



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326178 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101142693

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/048(2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P9/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/15 英國

1119703.5

2012/08/09 英國

1214250.1

(71)申請人：潤生有限公司 (英國) XENTION LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：麥吉 大衛 MADGE, DAVID (GB)；布朗特 瑞秋 BLUNT, RICHARD (GB)；陳

費歐娜 CHAN, FIONA (GB)；哈茲拉其斯 貝索 HARTZOULAKIS, BASIL

(GR)；約翰 德瑞克 艾德華 JOHN, DEREK EDWARD (IE)；艾德華茲 西蒙

D EDWARDS, SIMON D. (GB)；布朗 琳賽 BROWN, LINDSAY (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 307 頁

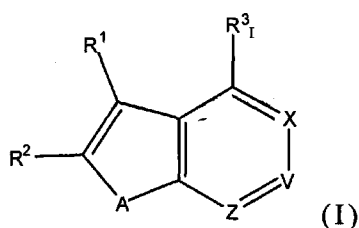
(54)名稱

化合物

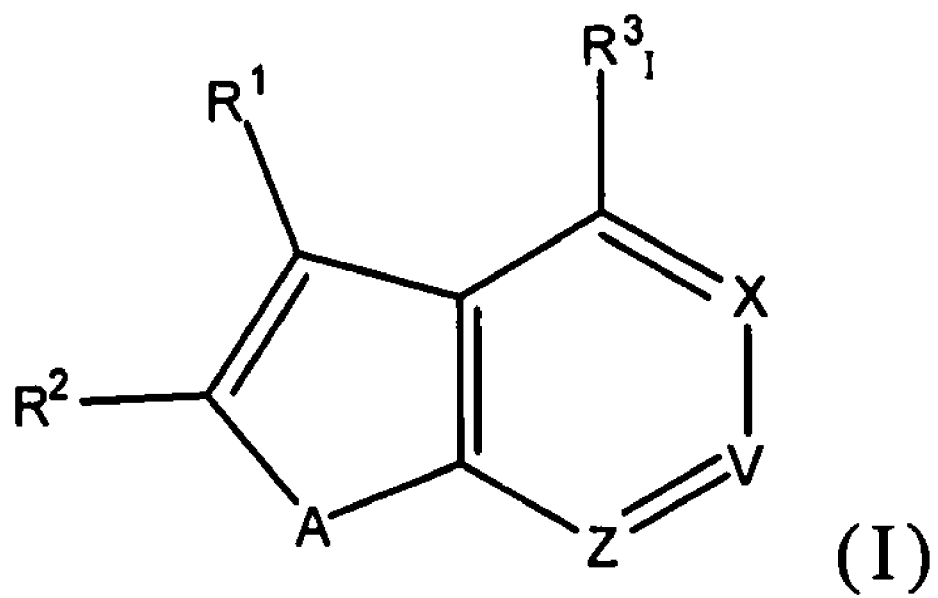
COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



其中 A、R¹、R²、R³_I、V、X 及 Z 係定義於本文中，該等化合物係鉀通道抑制劑。本發明另外提供包含該等式(I)化合物之醫藥組合物，及其在療法中之用途，特別用於治療由 K_{ir}3.1 及/或 K_{ir}3.4 或其任何異多聚體介導或需要抑制 K_{ir}3.1 及/或 K_{ir}3.4 或其任何異多聚體之疾病或病況。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326178 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101142693

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D491/048(2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P9/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/15 英國

1119703.5

2012/08/09 英國

1214250.1

(71)申請人：潤生有限公司 (英國) XENTION LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：麥吉 大衛 MADGE, DAVID (GB)；布朗特 瑞秋 BLUNT, RICHARD (GB)；陳

費歐娜 CHAN, FIONA (GB)；哈茲拉其斯 貝索 HARTZOULAKIS, BASIL

(GR)；約翰 德瑞克 艾德華 JOHN, DEREK EDWARD (IE)；艾德華茲 西蒙

D EDWARDS, SIMON D. (GB)；布朗 琳賽 BROWN, LINDSAY (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 307 頁

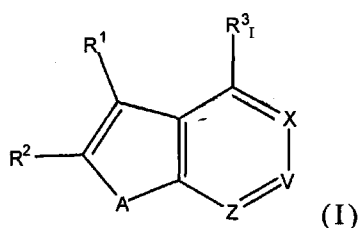
(54)名稱

化合物

COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，



其中 A、R¹、R²、R³_I、V、X 及 Z 係定義於本文中，該等化合物係鉀通道抑制劑。本發明另外提供包含該等式(I)化合物之醫藥組合物，及其在療法中之用途，特別用於治療由 K_{ir}3.1 及/或 K_{ir}3.4 或其任何異多聚體介導或需要抑制 K_{ir}3.1 及/或 K_{ir}3.4 或其任何異多聚體之疾病或病況。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101142693

C07D 491/048 (2006.01)

※申請日：101.11.15

C07D 495/04 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

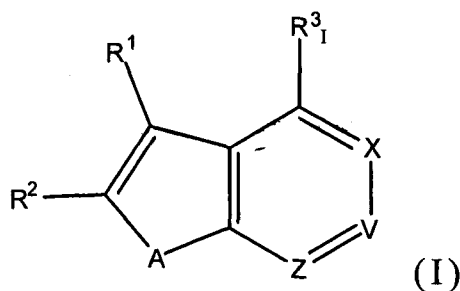
一、發明名稱：(中文/英文)

化合物

COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物，

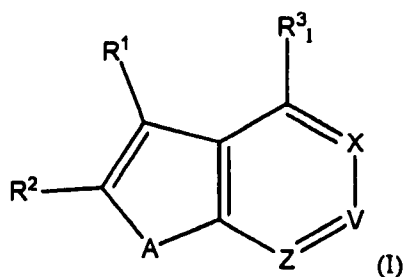


其中 A、R¹、R²、R³_I、V、X及Z係定義於本文中，該等化合物係鉀通道抑制劑。

本發明另外提供包含該等式(I)化合物之醫藥組合物，及其在療法中之用途，特別用於治療由K_{ir}3.1及/或K_{ir}3.4或其任何異多聚體介導或需要抑制K_{ir}3.1及/或K_{ir}3.4或其任何異多聚體之疾病或病況。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of formula (I):



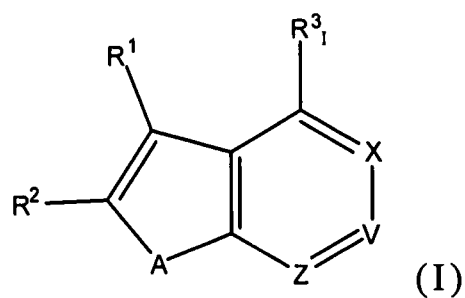
wherein A, R¹, R², R³, V, X, and Z are defined herein, which are potassium channel inhibitors.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) and their use in therapy, in particular in treatment of diseases or conditions that are mediated by K_{ir}3.1 and/or K_{ir}3.4 or any heteromultimers thereof, or that require inhibition of K_{ir}3.1 and/or K_{ir}3.4 or any heteromultimers thereof.

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為鉀通道抑制劑之式(I)化合物。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、其在療法中之用途及採用該等化合物之治療方法。

【先前技術】

離子通道係跨越細胞膜之脂質雙層之蛋白質且提供特定離子(例如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及 Cl^-)可通過之水性途徑(Hille等人, 1999)。鉀通道代表離子通道之最大且最多種亞群且其在調控膜潛能、細胞體積、信號轉導控制細胞興奮性中起關鍵作用(Armstrong及Hille, 1998)。鉀通道已基於其胺基酸序列及其生物物理特性分類成基因家族(關於命名, 參見(Gutman等人, 2003)及<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ReceptorFamiliesForward?type=IC>)。

調節鉀通道之化合物在多種領域/病症中具有多種治療應用, 該等領域/病症包括心血管、神經元、腎、代謝、內分泌、聽覺、疼痛、呼吸道、免疫、發炎、胃腸、生殖、癌症及細胞增殖(關於綜述, 參見(Ehrlich, 2008; Wulff及Zhorov, 2008; Kobayashi及Ikeda, 2006; Mathie及Veale, 2007; Wulff等人, 2009; Camerino等人, 2008; Shieh等人, 2000; Ford等人, 2002; Geibel, 2005)。更特定而言, 鉀通道(例如彼等由Kir3.x、Kv4.x、Kir2.x、Kir6.x、Kv11.x、Kv7.x、 K_{Ca} 、 $\text{K}_{2\text{P}}$ 及Kv1.x以及其輔助亞單位形成者)涉及心肌細胞中之作用潛能之複極化期

(Tamargo 等人, 2004)。該等鉀通道亞型與心血管疾病及病症相關, 該等疾病及病症包括心房心律不整、心室心律不整、心肌病症、肥大長QT症候群、短QT症候群、Brugada症候群; 且所有該等疾病及病症均可導致心臟衰竭及死亡(Marban, 2002; Novelli 等人, 2010; Tamargo 等人, 2004)。

向內整流鉀通道係包括Kir1.x至Kir7.x之大的超家族之成員。Kir3.x亞家族係G蛋白偶聯向內整流之鉀離子通道, 其包括4個哺乳動物亞單位成員Kir3.1至Kir3.4。該等亞單位形成涉及鉀跨膜通量之同或異四聚體離子通道。Kir3.x離子通道表現於心血管系統(Kir3.1及Kir3.4)、中樞神經系統(Kir3.1、Kir3.2、Kir3.3>Kir3.4)、胃腸道(Kir3.1及Kir3.2)中且涉及多種疾病領域, 其包括心律不整、疼痛、帕金森氏病(Parkinson's disease)、唐氏症候群(Down's Syndrome)、癲癇/癲癇發作、成癮、抑鬱症及共濟失調(Luscher及Slesinger, 2010; Tamargo 等人, 2004)。

人類G蛋白偶聯向內整流之鉀通道亞單位Kir3.1及Kir3.4主要在心臟之心室上區(包括心房、結節組織、肺袖(pulmonary sleeve))及傳導系統中表現且據信為出於多種不同原因之心房顫動之管控提供治療機會(參見(Ehrlich, 2008)之綜述):

- (1) **Kir3.1/3.4係IKACH之基礎**: 有證據表明, 由於類似生物物理學特性(Krapivinsky 等人, 1995; Duprat 等人, 1995; Corey及CLAPHAM, 1998; Corey 等人,

1998)及藥理學特性(Jin及Lu, 1998; Jin等人, 1999; Jin及Lu, 1999; Drici等人, 2000; Cha等人, 2006; Dobrev等人, 2005; Voigt等人, 2010b), Kir3.1及/或Kir3.4亞單位之四聚體組裝係心臟中之心臟乙醯膽鹼/腺苷活化之向內整流鉀電流(其稱作IKACH)之基礎(關於綜述, 參見(Hibino等人, 2010; Belardinelli等人, 1995))。

- (2) **IKACH涉及AF**: Kir3.1亞單位不可形成功能性同四聚體或不可運輸至膜(Philipson等人, 1995; Hedin等人, 1996; Woodward等人, 1997)且因此小鼠中Kir3.4基因之基因敲除導致心房中無功能性IKACH(Wickman等人, 1998)。IKACH之此基因消融對心房顫動產生抗性(Kovoor等人, 2001)。該等數據支持以下觀念: Kir3.1/3.4之組裝及IKACH在AF之起始及保持中具有重要性。此外, 在中國人群中, Kir3.4基因之單一核苷酸多態性與陣發性孤立性AF相關(Zhang等人, 2009)。然而, 無功能歸因於該等多態性。
- (3) **IKACH係心房特異性靶標**: 在人類左心房及右心房二者中發現高程度Kir3.1及Kir3.4基因表現(Gaborit等人, 2007b)及大IKACH(Dobrev等人, 2001; Dobrev等人, 2005; Voigt等人, 2010b; Wettwer等人, 2004; Bosch等人, 1999; Voigt等人, 2010a)。此與人類心室形成對比, 在人類心室中mRNA(Gaborit等人, 2007b)及電流錶現相當小, 且與心房相比, 表現

IKACH 及 ACh 敏感性之細胞數量較小 (Koumi 及 Wasserstrom, 1994; Koumi 等人, 1994)。結合較低密度之副交感神經神經支配 (Kent 等人, 1974), 此針對 I_{KACH} 在人類心室中之功能性作用存在爭議 (Brodde 及 Michel, 1999; Belardinelli 等人, 1995)。此另外由在活體外 (Cha 等人, 2006) 及活體內狗研究 (Hashimoto 等人, 2006; Hashimoto 等人, 2008; Machida 等人, 2011) 中選擇性 IKACH 抑制劑對心室複極化無效應來支持。IKACH 在心房中之主要表現參照心室提供調節心房複極化而不干擾心室複極化及潛在地誘發指明心室心律不整之機制 (Hashimoto 等人, 2006)。

- (4) 慢性 AF 中之 IKACH 之組成型活化：自患有慢性 AF 之患者之心房肌細胞記錄的卡巴膽鹼誘發之 IKACH 比彼等自竇性心律中之患者記錄者小，此係一種最初認為由於 Kir3.4 mRNA 及蛋白質含量降低之現象 (Bosch 等人, 1999; Brundel 等人, 2001a; Brundel 等人, 2001b; Dobrev 等人, 2001)。然而，稍後證實對卡巴膽鹼之遲鈍反應係由於在不存在激動劑下 IKACH 具有組成型活性 (Dobrev 等人, 2005)。亦在 AF 之快速起搏狗模型中在心房及肺靜脈中報告類似觀察 (Cha 等人, 2006; Ehrlich 等人, 2004; Voigt 等人, 2008; Makary 等人, 2011)。包括 IKACH 之組成型活化在內之離子重塑 (關於綜述，參見 (Schotten 等人, 2011;)

Workman 等人，2008)促使縮短慢性 AF 人類患者 (Dobrev 等人，2001; Dobrev 等人，2005; Bosch 等人，1999; Wettwer 等人，2004)及快速起搏狗心房肌細胞 (Ehrlich 等人，2004; Ehrlich 等人，2007; Cha 等人，2006)中之作用潛在持續時間，其進而引起易於產生心律不整之心房有效不應期減少 (Brundel 等人，2002b; Brundel 等人，2002a; Workman 等人，2008)。另外，預計橫跨心房之組成型活性 IKACH (Dobrev 等人，2005; Cha 等人，2006; Ehrlich 等人，2004)之非均相分佈 (Gaborit 等人，2007a; Lomax 等人，2003; Sarmast 等人，2003; Voigt 等人，2010b)可增加心房複極化/不應性 (Liu 及 Nattel，1997; Kabell 等人，1994; Schauerte 等人，2000; Chiou 等人，1997)之分散且進而增加對瞬時心房心律不整之易損性 (Liu 及 Nattel，1997; Kabell 等人，1994)。藥理學研究已顯示 IKACH 之選擇性抑制在重塑狗心房中對作用潛在持續時間具有更突出之延長效應 (Cha 等人，2006; Ehrlich 等人，2007)。與藉由心房不應期同時不改變心室不應性之傳統 III 類抗心律不整藥相比，藉由抑制 IKACH 或組成型 IKACH 延長作用潛在持續時間可呈遞更安全藥理學干預以保護免於心房心律不整 (例如慢性心房顫動及心房撲動) (Cha 等人，2006; Tanaka 及 Hashimoto，2007; Hashimoto 等人，2007; Machida 等人，2011)。

(5) AF中之IKACH抑制劑：III類抗心律不整藥已廣泛報告為治療心律不整之較佳方法(Colatsky等人，1990)。已報告傳統及新穎III類抗心律不整鉀通道阻斷劑具有包括引導Kir3.1/3.4或IKACH之調節之作用機制。已報告以下已知抗心律不整藥作為心房肌細胞中Kir3.1/3.4或IKACH之鉀通道阻斷劑：決奈達隆(dronedarone)(Altomare等人，2000；Guillemare等人，2000)、胺碘酮(amiodarone)(Watanabe等人，1996；Guillemare等人，2000)、普羅帕酮(propafenone)(Voigt等人，2010a)及弗萊尼德(flecainide)(Voigt等人，2010a)、伊布利特(ibutilide)(Borchard等人，2005)、奎尼丁(quinidine)(Kurachi等人，1987；Hara及Kizaki，2002)、異搏定(verapamil)(Hibino等人，2010)、AVE0118 (Gögelein等人，2004；Voigt等人，2010a)、NIP-142 (Matsuda等人，2006；Hashimoto等人，2007；Tanaka及Hashimoto，2007)、NIP-151 (Hashimoto等人，2008)、NTC-801(Machida等人，2011)。在活體內犬模型中，苯并吡喃衍生物NIP-142對於其他心臟通道以選擇性優先阻斷Kir3.1/3.4，延長心房不應期並終止心房顫動及撲動(Nagasawa等人，2002；Tanaka及Hashimoto，2007)。來自相同化學類別之NIP-151及NTC-801二者均係選擇性IKACH抑制劑且在迷走神經誘發之及烏頭鹼誘發之AF之犬模型中已顯示可有效終止AF (Hashimoto等人，2008；

Machida等人，2011)。亦已顯示在持續性AF (AT-AF)之心房快速起搏狗模型中，後者NTC-801可防止誘發AF (Machida等人，2011)，其中心房呈現類似於人類之慢性AF之電重塑(Cha等人，2006；Ehrlich等人，2004；Voigt等人，2008；Makary等人，2011)。亦已顯示在迷走神經誘發及烏頭鹼誘發之AF之犬模型中，選擇性IKACH抑制劑肽托肽品(Jin及Lu，1998；Drici等人，2000)可有效終止AF (Hashimoto等人，2006)。顯示該等試劑在治療有關劑量下均不可影響心室複極化(QTc或VERP)。該等數據支持IKACH抑制劑用於心臟複律及防止心室上心律不整(例如AF及心房撲動)復發而不實施心室功能的用途。抗心律不整藥與其他離子通道調節藥物之組合亦在心房心律不整之治療中可提供更大(協同)益處，如針對非選擇性抗心律不整藥物胺碘酮 / 決奈達隆及雷諾嗪(ranolazine)(Burashnikov等人，2010；Sicouri等人，2009)及IKr抑制劑索他洛爾(sotalol)與IKur抑制劑BMS-394136之組合(Sun等人，2010)所示。因此，選擇性IKACH抑制劑與其他離子通道或離子交換調節藥物之組合可提供增加之臨床益處。

- (6) AF中之中風預防之IKACH抑制：心房顫動與5倍增加之中風風險相關且在美國，所有中風之約15%至25%可歸因於AF (Steinberg, 2004)。不管心律不整治療(速率、節律、消融)之方法如何，預防血栓栓塞係心房

心律不整之臨床治療之基礎。已報告在AF之快速起搏心房狗模型中，IKACH之組成型活化可導致收縮缺陷。抑制IKACH可為預防與血栓栓塞性併發症有關之低收縮性的新穎靶標(Koo等人，2010)。IKACH抑制劑單獨或與其他抗血小板或抗凝血療法組合可顯著降低AF中中風及血栓栓塞之風險。

- (7) 自體系統在AF中之作用：臨床(Coumel，1994；Coumel，1996；Pappone等人，2004；Tan等人，2006；Yamashita等人，1997；Huang等人，1998)及實驗(Liu及Nattel，1997；Ogawa等人，2007；Sharifov等人，2004；Jayachandran等人，2000；Scherlag等人，2005；Horikawa-Tanami等人，2007；Po等人，2006)觀察強調自體神經系統且具體而言AF中之副交感神經/迷走神經活化之重要性。在經由IKACH活化足以誘發並維持AF之迷走神經活化之前，AF之電生理受質經常係潛伏的。預計IKACH抑制劑可與神經性(迷走神經)組份一起有效治療陣發性AF。
- (8) AF之起始中之自體系統：已顯示自肺靜脈及袖(PV)產生之異位活性在AF之起始及維持中起主要作用(Haissaguerre等人，1998；Pappone等人，2000)。肺靜脈分離係通常用於消除自肺靜脈產生之觸發劑的程序。已提出在副交感神經及/或交感神經刺激後自PV袖產生之電活性作為AF之起始中之潛在觸發劑(Burashnikov及Antzelevitch，2006；Patterson等人，

2005 ; Patterson 等人 , 2006 ; Wongcharoen 等人 , 2007 ; Lo 等人 , 2007)。動物模型中之研究已顯示在 AT-AF 狗之肺袖中時間依賴性 IKACH 增加 (Ehrlich 等人 , 2004)。自體神經刺激會減少 PV-袖作用潛在持續時間且引起觸發之 PV 燒結 , 其由毒蕈鹼膽鹼能受體阻斷抑制 (Patterson 等人 , 2005)。因應迷走神經刺激之顫動性循環長度縮短指向對 PV 驅動器之 ACh 效應 (Takahashi 等人 , 2006)。因此 , 抑制 IKACH 可去除起始並維持 AF 之迷走神經增強之 PV 驅動器。

- (9) 心房重塑中之自體神經系統：已顯示毒蕈鹼 M2 受體之自體抗體可增加 Kir3.1 及 Kir3.4 mRNA 及 Kir3.4 蛋白質在兔心臟中之表現 , 從而導致產生 AF 之受質之電及結構重塑 (Hong 等人 , 2009)。已顯示增加之迷走神經活性可促進心房快速起搏狗中之心房電重塑 ; 此效應由阿托品 (atropine) 部分逆轉且由膽鹼能阻斷及激脈腸多肽 (VIP) 拮抗劑之組合完全逆轉 (Yang 等人 , 2011)。臨床研究亦已顯示副交感神經阻斷可促進自與快速心房起搏相關之 AERP 縮短恢復 (Miyachi 等人 , 2004)。儘管未完全闡明係彼等觀察之基礎之機制 , 但 IKACH 之抑制單獨會與其他藥劑組合可預防或逆轉與 AF 相關之心房重塑。

除用於治療心房心律不整外 , Kir3.1/3.4 抑制劑亦可用於多種其他適應症：

- (1) IKACH 及竇房及房室結功能：乙醯膽鹼 (ACh) 係在刺

激迷走神經時釋放之心臟功能之重要神經調節劑。負性變時性及變導性效應係與副交感神經刺激時ACh釋放相關之心血管特徵。在哺乳動物心臟中，膽鹼能副交感神經纖維廣泛地分佈至竇結、心房及房室(AV)結。迷走神經刺激對心臟產生負性變時性及變導性效應且由於心房ERP縮短可誘發或易患心房心律不整。迷走神經刺激會增加AV-ERP (ALANIS等人，1958；ALANIS等人，1959)、延長心房傳導時間(Martin, 1977)並產生負性變導性效應。已顯示利用托肽品選擇性抑制IKACh可抑制變導性且鈍化ACh對心臟之變時性效應且釋放AV阻斷(Drici等人，2000)。據報告Kir3.1及Kir3.4之風度在竇結及心房肌肉中相等(Tellez等人，2006)。IKACh之活化會引起降低自發活性、超極化最大舒張潛能並降低SA結之舒張去極化率，其導致對ACh之負性變時性效應(Dobrzynski等人，2007；Han及Bolter，2011；Rodriguez-Martinez等人，2011)。心房顫動與心房中之結構及離子重塑相關(關於綜述，參見(Schotten等人，2011；Workman等人，2008)且損害SAN (Thery等人，1977)。臨床研究已顯示患病竇性症候群通常與AF及心房撲動相關(Ferrer，1968；Gomes等人，1981)。竇房結功能障礙係未知病源學之非均相病症，其特徵在於具有持續性心動過緩、心動過速、暈厥、心悸及頭暈之症狀之多種心室上心律不整。尚未完全瞭解係異常節律之基礎

之機制。然而，阿托品(一種毒蕈鹼拮抗劑)用於治療患病竇性症候群。然而，副作用阻止其長期使用(1973)。總之，該等數據強調IKACH在SAN及AVN中之存在及功能重要性且指示在超迷走神經緊張或早期次等心肌梗塞情況下IKACH抑制劑調節AV傳導之潛能(Drici等人，2000)且在竇結功能障礙之治療中提供新穎機制。

- (2) **Kir3.1/3.4抑制劑及血栓栓塞之預防：**目前預防血栓栓塞之方法包括使用抗血小板療法(例如阿司匹林(aspirin))或抗凝血療法，其包括使用維生素K拮抗劑殺鼠靈(warfarin)及口服藥劑(包括直接凝血酶抑制劑，例如達比加群(dabigatran)、希美加群(ximelagatran)及Xa因子抑制劑(例如阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)及依度沙班(edoxaban))、貝特沙班(betrixaban)及YM150)(關於綜述，參見(Ezekowitz等人，2010))。受損血管、紅血球及血小板釋放ADP並誘發血小板凝聚。病理性血栓形成可導致血管阻塞，從而導致局部缺血損傷。指示為P2Y₁₂之血小板ADP受體(其係如氯格雷(clopidogrel)等抗血栓形成劑之靶標)經由Gi/o蛋白質活化Kir3.x通道(Hollopeter等人，2001)。已藉由西方印跡顯示人類血小板可表現Kir3.1及Kir3.4兩種蛋白質(Shankar等人，2004)。Kir3.1/3.4抑制劑(例如SCH23390及乙琥胺(ethosuximide))可抑制ADP-及凝

血酶調介之血小板凝聚 (Shankar 等人，2004；Kobayashi 等人，2009)。因此，Kir3.1/3.4 抑制劑可有效預防血栓及血栓栓塞性疾病，其包括中風、心肌梗塞及外周血管疾病 (Kobayashi 及 Ikeda，2006)。

- (3) **Kir3.4 及胰功能**：儘管 Kir3.4 主要在心臟中表現，但已自人類胰臟選殖出 (Chan 等人，1996) 且在小鼠胰臟之 α 、 β 、 δ 細胞中檢測出 (Yoshimoto 等人，1999；Ferrer 等人，1995；Iwanir 及 Reuveny，2008)。電生理研究已顯示生長抑素及 $\alpha 2$ -腎上腺素受體激動劑藉由 G 蛋白依賴性機制活化磺醯脲不敏感性 K^+ 通道，且藉此抑制表現 Kir3.4 之 β 細胞之活性 (Rorsman 等人，1991)、(Yoshimoto 等人，1999)，此表明 Kir3 通道之活化可抑制胰島素分泌。另外，自 δ 細胞釋放之生長抑素活化表現高血糖素之 α 細胞中之 Kir3 通道 (Yoshimoto 等人，1999)。已顯示小鼠胰細胞之腎上腺素誘發之超極化係托肽品敏感性向內整流鉀電流 (Iwanir 及 Reuveny，2008)。因此，胰 Kir3.4 通道可與胰激素分泌之控制有關且可單獨或與磺醯脲及口服藥劑組合用於治療糖尿病 (Kobayashi 及 Ikeda，2006)。
- (4) **中樞神經系統中之 Kir3.1/3.4**：除在心臟中表現外，已在腦之部分中檢測到 Kir3.1 及 Kir3.4 mRNA (Wickman 等人，2000；Mark 及 Herlitze，2000；Hibino 等人，2010)。已顯示多種精神及抗抑鬱藥物可抑制 Kir3.1/3.4 通道，該等藥物包括帕羅西汀

(paroxetine)(Kobayashi 等人，2006)、氟西汀(fluoxetine)(Kobayashi 等人，2003)、瑞波西汀(reboxetine)(Kobayashi 等人，2010)、阿托西汀(atomoxetine)(Kobayashi 等人，2010)、米普胺(mipramine)、地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、馬普替林(maprotiline)、西酞普蘭(citalopram)(Kobayashi 等人，2004)及乙琥胺(Kobayashi 等人，2009)。此標明 Kir3.x 抑制可係與 CNS 有關之一些治療效應之基礎。因此，Kir3.1/3.4 抑制可用於治療神經及神經精神病症或疾病，其包括疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺陷/過動症及癲癇。

- (5) **Kir3.1/3.4 及腦下垂體功能：**已在大鼠之腦下垂體細胞中檢測到 Kir3.1 及 Kir3.4 (Gregerson 等人，2001；Wulfsen 等人，2000)，其中其在興奮-分泌偶聯中潛在地起關鍵作用。因此，Kir3.1/3.4 抑制劑可用於調節神經-內分泌功能及腦下垂體激素分泌。然而，目前缺乏在人中之確定數據。
- (6) **Kir3.1/3.4 及癌症：**另外，其他報告具有自人類乳癌細胞系選殖之 Kir3.1 及 Kir3.4 (Wagner 等人，2010) 且表明其可涉及細胞信號傳導及癌症 (Dhar 及 Plummer，III，2006；Plummer，III 等人，2004)。儘管需要額外數據來確立因果聯繫，但靶向 Kir3.1/3.4 可用於治療乳癌。

Nissan Chemical Industries已報告一系列作為心房特異性抗心律不整藥之經取代之苯并吡喃。

在WO 01/21610中，Nissan揭示一系列具有作為心房特異性抗心律不整藥之潛在用途之苯并吡喃衍生物，主張其可增加豚鼠心房組織之活體內製備中之功能不應期。

在WO 02/064581、WO 03/000675及WO 2005/080368中，Nissan揭示一系列具有作為心房特異性抗心律不整藥之潛在用途之4-胺基取代之苯并吡喃衍生物，主張其在迷走神經誘發之心房顫動之活體內狗模型中選擇性延長心房不應期。

在WO 2008/0004262中，Nissan揭示一系列具有作為心房特異性抗心律不整藥之潛在用途之稠合三環苯并吡喃衍生物，主張其在迷走神經誘發之心房顫動之活體內狗模型中選擇性延長心房不應期。

上述Nissan專利未指定生物靶標，但在隨後公開案(Hashimoto等人，2008)中，該等文件之化合物已揭示為Kir3.1/3.4通道及IKACH心臟電流之阻斷劑。

WO 2010/0331271揭示一系列具有作為心房特異性抗心律不整藥之潛在用途之黃酮刺槐黃素衍生物，主張其尤其為心臟乙醯膽鹼-活化電流(IKACH)之阻斷劑。

在WO 2009/104819中，Otsuka Pharmaceuticals揭示一系列具有作為心房特異性抗心律不整藥之潛在用途之苯并二氧呋衍生物，主張其為Kir3.1/3.4通道之阻斷劑。

已顯示噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶及噻吩并吡啶可調節配

體門控及電壓門控離子通道以及GPCR。

US 2005/0222175及US 2005/022176揭示4-六氫吡啶基胺基取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其調節5-HT受體、具體而言5-HT_{2b}受體，用以治療肺動脈高血壓、心臟衰竭及高血壓。

US 2007/0287717 (Vertex)揭示2-苯基取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其調節電壓門控鈉及鈣通道，用以治療包括癲癇及神經性疼痛之各種病症。

US 2009/0270405及WO 2011/053292揭示奎寧環取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其調節 α -2-菸酸乙醯膽鹼受體，用以治療情感性及神經退化性病症。

WO 2004/11057 (Xention)揭示4-烷基胺基及4-烷氧基噻吩并[2,3-d]嘧啶，其作為Kv1.5電壓門控性鉀通道之阻斷劑用以治療心房顫動。

WO 2005/121149 (Xention)揭示呋喃并[2,3-d]嘧啶，其作為Kv1.5電壓門控性鉀通道之阻斷劑用以治療心房顫動。

WO 2007/066127 (Xention)揭示4-胺基烷基及4-烷氧基取代之噻吩并[3,2-c]吡啶，其作為Kv1.5電壓門控性鉀通道之阻斷劑用以治療心房顫動亦及作為Kv1.3電壓門控性鉀通道之阻斷劑用以治療自體免疫病症。

WO 2006/061642 (Xention)揭示4-烷基胺基取代之噻吩并[2,3-b]吡啶，其作為Kv1.5電壓門控性鉀通道之阻斷劑用以治療心房顫動以及作為Kv1.3電壓門控性鉀通道之阻

斷劑用以治療自體免疫病症。

Ramakrishna等人揭示稠合噻吩并[2,3-d]嘧啶及4-烷氧基噻吩并[2,3-d]嘧啶，其起5-HT₆受體之拮抗劑之作用。

Modica等人(2004)揭示4-哌嗪基噻吩并[2,3-d]嘧啶，其用作5-HT₃受體之競爭性拮抗劑。

亦已顯示噻吩并嘧啶可用於抗其他生物靶標。

US 2003/0153556揭示4-哌嗪基及4-高哌嗪基取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其用於治療血栓。

WO 2006/079916、WO 2006/103555、WO 2006/103545、WO 2006/103544及WO 2006/100591 (Pharmacia及Upjohn)揭示2-胺基-4-六氫吡啶基取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其用於抑制ADP調介之血小板凝聚。

US 2011/0166121 (LG Lifesciences)揭示稠合4-六氫吡啶基及4-哌嗪基噻吩并[2,3-d]嘧啶，其用於抑制血小板凝聚。

WO 2011/029054 (University of Michigan)揭示4-哌嗪基及4-高哌嗪基噻吩并[2,3-d]嘧啶，其抑制menin與原致癌基因混合譜系白血病(MLL)之相互作用。

WO 2004/014850 (Predix Pharmaceuticals)揭示作為神經激肽拮抗劑之4-(胺基六氫吡啶基)取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶。

WO 2004/065391 (Almirall Prodespharma)揭示4-胺基-6-甲脞取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其作為PDE7之抑制劑用於治療T細胞調介之免疫病症。

WO 2006/030031 (Janssen/Addex)揭示作為 mGluR2 受體之正性變構調節劑之 4-烷基胺基取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶。

WO 2006/071988 (Memory Pharmaceuticals)揭示作為 PDE10 之抑制劑之 4-烷氧基、4-烷基及 4-胺基烷基噻吩并[2,3-d]嘧啶。

WO 2009/007115 (Syngenta)揭示主張具有作為殺蟲劑之有用性之 4-托烷取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶。

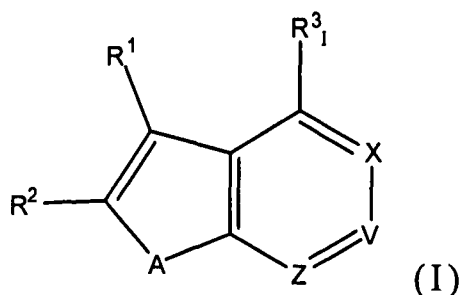
Gorja 等人(2011)揭示 4-炔基取代之三環噻吩并[2,3-d]嘧啶，針對抗慢性骨髓性白血病(CML)細胞系之細胞毒性活性對其進行測試。

Jang 等人(2010)揭示一系列 4-N-哌嗪基噻吩并[2,3-d]嘧啶，在混合淋巴細胞反應(MLR)分析中針對免疫抑制活性對其進行測試。

Tasler 等人(2010)揭示一系列 4-(4-胺基六氫吡啶基)取代之噻吩并[2,3-d]嘧啶，其起 $\beta 3$ -腎上腺素能受體之激動劑之作用。

【發明內容】

本發明之第一態樣提供式(I)化合物



或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

A 係 O 或 S ；

X 係 N 或 CR^3_{II} ；

V 係 N 或 CR^3_{III} ；

Z 係 N 或 CR^3_{IV} ；

其中 V、X 及 Z 中之一者或二者係 N ；

R^1 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基 ；

R^2 選自 H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ；

R^3_{I} 選自 H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ；

R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自 H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、視情況經取代之-伸烷基- $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)-\text{J}$ ；

條件係 R^3_{I} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ，及 / 或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基- J 或 $-(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})-\text{J}$ 形式存在；

其中 R^{a} 及 R^{b} 連接以形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_z-$ 橋接，其中視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^{c} 及 R^{d} 連接以形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_z-$ 橋接；

J 選自 H 及 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q-\text{L}-\text{M}-\text{W}$ ，

其中

q 係0、1或2；

L 係 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{G})-$ ；且

G 選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_t-$ ；

t 係0、1、2或3；

W 選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵

或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在W係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M及W可連接以形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z係0、1或2；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 及 R^7 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接以形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成 $=O$ ；且

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 SO_2NH_2 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 伸烷基二氧基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1- C_{1-6} 烷基-2-咪唑啉酮-3-基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-6} 雜環烷基、芳基、鹵芳基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- NC_{1-6} 烷基 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- SO_2NH_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{Z}^t\text{H}$ 、 $-\text{Z}^t\text{-C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- Z^tH 、 $-\text{Z}^t\text{-C}_{3-6}$ 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 伸烷基- Z^tH ，其中 Z^t 獨立地係O、S、NH或 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。

在一個實施例中，A係S，Z係N且V係 CR^3_{III} 。在又一實

施例中，X係N。在又一實施例中， R^1 係苯基。在又一實施例中， R^2 選自H、三氟甲基、取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 及 $-S(O)_2R^{14}$ 。在又一實施例中， R^3_I 選自三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^aR^b)-J$ 。在又一實施例中， R^3_{III} 選自H、鹵基、 $-CN$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、視情況經取代之-伸烷基- $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在又一實施例中， R^3_I 係 $-(NR^aR^b)-J$ 。在又一實施例中， R^3_I 係 $-(NR^aR^b)-J$ ，V係 CR^3_{III} 且 R^3_{III} 係H或 $-(NR^cR^d)-J$ ，且在至少一種情況下，J係 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ 。在又一實施例中，q係0或1。在又一實施例中，q係1。在又一實施例中，t係0、1或2。在又一實施例中，t係2。在又一實施例中，L係O，或在一替代實施例中，L係 $-N(G)-$ 。在又一實施例中， R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下係H。在又一實施例中，W係視情況經取代之雜環烷基。

本發明之第二態樣提供包含至少一種式(I)化合物及視情況一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

本發明之第三態樣提供式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之組合物，其用於療法中。

本發明之第四態樣提供治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況之方法，其包含向個體投與有效量之至少一種式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之組合物。

本發明之第五態樣提供式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之組合物，其用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況之方法中，該方法包含向個體投與有效量之至少一種式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之組合物。

本發明之第六態樣提供式(I)化合物之用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況之藥劑。

在本發明之第一、第二及第三態樣中，式(I)化合物不為：

2-苄基-5-甲基-4-嗎啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈，
 [1-(5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，
 [1-(6-甲基-5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

{1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基}-胺基甲酸第三丁基酯，

[1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

[1-(5-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-酮，

1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

2-{1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

2-{1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

2-{1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

1-苄基氧基-3-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-丙-2-醇，

2-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-環己醇，

5-甲氧基-2-{[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚，

雙-(2-氟-苄基)-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺，

2-氟-6-{[1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚，

2-({1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-6-氟-苯酚，

2-氟-6-{[1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚

(3-苄基氧基-2-羥基-丙基)-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-氯化銨，

4-{4-[2-(4-氟-苯氧基甲基-嗎啉-4-基]-六氫吡啶-1-基}-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶，

4-{4-[2-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基甲基)-嗎啉-4-基]-六氫吡啶-1-基}-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶，或

6-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基甲基)-4-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-嗎啉-3-酮。

如上文所述， $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ （或其異多聚體）之抑制涉及：

- 診斷及治療心血管疾病，例如心房顫動(AF)、心房撲動(AFL)、房室(AV)功能障礙及竇房結(SAN)功能障礙；
- 預防包括AF及AFL之心室上心律不整復發；
- 維持竇性心律；
- 使心室上心律不整終止及心臟複律；
- 治療竇結功能障礙；
- 治療AV結功能障礙，包括AV阻斷；
- 治療傳導功能障礙；
- 預防或逆轉心房結構及離子重塑；
- 預防血栓、血栓栓塞及血栓栓塞性疾病，例如中風、心肌梗塞及外周血管疾病；
- 改良心臟收縮性；
- 治療代謝疾病，例如糖尿病；
- 調節神經-內分泌功能；
- 調節腦下垂體激素分泌；
- 治療神經及神經精神病症，例如疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺陷/過動症及癲癇；及
- 治療癌症，例如乳癌。

【實施方式】

在本說明書之多個地方，以組或以範圍揭示本發明化合物之取代基。特定而言，本發明意欲包括該等組及範圍之

成員之每一及每個個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基」特定而言意欲個別地揭示甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及C₆烷基。

對於其中變量出現一次以上之化合物而言，各變量可為選自定義變量之Markush群組的不同部分。舉例而言，若描述一種結構具有兩個同時存在於同一化合物上之R基團，該兩個R基團可代表選自針對R定義之Markush群組的不同部分。

應進一步瞭解，本發明為清楚起見而在單獨實施例上下文中闡述之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反，為簡便起見在單個實施例上下文中闡述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。

然而，特徵之組合僅在該等組合獲得穩定化合物時才允許。本發明化合物在室溫及壓力下通常溫度且可分離。「穩定」化合物穩健足以自反應混合物以有用的純度分離並調配成有效治療劑。

在一個實施例中，A係S。在另一實施例中，A係O。

在一個實施例中，Z係N。在另一實施例中，X係N。在一個實施例中，Z係N，且V係CR³_{III}。在另一實施例中，Z係N，X係N，且V係CR³_{III}。在另一實施例中，Z係N，X係CR³_{II}，且V係CR³_{III}。

在一個實施例中，V係N，X係CR³_{II}，且Z係CR³_{IV}。在另一實施例中，X係N，V係CR³_{III}，且Z係CR³_{IV}。在另一實施例中，Z係N，V係N，且X係CR³_{II}。在另一實施例中，V

係 N，X 係 N，且 Z 係 CR^3_{IV} 。

在一具體實施例中，A 係 S，Z 係 N，X 係 N，且 V 係 CR^3_{III} ，即化合物係噻吩并嘧啶。

在一個實施例中， R^3_{I} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 或 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ ，及 / 或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 或 $-(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})-\text{J}$ 形式存在。在另一實施例中， R^3_{I} 係視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ ，及 / 或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})-\text{J}$ 形式存在。在另一實施例中， R^3_{I} 係 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 及 / 或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以 $-(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})-\text{J}$ 形式存在。

