性且據此可用於治療與動物或人類之血管形成有關之疾病狀態之方法中。本發明亦有關該化合物之製備方法、含該化合物作為活性成分之醫藥組合物及使用該化合物用以製造可在溫血動物如人類中產生抗血管形成效果之醫藥之用途。

【先前技術】

Tie2受體酪胺酸激酶(亦稱為TEK)主要表現於內皮細胞及造血細胞中且為血管形成及維持之基本(Jones, N.等人, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001:2, 257-67)。

血管形成為定義為自既有血管產生新血管之基本過程。此為事實上所有器官形成及生理功能所需之生命複雜之生理過程。通常此為自然過度現象且由包含血管新生、分支及藉內皮細胞生成管狀之多步驟過程(包含如內皮細胞(ECs)活化、血管不穩定化、退化酵素之合成及釋出、EC遷移、EC增殖、EC組織化及分化及血管突變等過程)中血管形成及血管保持因子之局部平衡所控制。

正常血管形成在各種過程中扮演重要角色且在嚴格控制之下。成人中，生理性血管形成大為侷限於傷口癒合及胚胎發展。在不欲或病理血管形成中，血管形成及血管保持因子間之局部平衡失調導致不當及/或結構異常之血管形成。病理血管形成與疾病狀態有關，包含糖尿病氏網膜病

、牛皮癬、癌症、風濕性關節炎、動脈粥瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤及血管瘤(Fan等人，1995，藥理科學趨勢，16:57-66; Folkman, 1995，天然醫藥，1:27-31)。癌症中，超過1-2 mm^3之主要及次要腫瘤生長需要血管形成(Folkman，新英格蘭醫藥期刊，1995; 33, 1757-1763)。

在例如其中漸進發展與異常血管形成有關之癌症疾病中，阻斷該過程可避免該疾病發展(Folkman, J. 1995，天然醫藥，1:27-31)。許多因子描述於科學文獻中，相信其在調節血管形成中扮演重要關鍵角色。血管形成因子之兩個主要類別為血管內皮細胞生長因子(VEGF)及血管形成因子。該等多汰基團與其個別受體(主要對內皮細胞專一之轉膜酪胺酸激酶)相互作用並經由配位體調節之訊號傳導誘發細胞反應。已推測VEGF及血管形成因子共同作用以調節經由其個別受體發出訊號之正常及病理血管形成兩者期間血管形成之各種局面。

受體酪胺酸激酶(RTKs)在生化訊號傳遞通過細胞胞漿膜中具重要性。該等轉膜分子特徵係由經胞漿膜中之片段連接至細胞內酪胺酸激酶區域之胞外配位體結合區域所構成。配位體結合至受體導致受體相關之酪胺酸激酶活性之刺激作用，其使受體及其他細胞內分子兩者上之酪胺酸殘基產生磷醯化。酪胺酸磷醯化之該等改變啟動訊號級聯產生各種細胞反應。迄今，已鑑定出至少19種不同RTK次族群，由胺基酸序列同等性加以界定。該等次族群之一目前由似-fms之酪胺酸激酶受體Flt或Flt1、含激酶插入區之受體、

KDR（亦稱為Flk-1)及其他似-fms之酪胺酸激酶受體Flt4所構成。該等相關之RTKs、Flt及KDR中兩者顯示以高親和性結合VEGF (De Vries等人，1992，科學，255:989-991; Terman等人，1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586)。表現於異種細胞之VEGF與該等受體之結合與細胞蛋白質之酪胺酸磷醯化狀態及鈣流通量之改變有關。

近來已鑑定出可調節血管不穩化及突變之主要內皮細胞專一受體之第二族群。該Tie受體及其配位體(血管形成因子)在正常及病理血管形成期間均與VEGF緊密配合。該轉膜受體Tie1及Tie2構成與維持血管整體性有關之內皮細胞專一酪胺酸激酶受體之族群，且其涉及血管形成過度生長及血管再造。結構上Tie1及Tie2共有數種特徵(如該等兩種受體之細胞內區域各含有藉激酶插入區域所插入之酪胺酸激酶區域)且因此構成不同RTK次族群。Tie1及Tie2受體間之整個序列在胺基酸層次上有44%相同性而其細胞內區域展現76%同源性。Tie1基因之標的瓦解導致致死表型其特徵為過度出血及不良之微血管完整性(Puri, M.等人，1995 EMBO期刊：14:5884-5891)。缺乏Tie2之基因轉移小鼠在血管新生及再造中展現缺陷且在由胚胎血管分布中嚴重缺陷所引起之中間孕育(E9.5-10.5)中展現致死表型(Sato, T.等人，1995 Nature 370:70-74)。

迄今並未鑑定出Tie1之配位體且有關其發訊能力所知極少。然而，Tie1相信可影響與Tie2受體雜二聚化而發訊之Tie2（因此潛在地調整Tie2自動磷醯化之能力(Marron, M.等

人2000生物化學期刊：275, 39741-39746))且近來脂嵌合Tie1受體研究顯示Tie-1可經由PI 3激酶/Akt訊號傳導路徑抑制細胞凋亡(Kontos, C. D.等人，2002分子及細胞生物學：22, 1704-1713)。相反地，對Tie2已鑑定出數種配位體(稱為血管生成因子)，其中血管生成因子1 (Ang1)為最具特徵者。Ang1之結合經由自動磷醯化誘發Tie2受體之酪胺酸磷醯化且隨後經由訊號傳導活化其發訊路徑。Ang2已報導可在內皮細胞中拮抗該等效果(Maisonpierre, P.等人，1997科學277, 55-60)。Tie2及其配位體之敲除及轉基因操作提示Tie2發訊之嚴厲間隔及暫時控制對修正新血管分布之發展為無法避免者。亦經報導至少有另兩種配位體(Ang3及Ang4)以及具有修飾與受體有關聯之活性(激動/拮抗)潛力之血管形成因子配位體間雜二聚化可能性。藉Ang1活化Tie2受體可抑制細胞凋亡(Papapetropoulos, A.等人，2000生物化學期刊：275, 9102-9105)，加速血管內皮細胞之新生(Witzenbicher, B.等人，1998生物化學期刊：273, 18514-18521)且在血管形成期間於體內促進血管突變及結果自成人微血管中滲出(Thurston, G.等人，2000天然醫藥：6, 460-463)。因此經報導活化之Tie2受體與新血管分支、新生及過度生長、及在維持血管完整性中具重要性之外被內皮支撐細胞之增補及相互作用有關且總體似乎與促進微血管穩定性相符。缺乏Tie2活化或抑制Tie2自動磷醯化作用可導致血管結構及基質/接觸性喪失(Brindle, N.付梓中，2002)且隨後可約制內皮細胞死亡，尤其是不存在有存活或生長之刺激物時。基於

上述報導之因Tie2激酶活性之效果，抑制Tie2激酶可提供抗血管形成效果且因此可應用於與病理性血管形成有關之疾病狀態。Tie2表現已顯示可在各種腫瘤之新血管分布中向上調節，如Peters, K.G.等人(英國癌症期刊1998; 77, 51-56)提示抑制Tie2激酶活性將導致抗血管形成活性。支持此假設中，以可溶Tie2受體(胞外區域)進行之研究(Pengnian, L.等人, 1997, 臨床研究期刊1997: 100, 2072-2078及Pengnian, L.等人, 國家科學院會刊1998: 95, 8829-8834)已顯示體外腫瘤模型之抗腫瘤活性。此外，該等實驗亦指出正常健康個體中Tie2發訊路徑之破壞可被充分容忍，因在該等研究中未觀察到不利毒性之故。

人類主要乳癌樣品及人類及齧齒類乳癌細胞株之檢視(Stratmann, A.等人, 2001, 國際癌症期刊: 91, 273-282)指出腫瘤血管形成之Tie2相關路徑可沿著KDR相關路徑出現且事實上可同時獨立操作(Siemeister G.等人, 1999癌症研究: 59, 3185-3191)且彼此協調(如VEGF A及Ang1經報導可合作以誘發血管形成及產生非滲漏之成熟血管(Thurston, G.等人, 1999科學: 286, 2511-2514))。此混合血管形成過程相當可能亦出現在單一腫瘤中。

Tie2亦顯示在稱為靜脈變形(VM)之血管異常中扮演一角色(Mulliken, J.B. & Young, A.E. 1998, Vascular Birthmarks: W.B. Saunders, 賓州)。此缺陷可能為先天性或可能為特殊病例。VM's一般見於皮膚或黏膜但可影響任何器官。典型上損害出現為由內皮細胞所連接之數個擴張血管通道所構

成之海綿體、藍色至紫色血管塊。此疾病之先天狀態中，最普遍之缺陷似乎為Tie2編碼序列中之Tie2激酶突變C2545T (Calvert, J.T.等人，1999人類分子基因學：8, 1279-1289)，其可在激酶區域中產生R849W胺基酸取代。此Tie2突變株分析顯示即使無配位體亦可構成性地活化(Vikkula, M.等人，1996細胞：87, 1181-1190)。

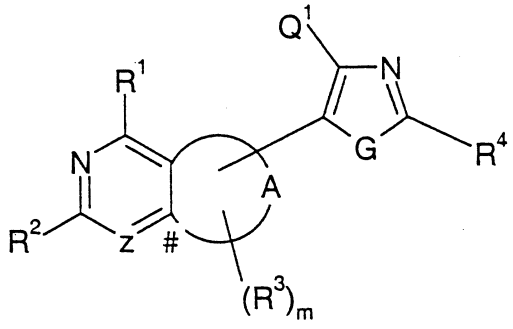
Tie2表現向上調節亦發現於人類風濕關節之血管滑膜血管翳，其與不當新血管形成之角色相符。

此實例提供進一步之指示為抑制Tie2磷醯化作用且隨後抑制訊號傳導將可用於治療不當新血管形成之疾病及其他續發症。迄今僅少數Tie2抑制劑被知悉。因此需要鑑定其他可利用該抑制/調節Tie2發訊路徑之全部治療潛力之Tie2抑制劑。

已發現某些化合物帶有Tie2受體酪胺酸激酶之抑制活性且據此具有治療與病理血管形成有關之疾病狀態如癌症、風濕性關節炎及其中活性血管形成非所需之其他疾病。

【發明內容】

依據本發明第一目的，係提供示I化合物：



式I

其中：

A　與其所鍵結之碳原子一起形成稠合5-員雜芳基環，其中該雜芳基環含有1或2個選自O、N及S之雜原子，

且其中該含有G之5-員環在相對於式I中標記為#之碳原子為間位之位置與由A所形成環鍵結；

G　係選自O、S及NR^5；

Z　係選自N及CR^6；

Q^1　係選自芳基及雜芳基，

且其中Q^1視情況經一或多個取代基取代，該取代基可相同或不同，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、3-(1-6C)烷基脲基、(1-6C)烷氧基羰基胺基、或選自下式基：

$$-X^1-R^7$$

其中X^1為化學鍵或選自O及$N(R^8)$，其中R^8為氫或(1-6C)烷基

，及R^7為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，及選自下式基：

$$-X^2-Q^2$$

其中X^2為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CH(OR^9)$、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-6C)烷基，及Q^2為芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其帶有1、2或3個可相同或不同之取代基，選自三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、或選自下式基：

$$-X^3-R^{10}$$

其中X^3為化學鍵或選自O及$N(R^{11})$，其中R^{11}為氫或(1-6C)烷基，及R^{10}為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷

氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，

及Q^2中任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

R^1 係選自氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、氫硫基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，

R^2 係選自氫、胺基、羥基、鹵基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、甲醯基、(1-6C)烷基胺基及二-[(1-6C)烷基]胺基；

R^3 獨立如R^4及R^6定義，但R^3不為氫，且當R^3鍵結至A之氮原子時，R^3不為鹵基；

R^5 獨立如R^4及R^6定義，但R^5不為鹵基；

R^4及R^6可相同或不同，係選自氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、異氰基、硝基、羥基、氫硫基、胺基、甲

醯基、羧基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或選自下式基：

$$Q^4\text{-}X^5\text{-}$$

其中X^5為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{12})$、CO、$CH(OR^{12})$、$CON(R^{12})$、$N(R^{12})CO$、$SO_2N(R^{12})$、$N(R^{12})SO_2$、$OC(R^{12})_2$、$SC(R^{12})_2$及$N(R^{12})C(R^{12})_2$，其中R^{12}為氫或(1-6C)烷基，及Q^4為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況經插入鏈中之選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{13})$、CO、$CH(OR^{13})$、$CON(R^{13})$、$N(R^{13})CO$、$SO_2N(R^{13})$、$N(R^{13})SO_2$、CH=CH及C≡C之基所分隔，其中R^{13}為氫或(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2=CH-或HC≡C-基在其末端CH_2=或HC≡位置視情況帶有選自下列之取代

基：鹵基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基：

$$Q^5\text{-}X^6\text{-}$$

其中X^6為化學鍵或選自CO及$N(R^{14})CO$，其中R^{14}為氫或(1-6C)烷基，及Q^5為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個鹵基或(1-6C)烷基取代基或選自下列之取代基：氧代基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、(1-6C)烷氧基羰基胺基、胺基磺醯基胺基、(1-6C)烷基胺基磺醯基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基胺基，或選自下式基：

$$-X^7\text{-}Q^6$$

其中X^7為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{15})$、CO、$CH(OR^{15})$

、$CON(R^{15})$、$N(R^{15})CO$、$SO_2N(R^{15})$、$N(R^{15})SO_2$、$C(R^{15})_2O$、$C(R^{15})_2S$及$N(R^{15})C(R^{15})_2$，其中R^{15}為氫或(1-6C)烷基，及Q^6為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

及其中R^3、R^4、R^5或R^6上取代基中之任何芳基、雜芳基、雜環基、環烷基或環烯基視情況帶有1或多個可相同或不同之取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、或選自下式基：

$$-X^8-R^{16}$$

其中X^8為化學鍵或選自O及$N(R^{17})$，其中R^{17}為氫或(1-6C)烷基，及R^{16}為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基，及選自下式基：

$-X^9-Q^7$

其中X^9為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{18})$、CO、$CH(OR^{18})$、$CON(R^{18})$、$N(R^{18})CO$、$SO_2N(R^{18})$、$N(R^{18})SO_2$、$C(R^{18})_2O$、$C(R^{18})_2S$及$N(R^{18})C(R^{18})_2$，其中R^{18}為氫或(1-6C)烷基，及Q^7為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其帶有1或2個可相同或不同之取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，

或當G為NR^5時，R^4及R^5與其所鍵結之原子一起形成稠合5-或6-員雜芳基或雜環基環，且其中該稠合5-或6-員環視情況帶有一或多個R^4所定義之取代基，

及所形成之任何稠合5-或6-員雜環基環視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何雜環基視情況帶

有1或2個氧代基或硫代基取代基，

m　為0、1或2且其中R^3之值可相同或不同；

或其醫藥可接受性鹽。

【實施方式】

本說明書中，一般術語“烷基”包含直鏈及分支鏈烷基兩者，如丙基、異丙基及第三丁基。然而有關個別烷基如“丙基”僅特別指直鏈者，有關個別分支烷基如“異丙基”僅特別指分支鏈者。類似約定應用於其他一般術語例如(1-6C)烷氧基包含甲氧基、乙氧基，(1-6C)烷基胺基包含甲胺基及乙胺基，及二-[(1-6C)烷基]胺基包含二甲胺基及二乙胺基。

需了解上述定義之某些式I化合物可因一或多個不對稱碳原子而可存在光學活性或消旋態，本發明之定義中包含帶有上述活性之任何此光學活性或消旋態。光學活性態之合成可藉有機化學領域悉知之標準技術進行，例如自光學活性起始物合成或藉消旋態解析而獲得。類似地，上述活性可使用後述之標準實驗室技術評估。

上述一般基之適宜值包含下述者。

對‘Q’基(Q^1至Q^7)任一者之適宜值當其為芳基時或對‘Q’基內之芳基而言，為例如苯基或萘基，較好為苯基。

對‘Q’基(Q^4、Q^6或Q^7)任一者之適宜值當其為(3-11C)環烷基時或對‘Q’基內之(3-11C)環烷基而言，為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或雙環[2.2.1]庚基，及對‘Q’基(Q^4、Q^6或Q^7)任一者之適宜值當其為(3-11C)環烯基時或對‘Q’基內之(3-11C)環烯基而言，為例如環丁烯基、環戊烯

基、環己烯基或環庚烯基。將了解此環烷基及環烯基可為單環、雙環或三環且可為橋接及/或螺接。

對'Q'基(Q^1、Q^2或Q^4至Q^7)任一者之適宜值當其為雜芳基時或對'Q'基內之雜芳基而言，為例如芳族5-或6-員單環狀環或除非另有說明，為9-或10-員雙環狀環，其高達5個環雜原子係選自氧、氮及硫，除非另有說明否則其可為碳或氮鍵結者。較佳之雜芳基為芳族5-或6-員單環狀環，其高達5個環雜原子係選自氧、氮及硫，除非另有說明否則其可為碳或氮鍵結者。適宜雜芳基環包含例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、1,3,5-三吡基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋呫基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、啡啉基或萘啶基。較佳為呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基或1,3,5-三吡基。

由A及其所鍵結之碳原子一起形成之稠合5-員雜芳基環之適宜值包含例如呋喃并、吡咯并、噻吩并、噁唑并、咪唑并或噻唑并。將清楚看出由A所形成之環係稠合至式I中之吡啶/嘧啶環而形成稠合6,5-雙環狀雜芳基環系統，例如[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶基、[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶基、9H-嘌呤基、7H-嘌呤基、呋喃并[3,2-d]嘧啶基、呋喃并[2,3-d]

嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基或噻吩并[2,3-d]嘧啶基。由A所形成之稠合環帶有一或多個R^3所示之取代基，其可存在於環碳或環氮原子上(但該氮未因此而四級化)。

對'Q'基(Q^2至Q^7)任一者之適宜值當其為雜環基時或對'Q'基內之雜環基而言，為例如非芳族飽和或部分飽和之3至10員單環狀或雙環狀環，其可為橋接及/或螺接，含高達5個選自氧、氮及硫之雜原子，除非另有說明，其可為碳或氮鍵結者，其中環硫原子可經氧化形成S-氧化物。較好雜環基為非芳族飽和或部分飽和之5或6員單環狀環，含1、2、3或4個選自氧、氮及硫之雜原子，除非另有說明，其可為碳或氮鍵結者，其中環硫原子可經氧化形成S-氧化物。適宜雜環基包含例如環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2,3-二氫-1,3-噻唑基、1,3-噻唑啶基、1,3-唔唑啶基、氧雜環庚基、吡咯啉基、吡咯啶基、嗎啉基、硫嗎啉基(全氫-1,4-噻呯基)、(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛基)、(7-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚基)、全氫吖庚因基、全氫唔庚因基、四氫-1,4-噻呯基、1-氧代四氫噻吩基、1,1-二氧代四氫-1,4-噻呯基、哌啶基、高哌啶基、哌呯基、高哌呯基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基或四氫嘧啶基，較好為四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啶基、嗎啉基、1,1-二氧代四氫-4H-1,4-噻呯基、哌啶基或哌呯基，更好為四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基、吡咯啶-3-基、嗎啉基、1,1-二氧代四氫-4H-1,4-噻呯-4-基、哌啶基、哌啶-4-基或哌呯-1-基。帶有1或2個氧代基或硫代基取代基之此基適宜值為例如2-氧代吡咯啶基、2-硫代吡咯啶基、2-氧代咪唑啶

基、2-硫代咪唑啶基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯啶基、2,5-二氧代咪唑啶基或2,6-二氧代哌啶基。

對'Q'基當其為雜芳基-(1-6C)烷基時之適宜值為例如雜芳基甲基、2-雜芳基乙基及3-雜芳基丙基。本發明包括'Q'基之對應適宜值，當存在有雜芳基-(1-6C)烷基以外之基時，例如芳基-(1-6C)烷基(如苯基-(1-6C)烷基例如苄基或苯乙基)、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基或雜環基-(1-6C)烷基。

當G為NR^5且R^4及R^5與其所鍵結之原子一起形成稠合5-或6-員雜芳基或雜環基環時之適宜值包含例如前述含有至少1個氮原子之"Q"基之5-及6-員雜芳基及雜環基環之二價衍生物，例如噻唑并、異噻唑并、1,3-噻唑啶并、吡咯啶并、吡咯并、唑唑并、異唑唑并、吡唑啉并、吡啶并、嘧啶并或嗒哄并。如所了解由R^4及R^5所形成之環稠合至式I中含G之環形成5,5或5,6雙環狀環結構，例如R^4及R^5與其所鍵結之原子可形成例如咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、2,3-二氫咪唑并[2,1-b] [1,3]噻唑基稠合之雙環狀環或咪唑并[1,2-a]吡啶基稠合之雙環狀環。

為避免任何疑慮，本說明書中並未包含標記為X^4或Q^3之取代基。

對任何'R'基(R^1至R^{18})或對R^1至R^6取代基內之各種基或對Q^1中各種基之適宜值而言：-

鹵基：	氟、氯、溴及碘；
(1-6C)烷基：	甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基；

(2-8C)烯基：	乙烯基、異丙烯基、烯丙基及丁-2-烯基；
(2-8C)炔基：	乙炔基、2-丙炔基及丁-2-炔基；
(1-6C)烷氧基：	甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基；
(2-6C)烯氧基：	乙烯氧基及烯丙氧基；
(2-6C)炔氧基：	乙炔氧基及2-丙炔氧基；
(1-6C)烷硫基：	甲硫基、乙硫基及丙硫基；
(1-6C)烷基亞磺醯基：	甲基亞磺醯基及乙基亞磺醯基；
(1-6C)烷基磺醯基：	甲基磺醯基及乙基磺醯基；
(1-6C)烷基胺基：	甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基及丁胺基；
二-[(1-6C)烷基]胺基：	二甲胺基、二乙胺基、N-乙基-N-甲基胺基及二異丙胺基；
(1-6C)烷氧基羰基：	甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基及第三丁氧基羰基；
N-(1-6C)烷基胺基甲醯基：	N-甲基胺基甲醯基、N-乙基胺基甲醯基及N-丙基胺基甲醯基；
N,N-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基：	N,N-二甲基胺基甲醯基、N-乙基-N-甲基胺基甲醯基及N,N-二乙基胺基甲醯基；
(2-6C)烷醯基：	乙醯基及丙醯基；
(2-6C)烷醯基氧基：	乙醯氧基及丙醯氧基；
(2-6C)烷醯基胺基：	乙醯胺基及丙醯胺基；

N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基：	N-甲基乙醯胺基及N-甲基丙醯胺基；
N-(1-6C)烷基胺磺醯基：	N-甲基胺磺醯基及N-乙基胺磺醯基；
N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基：	N,N-二甲基胺磺醯基；
(1-6C)烷磺醯基胺基：	甲烷磺醯基胺基及乙烷磺醯基胺基；
N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基：	N-乙基甲烷磺醯基胺基及N-甲基乙烷磺醯基胺基；
(3-6C)烯醯基胺基：	丙烯醯胺基、甲基丙烯醯胺基及丁烯醯胺基；
N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基：	N-甲基丙烯醯胺基及N-甲基丁烯醯胺基；
(3-6C)炔醯基胺基：	丙炔醯胺基；
N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基：	N-甲基丙炔醯胺基；
胺基-(1-6C)烷基：	胺基甲基、2-胺基乙基、1-胺基乙基及3-胺基丙基；
(1-6C)烷胺基-(1-6C)烷基：	甲胺基甲基、乙胺基甲基、1-甲胺基乙基、2-甲胺基乙基、2-乙胺基乙基及3-乙胺基丙基；
二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基：	二甲胺基甲基、二乙胺基甲基、1-二甲胺基乙基、2-二甲胺基乙基及3-二甲胺基丙基；

鹵基-(1-6C)烷基：	氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基及3-氯丙基；
羥基-(1-6C)烷基：	羥基甲基、2-羥基乙基、1-羥基乙基及3-羥基丙基；
(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基：	甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基及3-甲氧基丙基；
氰基-(1-6C)烷基：	氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基及3-氰基丙基；
(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基：	甲硫基甲基、乙硫基甲基、2-甲硫基乙基、1-甲硫基乙基及3-甲硫基丙基；
(1-6C)烷基亞磺醯基-(1-6C)烷基：	甲基亞磺醯基甲基、乙基亞磺醯基甲基、2-甲基亞磺醯基乙基、1-甲基亞磺醯基乙基及3-甲基亞磺醯基丙基；
(1-6C)烷基磺醯基-(1-6C)烷基：	甲基磺醯基甲基、乙基磺醯基甲基、2-甲基磺醯基乙基、1-甲基磺醯基乙基及3-甲基磺醯基丙基；
(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基：	乙醯胺基甲基、丙醯胺基甲基及2-乙醯胺基乙基；及
(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基：	甲氧基羰基胺基甲基、乙氧基羰基胺基甲基；第三丁氧基羰基胺基甲基及2-甲氧基羰基胺基乙基。

當如前述定義，R^6基形成式Q^4-X^5-之基且例如X^5為$OC(R^{12})_2$鍵連基時，其為該$OC(R^{12})_2$鍵連基之碳原子鍵結至該吡啶環而非氧原子，且氧原子鍵結至該Q^4基。類似地，當R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之CH_3基帶有式-X^7-Q^6基且例如X^7為$C(R^{15})_2O$鍵連基時，該$C(R^{15})_2O$鍵連基之碳原子鍵結至該CH3基而非氧原子，且該氧原子鍵結至Q^6基。

如前述定義，R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子可視情況藉插入如O、$CON(R^{13})$或C≡C之基而分隔。例如於2-嗎啉基乙氧基之伸乙基中插入C≡C形成4-嗎啉基丁-2-炔氧基，且例如於3-甲氧基丙氧基之伸乙基鏈中插入CONH基獲得例如2-(2-甲氧基乙醯胺基)乙氧基。

當如前述定義，R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2=CH-或HC≡C-基在末端CH_2=或HC≡位置視情況帶有如式Q^5-X^6-(其中X^6為例如NHCO且Q^5為雜環基-(1-6C)烷基)之取代基時，所形成之適宜R^3、R^4、R^5或R^6取代基包含例如N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺基甲醯基乙烯基如N-(2-吡啶-1-基乙基)胺基甲醯基乙烯基或N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺基甲醯基乙炔基如N-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基甲醯基乙炔基。

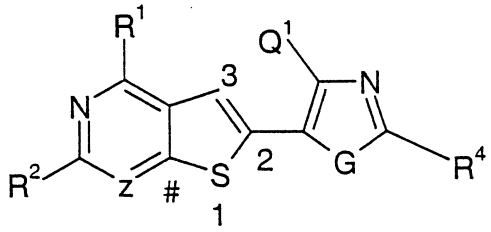
當如前述定義，R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個鹵基或(1-6C)烷基取代基時，其宜為存在各該CH_2基上之1或2個鹵基或(1-6C)烷基取代基且在各該CH_3基上宜有1、2或3個此取代基。

當如前述定義，R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有如前述定義之取代基時，所形成之適宜取代基包含例如羥基-取代之雜環基-(1-6C)烷氧基如2-羥基-3-哌啶基丙氧基及2-羥基-3-嗎啉基丙氧基、羥基-取代之胺基-(2-6C)烷氧基如3-胺基-2-羥基丙氧基、羥基-取代之(1-6C)烷胺基-(2-6C)烷氧基如2-羥基-3-甲基胺基丙氧基、羥基-取代之二-[(1-6C)烷基]胺基-(2-6C)烷氧基如3-二甲胺基-2-羥基丙氧基、羥基-取代之雜環基-(1-6C)烷胺基如2-羥基-3-哌啶基丙胺基及2-羥基-3-嗎啉基丙胺基、羥基-取代之胺基-(2-6C)烷胺基如3-胺基-2-羥基丙胺基、羥基-取代之(1-6C)烷胺基-(2-6C)烷胺基如2-羥基-3-甲胺基丙胺基、羥基-取代之二-[(1-6C)烷基]胺基-(2-6C)烷胺基如3-二甲胺基-2-羥基丙胺基、羥基-取代之(1-6C)烷氧基如2-羥基乙氧基、(1-6C)烷氧基-取代之(1-6C)烷氧基如2-甲氧基乙氧基及3-乙氧基丙氧基、(1-6C)烷基磺醯基-取代之(1-6C)烷氧基如2-甲基磺醯基乙氧基及雜環基-取代之(1-6C)烷胺基-(1-6C)烷基如2-嗎啉基乙胺基甲基、2-哌畊-1-基乙胺基甲基及3-嗎啉基丙胺基甲基。

當如前述定義，R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何環烷基或環烯基視情況帶有一或多個前述定義之取代基時，該取代基可存在於環烷基或環烯基之任何CH2或CH基上。所形成之適宜取代基包含例如羥基-取代之(3-7C)環烷基如1-羥基環己-1-基或1-羥基環丙-1-基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基如2-(1-羥基環己-1-基)乙基、2-(1-羥基環己-4-基)乙基、

3-(1-羥基環己-1-基)丙基或3-(1-羥基環戊-1-基)丙基或(3-7C)環烷基-(1-6C)烷氧基如2-(1-羥基環己-1-基)乙氧基或3-(1-羥基環己-1-基)丙氧基。

為避免疑慮需了解當如前述定義時，含G之環係以對式I中標記有#之橋接碳為間位之位置與A所形成之環鍵結，當繞著環A以逆時針方向自標記有#之橋接碳朝著與帶有R^1之碳原子之相鄰橋接碳移動時，該間位在A所形成之環中代表第二個原子。例如當A與其所鍵結之碳原子形成噻吩基環時，該含G之環係鍵結至如下所示之標記"2"之碳原子上之噻吩基部分：



式I化合物之適宜醫藥可接受性鹽為例如式I化合物之酸加成鹽，例如與無機或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸或順丁烯二酸之酸加成鹽；或為足夠酸性之式I化合物之鹽如鹼或鹼土金屬鹽如鈣或鎂鹽，或銨鹽，或與有機鹼如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或參-(2-羥基乙基)胺之鹽。

