



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200938546

(43)公開日：中華民國98(2009)年9月16日

(21)申請案號：097148327

(22)申請日：中華民國97(2008)年12月12日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/12/13

德國

10 2007 060 172.9

2008/07/29

德國

10 2008 035 209.8

(71)申請人：拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人：塞格爾 史帝芬 SIEGEL, STEPHAN；魏爾曼 安德斯 WILMEN, ANDREAS；史芬斯魯普 尼爾斯 SVENSTRUP, NIELS；葛諾斯 馬克 GNOTH, MARK JEAN；海梅爾 史提芬 HEITMEIER, STEFAN；瑞斯特 巫瑞奇 RENTER, ULRICH；特斯提根 亞德里恩 TERSTEEGEN, ADRIAN；葛司其 麥克 GERISCH, MICHAEL

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 154 頁

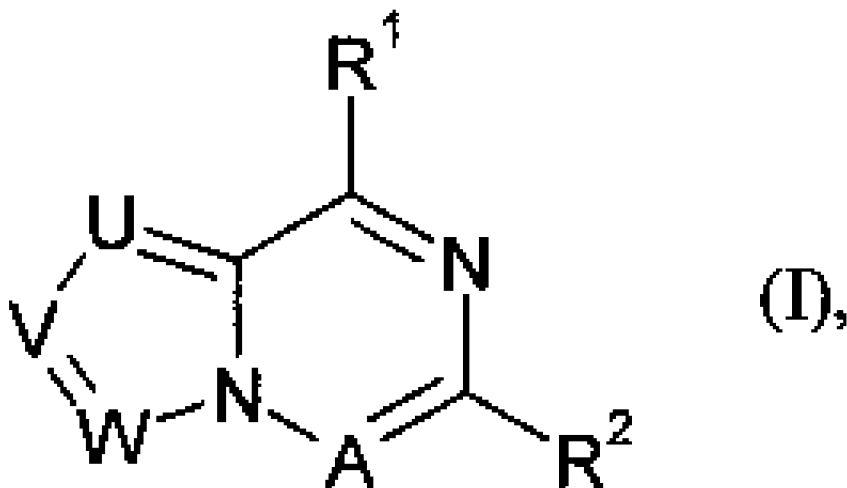
(54)名稱

三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與其用途

TRIAZOLOTRIAZINES AND TRIAZOLOPYRAZINES AND THEIR USE

(57)摘要

本發明關於經取代的三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與製備彼等之方法，也關於其用於製備供治療及/或預防疾病、特別是血液疾病、較適宜者為白血球減少(leukopenias)及嗜中性白血球減少(neutropenias)的醫藥品之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200938546

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 9 月 16 日

(21)申請案號：097148327

(22)申請日： 中華民國97(2008)年12月12日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/12/13

德國

10 2007 060 172.9

2008/07/29

德國

10 2008 035 209.8

(71)申請人： 拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人： 塞格爾 史帝芬 SIEGEL, STEPHAN；魏爾曼 安德斯 WILMEN, ANDREAS；史芬斯魯普 尼爾斯 SVENSTRUP, NIELS；葛諾斯 馬克 GNOTH, MARK JEAN；海梅爾 史提芬 HEITMEIER, STEFAN；瑞斯特 巫瑞奇 RENTER, ULRICH；特斯提根 亞德里恩 TERSTEEGEN, ADRIAN；葛司其 麥克 GERISCH, MICHAEL

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 14 項 圖式數： 0 共 154 頁

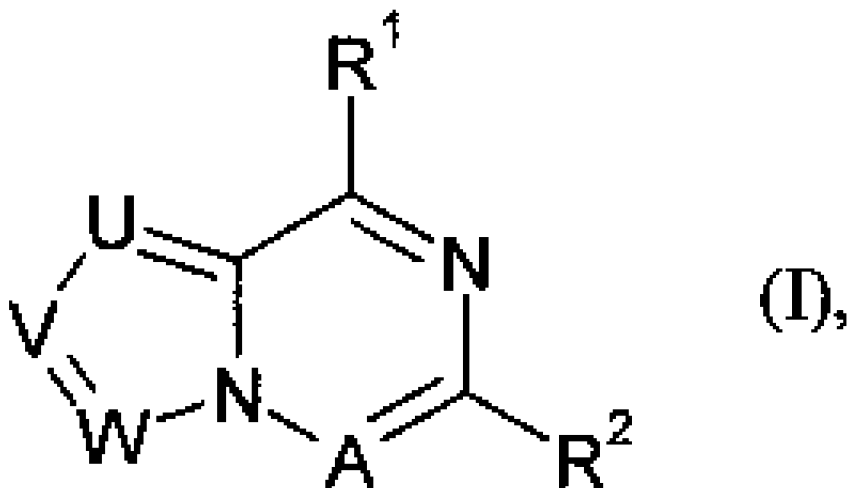
(54)名稱

三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與其用途

TRIAZOLOTRIAZINES AND TRIAZOLOPYRAZINES AND THEIR USE

(57)摘要

本發明關於經取代的三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與製備彼等之方法，也關於其用於製備供治療及/或預防疾病、特別是血液疾病、較適宜者為白血球減少(leukopenias)及嗜中性白血球減少(neutropenias)的醫藥品之用途。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於經取代的三唑并三吡啶類及三唑并吡啶類與製備彼等之方法，也關於其用於製備供治療及/或預防疾病、特別是血液疾病、較適宜者為白血球減少及嗜中性白血球減少的醫藥品之用途。

【先前技術】

肝醣合成酵素激酶 3(Glycogen synthase kinase 3, GSK3) 屬於絲胺酸/蘇胺酸激酶類家族，專性受質為，尤其是細胞骨架蛋白質及轉錄因子。目前已鑑別出兩種等形，GSK3 α 及 GSK3 β (Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81)。兩種等形構成分子上活化於主要地靜止的、非增生的細胞中。

GSK3 β 在 Wnt/Wingless 信號轉導途徑上極為重要，後者係最重要的進化上被保存的信號系統。在胚胎發生期間 Wnt 信號控制極早期的結構過程，它們誘導中胚層形成及許多的器官，且它們控制幹細胞的增生及分化(Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14, 59-88; Kirstetter et al., Nat Immunol. (2006), 7(10), 1048-56)。有 Wnt 信號路徑的細胞內的分隔使其得以控制各式各樣的過程，在 Wnt 的級聯內，肝醣合成酵素激酶 3 形成一種多種蛋白複合物之部分，其屬於尤其是結構分子 axin(一種支架蛋白)、腫瘤抑制劑蛋白 APC 及轉譯輔因子 β -連鎖蛋白

(catenin)，因此之故， β -連鎖蛋白係 GSK3 β 之主要的受質，此 GSK3 β -介導的磷酸化反應的結果發生 β -連鎖蛋白的蛋白酶降解。抑制 GSK3 活性導致 β -連鎖蛋白蓄積於細胞，接著轉移進入細胞核，在那， β -連鎖蛋白在轉譯複合物內如同作為一種輔因子作用並因而部分地負責對被定義的標靶基因的表現。

放射療法或化學療法為控制癌症之標準方法，兩類型的療法均為非專性地相關於其標靶的細胞，即，不僅是腫瘤細胞，也使未轉形的、增生的細胞受到影響。這些未轉形的、增生的細胞也包括，尤其是將發育成嗜中性顆粒球之造血祖細胞。嗜中性球數目之一種明顯的減少被稱之為嗜中性白血球減少症。受化學療法或放射療法誘發之嗜中性白血球減少症導致臨床上對於感染有一種增加的敏感性。如果嗜中性白血球減少為真實的則有增加的發病率，且在某些情況下，也造成治療的死亡率增加(O'Brien et al., British Journal of Cancer (2006), 95, 1632-1636)。

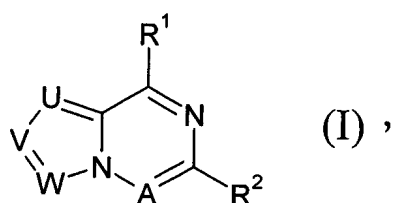
GSK3 活性的抑制導致造血幹細胞增生及增加分化之速度且可因此可供介入相關於療法-誘發的嗜中性白血球減少症。

WO2006/044687 揭露，尤其是作為激酶抑制劑之三唑并三吡啶類，用於治療癌症及中樞神經系統的疾病類。WO2007/138072 揭露用於治療退化性及炎症性疾病類之 6-烷基-經取代的三唑并吡啶類。

【發明內容】

本發明的目標之一因此為提供作為 GSK3 β 抑制劑類之新穎的化合物，供血液疾病之治療，較佳地用於治療人類及動物之嗜中性白血球減少症。

本發明提供具下式之化合物類



其中

U 代表 N，
 V 代表 CR¹²，
 W 代表 N，
 A 代表 CR¹⁵，

或是

U 代表 N，
 V 代表 N，
 W 代表 CR¹⁶，
 A 代表 N，

其中

R¹² 代表氫、羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、三
 氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-
 烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-

烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基、C₁-C₄-烷基磺醯基胺基、5-或 6-成員的雜環基羰基、-CH₂R¹³ 或 -CH₂CH₂R¹⁴，

其中雜環基羰基為經 1 至 3 個取代基取代，其中的取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-烷基胺基羰基，

且

其中烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基及烷基磺醯基胺基可經一種取代基取代，此取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基、5-或 6-成員的雜環基及苯基，

其中苯基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

且

其中雜環基可經 1 至 3 個取代基取代，其中取

代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、
C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、
C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-
烷基胺基羰基，

且

其中

R¹³ 代表羥基、胺基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、
C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基
羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基
胺基或 5-或 6-成員的雜環基，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺
基羰基及烷基羰基胺基可經一個取代基取
代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥
基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷
基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基
羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

且

其中雜環基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中
取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、
C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、
C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-
烷基胺基羰基，

且

其中

R^{14} 代表羥基、胺基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基、 C_1-C_4 -烷基羰基胺基或 5-或 6-成員的雜環基，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基及烷基羰基胺基可經一個取代基取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基及 C_1-C_4 -烷基羰基胺基，

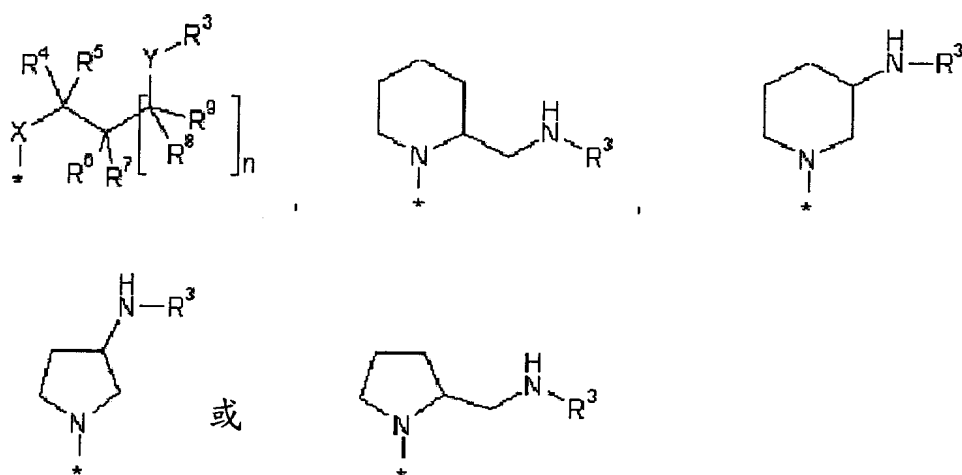
且

其中雜環基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基及 C_1-C_4 -烷基胺基羰基，

R^{15} 代表氫、鹵素、氰基、三氟甲基、 C_1-C_3 -烷基、甲氧基、甲硫基或環丙基，

R^{16} 代表氫或甲基，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0 或 1 之數目，

X 代表 NR^{10} 、S 或 O，

其中

R^{10} 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或環丙基，

Y 代表 NR^{11} 或 S，

其中

R^{11} 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或環丙基，

R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、2-(單- C_1 - C_4 -烷基胺基)嘧啶-4-基、2-(單- C_3 - C_4 -環烷基胺基)嘧啶-4-基、噻吡-3(2H)-酮-6-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮-5-基或 1,2-吡唑-5-基，

其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-

噁唑-4-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基為經 1
或 2 個取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑
選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、
三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、C₁-C₄-
5 烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₃-C₄-環
烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、
C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₃-C₆-環烷基羰基，

其中烷基、烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、
烷氧基羰基、烷基胺基羰基及環烷基羰基可
10 經一個取代基取代，其中取代基為挑選自包
括鹵素、氰基、羥基、胺基、三氟甲基及 C₃-C₆-
環烷基，

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基、2-(單-C₁-C₄-烷基胺基)嘧
15 啶-4-基、2-(單-C₃-C₄-環烷基胺基)嘧啶-4-基、噻
吡-3(2H)-酮-6-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二
唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2,4-二氫-3H-1,2,4-
三唑-3-酮-5-基及 1,2-吡唑-5-基可經一個取代基
取代，其中取代基為挑選自包括鹵素、氰基、硝
20 基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、
三氟甲基羰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-
烷基胺基、C₃-C₄-環烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰
基、C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₃-C₆-環烷基羰基，

R⁴ 代表氫、C₁-C₃-烷基或環丙基，

R^5 代表氫或 C_1-C_3 -烷基，

R^6 代表氫、 C_1-C_3 -烷基或環丙基，

R^7 代表氫或 C_1-C_3 -烷基，

R^8 代表氫、 C_1-C_3 -烷基或環丙基，

R^9 代表氫或 C_1-C_3 -烷基，

R^2 代表 C_6-C_{10} -芳基或 5-至 10-成員的雜芳基，

其中芳基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括羥基、羥基甲基、胺基、鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基甲基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷基胺基甲基、 C_1-C_4 -烷基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基、 C_1-C_4 -烷基羰基胺基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基胺基、 C_1-C_4 -烷基胺基磺醯基、苯基、苯甲氧基、5-或 6-成員的雜環基、5-或 6-成員的雜環基羰基、5-或 6-成員的雜環基甲基及 5-或 6-成員的雜芳基，

其中苯基、苯甲氧基、雜環基、雜環基羰基、雜環基甲基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基及 C_1-C_4 -烷基羰基胺基，

或

兩個位在芳基上的取代基與彼等附接的碳原子一起形成一種 1,3-二氧戊烷或 1,4-二噁烷，
以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

5 根據本發明的化合物為具式(I)之化合物及其鹽類、溶劑化物及其鹽類之溶劑化物，以及以式(I)涵蓋之化合物及下面被提及作為實例之具體實施例、及其鹽類、溶劑化物及其鹽類之溶劑化物，也包括式(I)之化合物及下面被提及的尚非為鹽類、溶劑化物及鹽類之溶劑化物。

10 本發明的化合物，視其結構，可能以立體異構物型式(鏡像物、非鏡像物)存在，本發明因此包含鏡像物或非鏡像物及由其組成的各種混合物。立體化學上純態組成分可藉由已知的方法從這樣的鏡像物及/或非鏡像物之混合物中分離得到。

15 當其中本發明的化合物出現互變異構物時，本發明也包含這樣的互變異構物型式。

本發明使用之鹽類較佳地為本發明的化合物之生理上可接受的鹽類，然而，本身不適於供醫藥應用之鹽類，可被使用供單離或純化本發明的化合物者，也被包含於本發明的範圍內。

20 本發明的化合物之生理上可接受的鹽類包括無機酸類、羧酸類及磺酸類之酸加成鹽類，例如，下述酸類之鹽類：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、反丁烯二酸及苯甲酸。

本發明的化合物之生理上可接受的鹽類也包括傳統的鹼類之鹽類，例如，且為較佳的，鹼金屬鹽類(例如，鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽類(例如，鈣及鎂鹽)及衍生自氮或具有 1 至 16 個碳原子之有機胺類的銨鹽類，例如，且為較佳的是，乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺，二甲基胺基乙醇、普卡因(procaine)、二苯甲基胺、*N*-甲基-嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺、*N*-甲基六氫吡啶及膽鹼。

本發明中所稱之溶劑化物係指在固體或液體狀態，由本發明的化合物與溶劑分子經由配位形成的一種複合物型式。水合物係其中一種特別的型式，係與水形成配位結合。

本發明也包含根據本發明的化合物之前劑類，所謂的“前劑”包含其本身或是生物上具有活性或是不具活性之化合物，但其在駐留於體內期間可藉由，例如，代謝或水解反應，被轉換成根據本發明的化合物者。

本說明文中，除非另有說明，取代基具有如下之意義：

烷基(alkyl)本身及烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、烷基磺醯基、烷基磺醯基胺基及烷基胺基磺醯基中之“烷(alk)”及“烷基(alkyl)”，代表具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈的烷基，順便被舉之為例，且為較佳者為：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基及第三-丁基。

烷氧基代表，例如，且為較佳者為：甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基及第三-丁氧基。

烷基胺基代表具有 1 或 2 個(彼此獨立地被挑選的)烷基取代基之一種烷基胺基，例如，且為較佳的：甲基胺基、乙基胺基、正-丙基胺基、異丙基胺基、第三-丁基胺基、*N,N*-二甲基胺基、*N,N*-二乙基胺基、*N*-乙基-*N*-甲基胺基、*N*-甲基-*N*-正-丙基胺基、*N*-異丙基-*N*-正-丙基胺基及 *N*-第三-丁基-*N*-甲基胺基。 C_1 - C_4 -烷基胺基代表，例如，具有 1 至 4 個碳原子之單烷基胺基或代表各烷基取代基為具有 1 至 4 個碳原子之二烷基胺基。

單烷基胺基代表具有一個線型或支鏈型烷基之一種烷基胺基，例如，且較佳地代表甲基胺基、乙基胺基、正-丙基胺基、異丙基胺基及第三-丁基胺基。

單環烷基胺基代表帶有一個環烷基取代基之一種環烷基胺基，其中在胺基上之另一個取代基為氫，例如，且較佳地代表環丙基胺基及環丁基胺基。

烷基羰基代表，例如，且較佳地代表甲基羰基、乙基羰基、正-丙基-羰基、異丙基羰基、正-丁基羰基及第三-丁基羰基。

烷氧基羰基代表，例如，且較佳地代表甲氧基羰基、乙氧基羰基、正-丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正-丁氧基羰基及第三-丁氧基羰基。

烷基胺基羰基代表具有彼此獨立地被挑選的一或兩個烷基取代基之一種烷基胺基羰基，例如，且較佳地代表甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、正-丙基胺基羰基、異丙基胺基羰基、第三-丁基胺基羰基、*N,N*-二甲基胺基羰基、*N,N*-

二乙基胺基羰基、*N*-乙基-*N*-甲基胺基羰基、*N*-甲基-*N*-正-丙基胺基羰基、*N*-異丙基-*N*-正-丙基胺基羰基及 *N*-第三-丁基-*N*-甲基胺基羰基。 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基代表，例如，具有 1 至 4 個碳原子之單烷基胺基羰基或代表各烷基取代基為具有 1 至 4 個碳原子之一種二烷基胺基羰基。

烷基羰基胺基代表，例如，且較佳地為甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、正-丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、正-丁基羰基胺基及第三-丁基羰基胺基。

烷基磺醯基代表，例如，且較佳地為甲基磺醯基、乙基磺醯基、正-丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正-丁基磺醯基及第三-丁基磺醯基。

烷基胺基磺醯基代表具有彼此獨立地被挑選的一或兩個烷基取代基之一種烷基胺基磺醯基，例如，且較佳地代表甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、正-丙基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基、第三-丁基胺基磺醯基、*N,N*-二甲基胺基磺醯基、*N,N*-二乙基胺基磺醯基、*N,N*-乙基-*N,N*-甲基胺基磺醯基、*N*-甲基-*N*-正-丙基胺基磺醯基、*N*-異丙基-*N*-正-丙基胺基磺醯基及 *N*-第三-丁基-*N*-甲基胺基磺醯基。 C_1 - C_4 -烷基胺基磺醯基代表，例如，具有 1 至 4 個碳原子之一種單烷基胺基磺醯基或是代表各烷基取代基為具有 1 至 4 個碳原子之一種二烷基胺基磺醯基。

烷基磺醯基胺基代表，例如，且較佳地為甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、正-丙基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基、正-丁基磺醯基胺基及第三-丁基磺醯基胺基。

10

15

20

16

的一部分被連結至 R^1 被束縛的原子。

在化學式中以 R^3 代表之基，線的終端，除了以*代表外，各情形不代表一個碳原子或一種 CH_2 基，而是形成鍵的一部分被連結至 R^3 被束縛的原子。

5 較佳的式(I)的之化合物為其中

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

10 A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

15 A 代表 N，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基、5-或 6-成員的雜環基羰基、 $-CH_2R^{13}$ 或 $-CH_2CH_2R^{14}$ ，

其中雜環基羰基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷

基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-烷基胺基羰基，

且

其中烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、
 5 烷基胺基羰基及烷基羰基胺基可經 1 個的取代基
 取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥
 基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺
 基及 5-或 6-成員的雜環基，

10

其中雜環基可經 1 或 2 個的取代基取代，其
 中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、
 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、
 C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-
 烷基胺基羰基，

且

15

其中

R¹³ 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-
 烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰
 基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺
 基或 5-或 6-成員的雜環基，

20

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基
 胺基羰基及烷基羰基胺基可經取代 1 個的取
 代基，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、
 羥基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-
 烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺

基羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

且

其中雜環基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-烷基胺基羰基，

且

其中

R¹⁴ 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基或 5-或 6-成員的雜環，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基及烷基羰基胺基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

且

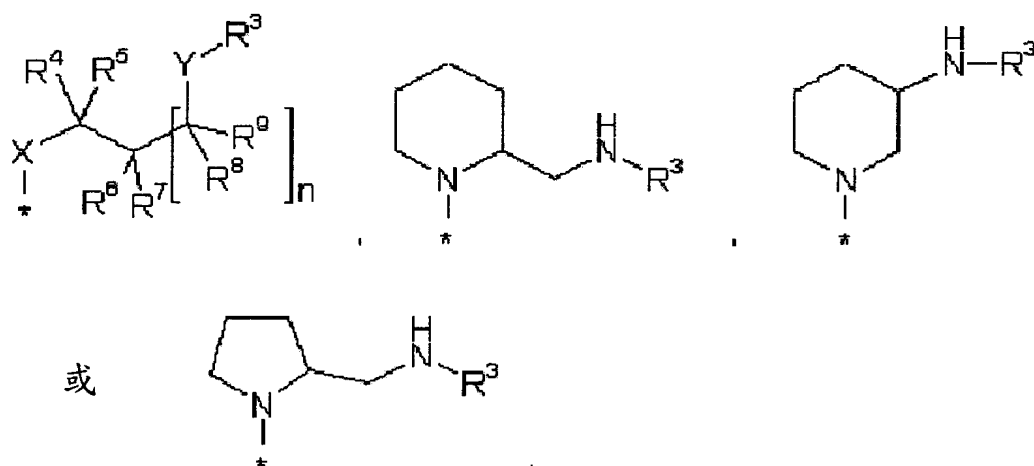
其中雜環基可經取代 1 或 2 個的取代基，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-

烷基胺基羰基，

R^{15} 代表氫、鹵素、氰基或三氟甲基，

R^{16} 代表氫或甲基，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0 或 1 之數目，

X 代表 NR^{10} 、S 或 O，

其中

R^{10} 代表氫或甲基，

Y 代表 NR^{11} 或 S，

其中

R^{11} 代表氫或甲基，

R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-氨基嘧啶-4-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基，

其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、C₁-C₄-烷基胺基、甲基羰基、乙基羰基、環丙基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基及 1,2,3-噁二唑-4-基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、C₁-C₄-烷基胺基、甲基羰基、乙基羰基、環丙基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

R⁴ 代表氫或甲基，

R⁵ 代表氫或甲基，

R⁶ 代表氫或甲基，

R⁷ 代表氫或甲基，

R⁸ 代表氫或甲基，

R⁹ 代表氫或甲基，

R² 代表 C₆-C₁₀-芳基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶

基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基或苯并噻唑基，

其中芳基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基及苯并噻唑基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括羥基、羥基甲基、胺基、鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基胺基甲基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_4 -烷基胺基磺醯基、苯基、苯甲氧基、5-或 6-成員的雜環基、5-或 6-成員的雜環基羰基、5-或 6-成員的雜環基甲基及 5-或 6-成員的雜芳基，

其中苯基、苯甲氧基、雜環基、雜環基羰基、雜環基甲基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基及 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基，

以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

也為較佳的係具式(I)的化合物，其中

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

A 代表 N，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、胺基羰基、甲基、乙基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基胺基、吡咯啉基羰基、六氫吡啶基羰基、六氫吡啶基羰基、嗎啉基羰基或 $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$ ，

