I614246

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I614246 B**

**(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 02 月 11 日**

(21)申請案號：102126210 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 07 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/04 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
*C07D405/04 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
*C07D473/16 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
*C07D491/048(2006.01)* *C07D491/052(2006.01)*
*C07D495/04 (2006.01)* *C07D513/04 (2006.01)*
*A61K31/517 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
*A61K31/52 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/07/20 美國 61/674,144
2012/12/14 美國 61/737,666

(71)申請人：克立弗生物科學公司 (美國) CLEAVE BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：周漢杰 ZHOU, HAN-JIE (US) ；帕樂蒂 法蘭斯柯 PARLATI, FRANCESCO (CA) ；伍斯卓 大衛 WUSTROW, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2011/140527A2

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 224 頁

(54)名稱

作爲ｐ９７複合體抑制劑的稠合嘧啶

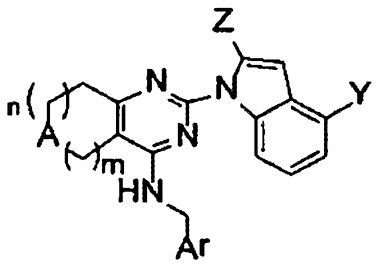
FUSED PYRIMIDINES AS INHIBITORS OF P97 COMPLEX

(57)摘要

本發明揭示稠合嘧啶化合物，其具有稠合至嘧啶環之飽和、不飽和或芳香族 A 環，且具有在該嘧啶環之 2 位之複合體取代基及 4 位之經取代之胺以及在該嘧啶環及 A 環之其他位置取代之可選脂肪族、功能及/或芳香族組份。該等化合物係含有 p97 之 AAA 蛋白酶體複合體之抑制劑，且係用於治療與 p97 生物活性相關之疾病(例如癌症)之有效藥劑。

Fused pyrimidine compounds having a saturated, unsaturated or aromatic A ring fused to a pyrimidine ring and having a complex substituents at the 2 position and a substituted amine at the 4 position of the pyrimidine ring as well as optional aliphatic, functional and/or aromatic components substituted at other positions of the pyrimidine ring and A ring are disclosed. These compounds are inhibitors of the AAA proteasome complex containing p97 and are effective medicinal agents for treatment of diseases associated with p97 bioactivity such as cancer.

特徵化學式：




式I

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

**【發明名稱】**

作爲p97複合體抑制劑的稠合嘧啶

FUSED PYRIMIDINES AS INHIBITORS OF p97 COMPLEX

**【先前技術】**

具有描述名稱含纈酪肽(Valosin)蛋白之AAA (與各種活性相關之ATP酶) ATP酶p97被保留於所有真核生物間，且在出芽酵母菌(Giaever, G.等人，*Nature* (2002) **418,** 387-391)及小鼠(Muller, J. M.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) **354,** 459-465)中爲生命所必需的。攜帶p97之減少功能對偶基因之人類患有包括包涵體肌病及額顳葉退化之症候群(Weihl, C.等人，*Hum. Mol. Genet.* (2006) **15,** 189-199)。模式生物中之喪失功能研究表明，p97在寬廣系列之包括以下之細胞過程中起關鍵性作用：高基氏體膜組裝(Golgi membrane reassembly) (Rabouille, C.等人，*Cell* (1995) **82,** 905-914)、膜運輸(Ye, Y.等人，*Nature* (2001) **414,** 652-656；Ye, Y.等人，*Nature* (2004) **429,** 841-847)、藉由泛素-蛋白酶體系統(UPS)達成錯誤摺疊之膜及分泌蛋白之降解(Golbik, R.等人，*Biol. Chem.* (1999) **380,** 1049-1062；Richly, H.等人，*Cell* (2005) **120,** 73-84)、肌原纖維組裝之調控(Janiesch, P. C.等人，*Nat. Cell Biol.* (2007) 9, 379-390)及細胞分裂(Cao, K.等人，*Cell* (2003) **115,** 355-367)。認爲此蛋白質之寬廣範圍之細胞功能衍生自其解摺疊蛋白質或拆卸蛋白質複合體之能力。p97之機械化學活性係藉由一系列至少14個結合p97之UBX結構域銜接子以及非UBX結構域銜接子Ufd1及Np14與受質蛋白質關聯(Meyer, H. H.等人，*EMBO J.* (2000)19,2181-2192)。

