發明專利說明書

200524599

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93130574

※ 申請日期：93.10.8　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

經取代的三環雜環及其用途

SUBSTITUTED TRICYCLIC HETEROCYCLES AND THEIR USES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商百靈佳殷格翰製藥公司

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.

代表人：（中文/英文）

羅柏特　P　雷蒙

RAYMOND, ROBERT P.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國康乃狄克州雷德田市雷德伯瑞路900號

900 RIDGEBURY ROAD, RIDGEFIELD, CT 06877, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 劉偉明
   LIU, WEIMIN
2. 查爾斯　L　希文
   CYWIN, CHARLES L.
3. 羅曼　沃夫崗　費利克
   FLECK, ROMAN WOLFGANG
4. 尤金　理察　海齊
   HICKEY, EUGENE RICHARD
5. 約翰　羅柏　普勞德富特
   PROUDFOOT, JOHN ROBERT
6. 丹妮斯　瑪麗　史沛羅
   SPERO, DENICE MARY
7. 緹娜　M　莫威克
   MORWICK, TINA M.

國　籍：（中文/英文）

1.中國大陸　PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
2.4.6.7.均美國　U.S.A.
3.德國　GERMANY
5.愛爾蘭　IRELAND

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年10月10日；60/510,160

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶、吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪及吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]吡啶化合物，其可作為IκB激酶(IKK)複合物之激酶活性之抑制劑。該等化合物因此適用於治療包含自體免疫疾病、發炎疾病及癌症之IKK介導性疾病。本發明亦關於用於製備該等化合物及包括其之醫藥組合物之方法。

【先前技術】

NF-κB或原子核因子κB為一包含大量前發炎性及抗細胞凋零基因之表達之轉錄因子。此等包含諸如IL-1、IL-2、TNF-α與IL-6之細胞激素、包含IL-8與RANTES之向化性激動素以及包含COX-2之其它前發炎性分子與諸如ICAM-1、VCAM-1及E-selectin之細胞黏著分子。NF-κB族包含由Rel族(例如見P.A. Baeurle及D. Baltimore之Cell, 1996, 87, 13)之組員所組成之同二聚物及雜二聚物轉錄因子。在靜止條件下，NF-κB作為與IκB之複合物而存在於細胞胞液中。蛋白質之IκB族用作NF-κB之抑制劑，干擾其原子核定位訊號之功能(例如見U. Siebenlist等人之Ann. Rev. Cell Biol., 1994, 10, 405)。在隨著細胞活化使IκB-NF-κB複合物分裂時，NF-κB移位至細胞核且激活基因轉錄。藉由降解IκB而引發IκB-NF-κB複合物之分裂及隨後之NF-κB之活化。

在藉由包含IL-1、TNF-α及LPS(細菌性脂多糖)之各種前

發炎性刺激進行之細胞活化時，使IκB之兩種特異絲氨酸殘留物磷酸化。在磷酸化作用時，藉由26S蛋白酶體使IκB經受多泛素化作用(polyubiquination)及隨後的降解(例如見V. J. Palombella等人之Cell, 1994, 78, 773)，釋放NF-κB以移位至細胞核。藉由IκB激酶進行IκB之磷酸化作用(例如見M. Karin及M. Delhase之評論Seminars in Immunology, 2000, 12, 85)。通常的IKK錯合物包含至少三個子單元：IKKα(亦稱為IKK-1)、IKKβ(或IKK-2)及IKKγ(或NEMO)，儘管可能存在包含IKKα及IKKβ之其它相關的錯合物。IKKα及IKKβ皆為催化子單元，而IKKγ據信為一調節子單元。IKKα與IKKβ皆可使IκB磷酸化。出於此文獻之目的，術語IKK或IKK錯合物係指具有得自IKKα及/或IKKβ子單元之激酶活性之任何錯合物。

活體內，IKK之活化在其催化子單元之磷酸化作用時而發生。IKKα與IKKβ皆可在絲氨酸殘留物上被磷酸化，活化之S177及S181在IKKβ之狀況下循環，且活化之S176及S180在IKKα之狀況下循環。在177及181處具有替代絲氨酸之丙胺酸之IKKβ突變體藉由TNFα、IL-1與其它上游活化劑防止了IKKβ之磷酸化作用及隨後的IKK錯合物之活化。此等結果隨著前消炎刺激在IκB之磷酸化作用中支持一用於IKKβ之關鍵角色。

在細胞與動物中抑制了NF-κB路徑之研究支持了抑制IκB之磷酸化作用為一治療發炎、自體免疫及其它疾病之可行方法之概念。在此等研究中，藉由表達IκB蛋白質之

非可降解型式(version)防止了NF-κB之活化。此抑制劑在得自類風濕性關節炎病人之滑膜細胞中之表達減少了TNF-α、IL-6、IL-1β及IL-8之表達，而消炎分子IL-10、IL-1ra及IL-11未受到影響。基質金屬蛋白酶亦被降調節(J. Bonderson等人之Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, 96, 5668)。IκB抑制劑在T細胞中之轉基因表達導致了小鼠體內膠原蛋白誘發之關節炎之嚴重性及發作之顯著減少(R. Seetharaman等人之J. Immunol. 1999, 163, 1577)。此等試驗指示了NF-κB在有病關節中之抑制可減少RA之嚴重性及進程。在主要的腸內上皮細胞中，NF-κB抑制劑阻礙了在發炎性腸道疾病期間被升調節之IL-1、IL-8、iNOS及COX-2介體之表達(C. Jubin等人之J. Immunol., 1998, 160, 410)。此抑制劑在某些腫瘤細胞中之表達增強了藉由化學療法試劑對此等細胞之殺死(A. A. Beg及D. Baltimore之Science, 274, 782)。總體上，上述研究提供了對經由抑制IKK而抑制NF-κB功能可為治療自體免疫與發炎疾病及包含癌症之其它疾病之有用治療方法之支持。

藉由IKKβ基因之目標分裂已在小鼠體內確定了此等結果。歸因於肝細胞之細胞凋零，敲除(knockout)IKKβ基因導致了胚胎致死。然而，來自IKKβ敲除之纖維母細胞不會經受在藉由IL-1或TNFα進行之刺激時之IKK與NF-κB之活化(Q. Li等人之Science, 1999, 284, 321)，隨著發炎刺激在NF-κB之活化中支持一用於IKKβ之關鍵角色。

藉由表達一肝特異可誘發顯性負IκBα轉基因產生有條件

的敲除(I. Lavon等人之Nature Medicine, 2000, 6, 573)。此等小鼠即使一年後亦可存活而無肝功能紊亂之跡象，但其確實具有削弱之免疫功能。此研究支持了對IKKβ之抑制可導致無肝損傷之免疫抑制的觀念。

IKKα敲除之小鼠在出生後不久便死亡且顯示出各種骨骼缺陷及皮膚異常。回應於TNFα、IL-1或LPS，來自此等小鼠之纖維母細胞及胸腺細胞展示出正常的IKK活化及IκB降解(Y. Hu等人之Science, 1999, 284, 316；K. Takeda等人之Science, 1999, 284, 313)。近來對敲除與敲入(knockin)小鼠之研究揭露了用於IKKα在發展與細胞訊號傳輸中之不同角色。與對IKKα敲除之小鼠的研究對比，具有激酶非活化型式之IKKα敲入之小鼠可存活且可繁殖，指示出在IKKα敲除之小鼠身上所見之產期致死及異常並非由於缺少激酶活性。然而，此等小鼠在次級淋巴器官之發展與B細胞成熟上確實具有缺陷(U. Senftleben等人之Science, 2001, 293, 1495)。此表型看來係由於在將NF-κB2/p100蛋白質處理至p52之處理中之缺陷，該p52為轉錄因子之Rel族之此組員之DNA結合形式。以此方式又導致NF-κB目標基因子集在B細胞中之活化之缺陷。另外，對此等相同小鼠之其它研究已展示到，在懷孕期間，乳房上皮細胞中之NF-κB活化需要IKKα激酶活性(Cao, Y等人之Cell, 2001, 107, 763)。此路徑藉由TNF受體族組員RANK而被特定地激活，其需要使規範的IKK基質IκBα磷酸化，且在細胞週期調節基因Cyclin D1之誘發中達到頂點。

此等研究指示IKKα激酶活性之抑制劑適用於治療與不適當之B細胞活化相關聯的疾病，諸如狼瘡(O.T. Chan等人之Immunological Rev., 1999, 169, 107)及類風濕性關節炎(A. Gause與C. Borek之Biodrugs, 2001, 15, 73)。另外，由於NF-κB在許多乳房腫瘤中具有活性且許多此等腫瘤依賴於增殖之Cyclin D1，因而IKKα之抑制劑可適用於治療乳癌。

已報導了一些IKKβ抑制劑。WO 01/58890描述了作為IKKβ抑制劑之雜芳族(heteoaromatic)羧醯胺衍生物。WO 01/68648描述了具有IKKβ抑制活性之經取代的β-二氮芴。在WO 01/30774中報導了具有IKKβ抑制活性之經取代的吲哚。WO 01/00610描述了具有NF-κB抑制活性之經取代的苯幷咪唑。已報導了阿司匹林與水楊酸鹽結合至IKKβ並抑制IKKβ(M. Yin等人之Nature, 1998, 396, 77)。

US 2002/0151544 A1中報導了具有PI3K抑制活性之經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶。A.J. Bridges描述了一作為酪胺酸激酶抑制劑之稠合三環系統，其在最廣泛的意義上包含吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶(WO 9519970)。類似地，J.P. Daub亦描述了一作為殺真菌劑之稠合環系統，在其廣泛形式上包含吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶(WO 9314080)。J.M. Quitela等人(Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 1911)報導了某些經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶可誘發或抑制組織胺自老鼠肥大細胞之釋放。T.S. Shah等人報導了LM-2616，2,7,9-三甲

基-4-(N-甲基-六氫吡嗪)吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶，其作為β-1腎上腺受體拮抗劑與β-2腎上腺受體促效劑(Pharm. Comm. 1995, 5, 253)。J.M. Michael等人(Al-Azhar, Bull. Science, 1992, 3, 767)報導了具有此核心結構之化合物之可能的抗菌活性。

在化學著作中已描述了大量經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶。實例包含9-(3-吡啶基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、9-(2-呋喃基)-7-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-(4-氟苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-單氫溴化二胺、1-(4-胺基-7-甲基吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-8-基)-乙酮、7-丁基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-(4-氯苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-苯基-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-(2-氯苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,9-二苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-(4-甲氧苯基)-9-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-甲基-7-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-(2-噻吩基)-9-(三氟甲基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-(4-甲氧苯基)-9-(三氟甲基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-(4-氯苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、9-(4-氟苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-

(2-噻吩基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、9-苯基-7-(2-噻吩基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-苯基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、1-(2,4-二胺基-7-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-基)-乙酮、2,4,7-三胺基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-碳腈、7-甲基-9-(三氟甲基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,9-二-2-噻吩基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-乙基-8-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,8,9-三甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-(2-甲基亞丙基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-環丙基-9-(4-甲氧苯基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、9-(2,4-二氯苯基)-7-(2-噻吩基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-甲基-9-(三氟甲基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、4,7-二胺基-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-碳腈、2-胺基-7-乙氧基-9-苯基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-碳腈、2,4,7-三胺基-9-(甲硫基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-碳腈、9-(2-呋喃基)-7-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-丙基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、8-乙基-7-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,9-雙(三氟甲基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-苯基-9-(三氟甲基)-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]

嘧啶-2,4-二胺、7-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7,9-二甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、9-(4-氯苯基)-7-(4-甲基苯基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、7,9-二苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺、4-胺基-6,7-二氫基-7-氧基-9-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-8-碳腈、7-(3-吡啶基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-苯基-9-(三氟甲基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-甲基-9-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-(4-甲基苯基)-9-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7-(4-氟苯基)-9-苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,9-二甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺、7,9-二甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-胺。

J.M. Quintela等人(Eur. J. Med. Chem., 1998, 33, 887)描述了作為抗組織胺劑之某些經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪。大量此等化合物為抗若干人類與小鼠腫瘤細胞系之細胞毒素。F. Guerrera等人(Farmaco, 1993, 48, 1725)報導了具有抗菌活性之某些其它經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪。D.Y. Raymond描述了作為抗過敏劑之某些經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪(US4239887)。著作中報導了大量經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪，其包含：

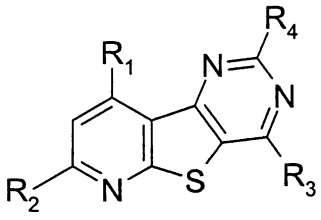
4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-7,9-二苯基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪、1-[4-[4-(7,9-二苯基吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-乙酮、N-(4-嗎啉基甲基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-胺、N-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-胺、N-丁基-7-甲基-4-(1-六氫吡啶基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-9-羧醯胺、N-丁基-4-[[(2-氯苯基)甲基]胺基]-7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-9-羧醯胺、N-丁基-4-[[2-(二乙胺基)乙基]胺基]-7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-9-羧醯胺、N-丁基-4-(丁胺基)-7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-9-羧醯胺、2-[[7-甲基-9-(4-吡啶基)吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-基]胺基]-乙醇、2-[[7-甲基-9-(3-吡啶基)吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-基]胺基]-乙醇、N,N-二甲基-N'-[7-甲基-9-(4-吡啶基)吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-基]-1,2-乙二胺、N,N-二甲基-N'-[7-甲基-9-(3-吡啶基)吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-基]-1,2-乙二胺、9-(4-氯苯基)-7-苯基-4-(1-六氫吡啶基)-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪、7-甲基-N-[3-(4-嗎啉基)丙基]-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-胺、7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪、7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4(1H)-酮(1-甲基亞乙基)腙、2-(7-甲基吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-

d]-1,2,3-三嗪-4-基)-肼羧酸甲酯、7-甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-胺、及N,7-二甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]-1,2,3-三嗪-4-胺。

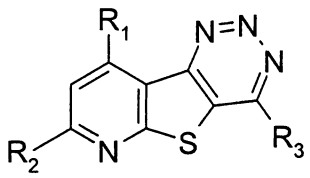
著作(Baba等人之Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 993)中已報導了經取代的吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]吡啶。

【發明內容】

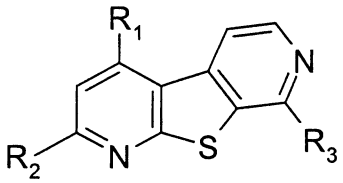
因此，本發明之一目的係提供根據下式(I)及(II)及(III)之新穎化合物：



(I)



(II)

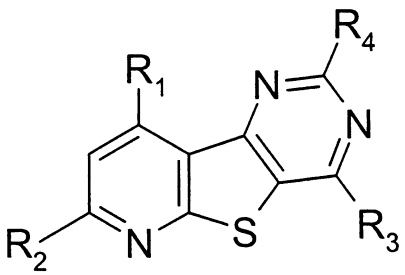


(III)

其抑制IKK，其中變數R_1、R_2、R_3及R_4於本文中得以描述。本發明之另一目的係提供用於治療由IKK惡化之諸如(但不限於)自體免疫疾病、發炎疾病及癌症之疾病及病理病症之方法。本發明之又一目的係提供用於製備上述新穎化合物之新穎方法。