其中吡咯啉基羰基、六氫吡啶基羰基、六氫吡啶基羰基及嗎啉基羰基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及乙基，

且

其中烷基羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烷氧基羰基及 $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烷基胺基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基、吡咯啉基、

六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及乙基，

且

其中

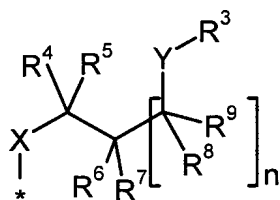
R^{13} 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

X 代表 NR^{10} ,

其中

R^{10} 代表氫 ,

Y 代表 NR^{11} ,

其中

R^{11} 代表氫 ,

R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基 ,

其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基可經 1 或 2 個的取代基取代 , 其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基 ,

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基可經 1 個的取代基取代 , 其中取代基為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基 ,

R^4 代表氫 ,

R^5 代表氫或甲基 ,

R^6 代表氫 ,

R^7 代表氫或甲基 ,

R^8 代表氫 ,

R^9 代表氫或甲基 ,

R^2 代表苯基、噻吩基、吡唑基或吡啶基 ,

其中苯基、噻吩基、吡唑基及吡啶基可經 1 或 2 個的

取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基及嗎啉基羰基，
 5 以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

特別佳的為式(I)之化合物，其中

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR¹²，

10 W 代表 N，

A 代表 CR¹⁵，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

15 W 代表 CR¹⁶，

A 代表 N，

其中

R¹² 代表氫、羥基羰基、甲基、乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、六氫吡啶基羰基或嗎啉基羰基，
 20

其中六氫吡啶基羰基及嗎啉基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，
 且

其中 C₂-C₄-烷基胺基羰基可經 1 個的取代基取

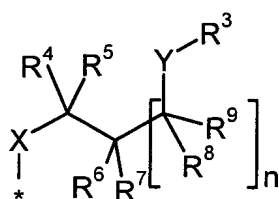
代，其中取代基為挑選自包括 C_1 - C_4 -烷基胺基、
六氫吡咩基及嗎啉基，

其中六氫吡咩基及嗎啉基可經 1 個的取代基取代，
其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

X 代表 NR^{10} ，

其中

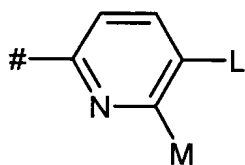
R^{10} 代表氫，

Y 代表 NR^{11} ，

其中

R^{11} 代表氫，

R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 Y 之點，

L 代表氰基、硝基、三氟甲基或三氟甲基羰基，

5 M 代表氫或胺基，

R^4 代表氫，

R^5 代表氫或甲基，

R^6 代表氫，

R^7 代表氫或甲基，

10 R^8 代表氫，

R^9 代表氫，

R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_3 -烷基、甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

15 以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

特別佳者為式(I)之化合物，其中

任一的

U 代表 N，

20 V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR¹⁶，

A 代表 N，

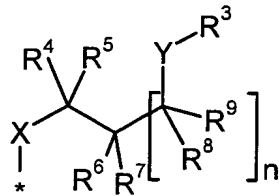
其中

R¹²代表氫，

R¹⁵代表氫，

R¹⁶代表氫，

R¹ 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

X 代表 NR¹⁰，

其中

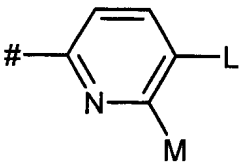
R¹⁰ 代表氫，

Y 代表 NR¹¹，

其中

R¹¹ 代表氫，

R³ 代表具下式之一種基



其中

為附接至 Y 之點，

任一的

L 代表氰基，

且

M 代表氫，

或是

L 代表氰基、硝基或三氟甲基羰基，

且

M 代表胺基，

R^4 代表氫，

R^5 代表氫，

R^6 代表氫，

R^7 代表氫，

R^8 代表氫，

R^9 代表氫，

R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯及三氟甲基，

以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

優先者也為式(I)之化合物，其中

任一的

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

A 代表 N，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、胺基羰基、甲基、乙基、 C_1 - C_4 -
烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰
基、 C_1 - C_4 -烷基-羰基胺基、吡咯啉基羰基、六氫
吡啶基羰基、六氫吡嗪基羰基、嗎啉基羰基或
- CH_2R^{13} ，

其中吡咯啉基羰基、六氫吡啶基羰基、六氫吡嗪
基羰基及嗎啉基羰基可經 1 或 2 個的取代基取
代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、
甲基及乙基，

且

其中烷基羰基、 C_2 - C_4 -烷氧基羰基及 C_2 - C_4 -烷基胺
基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑
選自包括羥基、胺基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、吡咯啉基、
六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎啉
基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此

獨立地為挑選自包括氧代、甲基及乙基，

且

其中

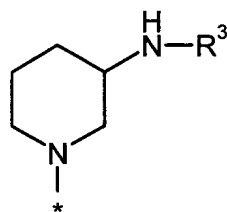
R^{13} 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -
 5 烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基，吡咯啉基、六氫吡
 啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啉基、六氫吡啶基及
 嗎啉基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取
 代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及
 10 乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

R^1 代表具下式之一種基



15 其中

* 為附接至雜環之點，

R^3 代表吡啉-2-基、嘧啉-2-基、2-胺基嘧啉-4-基、1,3-
 噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基，

其中吡啉-2-基、嘧啉-2-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-
 20 噻唑-4-基可經取代 1 或 2 個的取代基，其中取代
 基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、

胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基，

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基可經取代 1 個的取代基，其中取代基為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基，

R^2 代表苯基、噻吩基、吡啶基或吡啶基，

其中苯基、噻吩基、吡啶基及吡啶基可經取代 1 或 2 個的取代基，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基及嗎啉基羰基，

以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

特別優先者為式(I)之化合物，其中

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

A 代表 N，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、甲基、乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、六氫吡啶基羰基或嗎啉基羰基，

其中六氫吡啶基羰基及嗎啉基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，且

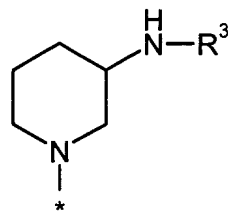
其中 C_2 - C_4 -烷基胺基羰基可經取代 1 個的取代基，其中取代基為挑選自包括 C_1 - C_4 -烷基胺基、六氫吡啶基及嗎啉基，

其中六氫吡啶基及嗎啉基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

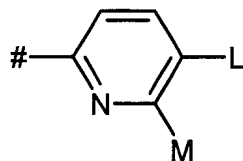
R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 NH 之點，

L 代表氰基、硝基、三氟甲基或三氟甲基羰基，

M 代表氫或胺基，

5 R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_3 -烷基、甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

10 特別優先者為式(I)之化合物，其中

任一的

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

15 A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

20 A 代表 N，

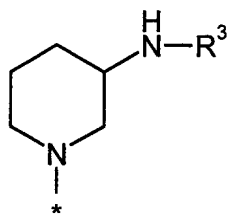
其中

R^{12} 代表氫，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

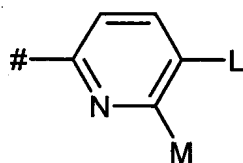
R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

5 R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 NH 之點，

任一的

10 L 代表氰基，

且

M 代表氫，

或是

L 代表氰基、硝基或三氟甲基羰基，

15 且

M 代表胺基，

R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼

此獨立地為挑選自包括氟、氯及三氟甲基，

20 以及其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物。

優先者也為式(I)之化合物，其中 U 代表 N，V 代表 CR^{12} ，W 代表 N 且 A 代表 CR^{15} ，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、甲基、乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、六氫吡啶基羰基或嗎啉基羰基，

其中六氫吡啶基羰基及嗎啉基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，

且

其中 C_2 - C_4 -烷基胺基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括 C_1 - C_4 -烷基胺基、六氫吡啶基及嗎啉基，

其中六氫吡啶基及嗎啉基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，

且

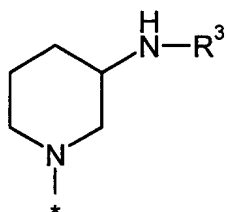
R^{15} 代表氫。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 U 代表 N，V 代表 CR^{12} ，W 代表 N 且 A 代表 CR^{15} ，其中 R^{12} 及 R^{15} 代表氫。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 U 代表 N，V 代表 N，W 代表 CR^{16} 且 A 代表 N，其中 R^{16} 代表氫。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^1 代表 $-NHCH_2CH_2NH-R^3$ 。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^1 代表具下式之一種基



其中*為附接至雜環之點。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^1 代表 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-R^3$ ，其中 R^3 代表 5-氰基吡啶-2-基。

5 優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^1 代表 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-R^3$ ，其中 R^3 代表 5-三氟甲基羰基-6-胺基吡啶-2-基。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 n 代表數目 0。

10 優先者也為具式(I)之化合物，其中 X 代表 NR^{10} ，其中 R^{10} 代表氫且 Y 代表 NR^{11} ，其中 R^{11} 代表氫或甲基。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 X 代表 NR^{10} ，其中 R^{10} 代表氫。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 Y 代表 NR^{11} ，其中 R^{11} 代表氫。

15 優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基，

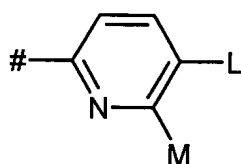
其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基及三氟甲基，

20

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基及三氟甲基。

5 優先者也為具式(I)之化合物，其中
 R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 Y 或 NH 之點，

10 L 代表氰基、硝基或三氟甲基，

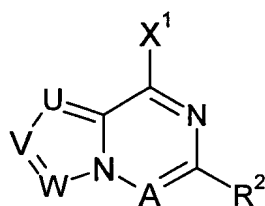
M 代表氫或胺基。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^3 代表 5-氰基吡啶-2-基。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^3 代表 5-三氟甲基羰基-6-胺基吡啶-2-基。

優先者也為具式(I)之化合物，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 代表氫。

20 本發明也提供一種方法用於製備式(I)之化合物，或其鹽類、其溶劑化物或其鹽類之溶劑化物，其中具下式之化合物



其中

A、U、V、W 及 R² 具有如前面之定義，

且

5 X¹ 代表鹵素，較佳者為氯或氟，

被與下式之化合物反應



其中

R¹ 具有如前面之定義。

10 此反應通常在惰性溶劑內，適當的一種鹼存在下，在微波爐內加熱，宜在 50°C 至 200°C 的溫度間，於至高達 5 巴的大氣壓下進行。

15 鹼的實例為鹼金屬碳酸鹽類，例如，碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨，或是有機鹼類，例如，三烷基胺類，例如，三乙基胺、N-甲基嗎啉、N-甲基六氫吡啶、4-二甲基胺基吡啶或二異丙基乙基胺，或是其他的鹼類，例如，氫化鈉或第三丁氧基鉀，較佳者係二異丙基乙基胺或氫化鈉。

20 惰性溶劑的實例為鹵化的烴類，例如，二氯甲烷或三氯甲烷，醇類，例如，甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇，或是醚類，例如，二噁烷或四氫呋喃，或是其他的溶劑類，例如，二甲亞砜、二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯酮，或是這

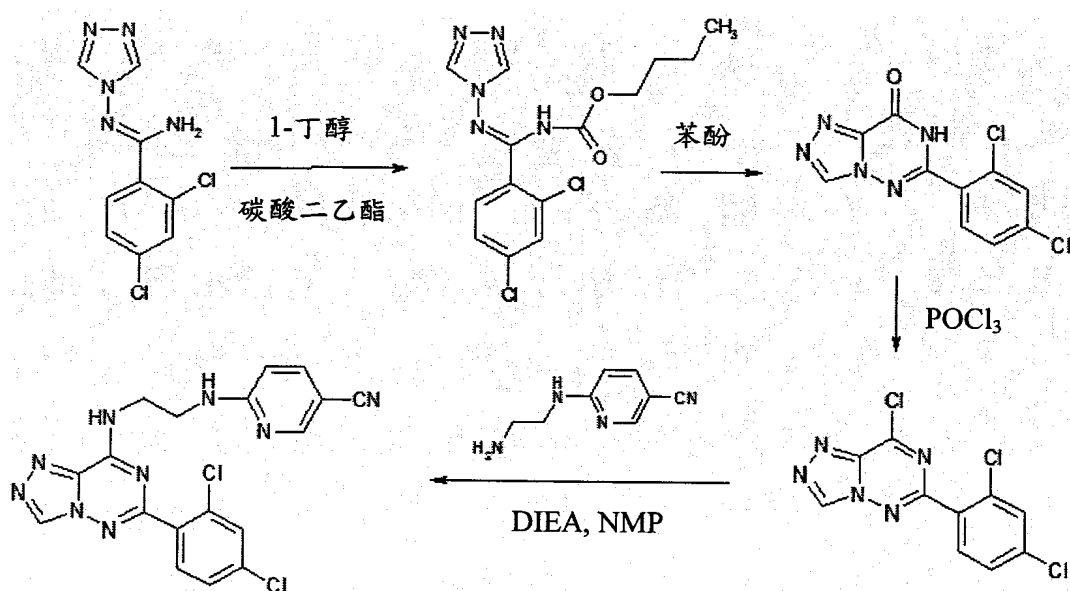
些溶劑類的混合物，較佳者為 N-甲基噁咯酮或二甲亞砜。

式(II)的化合物為已知的化合物，它們可藉由已知的方法製自適當的起始材料或是它們可使用類似於實例部分描述的方法(實例 3A 至 10A 及實例 18A 至 20A)或類似於 J. Org. Chem. (2005), 70 (18), 7331-7337 及 WO 03/000693 中之方法被製備。

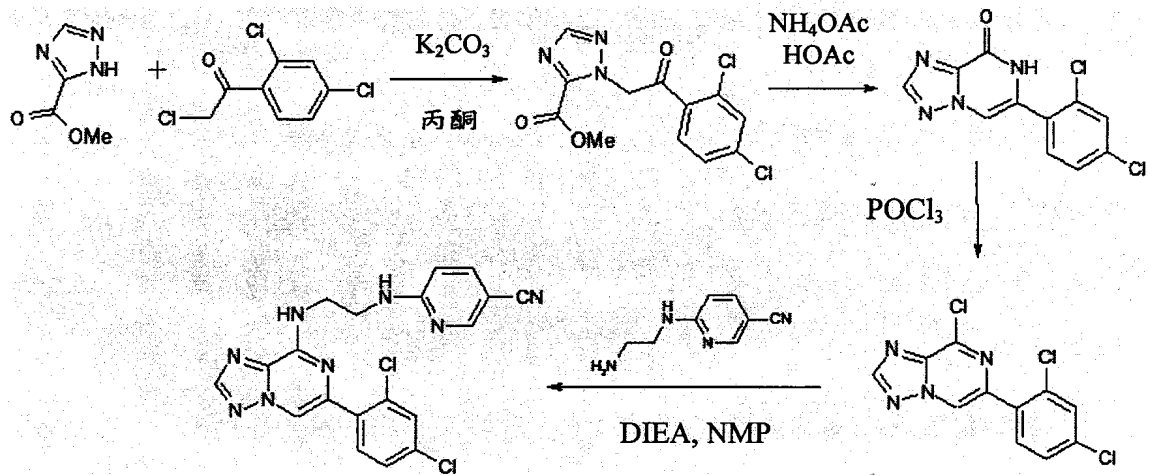
式(III)的化合物為已知的化合物，它們可藉由已知的方法製自適當的起始材料或是它們可使用類似於實例部分描述的方法(實例 1A 及 2A、實例 11A 至 17A 及實例 21A 至 24A)被製備。

起始材料及式(I)的化合物的製備可以下面的合成圖表予以說明。

圖表 1：三唑并[3,4-f][1,2,4]三嘍類之製備



圖表 2：三唑并[1,5-a]吡嘍類之製備



根據本發明的化合物顯現一種擁有被預期到的有價值之藥學的及藥動學的影響。

它們因此適於作為一種醫藥品供治療及/或預防人類及動物之疾病。

本發明也關於根據本發明的化合物之用途，用於治療及/或預防疾病，較佳的為血液疾病，尤其是白血球減少症及嗜中性白血球減少症。

根據本發明的化合物因此適於供預防及/或治療神經退化性疾病，例如，阿滋海默氏症、巴金森氏症、精神分裂症、退化、失智、憂鬱、攻擊性、腦血管的局部缺血、睡眠疾病、亨丁頓氏舞蹈病、神經創傷性疾病，例如，中風；第二類型糖尿病及伴生的疾病類，例如，新陳代謝症候群或肥胖、第 I 型糖尿病、糖尿病腎病、糖尿病神經病變、糖尿病視網膜病、腎小球性腎炎、高鈣血症、高血糖症、高脂血症、葡萄糖-半乳糖吸收不良、一般內分泌官能不良，例如，胰腺炎；血液學的疾病類，例如，後天及先天性嗜中性白血球減少症、藥品-誘發的嗜中性白血球減少

症、寄生蟲-誘發的嗜中性白血球減少症、化學療法-誘發的嗜中性白血球減少症、粒狀白血球減少症、後天的及先天性白血球減少症、後天的及先天性貧血症、溶血性貧血，鎌狀細胞貧血症、後天的及先天性血小板減少症、白血球官能不良、凝血的損傷、移植對宿主反應；癌症，例如，乳房癌、大腸腫瘤、胃腸腫瘤、何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、卡波氏肉瘤、肝臟腫瘤、胰臟腫瘤、皮膚腫瘤、骨髓腫瘤、白血病，例如，急性淋巴白血病、急性骨髓狀白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴白血病、MLL 白血病、前列腺腫瘤、肺癌、腎臟腫瘤；哮喘，進行性、非完全地可逆的呼吸道阻塞、肺炎、肺官能不良；炎性疾病類，例如，自動免疫疾病類，例如，多發性硬化症、風濕性關節炎、受到革蘭氏陰性和革蘭氏陽性的細菌之感染、病毒感染、真菌感染，例如，由白色念珠菌(*Candida albicans*)感染、HIV 感染症及 HIV-伴生的感染，A、B 及 C 型肝炎、寄生蟲感染；瘧疾；掉頭髮；減少的精蟲活動性；創傷癒合；骨質疏鬆症、骨髓疾病、骨頭和關節疾病；心血管疾病類，例如，心臟瑕疵、心臟衰竭、心臟纖維變性、心率失常、心肌梗塞，藥劑-或者物質-導致的心臟毒性、動脈粥樣硬化、高血壓；敗血症；炎性疾病類。

根據本發明的化合物特別適於供預防及/或治療神經退化性疾病，例如，阿耳滋海默氏症及人格分裂、第 II 型糖尿病及伴生的疾病類、癌症、白血球減少症及/或嗜中性白血球減少症。

根據本發明的化合物特別適於供預防及/或治療白血球減少症及/或嗜中性白血球減少症。

根據本發明的化合物也適於被應用於有效率的供來自骨髓及/或來自周圍血液的成人造血幹細胞之體外增殖及/或來自臍帶血之胚胎幹細胞之體外增殖。

此外，根據本發明的化合物也被用於供胚胎的及/或成人幹細胞之體外增殖，也供胚胎的及/或成人幹細胞之體外分化。

以這種方式被增殖的細胞，然後可被使用以縮短受骨髓根除治療法誘發的或在治療性移植法的架構內的血球減少或供治療血液系統疾病，例如，白血病，或在增殖後以已經基因操作的細胞進行基因療法。

本發明也關於使用根據本發明的化合物之用途，用於治療及/或預防疾病，特別是上述的疾病類。

本發明也關於根據使用本發明的化合物之用途，用於製造供治療及/或預防疾病(特別是上述的疾病類)之醫藥品。

本發明也關於一種供治療及/或預防疾病(特別是上述的疾病類)之方法，係藉由使用具治療效果量之根據本發明之一種化合物。

本發明也關於一種醫藥品，包含根據本發明的一種化合物以及一或多種另外的活性成分，特別是供治療及/或預防如上述的疾病類，組合物中之適當的活性成分實例且為較佳者，可被提及者為：

併用根據本發明的化合物與臨床上被使用可導致明顯地改善各種的腫瘤疾病治療之化學治療劑之組合物。化學治療劑係一種用於抑制腫瘤細胞分裂的速率及/或預防固體腫瘤之新血管形成之物質，這些物質包括，尤其是紫杉烷類 (taxanes) 藥物，例如，紫杉醇類藥物 (paclitaxel 或 docetaxel)，抑制腫瘤細胞有絲分裂之物質類，例如，長春花鹼系列藥物 (vinblastine、vincristine、vindesine 或 vinorelbine)，來自鉑衍生物類之物質，例如，順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、益樂鉑 (oxaliplatin)、尼達鉑 (nedaplatin) 或洛鉑 (lobaplatin)。化學治療劑也包括來自烷化劑類之物質，例如，環磷醯胺、異環磷醯胺 (ifosfamide)、美法倫 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、哌伯溴烷 (pipobroman)、三亞乙基三聚氰胺、二甲磺酸丁酯 (busulphan)、卡氮芥 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、鏈佐辛 (streptozin)、達卡巴嗪 (dacarbazine) 或替莫唑胺 (temozolomide)。化學治療劑也包括抗代謝物劑，例如，葉酸拮抗劑類、嘧啶類似物、嘌呤類似物或腺苷酸脫氨酶抑制劑類，此類的物質包括，尤其是滅殺除癌 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿核苷 (floxuridine)、賽他賓 (cytarabine)、噴司他丁 (pentostatin) 及吉西他濱 (gemcitabine)。也被應用作為化學治療劑者為天然的產物或其衍生物，包括，尤其是酵素類、抗腫瘤抗體類及淋巴細胞素類 (lymphokines)，這些包括，例如，博來黴素 (bleomycin)、更生黴素 (dactinomycin)、唐黴素 (daunorubicin)、小紅莓

(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、ara-V、紫杉醇(paclitaxel)、光神黴素(mithramycin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、L-睥冬胺酸酶、干擾素類(例如，IFN- α)及滅必治(etoposide)。其具抗增生及/或抗血管生成效果之化學治療劑為，尤其是宗拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、伯特挫米(bortezomib)、DAST 抑制劑(BAY 73-4506)、ZK epothilon。

本發明也關於一種方法用於供來自骨髓及/或來自周圍血液的成人造血幹細胞的體外增殖及/或來自臍帶血的胚胎幹細胞之體外增殖，其特徵在於加入有效量之根據本發明的化合物。

本發明的化合物可全身性地及/或局部性地作用，為此，它們可以適當的方式被投與，例如，經由口服、非經消化道的、肺內的、鼻內的、舌下的、舌的、頰內的、直腸內的、皮膚的、經皮膚的、結合膜內的或耳內的路徑或是做成植入物或支架。

本發明的化合物可以適於這些投藥途徑的型式被投與。

適當的供口服投與者為具有根據先前技藝功能且能迅速及/或以一種經修飾的模式遞送本發明的化合物，且其含有呈晶體及/或非晶體化的及/或被溶解的型式之本發明的化合物者，例如，錠劑(未包衣的或經包覆的錠劑，例如，具有腸溶膜或為不溶解的或延後被溶解的及控制本發明化合物的釋放之塗覆層者)、可迅速崩散於口中之錠劑、或薄

膜/薄片、薄膜/冷凍乾燥物、膠囊(例如，硬或軟膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸粒、粉末、乳液、懸浮液、氣溶液或溶液類。

5 非經消化道的投與可免去吸收作用(例如，靜脈內的、動脈內的、心臟內的、脊髓內的或腰椎內的)步驟或是包括一種吸收作用(例如，肌肉內的、皮下的、皮內的、經皮的或腹膜內的)之步驟。適於供非經消化道的投與型式，尤其是，呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥或無菌粉末等供注射及灌注之製劑。

10 口服投與係較佳的方式。

適當的其他投藥路徑為，例如，供吸入的藥學的形式(尤其是粉末吸入器、噴霧器)、鼻滴劑、溶液、噴霧劑；供舌部、舌下或頰部投藥之含片，薄膜/威化薄片或膠囊、栓劑、供耳或眼部使用之製劑、陰道的膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪混合劑)、親脂性懸浮劑、油膏、乳液、經皮膚的治療系統(例如，貼片)、乳劑、糊劑、泡沫物、塵染粉劑、植入物或支架。

20 本發明的化合物可被轉換成所述之投與型式，此可藉由已知的許多方法，混合入惰性、無毒的、藥學上適當的賦形劑而得，這些賦形劑包括，尤其是載劑類(例如，微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)，溶劑類(例如，液態聚乙二醇類)，乳化劑類及分散劑類或潤濕劑類(例如，月桂基硫酸鈉、聚氧山梨醇酐油酸酯)，粘結劑類(例如，聚乙烯噁咯酮)，合成的及天然的聚合物類(例如，白蛋白)，安定劑類(例如，