在一個實施例中， R^3_{I} 選自 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 。在另一實施例中， R^3_{I} 選自三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 。在另一實施例中， R^3_{I} 選自 H、 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 。在另一實施例中， R^3_{I} 選自 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 及 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 。在另一實施例中， R^3_{I} 選自 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 及視情況經取代之環烷基-J。在另一實施例中， R^3_{I} 係 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 。在另一實施例中， R^3_{I} 係 $-(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{J}$ 且 J 係 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{\text{q}}-\text{L}-\text{M}-\text{W}$ 。

在一個實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在另一實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、視情況經取代之-伸烷基 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在另一實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在另一實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在一個實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在另一實施例中， R^3_{II} 及 R^3_{IV} 係H。在另一實施例中， R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 獨立地選自 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ 。在另一實施例中， R^3_{III} 選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、

-CONR⁴R⁵、視情況經取代之-伸烷基-CONR⁴R⁵、-CO₂R⁷、-NR¹⁰R¹¹、視情況經取代之環烷基-J及-(NR^cR^d)-J。在另一實施例中，R³_{III}獨立地選自H、-NR¹⁰R¹¹、-C≡C-J、視情況經取代之環烷基-J及-(NR^cR^d)-J。在另一實施例中，R³_{III}選自-C≡C-J、視情況經取代之環烷基-J及-(NR^cR^d)-J。在另一實施例中，R³_{III}選自視情況經取代之環烷基-J及-(NR^cR^d)-J。在另一實施例中，R³_{III}係-(NR^cR^d)-J。

在一個實施例中，R³_I係-(NR^aR^b)-J，V係CR³_{III}且R³_{III}係-(NR^cR^d)-J。在另一實施例中，R³_I係-(NR^aR^b)-J，V係CR³_{III}且R³_{III}係-(NR^cR^d)-J且在至少一種情況下，J係-(CR¹²R¹³)_q-L-M-W。在另一實施例中，R³_I係-(NR^aR^b)-(CR¹²R¹³)_q-L-M-W，V係CR³_{III}且R³_{III}係-(NR^cR^d)-H。

在一個實施例中，若X係N，則R³_I不為-NR⁸R⁹。在另一實施例中，若X係CR³_{II}且Z係N，則R³_I不為H、鹵基或-NR⁸R⁹。

在一個實施例中，R³_{II}、R³_{III}及R³_{IV}各自獨立地選自-NR⁶S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C≡C-J及視情況經取代之環烷基-J。在另一實施例中，若V係N，則R³_{II}及R³_{IV}獨立地選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁴R⁵、-CONR⁴R⁵、-CO₂R⁷、-NR¹⁰R¹¹、-C≡C-J、視情況經取代之環烷基-J及-(NR^cR^d)-J。

在一個實施例中，R¹選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基。在另一實施例

中， R^1 選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之芳基。在另一實施例中， R^1 選自視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基。在另一實施例中， R^1 選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之苯基。在另一實施例中， R^1 選自視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之異丙基及視情況經取代之苯基。在另一實施例中， R^1 選自甲基、乙基、異丙基及苯基，其中苯基視情況經鹵基、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 中之一或多者取代。在另一實施例中， R^1 選自甲基、乙基、異丙基及苯基，其中苯基視情況經F、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ 中之一或多者取代。在另一實施例中， R^1 係視情況經取代之苯基。在另一實施例中， R^1 係苯基。在另一實施例中， R^1 係經取代之苯基。在另一實施例中， R^1 選自甲基、乙基及異丙基。在 R^1 係取代之苯基之實施例中，其可在2-、3-、4-、5-及/或6-位處經取代。在一個實施例中， R^1 係2-取代之苯基且在又一實施例中，2-取代基係甲氧基。

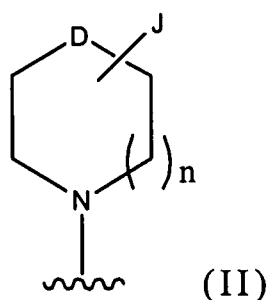
在一個實施例中， R^2 選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、三氟甲基、經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、視情況經取代之烷基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、視情況經取代之甲基、乙基、及異丙基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、溴、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、異丙基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一實施例中， R^2 選自H、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一實施例中， R^2 選自H及 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一實施例中， R^2 係H。在一個實施例中，視情況經取代之噁唑啉基係視情況經取代之2-噁唑啉基。

在一個實施例中， R^2 不為 $-\text{CN}$ 。在另一實施例中，若 R^2 係 $-\text{CN}$ ，則 R^3_{III} 不為經取代之烷基。

在一具體實施例中， R^1 係苯基且 R^2 係H。

在一個實施例中， NR^aR^b 形成視情況橋接、視情況經取代之式(II)之環：



其中

n 為0、1或2；

D選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHJ}-$ 及 $-\text{O}-$ 。

在一個實施例中，D係 $-\text{CHJ}-$ 。在一個實施例中，n係0或1。在另一實施例中，n係1。在另一實施例中，n係0。

在一個實施例中， NR^aR^b 視情況由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^aR^b 視情況由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^aR^b 由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^aR^b 由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^aR^b 未橋接。

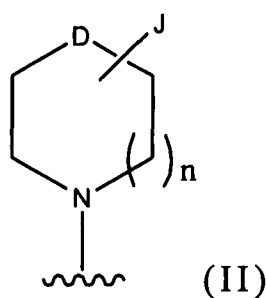
在一個實施例中， NR^aR^b 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之氮雜二環己烷基、視情況經取代之氮雜二環庚烷基及視情況經取代之氮雜二環辛烷基。在另一實施例中， NR^aR^b 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之氮雜二環[3.1.0]己烷基、視情況經取代之氮雜二環[2.2.1]庚烷基及視情況經取代之氮雜二環[3.2.1]辛烷基。在另一實施例中， NR^aR^b 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之3-氮雜二環[3.1.0]己烷基、視情況經取代之2-氮雜二環[2.2.1]庚烷基及視情況經取代之8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基。在另一實施例中， NR^aR^b 選自吡咯啉基、六氫吡啶基及3-氮雜二環[3.1.0]己烷基。在另一實施例中， NR^aR^b 選自吡咯啉基及六氫吡啶基。在一個實施例中， NR^aR^b 係吡咯啉基。在另一實施例中， NR^aR^b 係六氫

吡啶基。

在一個實施例中，若 R^3_I 係環烷基-J 或 $-(NR^aR^b)-J$ (其中 NR^aR^b 係六氫吡啶基)、 q 係 0、且 L 係 $-N(G)-$ ，則 R^3_{III} 不為 H、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經取代之環烷基-J。在另一實施例中，若 R^3_I 係 $-(NR^aR^b)-J$ (其中 NR^aR^b 係六氫吡啶基)、 q 係 0、且 L 係 $-N(G)-$ ，則 R^3_{III} 不為 H、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經取代之環烷基-J。在另一實施例中，若 R^3_I 係 $-(NR^aR^b)-J$ (其中 NR^aR^b 係六氫吡啶基)、 q 係 0、且 L 係 $-N(G)-$ ，則 R^3_{III} 不為 H。在另一實施例中，若 R^3_I 係 $-(NR^aR^b)-J$ (其中 NR^aR^b 係經取代之六氫吡啶基且 J 係 H)，則 R^3_{III} 不為 H。

J 可附接至環或(若存在)橋上之任一原子。在一個實施例中， NR^aR^b 係吡咯啶基且 J 存於 3 位處。在另一實施例中， NR^aR^b 係六氫吡啶基且 J 存於 4 位處。

R^c 及 R^d 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接。 J 可附接至環或(若存在)橋上之任一原子。在一個實施例中， NR^cR^d 形成選自由以下組成之群之視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基：氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、哌嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-硫氮雜環庚烷基及 1,4-二氮雜環庚烷基。在一個實施例中， NR^cR^d 形成視情況橋接、視情況經取代之式 (II) 之環：



其中

n 為 0、1 或 2；

D 選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHJ}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 及 $-\text{N}(\text{J})-$ 。

在一個實施例中， D 選自 $-\text{CHJ}-$ 及 $-\text{N}(\text{J})-$ 。在一個實施例中， n 係 0 或 1。在一個實施例中， n 係 1。在另一實施例中， n 係 0。

在一個實施例中， NR^cR^d 視情況由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^cR^d 視情況由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^cR^d 由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^cR^d 由鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHJ}-$ 橋接。在另一實施例中， NR^cR^d 未橋接。

在一個實施例中， NR^cR^d 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之氮雜二環己烷基、視情況經取代之氮雜二環庚烷基及視情況經取代之氮雜二環辛烷基。在另一實施例中， NR^cR^d 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之氮雜二環[3.1.0]己烷基、視情況經取代之氮雜二環[2.2.1]庚烷基及視情況經取代之氮雜二環[3.2.1]辛烷基。在另一

實施例中， NR^cR^d 選自視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之3-氮雜二環[3.1.0]己烷基、視情況經取代之2-氮雜二環[2.2.1]庚烷基及視情況經取代之8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基。在另一實施例中， NR^cR^d 選自視情況經取代之吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、哌嗪基及3-氮雜二環[3.1.0]己烷基。在另一實施例中， NR^cR^d 選自吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基及3-氮雜二環[3.1.0]己烷基。在另一實施例中， NR^cR^d 選自吡咯啉基、六氫吡啶基及哌嗪基。在另一實施例中， NR^cR^d 選自吡咯啉基及六氫吡啶基。在一個實施例中， NR^cR^d 係吡咯啉基。在另一實施例中， NR^cR^d 係六氫吡啶基。

J可附接至環或(若存在)橋上之任一原子。在一個實施例中， NR^cR^d 係吡咯啉基且J存於3位處。在另一實施例中， NR^cR^d 係六氫吡啶基且J存於4位處。

在一個實施例中，J係 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q\text{-L-M-W}$ 。在另一實施例中，J係H。在另一實施例中，若存在一個以上J基團，則在至少一種情況下J係以 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q\text{-L-M-W}$ 形式存在。

在一個實施例中，q係0或1。在另一實施例中，q係1或2。在另一實施例中，q係0或2。在另一實施例中，q係0。在另一實施例中，q係1。在另一實施例中，q係2。在另一實施例中，q係1或2且 R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自H及烷基。在另一實施例中，q係1或2且 R^{12} 及 R^{13} 二者均係H。在另一實施例中，q係1且 R^{12} 及 R^{13} 二者均係H。

在一個實施例中，L係O。在另一實施例中，L係-N(G)-。

在一個實施例中，L係-N(G)-且L、G、M及W可連接以形成視情況經取代之雜環烷基。在一個實施例中，L係-N(G)-且L、G、M及W連接以形成視情況經取代之雜環烷基。在另一實施例中，L係-N(G)-且L、G、M及W連接以形成視情況經取代之氮雜環丁基、視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基或視情況經取代之嗎啉基。在另一實施例中，L係-N(G)-且L、G、M及W連接以形成氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，其中吡咯啉基、六氫吡啶基及嗎啉基各自視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、三鹵甲基、-OH、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-OH、芳基、鹵芳基、-C(=O)NH₂及-C₃₋₆雜環烷基。在另一實施例中，L係-N(G)-且L、G、M及W連接以形成吡咯啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，其經一或多個選自以下之基團取代：吡咯啉基、-OH、-F、-Me、-OMe、-CH₂OH、-CF₃、-NMe₂、苯基、F-苯基、-CONH₂。

在一個實施例中，G選自氫及視情況經取代之烷基。在另一實施例中，G選自H、視情況經取代之甲基及視情況經取代之乙基。在另一實施例中，G選自H、甲基及乙基，其中乙基視情況經-OH或-O-C₁₋₆烷基取代。在另一實施例中，G選自H、甲基及乙基，其中乙基視情況經-OH或-O-Me取代。在另一實施例中，G選自H及甲基。

在一個實施例中，t係0、1或2。在另一實施例中，t係

0。在另一實施例中，t係1。在另一實施例中，t係2。在另一實施例中，t係3。在另一實施例中，M選自鍵、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、-環烷基-、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CH_2-C(烷基)_2-$ 、 $-(CH_2)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)-$ 。在另一實施例中，M選自鍵、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、-環戊基-、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(Me)_2-$ 、 $-(CH_2)-C(=O)-$ 。在另一實施例中，M選自鍵、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 及 $-(CH_2)_3-$ 。

在一個實施例中，W選自由以下組成之群：經取代之烷基、烷氧基、烯基、環烷基、視情況經取代之雜環烷基、芳基、雜芳基。在另一實施例中，W選自經取代之烷基、烷氧基、環丙基、環丁基、視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之嗎啉基、四氫呋喃、呋喃、噻吩、苯基及吡啶。在另一實施例中，W選自經一或多個選自鹵基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 之基團取代之烷基、烷氧基、環丙基、環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃、呋喃、噻吩、苯基及吡啶，其中吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基及嗎啉基各自視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)C_{1-6}烷基$ 、 $-CO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)C_{1-6}烷基$ 、 $-C(=O)NH_2$ 及 $=O$ 。在另一實施例中，W選自經一或多個選自 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-N(Me)_2$ 之基團取代之烷基、烷氧基、環丙基、環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃、呋喃、噻吩、苯基及吡啶，其中吡咯啉基、六氫吡啶

基、哌嗪基及嗎啉基各自視情況經一或多個選自以下之基團取代： $-F$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-iPr$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-CO_2tBu$ 、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-C(=O)NH_2$ 及 $=O$ 。在另一實施例中， W 選自環丙基、環丁基、吡咯啉基及六氫吡啶基，其中吡咯啉基及六氫吡啶基各自視情況經 $-Me$ 、 $-Et$ 及 $-iPr$ 中之一者取代。在另一實施例中， W 選自吡咯啉基及六氫吡啶基，其中吡咯啉基及六氫吡啶基各自視情況經 $-Me$ 、 $-Et$ 及 $-iPr$ 中之一者取代。在一個實施例中， W 係1-甲基吡咯啉-2-基。

在一個實施例中， z 係0。在另一實施例中， z 係1。在另一實施例中， z 係2。

在一個實施例中， R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基。在另一實施例中， R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H 、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之異丙基及視情況經取代之吡咯啉基。在另一實施例中， R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H 、甲基、乙基、異丙基及視情況經 $=O$ 取代之吡咯啉基。

R^6 及 R^7 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基，或在基團 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 中可連接以形成視情況經取代之雜環烷基。

在一個實施例中， R^6 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基。在另一實施例中， R^6 係 H 。

在一個實施例中， R^7 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基。在另一實施例中， R^7 係烷基。在另一

實施例中， R^7 係甲基。

在一個實施例中， R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基。在一個實施例中， R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基。在另一實施例中， R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基。

在一個實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基。在一個實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基。在另一實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基及視情況經取代之異丙基。在另一實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基及視情況經取代之異丙基。在另一實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、甲基、乙基及異丙基，其中甲基、乙基及異丙基各自視情況經-OH、-O-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基及-C(=O)NH₂中之一或多者取代。在另一實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、甲基、乙基及異丙基，其中甲基、乙基及異丙基各自視情況經-OH、-OMe、環丙基、吡咯啉基及-C(=O)NH₂中之一或多者取

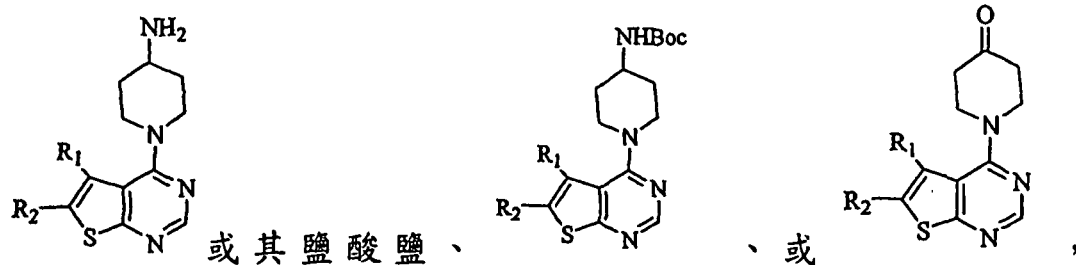
代。在另一實施例中， R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、甲基、乙基及異丙基，其中甲基、乙基及異丙基經之-OH、-OMe、環丙基、吡咯啉基及-C(=O)NH₂中之一或多者取代。在一個實施例中， R^{10} 係H。

在一個實施例中， R^{12} 係H且 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自羥基及視情況經取代之烷基，或 R^{12} 及 R^{13} 連接以形成視情況經取代之環烷基環，或一起形成=O。在另一實施例中， R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基。在另一實施例中， R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基、視情況經取代之甲基及視情況經取代之乙基。在另一實施例中， R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下係H。

在一個實施例中， R^{14} 係烷基。在另一實施例中， R^{14} 係甲基。

在一個實施例中，化合物不為 WO 2004/014850 或 WO 2004/065391之化合物。

在一個實施例中，化合物不為



其中 R_1 係視情況經取代之芳基且 R_2 係H或視情況經取代之烷基。

具體實施例

在一個實施例中：

A係S；

X係N；

V係 CR^3_{III} ；

Z係N；

R^1 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^2 選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ；

R^3_{I} 選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ；

R^3_{III} 選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、視情況經取代之-伸烷基 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)-\text{J}$ 、

條件係 R^3_{I} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J或 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ，及/或 R^3_{III} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J或

$-(NR^cR^d)-J$;

其中 R^a 及 R^b 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接，其中視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及 1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

J 選自 H 及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q 係 0、1 或 2；

L 係 $-O-$ 或 $-N(G)-$ ；且

G 選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t 係 0、1、2 或 3；

W 選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵

或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在W係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M及W可連接以形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z係0、1或2；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^7 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接以形成視情況經取代之環烷基

環，或可一起形成=O；且

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHC₁₋₆烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NH₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NHC₁₋₆烷基、-C(=NC₁₋₆烷基)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆烷基-2-咪唑啉酮-3-基、C₁₋₆烷基C₃₋₆雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆烷氧基芳基、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆環烷基或-C(=O)NHC₁₋₆伸烷基-Z^tH，其中Z^t獨立地係O、S、NH或N(C₁₋₆烷基)。

在一個實施例中：

A 係 S；

X 係 N；

V 係 CR^3_{III} ；

Z 係 N；

R^1 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^2 選自 H、三氟甲基、經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ；

R^3_{I} 選自 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ；

R^3_{III} 選自 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、視情況經取代之伸烷基 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)-\text{J}$ 、

條件係 R^3_{I} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ ，及 / 或 R^3_{III} 係 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$ 、視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)-\text{J}$ ；

其中 R^a 及 R^b 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接，其中視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及 1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

J 選自 H 及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q 係 0、1 或 2；

L 係 $-O-$ 或 $-N(G)-$ ；且

G 選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t 係 0、1、2 或 3；

W 選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在W係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M及W可連接以形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z係0、1或2；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^7 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接以形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成 $=O$ ；且

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_3H$ 、 $-SOC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NC_{1-6}$ 烷基 SO_2C_{1-6} 烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NHC_{1-6}$ 烷基、 $-NHSO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NC_{1-6}$ 烷基 SO_2NH_2 、 $-NC_{1-6}$ 烷基 SO_2NHC_{1-6} 烷基、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 伸烷基二氧基、 $=O$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NH_2$ 、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-NC_{1-6}$ 烷基 $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})NH_2$ 、 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1- C_{1-6} 烷基-2-咪唑啉酮-3-基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-6} 雜環烷基、芳基、鹵芳基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、 $-Z^tH$ 、 $-Z^t-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基 $-Z^tH$ 、 $-Z^t-C_{3-6}$ 環烷基或 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 伸烷基 $-Z^tH$ ，其中 Z^t 獨立地係 O 、 S 、 NH 或 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。

在一個實施例中：

A 係 S；

X 係 N；

V 係 CR^3_{III} ；

Z 係 N；

R^1 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^2 選自 H、三氟甲基、經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ；

R^3_{I} 選自三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$ ；

R^3_{III} 選自 H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、視情況經取代之伸烷基 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$ ，

條件係 R^3_{I} 係視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$ ，及 / 或 R^3_{III} 係視情況經取代之環烷基-J 或 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$ ；

其中 R^a 及 R^b 連接以形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_z-$ 橋接，其中視情況橋接、視情況經取代之

雜環烷基環選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接以形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_2-$ 橋接；

J 選自 H 及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q 係 0 或 1；

L 係 $-O-$ 或 $-N(G)-$ ；且

G 選自 氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t 係 0、1 或 2；

W 選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在 W 係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_2-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時， L 、 G 、 M 及 W 可連接以形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z 係 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基；

R^7 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基；

R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自 H 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自 H 、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接以形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成 $=O$ ；且

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、

-CO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基、
 -NHSO₂C₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂NH₂、
 -SO₂NHC₁₋₆ 烷基、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHSO₂NH₂、
 -NHSO₂NHC₁₋₆ 烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NC₁₋₆ 烷基
 SO₂NH₂、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂NHC₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂N(C₁₋₆
 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、
 -NC₁₋₆ 烷基 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 伸烷基二氧基、=O、
 -N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=O)N
 (C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆ 烷基、
 -NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)NH₂、-NC₁₋₆ 烷
 基 C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷
 基)₂、-C(=NC₁₋₆ 烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆ 烷基)NHC₁₋₆ 烷基、
 -C(=NC₁₋₆ 烷基)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 環烷基、
 -C₃₋₆ 雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆ 烷基-2-咪唑啉酮-
 3-基、C₁₋₆ 烷基 C₃₋₆ 雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆ 烷氧基
 芳基、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆ 環烷
 基或 -C(=O)NHC₁₋₆ 伸烷基-Z^tH，其中 Z^t 獨立地係 O、S、NH
 或 N(C₁₋₆ 烷基)。

在一個實施例中：

A 係 S；

X 係 N；

V 係 CR³_{III}；

Z 係 N；

R^1 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^2 選自H、三氟甲基、經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 及 $-S(O)_2R^{14}$ ；

R^3_{I} 係 $-(NR^aR^b)-J$ ；

R^3_{III} 選自H、鹵基、 $-CN$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、視情況經取代之 $-$ 伸烷基 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、視情況經取代之環烷基 $-J$ 及 $-(NR^cR^d)-J$ ，

其中 R^a 及 R^b 連接以形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接，其中視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接以形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

J 選自H及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q 係 0 或 1；

L 係 -O- 或 -N(G)-；且

G 選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t 係 0、1 或 2；

W 選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在 W 係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_2-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M 及 W 可連接以形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z 係 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^7 在每一情況下皆獨立地選自H及視情況經取代之烷基；

R^8 及 R^9 在每一情況下皆獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在每一情況下皆獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接以形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成=O；且

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHC₁₋₆烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N

$(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、
 $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NC_{1-6} \text{ 烷基 } C(=O)NH_2$ 、 $-NC_{1-6} \text{ 烷基 } C(=O)NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、
 $-NC_{1-6} \text{ 烷基 } C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、
 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})NH_2$ 、 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、
 $-C(=NC_{1-6} \text{ 烷基})N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C_{3-6} \text{ 環烷基}$ 、
 $-C_{3-6} \text{ 雜環烷基}$ 、2-咪唑啉酮-3-基、1- $C_{1-6} \text{ 烷基}$ -2-咪唑啉酮-3-基、 $C_{1-6} \text{ 烷基 } C_{3-6} \text{ 雜環烷基}$ 、芳基、鹵芳基、 $C_{1-6} \text{ 烷氧基}$ 芳基、 $-Z^tH$ 、 $-Z^t-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C_{1-6} \text{ 伸烷基 } -Z^tH$ 、 $-Z^t-C_{3-6} \text{ 環烷基}$ 或 $-C(=O)NHC_{1-6} \text{ 伸烷基 } -Z^tH$ ，其中 Z^t 獨立地係O、S、NH或 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。

在一個實施例中：

A係S；

Z係N且V係 CR^3_{III} ；

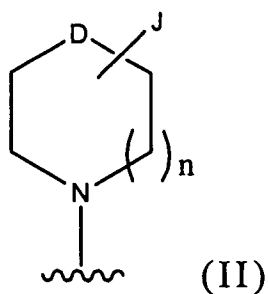
R^3_I 選自H、 $-(NR^aR^b)-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-C\equiv C-J$ ；

R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各自獨立地選自H、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ ；

R^1 選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之苯基；

R^2 選自H、鹵基、 $-CN$ 、視情況經取代之烷基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-CONR^4R^5$ ；

NR^aR^b 及 NR^cR^d 各自形成視情況橋接、視情況經取代之式(II)之環：



其中 n 及 D 在每一情形下如上文所定義；

J 在至少一種情況下係以 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ 形式存在；

q 係 1 或 2；

G 選自 H 、視情況經取代之甲基及視情況經取代之乙基；

M 選自鍵、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、-環烷基-、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CH_2-C(烷基)_2-$ 、 $-(CH_2)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)-$ ；

W 選自經取代之烷基、烷氧基、環丙基、環丁基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之六氫吡啶基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之嗎啉基、四氫呋喃、呋喃、噻吩、苯基及吡啶；

或者，在 $L=N(G)-$ 時， L 、 G 、 M 及 W 可連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^4 及 R^5 在每一情況下皆獨立地選自 H 及視情況經取代之烷基，或連接以形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 係 H ；

R^7 係烷基；且

R^{10} 及 R^{11} 在每一情況下皆獨立地選自 H 、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基及視情況經取代之異丙基，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHC₁₋₆烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NH₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NHC₁₋₆烷基、-C(=NC₁₋₆烷基)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆烷基-2-咪唑啉酮-3-基、C₁₋₆烷基C₃₋₆雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆烷氧基芳基、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆環烷基或-C(=O)NHC₁₋₆伸烷基-Z^tH，其中Z^t獨立地係O、S、NH或N(C₁₋₆烷基)。

在一個實施例中：

A係S；

Z係N且V係CR³_{III}；

R^3_I 選自 $-(NR^aR^b)-J$ 及 $-C\equiv C-J$;

R^3_{II} 及 R^3_{IV} 係 H ;

R^3_{III} 獨立地選自 H、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J 及 $-(NR^cR^d)-J$;

R^1 選自 甲基、乙基、異丙基及苯基，其中苯基視情況經鹵基、 $-\text{NO}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 中之一或多者取代；

R^2 選自 H、溴、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、異丙基、 $-\text{NR}^4R^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})R^7$ 、 $-\text{CONR}^4R^5$;

NR^aR^b 選自視情況經取代之吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基及 3-氮雜二環[3.1.0]己烷基；

NR^cR^d 選自視情況經取代之吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、哌嗪基及 3-氮雜二環[3.1.0]己烷基；

J 在至少一種情況下係以 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q-\text{L}-\text{M}-\text{W}$ 形式存在；

q 係 1；

G 選自 H、甲基及乙基，其中乙基視情況經 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代；

M 選自 鍵、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、-環戊基-、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-$ ；

W 選自經一或多個選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 之基團取代之烷基、烷氧基、環丙基、環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃、呋喃、噻吩、苯基及吡啶，其中吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基及嗎啉基各自視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 基團

基)₂、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂及=O；

或者，在L係-N(G)-時，L、G、M及W可連接以形成氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，其中吡咯啉基、六氫吡啶基及嗎啉基各自視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、三鹵甲基、-OH、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-OH、芳基、鹵芳基、-C(=O)NH₂及-C₃₋₆雜環烷基；

R⁴及R⁵在每一情況下皆獨立地選自H、甲基、乙基、異丙基及視情況經=O取代之吡咯啉基；

R⁶係H；

R⁷係甲基；且

R¹⁰及R¹¹在每一情況下皆獨立地選自H、甲基、乙基及異丙基，其中甲基、乙基及異丙基各自視情況經-OH、-O-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基及-C(=O)NH₂中之一或多者取代，

其中可選取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHCO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHCO₂NH₂、-NHCO₂NHC₁₋₆烷基、-NHCO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆

烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NH₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NHC₁₋₆烷基、-C(=NC₁₋₆烷基)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆烷基-2-咪唑啉酮-3-基、C₁₋₆烷基C₃₋₆雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆烷氧基芳基、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆環烷基或-C(=O)NHC₁₋₆伸烷基-Z^tH，其中Z^t獨立地係O、S、NH或N(C₁₋₆烷基)。

在一個實施例中：

A係S；

Z係N且X係N；

R³_I係-(NR^aR^b)-J且J係(CR¹²R¹³)_q-L-M-W；

R³_{II}及R³_{IV}係H；

R³_{III}係-(NR^cR^d)-J；

R¹係苯基；

R²係H；

NR^aR^b及NR^cR^d各自選自吡咯啉基及六氫吡啶基；

J在至少一種情況下係以-(CR¹²R¹³)_q-L-M-W形式存在；

q係1；

G選自H及甲基；

M選自鍵、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-及-(CH₂)₃-；且

W選自吡咯啉基及六氫吡啶基，其中吡咯啉基及六氫吡啶基各自視情況經-Me、-Et及-iPr中之一者取代；

或者，在L係-N(G)-時，L、G、M及W可連接以形成吡咯啉基、六氫吡啶基或嗎啉基，其經一或多個選自以下之基團取代：吡咯啉基、-OH、-F、-Me、-OMe、-CH₂OH、-CF₃、-NMe₂、苯基、F-苯基、-CONH₂。

在一個實施例中，本發明化合物選自：

4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5,6-二甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

4-[4-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-3-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]丙-1-胺

4-[4-(環丁氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]

嘧啶

4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙胺

4-[4-[(1-甲基吡咯啉-3-基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[4-[4-(2-二甲基胺基乙基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[4-(異丙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(四氫呋喃-3-基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-乙基-6-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(6-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶

基]甲氧基]乙基]嗎啉

4-[4-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-
苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(5-乙基-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡
啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-
六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

6-異丙基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六
氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷

4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]哌嗪-2-酮

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

N-[1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶
基]甲氧基]乙基]吡咯啉-3-基]乙醯胺

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

4-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶

基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]嗎啉

4-[6-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[6-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

(2R)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

(2S)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

N,N-二甲基-4-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯磺醯胺

(2R)-1-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮

雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

5-(4-硝基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(4-氟苯基)-4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]

庚烷

1-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]甲胺

4-[4-[(3-甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1-胺

2,2-二氟-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇

1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-醇

2-苯基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]嗎啉

3-苯基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]丙-1-醇

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-甲基-2-嗎啉基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1-胺

N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

1-(2-呋喃基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]甲胺

N',N'-二異丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-基]甲醇

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-吡啶基)甲胺

(3S,4S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-4-吡咯啉-1-基-吡咯啉-3-醇

4-[4-[(3-甲氧基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-噻吩基)甲胺

4-[4-[[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1,3-二胺

4-[4-(氮雜環丁-1-基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丙胺

N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺

5-苯基-4-[4-[(3-吡咯啉-1-基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丙胺

N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

1-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氫吡啶-3-胺

2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

(3R)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

2-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

N-甲基-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]-N-(吡咯啉-2-基甲基)甲胺

N-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲基]-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺

N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺

2-(1-乙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-(1-異丙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

1-[2-[2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙基]吡咯啉-1-基]乙酮

(3S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

1-甲基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]吡咯啉-2-酮

4-[4-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-烯-1-胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-基]甲醇

N-[1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]乙基]環丙胺

1-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺

4-[4-[(2,5-二甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-[[4-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

N-甲基-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-四氫呋喃-2-基-乙胺

2-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-(1-甲基吡咯啉-3-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基
胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮

(2S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]
甲基]吡咯啉-2-甲醯胺

2-[2-羥基乙基-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并
[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙醇

4-[4-[(異丙胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯
啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[(2-甲氧基乙基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-
(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺
N,1-二甲基-N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并
[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基-2-哌嗪-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-
4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

[1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-
基]-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇

N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-
基]-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺

N,N-二甲基-1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并
[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-
基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

N-(2-甲氧基乙基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

N-(環丙基甲基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

2-[甲基-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]胺基]乙醯胺

N-[[1-[2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺

1-[4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

1-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-2-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-2-甲醯胺

N-甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-異丙基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-異丙基-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-異丙基-N-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N,N-二甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N,N-二甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-(3-氟苯基)-N-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-吡咯啉-1-基-甲酮

N-異丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶

2-溴-3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶

3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲腈

5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙基)哌嗪-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

(2R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-2-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

(3R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

2-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(4-氟苯基)-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷

N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺

1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[3-[(1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基]丙-1-炔基]-5-苯基-噻吩
并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-
d]嘧啶

N-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺

1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-苯基-4-[(1S,5R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二
環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

[8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環
[3.2.1]辛-3-基]甲醇

N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧
啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻
吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈

N-苄基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡
啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺

N,N-二甲基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-
4-胺

1-(2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六
氫吡啶-4-胺

2-[1-[5-(4-氟苯基)-2-(2-羥基乙基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-
4-基]-4-六氫吡啶基]乙醇

4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]
嘧啶

N-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-
d]嘧啶-2-基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺

4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-
苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啶-1-
基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-(4-甲氧基苯基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]
嘧啶

5-環己基-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-(3-苄基氧基吡咯啉-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

5-苯基-4-[4-(3-吡啶基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(1-六氫吡啶基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)乙醯胺

2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮

5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]乙醇

2-[2-羥基乙基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙醇

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-胺

1-[4-[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-醇

1-[5-苯基-2-(2-吡咯啉-1-基乙基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-

4-基]吡咯啉-3-醇

(3S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-醇

[1-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]甲醇

2-甲氧基-N-[[1-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

5-環己基-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-哌嗪-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(吡咯啉-1-基甲基)六氫吡啶-4-醇

N-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-胺

4-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2,6-二甲基-嗎啉

4-[4-[(3-甲基吡咯啉-1-基)甲基]-2-苯基-吡咯啉-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[5-(4-氟苯基)-4-(2-苯基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)乙醯胺

1-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-醇

2-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲

基-(2-羥基乙基)胺基]乙醇

N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]四氫呋喃-3-胺

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]乙胺

N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]吡咯啉-3-胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-1-基-乙胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

N-[[5-甲基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-苯基-吡咯啉-3-基]甲基]乙胺

1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

5-苯基-4-[4-[[3-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]

哌嗪-2-酮

4-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-六氢吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

(3S)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]六氢吡啶-3-胺

(3R)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]六氢吡啶-3-胺

N',N'-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]丙-1,3-二胺

5-苯基-4-[4-[[3-(1-六氢吡啶基)吡咯啶-1-基]甲基]-1-六氢吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-(1-甲基吡咯啶-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁-3-基]甲基]乙胺

N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺

2-(1-甲基咪唑-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

N,N-二甲基-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]六氢吡啶-4-胺

1-甲基-N-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]六氢吡啶-4-胺

N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢吡啶-4-甲酰胺

1-[4-[4-[[2-二甲基胺基乙基(甲基)胺基]甲基]-1-六氢吡啶

基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

N-[1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-基]乙醯胺

N-甲基-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

N,N-二乙基-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

(2R)-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-2-甲醯胺

4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-胺

N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-甲基-六氫吡啶-4-胺

N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙胺

1-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氫吡啶-3-胺

1-[4-[4-[[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶

基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氮雜環丁烷-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-甲醯胺

1-[5,6-二甲基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙基胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

N-甲基-N-[1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]乙醯胺

N-[[1-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

1-[[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮

1-[5-異丙基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

N,N-二乙基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫

吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-甲醯胺

1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]
吡咯啶-2-甲醯胺

N-甲基-N-[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡
啶基]甲基]吡咯啶-3-基]乙醯胺

N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧
啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺

1-甲基-4-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六
氫吡啶基]甲基]胺基]吡咯啶-2-酮

N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶
基]甲基]環丁胺

2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶
基]甲基]胺基]-N-甲基-乙醯胺

N-[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
基]吡咯啶-3-基]乙醯胺

(2S)-N,N-二甲基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-
六氫吡啶基]甲氧基]丙-1-胺

1-[4-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺

1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺

N-[1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶
基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-基]乙醯胺

1-[4-[4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩

并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

N-[1-[4-[4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-基]乙醯胺

N-甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環丁烷甲醯胺

1-[4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酮

5-苯基-4-[(3R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[(3S)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,5-二異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(6-溴-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)六氫吡啶-3-甲醯胺

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)

吡咯啉-3-甲醯胺

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并
[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并
[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)氮雜環丁-1-基]噻
吩并[2,3-d]嘧啶

1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-甲醯胺

N,N-二甲基-5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六
氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

4-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉

(2S)-1-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮
雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

5-(4-氟苯基)-4-[6-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-
3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-氟-5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫
吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-(2-羥基乙基)-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-
1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻
吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]甲醇

N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧

啉-4-基)六氫吡啶-3-甲醯胺

5-環己基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[5-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-
2-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-(2-嗎啉基乙基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫
吡啶-3-甲醯胺

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]
辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-異丙基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環
[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-異丙基-4-[5-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]
庚-2-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-
8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[2-[[2-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[5-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]
庚-2-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-[2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷

(2R)-1-[2-[[2-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環
[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

4-[5-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]

庚-2-基]-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[5-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]

庚-2-基]-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并
[2,3-d]嘧啶

5-異丙基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]

辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

[8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環
[3.2.1]辛-3-基]甲醇

8-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]
嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

4-[2-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉

8-[2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并
[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

3-甲基-N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫
吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]丁醯胺

2-甲基-N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫
吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]丙醯胺

4-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉-2-甲醯胺

1-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲
醯胺

2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六

氮吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶

1-[4-(2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

1-[4-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

5-(4-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

5-(3-呋喃基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氮吡啶基]-5-(3-噻吩基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-第三丁基-2-甲基-4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)丁-3-炔-2-胺

5-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基

基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(2-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-環丁基-8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

4-[3-(氮雜環丁-1-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺

5-(3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-環丁基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

4-[3-(氮雜環丁-1-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-異丙基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

5-(2-異丙氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-2-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺

5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-

六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-3-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺

2-甲基-N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]丙-2-胺

N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]丙-2-胺

5-苯基-4-[3-(吡咯啉-1-基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[5-苯基-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉

1-[4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈

4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-環丁基-8-[5-[2-(三氟甲氧基)苯基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-環丁基-8-[5-(鄰甲苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

N-環丁基-8-[5-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

4-[3-[環丁基(甲基)胺基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

8-[2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-5-苯基-4-[3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-異丙基-5-苯基-4-[3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-異丙基-5-苯基-4-[3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N,N-二甲基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-異丙基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-環丁基-8-[5-苯基-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

2-環丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-甲基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-(2-甲氧基苯基)-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-2-[4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺

[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇

2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-[[8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二

環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺

1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]

噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]咪唑啉-2-酮

2-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]

噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1,2-噻唑啉 1,1-二氧化物

1-(2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六

氫吡啶-4-胺

[8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯

基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]

甲醇

8-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧

基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻

吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻

吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

8-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻

吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

1-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧

基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯

基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

4-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧

基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷
4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

1-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-2-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺

8-[2-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

1-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺

8-[2-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺

1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

8-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺

8-[5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-醇

4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)

噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈

4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基

苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈

2,4-雙(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯

基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻

吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺

4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯

基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-甲醯胺

4-[2-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基
苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌嗪-2-酮

1-[2-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-甲醯胺

1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-甲醯胺

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺

4-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲醯胺

4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)
噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺

4-[5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉-2-甲醯胺

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺

8-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩
并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺

8-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩

并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

8-[5-(2-氯苯基)-2-嗎啉基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷，

1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-醇，

N-[[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺。

在一個實施例中，本發明化合物不為2-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1,2-噻唑啉1,1-二氧化物或1-(2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六氫吡啶-4-胺。

在一個實施例中，本發明化合物選自：

4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-

5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5,6-二甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻

吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]嗎啉

4-[4-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-
苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-3-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫
吡啶基]甲氧基]丙-1-胺

4-[4-(環丁氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]
嘧啶

4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N-二甲基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫
吡啶基]甲氧基]乙胺

4-[4-[(1-甲基吡咯啉-3-基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯
基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-
苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[4-[4-(2-二甲基胺基乙基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯
基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[4-(異丙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]
嘧啶

5-苯基-4-[4-(四氫呋喃-3-基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩
并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶

基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-乙基-6-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(6-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

4-[4-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[1-(5-乙基-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉

5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

6-異丙基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷

4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]哌嗪-2-酮

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲

氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

N-[1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-3-基]乙醯胺

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

4-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]嗎啉

4-[6-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[6-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環

[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

(2R)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環

[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

(2S)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環

[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

N,N-二甲基-4-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡

啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯磺醯胺

(2R)-1-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮

雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

5-(4-硝基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡

啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(4-氟苯基)-4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-

3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環

[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]

庚烷

1-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡

啶基]甲基]甲胺

4-[4-[(3-甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻

吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲

基]丙-1-胺

2,2-二氟-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡

啶基]甲基]乙胺

2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇

1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]六氢吡啶-3-醇

2-苯基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]嗎啉

3-苯基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基胺基]丙-1-醇

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

2-甲基-2-嗎啉基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]丙-1-胺

N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]六氢吡啶-3-胺

1-(2-呋喃基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]甲胺

N',N'-二異丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]環丁胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-基]甲醇

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-吡啶基)甲胺

(3S,4S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-4-吡咯啉-1-基-吡咯啉-3-醇

4-[4-[(3-甲氧基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-噻吩基)甲胺

4-[4-[[3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺

N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1,3-二胺

4-[4-(氮雜環丁-1-基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丙胺

N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺

5-苯基-4-[4-[(3-吡咯啉-1-基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氢吡啶基]甲基]環丙胺