【實施方式】

本發明之一第一實施例包括式(I)之化合物



(I)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個基團取代，此等基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)$-OSO_2CF_3$，

(q)$-N(R_c)(R_d)$，或

(r) $-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a) C_{1-6}烷基$-OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經$-C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基(azepanyl)、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基$(CH_2)_mO$-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)$-SC_{1-6}$烷基，或

(o)$-SC_{1-6}$烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為-$N(R_c)(R_d)$；

R_4為氫或-NH_2；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、-CO_2H、-CO_2C_{1-6}烷基、-$S(O)_nC_{1-6}$烷基、-NO_2、-OH、-CF_3、-$N(R_c)(R_d)$、-$NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、-$C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，視情況經一或兩個選自鹵素、吡啶基、C_{1-6}烷基、-CN、-CO_2C_{1-6}烷基、-$C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基、萘基、吡啶基、喹啉基及異喹啉基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、-$C(O)C_{1-6}$烷基、-SO_2C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所附著之氮一起形成4-7組員環；

R_e係選自-OH、NHCHO、-$O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-$C(O)N(R_c)(R_d)$、$N(R_c)(R_d)$、-$CH_2N(R_c)(R_d)$、-$NHCH_2CO_2H$、-$NHCH_2CON(R_c)(R_d)$、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-$C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、-$NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_g)CH_2NH$-、-$NHC(O)N(R_c)(R_d)$、-$S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、

嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b；

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基，其係選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基(benzimidazoyl)、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-2,3-二氫基-苯幷呃唑基(benzooxazoly)，

R_g視情況經一至三個R_h基團取代，此等基團係選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基$N(R_c)(R_d)$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-NO_2$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基及$-S(O)_nN(R_c)(R_d)$，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呃唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個R_i基團取代，此等基團係選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$及$C(O)N(R_c)(R_d)$；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第二實施例包括如上述第一實施例所描述之式(I)之化合物，其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一或兩個基團取代，此等基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r)-$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-、其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_4為氫或$-NH_2$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、吡啶基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基，或R_b為C_{3-6}環烷基、萘基、吡啶基、喹啉基及異喹啉基之基團取代；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自-OH、NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第三實施例包括如上述實施例所描述之式(I)之化合物，其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{3-6}-環烷基，

(c)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}烷硫基，

(f)$-CF_3$，或

(g)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

R_3為$-NH_2$；

R_4為氫；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自-OH、NHCHO、-O(CH_2)苯基、-CN、氧基、-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-C(O)N(R_c)(R_d)、-N(R_c)(R_d)、-CH_2N(R_c)(R_d)、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-NHCO_2C_{1-6}烷基、HOCH(R_b)CH_2NH-、-NHC(O)N(R_c)(R_d)、-S(O)$_n C_{1-6}$烷基、(CH_3)$_3$COC(O)-、苯基、吡啶基、H_2NCH(R_f)C(O)-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-(CH_2)$_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

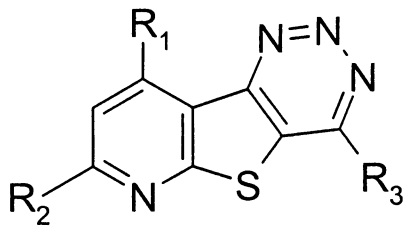
m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第四實施例包括式(II)之化合物



(II)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個基團取代，此等

基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)$-OSO_2CF_3$，

(q)$-N(R_c)(R_d)$，或

(r)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經$-C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基$(CH_2)_mO$-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所附著之氮一起形成4-7組員環；

R_e係選自-OH、NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-NHCH_2CO_2H$、$-NHCH_2CON(R_c)(R_d)$、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_g)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b;

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基，其係選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-

2,3-二氫基-苯幷呃唑基，

R_g視情況經一至三個R_h基團取代，此等基團係選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基$N(R_c)(R_d)$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-NO_2$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基及$-S(O)_nN(R_c)(R_d)$，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呃唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個R_i基團取代，此等基團係選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$及$C(O)N(R_c)(R_d)$；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第五實施例包括如上述實施例所描述之式(II)之化合物，其中：

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個基團取代，此等

基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)$-OSO_2CF_3$，

(q)$-N(R_c)(R_d)$，或

(r)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經$-C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$，

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之衍生物。

本發明之一第六實施例包括如第五實施例中所描述之式(II)之化合物，其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{1-4}烷氧基，

(c) C_{3-6}環烷基，

(d) C_{3-6}環烷基C_{1-3}烷基，

(e) C_{1-4}烷硫基，

(f) $-CF_3$，或

(g) $-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代；

R_3為$-NH_2$；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自$-OH$、$-NH_2$、$-NHCHO$、$-O(CH_2)$苯基、胺基、$-CN$、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及$-C(O)$雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

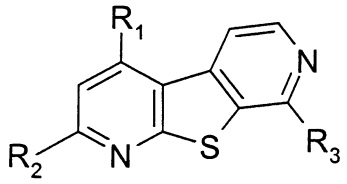
m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第七實施例包括式(III)之化合物：



(III)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個基團取代，此等基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j) C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l) C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)-CF_3，

(n)-CHO，

(o)-OCH_2CO_2H，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r)-$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i) 雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j) 雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷

基取代，

(k) $R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)\ C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所附著之氮一起形成4-7組員環；

R_e係選自-OH、NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基CO_2C_{1-6}烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$N(R_c)(R_d)$、

$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-NHCH_2CO_2H$、$-NHCH_2CON(R_c)(R_d)$、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_g)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b;

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基，其係選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-2,3-二氫基-苯幷吡唑基，

R_g視情況經一至三個R_h基團取代，此等基團係選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基$N(R_c)(R_d)$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-NO_2$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基及$-S(O)_nN(R_c)(R_d)$，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個R_i基團取代，此等基團係選自鹵素、

羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$及$C(O)N(R_c)(R_d)$；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第八實施例包括如第七實施例中所描述之式(III)之化合物，其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個基團取代，此等基團係選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l) C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)-CF_3，

(n)-CHO，

(o)-OCH_2CO_2H，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r) -$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-；

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH$-、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$

烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第九實施例包括如第八實施例中所描述之式(III)之化合物，其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{1-4}烷氧基，

(c)C_{3-6}-環烷基，

(d)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(e)C_{1-4}烷硫基，

(f)$-CF_3$，或

(g)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代；

R_3為$-NH_2$；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-SO_2C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-；

R_e係選自-OH、-NH_2、-NHCHO、-O(CH_2)苯基、胺基、-CN、氧基、-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-C(O)N(R_c)(R_d)、-N(R_c)(R_d)、-CH_2N(R_c)(R_d)、-CH_2OH、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-NHCO_2C_{1-6}烷基、HOCH(R_b)CH_2NH-、-NHC(O)N(R_c)(R_d)、-S(O)$_n$$C_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

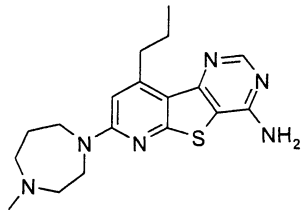
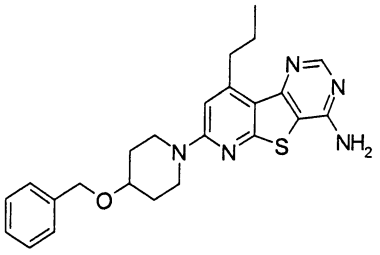
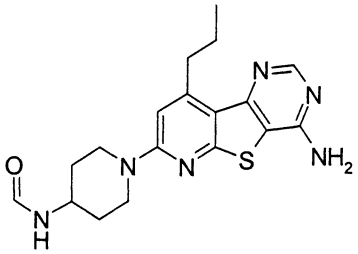
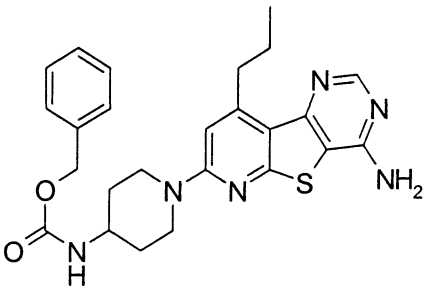
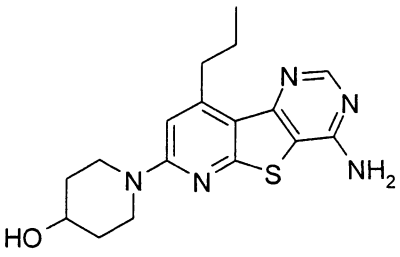
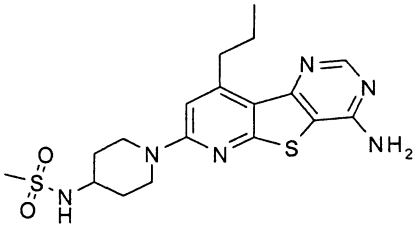
n為0、1或2；且

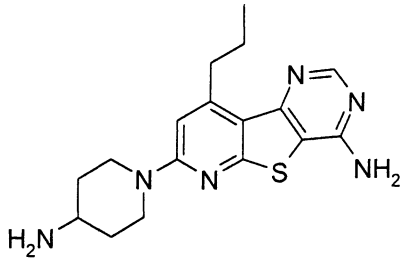
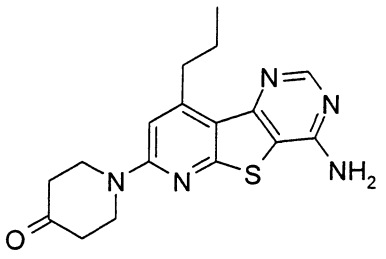
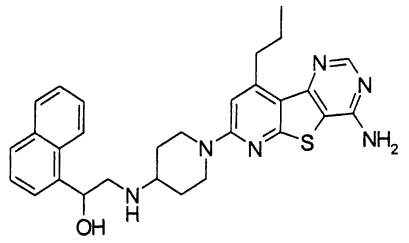
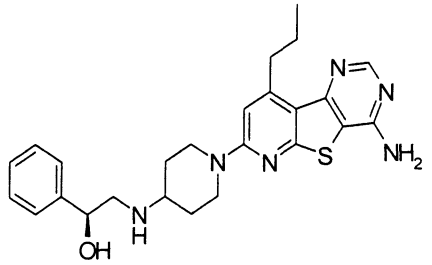
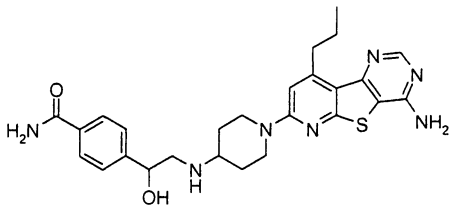
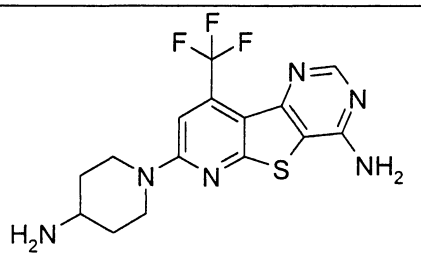
p為0、1、2或3；

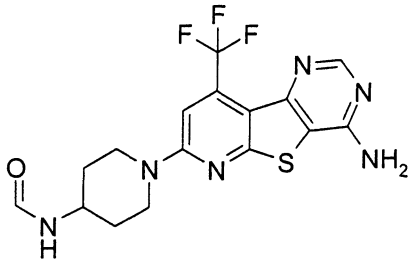
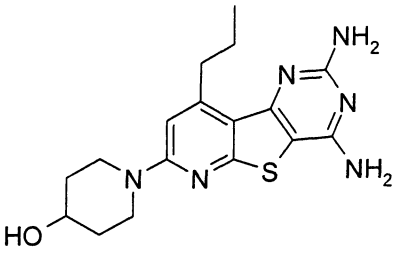
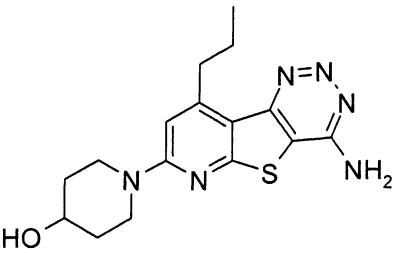
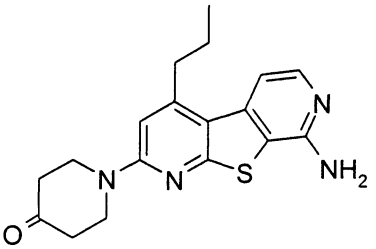
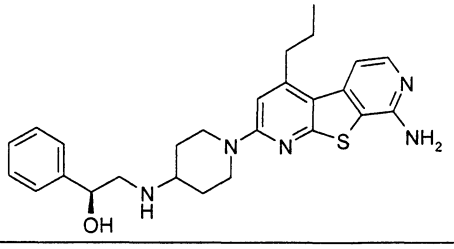
或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

本發明之一第十實施例中，提供有如下表1中所列舉之化合物：

表 1

化合物編號	名稱	結構	具有M+1實驗值之LCMS
1.	7-(4-甲基-[1,4]苯二氮酌-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺		357
2.	7-(4-苄氧基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺		434
3.	N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺		371
4.	[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸苄酯		477
5.	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶基-4-醇		344
6.	N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺		421

化合物編號	名稱	結構	具有M+l實驗值之LCMS
7.	7-(4-胺基-六氫吡啶基-l-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺		343
8.	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮		342
9.	2-[l-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-l-萘-l-基-乙醇		513
10.	(S)-2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-l-苯基-乙醇		463
11.	4- {2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2:4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-l-羥基-乙基}-苯甲醯胺		506
12.	7-(4-胺基-六氫吡啶基-l-基)-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺		369

化合物編號	名稱	結構	具有M+1實驗值之LCMS
13.	N-[1-(4-胺基-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺		397
14.	1-(2,4-二胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-醇		359
15.	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d][1,2,3]三嗪-7-基)-六氫吡啶-4-醇		345
16.	1-(8-胺基-4-丙基-9-硫-1,7-二氮-芴-2-基)-六氫吡啶-4-酮		341
17.	(S)-2-[1-(8-胺基-4-丙基-9-硫-1,7-二氮-芴-2-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇		462

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

在本發明之一第十一實施例中，提供有如下化合物：

N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺

7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩

幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺

1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮

2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-萘-1-基-乙醇

(S)-2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇

4-{2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2:4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-羥基-乙基}-苯甲醯胺

7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺

N-[1-(4-胺基-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

在上文所揭示之所有化合物中，若命名與結構相衝突，則應瞭解到化合物由結構所界定。

本發明包含式(I)之化合物之醫藥學上可接受之衍生物。"醫藥學上可接受之衍生物"係指本發明之化合物之任何醫藥學上可接受之酸、鹽或酯，或在對病人用藥時能(直接地或間接地)提供本發明之化合物、藥理學上活性之代謝物或其藥理學上活性之殘留物之任何其它化合物。

本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽包含得自醫藥學上可接受之無機及有機酸與鹼之鹽。適合的酸之實例包含鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、馬來

酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、甲苯-對-磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。諸如草酸之其它酸，雖然其自身並非係醫藥學上可接受的，但是可用於鹽之製備，該等鹽適用作中間物以獲得本發明之化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽。得自適當之鹼之鹽包含鹼金屬(例如鈉)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及N-(C_1-C_4烷基)$_4^+$鹽。