5

p97之序列揭示3個藉由連接體區域鏈接之結構域(N-結構域、D1 ATP酶結構域及D2 ATP酶結構域)。p97之X射線結晶學揭示，其形成97千道爾頓(kilodalton)次單元之同源六聚體，該等97千道爾頓(kilodalton)次單元組裝以形成2個堆疊環。該2個環係由ATP酶結構域形成(Huyton, T.等人，*Struct. Biol.* (2003) **144,** 337-348；DeLaBarre, B.等人，*Nat. Struct. Biol* (2003) **10,** 856-863)。「頂部」環係由D1結構域之六聚體形成，而「底部」環係由D2結構域之六聚體形成。N-結構域自D1結構域環向外延伸。儘管很明顯D2結構域在活體外水解ATP，但由不同研究者報導之D1特異性之ATP酶活性之位準有所不同。然而，酵母菌中之遺傳研究表明藉由D1及D2結構域二者達成之ATP水解對p97之功能係必要的(Song, C.等人，*J. Biol. Chem.* (2003) **278,** 3648-3655；Ye, Y.等人，J. *Cell Biol.* (2004) **162,** 71-84)。ATP與D1結構域之結合亦爲p97組裝所需要(Wang, Q.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) **300,** 253-260)。儘管藉由D2結構域達成之ATP水解並非p97六聚體之組裝所需要的，但認爲藉由D2結構域達成之ATP水解係受質轉化，導致其自結合配偶體解摺疊或解離。

已受到大量研究之p97之突出細胞功能係其在錯誤摺疊之分泌蛋白經由UPS (泛素蛋白酶體系統)之周轉中之作用。在此過程(其係稱爲ERAD (內質網相關降解))中，將在ER中不能摺疊之蛋白質以p97依賴性方式逆移位至細胞質中，在細胞質中藉由UPS來降解其(Ye, Y.等人，*Nature* (2004) **429,** 841-847)。在此過程中，認爲p97調介受質自ER膜之提取。複合體p97亦爲UPS之細胞溶質受質之周轉所需要(Janiesch, P. C.等人，*Nat. Cell Biol.* (2007) **9,** 379-390；Cao, K.等人，*Cell* (2003) **115,** 355-367；Fu, X.等人，*J. Cell Biol.* (2003) **163,** 21-26)，但對其在細胞溶質蛋白質之周轉中之作用瞭解較少。

含纈酪肽蛋白p97代表癌症治療劑之適宜標靶。複合體p97及其

功能對於持續細胞活力係必需的，且因此抑制其之藥物應爲抗增生性的。換言之，p97之抑制將引起標靶細胞內之不期望蛋白質濃縮。間接細胞反應常爲凋亡或至少細胞生長及有絲分裂之改善。而且，已知p97在多種癌症中過量產生(Yamamoto, S.等人，*Ann. Surg. Oncol.* (2005) **12,** 925-934；Yamamoto, S.等人，*Clin. Cancer Res.* (2004) **10,** 5558-5565；Yamamoto, S.等人，*Ann. Surg. Oncol.* (2004) **11,** 697-704；Yamamoto, S.等人，*Ann. Surg. Oncol.* (2004) **11,** 165-172)，此表明其活性對於至少一些癌症之發展可爲速率限制的。已知p97對於ERAD爲必需的(Carvalho, P.等人，*Cell* (2006) 126, 361-373)，且目前研究表明癌細胞可特別依賴於ERAD (Boelens, J.等人，*In Vivo* (2007) 21, 215-226)。此外，p97與IlcB之周轉及NF-kB之後續活化有關(Dai, R. M.等人，*J. Biol. Chem.* (1998) 273, 3562-3573)。NF-kB活性對於一些腫瘤細胞之存活、特別在多發性骨髓瘤中甚爲重要(Keats, J. J.等人，*Cancer Cell* (2007) 12, 131-144；Annunziata, C. M.等人，*Cancer Cell* (2007) 12, 115-130)。已表明，硼替佐米(bortezomib)因其經由ERAD路徑阻斷蛋白質周轉之能力及其阻斷1kB周轉、從而消除NF-kB之活性之能力而在多發性骨髓瘤中具有活性。考慮到p97涉及ERAD及IlcB周轉二者，但另外與蛋白酶體自身相比在UPS中具有更受限作用，靶向p97之藥物可保持硼替佐米之大部分效力但具有較少毒性。另外，與p97複合體交叉之化合物係揭示於於2011年5月6日申請且於2011年11月10日以WO2011/140527公佈之PCT/US2011/035657中。