抗氧化劑類，例如，抗壞血酸)，著色劑類(例如，無機色素類，例如，氧化鐵)及矯味的風味劑及/或氣味劑。

本發明也關於包含至少一種本發明的化合物(較佳地為也帶有一或多種惰性、無毒的藥學上適當的賦形劑者)之醫藥品，以及其被應用於上述目的之用途。

就非經胃腸投藥方面，有利的投藥量為每 24 小時投與約 5 至 1500 毫克之量以達有效的結果，經口服的投藥量為每 24 小時投與約 5 至 2000 毫克。

然而也許有必要就所陳述之量做適當的調整，特別是根據體重、投藥方式、個體對活性成分之反應、製劑的本質、及用藥的間隔而定。

下述試驗及實例中之百分比數據，除非另有說明，百分比係以重量計算；份數為重量份數。各情形下之液體/液體之溶劑比例、稀釋比例及濃度數據係依體積計算。所謂之“w/v”意指“重量/體積”，於是，例如，“10% w/v”意指：100 毫升的溶液或懸浮液中包含 10 克的物質。

【實施方式】

A) 實例

縮寫字：

Abs.	絕對的
Boc	第三-丁氧基羰基
CDCl ₃	重氫氯仿
Conc.	濃縮的

d	天
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	<i>N'</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N</i> -乙基碳二醯胺 x HCl
eq.	當量
ESI	電灑離子化(在 MS 內)
h	小時
HOBt	1-羥基-1 <i>H</i> -苯并三唑 x H ₂ O
HPLC	高壓，高效能液相層析法
LC-MS	耦合的液相層析法-質譜法
min.	分鐘
MS	質譜法
MW	分子量[克/莫耳]
NMR	核磁共振光譜法
OAc	醋酸
OEt	乙氧基
<i>p.a.</i>	每次分析
PyBOP	1-苯并三唑基氧三吡咯啶基磷六氟磷酸酯
R _f	滯留指數值(TLC 中)
sat.	飽和的
RP-HPLC	反相 HPLC

RT	室溫
R _t	滯留時間(在 HPLC 中)
TBTU	(苯并三唑-1-基氧)雙二甲基胺基甲基錫氟硼 酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

LC-MS 方法：

方法 1：儀器：Micromass Quattro LCZ 附帶 HPLC Agilent series 1100；管柱：Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP 100A 水銀 20 毫米×4 毫米；溶離液 A：1 升的水 +0.5 毫升的 50%甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 0.1 分鐘 90%A → 3.0 分鐘 5%A → 4.0 分鐘 5%A → 4.1 分鐘 90%A；流速：2 毫升/分鐘；烘箱：50℃；UV 偵測：208- 400 nm。

方法 2：MS 儀器類型：Micromass ZQ；HPLC 儀器類型：Waters Alliance 2795；管柱：Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 毫米×4.6 毫米；溶離液 A：水+500 微升的 50%甲酸/升，溶離液 B：乙腈+500 微升的 50%甲酸/升；梯度：0.0 分鐘 10%B → 7.0 分鐘 95%B → 9.0 分鐘 95%B；烘箱：35℃；流速：0.0 分鐘 1.0 毫升/分鐘 → 7.0 分鐘 2.0 毫升/分鐘 → 9.0 分鐘 2.0 毫升/分鐘；UV 偵測：210 nm。

方法 3：MS 儀器類型：Micromass ZQ；HPLC 儀器類

型：HP 1100 Series；UV DAD；管柱：Phenomenex Gemini
3 μ 30 毫米 $\times$ 3.00 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的 50%
甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：
0.0 分鐘 90%A $\rightarrow$ 2.5 分鐘 30%A $\rightarrow$ 3.0 分鐘 5%A $\rightarrow$ 4.5
5 分鐘 5%A；流速：0.0 分鐘 1 毫升/分鐘，2.5 分鐘/3.0 分
鐘/4.5 分鐘 2 毫升/分鐘；烘箱：50 $^{\circ}$ C；UV 偵測：210 nm。

方法 4：儀器：Micromass Platform LCZ 附帶 HPLC
Agilent series 1100；管柱：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 毫
米 $\times$ 4 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的 50%甲酸，溶
離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：0.0 分鐘
100%A $\rightarrow$ 0.2 分鐘 100%A $\rightarrow$ 2.9 分鐘 30%A $\rightarrow$ 3.1 分鐘
10%A $\rightarrow$ 5.5 分鐘 10%A；烘箱：50 $^{\circ}$ C；流速：0.8 毫升/分
鐘；UV 偵測：210 nm。

方法 5：MS 儀器類型：Waters ZQ；HPLC 儀器類型：
Waters Alliance 2795；管柱：Phenomenex Onyx Monolithic
C18，100 毫米 $\times$ 3 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的
50%甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯
度：0.0 分鐘 90%A $\rightarrow$ 2 分鐘 65%A $\rightarrow$ 4.5 分鐘 5%A $\rightarrow$ 6
分鐘 5%A；流速：2 毫升/分鐘；烘箱：40 $^{\circ}$ C；UV 偵測：
210 nm。

方法 6：MS 儀器類型：Micromass ZQ；HPLC 儀器類
型：Waters Alliance 2795；管柱：Phenomenex Synergi 2.5 μ
MAX-RP 100A 水銀 20 毫米 $\times$ 4 毫米；溶離液 A：1 升的水
+0.5 毫升的 50%甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的

50%甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 0.1 分鐘 90%A → 3.0 分鐘 5%A → 4.0 分鐘 5%A → 4.01 分鐘 90%A；流速：2 毫升/分鐘；烘箱：50℃；UV 偵測：210 nm。

方法 7：儀器：Micromass Quattro LCZ with HPLC
Agilent series 1100；管柱：Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 毫米×3 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的 50% 甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 2 分鐘 65%A → 4.5 分鐘 5%A → 6 分鐘 5%A；流速：2 毫升/分鐘；烘箱：40℃；UV 偵測：208-400 nm。

方法 8：儀器：Micromass QuattroPremier 附帶 Waters UPLC Acquity；管柱：Thermo Hypersil GOLD 1.9μ 50 毫米×1 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的 50%甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：0.0 分鐘 100%A → 0.1 分鐘 100%A → 1.5 分鐘 10%A → 2.2 分鐘 10%A；烘箱：50℃；流速：0.33 毫升/分鐘；UV 偵測：210 nm。

方法 9：儀器：Micromass Quattro Micro MS 附帶 HPLC Agilent series 1100；管柱：Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 毫米×4 毫米；溶離液 A：1 升的水+0.5 毫升的 50%甲酸，溶離液 B：1 升的乙腈+0.5 毫升的 50%甲酸；梯度：0.0 分鐘 100%A → 3.0 分鐘 10% A → 4.0 分鐘 10%A → 4.01 分鐘 100%A → 5.00 分鐘 100%A；流速：0.0 分鐘/3.0 分鐘/4.0 分鐘/4.01 分鐘 2.5 毫升/分鐘，5.00 分鐘 2 毫升/分鐘；烘箱：50℃；UV 偵測：210 nm。

方法 10：製備性 HPLC：管柱：Reposil C18；梯度：乙腈/水含 0.1% 鹽酸。

方法 11：製備性 HPLC：管柱：Reposil C18；梯度：乙腈/水含 0.1% 三氟乙酸。

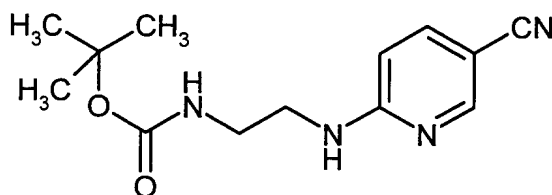
5 方法 12：儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；
管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ ，50 毫米 $\times$ 1 毫米；
溶離液 A：1 升的水+0.25 毫升的 99% 強度之甲酸，溶離液
B：1 升的乙腈+0.25 毫升的 99% 強度的甲酸；梯度：0.0 分
鐘 90%A $\rightarrow$ 1.2 分鐘 5%A $\rightarrow$ 2.0 分鐘 5%A；流速：0.40
10 毫升/分鐘；烘箱：50 $^{\circ}$ C；UV 偵測：210-400 nm。

方法 13：製備性 HPLC：管柱：Reposil C18；梯度：乙腈/水；使用的微波反應器是 EmrysTM Optimizer 類型之一種“單模式”儀器。

15 起始材料

實例 1A

{2-[(5-氰基吡啶-2-基)胺基]乙基}胺基甲酸第三-丁基酯



20 將 5.5 克(39.7 毫莫耳)的 6-氯菸鹼腈溶解於 70 毫升的 DMSO 後，加入 10.2 克(63.5 毫莫耳)的 N-Boc-乙二胺及 11 克(79.4 毫莫耳)的碳酸鉀，在 90 $^{\circ}$ C 下將混合物攪拌 12 小時，殘留物置入於水及乙酸乙酯的混合液內，有機層以飽

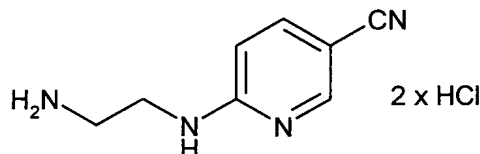
和的氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，於旋轉濃縮器內濃縮，殘留物在矽膠 60 上予以層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 10：1 至 2：1)，由此製得 7.9 克(77%的理論值)的產物，為一種固體。

5 LCMS (方法 6)： $R_t=1.46$ 分鐘($m/z=263$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.37$ (d, 1H)，7.66 (d, 1H) 7.6 (s, 1H)，6.87 (t, 1H)，6.53 (d, 1H)，3.32 (q, 2H)，3.09 (q, 2H)，1.37 (s, 9H)。

10 實例 2A

6-[(2-氨基乙基)氨基]菸鹼腈二鹽酸鹽



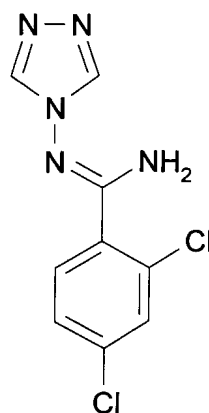
15 將 7.9 克(30 毫莫耳)的{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基}氨基甲酸第三-丁基酯(實例 1A)溶解於 100 毫升在二噁烷內之 4N 鹽酸後，將混合物攪拌 30 分鐘，濃縮成原體積之一半，加入同體積之乙醚，混合物被攪拌 20 分鐘，濾下產物，以乙醚洗滌，由此製得 7 克(94%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 4)： $R_t=0.51$ 分鐘($m/z=162$ ($M+H$)⁺)。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.44$ (s, 1H)，7.76 (d, 1H)，6.67 (d, 1H)，3.58 (t, 2H)，2.98 (q, 2H)。

實例 3A

2,4-二氯-N'-4H-1,2,4-三唑-4-基苯羧亞醯胺醯胺



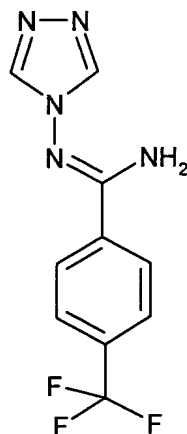
將 1.37 克(0.059 莫耳)的鈉溶解於 50 毫升的乙醇後，
 加入 5 克(0.059 莫耳)的 4-胺基-4H-1,2,4-三唑及 10.23 克
 (0.059 莫耳)的 2,6-二氯苯甲腈，將混合物攪拌加熱迴流 5
 小時，冷卻後，濾下固體並使用一種旋轉濃縮器將濾液濃
 縮，迴流下將固體攪拌入 120 毫升的水，經 15 分鐘，趁熱
 吸引過濾，將固體乾燥，棄去母液，使用一種旋轉濃縮器
 將濾液濃縮，置入於 150 毫升的水內，懸浮於超音波浴中
 迴流 15 分鐘，趁熱吸引過濾，將固體乾燥，棄去母液，合
 併兩批固體，製得 12.99 克(74%的理論值)的產物。

LCMS (方法 3)： $R_t=1.34$ 分鐘($m/z=256$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.44$ (s, 2H)，7.76 (s, 1H)，
 7.59 (d, 1H)，7.55 (d, 1H)。

實例 4A

N'-4H-1,2,4-三唑-4-基-4-(三氟甲基)苯羧亞醯胺醯胺



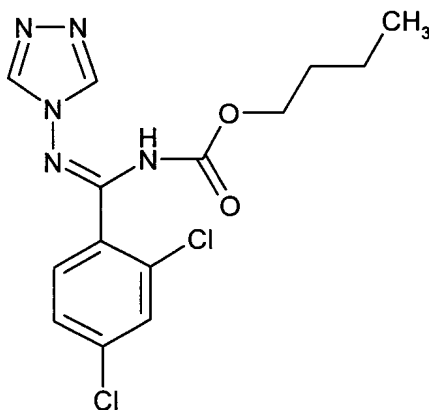
此化合物以類似於實例 3A 的方法被製備，使用的起始材料為 4-(三氟甲基)苯甲腈代替使用 2,6-二氯苯甲腈。

LCMS (方法 3)： $R_t=1.55$ 分鐘($m/z=256 (M+H)^+$)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)： $\delta=8.5$ (s, 2H)，8.11 (d, 2H)，7.87 (d, 2H)，7.56 (br, s, 2H)。

實例 5A

[(Z)-(2,4-二氯苯基)(4H-1,2,4-三唑-4-基亞胺基)甲基]胺基甲酸丁基酯

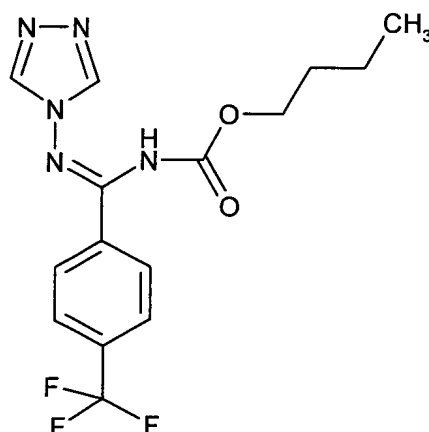


將 808 毫克(35.1 毫莫耳)的鈉溶解於 50 毫升的 1-丁醇後，加入 6 克(23.4 毫莫耳)的 2,4-二氯-N'-4H-1,2,4-三唑-4-基苯羧亞醯胺醯胺(實例 3A)、及 6.2 毫升(51.5 毫莫耳)的碳

酸二乙酯，將混合物在迴流下攪拌 2 小時，冷卻後，加入乙酸乙酯及水，使用濃鹽酸將 pH 調整至 5，分層後，有機層經硫酸鎂乾燥，並在一種旋轉濃縮器內濃縮，反應混合物在矽膠上被層析(移動相：二氯甲烷/甲醇 100:1 → 50:1)，由此製得 4.8 克(56%的理論值)的產物，為一種固體。LCMS (方法 8)： $R_t=1.08$ 分鐘($m/z=356$ ($M+H$)⁺)。

實例 6A

{(Z)-(4H-1,2,4-三唑-4-基亞胺基)[4-(三氟甲基)苯基]甲基}胺基甲酸丁基酯



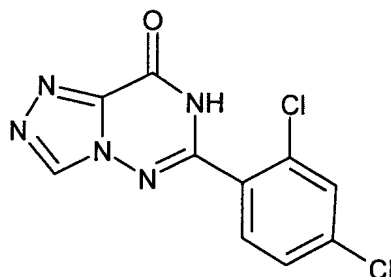
此化合物以類似於實例 5A 的方法使用 N'-4H-1,2,4-三唑-4-基-4-(三氟甲基)苯羧亞醯胺醯胺(實例 4A)被製備。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.73$ 分鐘($m/z=356$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=10.75$ (s, 1H)，8.8 (s, 2H)，7.91 (d, 2H)，7.87 (d, 2H)，3.97 (t, 2H)，1.45 (q, 2H)，1.2 (m, 2H)，0.83 (t, 3H)。

實例 7A

6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三唑-8(7H)-酮



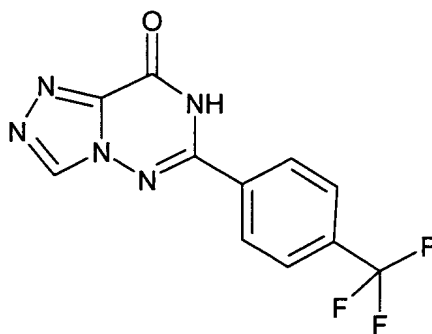
將 4.7 克(13.4 毫莫耳)的[(Z)-(2,4-二氯苯基)(4H-1,2,4-
5 三唑-4-基亞胺基)甲基]胺基甲酸丁基酯(實例 5A)溶解於 25
毫升的苯酚後，攪拌迴流 5 小時，加入二氯甲烷稀釋，反
應混合物被置於矽膠上層析(移動相：二氯甲烷/甲醇 100%
→ 50:1)，由此製得 3.1 克(78%的理論值)的產物，為一種
固體。

10 LCMS (方法 3)： $R_t=1.62$ 分鐘($m/z=282$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=13.0$ (s, 1H)，9.5 (s, 1H)，
7.99 (ss, 1H)，7.71 (d, 1H)，7.65 (dd, H)。

實例 8A

15 6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三
唑-8(7H)-酮



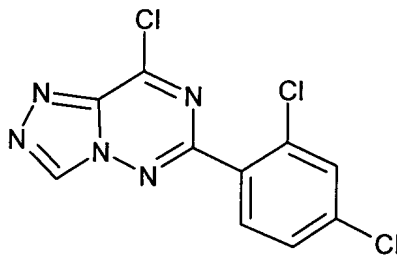
此化合物以類似於實例 7A 的方法，由 {(Z)-(4H-1,2,4-三唑-4-基亞胺基)[4-(三氟甲基)苯基]甲基}胺基甲酸丁酯 (實例 6A) 製備。

LCMS (方法 9) : $R_t=0.87$ 分鐘 ($m/z=282$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=13.05$ (br, s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.97 (d, 2H)。

實例 9A

8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡



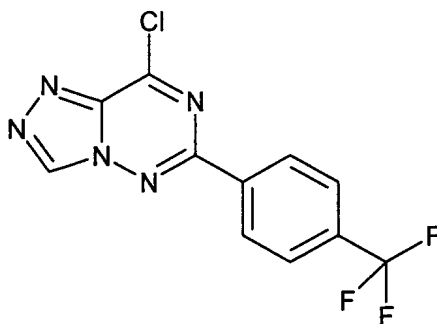
將 4.7 克 (13.4 毫莫耳) 的 6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡-8(7H)-酮 (實例 7A) 先置入於 20 毫升的磷酸氯內，加入 4.8 克 (21.7 毫莫耳) 的苯甲基三乙基氯化銨，在 120°C 下將混合物攪拌 2 小時，再將混合物倒入至 150 毫升的飽和的碳酸氫鈉溶液內並加入固體的碳酸氫鈉直到達到 pH 為 7，吸引濾下沈澱的固體，由此製得 1.3 克 (75% 的理論值) 的產物，為一種固體。

LCMS (方法 3) : $R_t=2.23$ 分鐘 ($m/z=300$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=9.51$ (s, 1H), 7.9 (ss, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H)。

實例 10A

8-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡



此化合物以類似於實例 9A 的方法，由 6-[4-(三氟甲基)-
 5 苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡-8(7H)-酮(實例 8A)製
 備。

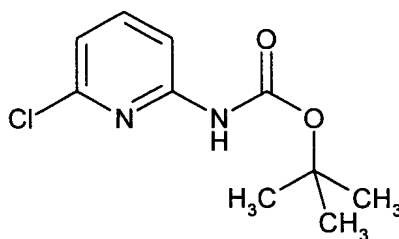
LCMS (方法 3) : $R_t=2.3$ 分鐘($m/z=300$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=9.52$ (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.97 (d, 1H)。

10

實例 11A

(6-氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯



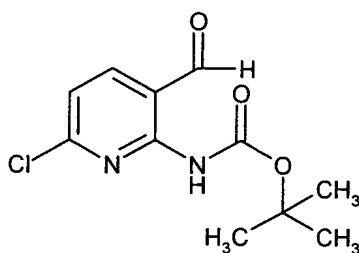
在氫氣層下，將 150 毫升的 THF 加至 23.4 克(181.8 毫
 15 莫耳)的 2-氯-5-胺基吡啶內，並將混合物冷卻至 0°C，滴入
 溶解於 150 毫升的 THF 中之 73.3 克(400 毫莫耳)的雙(三甲
 基矽烷基)醯胺化鈉及 43.65 克(200 毫莫耳)的二-第三-丁基
 二碳酸酯的溶液，15 分鐘後，移開冷卻浴，繼續在室溫下

攪拌 15 分鐘，使用一種旋轉濃縮器將 THF 除去，對殘留物加入乙酸乙酯及 0.5N 的鹽酸並將混合物萃取，分出有機層，經硫酸鎂乾燥並使用一種旋轉濃縮器濃縮，反應混合物在矽膠上被層析(移動相：二氯甲烷/甲醇 100% → 100:3)，由此製得 36.54 克(88%的理論值)的產物，為一種固體。LCMS (方法 3)： $R_t=2.41$ 分鐘($m/z=175$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=10.11$ (s, 1H)，7.78 (d, 2H)，7.1 (t, 1H)，1.47 (s, 9H)。

實例 12A

(6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯



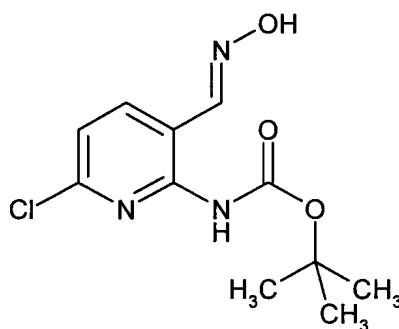
利用加熱將反應裝置乾燥，反應係在氮氣層內攪拌進行，先將 15 克(65.6 毫莫耳)的(6-氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 11A)及 19 克(164 毫莫耳)的 1,2-雙(二甲基胺基)乙烷置入於 270 毫升的 THF 內，冷卻至 -78°C，滴入 102.5 毫升(164 毫莫耳)的丁基鋰(1.6N)，滴完後，令反應慢慢地回溫至 -10°C 並維持在 -10°C 下經 2 小時，再將混合物冷卻至 -78°C，加入 10 毫升(131 毫莫耳)的 DMF，令反應慢慢地回溫至 -10°C，再將反應混合物加至 1 升的乙酸乙酯及 350 毫升的 1N 鹽酸內，攪拌 15 分鐘，分出有機層，有機層經

水及飽和的碳酸氫鈉溶液洗滌後，以硫酸鎂乾燥並使用一種旋轉濃縮器濃縮，對殘留物加入乙醚，吸引濾下固體，乾燥，由此製得 12.3 克(73%的理論值)的產物，為一種固體。LCMS (方法 3)： $R_t=2.19$ 分鐘($m/z=255$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=10.37$ (s, 1H)，9.83 (s, 1H)，8.2 (d, 1H)，7.42 (d, 1H)，1.46 (s, 9H)。

實例 13A

{6-氯-3-[(羥基亞胺基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三-丁基酯



將 15.45 克(60.2 毫莫耳)的(6-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 12A)先置入 750 毫升的乙醇內，加入 225 毫升的水及 9.38 克(120.4 毫莫耳)乙酸鈉的溶液，並將混合物攪拌 5 分鐘，加入 225 毫升的水及 8.36 克(114.4 毫莫耳)的羥基胺鹽酸鹽之溶液，在室溫下將混合物攪拌 4 小時，在 20°C 下，使用一種旋轉濃縮器將反應混合物濃縮，殘留物被置入於乙酸乙酯內，以飽和的碳酸氫鈉溶液洗滌二遍及以飽和的氯化鈉溶液洗滌一遍，分出有機層，經硫酸鎂乾燥，在 20°C 下於一種旋轉濃縮器內乾燥，由此製得

15.5 克(80%的理論值)的產物，為一種固體。

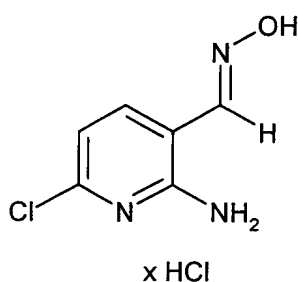
LCMS (方法 3)： $R_t=2.08$ 分鐘($m/z=270$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=11.71$ (s, 1H)， 9.91 (s, 1H)， 8.14 (s, 1H)， 8.02 (d, 1H)， 7.3 (d, 1H)， 1.49 (s, 9H)。