另外，本發明之化合物包含式(I)之化合物之前藥。前藥包含在簡單轉化時被改質以產生本發明之化合物之彼等化合物。簡單的化學轉化包含酶促地、代謝地或以另外方式發生之水解、氧化及還原。具體言之，當將本發明之前藥施以病人時，該前藥可轉化為式(I)之化合物，藉此給予了所需之藥理學效應。

本發明之含有一或多個不對稱碳原子之任何化合物可作為消旋體與外消旋混合物、單一對映異構物、非對映異構混合物及個別非對映異構物而出現。本發明中明確包含此等化合物之所有該等異構形式。各立體基因碳可呈R或S組態或多個組態之組合。

本發明之某些化合物可以一個以上之互變異構形式而存在。本發明包含所有該等互變異構體。

本發明之化合物僅為熟習此項技術者將會瞭解之涵蓋為"化學上穩定"之彼等化合物。舉例而言，具有"懸擺原子價(dangling valency)"或"負碳離子"之化合物不是本發明所涵蓋之化合物。

如本文所用，使用了以下之縮寫：

DMF為二甲基甲醯胺；

DMSO為二甲亞碸；

EtOAc為乙酸乙酯；

EtOH為乙醇；

HPLC為高效能液相層析法；

MeOH為甲醇；

THF為四氫呋喃；

TLC為薄層層析法。

本文未特定界定之術語應被給予將由熟習此項技術者根據揭示及內容而給予其之含義。舉例而言，"C_{1-6}烷氧基"為具有末端氧之C_{1-6}烷基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、戊氧基及己氧基。除非另有說明，否則所有烷基、伸烷基或炔基應被理解為分枝的或未分枝的。其它更特定之界定如下：

除非另有規定，否則術語"烷基"係指含有1至10個碳原子之飽和脂肪基或含有2至12個碳原子之單或聚不飽和脂肪烴基。單或聚不飽和脂肪烴基分別含有至少一雙鍵或三鍵。"烷基"係指分枝的與未分枝的烷基。"烷基"之實例包含烷基，其為含有1至8個碳原子之直鏈烷基及含有3至10個碳原子之分枝的烷基。其它實例包含係含有1至6個碳原子之直鏈烷基及含有3至6個碳原子之分枝的烷基之低碳數烷基。應瞭解，使用"alk"或"alkyl"前綴之任何組合術語係指根據上述"alkyl"界定之類似物。舉例而言，諸如"烷氧

基"、"烷硫基(alkythio)"之術語係指經由氧或硫原子而連接至第二基團之烷基。"烷醯基"係指連接至羰基(C=O)之烷基。本文所描述之各烷基或烷基類似物應被理解為視情況可被部分地或全部鹵化。

術語"環烷基"係指如上文所界定之烷基之環類似物。環烷基之實例為含有3至8個碳原子之飽和的或不飽和的非芳香族環烷基，且其它實例包含具有3至6個碳原子之環烷基。

術語"雜環烷基"係指穩定的4-8組員的(但較佳為5或6組員的)單環或8-11組員的雙環雜環基，其可為飽和的或不飽和的，且為非芳香族的。各雜環由碳原子及選自氮、氧與硫之1至4個雜原子組成。可藉由環之任何原子附著該雜環，其導致一穩定結構之產生。"雜環烷基"之實例包含諸如吡咯啉基、吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啉啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、吲哚基、氮雜環丁基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、四氫呋喃基、六氫嘧啶基、六氫嗒嗪基、二氫-呃唑基、1,2-噻嗪基-1,1-二氧化物、1,2,6-噻二嗪基-1,1-二氧化物、異噻唑啶基-1,1-二氧化物及咪唑啶基-2,4-二酮之基。

術語"鹵素"係指溴、氯、氟或碘。

應瞭解術語"芳基"意謂6-12組員的芳香碳環，其可為單一環或可為稠合於一起或共價連接之多環。術語"芳基"包含(例如)苯基及萘基；包括"芳基"之其它術語將具有芳基組份之相同界定，此等部分之實例包含：芳烷基、芳氧基

或芳硫基。

術語"雜芳基"係指穩定的5-8組員的(但較佳為5或6組員的)單環或8-11組員的雙環芳香雜環基。各雜環由碳原子及選自氮、氧與硫之1至4個雜原子組成。可藉由環之任何原子附著該雜環，其導致一穩定結構之產生。"雜芳基"之實例包含諸如呋喃基、噻吩基、吡咯基、呃唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呃唑基、異噻唑基、呃二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、吲哚基、異吲哚基、苯幷呋喃基、苯幷噻吩基、吲唑基、苯幷咪唑基、苯幷噻唑基(benzthiazolyl)、苯幷呃唑基、嘌呤基、喹啉嗪基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、萘吡啶基、喋啶基、吩唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基及啡噁嗪基之基。

術語"可選的"或"視情況可"意謂著隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且描述包含事件或情形發生之情況及事件或情形不會發生之情況。舉例而言，"視情況可經取代的芳基"意謂著芳基可能或不會被取代且描述包含經取代的芳基與無取代物之芳基兩者。

術語"經取代的"意謂著：在基團或部分之原子上的任何一或多個氫，無論是否被特定地指定，其均會由自經指示之取代基之選擇物所所取代，其限製條件為不超出原子之正常原子價且取代導致穩定的化合物。若對取代基之鍵結展示為與一環中連接兩個原子之鍵結交叉，則該取代基可

鍵結至該環上之任何原子。當列舉出一取代基而未指示該取代基鍵結至化合物之剩餘部分所經由之原子時，則該取代基可經由該取代基內之任何原子而被鍵結。舉例而言，當取代基為六氫吡嗪基、六氫吡啶基或四唑基時，除非另有說明，否則此六氫吡嗪基、六氫吡啶基或四唑基可經由此六氫吡嗪基、六氫吡啶基或四唑基內之任何原子而鍵結至本發明之化合物之剩餘部分。通常，當任何取代基或基團在任何組份或化合物中出現一次以上時，其在每次出現時之界定獨立於其在每次其它出現時之界定。因此，例如，若基團展示為由0至2個R所取代，則該基團視情況可由高達兩個R取代，且每次出現之R係獨立選自經界定之可能的R清單。然而，取代基及/或變數之該等組合僅在若該等組合導致穩定化合物時係可容許的。

如本文上文所用及貫穿此應用，"氮"與"硫"包含氮與硫之任何氧化形式及任何鹼性氮之季銨化形式。

治療使用方法

根據本發明，其提供了使用式(I)之化合物之新穎方法。本發明之化合物有效地抑制IKKβ及/或IKKα之活性。詳言之，此等化合物適用於阻礙由B細胞活性之IKKβ介導性NF-κB活化及IKKα活化或細胞週期調節基因Cyclin D1所惡化之疾病過程。在阻礙NF-κB活化時，本發明之化合物有效地阻礙編碼包含IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNFα之發炎性細胞激素、包含IL-8與RANTES之向化性激動素以及包含COX-2之其它前發炎性分子與諸如ICAM-1、VCAM-1及

E-selectin之細胞黏著分子之基因轉錄。此等介體在發炎性及自體免疫病症之病源學中扮演著關鍵角色。防止此等介體之產生為一用於治療此等病症之所需手段。因此，提供了用於使用本發明之化合物治療此等病症之方法。該等發炎性及自體免疫病症包含(但不限於)骨關節炎、再灌注損傷、哮喘、多發性硬化、格-巴二氏綜合症(Guillain-Barre syndrome)、克羅恩氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、乾癬、移植物抗宿主疾病、全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、中毒性休克綜合症、胰島素依賴性糖尿病、急性與慢性疼痛、以及單獨的發炎症狀與心血管疾病、中風、心肌梗塞或隨後之血栓溶解療法、熱損傷、成人呼吸窘迫綜合症(ARDS)、次於外傷之多發性器官損傷、急性絲球體腎炎、伴有急性發炎性組份之皮膚病、急性含膿腦膜炎或其它中樞神經系統病症、格雷氏病(Grave's disease)、重症肌無力、硬皮病及異位性皮膚炎。本發明之化合物亦可用於治療與NF-κB之IKK活化相關聯之其它病症，其無關於上文所列舉或在本發明之先前技術中所論述之彼等病症。舉例而言，藉由增強化學療法試劑，本發明之化合物亦可適用於治療癌症。因此，本發明亦提供了治療發炎性與自體免疫疾病及包含癌症之其它疾病之方法，其包括向需要該治療之病人施以根據本發明之醫藥學上有效量之化合物。

藉由抑制IKKα之激酶活性，本發明之化合物適用於治療發炎性病症(其中B細胞對疾病之病源學有貢獻)，包含

(但不限於)狼瘡及類風濕性關節炎。其藉由抑制Cyclin D1之誘發亦適用於治療乳癌。本發明之化合物亦可用於治療與不適當之IKKα活性相關聯之其它病症，其無關於上文所列舉或在本發明之先前技術中所論述之彼等病症。

為了治療用途，可以任何習知方式以任何習知劑型施以本發明之化合物。用藥之路徑包含(但不限於)靜脈內、肌肉內、皮下、滑膜內、藉由灌輸、舌下、經皮、口服、局部或藉由吸入。用藥之較佳模式為口服及靜脈內。熟習此項技術者將明瞭包括本發明之用於每一上述用藥路徑之化合物之組合物。本發明亦供用於包含根據本發明之治療上有效量之化合物之醫藥組合物。該等醫藥組合物將包含如下文進一步描述之醫藥學上可接受之載劑及佐劑。

可單獨或與佐劑組合施以本發明之化合物，該等佐劑增強抑制劑之穩定性、促進在某些實施例中含有其之醫藥組合物、提供增加之溶解或分散、增加抑制活性、提供輔助療法等等，包含其它活性成份。有利地，該等組合療法利用習知治療劑之較低劑量，因此避免了在彼等試劑用作單療法時所招致之可能的毒性及負面效應。本發明之化合物可與習知治療劑或其它佐劑物理地組合成單一醫藥組合物。有利地，可接著以單一劑型一起施以該等化合物。在某些實施例中，包括該等化合物組合之醫藥組合物含有至少約15%、但更佳為至少約20%之本發明之化合物(w/w)或其組合。或者，可單獨地(連續地或並行地)施以該等化合物。單獨定量允許在定量療法中具有更大可撓性。

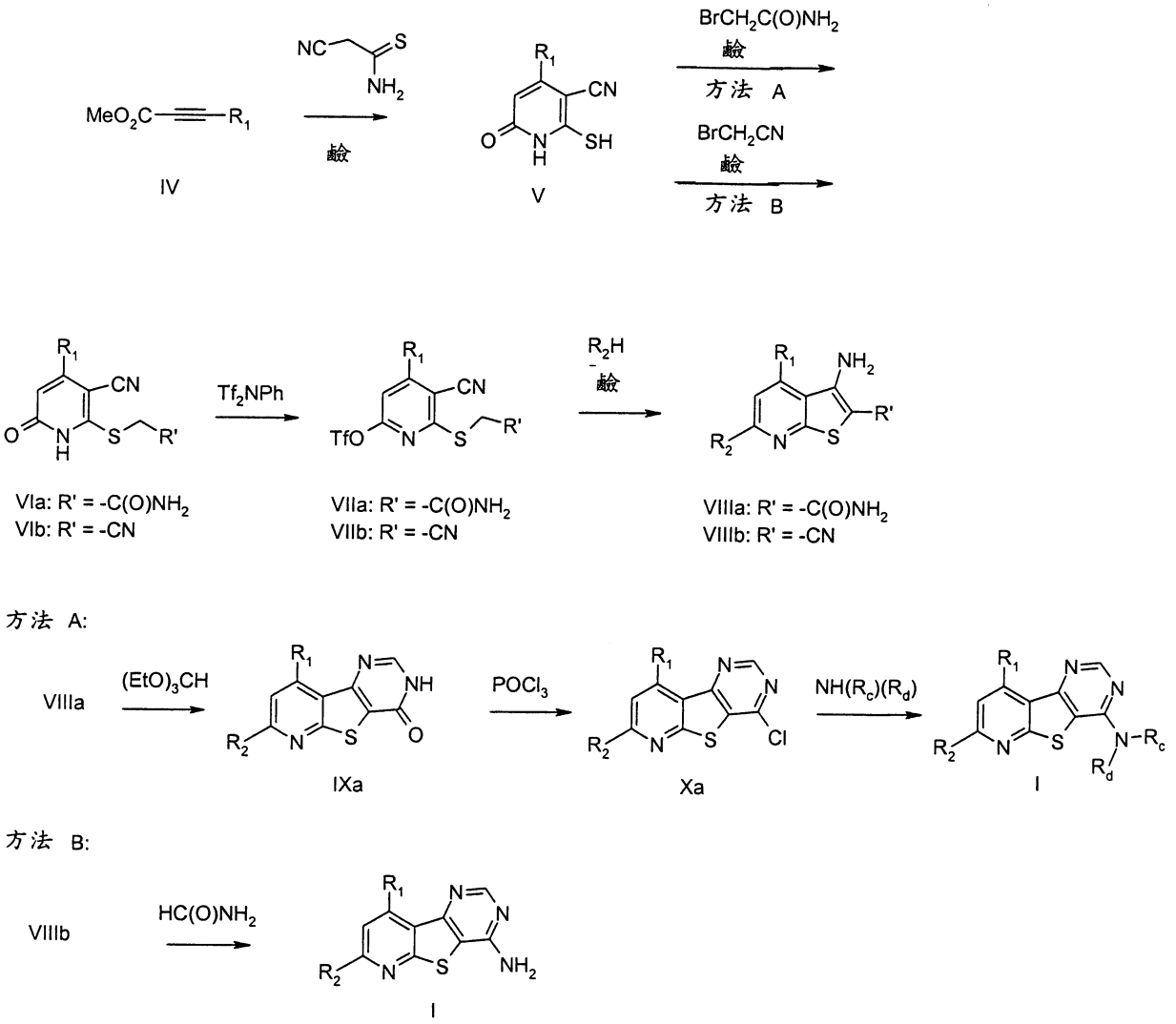
如上所述，本發明化合物之劑型包含一般技術者已知之醫藥學上可接受之載劑及佐劑。此等載劑及佐劑包含(例如)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質、緩衝物質、水、鹽或電解質及基於纖維素之物質。較佳劑型包含錠劑、膠囊、囊片、液體、溶液、懸浮液、乳液、口含劑、糖漿、可重構粉末、顆粒、栓劑及經皮藥貼。已知用於製備該等劑型之方法(例如，見H.C. Ansel及N.G. Popovish之*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* 5th ed., Lea and Febiger(1990))。劑量含量及規範要求在此項技術中業經完全認可，且一般技術者可從適用於特定病人之可用方法及技術中所選擇。在某些實施例中，用於70公斤病人之劑量含量的範圍係約10-1000毫克/劑。儘管每天一劑可能已足夠，但是每天可給予高達5劑。對於口服劑量，可能需要2000毫克/天。如熟習此項技術者將瞭解，可依據特定因素需要較低或較高的劑量。舉例而言，特定劑量及治療療法將取決於諸如病人之大體健康概況、病人之病症或對其處理之進程及嚴重性及治療醫師之判斷之因素。