**本發明之目標**

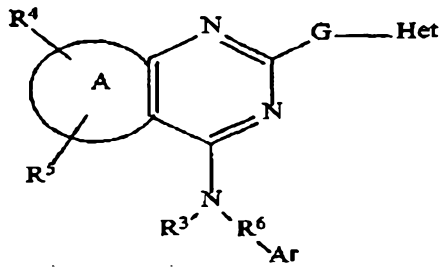
因此，業內需要研發適用於抑制p97活性之化合物及適用於使用該等化合物抑制p97之活性之方法。業內需要研發用於治療腫瘤不良狀況之該等化合物。

**【發明內容】**

該等及其他需要係藉由本發明之態樣來滿足，其之一態樣係關於稠合二環骨架，其具有嘧啶作爲該等環中之一者且具有複數個鍵結至任一或兩個環之取代基。在各種實施例中，取代基不鍵結至嘧啶環之氮。本發明之另一態樣係關於稠合嘧啶骨架，其具有稠合至嘧啶環之飽和環。本發明之又一態樣係關於飽和環/嘧啶環骨架，其中飽和環視情況含有包括氮、氧及/或硫之雜原子。本發明之又一態樣係關於稠合嘧啶骨架，其中骨架係喹唑啉。本發明之該等態樣基於稠合嘧啶骨架，該稠合嘧啶骨架包括可選複數個鍵結至該骨架之取代基。在本發明之另一態樣中，本發明之稠合嘧啶化合物具有抑制含纈酪肽蛋白p97及改善、減少、縮小、減弱及/或消除呈現腫瘤趨勢及/或異常功能之細胞之能力。在本發明之又一態樣中，該等化合物抑制p97之ATP酶活性。本發明之另一態樣係關於藉助使用該等化合物治療不良狀況及/或疾病(例如癌症)。

本發明之一態樣係關於稠合二環骨架，其具有嘧啶作爲該等環中之一者(具有於嘧啶環之4位之胺取代基、於嘧啶環之2位之雜環基團或脂肪族雜環基團)及五員或六員飽和或不飽和環作爲另一環(在另一環中具有0個、1個、2個或3個雜原子及可選多個脂肪族、功能及/或芳香族組份作爲另一環上之取代基)。稠合至嘧啶環之環可稠合至嘧啶之5、6-位。