N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氢吡啶基]甲基]環丁胺

1-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氢吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氢吡啶-3-胺

2-(1-甲基-2-六氢吡啶基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

(3R)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

2-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

N-甲基-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]-N-(吡咯啉-2-基甲基)甲胺

N-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲基]-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺

N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺

2-(1-乙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

2-(1-異丙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氢吡啶基]甲基]乙胺

1-[2-[2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙基]吡咯啉-1-基]乙酮

(3S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

1-甲基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]吡咯啉-2-酮

4-[4-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-烯-1-胺

[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-基]甲醇

N-[1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]乙基]環丙胺

1-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺

4-[4-[(2,5-二甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[4-[4-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

N-甲基-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-四氫呋喃-2-基-乙胺

2-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-(1-甲基吡咯啉-3-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮

(2S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺

2-[2-羥基乙基-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙醇

4-[4-[(異丙胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[(2-甲氧基乙基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

N,1-二甲基-N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基-2-哌嗪-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺

[1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇

N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺

N,N-二甲基-1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺

N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

N-(2-甲氧基乙基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

N-(環丙基甲基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

2-[甲基-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]胺基]乙醯胺

N-[[1-[2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺

1-[4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并
[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮

4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙
基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯
啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺

1-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并
[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-2-甲醯胺

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-2-甲醯胺

N-甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六
氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-異丙基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-
六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-異丙基-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-
六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-異丙基-N-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫
吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N,N-二甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六
氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N,N-二甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-
1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-(3-氟苯基)-N-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

5-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-吡咯啉-1-基-甲酮

N-異丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

N-甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶

2-溴-3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶

3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲腈

5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙基)哌嗪-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺

(2R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺

5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-2-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩
并[2,3-d]嘧啶

(3R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙
基]吡咯啉-3-甲醯胺

2-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶
基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-(4-氟苯基)-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶
基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺

5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲
氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷

N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺

1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶

1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]
噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[3-[(1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基]丙-1-炔基]-5-苯基-噻吩
并[2,3-d]嘧啶

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

N-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺

1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮

5-苯基-4-[(1S,5R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

[8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇

N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈及

N-苄基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺。

化學基團

鹵基

術語「鹵素」(或「鹵基」)包括氟、氯、溴及碘(或氟基、氯基、溴基及碘基)。

烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基等

本文所用術語「烷基」、「伸烷基」、「烯基」或「炔基」係指直鏈及具支鏈非環狀形式。其環狀類似物稱作環烷基等。

術語「烷基」包括單價、直鏈或具支鏈、飽和、非環狀烴基。烷基可為 C_{1-10} 烷基、或 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基及第二戊基。

術語「環烷基」包括單價、飽和、環狀烴基。環烷基可為 C_{3-10} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可視情況「橋接」，在環碳原子另外由鍵、或一或多個碳原子連接時，其出現。典型橋係一或兩個碳原子，例如亞甲基或伸乙基。在環橋接時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。

術語「烷氧基」意指烷基-O-。實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基及第二戊氧基。

術語「烯基」包括沿碳鏈在任一點處具有至少一個碳碳雙鍵且視情況無碳碳三鍵之單價、直鏈或具支鏈、不飽和、非環狀烴基。烯基可為 C_{2-10} 烯基、或 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-4} 烯基。實例包括乙烯基及丙烯基。

術語「環烯基」包括具有至少一個碳碳雙鍵且視情況無碳碳三鍵之單價、部分不飽和、環狀烴基。環烯基可為 C_{3-10} 環烯基或 C_{5-10} 環烯基。實例包括環己烯基及苯并環己基。

術語「炔基」包括沿碳鏈在任一點處具有至少一個碳碳三鍵且視情況無碳碳雙鍵之單價、直鏈或具支鏈、不飽和、非環狀烴基。炔基可為 C_{2-10} 炔基、或 C_{2-6} 炔基、或 C_{2-4}

炔基。實例包括乙炔基及丙炔基。

術語「伸烷基」包括二價、直鏈或具支鏈、飽和非環狀烴基。伸烷基可為 C_{1-10} 伸烷基、或 C_{1-6} 伸烷基、或 C_{1-4} 伸烷基，例如亞甲基、伸乙基、正伸丙基、異伸丙基或伸第三丁基。

術語「伸烯基」包括具有至少一個碳碳雙鍵且視情況無碳碳三鍵之二價、直鏈或具支鏈、不飽和、非環狀烴基。伸烯基可為 C_{2-10} 伸烯基、或 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-4} 伸烯基。

● 雜烷基等

術語「雜烷基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、 $S(O)_z$ ($z=0$ 、1或2)或N替代之烷基，條件係保留至少一個烷基碳原子。雜烷基可為C連接或雜連接，即其可經由碳原子或經由O、 $S(O)_z$ 或N連接至分子之剩餘部分。

● 術語「雜環烷基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、 $S(O)_z$ 或N替代之環烷基，條件係保留至少一個環烷基碳原子。雜環烷基之實例包括環氧乙烷基、硫雜丙環基、氮丙啶基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、六氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,4-氧雜硫雜環己烷基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、1,4-二硫雜環己烷基、哌嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、1,4-二氧雜環庚烷基、1,4-氧雜硫雜環庚烷基、1,4-氧

氮雜環庚烷基、1,4-二硫雜環庚烷基、1,4-硫氮雜環庚烷基及1,4-二氮雜環庚烷基。雜環烷基可為C連接或N連接，即其可經由碳原子或經由氮原子連接至分子之剩餘部分。雜環烷基可視情況「橋接」，在環碳或氮原子另外由鍵或一或多個原子(例如C、O、N或S)連接時，其出現。典型橋包括(但不限於) 1個碳原子、2個碳原子、1個氮原子、2個氮原子及碳-氮基團。在環橋接時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。由一或多個原子(包括雜原子(即O、N或S))橋接之環烷基可視為具有碳橋之雜環烷基。橋接雜環烷基之實例包括氮雜二環己烷基(例如3-氮雜二環[3.1.0]己烷基)、氮雜二環庚烷基(例如2-氮雜二環[2.2.1]庚烷基)、氮雜二環辛烷基(例如8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基)及2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(或5-氮雜-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷)。本文諸如「4員至7員雜環烷基環」等術語中給出之值特定而言係指環中存在之原子數；對任何「橋接」原子單獨計數。

術語「雜烯基」包括最高3個碳原子、或最高2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、S(O)_z或N替代之烯基，條件係保留至少一個烯基碳原子。雜烯基可為C連接或雜連接，即其可經由碳原子或經由O、S(O)_z或N連接至分子之剩餘部分。

術語「雜環烯基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、S(O)_z或N替代之環烯基，條件係保留至少一個環烯基碳原子。雜環烯基之實例包括

3,4-二氫-2H-吡喃基、5,6-二氫-2H-吡喃基、2H-吡喃基、1,2,3,4-四氫吡啶基及1,2,5,6-四氫吡啶基。雜環烯基可為C連接或N連接，即其可經由碳原子或經由氮原子連接至分子之剩餘部分。

術語「雜炔基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、S(O)_z或N替代之炔基，條件係保留至少一個炔基碳原子。雜炔基可為C連接或雜連接，即其可經由碳原子或經由O、S(O)_z或N連接至分子之剩餘部分。

術語「伸雜烷基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、S(O)_z或N替代之伸烷基，條件係保留至少一個伸烷基碳原子。

術語「伸雜烯基」包括高達3個碳原子、或高達2個碳原子或1個碳原子各自獨立地由O、S(O)_z或N替代之伸烯基，條件係保留至少一個伸烯基碳原子。

術語「雜環烷氧基」意指雜環烷基-O-。

術語「雜環烷基烷基」意指經雜環烷基取代之烷基。

芳基

術語「芳基」包括單價、芳香族、環狀烴基，例如苯基或萘基(例如1-萘基或2-萘基)。一般而言，芳基可為單環狀或多環狀稠合環芳香族基團。較佳芳基係C₆-C₁₄芳基。

芳基之其他實例係以下之單價衍生物：乙烯合蔥、乙烯合萘、乙烯合菲、蔥、甘菊環、蒾、暈苯、螢蔥、萸、不對稱二環戊二烯并苯、對稱二環戊二烯并苯、茛、萘、并

戊苯、茺、茛、菲、茛、偕雙烯型化合物、茛、皮蔥及玉紅省(rubicene)。

術語「芳基烷基」意指經芳基取代之烷基，例如苄基。

雜芳基

術語「雜芳基」包括另外含有一或多個獨立地選自 O、S、N 及 NR^{N} 之雜原子之單價、雜芳香族、環狀烴基，其中 R^{N} 選自 H、烷基(例如 C_{1-6} 烷基)及環烷基(例如 C_{3-6} 環烷基)。

一般而言，雜芳基係單環狀或多環狀(例如二環狀)稠合環雜芳香族基團。雜芳基可含有 5-13 個環成員(較佳 5-10 個成員)及 1、2、3 或 4 個獨立地選自 O、S、N 及 NR^{N} 之環雜原子，或可為 5、6、9 或 10 員，例如 5 員單環狀、6 員單環狀、9 員稠合環二環狀或 10 員稠合環二環狀。

單環狀雜芳香族基團包括含有 5-6 個環成員及 1、2、3 或 4 個選自 O、S、N 或 NR^{N} 之雜原子之雜芳香族基團。

5 員單環狀雜芳基之實例係吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3 三唑基、1,2,4 三唑基、1,2,3 噁二唑基、1,2,4 噁二唑基、1,2,5 噁二唑基、1,3,4 噁二唑基、1,3,4 噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、1,3,5 三嗪基、1,2,4 三嗪基、1,2,3 三嗪基及四唑基。

6 員單環狀雜芳基之實例係吡啶基、噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。

二環狀雜芳香族基團包括含有 9-13 個環成員及 1、2、

3、4或更多個選自 O、S、N 或 NR^{N} 之雜原子之稠合環雜芳香族基團。

9 員稠合環二雜芳基之實例係苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、異吲哚基、吲唑基、嘌呤基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基及咪唑并[1,2-c]嘧啶基。

10 員稠合環二環狀雜芳基之實例係喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基、1,5-萘啶基、2,6-萘啶基、2,7-萘啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基及嘧啶并[4,5-d]嘧啶基。

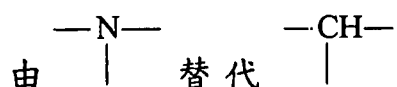
術語「雜芳基烷基」意指經雜芳基取代之烷基。

概述

除非另外明確指明基團之組合在本文中係指一個部分(例如芳基烷基)，否則最後提及之基團含有該部分附接至分子之剩餘部分所藉由之原子。

若提及烷基或其他基團之碳原子由 O、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 N 替代，

則意欲以下情況：



由 —N= 替代 —CH= ；

由 $\equiv\text{N}$ 替代 $\equiv\text{C—H}$ ；或

由 —O— 、 $\text{—S(O)}_z\text{—}$ 或 $\text{—NR}^{\text{N}}\text{—}$ 替代 $\text{—CH}_2\text{—}$ 。

藉由闡釋方式，關於上文提及之含有雜原子之基團（例如雜烷基等）（其中給出碳原子數，例如 C_{3-6} 雜烷基），則意欲具有基於 C_{3-6} 烷基之基團，其中 3-6 個鍵碳原子中之一或多者由 O、 S(O)_z 或 N 替代。因此，例如， C_{3-6} 雜烷基將含有小於 3-6 個鍵碳原子。

取代

本發明化合物之基團（例如烷基、環烷基、烷氧基、烯基、環烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、雜烷基、雜環烷基、雜烯基、雜環烯基、雜炔基、伸雜烷基、伸雜烯基、雜環烷氧基、雜環烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基或雜芳基雜烷基等）可經取代或未經取代。通常，取代涉及用一或多個取代基概念性替代指定原子（例如碳原子或氮原子）上之一或多個氫原子（條件係不超過指定原子之正常化合價），或在由 =O 取代情形下替代兩個氫原子。或者，在二價取代基（例如 C_{1-6} 伸烷基二氧基）情形下，取代涉及用取代基概念性替代指定原子上之氫原子及毗鄰原子上之氫原子。

若「視情況經取代之」基團實際上經取代，則該基團上

通常具有1至5個取代基、或1至3個取代基、或1或2個取代基、或1個取代基。取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHCO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHCO₂NH₂、-NHCO₂NHC₁₋₆烷基、-NHCO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)C(=O)NH₂、-NC₁₋₆烷基C(=O)NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NHC₁₋₆烷基、-C(=NC₁₋₆烷基)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆烷基-2-咪唑啉酮-3-基、C₁₋₆烷基C₃₋₆雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆烷氧基芳基、-C₁₋₆伸烷基-NHCO₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-SO₂NH₂、-C₁₋₆伸烷基-SO₂NHC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆環烷基或-C(=O)NHC₁₋₆伸烷基-Z^tH，其中Z^t獨立地係O、S、NH或N(C₁₋₆烷基)。

上述取代基中之「C₁₋₆烷基」及「C₁₋₆伸烷基」可視情況分別由「C₁₋₆雜烷基」及「C₁₋₆伸雜烷基」替代。

在一個實施例中，取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NHSO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基 SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHC₁₋₆烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基 SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基 SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基 SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基 C(=O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基 C(=O)NH₂、-NC₁₋₆烷基 C(=O)NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基 C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆烷基)NHC₁₋₆烷基、-C(=NC₁₋₆烷基)N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-C₃₋₆雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1-C₁₋₆烷基-2-咪唑啉酮-3-基、C₁₋₆烷基 C₃₋₆雜環烷基、芳基、鹵芳基、C₁₋₆烷氧基芳基、-Z^tH、-Z^t-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-Z^tH、-Z^t-C₃₋₆環烷基或-C(=O)NHC₁₋₆伸烷基-Z^tH，其中Z^t獨立地係O、S、NH或N(C₁₋₆烷基)。上述取代基中之「C₁₋₆烷基」及「C₁₋₆伸烷基」可視情況分別由「C₁₋₆雜烷基」及「C₁₋₆伸雜烷基」替

代。

在另一實施例中，取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 雜環烷基、芳基、鹵芳基、 $-\text{Z}^i\text{H}$ 、 $-\text{Z}^i-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{Z}^i\text{H}$ 或 $-\text{Z}^i-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中 Z^i 獨立地係 O 、 S 、 NH 或 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。

若基團具有至少2個可經取代之位置，則該基團可由伸烷基或伸雜烷基鏈之兩端取代以形成環狀部分。

本發明化合物之分子量可視情況小於1000 g/莫耳，或小於950 g/莫耳，或小於900 g/莫耳，或小於850 g/莫耳，或小於800 g/莫耳，或小於750 g/莫耳，或小於700 g/莫耳，或小於650 g/莫耳，或小於600 g/莫耳，或小於550 g/莫耳，或小於500 g/莫耳。

本發明化合物可包括化合物中包括之任何原子之同位素。實例包括 ^2H 及 ^3H 、以及 ^{13}C 及 ^{14}C 。

醫藥上可接受之衍生物

術語「醫藥上可接受之衍生物」包括本發明化合物之任何醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施例中，醫藥上可接受之衍生物係本發明化合物之醫藥

上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

本文所用術語「醫藥上可接受」係指彼等在合理藥學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理得益/風險比率相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

醫藥上可接受之鹽

術語「醫藥上可接受之鹽」包括本發明化合物之衍生物，其係自醫藥上可接受之無毒性酸或鹼(包括無機或有機酸及鹼)製備之鹽。

含有鹼性基團(例如胺基)之本發明化合物能夠與酸形成醫藥上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽可包括(但不限於)無機酸(例如氫鹵酸(例如氫氯酸、氫溴酸及氫碘酸)、硫酸、胺基磺酸、硝酸及磷酸)之加成鹽。本發明化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽可包括(但不限於)有機酸之加成鹽，該等酸係例如脂族、芳香族、羧酸及磺酸類別之有機酸，其實例包括：脂族單羧酸，例如甲酸、乙酸、丙酸或丁酸；脂族羧基酸，例如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸；二羧酸，例如草酸、馬來酸、羧基馬來酸、富馬酸或琥珀酸；芳香族羧酸，例如苯甲酸、對-氯苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、苯基乙酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸；芳香族羧基酸，例如鄰-羧基苯甲酸、對-羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-甲酸或3-羧基萘-2-甲酸；及磺酸，例如甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、羧乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸。本發明化合物之其他醫藥上可接受之酸加

成鹽包括(但不限於)以下之加成鹽：抗壞血酸、乙醇酸、葡糖醛酸、糠酸、麩胺酸、鄰氨基苯甲酸、水楊酸、扁桃酸、雙羥萘酸(巴莫酸)、泛酸、硬脂酸、對氨基苯磺酸、海藻酸及半乳糖醛酸。

含有酸性基團(例如羧基)之本發明化合物能夠與鹼形成醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明化合物之醫藥上可接受之鹼性鹽包括(但不限於)金屬鹽，例如鹼金屬或鹼土金屬鹽(例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽)及鋅或鋁鹽。在一個實施例中，本發明化合物之醫藥上可接受之鹼性鹽包括(但不限於)與鹼或醫藥上可接受之有機胺或雜環狀鹼(例如乙醇胺(例如二乙醇胺)、苄基胺、N-甲基-葡萄糖胺、胺基酸(例如離胺酸)或吡啶)形成之鹽。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽。

本發明化合物之醫藥上可接受之鹽可藉由業內熟知之方法製備。舉例而言，該等鹽可藉由使游離酸或鹼形式之該等化合物與化學計量量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中、或在兩者之混合物中反應來製備。通常，如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。關於醫藥上可接受之鹽之綜述，參見Stahl及Wermuth，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

溶劑合物及水合物

本發明化合物既可以非溶合形式存在亦可以溶合形式存在。術語「溶劑合物」包括包含本發明化合物及一或多種

醫藥上可接受之溶劑分子(例如水或C₁₋₆醇，例如乙醇)之分子複合物(例如晶體)。術語「水合物」意指溶劑係水之「溶劑合物」。

前藥

本發明包括本發明化合物之前藥。前藥係本發明化合物之衍生物(其自身可具有極小或無藥理學活性)，其在活體內投與時可轉化成本發明化合物。

前藥可藉由(例如)用在活體內代謝形成本發明化合物之適當部分替代本發明化合物中存在之功能來產生。前藥之設計已為業內所熟知，如以下中所論述：Bundgaard, Design of Prodrugs 1985 (Elsevier), The Practice of Medicinal Chemistry 2003，第2版，561-585及Leinweber, Drug Metab. Res. 1987, 18: 379。

本發明化合物之前藥之實例係本發明化合物之酯及醯胺。舉例而言，若本發明化合物含有羧酸基團(-COOH)，則羧酸基團之氫原子可經替代以形成酯(例如氫原子可由-C₁₋₆烷基替代)。若本發明化合物含有醇基團(-OH)，則醇基團之氫原子可經替代以形成酯(例如氫原子可由-C(O)C₁₋₆烷基替代)。若本發明化合物含有一級或二級胺基，則胺基之一或多個氫原子可經替代以形成醯胺(例如一或多個氫原子可由-C(O)C₁₋₆烷基替代)。

非晶形及結晶形式

本發明化合物可自非晶形至結晶形式以固態存在。「非晶形」係指不為結晶之分子、原子及/或離子之固體形

式。不同結晶形式(「多晶型」)具有相同化學組成但形成結晶之分子、原子及/或離子的空間配置不同。本發明內包括所有該等固體形式。

純度

在製備本發明化合物後可對其實施分離及純化以獲得含有等於或大於重量99%之量之該化合物(「實質上純」化合物)的組合物，隨後如本文所述對其進行使用或調配。

異構體形式

本發明化合物可以一或多種幾何、光學、對映異構體、非對映異構體及互變異構體形式(包括(但不限於)順式-及反式-形式、E-及Z-形式、R-、S-及內消旋-形式、酮-及烯醇-形式)存在。本發明內包括所有該等異構體形式。異構體形式可呈異構體純或富集形式(例如一種對映異構體可過量存在，亦稱作定比混合物)、以及呈異構體之混合物(例如外消旋或非對映異構體混合物)形式。

若一種對映異構體係以大於其對應對映異構體之量存在，則對映異構體過量可以整體之百分比表示。舉例而言，一種對映異構體與另一者之98:2混合物具有第一對映異構體之96%對映異構體過量。對映異構體過量可為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或高達100%(即對映異構體純，高達純度之檢測限值)。

因此，本發明提供：

- 本發明化合物之立體異構體混合物；
- 本發明化合物之非對映異構體富集或非對映異構體純異構體；或
- 本發明化合物之對映異構體富集或對映異構體純異構體。

製備方法可採用外消旋異構體、對映異構體或非對映異構體作為起始材料。若適當，異構體可藉由施用或調節已知方法(例如不對稱合成)來製備。在製備非對映異構體或對映異構體產物時，可藉由諸如層析或分段結晶等習用方法來將其分離。

同位素標記

本發明包括醫藥上可接受之同位素標記之本發明化合物，其中一或多個原子由具有相同原子數但具有與在自然界中通常發現之原子量或質量數不同的原子量或質量數的原子替代。

適合納入本發明化合物中之同位素實例包括：氫之同位素(例如 ^2H 及 ^3H)、碳之同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氯之同位素(例如 ^{36}Cl)、氟之同位素(例如 ^{18}F)、碘之同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)、氮之同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧之同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)、磷之同位素(例如 ^{32}P)及硫之同位素(例如 ^{35}S)。某些同位素標記之本發明化合物(例如彼等納入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素 ^3H 及 ^{14}C 鑒於其易於納入且方法容易檢測而尤其可用於此目的。用諸如 ^2H 等較重同位素取代可因較強代謝

穩定性而提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量要求降低，因此在某些情況下可較佳。

用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用於檢測受質受體佔據情況。

同位素標記之本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文中所述方法類似之方法使用適當同位素標記試劑代替先前採用之未標記試劑來製備。

疾病及病況之治療

本發明化合物係 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 之抑制劑。

本發明提供用於療法中之本發明化合物。本發明另外提供包含本發明化合物以及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

本發明另外提供治療由 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物的步驟。本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於製造用於治療由 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥劑。本發明亦提供本發明化合物，其用於治療由 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $\text{K}_{\text{ir}}3.1$ 及 / 或 $\text{K}_{\text{ir}}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中。

在 $K_{ir}3.1/3.4$ 電生理學方法(下文闡述)中，較佳本發明化合物之 $IC_{50} < 100 \mu M$ 、 $< 10 \mu M$ 、 $< 3 \mu M$ 、 $< 1 \mu M$ 、 $< 100 nM$ 或 $< 10 nM$ 。

由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其異多聚體調介/需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其異多聚體之疾病及病況

本發明可用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況。具體而言，異多聚體可為異四聚體 $K_{ir}3.1/3.4$ 。因此，本發明可用於：

- 治療心血管疾病，例如心房顫動(AF)、心房撲動(AFL)、房室(AV)功能障礙及竇房結(SAN)功能障礙；
- 預防包括AF及AFL之心室上心律不整復發；
- 維持竇性心律；
- 使心室上心律不整終止及心臟複律；
- 治療竇結功能障礙；
- 治療AV結功能障礙，包括AV阻斷；
- 治療傳導功能障礙；
- 預防或逆轉心房結構及離子重塑；
- 預防血栓、血栓栓塞及血栓栓塞性疾病，例如中風、心肌梗塞及外周血管疾病；
- 改良心臟收縮性；
- 治療代謝疾病，例如糖尿病；
- 調節神經-內分泌功能；

- 調節腦下垂體激素分泌；
- 治療神經及神經精神病症，例如疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺陷/過動症及癲癇；及
- 治療癌症，例如乳癌。

治療性定義

如本文所用「治療」包括治癒性、調節性(即停止疾病狀態發展)及預防性治療。如本文所用「患者」意指需要治療之動物，例如哺乳動物，例如人類。

所投與本發明化合物之量應為該化合物或衍生物用於疾病或病況之治療或其調節之治療有效量、以及該化合物或衍生物用於疾病或病況之預防之預防有效量。

本文所用術語「治療有效量」係指治療或改善靶向疾病或病況所需之化合物之量。本文所用術語「預防有效量」係指預防靶向疾病或病況所需之化合物之量。準確劑量通常將取決於投與時患者之狀態。在測定劑量時可考慮之因素包括患者中之疾病狀態之嚴重程度、患者之總體健康情況、年齡、體重、性別、飲食、時間、投與頻率及途徑、藥物組合、反應敏感性及患者對療法之耐受性或反應。精確量可藉由常規實驗測定，但最終可由臨床醫師之判斷決定。通常，有效劑量可為0.01 mg/kg/天(與患者之質量相比之藥物質量)至1000 mg/kg/天，例如1 mg/kg/天至100 mg/kg/天。

本發明化合物可以單次日劑量投與，或總的日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。活性成份之口服

日劑量可每日投與一次或以每日投與兩次之分開劑量介於3 mg與600 mg之間。或者，活性成份可以10 mg至20 mg每日投與兩次或40 mg至100 mg每日投與一次之劑量投與。或者，活性成份可以12.5 mg每天兩次或75 mg每天一次之劑量投與。或者，活性成份可3 mg、10 mg、30 mg、100 mg、300 mg及600 mg每天投與一次或兩次之劑量投與。組合物可個別地投與患者或可與其他藥劑、藥物或激素組合投與。

投與及調配

概述

對於醫藥用途，本發明化合物可作為藥劑藉由經腸或非經腸途徑(包括靜脈內、肌內、皮下、經皮、呼吸道(氣溶膠)、經口、鼻內、直腸、陰道及局部(包括經頰及舌下))投與。為選擇最適當之劑型及投與途徑來治療預定適應症，應評定本發明化合物之生物醫藥特性，例如溶解性及溶液穩定性(在不同pH下)、滲透性等。

本發明化合物可以結晶或或非晶形產物形式投與。本發明化合物可單獨投與，或與一或多種本發明其他化合物組合或與一或多種其他藥物組合(或以其任一組合形式)投與。通常，其將作為與一或多種醫藥上可接受之賦形劑聯合的調配物投與。術語「賦形劑」包括除本發明化合物外之任何成份，其可賦予調配物功能特性(例如藥物釋放速率控制)及/或非功能特性(例如處理助劑或稀釋劑)。賦形劑之選擇在很大程度上取決於諸如以下等因素：投與之具

體方式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型之性質。

典型醫藥上可接受之賦形劑包括：

- 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；
- 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；
- 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊劑、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；
- 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰合劑；及/或
- 吸收劑、著色劑、矯味劑及/或甜味劑。

醫藥上可接受之賦形劑之全面論述可參見 Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000，第20版 (ISBN: 0683306472)。

因此，本發明提供包含本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式投與，例如單層小囊泡、單層大囊泡及多層囊泡。脂質體可自多種磷脂(例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼)形成。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括經棕櫚醯殘基取代之聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或聚環氧乙烷-聚離胺酸。此外，本發明化合物可與一類可用於達成藥物受控釋放之生物可降

解聚合物偶合，例如，聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

劑型(醫藥組合物)每劑量單位可含有約1毫克至約500毫克活性成份。在該等醫藥組合物中，活性成份通常以佔組合物總重量約0.5-95重量%的量存在。

口服投與

本發明化合物可口服投與。口服投與可包括吞嚥(以便化合物進入胃腸道)及/或經頰、舌、或舌下投與(藉此，該化合物直接自口腔進入血流)。

適於口服投與之調配物包括固體栓塞、固體微粒、半固體及液體(包括多相或分散系統)，例如錠劑；含有多-或奈米顆粒之軟質或硬質膠囊、液體(例如水溶液、或存於可消化油(例如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之溶液)、乳液或粉劑；菱形錠劑(包括填充液體)；咀嚼劑；凝膠劑；快速分散劑型；粉劑；顆粒劑；膜；陰道錠；噴霧劑；及頰或黏膜黏著貼片。

適於口服投與之調配物亦可經設計以直接釋放方式或以持續速率方式遞送本發明化合物，其中可以使該等化合物之治療功效最佳化之方式使釋放曲線延時、脈衝、控制、持續，或延時及持續或改良。以持續速率方式遞送化合物之方式已為業內已知且包括可與該等化合物調配在一起以控制其釋放之緩慢釋放聚合物。

持續速率聚合物之實例包括可生物降解及不可生物降解之聚合物，其可藉由擴散或擴散及聚合物腐蝕之組合用於釋放該等化合物。持續速率聚合物之實例包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、鈉羧甲基纖維素、聚乙烷基醇、聚乙烷基吡咯啉酮、黃耆膠、聚甲基丙烯酸酯、聚環氧乙烷及聚乙二醇。

液體(包括多相及分散系統)調配物包括乳液、懸浮液、溶液、糖漿、酏劑及酞劑。該等調配物可作為軟質或硬質膠囊(例如，由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中的填充物使用並通常包含載劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適宜油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)對藥袋中之固體實施重構來製得。

本發明化合物亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等闡述於Liang及Chen之Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11(6): 981-986中者。

錠劑調配物論述於H. Lieberman及L. Lachman之Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 1980，第1卷，(Marcel Dekker, New York)中。

非經腸投與

本發明化合物可非經腸投與。

本發明化合物可直接投與至血流、皮下組織、肌肉或內部器官中。適於投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑囊

腔內及皮下投與。適於投與之裝置包括針式(包含微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常係水性或油性溶液且可包括作為載劑之水、適宜油、鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)及有關糖溶液、及/或二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)。其中溶液係水性賦形劑(例如糖(包括但不限於葡萄糖、甘露醇、山梨醇等)鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳至3至9之pH)，但對於一些應用，可能更適合將其調配為無菌非水性溶液或調配為乾燥形式以同適宜媒劑(例如無菌、無致熱源的水(WFI))組合使用。

非經腸投與之溶液可含有活性成份之水溶性鹽、適宜穩定試劑及(若需要)緩衝劑物質。單獨或組合之抗氧化劑(例如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸)係適宜穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉。另外，非經腸溶液可含有防腐劑，例如苯紫氯銨、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

非經腸調配物可包括衍生自可生物降解之聚合物(例如聚酯(即聚乳酸、聚交酯、聚交酯-共-乙交酯、聚己-內酯、聚羥基丁酸酯)、聚原酸酯及聚酐)之植入體。該等調配物可經由手術切口投與至皮下組織、肌肉組織中或直接投與至特定器官中。

非經腸調配物在無菌條件下之製備(例如藉由凍乾)可容易地使用彼等熟習此項技術者所熟知的標準醫藥技術達成。

可藉由使用適當調配技術(例如納入共溶劑及/或溶解性增強劑, 例如表面活性劑、膠束結構及環糊精)增加用於製備非經腸溶液中之本發明化合物之溶解性。

吸入及鼻內投與

本發明化合物可經鼻內投與或藉由吸入通常以如下形式投與: 來自乾粉吸入器之乾粉劑(單獨地、作為混合物(例如, 與乳糖之乾燥摻合物)、或作為混合組份粒子(例如, 與磷脂(例如磷脂醯膽鹼)混合))、來自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(較佳係使用電流體動力學之霧化器以生成細霧)或噴霧器之噴霧劑(其中使用或不使用適宜推進劑, 例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。對於鼻內應用而言, 粉劑可包括生物黏著劑, 例如, 殼聚糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液, 其包含(例如)乙醇、乙醇水溶液、或用於活性物質分散、增溶、或延長釋放之適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及可選表面活性劑(例如三油酸山梨醇酐酯、油酸或寡聚乳酸)。

在乾粉劑或懸浮液調配物中使用之前, 將藥品微米尺寸化至適於藉由吸入遞送之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任一適宜粉碎方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化、或噴霧乾燥而達成。

用於吸入器或吹藥器中之膠囊(例如, 自明膠或羥丙基

甲基纖維素製成)、泡罩及藥筒可經調配而含有本發明化合物之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水的或呈單水合物形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

吸入/鼻內投與之調配物可使用(例如) PGLA調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包括延時釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

經皮投與

適用於經皮施用之調配物包括治療有效量之本發明化合物與載劑。有利之載劑包括可吸收性藥理上可接受之溶劑以有助於穿過宿主皮膚。通常，經皮裝置呈繃帶形式，該繃帶包括背襯元件；含有該化合物(視情況具有載劑)之儲液器；視情況速率控制障壁以便以受控之預定速率長時間遞送化合物至宿主皮膚；及將裝置固定至皮膚之構件。

組合療法

本發明化合物可單獨投與，或可與另一治療劑(即與本發明化合物不同之藥劑)組合投與。本發明化合物及另一治療劑可以治療有效量投與。

本發明化合物可與另一治療劑同時、或之前或之後投與。本發明化合物及另一治療劑可藉由相同或不同投與途徑分開投與、或以相同醫藥組合物一起投與。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物及另一治療劑之產物，其作為組合製劑同時、分開或依序用於療法中。在一個實施例中，療法係治療由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況。以組合製劑形式提供之產物包括包含一起存於相同醫藥組合物中之本發明化合物及另一治療劑、或呈分開形式(例如呈套組形式)之本發明化合物及其他治療劑的組合物。

本發明提供包含本發明化合物及另一治療劑之醫藥組合物。視情況，醫藥組合物可包含如上文「投與及調配」中所述醫藥上可接受之賦形劑。

本發明提供包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，該等醫藥組合物中之至少一者含有本發明化合物。套組可包含用於分開保留該等組合物之構件，例如容器、分開式瓶子或分開式箔片組。此套組之實例係泡罩包裝，通常用於包裝錠劑、膠囊及諸如此類。

本發明套組可用於投與不同劑型(例如，口服及非經腸劑型)，以不同劑量間隔投與單獨組合物，或逐步地增加單獨組合物相對於彼此之劑量。為有助於順應性，本發明套組通常包含關於投與之說明書。

在本發明之組合療法中，本發明化合物與另一治療劑可由相同的或不同的製造商製造及/或調配。此外，可在如下情形下將本發明化合物與另一治療劑一起帶入組合療法中：(i)在對內科醫師發放組合產品之前(例如，在包含本

發明化合物及另一治療劑之套組情形中)；(ii)在即將投藥前由內科醫師自身(或在內科醫師指導下)；(iii)由患者自身，例如，在依序投與本發明化合物與另一治療劑期間。

本發明化合物及另一治療劑可組合於單一劑量單位中。視情況，其可經調配以使儘管活性成份組合於單一劑量單位中，活性成份間之實體接觸亦最小化。舉例而言，一種活性成份可經腸溶包被。藉由腸溶包被一種活性成份，不僅可使組合活性成份間之接觸最小化，亦可控制該等組份中之一者在胃腸道中之釋放以使該等組份中之一者在胃中不釋放而是在腸中釋放。一種活性成份亦可經貫穿胃腸道實現持續釋放之材料包被且亦用於使組合活性成份間之實體接觸最小化。此外，持續釋放組合可另外經腸溶包被以使此組份之釋放不僅出現在腸中。又一方法可包括調配組合產物，其中一種組份經持續及/或腸溶釋放聚合物包被，且另一組份亦經諸如低黏度級之羥丙基甲基纖維素(HPMC)等聚合物或業內已知之其他適當材料包被，以進一步分離活性組份。聚合物包衣用於形成與另一組份相互作用之額外障壁。

因此，本發明提供本發明化合物之用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥劑，其中該藥劑製備用於與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑之用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制

$K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥劑，其中該藥劑製備用於與本發明化合物一起投與。

本發明亦提供本發明化合物，其用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中，其中本發明化合物製備用於與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中，其中另一治療劑製備用於與本發明化合物一起投與。本發明亦提供本發明化合物，其用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中，其中本發明化合物與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中，其中另一治療劑與本發明化合物一起投與。

本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥劑，其中患者先前(例如在24小時內)已經另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑之用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體調介、或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥

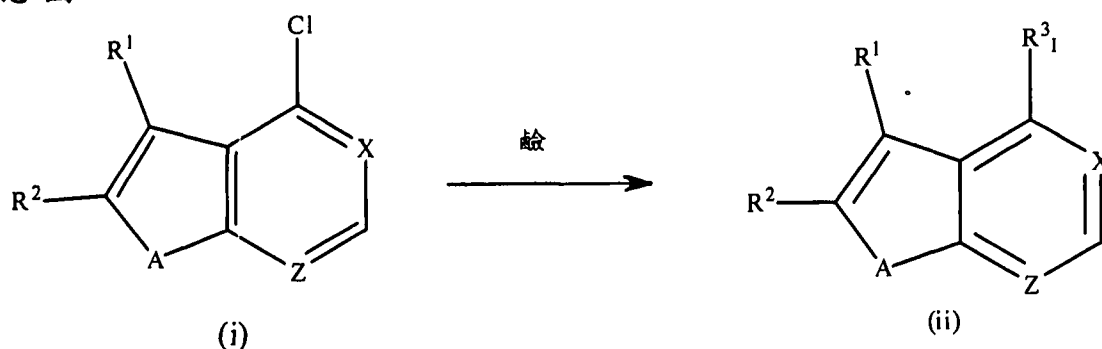
劑，其中患者先前(例如在24小時內)已經本發明化合物治療。

在一個實施例中，另一治療劑選自其他抗心律不整藥劑，例如 Vaughan-Williams I類、II類、III類或IV類藥劑，或選自其他心血管藥劑。

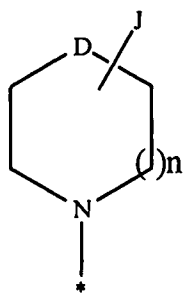
合成

式(I)化合物可藉由習用途徑(例如彼等闡釋於下文所示反應圖1至21中者)製備。

反應圖1

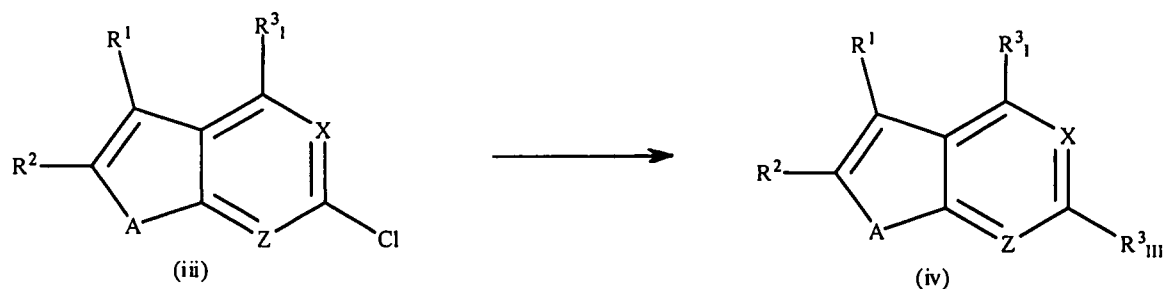


式(ii)化合物(其中 R^{31} 係 NR^8R^9 、 $-(NR^aR^b)-J$ (例如

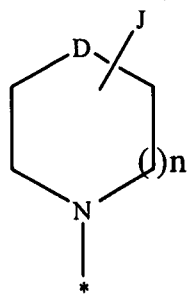


), $-\text{CN}$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 n 、 D 及 J 係如上文所定義)可根據反應圖1自式(i)化合物經由用適宜親核物質置換4-氯取代基製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 2



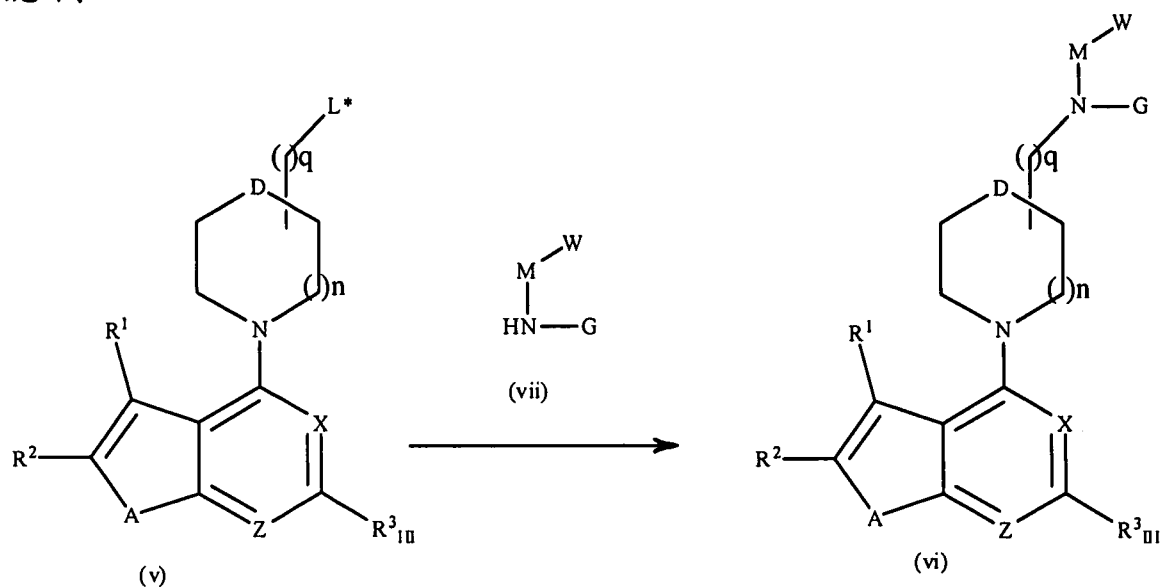
式 (iv) 化合物 (其中 R^{3}_{III} 係 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-(NR^cR^d)-J$ (例如



)、 $-CN$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^3_I 、 R^{10} 、 R^{11} 、