普通合成方法

本發明另外提供了用於製造式I、II及III之化合物之方法。藉由下文所提供之普通方法及實例與一般技術者已知之方法，可製備本發明之化合物。最佳反應條件及反應時間可視所使用之特定反應物而變化。除非另有說明，否則一般技術者可容易地選擇溶劑、溫度、壓力及其它反應條

件。在合成實例部分中提供有特定程序。可藉由諸如薄層層析法(TLC)之習知方法監控反應進程。可藉由此項技術中包含管柱層析法、HPLC或再結晶之已知之方法純化中間物及產物。

藉由如下方案I中所說明之方法A或方法B，可製造本發明之具有R_4＝H之式I的化合物。



方案 I

在諸如嗎啉之適合鹼存在的情況下，諸如上文所示之甲酯IV之支承R_1之炔酸酯(alkynoate ester)與2-氰基硫代乙醯胺反應以提供巰基吡啶V。在諸如碳酸鉀之適合鹼存在的

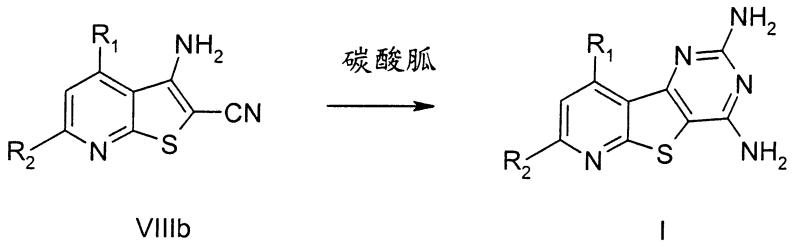
情況下，中間物V可接著與2-溴乙醯胺反應以產生巯基乙醯胺VIa(方法A)。或者，使用方法A中所描述之條件，可使V與2-溴乙腈反應以提供巯基乙腈VIb(方法B)。

藉由方法A進行時，在諸如三乙胺之適合鹼存在的情況下，吾人使VIa與諸如N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺之三氟甲磺醯基化試劑反應以形成三氟甲烷磺酸酯VIIa。在適合鹼存在的情況下，VIIa與諸如之胺、醇或硫醇之親核R_2H之反應在R_2處為醯胺VIIIa分別提供胺、醚或硫醚。具有VIb之相同序列提供腈VIIIb(方法B)。

使用方法A，在諸如冰醋酸之催化量之酸存在的情況下，在諸如EtOH之適合溶劑中加熱VIIIa與甲酸三乙酯以提供吡啶幷噻吩幷嘧啶酮(pyridothienopyrimidinone)IXa。IXa與諸如磷醯氯之適合氯化試劑之反應提供氯代中間物Xa。Xa與所需的胺$-NH(R_c)(R_d)$之反應(較佳同時在密封容器中加熱)提供式I之所需化合物($R_3=-NH(R_c)(R_d)$，$R_4=H$)。

使用方法B，較佳藉由在微波輔助反應器加熱，吾人使腈VIIIb與甲醯胺反應，以提供式I之所需化合物(R_2 =胺、醚或硫醚，$R_3=NH_2$，$R_4=H$)。VIIIa、VIIIb或I之最初形成的R_1及R_2基團可藉由此項技術中已知的方法進一步反應以提供式I之額外化合物。

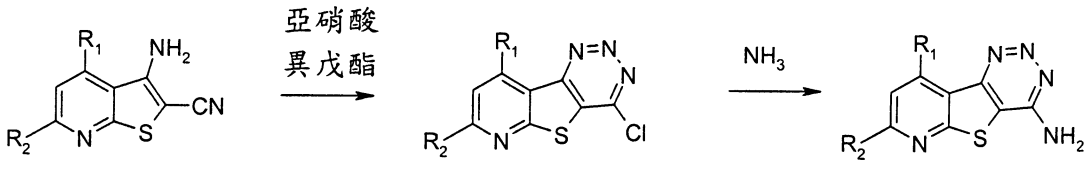
可如方案II所說明來製備式I之具有$R_3=R_4=NH_2$之化合物。加熱VIIIb與諸如碳酸胍之胍鹽以提供I($R_3=R_4=NH_2$)。



VIIIb　　I

方案II

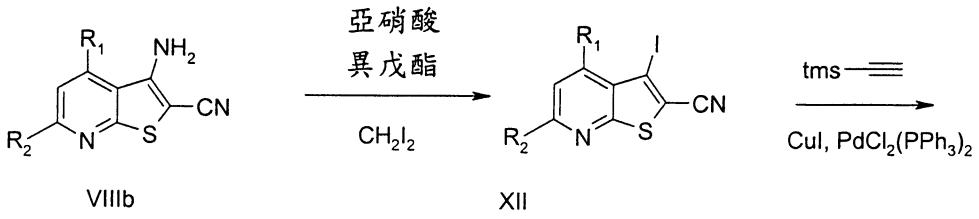
可如方案III所描述來製備式II之化合物。在諸如EtOH之適合溶劑中，VIIIb與亞硝酸異戊酯及HCl之反應提供XI。XI與氨之反應(較佳同時在密封管中加熱)提供II(R_3=NH_2)。



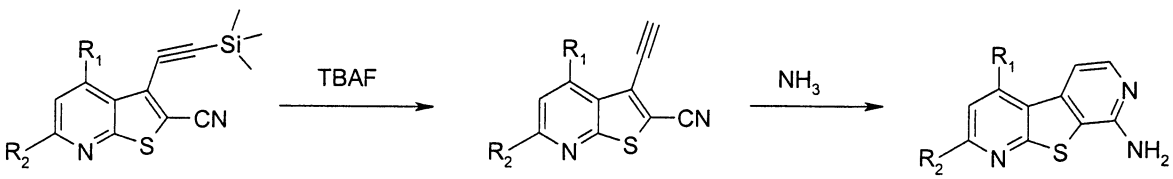
VIIIb　　XI　　II

方案III

可如方案IV所說明來製備式III之化合物。



VIIIb　　XII



XIII　　XIV　　III

方案IV

如上文所說明，對VIIIb之胺基之重氮化作用，例如藉由亞硝酸異戊酯處理，隨後與諸如CH_2I_2之碘源反應，提供了碘

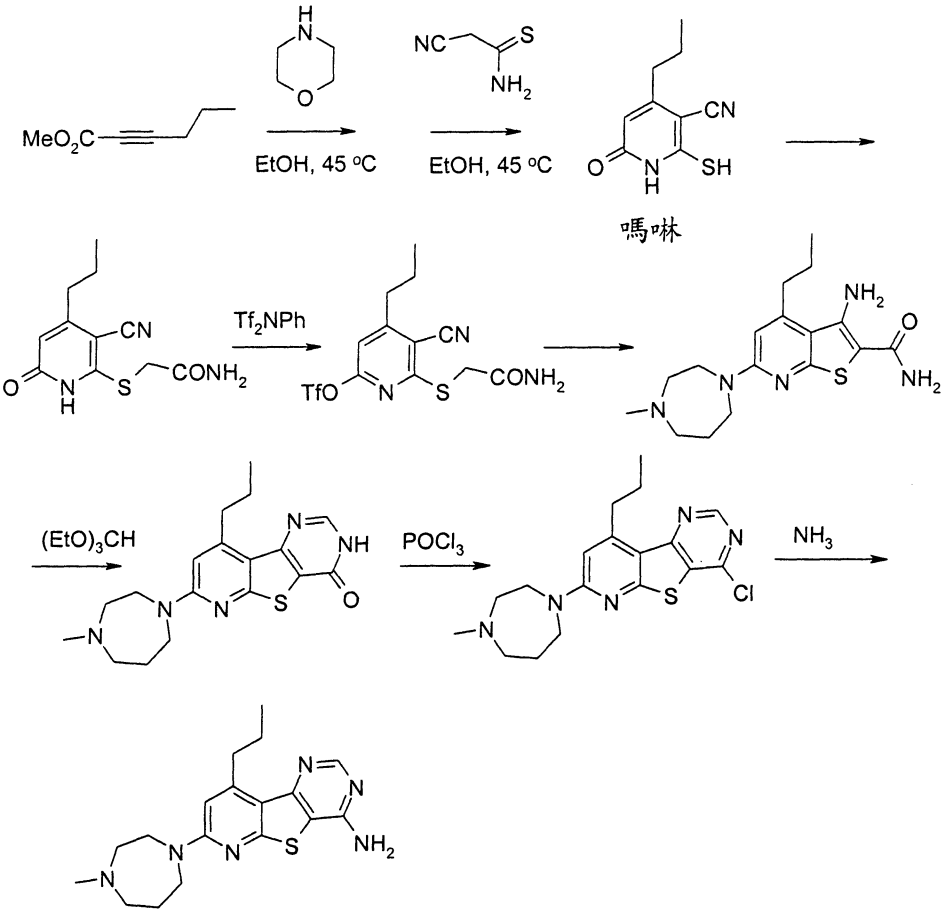
代中間物XII。XII與三甲基矽烷基乙炔(trimethylsilylacetylene)之交叉耦合反應提供XIII。移除三甲基矽烷基(例如藉由氟化四丁銨處理)提供了乙炔中間物XIV。在諸如二氧雜環乙烷之適合溶劑中用諸如氫氧化銨之銨源處理XIV(同時在密封反應容器中加熱)提供了式III之所需產物。

藉由此項技術中已知之方法，可製備本發明之具有在本發明之實施方式中所描述之其它R_1及R_2之化合物。舉例而言，以引文的方式併入本文中之美國申請案第60/386,312號描述了具有各種不同R1及R2之VIIIa之若干合成。此等中間物可接著藉由方法A而進一步反應以製備式I之額外化合物。藉由此項技術中已知之方法，例如藉由用諸如五氧化二磷、磷醯氯或三聚氯化氰之脫水試劑處理，可將式VIIIa之中間物轉化為腈VIIIb。可接著如方法B、方案II或方案III中所描述使所得VIIIb進一步反應以提供本發明之額外化合物。

合成實例

實例1：7-(4-甲基-[1,4]苯二氮酚-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺之合成

方法A：



1

在室溫下，將嗎啉(10.5 g，0.120 mol)逐滴添加至EtOH (40 mL)中之甲基2-己炔酸(hexynoate)(15 g，0.119 mol)之溶液。接著，在氮下將該溶液溫至45℃歷經4小時。接著，以小份添加固體$NCCH_2C(S)NH_2$(12.1 g，0.120 mol)。在45℃下攪拌30分鐘之後，在室溫下攪拌該混合物隔夜。藉由過濾來收集黃色的沈澱物，產生10.9 g所需甌基吡啶酮作為與1分子嗎啉之複合物。

將上述之在無水DMF(50 mL)中之甌基吡啶酮(5.25 g，18.68 mmol)、2-溴乙醯胺(2.58 g，18.68 mmol)及K_2CO_3 (2.58 g，18.68 mmol)之混合物在Ar中於70℃下加熱歷經4小時。接著將該混合物冷卻至0℃，且藉由6 N HCl(~3 mL)將其酸化至pH~2。將該混合物在0℃下保持歷經2小

時，且藉由過濾來收集所得白色沈澱物。藉由冷水清洗產物以產生5.5 g所需的甀基乙醯胺。

以小份將N-苯基三氟甲烷-磺醯亞胺(5.91 g，16.54 mmol)添加至上述之無水二氧雜環乙烷(40 mL)中之甀基乙醯胺(4.15 g，16.54 mmol)及iPr_2NEt(4.6 mL，32.82 mmol)之混合物。在氮下攪拌混合物歷經16小時、藉由用50-80%之EtOAc-己烷(梯度)進行矽膠管柱層析法溶離而將其濃縮及純化，以產生4.7 g所需之2-(3-氰基-4-正丙基-6-三氟甲磺醯基吡啶-2-基甀基)乙醯胺。

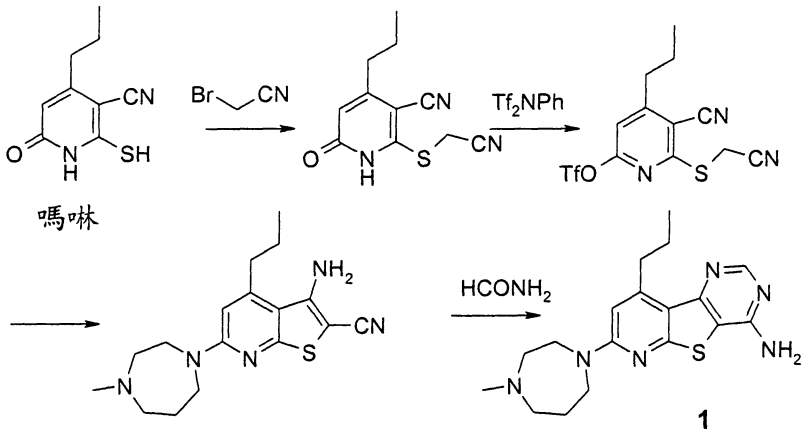
在室溫下、在氮下，將1-甲基高哌嗪(0.32 mL，2.5 mmol)添加至上述之在1,4-二氧雜環乙烷中之三氟甲磺酸鹽(0.200 g，2.08 mmol)之經攪拌的溶液中，隨後添加三乙胺(1.0 ml，7.4 mmol)(形成白色的沈澱物)。將所得懸浮液溫至80℃歷經1小時且冷卻至周圍溫度(藉由TLC、SiO_2、10% $MeOH/CH_2Cl_2$完成反應)。藉由2 M Na_2CO_3(2 mL)處理此反應且溫至100℃歷經3小時且接著在70℃下歷經48小時(藉由TLC、SiO_2、0.5% NH_4OH/10% $MeOH/CH_2Cl_2$完成反應)。在冷卻至室溫後，藉由EtOAc稀釋反應且分離層。藉由EtOAc(2x)萃取水相。藉由SiO_2(~0.8 g)處理組合的有機物且濃縮所得懸浮液。藉由急驟層析法(35 g SiO_2、0.5% NH_4OH/6% $MeOH/CH_2Cl_2$、流動速率30 mL/min、以254 nm之UV偵測)純化所得固體。分離出作為奶白色固體之3-胺基-6-(4-甲基-[1,4]苯二氮酚-1-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-羧酸醯胺(0.590 g)。

將冰醋酸(5滴)添加至上述之在EtOH及甲酸三乙酯(5.0 mL)中之醯胺(0.590 g，1.70 mmol)之經攪拌的懸浮液中。將所得混合物溫至90℃(成為同質)持續一週，在此期間會形成沈澱物。將反應冷卻至室溫且經由過濾來收集固體且藉由EtOH對其進行清洗，以產生0.450 g作為白色固體之7-(4-甲基-[1,4]苯二氮酌-1-基)-9-丙基-3H-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-酮。

在氮下，將上述之在磷醯氯(0.7 mL)中之嘧啶-4-酮(0.270 g，0.755 mmol)之懸浮液溫至95℃(成為同質/橘紅色溶液)。在0.5小時後，形成了固體且將反應冷卻至周圍溫度。在高真空下移除過量的磷醯氯。藉由己烷將所得棕褐色固體清洗兩次且在高真空下將其乾燥，提供了0.300 g 4-氯-7-(4-甲基-[1,4]苯二氮酌-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶。