本發明特別新穎之化合物包含例如式I化合物或其醫藥可接受性鹽，其中(除非另有說明)R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、G、Z及Q^1各具有前述任何定義或段落(a)至(ggg)之定義：

(a) A係選自 -CH=C*-O- 、 -O-C*=CH- 、 -CH=C*-S- 、

-S-C*=CH-、-CH=C*-NH-、-NH-C*=CH-、-N=C*-NH-、-NH-C*=N-、-O-C*=N-、-N=C*-O-、-S-C*=N-及-N=C*-S-，其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳或氮原子上經R^3取代(但該氮不因此而四級化)，其中R^3如前述定義；

(b) A係選自-CH=C*-O-、-O-C*=CH-、-CH=C*-S-、-S-C*=CH-、-NH-C*=CH-、-N=C*-NH-、-NH-C*=N-、-O-C*=N-、-N=C*-O-、-S-C*=N-及-N=C*-S-，其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳或氮原子上經R^3取代(但該氮不因此而四級化)，其中R^3如前述定義；

(c) A係選自-CH=C*-O-、-CH=C*-S-、-CH=C*-NH-、-N=C*-NH-、-N=C*-O-及-N=C*-S-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在-NH-基上經R^3取代基取代，其中R^3如前述定義；

(d) A係選自-CH=C*-O-、-CH=C*-S-、-S-C*=CH-、-CH=C*-NH-、-N=C*-NH-、-N=C*-O-及-N=C*-S-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子；

(e) A係選自-CH=C*-S-、-S-C*=CH-、-N=C*-S-、-S-C*=N-、-CH=C*-O-、-O-C*=CH-、-NH-C*=N-及-N=C*-NH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何CH或NH基上經R^3取代，其中R^3如前述定義；

(f) A係選自-CH=C*-S-、-S-C*=CH-、-N=C*-S-、-S-C*=N-、-CH=C*-O-、-O-C*=CH-、-NH-C*=N-及-N=C*-NH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在NH基上經R^3取代，其中R^3如前述定義；

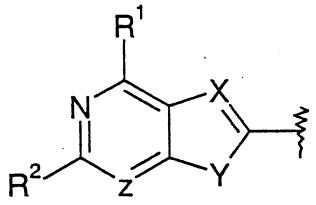
(g) A係選自-CH=C*-S-、-N=C*-NH-及-N=C*-S-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何NH基上經R^3取代，其中R^3如前述定義；

(h) A係選自-CH=C*-O-及-O-C*=CH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子；

(i) 由A與其所鍵結之吡啶/嘧啶環一起形成之稠合6,5-雙環狀雜芳族環為下式之基：



其中R^1、R^2及Z如前述定義，

X係選自CH及N，

Y係選自O，S及NH，

且其中X或Y所示之任何CH、NH基視情況帶有如前述定義之R^3取代基，

(j) Z為N；

(k) Z為CR^6其中R^6如前述定義；

(l) R^1係選自氫、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、氫硫基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基及N-(1-6C)

烷基胺基甲醯基；

(m) R^1係選自氫、氰基、羥基、胺基、氫硫基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基及(1-6C)烷基胺基；

(n) R^1係選自氫、羥基、胺基、氫硫基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基及(1-3C)烷基胺基；

(o) R^1係選自胺基、氫硫基、(1-3C)烷硫基及(1-3C)烷基胺基；

(p) R^1係選自氫、胺基、氫硫基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲胺基及乙胺基；

(q) R^1係選自氫、胺基及甲胺基；

(r) R^1為氫；

(s) R^1為胺基；

(t) R^2係選自氫、胺基、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷基胺基及二-[(1-3C)烷基]胺基；

(u) R^2係選自氫及(1-3C)烷基；

(v) R^2為氫；

(w) R^1係選自氫、羥基、胺基、氫硫基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基及(1-3C)烷基胺基，及R^2係選自氫及(1-3C)烷基；

(x) R^1係選自氫、羥基、胺基、氫硫基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基及(1-3C)烷基胺基，及R^2為氫；

(y) R^1係選自氫、氫硫基、甲硫基、胺基及甲胺基，及R^2

為氫；

(x) R^1係選自胺基、甲胺基及甲硫基，及R^2為氫；

(y) G為NR^5；

(z) G係選自O及S；

(aa) Q^1係選自苯基、萘基及噻吩基，其視情況經1、2或3個各相同或不同之選自下列之取代基取代：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、及選自下式基：

$$-X^2-Q^2$$

其中X^2為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CH(OR^9)$、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-6C)烷基，及Q^2為芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其視情況帶有1、2或3

個可相同或不同，選自下列之取代基：三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，及Q^2內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

(bb) Q^1係選自苯基及萘基，其視情況經1、2或3個各相同或不同之選自下列之取代基取代：鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷

磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基及選自下式基：

$$-X^2-Q^2$$

其中X^2為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CH(OR^9)$、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-6C)烷基，及Q^2為芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基，其視情況帶有1、2或3個可相同或不同，選自下列之取代基：三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基；

(cc) Q^1為下式基：

$$-Q^{1a}-X^2-Q^2$$

其中Q^{1a}係選自苯基及萘基，其視情況經1、2或3個相同或不同之選自下列之取代基取代：氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基、

(2-3C)烯氧基、(2-3C)炔氧基、(1-3C)烷硫基、(1-3C)烷基亞磺醯基、(1-3C)烷基磺醯基、(1-3C)烷基胺基、二-[(1-3C)烷基]胺基、(1-3C)烷氧基羰基、N-(1-3C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺基甲醯基、(2-3C)烷醯基、(2-3C)烷醯基氧基、(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基-(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺磺醯基、(1-3C)烷磺醯基胺基及N-(1-3C)烷基-(1-3C)烷磺醯基胺基；

X^2為化學鍵或選自O、S、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-6C)烷基，及Q^2為苯基、苯基-(1-6C)烷基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、呋喃基-(1-6C)烷基、噻吩基-(1-6C)烷基、噁唑基-(1-6C)烷基或吡啶基-(1-6C)烷基，且其中Q^2視情況帶有1、2或3個相同或不同之選自下列之取代基：三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基、(1-3C)烷基亞磺醯基、(1-3C)烷基磺醯基、(1-3C)烷基胺基、二-[(1-3C)烷基]胺基、(1-3C)烷氧基羰基、N-(1-3C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺基甲醯基、(2-3C)烷醯基、(2-3C)烷醯基氧基、(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基-(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺磺醯基、(1-3C)烷磺醯基胺基及N-(1-3C)烷基-(1-3C)烷磺醯基胺基；

(dd) Q^1為下式基：

$$-Q^{1a}-X^2-Q^2$$

其中Q^{1a}為苯基，其視情況經1或2個相同或不同之選自下列之取代基取代：氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷基胺基、二-[(1-3C)烷基]胺基、N-(1-3C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺基甲醯基、N-(1-3C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-3C)烷基]胺磺醯基；X^2為化學鍵或選自O、S、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-3C)烷基，及Q^2為苯基、苯基-(1-3C)烷基、噻吩基或噻吩基-(1-3C)烷基，且其中Q^2視情況帶有1、2或3個相同或不同之選自下列之取代基：氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷基胺基、二-[(1-3C)烷基]胺基、N-(1-3C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺基甲醯基、N-(1-3C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-3C)烷基]胺磺醯基；

(ee) Q^1係選自苯基及萘基，其視情況經1、2或3個相同或不同之選自下列之取代基取代：氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基、(2-3C)烯氧基、(2-3C)炔氧基、(1-3C)烷硫基、(1-3C)烷基亞磺醯基、(1-3C)烷基磺醯基、(1-3C)烷基胺基、二-[(1-3C)烷基]

胺基、(1-3C)烷氧基羰基、N-(1-3C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺基甲醯基、(2-3C)烷醯基、(2-3C)烷醯基氧基、(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基-(2-3C)烷醯基胺基、N-(1-3C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-3C)烷基]胺磺醯基、(1-3C)烷磺醯基胺基及N-(1-3C)烷基-(1-3C)烷磺醯基胺基；

(ff) Q^1係選自苯基及萘基，其視情況經1、2或3個相同或不同之選自下列之取代基取代：氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基；

(gg) Q^1係選自4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-萘基及6-甲氧基-2-萘基；

(hh) Q^1為苯基；

(ii) m為0或1，及R^5及鍵結至A中之環氮之任何R^3取代基可相同或不同且選自三氟甲基、羥基、氫硫基、甲醯基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基，或選自下式基：

$$Q^4\text{-}X^5\text{-}$$

其中X^5為化學鍵或選自SO_2、$N(R^{12})$、CO、$CH(OR^{12})$、$CON(R^{12})$、$N(R^{12})CO$、$N(R^{12})SO_2$、$OC(R^{12})_2$、$SC(R^{12})_2$及$N(R^{12})C(R^{12})_2$，其中R^{12}為氫或(1-6C)烷基，及Q^4為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基

-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況經插入鏈中之選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{13})$、CO、$CH(OR^{13})$、$CON(R^{13})$、$N(R^{13})CO$、$SO_2N(R^{13})$、$N(R^{13})SO_2$、CH=CH及C≡C之基所分隔，其中R^{13}為氫或(1-6C)烷基，

且其中R^3或R^5取代基中之任何CH_2=CH-或HC≡C-基在其末端CH_2=或HC≡位置視情況帶有選自下列之取代基：鹵基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基及選自下式基：

$$Q^5\text{-}X^6\text{-}$$

其中X^6為化學鍵或選自CO及$N(R^{14})CO$，其中R^{14}為氫或(1-6C)烷基，及Q^5為芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3或R^5取代基中之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個鹵基或(1-6C)烷基取代基或選自下列之取代基：羥基、氰基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、

(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基及下式之基：

$$-X^7-Q^6$$

其中X^7為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{15})$、CO、$CH(OR^{15})$、$CON(R^{15})$、$N(R^{15})CO$、$SO_2N(R^{15})$、$N(R^{15})SO_2$、$C(R^{15})_2O$、$C(R^{15})_2S$及$N(R^{15})C(R^{15})_2$，其中R^{15}為氫或(1-6C)烷基，及Q^6為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

及其中R^3或R^5取代基中之任何芳基、雜芳基、雜環基、環烷基或環烯基視情況帶有1或多個可相同或不同之取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、或選自下式基：

$$-X^8-R^{16}$$

其中X^8為化學鍵或選自O及$N(R^{17})$，其中R^{17}為氫或(1-6C)烷基，及R^{16}為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷

氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基，及選自下式基：

$$-X^9-Q^7$$

其中X^9為化學鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{18})$、CO、$CH(OR^{18})$、$CON(R^{18})$、$N(R^{18})CO$、$SO_2N(R^{18})$、$N(R^{18})SO_2$、$C(R^{18})_2O$、$C(R^{18})_2S$及$N(R^{18})C(R^{18})_2$，其中R^{18}為氫或(1-6C)烷基，及Q^7為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其帶有1或2個可相同或不同之取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，

且其中R^5亦可為氫；

(jj) m為0或1及R^3存在時係位在相對於式I中標記#之橋接

碳原子之鄰位上；

(kk) m為0或1及R^3存在時係選自氰基、硝基、氟、氯、溴、羥基、氫硫基、胺基、胺基甲醯基、胺磺醯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙醯基、丙醯基、甲硫基、乙硫基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、N-甲基胺基甲醯基、N,N-二甲基胺基甲醯基、N-甲基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、甲烷磺醯基胺基及N-甲基-甲烷磺醯基胺基，或選自下式基：

$$Q^4\text{-}X^5\text{-}$$

其中X^5為化學鍵或選自O、S、SO_2、NH、N(甲基)、CO、CONH、NHCO、SO_2NH、$NHSO_2$、OCH_2、SCH_2及$NHCH_2$，Q^4為苯基、苄基、2-苯基乙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、2-(環丙基)乙基、2-(環戊基)乙基、2-(環己基)乙基、吡咯啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基、四氫-1,4-噻啡基、吡咯啉基甲基、吡咯啶基甲基、哌啶基甲基、哌啡基甲基、嗎啉基甲基、四氫-1,4-噻啡基甲基、2-吡咯啉基乙基、2-吡咯啶基乙基、2-哌啶基乙基、2-哌啡基乙基、2-嗎啉基乙基、2-四氫-1,4-噻啡基乙基、3-吡咯啉基丙基、3-吡咯啶基丙基、3-哌啶基丙基、3-哌啡基丙基、3-嗎啉基丙基或3-四氫-1,4-噻啡基丙基，

且其中R^3取代基內之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個氟、氯、甲基或乙基取代基或帶

有選自羥基、氰基、胺基、甲胺基、二甲胺基、乙醯基、乙醯氧基、甲基磺醯基之取代基，

且其中R^3取代基內之任何雜環基或環烷基視情況帶有1或多個可相同或不同之取代基，係選自氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、甲基、乙基、甲氧基、甲胺基及二甲胺基，

且其中R^3取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基，

但條件為當R^3存在於A中之氮原子上時，R^3不為氟、氯或溴；

(ll) m為0或1且R^3當存在時係鍵結至A中之碳原子且係選自鹵基、氰基、羥基、硝基、胺基、胺基甲醯基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷醯基、(2-4C)烷醯基氧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、N-(1-4C)烷基胺基甲醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺基甲醯基；

(mm) m為0或1且R^3當存在時係鍵結至A中之碳原子且係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、羥基、胺基、胺基甲醯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、N-甲基胺基甲醯基及N,N-二甲基胺基甲醯基；

(nn) m為0或1且R^3當存在時係鍵結至A中之氮原子，但由A所形成之環不因此而四級化，且其中R^3係選自羥基、胺基甲醯基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷基磺醯基、(1-4C)烷氧基羰基、N-(1-4C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-4C)烷基]胺基甲

醯基及(2-4C)烷醯基；

(oo) m為0或1且R^3當存在時係鍵結至A中之氮原子，但由A所形成之環不因此而四級化，且其中R^3係選自羥基、胺基甲醯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、乙醯基、丙醯基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基磺醯基、N-甲基胺基甲醯基及N,N-二甲基胺基甲醯基；

(pp) m為0或1且R^3當存在時為(1-6C)烷基；

(qq) m為0、1或2且R^3可相同或不同為(1-4C)烷基；

(rr) R^5係選自三氟甲基、羥基、甲醯基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基；

(ss) R^5係選自氫、羥基、胺基甲醯基、胺磺醯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙醯基、丙醯基、甲氧基羰基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、N-甲基胺基甲醯基、N,N-二-甲基胺基甲醯基、N-甲基胺磺醯基、N,N-二-甲基胺磺醯基、或選自下式基：

$$Q^4\text{-}X^5\text{-}$$

其中X^5為化學鍵或選自O、S、SO_2、NH、N(甲基)、CO、CONH、NHCO、SO_2NH、$NHSO_2$、OCH_2、SCH_2及$NHCH_2$，Q^4為苯基、苄基、2-苯基乙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、2-(環丙基)乙基、2-(環戊基)乙基、2-(環己基)乙基、吡咯啉基、吡咯

啶基、哌啶基、哌吡基、嗎啉基、四氫-1,4-噻吡基、吡咯啉基甲基、吡咯啶基甲基、哌啶基甲基、哌吡基甲基、嗎啉基甲基、四氫-1,4-噻吡基甲基、2-吡咯啉基乙基、2-吡咯啶基乙基、2-哌啶基乙基、2-哌吡基乙基、2-嗎啉基乙基、2-四氫-1,4-噻吡基乙基、3-吡咯啉基丙基、3-吡咯啶基丙基、3-哌啶基丙基、3-哌吡基丙基、3-嗎啉基丙基或3-四氫-1,4-噻吡基丙基，

且其中R^4取代基內之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個氟、氯、甲基或乙基取代基或帶有選自羥基、氰基、乙醯基、胺基、甲胺基及二甲胺基之取代基，

且其中R^3取代基內之任何雜環基或環烷基視情況帶有1或多個可相同或不同之取代基，係選自氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、甲基、乙基、甲氧基、甲胺基及二甲胺基，

且其中R^3取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基取代基；

(tt) R^5係選自氫、羥基、(1-6C)烷基、苯基及苯基-(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1、2或3個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；

(uu) R^5係選自羥基、(1-6C)烷基、苯基及苯基-(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1、2或3個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；

(vv) R^5係選自甲基、乙基、苄基及2-苯基乙基，其中R^5內之

苯基視情況帶有1、2或3個選自甲基、乙基、甲氧基及乙氧基之取代基；

(ww) R^4及R^6可相同或不同，選自氫、氰基、硝基、羥基、鹵基、氫硫基、胺基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基；

(xx) R^4及R^6可相同或不同，選自氫、氰基、硝基、羥基、胺基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、N-(1-4C)烷基胺基甲醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺基甲醯基；

(yy) R^4係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基及(1-4C)烷氧基；

(zz) R^4為氫；

(aaa) R^6係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基及(1-4C)烷氧基；

(bbb) R^6為氫；

(ccc) R^2係選自氫及(1-3C)烷基；

m為0、1或2及R^3可相同或不同，為(1-4C)烷基；及

R^4及R^5可相同或不同，係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯

基、(2-4C)炔基及(1-4C)烷氧基；

(ddd) R^2係選自氫及(1-3C)烷基；

m為0或1及R^3如前述定義；

R^4及R^6可相同或不同，係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基及(1-4C)烷氧基；

R^5係選自氫、羥基及(1-4C)烷基；

(eee) R^2係選自氫及(1-3C)烷基；

m為0或1及R^3為(1-3C)烷基；

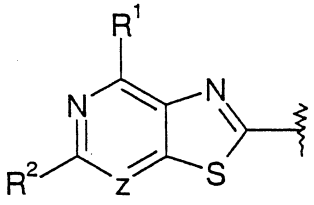
R^4及R^6可相同或不同，係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基及(1-4C)烷氧基；及

R^5係選自氫、羥基及(1-6C)烷基；

(fff) m為0；及

(ggg) R^5不為氫。

需了解上述段落(a)至(h)及隨後說明書中，A所示之鏈左邊原子係鍵結至與式I中帶有R^1之碳原子相鄰之橋接碳原子上，且代表A之鏈中右邊原子係鍵結至與式I中Z相鄰之橋接碳原子上。據此當A為-N=C*-S-時，A與其所鍵結之吡啶/嘧啶基一起形成下式基：



本發明一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-N=C*-O-、-O-C*=N-、-N=C*-S-、-S-C*=N-、

-N=C*-NH- 、 -NH-C*=N- 、 -CH=C*-S- 、 -S-C*=CH- 、 -O-C*=CH-、-CH=C*-O-、-CH=C*-NH-及-NH-C*=CH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，

且其中A視情況在任何可提供之碳或氮原子上經R^3取代(但該氮不因此而四級化)；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基，其視情況經鹵基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、三氟甲基或三氟甲氧基(較好氟、氯、溴、甲基、甲氧基或三氟甲基)取代，R^1係選自氫、胺基、羥基、(1-3C)烷氧基、氫硫基、(1-3C)烷硫基及(1-3C)烷基胺基；

R^2為氫；

R^3為(1-6C)烷基；

R^4係選自氫及(1-6C)烷基；

R^5係選自氫、羥基、(1-6C)烷基、苯基及苯基(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1、2或3個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；及m為0或1；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-N=C*-S-、-S-C*=N-、-CH=C*-S-、-S-C*=CH-、-NH-C*=N-、-N=C*-NH-、-CH=C*-O-及-O-C*=CH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何NH基上經R^3取代；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基；

R^1係選自胺基及(1-3C)烷硫基；

R^2為氫；

R^3為(1-4C)烷基；

R^4係選自氫及(1-3C)烷基；

R^5係選自(1-3C)烷基、苯基及苄基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；

m為0或1；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-N=C*-S-或-CH=C*-S-，R^2為H，Z為N，m為0，G為NR^5及R^1、R^4、R^5及Q^1如前述定義。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A為-CH=C*-O-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳原子上經R^3取代；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基；

R^1係選自氫、氫硫基、胺基及(1-3C)烷硫基；

R^2為氫；

R^4係選自氫及(1-3C)烷基；

R^5係選自氫、(1-3C)烷基、苯基及苄基，其中R^5內之苯基視

情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；及

m為0；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-N=C*-S-及-S-C*=N-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳原子上經R^3取代；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基；

R^1係選自氫、氫硫基、胺基及(1-3C)烷硫基；

R^2為氫；

R^4係選自氫及(1-3C)烷基；

R^5係選自氫、(1-3C)烷基、苯基及苄基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；及

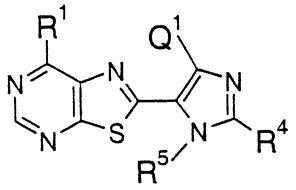
m為0；

或其醫藥可接受性鹽。

較好A為-N=C*-S-。

更好A為-N=C*-S-，R^2為H，Z為N，m為0且G為NR^5及R^1、R^4、R^5及Q^1如前述定義。

本發明另一具體例係提供式(A)之化合物：



A

其中：

R^1係選自氫、羥基、氫硫基、胺基、(1-6C)烷基胺基、二-(1-6C)烷基胺基、(1-6C)烷醯基胺基、芳基-(1-6C)烷基胺基、(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷硫基；

R^4係選自氫、鹵基、胺基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基羰基、雜芳基羰基、芳基(1-6C)烷基、雜芳基(1-6C)烷基、雜環基(1-6C)烷基、芳基(1-6C)烷硫基、雜芳基(1-6C)烷硫基、(3-7C)環烷基(1-6C)烷基、(3-7C)環烷基(1-6C)烷硫基，其中各(1-6C)烷基視情況經一或多個下列基取代：羥基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、胺基、(1-6C)烷基胺基、二(1-6C)烷基胺基；或R^4為(2-8C)炔基，其視情況經胺基、(1-6C)烷基胺基、二(1-6C)烷基胺基、羥基、(1-6C)烷氧基、雜芳基或(3-7C)環烷基取代，其中環烷基視情況經一或多個胺基或羥基取代，

R^5係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基(1-6C)烷基及苯基(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基及嗎啉基之取代基，且其中R^5中任何烷基或環烷基視情況經1或2個選自羥基、氧代基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基、吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基、哌𠯿基、四氫-2H-吡喃

基、視情況經甲基取代之四氫呋喃基之取代基取代；Q^1為苯基或萘基，其視情況經一或多個下列基取代：鹵基、氰基、(1-6C)烷氧基、(1-3C)烷基磺醯基胺基、(1-4C)烷基-O-CO-NH-或苄氧基或苯硫基，其中苄氧基或苯硫基中之苯基環視情況經一或多個(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基取代；或其醫藥可接受性鹽。

R^1、R^4、R^5及Q^1取代基之特佳值如下。需了解此等值若適當可於定義、申請專利範圍或前述或後文界定之具體例中使用。

一具體例中，R^5代表苯基(1-6C)烷基或雜芳基(1-6C)烷基其中苯基環或雜芳基環視情況在碳上經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、雜環基(視情況經一或多個(1-3C)烷基取代)、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)或R^5代表(3-11C)環烷基(1-6C)烷基其中環烷基視情況經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基、氧代基、視情況經一或多個(1-3C)烷基取代之雜環基、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)。

另一具體例中，R^5代表苯基(1-6C)烷基，其中苯基視情況經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、視情況經一或多個(1-3C)烷基取代之雜環基、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨

立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)。

R^1係選自氫、羥基、氫硫基、甲氧基、胺基、甲胺基、二異丙胺基、乙醯胺基、苄胺基或甲硫基。

R^4係選自氫、溴、甲氧基、胺基、苯基、4-吡啶基、3-噻吩基、丙硫基、2-甲氧基乙硫基、2-甲氧基乙基、乙基、羥基(2-噻吩基)甲基、(2-噻吩基)羰基、2-呋喃基羰基、羥基(2-呋喃基)甲基、5-甲基異噁唑-3-基羰基、羥基(5-甲基異噁唑-3-基)甲基、羥基(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基、(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)碳基、2-(二甲胺基)乙硫基、2-[(甲硫基)甲基]硫基、[(1H-咪唑-1-基)乙基]硫基、(吡啶-3-基甲基)硫基、環丙基甲硫基、苄硫基、4-甲基哌啡-1-基、2-(1-胺基環己基)乙炔基、3-羥基丁-1-炔-1-基、2-(1-羥基環己基)乙炔基、吡啶-2-基乙炔基、3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基、(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)、嗎啉-4-基、嘧啶-5-基、3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基、1-(2H)-(第三丁氧羰基)-3,6-二氫吡啶-4-基、(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)、羥基(苯基)甲基、環丙基(羥基)甲基、(1,3-苯并二氧環戊-4-基)(羥基)甲基、1-羥基-3-甲基丁-1-基或(1-甲基-1H-咪唑-2-基)(羥基)甲基。

R^5係選自氫、甲基、乙基、丁基、環己基甲基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、2-(羥基甲基)丙-1-基、4-氧代環己-1-基甲基、4-羥基環己-1-基甲基、1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-基甲基、2-(嗎啉-4-基)苄基或(2-(嗎啉-4-基)環己基)甲基。

Q^1為苯基。

式A化合物中較佳為

R^1係選自羥基、胺基、氫硫基或(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷硫基；

R^4係選自氫、鹵基、胺基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、芳基、雜芳基、芳基羰基、雜芳基羰基、芳基(1-6C)烷基、雜芳基(1-6C)烷基或雜環基(1-6C)烷基，其中各(1-6C)烷基視情況經一或多個選自羥基、(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷硫基取代；

R^5係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基(1-6C)烷基及苯基(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基及嗎啉基之取代基取代且其中任何(1-6C)烷基或(3-7C)環烷基視情況經1或2個選自羥基、氧代基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基、吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基或哌咔基或二氧雜環己二烯基或視情況經甲基取代之四氫呋喃基之取代基取代；

Q^1為苯基或萘基，其視情況經一或多個下列基取代：鹵基、氰基、(1-6C)烷氧基、(1-3C)烷基磺醯基胺基、(1-4C)烷基-O-CO-NH-或苄氧基或苯硫基，其中苄氧基或苯硫基中之苯環視情況經一或多個(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基取代；

或其醫藥可接受性鹽。

式A化合物中，較好R^5係選自氫、(1-6C)烷基(3-7C)環烷基或(3-7C)環烷基(1-6C)烷基，其中各CH_2視情況經一或多個羥基、(1-6C)烷氧基或氧代基取代。

式A化合物特佳為Q^1係苯基者。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-S-C*=CH-及-CH=C*-S-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳原子上經R^3取代；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基；

R^1係選自氫、氫硫基、胺基及(1-3C)烷硫基；

R^2為氫；

R^4係選自氫及(1-3C)烷基；

R^5係選自氫、(1-3C)烷基、苯基及苄基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；及

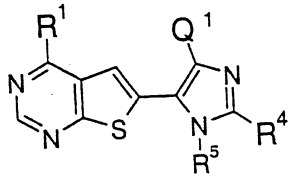
m為0；

或其醫藥可接受性鹽。

較好A係選自-CH=C*-S-。

更好A為-CH=C*-S-，R^2為H，Z為N，m為0，G為NR^5及R^1、R^4、R^5及Q^1如前述定義。

本發明另一具體例係提供式(B)之化合物：



B

其中：

Q^1為苯基、萘基、苯并噻吩基、吲哚基，其中Q^1中任何CH視情況經一或多個鹵基、羥基、氰基、視情況經一或多個氟取代之(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-3C)烷基磺醯基胺基、甲烷磺醯基胺基、苄氧基、苯硫基、式$R^tNHCONH$-之基(其中R^t係選自苯基、苯基(1-6C)烷基或(1-6)烷基)或式R^s-O-CO-NH-基(其中R^s係選自(1-6C)烷基、苯基或苯基(1-6C)烷基取代)；

R^1係選自氫、羥基、胺基、(1-6C)烷基胺基、二(1-6C)烷基胺基、苄胺基、(1-6C)烷醯基胺基、(1-3C)烷硫基；

R^4為氫；及

R^5係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烷基(1-6C)烷基、苯基(1-6C)烷基、[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)己基]、[(四氫-1,1-二氧離子-3-噻吩基)胺基]乙基、哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、哌吩基或四氫-2H-吡喃基、2-(苄基羰基胺基)乙基、2-[(2-氯吡啶-3-基)氧基甲基羰基胺基]乙基、2-(N,N-二甲胺基磺醯基胺基)乙基、(2-(2,4-二氯苯磺醯胺基)苯基)甲基、2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基、4-(第三丁氧羰基胺基)丁基、2-(2-丙烯基胺基)乙基及5-(嗎啉基羰基胺基)戊-1-基，其中R5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、鹵基、三氟甲基、哌啶基、哌吩基(視情況經(1-4C)烷基取代)、吡啶基氧基、胺基、(1-6C)烷基胺基、二(1-6C)烷基胺基或嗎啉基之取代基，且其中任何(1-6C)烷基或(3-11C)環烷基視情況經1或多個選自羥基、氧代基、氟、胺

基、(1-6C)烷基胺基、二(1-6C)烷基胺基、苯胺基、甲基黃烯基、三氟甲基、羧基甲基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基、哌吩基、1,3-苯并二氧環己二烯基、1,4-苯并二氧環己二烯基、(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃基)、1,4-二氧雜環己基、或四氫呋喃基之取代基取代，且其中R5中任何雜環狀環視情況經一或多個(1-4C)烷基、鹵基、羥基或苯基取代；

或其醫藥可接受性鹽。

式B特佳化合物中：

Q^1為苯基或萘基，其視情況經一或多個下列基取代：鹵基、氰基、(1-6C)烷氧基、(1-3C)烷基磺醯基胺基、(1-4C)烷基-O-CO-NH-或苄氧基或苯硫基，其中苄氧基或苯硫基中之苯環視情況經一或多個(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基取代；

R^1係選自胺基、乙醯胺基及(1-3C)烷硫基；

R^4為氫；及

R^5係選自(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基(1-6C)烷基及苯基(1-6C)烷基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基及嗎啉基之取代基取代且其中任何(1-6C)烷基或(3-7C)環烷基視情況經1或2個選自羥基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷硫基、吡啶基、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基或哌吩基或二氧雜環己二烯基或視情況經甲基取代之四氫呋喃基之取代基取代；