5

實例 14A

2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛肟鹽酸鹽



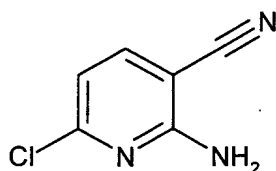
將 15.5 克(57 毫莫耳)的{6-氯-3-[(羟基亞胺基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸第三-丁基酯(實例 13A)溶解於 285 毫升在二噁烷內之 4N 氯化氫內，將混合物攪拌 30 分鐘，反應混合物被濃縮成一半體積後，加入同樣體積之乙醚，攪拌 20 分鐘，濾下產物，經乙醚洗滌，由此製得 11 克(94%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.09$ 分鐘($m/z=172$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.27$ (s, 1H)， 7.61 (d, 1H)， 6.65 (d, 1H)。

實例 15A

2-氨基-6-氯吡啶-3-甲腈



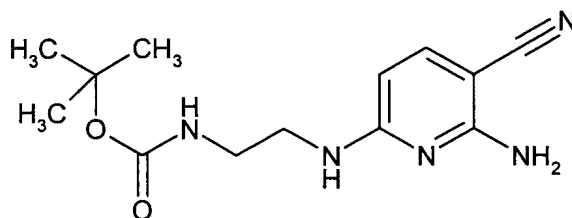
將 11.15 克(53.6 毫莫耳)的 2-氨基-6-氯吡啶-3-甲腈
鹽酸鹽(實例 14A)先置入於二噁烷後，加入 13 毫升(161 毫
莫耳)的吡啶，混合物被冷卻至 0°C，加入 8.3 毫升(58.95
5 毫莫耳)的三氟乙酸酐，回溫至室溫，再於 60°C 下攪拌 2 小
時，反應混合物被置入乙酸乙酯與碳酸氫鈉溶液之混合物
內，有機層經飽和的氯化鈉溶液洗滌後，經硫酸鎂乾燥並
使用一種旋轉濃縮器濃縮，殘留物被懸浮於二氯甲烷：乙
醚 3：1 內，吸引濾下固體，乾燥，由此製得 5.56 克(66%
10 的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.0$ 分鐘($m/z=154$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=7.91$ (d, 1H)，7.38 (s, 2H)，6.69 (d, 1H)。

實例 16A

{2-[(6-氨基-5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基}氨基甲酸第三-丁基酯



將 2 克(13 毫莫耳)的 2-氨基-6-氯吡啶-3-甲腈(實例 15A)
先置入於 15 毫升的 DMSO 內，加入 2.71 克(16.93 毫莫耳)

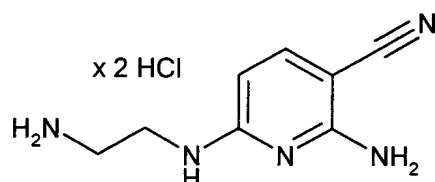
的 N-Boc-乙二胺及 3.4 毫升(19.54 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，在微波反應器內，於 115°C 下照射經 1.5 小時，反應混合物被置入乙酸乙酯及水的混合液內，有機層經飽和的水性氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥並在一種旋轉濃縮器內濃縮，由此製得 23.38 克(88%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 3)： $R_t=1.7$ 分鐘($m/z=278$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=7.3$ (s, 1H)，7.0 (br, s, 1H)，6.83 (s, 1H)，6.25 (s, 2H)，5.78 (d, 1H)，3.25 (q, 2H)，3.06 (q, 2H)，1.36 (s, 9H)。

實例 17A

2-氨基-6-[(2-氨基乙基)氨基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽



將 6.76 克(24.38 毫莫耳)的{2-[(6-氨基-5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基}氨基甲酸第三-丁基酯(實例 16A)溶解於 122 毫升的在二噁烷內之 4N 氯化氫溶液，攪拌 30 分鐘，將反應混合物濃縮成原體積的一半，加入等體質之乙醚，將反應混合物攪拌 20 分鐘，濾下沈澱，以乙醚洗滌，由此製得 5.43 克(89%的理論值)的產物，為一種固體。

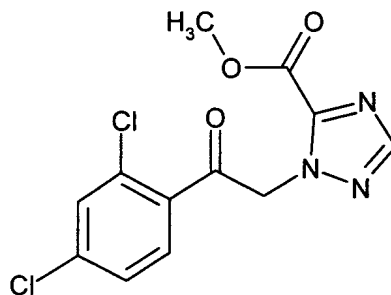
LCMS (方法 6)： $R_t=0.92$ 分鐘($m/z=177$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.1$ (s, 2H)，7.5 (d, 1H)，

5.96 (d, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.0 (q, 2H)。

實例 18A

1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯



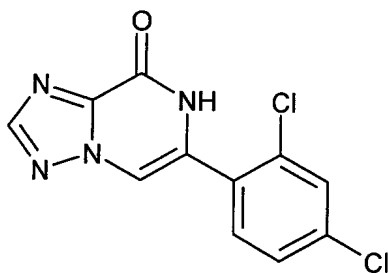
將 4.3 克(33.8 毫莫耳)的 1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯先置入於 58 毫升的丙酮，加入 7.9 克(35.4 毫莫耳)的 2'-氯-2,4-二氯乙醯苯及 5.3 克(38.9 毫莫耳)的碳酸鉀，在室溫下將混合物攪拌 20 小時，反應混合物再於 20°C 下在一種旋轉濃縮器內濃縮，殘留物被置入於二氯甲烷內，分別以水、飽和的氯化鈉溶液洗滌二遍、一遍，分出有機層，經硫酸鎂乾燥，並在 20°C 下的旋轉濃縮器內濃縮，反應混合物在矽膠上被層析(移動相：二氯甲烷/乙醇 100：1)，由此製得 1.47 克(10%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 8)： $R_t=1.08$ 分鐘($m/z=314$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.27$ (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (ss, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

實例 19A

6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8(7H)-酮



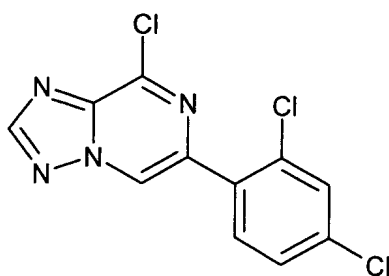
在冰醋酸內，加熱迴流下，將 1.44 克(3.5 毫莫耳)的 1-[2-(2,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯(實例 18A)及 2.7 克(35 毫莫耳)的醋酸銨攪拌 24 小時，反應混合物冷卻後，被加至冰-水內，以碳酸氫鈉將 pH 調整成 4，吸引濾下沈澱，乾燥，由此製得 460 毫克(47%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.32$ 分鐘($m/z=281$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=12.23$ (s, 1H)，8.53 (s, 1H)，8.09 (s, 1H)，7.84 (ss, 1H)，7.64 (d, 1H)，7.59 (dd, 1H)。

實例 20A

8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



將 460 毫克(1.6 毫莫耳)的 6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(實例 19A)先置入於 18 毫升的磷醯氯後，加入 1.1 克(4.9 毫莫耳)的苯甲基三乙基氯化銨，在 120°C 下將混合物攪拌 2 小時，反應混合物被倒入至 150 毫

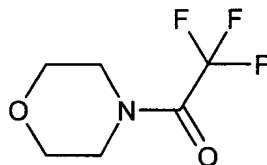
升的飽和的碳酸氫鈉溶液，加入固體的碳酸氫鈉至 pH 為 7，吸引濾下沈澱的固體，乾燥，由此製得 360 毫克(73%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.97$ 分鐘($m/z=299$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.5$ (s, 1H)，8.89 (s, 1H)，7.85 (ss, 1H)，7.72 (d, 1H)，7.63 (dd, 1H)。

實例 21A

4-(三氟乙醯基)嗎啉



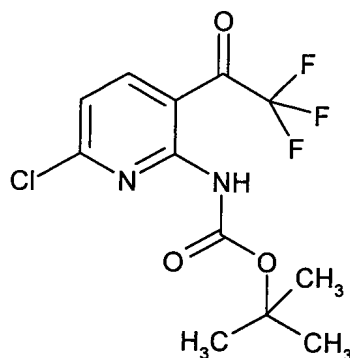
將 15 克(172 毫莫耳)的嗎啉先置入於 750 毫升的二氯甲烷，並於 0°C 下加入 29 毫升(206 毫莫耳)的三氟乙酸酐及 119 毫升(688 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，將反應混合物加溫至室溫並在室溫下攪拌 3 小時，反應混合物被濃縮後，殘留物被置入於乙酸乙酯內並相繼地以碳酸氫鈉水溶液、1N 鹽酸及再次地以碳酸氫鈉水溶液洗滌，有機層以硫酸鎂乾燥，並在一種旋轉濃縮器內濃縮，由此製得 28 克(88%的理論值)的油質產物。

LCMS (方法 9)： $R_t=1.22$ 分鐘($m/z=184$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=3.65$ (m, 2H)，3.56 (m, 2H)。

實例 22A

[6-氯-3-(三氟乙醯基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯

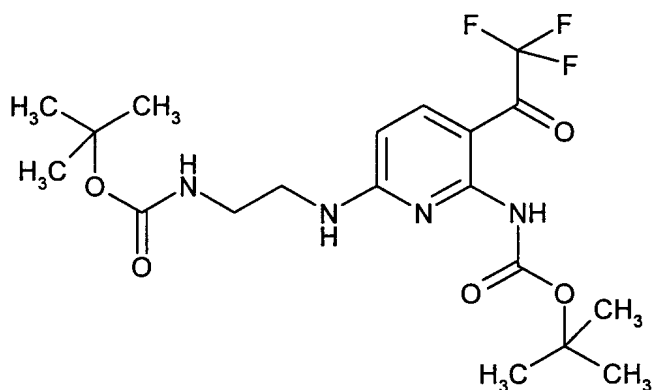


將 8 克(35 毫莫耳)的(6-氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 11A)先置入於 100 毫升的 THF 並冷卻至 -50°C ，滴入 55 毫升(87 毫莫耳)的丁基鋰(1.6N)，滴完後，反應混合物被慢慢地回溫至 -10°C 並在 0°C 下攪拌 2 小時，再次將混合物冷卻至 -40°C ，加入溶解於 4 毫升的 THF 內之 12.8 克(70 毫莫耳)的 4-(三氟乙醯基)嗎啉(實例 21A)，在 -40°C 下攪拌 1 小時，再於 -40°C 下，倒入至 1 升的乙酸乙酯及 350 毫升的氯化銨溶液內萃取，分出有機層，以硫酸鎂乾燥並在一種旋轉濃縮器內濃縮，反應混合物在矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 10:1)，由此製得 9 克(79%的理論值)的油質產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=10.96$ (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 1.43 (s, 9H)。

實例 23A

[6-({2-[(第三-丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基)-3-(三氟乙醯基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯



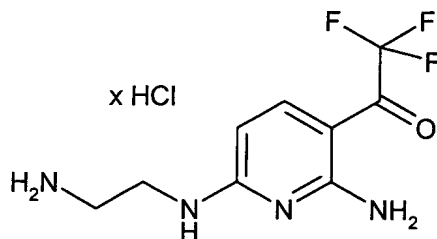
將 5 克(15.4 毫莫耳)的[6-氯-3-(三氟乙醯基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯(實例 22A)先置入於 37.5 毫升的 DMSO 後，加入 3.2 克(20 毫莫耳)的 N-Boc-乙二胺及 4 毫升(23 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，在微波反應器內，於 90℃ 下照射 0.5 小時，反應混合物被置入於乙酸乙酯與水之混合液中，有機層經飽和的水性氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥並在一種旋轉濃縮器內濃縮，反應混合物置於矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 5：1 → 1：1)，由此製得 2.5 克(34%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.44$ 分鐘($m/z=449$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=10.75$ (s, 1H)，8.44 (s, 1H)，7.70 (d, 1H)，6.77 (s, 1H)，6.28 (d, 1H)，3.48 (br, s, 2H)，3.17 (br, s, 2H)，1.46 (s, 9H)，1.30 (s, 9H)。

實例 24A

1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽

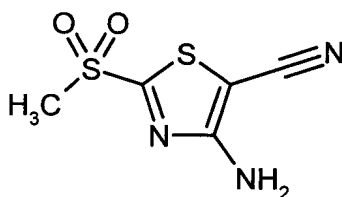


將 2.5 克(5.57 毫莫耳)的[6-({2-[(第三-丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基)-3-(三氟乙醯基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯(實例 23A)溶解於 15 毫升的在二噁烷內之 4N 的氯化氫溶液，並將混合物攪拌 20 小時，反應混合物被滾縮成原體積之一半，加入同體積之乙醚，將反應混合物攪拌 20 分鐘，濾下產物，經乙醚洗滌，由此製得 1.4 克(89%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=0.73$ 分鐘($m/z=249$ ($M+H$) $^+$)。

實例 25A

4-胺基-2-(甲基磺醯基)-1,3-噻唑-5-甲腈



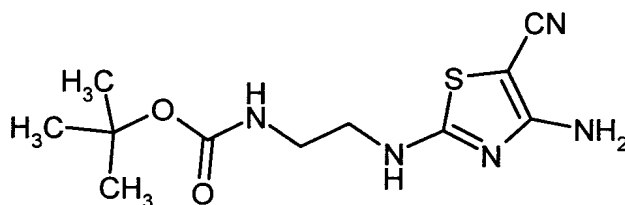
將 2.7 克(15.77 毫莫耳)的 4-胺基-2-(甲硫基)-1,3-噻唑-5-甲腈溶解於 200 毫升的二氯甲烷後，加入 11.97 克(34.7 毫莫耳)的 3-氯過苯甲酸，混合物在室溫下被攪拌 30 分鐘，再加入 6 毫升的 DMSO，接著加入飽和的碳酸氫鈉水溶液，此混合物以二氯甲烷萃取三遍，有機層以硫酸鎂乾燥，除

去溶劑後，製得 2.22 克(46%的理論值)的油質產物，未被再精製下被使用。

LCMS (方法 3)： $R_t=1.19$ 分鐘($m/z=204$ ($M+H$)⁺)。

5 實例 26A

{2-[(4-胺基-5-氰基-1,3-噻唑-2-基)胺基]乙基}胺基甲酸第三-丁基酯



10 將 2.2 克(7.22 毫莫耳)的 4-胺基-2-(甲基磺醯基)-1,3-噻唑-5-甲腈(實例 18A)溶解於 24 毫升的 DMSO 後，加入 1.74 克(10.84 毫莫耳)的 N-Boc-乙二胺及 933 毫克(7.22 毫莫耳)的 DIEA，混合物在 120°C 下被攪拌 16 小時，反應結束後，加入水及乙酸乙酯，水溶液相以乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，經硫酸鎂乾燥並藉由矽膠層析法純化，由此製得
15 633 毫克(31%的理論值)的產物。

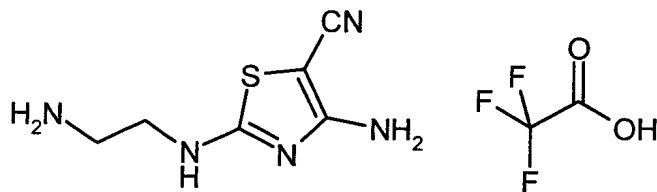
LCMS (方法 6)： $R_t=1.45$ 分鐘($m/z=284$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.35$ (s, br, 1H)，6.90 (t, 1H)，6.68 (s, 2H)，3.22 (s, br, 2H)，3.07 (dd, 2H)，1.37 (s, 9H)。

20

實例 27A

4-胺基-2-[(2-胺基乙基)胺基]-1,3-噻唑-5-甲腈三氟乙酸鹽



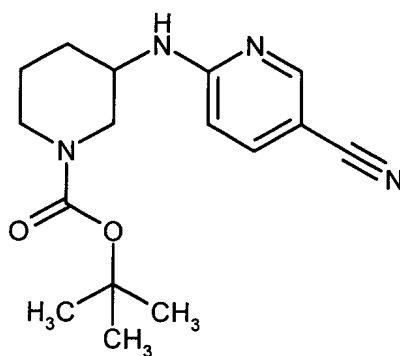
以類似於製備氰基吡啶(實例 2A)的方法，由 130 毫克 (0.46 毫莫耳)的經 Boc-保護的胺(實例 19A)與 1.05 克(9.18 毫莫耳)的三氟乙酸，在除去全部的揮發性成分後，製得 130 毫克(96%的理論值)的產物。

LCMS (方法 4)： $R_t=0.61$ 分鐘($m/z=184$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.45$ (t, 1H)，7.84 (s, br, 2H)，6.80 (s, br, 1H)，3.93 (s, 1H)，3.43 (dd, 2H)，3.01 (dd, 2H)。

實例 28A

第三-丁基-3-[(5-氰基吡啶-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧酸酯



將 1.0 克(4.99 毫莫耳)的 3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯及 1.383 克(9.99 毫莫耳)的 6-氯吡啶-3-甲腈及 1.29 克(9.99 毫莫耳)的二異丙基乙基胺，懸浮於 40 毫升的 DMSO 後，在微波反應器內，於 140°C 下加熱 45 分鐘，藉由 kugelrohr 蒸餾除去混合物中大部分的 DMSO 後，加水至殘

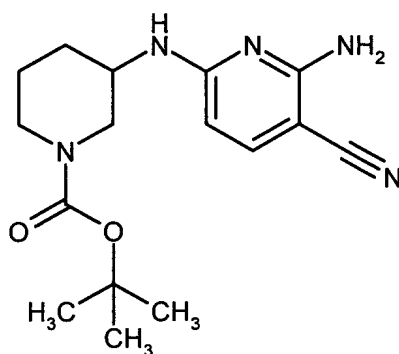
留物內，濾下所得的沈澱，在高真空下乾燥，製得 2.24 克 (46%的理論值)的產物。

LCMS (方法 3)： $R_t=2.23$ 分鐘($m/z=303$ ($M+H$)⁺)。

5

實例 29A

3-[(6-氨基-5-氰基吡啶-2-基)氨基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯



10

15

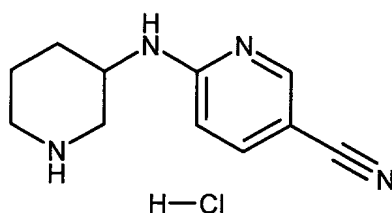
將 2.15 克(10.7 毫莫耳)的 3-氨基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯、1.50 克(9.77 毫莫耳)的 2-氨基-6-氯吡啶-3-甲腈(實例 15A)及 1.89 克(14.7 毫莫耳)的二異丙基乙基胺，懸浮於 6 毫升的 DMSO 後，在微波反應器內，於 130°C 下加熱 8 小時，加乙酸乙酯(100 毫升)及水(40 毫升)稀釋，分出有機層，以飽和的氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，經硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物於矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 4：1 至 1：1)，分離得 2.04 克(60%的理論值)的產品，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.69$ 分鐘($m/z=318$ ($M+H$)⁺)。

20

實例 30A

6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



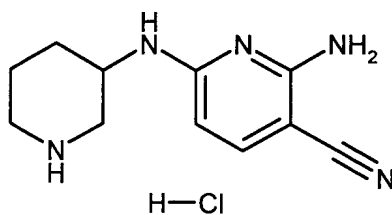
將 2.24 克(7.4 毫莫耳)的 3-[(5-氰基吡啶-2-基)胺基]六
 氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯(實例 28A)溶解於 4.3 毫升的在
 二噁烷內之鹽酸溶液(4M)，在室溫下攪拌 3 小時，待反應
 完全後，將溶劑完全地移除，由此製得 1.74 克(90%的理論
 值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 8)： $R_t=0.27$ 分鐘($m/z=203$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.13$ (m, 1H)，9.0 (m,
 1H)，8.44 (d, 1H)，7.89 (m, 1H)，7.74 (dd, 1H)，6.63 (d, 1H)，
 5.58 (s, br)，4.19 (s, br, 1H)，3.57 (s, 1H)，3.34 (d, 1H)，3.14
 (d, 1H)，2.88 (m, 1H)，2.7-2.81 (m, 1H)，1.82-2.0 (m, 2H)，
 1.63-1.79 (m, 1H)，1.48-1.59 (m, 1H)。

實例 31A

2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



將 2.00 克(6.3 毫莫耳)的 3-[(6-胺基-5-氰基吡啶-2-基)

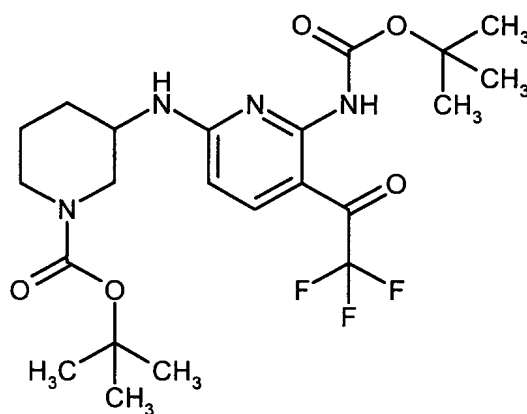
胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯(實例 29A)溶解於 40 毫升的在二噁烷內之鹽酸溶液(4M)，在室溫下攪拌 2 小時，待反應完全後，將溶劑濃縮成原體積之一半，加入 20 毫升的乙醚，濾下沈澱，乾燥，由此製得 1.80 克(100%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 8)： $R_t=0.25$ 分鐘($m/z=218$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.38$ (br m, 1H)，8.97 (br m, 1H)，8.25 (br m, 1H)，7.53 (m, 1H)，7.40 (br s, 2H)，6.01 (d, 1H)，4.16 (br m, 1H)，3.34 (br m, 1H)，3.10 (m, 1H)，2.89 (m, 2H)，2.00-1.84 (m, 2H)，1.73 (m, 1H)，1.55 (m, 1H)。

實例 32A

3-({6-[(第三-丁氧基羰基)胺基]-5-(三氟乙醯基)吡啶-2-基}胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯



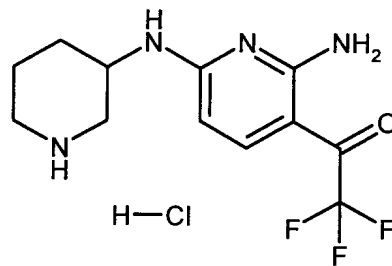
將 561 毫克(2.8 毫莫耳)的 3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯、700 毫克(2.16 毫莫耳)的[6-氯-3-(三氟乙醯基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯(實例 22A)及 0.56 毫升(3.23 毫莫耳)的二異丙基乙基胺，懸浮於 14 毫升的 DMSO 後，

在微波反應器內，於 90°C 下加熱 45 分鐘，反應混合物以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋，以飽和的水性氯化銨溶液(3×40 毫升)及飽和的水性碳酸氫鈉溶液(40 毫升)洗滌，有機層經硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 5：1 至 1：1)，分離出 670 毫克(63%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.70$ 分鐘($m/z=489$ ($M+H$)⁺)。

實例 33A

1-[2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽



將 670 毫克(1.37 毫莫耳)的 3-({6-[(第三-丁氧基羰基)胺基]-5-(三氟乙醯基)吡啶-2-基}胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯(實例 32A)溶解於 25 毫升的在二噁烷內之鹽酸溶液(4M)後，在室溫下攪拌 20 小時，待反應完全後，加入乙醚(100 毫升)稀釋反應混合物，濾下沈澱，經乙醚(100 毫升)洗滌，乾燥，由此製得 286 毫克(64%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=0.81$ 分鐘($m/z=289$ ($M+H$)⁺)。

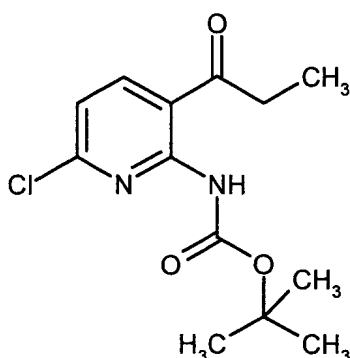
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.26$ (br s, 1H)， 9.07 (br s,

1H), 8.8.34 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.22 (br, 2H), 6.03 (d, 1H), 4.25 (br m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。