在Parr鋼容器中在-78 ℃下，將上述氯嘧啶(150 mg，0.334 mmol)懸浮於3 mL二氧雜環乙烷及5 mL液氨中。接著在Parr壓力容器中在100℃下加熱此混合物歷經20小時。接著將容器冷卻至-78℃且將其打開且允許將其緩慢溫至室溫。藉由水稀釋所得懸浮液，且藉由過濾來收集懸浮的固體且藉由水將其清洗，接著將其風乾。自MeOH及醚再結晶粗產物以提供標題化合物(30 mg，86%)。

方法B：



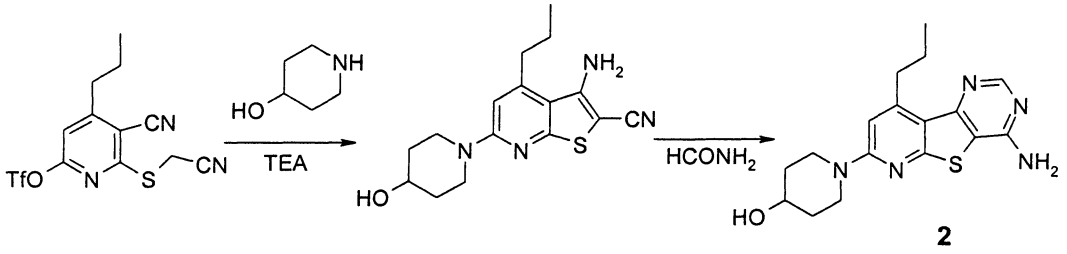
使2-巯基-6-氧基-4-丙基-1,6-二氫基-吡啶-3-碳腈(見上述)之嗎啉鹽與如上文用於2-溴乙醯胺而描述之2-溴乙腈反應，以提供2-氰基甲基硫基-6-氧基-4-丙基-1,6-二氫基-吡啶-3-碳腈。將此腈(19.02 g，81.53 mmol)及N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(29.59 g，82.00 mmol)溶解於100 mL無水二氧雜環乙烷中。添加二異丙基乙胺(19.3 mL，135 mmol)且在室溫下在氬下攪拌混合物歷經4小時。濃縮溶劑。將殘留物溶解於EtOAc及醚中且藉由用醚清洗之矽膠墊過濾所得溶液。將濾液濃縮，且藉由過濾來收集所得黃色固體且在真空下將其乾燥，以提供三氟-甲基磺酸5-氰基-6-氰基甲基硫基-4-丙基-吡啶-2-基酯(18.45 g，62%)。

將上述酯(0.548 g，1.50 mmol)、1-甲基高六氫吡嗪(0.19 mL，1.5 mmol)及三乙胺(0.21 mL，1.5 mmol)溶解於2 mL二氧雜環乙烷中。在SmithSynthesizer™(Personal Chemistry)中在100℃下將反應混合物加熱歷經2小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水中，且過濾懸浮的固體且在真空下將其乾燥，以產生作為亮綠色固體之3-胺基-6-(4-甲基-[1,4]苯二氮酚-1-基)-4-丙基-噻吩并[2,3-b]吡啶-

2-碳腈(336 mg，68%)。

在SmithSynthesizer™(Personal Chemistry)中在150℃下將上述腈(316 mg，1.00 mmol)及甲醯胺(3 mL)加熱歷經16小時。將反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體。藉由急驟層析法(35 g矽膠管，30分鐘內10 mL己烷/EtOAc 20-0%，0%歷經30分鐘，0.1%氫氧化銨)進一步純化此固體，以產生作為黃色固體之標題化合物(198 mg，56%)。

實例2：1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-醇之合成

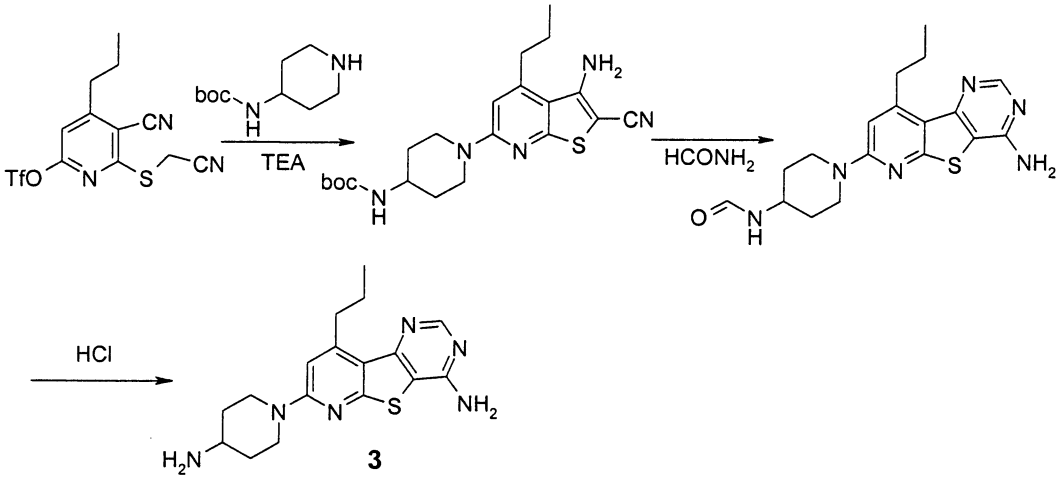


將三氟-甲磺酸5-氰基-6-氰基甲基硫基-4-丙基-吡啶-2-基酯(1.10 g，3.00 mmol)(見實例1，方法B)及4-羥基六氫吡啶(310 mg，3.00 mmol)懸浮於2 mL之二氧雜環乙烷中。添加三乙胺(0.84 mL，6.0 mmol)，且在SmithSynthesizer™(Personal Chemistry)中在100℃下將反應混合物加熱歷經2小時。將此反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體且將其風乾，以提供3-胺基-6-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-碳腈(845 mg，89%)。

在SmithSynthesizer™(Personal Chemistry)中在150℃下將上述腈(316 mg，1.0 mmol)及甲醯胺(3 mL)加熱歷經16

小時。將反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體。藉由HPLC (Shimadzu, Thermohypersil PEP 100-C18, 254 nM，25分鐘內乙腈/水15-70%、滯留時間=12.61分鐘)進一步純化此固體，以產生作為白色固體之標題化合物(120 mg，35%)。

實例3：7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺之合成



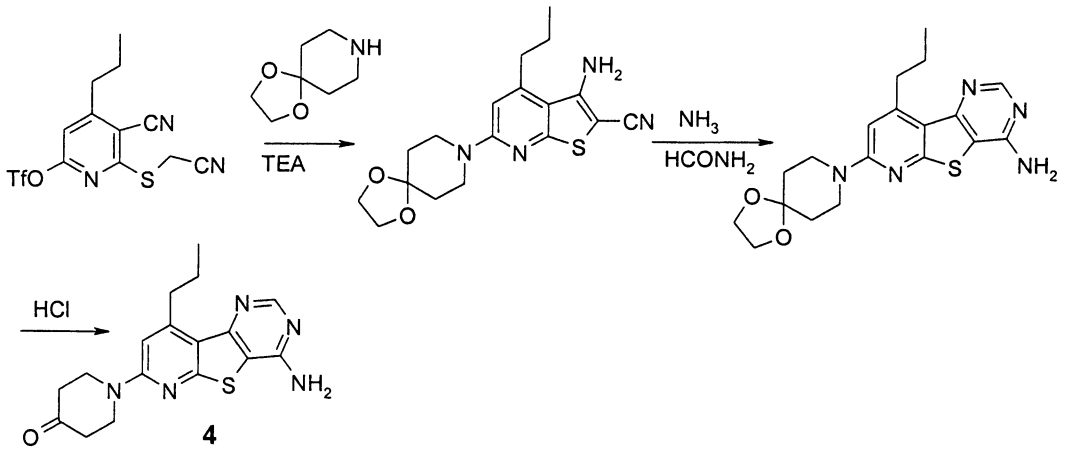
將三氟-甲磺酸5-氰基-6-氰基甲基硫基-4-丙基-吡啶-2-基酯(1.10 g，3.00 mmol)(見實例1，方法B)及4-N-boc-胺基-六氫吡啶(613 mg，3.00 mmol)懸浮於2 mL二氧雜環乙烷中。添加三乙胺(0.84 mL，6.0 mmol)。在SmithSynthesizer™ (Personal Chemistry)中在100℃下將反應混合物加熱歷經2小時。將反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體且將其風乾，以提供3-胺基-6-(4-N-boc-胺基-六氫吡啶-1-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-碳腈(847 mg，69%)。

將上述腈(415 mg，1.0 mmol)懸浮於1 mL甲醯胺中。在SmithSynthesizer™ (Personal Chemistry)中在100℃下將反應混合物加熱歷經1小時。將反應混合物倒入水中，且藉

由過濾來收集所得固體且將其風乾。藉由急驟層析法(35 g矽膠管，50分鐘內在二氯甲烷中5-10% MeOH，Rf=0.2)純化粗產物，以產生作為黃色固體之N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺(249 mg，67%)。

將上述甲醯胺(249 mg，0.672 mmol)溶解於1 mL濃HCl及1 mL水中。在SmithSynthesizer™ (Personal Chemistry)中在60℃下將反應混合物加熱歷經1小時。在真空中移除溶劑。自MeOH再結晶殘留物以產生黃色固體。在5 mL 2 M碳酸鈉溶液中攪拌此固體歷經6小時。藉由過濾來收集所得黃色固體，用水將其清洗且風乾以提供標題化合物(98 mg，43%)。

實例4：1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮之合成



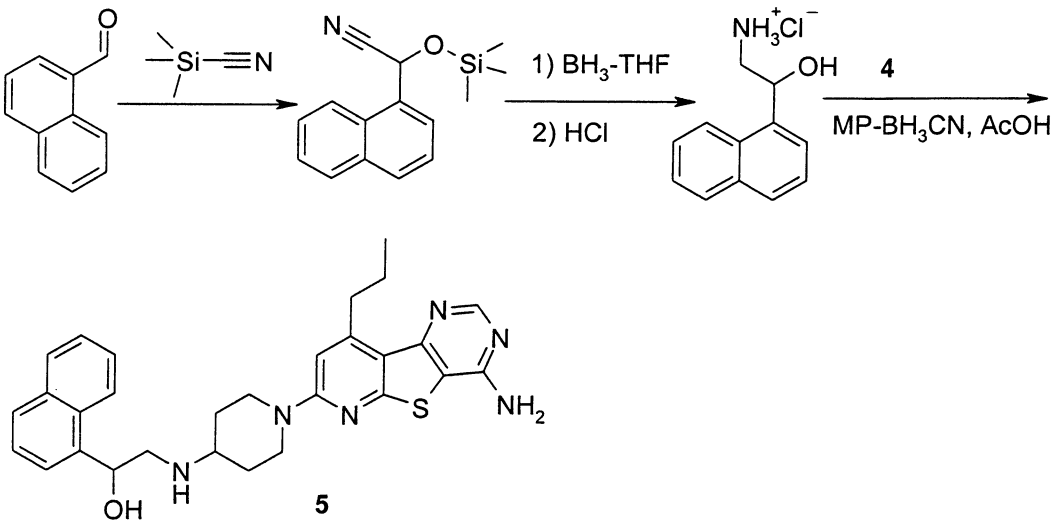
將三氟-甲磺酸5-氰基-6-氰基甲基硫基-4-丙基-吡啶-2-基酯(1.83 g，5.00 mmol)(見實例1，方法B)及1,4-二氧雜環乙烷-8-氮-螺[4.5]癸烷(0.66 mL，5.00 mmol)懸浮於3 mL二氧雜環乙烷中。添加三乙胺(0.84 mL，6.0 mmol)。在

SmithSynthesizer™ (Personal Chemistry)中在100℃下將反應混合物加熱歷經2小時。將反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體且自乙腈將其再結晶，以產生作為黃色固體之3-胺基-6-(1,4-二氧雜環乙烷-8-氮-螺[4.5]癸烷-8-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-碳腈(1.57 g，88%)。

在SmithSynthesizer™ (Personal Chemistry)中在180℃下將上述之用氨飽和的腈(1.57 g，4.38 mmol)及甲醯胺(3 mL)加熱歷經1小時。將此反應混合物倒入水中，且藉由過濾來收集所得固體且自MeOH將其再結晶，以產生作為棕褐色固體之7-(1,4-二氧雜環乙烷-8-氮-螺[4.5]癸烷-8-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺(1.13 g，67%)。

將上述胺(1.13 g，2.93 mmol)溶解於3 mL 6 M HCl中。在80℃下將溶液加熱歷經2小時。在冷卻至室溫後，藉由水稀釋反應混合物且藉由碳酸鈉將其中和。藉由過濾來收集所得沈澱物且自EtOH將其再結晶，以產生作為黃色固體之標題化合物(0.931 g，93%)。

實例5：2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺]-1-萘-1-基-乙醇之合成



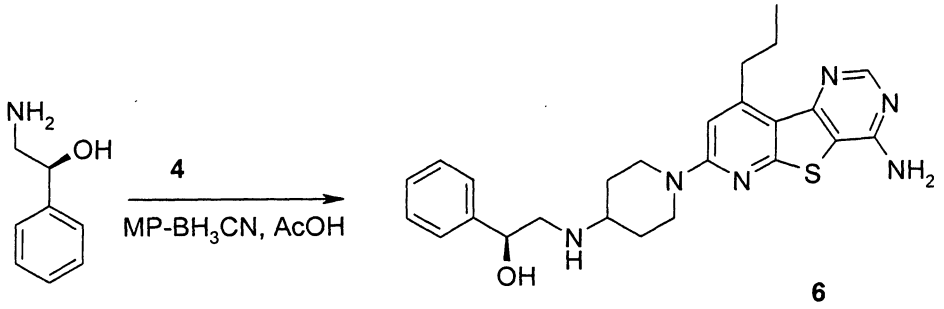
在0℃下將氰化三甲基矽烷(2.0 mL，15 mmol)逐滴添加至40 mL無水醚中之1-萘醛(1.0 mL，7.0 mmol)與蒙脫土K 10(0.50 g)之混合物。在室溫下攪拌歷經16小時後，藉由過濾來移除所得固體。在減壓下濃縮濾液以產生2.01 g作為白色固體之氰醇。

將上述氰醇(2.01 g，8.00 mmol)溶解於30 mL無水THF中。在0℃下在THF(1M, 10.0 mL，10.0 mmol)中將此溶液添加至硼烷溶液中。在室溫下攪拌反應混合物歷經17小時。在藉由MeOH中止後，在真空中移除溶劑。將殘留物懸浮於醚中，且添加4 mL HCL/二氧雜環乙烷。經由吸力過濾來收集所得白色固體，藉由醚將其清洗，且在真空中將其乾燥以提供1.40 g胺基醇。

將上述胺基醇(200 mg，0.586 mmol)及1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮(實例4)(200 mg，0.894 mmol)溶解於10 mL無水DMF中。添加MP-硼氫化氰(375 mg，0.884 mmol)，隨後添加冰醋酸(0.3 mL)。搖晃此混合物歷經16小時。藉由過濾來移除

樹脂且藉由MeOH與二氯甲烷將其清洗。蒸發濾液。藉由2 M碳酸鈉溶液處理殘留物。藉由過濾來收集所得固體且自MeOH/乙腈將其再結晶，以產生作為灰白色固體之標題化合物。產量：189 mg，63%。