更具體而言，本發明之稠合二環骨架態樣係通式X之稠合嘧啶化合物



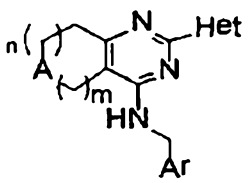
式X

式X之A環係稠合至嘧啶環且爲飽和、不飽和或芳香族四員、五員、六員或七員環，在該環中具有0個、1個、2個或3個雜原子，該環之其餘原子爲碳，各雜原子係獨立地選自由氮、氧及硫組成之群；G爲鍵、$NR^1$、O或$(CR^1R^2)_n$；$R^1$及R各獨立地爲氫或長度1個至4個碳之烷基；n係1至4之整數；$R^3$係選自由氫、脂肪族組份及芳香族組份組成之群，各組份係經0個、1個或2個脂肪族、官能或芳香族組份取代。$R^4$及$R^5$各獨立地結合至碳或氮且各獨立地選自由氫、脂肪族組份、官能組份、芳香族組份及其組合組成之群。$R^6$係將氮接至Ar之共價鍵，或係1個至4個碳之烷基，或係2個至4個碳之烯基。Ar係未經取代或經取代之芳香族組份。Het係飽和、不飽和或芳香族5:5或5:6二環，在該二環中具有0個、1個、2個或3個雜原子，其餘原子爲碳，該二環係經0個、1個、2個或3個各獨立地選自由脂肪族組份、官能組份、芳香族組份及其任何組合組成之群之取代基取代。脂肪族組份、官能組份及芳香族組份係定義於以下定義部分中。

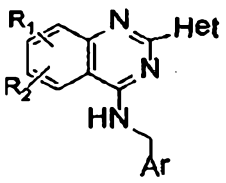
通式X之稠合嘧啶不包括如藉由以下限制條件闡述之某些取代基。當A環爲苯并或經取代之苯并時，Het環並非未經取代之吲哚啉基、未經取代之苯并噁唑-2-酮、未經取代之2-胺基苯并咪唑、5,6-二甲基-2-胺基苯并咪唑、未經取代之苯并咪唑或未經取代之2-胺基咪唑稠合至未經取代之環戊烷、環己烷或環庚烷環；且當A環爲含有環氧、環胺基甲基、環胺基乙基或環胺基苯基部分之未經取代之4員、5員、6員或7員環時，Het環並非不具有取代基或具有甲基、氟、氯、溴或甲氧基取代基之2-胺基苯并咪唑。繪示於表1中之化合物亦爲此限制條件之一部分。

本發明之另一態樣係關於式X之稠合嘧啶骨架之較佳亞屬實施例。除了在A環與嘧啶環之間形成稠合之以外，該等亞屬實施例之A

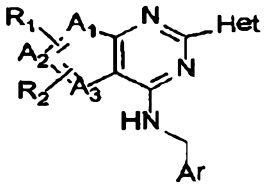
環可係飽和的且可視情況含有雜原子(例如氧、氮或硫)。或者，該等較佳亞屬實施例之A環可係芳香族的，以使得稠合嘧啶骨架係喹唑啉環。另外，該等亞屬實施例之2位之Het取代基可係視情況於2位及4位取代之苯并咪唑或吲哚。通式X之亞屬實施例之此態樣中包括下式I/II III/IV及V/VI之較佳稠合嘧啶。



式I/II



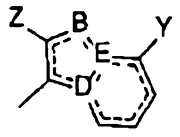
式III/IV



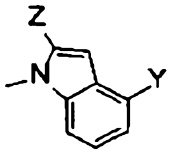
式V/VI

對於式I/II，A可係$CH_2$、$NR^1$、O或S；m可係1、2或3之整數；n可係0或1或2之整數；m+n之和可不大於4且不小於1；且Ar可係未經取代或經取代之芳香族組份。由$A_1$、$A_2$及$A_3$指示之原子可係CH、$CH_2$、N、NH、O或S。在$A_1$、$A_2$及$A_3$之間之鍵結配置係論述於詳細說明中。

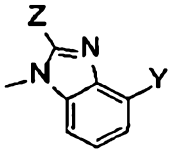
該等較佳稠合嘧啶骨架之嘧啶環之2位之Het取代基可係如上文所定義之Het基團，或其可係式XIV或XB之吲哚或苯并咪唑或式XIII之雜環：