或其醫藥可接受性鹽。

R^1、R^4、R^5及Q^1取代基之特佳值如下。需了解此等值若適當可於定義、申請專利範圍或前述或後文界定之具體例中使用。

一具體例中，R^5代表苯基(1-6C)烷基或雜芳基(1-6C)烷基，其中苯基環或雜芳基環視情況在碳上經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、雜環基(視情況經一或多個(1-3C)烷基取代)、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)或R^5代表(3-11C)環烷基(1-6C)烷基其中環烷基視情況經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基、氧代基、視情況經一或多個(1-3C)烷基取代之雜環基、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)。

另一具體例中，R^5代表苯基(1-6C)烷基，其中苯基環視情況經一或多個下列基取代：鹵基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、視情況經一或多個(1-3C)烷基取代之雜環基、或式$(CH_2)_zNR^jR^k$之基(其中z為0、1、2、3、4、5或6及R^j及R^k獨立為H或視情況經一或多個(1-3C)烷氧基取代之(1-4C)烷基)。

R^1係選自氫、羥基、胺基、甲胺基、乙醯胺基、苄胺基或甲硫基。

R^4為氫。

R^5係選自氫、甲基、乙基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、丁基、異丁基、2-甲基丁基、1,3-二甲基丁基

、2-羥基乙基、2-羥基-1-甲基乙基、2-羥基丙-1-基、3-羥基丙-1-基、2,3-二羥基丙-1-基、3,3,3-三氟-2-羥基丙-1-基、1-羥基己-2-基、1-羥基丁-2-基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、2,2-二甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、2-氟乙基、2-(甲基磺醯基)、4-胺基丁基、4-(二甲胺基)-1-甲基丁基、2-(苯基胺基)乙基、3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基、環丙基、4-羥基環己-1-基、2-羥基環己-1-基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、螺[雙環[2.2.1]庚-2-烯-7,1'-環丙烷]-5-基甲基、[(1S,5S)-6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚-2-基]甲基、2-(羧基甲基)環己-1-基甲基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-(2-丙烯基胺基)乙基、(3-甲基丁-2-烯-1-基)、苄基、3,4-二甲氧基苄基、(2-氟苯基)乙基、(2-甲基苯基)甲基、(3-氟苯基)甲基、苯基甲基、(2-甲氧基苯基)甲基、[[2-(1-哌啶基)苯基]甲基]、[[2-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]、2-(嗎啉-4-基)苄基、[2-(4-甲基-1-哌啡基)苯基]甲基、(2-胺基苯基)甲基、2-羥基-2-(4-三氟甲基苯基)乙基、吡啶-3-基甲基、(1H-咪唑-2-基甲基)、(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)、2-(甲基哌啡-1-基)乙基、3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基、3-(六氫-1H-吖庚因-1-基)丙基、(四氫-2-呋喃基)甲基、2-(4-嗎啉基)乙基、2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基、2-(1H-咪唑-1-基)乙基、(2,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基)甲基、(1,4-二氧雜環己-2-基甲基)、[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)己基]、[[2-(4-嗎啉基)苯基]甲基]、[(6-氟-4H-1,3-苯并二氧環己二烯-8-基)甲基]、[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啡基]丙基]、

2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧環己二烯-6-基)-2-羥基乙基、吡咯啶-3-基、四氫-2,2-二甲基-2H-吡喃-4-基、2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基、2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)、(1-甲基吡咯啶-3-基)、2-[[(4-氟苯基)甲基]胺基]乙基、2-[(四氫-1,1-二氧離子-3-噻吩基)胺基]乙基、2-(苄基羰基胺基)乙基、2-[(2-氯吡啶-3-基)氧基甲基羰基胺基]乙基、2-(N,N-二甲胺基磺醯基胺基)乙基、(2-(2,4-二氯苯磺醯胺基)苯基)甲基、2-(第三丁氧羰基胺基)乙基、4-(第三丁氧羰基胺基)丁基或5-(嗎啉基羰基胺基)戊-1-基。

Q^1係選自苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-碘苯基、3-溴苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2-甲基苯基、3-丁氧基苯基、3-(4-甲基苯硫基)苯基、4-(苄氧基)苯基、4-丁氧基苯基、4-甲烷磺醯基苯基、1-萘基、2-萘基、1-苯并噻吩-2-基、1H-吲哚-5-基、4-(苄氧基)-2-甲基苯基、3-(苄氧基)苯基、3-羥基苯基、3-氰基苯基、4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基、3-(第三丁氧羰基胺基)苯基、3-(苯基胺基羰基胺基)苯基、3-(苄基胺基羰基胺基)苯基、4-(苯基胺基羰基胺基)苯基、4-(苄基胺基羰基胺基)苯基、3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基胺基羰基胺基]苯基、4-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基胺基羰基胺基]苯基、4-(苄基羰基胺基苯基)苯基、3-(苄基羰基胺基苯基)苯基、3-(苄氧基羰基胺基)苯基、3-(丁氧基羰基胺基)苯基或3-(苯基氧基羰基胺基)苯基。

本發明另一具體例係提供式(I)之化合物，其中：

A係選自-NH-C*=N-及-N=C*-NH-，

其中*代表與式I中含G之環形成鍵之原子，且其中A視情況在任何可提供之碳原子上經R^3取代；

G為NR^5；

Z為N；

Q^1為苯基；

R^1係選自氫、氫硫基、胺基及(1-3C)烷硫基；

R^2為氫；

R^3為(1-3C)烷基；

R^4係選自氫及(1-3C)烷基；

R^5係選自氫、(1-3C)烷基、苯基及苄基，其中R^5內之苯基視情況帶有1或2個選自(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基之取代基；及

m為0或1；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明之特定化合物為實例中所述之任何化合物或其醫藥可接受性鹽。此化合物之特佳類如下。

一種選自下列之化合物：

8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

9-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

7-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-嘌呤-6-胺；

8-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

或其醫藥可接受性鹽。

一種選自下列之化合物：

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；或

5-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1H-咪唑-1-醇；

或其醫藥可接受性鹽。

一種選自下列之化合物：

5-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1H-咪唑-1-醇；或

9-環己基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

或其醫藥可接受性鹽。

一種選自下列之化合物：

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-胺；或

6-[1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[2,3-d]嘧啶；

或其醫藥可接受性鹽。

一種選自下列之化合物：

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[3,2-c]吡啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

或其醫藥可接受性鹽。

一種式A之化合物，係選自下列之一或多種：

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶；

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-胺基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-甲氧基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-硫醇；

7-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(3-噻吩基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-2-吡啶-4-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-乙基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(丙硫基)-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(甲氧基甲基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；或

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-噻吩基)甲醇；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

7-(二異丙基胺基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲醛；

2-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2-{[(甲硫基)甲基]硫基}-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{1-甲基-4-苯基-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(環丙基甲基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(苄基硫基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-甲基-2-(4-甲基哌啡-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(1-胺基環己基)乙炔基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]丁-3-炔-2-醇；

1-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]乙炔基}環己醇；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-2-嘧啶-5-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](環丙基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-苯并二氧環戊-4-基)甲醇；

1-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3-甲基丁-1-醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇；

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇；

2-[1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁-1-醇；

2-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己醇；

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己酮；

2-[1-(2-嗎啉-4-基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；或

2-{1-[(2-嗎啉-4-基環己基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

或其醫藥可接受性鹽。

一種式B之化合物，係選自下列之一或多種：

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-甲基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙醯胺；

6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-丁氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{1-甲基-4-[3-(4-甲基苯硫基)苯基]-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-丁氧基苯基]-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}甲烷磺醯胺；

6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3-甲氧基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇；

6-(1-環丙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(4-苯基-1-吡咯啶-3-基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]己-1-醇；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁-1-醇；

6-{1-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-氟乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(2-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(2,5-二氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(1-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-

胺；

6-[4-(1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[3-(六氫-1H-吖庚因-1-基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇；

6-[4-苯基-1-(四氫-2,2-二甲基-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-β-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[1-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(2-丙烯基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4-胺；

6-[4-苯基-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]環己醇；

6-[4-苯基-1-[(四氫-2-呋喃基)甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[4-(二甲胺基)-1-甲基丁基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-甲基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]-1,2-丙二醇；

6-[1-(2-甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4-胺；

6-[4-苯基-1-[2-(苯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-丙醇；

6-[1-[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-4-羥基苯乙醯胺；

6-[1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(螺[雙環[2.2.1]庚-2-烯-7,1'-環丙烷]-5-基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-[[(4-氟苯基)甲基]胺基]乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-2-[(2-氯-3-吡啶基)氧基]-乙醯胺；

6-[4-苯基-1-[2-[(四氫-1,1-二氧離子-3-噻吩基)胺基]乙基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-乙醇；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[4-苯基-1-[2-[2-(2-丙烯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[5-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]戊基]-4-嗎啉羧醯胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧環己二烯-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[1-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啡基]丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N'-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-N,N-二甲基磺醯胺；

6-[1-[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)己基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[[2-(4-嗎啉基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,4-二氧雜環己-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-,(1S,2R)-環己醇；

6-[1-(環庚基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[[(1S,5S)-6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚-2-基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-環己烷乙酸；

6-[4-苯基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-[[2-(1-哌啶基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-[[2-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[[2-(4-甲基-1-哌呾基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-4-哌啶甲醇；

6-[1-[(2-胺基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-2,4-二氯-苯磺醯胺；

6-[1-(1H-咪唑-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(6-氟-4H-1,3-苯并二氧環己二烯-8-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

{2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基}胺基甲酸第三丁酯；

{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁基}胺基甲酸第三丁酯；

6-{4-[3-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯酚；

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯甲腈；

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸第三丁酯；

6-(4-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲；

6-[1-(4-胺基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(4-氟苯基)-1-(2-嗎啉-4-基苄基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苯酯；或

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苄酯；

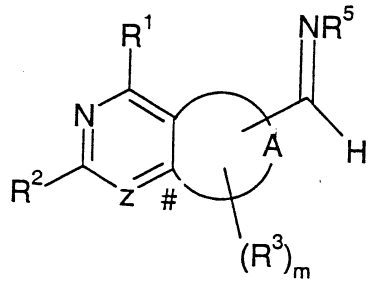
或其醫藥可接受性鹽。

式I化合物或其醫藥可接受性鹽可藉可應用於製備化學

相關化合物之已知方法製備。此方法當用以製備式I化合物時係提供作為本發明又一特徵且藉下列代表性變化法說明。必要之起始物藉有機化學標準程序獲得。此起始物之製備與下列代表性製法一起描述且述於後述實例中。或者，必要之起始物藉有機化學領域悉知之類似程序獲得。

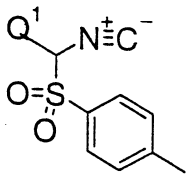
依據本發明又一目的係提供一種製備式I化合物或其醫藥可接受性鹽(其中A、R^1、R^2、R^3、R^4、Q^1、G及m如式I定義，除非另有說明)之方法，該方法包括：

(a) 就製備其中G為NR^5之式I化合物而言，宜在鹼存在下，使式II之亞胺：



II

[其中A、R^1、R^2、R^3、R^5、Z及m如前述定義但若需要任何官能基可予以保護，且其中該亞胺以相對於標記#之橋接碳為間位之位置鍵結至A]，與式III化合物反應：

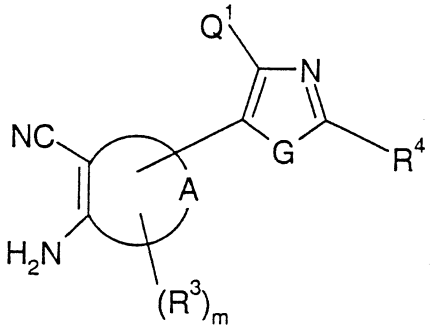


III

[其中Q^1如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護]；

(b) 就製備其中Z為N，R^1為胺基及A與其所鍵結之碳原子

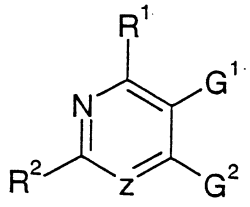
一起形成噁唑環之式I化合物而言，使式IV化合物：



IV

[其中A為-NH=C*-O-，*表示鍵結至式IV之含G之環之原子，及R^3、R^4、G、Q^1及m如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，且其中該含G之環以相對於式IV中胺基為間位之位置鍵結至A]與脒或其鹽反應；

(c) 就製備其中A為-N=C*-S-或-S-C*=N-且其中*表示鍵結至式I中含G之環之原子之式I化合物而言，使式V化合物藉由在適宜亞硫醯化劑存在下使式V化合物加熱而硫酸化及環化：

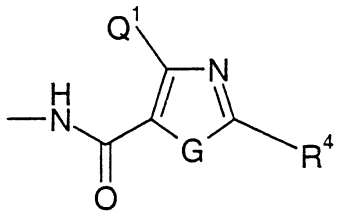


V

其中R^1、R^2及Z如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，

G^1為式VI之基且G^2為OH，或

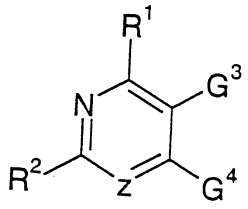
G^1為OH及G^2為式VI之基：



VI

其中Q^1、G及R^4如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護；

(d) 就製備其中A為-N=C*-NH-或-NH-C*=N-且其中*表示鍵結至式I中含G之環之原子之式I化合物而言，在適宜脫水劑存在下，使式VII化合物進行脫水及環化：

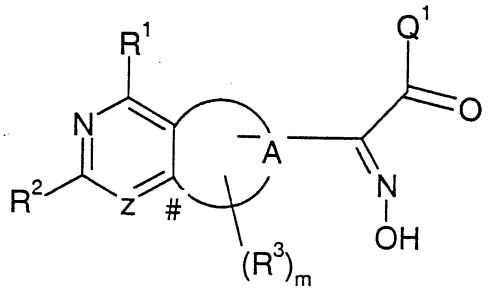


VII

其中R^1、R^2及Z如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，

G^3為前述定義之式VI之基且G^4為胺基；

(e) 就製備其中G為N-OH之式I化合物而言，使式VIII之酮基肟與乙酸銨及聚甲醛在酸性條件下，宜在路易士酸存在下反應：

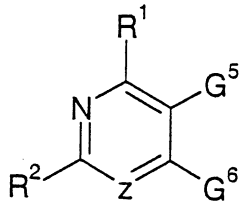


VIII

其中A、R^1、R^2、R^3、Z、Q^1及m如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，

且其中式VIII中帶有酮基肪基之基係相對於標記#之橋接碳為間位之位置鍵結至A；

(f) 就製備其中A為-CH=C*-NH-、-NH-C*=CH-、-CH=C*-O-、-O-C*=CH-、-CH=C*-S-或-S-C*=CH-且其中*表示鍵結至式I中含G之環之原子之式I化合物而言，使式IX之炔環化：



式IX

其中R^1、R^2及Z如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，及

G^5為式X之基且G^6為胺基，或

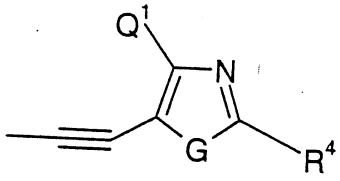
G^5為胺基且G^6為式X之基，或

G^5為式X之基且G^6為羥基，或

G^5為羥基且G^6為式X之基，或

G^5為式X之基且G^6為氫硫基，或

G^5為氫硫基且G^6為式X之基，



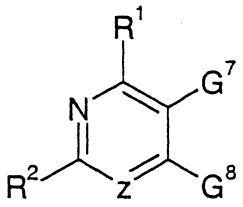
式X

其中Q^1、G及R^4如前述定義，但若需要任何官能基可予以保

護；

(g) 使式I之一化合物轉化成另一式I化合物；或

(h) 就製備其中A為-N=C*-S-或-S-C*=N-，其中*表示鍵結至式I中含G之環之原子之式I化合物而言，使式XVIX化合物藉由在適宜酸或脫水劑存在下，使式XVIX化合物加熱而環化：



XVIX

其中R^1、R^2及Z如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護，

G^7為式VI之基且G^8為SH，或

G^7為SH且G^8為式VI之基；

其中式VI化合物如前述定義；及

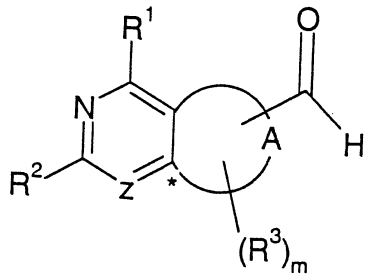
隨後若需要，移除任何保護基及/或形成其醫藥可接受性鹽。

方法(a)

方法(a)宜在鹼存在下進行。方法(a)之適宜鹼為例如有機胺鹼如哌啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙基甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、嗎啉、N-甲基嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，或例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或例如鹼金屬氰化物例如氰化鈉或金屬烷醇鹽如乙醇鈉。

方法(a)宜在適宜惰性溶劑或稀釋劑如醚類如四氫呋喃或1,4-二噁烷、酯類如乙酸乙酯、醇類或醇-水溶液例如甲醇、乙醇或異丙醇、或雙極性非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮或N,N-二甲基亞碸中進行。方法(a)較好在低於50℃之溫度例如0至30℃之溫度，較好在周圍溫度進行。

式II化合物之製備，可藉使式XI之醛：



式XI

[其中A、R^1、R^2、R^3、Z及m如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護]，與式R^5NH_2[其中R^5如前述定義，但若需要任何官能基可予以保護]反應。

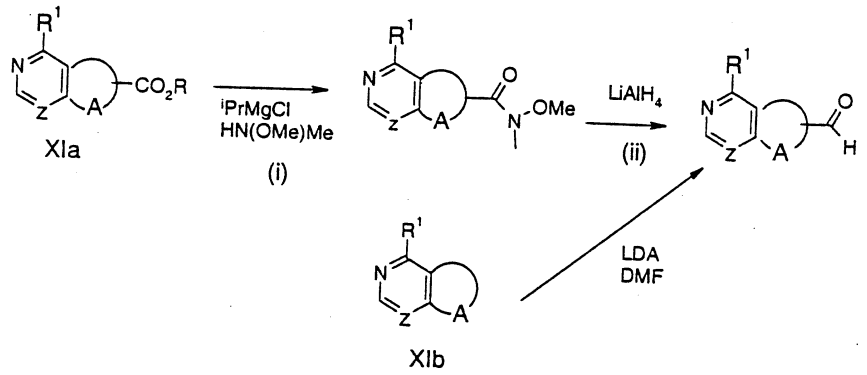
式XI之醛之反應較好在適宜惰性溶劑如氯化溶劑例如二氯甲烷存在下進行。該反應宜在回流條件下進行。該反應可在適宜分子篩如4埃分子篩存在下進行。

方法(a)中，其中G為NR^5之式I化合物可直接自式XI之醛製備，藉組合上述方法步驟而不單離式XI之亞胺；亦即使式XI之醛與上述之式R^5NH_2之胺反應，接著使所得前述式II化合物直接與前述方法(a)中定義之式III化合物反應。

式XI之醛可使用習知技術製備。例如當式I中R^1為氫或(1-6C)烷硫基時，其中R1為氫或(1-6C)烷硫基之式XI化合物

可依據反應圖1製備：

反應圖1



其中Z及A如前述定義，R^1為氫或(1-6C)烷硫基及R為適宜置換基如(1-6C)烷基或苄基。

反應圖1步驟(i)中，式XIa之酯與甲氧基(甲基)胺在適宜鹼如氯化異丙基鎂存在下反應。較好反應在惰性溶劑如醚類例如四氫呋喃中進行。

反應圖1之步驟(ii)中，羧醯胺使用適宜還原劑例如氫化鋰鋁還原成式XI之醛。

可於反應圖1所示化合物中在反應任何步驟加入額外取代基(例如R^2及R^3)或在方法(a)後使用習知化學改質方法例如方法(g)中所述者。

式XIa及XIb化合物為市售或為文獻已知者，或其可藉本技藝已知標準方法製備。例如其中R^1為(1-6C)烷硫基之式XIa及XIb化合物可使式XIc或XId之適當化合物與適宜鹼金屬硫(1-6C)烷醇鹽反應而製備(例如當R^1為甲硫基時使用甲硫醇鈉)：



XIc XId

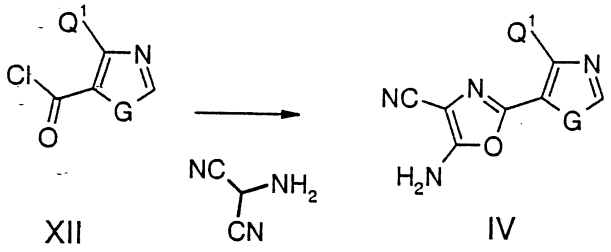
其中L為可置換基及A、Z及R如前述定義。L所示之適宜可置換基包含例如鹵基(較好氯或溴)或苯氧基。

方法(b)

方法(b)宜使用適宜肼或其鹽如甲肼乙酸鹽進行。該方法宜在無水條件下例如在適宜惰性溶劑或稀釋劑例如雙極性非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮或二甲基亞碸中進行。該反應宜在例如30至150℃之溫度範圍，較好在50至120℃之溫度範圍進行。

方法(b)中所用之式(IV)化合物可使用習知方法製備例如反應圖2所說明，其中A為-N=C*-O-且*表示鍵結至式IV中含G之環之原子：

反應圖2

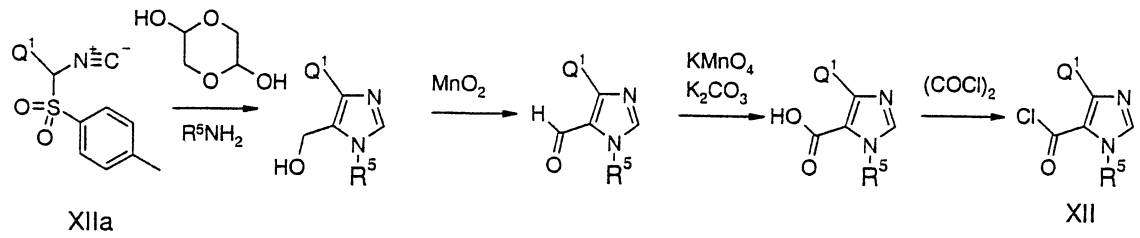


XII IV

反應圖2中，式XII之羰基氯與胺基丙二腈對-甲苯磺酸鹽在適宜惰性溶劑或稀釋劑如N-2-甲基吡咯啶酮中反應。

式XII化合物可使用習知程序製備。例如當式XII中G為NR^5時，式XII之咪唑衍生物可使用例如反應圖3製備：

反應圖3



XIIa　　XII

反應圖3中，式XIIa之異氰基化合物與甲胺及乙二醛反應形成咪唑-5-基甲醇衍生物。該醇使用溫和氧化劑如二氧化錳氧化成對應醛。該醛接著又使用適宜氧化劑如過錳酸鉀或二氧化錳視情況在適宜鹼如碳酸鉀存在下氧化成羧酸。該羧酸接著與適宜醯氯如草醯氯反應獲得其中G為NR^5之式XII化合物。

或者，反應圖3中，咪唑-5-基甲醇衍生物可使適宜氧化劑如過錳酸鉀，較好在上述鹼存在下直接氧化成醛。

式XIIa化合物為市售或為文獻已知者，或可藉本技藝已知標準方法製備(例如Org. React. 77 198-205所述)。

其中G為O或S之式XII化合物為已知或可使用已知方法製備(例如有機化學期刊, 2000, 65, 1516-1524)。

方法(c)

方法(c)中可用之適宜硫醯化劑為本技藝已知例如五硫化磷、勞森氏(Lawesson's)試劑或達威(Davy's)試劑。該反應較好在無水條件下在惰性溶劑例如烴溶劑如甲苯或二甲苯中進行。但較好該反應在惰性鹼性有機溶劑如吡啶或甲基吡啶中進行。方法(c)較好在50至120℃之溫度，例如在80至110℃進行。

方法(c)中所用之式V化合物可使用習知技術製備，例如其中R^1為胺基且R^2為H之式V化合物可藉使式XIII之苯胺與前述定義之式XII化合物反應而製備：



式XIII

其中G^{1a}為胺基及G^{2a}為羥基，或

G^{1a}為羥基及G^{2a}為胺基。

該反應宜在惰性溶劑或稀釋劑如N-甲基吡咯啶酮中，較好在無水條件下進行。

該反應宜在鹼存在下進行。適宜鹼如上述有關方法(a)所述者，例如三乙胺或吡啶。

式XIII化合物為市售或為文獻已知或藉本技藝已知標準方法製備。

方法(d)

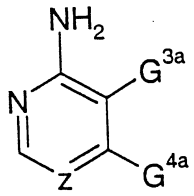
可用於方法(d)之適宜脫水劑為例如五氧化磷、磷醯氯、聚磷酸、磷酸及/或強酸。適宜強酸包含例如濃鹽酸或濃硫酸。具體例中可使用脫水劑之混合物例如五氧化磷與酸，例如五氧化磷與磷酸。

方法(d)宜在適宜惰性溶劑例如水或惰性有機溶劑(例如適宜烴溶劑如甲苯或二甲苯)中進行。

方法(d)宜在-10至200℃之溫度進行，較好在或接近周圍

溫度。

方法(d)中所用之式VII化合物可使用習知方法製備。例如對製備其中R^1為胺基及R^2為氫之式I化合物而言，使式XIV化合物：



式XIV

其中G^{3a}及G^{4a}均為胺基及Z如前述定義，

與前述定義之式XII化合物反應。

該反應宜在惰性溶劑或稀釋劑例如N-甲基吡咯啶酮中，較好在無水條件下進行。

此反應宜在適宜鹼存在下進行。適宜鹼包含例如選自方法(a)相關敘述者。

式XIV化合物為市售或為文獻已知或可藉本技藝已知標準方法製備。

如所了解，方法(c)中形成之嘌呤化合物將在7-H及9-H嘌呤異構物之間互變。若需要，所得異構物藉取代基R^3取代嘌呤之混合物中NH基而固定為特定異構態，例如藉適當烷化劑如烷基鹵(例如碘甲烷)烷化。該兩種異構物接著使用習知技術例如HPLC分離。

方法(e)

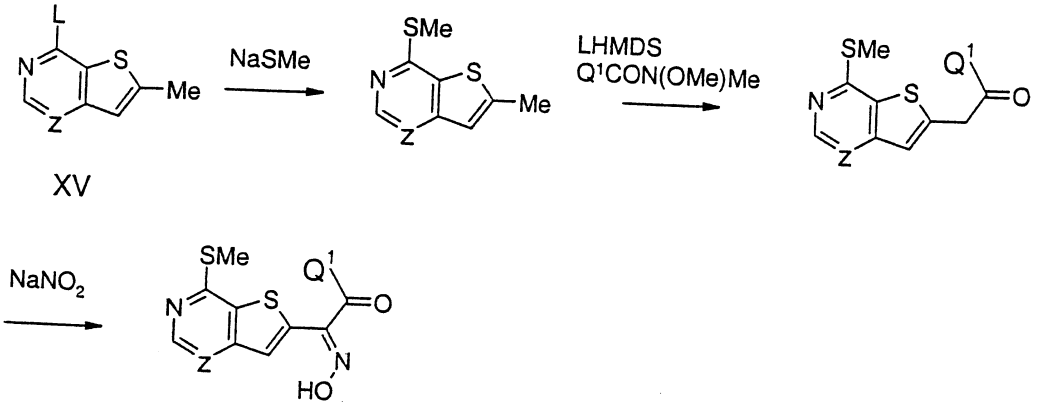
方法(e)宜在90至150℃之溫度進行。反應宜進行自1至48小時，例如約2小時。較好，反應係藉添加乙酸銨至式VIII

之酮基肟中並加熱所得混合物而進行。接著於反應混合物中添加聚甲醛。反應期間，式VIII之酮基肟轉化成對應亞胺肟，其就地與聚甲醛反應獲得其中G為N-OH之式I化合物。

方法(e)所需之酸性條件可藉由在適宜酸如無機酸例如HCl或較好在有機酸如乙酸存在下進行反應而產生。

式VIII之酮基肟可使用習知方法製備。例如其中R^1為甲硫基、R^2為氫、A為-S-C*=CH-且*表示鍵結至式I中含G之環之原子之式I化合物中，可依據反應圖4製備：

反應圖4：



VIII

其中Z及Q^1如前述定義及L為前述定義之可置換基如鹵基例如氯或溴。

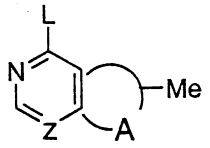
反應圖4中，式XV化合物與鹼金屬甲硫醇鹽如甲硫醇鈉反應。所得化合物接著與芳基或雜芳基酸(Q^1-CON(OMe)Me)之偉納伯(Weinreb)醯胺反應獲得酮。與偉納伯醯胺之反應較好在適宜鹼如雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰或二異丙基醯胺鋰存在下進行。該反應較好在適宜惰性溶劑或稀釋劑如醚例如四氫呋喃中進行。該反應宜在-78至10℃之溫度例如約

0℃進行。

所得酮藉與亞硝酸納反應氧化成酮基肟，獲得式VIII化合物。

式XV化合物為市售或為文獻已知或可藉本技藝已知標準方法製備。

如所了解，類似反應圖4所示之方法可藉以適當下式化合物起使，以製備其中A不為噻吩環之其他式I化合物：



其中L、A及Z如前述定義。此化合物為市售或文獻已知或可藉本技藝已知標準方法製備。

方法(f)

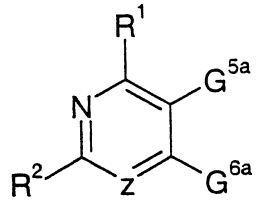
當A與其所鍵結之碳原子一起形成呋喃并或噻吩并稠合環時，方法(f)宜藉使式IX化合物(其中G^5為式X之基且G^6為羥基，或G^5為羥基及G^6為式X之基，G^5為式X之基及G^6為氫硫基，或G^5為氫硫基及G^6為式X之基)加熱而進行。適宜之反應溫度為例如0至80℃，較好20至50℃。