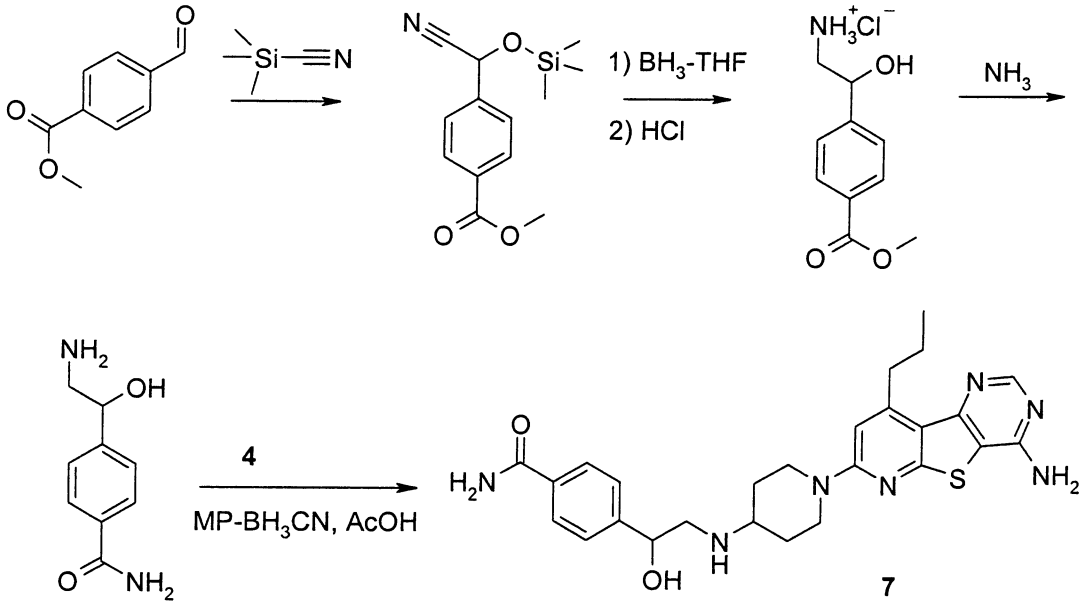
實例6：(S)-2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺]-1-苯基-乙醇



6

將1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮(實例4)(341 mg，1.00 mmol)及(S)-2-胺基-1-苯乙醇(142 mg，1.00 mmol)溶解於10 mL無水DMF中。添加MP-硼氫化氰(0.534 mg，1.20 mmol)，隨後添加10滴冰醋酸。搖晃此混合物歷經16小時。藉由過濾來移除樹脂且藉由MeOH與二氯甲烷將其清洗。蒸發濾液。藉由2 M碳酸鈉溶液處理殘留物。藉由過濾來收集所得固體且自MeOH/乙腈將其再結晶，以產生作為灰白色固體之標題化合物(0.260 g，56%)。

實例7：4-{2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺]-1-羥基-乙基}-苯甲醯胺之合成



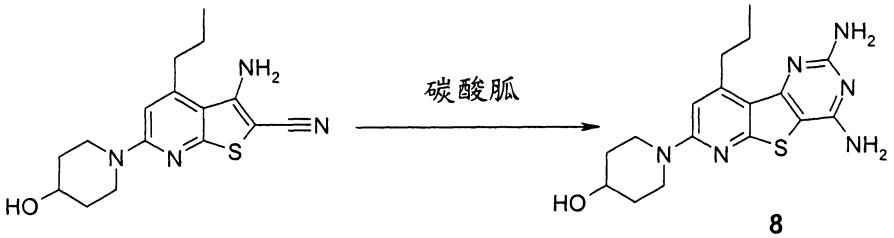
在0℃下經1小時將氯化三甲基矽烷(25.0 mL，184 mmol)添加至20 ML無水二乙醚中之甲基4-苯甲酸甲醯酯(15.00 g，90.46 mmol)溶液中。藉由過濾來移除所得固體。在真空中濃縮濾液以產生作為白色固體之三甲基矽烷保護之氰醇(24.05 g，100%)。

將上述氰醇(23.96 g，90.97 mmol)溶解於4 mL無水THF中。在0℃下將硼烷-THF複合物(100.0 mL，1 M，100.0 mmol)添加至此溶液中。在室溫下攪拌反應混合物歷經16小時，將其冷卻至0℃且接著藉由MeOH中止。在真空中移除溶劑且將殘留物溶解於最少量之EtOAc中。添加MeOH(6 M)中的HCl且攪拌歷經15分鐘。藉由200 mL二乙醚稀釋此混合物。藉由過濾來收集所得白色固體，藉由二乙醚將其清洗且在真空中將其乾燥，產生了作為HCl鹽之18.87 g(90%)所需的胺基醇。

將上述胺基醇HCl鹽(1.00 g，4.32 mmol)懸浮於氫氧化銨中且在不銹鋼壓力容器中在90℃下將其加熱歷經3小

時。在真空中移除溶劑。使用所得之游離鹼而未進一步純化。將1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮(實例4)(570 mg，1.67 mmol)及上述醯胺(300 mg，1.67 mmol)溶解於10 mL無水DMF中。添加MP-硼氫化氰(0.534 mg，1.20 mmol)，隨後添加0.5 mL冰醋酸。搖晃此混合物歷經16小時。藉由過濾來移除樹脂且藉由MeOH與二氯甲烷將其清洗。蒸發濾液。藉由2 M碳酸鈉溶液處理殘留物。藉由過濾來收集所得固體且藉由急驟層析法(110 g SiO_2，10-20% EtOH/CH_2Cl_2 1% NH_4OH，50 mL/min，100 分鐘，以254 nm之UV偵測)將其純化，以產生作為黃色固體之標題化合物(0.360 g，49%)。

實例8：1-(2,4-二胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-醇之合成

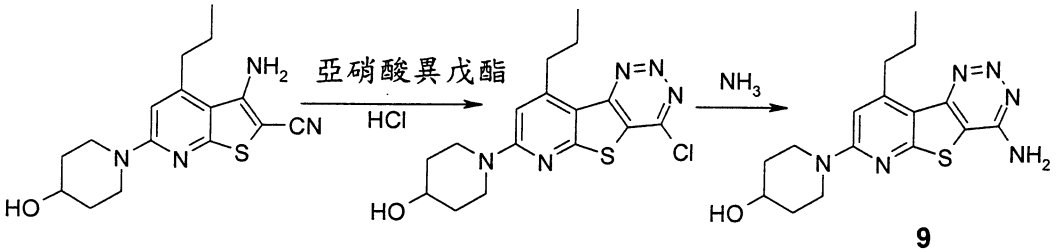


8

在試管中混和3-胺基-6-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-碳腈(316 mg，1.00 mol)(見實例2)與碳酸胍(360 mg，2 mmol)。將混合物加熱至熔體歷經15分鐘直至氣體放出停止。在冷卻至室溫後，藉由急驟層析法(35 g矽膠管，二氯甲烷中之10% MeOH，30 mL/min歷經15分鐘，Rf=0.25)純化混合物，以產生作為黃色固體之標題化合物(120 mg，33%)。

實例9：1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-

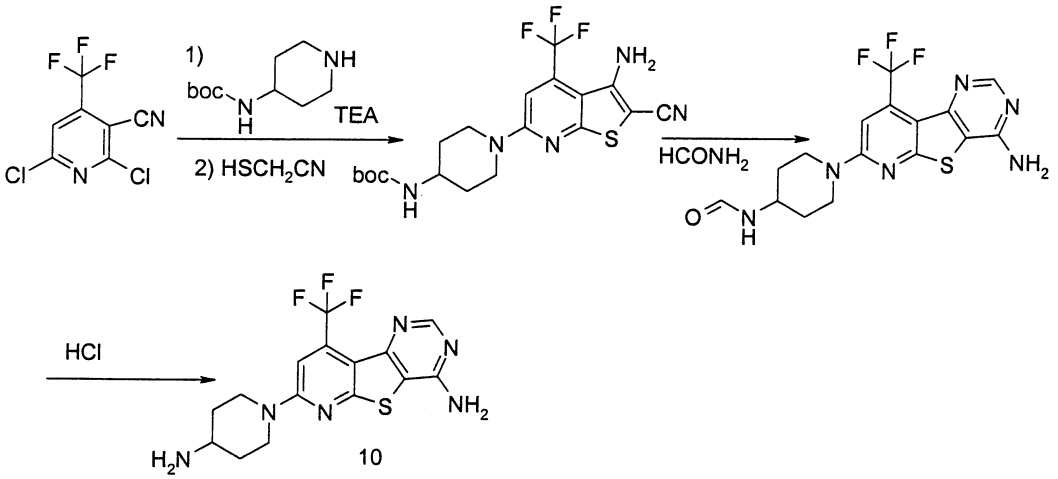
d][1,2,3]三嗪-7-基)-六氫吡啶-4-醇之合成



將3-胺基-6-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-4-丙基-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-碳腈(316 mg，1.00 mmol)(見實例2)溶解於EtOH(1.25 M)中之3 mL HCl中。在0℃下將亞硝酸異戊酯(0.42 mL，3.0 mmol)添加至此溶液中。在兩小時內將反應混合物溫至室溫。藉由過濾來收集所得沈澱物且藉由MeOH將其清洗，以產生作為黃色固體之1-(4-氯-9-丙基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d][1,2,3]三嗪-7-基)-六氫吡啶-4-醇(120 mg，35%)。

在Parr鋼容器中在-78℃下，將上述固體(170 mg，0.467 mmol)懸浮於3 mL二氧雜環乙烷及5 mL液氨中。接著，在Parr壓力容器中在100℃下將該混合物加熱歷經20小時。在冷卻至-78℃後，打開該容器且允許將其緩慢溫至室溫。在真空中移除溶劑。藉由過濾來收集固體且藉由水將其清洗接著風乾。自EtOH再結晶粗產物以提供標題化合物(89 mg，55%)。

實例10：7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-三氟甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基胺之合成



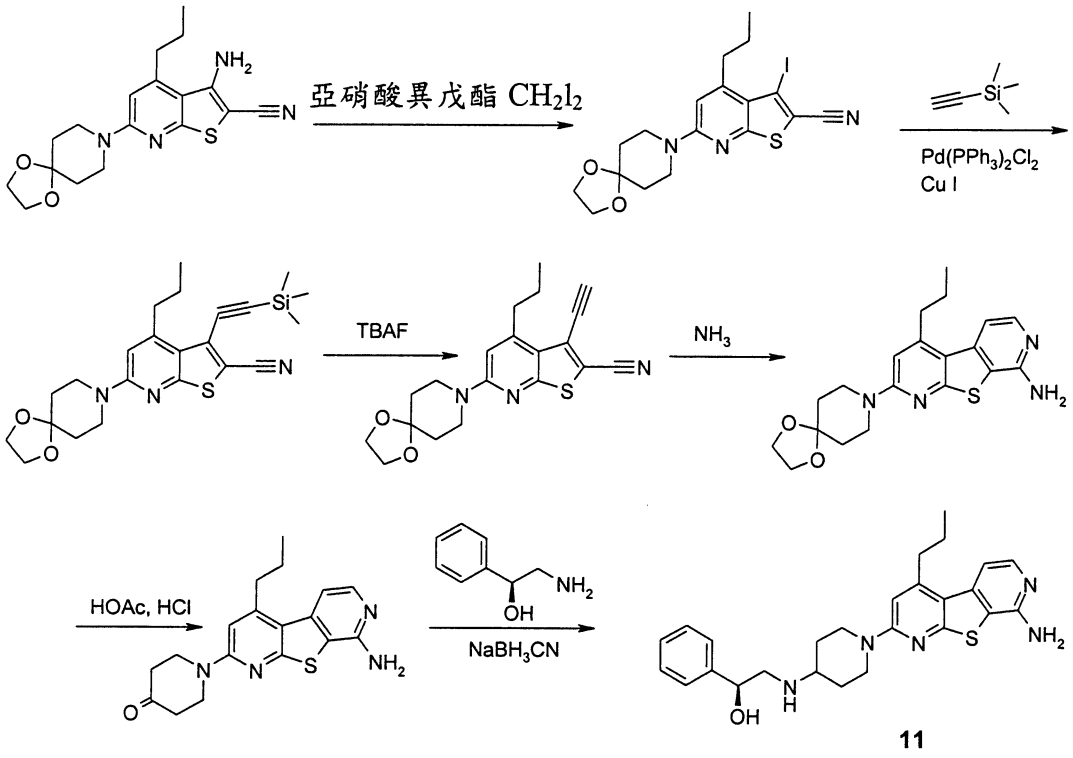
將3-氰基-2,6-二氯-4-三氟甲基吡啶(482 mg，2.00 mmol)溶解於10 mL無水EtOH中。在0℃下將4-N-boc-胺基六氫吡啶(401 mg，2.00 mmol)添加至此溶液中，隨後添加三乙胺(0.30 mL，2.2 mmol)。在0℃下攪拌此混合物歷經1小時。添加巰基乙腈(1.2 mL，2.4 mmol)儲備溶液，隨後添加三乙胺(0.30 mL，2.2 mmol)。在80℃下將此反應混合物加熱歷經4小時。添加水且藉由過濾來收集所得固體，以產生黃色結晶產物(0.59 g，67%)。

將上述黃色固體(500 mg，1.13 mmol)懸浮於用氨飽和的3 mL甲醯胺中。在180℃下將此混合物加熱歷經2小時。在冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物，且藉由過濾來收集所得固體且自MeOH將其再結晶，以產生作為黃色結晶產物之N-[1-(4-胺基-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺 (288 mg，64%)。

將上述黃色甲醯胺(268 mg，0.676 mmol)溶解於3 mL 6%HCl中。在80℃下將此溶液加熱歷經40分鐘。用水稀釋反應混合物且用碳酸鈉將其中和至pH值10。藉由過濾來收

集所得固體且自MeOH將其再結晶，以產生作為白色結晶產物之標題化合物(171 mg，69%)。

實例11：(S)-2-[1-(8-胺基-4-丙基-9-硫-1,7-二氮-苐-2-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇之合成



經20分鐘將亞硝酸異戊酯逐滴添加至在油浸泡劑上在100℃下被加熱之7 mL二碘甲烷中之3-胺基-6-(1,4-二氧雜環乙烷-8-氮-螺[4.5]癸烷-8-基)-4-丙基-噻吩幷[2,3-b]吡啶-2-碳腈(2.00 g，5.58 mmol)之經攪拌的溶液中。歷經額外一小時加熱混合物。冷卻混合物且在由EtOAc/己烷(1/99至1/2梯度)所溶離之矽膠上將其直接分餾，以產生作為結晶固體之碘代化合物(0.880 g，34%)。

在90℃下，將上述之在氮下所攪拌之2 mL DMF及三乙胺(1 mL)中之碘代化合物(0.72 g，1.53 mmol)、氯化雙三苯基膦鈀(II)(0.019 g)、碘化銅(I)(0.01 g)及三甲基矽烷基

乙炔(0.4 mL)之混合物加熱歷經2小時。將混合物冷卻至室溫、藉由EtOAc/己烷將其稀釋、用水清洗、乾燥、過濾且蒸發。在矽膠(EtOAc/己烷5/95至3/1梯度)上分餾殘留物產生了作為油之乙炔產物(0.620 g，92%)。