式III



式XIV



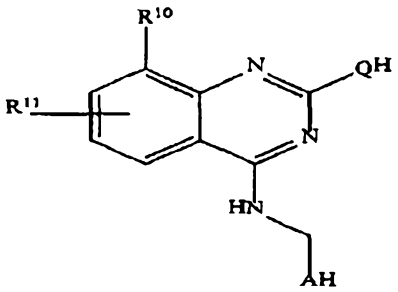
式XV

Het基團係直接鍵結至稠合嘧啶之2位。對於式XIII，B可係$CH_2$、CH、C=O、N或O；D及E係各獨立地選自C或N，限制條件係並非所有B、D及E皆爲碳。

根據與涵蓋所有該等亞屬稠合嘧啶化合物之通式X之關係，通式X之G可爲鍵。

符號Z、Y、$R^1$、$R_1$及$R_2$可係以下定義部分中所定義之經取代或未經取代之脂肪族或芳香族基團或官能基團，限制條件係該等基團符合公認之化學鍵結原理。該等取代基之較佳基團包括氫、下文所定義之官能基團(例如鹵素、腈、羧基、磺氧基、胺基以及脂肪族基團)。該等取代基之更佳基團係定義於以下詳細說明中。

本發明之另一態樣係爲喹唑啉之稠合嘧啶骨架，其具有2-芳香族、雜芳香族或脂肪族取代基、4-胺基伸烷基芳香族取代基及多個鏈接至喹唑啉、2取代基及4取代基之脂肪族、芳香族及/或官能組份。更具體而言，本發明之喹唑啉骨架係式XX之喹唑啉。




式XX

對於式XX，$R^{10}$及$R^{11}$各獨立地爲氫、脂肪族、官能或芳香族組份，其中$R^{11}$之位置係在苯并基團之5位、6位或7位中之任一者處。基團AH係苯基、苯硫基、吡啶基、吡咯基或呋喃基或其經取代形式，其中該取代基可係可選的、獨立的且視情況多樣的，且可係脂肪族、官能或芳香族組份。取代基QH係苯基、伸烷基苯基(其伸烷基具有1個至6個碳)、吲哚基、苯并咪唑基、2-酮基苯并咪唑基、咪唑基、α-胺基酸醯胺、1個至6個碳之α,ω二胺基烷烴，或苯基、伸烷基苯基、吲哚基、苯并咪唑基或2-酮基苯并咪唑基之經取代形式，其中該等基團中之任一者之取代基可係獨立的、可選的且視情況多樣的，且可係脂肪族、官能或芳香族組份。然而，式III之喹唑啉骨架排除以下：當AH係未經取代之苯基且$R^1$及$R^{11}$皆係氫時，或當$R^{10}$係甲氧基且$R^{11}$係

氫且AH係未經取代之苯基時，QH可能並非未經取代之吲哚啉基、未經取代之吲哚基、未經取代之苯并咪唑基或未經取代之咪唑基。

本發明之另一態樣係關於醫藥上可接受之載體及上述稠合二環骨架、更具體而言具有嘧啶作爲該等環中之一者之上述稠合二環骨架、尤其更具體而言式X及式X內所涵蓋之亞屬式之稠合嘧啶化合物的醫藥組合物，該等亞屬式包括(但不限於)式I/II、式III/IV、式V/VI及式XXX以及以下詳細說明中所闡釋之式I、II、III、IV-A、IV-B、V、VI、VII、VIII、IX及XX。

本發明之另一態樣係關於降低含纈酪肽蛋白(p97)活性或降低蛋白酶體系統受質、尤其泛素受質降解之方法，該方法係藉由向有需要之患者投與有效治療量之前述稠合二環骨架、更具體而言具有嘧啶作爲該等環中之一者之上述稠合二環骨架且尤其更具體而言式X及式X內所涵蓋之所有亞屬式之稠合嘧啶化合物來達成。