當A與其所鍵結之碳原子一起形成吡咯并稠合環時，方法(f)宜藉使式IX化合物(其中G^5為式X之基及G^6為胺基，或G^5為胺基及G^6為式X之基)在適宜鹼例如方法(a)中所述之鹼存在下加熱而進行，鹼較好為鹼金屬烷醇鹽(如第三丁醇鉀)或氫化物(如氫化鉀或氫化鈉)。適宜反應溫度為例如0至80℃，較好20至65℃。

方法(f)宜在適宜惰性溶劑或稀釋劑例如雙極性非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或N-甲基吡咯啶-2-酮中進行。

如所了解，當任何G^5或G^6為氫硫基或羥基時，式IX化合物可存在對應氧代基(=O)或硫代基(=S)互變體之異構物。

式IX之化合物可使用習知技術製備，例如使式XVI化合物：



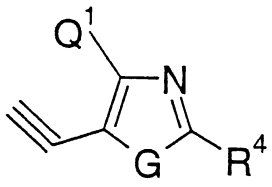
式XVI

其中R^1、R^2及Z如前述定義，

G^{5a}為可置換基及G^{6a}係選自胺基、羥基或氫硫基，或

G^{6a}為可置換基及G^{5a}係選自胺基、羥基或氫硫基，

與式XVII之乙炔基化合物偶合：

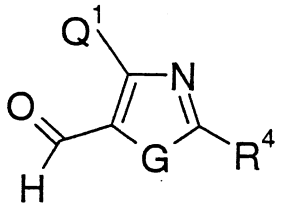


式XVII

該偶合方法宜使用Sonogashira偶合技術(Org. Prep. Proc. Int. 1995, 129-160)進行。偶合反應宜在銅(I)離子源例如碘化銅(I)存在下，在適宜鹼例如有機胺如三乙胺存在下進行。該反應宜使用適宜金屬觸媒例如雙(三苯膦)鈀二氯化物、肆(三苯膦)鈀(0)或乙酸鈀(II)進行。該反應可在適宜惰性溶

劑或稀釋劑例如雙極性非質子溶劑例如N,N-二甲基甲醯胺中進行。該反應宜在0至150℃之溫度，較好20至80℃之溫度進行。可藉G^{5a}及G^{6a}表示之適宜可置換基包含例如鹵基如氯、溴及碘。

式XVII化合物之製備可藉例如使式XVIII化合物：



式XVIII

其中Q^1、G及R^4如前述定義，

轉化成式XVII之對應炔。

該轉化宜使用已知轉化方法進行，例如使用Ohira程序(Chem. Commun. 1992, 721-722)，其中式XVIII化合物與正丁基鋰及三甲基矽烷基重氮甲烷反應。該反應宜在適宜惰性溶劑或稀釋劑例如烴溶劑如戊烷或己烷、或醚如四氫呋喃中進行。該反應宜在-78至30℃之溫度進行。

式XVI及XVIII化合物為市售、或為文獻已知、或可藉本技藝已知標準方法製備。例如，其中G為NR^5之式XVIII化合物可使用例如反應圖3所示程序最初階段製備，獲得式XVIII之醛。

方法(g)

式I化合物可使用習知化學改質技術，藉使式I之一化合物轉化成另一式I化合物而製備。例如當R^1為烷硫基如甲硫基

時，其可使用此反應之適宜氧化劑例如間-氯過氧苯甲酸(m-CPBA)氧化成對應之烷基磺醯基。該烷基磺醯基接著可使用適宜親核基如氨或胺進行親核基置換反應，獲得R^1為胺基或經取代胺基者。或者，烷硫基可與適宜親核基如氨反應而直接置換。例如使其中R^1為甲硫基之化合物與氯化銨溶液在適宜惰性溶劑如N-甲基吡咯啶酮中加熱。當式I中R^1為(1-6C)烷硫基或鹵基時，該R^1基可還原獲得其中R^1為氫之式I化合物。此還原反應之適宜條件為悉知者，例如在阮尼鎳觸媒存在下氫化。源自方法(e)之1-羥基咪唑可藉還原轉化成對應咪唑。例如藉與三烷基亞磷酸酯加熱或在適宜觸媒例如阮尼鎳觸媒存在下氫化。取代基R^3或R^5可使用習知技術導入式I化合物之NH基中。例如以適當烷化劑例如烷基鹵、烷基磺酸酯(如甲苯磺酸酯或甲烷磺酸酯)，視情況在適宜鹼及適當惰性溶劑存在下烷化。

方法(h)

宜在50至120℃之溫度，例如80至110℃進行環化反應。使用於此反應之適宜酸包含例如鹽酸水溶液。可用之適宜脫水劑包含例如$POCl_3$。該反應宜在惰性有機溶劑例如烴溶劑如甲苯或二甲苯中進行。

方法(h)中所用之式XVIX化合物可使用習知方法製備。例如使用類似上述方法(c)中製備式V化合物之方法，但使用其中G^{1a}為胺基及G^{2a}為氫硫基或G^{1a}為氫硫基及G^{2a}為胺基之式XIII化合物。

當需要式I化合物之醫藥可接受性鹽，例如酸加成鹽時，

其可藉例如使式I化合物與適宜酸如鹽酸使用習知程序反應而獲得。當需要游離鹼態之式I化合物時，可以適宜鹼如有機胺鹼如吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙基甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、嗎啉、N-甲基嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀處理式I化合物之酸加成鹽。

某些式I化合物可存在有立體異構態。需了解本發明包含式I化合物之所有幾何及光學異構物及其混合物包含消旋物。互變體及其混合物亦構成本發明之一部分。

異構物可藉習知技術解析或分離，如層析或分段結晶。對映異構物可使用習知技術(如對掌性高性能液相層析儀(HPLC))使化合物之消旋或其他混合物分離。或者，所需光學異構物可藉使適當光學活性起始物在不引起消旋化之條件下製得，或以例如均對掌性酸衍生化接著藉習知方式(如HPLC、在矽膠上層析)分離該非對映異構衍生物或可以非對掌性起始物及對掌性試劑製得。所有立體異構物包含於本發明範圍內。

本發明化合物可使用習知技術自其反應混合物單離。

需了解本文所述有些反應中，必須/較好保護化合物中之任何反應性基。必須或需要保護之例以及保護之方法為本技藝已知者。習知保護基可依據標準實務使用(說明參見T.W. Green, 有機合成之保護基, John Wiley and Sons, 1991)。因此，若反應物包含如胺基、羧基或羥基之基時，其在

本文有些反應中較好可能予以保護。保護基可藉任何習知方法移除例如述於文獻或化學領域悉知適用宜移除相關保護基者，此方法係選擇成可在對分子中其他基之干擾最小之下移除。

為方便起見，保護基特定實例如下，其中"低碳"例如低碳烷基代表較好具有1-4個碳原子之基。需了解該等實例並非唯一。移除保護基之特定方法實例說明如下，但同樣地非唯一。未特別述及之保護基使用及去保護方法當然亦在本發明範圍內。

羧基保護基可為酯形成脂族或芳脂族醇之殘基或酯形成之矽烷醇之殘基(該醇或矽烷醇較好含1-20個碳原子)。羧基保護基實例包含直鏈或分支(1-12C)烷基(例如異丙基及第三丁基)；低碳烷氧基-低碳烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基甲基及異丁氧基甲基)；低碳醯氧基-低碳烷基(例如乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、丁醯氧基甲基及戊醯氧基甲基)；低碳烷氧基羰氧基-低碳烷基(例如甲氧基羰氧基乙基及1-乙氧基羰氧基乙基)；芳基-低碳烷基(例如苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯甲基及酞醯基)；三(低碳烷基)矽烷基(例如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基)；三(低碳烷基)矽烷基-低碳烷基(例如三甲基矽烷基乙基)；及(2-6C)烯基(例如烯丙基)。特別適合移除羧基保護基之方法包含例如酸-、鹼-、金屬-或酵素-催化之斷裂。

羥基保護基實例包含低碳烷基(例如第三丁基)、低碳烯基(例如烯丙基)；低碳烷醯基(例如乙醯基)；低碳烷氧基羰基

(例如第三丁氧羰基)；低碳烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基)；芳基-低碳烷氧基羰基(例如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基及4-硝基苄氧基羰基)；三(低碳烷基)矽烷基(例如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基)及芳基-低碳烷基(例如苄基)。

胺基保護基實例包含甲醯基、芳基-低碳烷基(例如苄基及經取代苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基及2,4-二甲氧基苄基及三苯基甲基)；二-4-甲氧基苯基甲基及呋喃基甲基；低碳烷氧羰基(例如第三丁氧羰基)；低碳烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基)；芳基-低碳烷氧羰基(例如苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基及4-硝基苄氧羰基)；三烷基矽烷基(例如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基)；亞烷基(例如亞甲基)及亞苄基及經取代亞苄基。

適於移除羥基及胺基保護基之方法包含例如對例如2-硝基苄氧基羰基為酸-、鹼-、金屬-或酵素催化水解，對如苄基之基為例如氫化，及對如2-硝基苄氧羰基為光解。

亦需了解本發明化合物中各種環取代基某些可藉標準芳族取代反應導入或藉習知官能基改質技術在上述方法之前或緊接之後產生，且其包含在本發明目的中。此反應及改質包含例如藉芳族取代反應、取代基還原、取代基烷化及取代基氧化反應而導入。此程序之試劑及反應條件為化學領域悉知者。芳族取代反應之特定實例包含使用濃硝酸導入硝基、使用例如醯基鹵及路易士酸(如三氯化鋁)在Friedel Crafts條件下導入醯基；使用烷基鹵及路易士酸(如三氯化

鋁)在Friedel Crafts條件下導入烷基；及導入鹵基。改質特定實例包含藉例如以阮尼鎳催化性氫化或以鐵在鹽酸及加熱下處理而使硝基還原成胺基；烷硫基氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

生物分析

下列分析用以測量本發明化合物作為體外Tie2抑制劑及在全細胞中作為Tie2自動磷醯化反應之抑制劑之效果。

a.體外受體酪胺酸激酶抑制分析

於Tie2受體酪胺酸激酶抑制作用之測試中，於非細胞為主之蛋白質激酶分析中藉評估其抑制ELISA為主之微滴定盤分析中含酪胺酸之多肽受質之蛋白質激酶酵素磷醯化之能力而予以評估。此特定例中，該分析係測定對三種不同重組人類酪胺酸激酶Tie2、KDR及Flt之IC_{50}。

為了加速製造酪胺酸激酶，使用標準分子生物選殖及突變技術製造重組受體基因。在該等基因內編碼之該等重組蛋白質片段僅由個別受體之細胞內部分C-端部分所構成，其內發現有激酶區域。編碼含激酶區域之片段之重組基因在標準桿病毒/Sf21系統(或均等物)中選殖及表現。

自宿主昆蟲細胞藉以冰冷卻之溶胞緩衝液(20 mM N-2-羥基乙基哌啡-N'-2-乙烷磺酸(HEPES) pH 7.5，150 mM NaCl，10%甘油，1% Triton X-100，1.5 mM $MgCl_2$，1 mM乙二醇-雙(β-胺基乙基醚) N',N',N',N'-四乙酸(EGTA))加上蛋白酶抑制劑處理而表現接著藉離心澄清化而製備溶胞物。

Tie2，KDR及Flt1溶胞物整份儲存在-80℃。

該等重組蛋白質之構成性激酶活性藉其使合成肽(由穀胺酸、丙胺酸及酪胺酸以6:3:1之比例隨機共聚合而製得)磷醯化之能力加以測定。特定言之，Nunc Maxisorb™ 96-洞免疫盤塗佈100微升合成肽Sigma P3899 (1毫克/毫升於PBS之原料溶液，盤塗佈前於PBS中稀釋1:500)並在4℃培育隔夜。盤於50 mM HEPES pH 7.4中在室溫洗滌以移除任何過量未結合之合成肽。

Tie2、KDR及Flt1之活性，藉使適當新鮮稀釋之溶胞物(分別為1:200、1:400及1:1000)於肽塗佈之盤中培育60分鐘(Tie2)或對(KDR、Flt)在室溫於100 mM HEPES pH 7.4、腺苷三磷酸酯(ATP) 5微莫耳當量(或對個別酵素為Km濃度)、10 mM $MnCl_2$、0.1 mM Na_3VO_4、0.2 mM DL-二硫蘇糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100中與溶於DMSO之測試化合物(2.5%終濃度)培育20分鐘，而化合物終濃度在0.05微莫耳當量-100微莫耳當量之間。藉移除分析之液體成分終止反應接著以PBS-T (含0.5% Tween 20之磷酸鹽緩衝食鹽水)或其他均等洗滌緩衝液洗滌該盤。

該反應之固定磷醯基-肽產物藉免疫學方法偵測。首先，盤以齧齒類單株抗-磷醯酪胺酸-HRP (辣根過氧酶)共軛之抗體(4G10，得自Upstate生物技術公司UBI 16-105)在室溫培育4小時。以PBS-T充分洗滌後，使用22'-連氮基-二-[3-乙基苯并噻唑啉磺酸鹽(6)]二銨鹽結晶ABTS (Sigma P4922-依每製造商指示製造)作為受質培育30-45分鐘使展色後以色度計測量盤各洞之HRP活性，之前添加100微升1 M H_2SO_4終止

反應。

在分子裝置ThermoMax微盤讀取機中測量405 nm之吸收度而定量展色且隨後測定酵素活性。對既定化合物之激酶抑制作用以IC_{50}值表示。此係由計算此分析中磷醯化獲得50%抑制所需之化合物濃度而測定。自正對照組(載體加上ATP)及負對照組(載體減去ATP)計算磷醯化範圍。

b.細胞Tie2自動磷醯化分析

此分析係基於測量化合物抑制Tie2受體之自動磷醯化之能力，該Tie2受體正常可引起"活化"受體產生，其隨後起始與受體功能有關之特定訊號傳導路徑。

自動磷醯化可藉數種方式達成。已知桿病毒系統中重組激酶之表現可產生磷醯化及活化之受體。亦報導重組細胞株中受體過度表現本身可引起受體在無配位體之下自動磷醯化(Heldin C-H. 1995 Cell:80, 213-223；Blume-J. P., Hunter T. 2001 Nature: 411, 355-65)。再者，有數種文獻實例已架構嵌合受體。該等例中，受體之天然外來細胞表面區域已被已知易經加入適當配位體(如TrkA-Tie2/NGF配位體(Marron, M.B.等人, 2000年生物化學期刊: 275: 39741-39746)或C-fms-Tie-1/CSF-1配位體(Kontos, C.D.等人, 2002年分子及細胞生物學: 22, 1704-1713)而二聚化之區域置換。因此，當添加在宿主細胞株及個別配位體中表現之該嵌合受體時，此誘發嵌合受體激酶區域之自動磷醯化。此方法之優點為經常使已知(且經常為易獲得者)配位體用以替代欲鑑定者並對各相關受體單離該天然配位體。

自然，若可提供該配位體，則可使用已知可表現所選擇之受體之天然細胞株或主要細胞株且以配位體簡單刺激而達到配位體誘發之磷醯化。藉此分析測量化合物抑制Tie2受體自動磷醯化之能力，其係在例如EA.hy926/B3細胞(由J. McLean/B. Tuchi, 北卡羅納大學提供, Chapel Hill, CB-4100, 300 Bynum Hall, Chapel Hill, N.C. 27599-41000, USA)或主要HUVEC (人類臍靜脈內皮細胞-得自各種市售來源)。

天然Ang1配位體可使用標準純化技術自腫瘤細胞上澄液單離或該Ang1基因可使用標準分子生物技術及表現系統選殖及重組地表現。此例中，可嘗試以其天然狀態或以重組蛋白質狀態產生該配位體，例如其已經藉基因工程而含有額外純化標記(如聚組胺酸肽、抗體Fc區域)以加速該過程。

利用EA.hy926/B3或HUVEC細胞Tie2受體之配位體刺激作用作為實例，可架構Ang1配位體刺激之細胞受體磷醯化分析，其可用以分析測定化合物抑制此過程之潛力。例如EA.hy926/B3細胞在適當組織培養介質加上10%胎牛血清(FCS)中於6洞盤中生長兩天，以最初接種密度5 x 10^5細胞/洞起始。在第三天，以僅含1% FCS之培養基置換先前培養基而使細胞進行血清匱乏總計2小時。血清匱乏1小時40分鐘後，移除培養基並以1毫升測試化合物稀釋液(於血清匱乏之培養機中稀釋化合物，但仍維持DMSO濃度低於0.8%)置換。血清匱乏1.5小時後，添加原釩酸鹽至對血清匱乏最後10分鐘時最終濃度為0.1 mM。

總計2小時血清匱乏後，添加配位體加上原釩酸鹽以刺激

細胞Tie2受體之自動磷醯化(配位體可以稀釋於血清匱乏之培養基中之純物質使用或以含配位體之非純化細胞上澄液使用，例如當重組表現哺乳類細胞)。以配位體在37℃培育10分鐘後，細胞在冰上冷卻，以約5毫升含1 mM原釩酸鹽之冷卻PBS洗滌，隨後添加1毫升冷卻之溶胞緩衝液(20 mM Tris pH 7.6，150 mM NaCl，50 mM NaF，0.1% SDS，1% NP40，0.5% DOC，1 mM原釩酸鹽，1 mM EDTA，1 mM PMSF，30微升/毫升抑肽酶，10微克/毫升胃抑肽素，10微克/毫升亮肽素)且細胞在冰上放置10-20分鐘。移除溶胞物並移至1.5毫升Eppendorf管中並在13000 rpm在4℃離心3分鐘。800微升溶胞物移至新鮮之2毫升Eppendorf管中供免疫沉澱。於溶胞物中添加3毫克=15微升抗-磷醯酪胺酸抗體(Santa Cruz PY99-sc-7020)並在4℃培育2小時。於溶胞物中添加600微升經洗滌之MagnaBind珠粒(羊抗-小鼠IgG，Pierce 21354)且該管在4℃旋轉隔夜。

樣品在磁場中處理1分鐘後小心移除溶胞上澄液。接著於該珠粒中添加1毫升溶胞緩衝液且再重複此步驟2次。該珠粒懸浮於25微升94℃之熱的2 x Laemmli負載緩衝液加上β-氫硫基乙醇中並在室溫放置15分鐘。

使該管暴露至磁場中1分鐘移除珠粒且自各免疫沉澱物與珠粒分離之全部液體負載至聚丙烯醯胺/SDS蛋白質凝膠上(得自Novex之預澆鑄之4-12% BisTris NuPAGE/MOPS 12洞凝膠)。蛋白質凝膠在200 V操作接著點在NC膜上在50 V/250 mA歷時1小時30分鐘。所有點以5% Marvel在

PBS-Tween中於室溫處理1小時以減少偵測抗體之非特異結合。兔子抗-Tie2 (Santa Cruz sc-324)以1:500稀釋度於0.5% Marvel/PBS-Tween中稀釋添加並在4℃培育隔夜。該點粗略地以PBS-Tween洗滌後，添加以1:5000稀釋度於0.5% Marvel/PBS-Tween中稀釋之羊抗兔子-POD共軛物(Dako P0448)。該抗體在室溫放置1小時後，隨後以PBS-Tween洗滌該點。各種免疫-沉澱之樣品之西方墨點以LumiGLO (NEB 7003)使該點展色。並轉移至X-射線匣中且膜暴露15秒/30秒及60秒。使用FluorS BioRad顯影分析系統評估顯示磷醯化之Tie2受體之蛋白質區帶相對強度。各測試化合物稀釋度之磷醯化百分比自使用適當對照樣品作為參考以標準方法計算之IC_{50}值測定。

雖然式I化合物之藥理性質隨所預期之結構變化而改變，但通常式I化合物所具有之活性可在下列濃度或劑量在一或多次上述測試(a)及(b)中加以證明：

測試(a):- IC_{50}範圍例如<500 μM；

測試(b):- IC_{50}範圍例如<50 μM；

例如，於測試(b)中，實例2之IC_{50}為2.7 μM及實例7之IC50為2.2 μM。

依據本發明又一目的，係提供一種醫藥組合物，其包括前述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

本發明組合物可呈適於口服使用劑型(例如錠劑、錠片、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉劑或顆

粒劑、糖漿或甘甜劑)、局部使用劑型(例如乳霜、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、吸入投藥劑型(例如細分散粉劑或液體氣溶膠)、吹入投藥劑型(例如細分散粉劑)或非經腸道投藥劑型(例如供靜脈、皮下、或肌肉內投藥之殺菌水性或油性溶液、或供直腸投藥之栓劑)。

本發明組合物可藉習知程序使用本技藝悉知之習知醫藥賦型劑獲得。因此，欲口服使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、矯味劑及/或保存劑。

可與一或多種賦型劑組合製造單一劑型之活性劑量必須隨欲治療之宿主及投藥之特定路徑而異。例如，欲對人類口服投藥之調配物一般將含例如0.5毫克至0.5克活性劑(更宜0.5至100毫克，例如1至30毫克)與適當及適宜量之可占總組合物之約5至約98重量%之賦型劑混合。

治療或預防目的之式I化合物之投藥量自然將隨病況性質及嚴重性、動物或病患年齡及性別及投藥路徑依據醫藥領域悉知理論予以變化。

使用式I化合物於治療或預防目的中，一般投藥日劑量在例如0.1毫克/公斤至75毫克/公斤體重之範圍，若需要可分數次投藥。通常利用非經腸道路徑時可投予較小劑量。因此，例如對靜脈內投藥而言，劑量範圍一般在例如0.1毫克/公斤至30毫克/公斤體重範圍內。類似地，對吸入投藥而言，劑量範圍在例如0.05毫克/公斤至25毫克/公斤體重範圍內。但以口服投藥較佳，以錠劑特佳。典型上，單位劑型可含約0.5毫克至0.5克本發明化合物。

本文定義之本發明化合物特別有關其抗血管形成效果。本發明化合物預期可用以治療或預防與不利或病理血管形成有關之廣範圍疾病狀態，包含癌症、糖尿病、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、皮膚淋巴管癌、急性及慢性腎病、動脈粥瘤、動脈再阻塞、自動免疫疾病、急性發炎、過度瘢形成及黏附、子宮內膜異味、功能不全子宮出血及與視網膜血管增生有關眼疾病。癌症可影響任何組織且包含白血病、多發性骨髓癌及淋巴癌。特別是本發明此化合物預期可有利地減緩主發性及續發性實心言之生長，如結腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌及皮膚癌。

相信本發明化合物之抗血管形成性質源自Tie2受體酪胺酸激酶抑制性質。據此，本發明化合物預期可於需此治療之溫血動物中產生Tie2抑制效果。因此，本發明化合物可用以單獨調節抗血管形成效果或部分抑制Tie2受體酪胺酸激酶。

更好本發明化合物預期可抑制任何型態之與Tie2有關之癌症。例如與Tie2有關之主發性及續發性實心腫瘤之生長，尤其是明顯與Tie2受體酪胺酸激酶生長及分布有關之該等腫瘤。

依據本發明又一目的，係提供上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽作為醫藥。

依據本發明另一目的，係提供上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造供溫血動物如人類治療Tie2受體酪胺酸激酶抑制劑之醫藥。

依據本發明另一目的，係提供上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造供溫血動物如人類產生抗血管形成效果之醫藥。

依據本發明另一目的，係提供上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造供溫血動物如人類治療癌症之醫藥。

依據本發明另一目的，係提供上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造供溫血動物如人類治療選自白血癌、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、淋巴癌、睪丸、交感神經母細胞瘤、肝、膽道、腎細胞、尿道、甲狀腺及皮膚癌等癌症之醫藥。

依據本發明另一目的，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中抑制Tie2受體酪胺酸激酶之方法，包括對該動物投予有效量之上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明另一目的，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中產生抗血管形成效果之方法，包括對該動物投予有效量之上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明另一目的，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療癌症之方法，包括對該動物投予有效量之上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明另一目的，係提供一種於需治療之溫血動物如人類中治療選自白血癌、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、淋巴癌、睪

丸、交感神經母細胞瘤、肝、膽道、腎細胞、尿道、甲狀腺及皮膚癌等癌症之方法，包括對該動物投予有效量之上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明另一目的，係提供一種上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽，係用於溫血動物如人類中抑制Tie2受體酪胺酸激酶。

依據本發明另一目的，係提供一種上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽，係用於溫血動物如人類中產生抗血管形成效果。

依據本發明另一目的，係提供一種上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽，係用於治療癌症。

依據本發明另一目的，係提供一種上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽，係用於治療選自白血癌、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、淋巴癌、睪丸、交感神經母細胞瘤、肝、膽道、腎細胞、尿道、甲狀腺及皮膚癌等癌症。

如前述，又預期本發明化合物將帶有可治療受不利或病理血管形成調節之其他疾病之活性，包含牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、皮膚淋巴管癌、急性及慢性腎病、動脈粥瘤、動脈再阻塞、自動免疫疾病、急性發炎、過度瘢形成及黏附、子宮內膜異味、功能不全子宮出血及與視網膜血管增生有關眼疾病。

本文定義之抗血管形成活性可作為單獨療法使用或除了本發明化合物以外可包含一或多種其他物質及/或療法。此

共同治療可藉同時、依序或分別投予治療之個別成分而達成。在醫藥腫瘤學領域中，正常操作係使用不同療法之組合以治療癌症病患。醫藥腫瘤學領域中，除了前述定義之細胞循環抑制治療以外之此共同治療之其他成分可為：手術、放射線療法或化療。此化療可包含一或多種下列抗腫瘤藥：

(i) 抗侵入性劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬利脈斯特(marimastat)及尿激酶胞漿原活化劑受體功能之抑制劑)；

(ii) 抗增殖/抗贅瘤藥及其組合，如用於醫藥腫瘤學者，如烷化劑(例如順氯胺鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙胺酸氮芥、氯胺佈希(chlorambucil)、佈舒分(busulphan)及亞硝基尿素)；抗代謝劑(例如抗葉酸藥如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及泰葛氟(tegafur)、雷替催得(raltitrexed)、氨甲喋呤(methotrexate)、細胞素阿拉伯糖苷及羥基料尿素或例如揭示於歐洲專利申請號562734揭示之較佳抗代謝藥之一，如(2S)-2-{鄰-氟-對-[N-(2,7-二甲基-4-氧代-3,4-二氫喹唑啉-6-基甲基)-N-(丙-2-炔基)胺基]苄醯胺基}-4-(四唑-5-基)丁酸)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素如阿黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多索鹵辛(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、艾鹵辛(epirubicin)、艾朵鹵辛(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、達汀黴素(dactinomycin)及米托黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼如長春新鹼、長春鹼、異長春鹼及長春花及紅豆杉素(taxoids)如紫松醇及克癌易(taxotere))；及樸拓異構酶抑制劑(例如表鬼臼脂素如艾托塞

(etoposide)及天尼普塞(teniposide)、胺沙寧(amsacrine)、托普坎(topotecan)及喜樹鹼)；

(iii) 制細胞劑如抗雌激素(例如托莫分(tamoxifen)、托米分(toremifene)、雷希分(raloxifene)、多羅希分(droloxifene)及碘希分(iodoxyfene))、抗雄激素(例如必卡盧塔脈(bicalutamide)、氟塔脈(flutamide)、尼魯塔脈(nilutamide)及乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH激動劑(例如葛瑞林(goserelin)、利普林(leuprorelin)及佈瑟林(buserelin))、黃體內泌素(例如甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如氨納唑(anastrozole)、利托唑(letrazole)、瓦拉唑(vorazole)及依美西坦(exemestane))及5α-還原酶之抑制劑例如非納特賴(finasteride)；

(iv) 生長因子功能之抑制劑例如抑制劑包含生長因子抗體、生長因子受體抗體、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子族群之抑制劑(例如EGFR酪胺酸激酶抑制劑N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(ZD 1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(CP 358774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生生長因子族群之抑制劑及肝細胞生長因子族群之抑制劑；

(v) 藉與本文定義者不同機制作用之抗血管形成劑，如可抑制血管內皮生長因子者，如揭示於國際專利申請案WO

97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354之化合物及藉其他機制作用者(例如啉諾脈(linomide)、整合素αvβ3功能之抑制劑及癌細胞血管阻斷劑(angiostatin))；

(vi) 生物療法治療方式例如使用肽或蛋白質者(例如抗體或可溶性外來受體區域架構)，其捕捉受體配位體、阻斷配位體結合至受體或減少受體發出訊號(如由於增強之受體降解或降低之表現量)；

(vii) 反意療法，例如有關上述標的者，如ISIS 2503 (一種抗-ras反意)；

(viii) 基因療法包含例如置換異常基因如異常p53或異常BRCA1或BRCA2、GDEPT (基因導向之酵素前藥療法)如使用細胞素脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶酵素之方式及增加病患對化療法或放射療法之容忍度之方式如多藥物抗性基因療法；及

(ix) 免疫療法包含例如體外及體內方式增加病患腫瘤細胞之致免疫性如以細胞素如介白素2、介白素4或粒細胞-巨嗜菌選殖刺激因子轉染，降低T-細胞反應性之方式、使用轉染免疫細胞之方式例如細胞素-轉染之樹枝狀細胞、使用細胞素轉染之腫瘤細胞株之方式及使用抗-獨特型抗體。

此聯合治療可藉同時、依序或分別投予治療之個別成分而達成。此組合產物利用本文所述劑量範圍內之本發明化合物及其他在各認可劑量範圍內之醫藥活性劑。

依據本發明之一目的，係提供一種用以聯合治療癌症之醫藥產物，包括上述定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽

及上述定義之其他抗腫瘤物質。

除了治療醫學之目的以外，式I化合物及其醫藥可接受性鹽亦可作為發展用以評估實驗動物如貓、狗、兔子、猴子、老鼠及小鼠中細胞循環活性之抑制劑之體內及體外測試系統及使其標準化之藥理工具作為研究新治療劑之一部分。