5

實例 34A

(6-氯-3-丙醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯



10

15

20

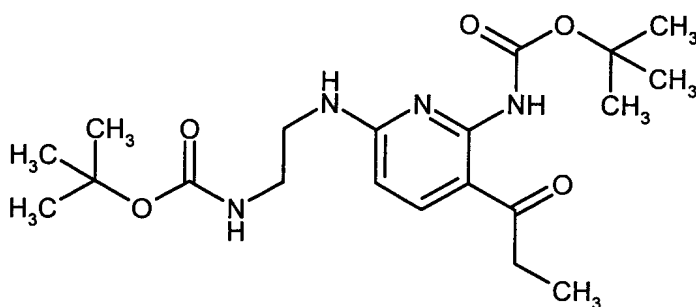
在氫氣層下，將 7.00 克(30.6 毫莫耳)的(6-氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 11A)先置入於 90 毫升的 THF 並被冷卻至 -50°C，滴入 47.8 毫升(76.5 毫莫耳)的丁基鋰(1.6M，在己烷內)，滴完後，反應被慢慢地回溫至 0°C 並保持於 0°C 下經 1 小時，再將混合物冷卻至 -40，並加入溶解在 10 毫升的 THF 內之 9.85 克(61.2 毫莫耳)的 N-丙醯基嗎啉，在 -40°C 下將反應溶液攪拌 1 小時，然後再於 -40°C 下，置入 1 升的乙酸乙酯及 350 毫升的氯化銨溶液，分出有機層，以水及飽和的水性碳酸氫鈉溶液洗滌，有機層經硫酸鎂乾燥並在一種旋轉濃縮器內濃縮，粗製品在矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 10:1 至 1:1)，由此製得 2800 毫克(32%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)：R_t=2.13 分鐘(m/z=283 (M-H)⁻)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ =10.53 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.94 (q, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (t, 3H)。

實例 35A

[6-({2-[(第三-丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基)-3-丙醯基吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯



將 730 毫克(2.4 毫莫耳)的(6-氯-3-丙醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 34A)先加至 7 毫升的 DMSO 內，再加入 512 毫克(3.2 毫莫耳)的 N-Boc-乙二胺及 640 微升(3.7 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，在微波反應器內，於 90°C 下加熱 45 分鐘，反應混合物被置入乙酸乙酯與水的混合液中，有機相經飽和的水性氯化銨溶液洗滌，再以飽和的水性碳酸氫鹽洗滌，經硫酸鎂乾燥並在一種旋轉濃縮器內濃縮，反應混合物在矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 5:1 $\rightarrow$ 1:1)，由此製得 530 毫克(53%的理論值)的產物，為一種固體。

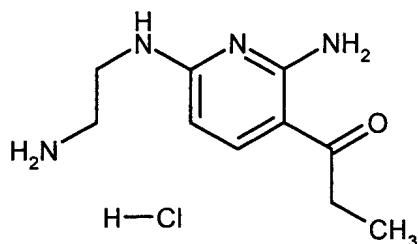
LCMS (方法 6) : R_t =2.19 分鐘(m/z =409 ($M+H$) $^+$)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ =11.47 (s, 1H), 7.93 (br m, 1H), 7.64 (br m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.43 (br m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.56 (br s, 4H), 1.47 (s,

9H), 1.32 (s, 9H), 1.03 (t, 3H)。

實例 36A

1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}丙-1-酮鹽酸鹽

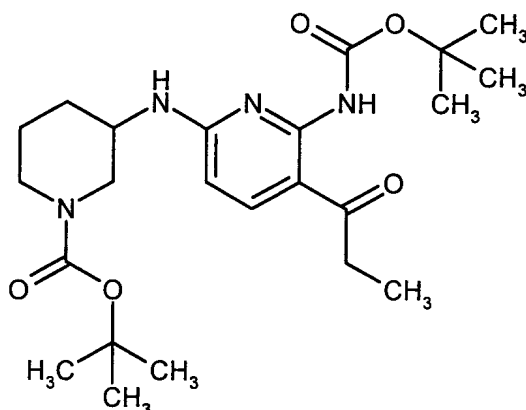


將 530 毫克(1.30 毫莫耳)的[6-({2-[(第三-丁氧基羰基)胺基]乙基}胺基)-3-丙醯基-吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁基酯(實例 35A)溶解於 15 毫升的在二噁烷內之鹽酸溶液(4M)，在室溫下將混合物攪拌 20 小時，待反應完成後，以乙醚(100 毫升)稀釋，濾下沈澱，以乙醚(100 毫升)洗滌，乾燥，由此製得 290 毫克(91%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.15$ 分鐘($m/z=309$ ($M+H$)⁺)。

實例 37A

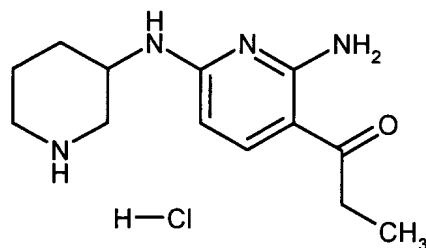
3-({6-[(第三-丁氧基羰基)胺基]-5-丙醯基吡啶-2-基}胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯



將 610 毫克(3.0 毫莫耳)的 3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯、700 毫克(2.3 毫莫耳)的(6-氯-3-丙醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁基酯(實例 34A)及 610 微升(3.5 毫莫耳)的二異丙基乙基胺，懸浮於 7 毫升的 DMSO 內，並在微波反應器內，於 90°C 下加熱 45 分鐘，反應混合物以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋並以飽和的水性氯化銨溶液(3×40 毫升)洗滌，再以水性碳酸氫鈉溶液(40 毫升)洗滌，有機層經硫酸鎂乾燥，濃縮，殘留物在矽膠上被層析(移動相：環己烷/乙酸乙酯 5：1 至 1：1)，分離得 380 毫克(35%的理論值)的產物。LCMS (方法 6)：R_t=2.42 分鐘(m/z=449 (M+H)⁺)。

實例 38A

1-[2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基]丙-1-酮鹽酸鹽

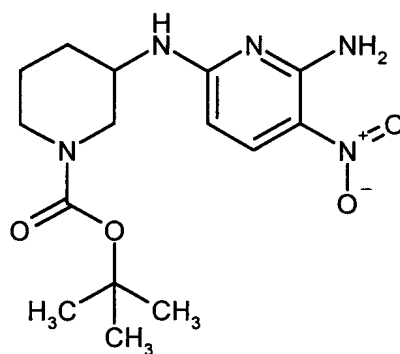


將 380 毫克(0.85 毫莫耳)的 3-({6-[(第三-丁氧基羰基)胺基]-5-丙醯基吡啶-2-基}胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基

酯(實例 37A)溶解於 10 毫升的在二噁烷內之鹽酸溶液(4M)，在室溫下將混合物攪拌 20 小時，反應完成後，以乙醚(100 毫升)稀釋，濾下沈澱，經乙醚(100 毫升)洗滌，乾燥，由此製得 170 毫克(70%的理論值)的產物，為一種固體。
 LCMS (方法 9)： $R_t=0.95$ 分鐘($m/z=249$ ($M+H$)⁺)。

實例 39A

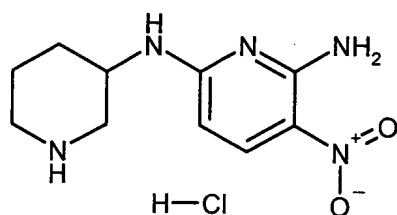
3-[(6-氨基-5-硝基吡啶-2-基)氨基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯



將 500 毫克(2.11 毫莫耳)的 3-氨基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯、772 毫克(4.22 毫莫耳)的 2-氨基-6-氯-3-硝基吡啶及 1.05 毫升(6.34 毫莫耳)的二異丙基乙基胺，懸浮於 18 毫升的 DMSO 後，並在一種微波反應爐內，於 120℃ 下照射 45 分鐘，反應混合物藉由製備性反相 HPLC 純化(方法 13)，分離得 600 毫克(81%的理論值)之產物，為一種固體。
 LCMS (方法 6)： $R_t=1.77$ 分鐘($m/z=338$ ($M+H$)⁺)。

實例 40A

3-硝基-N⁶-(六氫吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺鹽酸鹽

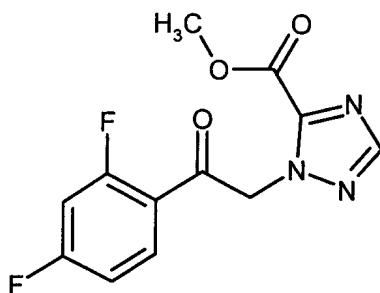


將 610 毫克(1.62 毫莫耳)的 3-[(6-胺基-5-硝基吡啶-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯(實例 39A)溶解於 40 毫升的在二噁烷內之鹽酸溶液(4 M)，在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘，待反應完全後，將溶劑完全地移除，由此製得 662 毫克的粗製品。

LCMS (方法 4)： $R_t=0.86$ 分鐘($m/z=238$ ($M+H$) $^+$)。

實例 41A

1-[2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯



將 5.0 克(39.34 毫莫耳)的 1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯先置入於 96 毫升的丙酮後，加入 7.87 克(41.3 毫莫耳)的 2-氯-1-(2,4-二氟苯基)乙酮及 6.25 克(45.2 毫莫耳)的碳酸鉀，在室溫下將反應混合物攪拌 20 小時，然後在 30°C 下於一種旋轉濃縮器濃縮內濃縮，殘留物被置入於 600 毫升的二氯甲烷及 400 毫升的水內並經水洗滌二遍及經飽和的氯化鈉

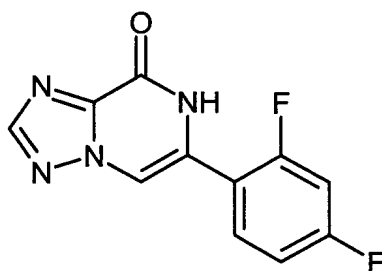
溶液洗滌一遍，分出有機層，以硫酸鎂乾燥並除去溶劑，粗製品於反相、管柱類型：Daisco C18，10 μ m Bio (DAN 300*100nm)上被層析，移動相為乙腈與水的梯度，製得 0.97 克(9%的理論值)的產物，為一種固體。

5 LCMS (方法 8)： $R_t=0.81$ 分鐘($m/z=282$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.26$ (s, 1H)，8.04 (q, 1H)，7.57 (m, 1H)，7.33 (dt, 1H)，6.05 (s, 2H)，3.82 (s, 3H)。

實例 42A

10 6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8(7H)-酮



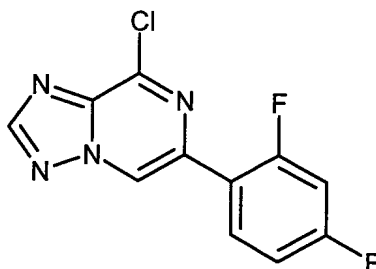
在迴流下，將 965 毫克(3.43 毫莫耳)的 1-[2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯(實例 41A)與 2.65 克(34.3 毫莫耳)的醋酸銨一起攪拌於 25 毫升的冰醋酸，經 13 小時，反應混合物被冷卻後並被加至冰水，使用碳酸氫鈉將 pH 調整至 4，吸引濾下沈澱，乾燥，由此製得 620 毫克(73%的理論值)的產物，為一種固體。

15 LCMS (方法 9)： $R_t=1.35$ 分鐘($m/z=249$ ($M+H$)⁺)。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=12.23$ (s, 1H)，8.52 (s, 1H)，8.13 (s, 1H)，7.70 (q, 1H)，7.48 (dt, 1H)，7.26 (dt, 1H)。

實例 43A

8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



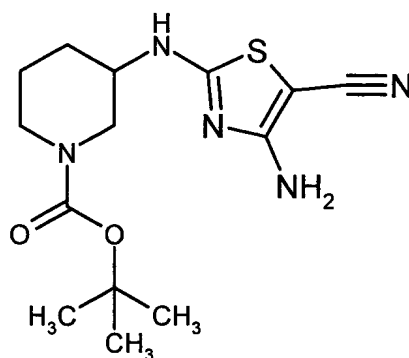
將 620 毫克(2.5 毫莫耳)的 6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8(7H)-酮(實例 42A)先置入於 20 毫升的磷醯氯內，加入 1.7 克(7.5 毫莫耳)的苯甲基三乙基氯化銨，混合物在 120°C 下被攪拌 3 小時，減壓下除去反應混合物內之大部分的磷醯氯，再將混合物倒至冰-水內，吸引濾下沈澱，乾燥，由此製得 637 毫克(96%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.81$ 分鐘($m/z=267$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.42$ (s, 1H)， 8.86 (s, 1H)， 8.02 (m, 1H)， 7.51 (m, 1H)， 7.32 (dt, 1H)。

實例 44A

3-[(4-氨基-5-氰基-1,3-噻唑-2-基)氨基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

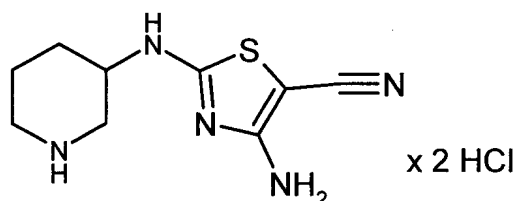


以類似於實例 26A 的方法，由 559 毫克(2.36 毫莫耳)的 3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯開始，經與 500 毫克(2.36 毫莫耳)的 4-胺基-2-(甲基磺醯基)-1,3-噻唑-5-甲腈反應後，分離得 212 毫克(27%的理論值)的產物，為一種固體。LCMS (方法 3)： $R_t=1.92$ 分鐘($m/z=324$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.35$ (d, 1H)，6.68 (s, 2H)，3.56 (br s, 2H)，3.2-3.5 (m, 2H)，1.87 (m, 1H)，1.69 (m, 1H)，1.50 (m, 1H)，1.4 (m, 1H)，1.35 (s, 9H)。

實例 45A

4-胺基-2-(六氫吡啶-3-基胺基)-1,3-噻唑-5-甲腈 二鹽酸鹽



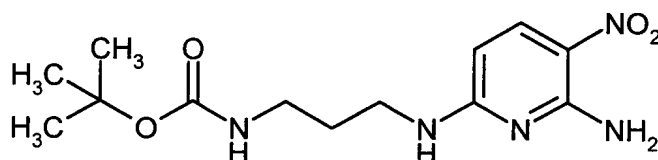
以類似於實例 30A 的方法，由 212 毫克(0.65 毫莫耳)的 3-[(4-胺基-5-氰基-1,3-噻唑-2-基)胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯開始，經與 2 毫升，在二噁烷內的氯化氫(4M)反應後，分離得 190 毫克(99%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 9) : $R_t=0.71$ 分鐘($m/z=224$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=8.97-9.17$ (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)。

實例 46A

{3-[(6-胺基-5-硝基吡啶-2-基)胺基]丙基}胺基甲酸第三-丁基酯



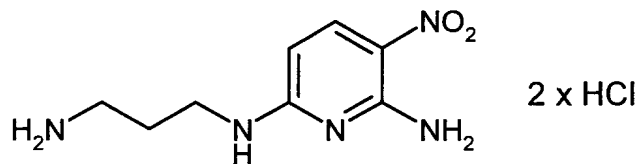
將 150.6 毫克(0.864 毫莫耳)的第三-丁基-(3-胺基丙基)胺基甲酸丁基酯、300 毫克(1.73 毫莫耳)的 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺及 173 毫克(1.73 毫莫耳)的碳酸氫鉀懸浮於 10 毫升的 DMF 後，在 90°C 下加熱 16 小時，加水，混合物以乙酸乙酯萃取三遍，粗製品以製備性 HPLC 純化並在高真空下乾燥，製得 195 毫克(65%的理論值)的產物。

LCMS (方法 7) : $R_t=2.85$ 分鐘($m/z=312$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=8.12$ (br s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (br s, 1H), 6.84 (t, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.97 (q, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

實例 47A

N⁶-(3-胺基丙基)-3-硝基吡啶-2,6-二胺二鹽酸鹽

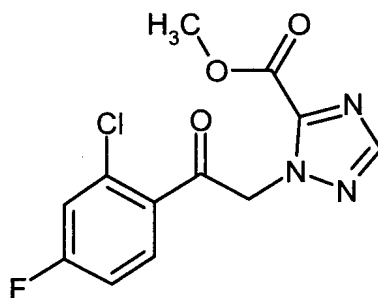


先將 15.4 克(51.8 毫莫耳)的{3-[(6-氨基-5-硝基吡啶-2-基)氨基]丙基}氨基甲酸第三-丁基酯(實例 46A)置入於 45 毫升的二氯甲烷後，冷卻至 0°C，然後加入溶解在二噁烷內之 148 毫升(400 毫莫耳)之 4M 鹽酸溶液，混合物在室溫下被攪拌 6 小時，吸引濾下沈澱，經乙醚洗滌，在高真空下乾燥，由此製得 12.49 克(89%的理論值)的產物，為一種固體。LCMS (方法 9)：R_t=0.53 分鐘(m/z=198 (M+H)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ=8.39 (br s, 1H)，8.13 (br s, 4H)，7.99 (d, 1H)，6.01 (d, 1H)，3.56 (m, 2H)，3.03 (m, 2H)。

實例 48A

1-[2-(2-氯-4-氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯



以類似於實例 18A 的製備方法，由 1.72 克(13.6 毫莫耳)的 1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯開始，經與 3.98 克(14.24 毫莫耳)的 2-溴-1-(2-氯-4-氟苯基)乙酮反應後，製得 1.1 克(21%的理論值)的固體產物。

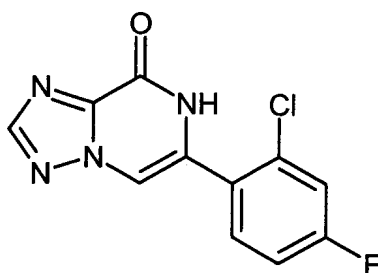
LCMS (方法 8) : $R_t=1.01$ 分鐘($m/z=298$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=8.27$ (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (dt, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

5

實例 49A

6-(2-氯-4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8(7H)-酮



以類似於實例 19A 的製備方法，由 1.11 克(2.7 毫莫耳)的 1-[2-(2-氯-4-氟苯基)-2-氧代乙基]-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸甲酯，經與 2.07 克(26.8 毫莫耳)的醋酸鉍反應，分離得 655 毫克(78%的理論值)的產物，為一種固體。

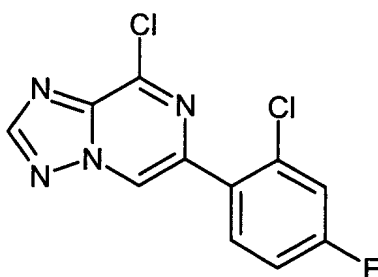
LCMS (方法 12) : $R_t=0.72$ 分鐘($m/z=265$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=12.18$ (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H)。

15

實例 50A

8-氯-6-(2-氯-4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



以類似於實例 20A 的製備方法，由 635 毫克(2.4 毫莫耳)的 6-(2-氯-4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8(7H)-酮開始，經與 16.45 克(107.3 毫莫耳)的磷醯氯反應後，分離得 550 毫克(82%的理論值)的產物，為一種固體。

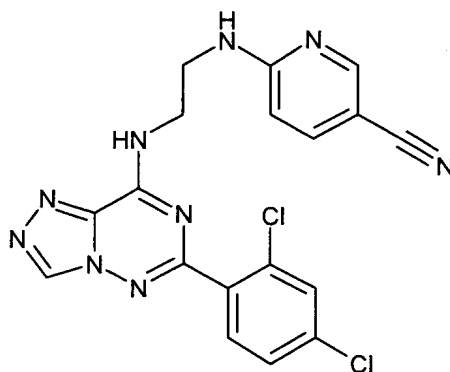
5 LCMS (方法 8)： $R_t=1.16$ 分鐘($m/z=283$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.48$ (s, 1H)， 8.89 (s, 1H)， 7.75 (dd, 1H)， 7.68 (dd, 1H)， 7.43 (dt, 1H)。

作業實例

10 實例 1

6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]胺基}乙基)胺基]吡啶-3-甲腈



15 將 100 毫克(0.33 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 7A)、70 毫克(0.43 毫莫耳)的 6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 2A)及 0.08 毫升(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺先置入於 2 毫升的 DMSO 內，混合物在 80°C 被攪拌 16 小時，加入乙酸乙酯及 10%強度的檸檬酸，反應混合物被萃取，有機層經氯化鈉溶液洗滌並經硫酸鎂乾燥，藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，

20

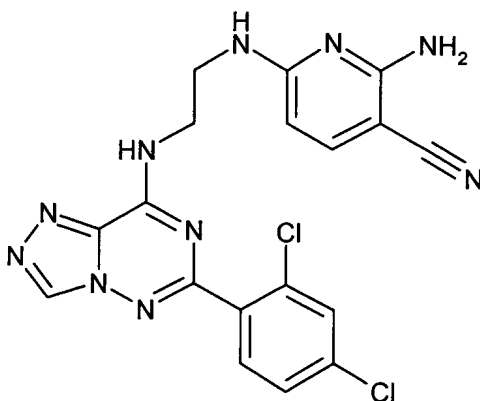
製得 16 毫克(12%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 3)： $R_t=1.16$ 分鐘($m/z=426$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.76$ (t, 1H)， 9.56 (s, 1H)，
 8.34 (ss, 1H)， 7.74 (br, s 1H)， 7.62 (d, 1H)， $7.57-7.50$ (m, 2H)，
 6.52-6.41 (br, s, 1H)， 3.76 (q, 2H)， 3.62 (q, 2H)。

實例 2

2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]胺基}乙基)-胺基]吡啶-3-甲腈



將 300 毫克(0.99 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 7A)、274.65 毫克(1.09 毫莫耳)的 2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 17A)及 1.4 毫升(8 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺先置入於 5 毫升的 DMSO 內，混合物在 80°C 下被攪拌 16 小時，加入乙酸乙酯及 10%強度的檸檬酸，反應混合物被萃取，有機層經氯化鈉溶液洗滌並經硫酸鎂乾燥，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 120 毫克(27%的理論值)的產物，為一種固體。

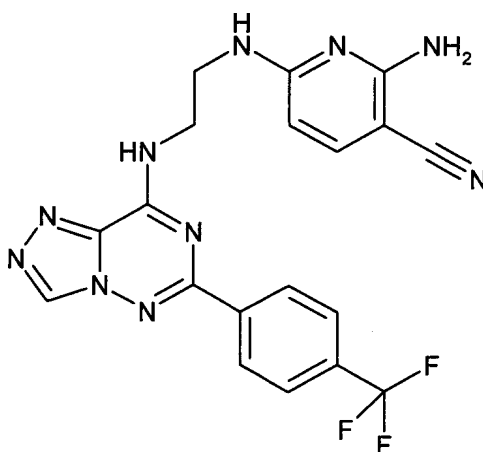
LCMS (方法 3) : $R_t=2.24$ 分鐘 ($m/z=440$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=9.8$ (t, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.73 (ss, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.37 (br, s, 1H), 5.81 (br, s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H)。

5

實例 3

2-氨基-6-{[2-({6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]氨基)-乙基]氨基}吡啶-3-甲腈



10

將 65 毫克(0.22 毫莫耳)的 8-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 10A)、60 毫克(0.24 毫莫耳)的 2-氨基-6-[(2-氨基乙基)氨基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 17A)及 0.3 毫升(1.75 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺先置入於 2 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應器內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 17 毫克(18%的理論值)的產物，為一種固體。

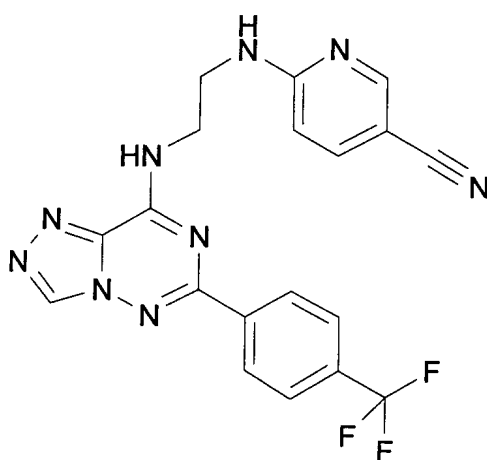
15

LCMS (方法 3) : $R_t=2.33$ 分鐘 ($m/z=441$ ($M+H$)⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=9.77$ (t, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.63 (br, s, 1H), 7.24 (br, s, 1H), 5.73 (br, s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.63 (d, 2H)。

5 實例 4

6-([2-({6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基}胺基)乙基]-胺基)吡啶-3-甲腈



將 60 毫克(0.2 毫莫耳)的 8-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 10A)、39 毫克(0.24 毫莫耳)的 6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 2A)及 0.1 毫升(0.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺先置入於 2 毫升的 DMSO 後，在一種微波反應器內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，製得 40 毫克(47%的理論值)的產物，為一種固體。

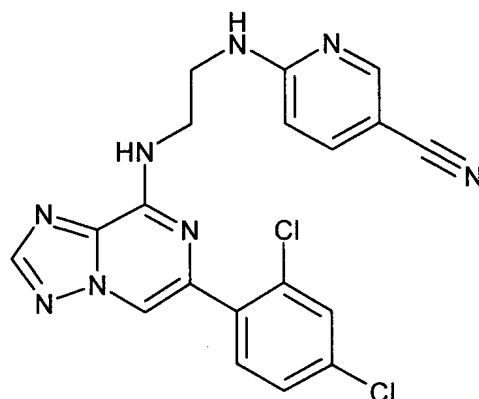
LCMS (方法 3): $R_t=2.33$ 分鐘($m/z=426$ ($M+H$) $^+$)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=9.71$ (t, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.81 (d, 3H), 7.50 (br, s, 1H),