本發明之再一態樣係關於與p97相關之腫瘤不良狀況、癌症及其他不良狀況之治療，該治療係藉由向有需要之患者投與前述醫藥組合物來達成。

本發明之另一態樣係關於用於選擇將抑制含纈酪肽蛋白(p97)之候選物及用於測定該等候選物之抑制活性之方法。該方法係在活體外施加，且涉及測試含有受質及生物酶(例如p97)之陽性標準物及比較陽性標準物之測試結果與自候選化合物、受質及生物酶之實驗文本產生之測試結果。以典型方式對受質做標記，以使得能夠確定其是否受到生物活性酶之生物作用。標準物結果與實驗結果之比較將顯示候選物是否將抑制或改善生物活性酶之活性，顯示生理特性，且將較佳顯示抑制或改善之程度。可用於測定p97之抑制或改善程度之該等方法及受質包括分析、受質及方案，例如p97活體外分析及p97細胞分析。

**【圖式簡單說明】**

無

【實施方式】

除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習此項技術者通常所瞭解之含義相同之含義。

除非上下文另外明確指明，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a, an)」及「該」包括複數個指示物。

當提及數值或範圍時，本文所使用之術語「約」允許該值或範圍內一定程度之變化，例如，在規定值或規定範圍極限之10%內或在5%內。

除非另有說明，否則所有百分數組成皆係以重量百分比給出。

除非另外指明，否則聚合物之所有平均分子量皆係重量平均分子量。

本文所使用之「個體」(如在治療之主題中)或「患者」意指哺乳動物及非哺乳動物二者。哺乳動物包括(例如)人類；非人類靈長類，例如人猿及猴；及非靈長類，例如狗、貓、牛、馬、綿羊及山羊。非哺乳動物包括(例如)魚及鳥。

在本申請案之上下文中，術語「可(may)」意指「被允許」或「能夠」，且係術語「可(can)」之同義詞。本文所使用之術語「可(may)」不意指可能性或機會。

術語「疾病」或「病症」或「不良狀況」可互換使用，且用於指其中X在疾病或不良狀況或其症狀中所涉及之生物化學機制中起作用、以使得可藉由作用於X來達成治療有益效應之疾病或病狀。「作用於」X或「調節」X可包括結合至X及/或抑制X之生物活性及/或活體內以異位方式調控X之生物活性。

表達「有效量」在用於闡述針對罹患病症之個體之療法時，係指本發明之藥物、醫藥劑或化合物將引發(例如)研究者或臨床醫師所

尋求之細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之量。該等反應包括(但不限於)對個體中病症、不良狀況、疾病及諸如此類活躍的組織所伴隨的或其中之該病症、不良狀況、疾病、感染或其他問題之改善、抑制或其他作用，其中該抑制或其他作用係以足以產生有益治療效應之程度發生。此外，術語「治療有效量」意指如下任一量：與未接受該量之相應受試者相比，該量導致疾病、病症或副效應之經改良治療、治癒、預防或改善或疾病或病症之進展速率之降低。該術語亦包括在其範圍內有效地增強正常生理功能之量。

本文所使用之術語「實質上」意指完全或幾乎完全；例如，「實質上不含」一組份之組合物不具有該組份或含有痕量，其中組合物之任一相關功能性質不受該痕量之存在影響，或化合物係「實質上純的」係指僅存在可忽略不計之痕量雜質。

「治療(Treating或treatment)」在本文含義內係指緩和與病症或疾病相關之症狀、或抑制彼等症狀之進一步進展或惡化、或預防(prevention或prophylaxis)該疾病或病症，或治癒該疾病或病症。類似地，本文所使用之「有效量」或「治療有效量」之本發明化合物係指整體地或部分地緩和與該病症或病狀相關之症狀、或停止或減緩彼等症狀之進一步進展或惡化、或預防該病症或病狀或爲其提供預防之化合物之量。特定而言，「治療有效量」係指在劑量下且在必需之時期內有效地達成期望治療結果之量。治療有效量亦爲其中本發明化合物之治療有益效應超過任何毒性或有害效應者。

本文所使用之諸如「在適於提供...之條件下」或「在足以產生...之條件下」及諸如此類之片語在合成方法之上下文中係指反應條件，例如時間、溫度、溶劑、反應物濃度及諸如此類，其在實驗者之普通技術內改變，其提供有用數量或產量之反應產物。期望反應產物不必爲唯一反應產物或不必完全消耗起始材料，限制條件係可分離或以其