本發明現將藉下列非限制性實例加以說明，其中除非另有說明，否則：

(i) 溫度為攝氏度(℃)；操作係在室溫或周圍溫度進行，亦即18至25℃之溫度範圍；

(ii) 有機溶液以無水硫酸鎂脫水；溶劑蒸發係使用旋轉蒸發器在減壓(600-4000帕斯卡;4.5-30毫米汞柱)浴溫高達60℃進行；

(iii) 層析意指在矽膠上快速層析；薄層層析(TLC)係在矽膠板上進行；

(iv) 通常，反應過程藉TLC及/或分析性LC-MS追蹤且反應時間僅說明用；

(v) 最終產物具有令人滿意之質子核磁共振(NMR)光譜及/或質譜數據；

(vi) 產率僅說明用且未必無法藉多次製程發展獲得；若需要更多物質則重複製備；

(vii) 當提供NMR數據時，係以主要診斷質子之δ值表示，以相對於內標準之四甲基矽烷(TMS)之每百萬份數(ppm)計，在300 MHz上使用氘化二甲基亞碸($DMSO-d_6$)作為溶劑測定，除非另有說明；使用下列縮寫：s，單峰；d，雙峰；t

，三峰；q，五峰；m，多峰；b，寬峰；

(viii) 化學符號具有其一般意義；使用SI單位及符號；

(ix) 溶劑比例以體積:體積(v/v)計；且

(x) 質譜(MS)係以70電子伏特之電子能以化學離子化(CI)模式中使用直接暴露探針進行；其中所示之離子化藉電子衝擊(EI)、快速原子轟擊(FAB)或電噴霧(ESP)進行；m/z之值一般僅為顯示所報導之主要質量之離子；且除非另有說明，否則引用之質量離子為MH^+；

(xi) 除非另有說明，否則含不對稱取代之碳及/或硫原子之化合物並未解析；

(xii) 其中合成係描述為類似先前實例時，所用之量為與先前實例所用者相同之毫莫耳比例；

(xvi) 使用下列縮寫：

AcOH	乙酸
AIBN	2,2'-偶氮雙異丁腈
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
DMTMM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吖-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓氯
dppf	1,1'-雙(二苯基亞磷醯基)茂
EtOAc	乙酸乙酯

HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
^{i}PrMgCl	氯化異丙基鎂
LDA	二異丙基醯胺鋰
LHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
m-CPBA	間-氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
MCX	混合之陽離子交換樹脂
MTBE	甲基第三丁基醚
LCMS	液體層析儀-質譜儀
NMP	1-甲基-2-吡咯啶酮
PhTosMIC	α-甲苯磺醯基苄基異氰化物
$POCl_3$	磷醯氯
RPHPLC	逆相高性能液體層析儀
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

(xvii) 當描述合成獲得酸加成鹽時(如HCl鹽)，並未建議為此鹽之化學計量。除非另有說明，否則所有NMR數據係以游離鹼物質報導，在特徵化之前，單離之鹽轉化成游離鹼態。

實例1

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

將5-胺基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-噁唑-4-甲

腈(中間物5)(650毫克)之無水DMF (2.0毫升)添加於懸浮於無水DMF (20毫升)中之甲脒乙酸鹽(2.55克)中，且在100℃加熱0.5小時。蒸發溶劑後，以矽膠快速層析純化，以DCM:MeOH (100:0至95:5)接著DCM:MeOH:NH_3 (94:5:1)溶離，獲得褐色固體標題化合物(221毫克，31%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.95 (s, 3H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.2 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 293。

所用起始物製備如下：

中間物1

(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-甲醇

將甲基胺(工業級甲基化酒精中含33%，60.3毫莫耳)添加於含乙二醛二聚物(2.7克)之THF (320毫升)溶液中。75分鐘後，添加1-{[異氰基(苯基)甲基]磺醯基}-4-甲基苯(PhTosMIC) (有機合成, 77, 198-205) (10.8克)，冷卻使反應溫度維持在30℃以下。反應攪拌90分鐘且蒸發溶劑至體積為100毫升。添加水(500毫升)，過濾收集白色固體標題化合物(4.94克，66%)。濾液以EtOAc萃取，脫水且真空去除溶劑。殘留物分散於EtOAc中，又獲得1.06克(14%)白色固體。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.66 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.16 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H)。

MS m/e MH^+ 189。

中間物2

1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛

將二氧化鎂(11.5克)添加於(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)甲醇(中間物1)(5.75克)之二噁烷(100毫升)懸浮液中，且所得混合物加熱至80℃歷時8小時，使其冷卻至周圍溫度隔夜。混合物加熱至80℃，經矽藻土過濾且以丙酮充分洗滌濾餅。以矽膠快速層析純化，以EtOAc:己烷(50:50至100:0)溶離，獲得淡色固體之標題化合物(4.90克，86%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.89 (s, 3H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.83 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 187。

中間物3

1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧酸

將碳酸鉀(3.13克)添加於溶於丙酮(125毫升)及水(25毫升)之1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(中間物2)(2.33克)中。溶解後，添加過錳酸鉀(4.23克)且混合物攪拌24小時。混合物經矽藻土過濾且以水(2 x 20毫升)洗滌濾餅。自以EtOAc (50毫升)萃取之濾液蒸發丙酮。水層以乙酸酸化至pH 5，使體積減半，過濾乳狀沉澱物且在60℃真空乾燥，獲得乳狀固體標題化合物(1.74克，69%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.8 (s, 3H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.9 (m, 1H);

MS m/e MH^+ 203。

中間物4

1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羰基氯

於懸浮於無水DCM (6毫升)之1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-

羧酸(中間物3)(732毫克)中添加草醯氯(0.35毫升)，接著添加一滴DMF。在惰性氣體中攪拌1小時後，混合物蒸發至乾，且在未經純化下立即使用(800毫克，100%)。

中間物5

5-胺基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-噁唑-4-甲腈

將含1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羰基氯(中間物4)(0.80克)之無水NMP (2毫升)懸浮液添加於含胺基丙二腈對-甲苯磺酸鹽(0.92克)之無水NMP (10毫升)中。所得混合物攪拌24小時。混合物倒入水(10毫升)中，以EtOAc (3 x 20毫升)萃取，合併有機層且以水(10毫升)、碳酸氫鈉水溶液(10毫升)及食鹽水(10毫升)進一步洗滌。有機層經脫水($MgSO_4$)且蒸發，獲得淡色膠體。分散於異己烷(5毫升)中，獲得白色固體標題化合物(650毫克，68%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.74 (s, 3H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.9 (b s, 3H);

MS m/e MH^+ 266。

實例2

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

在惰性氣體中，將五硫化磷(411毫克)添加於懸浮在無水吡啶(1.0毫升)中之N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧醯胺(中間物6)(0.185克)中，且在110℃加熱24小時。蒸發溶劑且使殘留物預吸收於矽膠上，且以管柱層析純化(以DCM: MeOH (100:0至90:10)接著DCM: MeOH:MH_3 (89:10:1)溶離。分散於水中且在60℃真空乾燥，

獲得黃色固體標題化合物(32毫克，19%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.92 (s, 3H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74 (bs, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); MS m/e MH^+ 309。

所用起始物製備如下：

中間物6

N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧醯胺

將含1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羰基氯(中間物4)(0.50克)之無水NMP (1毫升)添加於含4,5-二胺基-6-羥基-嘧啶(312毫克)之無水NMP (5毫升)中且攪拌24小時。反應混合物倒入水(15毫升)中，以NH_3水溶液調整至pH 9，且攪拌15分鐘，直到沉澱完全。濾除固體，以水洗滌且在60℃真空乾燥，獲得白色固體標題化合物(185毫克，24%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3H), 6.17 (bs, 2H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (dd, 2H), 8.70 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H)。

實例3

8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺

將五氧化磷(1.06克)添加於N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧醯胺(中間物7)(171毫克)中，接著添加磷酸(85%，0.76毫升)，且在160℃加熱72小時。將冰加於冷卻之混合物中，再以NH_3水溶液調整至pH 5。過濾所得沉澱物，以水洗滌且在60℃真空乾燥，獲得乳狀固體標題

化合物(156毫克，89%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6+AcOH-d_4) δ 3.64 (s, 3H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.43 (dd, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 292。

所用起始物製備如下：

中間物7

N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧醯胺

將含1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羰基氯(中間物4)(0.30克)之無水NMP (1毫升)懸浮液添加於4,5,6-三胺基嘧啶(358毫克)之無水NMP (2毫升)中。所得混合物攪拌24小時，倒入水(10毫升)中，以NH_3水溶液調整至pH 9，且使之攪拌10分鐘直到沉澱完全。過濾固體，以水洗滌且在60℃真空乾燥，獲得乳狀固體標題化合物(171毫克，37%)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.77 (s, 3H), 5.79 (s, 4H), 7.26-7.38 (m, 3H), 7.68 (dd, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 309。

實例4及5

9-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺及

7-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-嘌呤-6-胺

在30℃下，將氫化鈉(60%油分散液)(0.026克)添加於含8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺(實例3)(0.18克)之DMF (25毫升)溶液中。在30℃攪拌1小時後，添加碘甲烷(0.088克)且反應攪拌5小時。蒸發溶劑且添加飽和碳酸鈉水溶液(20毫升)及氯仿(20毫升)。水層以氯仿(3 x 20毫升)

再萃取，且合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空蒸發，獲得棕色油。以矽膠快速層析純化，以DCM:MeOH (99:1)溶離，獲得白色固體之標題化合物：

較高R_f異構物；0.081克，43%。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.28 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.72 (s, b, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 306。

較低R_f異構物，0.004克，2%。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.42 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.05 (s, b, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 306。

並未測定較高及較低餾份中特定異構物之鑑定。

實例6

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

含N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)(76毫克)、PhTosMIC (99毫克)及哌啉(31毫克)之THF (5毫升)在惰性氣體中攪拌6天。反應混合物以EtOAc及水稀釋。分離有機層且水層以EtOAc (2 x 15毫升)萃取。合併有機層經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (1:4)溶離，獲得淡黃色固體之標題化合物(50毫克，48%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.30

(m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 429。

所用起始物製備如下：

中間物8

4,6-二氯嘧啶-5-甲醛

將DMF (7毫升)滴加於含$POCl_3$ (22毫升)中且使內溫維持30℃以下。添加4,6-二羥基嘧啶(5.0克)且使溫度維持30℃以下。反應混合物攪拌20分鐘，再加熱至回流4小時。蒸發去除過量之$POCl_3$，且將所得黏稠混合物倒入攪拌之冰溶液中。產物以乙醚(6 x 50毫升)萃取。真空濃縮合併之有機層，再於矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (7:1至2:1)溶離，獲得白色結晶固體之標題化合物(4.42克，56%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)。

中間物9

[(6-氯-5-甲醯基嘧啶-4-基)硫基]乙酸甲酯

在惰性氣體中，將DIPEA (4.1毫升)添加於含4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(中間物8)(4.2克)之DCM (85毫升)溶液中。溶液冷卻至-10℃，且於30分鐘內滴加含硫代乙醇酸甲酯(2.1毫升)之DCM (40毫升)。反應混合物於2小時內升溫至周圍溫度，以水(4 x 50毫升)洗滌、脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮，獲得橘色油之標題化合物，其隨後固化(5.4克，92%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.75 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)。

中間物10

4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯

在惰性氣體中，將DIPEA (2.1毫升)添加於含[(6-氯-5-甲醯基嘧啶-4-基)硫基]乙酸甲酯(中間物9)(2.9克)之環己醇(50毫升)中。反應混合物在120℃加熱90分鐘。蒸發溶劑，產物以矽膠快速層析以己烷:乙醚(4:1)溶離，獲得淡黃色固體標題化合物(1.45克，53%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.01 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。

中間物11

噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯

在氫氣中攪拌含4-氯噻吩并[2,3-d[嘧啶-6-羧酸甲酯(中間物10)(114毫克)、氧化鎂(40毫克)及Pd/C (12毫克)之異丙醇(10毫升)。溶液經矽藻土過濾，以DCM (3 x 10毫升)洗滌接著真空濃縮。以矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (2:1)溶離，獲得白色結晶固體之標題化合物(76毫克，78%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.00 (s, 3H), 8.07 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.25 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 195。

中間物12

N-甲氧基-N-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧醯胺

在-20℃下將^{i}PrMgCl (2 M於THF，1.1毫升)滴加於含噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(中間物11)(138毫克)及N-甲氧基-N-甲基醯胺(104毫克)之THF中，且使內溫維持在-5℃以下。使反應在-10℃下攪拌30分鐘，再以NH_4Cl (飽和水溶液)

終止反應。溶液以EtOAc稀釋且分離有機層。水層以EtOAc (2 x 15毫升)萃取接著使合併之有機層脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (1:1至1:4)溶離，獲得淡黃色固體之標題化合物(107毫克，67%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.46 (s, 3H); 3.86 (s, 3H), 8.22 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

中間物13

噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛

在惰性氣體中及-78℃下將$LiAlH_4$ (1 M於THF，0.26毫升)滴加於含N-甲氧基-N-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧醯胺(中間物12)(117毫克)之THF (6毫升)中。使反應混合物在-78℃攪拌30分鐘，再使其升溫至0℃。添加飽和氯化銨水溶液(2毫升)且使其在0℃攪拌10分鐘。分離有機層，且以乙醚(2 x 15毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (1:4)溶離，獲得白色固體之標題化合物(60毫克，70%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 165。

中間物14

N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺

在惰性氣體中，使噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物13)(40毫克)、3,4-二甲氧基苄基胺(0.04毫升)及4埃分子篩(150毫克)於DCM (5毫升)中回流加熱3小時。過濾去除分子篩且

蒸發溶劑，獲得淡黃色固體之標題化合物(76毫克，100%)；
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.87-3.90 (m, 6H), 4.84 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.11 (s, 1H)。

實例7

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)。灰白色固體(105毫克，81%)；
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 339。

所用起始物製備如下：

中間物15

4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛

在-78℃下，將含4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(雜環化學期刊，1975，12，921-924) (1克)之THF (5毫升)添加於LDA [BuLi (1.6 M己烷，3.8毫升)及二異丙基胺(0.85毫升)]之THF (20毫升)預形成溶液中。反應混合物在-78℃攪拌1小時接著添加DMF (1.1毫升)。反應混合物在-78℃攪拌30分鐘接著升溫至周圍溫度且又攪拌3小時。反應混合物以水稀釋且產物以EtOAc (4 x 30毫升)萃取。合併之有機萃取液以食鹽水(30毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速

層析純化以DCM溶離，獲得白色固體之標題化合物(1.17克，51%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.10 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 211。

中間物16

N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺

以類似中間物14所述製程製備標題化合物，但使用4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物15)替代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物13)，且使用甲基胺(33%於甲基化酒精中)替代3,4-二甲氧基苄基胺。無色固體(73毫克，98%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.73 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)。

實例8

6-(1-甲基-6-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

使6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)(30毫克)及濃NH_3 (0.75毫升)於1,4-二噁烷(3毫升)中攪拌1小時。蒸發溶劑且使所得殘留物溶於小體積之DCM中。接著添加異己烷，過濾所得固體且真空乾燥，獲得淡黃色固體之標題化合物(25毫克，100%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3H), 5.44 (b s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 308。

所用起始物質製備如下：

中間物17

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

將m-CPBA (70-75%，105毫克)添加於含6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)(72毫克)之DCM (5毫升)攪拌溶液中，攪拌6小時，接著添加2 M $Na_2S_2O_3$ (2.5毫升)。分離有機層且以DCM (2 x 15毫升)萃取水層。合併之有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液(10毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以己烷：EtOAc (1:4)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(44毫克，56%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.45 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.16 (s, 1H); MS m/e MH^+ 371。

實例9

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

使用類似實例6所述製程製備標題化合物，產率55%，但以N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-{[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]亞甲基}胺(中間物18)(76毫克)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.54-6.62 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.84 (s,

1H);

MS m/e MH^+ 475。

所用起始物質製備如下：

中間物18

N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-{[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]亞甲基}胺

類似中間物14所述製程製備標題化合物，但使用4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物15)替代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物13)。白色固體(76毫克，97%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 3.87-3.89 (m, 6H), 4.81 (d, 2H), 6.83-6.87 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.82 (s, 1H)。

實例10

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物19)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。白色固體(35毫克，91%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 5.47 (b s, 2H), 6.49-6.50 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 3H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 444。

所用起始物質製備如下：

中間物19

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似以上中間物17所述製程製備標題化合物，但自6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例9)起始替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)，產率75%；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.41 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.54-6.60 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS m/e MH^+ 507。

實例11

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

將甲基胺(2M於THF，2.5毫升)添加於含有4埃分子篩(1克)之4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(中間物21)(105毫克)之DCM(10毫升)溶液中。反應混合物攪拌2.5小時，此時添加PhTosMIC(149毫克)及哌啶(90毫克)。反應再攪拌72小時，接著添加額外之PhTosMIC(30毫克)。又攪拌1.5小時後，混合物倒入水中且以DCM萃取，以水及食鹽水洗滌，脫水且去除溶劑。以矽膠快速層析純化以EtOAc：己烷(25:75至0:100)溶離，獲得淡色固體發泡之標題化合物(95毫克，56%)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.22-7.28 (m,

3H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 399。

所用起始物質製備如下：

中間物20

4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

將甲硫醇鈉(9.1克)添加於含4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(WO 9849899，實例3A；WO 9924440，實例1C) (17.0克)之DMF (100毫升)溶液中。攪拌90分鐘後，混合物倒入水(400毫升)中，以EtOAc萃取，以水洗滌、脫水($MgSO_4$)且去除溶劑。以矽膠快速層析純化以DCM: EtOAc (4:1)溶離，獲得淡黃色固體之標題化合物(16.5克，69%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76 (s, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.97 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 182。

中間物21

4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

類似中間物15所述製程製備標題化合物，但使用4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(中間物20)替代4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶。黃色固體(434毫克，38%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3H), 8.52 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 211。

實例12

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

將濃NH_3水溶液(0.5毫升)及飽和氯化銨溶液(1滴)添加於含6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(實例11)(40毫克)之NMP (2毫升)溶液中。將容器密封且於微波爐(CEM探針，200-210℃，110 W)加熱35分鐘。以水(1.5毫升)稀釋且以RPHPLC純化以MeCN:H_2O (2:98至40:60)純化，獲得淡棕色固體之標題化合物(24毫克，67%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.73 (s, 3H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 8.74 (s, b, 2H), 9.03 (s, b, 2H)。

MS m/e MH^+ 308。

實例13

5-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1H-咪唑-1-醇

將含1-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮1-肟(中間物23)(300毫克)、乙酸銅(290毫克)及乙酸銨(690毫克)之乙酸(20毫升)混合物加熱至95℃。以4小時內小量添加含聚甲醛之乙酸(0.9 M)。添加1.2毫升聚甲醛原料溶液後，反應完全。蒸發溶劑後，使殘留固體懸浮於乙腈(8毫升)及水(8毫升)之混合物中且過濾。獲得棕色固體之標題化合物，以水(10毫升)及乙醚(20毫升)洗滌且經空氣乾燥(189毫克，62%)。濾液經製備用RPHPLC (以含0.1% TFA之MeCN及水梯度溶離)且洗滌，獲得白色固體之標題化合物樣品(47毫克，15%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.72 (s, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 341。

所用起始物質製備如下：

中間物22

6-甲基-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

使含甲硫醇鈉(245毫克)及6-甲基-4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(Acta Pol. Pharm. (1986), 43(2), 97-100)(650毫克)之乙腈(50毫升)溶液攪拌隔夜。混合物經過濾且以乙腈洗滌固體。合併濾液及洗液並蒸發，獲得白色固體之標題化合物(665毫克，97%)；

MS m/e MH^+ 197。

中間物23

1-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮1-肟

在-78℃下將6-甲基-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(中間物22)(665毫克)溶於THF(10毫升)中，且於15分鐘內緩慢添加於LHMDS之THF攪拌溶液(1 M，3.39毫升)中。10分鐘後，添加N-甲氧基-N-甲基苄醯胺(616毫克)，且使反應混合物升溫至0℃。在0℃ 2小時後，以乙酸(10毫升)使所得2-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1-苯基乙酮溶液酸化，以水(10毫升)洗滌，且再冷卻至0℃。添加亞硝酸鈉(280毫克)且混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑後，固體殘留物藉過濾以水收集且乾燥，獲得棕色固體之標題化合物(959毫克，86%)；

MS m/e MH^+ 330。

實例14

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶

5-[4-(甲硫基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-6-基]-4-苯基-1H-咪唑-1-醇(中間物25)(375毫克)及阮尼鎳(Aldrich，水中懸浮液，0.5毫升)之乙醇(75毫升)及水(75毫升)懸浮液在氫氣球下回流攪拌。4天後，混合物經矽藻土墊過濾，且以乙醇及水之混合物洗滌固體。合併濾液及洗滌液並蒸發，且殘留物以製備性RPHPLC (以MeCN及含0.1%TFA之水梯度溶離)純化，獲得白色固體之標題化合物(105毫克，35%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.16 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.13 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 263。

所用起始物質製備如下：

中間物24

6-甲基-4-(甲硫基)呋喃并[2,3-d]嘧啶

6-甲基-4-氯呋喃并[2,3-d]嘧啶(US3577420，實例IG)(219毫克)之乙腈(25毫升)溶液與甲硫醇鈉(190毫克)回流加熱16小時。混合物過濾且以乙腈洗滌固體。蒸發溶劑獲得白色固體之標題化合物(230毫克，90%)。

MS m/e MH^+ 181。

中間物25

5-[4-(甲硫基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-6-基]-4-苯基-1H-咪唑-1-醇

類似中間物23所述製程以35%產率製備標題化合物，但以6-甲基-4-(甲硫基)呋喃并[2,3-d]嘧啶(中間物24)(230毫克)起始替代6-甲基-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(中間物22)，標題化合物未進一步純化即使用；

MS m/e MH^+ 325。

實例15

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶

使碘化亞銅(I)(2毫克)、雙(三苯膦)鈀二氯化物(4毫克)及4-羥基-5-碘嘧啶(Coll. Czech. Chem. Commun., 1962, 27, 2550-2560) (51.9毫克)在DMF (6毫升)及NEt_3 (2毫升)之混合物中攪拌，且以氮氣除氣30分鐘。添加5-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑(中間物26)(42.6毫克)，接著反應混合物攪拌16小時，接著於50℃加熱8小時。添加水(10毫升)且以DCM (3 x 10毫升)萃取混合物，合併有機層，以食鹽水(2x10毫升)及水(4 x 10毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以DCM-MeOH (40:1)溶離，獲得白色固體之標題化合物(17.1毫克，26%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.87 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.00 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 277。

所用起始物質製備如下：

中間物26

5-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑

將正丁基鋰(2 M於戊烷，650微升)滴加於冷卻至-78℃之三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M於己烷，750微升)之THF (1毫升)中，且攪拌30分鐘。於5分鐘內滴加1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(中間物2)(186毫克)，且於-78℃繼續攪拌30分鐘，歷時30分鐘升溫至0℃，且於0℃又攪拌30分鐘。添加飽和

氯化銨水溶液(3毫升)，混合物以乙醚(3 x 5毫升)萃取，合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析以DCM:MeOH (50:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(61.3毫克，34%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.68 (s, 3H), 5.00 (b s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.81 (b s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H); MS m/e MH^+ 183。

實例16

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例15所述製程以13%產率製備標題化合物，但以4-胺基-5-碘-6-羥基嘧啶(中間物27)起始取代4-羥基-5-碘嘧啶；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 5.25 (b s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 3H), 8.42 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 292。

所用起始物質製備如下：

中間物27

4-胺基-5-碘-6-羥基嘧啶

4-胺基-6-羥基嘧啶(1.77克)於氫氧化鈉水溶液(1.5 N，12.7毫升)中攪拌，且於60℃加熱30分鐘。冷卻至周圍溫度後，添加碘(4.04克)，且混合物回流2小時。混合物於冰浴中冷卻，過濾、以冰冷卻之水(10毫升)洗滌，以抽氣乾燥，再於真空烘箱中於60℃之P_2O_5上乾燥16小時，獲得白色固體之標題化合物(886毫克，23%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.65 (b s, 1H), 7.76 (s, 1H), 11.34 (b s,

2H);

MS m/e MH^+ 238。

實例17

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將第三丁醇鉀(84毫克)添加於在NMP(2毫升)中攪拌之5-[(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)乙炔基]嘧啶-4-胺(中間物28)(41毫克)中，且加熱至60℃ 5小時。冷卻至周圍溫度後，添加水(3毫升)再添加DCM (10毫升)。反應混合物以水(4 x 10毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。以矽膠快速層析純化以DCM:MeOH (20:1至10:1)溶離，獲得白色固體之標題化合物(13.6毫克，33%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.70 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.40 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 276。

所用起始物質製備如下：

中間物28

5-[(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)乙炔基]嘧啶-4-胺

碘化亞銅(I)(4毫克)及雙(三苯膦)鈀二氯化物(8毫克)於DMF (6毫升)及NEt_3 (2毫升)之混合物中攪拌且以氮氣除氣30分鐘。添加4-胺基-5-碘嘧啶(雜環, 1984, 22, 1195-1210)(122毫克)及5-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑(中間物26)(101毫克)且反應混合物攪拌30分鐘。添加水(20毫升)，混合物以EtOAc (3 x 15毫升)萃取，有機層合併，脫水($MgSO_4$)

，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層析純化，以DCM:MeOH (40:1至20:1)溶離，獲得灰白色固體之標題化合物(63.6毫克，42%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.77 (s, 3H), 5.48 (b s, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); MS m/e MH^+ 276。

實例18

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

類似實例14所述製程製備標題化合物，但使用實例13之化合物作為起始物。白色固體(25毫克，50%)；

MS m/e MH^+ 279。

實例19

N-甲基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但以含甲基胺之醇(33% w/v)替代NH_3。白色固體(74毫克，90%)；

MS m/e MH^+ 322。

實例20

N-[6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙醯胺

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例8)(29毫克)、DMA (2毫升)、DIPEA (0.05毫升)及乙酸酐(0.01毫升)在82℃加熱1天。反應混合物冷卻至周圍溫度，添加水(2毫升)接著以製備性RPHPLC (以MeCN及含0.1%

TFA之水梯度溶離)純化，獲得無色固體之標題化合物(25毫克，76%)；

MS m/e MH^+ 350。

實例21

6-[(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[2,3-d]嘧啶

類似實例15所述製程製備標題化合物，但使用5-乙炔基-1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑(中間物31)替代5-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑(中間物26)。白色固體(110毫克，40%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.66 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 383。

起始物質製備如下：

中間物29

5-(二甲氧基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑

類似中間物1所述製程製備標題化合物，但使用4-甲氧基苄基胺替代甲基胺，且以二甲氧基乙醛替代乙二醛。無色油(1.5克，74%)；

MS m/e MH^+ 339。

中間物30

1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛

5-(二甲氧基甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑(中間物29)(1.5克)溶於甲酸(10毫升)及水(10毫升)中，且在周圍

溫度攪拌16小時。真空蒸發溶劑，殘留物與甲苯(2 x 10毫升)共沸，且殘留油狀物於P_2O_5上真空乾燥，獲得無色油之標題化合物(1.29克，100%)；

MS m/e MH^+ 293。

中間物31

5-乙炔基-1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑

類似中間物26所述製程製備標題化合物，但使用1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(中間物30)替代1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲醛(中間物2)。無色油(420毫克，33%)；

MS m/e MH^+ 289。

實例22

2-[1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[3,2-c]吡啶

類似實例15所述製程製備標題化合物，但使用3-碘吡啶-4(1H)-酮(SPECS化學公司)替代4-羥基-5-碘嘧啶。白色固體(115毫克，58%)；

MS m/e MH^+ 382。

實例23

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

在惰性氣體中，將五硫化磷(175毫克)添加於懸浮在無水吡啶(0.41毫升)中之N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺(中間物34)(0.11克)中，接著於110℃攪拌4小時。蒸發溶劑，將殘留物分散於水(10毫

升)中，且過濾分離沉澱物。以RPHPLC層析(水：MeCN，95:5至30:70，歷時12分鐘)純化，獲得黃色膠體之標題化合物(22毫克，30%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.4-7.48 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.08-8.12 (d, 2H), 8.32 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 295。

起始物質製備如下：

中間物32

4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸乙酯及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

在0℃下將含4-苯基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(化學協會期刊. 1925, 127, 576)(1克)之THF (5毫升)溶液添加於含氫化鈉(60%)(0.20克)之THF (5毫升)中。添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(0.90毫升)，且使反應攪拌2小時，接著添加水(10毫升)且以EtOAc (3 x 20毫升)萃取。有機萃取液經脫水且真空去除溶劑，獲得無色膠體之標題化合物之2:1混合物(1.52克，95%)；

MS m/e MH^+ 347。

中間物33

4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸

將2 M NaOH (3.62毫升)溶液及數滴MeOH添加於4-苯基

-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸乙酯及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸乙酯之2:1混合物(中間物32)(1.0克)之THF (7毫升)中，且反應回流加熱48小時。真空蒸發THF，加水(25毫升)且以EtOAc (20毫升)萃取。水層以AcOH酸化至pH 4，過濾白色沉澱物且乾燥，獲得白色固體標題化合物之2:1混合物(0.52克，56%)；

MS m/e MH^+ 319

中間物34

N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4-胺基-6-羥基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺

將4,5-二胺基-6-羥基-嘧啶(119毫克)添加於含4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸混合物(中間物33)(0.20克)之無水DMF (4毫升)中。添加DMTMM (0.26克)，且所得溶液在50℃加熱24小時。將反應混合物倒入水(15毫升)中且攪拌15分鐘直到沉澱完全。過濾固體，以水洗滌且在60℃真空乾燥，獲得淡黃色固體標題化合物(111毫克，41%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.81-0.86 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.36 (bs, 2H), 7.48-7.5 (m, 3H), 7.56-7.58 (M, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.93 (bs, 1H)。

MS m/e MH^+ 427。

實例24

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

將五硫化磷(109毫克)添加於含N-(4-羥基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4-羥基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺(中間物35)(65毫克)之無水吡啶(0.26毫升)懸浮液中，且於惰性氣體中在110℃加熱24小時。蒸發溶劑，殘留物以RPHPLC層析(水：MeCN，95:5至30:70，12分鐘)純化，獲得黃色膠體之標題化合物(9毫克，20%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.42-7.48 (m, 1H), 7.5-7.58 (m, 2H), 7.9-8.4 (m, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.1-9.15 (d, 1H), 9.23 (s, 1H); MS m/e MH^+ 280。