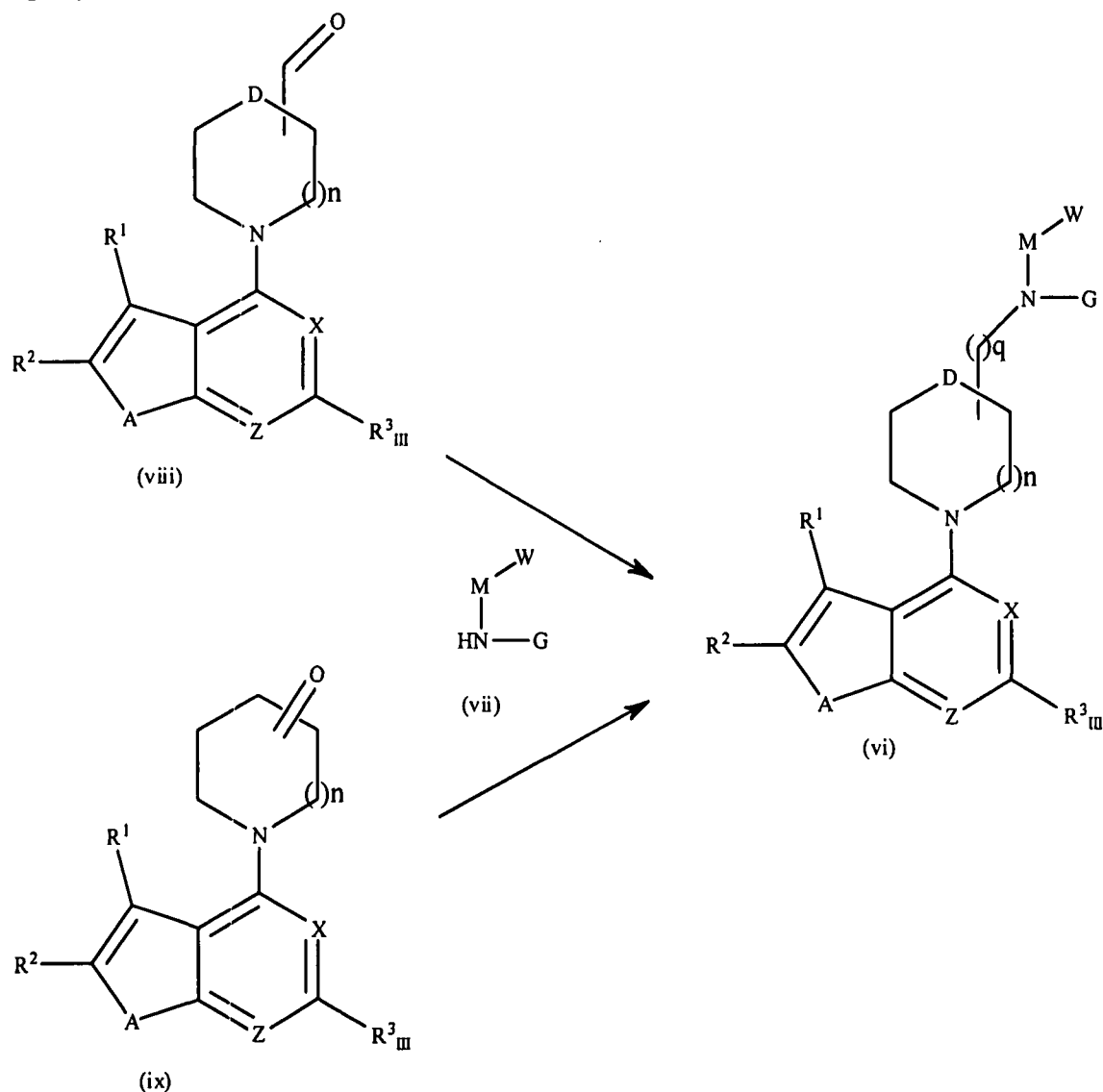
n 、 D 及 J 係如上文所定義)可根據反應圖2自式(iii)化合物經由用適宜親核物質置換2-氯取代基製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 3



式(vi)化合物可根據反應圖3藉由式(v)化合物(其中L*定義為適宜離去基團，例如溴、氯、碘、甲苯磺酸根或甲磺酸根)之反應製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二氯甲烷等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(vii)化合物係已知化合物或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之標準公開方法製得。

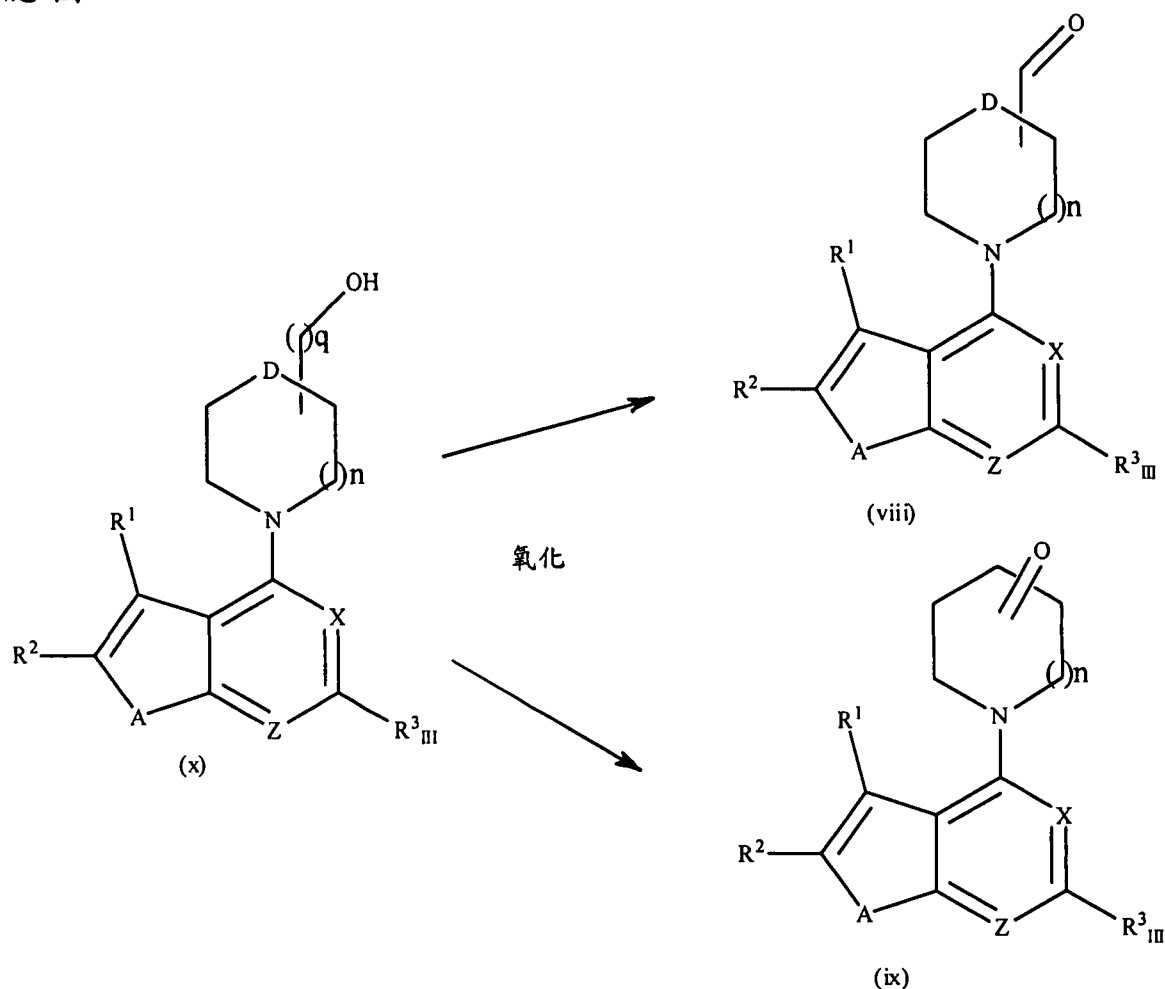
反應圖4



式(vi)化合物(其中q係0或1)亦可自相應醛(viii)或酮(ix)

根據反應圖4經由還原胺化製得。該反應可在一鍋式程序中利用原位形成及還原亞胺或經由在還原之前分離並純化亞胺之兩階段方法來實施。亞胺形成係在酸性催化下實施，適宜觸媒包括乙酸。還原可使用標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈、二氯甲烷或甲苯等溶劑中反應)在 -10°C 至回流溫度之溫度範圍下利用適宜還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)來實施，該還原亦可使用催化氫化或在苯基矽烷及二丁基二氯化錫存在下實施。式(vii)化合物係已知化合物或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之標準公開方法製得。

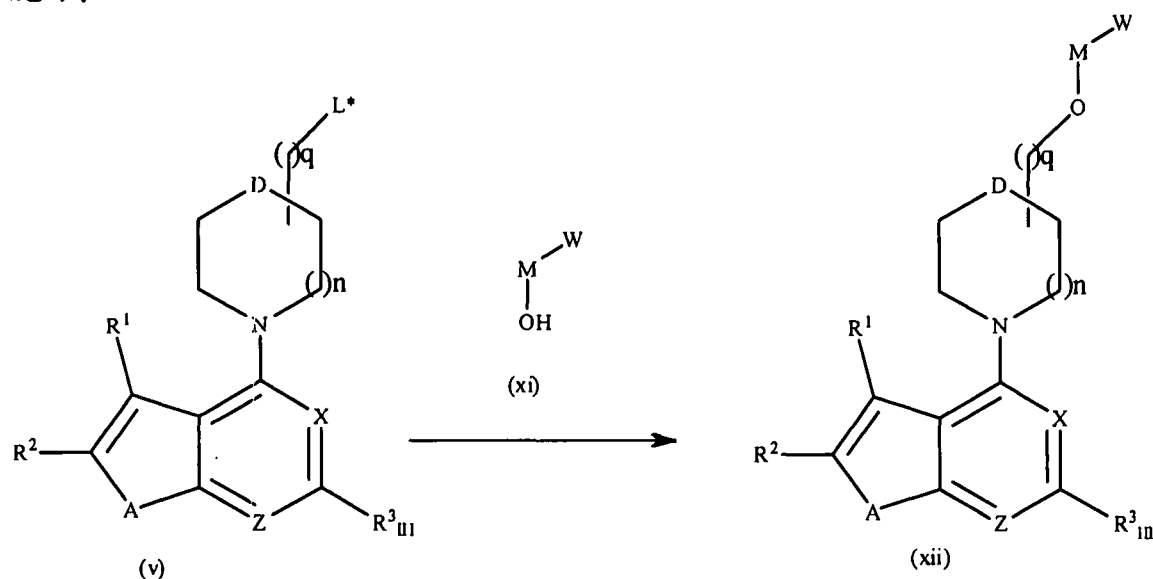
反應圖5



諸如(viii)及(ix)等化合物可自相應醇(x)根據反應圖5經

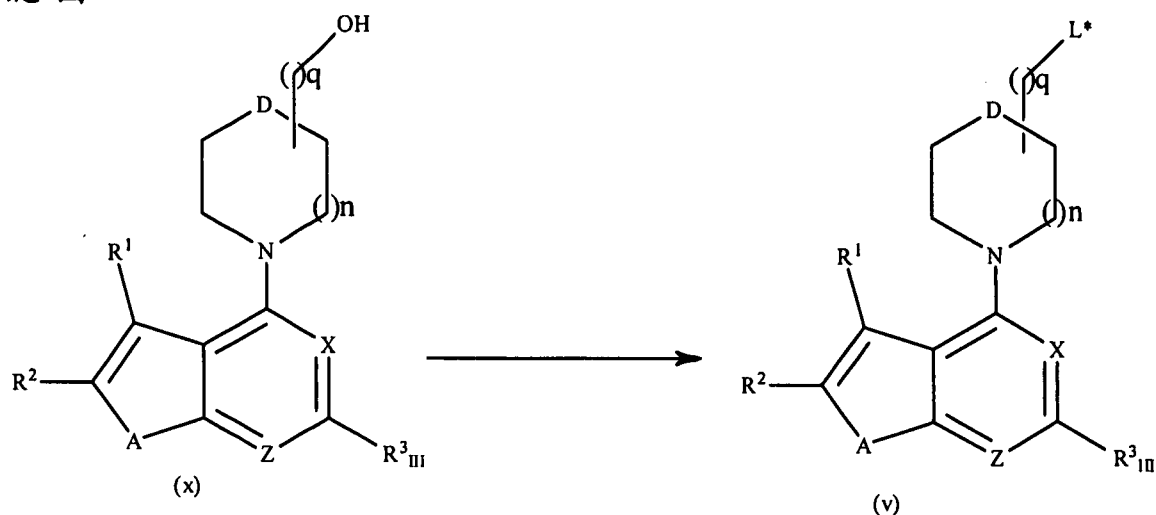
由氧化製得。通常，此反應係在氧化劑(例如氯鉻酸吡啶鎗或 Dess-Martin 過碘烷)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二氯甲烷等溶劑中反應)於 -10°C 至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 6



式(xii)化合物可根據反應圖6藉由式(v)化合物(其中 L^* 定義為適宜離去基團，例如溴、氯、碘、甲苯磺酸根或甲磺酸根)之反應製得。應瞭解，以下相反情形亦同樣適用：(v)可具有羥基及(xi)具有離去基團。通常，此反應係在鹼(例如氫化鈉、氫氧化鈉或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑或諸如甲苯/水等溶劑混合物中之反應)在相移觸媒(例如四丁基溴化銨)存在下、於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xi)化合物係已知化合物或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之標準公開方法製得。

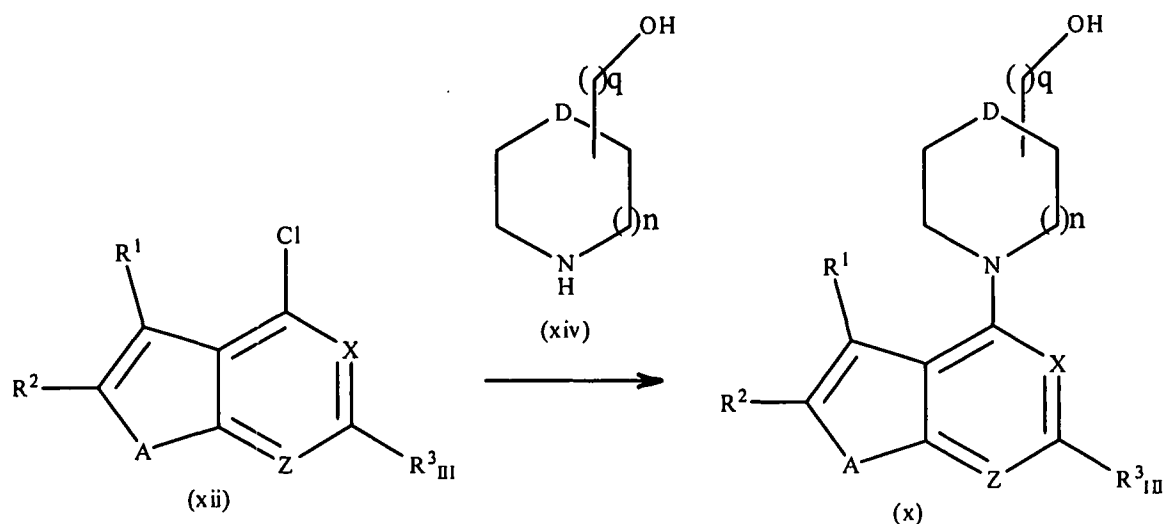
反應圖 7



式(v)化合物(其中L*係鹵素)可根據反應圖7自式(x)化合物經由與適宜鹵化試劑反應製得。舉例而言，在L*係溴時，適宜試劑包括三溴化磷或三溴氧化磷，或在L*係氯時，適宜試劑包括五氯化磷、磷醯氯或亞硫醯氯。鹵化反應亦可使用Appel (Appel R, 1975)條件下在四溴化碳及三苯基膦(在L*係溴時)、或四氯化碳及三苯基膦(在L*係氯時)存在下實施。鹵化可在諸如四氫呋喃、乙腈、二氯甲烷或甲苯等溶劑中或在淨試劑中於-10℃至回流溫度之溫度範圍下實施。

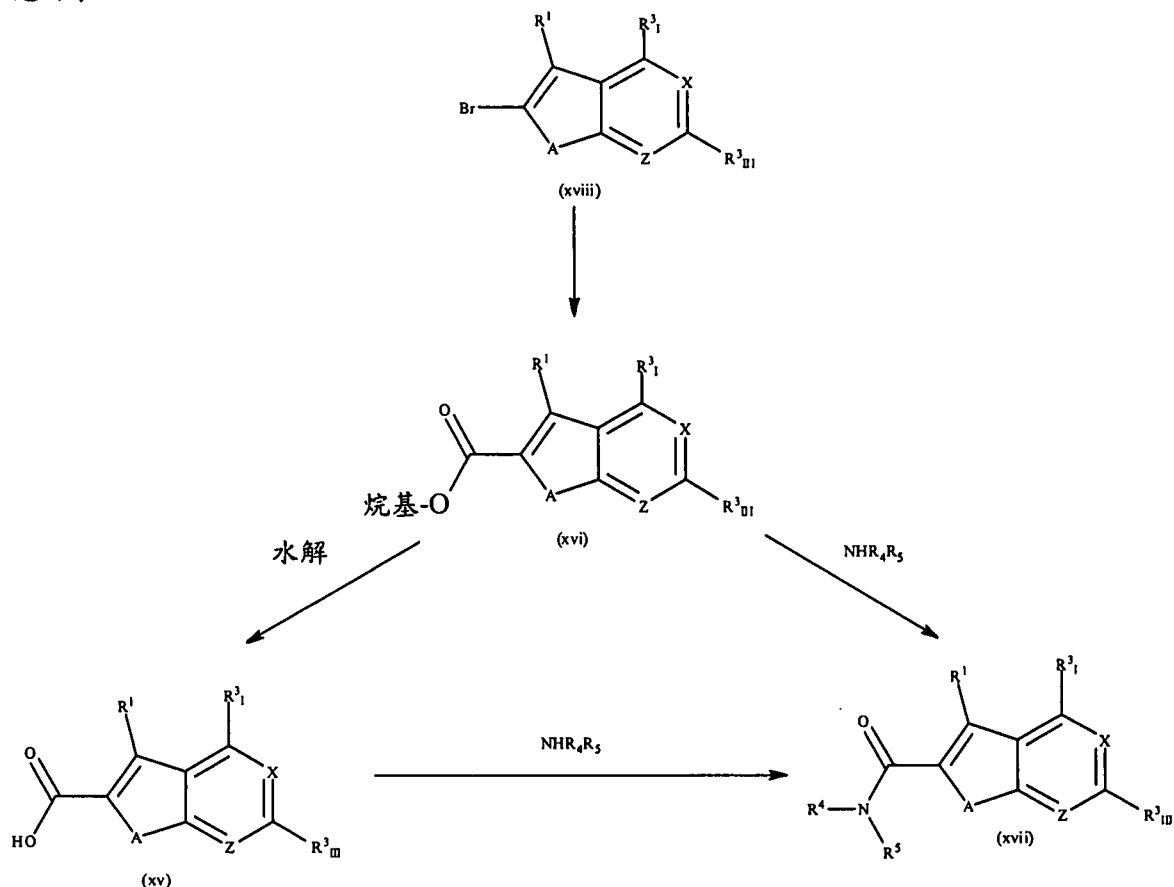
式(v)化合物(其中L*係O-烷基或O-芳基磺醯基離去基團)可自式(x)化合物合成。通常，此反應係在適宜磺醯氯(例如甲苯磺醯氯或甲磺醯氯)存在下及在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二氯甲烷等溶劑中反應)在-10℃至回流溫度之溫度範圍下實施。

反應圖 8



式(x)化合物可根據反應圖8自式(xii)化合物製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xiv)化合物係已知化合物或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之標準公開方法製得。

反應圖 9



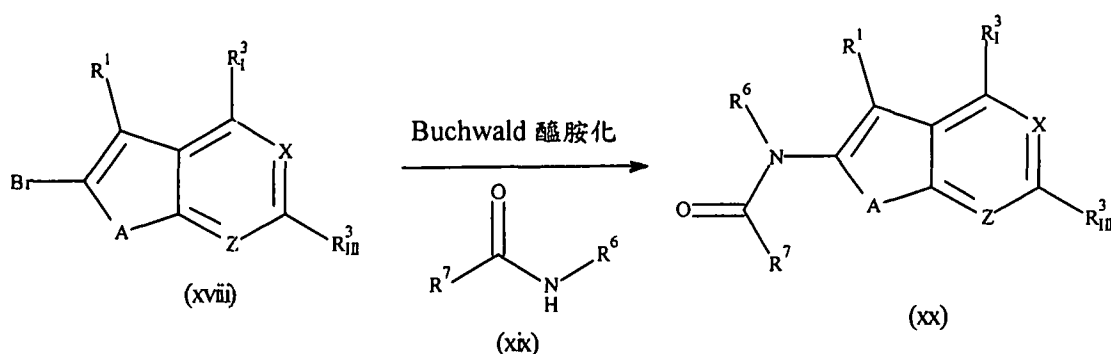
式(xvii)化合物可根據反應圖9經由式(xv)化合物與式 NHR^4R^5 之胺之反應製得。通常，此反應係使用偶合試劑(例如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺(EDC)或六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗(HATU))利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)在環境至回流溫度之溫度範圍下實施。

式(xv)化合物可根據反應圖9經由水解烷基酯製得。通常，此反應係使用水性酸或鹼在環境至回流溫度之溫度範圍下實施。適宜酸包括氫氯酸且適宜鹼包括氫氧化鈉或氫氧化鉀。

式(xvii)化合物亦可直接自式(xvi)化合物及式 NHR^4R^5 之

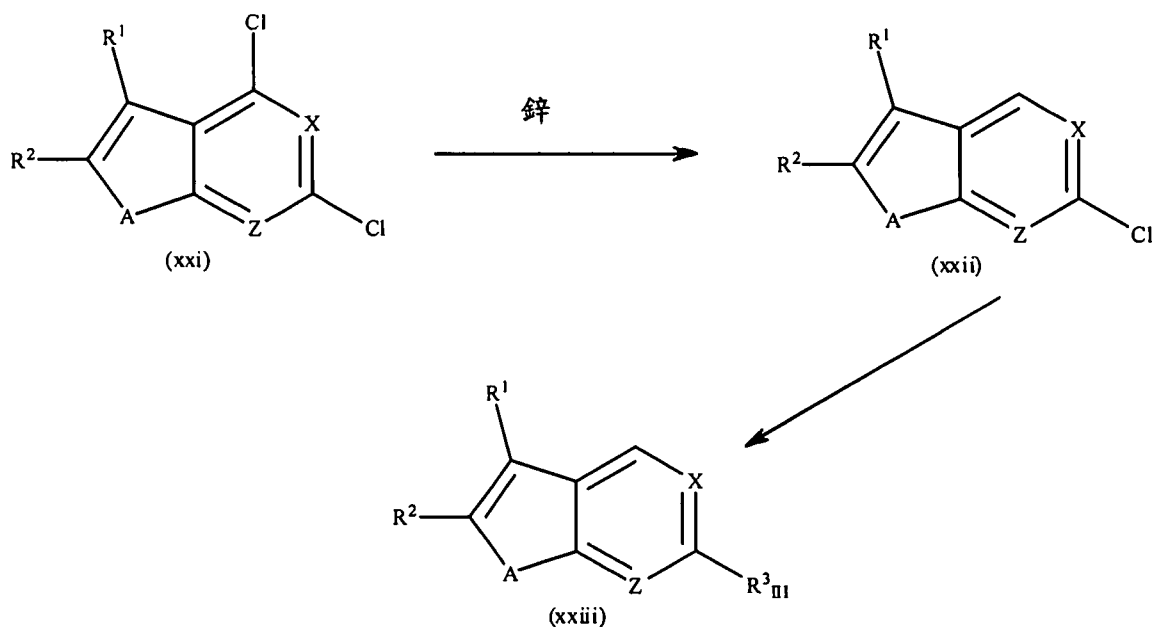
胺合成。通常，此反應係使用三甲基鋁利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xvi)化合物可自式(xviii)化合物經由與有機鋰反應及衍生自溴/鋰交換之所得陰離子與氯碳酸酯(較佳氯甲酸甲酯)之反應合成。式(xviii)化合物可藉由調整參見WO 2004/111057之程序合成。

反應圖 10

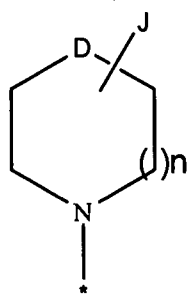


式(xx)化合物可根據反應圖10經由使用Buchwald等人之程序使式(xviii)化合物與形式HNC(O)R⁷之醯胺反應製得。通常，此反應係使用鈀偶合試劑(例如參(二亞苄基丙酮)二鈀)利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 11



式 (xxiii) 化合物 (其中 R^3_{III} 係 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-(NR^cR^d)-J$ (例如

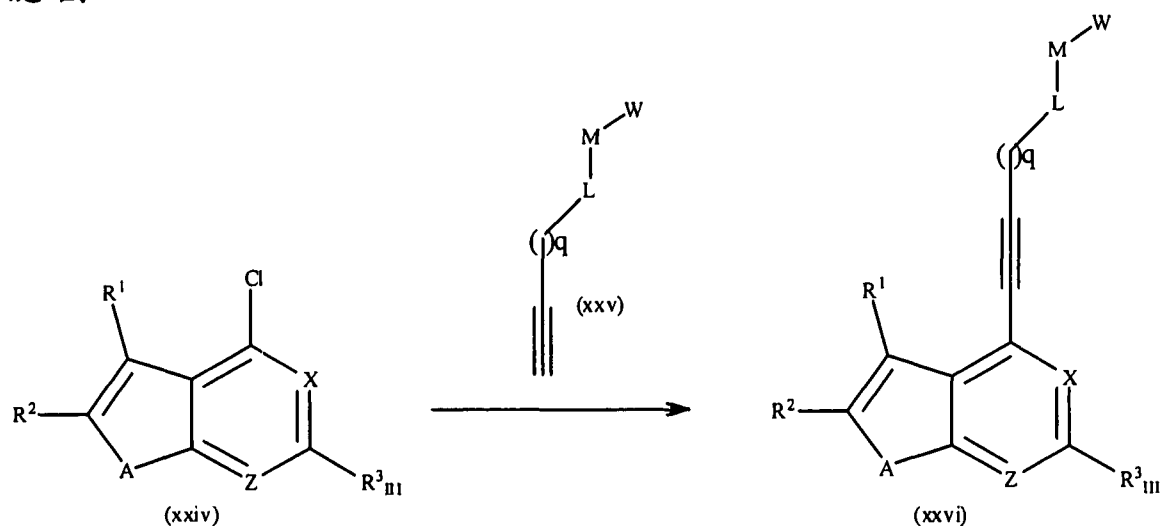


)、 $-\text{CN}$ 或烷氧基，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 n 、 D 及 J 係如上文所定義) 可根據反應圖 11 自式 (xxi) 化合物經由用適宜親核物質置換 2-氯取代基製得。通常，此反應係在鹼 (例如三乙胺或碳酸鉀) 存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法 (例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應) 於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

式 (xxii) 化合物可根據反應圖 11 自式 (xxi) 化合物經由選擇性還原 4-氯位置製得。通常，此反應係在還原金屬 (例如鋅) 存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法 (例如在諸如乙醇等溶劑中反應) 在氨水存在下、於環境至回流

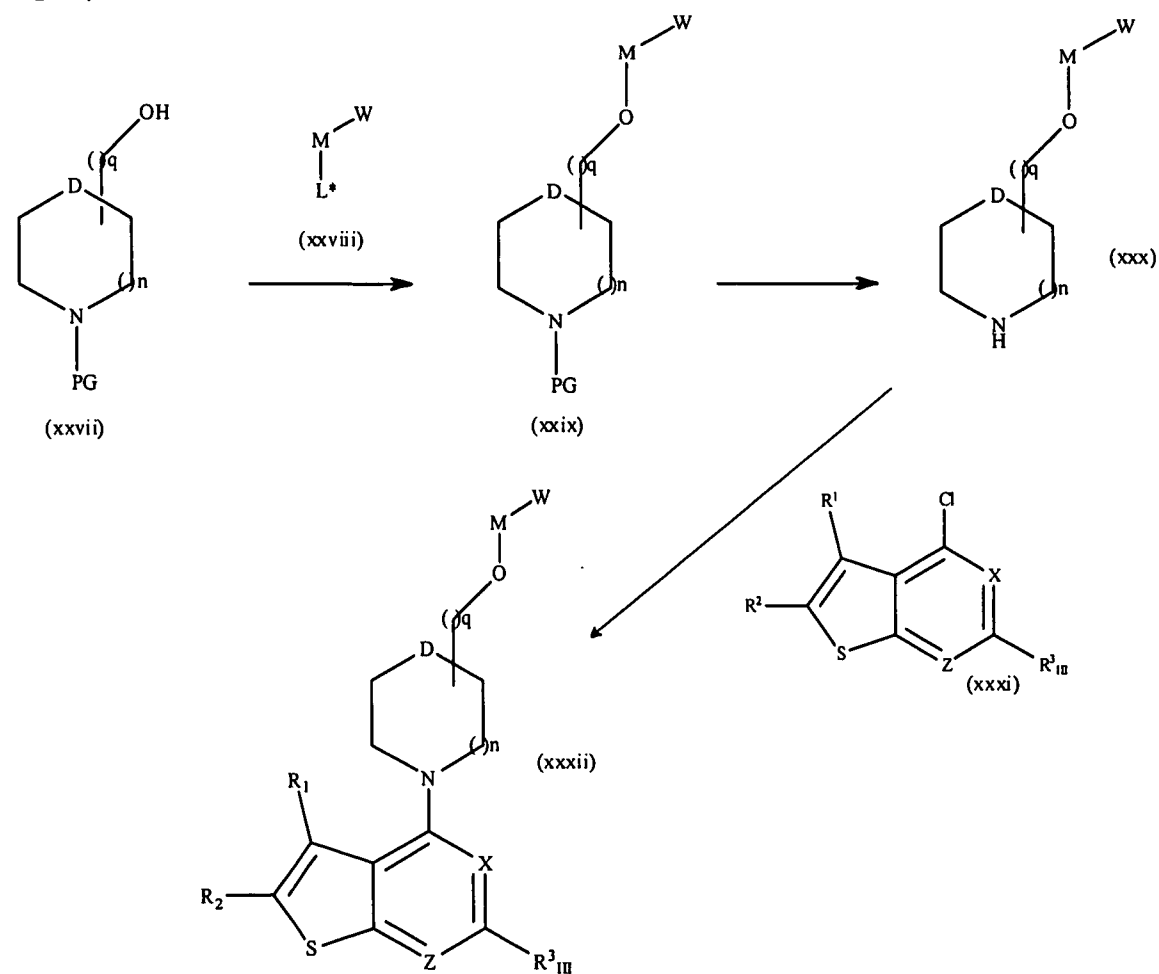
溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 12



式(xxvi)化合物可根據反應圖12經由使用Sonogashira偶合使式(xxiv)化合物與式(xxv)之乙炔化合物反應製得(Chinchilla等人, 2007; Berg等人, 2006)。通常, 此反應係使用鈀偶合試劑(例如叁(二亞苺基丙酮)二鈀)利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 13



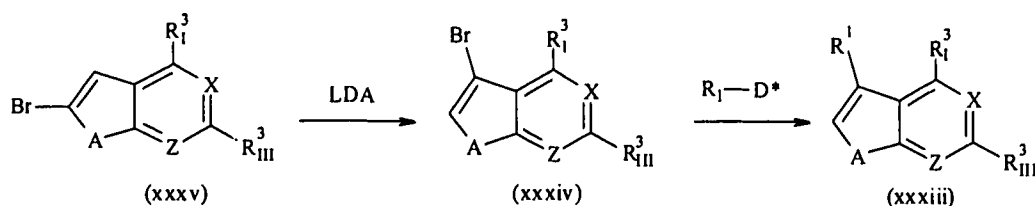
式(xxxii)化合物可根據反應圖 13經由式(xxx)化合物與式(xxxi)化合物之反應製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

式(xxx)化合物可根據反應圖 13經由使式(xxix)之氮化合物去保護製得。適宜氮保護基團(PG)已為彼等熟習此項技術者所熟悉且可包括彼等藉由氫化去除者(例如苄基及苄基氧基羰基(CBZ))或彼等藉由用酸處理去除者(例如第三丁氧基羰基(BOC))。適宜保護基團之列表可參見Greene等

人(1999)。

式(xxix)化合物可根據反應圖13藉由式(xxvii)化合物與式(xxviii)化合物(其中L*定義為適宜離去基團,例如溴、氯、碘、甲苯磺酸根或甲磺酸根)之反應製得。應瞭解,以下相反情形亦同樣適用:(xxviii)可具有羥基及(xxvii)離去基團。通常,此反應係在鹼(例如氫化鈉、氫氧化鈉或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑或諸如甲苯/水等溶劑混合物中之反應)在相移觸媒(例如四丁基溴化銨)存在下、於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xxviii)化合物係已知化合物或可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之標準公開方法製得。

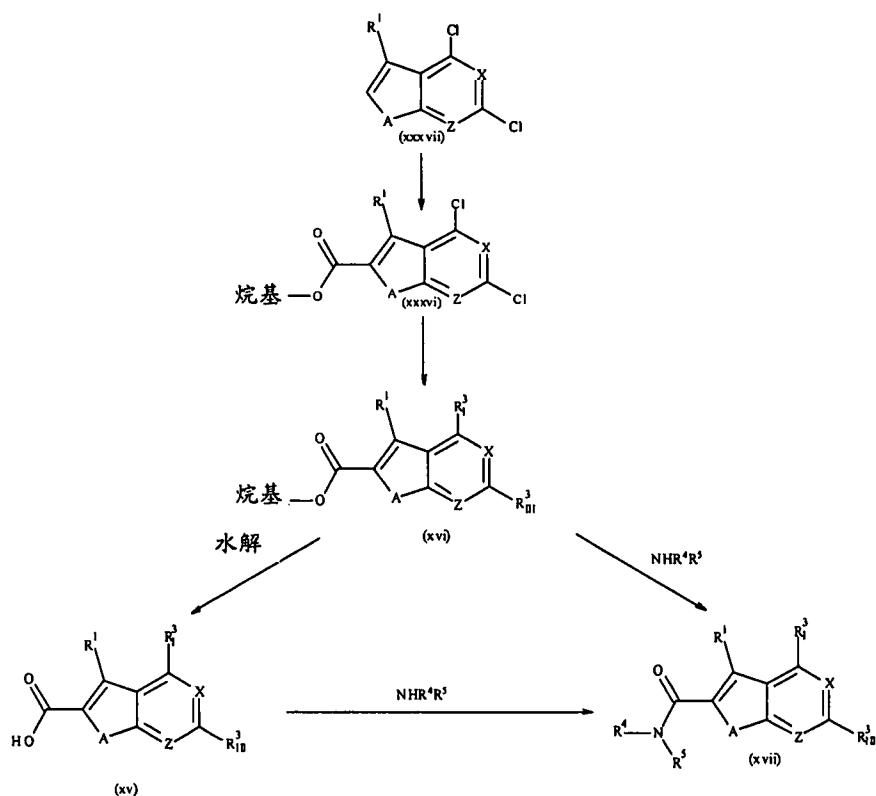
反應圖14



式(xxiii)化合物(其中R¹係芳基或雜芳基)可自式(xxxiv)化合物經由有機金屬交聯偶合反應製得。適於此轉換之反應可包括Suzuki偶合(其中D*係硼酸、硼酸酯或硼酸鹽)或Stille偶合(其中D*係三烷基錫部分)。通常,該反應係在催化下在鈀偶合試劑(例如四(三苯基膦)鈀(0))存在下且利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

式 (xxxiv) 化合物可自式 (xxxv) 化合物使用 WO 2004/111057 中引用之方法經由鹼催化之溴原子遷移製備。適宜鹼包括存於諸如二乙醚或四氫呋喃等溶劑中之有機鋰化合物(例如二異丙基醯胺鋰)。該反應可在 -78°C 至 0°C 之溫度範圍下實施。

反應圖 15

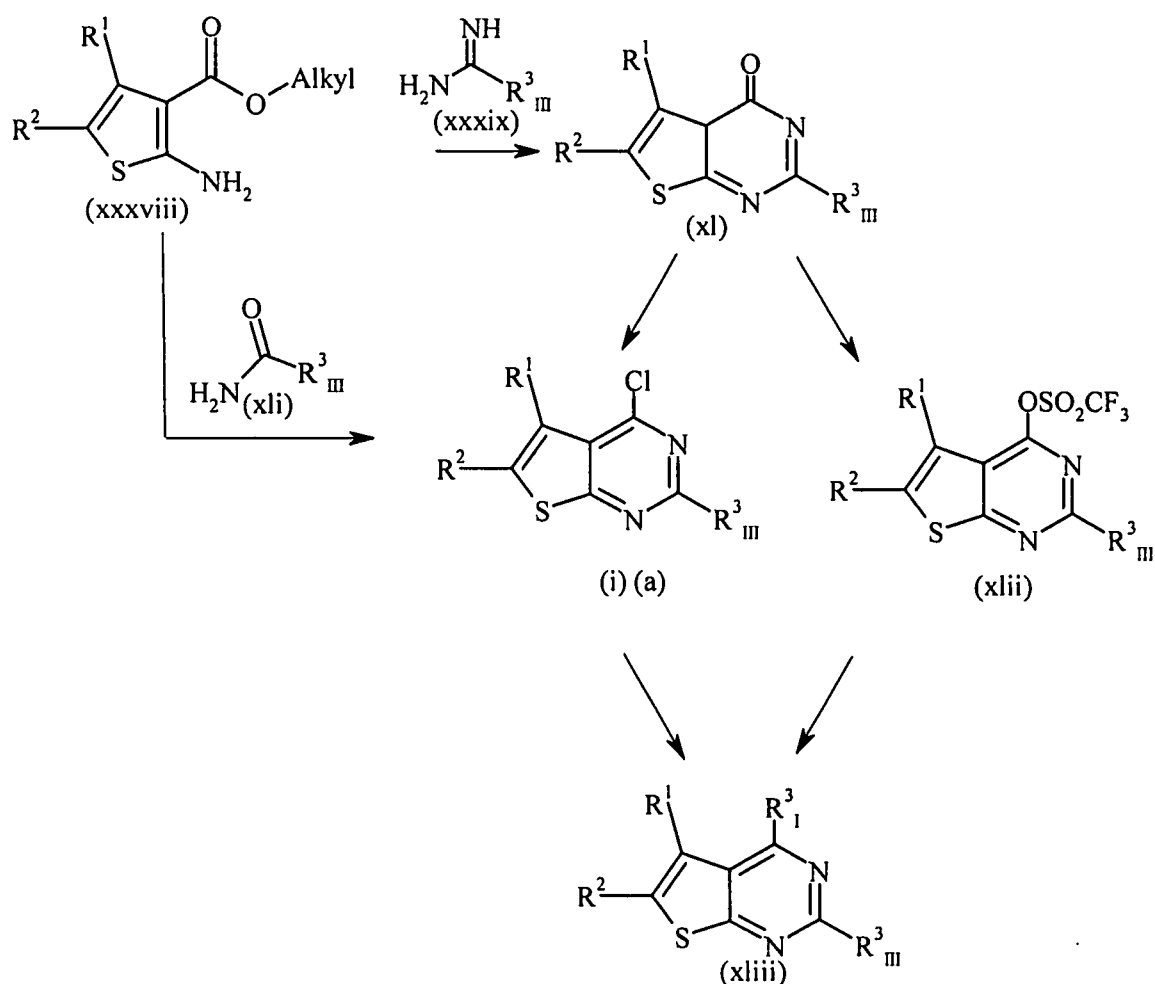


式 (xvii) 化合物可根據反應圖 15 經由式 (xv) 化合物與式 NHR^4R^5 之胺之反應製得。通常，此反應係使用偶合試劑(例如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺(EDC)或六氟磷酸 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗(HATU))利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)在環境至回流溫度之溫度範圍下在諸如 N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼存在下實施。

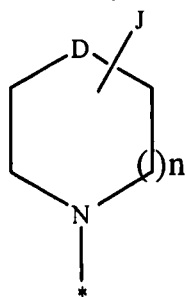
式(xv)化合物可根據反應圖15經由水解烷基酯製得。通常，此反應係使用水性酸或鹼在環境至回流溫度之溫度範圍下實施。適宜酸包括氫氯酸且適宜鹼包括氫氧化鈉或氫氧化鋰。在 R^3_{III} 係經取代之烷氧基且反應圖2中所述取代係在強鹼性條件下實施的情形下，亦可伴隨發生6-酯水解以直接產生(xv)。式(xvii)化合物亦可直接自式(xvi)化合物及式 NHR^4R^5 之胺合成。通常，此反應係使用三甲基鋁利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xvi)化合物可自式(xxxvi)化合物使用反應圖1及2中所述方法製備。

式(xxxvi)化合物可自式(xxxvii)化合物經由用有機鋰鹼(例如二異丙基醯胺鋰)在諸如四氫呋喃等溶劑中於 -78°C 至 0°C 之溫度範圍下處理及用氯碳酸酯(通常為氯甲酸甲酯)驟冷所得陰離子製得。式(xxxvii)化合物可根據WO 2004/111057之方法製得。