將氟化四丁銨(THF中1M，2.5 mL，2.5 mmol)添加至THF(2 mL)中之上述矽烷基化乙炔(0.610 mg，1.39 mmol)溶液中。在30分鐘後，用EtOAc稀釋混合物、用水清洗、乾燥，過濾、蒸發且使其通過由EtOAc/己烷/二氯甲烷(1/1/2)所溶離之短矽膠塞(silica gel plug)，以產生作為固體之乙炔產物(0.290 g，57%)。

將含水氫氧化銨(28%-30%，4 mL)添加至4 mL二氧雜環乙烷中之上述乙炔化合物(0.210 g，0.571 mmol)之溶液中。在密封之螺帽厚的有壁試管中將混合物分為四等份。在100℃下將混合物加熱歷經24小時。將混合物冷卻至室溫、將其組合且用EtOAc稀釋。用水清洗所得溶液、將其乾燥、過濾且蒸發。用二乙醚濕磨殘留物產生了作為藉由過濾而收集到之固體產物的縮酮(0.148 g，67%)。

在100℃下在密封試管中在乙酸(1 mL)與濃HCl(0.5 mL)之混合物中將上述縮酮(71 mg，18 mmol)加熱歷經2小時。將此混合物冷卻且接著將其添加至EtOAc與飽和的含水碳酸氫鈉之混合物中。將有機相分離、乾燥、過濾及蒸發以產生固體產物。在由EtOAc(0-3%)中之EtOH所溶離之短管柱矽膠上分餾固體產物，以在用二乙醚濕磨後產生作為固體產物之酮(43 mg，69%)。

在室溫下攪拌具有硼氫化鈉氰(0.009 g)之0.5 mL EtOH中之上述酮(18 mg，13 mmol)與(S)-2-胺基-1-苯基-乙醇之混合物歷經3小時。用氯甲醯稀釋此混合物、用水清洗、乾燥、過濾且蒸發。在用氯甲醯(0-5%)中之EtOH所溶離之鈍化鹼性氧化鋁上分餾殘留物產生了作為在用二乙醚濕磨時之固體的標題化合物(4 mg，48%)。

生物特性分析

藉由下文之檢定判定本發明之化合物對IKKα及IKKβ之抑制，該檢定藉由個別激酶量測IκBα基質之磷酸化作用。該檢定中所用之酶為人類IKKβ或IKKα之N-末端地旗標標簽的型式，且該基質為具有IκBα之GST融合蛋白質(氨基酸1-54)。

反應混合物(60 μl)含有20 mM HEPES pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、100 mM NaCl、100 μM Na_3VO_4、20 mM β-甘油磷酸鹽、1 mM DTT、2% DMSO、250 nM ATP、0.4 nM [^{33}P]ATP(比活性，3000 Ci/mmol)、IκBα基質、IKK酶及測試化合物。反應混合物含有3.6 μg/ml IKKα及245 μg/ml IκBα或0.9 μg/ml IKKβ及53 μg/ml IκBα。

藉由將IκBα基質與ATP之溶液添加至含有IKK酶之聚丙稀培養盤而引發反應，該IKK酶已用測試化合物被預先培育了5分鐘。接著，在25℃下將反應混合物培育歷經1小時、將其置放於冰上且藉由添加150 μl 10%三氯乙酸及5%磷酸氫二鈉中止。在混和後，將整個含量之中止的反應混合物轉移至預濕的Packard UniFilter過濾培養盤，使

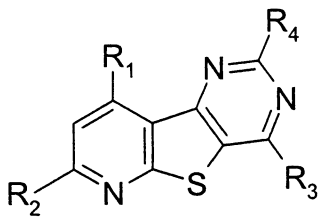
用Packard Filtermate Harvester用250 μl ddH_2O抽吸及清洗六次。接著將過濾培養盤風乾，補充40 μl Microscint 20閃爍流體，且使用Packard TopCount閃爍計數器量化^{33}P標記之反應產物。

以三倍連續稀釋來測試化合物，且達成酶活性之50%抑制(即IC_{50})之抑制劑濃度係得自使用SAS軟體(SAS Institute，Cary NC)之劑量回應曲線。將基於Hill方程之非線性回歸分析應用至百分比抑制對濃度數據。在所有狀況下，藉由HPLC核對化合物濃度。

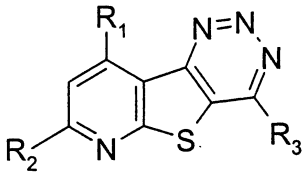
在對IKKβ抑制之檢定中評估了本發明之實施方式部分中之表1中之所有化合物且其具有10 μM或以下之IC_{50}。其亦對IKKα抑制而被評估且具有25 μM或以下之IC_{50}。表2中之化合物具有用於IKKβ抑制之1 μM或以下之IC_{50}。

五、中文發明摘要：

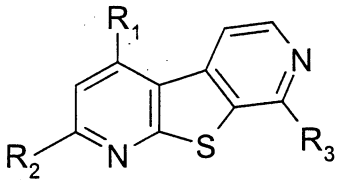
本發明揭示下列所示之式(I)、(II)及(III)化合物，其中R_1、R_2、R_3及R_4於本文中得以描述，該等化合物具有消炎劑之活性。本發明亦揭示使用及製造該等化合物之方法。



(I)



(II)

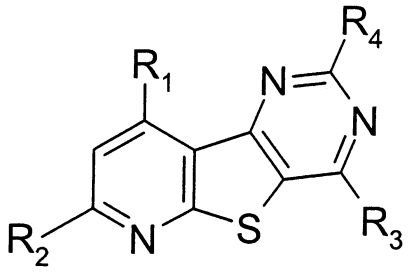


(III)

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，



(I)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i) C_{1-6}烷基，

(j) C_{1-8}烷氧基，

(k) C_{1-8}烷硫基，

(l) C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)-CF_3，

(n)-CHO，

(o)-OCH_2CO_2H，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r) -$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a) C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基$(CH_2)_mO$-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶

基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_4為氫或$-NH_2$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、吡啶基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基、萘基、吡啶基、喹啉基及異喹啉基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所連

結之氮一起形成4-7員環；

R_e係選自-OH、NHCHO、-O(CH_2)苯基、胺基、-CN、氧基-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-C(O)N(R_c)(R_d)、N(R_c)(R_d)、-CH_2N(R_c)(R_d)、-NHCH_2CO_2H、-NHCH_2CON(R_c)(R_d)、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-NHCO_2C_{1-6}烷基、HOCH(R_g)CH_2NH-、-NHC(O)N(R_c)(R_d)、-S(O)$_n C_{1-6}$烷基、(CH_3)$_3$COC(O)-、苯基、吡啶基、H_2NCH(R_f)C(O)-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-(CH_2)$_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b；

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-2,3-二氫基-苯幷吡唑基之雜芳基，

R_g視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、-CO_2H、-CO_2C_{1-6}烷基、-N(R_c)(R_d)、C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-C(O)N(R_c)(R_d)、-NO_2、-S(O)$_n C_{1-6}$烷基及-S(O)$_n$N(R_c)(R_d)之R_h基團取代，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、吡唑基、噻

唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$及$C(O)N(R_c)(R_d)$之R_i基團取代；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH$-，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m$-，

(i) C_{1-6}烷基，

(j) C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l) C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)$-OSO_2CF_3$，

(q)$-N(R_c)(R_d)$，或

(r) $-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基$-OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經$-C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環

[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-、其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_4為氫或$-NH_2$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、吡啶基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基、萘基、吡啶基、喹啉基及異喹啉基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及

$(CH_3)_3COC(O)$-；

R_e係選自-OH、-NHCHO、-O(CH_2)苯基、胺基、-CN、氧基、-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-C(O)N(R_c)(R_d)、-N(R_c)(R_d)、-CH_2N(R_c)(R_d)、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-NHCO_2C_{1-6}烷基、HOCH(R_b)CH_2NH-、-NHC(O)N(R_c)(R_d)、-S(O)$_n C_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

3. 如請求項1之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體

其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{3-6}-環烷基，

(c)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}烷硫基，

(f)-CF_3，或

(g)-C(O)N$R_c R_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

R_3為$-NH_2$；

R_4為氫；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自-OH、NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

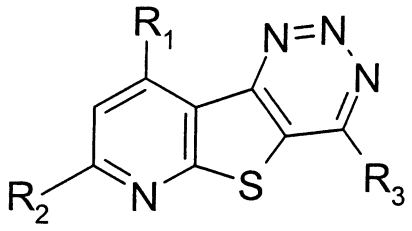
R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

4. 一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，



(II)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)-CF_3，

(n)-CHO，

(o)-OCH_2CO_2H，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r) -$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基$(CH_2)_mO$-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩

基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所連結之氮一起形成4-7員環；

R_e係選自-OH、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-NHCH_2CO_2H$、$-NHCH_2CON(R_c)(R_d)$、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、

$HOCH(R_g)CH_2NH$-、-$NHC(O)N(R_c)(R_d)$、-$S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b；

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基，其係選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-2,3-二氫基-苯幷吡唑基，

R_g視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、-CO_2H、-CO_2C_{1-6}烷基、-$N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基$N(R_c)(R_d)$、-$C(O)N(R_c)(R_d)$、-NO_2、-$S(O)_nC_{1-6}$烷基及-$S(O)_nN(R_c)(R_d)$之R_h基團取代，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、-CO_2H、-CO_2C_{1-6}烷基、-$N(R_c)(R_d)$及-$C(O)N(R_c)(R_d)$之R_i基團取代；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

5. 如請求項4之式(II)化合物，及其醫藥學上可接受之衍生物，

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)-CF_3，

(n)-CHO，

(o)-OCH_2CO_2H，

(p)-OSO_2CF_3，

(q)-$N(R_c)(R_d)$，或

(r)-$C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩

基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$，

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫

吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

6. 如請求項4之式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，

其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{1-4}烷氧基，

(c)C_{3-6}-環烷基

(d)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(e)C_{1-4}烷硫基，

(f)$-CF_3$，或

(g)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

R_3為$-NH_2$；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及

$(CH_3)_3COC(O)$-；

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH$-、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

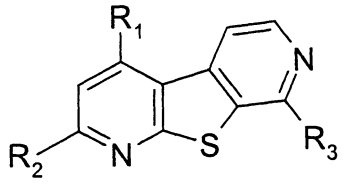
R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

7. 一種式(III)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，



(III)

其中：

R_1為

(a)苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b)雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c)$R_b(CH_2)_mO-$，

(d)C_{3-6}-環烷基，

(e)C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f)R_bOCH_2-，

(g)$R_b(CH_2)_mNH-$，

(h)$R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i)C_{1-6}烷基，

(j)C_{1-8}烷氧基，

(k)C_{1-8}烷硫基，

(l)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m)$-CF_3$，

(n)-CHO，

(o)$-OCH_2CO_2H$，

(p)$-OSO_2CF_3$，

(q)$-N(R_c)(R_d)$，或

(r)$-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a)C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_c)(R_d)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2$ C_{1-6}烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、

-C(O)N(R_c)(R_d)及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、-CO_2C_{1-6}烷基、-C(O)N(R_c)(R_d)、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-SO_2C_{1-6}烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)$-，

且其中若R_c與R_d皆為C_{1-6}烷基，則其可視情況與其所連結之氮一起形成4-7員環；

R_e係選自-OH、NHCHO、-O(CH_2)苯基、胺基、-CN、氧基-CO_2C_{1-6}烷基、-CO_2H、-C(O)N(R_c)(R_d)、N(R_c)(R_d)、-CH_2N(R_c)(R_d)、-NHCH_2CO_2H、-NHCH_2CON(R_c)(R_d)、-NHCOO苯甲基、C_{1-6}烷基、-CO_2苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基N(R_c)(R_d)、-NHCO_2C_{1-6}烷基、HOCH(R_g)CH_2NH-、-NHC(O)N(R_c)(R_d)、-S(O)$_n$$C_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)$-、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)$-及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯甲基或R_b；

R_g為C_{1-6}烷基、芳基或雜芳基，其係選自苯基、萘基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷噻吩基、苯幷噻唑基、吲哚基、苯幷咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基、2,3-二氫基-苯

幷[1,4]二氧基、1-氧基-1,3-二氫基-異苯幷呋喃基、2,3-二氫基-苯幷呋喃基、3-氧基-3,4-二氫基-2H-苯幷[1,4]噁嗪基及2-氧基-2,3-二氫基-苯幷呃唑基，

R_g視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、苯甲基、C_{1-6}烷氧基、苯氧基、苯基胺基、羥基C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$、C_{1-6}烷基$N(R_c)(R_d)$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-NO_2$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基及$-S(O)_nN(R_c)(R_d)$之R_h基團取代，或R_h為芳基或雜芳基，其係選自苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呃唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯幷[1,3]二氧雜戊烯基及喹啉基，或R_h為嗎啉基，

R_h視情況經一至三個選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-N(R_c)(R_d)$及$C(O)N(R_c)(R_d)$之R_i基團取代；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

8. 如請求項7之式(III)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，其中：

R_1為

(a) 苯基或選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、咪唑基及苯幷呋喃基之雜芳基，視情況經一至兩個R_a取代，

(b) 雜環基，其係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-

吡咯啶基及4-嗎啉基，視情況經一至兩個選自C_{1-6}烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基、苯基、苯甲基、-OH及-C(O)雜芳基之基團取代，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡啶基及吡咯基，

(c) $R_b(CH_2)_mO-$，

(d) C_{3-6}-環烷基，

(e) C_{3-6}-環烷基C_{1-3}烷基，

(f) R_bOCH_2-，

(g) $R_b(CH_2)_mNH-$，

(h) $R_b(CH_2)_p(CH=CH)_m-$，

(i) C_{1-6}烷基，

(j) C_{1-8}烷氧基，

(k) C_{1-8}烷硫基，

(l) C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基，

(m) $-CF_3$，

(n) -CHO，

(o) $-OCH_2CO_2H$，

(p) $-OSO_2CF_3$，

(q) $-N(R_c)(R_d)$，或

(r) $-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

(a) C_{1-6}烷基-$OC(O)C_{1-6}$烷氧基，

(b)羥基C_{1-6}烷基-，

(c)羥基C_{1-6}烷氧基-，視情況經-$C(O)C_{1-6}$烷基取代，

(d)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷氧基-，

(e)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基-，

(f)羥基C_{1-6}烷基胺基-，

(g)$(R_c)(R_d)NC_{1-6}$烷基胺基-，

(h)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基-，

(i)雜環基$(CH_2)_m$-，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代，

(j)雜環基CH_2O-，其中該雜環基係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基及1-吡咯啶基，視情況經C_{1-6}烷基取代，

(k)$R_b(CH_2)_mO$-，

(l)雜芳基$(CH_2)_mO$-，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(m)雜芳基C_{1-6}烷基胺基，其中該雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基及吡咯基，

(n)-SC_{1-6}烷基，或

(o)-SC_{1-6}烷基$C(O)N(R_4)(R_5)$；

R_3為$-N(R_c)(R_d)$；

R_a係選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷基、鹵素、-CN、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$-NO_2$、-OH、$-CF_3$、$-N(R_c)(R_d)$、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$及視情況經鹵素、C_{1-6}烷基、-CN或C_{1-6}烷