起始物質製備如下：

中間物35

N-(4-羥基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4-羥基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺

將5-胺基嘧啶-4-醇(Collect. Czech. Chem. Commun.; EN, 1986, 551, 1, 215-233) (105毫克)及DMTMM (0.26克)添加於含4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸之混合物(中間物33)(0.20克)之無水DMF (4毫升)中

。所得混合物在50℃加熱24小時。反應混合物倒入水(15毫升)中且攪拌15分鐘直到沉澱完全。過濾固體，以水洗滌且在60℃真空乾燥，獲得黃色固體之標題化合物(65毫克，25%)；

MS m/e MH^+ 412。

實例25

8-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺

將P_2O_5 (0.29克)及H_3PO_4 (0.21毫升)添加於N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺之混合物(中間物36)(65毫克)中，且在160℃加熱24小時。冷卻至周圍溫度後，添加冰且以NH_3溶液將反應混合物調整至pH 5。真空蒸發溶劑，獲得黃色油狀物。以製備性RPHPLC (MeCN：水：TFA，90:10:0.1)純化，獲得無色固體之標題化合物(2.6毫克，6%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.15 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.10 (bs, 2H);

MS m/e MH^+ 278。

所用起始物製備如下：

中間物36

N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧醯胺及N-(4,6-二胺基嘧啶-5-基)-5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧醯胺

將DIPEA (0.09毫升)添加於4-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-5-羧酸及5-苯基-1-{[2-(三甲基矽烷基)丙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-羧酸(中間物33)(40毫克)、4,5,6-三胺基嘧啶硫酸鹽水合物(42毫克)及HATU (114毫克)之DMF (1毫升)混合物中。所得混合物在周圍溫度攪拌24小時。反應混合物倒入水(5毫升)中且以EtOAc (3 x 10毫升)萃取，以食鹽水(10毫升)洗滌，經乾燥且真空蒸發溶劑，獲得黃色油狀物。以矽膠快速層析純化以DCM:MeOH (99:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物之2:1混合物(53毫克，99%)。

MS m/e MH^+ 426。

實例26

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲基磺醯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物38)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。黃色固體(52毫克，61%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.95 (s, 3H), 5.71 (bs, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 387, 389。

所用起始物質製備如下：

中間物37

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑

并[5,4-d]嘧啶

使2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物42)(0.25克)、N-溴丁二醯亞胺(0.26克)及AIBN (37毫克)之四氯化碳(30毫升)混合物在70℃加熱18小時。過濾懸浮液，殘留物以CCl_4充分洗滌。真空蒸發溶劑獲得黃色固體。以矽膠快速層析純化以EtOAc：己烷(1:9)溶離，獲得白色固體之標題化合物(0.12克，39%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.77 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 418, 420。

中間物38

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲基磺醯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物37)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。黃色油(0.1克，93%)；

MS m/e MH^+ 450, 452。

實例27

2-(2-胺基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物37)(24毫克)之濃NH_3水溶液(1毫升)、1,4-二㗁烷(1毫升)及氯化銨水溶液(2滴)之溶液在微波條

件下加熱(CEM探針，170℃，維持90分鐘)。真空蒸發溶劑，獲得黃色固體。以矽膠快速層析純化以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(2毫克，9%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.83 (s, 3H), 4.60 (bs, 2H), 5.65 (bs, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.38 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 324。

實例28

2-(2-甲氧基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

甲醇鈉(31毫克)添加至2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(22毫克)之MeOH(1毫升)溶液中。反應攪拌及回流4天，每天又添加甲醇鈉(31毫克)。真空蒸發溶劑及添加水(5毫升)。以DCM (2 x 5毫升)萃取且合併之有機層以$MgSO_4$脫水，過濾及真空蒸除溶劑，獲得白色固體(15毫克，78%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.79 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 339。

實例29

2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例8所述方法製備標題化合物，但使用2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲基磺醯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物40)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)

-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。黃色固體(21毫克，91%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3H), 5.77 (bs, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.42 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 385。

所用起始物製備如下：

中間物39

2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物37)(50毫克)、肆(三苯膦)鈀(0)(28毫克)、碳酸鈉(33毫克)及苯基硼酸(14毫克)之DME (2毫升)及水(1毫升)之混合物在90℃加熱2小時。冷卻至周圍溫度並萃取入DCM (3 x 5毫升)後，合併之有機層脫水，過濾及真空蒸除溶劑，獲得棕色油。在矽膠上快速層析以EtOAc：己烷(1:9)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(25毫克，50%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.77 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 416。

中間物40

2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲基磺醯基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

類似中間物17所述之方法製備標題化合物，但使用2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并

[5,4-d]嘧啶(中間物39)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。黃色固體(26毫克，97%)；

MS m/e MH^+ 448。

實例30

9-環己基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺

偶氮二羧酸二異丙酯(0.1毫升)在周圍溫度下，添加至8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺(實例3)(75毫克)、環己醇(0.07毫升)及三苯膦(0.14克)之THF (4毫升)溶液中。在周圍溫度攪拌48小時後，反應混合物加熱至40℃歷時48小時接著在55℃加熱24小時。接著真空蒸除溶劑獲得棕色油。藉製備性LCMS純化獲得白色固體之標題化合物(11毫克，11%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 5.82 (bs, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 374。

實例31

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-硫醇

5-胺基嘧啶-4,6-二硫醇(中間物41)(1.26克)及1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-羧酸(中間物3)(1.6克)溶於/懸浮於吡啶(30毫升)中且在55℃及惰性氣體中加熱。以5分鐘滴加$POCl_3$ (1.55毫升)，2小時後反應混合物真空濃縮及小心添加2 M NaOH

(15毫升)。攪拌15分鐘後，添加濃HCl酸化至pH 5，過濾沉澱固體，以水(40毫升)洗滌，接著乙醚(50毫升)在高真空下乾燥獲得黃色固體之標題化合物(1.83克，71%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.93 (s, 3H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 326。

所用起始物製備如下：

中間物41

5-胺基嘧啶-4,6-二硫醇

二氯胺基吡啶(28.9克)及氫硫化鈉單水合物(52.1克)之水(700毫升)懸浮液在惰性氣體中回流加熱。3小時後，又添加氫硫化鈉單水合物(19.5克)，繼續加熱3小時接著冷卻至周圍溫度。添加濃HCl調整pH至6-7，所得淡黃色沉澱予以過濾接著濾液真空濃縮至約500毫升。濾液冷卻(冰浴)並添加2 M HCl調整pH至3，過濾所得沉澱，以冰冷卻之水洗滌，在60℃高真空下乾燥獲得黃色固體之標題化合物(24克，86%)；

MS m/e MH^+ 160。

實例32

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-酮

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物42)(1.26克)溶於DCM (60毫升)，冷卻至0℃接著以10分鐘逐次添加mCPBA (2.29克)。反應混合物以2小時溫至周圍溫度，接著以飽和$NaHCO_3$水溶液(1 x 40毫升)

、食鹽水(1 x 30毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮，獲得棕色泡沫之碸。此不純之碸溶於1,4-二噁烷，添加濃NH_3水溶液(50毫升)接著在周圍溫度攪拌1小時。反應混合物真空濃縮，以飽和$NaHCO_3$(60毫升)稀釋，以DCM(2 x 50毫升)萃取。有機萃取液以食鹽水(1 x 30毫升)洗滌及真空濃縮，獲得黃色固體。藉矽膠快速層析以5% MeOH/DCM溶離純化，獲得無色固體之實例2化合物(0.65克，57%)(數據如前述報導)。過濾水層，以乙醚洗滌，高真空下乾燥獲得淡黃色固體之標題化合物(0.09克，8%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 310。

所用起始物製備如下：

中間物42

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-硫醇(實例31)(2.91克)溶於2 M NaOH (50毫升)接著在惰性氣體下在周圍溫度添加甲基碘(0.67毫升)。2.5小時後，過濾反應混合物，以水洗滌，在高真空下乾燥獲得淡棕色固體之標題化合物(2.9克，95%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.66 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。

實例33

7-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物42)(2.88克)溶於DCM (120毫升)，冷卻至0℃接著以15分鐘內逐次添加mCPBA (5.23克)。反應混合物於4小時內溫至周圍溫度，接著以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 60毫升)、食鹽水(60毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮，獲得棕色泡沫之碸。此不純之碸溶於7 N NH_3/MeOH中，在周圍溫度攪拌隔夜接著過濾獲得無色固體之標題化合物。濾液真空濃縮，殘留物溶於DCM (150毫升)，以飽和$NaHCO_3$ (100毫升)、食鹽水(40毫升)洗滌，接著脫水($MgSO_4$)且過濾。濾液真空濃縮，藉矽膠快速層析以5% MeOH/DCM溶離純化，獲得另一批次之標題化合物(總計1.40克，50%)；^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.91 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 324。

實例34

2-[1-甲基-4-苯基-2-(3-噻吩基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

7-甲氧基-2-[1-甲基-4-苯基-2-(3-噻吩基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物44)(26毫克)溶於0.5 M NH_3之1,4-二噁烷(3毫升)/濃NH_3水溶液(0.6毫升)中，密封且在微波條件下加熱(CEM探針，150℃，150W) 1小時。反應混合物真空濃縮後，溶於EtOAc (20毫升)，以2 M NaOH (2 x 10

毫升)接著以食鹽水(1 x 15毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層悉純化，以4% MeOH/DCM溶離，獲得灰白色固體之標題化合物(17毫克，68%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.00 (s, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.77 (bs, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 391。

所用起始物製備如下：

中間物43

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-甲氧基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

類似中間物37所述方法製備標題化合物，但使用7-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(實例33)替代2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基) [1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物42)。淡棕色固體(0.47克，45%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 8.72 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 402, 404。

中間物44

7-甲氧基-2-[1-甲基-4-苯基-2-(3-噻吩基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-甲氧基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物43)(50毫克)、[1,1'-雙(二苯基亞磷醯基)茂]二氯化鈀(II)(14毫克)、噻吩-3-硼酸(17毫克)及2 M碳

酸鉀(0.25毫升)於甲苯(5毫升)/MeOH (1毫升)中在惰性氣體中於100℃加熱。90分鐘後，反應混合物冷卻至周圍溫度，添加$MgSO_4$，過濾並真空濃縮。藉矽膠快速層析純化以35% EtOAc/異己烷溶離，獲得無色固體之標題化合物(40毫克，82%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.01 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 406。

實例35

2-(1-甲基-4-苯基-2-吡啶-4-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(20毫克)、$PdCl_2$dppf (8毫克)、吡啶-4-硼酸(8毫克)及2 M碳酸鈉(2.0毫升)在DMF (2.0毫升)中於惰性氣體中在100℃加熱。3小時後，反應混合物冷卻至周圍溫度，添加EtOAc (25毫升)接著以水(15毫升)、食鹽水(2 x 10毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層析以6% MeOH/DCM溶離純化，獲得暗棕色固體，其以乙醚洗滌接著高真空下乾燥，獲得淡棕色固體之標題化合物(6毫克，31%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.06 (s, 3H), 5.78 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.82 (m, 1H);

MS m/e MH^+ 386。

實例36

2-(2-乙基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

10%鈀/碳(6毫克)在惰性氣體下，添加至2-(2-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(中間物46)(6毫克)之EtOAc (20毫升)溶液中。反應混合物接著在氫氣下攪拌11小時，過濾且真空濃縮。不純產物以二乙醚分散且過濾獲得無色固體之標題化合物(2毫克，30%)；MS m/e MH^+ 337。

所用起始物製備如下：

中間物45

2-{1-甲基-4-苯基-2-[(三甲基矽烷基)乙炔基]-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(52毫克)、$PdCl_2dppf$ (10毫克)、碘化亞銅(I)(2毫克)、三甲基矽烷基乙炔(0.11毫升)及三乙胺(0.2毫升)在DMF (4毫升)中於80℃及惰性氣體下加熱1小時。反應混合物真空濃縮，添加EtOAc (20毫升)/MeOH (0.3毫升)/水(10毫升)並移除水層。有機層脫水($MgSO_4$)，過濾，真空濃縮，接著藉矽膠快速層析以4% MeOH/DCM溶離，獲得淡棕色固體之標題化合物(48毫克，100%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.30 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.78 (bs, 2H), 8.27 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 405。

中間物46

2-(2-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-{1-甲基-4-苯基-2-[(三甲基矽烷基)乙炔基]-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(中間物45)(48毫克)溶於/懸浮於MeOH(3毫升)/水(1毫升)中並添加碳酸鉀(50毫克)，接著在周圍溫度攪拌90分鐘。反應混合物以2 M HCl中和，真空濃縮，殘留物以水(10毫升)稀釋並以DCM(3 x 10毫升)萃取。有機萃取液脫水($MgSO_4$)，過濾，真空濃縮接著在矽膠上快速層析純化，以4% MeOH/DCM溶離，獲得黃色固體之標題化合物(10毫克，25%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.99 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.79 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 333。

實例37

2-[1-甲基-4-苯基-2-(丙硫基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-硫醇(中間物47)(10毫克)溶於2 M NaOH (0.5毫升)中，接著添加正丙基碘(2滴)在60℃加熱5小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，過濾固體沉澱，以水(2毫升)及乙醚(2毫升)洗滌，接著高真空乾燥，獲得無色固體之標題化合物(5毫克，43%)；

MS m/e MH^+ 383。

所用起始物製備如下：

中間物47

5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-硫醇

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(80毫克)及甲硫醇鈉(58毫克)於DMF (5毫升)中在惰性氣體及80℃加熱2小時。冷卻至周圍溫度後，反應混合物真空濃縮，接著溶於2 M NaOH (5毫升)並以DCM (5毫升)洗滌。水層以2 M HCl酸化至pH 4，固體沉澱物以水(5毫升)洗滌接著以乙醚(10毫升)洗滌且高真空下乾燥獲得黃色固體之標題化合物(44毫克，65%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.46-7.54 (m, 5H), 7.76 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H), 13.15 (bs, 1H)。

MS m/e MH^+ 341。

實例38

2-{2-[(甲氧基乙基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

使用類似實例37之程序，但以2-溴乙基甲基醚替代正丙基碘，獲得無色固體之標題化合物(8毫克，40%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.28 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.74 (bs, 2H), 8.25 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 399。

實例39

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲酮

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例2)(50毫克)及5-甲基-異噁唑-3-羰基氯(140毫克)在MeCN (4毫升)中攪拌15分鐘接著添加三乙胺(0.14毫升)並在周圍溫度及惰性氣體中攪拌3.5天。反應混合物真空濃縮，添加7 N NH_3之MeOH (5毫升)/濃NH_3水溶液(5毫升)接著在55℃攪拌2.5小時。反應混合物真空濃縮並在RPHPLC上純化獲得淡黃色固體之標題化合物(12毫克，18%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.56 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 2H), 8.01 (bs, 2H), 8.37 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 418。

實例40

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲醇

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲酮(實例39)(6毫克)溶於MeOH (2毫升)中，添加硼氫化鈉(3毫克)接著攪拌1小時。添加水(1毫升)，繼續攪拌20分鐘接著真空濃縮。殘留物以水(5毫升)稀釋，以DCM (2 x 6毫升)萃取，有機萃取液乾燥($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮，獲得淡黃色固體之標題化合物(3.6毫克，60%)；

MS m/e MH^+ 420。

實例41

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲酮

類似上述實例39之程序，但以呋喃-2-羰基氯替代5-甲基-異噁唑-3-羰基氯，獲得淡黃色固體之標題化合物(5毫克，8%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 4.15 (s, 3H), 6.86 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.96 (bs, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.36 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 403。

實例42

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲醇

類似上述實例40之酮還原程序，但使用實例41之化合物，獲得淡黃色固體之標題化合物(3.4毫克，68%)；

MS m/e MH^+ 405。

實例43

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮

類似上述實例39之程序，但以1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基氯替代5-甲基-異噁唑-3-羰基氯，獲得淡黃色固體之標題化合物(21毫克，31%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.27 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H),

7.38 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.98 (bs, 2H), 8.36 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 431。

實例44

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇

類似上述實例40之酮還原程序，但使用實例43之化合物，獲得淡黃色固體之標題化合物(10毫克，65%)；

MS m/e MH^+ 433。

實例45

6-[1-(2-氟乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

使用實例65之一般方法製備標題化合物，但以2-氟乙胺替代3-胺基吡咯啶。無色固體(30毫克，44%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 4.35 (dt, 2H), 4.67 (dt, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 340。

實例46

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-噻吩基)甲醇

類似上述實例40之酮還原程序，但使用[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-噻吩基)甲酮(中間物48)，獲得無色固體之標題化合物(9毫克

，89%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.79 (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.75 (d, 1H (exchangeable)), 6.95 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.77 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 421。

所用起始物製備如下：

中間物48

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-噻吩基)甲酮

類似上述實例39之程序，但以2-噻吩羰基氯取代5-甲基-異噁唑-3-羰基氯，獲得淡黃色固體之標題化合物(19毫克，66%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.12 (s, 3H), 7.32 (dd, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.92 (bs, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.47 (m, 1H);
MS m/e MH^+ 419。

實例47

6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物50)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。白色固體(53毫克，75%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); MS m/e MH^+ 326。

所用起始物製備如下：

中間物49

6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)並使用4-氟苯基-甲苯基磺醯基甲基異氰化物替代PhTosMIC。淡黃色固體(105毫克，67%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); MS m/e MH^+ 357。

中間物50

6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物49)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。黃色固體(80毫克，73%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.45 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.16 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 389。

實例48

6-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-苄基-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物51)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)。淡黃色固體(26毫克，26%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.13 (s, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 429。

所用起始物製備如下：

中間物51

N-苄基-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺

類似中間物14所述製程製備標題化合物，但使用苄基胺替代3,4-二甲氧基苄基胺。淡黃色固體(69毫克，100%)，其未經純化直接使用。

實例49

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物55)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。白色固體(136毫克

，78%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.58 (s, 3H), 7.06 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.32 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 434。

所用起始物製備如下：

中間物52

{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺

三甲基矽烷基氯(9.1毫升)添加至3-碘苯甲醛(15.1克)及甲醯胺(6.5毫升)之MeCN (34毫升)及甲苯(34毫升)在惰性氣體中之攪拌溶液中。反應接著在50℃加熱5小時。添加甲苯磺酸(15.3克)且反應混合物在50℃又加熱5小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，添加甲基第三丁基醚(55毫升)且攪拌5分鐘。添加水(275毫升)，反應冷卻至0℃並攪拌1小時。過濾固體且反應瓶以MTBE (2 x 35毫升)洗滌並倒入該過濾餅上。固體於60℃真空烘箱中乾燥10小時獲得固體之不純標題化合物(14克，51%)，其未經純化直接使用。小量樣品自EtOH結晶；

^{1}H NMR (DMSO-d6)對主要(6:1)旋轉異構物δ 2.43 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.15-8.00 (m, 9H), 9.73 (d, 1H)。

MS m/e MH^+ 416。

中間物53

(3-碘苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸

$POCl_3$ (3.05毫升)添加至{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物52)(2.63克)之無水THF (35毫升)在25℃

攪拌之溶液中並攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0℃且以45分鐘滴加Et_3N (13.7毫升)，內溫維持低於10℃。反應混合物在5-10℃又攪拌45分鐘。添加EtOAc (140毫升)及水(140毫升)接著攪拌5分鐘。有機相以水(2 x 140毫升)、$NaHCO_3$ (飽和水溶液，140毫升)及食鹽水(140毫升)洗滌。有機相真空濃縮獲得暗棕色膠。接著通過矽膠墊以DCM洗滌並真空濃縮，獲得暗棕色膠(約70%純度，3.5克，58%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 7.00-7.75 (m, 8H);

MS m/e MH^- 396。

中間物54

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)並使用(3-碘苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸(中間物53)替代PhTosMIC。淡黃色固體(1.50克，71%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 2.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.89 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 465。

中間物55

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物54)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。黃色固體(220毫克，68%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.50 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 9.34 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 497。

實例50

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物59)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。固體(357毫克，58%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.60 (s, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 386, 388。

所用起始物製備如下：

中間物56

{(3-溴苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺

類似中間物52所述程序製備標題化合物，但使用3-溴苯

甲醛替代3-碘苯甲醛。固體(11克，28%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6)對主要(5:1)旋轉異構物δ 2.40 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 7.30-7.95 (m, 9H), 9.73 (d, 1H)。

MS m/e MNa^+ 390, 392。

中間物57

(3-溴苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸

類似中間物53所述之製程製備標題化合物，但使用{(3-溴苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物56)替代{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物52)。淡棕色固體(3.2克，30%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.33-7.77 (m, 8H);

MS m/e $(M-H)^-$ 348, 350。

中間物58

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)並使用(3-溴苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸(中間物57)替代PhTosMIC。泡沫(1.9克，91%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 417, 419。

中間物59

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物58)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。淡黃色泡沫(740毫克，82%)；^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.50 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.34 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 451, 449。

實例51

6-[4-(3-丁氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)(43毫克)、1,10-菲繞啉(4毫克)、碳酸銫(49毫克)及CuI (4毫克)於n-BuOH (1毫升)中在惰性氣體及110℃加熱17小時。使反應混合物冷卻接著以EtOAc (10毫升)及水(10毫升)稀釋。有機層以水(10毫升)洗滌，過濾接著施加製MCX (1克)管柱上。管柱以DCM:MeOH (1:1)溶離接著以5%濃NH_3之DCM:MeOH (1:1)溶離。產物溶離份予以蒸發並藉矽膠快速層析以含0-100% EtOAc之DCM、接著以含0-20% MeOH之DCM梯度溶離，獲得膠狀標題化合物(5毫克，13%)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.90 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H),

3.56 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 380。

實例52

6-{1-甲基-4-[3-(4-甲基苯硫基)苯基]-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)(43毫克)、對-甲苯亞磺酸鈉(50毫克)及CuI (29毫克)於DMF (0.5毫升)中脫氣且在惰性氣體及110℃加熱17小時。使反應混合物冷卻接著以EtOAc (10毫升)及水(10毫升)稀釋。有機層以水(10毫升)洗滌接著濃縮。殘留物溶於DMSO中並藉製備性RPHPLC純化，獲得固體標題化合物(9毫克，20%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.14 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 430。

實例53

6-{4-[4-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例51所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物64)替代6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)並使用苄基醇替代n-BuOH。固體

(19毫克，23%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.51 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 414。

所用起始物製備如下：

中間物60

{(4-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺

類似中間物52所述製程製備標題化合物，但使用4-碘苯甲醛替代3-碘苯甲醛。固體(12.7克，57%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6)對主要(5:1)旋轉異構物δ 2.43 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 7.1-8.3 (m, 9H), 9.74 (d, 1H)。

中間物61

(4-碘苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸

類似中間物53所述製程製備標題化合物，但使用{(4-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物60)替代{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物52)。棕色泡沫(3.1克，20%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.41 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.67 (d, 2H);

MS m/e $(M-H)^-$ 396。

中間物62

6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)並使用(4-碘苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸(中間物61)替代PhTosMIC。固體(0.8克，37%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 465。

中間物63

6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物62)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。固體(200毫克，100%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.50 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.02 (s, 2H), 9.34 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 497。

中間物64

6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物63)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲

基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。固體(116毫克，74%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.58 (s, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 434。

實例54

6-{4-[4-丁氧基苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例51所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物64)替代6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)。膠體(5毫克，13%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 380。

實例55

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}甲烷磺醯胺

6-[4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物69)(38毫克)、反式-1,2-環己烷二胺(11毫克)、K_3PO_4 (42毫克)、甲烷磺醯胺(19毫克)及CuI (10毫克)於二噁烷(2毫升)中脫氣並在惰性氣體及100℃加熱12小時。反應混合物冷卻至周圍溫度接著添加MeOH、DCM及水。溶液導入

MCX管柱上。管柱以DCM:MeOH (1:1)溶離接著以含5%濃NH_3之DCM:MeOH (1:1)溶離。產物溶離份予以蒸發並藉製備性LCMS純化，獲得膠體之標題化合物(11毫克，27%)；MS m/e MH^+ 401。

所用起始物製備如下：

中間物65

{(4-溴苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺

類似中間物52所述製程製備標題化合物，但使用4-溴苯甲醛替代3-碘苯甲醛。固體(31克，80%)；

^1H NMR (DMSO-d6)對主要(4:1)旋轉異構物δ 2.40 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.2-8.3 (m, 9H), 9.73 (d, 1H)；

MS m/e MNa^+ 390, 392。

中間物66

(4-溴苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸

類似中間物53所述製程製備標題化合物，但使用{(4-溴苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物65)替代{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物52)。棕色固體(3.1克，29%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 2.43 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (m, 4H);

MS m/e $(M-H)^-$ 348, 350。

中間物67

6-[4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)並使用(4-溴苯基)(異氰基)甲基4-甲基苯基碸(中間物66)替代PhTosMIC。淡黃色固體(1.7克，81%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 7.43 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 417, 419。

中間物68

6-[4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物67)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。淡黃色固體(715毫克，79%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.51 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.34 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 449, 451。

中間物69

6-[4-(4溴碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物68)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲

基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。固體(568毫克，95%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.58 (s, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.33 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 386, 388。

實例56

6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

於6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物70)(91毫克)之DCM (8毫升)中添加mCPBA (70-75%，160毫克)並在周圍溫度攪拌45分鐘。接著添加NH_3 (0.5 M於二噁烷中)(10毫升)且反應攪拌2天，16小時後又添加NH_3 (0.5 M於二噁烷中)(5毫升)。反應混合物真空濃縮且粗產物藉矽膠快速層析純化，使用異己烷：EtOAc (1:1)接著以0-10% (7 M NH_3之MeOH)之EtOAc溶離，獲得固體之標題化合物(40毫克，48%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.28 (t, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 322。

所用起始物製備如下：

中間物70

6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺(中間物15)(105毫克)

及乙胺(70%水溶液)(80微升)之THF (5毫升)在周圍溫度攪拌24小時。添加PhTosMIC (203毫克)及哌啡(100毫克)且反應攪拌3天。又添加PhTosMIC (70毫克)且又攪拌3天。反應混合物真空濃縮且粗產物藉矽膠快速層析純化，以Hex:EtOAc (4:1至100% EtOAc)溶離獲得黃色膠體標題化合物(91毫克，52%)(含33莫耳% 1-乙基-4,5-二苯基-1H-咪唑)；MS m/e MH^+ 353。

使用實例56及中間物70之一般方法製備實例57至59之化合物，但以適當胺替代乙胺。

實例57

6-[1-(3-甲氧基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(40毫克，51%產率)；MS m/e MH^+ 366

^1H NMR (DMSO-d6) δ 1.86 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25-3.31 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

實例58

6-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(60毫克，51%產率)；MS m/e MH^+ 350

^1H NMR (DMSO-d6) δ 0.80 (d, 6H), 1.83-1.95 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

實例59

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]

乙醇

黃色固體(30毫克，19%產率)；MS m/e MH^+ 338

^1H NMR (DMSO-d6) δ 3.56-3.60 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.31 (s, 1H);

實例60

6-(1-環丙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

6-(1-環丙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物71)(25毫克)、NH_3 (濃水溶液)及NH_4Cl (飽和水溶液)於二噁烷(2毫升)中在微波條件下加熱(CEM探針，170℃，4小時)。反應混合物以DCM及水稀釋。水層以DCM萃取接著合併之有機層濃縮。粗產物藉矽膠快速層析純化，以Hex:EtOAc (1:1至100% EtOAc，接著MeOH:EtOAc 95:5)溶離，獲得固體之標題化合物(8毫克，35%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 0.87-0.93 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 752 (d, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 334。

所用起始物製備如下：

中間物71

6-(1-環丙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物70所述製程製備標題化合物，但以環丙基胺替代乙胺。固體(25毫克，14%)(含30%1-環丙基-4,5-二苯基

-1H-咪唑)；MS m/e MH^+ 365。

使用實例60及中間物70之一般方法製備實例61至64之化合物，但以適當胺替代乙胺且最終化合物藉製備性LCMS純化而不使用矽膠層析。

實例61

6-[1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(11毫克，16%產率)；MS m/e MH^+ 352。

實例62

6-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(9毫克，11%產率)；MS m/e MH^+ 350。

實例63

6-[4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(6毫克，18%產率)；MS m/e MH^+ 385。

實例64

6-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

黃色固體(5毫克，7%產率)；MS m/e MH^+ 382。

實例65

6-(4-苯基-1-吡咯啶-3-基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

3-胺基吡咯啶(26毫克)之THF (1毫升)溶液添加至4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物73)(18毫克)。使反應混合

物在周圍溫度攪拌1.5小時接著添加PhTosMIC (30毫克)及嗎啉(20微升)之THF (1毫升)溶液。反應在周圍溫度攪拌6天接著真空蒸除溶劑。粗產物藉矽膠快速層析純化，以EtOAc:7 N NH_3之MeOH (100:0至90:10)溶離，獲得淡黃色固體之標題化合物(5毫克，14%)；

MS m/e MH^+ 363。

所用起始物製備如下：

中間物72

6-(二乙氧基甲基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺(中間物15)(3.06克)、濃H_2SO_4 (0.25毫升)及$MgSO_4$ (7.6克)溶於EtOH (100毫升)並在60℃加熱3小時。使反應冷卻接著經無水K_2CO_3過濾，以EtOH洗滌。反應混合物真空濃縮，獲得粗產物(3.95克，95%)(未經純化用於次一步驟)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (t, 6H), 3.60-6.75 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.79 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 285。

中間物73

4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛

$NaHCO_3$ (7.75克)添加至粗製6-(二乙氧基甲基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物72)(3.95克)及MCPBA (7.5克)之DCM (125毫升)溶液中。反應混合物在周圍溫度攪拌3小時接著又添加MCPBA (4.0克)及$NaHCO_3$ (4.0克)並攪拌隔夜。反應混合物過濾，以DCM充分洗滌接著真空濃縮。殘留