反應圖 16



式 (xliii) 化合物 (其中 R^3_{III} 係 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-(NR^cR^d)-J$ (例如



)、 $-CN$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^3_I 、 R^{10} 、 R^{11} 、

n 、 D 及 J 係如上文所定義)可根據反應圖 16 自式 (i) 或 (xlii) 化合物經由用適宜親核物質置換適宜離去基團 (例如 4-氯或 4-氟磺酸根取代基) 製得。通常，此反應係在鹼 (例如三乙胺或碳酸鉀) 存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法 (例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等

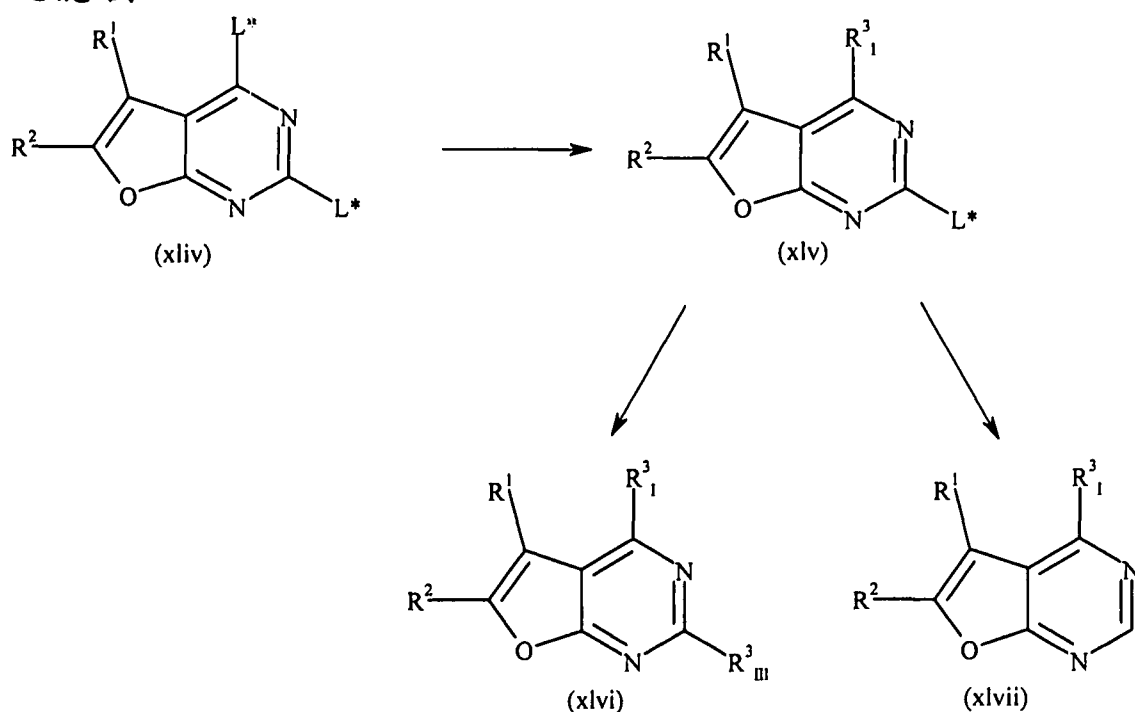
溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

式(xlii)化合物可經由式(xl)化合物與三氟甲磺酸酐在諸如二氯甲烷或四氫呋喃等溶劑中且在諸如吡啶等鹼存在下反應製得。式(i)(a)化合物可經由式(xl)化合物與適宜氯化試劑(例如磷醯氯或二苯基磷醯氯)反應製得。通常，此反應係在氯化試劑之淨溶液中在50℃至回流溫度範圍內之溫度下實施。

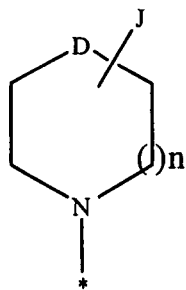
式(xl)化合物可經由用式(xxxix)之醯胺化物環化式(xxxviii)化合物製得。通常，該反應係在諸如乙醇等適宜溶劑中且在溶劑之回流溫度下實施。

式(i)化合物可經由在氯化試劑(例如三氯化磷)存在下用式(xli)之一級醯胺環化式(xxxviii)之化合物製得。通常，此反應係在諸如甲苯等溶劑中在60℃至回流溫度範圍內之溫度下實施。

反應圖 17

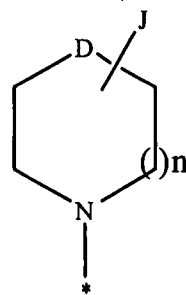


式 (xlv) 化合物 (其中 R^3_{III} 係 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-(NR^cR^d)-J$ (例如



), $-CN$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^3_I 、 R^{10} 、 R^{11} 、 n 、 D 及 J 係如上文所定義) 可根據反應圖 17 自式 (xlv) 化合物經由用適宜親核物質置換適宜離去基團 (L^* , 例如烷基磺) 製得。通常, 此反應係在鹼 (例如三乙胺或碳酸鉀) 存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法 (例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應) 於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式 (xlvii) 化合物可自式 (xlv) 化合物經由用適宜還原劑 (例如硼氫化物鈉) 在諸如乙醇等溶劑中處理式 (xlv) 化合物製得。通常, 此反應係在 $0^\circ C$ 至 $25^\circ C$ 之溫度範圍下實施。

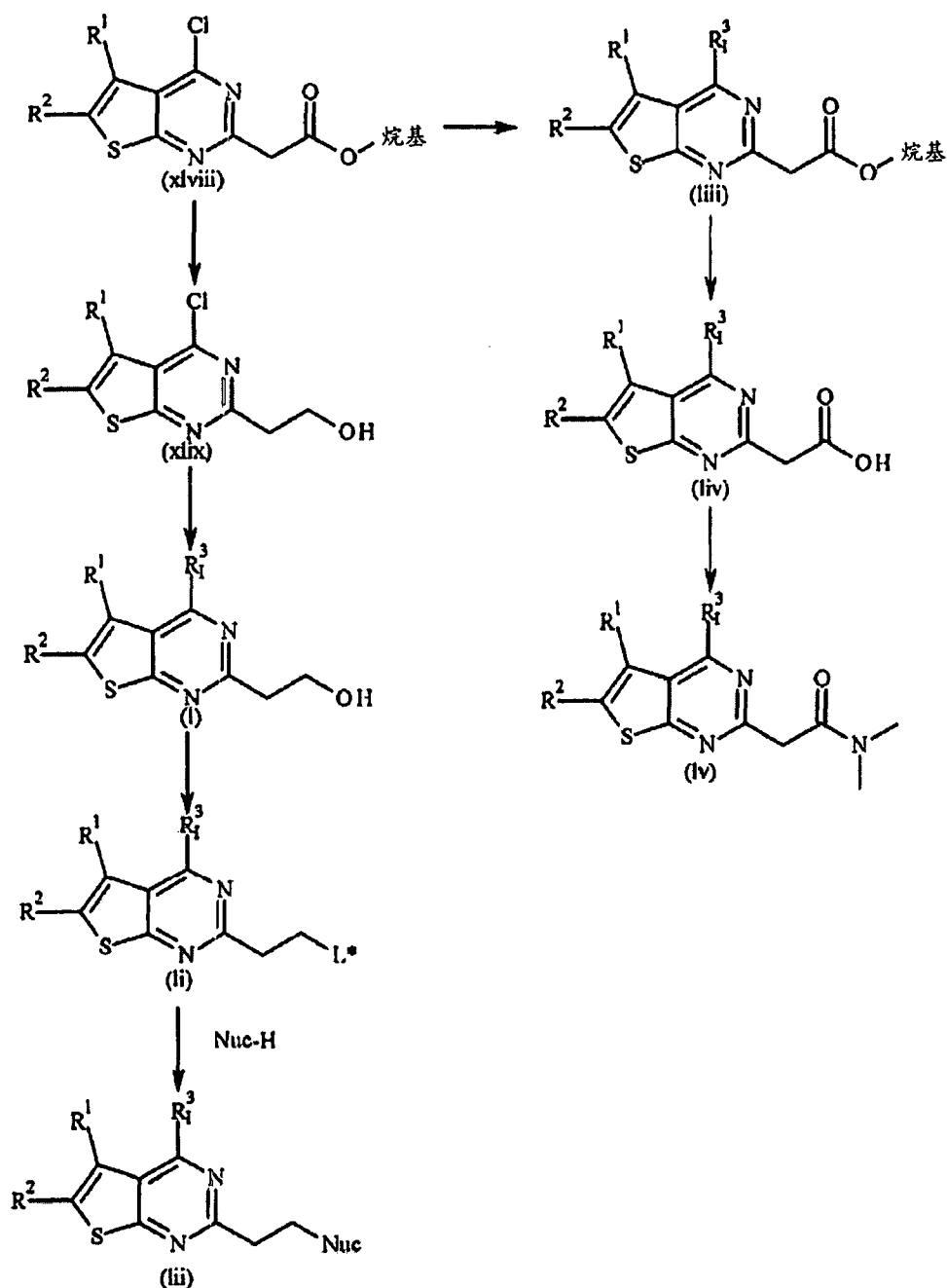
式 (xlv) 化合物 (其中 R^3_I 係 NR^8R^9 、 $-(NR^aR^b)-J$ (例如



), $-CN$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 n 、 D 及 J 係如上文所定義) 可根據反應圖 17 自式 (xlv) 化合物經由用適宜親核物質置換適宜離去基團 (L , 例如烷基磺) 製得。通常, 此反應係在鹼 (例如三乙胺或碳酸鉀) 存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法 (例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應) 於環境至

回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xliv)化合物可根據WO 2005/121149之方法製得。

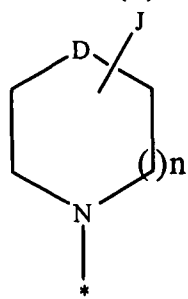
反應圖 18



式(lii)化合物可根據反應圖18自式(li)化合物經由用適宜親核劑 $Nuc-H$ (例如胺基或烷氧基)置換適宜離去基團 L^* (例如甲磺醯基、甲苯磺醯基、碘、溴或氯基團)製備。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等

熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(li)化合物(其中L*定義為適宜離去基團，例如甲磺醯基、甲苯磺醯基、碘、溴或氯)可自式(l)化合物使用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如與磺醯氯或適宜鹵化試劑(例如亞硫醯氯或三溴化磷)反應)製得。

式(l)化合物(其中 R^3 係 NR^8R^9 、 $-(NR^aR^b)-J$ (例如



)、 $-CN$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 n 、 D 及

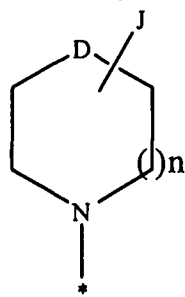
J 係如上文所定義)可根據反應圖18自式(xliv)化合物經由用適宜親核物質置換適宜離去基團(例如烷基碘)製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。式(xlix)化合物可經由式(xlviii)化合物之反應製得。適宜還原劑包括於 -78°C 至 0°C 之溫度範圍下存於無水溶劑(通常為四氫呋喃或二乙醚)中之氫化鋰鋁。式(xlviii)化合物可根據WO 2004/111057之方法製得。

式(lv)化合物可自式(liv)化合物經由醯胺形成製得。通常，此可藉由如下方式實施：視情況在諸如二氯甲烷等溶

劑存在下藉由用適宜氯化試劑(例如亞硫醯氯或草醯氯)處理將式(liv)化合物轉化成其相應醯氯衍生物。隨後在鹼(通常為吡啶)存在下、視情況在諸如二氯甲烷等溶劑存在下用胺處理醯氯，從而產生醯胺(lv)。或者，式(lv)化合物可經由式(liv)化合物與式 NHR^4R^5 之胺反應製得。通常，此反應係使用偶合試劑(例如1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺(EDC)或六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗(HATU))利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)在環境至回流溫度之溫度範圍下在諸如N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼存在下實施。

式(liv)化合物可根據反應圖18經由水解烷基酯(liii)製得。通常，此反應係使用水性酸或鹼在環境至回流溫度之溫度範圍下實施。適宜酸包括氫氯酸且適宜鹼包括氫氧化鈉或氫氧化鋰。

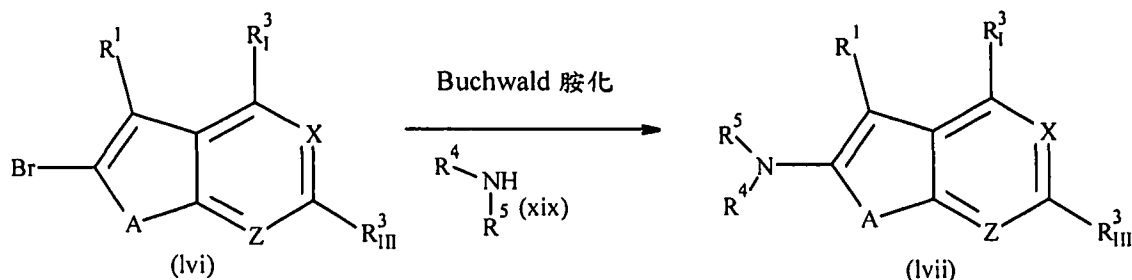
式(liii)化合物(其中 R^3 係 NR^8R^9 、 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)-\text{J}$ (例如



), $-\text{CN}$ 或烷氧基且其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 n 、 D 及 J 係如上文所定義)可根據反應圖x自式(xlviii)化合物經由用適宜親核物質置換適宜離去基團(例如4-氯)製得。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、

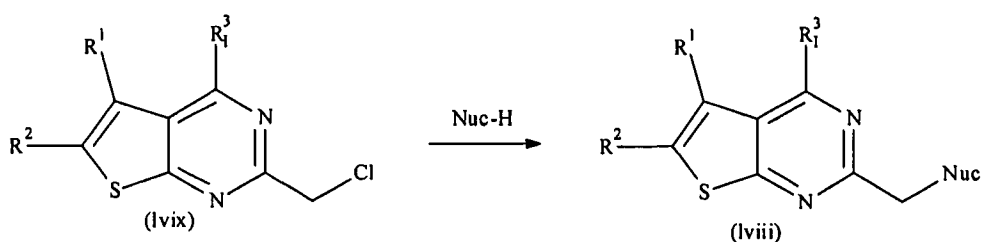
甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

反應圖 19



式(lvii)化合物可根據反應圖 19經由使用 Buchwald 等人之程序使式(lxvi)化合物與形式 NHR^4R^5 之胺反應製得。通常，此反應係在鈀偶合試劑存在下且使用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照來實施。

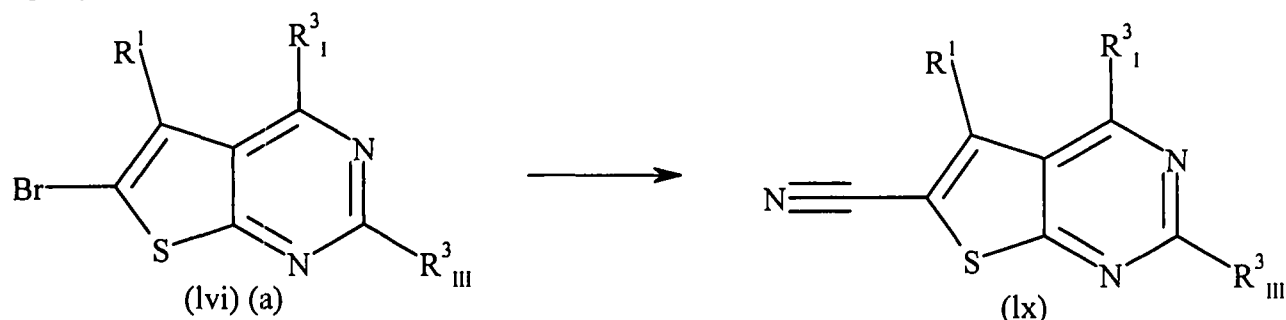
反應圖 20



式(lviii)化合物可根據反應圖 20自式(lvix)化合物經由用適宜親核劑 Nuc-H (例如經取代之胺基或烷氧基)置換適宜離去基團(例如氯基團)製備。通常，此反應係在鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下利用彼等熟習此項技術者熟悉之標準方法(例如在諸如四氫呋喃、甲苯、乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應)於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由

微波輻照來實施。

反應圖 21



式(lx)化合物可自式(lvi)(a)化合物經由引入氰基在催化條件下製得。通常，氰化物基團之來源係氰化鋅且觸媒係自(例如)由叁(二亞苺基丙酮)二鈹與二苺基膦基二茂鐵之組合形成之鈹複合物形成。反應係在溶劑(較佳二甲基甲醯胺)中於環境至回流溫度之溫度範圍下或經由微波輻照實施。

概述

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由...組成」，例如「包含」X之組合物可排他地由X組成或可包括額外事物，例如X+Y。

詞語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。若需要，詞語「實質上」可自本發明之定義省略。

術語「約」關於數值x意指(例如) $x \pm 10\%$ 。

實施本發明之模式

實驗部分

下述反應中提及之許多起始材料可自市售來源獲得或可藉由文獻參考文獻中引用之方法製造。合成方法亦可參見

綜述；例如，噻吩并[2,3-d]嘧啶可參見WO 2004/111057中引用之參考文獻及參考文獻(例如) Han等人(2010)。

噻吩并[2,3-d]吡啶之合成方法可參見WO 2006/061642及參考文獻(例如) Gewald等人(1979)、Munchhof等人(2004)、Barker等人(1985)、Charvát等人(1995)及其中引用之文章。

以下起始材料係使用WO 2004/111057中所述之程序合成：

4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5-(3-氯苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5-(4-氯苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

6-溴-4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5,6-二甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2,4-二氯-5-環己基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-氯-5-環己基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2,4-二氯-5-(4-氯苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-[4-氯-5-(4-氯苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸甲酯

以下起始材料係使用WO 2006/061642中所述之程序合成：

4-氯-3-苯基-噻吩并[2,3-b]吡啶

以下起始材料係使用 WO 2005/121149 中所述之程序合成：

2,4-(雙甲基磺醯基)-5-苯基-咪唑并[2,3-d]-嘧啶

分析方法

HPLC分析係使用以下方法實施：

AGILENT 6110/1200 LCMS系統

溶劑：[H₂O-0.1% HCO₂H:MeCN-0.05% HCO₂H: H₂O-0.1% HCO₂H]，10-95%梯度3 min，95% 3-5 min，5.5-5.8 min 95%-20%梯度；6 min 5%；管柱：Phenomenex Gemini 50×4.6 mm i.d.，3微米C18反相；流速：0.75 mL/min. UV 檢測220/254 nm，MS電噴射(+ve及-ve模式)。

製備型HPLC純化係以以下方式實施：

溶劑：[MeCN-0.05% HCO₂H:H₂O-0.1% HCO₂H]，5-95%梯度12 min，95% 3 min；Waters X-Bridge 100×19 mm i.d.，C18反相；流速：16 mL/min，除非另外指明。

HPLC：具有 Waters XBridge C18之 Agilent HPLC，5 μm，100 mm×19 mm i.d.管柱及流速為16 ml/分鐘。具有兩個G1361A prep幫浦，G2258A dual環自動取樣器，G1315二極體陣列檢測器及G3064B prep部分收集器。藉由 ChemStation 3分析。溶劑，(酸性方法)水與0.01%甲酸及乙腈與0.05%甲酸或(鹼性方法)水與0.1%氫及乙腈。

方法a：

時間分鐘	0	12	15	15.5
乙腈濃度%	5	95	95	5

方法 b :

時間分鐘	0	1.5	13.5	14	15	15.5	16
乙腈濃度%	5	40	65	98	98	5	5

方法 c :

時間分鐘	0	1.5	14	14.5	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	75	95	95	5

方法 d :

時間分鐘	0	1.5	14	14.5	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	65	95	95	5

方法 e :

時間分鐘	0	11	12	15	15
乙腈濃度%	5	35	95	95	5

方法 f :

時間分鐘	0	1.5	12	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	95	95	5

方法 g :

時間分鐘	0	11	11.5	14.5	15
乙腈濃度%	5	55	95	95	5

HPLC : 具有 Phenomenex Ge mini-NX 之 Agilent HPLC ,
 5 μ m , 100 mm $\times$ 30 mm i.d. 管柱及流速為 40 ml/分鐘。具有
 兩個 G1361A prep 幫浦 , G2258A duel 環自動取樣器 ,
 G1315 二極體陣列檢測器及 G3064B prep 部分收集器。藉由
 ChemStation 3 分析。溶劑 , (酸性方法) 水與 0.01% 甲酸及
 乙腈與 0.05% 甲酸或 (鹼性方法) 水與 0.1% 氨及乙腈。

方法 1：

時間分鐘	0	12	15	15.5
乙腈濃度%	5	95	95	5

方法 2：

時間分鐘	0	1.5	13.5	14	15	15.5	16
乙腈濃度%	5	40	65	98	98	5	5

方法 3：

時間分鐘	0	1.5	14	14.5	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	75	95	95	5

方法 4：

時間分鐘	0	1.5	14	14.5	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	65	95	95	5

方法 5：

時間分鐘	0	11	12	15	15
乙腈濃度%	5	35	95	95	5

方法 6：

時間分鐘	0	1.5	12	15	15.5
乙腈濃度%	5	50	95	95	5

方法 7：

時間分鐘	0	11	11.5	14.5	15
乙腈濃度%	5	55	95	95	5

利用 Bruker Advance 300 分別以 300 MHz 及 75 MHz 獲取質子及碳 NMR。

方法 A

2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺(實例58)之合成

i) [4-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-
 甲醇

將4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(1 g, 4.05 mmol)溶解於乙醇(15 ml)中，從而產生黃色溶液。向此中添加三乙胺(1.7 ml, 12.2 mmol)及4-六氫吡啶甲醇(0.58 g, 5 mmol)。將反應混合物加熱至50°C並攪拌1.5小時直至藉由TLC顯示不存在4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶為止。使反應混合物冷卻至室溫，之後傾倒在冰水(50:50混合物)上。藉由過濾收集所得沈澱，從而產生淺黃色固體狀產物(1.23 g，產率90%)。LCMS: RT=4.05 min, M+1=326。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環
 [3.1.0]己-6-基]甲醇

[1-[5-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶
 基]甲醇

[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-
 6-基]甲醇

[1-[5-(3-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]
 甲醇

[1-(5-乙基-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶
 基]甲醇

[1-(6-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲醇

[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基] 甲醇

[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-基] 甲醇

[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基] 甲醇

[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-六氫吡啶基] 甲醇

[5-苯基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]
甲醇

[5-甲基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]
甲醇

[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基] ●
甲醇

[1-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基] 甲醇

[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-
3-基] 甲醇

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-醇

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-醇

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-醇

[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環
[3.1.0]己-6-基] 甲醇 ●

[(3R)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基] 甲醇

2-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-
5-醇

2-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-
5-醇

[(3S)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基] 甲醇

[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲醇

ii) 4-(4-溴甲基-六氫吡啶-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

於 0°C 下將 [4-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇 (8 g, 24.6 mmol) 及 四溴甲烷 (12.2 g, 36.9 mmol) 溶解於無水二氯甲烷 (40 ml) 中，從而產生黃色溶液。向此中逐份添加三苯基膦 (0.089 g, 0.338 mmol)。用冰冷卻反應混合物，之後將褐色溶液攪拌 2.5 小時。此後藉由 LCMS 或 TLC 顯示不存在 [4-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇。經由二氧化矽過濾反應混合物，之後在真空中去除溶劑，從而產生粗混合物 (14.24 g)。將此混合物經由二氧化矽塞純化，用二乙醚洗脫，之後藉由急驟層析進一步純化。收集並濃縮產物，從而產生奶油色固體 (7.63 g，產率 80%)。LCMS: RT=5.3 min, M+1: 389.8。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

4-[3-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[3-(溴甲基)吡咯啉-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[3-(溴甲基)氮雜環丁-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(溴甲基)-2-苯基-吡咯啉-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5,6-二甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

4-[3-(溴甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并

[2,3-*d*]嘧啶

4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-甲基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

4-[3-(溴甲基)吡咯啉-1-基]-5-甲基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

iii) 2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺(實例58)

將4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(13.8 g, 35.5 mmol)、2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺(5.47 g, 42.6 mmol)及碳酸鉀(7.37 g, 53.3 mmol)在8×20 mL微波小瓶中在乙腈(100 mL)中於微波中於150℃下加熱30分鐘。合併反應混合物並用DCM (250 mL)稀釋。將有機物用水(250 mL)洗滌並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用DCM至90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到靶化合物(4.0 g)及混合部分。LCMS [M+H]⁺=436.0

如針對實例(iii)所述使用適當起始材料藉由方法A製備之其他化合物列舉於表1中。

方法B

1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺(實例120)之合成

i) [1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲醇

於室溫下向2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(2 g, 7.14 mmol)及三乙胺(2.18 ml, 15.7 mmol)存於無水乙醇(15 ml)中之攪拌懸浮液中添加4-六氫吡啶甲醇(987 mg, 8.57

mmol)。將反應升溫至40℃並將所得溶液攪拌約2 h。使反應物冷卻至室溫並傾倒至冰/水(50 ml)上。過濾所得懸浮液並在真空爐中於40℃下乾燥固體。獲得淺黃色固體狀期望化合物(2.4 g, 93%)。LCMS: (M+1) 360, RT=4.69 min。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

[1-(2-氯-5,6-二甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲醇

[1-(2-氯-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲醇

ii) 1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醛

於室溫下向[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲醇(1 g, 2.78 mmol)存於無水二氯甲烷(15 ml)中之攪拌溶液中添加氯鉻酸吡啶鎘(898 mg, 4.17 mmol)。將所得混合物攪拌2 h且隨後經由二氧化矽塞(用乙酸乙酯洗脫)洗脫。蒸發溶劑，從而產生淺黃色固體狀1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醛(1 g, 定量產率)。產物未經進一步純化即用於後續反應。LCMS: (M+H)⁺ 358, RT=4.98 min。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

1-(2-氯-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醛

1-(2-氯-5,6-二甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醛

iii) N-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺

於室溫下向1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醛(1.3 g, 3.64 mmol)、N,N'-二甲基-3-胺基吡咯啉(519 μ l, 4.00 mmol)及乙酸(240 μ l, 4.00 mmol)存於無水二氯甲烷(20 ml)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.54 g, 7.28 mmol)。將溶液攪拌約2 h，其後反應達成完成。添加水(20 ml)並分離有機層，用二氯甲烷($\times 3$)萃取水相並將合併之有機物用鹽水洗滌，隨後乾燥(MgSO₄)並蒸發。藉由急驟管柱層析(0至5% 7.0 M NH₃/MeOH，存於二氯甲烷中)純化粗殘餘物。分離出淺黃色油狀N-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺(1.25 g, 76%)。LCMS: (M+H)⁺ 456.2, RT=2.99。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

1-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇

N-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺

N-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺

1-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氫吡啶-3-胺

iv) 1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫

吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺
(實例120)

將N-[[1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺(100 mg, 0.219 mmol)及吡咯啉-3-甲醯胺(300 mg, 2.63 mmol)於無水乙腈(1.5 ml)中攪拌並於微波中在140℃下加熱0.5 h。蒸發溶劑並藉由急驟管柱層析(0至5% 7.0 M NH₃/MeOH, 存於二氯甲烷中)純化粗殘餘物, 從而產生灰白色固體狀1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺(25 mg, 21%)。m/z (M+H)⁺ 534.3, RT=2.69 min。

如針對實例(iv)所述使用適當起始材料藉由方法B製備之其他化合物列舉於表1中。

方法C

N,N-二甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)環己基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(實例135)之合成

i) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

向4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.850 g, 2.80 mmol)存於THF (50 mL)中之攪拌溶液中一次性添加二異丙基乙基胺(0.73 mL, 4.20 mmol)及4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(0.890 g, 4.20 mmol), 且將反應物於室溫下攪拌2小時。將反應物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將反應物經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓

下濃縮。藉由管柱層析使用DCM: MeOH (0-25%)作為洗脫劑純化粗物質，從而得到命名產物(1.012 g, 75%)。m/z [M+H]⁺ 481; RT=3.03 min。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

5-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

ii) N,N-二甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)環己基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(實例135)

向5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.200 g, 0.42 mmol)存於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基鋁(0.63 mL, 1.26 mmol, 2 M溶液, 存於己烷中)並將反應物於室溫下攪拌15分鐘。添加二甲基胺(0.63 mL, 1.26 mmol, 2 M溶液, 存於THF中)並將反應物在微波中於100℃下加熱2小時。將反應物用DCM (20 mL)及水(20 mL)稀釋並分離有機相。用DCM (2×10 mL)進一步萃取水相並將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由高效液相層析純化粗物質併合併純淨部分並在減壓下蒸發，從而得到命名產物(0.044 g, 22%)。m/z [M+H]⁺ 494; RT=2.62 min。

如針對實例(ii)所述使用適當起始材料藉由方法C製備之

其他化合物列舉於表1中。

方法 D

N-異丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醯胺(實例139)之合成

i) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸

向5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.44 g, 0.91 mmol)存於THF (10 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰單水合物(0.08 g, 1.9 mmol)。將混合物攪拌2 hr。蒸發有機溶劑並用EtOAc (3×10 mL)萃取剩餘水性混合物。將水層用濃氫氯酸酸化(至pH 3)且隨後用DCM/MeOH 4:1 (3×25 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生淺橙色固體狀靶化合物(0.08 g)。m/z [M+H]⁺ 467.0。保留時間2.80 min (LCMS方法+ve 6 min)。

將水層蒸發至乾燥。將殘餘物與DCM及MeOH (1:1)混合物，超聲波處理並過濾。蒸發濾液，從而產生黃色固體狀靶化合物(424 mg)。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

5-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸

ii) *N*-異丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六

氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(實例139)

將5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(70 mg, 0.15 mmol)、HATU(114 mg, 0.30 mmol)、異丙胺(30 μ L, 0.35 mmol)及三乙胺(63 μ L, 0.45 mmol)存於DMF (5 mL)中之混合物於室溫下攪拌3夜。蒸發溶劑。將殘餘物溶於EtOAc (5 mL)及水(5 mL)中。分離各層且用EtOAc (2 $\times$ 5 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生褐色固體。藉由製備型HPLC對此物質進行純化。合併並蒸發含有靶化合物之部分，從而產生褐色固體狀靶化合物(24.3 mg)。m/z [M+H]⁺ 508; RT=2.94 min。

如針對實例(ii)所述使用適當起始材料藉由方法D製備之其他化合物列舉於表1中。

方法E

N-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺(實例162)之合成

i) 6-溴-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

向6-溴-4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.820 g, 2.52 mmol)存於THF (50 mL)中之攪拌溶液中一次性添加二異丙基乙基胺(0.65 mL, 3.78 mmol)及4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(0.801 g, 3.78 mmol)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。將反應物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 $\times$ 50 mL)萃取。將反應物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃

縮。藉由管柱層析使用DCM: MeOH (0-25%)作為洗脫劑純化粗物質，從而得到命名產物(0.828 g, 66%)。

ii) N-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺(實例162)

在氮氣氛下向密封於微波管中之6-溴-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.075 g, 0.15 mmol)、碳酸鉍(0.102 g, 0.30 mmol)、乙醯胺(0.019 g, 0.23 mmol)、xantphos (0.014 g, 0.023 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鉍(0.007 g, 0.008 mmol)之攪拌混合物中添加乙腈(2 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)。於150℃下將反應物置於微波反應器中達1小時。將反應物在減壓下濃縮，用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋，將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由高效液相層析純化粗物質併合併純淨部分並在減壓下蒸發，從而得到命名產物(0.012 g, 17%)。LCMS $[M+H]^+=480$; RT=2.82 min。

如針對實例(ii)所述使用適當起始材料藉由方法E製備之其他化合物列舉於表1中。

方法F

1) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例5)之合成

i) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例5)

在氮氣氛下將[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫

吡啶基]甲醇(100 mg, 0.31 mmol)溶解於無水DMF (2 mL)中。添加氫化鈉(50 mg, 1.25 mmol, 60% w/w分散液, 存於礦物質油中)並將混合物攪拌5 min。添加1-(2-氯乙基)-吡咯啶鹽酸鹽(105 mg, 0.62 mmol)並將混合物攪拌兩夜。添加其他份數之氫化鈉(50 mg, 1.25 mmol, 60% w/w分散液, 存於礦物質油中)及1-(2-氯乙基)-吡咯啶鹽酸鹽(105 mg, 0.62 mmol)並將混合物攪拌過夜。將其用MeOH稀釋且隨後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (5 mL)及水(5 mL)中。分離各層且用EtOAc (2×5 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂), 過濾並蒸發, 從而產生褐色油狀物。藉由LCUV (鹼性方法F)對其進行純化。藉由LCMS分析收集之部分且合併並蒸發含有靶化合物之部分, 從而產生白色固體狀靶化合物(62 mg)。m/z $[M+H]^+$ 423.0。RT=3.20 min。¹H NMR (CDCl₃): δ=0.64 (2H, qd), 1.38 (2H, d), 1.44-1.80 (5H, m), 2.38-2.53 (6H, m), 2.57 (2H, t), 3.04 (2H, d), 3.42 (2H, t), 3.75 (2H, d), 7.14 (1H, s), 7.25-7.42 (5H, m), 8.51 (1H, s)

如針對實例(i)所述使用適當起始材料藉由方法F製備之其他化合物列舉於表1中。

2) 5-[2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(實例292)之合成

i) 5-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯

將 5-羥基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 7.0 mmol)及四丁基溴化銨(0.35 g, 0.70 mmol)在氫氧化鈉(10 M)(30 mL, 1600 mmol)/甲苯(30 mL)中攪拌並加熱至 60°C。經 2 小時以 4 份添加 2-(2-溴乙氧基)四氫吡喃(4.4 g, 21 mmol)並繼續加熱過夜。添加其他 2-(2-溴乙氧基)四氫吡喃(1 當量)並將反應物再加熱 3 小時。將反應混合物用 DCM 稀釋，用水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮，從而得到黃色油狀物。藉由急驟層析先後用 DCM 及 90/10 DCM/MeOH 洗脫來純化反應混合物，從而得到 5-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(1.08 g)。

ii) 2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)乙醇

將 5-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(1.08 g, 3.16 mmol)在 5 M 氫氯酸(30 mL, 990 mmol)/THF (30 mL)中攪拌過夜。將反應混合物用 NaOH 鹼化並用 DCM 洗滌。將有機物經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮，從而得到 2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)乙醇(350 mg)。LCMS RT=0.57 min。M+1=158。

iii) 2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙醇

合併 4-氯-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.35 g, 1.6 mmol)、2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)乙醇(0.39 g, 2.5 mmol)、三乙胺(0.50 g, 0.70 mL, 4.9 mmol)及乙醇(3.95 g, 5 mL, 85.6 mmol)並加熱至 50°C 過夜。在真空中濃縮反應

混合物。將所得殘餘物吸收於DCM中，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而得到2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙醇(562 mg)。LCMS RT: 3.47 min。M+1=334。

iv) 甲磺酸2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基酯

於0℃下將2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙醇(0.56 g, 1.7 mmol)在DCM(13.25 g, 10 mL, 156.0 mmol)中攪拌。添加三乙胺(0.52 g, 0.71 mL, 5.0 mmol)。逐滴添加甲磺醯氯(0.29 g, 0.20 mL, 2.5 mmol)並將反應物緩慢升溫至室溫並攪拌1小時。將反應混合物用DCM稀釋，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而得到甲磺酸2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基酯(0.747 g)。LCMS RT=3.94 min。M+1=412。

(v) 5-[2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(實例292)

將甲磺酸2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基酯(0.11 g, 0.27 mmol)、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(0.072 g, 0.53 mmol)及碳酸鉀(0.11 g, 0.80 mmol)合併於甲基乙基酮(2 mL)/DMF(1 mL, 12.8)中並於180℃下在微波中加熱30分鐘。將反應混合物用DCM稀釋，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下

濃縮。藉由鹼性製備型HPLC (方法2)純化所得殘餘物，從而得到無色膠狀5-[2-[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(20 mg)。LCMS RT=4.33 min。M+1=415。

如針對實例(v)所述使用適當起始材料藉由方法F製備之其他化合物列舉於表1中。

方法 G

5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例148)之合成

i) 2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

合併2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(1 g, 3.56 mmol)及鋅粉(2.34 g, 35.6 mmol)並在乙醇(10 mL)中攪拌。添加NH₄OH (1 mL)並將反應物加熱回流2小時。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並經由矽藻土過濾。將濾液用水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用石油醚至90/10石油醚/乙酸乙酯之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(260 mg)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 9.12 (1H, d), 7.52 (5H, m)。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

2-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

ii) 5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]

噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例148)

將2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(150 mg, 0.61 mmol)、4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(293 mg, 0.92 mmol)及碳酸鉀(253 mg, 1.83 mmol)合併於乙腈(2 mL)中並於150°C下在微波中加熱30分鐘。將反應混合物用DCM (10 mL)稀釋，用水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由鹼性製備型HPLC純化所得殘餘物，從而得到5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(67 mg)。LCMS [M+H]⁺=423.2。

如針對實例(ii)所述使用適當起始材料藉由方法G製備之其他化合物列舉於表1中。

方法H

5-苯基-4-[3-(2-吡咯啶基-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例161)之合成

i) 1-(2-丙-2-炔氧基乙基)吡咯啶

將存於甲苯(30 ml)中之炔丙醇(1.40 g, 25 mmol)用1-(2-氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽(8.55 g, 50 mmol)、10 N氫氧化鈉水溶液(30 ml)及四丁基溴化銨(150 mg, 1.2 mmol)處理並於90°C下加熱18 h。分離各層並將有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，從而產生膠狀物。於160°C及22毫巴下利用kugelrohr蒸餾膠狀物，從而產生兩個部分。發現沸點較高之部分1 (4.01 g, 25 mmol)係期望化合物1-(2-丙-2-炔氧基乙基)吡咯啶與一些甲苯及2-吡咯啶-1基乙醇之混合物。發現部分2 (2.7 g)主要係2-吡咯啶-1基乙醇及甲苯及痕量期

望化合物 1-(2-丙-2-炔氧基乙基)吡咯啉。藉由在二氧化矽上以存於二氯甲烷中之 2-12% 甲醇之梯度在收集 15 個管柱體積之 100 g 二氧化矽管柱上層析重新純化一部分部分 1 (1 g)。分離出黃色油狀 1-(2-丙-2-炔氧基乙基)吡咯啉 (0.419 g)。

ii) 5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉基-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例 161)

使氮氣鼓泡通過 4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (1 g, 4.06 mmol)、1-(2-丙-2-炔氧基乙基)吡咯啉 (1.53 g, 10 mmol)、雙三苯基膦鉀(II)二氯化物 (180 mg, 0.25 mmol)、三乙胺 (3.5 mL, 25 mmol)、碘化銅(I) (75 mg, 0.4 mmol) 存於 THF (20 mL) 中之混合物達 5 分鐘。隨後將反應物在 100°C 下在微波中加熱 60 分鐘。隨後將反應物用乙酸乙酯 (50 ml) 及水 (50 ml) 稀釋並振盪。隨後分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮成膠狀物。在二氧化矽上以存於二氯甲烷中之 2-15% 甲醇之梯度對膠狀物進行層析。在存於二氯甲烷中之約 8-12% 甲醇中洗脫峰，從而產生膠狀 5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 (55 mg, 0.15 mmol, 3.7%)。LCMS $[M+H]^+ = 364$; RT=3.04 min。

如針對實例(ii)所述使用適當起始材料藉由方法 H 製備之其他化合物列舉於表 1 中。

方法 I

1) 3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]

噻吩并[2,3-*b*]吡啶(實例142)之合成

i) 4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯之合成

將4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5 g, 0.023 莫耳)、1-(2-氯乙基)吡咯啉(7.82 g, 0.046 莫耳)及四丁基溴化銨(0.741 g, 2.3 mmol)於甲苯/水(1:1, 60 mL)中加熱至90℃過夜。將反應混合物用DCM (100 mL)稀釋，用水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用DCM至90/10 DCM/甲醇之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.28 g)。LCMS [M+H]⁺=313.2

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

5-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯

3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄基酯

4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄基酯

3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-1-甲酸第三丁基酯

ii) 4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶

將4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁

基酯 (5.28 g, 0.017 莫耳) 於室溫下在 TFA/DCM (1:1, 40 mL) 中攪拌 1 小時。在減壓下去除溶劑。使用 SCX 管柱純化所得殘餘物，從而得到 4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶 (2.63 g)。LCMS $[M+H]^+ = 213.2$

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

5-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷

3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

1-[2-(吡咯啉-3-基甲氧基)乙基]吡咯啉

4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]六氫吡啶

4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)六氫吡啶

3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷

iii) 3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶(實例 142)之合成

iv) 合併 4-氯-3-苯基-噻吩并[2,3-b]吡啶 (150 mg, 0.462 mmol) 及 4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶 (150 mg, 0.706 mmol) 並於 170°C 下在反應小瓶中加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫並藉由鹼性製備型 HPLC 純化，從而得到 3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶 (21 mg)。LCMS $[M+H]^+ = 422.2$

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) 8.39 (1H, d), 7.39 (5H, m), 7.24 (1H, s), 6.80 (2H, d), 3.55 (2H, t), 3.22 (2H, d), 3.06 (2H, d), 2.82 (7H, m), 2.52 (2H, t), 1.90 (4H, m), 1.49 (1H, m), 1.34 (2H, d), 0.47 (2H, q)。