6.41 (br, s, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.68 (q, 2H)。

實例 5

6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]吡啶-3-甲腈



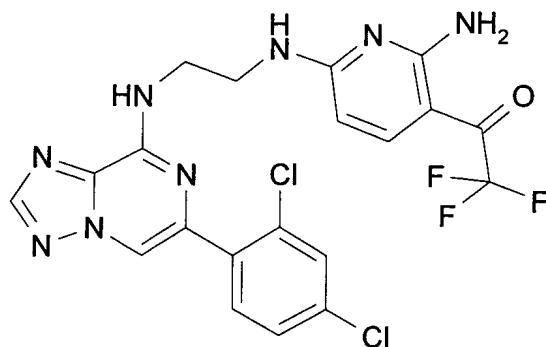
將 45 毫克(0.15 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、35 毫克(0.18 毫莫耳)的 6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 2A)及 0.2 毫升(1.2 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 0.8 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，製得 30 毫克(47%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.05$ 分鐘($m/z=425$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.56$ (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (ss, 1H), 8.22 (br, s 1H), 7.74 (ss, 1H), 7.71 (br, s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.50 (br, s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H)。

實例 6

1-{2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮



將 160 毫克(0.53 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、182 毫克(0.64 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 24A)及 0.74 毫升(4.2 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 3 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，製得 186 毫克(68%的理論值)的產物，為一種固體。

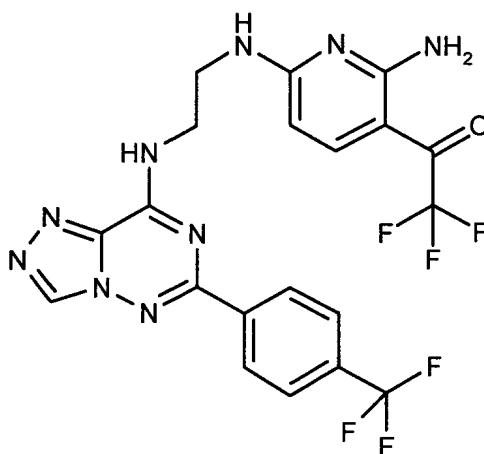
LCMS (方法 6)： $R_t=2.39$ 分鐘($m/z=511$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.58$ (s, 1H)，8.54 (br s, 1H)，8.43 (s, 1H)，8.33 (t, 1H)，8.08 (t, 1H)，7.72 (d, 1H)，7.64 (d, 2H)，7.47 (t, 2H)，5.9 (d, 1H)，3.72 (m, 2H)，3.66 (m, 2H)。

¹H-NMR (500MHz, TFA-d)： $\delta=8.82$ (s, 1H)，8.35 (s, 2H)，7.68 (s, 1H)，7.55 (dd, 2H)，6.47 (br s, 1H)，4.43 (m, 2H)，4.20 (m, 2H)。

實例 7

1-(2-胺基-6-{[2-({6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基}胺基)-乙基]胺基}吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮



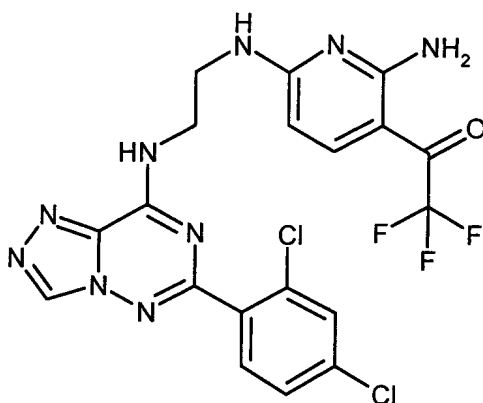
將 200 毫克(0.67 毫莫耳)的 8-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基][1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 10A)、210 毫克(0.73 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 24A)及 0.7 毫升(4.0 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 5 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 130°C 下照射 45 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，製得 28 毫克(8%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 3)： $R_t=2.56$ 分鐘($m/z=512$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.76$ (t, 1H)，9.58 (s, 1H)，8.65 (br s, 1H)，8.19 (d, 2H)，7.80 (br s, 1H)，7.65 (d, 2H)，7.23 (m, 1H)，5.71 (d, 1H)，4.04 (m, 2H)，3.68 (m, 2H)。

實例 8

1-{2- 胺基 -6-[(2-{[6-(2,4- 二氯 苯基)][1,2,4] 三 唑 并 [3,4-f][1,2,4]三 吡-8-基]胺基}乙基)-胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮



將 80 毫克(0.27 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡(實例 9A)、94 毫克(0.29 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 24A)及 280 微升(1.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基-乙基胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120℃ 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 30 毫克(22%的理論值)的產物。

LCMS (方法 3)： $R_t=2.52$ 分鐘($m/z=512$ ($M+H$)⁺)。

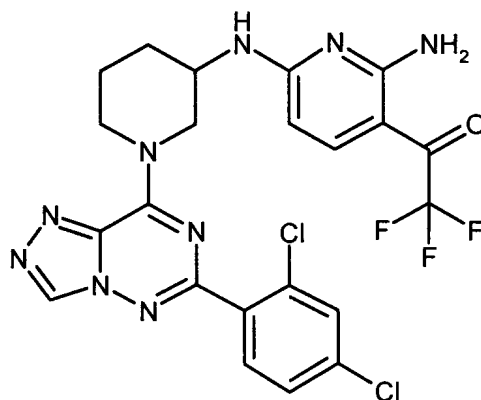
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.84$ (m, 1H)，9.56 (s, 1H)，8.54 (br m, 1H)，8.11 (t, 1H)，7.70 (d, 1H)，7.67 (d, 1H)，7.64 (br m, 1H)，7.45 (dd, 2H)，5.88 (d, 1H)，3.82 (m, 2H)，3.67 (m, 2H)。

¹H-NMR (500MHz, 吡啶-d₅)： $\delta=11.27$ (br s, 1H)，9.65 (s, 1H)，9.39 (s, 1H)，9.18 (t, 1H)，8.61 (br s, 1H)，7.91 (d, 1H)，

7.68 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.05 (m, 2H)。

實例 9

1-[2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮



將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 9A)、35 毫克(0.11 毫莫耳)的 1-[2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 33A)及 95 微升(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基-胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 41 毫克(83%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)：R_t=2.36 分鐘(m/z=552 (M+H)⁺)。

1-[2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮(實例 9)的鏡像物分離係以下述條件進行：

實例 9 (40 毫克)的樣品被置入於 2 毫升的乙醇內，被置於一種 Daicel Chiralpak AS-H，5 μ m，250 毫米×20 毫米的管柱上層析(流速：15 毫升/分鐘；在 220 nm 下偵測；注射容積：700 微升；移動相：異己烷/(帶 0.2%乙醚之乙醇)

5 (50/50)，溫度：40°C)，分離出兩劃分：

實例鏡像物-A-9：分離得 10 毫克的產物，> 99% ee。

滯留時間：4.67 分鐘。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： δ =9.61 (s, 1H)，8.48 (s, br, 2H)，7.89 (d, 1H)，7.79 (dd, 1H)，7.5-7.61 (m, 1H)，7.44 (d, 1H)，7.34 (dd, 1H)，5.89 (d, 1H)，5.02 (d, 1H)，4.5-4.6 (m, 1H)。4.3-4.46 (m, 2H)，4.02 (d, 1H)，2.02-2.14 (m, 2H)，1.6-1.82 (m, 2H)。

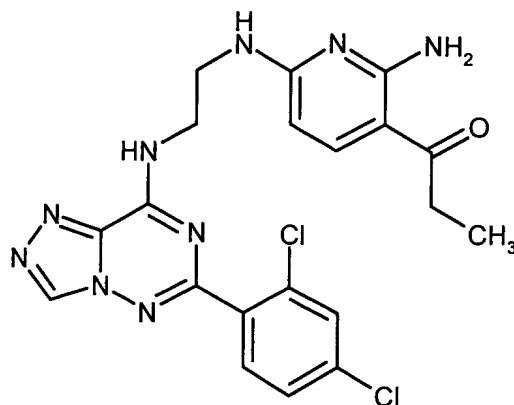
10

實例鏡像物-B-9：分離得 14 毫克的產物，> 99% ee。

滯留時間：6.39 分鐘。

實例 10

1-{2- 胺基 -6-[(2-{[6-(2,4- 二氯 苯基) [1,2,4] 三唑并 [3,4-f] [1,2,4] 三吡啶-8-基]胺基}乙基)-胺基]吡啶-3-基}丙-1-酮



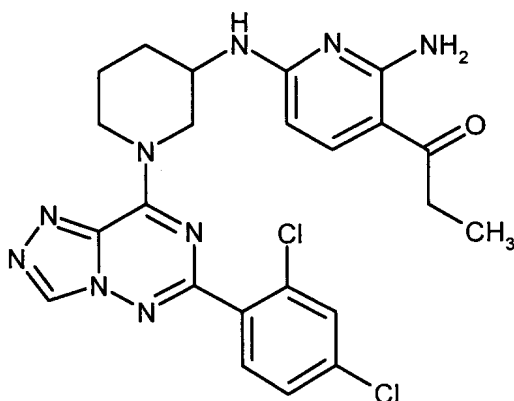
將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 9A)、26 毫克(0.11 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}丙-1-酮鹽酸鹽(實例 36A)及 95 微升的(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先被置入於 1 毫升的 DMSO 後，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 13 毫克(31%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.44$ 分鐘($m/z=472$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=9.84$ (m, 1H)，9.59 (s, 1H)，7.82 (br m, 1H)，7.68 (m, 1H)，7.64 (d, 1H)，7.46 (dd, 1H)，5.75 (br m, 1H)，3.84 (m, 2H)，3.70 (m, 2H)，2.74 (m, 2H)，1.04 (t, 3H)。

實例 11

1-[2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}-胺基)吡啶-3-基]丙-1-酮

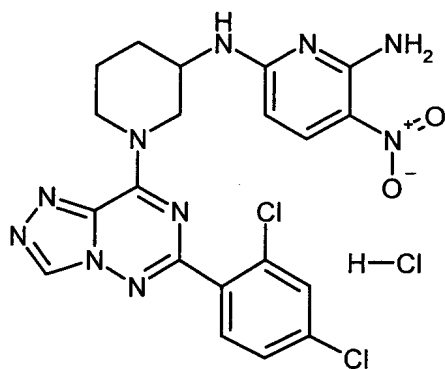


將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 9A)、31 毫克(0.11 毫莫耳)的

1-[2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)嘧啶-3-基]丙-1-酮鹽酸鹽
(實例 38A)及 95 微升(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，
先被置入於 1 毫升的 DMSO 內後，在一種微波反應爐內，
於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純
化(方法 13)，由此製得 14 毫克(30%的理論值)的產物。
LCMS (方法 6): $R_t=1.72$ 分鐘($m/z=512$ ($M+H$)⁺)。

實例 12

N^6 -{1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡-8-
基]六氫吡啶-3-基}-3-硝基-吡啶-2,6-二胺鹽酸鹽



將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]
三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡(實例 9A)、36 毫克(0.12 毫莫耳)的
3-硝基- N^6 -(六氫吡啶-3-基)吡啶-2,6-二胺鹽酸鹽(實例 40A)
及 63 微升(0.36 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於
0.7 毫升的 DMSO 後，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照
射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 10)，
由此製得 26 毫克(54%的理論值)的產物。

LC/MS (方法 3): $R_t=2.39$ 分鐘, ($m/z=501$ ($M+H$)⁺)。

N^6 -{1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三

吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}-3-硝基吡啶-2,6-二胺鹽酸鹽(實例 12)的鏡像物分離係根據下述的條件進行：

將實例 12(18 毫克)的樣品置入於 2.4 毫升的乙醇內並被層析於一種 Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 毫米 $\times$ 20 毫米管柱(流速：15 毫升/分鐘；於 220 nm 下偵測；注射體積：800 微升；移動相：異己烷/(含 0.2%二乙基胺之乙醇)(40/60)，溫度：40 $^{\circ}$ C)，分離得兩劃分：

實例鏡像物-A-12：分離得 9 毫克的產物，> 96% ee。

滯留時間：7.27 分鐘。

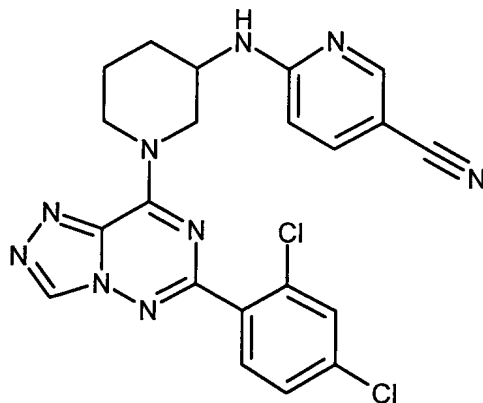
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, TFA-d)： δ =10.29 (s, 1H)，8.43 (d, 1H)，7.66 (d, 1H)，7.59 (s, 1H)，7.44 (d, 1H)，6.46 (d, 1H)，5.04-5.14 (m, 1H)，4.8-4.95 (m, 1H)，4.45-4.6 (m, 1H)，4.2-4.35 (m, 2H)，2.36-2.5 (m, 1H)，2.18-2.32 (m, 2H)，2.06-2.17 (m, 1H)。

實例鏡像物-B-12：分離得 7 毫克的產物，> 99% ee。

滯留時間：8.46 分鐘。

實例 13

6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)吡啶-3-甲腈



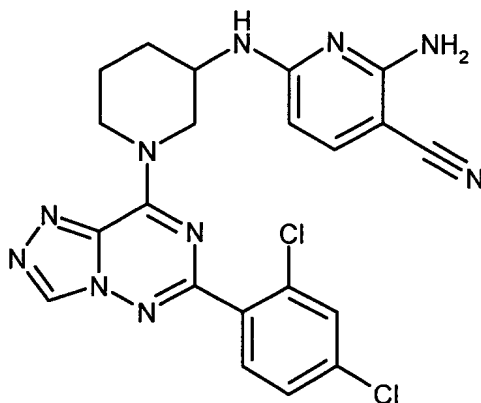
將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 9A)、26 毫克(0.11 毫莫耳)的 6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(實例 30A)及 95 微升(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 30 毫克(72%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.06$ 分鐘($m/z=466$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, TFA-d)： $\delta=10.39$ (s, 1H)，8.46 (s, 1H)，8.08 (s, 1H)，7.73 (m, 2H)，7.58 (s, 1H)，7.47 (s, 1H)，5.22 (m, 1H)，5.02 (m, 1H)，4.61 (m, 1H)，4.32-4.5 (m, 2H)，2.48-2.61 (m, 2H)，2.1-2.47 (m, 2H)。

實例 14

2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}-胺基)吡啶-3-甲腈

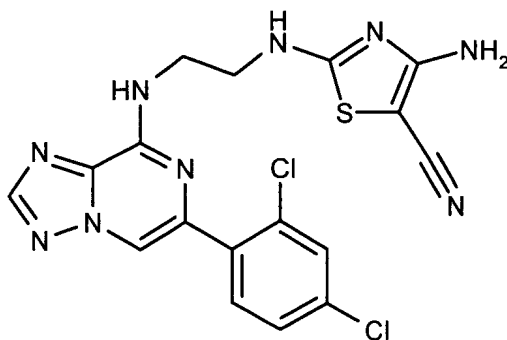


將 30 毫克(0.09 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,2,4]三吡啶(實例 9A)、27 毫克(0.11 毫莫耳)的 2-氨基-6-(六氫吡啶-3-基氨基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(實例 31A)及 95 微升(0.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 30 毫克(83%的理論值)的產物。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.97$ 分鐘($m/z=481$ ($M+H$)⁺)。

實例 15

4-氨基-2-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]氨基}乙基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲腈



將 40 毫克(0.13 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]

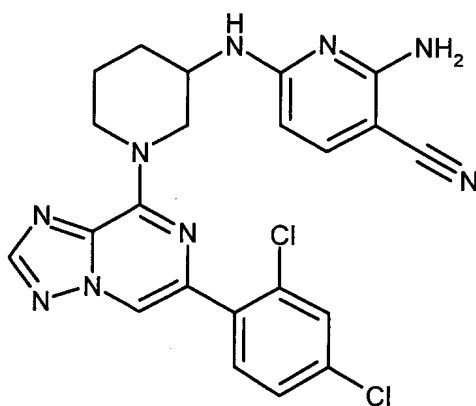
三唑并[1,5-a]吡啶(實例 20A)、35 毫克(0.16 毫莫耳)的 4-氨基-2-[(2-氨基乙基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲腈三氟乙酸鹽(實例 27A)及 0.14 毫升(0.8 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺,先置入於 1 毫升的 DMSO 內,在一種微波反應爐內,於 120°C 下照射 30 分鐘,反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13),製得 29 毫克(48%的理論值)的產物,為一種固體。

LCMS (方法 6): $R_t=1.88$ 分鐘($m/z=446$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta=8.58$ (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H)。

實例 16

2-氨基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}氨基)-吡啶-3-甲腈



將 30 毫克(0.10 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(實例 20A)、30 毫克(0.12 毫莫耳)的 2-氨基-6-(六氫吡啶-3-基氨基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(實例 31A)及 78 毫克(0.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺,先置入於 1

毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 43 毫克(88%的理論值)的產物，為一種固體。

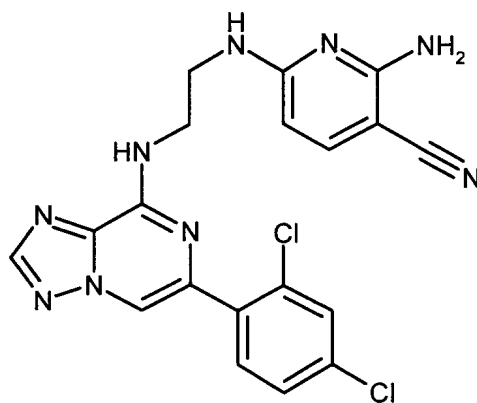
LCMS (方法 6)： $R_t=2.29$ 分鐘($m/z=480$ ($M+H$)⁺)。

5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.58$ (s, 1H)，8.55 (s, 1H)，7.74 (d, 1H)，7.67 (d, 1H)，7.54 (dd, 1H)，7.26 (d, 1H)，7.22 (br m, 1H)，6.32 (br m, 1H)，5.83 (br m, 1H)，4.34 (br m, 1H)，4.07 (br m, 1H)，2.01 (m, 1H)，1.90 (m, 1H)，1.62 (m, 2H)，部分訊號被水的信號遮蔽。

10

實例 17

2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]-吡啶-3-甲腈



15

將 30 毫克(0.10 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、26 毫克(0.12 毫莫耳)的 2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 17A)及 78 毫克(0.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射

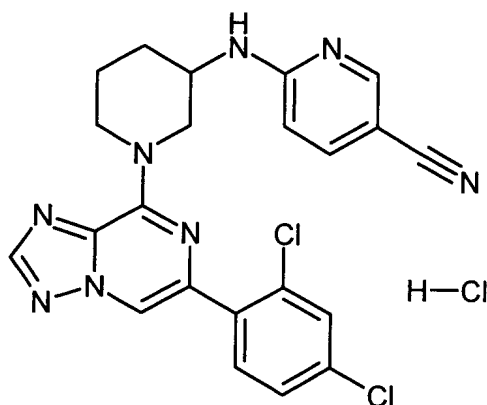
30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 30 毫克(68%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.03$ 分鐘($m/z=440$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.57$ (s, 1H)，8.44 (s, 1H)，8.46 (m, 1H)，7.76 (d, 1H)，7.65 (d, 1H)，7.53 (dd, 1H)，7.30 (d, 1H)，6.56 (br s, 1H)，5.83 (br m, 1H)，3.74 (br m, 4H)。

實例 18

6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



將 30 毫克(0.10 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、38 毫克(0.13 毫莫耳)的 6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽(實例 30A)及 130 微升(0.75 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 2 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 10)，由此製得 34 毫克(54%的理論值)的產物，為一種固體。

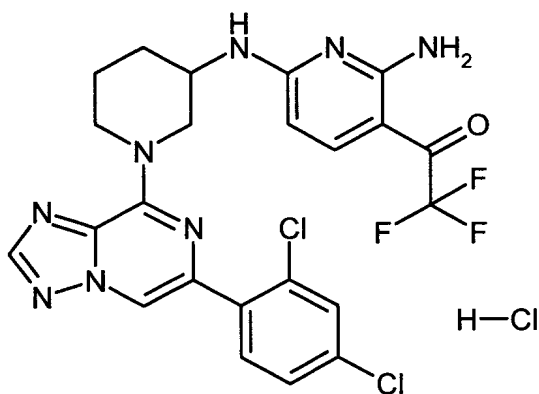
LC/MS (方法 6)： $R_t=2.46$ 分鐘，($m/z=465$ ($M+H$)⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=8.56$ (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61-7.7 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.65-4.95 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 4H)。

5

實例 19

1-[2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽



10

將 38 毫克(0.13 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、45 毫克(0.14 毫莫耳)的 1-[2-胺基-6-(六氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮鹽酸鹽(實例 33A)及 130 微升(0.75 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺先置入於 2 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應器內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 10)，由此製得 52 毫克(71%的理論值)的產物，為一種固體。

15

LC/MS (方法 6): $R_t=2.68$ 分鐘, $(m/z=551 (M+H)^+)$ 。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)。

1-[2-胺基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 19)的鏡像物分離係在下述條件下進行：

實例 19 (40 毫克)的樣品被置入於由 27 毫升的乙醇及 3 毫升的乙腈所成的溫的混合液內，並被層析，係在一種 Daicel Chiralpak AD-H, 5μm, 250 毫米×20 毫米管柱上進行(流速：15 毫升/分鐘；在 220 nm 下偵測；注射體積：500 微升；移動相：異己烷/2-丙醇(75/25)；溫度：40°C)，分離得兩劃分：

實例鏡像物-A-19：分離得 14 毫克，> 99% ee 的產物。

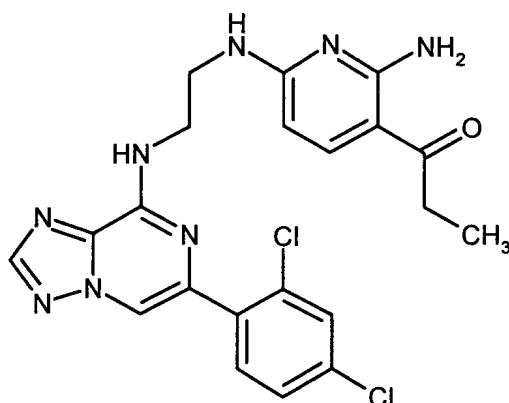
滯留時間：7.38 分鐘。

實例鏡像物-B-19：分離得 17 毫克，> 98% ee 的產物。

滯留時間：9.02 分鐘。

實例 20

1-{2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}胺基}乙基}胺基}-吡啶-3-基}丙-1-酮



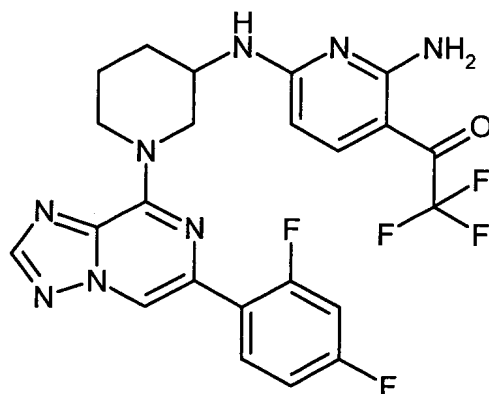
將 30 毫克(0.10 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(實例 20A)、26 毫克(0.12 毫莫耳)的 1-{2-氨基-6-[(2-氨基乙基)氨基]吡啶-3-基}丙-1-酮鹽酸鹽(實例 36A)及 78 毫克(0.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 30 毫克(68%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=1.66$ 分鐘($m/z=471$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.60$ (s, 1H)，8.45 (s, 1H)，8.40 (br s, 1H)，7.78 (m, 1H)，7.71 (m, 1H)，7.62 (m, 1H)，7.48 (m, 1H)，6.25 (br, 1H)，5.80 (br m, 1H)，3.74 (m, 2H)，3.63 (m, 2H)，2.73 (m, 2H)，1.05 (t, 3H)。

實例 21

1-[2-氨基-6-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}氨基)-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮



將 100 毫克(0.38 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(實例 43A)、146 毫克(0.45 毫莫耳)的 1-[2-氨基-6-(六氫吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙酰鹽酸鹽(實例 33A)及 523 微升(3 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 4 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 175 毫克(90%的理論值)的產物，為一種固體。

LC/MS (方法 8)： $R_t=1.49$ 分鐘， $(m/z=519 (M+H)^+)$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)： $\delta=8.55$ (s, 1H)，8.53 (s, 2H)，7.9-8.05 (m, 2H)，7.59 (s, 1H)，7.4-7.48 (d, 1H)，7.37 (t, 1H)，7.05 (t, 1H)，5.90 (d, 1H)，4.45-4.56 (m, 2H)，4.24-4.36 (m, 2H)，4.07-4.17 (m, 1H)，1.98-2.11 (m, 2H)，1.6-1.76(m, 2H)。

1-[2-氨基-6-(1-[6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]六氫吡啶-3-基}氨基)吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酰(實例 21)的鏡像物分離係在下述條件下進行：

將實例 21 (160 毫克)的樣品溶解於 3 毫升的乙醇內，

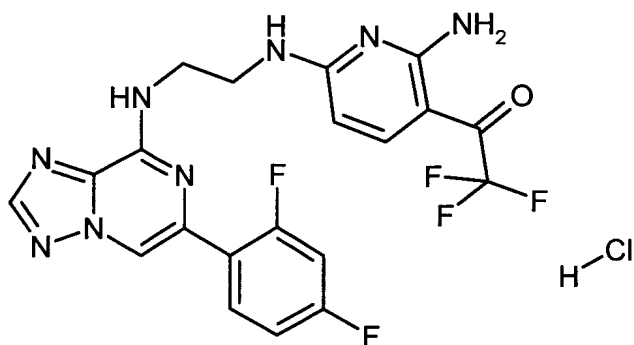
被置於一種 Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 毫米 $\times$ 20 毫米的管柱上層析(流速: 15 毫升/分鐘; 在 220 nm 下偵測; 注射容積: 650 微升; 移動相: 異己烷/乙醇(70/30), 溫度: 40 $^{\circ}$ C), 分離出兩劃分:

5 **實例鏡像物-A-21**: 分離得 53 毫克的產物, > 99% ee。
 滯留時間: 5.01 分鐘。

實例鏡像物-b-21: 分離得 82 毫克的產物, > 99% ee。
 滯留時間: 8.19 分鐘。

10 **實例 22**

1-{2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽



15 將 50 毫克(0.19 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 43A)、64 毫克(0.23 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 24A)及 0.26 毫升(1.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺, 先置入於 2 毫升的 DMSO 內, 在一種微波反應爐內,
 20 於 140 $^{\circ}$ C 下照射 30 分鐘, 反應混合物藉由製備性 HPLC 純

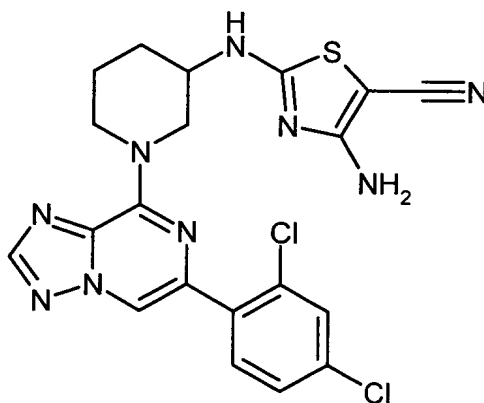
化(方法 10)，製得 64 毫克(63%的理論值)的產物，為一種固體。

LCMS (方法 6)： $R_t=2.29$ 分鐘($m/z=479$ ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)： $\delta=8.56$ (br s, 2H)，8.44 (s, 1H)，8.33 (t, 1H)，8.11 (t, 1H)，8.0 (dd, 1H)，7.72 (m, 1H)，7.32-7.45 (m, 2H)，7.04 (dt, 1H)，5.85 (d, 1H)，3.79-3.87 (m, 2H)，3.62-3.72 (m, 2H)。

實例 23

4-胺基-2-({1-[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]六氫吡啶-3-基}胺基)-1,3-噻唑-5-甲腈



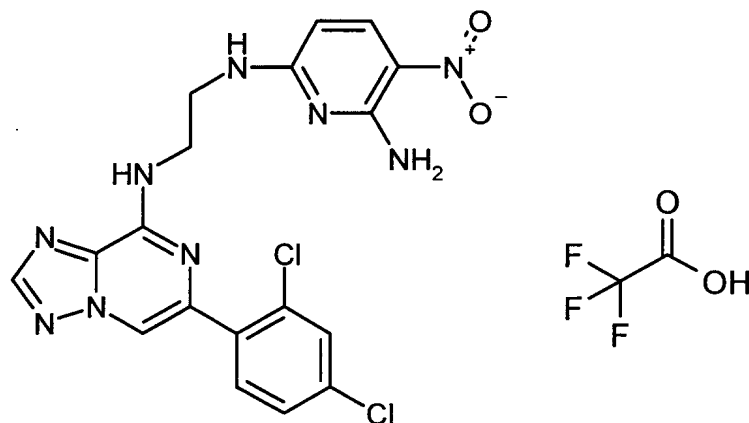
將 80 毫克(0.27毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、98.9 毫克(0.29 毫莫耳)的 4-胺基-2-(六氫吡啶-3-基胺基)-1,3-噻唑-5-甲腈二鹽酸鹽(實例 45A)及 279 微升(1.6 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 2.2 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120 °C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 69 毫克(52%的理論值)的產物，為一種固體。

LC/MS (方法 3) : $R_t=2.57$ 分鐘 , $(m/z=486 (M+H)^+)$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta=8.58$ (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.47 (d, 1H) , 7.73 (d, 1H) , 7.65 (d, 1H) , 7.52 (dd, 1H) , 6.67 (s, br, 1H) , 4.4-4.6 (m, 2H) , 4.05-4.2 (m, 1H) , 3.9-4.04 (m, 1H) , 3.77-3.90 (m, 1H) , 1.98-2.07 (m, 1H) , 1.84-1.95 (m, 1H) , 1.55-1.74 (m, 2H) 。

實例 24

N^6 -(2-{[6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)-3-硝基吡啶-2,6-二胺三氟乙酸鹽



將 50 毫克(0.17 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氯苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 20A)、58.2 毫克(0.2 毫莫耳)的 N-(2-胺基乙基)-3-硝基吡啶-2,6-二胺二鹽酸鹽(實例 47A)及 233 微升(1.34 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 3.1 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 11)，由此製得 40.7 毫克(42%的理論值)的產物，為一種固體。

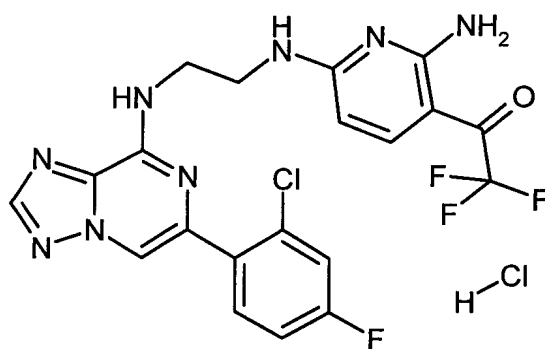
LC/MS (方法 3) : $R_t=2.51$ 分鐘 , $(m/z=460 (M+H)^+)$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=8.58$ (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68-7.80 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.64 (m, 2H)。

5

實例 25

1-{2-胺基-6-[(2-{[6-(2-氯-4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)-胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽



10

將 80 毫克(0.28 毫莫耳)的 8-氯-6-(2-氯-4-氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 50A)、97 毫克(0.34 毫莫耳)的 1-{2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-基}-2,2,2-三氟乙酮鹽酸鹽(實例 24A)及 394 微升(2.26 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 2 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 120°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 10)，由此製得 47 毫克(31%的理論值)的產物，為一種固體。

15

LC/MS (方法 8): $R_t=1.40$ 分鐘, $(m/z=495 (M+H)^+)$ 。

20

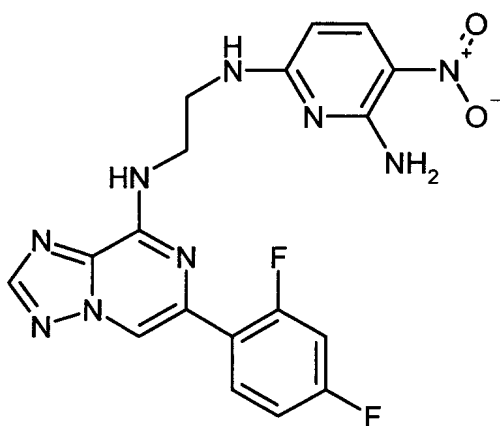
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=8.58$ (s, 1H), 8.40 (s, 1H),

8.32 (t, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (dt, 1H), 5.91 (d, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.67 (m, 2H)。

5

實例 26

N^6 -(2-{[6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)-3-硝基吡啶-2,6-二胺



10

將 50 毫克(0.19 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 43A)、65.4 毫克(0.23 毫莫耳)的 N^6 -(2-胺基乙基)-3-硝基吡啶-2,6-二胺二鹽酸鹽(實例 47A)及 261 微升(1.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 3.6 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 13)，由此製得 2.3 毫克(3%的理論值)的產物，為一種固體。

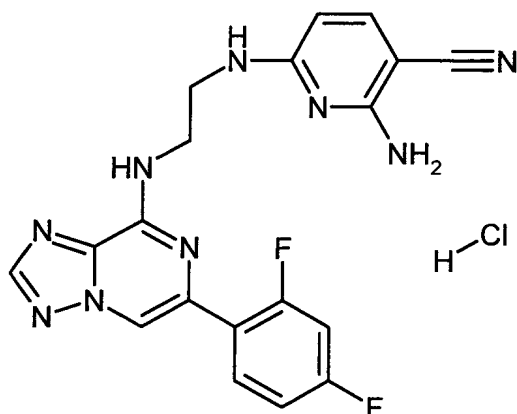
15

LC/MS (方法 3): R_t =2.34 分鐘, (m/z =428 ($M+H$)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.36 (dt, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.86 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (m, 2H)。

實例 27

2-胺基-6-[(2-{[6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



將 50 毫克(0.19 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉(實例 43A)、66.2 毫克(0.23 毫莫耳)的 2-胺基-6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 17A)及 261 微升(1.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 3.6 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法 10)，由此製得 23 毫克(26%的理論值)的產物，為一種固體。

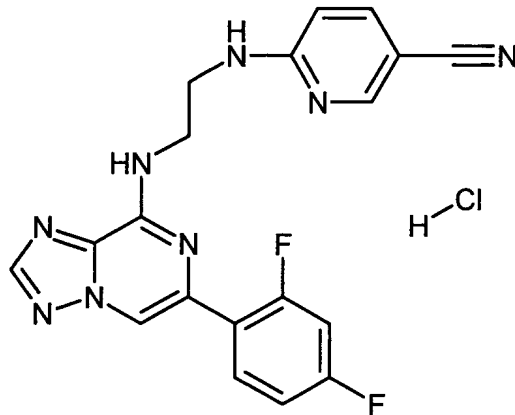
LC/MS (方法 6)： $R_t=1.88$ 分鐘， $(m/z=408 (M+H)^+)$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)： $\delta=8.56$ (s, 1H)，8.44 (s, 1H)，8.29 (m, 1H)，7.98 (dd, 1H)，7.38 (m, 2H)，7.18 (dt, 1H)，5.83 (br s, 1H)，4.08 (br s, 3H)，3.79 (m, 2H)，3.65 (m, 2H)。

實例 28

6-[(2-{[6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺基}乙基)胺基]-吡啶-3-甲腈

基}乙基)胺基]吡啶-3-甲腈鹽酸鹽



將 50 毫克(0.19 毫莫耳)的 8-氯-6-(2,4-二氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(實例 43A)、62.2 毫克(0.23 毫莫耳)的 6-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(實例 2A)及 261 微升(1.5 毫莫耳)的 N,N-二異丙基乙基胺，先置入於 3.6 毫升的 DMSO 內，在一種微波反應爐內，於 140°C 下照射 30 分鐘，反應混合物以製備性 HPLC 純化(方法 10)，由此製得 59 毫克(72%的理論值)的產物，為一種固體。

LC/MS (方法 8)：R_t = 1.19 分鐘，(m/z=393 (M+H)⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ=8.56 (s, 1H)，8.44 (s, 2H)，8.24 (m, 1H)，8.06 (br s, 1H)，7.98 (dd, 1H)，7.62 (br s, 1H)，7.39 (t, 1H)，7.19 (t, 1H)，6.55 (br s, 1H)，3.78 (m, 2H)，3.66 (m, 2H)。

B) 生理的活性之評估

根據本發明的化合物用於治療血液疾病之適合性可於下述之分析系統中被證明：

體內(In vitro)分析

活性物質之抑制活性係在一種生化分析中測定，在黑色的 384-孔微滴定板內將此目的所需的成分與透明的基質(得自 Greiner，登記號碼 781092)混合，每個 384-孔微滴定板中之各孔之要求量為；5 nM GSK3P (得自 Upstate，登記號碼 14-306)、40 μ M GSK3 β 受質 GSM (序列 H-RRRPASVPPSPSLSRHS-(pS)-HQRR，得自 Upstate，登記號碼 2-533)、30 μ M 菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸 NADH (Roche Diagnostics，登記號碼 10107735)、50 μ M 三磷酸腺苷 ATP (得自 Sigma，登記號碼 A7966)、2 mM 磷酸烯醇丙酮酸(得自 Roche，登記號碼 128112)、以及也包括約 1 U/毫升的丙酮酸激酶及約 1 U/毫升的乳酸脫氫酶，彼等一起存在於一種儲備配方內(得自 Roche，登記號碼 10737291001，在 3.2 mM 的硫酸銨溶液內，具有約 450 U/毫升的丙酮酸激酶活性、約 450 U/毫升的乳酸脫氫酶活性之懸浮液，pH 6)，其中 1 單位的丙酮酸激酶，在 pH 7.6 及 37 $^{\circ}$ C 下，每分鐘可轉變 1 微莫耳的磷酸烯醇丙酮酸成丙酮酸，而其中 1 單位的乳酸脫氫酶，在 pH 7.5 及 37 $^{\circ}$ C 下，每分鐘可減少 1 微莫耳的丙酮酸成乳酸。進行生化反應所需要的反應緩衝液包括 50 mM 的鹽酸 Trizma Tris-HCl pH：7.5 (得自 Sigma，登記號碼 T3253)、5 mM 氯化鎂 MgCl₂ (得自 Sigma，登記號碼 M8266)、0.2 mM DL-二硫蘇糖醇 DTT (得自 Sigma，登記號碼 D9779)、2 mM 乙二胺四醋酸 EDTA (得自 Sigma，登記號碼 E6758)、0.01% Triton X-100 (得自 Sigma，登記號碼 T8787)及 0.05% 牛血清白蛋白 BSA (得自 Sigma，登記號碼

B4287)。

活性物質被溶解於二甲亞砜(DMSO) (得自 Sigma，登記號碼 D8418)，濃度為 10 mM，活性物質以一系列濃度 (10μM、1μM、0.1μM、0.01μM、0.001μM、0.0001μM、0.00001μM、0.000001μM)加在生化反應的混合物內，至於對照組係以二甲亞砜代替受質加入，最後濃度為 0.1 %。

反應在 30℃ 下被培育 2 小時，然後在一種 Tecan Safire-XFLUOR4 儀器，version V4.50 (序列號碼 12901300283)中，以下述規格測定產生之螢光：測量模式一測量的螢光得自：激發波長 340 nm，發射波長 465 nm，狹縫寬度激發 5 nm，狹縫寬度發射 5 nm，增益模式 120，延遲 0 μs，每個測量閃光數目 3，積分時間為 40 μs。

測得的 GSK3β 活性以螢光單位表示，未受抑制的激酶之值被設定相當於 100%，而完全地被抑制的激酶之值設定為 0%，活性物質之活性對照於這些 0%與 100%被計算。表 A 示出使用上述的分析方法測定得之 IC₅₀ 值。

表 A

實例號碼	IC ₅₀ [nM]
6	13
8	9.1
鏡像物-B-9	1.3
11	4.4
鏡像物-B-12	4.3
15	3.2

就試驗的 GSK3β 抑制劑類之 CD34+增殖分析

成人造血幹細胞的特徵在於膜-有關聯的蛋白質之專

性表現，這些表面標記物，以適合其分子量之適當數字被提供。這類也包括被歸之為 CD34 的分子而其係被用於鑑別、描述特徵及單離成人造血幹細胞。這些幹細胞可再自骨髓、周邊血液或臍帶血被單離。這些細胞在試管培養基中具有受限的生存能力，但可藉由對培養基之各種添加物被刺激以增生及分化。在此使用 CD34-正細胞以試驗物質對肝糖合成酵素激酶 3 的活性之影響。為此，第一步驟，係藉由差速離心步驟，從臍帶血分離出單核細胞。

為此目的，以磷酸-緩衝的鹽液，以 1：4 的比例稀釋臍帶血，在 50 毫升的離心管內置入 17 毫升的 Ficoll (密度 1.077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, 登記號碼 17-1440-02)。於其上面加上 30 毫升的此種 1：4 稀釋的臍帶血，然後在室溫、400 x g 下離心 30 分鐘，在此期間，離心機的制動器被鬆開。離心後，單核細胞集中在相界面中，藉助於一種 30 毫升的吸管將其取出轉移至一個新的 50 毫升的離心管內，再以磷酸-緩衝的鹽溶液補足體積至 30 毫升。這些細胞以附有剎車的離心機，在 300 x g，室溫下離心 10 分鐘，棄去上澄液，殘留的細胞丸粒被再懸浮於 30 毫升的磷酸-緩衝的鹽溶液內，再次於附有剎車的離心機內，以 200 x g 在 20°C 下離心 15 分鐘。

為分離 CD34-正細胞，將富含單核細胞的層次再懸浮成濃度為 1×10^8 個細胞/每 300 微升的 MACS 緩衝液(在磷酸-緩衝的鹽溶液內之 0.5% 不含內毒素之牛血清白蛋白)，加入 100 微升的 FCR 阻斷試劑(Miltenyi Biotec, 登記號碼

130-046-702)及 100 微升的 CD34 微珠粒(Miltenyi Biotec, 登記號碼 130-046-702), 在 4°C 下將此懸浮液培育 30 分鐘, 再以 20 倍體積之 MACS 緩衝液稀釋後, 在 300 x g 下離心 10 分鐘, 棄去上澄液, 將細胞再懸浮於 500 微升的 MACS 緩衝液內, 以這種方式被處理過的細胞被載入至一種 LS 管柱(Miltenyi Biotec, 登記號碼 130-042-401)並使用一種 Midi MACS 磁鐵(Miltenyi Biotec, 登記號碼 130-042-303)純化。

使用一種 Neubauer 計算盤計數細胞測定 CD34⁺正細胞的數目。細胞的純度測定係藉由標準的實驗程序, 使用螢光活化的細胞分類法(Becton Dickinson, BD FACSTM Sample Prep Assistant SPAll Upgrade Kit, 登記號碼 337642)進行。

為測定調節 GSK3 活性的影響, 於 37°C 及 5%二氧化碳下將 CD34⁺正細胞培育於 96-孔微滴定板內七天, 然後根據細胞計數測定增生的速率。

為此目的, 取 5000 個 CD34⁺正細胞入 100 微升的 IMDM 培養基(Life Technology, 登記號碼 12440-046)、10%胎牛血清(Life Technology, 登記號碼 10082-139)及 20 奈克/毫升的幹細胞因子(R&D, 登記號碼 255-SC-010)至 96 孔 U-形底的微滴定板(Greiner Bio-One, 登記號碼 650 180)之各個孔內。此外, 此細胞也被混合以溶解於二甲亞砷(Sigma Aldrich, 登記號碼 D5879-IL)之各種濃度物質, 各情況下, 以所陳述的細胞計數為 5000 CD34⁺正細胞提供於每個 4 孔具有 10 微莫耳、4 孔具有 5 微莫耳、4 孔具有 2.5 微莫耳、4 孔具有 1.25 微莫耳、4 孔具有 0.625 微莫耳、4 孔具有 0.3125

微莫耳、4 孔具有 0.156 微莫耳、4 孔具有 0.078 微莫耳及作為對照組之 4 孔，具有最後濃度為 0.1%的二甲亞砷。

以這種方式被處理之這些細胞被培育於 37°C 及 5%二氧化碳下七天，增生的速率係藉由使用一種 Neubauer 計算盤重新計數細胞而測定，僅以幹細胞因子被提供的細胞被設定為 100%之值而所有其他值均根據此值計算。

體內分析

根據本發明的化合物在體內效果之研究係使用 6-星期大，重量為 18-22 克的雄性 C57BL/6 小鼠(Charles River, Suizfeld, Germany)進行。這些動物被適當地飼養於晝夜各為 12 小時循環之恆定氣候條件下，可隨意取用鼠食及飲水。使用之化學治療劑係根據製造者之說明，經由腹膜內(i.p.)注射投藥至腹部之下三分之一處，本發明相關的物質使用同一做法施用。血樣品係使用巴斯德吸管取自球後靜脈的血管叢。使用流速細胞分析儀系統自動地測定嗜中性粒細胞之數目。

CYP 抑制試驗

用於抑制人類 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及 CYP3A4 的物質之能力係使用匯集的人肝微粒體作為酵素來源，在標準的形成 CYP 等形-專性的代謝物受質(見下面)存在下被檢視。抑制的效果以 6 種不同濃度(1.5、3.1、6.3、12.5、25 及 50 μ M)之試驗化合物被研究並與標準受質在無試驗化合物存在下與 CYP 等形-專性的代謝物形成的程度做比較，並計所算相關的 IC₅₀ 值。專性地抑制一種單

一 CYP 等形的標準的抑制劑作為所得結果之對照組。

過程：

在 6 種不同濃度的試驗化合物(作為可能的抑制劑)存在下，將非那西汀(phenacetin)、阿莫地喹(amodiaquine)、雙氯芬酸(diclofenac)、右旋美索芬(dextromethorphan)或導眠靜(midazolam)與人類肝臟微粒體的培育，在工作站(Tecan, Genesis, Crailsheim, Germany)上進行。標準的培育混合物包含 1.3mM NADP、3.3mM $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ 、3.3mM 葡萄糖 6-磷酸鹽脫氫酶(0.4 U/毫升)及 100mM 磷酸緩衝液(pH 7.4)，總體積為 200 微升。試驗化合物較佳地為被溶解於乙腈內。96-孔板在 37°C 下與匯集的人肝微粒體培育一段確定的時間，反應經由添加 100 微升包含一種適當的內部標準物的乙腈予以中止，離心除去沈澱的蛋白質，合併上澄液，藉由 LC-MS/MS 分析。

溶解度之測定

使用的試劑：

- PBS 緩衝液 pH 6.5：秤取 61.86 克的氯化鈉 p.a. (例如，得自 Merck, Art. No. 1.06404.1000)、39.54 克的磷酸二氫鈉 p.a. (例如，得自 Merck, Art. No. 1.06346.1000)及 83.35 克的 1N 氫氧化鈉水溶液(例如，得自 Bernd Kraft GmbH, Art. No. 01030.4000)，置入 1 升容量之量瓶內，加水補足容積，將混合物攪拌約 1 小時，將 500 毫升的此種溶液移置至於一個 5 升的量瓶內並以水補足容量，使用 1N

的氫氧化鈉水溶液將 pH 調整至 6.5。

- 二甲亞砷(例如，得自 Baker，Art. No. 7157.2500)
- 蒸餾水
- 乙腈化學溶劑(例如，Riedel-de Haen Art. No. 34851)
- 50%強度的甲酸 p.a.(例如，Fluka Art. No. 09676)

起始溶液之製備：

至少 1.5 毫克的試驗物質被精確地稱重至一種附有螺帽及隔膜之廣口 10 毫米螺紋 V-小玻璃瓶(得自 Glastechnik Grafenroda GmbH，Art. No. 8004-WM-H/V 15μ)，加入 DMSO，製得濃度為 50 毫克/毫升的混合物，並將其渦動 30 分鐘。

校準溶液之製備：

所需要的吸管吸取步驟係使用一種液體處理機，於具有 96 孔之 1.2 毫升的深孔板(DWP)(例如，HJ-Bioanalytik GmbH Art. No. 850289)中進行，所用的溶劑為 8：2 之乙腈化學溶劑/水之混合液。