物溶於二噁烷(75毫升)中並添加濃NH_3 (100毫升)。反應混合物在周圍溫度攪拌隔夜。反應體積濃縮至約100毫升接著以HCl (5毫升)酸化。反應混合物在周圍溫度攪拌1.5小時接著以DCM (250毫升)及飽和$NaHCO_3$水溶液(50毫升)稀釋。分離有機層且水層以DCM (3 x 50毫升)萃取。合併之有機層脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。產物以乙醚分散獲得淡黃色固體之標題化合物(1.74克，69%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.16 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.11 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 180。

使用實例65之一般方法製備實例66及67之化合物，但以適當胺替代3-胺基吡咯啶且最終化合物藉製備性LCMS純化而非矽膠層析。

實例66

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]己-1-醇

黃色固體(6毫克，15%產率)；MS m/e MH^+ 394。

實例67

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁-1-醇

黃色固體(5毫克，14%產率)；MS m/e MH^+ 366。

實例68

6-{1-[2-(4-甲基哌呾-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醛(中間物74)(100毫克)及N-甲基哌啡(100微升)於AcOH(1毫升)中攪拌15分鐘。添加$Na(AcO)_3BH$(70毫克)且反應攪拌隔夜。反應以2 M MaOH(50毫升)鹼化接著產物以DCM(3 x 50毫升)萃取。有機層以水(30毫升)、食鹽水(30毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)並真空濃縮。產物藉矽膠快速層析純化，以DCM:7 N NH_3之MeOH (95:5)溶離，獲得固體之標題化合物(32毫克，28%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 2.12 (s, 3H), 2.20-2.40 (m, 8H), 3.30 (m, 2H, obscured by H_2O), 4.00 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 420。

所用起始物製備如下：

中間物74

[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醛

2 M HCl (8毫升)及濃H_2SO_4 (0.5毫升)添加至6-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例64)(1.54克)之THF (20毫升)溶物中。反應在60℃加熱72小時，使其冷卻至周圍溫度接著倒入$NaHCO_3$(50%飽和水溶液) (100毫升)中。過濾所得沉澱獲得淡黃色固體之標題化合物(1克，74%)(未經純化使用)。

MS m/e MH^+ 354。

實例69

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例56所述製程製備標題化合物，但使用2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶(中間物78)替代6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物70)。黃色固體(60毫克，64%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.30 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.74 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 323。

所用起始物製備如下：

中間物75

(7-氫硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)甲醇

5-胺基嘧啶-4,6-二醇(中間物41)(40.0克)之吡啶(500毫升)冷卻(冰浴)懸浮液在惰性氣體中攪拌。以10分鐘添加乙醯氧基乙醯氯(38毫升)，移除冰浴且混合物在周圍溫度攪拌隔夜。混合物真空濃縮並與甲苯(200毫升)共沸3次。殘留物懸浮於2 N HCl中並在115℃加熱5小時，並使冷卻至周圍溫度隔夜。過濾所得懸浮液，以水(200毫升)及乙醚(200毫升)洗滌，獲得淡棕色固體之標題化合物(48.3克，97%)(含10%之乙酸(7-氫硫基[1,3-噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)甲基酯)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 4.81 (d, 2H), 6.38 (s, br, 1H), 8.36 (s, 1H), 14.15 (s, br, 5H);

MS m/e $(MH)^+$ 200。

中間物76

[7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基]甲醇

(7-氫硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)甲醇(中間物75)(48.3克)及碘甲烷(16.6毫升)之2 M NaOH (450毫升)溶液在周圍溫度攪拌5小時。粗產物經過濾收集，懸浮於水中且藉添加2 N HCl酸化。過濾收集凝絮固體，以水(200毫升)及乙醚(200毫升)洗滌並以五氧化磷真空乾燥獲得淡棕色固體之標題化合物(27.5克，53%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.66 (s, 3H), 4.90 (d, 2H), 6.47 (s, br, 1H), 8.90 (s, 1H);

MS m/e $(MH)^+$ 214。

中間物77

7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲醛

[7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基]甲醇(中間物76)(25.0克)及活化二氧化錳(40.7克)之二噁烷(1200毫升)懸浮液在100℃加熱24小時。混合物經矽藻土過濾，以THF (2000毫升)洗滌及真空濃縮，獲得黃色固體之標題化合物(22.5克，91%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.84 (s, 3H), 9.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H);

MS m/e $(MH+H_2O)^+$ 230。

中間物78

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶

類似中間物70所述製程製備標題化合物，但使用7-(甲硫

基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲醛(中間物77)替代4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物15)。黃色固體(103毫克，58%)；MS m/e MH^+ 354。

實例70

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例56所述製程製備標題化合物，但使用2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-7-(甲硫基)[1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶(中間物79)替代6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物70)並使用NH_3氣體替代NH_3溶液(0.5 M於二噁烷)。固體(160毫克，25%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 0.90-1.20 (6H, m), 1.40 (5H, m), 4.34 (d, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.86 (s, br, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.42 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 391。

所用起始物製備如下：

中間物79

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-7-(甲硫基)[1,3]噻吩并[5,4-d]嘧啶

類似實例65所述製程製備標題化合物，但使用7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲醛(中間物77)替代4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物73)並使用環己基甲胺替代3-胺基吡咯啶。黃色固體(542毫克)(該產物含33% 1-(環己基甲基)-4,5-二苯基-1H-咪唑，但未經純化用於隨後反應)；

MS m/e MH^+ 422。

實例71

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶(中間物87)(50毫克)及飽和氯化銨水溶液(2滴)之濃NH_3水溶液(1毫升)及1,4-二噁烷(2毫升)之混合物在微波條件下加熱(CEM探針，170℃，150分鐘)。添加水(10毫升)且混合物萃取至EtOAc (2 x 20毫升)中。合併之有機相脫水及真空濃縮。藉矽膠快速層析純化(0-5% MeOH之EtOAc)獲得灰白色固體之標題化合物(38毫克，84%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 3.69 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.25 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 292。

所用起始物製備如下：

中間物80

3-呋喃基胺基甲酸第三丁酯

二苯基磷醯疊氮化物(78.9毫升)滴加至3-呋喃甲酸(Aldrich) (27.2克)之甲苯(400毫升)、三乙胺(52.5毫升)及第三丁醇(35.1毫升)之混合物中。溶液加熱回流6小時，冷卻隔夜且添加水(500毫升)。混合物萃取至EtOAc (3 x 500毫升)中且合併之有機液以水(400毫升)、食鹽水(400毫升)洗滌，以活性碳脫色，脫水($MgSO_4$)並移除溶劑獲得73克棕色固體。以1:1 DCM/異己烷分散獲得白色固體之標題化合物(31.5克，71%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9H), 6.22 (s, br, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.69 (s, br, 1H);

MS m/e MH^+ 184。

中間物81

3-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-呋喃甲酸

丁基鋰(1.6 M己烷溶液，45毫升)緩慢添加至-40℃之3-呋喃基胺基甲酸第三丁酯(中間物80)(5.49克)之THF (60毫升)溶液中，維持內部反應溫度低於-35℃。反應在-40℃攪拌4小時，接著倒入固體CO_2 (100毫升)上外覆乙醚(300毫升)。溫至周圍溫度後，混合物攪拌下倒入水(300毫升)中並添加額外100毫升乙醚。分離相且有機相又萃取至水(2 x 100毫升)中。合併之有機相以乙醚洗滌，藉添加HCl水溶液酸化，並以EtOAc (4 x 250毫升)萃取。合併之萃取液脫水且蒸發獲得淡黃色固體(7.5克)。此以環己烷分散獲得白色固體之標題化合物(4.80克，70%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.46 (s, 9H), 7.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 13.36 (s, br, 1H);

MS m/e $(M-H)^-$ 226。

中間物82

2-(胺基羰基)-3-呋喃基胺基甲酸第三丁酯

二異丙基乙胺(14.75毫升)添加至PyBOP (10.4克)、氯化銨(1.81克)及3-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-呋喃甲酸(中間物81)(3.83克)之DMF (50毫升)懸浮液中。所得混合物在周圍溫度攪拌90分鐘，倒入0.4 M HCl (250毫升)中並萃取至DCM

(3 x 100毫升)中。合併之有機相以水(80毫升)及食鹽水(80毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)並蒸發。產物藉矽膠快速層析，以20-70% EtOAc之異己烷溶離，獲得白色固體之標題化合物(3.38克，89%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.51 (s, 9H), 5.67 (s, br, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 227。

中間物83

呋喃并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮

2-(胺基羰基)-3-呋喃基胺基甲酸第三丁酯(中間物82)(3.38克)於TFA (25毫升)及DCM (25毫升)中攪拌30分鐘。移除溶劑且粗產物在80℃於原甲酸三乙酯(20毫升)中加熱30分鐘。混合物冷卻，倒入乙醚(100毫升)中，過濾收集並以乙醚洗滌獲得第一收量之淡黃色固體之標題化合物(1.31克，65%)。濾液蒸發並以EtOAc分散獲得另一收量(296毫克，15%)；

1H NMR (DMSO-d6) δ 6.96 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 12.54 (s, br, 1H);

MS m/e $(M+MeCN)^+$ 187。

中間物84

4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶

呋喃并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(中間物83)(1.49克)及磷醯氯(15毫升)在120℃加熱45分鐘，冷卻至周圍溫度，並在高真空下蒸發。殘留物添加至50%飽和碳酸鈉(100毫升)中並萃

取至DCM (3 x 100毫升)中。合併之有機相脫水且移除溶劑獲得橘色固體之標題化合物(1.32克，78%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.88 (s, 1H);

MS m/e $(M+OH)^-$ 171, 173。

中間物85

4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶

甲硫醇鈉(1.2克)添加至4-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶(中間物84)(1.32克)之MeCN (100毫升)溶液中。混合物加熱至90℃歷時60分鐘，冷卻及添加至50%碳酸鈉溶液(100毫升)中。所得混合物萃取至EtOAc (3 x 100毫升)中。合併之有機相脫水($MgSO_4$)且移除溶劑獲得淡橘色固體之標題化合物(1.21克，85%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.74 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.86 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 167。

中間物86

4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

丁基鋰(1.6 M己烷，7毫升)添加至-70℃之4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶(中間物85)(1.21克)之THF (25毫升)溶液中。反應攪拌5分鐘，添加DMF (5毫升)且反應混合物溫至周圍溫度。添加30%飽和氯化銨溶液(50毫升)且混合物萃取至EtOAc (3 x 50毫升)中。合併之有機相以50%飽和碳酸鈉溶液(50毫升)、水(50毫升)洗滌，脫水及蒸除溶劑獲得淡黃色固體之標題化合物(1.02克)(該產物含20%未反應之起始物

，但未經純化用於次一步驟)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.74 (s, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.02 (s, 1H);

MS m/e $(M+MeOH+H)^+$ 227。

中間物87

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶

類似中間物70所述製程製備標題化合物，但使用4-(甲硫基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(中間物86)替代4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物15)及以甲胺替代乙胺。淡黃色固體(105毫克，54%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 2.62 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.53 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 323。

實例72

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

6-[(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)乙炔基]嘧啶-4,5-二胺(中間物90)(50毫克)及CuI (3毫克)之DMF (2毫升)在惰性氣體及110℃加熱4小時。反應混合物負載至以DCM:MeOH (3:1)預洗滌之1克SCX管柱上。管柱以DCM:MeOH (3:1)溶離接著產物以7 N NH_3/MeOH: DCM:MeOH (1:3:1)溶離。產物溶離份濃縮並藉矽膠快速層析，以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(3毫克，6%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.60 (s, 3H), 6.65-6.66 (m, 3H), 7.17-

7.31 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.19 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 291。

所用起始物製備如下：

中間物88

6-氯嘧啶-4,5-二胺

4,5-二胺基-6-羥基嘧啶(1克)及二甲基苯胺(1毫升)之$POCl_3$ (10毫升)在惰性氣體下回流加熱4小時。反應混合物真空濃縮，小心以冰水稀釋接著以$NaHCO_3$中和。產物以EtOAc (4 x 30毫升)萃取接著有機相脫水($MgSO_4$)，過濾並真空濃縮。粗產物以DCM分散獲得淡灰色固體之標題化合物(168毫克，15%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.95 (br s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.65 (s, 1H); MS m/e $(MH+MeCN)^+$ 186。

中間物89

6-碘嘧啶-4,5-二胺

6-氯嘧啶-4,5-二胺(中間物88)(90毫克)緩慢添加至0℃之HI (57%水溶液)(2毫升)。反應混合物在0℃攪拌30分鐘接著在周圍溫度攪拌24小時。滴加$NaHCO_3$(飽和水溶液)直至反應為pH 8。產物萃取至EtOAc (3 x 15毫升)中。合併之有機相脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮，獲得灰色固體之標題化合物(144毫克，98%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.81 (bs, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.61 (s, 1H); MS m/e MH^+ 237。

中間物90

6-[(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)乙炔基]嘧啶-4,5-二胺

6-碘嘧啶-4,5-二胺(中間物89)(50毫克)、CuI (2毫克)、$PdCl_2$dppf (16毫克)、5-乙炔基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑(中間物26)(77毫克)及三乙胺(0.33毫升)於DMF (7毫升)中混合在一起接著除氣。反應混合物在周圍溫度及惰性氣體中攪拌24小時。反應混合物經矽藻土過濾，以DCM接著以MeCN充分洗滌。有機相濃縮且殘留物藉矽膠層析純化，以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(47毫克，76%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.79 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10-8.12 (m, 2H);

MS m/e MH^+ 291。

實例73

6-[4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物95)(50毫克)、2-氯苯基硼酸(44毫克)及$PdCl_2$dppf (10毫克)於Na_2CO_3 (2 M水溶液)(0.21毫升)、EtOH (1.2毫升)及甲苯(2毫升)中除氣接著在80℃及惰性氣體中加熱30小時。蒸除溶劑且殘留物以DCM (10毫升)及飽和$NaHCO_3$ (10毫升)稀釋。分離有機層且水層以DCM (10毫升)萃取。合併之有機相脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。粗產物藉矽膠快速層

析純化，以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得黃色固體之標題化合物(15毫克，31%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 5.52 (bs, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); MS m/e MH^+ 342。

所用起始物製備如下：

中間物91

4-甲硫基-6-碘噻吩并[2,3-d]嘧啶

丁基鋰(1.6 M己烷，32.8毫升)滴加至在-78℃及惰性氣體中之二異丙基胺(7.36毫升)之THF (170毫升)溶液中。反應混合物溫至0℃，攪拌20分鐘，再冷卻至-78℃並添加4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(雜環化學期刊, 1975, 12, 921-924) (9.11克)之THF (17毫升)溶液。產生紫色溶液接著添加碘(19.0克)之THF (20毫升)並在-78℃繼續攪拌1小時後，溫至周圍溫度且又攪拌1.5小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(3毫升)，接著添加水(500毫升)且反應混合物以DCM (500毫升)萃取，有機層以$Na_2S_2O_3$ (2 M水溶液)(2 x 50毫升)、水(2 x 200毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。粗產物以DCM (50毫升)分散獲得棕色固體之標題化合物(11.8克，77%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.70 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H); MS m/e MH^+ 390。

中間物92

5-三丁基錫烷基-4-碘-1-甲基-1H-咪唑

4,5-二碘-1-甲基-1H-咪唑(40.0克)於無水THF (560毫升)

中在周圍溫度攪拌且以20分鐘內在惰性氣體下添加溴化乙基鎂(3 M於乙醚中，42.0毫升)。所得白色沉澱物攪拌30分鐘接著滴加氯化三丁基錫(34.2毫升)。所得透明溶液攪拌1小時接著添加飽和NH_4Cl水溶液(50毫升)及水(300毫升)。反應混合物以DCM (500毫升)萃取，以水(3 x 300毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。粗產物藉矽膠快速層析純化，以己烷：EtOAc (1:1)溶離，獲得無色油之標題化合物(45.1克，76%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89-0.95 (m, 9H), 1.21-1.29 (m, 6H), 1.30-1.40 (m, 6H), 1.51-1.60 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 7.45 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 499 (^{120}Sn), 497 (^{118}Sn), 495 (^{116}Sn)。

中間物93

6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-甲硫基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-甲硫基-6-碘噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物91)(949毫克)、5-三丁基錫烷基-4-碘-1-甲基-1H-咪唑(中間物92)(2.76克)及肆(三苯膦)鈀(0)(178毫克)於無水DMF (50毫升)中攪拌，以氮氣除氣10分鐘，接著在100℃及惰性氣體中加熱18小時。反應混合物真空濃縮且粗產物以DCM (20毫升)分散獲得黃色固體之標題化合物(805毫克，67%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.86 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 389。

中間物94

6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并

[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述之方法製備標題化合物，但使用6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物93)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。黃色固體(273毫克，85%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.20 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 421。

中間物95

6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物94)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)。褐色固體(143毫克，85%)；

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 3.72 (s, 3H), 7.66 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 358。

使用實例73之一般方法製備實例74至實例84之化合物，但以適當硼酸替代2-氯苯基硼酸。

實例74

6-[4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(15毫克，31%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.61 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 7.11 (1H, s),

7.15-7.18 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 342。

實例75

6-[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(12毫克，25%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.58 (s, 3H), 5.63 (br s, 2H), 7.09 (1H, s), 7.22 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 342。

實例76

6-[1-甲基-4-(2-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

棕色固體(18毫克，36%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.55 (s, 3H), 5.63 (br s, 2H), 7.11 (1H, s), 7.39-7.76 (m, 7H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 358。

實例77

6-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(16毫克，31%)；

^1H NMR (DMSO-d6) δ 3.61 (s, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 364。

實例78

6-[4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(23毫克，50%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.59 (s, 3H), 5.53 (br s, 2H), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 326。

實例79

6-[1-甲基-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(17毫克，38%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.36 (br s, 2H), 6.86 (1H, s), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 322。

實例80

6-[4-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(11毫克，23%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H), 5.35 (br s, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.01 (1H, s), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 344。

實例81

6-[4-(2,5-二氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

綠色固體(9毫克，17%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 5.41 (br s, 2H), 6.94 (1H, s), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 376。

實例82

6-[1-甲基-4-(1-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(18毫克，36%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.79 (s, 3H), 5.39 (br s, 2H), 6.87 (1H, s), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.46 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 358。

實例83

6-[4-(1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(5毫克，10%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 5.30 (br s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.41 (dt, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.52 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 347。

實例84

6-{4-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

褐色固體(14毫克，23%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.15 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 428。

實例85

7-(二異丙胺基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲醛

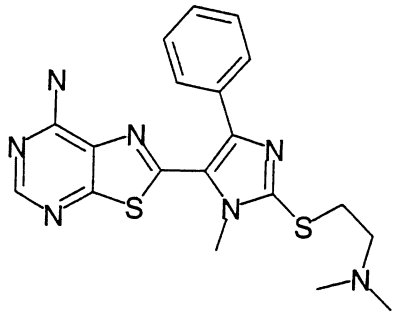
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(中間物42)(0.1克)之THF (4毫升)溶液添加至-78℃之LDA (2.2當量)之THF (6毫升)溶液中。反應混合物在-78℃攪拌1小時接著添加DMF (0.4毫升)。反應混合物在-78℃又攪拌1小時接著倒入水(10毫升)中並以EtOAc (3 x 10毫升)萃取，以食鹽水(10毫升)洗滌，脫水及真空蒸發溶劑獲得棕色油。藉矽膠快速層析純化，以EtOAc:己烷(1:9)溶離，獲得黃色油之標題化合物(14毫克，11%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32 (m, 12H), 3.65 (sept, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.61 (sept, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 9.91 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 421。

實例86

2-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺



5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-硫醇(中間物47)(10毫克)、N,N-二甲基-2-氯乙基胺鹽酸鹽(9毫克)及2 M NaOH (1毫升)之混合物在60℃加熱6小時。隨後反應冷卻至周圍溫度且過濾單離黃色固體之標題化合物(6毫克，50%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 6H), 2.71 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.71 (bs, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.39 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 412。

實例87

2-(1-甲基-2-{[(甲硫基)甲基]硫基}-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(0.2克)、甲硫醇鈉(0.14克)及DMF (12毫升)之混合物在惰性氣體及80℃加熱2小時。真空蒸除溶劑，殘留物溶於1 M NaOH (10毫升)接著萃取至DCM (3 x 10毫升)中。水層酸化至pH 4且萃取至EtOAc (3 x 10毫升)中。有機層合併，脫水及真空蒸發溶劑，獲得棕色油。藉矽膠快速層析純化，以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得黃色固體之

標題化合物(26毫克，15%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.70 (bs, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 8.41 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 401。

使用實例86之一般方法製備實例88至實例91之化合物，但以適當烷基鹵替代N,N-二甲基-2-氯乙胺鹽酸鹽。

實例88

2-(2-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

黃色固體(9毫克，99%)；MS m/e MH^+ 435。

實例89

2-{1-甲基-4-苯基-[(吡啶-3-基甲基)硫基]-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

黃色固體(8.5毫克，99%)；MS m/e MH^+ 432。

實例90

2-{2-[(環丙基甲基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

黃色固體(6.5毫克，79%)；MS m/e MH^+ 395。

實例91

2-[2-(苄基硫基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

黃色固體(8.2毫克，95%)；MS m/e MH^+ 431。

實例92

2-[1-甲基-2-(4-甲基哌啡-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]

噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(0.02克)及N-甲基哌啡(1毫升)在微波條件下加熱(CEM探針，195℃，1小時)。真空蒸除溶劑且殘留物溶於EtOAc (10毫升)，以水(2 x 10毫升)洗滌，脫水及真空蒸除溶劑獲得黃色固體之標題化合物(10毫克，48%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.39 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.72 (bs, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.38 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 401。

實例93

2-{2-[(1-胺基環己基)乙炔基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例26)(0.02克)、$PdCl_2$dppf (3.5毫克)、三乙胺(0.1毫升)、DMF (5毫升)、碘化亞銅(I)(1毫克)及1-乙炔基環己胺(0.034毫升)之混合物在惰性氣體及90℃加熱1.5小時。真空蒸除溶劑接著以矽膠快速層析純化，以DCM:MeOH (9:1)溶離，獲得褐色固體之標題化合物(9毫克，41%)；

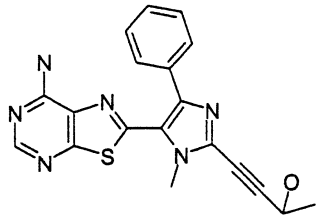
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30-2.10 (m, 10H), 4.08 (s, 3H), 5.80 (bs, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.41 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 430。

使用實例93之一般方法製備實例94至實例98之化合物，但以適當之經取代炔替代1-乙炔基環己胺。

實例94

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]丁-3-炔-2-醇



黃色固體(2毫克，9%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61 (d, 3H), 2.25 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 5.73 (bs, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.42 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 377。

實例95

1-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]乙炔基}環己醇

褐色固體(7毫克，29%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50-1.81 (m, 8H), 2.09 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 5.81 (bs, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 8.41 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 431。

實例96

2-[1-甲基-4-苯基-2-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

褐色固體(9.4毫克，44%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.17 (s, 3H), 5.81 (bs, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 410。

實例97

2-[2-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

黃色固體(7毫克，33%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.76 (bs, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 8.42 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 390。

實例98

2-[2-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

褐色固體(9毫克，45%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.51 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.91 (bs, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 8.42 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 377。

實例99

2-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例92所述製程製備標題化合物，但使用嗎啉替代N-甲基哌啡。白色固體(7毫克，33%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (m, 4H),

5.63 (bs, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 8.39 (s, 1H);
MS m/e MH^+ 394。

實例100

2-(1-甲基-4-苯基-2-嘧啶-5-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似實例35所述製程製備標題化合物，但使用5-嘧啶基硼酸替代吡啶-4-硼酸。無色固體(6毫克，15%)；
MS m/e MH^+ 387。

實例101

2-{2-[3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

類似中間物45所述製程製備標題化合物，但使用1-二甲胺基-2-丙炔替代三甲基矽烷基乙炔。無色固體(25毫克，64%)；
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.74 (bs, 2H), 8.23 (s, 1H)。
MS m/e MH^+ 390。

實例102

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

類似實例35所述製程製備標題化合物，但使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(四面體通訊，2000, 41, 3705)替代吡啶-4-硼酸

。淡黃色泡沫(60毫克，56%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.46 (s, 9H), 2.58 (bs, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.23 (bs, 1H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.78 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 490。

實例103

2-[1-甲基-4-苯基-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(實例102)(20毫克)溶於DCM (0.5毫升)，添加TFA (2毫升)，在周圍溫度攪拌2小時接著真空濃縮。殘留物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以DCM (2 x 5毫升)萃取，有機層脫水，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層析純化，以10% MeOH/DCM溶離，獲得無色固體之標題化合物(11毫克，69%)；

MS m/e MH^+ 390。

實例104

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲醇

二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯(中間物97)(25毫克)溶於THF (4毫升)，添加TFA (0.1毫升)及水(0.1毫升)接著在惰性氣體中回流加熱。2小時後，冷卻至周圍溫度，以EtOAc (10毫升)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液(10毫升)洗

滌，有機層脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮。殘留物藉矽膠快速層析純化，以4% MeOH/DCM溶離獲得無色泡沫之標題化合物(21毫克，99%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.72 (s, 3H), 6.06 (d, 1H), 6.47 (d, 1H (exchangeable)), 7.24-7.76 (m, 9H), 7.74 (bs, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.26 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 415。

所用起始物製備如下：

中間物96

N-苯甲醯基-N-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]苄醯胺

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例2)(0.56克)溶於吡啶(10毫升)中，添加苯甲醯氯(0.44毫升)及三乙胺(0.28毫升)接著在周圍溫度及惰性氣體中攪拌。4小時後，添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10毫升)，過濾反應混合物，以水、EtOAc、乙醚洗滌及在高真空下乾燥，獲得無色固體之標題化合物(0.63克，68%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.66 (s, 3H), 7.56-7.68 (m, 9H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。

中間物97

二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯

N-苯甲醯基-N-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]苄醯胺(中間物96)(0.05克)溶於/懸浮

於MeCN (5毫升)中，添加二甲基胺基甲醯氯(0.015毫升)，接著添加苯甲醛(16毫克)及DIPEA (0.05毫升)。反應混合物回流加熱24小時接著添加額外之二甲基胺基甲醯氯(0.015毫升)、苯甲醛(16毫克)及DIPEA (0.05毫升)。加熱5天後，反應混合物真空濃縮，以飽和$NaHCO_3$溶液(5毫升)稀釋，接著以DCM (2 x 10毫升)萃取。合併之有機相脫水($MgSO_4$)，過濾及真空濃縮，獲得棕色殘留物，其溶於MeOH (2毫升)/濃NH_3水溶液(2毫升)中。反應混合物在55℃加熱1小時接著真空濃縮，以2 M NaOH (8毫升)稀釋及以DCM (1 x 20毫升)萃取。有機層脫水($MgSO_4$)，過濾，真空濃縮獲得殘留物，其藉矽膠快速層析純化(2% MeOH/DCM)，獲得無色固體之標題化合物(0.033克，68%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.84 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.26-7.53 (m, 8H), 7.78 (bs, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.26 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 486。

實例105

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](環丙基)甲醇

類似實例104所述製程製備標題化合物，但使用二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](環丙基)甲基酯(中間物98)替代二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯(中間物97)。無色固體(6毫克

，66%)；

MS m/e MH^+ 379。

所用起始物製備如下：

中間物98

二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](環丙基)甲基酯

類似中間物97所述製程製備標題化合物，但使用環丙烷甲醛替代苯甲醛。無色膠體(14毫克，68%)；

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.42-0.50 (m, 1H), 0.61-0.76 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.26 (d, 1H), 5.74 (bs, 2H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 450。

實例106

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-苯并二氧環戊-4-基)甲醇

類似實例104所述製程製備標題化合物，但使用二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-苯并二氧環戊-4-基)甲基酯(中間物99)替代二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯(中間物97)。無色固體(5毫克，54%)；

MS m/e MH^+ 459。

所用起始物製備如下：

中間物99

二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-苯并二氧環戊-4-基)甲基酯

類似中間物97所述製程製備標題化合物，但使用2,3-(亞甲二氧基)苯甲醛替代苯甲醛。淡黃色油(65毫克，82%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.95 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.74 (bs, 2H), 5.99 (d, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.32-7.53 (m, 2H), 8.42 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 530。

實例107

1-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3-甲基丁-1-醇

類似實例104所述製程製備標題化合物，但使用二甲基胺基甲酸1-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3-甲基丁基酯(中間物100)替代二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯(中間物97)。無色固體(5毫克，63%)；

MS m/e MH^+ 394。

所用起始物製備如下：

中間物100

二甲基胺基甲酸1-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3-甲基丁基酯

類似中間物97所述製程製備標題化合物，但使用異戊醛替代苯甲醛。淡黃色油(54毫克，77%)；

MS m/e MH^+ 466。

實例108

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇

類似實例104所述製程製備標題化合物，但使用二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基酯(中間物101)替代二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲基酯(中間物97)。無色固體(20毫克，82%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.77 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.82 (bs, 2H), 8.27 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 419。

所用起始物製備如下：

中間物101

二甲基胺基甲酸[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基酯

類似中間物97所述製程製備標題化合物，但使用1-甲基-2-咪唑甲醛替代苯甲醛。淡黃色油(33毫克，46%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H),

7.40-7.47 (m, 2H), 7.82 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 491。

實例109

6-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例56及中間物70之一般方法製備標題化合物，但以環己基甲基胺替代乙胺。固體(20毫克，19%)；

^1H NMR (DMSO-d6) 0.70-1.70 (m, 11H), 3.77 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (s, br, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 390。

實例110

6-[1-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例65所述一般方法製備標題化合物，但以1-(3-胺基丙基)-4-甲基哌啡替代3-胺基吡咯啶並使用哌啡替代嗎啉。固體(38毫克，35%)