如例如(iii)所述使用適當起始材料藉由方法I製備之其他化合物列舉於表1中。

v) 5-苯基-4-[(1S,5R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例164)

向微波小瓶中添加3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(0.145 g, 0.608 mmol)、4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(100 mg, 0.405 mmol)及N-乙基二異丙胺(0.0794 g, 0.608 mmol)。將反應物加熱至150℃並保持30 min。去除溶劑並將殘餘物溶解於DCM (50 mL)中。將溶液用水(2×50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而產生褐色油狀靶化合物。產率=43 mg；LCMS [M+H]⁺=449；RT=3.09 min。

如針對實例(iv)所述使用適當起始材料藉由方法I製備之其他化合物列舉於表1中。

2) 5-苯基-4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例369)之合成

將氫化鈉(8 mg, 0.16 mmol)懸浮於無水THF (0.5 mL)中。向此中添加2-(1-六氫吡啶基)乙醇(16 μL, 0.12 mmol)並將反應物攪拌10 min直至停止沸騰。隨後添加存於無水THF (0.5 mL)中之4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(20 mg, 0.08 mmol)並將反應物於室溫下攪拌72 hr。將反應混合物用水稀釋並用DCM萃取。濃縮有機層並藉由製備型TLC(洗脫劑為存於DCM中之10% MeOH)純化殘餘物，從而產生黃色油狀5-苯基-4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]噻吩并

[2,3-d]嘧啶(19.4 mg, 72%)。LCMS RT=3.03 min。M+1=340。

方法J

1) [8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(實例165)之合成

i) 4-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎啉

將 2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(2 g, 7.112 mmol)、嗎啉(0.9294 g, 10.67 mmol)及三乙胺(1.454 g, 2.00 mL, 14.22 mmol)合併於乙醇(23.7 g, 30 mL, 493 mmol)中並加熱至 50°C 達 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫。將溶劑體積減半並過濾出所得沈澱並用水洗滌並於 40°C 下在真空中乾燥過夜，從而得到白色固體狀 4-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎啉。產率=2.31 g。LCMS [M+H]⁺=332.2; RT=4.64 min。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

2-[1-[2-氯-5-(4-氯苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]乙醇

1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六氫吡啶-4-胺

1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-醇

1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-甲醯胺

2-氯-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

4-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎啉

4-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎啉-2-甲醯胺

[8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環
[3.2.1]辛-3-基]甲醇

5-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜二
環[2.2.1]庚烷

2-氯-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯
基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

2-氯-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩
并[2,3-d]嘧啶

8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環
[3.2.1]辛-3-醇

8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧雜-8-氮雜二
環[3.2.1]辛烷

1-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲
醯胺

ii) [8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二
環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(實例165)

將4-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)嗎啉(0.2 g,
0.6028 mmol)、8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基甲醇(0.1277 g,
0.9042 mmol)及碳酸鉀(0.2499 g, 1.808 mmol)合併於乙腈
(3 mL)中並在微波中加熱至150°C並保持30分鐘。將反應物
用DCM稀釋，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。
藉由鹼性製備型HPLC (方法6)純化所得殘餘物，從而產生
靶化合物。產率=103 mg。LCMS [M+H]⁺=437; RT=3.91
min。

2) 8-[2-(2-氯雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氯雜二環[3.2.1]辛烷(實例349)之合成

i) 8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧雜-8-氯雜二環[3.2.1]辛烷

向 2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (0.1 g, 0.3556 mmol) 中添加 3-氧雜-8-氯雜二環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽 (0.1064 g, 0.7112 mmol) 存於乙醇 (2 mL) 中之漿液。添加三乙胺 (0.250 mL, 1.778 mmol) 並將混合物於室溫下攪拌過夜。添加 DCM (2 mL) 以形成完全溶液並將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 DCM (2 mL) 及水 (2 mL) 中。分離各層且用 DCM (2×2 mL) 萃取水層。蒸發合併之有機層以產生褐色油狀物。質量：162 mg。藉由二氧化矽層析 (10 g 柱；洗脫劑石油/乙酸乙酯 0 至 15%；收集所有輸出物) 純化並分離第二洗脫峰，從而產生白色固體狀 8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氧雜-8-氯雜二環[3.2.1]辛烷 (111 mg)。LCMS: RT=4.95 min。M+1=358。

ii) 5-[4-(3-氧雜-8-氯雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氧基-2-氯雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯

向 5-羥基-2-氯雜-二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯 (0.1023 g, 0.4652 mmol) 存於無水 THF (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (0.02481 g, 0.6203 mmol, 60 質量%)。將混合物攪拌 10 min 且隨後添加 8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-

4-基)-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(0.111 g, 0.3101 mmol)存於無水THF (3 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌過夜。添加第二批次氫化鈉(0.02481 g, 0.6203 mmol, 60質量%)並將混合物攪拌過夜。添加其他批次之5-羥基-2-氮雜-二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(0.1023 g, 0.4652 mmol)及氫化鈉(0.02481 g, 0.6203 mmol, 60質量%)並將混合物攪拌3夜。將其傾倒至甲醇中以使反應驟冷, 且隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)及水(10 mL)中。分離各層且用EtOAc (2×10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌, 經由疏水性矽料過濾並蒸發, 從而產生褐色固體狀5-[4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(269 mg), 其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS RT=4.23 min。M+1=535。

iii) 8-[2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-5-苯基-噁吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(實例349)

將5-[4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(269 mg, 0.503 mmol)溶解於DCM (2 mL)及三氟乙酸(2 mL)中。將混合物於室溫下攪拌2 hr且隨後蒸發。將殘餘物溶解於水(2 mL)及DCM (2 mL)中。添加固體碳酸氫鈉以中和剩餘酸。分離各層且用DCM (2×2 mL)萃取水層。蒸發合併之有機層以產生褐色固體。藉由製備型

HPLC (酸性方法1)對此物質進行純化。合併並蒸發含有靶化合物之部分(藉由LCMS)。將殘餘物溶解於甲醇中並施加至SCX柱(2 g, 經甲醇平衡)。先後用甲醇(2管柱體積)及存於甲醇中之0.5 M氨(2管柱體積)洗滌柱。蒸發氨溶液, 從而產生白色固體狀8-[2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(6 mg)。LCMS RT=3.16 min。M+1=435。

3) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺(實例314)之合成

將2-氯-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.4 g, 0.9 mmol)溶解於NMP (2 mL)中。添加疊氮化鈉(0.3 g, 4 mmol)且將反應物在微波中加熱至150°C並保持30分鐘。將反應混合物用DCM稀釋, 用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由鹼性製備型HPLC (方法6)純化所得殘餘物, 從而得到褐色膠狀5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺(81 mg)。LCMS RT=2.8 min。M+1=438。

如針對實例1、2或3所述使用適當起始材料藉由方法J製備之其他化合物列舉於表1中。

方法K

N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺(實例166)之合成

i) 1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲酸

將4-氯-5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.5 g, 6.1 mmol)、六

氫吡啶-4-甲酸 (0.86 g, 6.7 mmol) 及三乙胺 (2.6 mL, 18 mmol) 懸浮於無水乙醇 (15 mL) 中。將反應物於 140°C 下在微波中加熱 10 min。將反應物分配在水與 DCM 之間。藉由管柱層析使用存於 DCM 中之 10% 甲醇至 100% 甲醇之梯度純化產物，從而產生灰白色固體狀靶化合物 (產率 = 2.1 g)。LCMS $[M+H]^+ = 440$; RT = 4.04 min。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

i) 1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲酸

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-甲酸

ii) N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺

於 0°C 下向存於無水 DCM 中之 1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲酸 (100 mg, 0.294 mmol) 中添加亞硫酸氯 (26 μ L, 0.35 mmol)。將反應物攪拌 30 min，隨後添加 2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺 (173 μ L, 0.294 mmol) 及三乙胺 (82 μ L, 0.588 mmol) 並於 0°C 下將反應物再攪拌 10 min 且隨後於室溫下攪拌 1 hr。在真空中將反應物減少至乾燥且藉由製備型 HPLC (鹼性，方法 F) 純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀期望化合物。產率 = 70 mg。LCMS $[M+H]^+ = 450$; RT = 3.01 min。

iii) N-(2-嗎啉基乙基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲醯胺

向 1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲酸 (0.1 g, 0.29464 mmol) 存於乙腈 (2 mL) 中之懸浮液中添加六

氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂 (0.23099 g, 0.58928 mmol)。添加三乙胺 (0.123 mL, 0.089443 g, 0.88391 mmol) 及 2-嗎啉基乙胺 (0.0773 mL, 0.076718 g, 0.58928 mmol) 並將混合物於室溫下攪拌 4 hr。蒸發溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯 (2 mL) 及水 (2 mL) 稀釋。分離各層且用乙酸乙酯 (2×2 mL) 萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (1×10 mL) 洗滌，乾燥 (硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生褐色油。質量：0.275 g。藉由製備型 HPLC (鹼性方法 1) 對此進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分，從而產生黃色油狀物。產率 = 92 mg。LCMS $[M+H]^+ = 452$; RT = 2.89 min。

藉由方法 K 使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表 1 中。

方法 L

N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]乙醯胺 (實例 155) 之合成

i) 6-溴-2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

將 2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶 (0.5 g, 2.03 mmol) 在乙酸 (10 mL) 中攪拌。逐滴添加溴 (0.65 g, 0.21 mL, 4.06 mmol) 並將反應物於室溫下攪拌一週。將反應混合物傾倒至飽和抗壞血酸水溶液中。過濾出所得固體並在真空中於 40°C 下乾燥，從而得到 6-溴-2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶 (567 mg)。LCMS $[M+H]^+ = 323.3$

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

2-氯-5-環己基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

ii) 6-溴-5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

合併 4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶 (0.567 g, 1.74 mmol)、6-溴-2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (0.554 g, 2.61 mmol) 及碳酸鉀 (7.21 g, 7.7 mmol) 並在微波中在乙腈中加熱 30 分鐘達到 150°C。將反應混合物用 DCM 稀釋，用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用 DCM-92/8/2 DCM/MeOH/NH₄OH 梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到 6-溴-5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 (374 mg)。LCMS [M+H]⁺=501.1。

iii) N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺 (實例 155)

合併 6-溴-5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 (0.125 g, 0.25 mmol)、乙醯胺 (0.022 g, 0.37 mmol)、碳酸鉍 (0.163 g, 0.5 mmol)、xantphos (0.022 g, 15 mol%)、Pd₂(dba)₃ (0.010 g, 5 mol%) 及 MeCN (2 mL) 並加熱至 150°C 並保持 30 分鐘。將反應物用 DCM (10 mL) 稀釋，用水 (10 mL) 洗滌，通過疏水性矽料並於減壓下濃縮。藉由鹼性製備型 HPLC 純化所得殘餘物，從而得到 N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺 (22 mg)。LCMS [M+H]⁺=480.2。

藉由方法L使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法M

5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(實例167)之合成

使氮氣鼓泡通過在密封微波管中6-溴-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.150 g, 0.30 mmol)、氰化鋅(0.035 mg, 0.30 mmol)及二苯基膦基二茂鐵(0.031 g, 0.042 mmol)於DMF (2 mL)中於室溫之攪拌溶液30分鐘。向攪拌之反應物中添加叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0.019 g, 0.021 mmol)，將容器密封並在微波反應器中於180℃加熱20分鐘。反應物用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋，有機層用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由高效液相層析純化粗物質，純部分合併並在減壓下蒸發，得到有二苯基膦基二茂鐵配體污染之命名產物。將污染產物溶於甲醇中並置於SCX-SAX捕捉及釋放柱上，並用甲醇、然後用7N甲醇氨洗脫。在減壓下濃縮氨部分，得到純命名產物(0.0214 g, 16%)。

藉由方法M使用適當起始材料製備之其他化合物列於表1中。

方法N

N-苄基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺(實例168)之合成

在氮氣氛下向密封於微波管中之6-溴-5-苯基-4-[4-(2-吡

咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 (0.300 g, 0.60 mmol)、碳酸鉍(0.390 g, 1.20 mmol)、苄基胺(0.10 mL, 0.90 mmol)、xantphos (0.042 g, 0.072 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鉍(0.022 g, 0.036 mmol)之攪拌混合物中添加乙腈(5 mL)及1,4-二噁烷(5 mL)。將反應物置於微波反應器中於150°C歷經1小時。反應物在減壓下濃縮，用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋，有機層用鹽水洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗物質藉由管柱層析用DCM:甲醇(0-25%)作為洗脫劑洗脫來部分純化，且含有產物之部分合併並在減壓下蒸發，得到命名產物及少量雜質(0.435 g)。藉由高效液相層析進一步純化小比例之部分純化產物(0.100 g)，獲得分析純試樣(0.006 g)。

藉由方法N使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法 O

1) 5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例316)之合成

i) 5-溴-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

用4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(1.057 g, 5.0 mmol,)及碳酸鉀(687 mg, 5.0 mmol)處理存於無水乙腈(13 mL)中之5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(828 mg, 3.33 mmol)並於110°C下在微波中加熱30 min。隨後將反應物傾倒至乙酸乙酯(50 mL)及水(30 mL)中並分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉

乾燥並在真空中濃縮，從而產生5-溴-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.322 g, 3.11 mmol, 93%)。LCMS RT=2.91 min。M+1=427。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

5-溴-4-[(1*S*,5*R*)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶

(ii) 5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例316)

用(2-甲氧基-3-吡啶基)酮酸(89 mg, 0.7 mmol)、乙酸鈹(II)(12 mg)、三苯基膦(12 mg)及碳酸鈉溶液(1.5 mL 2 M溶液)處理存於二甲氧基乙烷(3.5 mL)中之5-溴-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(100 mg, 0.23 mmol)並於85℃下將混合物在微波反應器中在劇烈攪拌下加熱1 h。隨後將反應物分配在乙酸乙酯與水之間。分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮成膠狀物。將膠狀物溶解於DMSO/甲醇1:1中，藉由製備型HPLC純化。收集主峰並在真空中濃縮，從而產生無色膠狀5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(49 mg, 46%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.6 (2H, m), 1.45 (2H, d, *J*=12 Hz), 1.6 (1H, br m), 1.8 (4H, (4H, br s), 2.2 (1H, br s), 2.52 (6H, br s), 2.65 (2H, t, *J*=4 Hz), 3.1 (2H, d, *J*=4 Hz), 3.5 (2H, t, *J*=4 Hz), 3.7 (2H, br d, *J*=12 Hz), 3.9 (3H, s), 7.0 (1H, dd, *J*=4 Hz, *J'*=8 Hz), 7.3 (1H, s), 7.5 (d, *J*=4 Hz), 8.2 (1H, d,

$J=4$ Hz), 8.55 (1H, s)。

藉由方法O使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法P

1) *N*-異丙基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(實例327)之合成

i) 8-(5-苯基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮

將4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(1.00 g, 4.05 mmol)、去甲托品酮鹽酸鹽(0.983 g, 6.08 mmol)及三乙胺(1.71 mL, 12.2 mmol)存於THF (20 mL)中之混合物加熱至70°C過夜。添加乙醇(20 mL)並將混合物加熱至70°C並保持3 hr。添加其他批次之去甲托品酮鹽酸鹽(0.983 g, 6.08 mmol)及三乙胺(1.71 mL, 12.2 mmol)並將混合物加熱至70°C過夜。添加其他批次之去甲托品酮鹽酸鹽(0.983 g, 6.08 mmol)及三乙胺(1.71 mL, 12.2 mmol)並將混合物加熱至70°C達3夜。將其冷卻至室溫且用二氯甲烷(40 mL)及水(40 mL)稀釋。分離各層且二氯甲烷(2×40 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×40 mL)洗滌，經由疏水性紬料過濾並蒸發，從而產生褐色油狀物。質量：3.21 g。藉由二氧化矽層析(100 g柱；洗脫劑石油/乙酸乙酯0至40%)對其進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分，從而產生白色固體狀8-(5-苯基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮(0.99 g)。LCMS RT=4.43 min。M+1=336。

以下化合物係根據所述方法使用適當起始材料合成：

1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-酮

ii) N-異丙基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(實例327)

向8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮(0.05 g, 0.1491 mmol)存於DCM (2 mL)中之溶液中添加異丙胺(0.0385 mL, 0.4472 mmol)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.1663 g, 0.7454 mmol)並在室溫下將混合物攪拌過夜。添加第二批次異丙胺(0.0385 mL, 0.4472 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.1663 g, 0.7454 mmol)並將混合物攪拌過夜。添加第三批次異丙胺(0.0385 mL, 0.4472 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.1663 g, 0.7454 mmol)並將混合物攪拌3夜。添加甲醇(2 mL)以使反應驟冷。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)及水(2 mL)中。分離各層且二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。蒸發合併之有機層以產生無色油狀物。質量：77 mg。藉由二氧化矽層析(10 g柱；洗脫劑二氯甲烷/存於甲醇中之0.5 M氨0至10%；收集所有輸出物)對其進行純化。合併並蒸發含有靶化合物之部分(藉由TLC及LCMS；寬峰)，從而產生白色固體狀N-異丙基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(19 mg)。LCMS RT=3.04 min。M+1=379。

藉由方法P使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法Q

1) 2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例358)之合成

i) 4-氯-2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶

在反應小瓶中將2-胺基-4-(2-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酸乙酯(1 g, 3.606 mmol)、環丙烷甲醯胺(0.3069 g, 3.606 mmol)及三氯化磷(V)(0.6723 mL, 7.212 mmol)加熱至100°C達1週。將反應混合物用DCM (25 mL)稀釋，用水(2×25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用石油醚至50/50石油醚/乙酸乙酯之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到4-氯-2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.51 g)。LCMS：純度100%，RT=4.63 min, M+1=317.0

ii) 2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例358)

合併4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(0.10 g, 0.47 mmol)、三乙胺(0.089 mL, 0.63 mmol)及4-氯-2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.10 g, 0.32 mmol)並在乙醇(10 mL)中加熱至50°C過夜。在減壓下去除溶劑。將殘餘物吸收於DCM (20 mL)中，用水(20 mL)洗滌並將有機物經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用DCM至90/10/1 DCM/MeOH/NH₄OH之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.03 g)。LCMS：純度100%，RT=3.62 min, M+1=493.1

2) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例340)之合成

(i) 5-苯基-2-(三氟甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

將2-氨基-4-苯基-噻吩-3-甲酸乙酯(2 g, 8.087 mmol)及三氟乙脛(4.531 g, 40.44 mmol)合併於乙醇(20 mL)中並加熱回流過夜。再添加三氟乙脛(4.531 g, 40.44 mmol)並將反應物再加熱回流18小時。使反應混合物冷卻至室溫。過濾出所得沈澱，用乙醇(5 mL)洗滌並在真空中於40℃下乾燥，從而得到5-苯基-2-(三氟甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(1.195 g)。LCMS：純度99%，RT=4.11 min, M+1=297。

(ii) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例340)

於0℃下將5-苯基-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.20 g, 0.67 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中攪拌。先後添加吡啶(0.11 mL, 1.3 mmol)及三氟甲磺酸酐(0.14 mL, 0.81 mmol)並繼續攪拌30 min並使混合物升溫至室溫。添加4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)六氫吡啶(0.29 g, 1.3 mmol)並於室溫下將反應物攪拌1小時。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，用水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮。藉由急驟層析用石油醚至50/50石油醚/乙酸乙酯之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.16 g)。LCMS：純度98%，RT=4.28 min,

M+1=491.2

3) *N*-環丁基-8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(實例321)之合成

i) 8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮

在微波中將4-氯-2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(0.30 g, 1.05 mmol, 過量烯胺)、去甲托品酮鹽酸鹽(0.25 g, 1.57 mmol)及三乙胺(0.44 mL, 3.14 mmol)存於乙醇(4 mL)中之混合物加熱至140°C並保持30 min。重複加熱。添加其他份數之三乙胺(0.44 mL, 3.14 mmol)及去甲托品酮鹽酸鹽(0.25 g, 1.57 mmol)並將混合物於室溫下攪拌3夜。將其用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋。分離各層且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生褐色油狀物(512 mg)。藉由二氧化矽層析(10 g柱；洗脫劑石油醚40-60/乙酸乙酯0至100%；收集所有輸出物)對此進行純化，從而產生黃色固體狀8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮(0.15 g)。m/z [M+H]⁺ 376.0。保留時間4.98 min (LCMS方法+ve 6 min)。

ii) *N*-環丁基-8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(實例321)

向8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮(50 mg, 0.133 mmol)存於二氯甲烷(2.5

mL)中之溶液中添加環丁基胺(0.023 mL, 0.27 mmol)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(89 mg, 0.40 mmol)並在室溫下將混合物攪拌過夜。添加其他份數之環丁基胺(0.023 mL, 0.27 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(89 mg, 0.40 mmol)並將混合物於室溫下攪拌3夜。添加甲醇(2 mL)以使反應驟冷。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於水(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生黃色油狀物(70 mg)。藉由LCUV (酸性方法1)對其進行純化。合併並蒸發有關部分。將殘餘物溶解於甲醇中並施加至SCX柱(2 g，用甲醇潤濕)，隨後用甲醇(2管柱體積)洗滌並用存於甲醇中之7 M氨(2管柱體積)洗脫。蒸發氨溶液，從而產生白色固體狀靶化合物(38 mg)。m/z $[M+H]^+$ 431.1。保留時間3.29 min (LCMS方法+ve 6 min)。

藉由方法Q使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法 R

1) *N,N*-二甲基-5-苯基-4-(3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醯胺(實例353)之合成

i) 4-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸甲酯

於室溫下向4-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸甲酯(3.231 g, 10.59 mmol)及DIPEA (2.39 mL, 15.89 mmol)存於THF (60 mL)中之攪拌溶液中添加降托品(1.682 g, 15.89

mmol)且使反應物攪拌過夜。將反應物用水(60 mL)稀釋並分離各層。將水層酸化至pH 3並用3:1氯仿/IPA重複萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而得到4-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(1.839 g, 44%)。LCMS: $R_t=4.23$, 396 (M+1)。

ii) 4-(3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

於室溫下向4-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.940 g, 2.38 mmol)存於DCM (100 mL)中之攪拌溶液中一次性添加Dess-Martin過碘烷(1.310 g, 3.094 mmol)並使反應物攪拌過夜。過濾反應物並用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌濾液，將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，從而得到4-(3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯，其未經進一步純化即使用(0.935 g, 100%)。LCMS: $R_t=4.46$, 394 (M+1)。

iii) 5-苯基-4-(3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

向微波小瓶中4-(3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.935 g, 2.38 mmol)、吡咯啶(0.40 mL, 4.758 mmol)及二丁基二氯化錫(0.072 g, 0.238 mmol)存於THF (10 mL)中之攪拌溶液中一次性添加苯基矽烷(0.366 mL, 2.975 mmol)。密封反應物並

在微波中於100℃下加熱1小時。將反應物用水(20 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×15 mL)進一步萃取水層併合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析使用DCM: MeOH (0-25%)作為洗脫劑純化反應物，從而得到中間體甲基酯($R_t=3.12$, 449 M+1)。將合併且濃縮之中間體溶解於THF (10 mL)及水(10 mL)中，添加氫氧化鋰(0.201 g, 4.758 mmol)並將反應物於室溫下攪拌1小時。在減壓下去除THF，使用濃氫氯酸將水層酸化至pH 3並使用3:1氯仿/IPA重複萃取。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到粗製酸，其未經進一步純化即使用(0.984 g, 95%)。LCMS: $R_t=2.93$, 435 (M+1)。

iv) N,N-二甲基-5-苯基-4-(3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(實例353)

向5-苯基-4-(3-吡咯啶-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(0.150 g, 0.346 mmol)、HATU(0.262 g, 0.691 mmol)及DIPEA(0.12 mL, 0.691 mmol)存於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中一次性添加二甲基胺存於THF(0.52 mL, 1.037 mmol)中之2 M溶液。將反應物於室溫下攪拌1週，過濾並藉由製備型層析使用鹼性洗脫劑純化，從而得到命名產物之主要異構體(0.0294 g, 19%)，LCMS: $R_t=2.95$, 462 (M+1)；及次要異構體(0.0125 g, 8%) LCMS: $R_t=2.96$, 462 (M+1)。

藉由方法R使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法 S

1) *N*-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基]-*N*-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺之合成(實例351)

i) 8-(5-溴噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

用 8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇(1.34 g, 10.6 mmol)及碳酸鉀(3.519 g, 25.5 mmol)處理存於無水乙腈(100 mL)中之 5-溴-4-氯噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(2.11 g, 8.5 mmol)並攪拌並於回流溫度下加熱 4 h。將反應物用乙酸乙酯(200 mL)及二氯甲烷(100 mL)稀釋並用水(100 mL)洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生黃色固體狀 8-(5-溴噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇(2.890 g, 8.5 mmol, 100%)。此未經進一步純化即直接用於下一步驟。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (2H, d, *J*=12 Hz), 2.0 (2H, br s), 2.28 (2H, d, *J*=6 Hz), 2.45 (2H, d, *J*=8 Hz), 4.15 (1H, br s), 4.7 (2H, br s), 7.35 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

ii) 8-(5-溴噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮

用 Dess Martin 過碘烷(3.5 g, 8.25 mmol)處理存於二氯甲烷(60 mL)中之 8-(5-溴噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇(1.87 g, 5.5 mmol)並於室溫下攪拌 1 h。將反應物用 10% 碳酸鉀溶液(25 mL)洗滌，分離二氯甲烷層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生膠狀固體。將此固體溶解於二氯甲烷(15 mL)中並施加至 2 個 100 g 二氧化矽

管柱試樣上且隨後在 2×100 g 二氧化矽管柱上以存於石油中之25-50%乙酸乙酯之梯度層析。收集第一峰並在真空中濃縮，從而產生無色結晶固體8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮，將其在真空中乾燥(1.4833 g, 4.388 mmol, 79%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.82 (2H, dd, $J=6$ Hz, $J'=4$ Hz), 2.1 (2H, brs), 2.35 (2H, d, $J=12$ Hz), 2.97 (2H, dd, $J=12$ Hz, $J'=3$ Hz), 4.85 (2H, br s), 7.35 (2H, s), 8.5 (1H, s)。

iii) 8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺

用環丁基胺(3.145 g, 44.3 mmol)處理存於甲苯(60 mL)中之8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮(1.5 g, 4.43 mmol)並在攪拌下加熱回流2 h。添加乙醇(100 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(9.347 g, 44.3 mmol)並攪拌反應物並在 30°C 下升溫3天。隨後將反應物在真空中濃縮成膠狀物，用乙酸乙酯(100 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋並振盪。隨後分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生黃色固體狀8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(1.799 g, 3.97 mmol, 89%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.5 (3H, d, $J=12$ Hz), 1.65 (3H, br s), 1.93 (2H, br s), 2.1 (2H, d, $J=6$ Hz), 2.22 (2H, m), 2.4 (2H, m), 3.0 (1H, br s), 3.3 (1H, m), 4.63 (2H, br s), 7.3 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

iv) 8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-N-甲基-8-氮

雜二環[3.2.1]辛-3-胺

將存於福爾馬林溶液(5 mL)及甲酸(5 mL)中之8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(200 mg, 0.5 mmol)加熱至80℃並保持1 h。隨後將反應物在真空中濃縮成膠狀物，用乙酸乙酯(50 mL)及10%碳酸鉀溶液(10 mL)稀釋並振盪。隨後分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生無色膠狀物。在25 g二氧化矽管柱上以存於二氯甲烷中之2-15%甲醇之梯度對膠狀物進行層析。收集流動較慢之峰，從而產生8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(165 mg, 0.405 mmol, 81%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (2H, t, *J*=12 Hz), 1.5-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (6H, m), 2.1 (3H, s), 2.5 (2H, br m), 3.1 (2H, br m), 4.7 (2H, br m), 7.3 (1H, s), 8.4 (1H, s)。

v) N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(實例351)

用(2-甲氧基-3-吡啶基)酮酸(134 mg, 0.75 mmol)及乙酸鈹(II)(12 mg, 0.053 mmol)、三苯基膦(12 mg)處理存於二甲氧基乙烷(4 mL)及2 M碳酸鈉溶液(1 mL)中之8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-環丁基-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(82.5 mg, 0.20 mmol)並將反應物在微波中於85℃下攪拌1 h。隨後將反應物用乙酸乙酯(25 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)稀釋並振盪。隨後分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生膠狀物。將

膠溶解於DMSO/水1:1 (2.5 mL)中並藉由反相HPLC純化。收集主峰並在真空中濃縮，從而產生膠狀N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺(32 mg, 0.073 mmol, 36%)。LCMS RT=4.76 min。M+1=436。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.1 (2H, t, *J*=12 Hz), 1.3-1.9 (11H, m), 1.9 (3H, s), 2.2 (1H, br m), 2.9 (1H, br m), 3.9 (3H, s), 4.3 (2H, br s), 7.0 (1H, q, *J*=6 Hz, *J'*=4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J*=6 Hz), 8.2 (1H, d, *J*=4Hz), 8.5 (1H, s)。

2) *N*-[[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺(實例427)之合成

i) 3-[8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇

於回流溫度下將存於乙腈(25 mL)中之5-溴-4-氯-噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.0 g, 4.0 mmol)用8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基甲醇(705 mg, 16 mmol)及碳酸鉀(2.208 g, 16 mmol)處理4 h。隨後將反應物在真空中濃縮成膠狀物並分配在乙酸乙酯(100 mL)與水(50 mL)之間。分離乙酸乙酯，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，從而產生黃色膠狀物。在二氧化矽上以存於二氯甲烷中之2-8%甲醇之梯度在100 g管柱上對膠狀物進行層析。收集主要第一部分並在真空中濃縮成膠狀物。將膠狀物與二乙醚(20 mL)一起研磨並在靜置時結晶幾分鐘。傾析出二乙醚並乾燥在真空中結晶，從而產生3-

[8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(1.297 g, 3.66 mmol, 91%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (2H, dd, *J*=12 Hz, *J'*=4 Hz), 1.67 (2H, d, *J*=4 Hz), 1.82 (1H, br s), 1.98 (3H, br m), 2.48 (2H, 四重峰, *J*=4 Hz), 3.64 (2H, d, *J*=4 Hz), 4.7 (2H, br s), 7.32 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

ii) 3-[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇

用 2 M 碳酸鈉水溶液(3 mL)、(2-甲氧基-3-吡啶基)酮酸(612 mg, 4.0 mmol)、乙酸鈹(40 mg)及三苯基膦(40 mg)處理存於1,2-二甲氧基乙烷(12 mL)中之3-[8-(5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(350 mg, 1.0 mmol)並在微波中於85℃下加熱1 h。隨後將反應物傾倒至乙酸乙酯(100 mL)及水(50 mL)中並振盪。分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以產生膠狀物。藉由製備型HPLC (方法6a)純化膠狀物。收集主峰，從而產生膠狀3-[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(352 mg, 0.93 mmol, 93%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (2H, d, *J*=6 Hz), 1.4 (2H, d, *J*=6 Hz), 1.56 (2H, m), 3.45 (2H, *J*=4 Hz), 3.9 (3H, s), 4.2 (2H, m), 7.0 (1H dd, *J*=4 Hz, *J'*=4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J*=4 Hz), 8.15 (1H, d, *J*=4 Hz), 8.5 (1H, s)。

iii) 8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-甲醛

於室溫下向[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇(0.20 g, 0.52 mmol)存於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中一次性添加Dess-Martin過碘烷(0.26 g, 0.62 mmol)並將所得懸浮液於室溫下攪拌48 h。將反應物用二氯甲烷(20 mL)稀釋，過濾並將所得濾液用飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而產生淺黃色膠狀物(0.22 g)。使殘餘物經受急驟管柱層析(矽膠，10 g SNAP，20%乙酸乙酯/石油醚至50%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫)，從而產生無色膠狀期望產物(0.086 g, 0.23 mmol, 43%)。LCMS: R_t=5.95, 381 (M+1)。

iv) N-[[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺

在氮氣氛下向8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-甲醛(0.086 g, 0.23 mmol)存於無水四氫呋喃(4.0 mL)中之攪拌溶液中添加淨環丁基胺(0.046 mL, 0.53 mmol)，之後添加二丁基二氯化錫(0.008 g, 0.03 mmol)存於無水四氫呋喃(0.5 mL)及苯基矽烷(0.04 mL, 0.27 mmol)中之溶液。使用微波反應器將反應混合物於105℃下加熱1 h。將反應混合物分配於水(10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。分離水相並用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而產生極淺

黃色膠狀物(0.25 g)。藉由製備型HPLC (P方法1)純化不純產物，從而產生淺褐色膠狀期望產物之甲酸鹽(52 mg)。將該物質溶解於10% MeOH/DCM中並裝載於SCX柱上，用二氯甲烷(5 mL)、甲醇(5 mL)及存於甲醇中之2 M NH₃洗滌以獲得無色膠狀期望產物之游離鹼(47.8 mg, 0.11 mmol, 49 %)。LCMS: R_t=3.61, 436 (M+1)。

藉由方法S使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法T

1) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶(實例308)之合成

i) 2-甲基磺醯基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶

用4-(2-吡咯啶-1-基乙基氧基甲基)六氫吡啶(360 mg, 1.7 mmol)及碳酸鉀(219 mg, 1.71 mmol)處理存於乙腈(10.0 mL)中之2,4-雙(甲基磺醯基)-5-苯基-呋喃并[2,3-d]-嘧啶(400 mg, 1.14 mmol)並在微波中於120°C下加熱30 min。將反應物在真空中濃縮成膠狀物並將殘餘物分配在乙酸乙酯與水之間。分離乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮成膠狀物。藉由製備型HPLC(鹼性方法6)純化該膠狀物，從而產生甲基磺醯基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶(96 mg, 0.198 mmol, 17%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (2H, m), 1.52 (2H, br d, J=8 Hz), 1.75 (5H, br s), 2.5(4H, (4H, b s), 2.6 (2H,

t, $J=5$ Hz), 2.8 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.18 (2H, d, $J=4$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.5 (2H, t, $J=4$ Hz), 4.05 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.4 (5H, m), 7.6 (1H, s)。

ii) 5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶(實例308)

於20℃下在連續攪拌下將存於乙醇(5.0 mL)中之2-甲基磺醯基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]-嘧啶(75 mg, 0.15 mmol)用硼氫化鈉(15 mg, 0.38 mmol)處理30 min。再添加30 mg硼氫化鈉並將反應物於20℃下再攪拌1 h。再添加60 mg硼氫化鈉並將反應物於20℃下再攪拌1 hr，隨後在真空中濃縮成膠狀物並將殘餘物分配在二氯甲烷與水之間。分離二氯甲烷層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮成膠狀物。製備型HPLC純化膠狀物，從而產生5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶(53 mg, 0.13 mmol, 84%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.75 (6H, m), 2.45-2.8 (9H, m), 3.2 (2H, d, $J=8$ Hz), 3.5 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.95 (2H, d, $J=12$ Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.52 (1H, s), 8.45 (1H, s)。LCMS RT=5.14 min。M+1=407。

藉由方法T使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法U

1) 2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[(1*S*,5*R*)-3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-*N,N*-二甲基-5-苯基-噻吩

并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(實例366)之合成

i) 2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

在氮氣氛下將二異丙胺(0.755 mL, 5.33 mmol)存於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液用丙酮/冰浴冷卻至-55°C。添加存於己烷中之丁基鋰(2.0 mL, 4.98 mmol, 2.5 M)並使溫度升至0°C並操持10 min。將混合物冷卻至-55°C並添加2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.00 g, 3.56 mmol)存於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將混合物攪拌1 hr, 維持溫度於-55°C下。添加氯甲酸甲酯(0.561 mL, 7.11 mmol)並使混合物升至室溫。將其攪拌4 hr。添加水(20 mL)以使反應驟冷。分離各層且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂), 過濾並蒸發, 從而產生褐色固體(1.63 g)。藉由二氧化矽層析(50 g柱; 洗脫劑石油醚40-60/乙酸乙酯0至10%; 藉由UV觸發劑收集)對此物質進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分, 從而產生黃色固體狀靶化合物(1.24 g)。m/z [M+H]⁺ 338.9/340.9。保留時間4.89 min (LCMS方法+ve 6 min)。

ii) 2-氯-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯

將3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷(0.106 g, 0.683 mmol)溶解於乙醇(2 mL)及二氯甲烷(2 mL)中。添加三乙胺(0.166 mL, 1.18 mmol)及2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.200 g, 0.590 mmol)並將混合物於室溫下攪拌5 hr。將其用二氯甲烷(2 mL)及水(2 mL)稀釋。分

離各層且二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。蒸發合併之有機層，從而產生黃色油狀物(281 mg)。藉由二氧化矽層析(10 g柱；洗脫劑石油醚40-60/乙酸乙酯0至20%；收集所有輸出物)對此物質進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分，從而產生黃色固體狀靶化合物(0.177 g)。m/z [M+H]⁺ 458.0/460.0。保留時間5.30 min (LCMS方法+ve 6 min)。

iii) 2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(實例366)

在氮氣氛下向5-羥基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(165 mg, 0.773 mmol)存於四氫呋喃(2 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(62 mg, 1.54 mmol, 60% w/w, 存於礦物質油中)。將混合物攪拌3 min且隨後添加2-氯-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(177 mg, 0.387 mmol)存於四氫呋喃(4 mL)中之溶液。將混合物加熱回流(70°C) 1.5 hr且隨後冷卻至室溫。添加甲醇(5 mL)以使反應驟冷。添加二氯甲烷(10 mL)及水(10 mL)。分離各層且二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌-形成難以處理之乳液。在真空下濃縮混合物以去除有機溶劑。添加乙酸乙酯(20 mL)及水(10 mL)。分離各層且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生黃色固體。質量：0.358 g。將此物質溶解於甲醇中並施加至Biotage KP-NH₂柱(10 g，經甲醇平衡)。

先後用甲醇(2管柱體積)及存於甲醇中之0.5 M甲酸(2管柱體積)處理柱。蒸發酸溶液，從而產生黃色固體。藉由二氧化矽層析(10 g柱；洗脫劑二氯甲烷/甲醇0至10%；收集所有輸出物)對此物質進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分(寬)，從而產生黃色固體。質量：170 mg。藉由LCMS分析：含有2-[(2-第三丁氧基羰基-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)氧基]-4-[(3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸之混合物。 m/z $[M+H]^+$ 621.1。保留時間 5.10 min (LCMS方法+ve 6 min)。

向不純的2-[(2-第三丁氧基羰基-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)氧基]-4-[(3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(170 mg)存於乙腈(4 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.116 mL, 0.8215 mmol)及六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘(0.215 g, 0.5477 mmol)。添加存於(0.7 mL, 2 M)中之二甲基胺並將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(4 mL)及飽和氯化銨水溶液(4 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯(2×2 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生褐色固體(239 mg)。藉由二氧化矽層析(10 g柱；洗脫劑石油醚40-60/乙酸乙酯20至70%；藉由UV觸發劑收集)對此物質進行純化。觀察若干峰，藉由LCMS其均含有5-[6-(二甲基胺甲醯基)-4-[(3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-

d]嘧啶-2-基]氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯。合併所有收集之部分，從而產生黃色固體狀含有5-[6-(二甲基胺甲鹽基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯之混合物(200 mg)。

向含有5-[6-(二甲基胺甲鹽基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氧基-2-氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁基酯(200 mg)之混合物中添加二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)並將混合物攪拌2 hr。蒸發溶劑。將殘餘物溶解於甲醇中並施加至SCX柱(10 g，經甲醇平衡)。用甲醇(2管柱體積)及存於甲醇中之0.5 M氨(2管柱體積)洗滌柱。蒸發氨溶液，從而產生黃色油狀物。質量：136 mg。藉由LCUV (酸性方法1)對其進行純化。藉由LCMS鑑定對應於靶化合物之峰併合併並蒸發相應部分。將殘餘物溶解於甲醇中並施加至MP-TsOH柱(1 g，經甲醇平衡)。先後用甲醇(2管柱體積)及存於甲醇中之0.5 M氨(2管柱體積)洗滌柱。蒸發氨溶液，從而產生黃色油狀靶化合物(22 mg)。m/z $[M+H]^+$ 548.2。保留時間3.07 min (LCMS方法+ve 6 min)。

藉由方法U使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法V

1) 1-[[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啶-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啶-2-酮

(實例244)之合成

i) 4-氯-2-(氯甲基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

將2-(氯甲基)-5-苯基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (1.50 g, 過量烯胺)存於磷鹽氣(23 mL)中之懸浮液加熱回流(105°C)過夜。冷卻反應物並蒸發溶劑。添加甲苯(30 mL)並再次蒸發混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中。將其用水(1×100 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(1×100 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鈉), 過濾並蒸發, 從而產生黃色固體狀靶化合物(1.45 g)。m/z [M+H]⁺ 294.8/296.8。保留時間4.99 min (LCMS方法+ve 6 min)。其未經進一步純化即用於下一步驟。

ii) [1-[2-(氯甲基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲醇

向4-氯-2-(氯甲基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.45 g)存於乙醇(70 mL)中之懸浮液中添加4-六氫吡啶甲醇(0.85 g)。添加三乙胺(1.4 mL)且將混合物在室溫下攪拌24 hr。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鈉), 過濾並蒸發, 從而產生灰白色發泡體(1.76 g)。藉由二氧化矽層析(50 g柱; 洗脫劑石油醚40-60/乙酸乙酯0至50%; 藉由UV觸發劑收集)對此物質進行純化。合併並蒸發對應於主峰之部分, 從而產生白色發泡體狀靶化合物(1.10 g)。m/z [M+H]⁺ 373.9/375.9。保留時間4.67 min (LCMS方法