氧基取代之苯基；

R_b為苯基，其視情況經一或兩個選自鹵素、1-萘基、C_{1-6}烷基、-CN、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、NO_2及C_{1-6}烷氧基之基團取代，或R_b為C_{3-6}環烷基；

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、$-CH_2OH$、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

m為0或1；

n為0、1或2；且

p為0、1、2或3。

9. 如請求項8之式(III)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體，其中：

R_1為

(a)C_{1-6}烷基，

(b)C_{1-4}烷氧基，

(c) C_{3-6}-環烷基，

(d) C_{3-6}-環烷基 C_{1-3}烷基，

(e) C_{1-4}烷硫基，

(f) $-CF_3$，或

(g) $-C(O)NR_cR_d$；

R_2為

雜環基，其中該雜環係選自1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、4-嗎啉基、1-苯氮酚基、1-吡咯啶基、苯二氮酚-1-基、1,4-二氮環庚烷-1-基及2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基，且視情況經一或兩個R_e取代；

R_3為$-NH_2$；且

R_c及R_d係獨立選自H、C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基、$-SO_2C_{1-6}$烷基、苯基、苯甲基、六氫吡啶基、苯乙基及$(CH_3)_3COC(O)-$；

R_e係選自-OH、$-NH_2$、-NHCHO、$-O(CH_2)$苯基、胺基、-CN、氧基、$-CO_2C_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、$-C(O)N(R_c)(R_d)$、$-N(R_c)(R_d)$、$-CH_2N(R_c)(R_d)$、CH_2OH、C_{1-6}烷基、$-CO_2$苯甲基、羥基C_{1-6}烷基、$-C(O)C_{1-6}$烷基$N(R_c)(R_d)$、$-NHCO_2C_{1-6}$烷基、$HOCH(R_b)CH_2NH-$、$-NHC(O)N(R_c)(R_d)$、$-S(O)_nC_{1-6}$烷基、$(CH_3)_3COC(O)-$、苯基、吡啶基、$H_2NCH(R_f)C(O)-$及-C(O)雜環基，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基及吡咯啶基；

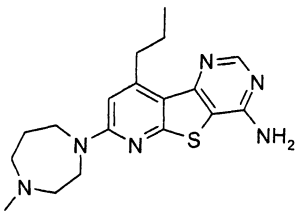
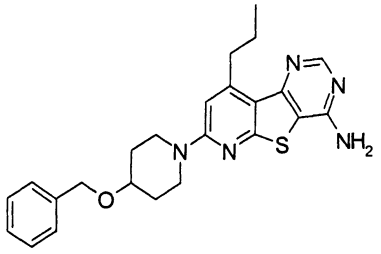
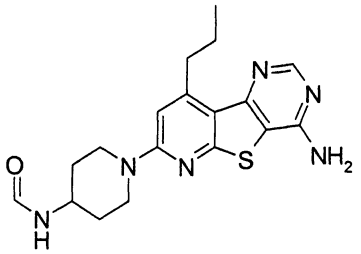
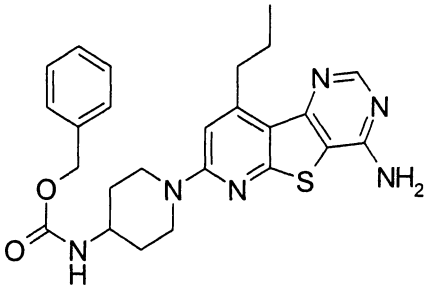
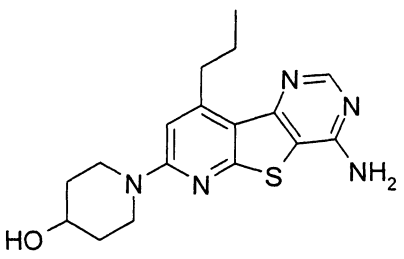
R_f係選自C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{1-4}NH_2$、苯基或苯甲基；

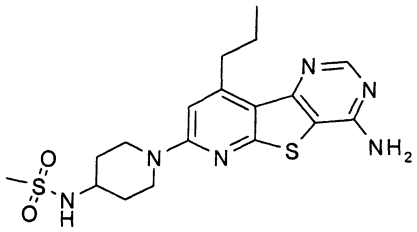
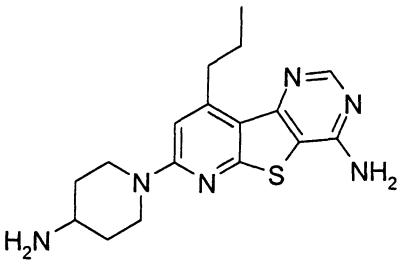
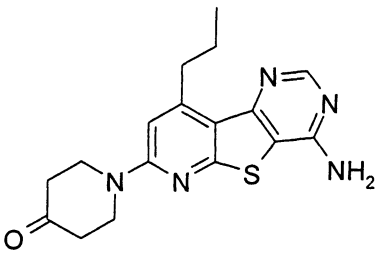
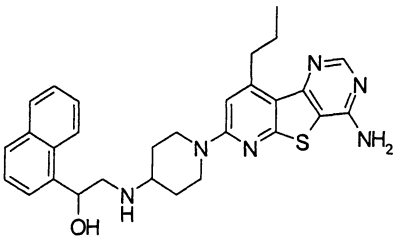
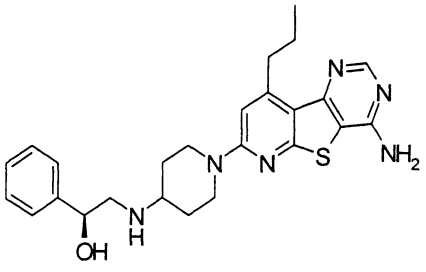
m為0或1；

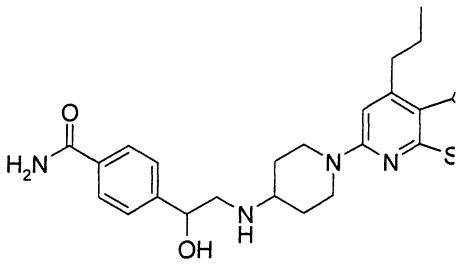
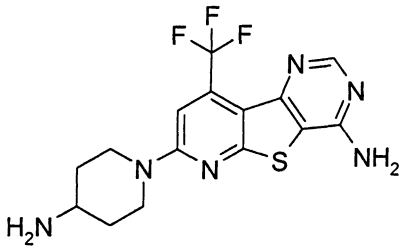
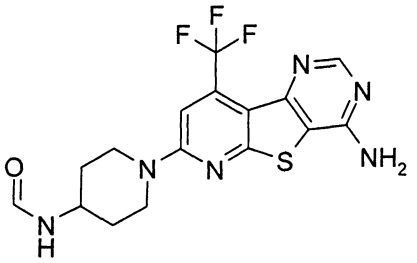
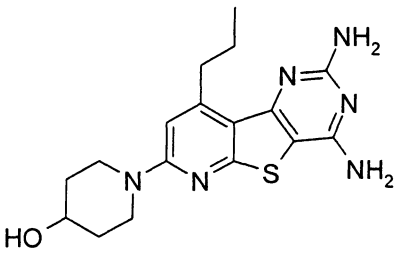
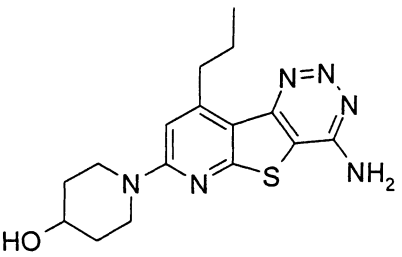
n為0、1或2；且

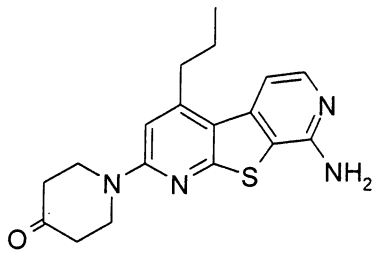
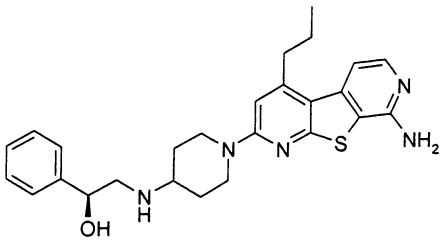
p為0、1、2或3。

10. 一種化合物，其係選自：

化合物編號	名稱	結構
1.	7-(4-甲基-[1,4]苯二氮酌-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺	
2.	7-(4-苄氧基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺	
3.	N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺	
4.	[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸苄酯	
5.	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-醇	

化合物編號	名稱	結構
6.	N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺	
7	7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺	
8	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮	
9	2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-萘-1-基-乙醇	
10.	(S)-2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇	

化合物編號	名稱	結構
11.	4-{2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶并[3',2:4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-羥基-乙基}-苯甲醯胺	
12.	7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-三氟甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基胺	
13.	N-[1-(4-胺基-9-三氟甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺	
14.	1-(2,4-二胺基-9-丙基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-醇	
15.	1-(4-胺基-9-丙基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d][1,2,3]三嗪-7-基)-六氫吡啶-4-醇	

化合物編號	名稱	結構
16.	1-(8-胺基-4-丙基-9-硫-1,7-二氮-茀-2-基)-六氫吡啶-4-酮	
17.	(S)-2-[1-(8-胺基-4-丙基-9-硫-1,7-二氮-茀-2-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇	

及其醫藥學上可接受之衍生物。

11. 如請求項10之化合物，其係選自：

N-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲磺醯胺

7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺

1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-酮

2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-萘-1-基-乙醇

(S)-2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-苯基-乙醇

4-{2-[1-(4-胺基-9-丙基-吡啶幷[3',2:4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-1-羥基-乙基}-苯甲醯胺

7-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]

噻吩幷[3,2-d]嘧啶-4-基胺

N-[1-(4-胺基-9-三氟甲基-吡啶幷[3',2':4,5]噻吩幷[3,2-d]嘧啶-7-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、異構體或互變異構體。

12. 一種醫藥組合物，其包括一醫藥有效量之如請求項1至11之化合物與一種或多種醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

13. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其係用於製造用以治療免疫失調症之藥物。

14. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其用於製造用以治療發炎性病症之藥物。

15. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其用於製造用以治療過敏性失調症之藥物。

16. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其用於製造用以治療疾病之藥物，該疾病係選自：慢性炎症、接觸性皮膚炎、乾癬、類風濕性關節炎、多發性硬化、1型糖尿病、發炎性腸道疾病、格-巴二氏綜合症、克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎、移植物抗宿主疾病、全身性紅斑性狼瘡症、哮喘、慢性障礙性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫綜合症(ARDS)、支氣管炎、結膜炎、皮膚炎及過敏性鼻炎。

17. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。

18. 一種如請求項1至11之化合物之用途，其用於疫苗。

19. 一種醫藥組合物，其包括一醫藥有效量之如請求項10之

化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

20. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於製造用以治療免疫失調症之藥物。

21. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於製造用以治療發炎性病症之藥物。

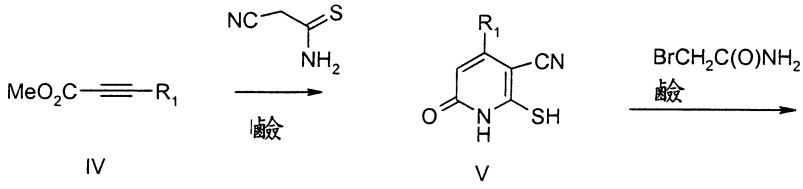
22. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於製造用以治療過敏性病症之藥物。

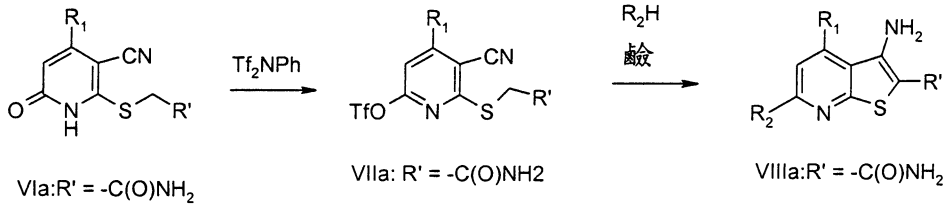
23. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於製造用以治療疾病之藥物，該疾病係選自：慢性炎症、接觸性皮膚炎、乾癬、類風濕性關節炎、多發性硬化、1型糖尿病、發炎性腸道疾病、格-巴二氏綜合症、克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎、移植物抗宿主疾病、全身性紅斑性狼瘡症、哮喘、慢性障礙性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫綜合症(ARDS)、支氣管炎、結膜炎、皮膚炎及過敏性鼻炎。

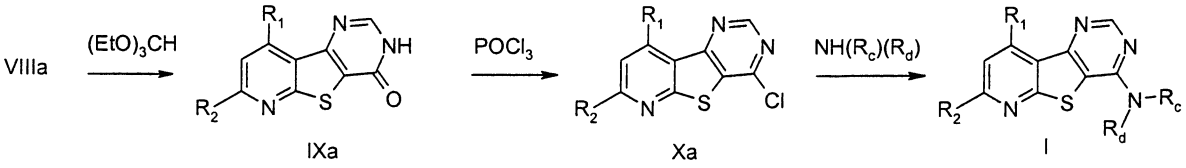
24. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。

25. 一種如請求項10之化合物之用途，其用於疫苗。

26. 一種方法，其係製造下列式(I)化合物，其中R_1、R_2、R_3及R_4如請求項1中所界定，該方法包括：







在適當鹼(諸如嗎啉)之存在情況下，將帶有R_1之炔酸酯(諸如上文所示之甲酯IV)與2-氰基硫代乙醯胺反應，以提供巰基吡啶V；

在適當鹼(諸如碳酸鉀)之存在情況下，將中間物V與2-溴乙醯胺反應，以產生巰基乙醯胺Via；

在適當鹼(諸如三乙胺)之存在情況下，將中間物VIa與三氟甲磺醯基化試劑(諸如N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺)反應，以形成三氟甲烷磺酸酯VIIa；

在適當鹼存在情況下，將中間物VIIa與親核R_2H反應，以提供中間物VIIIa；

在催化量之酸(諸如冰醋酸)之存在情況下，於適當溶劑(諸如EtOH)中加熱中間物VIIIa與甲酸三乙酯，以提供吡啶幷噻吩幷嘧啶酮IXa；

將中間物IXa與適當氯化試劑(諸如磷醯氯)反應，以提供氯代中間物Xa；

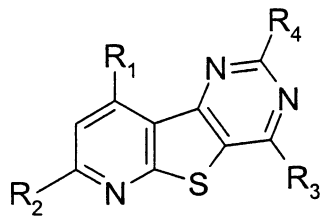
將中間物Xa與所需的胺-NH(R_c)(R_d)反應，較佳同時在一密封容器中加熱，以提供式(I)化合物(R_3=-NH(R_c)(R_d)，R_4=H)。

七、指定代表圖：

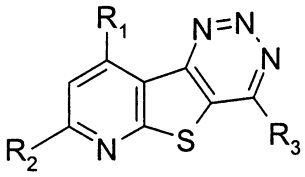
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

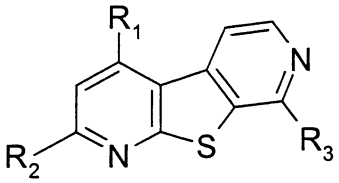
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



(II)



(III)