他方式進一步使用期望反應產物。

「化學上可行」意指不違背通常所理解之有機結構規則之鍵結配置或化合物；例如申請專利範圍之定義內之結構，若其在某些情況下含有自然界中不存在之五價碳原子，則其將理解爲不在該申請專利範圍內。在其所有實施例中，本文所揭示之結構皆意欲僅包括「化學上可行」結構，且本文並非意欲揭示或主張任何所陳述化學上不可行結構(例如在顯示具有可變原子或基團之結構中)。

本文所使用之術語化學結構之「類似物」係指與母體結構保存實質類似性之化學結構，但其可容易地以合成方式衍生自母體結構。容易地以合成方式衍生自母體化學結構之相關化學結構係稱爲「衍生物」。

當指定取代基爲一或多個具有指定屬性之原子「或鍵」時，提及如下構型：該取代基係與指定取代基直接毗鄰之基團以化學上可行之鍵結構型彼此直接聯結之「鍵」。

除非明確指示特定立體化學或異構形式，否則預期存在結構之所有對掌性、非鏡像異構、外消旋形式。在若干情況下，雖然闡述個別立體異構體屬於明確主張之化合物，但立體化學指定並不暗示替代異構形式爲較不佳、不合意或不主張的。如自繪示所明瞭，本發明中所用化合物可在任一或所有不對稱原子處以任一富集程度包括富含或拆分光學異構體。外消旋及非鏡像異構混合物二者及以及個別光學異構體可經分離或合成以實質上不含其鏡像異構或非鏡像異構配偶體，且該等皆在本發明之範圍內。

本文所使用之術語「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示健壯足以經受自反應混合物分離達有用純度並調配成有效治療劑之化合物。本文中僅涵蓋穩定化合物。

本文所述化合物中之所選取代基係以遞回程度存在。在此上下

文中，「遞回取代基」意指取代基可列舉自身之另一實例。由於該等取代基之遞回性質，在理論上，可在任一給定申請專利範圍中大量存在。熟習醫藥化學及有機化學領域者應瞭解，該等取代基之總數受預期化合物之期望性質適當限制。該等性質包括(舉例而言但不限於)物理性質(例如分子量、溶解度或log P)、施加性質(例如對預期標靶之活性)及實際性質(例如合成容易性)。遞回取代基係所揭示標的物之預期態樣。熟習醫藥化學及有機化學領域者應瞭解該等取代基之多樣性。對於所揭示標的物之申請專利範圍中存在遞回取代基之程度，應如上文所闡釋來確定總數。

除非上下文明確限制基團在分子結構內之定向，否則當陳述基團時，其中該基團可以一種以上單一定向存在於結構內，從而導致一種以上單一分子結構，例如甲醯胺基團C(=O)NR，應瞭解該基團可以任何可能定向存在，例如X-C(=O)N(R)-Y或X-N(R)C(=O)-Y。

當提及基團(例如「烷基」)而不限制該基團中之原子數時，應瞭解關於烷基之大小之申請專利範圍係確定的且受以下限制：定義；即基團(例如烷基)所具有之大小(碳原子數)係有限數，小於在宇宙中之總碳原子數，且藉由熟習此項技術者關於基團大小之對於分子實體合理之理解來界定；及官能性，即該基團(例如烷基)之大小係藉由該基團授予含有該基團之分子之官能性質(例如於水性或有機液體介質中之溶解度)來界定。因此，列舉「烷基」或其他化學基團或部分之申請專利範圍係確定的且有界限的，此乃因該基團中之原子數不可能爲無限的。

通常，「經取代」係指之有機基團如本文中所定義其中所含之一或多個至氫原子之鍵係經一或多個至非氫原子之鍵代替。更特定而言，術語「化學取代基」係指此部分中所列示之可附加至有機分子之任何及所有脂肪族基團、芳香族基團及官能基團。官能基團係無機部