+ve 6 min)。

iii) 1-[[4-[4-(羥基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮

在氮氣氛下向2-吡咯啉酮存於無水N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加氫化鈉(25 mg, 60% w/w, 存於礦物質油中)。將混合物攪拌10 min, 隨後添加[1-[2-(氯甲基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲醇(100 mg)。在室溫下將混合物攪拌2 hr。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(1×10 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鈉), 過濾並蒸發, 從而產生黃色固體狀靶化合物(96 mg)。m/z [M+H]⁺ 424.0。保留時間3.95 min (LCMS方法+ve 6 min)。其未經純化即用於下一步驟。

iv) 1-[[4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮

向1-[[4-[4-(羥基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮(102 mg)存於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加四溴甲烷(120 mg)。添加聚苯乙烯支撐之三苯基膦(0.35 g, 2.04 mmol g⁻¹)並將混合物於室溫下攪拌過夜。過濾出固體材料並蒸發溶劑, 從而產生黃色固體狀靶化合物(160 mg)。m/z [M+H]⁺ 484.9/486.9。保留時間4.97 min (LCMS方法+ve 6 min)。其未經純化即用於下一步驟。

v) 1-[[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮 (實例 244)

在微波中將 1-[[4-[4-(溴甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮 (160 mg) 存於 N,N'-二甲基胺基吡咯啉 (0.5 mL) 中之溶液加熱至 150°C 並保持 30 min (兩次)。不能成功地將所得深褐色固體溶解於乙酸乙酯及水中。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於二甲亞碸及甲醇 (1:1) 中，且隨後藉由 LCUV (鹼性方法 F) 純化。合併並蒸發含有靶化合物之部分 (藉由 LCMS)。藉由 LCUV (鹼性方法 A) 再次純化所得褐色油狀物，從而產生褐色玻璃狀靶化合物 (12 mg)。m/z [M+H]⁺ 519.0。保留時間 2.88 min (LCMS 方法 +ve 6 min)。

藉由方法 V 使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表 1 中。

方法 W

1) 2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-N-甲基-乙醯胺 (實例 252) 之合成

i) 2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙酸甲酯

於室溫下向 N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺 (50 mg, 0.132 mmol) 及碳酸鈉 (51 mg, 0.158 mmol) 存於無水 DMF (4 mL) 中之攪拌懸浮液中逐滴添加溴乙酸甲酯 (15 μ L, 0.158 mmol)。將反應物攪拌 2

h, 隨後添加水及乙酸乙酯並分離有機層。用乙酸乙酯($\times 3$)進一步萃取水層。合併有機層, 用水洗滌, 藉由通過疏水性紬料乾燥並在真空中濃縮, 從而產生無色油狀2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙酸甲酯(37 mg)。LCMS RT=3.20。M+1=451。

ii) 2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-N-甲基-乙醯胺(實例252)

於0°C及氮下向甲基胺(2 M, 存於THF中, 123 μ L, 0.246 mmol)存於DCM中之攪拌溶液中添加三甲基鋁溶液(2 M, 存於己烷中, 123 μ L, 0.246 mmol)。將反應物攪拌15 min且隨後升溫至室溫。在攪拌30分鐘後, 逐滴添加存於DCM (0.5 mL)中之2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙酸甲酯(37 mg, 0.082 mmol)並將反應物攪拌2 h。添加又一123 μ L三甲基鋁及又一123 μ L甲基胺並將反應物於室溫下攪拌過夜。隨後蒸發溶劑並藉由管柱層析用0至5% v/v 7 M氨/存於DCM中之甲醇洗脫來純化殘餘物, 從而產生無色固體狀2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-N-甲基-乙醯胺(6 mg)。LCMS RT=3.01。M+1=450。

藉由方法W使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法X

1) [5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]甲醇(實例281)之合成

在氮氣氛及0℃下經由注射器向5-苯基-4-[4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.170 g, 0.354 mmol)存於無水THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加存於THF中之DIBAL-H 1 M溶液(1.42 mL, 1.42 mmol)。將反應物攪拌30 min，之後使其升溫至室溫。將反應物用飽和Rochelle鹽(10 mL)驟冷並用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將合併之有機物經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空中濃縮。使用製備型層析使用鹼性洗脫劑純化反應物，從而得到命名產物(0.0043 g, 3%)。LCMS: $R_t=2.76$, 453(M+1)。

藉由方法X使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

方法Y

1) 5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(實例184)之合成

i) 2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯

將存於N,N-二乙基苯胺(50 mL)及磷醯氯(150 mL)中之2-[5-(4-氟苯基)-4-側氧基-4-H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯(10 g, 0.0301 mol)加熱至115℃並保持4.5 hr。在真空中濃縮混合物並將殘餘物傾倒至冰-水上並使其靜置過夜。用碳酸氫鈉中和水溶液，過濾，隨後用DCM萃取。利用又一10 g 2-[5-(4-氟苯基)-4-側氧基-4-H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯重複該反應且將DCM萃取物與第一批之萃取合併。在真空中去除溶劑並藉由二氧化矽管柱層析首

先用石油醚/DCM 50:50 v/v、隨後石油醚/DCM 25:75 v/v、之後DCM (100%)洗脫來純化殘餘物。利用存於DCM中之25%二乙醚自管柱洗脫其他部分。藉由TLC分析部分，合併並濃縮，從而產生褐色固體狀2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯(14 g)。LCMS RT=4.83 min, M+1=351。

ii) 2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇

在氮下將2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯(9.98 g, 0.285 mol)溶解於無水THF (100 mL)中。向此中添加二異丁基氫化鋁(1 M, 存於THF中, 95 mL)。將反應物於室溫下攪拌5.5 hr, 之後藉由小心添加至Rochelle鹽之飽和溶液驟冷。將混合物攪拌1 hr, 隨後使其靜置過夜。將混合物用DCM (3×700 mL)萃取, 隨後合併萃取物, 乾燥並在真空中濃縮。藉由二氧化矽管柱層析先後用DCM、3:1 v/v DCM /乙酸乙酯洗脫來純化殘餘物。藉由TLC分析部分, 合併並濃縮, 從而產生褐色固體狀2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇(4 g)。LCMS RT=4.25 min, M+1=309。

iii) 2-[5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇

將2-[4-氯-5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇(150 mg, 0.0005 mol)、三乙胺(0.214 mL, 0.00154 mol)及4-(甲氧基甲基)六氫吡啶鹽酸鹽(0.091 g, 0.00055 mol)溶解於乙醇(5 mL)中並升溫至55℃並保持2 hr。隨後將反應物

傾倒於冰上並用 DCM 萃取。藉由通過 PTFE 紬料乾燥有機物並在真空中濃縮，從而產生 2-[5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇 (180 mg)。LCMS RT=4.33 min。M+1=402。

iv) 5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (實例 184)

將 2-[5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙醇 (20 mg, 0.05 mmol) 溶解於 THF (1 mL) 中，向其中添加三乙胺 (0.021 mL, 0.15 mmol) 及甲磺醯氯 (0.1 mmol)。將反應物於 50°C 下攪拌 2 hr，隨後添加吡咯啶 (18 mg, 0.25 mmol) 且將反應物於 50°C 下攪拌過夜。將反應物分配在水與 DCM 之間。在真空中濃縮有機物並藉由製備型 TLC 用存於甲醇中之 7.5% 7M 氨/DCM v/v 洗脫來純化殘餘物，從而產生 5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(2-吡咯啶-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (10 mg)。LCMS RT=3.28 min。M+1=455。

2) 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1-吡咯啶-1-基-乙酮 (實例 183) 之合成

i) 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸

將 2-(4-氟-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯 (100 mg, 0.285 mmol)、4-(甲氧基甲基)六氫吡啶鹽酸鹽 (52 mg, 0.314 mmol) 及三乙胺 (0.12 mL, 0.85 mmol) 溶解於乙醇 (4 mL) 中並加熱至 65°C 並保持 6 hr。隨後在微波中將反應物加

熱至 150°C 並保持 10 min。將反應物傾倒於冰上並用 DCM 萃取。合併萃取物並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於非乾燥 THF (2 mL) 中並添加氫氧化鋰單水合物 (48 mg)。將反應物於室溫下攪拌過夜，隨後添加又一份氫氧化鋰單水合物 (10 mg) 並將反應物再攪拌 2 hr。在 Isolute NH₂ SPE 管柱 (用存於甲醇中之氫洗脫) 上純化反應混合物，從而產生 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸 (107 mg)。

ii) 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1-吡咯啶-1-基-乙酮 (實例 183) 之合成

於 50°C 下將 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸 (24 mg, 0.06 mmol)、吡咯啶 (5 mg, 0.067 mmol)、HATU (26 mg) 及三乙胺 (0.025 mL) 於乙腈 (2 mL) 中攪拌 20 hr。將反應物分配在水與 DCM 之間。分離有機物並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 用存於 DCM 中之 10% 甲醇洗脫來純化殘餘物。藉由製備型 TLC 用乙酸乙酯洗脫重新純化分離帶，從而產生 2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1-吡咯啶-1-基-乙酮 (3 mg)。LCMS RT=4.61 min。M+1=451。

藉由方法 Y 使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表 1 中。

方法 Z

1) 1-[4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺 (實例 337) 之

合成

i) 8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇

向 2,4-二氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶 (100 mg, 0.356 mmol) 及 8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇 (68 mg, 0.53 mmol) 中添加四氫呋喃 (2 mL) 及三乙胺 (0.10 mL, 0.71 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。添加乙酸乙酯 (2 mL) 及水 (2 mL) 並分離各層。用乙酸乙酯 (2×2 mL) 萃取水層。將合併之有機層乾燥 (硫酸鎂)，過濾並蒸發，從而產生褐色固體 (127 mg)。藉由二氧化矽層析 (10 g 柱；洗脫劑石油醚 40-60/乙酸乙酯 0 至 30%；收集所有輸出物) 對此物質進行純化。鑑別一組部分且合併並蒸發有關部分，從而產生褐色固體 (83 mg)。藉由 LCUV (酸性方法 1) 再次純化此物質，從而產生白色固體狀靶化合物 (44 mg)。m/z $[M+H]^+$ 372.0/373.9。保留時間 4.74 min (LCMS 方法 +ve 6 min)。

ii) 1-[4-[3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

將 8-(2-氯-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇 (44 mg, 0.12 mmol) 懸浮於乙腈 (3 mL) 中。添加吡咯啉-3-甲醯胺鹽酸鹽 (36 mg, 0.24 mmol) 及三乙胺 (0.067 mL, 0.47 mmol) 並在微波中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min (兩次)。添加其他批次之吡咯啉-3-甲醯胺鹽酸鹽 (36 mg, 0.24 mmol) 及三乙胺 (0.067 mL, 0.47 mmol) 並在微波中將混合物加熱至 150°C 並保持 30 min。蒸發溶劑並藉

由LCUV (酸性方法1)純化殘餘物，從而產生白色固體狀靶化合物(44 mg)。m/z $[M+H]^+$ 450.1。保留時間3.75 min (LCMS方法+ve 6 min)。

iii) 1-[4-[3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺

向1-[4-[3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺(40 mg, 0.089 mmol)存於二氯甲烷(4 mL)中之懸浮液中添加Dess-Martin過碘烷(50 mg, 0.12 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(2 mL)並分離各層。用二氯甲烷(2×2 mL)萃取水層。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×2 mL)洗滌，經由疏水性紬料過濾並蒸發，從而產生白色固體狀靶化合物(46 mg)。m/z $[M+H]^+$ 448.1。保留時間3.59 min (LCMS方法+ve 6 min)。

iv) 1-[4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺(實例337)

向1-[4-(3-側氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺(40 mg, 0.089 mmol)存於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加二丁基二氯化錫(5 mg, 0.016 mmol)。添加環丁基胺(0.02 mL, 0.23 mmol)，之後添加苯基矽烷(0.03 mL, 0.24 mmol)並在微波中將混合物加熱至100℃並保持2 hr。將反應物用甲醇驟冷，隨後施加至SCX柱(10 g，經甲醇平衡)。將其用甲醇(2管柱體積)洗滌，隨後用存於甲醇中之0.5 M氨(2管柱體

積)洗脫。蒸發氨溶液，從而產生灰白色固體(35 mg)。藉由LCUV (酸性方法1)對其進行純化。合併並蒸發含有靶化合物之部分，從而產生白色固體，將其溶解於甲醇中並施加至SCX柱(2 g，經甲醇平衡)。將其用甲醇(2管柱體積)洗滌且用存於甲醇中之0.5 M氨(2管柱體積)洗脫。蒸發氨溶液，從而產生白色固體狀靶化合物(16 mg)。m/z $[M+H]^+$ 503.1。保留時間2.99 min (LCMS方法+ve 6 min)。

方法AA

1) *N*-異丙基-4-[3-[2-(甲磺醯胺基)乙氧基甲基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲磺胺之合成

i) 4-[3-(2-羥基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-*N*-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲磺胺

於0℃下將4-[3-(2-羥基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-*N*-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲磺胺(1.87 g, 3.89 mmol)攪拌於DMF (20 mL)中。添加三乙胺(0.795 g, 1.10 mL, 7.78 mmol)，之後添加甲磺醯氯(0.682 g, 0.461 mL, 5.84 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌1小時。在減壓下去除溶劑。將所得殘餘物吸收於DCM (100 mL)中，用水(2×100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮，從而得到4-[3-(2-羥基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-*N*-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲磺胺(2.67 g)。

LCMS：純度97%，RT=4.27 min, M+1=559.20

ii) 4-[3-(2-胺基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

將甲磺酸2-[[8-[6-(異丙胺甲醯基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲氧基]乙基酯(0.3 g, 0.5 mmol)溶解於NMP (2 mL)中。添加疊氮化鈉(0.2 g, 3 mmol)並將反應物在微波中加熱至150°C並保持30分鐘。將反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，用水(2×20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於THF (5 mL)中。添加三苯基磷(0.2 g, 0.8 mmol)並將反應物在室溫下攪拌過夜。將其加熱回流5小時。在減壓下去除溶劑。將所得殘餘物吸收於DCM中，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。藉由急驟層析用DCM至90/10/1 DCM/MeOH/NH₄OH之梯度洗脫來純化所得殘餘物，從而得到4-[(1R,5S)-3-(2-胺基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(100 mg)。

LCMS：純度100%，RT=3.45 min, M+1=480.20

iii) N-異丙基-4-[3-[2-(甲烷磺醯胺基)乙氧基甲基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺

於0°C下將4-[3-(2-胺基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N-異丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(0.1 g, 0.2 mmol)攪拌於DCM (10 mL)中，添加三乙胺(0.04 g, 0.06 mL, 0.4 mmol)，之後添加甲磺醯氯(0.04 g, 0.02 mL, 0.3 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌1小時。

在減壓下去除溶劑。將所得殘餘物吸收於DCM中，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。藉由酸性製備型HPLC (方法1)純化所得殘餘物。合併期望部分並於減壓下濃縮。將殘餘物吸收於DCM中，用飽和NaHCO₃溶液洗滌，將有機物經Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮，從而得到N-異丙基-4-[3-[2-(甲烷磺醯胺基)乙氧基甲基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲磺胺(41 mg)。

LCMS：純度100%，RT=4.10 min, M+1=558.20

藉由方法Z使用適當起始材料製備之其他化合物列舉於表1中。

生物測試

使用人工全細胞片技術評定針對由異四聚體Kir3.1/3.4編碼之重組G蛋白活化向內整流電流的化合物活性。異四聚體形成在心臟中傳導乙酰膽鹼/腺苷-活化鉀電流之孔形成通道。

Kir3.1/3.4電生理學方法

關於全細胞片鉗研究，在進行記錄之前將細胞(經大鼠Kir3.1/3.4穩定轉染之人類胚腎293)接種於玻璃蓋玻片上。將細胞以能夠針對片鉗實驗選擇分離細胞之密度接種於無菌30 mm Petri盤中。將盤儲存於37℃下加濕、加氣(5% CO₂)之培育箱中直至使用。

根據在片電極與細胞之間形成吉歐姆阻抗封接(gigaohm seal)使用由Pulse軟體(8.5x/8.6x/8.7x版，HEKA, Germany)

控制之HEKA EPC-9/10擴增器進行膜電流之全細胞片鉗記錄。將接種有細胞之蓋玻片放置於安裝於倒置式顯微鏡之平臺上之記錄室中。在實驗期間，用經由緊密靠近細胞放置之套管遞送之浴溶液連續澆蓋目標細胞以能夠控制細胞外溶液環境。僅使用彼等電流 <-500 pA (於 -140 mV下之電流)之細胞進行實驗。在實驗期間，串聯電阻補償最少70%。

如下實施電生理學電壓-階梯方案及數據分析。於5 kHz下對數據進行取樣，且用2.5 kHz之-3 dB帶寬過濾。將細胞保持在 -60 mV之電壓下。在斜坡-複極化(0.4 V.s⁻¹)至 -140 mV (100 ms)之前且在恢復至 -60 mV之前由去極化電壓階躍至 $+60$ mV (100 ms)誘發電流。在整個實驗中每10 s重複施用命令波形。使用Pulsecfit軟體(v8.x, HEKA, Germany)分析 -140 mV下1-99%時間期間之平均電流。在經由緊密靠近所研究細胞之套管澆蓋測試物質之前，重複施用電壓方案以在浴液中獲得穩定電流基線。使測試物質平衡，在此時間期間重複施用並記錄電壓方案。在達成穩態抑制後，用不含外部氯化鉀(由等莫耳NaCl替代)之相同浴液澆蓋細胞。在不存在鉀下進行相同電流量測以評定 -140 mV下之被動洩漏。自對照及穩態藥物電流值減去洩漏電流。相對於對照減去洩漏之前藥值計算在測試物質存在下減去洩漏之電流之抑制百分比。內部片移液管溶液含有(以mM表示)：110 KCl、20 NaCl、0.9 GTP γ S、5 Mg-ATP、5 EGTA、10 HEPES，經KOH校正為pH 7.2。外部澆

蓋物組成(以 mM 表示)係：150 (或 160) NaCl、10 (或 0) KCl、3 CaCl₂、1 MgCl、10 HEPES，經 NaOH 校正為 pH 7.4。

Kir3.1/3.4 Q-patch 方法

關於使用 Sophion Q-patch 之自動片-鉗研究，實施累積濃度-反應實驗以測定針對離子通道靶標之化合物活性。使用穩定表現 Kir3.1/3.4 之 HEK293 細胞使用 QPatch-16 或 QPatch-48 (Sophion Bioscience A/S) 實施電壓-鉗實驗。在電壓-鉗下以 0.1 Hz 之頻率對細胞重複施用電壓波形 ($V_{\text{保持}}$ -20 mV，趨向 60 mV 達 100 ms，經 500 ms 斜升至 -120 mV，於 -120 mV 下保持 100 ms，之後恢復至 $V_{\text{保持}}$) 以誘導 Kir3.1/3.4 電流。在不存在藥物 ($I_{\text{對照}}$) 及存在藥物 ($I_{\text{藥物}}$) 下量測 -120 mV 下之平均電流。藉由去除外部鉀 (I_K) 評定主動洩漏。自對照及藥物記錄減去洩漏電流。電流抑制 (%) 計算為 $\{1 - [(I_{\text{藥物}} \cdot I_K) / (I_{\text{對照}} \cdot I_K)]\} * 100$ 。用 S 形函數擬合數據以產生 IC₅₀ 及希爾係數 (Hill coefficient)。外部實驗緩衝液之組成係 (以 mM 表示)：40 NaCl、100 KCl、5 CaCl₂、1 MgCl₂、10 HEPES pH 7.4。內部溶液之組成係 (以 mM 表示)：40 K-葡萄糖酸鹽、60 KF、20 NaCl、5 Mg-ATP、0.9 GTPγS、20 EGTA，pH 7.2。將化合物在 DMSO 中調配並在緩衝液中稀釋，從而產生介於 0.03 μM 至 10 μM 之間之最終藥物濃度及 0.1-0.3% 之最終 DMSO 濃度。

經由電生理學方法獲得之 IC₅₀ 數據提供於表 1 中且經由 Q-patch 方法獲得之 IC₅₀ 數據提供於表 2 中：

A 對應於小於 500 nM 之 IC_{50} ；

B 對應於大於 500 nM 但小於 3000 nM 之 IC_{50} ；且

C 對應於大於 3000 nM 但小於 10,000 nM 之 IC_{50} 。

若化合物之 IC_{50} 低於 10,000 nM，則將其視為具有「活性」。

表 1

合成方法及生物活性之概述

實例	化學名稱	合成方法	IC_{50}
實例1	4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例2	5-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	B
實例3	4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	C
實例4	5,6-二甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例5	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例6	4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉	F	A
實例7	4-[4-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例8	N,N-二甲基-3-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]丙-1-胺	F	A
實例9	4-[4-(環丁氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例10	4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例11	N,N-二甲基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙胺	F	A

實例12	4-[4-[(1-甲基吡咯啉-3-基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例13	4-[4-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例14	1-[4-[4-(2-二甲基胺基乙基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	F	A
實例15	4-[4-(異丙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	B
實例16	5-苯基-4-[4-(四氫呋喃-3-基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	B
實例17	5-(3-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例18	5-乙基-6-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例19	4-[2-[[1-(6-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉	F	B
實例20	5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例21	4-[2-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉	F	A
實例22	4-[4-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例23	4-[2-[[1-(5-乙基-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]嗎啉	F	A
實例24	5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例25	6-異丙基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例26	4-[4-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例27	5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷	F	A
實例28	4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]哌嗪-2-酮	F	B

實例29	1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺	F	A
實例30	N-[1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	F	A
實例31	1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	F	A
實例32	4-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例33	4-[4-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例34	5-乙基-6-甲基-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例35	5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例36	5-(3-氟苯基)-4-[4-[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例37	5-苯基-4-[6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例38	4-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]嗎啉	F	B
實例39	4-[6-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例40	4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例41	4-[6-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例42	(2R)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	F	A
實例43	(2S)-1-[2-[[3-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	F	A
實例44	N,N-二甲基-4-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯磺醯胺	F	B
實例45	(2R)-1-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	F	A

實例46	5-(4-硝基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例47	5-(4-氟苯基)-4-[6-[2-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例48	5-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷	F	A
實例49	1-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]甲胺	A	A
實例50	4-[4-[(3-甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	B
實例51	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1-胺	A	B
實例52	2,2-二氟-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	B
實例53	2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例54	[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇	A	A
實例55	1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-醇	A	B
實例56	2-苯基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]嗎啉	A	A
實例57	3-苯基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]丙-1-醇	A	A
實例58	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例59	2-甲基-2-嗎啉基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1-胺	A	A
實例60	N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例61	1-(2-呋喃基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]甲胺	A	A
實例62	N',N'-二異丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺	A	A

實例63	N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺	A	A
實例64	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺	A	A
實例65	[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-基]甲醇	A	A
實例66	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-吡啶基)甲胺	A	A
實例67	(3S,4S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-4-吡咯啉-1-基-吡咯啉-3-醇	A	A
實例68	4-[4-[(3-甲氧基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例69	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-(2-噻吩基)甲胺	A	A
實例70	4-[4-[(3-(4-氟苯基)吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例71	N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙-1,2-二胺	A	A
實例72	N,N,N'-三甲基-N'-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1,3-二胺	A	A
實例73	4-[4-(氮雜環丁-1-基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	B
實例74	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丙胺	A	A
實例75	N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺	A	A
實例76	5-苯基-4-[4-[(3-吡咯啉-1-基)吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例77	N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丙胺	A	B
實例78	N-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺	A	B
實例79	1-[[1-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氫吡啶-3-胺	A	A

實例80	2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例81	(3R)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺	A	A
實例82	2-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	A	A
實例83	N-甲基-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]-N-(吡咯啉-2-基甲基)甲胺	A	A
實例84	N-[(1-甲基吡咯啉-2-基)甲基]-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲胺	A	A
實例85	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺	A	B
實例86	N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-2-基-乙胺	A	A
實例87	2-(1-乙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例88	2-(1-異丙基吡咯啉-2-基)-N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例89	1-[2-[2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙基]吡咯啉-1-基]乙酮	A	B
實例90	(3S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例91	1-甲基-4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]吡咯啉-2-酮	A	B
實例92	4-[4-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	B
實例93	2-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮	A	B
實例94	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-烯-1-胺	A	A
實例95	[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-基]甲醇	A	B
實例96	N-[1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]乙基]環丙胺	A	A

實例97	1-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-4-胺	A	A
實例98	4-[4-[(2,5-二甲基吡咯啉-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	B
實例99	5-苯基-4-[4-[[4-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	B
實例100	2-[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例101	N-甲基-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例102	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-四氫呋喃-2-基-乙胺	A	A
實例103	2-環丙基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例104	2-(1-甲基吡咯啉-3-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例105	2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮	A	A
實例106	(2S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	A	A
實例107	2-[2-羥基乙基-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙醇	A	B
實例108	4-[4-[(異丙胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	B
實例109	4-[4-[(2-甲氧基乙基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	B
實例110	4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例111	N,1-二甲基-N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺	B	A
實例112	N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基-2-哌嗪-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺	B	A

實例113	[1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環戊基]甲醇	B	B
實例114	N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺	B	B
實例115	N,N-二甲基-1-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	B	A
實例116	N-[[1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺	B	A
實例117	4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例118	N-(2-甲氧基乙基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例119	N-(環丙基甲基)-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例120	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例121	2-[甲基-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]胺基]乙醯胺	B	A
實例122	N-[[1-[2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺	B	A
實例123	1-[4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例124	4-[4-[[3-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A

實例125	4-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	B	B
實例126	4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例127	4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	B	A
實例128	1-[4-[4-[(環丁基胺基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	B
實例129	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-2-甲醯胺	B	B
實例130	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-2-甲醯胺	B	B
實例131	N-甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	B	C
實例132	N-異丙基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	B	A
實例133	5-異丙基-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	C	B
實例134	5-異丙基-N-甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	C	B
實例135	N,N-二甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例136	N,N-二甲基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	B
實例137	5-(3-氟苯基)-N-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例138	5-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例139	[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-吡咯啉-1-基-甲酮	D	A

實例140	N-異丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例141	N-甲基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例142	3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶	I	A
實例143	2-溴-3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶	I	A
實例144	3-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲腈	M	A
實例145	5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙基)哌嗪-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例146	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	G	A
實例147	(2R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	G	A
實例148	5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例149	5-苯基-2-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例150	(3R)-1-[2-[4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺	G	B
實例151	2-[4-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例152	5-(4-氟苯基)-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例153	1-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]吡咯啉-3-甲醯胺	G	A
實例154	5-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷	G	A
實例155	N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺	L	B
實例156	1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮	L	A



實例157	5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例158	1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮	L	A
實例159	5-異丙基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例160	4-[3-[(1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基]丙-1-炔基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	H	A
實例161	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)丙-1-炔基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	H	A
實例162	N-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙醯胺	E	A
實例163	1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]吡咯啉-2-酮	E	A
實例164	5-苯基-4-[(1S,5R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例165	[8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇	J	B
實例166	N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺	K	B
實例167	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	M	A
實例168	N-苄基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-胺	N	A
實例169	N,N-二甲基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-胺	I	B
實例170	1-(2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六氫吡啶-4-胺	I	B
實例171	2-[1-[5-(4-氟苯基)-2-(2-羥基乙基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-4-六氫吡啶基]乙醇	J	B
實例172	4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	B
實例173	N-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺	J	A

實例174	4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	A
實例175	4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	J	A
實例176	4-[4-(4-甲氧基苯基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	B
實例177	5-環己基-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	J	B
實例178	4-(3-苄基氧基吡咯啉-1-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	B
實例179	4-[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	J	B
實例180	5-苯基-4-[4-(3-吡啶基氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例181	5-苯基-4-[3-(1-六氫吡啶基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	B
實例182	2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)乙醯胺	Y	A
實例183	2-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮	Y	B
實例184	5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(2-吡咯啉-1-基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶	Y	A
實例185	2-[[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺基]乙醇	J	A
實例186	2-[2-羥基乙基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]乙醇	I	B
實例187	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-胺	I	A
實例188	1-[4-[4-(二甲基胺基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-醇	J	B
實例189	1-[5-苯基-2-(2-吡咯啉-1-基乙基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-醇	J	B
實例190	(3S)-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-醇	A	A

實例191	1-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]甲醇	J	A
實例192	2-甲氧基-N-[[1-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	J	A
實例193	4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	J	A
實例194	5-環己基-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-哌嗪-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	A
實例195	1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(吡咯啉-1-基甲基)六氫吡啶-4-醇	I	A
實例196	N-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-2-胺	A	A
實例197	4-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2,6-二甲基-嗎啉	A	A
實例198	4-[4-[(3-甲基吡咯啉-1-基)甲基]-2-苯基-吡咯啉-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例199	2-[5-(4-氟苯基)-4-(2-苯基吡咯啉-1-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)乙鹽胺	Y	A
實例200	1-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-醇	A	A
實例201	2-[[1-(5-環己基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基-(2-羥基乙基)胺基]乙醇	A	A
實例202	N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-胺	A	A
實例203	N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]四氫呋喃-3-胺	A	B
實例204	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]乙胺	A	A
實例205	N,1-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]吡咯啉-3-胺	A	A
實例206	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-吡咯啉-1-基-乙胺	A	A
實例207	N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-六氫吡啶基]甲基]環丁胺	A	B

實例208	N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例209	N-[[5-甲基-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺	A	A
實例210	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-苯基-吡咯啉-3-基]甲基]乙胺	A	A
實例211	1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例212	5-苯基-4-[4-[[3-(三氟甲基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例213	4-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]哌嗪-2-酮	A	B
實例214	4-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例215	(3S)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例216	(3R)-N,N-二甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-胺	A	A
實例217	N',N'-二甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]丙-1,3-二胺	A	A
實例218	5-苯基-4-[4-[[3-(1-六氫吡啶基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A
實例219	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-基]甲基]乙胺	A	A
實例220	N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺	A	A
實例221	2-(1-甲基咪唑-2-基)-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例222	N,N-二甲基-1-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]六氫吡啶-4-胺	P	A
實例223	1-甲基-N-[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]六氫吡啶-4-胺	P	A
實例224	N-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺	K	B

實例225	1-[4-[4-[[2-二甲基氨基乙基(甲基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例226	N-[1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	B	A
實例227	N-甲基-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	B	A
實例228	N,N-二乙基-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	B	A
實例229	(2R)-1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-2-甲醯胺	B	A
實例230	4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	P	A
實例231	N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-胺	P	A
實例232	N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-1-甲基-六氫吡啶-4-胺	A	A
實例233	N-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙胺	A	A
實例234	1-[[1-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,N-二甲基-六氫吡啶-3-胺	A	A
實例235	1-[4-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-六氫吡啶基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例236	1-[4-[4-[[3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例237	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]氮雜環丁烷-3-甲醯胺	B	A

實例238	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	B	A
實例239	1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-4-甲醯胺	B	A
實例240	1-[5,6-二甲基-4-[4-[[2-(1-甲基-2-六氫吡啶基)乙基胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例241	N-甲基-N-[1-[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-六氫吡啶基]乙醯胺	B	A
實例242	N-[[1-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺	A	A
實例243	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-[[1-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]乙胺	A	A
實例244	1-[[4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲基]吡咯啉-2-酮	V	A
實例245	1-[5-異丙基-4-[4-[[甲基-(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]甲基]-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	B	A
實例246	N,N-二乙基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]六氫吡啶-3-甲醯胺	A	A
實例247	1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-2-甲醯胺	A	A
實例248	N-甲基-N-[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	A	A
實例249	N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-甲醯胺	K	A
實例250	1-甲基-4-[甲基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]吡咯啉-2-酮	A	B
實例251	N-甲基-N-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]環丁胺	W	A

實例252	2-[環丁基-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]胺基]-N-甲基-乙醯胺	W	B
實例253	N-[1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	A	A
實例254	(2S)-N,N-二甲基-2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]丙-1-胺	F	A
實例255	1-[4-[4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基甲基]-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	A
實例256	1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	A
實例257	N-[1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	J	A
實例258	1-[4-[4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	A
實例259	N-[1-[4-[4-(2-嗎啉基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-基]乙醯胺	J	A
實例260	N-甲基-1-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基胺基]環丁烷甲醯胺	A	A
實例261	1-[4-[2-[[1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙酮	F	A
實例262	5-苯基-4-[(3R)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例263	5-苯基-4-[(3S)-3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例264	N,5-二異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	C	B
實例265	5-異丙基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例266	N-[[1-(6-溴-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶基]甲基]-N,1-二甲基-吡咯啉-3-胺	I	A
實例267	1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)六氫吡啶-4-甲醯胺	K	B

實例268	1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)六氫吡啶-3-甲醯胺	K	A
實例269	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)吡咯啉-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例270	1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(2-吡咯啉-1-基乙基)吡咯啉-3-甲醯胺	K	B
實例271	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例272	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例273	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)氮雜環丁-1-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	B
實例274	1-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	A
實例275	N,N-二甲基-5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺	J	A
實例276	4-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉	J	A
實例277	(2S)-1-[2-[[3-[5-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-6-基]甲氧基]乙基]吡咯啉-2-甲醯胺	F	A
實例278	5-(4-氟苯基)-4-[6-[2-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]乙氧基甲基]-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例279	2-氟-5-(4-氟苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例280	N-(2-羥基乙基)-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	B
實例281	[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]甲醇	X	A
實例282	N-甲基-N-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲醯胺	K	B
實例283	5-環己基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	G	A
實例284	5-苯基-4-[5-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A

實例285	N-(2-嗎啉基乙基)-1-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-3-甲醯胺	K	B
實例286	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例287	5-異丙基-4-[3-(2-吡咯啶-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例288	5-異丙基-4-[5-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例289	5-苯基-4-[3-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例290	1-[2-[[2-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]吡咯啶-3-甲醯胺	F	A
實例291	4-[5-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例292	5-[2-[[2-(5-異丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷	F	B
實例293	(2R)-1-[2-[[2-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基]氧基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	F	A
實例294	4-[5-[2-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例295	4-[5-[2-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]乙氧基]-2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]-5-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例296	5-苯基-4-[4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	F	A
實例297	5-異丙基-4-[3-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	I	A
實例298	[8-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇	J	B
實例299	8-[4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	B
實例300	4-[2-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉	J	B

實例302	8-[2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	A
實例303	3-甲基-N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]丁醯胺	L	A
實例304	2-甲基-N-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]丙醯胺	L	A
實例305	4-[5-苯基-2-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	A
實例306	1-(4-嗎啉基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)吡咯啉-3-甲醯胺	J	C
實例307	2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[4-(甲氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	A
實例308	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]呋喃并[2,3-d]嘧啶	T	A
實例309	1-[4-(2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	C
實例310	1-[4-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例311	5-(4-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	B
實例312	5-(3-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例313	4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例314	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-胺	J	A
實例315	5-(3-呋喃基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例316	5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例317	4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-5-(3-噻吩基)噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例318	N-第三丁基-2-甲基-4-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)丁-3-炔-2-胺	H	A

實例319	5-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例320	5-(2-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	B
實例321	N-環丁基-8-(2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	Q	A
實例322	4-[3-(氮雜環丁-1-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-2-環丙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	Q	A
實例323	N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺	A	A
實例324	5-(3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	B
實例325	N-環丁基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	P	A
實例326	4-[3-(氮雜環丁-1-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	P	A
實例327	N-異丙基-8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	P	A
實例328	5-(2-異丙氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例329	5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例330	N,N-二甲基-2-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺	O	C
實例331	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例332	N,N-二甲基-3-[4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺	O	B
實例333	2-甲基-N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]丙-2-胺	A	A
實例334	N-[[8-(5-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]丙-2-胺	A	A
實例335	5-苯基-4-[3-(吡咯啉-1-基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	A	A

實例336	4-[5-苯基-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉	Q	B
實例337	1-[4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	Z	B
實例338	4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈	Z	A
實例339	4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	A
實例340	5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶	Q	A
實例341	N-環丁基-8-[5-[2-(三氟甲氧基)苯基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例342	N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例343	4-[3-(環丁基胺基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	B
實例344	N-環丁基-8-[5-(鄰甲苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例345	N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例346	N-環丁基-8-[5-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	B
實例347	4-[3-[環丁基(甲基)胺基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	A
實例348	2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	A
實例349	8-[2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	A
實例350	N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例351	N-環丁基-8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	S	A
實例352	2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	A

實例353	N,N-二甲基-5-苯基-4-[3-吡咯啉-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	A
實例354	N-異丙基-5-苯基-4-[3-吡咯啉-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	A
實例355	N-異丙基-5-苯基-4-[3-吡咯啉-1-基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	R	A
實例356	N,N-二甲基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例357	N-異丙基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例358	2-環丙基-5-(2-甲氧基苯基)-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	Q	A
實例359	N-環丁基-8-[5-苯基-2-(三氟甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺	Q	A
實例360	2-環丙基-5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	Q	A
實例361	N-甲基-5-苯基-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	D	A
實例362	5-(2-甲氧基苯基)-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例363	5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶	O	A
實例364	N,N-二甲基-2-[4-[3-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]苯甲醯胺	O	A
實例365	[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇	S	B
實例366	2-(2-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基氧基)-4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-N,N-二甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺	U	B
實例367	N-[[8-[5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺	S	A

實例368	1-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]咪唑啉-2-酮	E	A
實例369	2-[5-苯基-4-[4-(2-吡咯啉-1-基乙氧基甲基)-1-六氫吡啶基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1,2-噻唑啉 1,1-二氧化物	E	A
實例370	1-(2-乙基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基-六氫吡啶-4-胺	AA	A

表 2

合成方法及生物活性之概述

實例	化學名稱	合成方法	IC ₅₀ Q-Patch
實例371	[8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲醇	J	B
實例372	8-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	A
實例373	1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	A
實例374	1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	A
實例375	8-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	B
實例376	1-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例377	8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	B
實例378	4-[4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	J	B

實例379	8-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	B
實例380	4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	J	A
實例390	1-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	B
實例391	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	J	B
實例392	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺	J	A
實例393	1-[5-(2-氯苯基)-2-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	A
實例394	4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺	J	A
實例395	8-[2-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	B
實例396	1-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺	J	A
實例397	8-[2-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	A
實例398	4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺	J	A
實例399	1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	B
實例400	8-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	B
實例401	1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-甲醯胺	J	B
實例402	8-[5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	B

實例403	4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	J	A
實例404	1-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-醇	J	A
實例405	4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲脞	J	B
實例406	4-[3-(甲氧基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲脞	J	A
實例407	2,4-雙(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶	J	B
實例408	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	A
實例409	4-[4-(3-甲氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	B
實例410	1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	B
實例411	1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]六氫吡啶-3-甲醯胺	J	B
實例412	1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例413	4-[2-[3-(羥基甲基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌嗪-2-酮	J	A
實例414	1-[2-(3-羥基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例415	1-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例416	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-甲醯胺	J	A
實例417	4-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲醯胺	J	B
實例418	4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	B
實例419	4-[5-(2-甲氧基苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	A

實例420	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]嗎啉-2-甲醯胺	J	A
實例421	8-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-醇	J	A
實例422	1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-甲醯胺	J	B
實例423	8-[5-(2-氯苯基)-2-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	B
實例424	4-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]哌嗪-2-酮	J	A
實例425	8-[5-(2-氯苯基)-2-嗎啉基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷	J	A
實例426	1-[5-(2-氯苯基)-4-(3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啉-3-醇	J	A
實例427	N-[[8-[5-(2-甲氧基-3-吡啶基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]甲基]環丁胺	S	A

參考文獻

Berg, Tom Christian ; Bakken, Vebjoern ; Gundersen, Lise-Lotte ; Petersen, Dirk Cyclization and rearrangement products from coupling reactions between terminal *o*-alkynylphenols or *o*-ethynyl(hydroxymethyl)benzene and 6-halopurinesTetrahedron, 2006, 第62卷, 第25期, 第6121-6131頁。

Jingjun yin、Buchwald、Stephen L. ; Palladium-Catalyzed Intermolecular Coupling of Aryl Halides and Amides ; Org. Lett. 2000, 第2卷, (8), 第1101-1104頁。

Munchof等人, Design and SAR of thienopyrimidine and

thienopyridine inhibitors of VEGFR-2 kinase activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(1), 21-24, 2004。

Barker 等 人，Thienopyridines Part 6. Synthesis and nucleophilic substitution of some chlorothieno[2,3b]pyridine derivatives and comparison with the analogous quinoline compounds. *J. Chem Res. (Miniprint)*, 1985, 2501-2509。

Charvát 等 人，Diethyl Acetonedicarboxylate-a Precursor for the Synthesis of new Substituted 4-Aminoquinolines and Fused 4-A minopyridines. *Monatsheft. Chem.* 126, 333-340, 1995。

Gewald 等 人，Synthesen von 4-Amino-thieno[2,3-b]pyridinen, *Monatsheft. Chem.* 110, 1189-1196, 1979。

Chinchilla、Rafael 及 Nájera, Carmen, The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry; *Chem. Rev.*, 2007, 107 (3)，第 874-922 頁。

Greene 等 人，Protective groups in organic synthesis，第 3 版，Wiley & Sons, 1999。

Han 等 人，Efficient and library-friendly synthesis of furo-and thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine derivatives by microwave irradiation, *Tett.Lett.*, 51, 629-632, 2010。

Jang 等 人，Synthesis immunosuppressive activity and structure-activity relationship study of a new series of 4-N-piperazinyl-thieno[2,3-d]pyrimidine analogues, *Bioorg. Med.*

Chem. Lett., 20, 844-847, 2010。

Modica 等人, Synthesis and binding properties of novel selective 5HT₃ receptor ligands, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 3891-3901, 2004。

Tasler 等人, Thienopyrimidines as β 3-adrenoreceptor agonists: Hit to lead optimization, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 6108-6115, 2010。

Gorja 等人, C-C (alkynylation) vs C-O (ether) bond formation under Pd/C-Cu catalysis: synthesis and pharmacological evaluation of 4-alkynylthieno[2,3-*d*]pyrimidines, Beilstein J. Org. Chem., 7, 338-345, 2011。

(1973). The sick sinus syndrome. *Br Med J* 2, 677-678。

ALANIS J、GONZALEZ H 及 LOPEZ E (1958). The electrical activity of the bundle of His. *J Physiol* 142, 127-140。

ALANIS J、LOPEZ E、MANDOKI JJ 及 Pilar G (1959). Propagation of impulses through the atrioventricular node. *Am J Physiol* 197, 1171-1174。

Altomare C、Barbuti A、Viscomi C、Baruscotti M 及 DiFrancesco D (2000). Effects of dronedarone on Acetylcholine-activated current in rabbit SAN cells. *Br J Pharmacol* 130, 1315-1320。

Appel, Rolf (1975). Tertiary phosphane/tetrachloroethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration and P-N

linkage, *Angew. Chem. Intl. Ed. Eng.*, 14 (12), 801-811。

Armstrong CM 及 Hille B (1998). Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 20, 371-380。

Belardinelli L、Shryock JC、Song Y、Wang D 及 Srinivas M (1995). Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 9, 359-365。

Borchard R、Van BM、Wickenbrock I、Prull MW、Pott L 及 Trappe HJ. [Inhibition of the muscarinic potassium current by KB130015, a new antiarrhythmic agent to treat atrial fibrillation]. *Med Klin.(Munich)* 100[11], 697-703. 2005。

參考類型：摘要

Bosch RF、Zeng X、Grammer JB、Popovic K、Mewis C 及 Kuhlkamp V (1999). Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 44, 121-131。

Brodde OE 及 Michel MC (1999). Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 51, 651-690。

Brundel BJ、Van Gelder IC、Henning R、Tieleman RG、Tuinenburg AE、Wietes M、Grndjean JG、Van Gilst WH 及 Crijns HJ (2001a). Alterations in potassium channel gene expression in atria of patients with persistent and

paroxysmal atrial fibrillation: differential regulation of protein and mRNA levels for K⁺ channels. *ACC Current Journal Review* 10, 71-72。

Brundel BJ、Van G、Henning RH、Tieleman RG、Tuinenburg AE、Wietes M、Grandjean JG、Van G 及 Crijns HJ (2001b). Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 103, 684-690。

Brundel BJJM、Ausma J、van Gelder IC、Van Der Want JIL、Van Gilst WH、Crijns HJGM 及 Henning RH (2002a). Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 54, 380-389。

Brundel BJJM、Henning RH、Kampinga HH、van Gelder IC 及 Crijns HJGM (2002b). Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 54, 315-324。

Burashnikov A 及 Antzelevitch C (2006). Late-phase 3 EAD. A unique mechanism contributing to initiation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 29, 290-295。

Burashnikov A、Sicouri S、Di Diego JM、Belardinelli L 及 Antzelevitch C (2010). Synergistic effect of the

combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 56, 1216-1224 .