作為校準溶液(儲備溶液)的起始溶液之製備：833 微升的溶劑混合物被加至 10 微升的開始溶液(濃度=600 微克/毫升)，將混合物均質。對於每一試驗物質，在分開的 DWPs 中製備 1：100 的稀釋物，將各自的稀釋物予以均質。其中一個 1：100 稀釋物被用於製備校準溶液，第二個稀釋物被用於最適化 MS/MS 參數。

校準溶液 5 (600 奈克/毫升)：270 微升的溶劑混合物被加至 30 微升的儲備溶液後，將混合物予以均質化。

校準溶液 4 (60 奈克/毫升): 270 微升的溶劑混合物被加至 30 微升的校準溶液 5，並將混合物均質化。

校準溶液 3 (12 奈克/毫升): 400 微升的溶劑混合物被加至 100 微升的校準溶液 4，並將混合物均質化。

5 校準溶液 2 (1.2 奈克/毫升): 270 微升的溶劑混合物被加至 30 微升的校準溶液 3，並將混合物均質化。

校準溶液 1 (0.6 奈克/毫升): 150 微升的溶劑混合物被加至 150 微升的校準溶液 2，並將混合物均質化。

樣品溶液之製備：

10 所需要的吸取步驟係使用一種液體處理機，於附有 96 孔的 1.2 毫升 DWP 中進行(例如，HJ-Bioanalytik GmbH Art. No. 850289)。

1000 微升的 PBS 緩衝液 pH 6.5 被加至 10.1 微升的儲備溶液內。

15 過程：

所需要的吸管吸取步驟係使用一種液體處理機，於附有 96 孔的 1.2 毫升 DWP 中進行（例如，HJ-Bioanalytik GmbH Art. No. 850289）。

20 使用一種可調整溫度之振盪機(例如，得自 Eppendorf Thermomixer comfort Art. No.5355000.011)，以此方式製備的樣品溶液在 20°C 下及 1400 rpm 下被振搖 24 小時，從這些溶液，每種取出 180 微升移至入 Beckman polyallomer (聚丙烯和聚乙烯的聚合物)離心管內(Art. No. 343621)，在約 223

000 x g 下離心 1 小時(例如，使用 Beckman Optima L-90K 超離心機，附類型 42.2 Ti 轉動子，在 42 000 rpm 下離心)，從各個樣品溶液，取出 100 微升的上澄液，以 PBS 緩衝液 6.5 稀釋成 1：10 及 1：1000。

5 分析：

樣品係藉由 HPLC/MS-MS 分析，使用試驗化合物之 5 點校正曲線進行定量。溶解度以毫克/升表示。分析順序：
1) 空白液(溶劑混合液)；2) 校準溶液 0.6 奈克/毫升；3) 校準溶液 1.2 奈克/毫升；4) 校準溶液 12 奈克/毫升；5) 校準溶液 60 奈克/毫升；6) 校準溶液 600 奈克/毫升；7) 空白液(溶劑混合液)；8) 1：1000 之樣品溶液；7) 1：10 之樣品溶液。

HPLC/MS-MS 方法

15 HPLC：Agilent 1100，quat. Pump (G1311A)，自動取樣器 CTC HTS PAL，脫氣機 (G1322A) 及管柱恆溫器 (G1316A)；管柱：Oasis HLB 20 毫米×2.1 毫米，25 μ ，溫度：40°C；移動相 A：水+0.5 毫升的甲酸/升；移動相 B：乙腈+0.5 毫升的甲酸/升；流速：2.5 毫升/分鐘；停止時間 1.5 分鐘；梯度：0 分鐘 95% A，5% B；斜度：0-0.5 分鐘 5% A，95% B；0.5-0.84 分鐘 5% A，95% B；斜度：0.84-0.85 分鐘 95% A，5% B；0.85-1.5 分鐘 95% A，5% B。

20 MS/MS：WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS；Z-Spray API interface；HPLC-MS 起始間隔器 1：20；在 ESI 模式下測定。

就每一個試驗物質，儀器參數係藉由注射更前面被描述之儲備溶液（第二個 1：100 稀釋度），使用 MassLynx/QuanOptimize 軟體程式，被自動地最適化。

5 **C) 藥學組成物之示範具體實例**

根據本發明之物質可以下述方式被轉換成藥學製劑：

錠劑：

組成：

10 100 毫克實例 1 的化合物、50 毫克的乳糖(單水合物)、50 毫克的玉米澱粉、10 毫克的聚乙烯吡咯酮(PVP 25) (得自 BASF，德國)及 2 毫克的硬脂酸鎂。

錠劑重 212 毫克，直徑 8 毫米，曲率半徑 12 毫米。

製造：

15 將實例 1 的化合物、乳糖及澱粉的混合物，以在水中為 5%強度(m/m)的 PVP 做成團粒，乾燥後，再與硬脂酸鎂混合 5 分鐘，以傳統的壓片機將混合物壓製成形(見上述之錠劑格式)。

口服懸浮液：

組成：

20 1000 毫克的式 1 之化合物、1000 毫克的乙醇(96%)、400 毫克的 Rhodigel (黃原膠) (得自 FMC, USA) 及 99 克的水。

10 毫升的口服懸浮液相當於單劑量為 100 毫克的根據本發明的化合物。

製造:

將黃原膠懸浮於乙醇，將實例 1 之化合物加至懸浮液內，攪拌下加入水，混合物再被攪拌約 6 小時直到黃原膠完全膨脹。

5

可經由靜脈內投與之溶液:組成:

1 毫克的實例 1 之化合物、15 克的聚乙二醇 400 及 250 克供注射用的水。

製造:

10

將實例 1 的化合物與聚乙二醇 400，在攪拌下一起溶解於水，溶液經由過濾(孔隙直徑為 0.22 微米)滅菌並在無菌條件下被分配至經熱-消毒過的灌注瓶內，以灌流瓶塞及螺帽封口。

15

【圖式簡單說明】

無

**【主要元件符號說明】**

無

20

25

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97148327

※申請日：97.12.12

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與其用途

TRIAZOLOTRIAZINES AND TRIAZOLOPYRAZINES AND
THEIR USE

二、中文發明摘要：

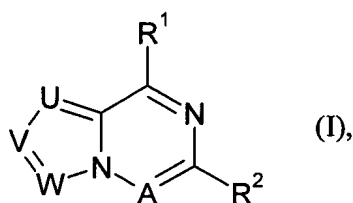
本發明關於經取代的三唑并三嗪類及三唑并吡嗪類與製備彼等之方法，也關於其用於製備供治療及/或預防疾病、特別是血液疾病、較適宜者為白血球減少(leukopenias)及嗜中性白血球減少(neutropenias)的醫藥品之用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to substituted triazolotriazines and triazolopyrazines and to processes for their preparation, and also to their use for preparing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular haematologic disorders, preferably of leukopenias and neutropenias.

七、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物



其中

U 代表 N，

V 代表 CR¹²，

W 代表 N，

A 代表 CR¹⁵，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR¹⁶，

A 代表 N，

其中

R¹² 代表氫、羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、三
 氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-
 烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-
 烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰
 基胺基、C₁-C₄-烷基磺醯基胺基、5-或 6-成員的雜
 環基羰基、-CH₂R¹³ 或 -CH₂CH₂R¹⁴，

其中雜環基羰基為經 1 至 3 個取代基取代，其中
 的取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、

C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、
 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基及 C_1 - C_4 -烷基
 胺基羰基，

且

其中烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、
 烷基胺基羰基、烷基羰基胺基及烷基磺醯基胺基
 可經一種取代基取代，此取代基為挑選自包括羥
 基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、
 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基
 胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基、5-或 6-成員的雜
 環基及苯基，

其中苯基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基
 彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、三氟甲基、
 三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧
 基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧
 基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基及 C_1 - C_4 -烷基羰基胺
 基，

且

其中雜環基可經 1 至 3 個取代基取代，其中取
 代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、
 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、
 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基及 C_1 - C_4 -
 烷基胺基羰基，

且

其中

R^{13} 代表羥基、胺基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、
 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基
 羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基
 胺基或 5-或 6-成員的雜環基，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺
 基羰基及烷基羰基胺基可經一個取代基取
 代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥
 基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷
 基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基
 羰基及 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基，

且

其中雜環基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中
 取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、
 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、
 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基及 C_1 - C_4 -
 烷基胺基羰基，

且

其中

R^{14} 代表羥基、胺基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、
 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基
 羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基
 胺基或 5-或 6-成員的雜環基，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺

基羰基及烷基羰基胺基可經取代以一個取代基，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基及 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基，

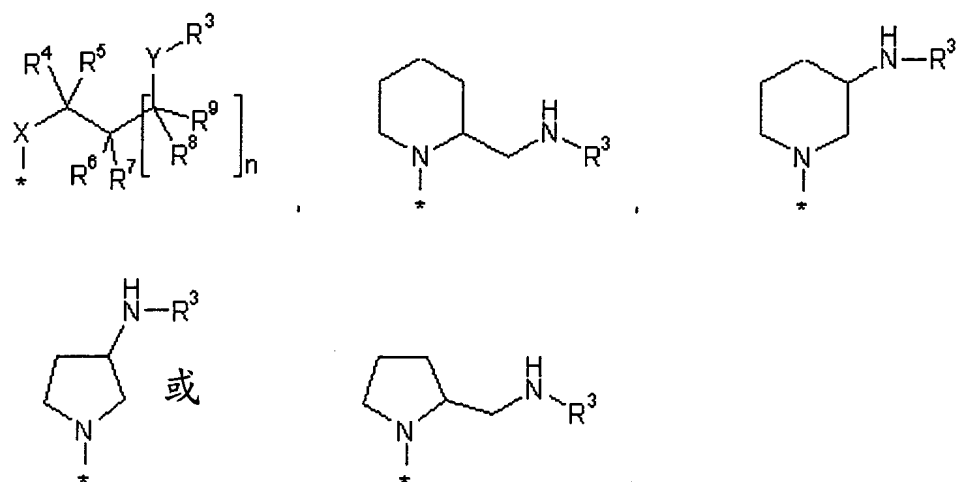
且

其中雜環基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氧代、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基及 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基，

R^{15} 代表氫、鹵素、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_3 -烷基、甲氧基、甲硫基或環丙基，

R^{16} 代表氫或甲基，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0 或 1 之數目，

X 代表 NR^{10} 、S 或 O，

其中

5 R^{10} 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或環丙基，

Y 代表 NR^{11} 或 S，

其中

R^{11} 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或環丙基，

10 R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、2-(單- C_1 - C_4 -烷基胺基)嘧啶-4-基、2-(單- C_3 - C_4 -環烷基胺基)嘧啶-4-基、噻吡-3(2H)-酮-6-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮-5-基或 1,2-吡唑-5-基，

15 其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基為經 1 或 2 個取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_3 - C_4 -環烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基及 C_3 - C_6 -環烷基羰基，

20

其中烷基、烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、

烷氧基羰基、烷基胺基羰基及環烷基羰基可經一個取代基取代，其中取代基為挑選自包括鹵素、氰基、羥基、胺基、三氟甲基及 C₃-C₆-環烷基，

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基、2-(單-C₁-C₄-烷基胺基)嘧啶-4-基、2-(單-C₃-C₄-環烷基胺基)嘧啶-4-基、噻吡-3(2H)-酮-6-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮-5-基及 1,2-吡唑-5-基可經一個取代基取代，其中取代基為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₃-C₄-環烷基胺基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₃-C₆-環烷基羰基，

R⁴ 代表氫、C₁-C₃-烷基或環丙基，

R⁵ 代表氫或 C₁-C₃-烷基，

R⁶ 代表氫、C₁-C₃-烷基或環丙基，

R⁷ 代表氫或 C₁-C₃-烷基，

R⁸ 代表氫、C₁-C₃-烷基或環丙基，

R⁹ 代表氫或 C₁-C₃-烷基，

R² 代表 C₆-C₁₀-芳基或 5-至 10-成員的雜芳基，

其中芳基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括羥基、羥基甲基、胺

基、鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、
 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基甲基、 C_1-C_4 -
 烷基胺基、 C_1-C_4 -烷基胺基甲基、 C_1-C_4 -烷基羰基、
 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基、 C_1-C_4 -烷基
 羰基胺基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基胺
 基、 C_1-C_4 -烷基胺基磺醯基、苯基、苯甲氧基、5-或 6-
 成員的雜環基、5-或 6-成員的雜環基羰基、5-或 6-成
 員的雜環基甲基及 5-或 6-成員的雜芳基，

其中苯基、苯甲氧基、雜環基、雜環基羰基、雜
 環基甲基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，
 其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰
 基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1-C_4 -
 烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -烷
 基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -烷基胺基羰基
 及 C_1-C_4 -烷基羰基胺基，

或

兩個位在芳基上的取代基與彼等附接的碳原子一起形
 成一種 1,3-二氧戊烷或 1,4-二噁烷，

或是其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物之一。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其特徵在於

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ,

或是

U 代表 N ,

V 代表 N ,

5 W 代表 CR^{16} ,

A 代表 N ,

其中

10 R^{12} 代表氫、羥基羰基、胺基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰
 基胺基、5-或 6-成員的雜環基羰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$ 或
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{14}$,

15 其中雜環基羰基可經 1 至 3 個的取代基取代，其
 中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷
 基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺基羰
 基，

且

20 其中烷氧基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、
 烷基胺基羰基及烷基羰基胺基可經 1 個的取代基
 取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥
 基羰基、胺基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基胺
 基及 5-或 6-成員的雜環基，

其中雜環基可經 1 或 2 個的取代基取代，其

中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、
C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基氨基、
C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-
烷基氨基羰基，

且

其中

R¹³ 代表羥基、氨基、羥基羰基、氨基羰基、C₁-C₄-
烷氧基、C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-烷氧基羰
基、C₁-C₄-烷基氨基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺
基或 5-或 6-成員的雜環基，

其中烷氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基
氨基羰基及烷基羰基胺基可經取代 1 個的取
代基，其中取代基為挑選自包括羥基、氨基、
羥基羰基、氨基羰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-
烷基氨基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺
基羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

且

其中雜環基可經 1 或 2 個的取代基取代，其
中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、
C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基氨基、
C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基及 C₁-C₄-
烷基氨基羰基，

且

其中

R^{14} 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基或 5-或 6-成員的雜環，

其中烷氧基、烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基及烷基羰基胺基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基及 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基，

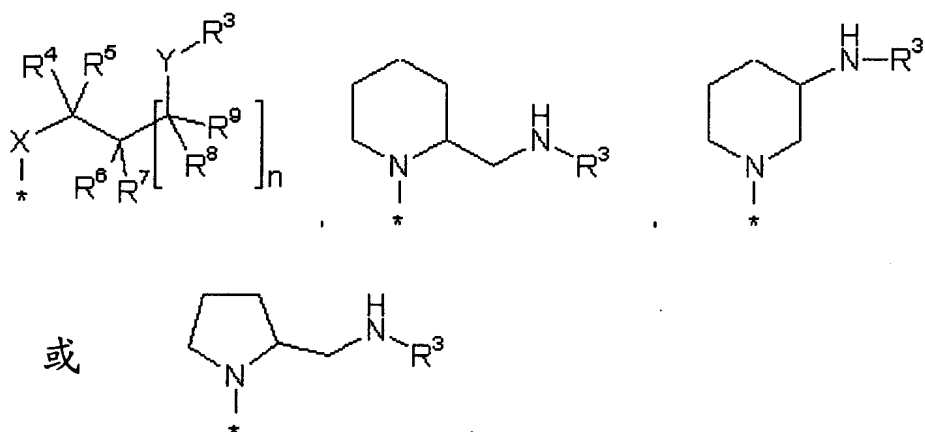
且

其中雜環基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基及 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基，

R^{15} 代表氫、鹵素、氰基或三氟甲基，

R^{16} 代表氫或甲基，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0 或 1 之數目，

X 代表 NR^{10} 、S 或 O，

其中

R^{10} 代表氫或甲基，

Y 代表 NR^{11} 或 S，

其中

R^{11} 代表氫或甲基，

R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-氨基嘧啶-4-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基，

其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、

三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、C₁-C₄-烷基胺基、甲基羰基、乙基羰基、環丙基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基、1,2,4-噁二唑-3-基及 1,2,3-噁二唑-4-基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括鹵素、氰基、硝基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、三氟甲基羰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、C₁-C₄-烷基胺基、甲基羰基、乙基羰基、環丙基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

R⁴ 代表氫或甲基，

R⁵ 代表氫或甲基，

R⁶ 代表氫或甲基，

R⁷ 代表氫或甲基，

R⁸ 代表氫或甲基，

R⁹ 代表氫或甲基，

R² 代表 C₆-C₁₀-芳基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基或苯并噁唑基，

其中芳基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、

噻吡基、吡吡基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基及苯并噁唑基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括羥基、羥基甲基、胺基、鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、
 5 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基甲基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基胺基甲基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基、C₁-C₄-烷基磺醯基、C₁-C₄-烷基磺醯基胺基、C₁-C₄-烷基胺基磺醯基、苯基、苯甲氧基、5-或 6-
 10 成員的雜環基、5-或 6-成員的雜環基羰基、5-或 6-成員的雜環基甲基及 5-或 6-成員的雜芳基，

其中苯基、苯甲氧基、雜環基、雜環基羰基、雜環基甲基及雜芳基可經 1 至 3 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、C₁-C₄-
 15 烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷氧基羰基、C₁-C₄-烷基胺基羰基及 C₁-C₄-烷基羰基胺基，

或是其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物之一。

- 20
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其特徵在於
 U 代表 N，
 V 代表 CR¹²，
 W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ,

或是

U 代表 N ,

V 代表 N ,

5 W 代表 CR^{16} ,

A 代表 N ,

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、胺基羰基、甲基、乙基、 C_1 - C_4 -
 烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰
 10 基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基、吡咯啉基羰基、六氫吡
 啉基羰基、六氫吡啉基羰基、嗎啉基羰基或
 $-CH_2R^{13}$,

其中吡咯啉基羰基、六氫吡啉基羰基、六氫吡啉
 基羰基及嗎啉基羰基可經 1 或 2 個的取代基取
 15 代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、
 甲基及乙基，

且

其中烷基羰基、 C_2 - C_4 -烷氧基羰基及 C_2 - C_4 -烷基胺
 基羰基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑
 20 選自包括羥基、胺基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、吡咯啉基、
 六氫吡啉基、六氫吡啉基及嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啉基、六氫吡啉基及
 嗎啉基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取
 代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及

乙基，

且

其中

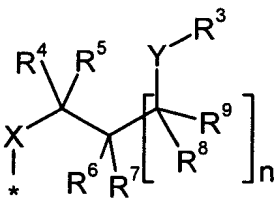
R^{13} 代表羥基、胺基、羥基羰基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -
烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、吡咯啉基、六氫吡
啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，

其中吡咯啉基、六氫吡啉基、六氫吡啶基及
嗎啉基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取
代基彼此獨立地為挑選自包括氧代、甲基及
乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

X 代表 NR^{10} ，

其中

R^{10} 代表氫，

Y 代表 NR^{11} ,

其中

R^{11} 代表氫 ,

R^3 代表吡啶-2-基、嘧啶-2-基、2-胺基嘧啶-4-基、1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基 ,

其中吡啶-2-基、嘧啶-2-基、1,3-噻唑-2-基及 1,3-噻唑-4-基可經 1 或 2 個的取代基取代 , 其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基 ,

且

其中 2-胺基嘧啶-4-基可經 1 個的取代基取代 , 其中取代基為挑選自包括氟、氯、氰基、硝基、胺基、三氟甲基及三氟甲基羰基 ,

R^4 代表氫 ,

R^5 代表氫或甲基 ,

R^6 代表氫 ,

R^7 代表氫或甲基 ,

R^8 代表氫 ,

R^9 代表氫或甲基 ,

R^2 代表苯基、噻吩基、吡唑基或吡啶基 ,

其中苯基、噻吩基、吡唑基及吡啶基可經 1 或 2 個的取代基取代 , 其中取代基彼此獨立地為挑選自包括鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰

基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基及嗎啉基羰基，
或是其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物之一。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的化合物，其
特徵在於

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

A 代表 N，

其中

R^{12} 代表氫、羥基羰基、甲基、乙基、甲氧基羰基、
乙氧基羰基、 C_1 - C_4 -烷基胺基羰基、六氫吡啶基羰
基或嗎啉基羰基，

其中六氫吡啶基羰基及嗎啉基羰基可經 1 個的取
代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，
且

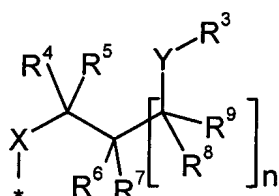
其中 C_2 - C_4 -烷基胺基羰基可經 1 個的取代基取
代，其中取代基為挑選自包括 C_1 - C_4 -烷基胺基、
六氫吡啶基及嗎啉基，

其中六氫吡咩基及嗎咭基可經 1 個的取代基取代，其中取代基為挑選自包括甲基及乙基，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

5 R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

10 X 代表 NR^{10} ，

其中

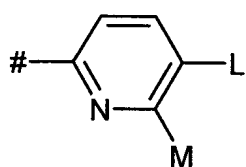
R^{10} 代表氫，

Y 代表 NR^{11} ，

其中

15 R^{11} 代表氫，

R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 Y 之點，

L 代表氰基、硝基、三氟甲基或三氟甲基羰基，

M 代表氫或胺基，

R^4 代表氫，

R^5 代表氫或甲基，

5 R^6 代表氫，

R^7 代表氫或甲基，

R^8 代表氫，

R^9 代表氫，

10 R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_3 -烷基、甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

或是其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物之一。

15 5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的化合物，其特徵在於

U 代表 N，

V 代表 CR^{12} ，

W 代表 N，

20 A 代表 CR^{15} ，

或是

U 代表 N，

V 代表 N，

W 代表 CR^{16} ，

A 代表 N，

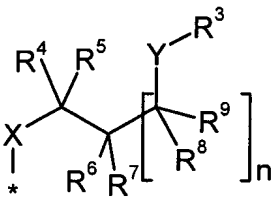
其中

R^{12} 代表氫，

R^{15} 代表氫，

R^{16} 代表氫，

R^1 代表具下式之一種基



其中

* 為附接至雜環之點，

n 代表 0，

X 代表 NR^{10} ，

其中

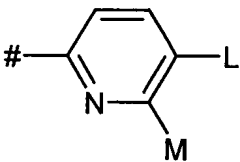
R^{10} 代表氫，

Y 代表 NR^{11} ，

其中

R^{11} 代表氫，

R^3 代表具下式之一種基



其中

為附接至 Y 之點，

任一的

L 代表氰基，

且

M 代表氫，

或是

L 代表氰基、硝基或三氟甲基羰基，

且

M 代表胺基，

R^4 代表氫，

R^5 代表氫，

R^6 代表氫，

R^7 代表氫，

R^8 代表氫，

R^9 代表氫，

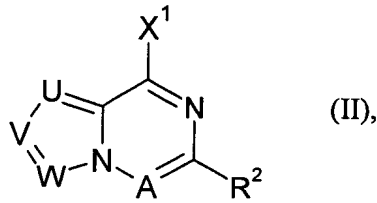
R^2 代表苯基，

其中苯基可經 1 或 2 個的取代基取代，其中取代基彼此獨立地為挑選自包括氟、氯及三氟甲基，

或是其鹽類、其溶劑化物及其鹽類之溶劑化物之一。

6. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其鹽類、其溶劑化物或其鹽類之溶劑化物之一的方法，其特徵在於

令下式之化合物



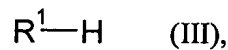
其中

A、U、V、W 及 R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項中之定義，

且

X^1 代表鹵素，較佳者為氯或氟，

與式(III)之化合物反應



其中

R^1 具有根據申請專利範圍第 1 項中之定義。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物，其係用於疾病的治療及/或預防。

8. 一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物的用途，用於製備供治療及/或預防疾病之醫藥品。

9. 一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物的用途，用於製備供治療及/或預防血液疾病之醫藥品。

10. 一種醫藥品，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 5 項

中任一項的化合物以及一種惰性、無毒的藥學上可接受的輔助劑。

5 11. 根據申請專利範圍第 10 項的醫藥品，用於供治療及/或預防血液疾病。

10 12. 一種用於治療人類及動物的血液疾病之方法，係藉由向對象投與具治療上有效量的至少一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物、根據申請專利範圍第 10 的醫藥品或根據申請專利範圍第 8 或 9 項製得的醫藥品。

15 13. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物之用途，用於有效率的供來自骨髓及/或來自周圍血液的成人造血幹細胞之體外增殖及/或來自臍帶血之胚胎幹細胞之體外增殖。

20 14. 一種用於供來自骨髓及/或來自周圍血液的成人造血幹細胞之體外增殖及/或來自臍帶血之胚胎幹細胞之體外增殖的方法，其特徵在於加入有效量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