MS m/e MH^+ 434。

實例111

6-[1-[3-(六氫-1H-吖庚因-1-基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇

類似實例65所述一般方法製備標題化合物，但以3-六亞甲基亞胺基-1-丙基胺替代3-胺基吡咯啶並使用哌啡替代嗎啉。固體(17毫克，16%)；

MS m/e MH^+ 434。

類似實例65所述一般方法製備實例112至實例169之化合物，但以適當胺替代3-胺基吡咯啶並使用THF、DMA或DMSO作為溶劑(sol.)。

實例	化合物名稱	Sol.	MH^+	^1H NMR (DMSO-d6)
實例112	6-[4-苯基-1-(四氫-2,2-二甲基-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	406	
實例113	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-β-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇	THF	352	
實例114	6-[1-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	366	
實例115	6-[1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	336	
實例116	6-[1-(1,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	364	
實例117	6-[1-(1,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	378	
實例118	6-[1-(1-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	350	

實例119	6-[4-苯基-1-(2-丙烯基)-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	334	
實例120	6-[4-苯基-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	433	
實例121	4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]-環己醇	THF	392	
實例122	6-[4-苯基-1-[(四氫-2-呋喃基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	378	
實例123	6-[1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	407	
實例124	6-[1-[4-(二乙胺基)-1-甲基丁基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	435	
實例125	6-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	402	
實例126	6-[1-[(2-甲基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	398	
實例127	6-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	402	

實例128	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇	THF	352	
實例129	3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]-1,2-丙二醇	THF	368	
實例130	6-[1-(2-甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	364	
實例131	6-[4-苯基-1-[2-(苯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	413	
實例132	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-丙醇	THF	352	
實例133	6-[1-[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	407	
實例134	6-[1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	348	
實例135	N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-4-羥基-苯乙醯胺	THF	471	
實例136	6-[1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	380	

實例137	6-[4-苯基-1-(螺[雙環[2.2.1]庚-2-烯-7,1'-環丙烷]-5-基甲基)-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	426	
實例138	6-[1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	416	
實例139	6-[1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	388	
實例140	6-[1-[2-[[(4-氟苯基)甲基]胺基]乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	446	
實例141	6-[1-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	440	
實例142	6-[1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	400	
實例143	N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-2-[(2-氯-3-吡啶基)氧基]-乙醯胺	THF	505, 507	

實例144	6-[4-苯基-1-[2-[(四氫-1,1-二氧離子-3-噻吩基)胺基]乙基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	455	
實例145	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-乙醇	THF	406	
實例146	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-1-乙醇	THF	482	
實例147	6-[4-苯基-1-[2-(2-丙烯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	377	
實例148	N-[5-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]苯基]-4-嗎啉羧醯胺	THF	492	
實例149	5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧環己二烯-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇	THF	472	
實例150	6-[1-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啡基]丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺		526	

實例151	N'-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-N,N-二甲基-磺醯胺		444	
實例152	6-[1-[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)己基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	489	
實例153	6-[1-[[2-(4-嗎啉基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	469	2.45-2.50 (m, 4H), 4.06-4.10 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.21-7.38 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.83 (s, br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.96 (s, 1H);
實例154	6-[1-(1,4-二氧環己-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	394	3.17 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (s, br, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)
實例155	2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-,(1S,2R)-環己醇	THF	406	0.70-1.20 (m, 5H), 1.32-1.54 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.53 (s, br, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.48 (s, br, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H);

實例156	6-[1-(環庚基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	404	1.03-1.85 (m, 13H), 3.76 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (s, br, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);
實例157	6-[1-[[(1S,5S)-6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚-2-基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	THF	430	0.70-2.30 (m, 17H), 3.92 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (s, br, 2H), 6.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);
實例158	1-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-環己烷乙酸	THF	448	1.07-1.51 (m, 10H), 2.25 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.68 (s, br, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), CO2H無法與基線分辨;
實例159	6-[4-苯基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMSO	384	5.33 (s, 2H), 7.07 (dd, 2H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.51 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (s, br, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H);
實例160	6-[1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	414	3.65 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (s, br, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.59 (s, 1H);
實例161	6-[4-苯基-1-[[2-(1-哌啶基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	467	

實例162	6-[4-苯基-1-[[2-(2-吡啶氧基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	477	
實例163	6-[1-[[2-(4-甲基-1-哌啡基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	482	
實例164	1-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-4-哌啶甲醇	DMA	497	
實例165	6-[1-[(2-胺基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	399	
實例166	N-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-2,4-二氯-苯磺醯胺	DMA	607, 609, 611	5.37 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.14-7.36 (m, 5H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.48 (s, br, 1H), 9.87 (s, br, 1H);
實例167	6-[1-(1H-咪唑-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	374	

實例168	6-[1-[(6-氟-4H-1,3-苯并二氧環己二烯-8-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	460	
實例169	6-[1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	DMA	424	

實例170

N-苄基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用苄基胺替代NH_3。無色固體(7毫克，18%)；

MS m/e MH^+ 398。

實例171

6-[1-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

氫化鋰鋁之THF (1 M，0.1毫升)、THF (2毫升)及3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(中間物102)(31毫克)之混合物在惰性氣體中回流4小時。添加水及TFA (1滴)後，混合物予以蒸發且殘留物藉製備性RPHPLC純化(以MeCN及含1% TFA之水梯度溶離)，獲得無色固體之標題化合物(5毫克，28%)。

MS m/e MH^+ 377。

類似實例65所述製程製備中間物102及實例172及173之

化合物，但使用適當胺替代3-胺基吡咯啶，接著以製備性RPHPLC純化。

中間物102

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

無色固體(96毫克，14%)；MS m/e MH^+ 463。

實例172

{2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基}胺基甲酸第三丁酯

無色固體(30毫克，65%)；MS m/e MH^+ 437。

實例173

{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁基}胺基甲酸第三丁酯

無色固體(35毫克，75%)；MS m/e MH^+ 465。

實例174

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇

於以無水MgSO4(0.5克)乾燥之2-[5-(7-甲硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇(中間物103)(52毫克)之DCM (40毫升)溶液中添加mCPBA (50毫克)。16小時後，混合物過濾且固體以DCM (2 x 10毫升)洗滌。合併之濾液及洗液蒸發且殘留粗碸溶於1,4-二噁烷(20毫升)並以氣體NH_3飽和。48小時後，混合物蒸發且藉製備性RPHPLC獲得無色固體之標題化合物(34毫克，72%)；

MS m/e MH^+ 339。

所用起始物製備如下：

中間物103

2-[5-(7-甲硫基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇

類似中間物70所述製程製備標題化合物，但以7-(甲硫基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-甲醛(中間物78)替代4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醛(中間物15)並使用乙醇胺替代乙胺。無色固體(52毫克，56%)；

MS m/e MH^+ 370。

使用實例174及中間物103之一般方法製備實例175至178之化合物，但以適當胺替代乙醇胺。

實例175

2-[1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

無色固體(46毫克，90%)；MS m/e MH^+ 353。

實例176

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基丁-1-醇

無色固體(20毫克，56%)；MS m/e MH^+ 367。

實例177

2-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

無色固體(42毫克，80%)；MS m/e MH^+ 351。

實例178

2-[1-(1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

無色固體(1.35克，88%)；MS m/e MH^+ 449。

實例179

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己酮

2-[1-(1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(實例178)(634毫克)溶於MeCN(10毫升)中並添加水(10毫升)及TFA(0.5毫升)。在周圍溫度48小時後，藉製備性RPHPLC(以水及含0.1% TFA之MeCN梯度溶離)獲得無色固體之標題化合物(570毫克，99%)；

MS m/e MH^+ 405。

實例180

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己醇

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己酮(實例179)(100毫克)以三-乙醯氧基硼氫化鈉(160毫克)及1-甲基哌啶(150毫克)於MeCN(20毫升)中在周圍溫度處理4天。混合物過濾且固體以MeCN(2 x 5毫升)洗滌。合併之濾液及洗液予以蒸發且殘留物藉製備性RPHPLC(以水及含0.1% TFA之MeCN梯度溶離)純化，獲得無色固體之標題醇(15毫克，16%)；

MS m/e MH^+ 407。

實例181

6-{4-[3-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例51所述製程製備標題化合物，但使用苄基醇替代正丁醇。膠體(20毫克)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 3.55 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 414。

實例182

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯酚

6-{4-[4-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例53)(19毫克)與TFA (3毫升)及水(0.05毫升)回流6小時。混合物以1:1 DCM/MeOH稀釋並通過酸性萃取匣(Waters Oasis® MCX 1克)。該匣以1:1 DCM/MeOH洗滌，接著以濃NH3水溶液/DCM/MeOH 4:48:48溶離。溶離份蒸發獲得固體之標題化合物(10毫克，67%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 3.56 (s, 3H), 6.68 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.55 (bs, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.36 (bs, 1H)。

MS m/e MH^+ 324。

實例183

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]

苄腈

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例50)(192毫克)與氰化鋅(118毫克)及肆(三苯膦)鈀(116毫克)於DMF(7毫升)中攪拌，除氣接著在惰性氣體中於80℃加熱20小時。蒸發溶劑且殘留物藉矽膠快速層析純化使用0-100% EtOAc之DCM接著以0-20% MeOH之DCM作為溶離液。藉製備性RPHPLC進一步純化使用MeCN/水/甲酸梯度溶離，獲得固體之標題化合物(28毫克，16%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 3.60 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)。

MS m/e MH^+ 333。

實例184

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸第三丁酯

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)(43毫克)與胺基甲酸第三丁酯(24毫克)、N,N'-二甲基伸乙基二胺(9毫克)、碘化亞銅(I)(10毫克)及磷酸鉀(42毫克)於1,4-二噁烷(2毫升)中攪拌，除氣且在惰性氣體及100℃加熱24小時。混合物分配於EtOAc及稀NH_3水溶液之間。有機相脫水及蒸發。殘留物藉矽膠快速層析純化，使用0-100% EtOAc之DCM接著以0-20% MeOH之DCM作為溶離液。溶離份予以蒸發獲得膠體之標題化合物(4毫克，9%)；

MS m/e MH^+ 423。

實例185

6-(4-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

於4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯酚(中間物108)(25毫克)之MeCN (2毫升)懸浮液中添加4-氯苄基溴(14毫克)、碳酸鉀(53毫克)及1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷(7毫克)。反應混合物在微波條件下加熱(CEM探針，140℃，10分鐘)接著以EtOAc (10毫升)稀釋接著以H_2O (10毫升)稀釋。分離有機層且以食鹽水(10毫升)洗滌，脫水，接著真空濃縮且粗產物藉矽膠快速層析純化以DCM:MeOH (0-10%)溶離，獲得標題化合物(42毫克，56%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.92-6.96 (d, 2H), 7.4-7.46 (m, 3H), 7.58 (bs, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 482。

所用起始物製備如下：

中間物104

異氰基(4-甲氧基苯基)甲基4-甲基苯基碸

藉中間物53所述製程製備標題化合物，但使用(4-甲氧基苯基)(苯基磺醯基)甲基甲醯胺(四面體通訊，1996, 37(45), 8113)替代{(3-碘苯基)[(4-甲基苯基)磺醯基]甲基}甲醯胺(中間物52)。褐色固體(26.15克，97%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.97-7.00 (d, 2H), 7.31-7.36 (d, 2H), 7.40-7.44 (d, 2H), 7.70-

7.73 (d, 2H)。

中間物105

6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似實例6所述製程製備標題化合物，但使用異氰基(4-甲氧基苯基)甲基4-甲基苯基碸(中間物104)替代PhTosMIC並以N-[4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]甲烷胺(中間物16)替代N-(3,4-二甲氧基苄基)-N-[噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基亞甲基]胺(中間物14)，獲得固體之標題化合物(2.69克，39%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.79-6.84 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49-7.53 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 369。

中間物106

6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

類似中間物17所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物105)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例7)。棕色膠體(3.13克，100%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.44 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.83-6.87 (d, 2H), 7.46-7.48 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.02 (s,

1H), 9.15 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 401。

中間物107

6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似實例8所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物106)替代6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲基磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(中間物17)接著藉矽膠快速層析純化使用DCM:MeOH (0-10%)接著1% NH_3溶離。褐色固體(0.91克，36%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.77-6.87 (d, 2H), 7.41-7.44 (d, 2H), 7.57 (bs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 338。

中間物108

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯酚

三溴化硼(1.0 M於DCM)滴加至6-[4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物107)(0.91克)之DCM (20毫升)中，接著在周圍溫度攪拌5天。反應混合物真空濃縮且殘留物分配於DCM及水之間。分離水層且以DCM (3 x 20毫升)萃取，水層接著以濃NH_3水溶液調整至pH 9，所得固體予以過濾並真空乾燥，獲得棕色固體之標

題化合物(623毫克，71%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 6.65-6.67 (d, 2H), 7.29-7.33 (d, 2H), 7.55-7.58 (bs, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.36 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 324。

實例186

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲

異氰酸苯酯(28毫克)添加至6-[4-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物110)(40毫克)之THF (6毫升)於惰性氣體中攪拌之懸浮液中。30分鐘後，添加甲基伸乙基二胺-聚苯乙烯(200毫克)，反應混合物過濾，濾液負載至MCX管柱上以DCM/MeOH (1:1)洗滌接著以5%三乙胺之DCM/MeOH (1:1)溶離，獲得無色固體之標題化合物(35毫克，67%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.59 (s, 3H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.57 (bs, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.57 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 442。

所用起始物製備如下：

中間物109

6-(4-{3-[(二苯基亞甲基)胺基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)、二苯甲酮亞胺(549毫克)、1,1'-雙(二苯基亞磷醯基)茂(120毫克)、雙(亞苄基丙酮基)鈀(100毫克)及第三丁醇鈉(960毫克)之二噁烷(40毫升)予以除氣接著在90℃及惰性氣體中加熱。17小時後，反應混合物冷卻，以水(50毫升)稀釋，以EtOAc (2 x 30毫升)萃取，有機萃取液以食鹽水洗滌，脫水，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層析純化使用DCM/MeOH (0-10%)溶離，獲得標題化合物(0.48克，50%)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.32 (s, 3H), 5.75 (bs, 2H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 4H), 6.83-7.15 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.40 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 487。

中間物110

6-[4-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

2 M HCl (0.75毫升)添加至6-(4-{3-[(二苯基亞甲基)胺基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物109)(0.45克)之THF (15毫升)溶液中，攪拌10分鐘，接著分配於水及EtOAc之間。分離水層，以濃NH_3水溶液調整至pH 9，以DCM (3 x 30毫升)萃取，合併之有機層脫水，過濾及真空濃縮，獲得無色固體之標題化合物(0.33克，100%)；^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54 (s, 3H), 4.96 (bs, 2H), 6.36-6.39 (m, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.56 (bs, 2H),

7.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 323。

實例187

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲

類似實例186所述製程製備標題化合物，但使用異氰酸苄基酯替代異氰酸苯基酯。無色固體(16毫克，57%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.22-7.36 (m, 6H), 7.57 (bs, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 456。

實例188

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

類似實例186所述製程製備標題化合物，但使用異氰酸2-氟-5-三氟甲基苯基酯替代異氰酸苯基酯。無色固體(59毫克，90%)；

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.76-8.78 (s, 1H), 9.09 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 527。

實例189

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑

-4-基]苯基}-N'-苯基脲

類似實例186所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物112)替代6-[4-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物110)。黃色固體(15毫克，56%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.18-7.55 (m, 8H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 442。

所用起始物製備如下：

中間物111

6-(4-{4-[(二苯基亞甲基)胺基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

類似中間物109所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物64)替代6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例49)。無色固體(31毫克，64%)；

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.53 (s, 3H), 6.52-6.50 (m, 2H), 6.62 (bs, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.33 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 487。

中間物112

6-[4-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4-胺

類似中間物110所述製程製備標題化合物，但使用6-(4-{4-[(二苯基亞甲基)胺基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物111)替代6-(4-{3-[(二苯基亞甲基)胺基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物109)。無色固體(276毫克，87%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.54 (s, 3H), 5.04 (bs, 2H), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.54 (bs, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 323。

實例190

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲

類似實例186所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物112)替代6-[4-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物110)並使用異氰酸苄基酯替代異氰酸苯基酯。黃色固體(10毫克，36%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3H), 4.26-4.29 (m, 2H), 6.56-6.59 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 9H), 7.58 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 456。

實例191

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑

-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

類似實例186所述製程製備標題化合物，但使用6-[4-(4-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物112)替代6-[4-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(中間物110)並使用異氰酸2-氟-5-三氟甲基苯基酯替代異氰酸苯基酯。無色固體(48毫克，73%)；

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.58 (bs, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H), 8.86-8.89 (m, 1H), 9.12 (s, 1H);

MS m/e MH^+ 527。

依類似方法製備下列化合物：

實例192

6-[1-(4-胺基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

實例193

6-[1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

使用實例65所述一般方法製備標題化合物，但以3-甲基丁-2-烯-1-胺替代3-胺基吡咯啶。無色固體(45毫克，62%)；

MS m/e MH^+ 362。

^{1}H NMR (DMSO-d6) 1.48 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.65 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, br, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H);

實例194

2-[1-(2-嗎啉-4-基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

實例195

2-{1-[(2-嗎啉-4-基環己基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

實例196

6-[4-(4-氟苯基)-1-(2-嗎啉-4-基苄基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

實例197

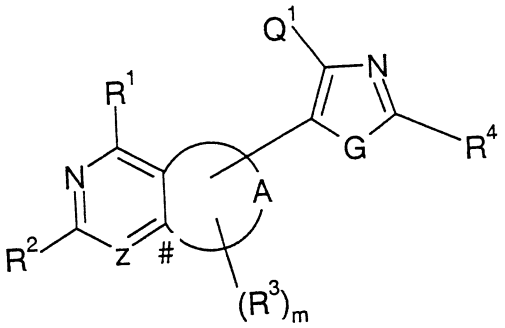
{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苯酯

實例198

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苄酯

伍、中文發明摘要：

一種式I之化合物：

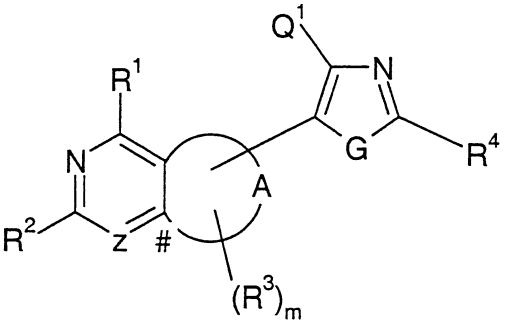


式I

其中諸取代基如說明書定義，該化合物係用於在溫血動物如人類中產生抗血管形成效果。

陸、英文發明摘要：

A compound of the Formula I:

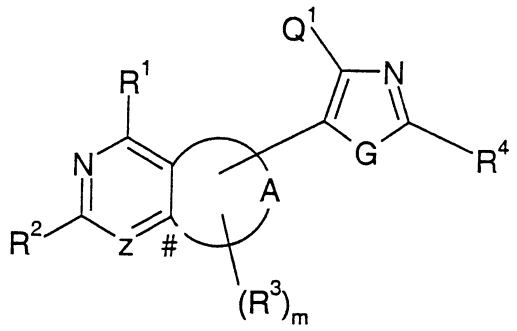


Formula I

wherein the substituents are as defined in the text for use in the production of an anti-angiogenic effect in a warm-blooded animal such as man.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物，



式I

其中：

A 與其所鍵結之碳原子一起形成稠合5-員雜芳基環，其中該雜芳基環含有1或2個選自O、N及S之雜原子，

且其中該含有G之5-員環在相對於式I中標記為#之碳原子為間位之位置與由A所形成環鍵結；

G 係選自O、S及NR^5；

Z 係選自N及CR^6；

Q^1 係選自芳基及雜芳基，

且其中Q^1視情況經一或多個取代基取代，該取代基可相同或不同，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)

烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、3-(1-6C)烷基脲基、(1-6C)烷氧基羰基胺基、選自下式基：

$$-X^1-R^7$$

其中X^1為直接鍵或選自O及$N(R^8)$，其中R^8為氫或(1-6C)烷基，及R^7為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，及選自下式基：

$$-X^2-Q^2$$

其中X^2為直接鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^9)$、CO、$CH(OR^9)$、$CON(R^9)$、$N(R^9)CO$、$N(R^9)CON(R^9)$、$SO_2N(R^9)$、$N(R^9)SO_2$、$C(R^9)_2O$、$C(R^9)_2S$及$N(R^9)C(R^9)_2$，其中R^9為氫或(1-6C)烷基，及Q^2為芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其帶有1、2或3個可相同或不同之取代基，選自三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺

基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、或選自下式基：

$$-X^3-R^{10}$$

其中X^3為直接鍵或選自O及$N(R^{11})$，其中R^{11}為氫或(1-6C)烷基，及R^{10}為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，

及Q^2中任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

R^1係選自氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、氫硫基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)

炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，

R^2 係選自氫、胺基、羥基、鹵基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、甲醯基、(1-6C)烷基胺基及二-[(1-6C)烷基]胺基；

R^3 獨立如R^4及R^6定義，但R^3不為氫，且當R^3鍵結至A之氮原子時，R^3不為鹵基；

R^5 獨立如R^4及R^6定義，但R^5不為鹵基；

R^4及R^6可相同或不同，係選自氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、異氰基、硝基、羥基、氫硫基、胺基、甲醯基、羧基、胺基甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或選自下式基：

$$Q^4\text{-}X^5\text{-}$$

其中X^5為直接鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{12})$、CO、

$CH(OR^{12})$、$CON(R^{12})$、$N(R^{12})CO$、$SO_2N(R^{12})$、$N(R^{12})SO_2$、$OC(R^{12})_2$、$SC(R^{12})_2$及$N(R^{12})C(R^{12})_2$，其中R^{12}為氫或(1-6C)烷基，及Q^4為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況經插入鏈中之選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{13})$、CO、$CH(OR^{13})$、$CON(R^{13})$、$N(R^{13})CO$、$SO_2N(R^{13})$、$N(R^{13})SO_2$、CH=CH及C≡C之基所分隔，其中R^{13}為氫或(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2=CH-或HC≡C-基在其末端CH_2=或HC≡位置視情況帶有選自下列之取代基：鹵基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基：

$$Q^5\text{-}X^6\text{-}$$

其中X^6為直接鍵或選自CO及$N(R^{14})CO$，其中R^{14}為氫或(1-6C)烷基，及Q^5為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何CH_2或CH_3基在各該CH_2或CH_3基上視情況帶有一或多個鹵基或(1-6C)烷

基取代基或選自下列之取代基：氧代基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、(1-6C)烷氧基羰基胺基、胺基磺醯基胺基、(1-6C)烷基胺基磺醯基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基胺基，

或選自下式基：

$$-X^7-Q^6$$

其中X^7為直接鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{15})$、CO、$CH(OR^{15})$、$CON(R^{15})$、$N(R^{15})CO$、$SO_2N(R^{15})$、$N(R^{15})SO_2$、$C(R^{15})_2O$、$C(R^{15})_2S$及$N(R^{15})C(R^{15})_2$，其中R^{15}為氫或(1-6C)烷基，及Q^6為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

及其中R^3、R^4、R^5或R^6上取代基中之任何芳基、雜芳基、雜環基、環烷基或環烯基視情況帶有1或多個可相同或不同之取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)

烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、或選自下式基：

$$-X^8-R^{16}$$

其中X^8為直接鍵或選自O及$N(R^{17})$，其中R^{17}為氫或(1-6C)烷基，及R^{16}為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基，及選自下式基：

$$-X^9-Q^7$$

其中X^9為直接鍵或選自O、S、SO、SO_2、$N(R^{18})$、CO、$CH(OR^{18})$、$CON(R^{18})$、$N(R^{18})CO$、$SO_2N(R^{18})$、$N(R^{18})SO_2$、$C(R^{18})_2O$、$C(R^{18})_2S$及$N(R^{18})C(R^{18})_2$，其中R^{18}為氫或(1-6C)烷基，及Q^7為芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烷基、(3-11C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-11C)環烯基、(3-11C)環烯基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，其帶有1或2個可相同或不同之

取代基，選自鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，

或當G為NR^5時，R^4及R^5與其所鍵結之原子一起形成稠合5-或6-員雜芳基或雜環基環，且其中該稠合5-或6-員環視情況帶有一或多個R^4所定義之取代基，

及所形成之任何稠合5-或6-員雜環基環視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基，

且其中R^3、R^4、R^5或R^6取代基中之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基，

m 為0、1或2且其中R^3之值可相同或不同；

或其醫藥可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為-N=C*-S-，R^2為H，Z為N，m為0及G為NR^5。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為-CH=C*-S-，R^2為H，Z為N，m為0及G為NR^5。

4. 一種化合物，係選自下列之一或多種化合物：

8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

9-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

7-甲基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-嘌呤-6-胺；

8-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

5-[4-(甲硫基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-1H-咪唑-1-醇；

9-環己基-8-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-9H-嘌呤-6-胺；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(4-甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]呋喃并[3,2-c]吡啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶；

2-(2-溴-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-胺基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-甲氧基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2,4-二苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-硫醇；

7-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(3-噻吩基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-2-吡啶-4-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-乙基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(丙硫基)-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(甲氧基甲基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](5-甲基異噁唑-3-基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-呋喃基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇；或

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](2-噻吩基)甲醇；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

7-(二異丙基胺基)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-甲醛；

2-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2-{[(甲硫基)甲基]硫基}-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(2-{[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]硫基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{1-甲基-4-苯基-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(環丙基甲基)硫基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(苄基硫基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-甲基-2-(4-甲基哌啡-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[(1-胺基環己基)乙炔基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]丁-3-炔-2-醇；

1-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]乙炔基}環己醇；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[2-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-2-嗎啉-4-基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-(1-甲基-4-苯基-2-嘧啶-5-基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{2-[3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯；

2-[1-甲基-4-苯基-2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](苯基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](環丙基)甲醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1,3-苯并二氧環戊-4-基)甲醇；

1-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-3-甲基丁-1-醇；

[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基](1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇；

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙醇；

2-[1-(2-甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁-1-醇；

2-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己醇；

4-{[5-(7-胺基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基}環己酮；

2-[1-(2-嗎啉-4-基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基][1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-{1-[(2-嗎啉-4-基環己基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]-4-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-甲基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4-基]乙醯胺；

6-[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶；

6-[4-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-丁氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{1-甲基-4-[3-(4-甲基苯硫基)苯基]-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-丁氧基苯基]-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}甲烷磺醯胺；

6-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3-甲氧基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-

基]乙醇；

6-(1-環丙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(1-丁基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2,2-二甲氧基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-(4-苯基-1-吡咯啶-3-基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]己-1-醇；

2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁-1-醇；

6-{1-[2-(4-甲基哌啉-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基}噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

2-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基)[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺；

6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-氟乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧

啶-4-胺；

6-[4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(2-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(2-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(2,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(2,5-二氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-甲基-4-(1-萘基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-{4-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基}噻

吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(環己基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[3-(六氫-1H-吖庚因-1-基)丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇；

6-[4-苯基-1-(四氫-2,2-二甲基-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-β-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[1-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基乙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,2-二甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,3-二甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(2-丙烯基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]

嘧啶-4-胺；

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]環己醇；

6-[4-苯基-1-[(四氫-2-呋喃基)甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[4-(二甲胺基)-1-甲基丁基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-甲基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]-1,2-丙二醇；

6-[1-(2-甲基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-[2-(苯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-丙

醇；

6-[1-[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(2-甲基-2-丙烯基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-4-羥基苯乙醯胺；

6-[1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-(螺[雙環[2.2.1]庚-2-烯-7,1'-環丙烷]-5-基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-[[(4-氟苯基)甲基]胺基]乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[2-(甲基磺醯基)乙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-2-[(2-氯-3-吡啶基)氧基]-乙醯胺；

6-[4-苯基-1-[2-[(四氫-1,1-二氧離子-3-噻吩基)胺基]乙

基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-乙醇；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-α-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[4-苯基-1-[2-[2-(2-丙烯基胺基)乙基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[5-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]戊基]-4-嗎啉羧醯胺；

5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-α-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧環己二烯-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-乙醇；

6-[1-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌啉基]丙基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N'-[2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基]-N,N-二甲基磺醯胺；

6-[1-[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)己基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[[2-(4-嗎啉基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1,4-二氧雜環己-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-,(1S,2R)-環己醇；

6-[1-(環庚基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]

嘧啶-4-胺；

6-[1-[[(1S,5S)-6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚-2-基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-環己烷乙酸；

6-[4-苯基-1-(苯基甲基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(2-甲氧基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-[[2-(1-哌啶基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-苯基-1-[[2-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[[2-(4-甲基-1-哌啡基)苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-4-哌啶甲醇；

6-[1-[(2-胺基苯基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-[2-[[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基]-2,4-二氯-苯磺醯胺；

6-[1-(1H-咪唑-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-[(6-氟-4H-1,3-苯并二氧環己二烯-8-基)甲基]-4-苯

基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

{2-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]乙基}胺基甲酸第三丁酯；

{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁基}胺基甲酸第三丁酯；

6-{4-[3-(苄氧基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯酚；

3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯甲腈；

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸第三丁酯；

6-(4-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪

唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲；

N-{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-苄基脲；

N-{4-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲；

6-[1-(4-胺基丁基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-4-苯基-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

6-[4-(4-氟苯基)-1-(2-嗎啉-4-基苄基)-1H-咪唑-5-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺；

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苯酯；或

{3-[5-(4-胺基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]苯基}胺基甲酸苄酯；

或其醫藥可接受性鹽。

5. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽以及醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

6. 如申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式I化合物或

其醫藥可接受性鹽，其係作為醫藥。

7. 一種如申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造使用作為溫血動物如人類中Tie2受體酪胺酸激酶抑制劑之醫藥之用途。

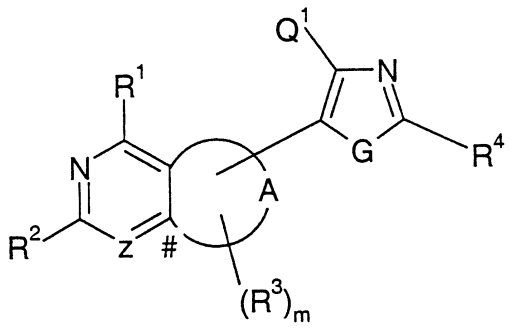
8. 一種如申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽用於製造於溫血動物如人類中產生抗-血管形成效果之醫藥之用途。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



Formula I