Camerino DC 、Desaphy JF 、Tricarico D 、Pierno S 及 Liantonio A (2008). Therapeutic approaches to ion channel diseases. *Adv Genet* 64, 81-145 .

Cha TJ 、Ehrlich JR 、Chartier D 、Qi XY 、Xiao L 及 Nattel S (2006). Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation* 113, 1730-1737 .

Chan KW 、Langan MN 、Sui JL 、Kozak JA 、Pabon A 、Ladiaz JA 及 Logothetis DE (1996). A recombinant inwardly rectifying potassium channel coupled to GTP- binding proteins. *The Journal Of General Physiology* 107, 381-397 .

Chiou CW 、Eble JN 及 Zipes DP (1997). Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 95, 2573-2584 .

Colatsky TJ 、Follmer CH 及 Starmer CF (1990). Channel specificity in antiarrhythmic drug ction. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation* 82, 2235-2242 .

Corey S & CLAPHAM DE (1998). Identification of native atrial G-protein-regulated inwardly rectifying K^+ (GIRK4) channel homomultimers. *J Biol Chem* 273, 27499-27504 .

Corey S 、Krapivinsky G 、Krapivinsky L & CLAPHAM DE (1998). Number and stoichiometry of subunits in the native atrial G-protein-gated K^+ channel, $I_{K_{ACh}}$. *J Biol Chem* 273, 5271-5278 .

Coumel P (1994). Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 15 Suppl A, 9-16 .

Coumel P (1996). Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7, 999-1007 .

Dhar MS & Plummer HK, III (2006). Protein expression of G-protein inwardly rectifying potassium channels (GIRK) in breast cancer cells. *BMC Physiol* 6, 8 .

Dobrev D 、Friedrich A 、Voigt N 、Jost N 、Wettwer E 、Christ T 、Knaut M & Ravens U (2005). The G protein-gated potassium current $I_{(K,ACh)}$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 112, 3697-3706 .

Dobrev D 、Graf E 、Wettwer E 、Himmel HM 、Hala O 、Doerfel C 、Christ T 、Schuler S & Ravens U (2001). Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled

inward rectifying K^+ current ($I_{K,ACh}$) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced $I_{K,ACh}$ and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 104, 2551-2557 .

Dobrzynski H、Boyett MR & Anderson RH (2007). New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 115, 1921-1932 .

Drici MD、Diochot S、Terrenoire C、Romey G & Lazdunski M (2000). The bee venom peptide tertiapin underlines the role of IK_{ACh} in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. *Br J Pharmacol* 131, 569-577 .

Duprat F、Lesage F、Guillemare E、Fink M、Hugnot JP、Bigay J、Lazdunski M、Romey G & Barhanin J (1995). Heterologous multimeric assembly is essential for K^+ channel activity of neuronal and cardiac G-protein-activated inward rectifiers. *Biochem Biophys Res Commun* 212, 657-663 .

Ehrlich JR (2008). Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 52, 129-135 .

Ehrlich JR、Cha TJ、Zhang L、Chartier D、Villeneuve L、Hebert TE & Nattel S (2004). Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein

myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol* 557, 583-597 .

Ehrlich JR 、 Nattel S 及 Hohnloser SH (2007). Novel anti-arrhythmic drugs for atrial fibrillation management. *Curr Vasc Pharmacol* 5, 185-195 .

Ezekowitz MD 、 Aikens TH 、 Brown A 及 Ellis Z (2010). The evolving field of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 41, S17-S20 .

Ferrer J 、 Nichols CG 、 Makhina EN 、 SALKOFF L 、 Bernstein J 、 Gerhard D 、 Wasson J 、 Ramanadham S 及 Permutt A (1995). Pancreatic Islet Cells Express a Family of Inwardly Rectifying K[IMAGE]Channel Subunits Which Interact to Form G-protein-activated Channels. *J Biol Chem* 270, 26086-26091 .

Ferrer MI (1968). The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 206, 645-646 .

Ford JW 、 Stevens EB 、 Treherne JM 、 Packer J 及 Bushfield M (2002). Potassium channels: gene family, therapeutic relevance, high-throughput screening technologies and drug discovery. *Prog Drug Res* 58, 133-168 .

Gaborit N 、 Le BS 、 Szuts V 、 Varro A 、 Escande D 、 Nattel S 及 Demolombe S (2007a). Regional and Tissue Specific Transcript Signatures of Ion Channel Genes in the Non-diseased Human Heart. *J Physiol* .

Gaborit N、Le BS、Szuts V、Varro A、Escande D、Nattel S 及 Demolombe S (2007b). Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *J Physiol* 582, 675-693。

Geibel JP (2005). Role of potassium in acid secretion. *World J Gastroenterol* 11, 5259-5265。

Gögelein H、Brendel J、Steinmeyer K、Strubing C、Picard N、Rampe D、Kopp K、Busch AE 及 Bleich M (2004). Effects of the atrial antiarrhythmic drug AVE0118 on cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 370, 183-192。

Gomes JA、Kang PS、Matheson M、Gough WB、Jr. 及 El-Sherif N (1981). Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation. *Circulation* 63, 80-86。

Gregerson KA、Flagg TP、O'Neill TJ、Anderson M、Lauring O、Horel JS 及 Welling PA (2001). Identification of G protein-coupled, inward rectifier potassium channel gene products from the rat anterior pituitary gland. *Endocrinology* 142, 2820-2832。

Guillemare E、Marion A、Nisato D 及 Gautier P (2000). Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K⁺ current in guinea pig atrial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 36, 802-805。

Gutman GA、Chandy KG、Adelman JP、Aiyar J、

Bayliss DA、Clapham DE、Covarriubias M、Desir GV、Furuichi K及 Ganetzky 等人(2003). International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacological Reviews* 55, 583-586。

Haissaguerre M、Jais P、Shah DC、Takahashi A、Hocini M、Quiniou G、Garrigue S、Le MA、Le MP及 Clementy J (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339, 659-666。

Han SY及 Bolter CP (2011). The muscarinic-activated potassium channel always participates in vagal slowing of the guinea-pig sinoatrial pacemaker. *Auton Neurosci* 164, 96-100。

Hara Y及 Kizaki K (2002). Antimalarial drugs inhibit the acetylcholine-receptor-operated potassium current in atrial myocytes. *Heart Lung Circ* 11, 112-116。

Hashimoto N、Yamashita T、Fujikura N及 Tsuruzoe N (2007). NIP-141, a multiple ion channel blocker, terminates aconitine-induced atrial fibrillation and prevents the rapid pacing-induced atrial effective refractory period shortening in dogs. *Europace* 9, 246-251。

Hashimoto N、Yamashita T及 Tsuruzoe N (2006). Tertiapin, a selective I_{KACH} blocker, terminates atrial fibrillation with

selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacol Res* 54, 136-141 .

Hashimoto N 、 Yamashita T 及 Tsuruzoe N (2008). Characterization of In Vivo and In Vitro Electrophysiological and Antiarrhythmic Effects of a Novel $I_{K_{ACh}}$ Blocker, NIP-151: A Comparison With an I_{K_r} -Blocker Dofetilide. *J Cardiovasc Pharmacol* 51, 162-169 .

Hedin KE 、 Lim NF 及 CLAPHAM DE (1996). Cloning of a *Xenopus laevis* inwardly rectifying K^+ channel subunit that permits GIRK1 expression of $I_{K_{ACh}}$ currents in oocytes. *Neuron* 16, 423-429 .

Hibino H 、 Inanobe A 、 Furutani K 、 Murakami S 、 Findlay I 及 Kurachi Y (2010). Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev* 90, 291-366 .

Hille B 、 Armstrong CM 及 MacKinnon R (1999). Ion channels: from idea to reality. *Nat Med* 5, 1105-1109 .

Hollopeter G 、 Jantzen HM 、 Vincent D 、 Li G 、 England L 、 Ramakrishnan V 、 Yang RB 、 Nurden P 、 Nurden A 、 Julius D 及 Conley PB (2001). Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409, 202-207 .

Hong CM 、 Zheng QS 、 Liu XT 、 Shang FJ 、 Wang HT 及 Jiang WR (2009). Effects of autoantibodies against M2

muscarinic acetylcholine receptors on rabbit atria in vivo. *Cardiology* 112, 180-187 .

Horikawa-Tanami T 、 Hirao K 、 Furukawa T 及 Isobe M (2007). Mechanism of the conversion of a pulmonary vein tachycardia to atrial fibrillation in normal canine hearts: role of autonomic nerve stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18, 534-541 .

Huang JL 、 Wen ZC 、 Lee WL 、 Chang MS 及 Chen SA (1998). Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 66, 275-283 .

Iwanir S 及 Reuveny E (2008). Adrenaline-induced hyperpolarization of mouse pancreatic islet cells is mediated by G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels. *Pflugers Arch* .

Jayachandran JV 、 Sih HJ 、 Winkle W 、 Zipes DP 、 Hutchins GD 及 Olgin JE (2000). Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 101, 1185-1191 .

Jin W 、 Klem AM 、 Lewis JH 及 Lu Z (1999). Mechanisms of inward-rectifier K⁺ channel inhibition by tertiapin-Q. *Biochemistry* 38, 14294-14301 .

Jin W 及 Lu Z (1998). A novel high-affinity inhibitor for inward-rectifier K⁺ channels. *Biochemistry* 37, 13291-

13299 •

Jin W 及 Lu Z (1999). Synthesis of a Stable Form of Tertiapin: A High-Affinity Inhibitor for Inward-Rectifier K⁺ Channels. *Biochemistry* 38, 14286-14293 •

Kabell G 、 Buchanan LV 、 Gibson JK 及 Belardinelli L (1994). Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 28, 1385-1389 •

Kent KM 、 Epstein SE 、 Cooper T 及 Jacobowitz DM (1974). Cholinergic innervation of the canine and human ventricular conducting system. Anatomic and electrophysiologic correlations. *Circulation* 50, 948-955 •

Kobayashi T 、 Hirai H 、 Iino M 、 Fuse I 、 Mitsumura K 、 Washiyama K 、 Kasai S 及 Ikeda K (2009). Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuropharmacology* 56, 499-506 •

Kobayashi T 及 Ikeda K (2006). G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des* 12, 4513-4523 •

Kobayashi T 、 Washiyama K 及 Ikeda K (2003). Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac). *Br J Pharmacol* 138, 1119-1128 •

Kobayashi T 、 Washiyama K 及 Ikeda K (2004). Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by

various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* 29, 1841-1851 .

Kobayashi T、Washiyama K及Ikeda K (2006). Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the antidepressant paroxetine. *J Pharmacol Sci* 102, 278-287 .

Kobayashi T、Washiyama K及Ikeda K (2010). Inhibition of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the selective norepinephrine reuptake inhibitors atomoxetine and reboxetine. *Neuropsychopharmacology* 35, 1560-1569 .

Koo SH、Wakili R、Heo JH、Chartier D、Kim HS、Kim SJ、Lee JW、Qi XY、Nattel S及Cha TJ (2010). Role of constitutively active acetylcholine-mediated potassium current in atrial contractile dysfunction caused by atrial tachycardia remodelling. *Europace* 12, 1490-1497 .

Koumi S、Arentzen CE、Backer CL及Wasserstrom JA (1994). Alterations in muscarinic K⁺ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts. *Circulation* 90, 2213-2224 .

Koumi S 及 Wasserstrom JA (1994). Acetylcholine-sensitive muscarinic K⁺ channels in mammalian ventricular myocytes. *Am J Physiol* 266, H1812-H1821 .

Kovoor P、Wickman K、Maguire CT、Pu W、Gehrmann

J、Berul CI & Clapham DE (2001). Evaluation of the role of I_{KACH} in atrial fibrillation using a mouse knockout model. *Journal of the American College of Cardiology* 37, 2136-2143。

Krapivinsky G、Gordon EA、Wickman K、Velimirovic B、Krapivinsky L & Clapham D (1995). The G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACH} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+ -channel proteins. *Nature* 374, 135-141。

Kurachi Y、Nakajima T & Sugimoto T (1987). Quinidine inhibition of the muscarine receptor-activated K^+ channel current in atrial cells of guinea pig. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335, 216-218。

Liu L & Nattel S (1997). Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *The American Journal Of Physiology* 273, H805-H816。

Lo LW、Chen YC、Chen YJ、Wongcharoen W、Lin CI & Chen SA (2007). Calmodulin kinase II inhibition prevents arrhythmic activity induced by alpha and beta adrenergic agonists in rabbit pulmonary veins. *Eur J Pharmacol* 571, 197-208。

Lomax AE、Rose RA & Giles WR (2003). Electrophysiological evidence for a gradient of G protein-gated K^+ current in adult mouse atria. *Br J Pharmacol* 140, 576-584。

Luscher C & Slesinger PA (2010). Emerging roles for G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 11, 301-315 .

Machida T 、 Hashimoto N 、 Kuwahara I 、 Ogino Y 、 Matsuura J 、 Yamamoto W 、 Itano Y 、 Zamma A 、 Matsumoto R 、 Kamon J 、 Kobayashi T 、 Ishiwata N 、 Yamashita T 、 Ogura T & Nakaya H (2011). Effects of a highly selective acetylcholine-activated K⁺ channel blocker on experimental atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 94-102 .

Makary S 、 Voigt N 、 Maguy A 、 Wakili R 、 Nishida K 、 Harada M 、 Dobrev D & Nattel S (2011). Differential Protein Kinase C Isoform Regulation and Increased Constitutive Activity of Acetylcholine-Regulated Potassium Channels in Atrial Remodeling. *Circ Res*. Marban E (2002). Cardiac channelopathies. *Nature* 415, 213-218 .

Mark MD & Herlitze S (2000). G-protein mediated gating of inward-rectifier K⁺ channels. *Eur J Biochem* 267, 5830-5836 .

Martin P (1977). The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. *Circ Res* 41, 593-599 .

Mathie A & Veale EL (2007). Therapeutic potential of neuronal two-pore domain potassium-channel modulators. *Curr Opin Investig Drugs* 8, 555-562 .

Matsuda T 、 Ito M 、 Ishimaru S 、 Tsuruoka N 、 Saito T 、 Iida-Tanaka N 、 Hashimoto N 、 Yamashita T 、 Tsuruzoe N 、 Tanaka H & Shigenobu K (2006). Blockade by NIP-142, an Antiarrhythmic Agent, of Carbachol-Induced Atrial Action Potential Shortening and GIRK1/4 Channel. *Journal of Pharmacological Sciences* 101, 303-310 .

Miyauchi M 、 Kobayashi Y 、 Miyauchi Y 、 Abe J 、 Morita N 、 Iwasaki YK 、 Hayashi M & Takano T (2004). Parasympathetic blockade promotes recovery from atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 27, 33-37 .

Nagasawa H 、 Fujiki A 、 Fujikura N 、 Matsuda T 、 Yamashita T & Inoue H (2002). Effects of a novel class III antiarrhythmic agent, NIP-142, on canine atrial fibrillation and flutter. *Circulation Journal: Official Journal Of The Japanese Circulation Society* 66, 185-191 .

Novelli G 、 Predazzi IM 、 Mango R 、 Romeo F 、 Mehta JL 、 Ezekowitz MD 、 Aikens TH 、 Brown A 、 Ellis Z 、 Rorsman P 、 Bokvist K 、 Ammala C 、 Arkhammar P 、 Berggren PO 、 Larsson O & Wahlander K (2010). Role of genomics in cardiovascular medicine The evolving field of

stroke prevention in patients with atrial fibrillation
Activation by adrenaline of a low-conductance G protein-dependent K⁺ channel in mouse pancreatic B cells. *World J Cardiol* 2, 428-436 .

Ogawa M、Zhou S、Tan AY、Song J、Gholmieh G、Fishbein MC、Luo H、Siegel RJ、Karagueuzian HS、Chen LS、Lin SF及Chen PS (2007). Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50, 335-343 .

Pappone C、Rosanio S、Oreto G、Tocchi M、Gugliotta F、Vicedomini G、Salvati A、Dicandia C、Mazzone P、Santinelli V、Gulletta S及Chierchia S (2000). Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102, 2619-2628 .

Pappone C、Santinelli V、Manguso F、Vicedomini G、Gugliotta F、Augello G、Mazzone P、Tortoriello V、Landoni G、Zangrillo A、Lang C、Tomita T、Mesas C、Mastella E及Alfieri O (2004). Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 109, 327-334 .

Patterson E、Lazzara R、Szabo B、Liu H、Tang D、Li

YH、Scherlag BJ及Po SS (2006). Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 47, 1196-1206。

Patterson E、Po SS、Scherlag BJ及Lazzara R (2005). Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2, 624-631。

Philipson LH、Kuznetsov A、Toth PT、Murphy JF、Szabo G、Ma GH及Miller RJ (1995). Functional expression of an epitope-tagged G protein-coupled K^{+} channel (GIRK1). *J Biol Chem* 270, 14604-14610。

Plummer HK、III、Yu Q、Cakir Y及Schuller HM (2004). Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines. *BMC Cancer* 4, 93。

Po SS、Scherlag BJ、Yamanashi WS、Edwards J、Zhou J、Wu R、Geng N、Lazzara R及Jackman WM (2006). Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 3, 201-208。

Rodriguez-Martinez M、rechiga-Figueroa IA、Moreno-Galindo EG、Navarro-Polanco RA及Sanchez-Chapula JA (2011). Muscarinic-activated potassium current mediates the negative chronotropic effect of pilocarpine on the rabbit sinoatrial node. *Pflugers Arch* 462, 235-243。

Rorsman P、Bokvist K、Ammala C、Arkhammar P、Berggren PO、Larsson O及Wahlander K (1991). Activation by adrenaline of a low-conductance G protein-dependent K⁺ channel in mouse pancreatic B cells. *Nature* 349, 77-79。

Sarmast F、Kolli A、Zaitsev A、Parisian K、Dhamoon AS、Guha PK、Warren M、Anumonwo JM、Taffet SM、Berenfeld O及Jalife J (2003). Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res* 59, 863-873。

Schauerte P、Scherlag BJ、Pitha J、Scherlag MA、Reynolds D、Lazzara R及Jackman WM (2000). Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 102, 2774-2780。

Scherlag BJ、Yamanashi W、Patel U、Lazzara R及Jackman WM (2005). Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 45, 1878-1886。

Schotten U、Verheule S、Kirchhof P及Goette A (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91, 265-325。

Shankar H、Murugappan S、Kim S、Jin J、Ding Z、Wickman K及Kunapuli SP (2004). Role of G protein-gated inwardly rectifying potassium channels in P2Y₁₂ receptor-

mediated platelet functional responses. *Blood* 104, 1335-1343。

Sharifov OF、Fedorov VV、Beloshapko GG、Glukhov AV、Yushmanova AV及Rosenshtraukh LV (2004). Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 43, 483-490。

Shieh CC、Coghlan M、Sullivan JP及Gopalakrishnan M (2000). Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 52, 557-594。

Sicouri S、Burashnikov A、Belardinelli L及Antzelevitch C (2009). Synergistic Electrophysiologic and Antiarrhythmic Effects of the Combination of Ranolazine and Chronic Amiodarone in Canine Atria. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Steinberg JS (2004). Atrial fibrillation: an emerging epidemic? *Heart* 90, 239-240。

Sun H、Xing D、Lloyd J、Hennan JK及Levesque PC. Abstract 21061: Mild IKr inhibition Significantly Enhances IKur-induced Selective Prolongation of Atrial Refractoriness. *Circulation* 122, A21061. 2010。

參考類型：摘要

Takahashi Y、Jais P、Hocini M、Sanders P、Rotter M、Rostock T、Hsu LF、Sacher F、Clementy J及Haissaguerre M (2006). Shortening of fibrillatory cycle

length in the pulmonary vein during vagal excitation. *J Am Coll Cardiol* 47, 774-780 .

Tamargo J 、 Caballero R 、 Gomez R 、 Valenzuela C 及 Delpon E (2004). Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research* 62, 9-33 .

Tan AY 、 Li H 、 Wachsmann-Hogiu S 、 Chen LS 、 Chen PS 及 Fishbein MC (2006). Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol* 48, 132-143 .

Tanaka H 及 Hashimoto N (2007). A Multiple Ion Channel Blocker, NIP-142, for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drug Rev* 25, 342-356 .

Tellez JO 、 Dobrzynski H 、 Greener ID 、 Graham GM 、 Laing E 、 Honjo H 、 Hubbard SJ 、 Boyett MR 及 Billeter R (2006). Differential expression of ion channel transcripts in atrial muscle and sinoatrial node in rabbit. *Circ Res* 99, 1384-1393 .

Thery C 、 Gosselin B 、 Lekieffre J 及 Warembourg H (1977). Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J* 93, 735-740 .

Voigt N 、 Maguy A 、 Yeh Y 、 Qi X 、 Ravens U 、 Dobrev

D 及 Nattel S (2008). Changes in $I_{K,ACh}$ single-channel activity with atrial tachycardia remodelling in canine atrial cardiomyocytes. *Cardiovascular Research* 77, 35-43 .

Voigt N 、 Rozmaritsa N 、 Trausch A 、 Zimniak T 、 Christ T 、 Wettwer E 、 Matschke K 、 Dobrev D 及 Ravens U (2010a). Inhibition of $I_{K,ACh}$ current may contribute to clinical efficacy of class I and class III antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381, 251-259 .

Voigt N 、 Trausch A 、 Knaut M 、 Matschke K 、 Varro A 、 Van Wagoner DR 、 Nattel S 、 Ravens U 及 Dobrev D (2010b). Left-to-Right Atrial Inward-Rectifier Potassium Current Gradients in Patients with Paroxysmal Versus Chronic Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* .

Wagner V 、 Stadelmeyer E 、 Riederer M 、 Regitnig P 、 Gorischek A 、 Devaney T 、 Schmidt K 、 Tritthart HA 、 Hirschberg K 、 Bauernhofer T 及 Schreibmayer W (2010). Cloning and characterisation of GIRK1 variants resulting from alternative RNA editing of the KCNJ3 gene transcript in a human breast cancer cell line. *J Cell Biochem* 110, 598-608 .

Watanabe Y 、 Hara Y 、 Tamagawa M 及 Nakaya H (1996). Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea

pig atrial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 279, 617-624.

Wettwer E、Hala O、Christ T、Heubach JF、Dobrev D、Knaut M、Varro A及Ravens U (2004). Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 110, 2299-2306.

Wickman K、Karschin C、Karschin A、Picciotto MR及CLAPHAM DE (2000). Brain localization and behavioral impact of the G-protein-gated K^+ channel subunit GIRK4. *J Neurosci* 20, 5608-5615.

Wickman K、NEMEC J、Gendler SJ及CLAPHAM DE (1998). Abnormal heart rate regulation in GIRK4 knockout mice. *Neuron* 20, 103-114.

Wongcharoen W、Chen YC、Chen YJ、Chen SY、Yeh HI、Lin CI及Chen SA (2007). Aging increases pulmonary veins arrhythmogenesis and susceptibility to calcium regulation agents. *Heart Rhythm* 4, 1338-1349.

Woodward R、Stevens EB及Murrell-Lagnado RD (1997). Molecular determinants for assembly of G-protein-activated inwardly rectifying K^+ channels. *J Biol Chem* 272, 10823-10830.

Workman AJ、Kane KA及Rankin AC (2008). Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 5, S1-S6.

Wulff H、Castle NA及Pardo LA (2009). Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 8, 982-1001。

Wulff H及Zhorov BS (2008). K⁺ Channel Modulators for the Treatment of Neurological Disorders and Autoimmune Diseases. *Chem Rev* 108, 1744-1773。

Wulfsen I、Hauber HP、Schiemann D、Bauer CK及Schwarz JR (2000). Expression of mRNA for voltage-dependent and inward-rectifying K channels in GH3/B6 cells and rat pituitary. *J Neuroendocrinol* 12, 263-272。

Yamashita T、Murakawa Y、Sezaki K、Inoue M、Hayami N、Shuzui Y及Omata M (1997). Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1537-1541。

Yang D、Xi Y、Ai T、Wu G、Sun J、Razavi M、Delapasse S、Shurail M、Gao L、Mathuria N、Elayda M及Cheng J (2011). Vagal stimulation promotes atrial electrical remodeling induced by rapid atrial pacing in dogs: evidence of a noncholinergic effect. *Pacing Clin Electrophysiol* 34, 1092-1099。

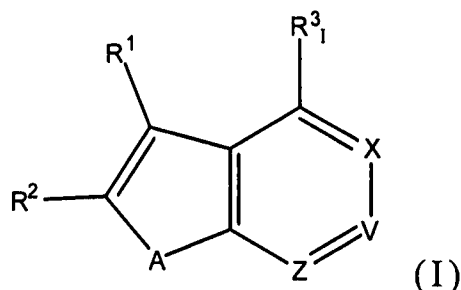
Yoshimoto Y、Fukuyama Y、Horio Y、Inanobe A、Gotoh M及Kurachi Y (1999). Somatostatin induces hyperpolarization in pancreatic islet alpha cells by activating a G protein-gated K⁺ channel. *FEBS Lett* 444,

265-269。

Zhang C、Yuan GH、Cheng ZF、Xu MW、Hou LF及 Wei
FP (2009). The Single Nucleotide Polymorphisms of Kir3.4
Gene and Their Correlation with Lone Paroxysmal Atrial
Fibrillation in Chinese Han Population. *Heart Lung Circ*。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

A係O或S；

X係N或CR³_{II}；

V係N或CR³_{III}；

Z係N或CR³_{IV}；

其中V、X及Z中之一者或二者係N；

R¹係選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R²係選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、-NR⁴R⁵、-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁴R⁵、-CONR⁴R⁵、-CO₂R⁷、視情況經取代之噁唑啉基、-SR¹⁴、-S(O)R¹⁴及-S(O)₂R¹⁴；

R³_I係選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁴R⁵、-CONR⁴R⁵、-CO₂R⁷、-NR⁸R⁹、-C≡C-J、視情況經取代之環烷基-J及-(NR^aR^b)-J；

R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各獨立地選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、視情況經取代之-伸烷基 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ ，

條件係 R^3_I 係 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J或 $-(NR^aR^b)-J$ ，及/或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J或 $-(NR^cR^d)-J$ 存在；

其中 R^a 及 R^b 連接形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接，其中該視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環係選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基(thiazanyl)、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接；

J係選自H及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q係0、1或2；

L係 $-O-$ 或 $-N(G)-$ ；及

G係選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之

環烷基；

M係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t係 0、1、2 或 3；

W係選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在 W係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_2-$ 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M及W可連接形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z係 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 在各情況下獨立地選自 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 及 R^7 在各情況下獨立地選自 H及視情況經取代之烷基，或連接形成視情況經取代之雜環烷基；

R^8 及 R^9 在各情況下獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情

況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在各情況下獨立地選自 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在各情況下獨立地選自 H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成 =O；及

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中該等視情況取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基、-NHSO₂C₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆ 烷基、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHC₁₋₆ 烷基、-NHSO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂NH₂、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂NHC₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 伸烷基二氧基、=O、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)NH₂、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)NHC₁₋₆ 烷基、-NC₁₋₆ 烷基 C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NC₁₋₆ 烷基)NH₂、-C(=NC₁₋₆ 烷基)NHC₁₋₆ 烷基、-C(=NC₁₋₆ 烷基)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 環烷

基、 $-C_{3-6}$ 雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1- C_{1-6} 烷基-2-咪唑啉酮-3-基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-6} 雜環烷基、芳基、鹵芳基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NHSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- NC_{1-6} 烷基 SO_2C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- SO_2NH_2 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- SO_2NHC_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $SO_2N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-Z^tH$ 、 $-Z^t-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- Z^tH 、 $-Z^t-C_{3-6}$ 環烷基或 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 伸烷基- Z^tH ，其中 Z^t 獨立地係O、S、NH或 $N(C_{1-6}$ 烷基)，

其中該化合物不為：

2-苄基-5-甲基-4-嗎啉-4-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈，
[1-(5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

[1-(6-甲基-5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

{1-[5-(4-溴-苄基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基}-胺基甲酸第三丁基酯，

[1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

[1-(5-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁基酯，

1-(5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(6-甲基-5-苄基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-(4-溴-苄基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-

基胺，

1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺，

1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-酮，

1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-酮，

2-{1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

2-{1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

2-{1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基}-環己醇，

1-苄基氧基-3-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-丙-2-醇，

2-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]-環己醇，

5-甲氧基-2-{[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚，

雙-(2-氟-苄基)-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫

吡啶-4-基]-胺，

2-氟-6-{[1-(6-甲基-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚，

2-({1-[5-(4-溴-苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-6-氟-苯酚，

2-氟-6-{[1-(5-對甲苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基胺基]甲基}-苯酚，

(3-苄基氧基-2-羥基-丙基)-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-氯化銨，

4-{4-[2-(4-氟-苯氧基甲基-嗎啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶，

4-{4-[2-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯(dioxol)-5-基氧基甲基)-嗎啉-4-基]-六氫吡啶-1-基}-5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶，或

6-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基甲基)-4-[1-(5-苯基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-嗎啉-3-酮。

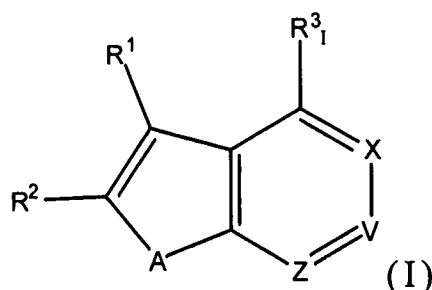
2. 如請求項1之化合物，其中A係S，Z係N且V係 CR^3_{III} 。
3. 如請求項1或2之化合物，其中X係N。
4. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^1 係苯基。
5. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^2 係選自H、三氟甲基、經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 CO_2R^7 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 及 $-S(O)_2R^{14}$ 。
6. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^3_I 係選自三氟甲基、

視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$ 。

7. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^3_{III} 係選自H、鹵基、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基烷基、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、視情況經取代之-伸烷基- $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$ 。
8. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^3_{I} 係 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$ 。
9. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^3_{I} 係 $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$ ，V係 CR^3_{III} 且 R^3_{III} 係H或 $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$ ，且在至少一種情況下，J係 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q\text{-L-M-W}$ 。
10. 如任一前述請求項之化合物，其中q係0或1。
11. 如任一前述請求項之化合物，其中q係1。
12. 如任一前述請求項之化合物，其中t係0、1或2。
13. 如任一前述請求項之化合物，其中t係2。
14. 如任一前述請求項之化合物，其中L係O。
15. 如請求項1至13中任一項之化合物，其中L係 $-\text{N}(\text{G})\text{-}$ 。
16. 如任一前述請求項之化合物，其中 R^{12} 及 R^{13} 在各情況下係H。
17. 如任一前述請求項之化合物，其中W係視情況經取代之

雜環烷基。

18. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至17中任一項之化合物及視情況一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
19. 如請求項1至18中任一項之化合物或組合物，其用於療法中。
20. 一種治療由 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體 (heteromultimers) 介導或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及 / 或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的方法，其包含向個體投與有效量之至少一種式(I)化合物



或其醫藥上可接受之衍生物，其中：

A係O或S；

X係N或 CR^{3}_{II} ；

V係N或 CR^{3}_{III} ；

Z係N或 CR^{3}_{IV} ；

其中V、X及Z中之一者或二者係N；

R^1 係選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^2 係選自H、鹵基、-CN、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6C(O)$

R^7 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、視情況經取代之噁唑啉基、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 及 $-S(O)_2R^{14}$ ；

R^3_I 係選自H、鹵基、 $-CN$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^aR^b)-J$ ；

R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 各獨立地選自H、鹵基、 $-CN$ 、三氟甲基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之雜環烷基、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、視情況經取代之-伸烷基 $-CONR^4R^5$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J及 $-(NR^cR^d)-J$ ，

條件係 R^3_I 係 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J或 $-(NR^aR^b)-J$ ，及/或 R^3_{II} 、 R^3_{III} 及 R^3_{IV} 中之至少一者係以 $-C\equiv C-J$ 、視情況經取代之環烷基-J或 $-(NR^cR^d)-J$ 存在；

其中 R^a 及 R^b 連接形成視情況經取代之4員至7員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z-$ 橋接，其中該視情況橋接、視情況經取代之雜環烷基環係選自由以下組成之群：氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、四氫-1,3-噁嗪基、六氫嘧啶基、1,4-四氫噻嗪基(thiazanyl)、氮雜環庚烷基、1,4-氧氮雜環庚烷基及1,4-硫氮雜環庚烷基；

其中 R^c 及 R^d 連接形成視情況經取代之 4 員至 7 員雜環烷基環，其視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z$ - 橋接；

J 係選自 H 及 $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$ ，

其中

q 係 0、1 或 2；

L 係 $-O-$ 或 $-N(G)-$ ；及

G 係選自氫、視情況經取代之烷基及視情況經取代之環烷基；

M 係 $-(CR^{12}R^{13})_t-$ ；

t 係 0、1、2 或 3；

W 係選自由以下組成之群：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及 $-NR^8R^9$ ，

其中在 W 係視情況經取代之環烷基時，其可視情況由鍵或視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基橋接，且

其中在 W 係視情況經取代之雜環烷基時，其可視情況由鍵、視情況經取代之 C_{1-2} 伸烷基、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_z$ - 橋接；

或者，在 $L=-N(G)-$ 時，L、G、M 及 W 可連接形成視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜環烯基或視情況經取代之雜芳基；

z 係 0、1 或 2；

R^4 及 R^5 在各情況下獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基，或連接形成視情況經取代之雜環烷基；

R^6 及 R^7 在各情況下獨立地選自H及視情況經取代之烷基，或連接形成視情況經取代之雜環烷基；

R^8 及 R^9 在各情況下獨立地選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{10} 及 R^{11} 在各情況下獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之環烷基；

R^{12} 及 R^{13} 在各情況下獨立地選自H、羥基及視情況經取代之烷基，或可連接形成視情況經取代之環烷基環，或可一起形成=O；及

R^{14} 係視情況經取代之烷基，

其中該等視情況取代基獨立地選自鹵基、三鹵甲基、三鹵乙基、三鹵甲氧基、三鹵乙氧基、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基、-SO₃H、-SOC₁₋₆烷基、-SO₂C₁₋₆烷基、-NH₂SO₂C₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆烷基、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NH₂SO₂NH₂、-NH₂SO₂NHC₁₋₆烷基、-NH₂SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NH₂、-NC₁₋₆烷基SO₂NHC₁₋₆烷基、-NC₁₋₆烷基SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)C₁₋₆烷

基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 伸烷基二氧基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NC}_{1-6}\text{烷基})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 雜環烷基、2-咪唑啉酮-3-基、1- C_{1-6} 烷基-2-咪唑啉酮-3-基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-6} 雜環烷基、芳基、鹵芳基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{Z}^1\text{H}$ 、 $-\text{Z}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{Z}^1\text{H}$ 、 $-\text{Z}^1-\text{C}_{3-6}$ 環烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 伸烷基 $-\text{Z}^1\text{H}$ ，其中 Z^1 獨立地係 O、S、NH 或 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ，

或投與包含至少一種式(I)化合物及視情況一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合物。

21. 如請求項20之方法，其中該方法係用於治療心血管疾病，例如心房纖維顫動(AF)、心房撲動(AFL)、房室(AV)功能障礙及竇房結(SAN)功能障礙；預防包括AF及AFL之心室上(supraventricular)心律不整復發；維持竇性心律；使心室上心律不整終止及心臟複律(cardioversion)；治療竇結功能障礙；治療AV結功能障

礙，包括AV阻斷；治療傳導功能障礙；預防或逆轉心房結構及離子重塑；預防血栓、血栓栓塞及血栓栓塞性疾病，例如中風、心肌梗塞及外周血管疾病；改良心臟收縮性；治療代謝疾病，例如糖尿病；調節神經-內分泌功能；調節腦下垂體激素分泌；治療神經及神經精神病症，例如疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏/過動症及癲癇；及治療癌症，例如乳癌。

22. 一種如請求項20中所定義之化合物或組合物，其用於治療由K_{ir}3.1及/或K_{ir}3.4或其任何異多聚體介導或需要抑制K_{ir}3.1及/或K_{ir}3.4或其任何異多聚體之疾病或病況的方法中，該方法包含向個體投與有效量之至少一種式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之組合物。
23. 如請求項22之化合物或組合物，其中該方法係用於治療心血管疾病，例如心房纖維顫動(AF)、心房撲動(AFL)、房室(AV)功能障礙及竇房結(SAN)功能障礙；預防包括AF及AFL之心室上心律不整復發；維持竇性心律；使心室上心律不整終止及心臟複律；治療竇結功能障礙；治療AV結功能障礙，包括AV阻斷；治療傳導功能障礙；預防或逆轉心房結構及離子重塑；預防血栓、血栓栓塞及血栓栓塞性疾病，例如中風、心肌梗塞及外周血管疾病；改良心臟收縮性；治療代謝疾病，例如糖尿病；調節神經-內分泌功能；調節腦下垂體激素分泌；治療神經及神經精神病症，例如疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏/過動症及癲癇；及治療癌症，例如乳

癌。

24. 一種如請求項20中所定義之化合物的用途，其用於製造用於治療由 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體介導或需要抑制 $K_{ir}3.1$ 及/或 $K_{ir}3.4$ 或其任何異多聚體之疾病或病況的藥劑。
25. 如請求項24之用途，其中該藥劑係用於治療心血管疾病，例如心房纖維顫動(AF)、心房撲動(AFL)、房室(AV)功能障礙及竇房結(SAN)功能障礙；預防包括AF及AFL之心室上心律不整復發；維持竇性心律；使心室上心律不整終止及心臟複律；治療竇結功能障礙；治療AV結功能障礙，包括AV阻斷；治療傳導功能障礙；預防或逆轉心房結構及離子重塑；預防血栓、血栓栓塞及血栓性疾病，例如中風、心肌梗塞及外周血管疾病；改良心臟收縮性；治療代謝疾病，例如糖尿病；調節神經-內分泌功能；調節腦下垂體激素分泌；治療神經及神經精神病症，例如疼痛、抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏/過動症及癲癇；及治療癌症，例如乳癌。