分(例如鹵素、硫酸鹽、硝基、胺基及諸如此類)以及單碳官能基團(例如羧基、羰基、甲醯胺)，其爲有機分子之常見及典型可選取代基。在本發明之上下文中，該術語之不指示具體基團之列舉構成上文所給之定義。此術語之與具體基團之馬庫西(Markush)列舉組合之列舉構成前述定義所傳達之理解之亞屬。術語「取代基」通常意指下文所命名之任何適當基團，其具有「基(yl、y或o)」結尾之以指示其係附加、附接或共價鍵結至另一部分(例如但不限於芳香族骨架)。實例包括(但不限於)鹵素(即F、Cl、Br及I)；諸如羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、側氧基(羰基)、包括羧酸、羧酸鹽及羧酸酯之羧基等基團中之氧原子；諸如硫醇基團、烷基及芳基硫化物基團、亞碸基團、碸基團、磺醯基及磺醯胺基團等基團中之硫原子；諸如胺、羥基胺、腈、硝基、N-氧化物、醯肼、疊氮化物及烯胺等基團中之氮原子；及各種其他基團中之其他雜原子。可鍵結至經取代碳(或其他)原子之取代基J之非限制性實例包括F、Cl、Br、I、OR'、$OC(O)N(R')_2$、CN、NO、$NO_2$、$ONO_2$、疊氮基、$CF_3$、$OCF_3$、R'、O (側氧基)、S (硫羰基) (thiono)、亞甲二氧基、伸乙二氧基、$N(R')_2$、SR'、SOR'、$SO_2R'$、$SO_2N(R')_2$、$SO_3R'$、C(O)R'、C(O)C(O)R'、$C(O)CH_2C(O)R'$、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、$C(O)N(R')_2$、$OC(O)N(R')_2$、$C(S)N(R')_2$、$(CH_2)_{0-2}N(R')C(O)R'$、$(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、$N(R')N(R')CON(R')_2$、$N(R')SO_2R'$、$N(R')SO_2N(R')_2$、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、$N(R')C(O)N(R')_2$、$N(R')C(S)N(R')_2$、N(COR')COR'、N(OR')R'、$C(=NH)N(R')_2$、C(O)N(OR)R'或C(=NOR')R'，其中R'可係氫或基於碳之部分，且其中基於碳之部分自身可進一步經取代；例如，其中R'可係氫、烷基、醯基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳基烷基，其中任一烷基、醯基、環烷基、芳基、芳烷

基、雜環基、雜芳基或雜芳基烷基或R'可獨立地經J單取代或多取代；或其中兩個鍵結至一氮原子或毗鄰氮原子之R'基團可與一或多個氮原子一起形成雜環基，該雜環基可經J單取代或獨立地多取代。

在各種實施例中，J可係鹵基、硝基、氰基、OR、$NR_2$或R，或係C(O)OR、$C(O)NR_2$、OC(O)OR、$OC(O)NR_2$、N(R)C(O)OR、$N(R)C(O)NR_2$或其硫基/硫羰基類似物。關於含有O之基團之「其硫基/硫羰基類似物」意指該基團中之任何或所有O原子可經S原子代替；例如對於基團C(O)OR，「其硫基/硫羰基類似物」包括C(S)OR、C(O)SR及C(S)SR；例如對於基團$OC(O)NR_2$，「其硫基/硫羰基類似物」包括$SC(O)NR_2$、$OC(S)NR_2$及$SC(S)NR_2$；等等。

當取代基係單價時(例如，F或Cl)，其係鍵結至經單鍵取代之原子。當取代基超過單價時(例如O，其係二價)，其可鍵結經一個以上鍵取代之原子，即二價取代基係藉由雙鍵鍵結；例如，經O取代之C形成羰基C=O，其亦可寫成「CO」、「C(O)」或「C(=O)」，其中C及O經雙鍵鍵結。當碳原子係經雙鍵鍵結氧(=O)基團取代時，氧取代基稱爲「側氧基」。當二價取代基(例如NR)係雙鍵鍵結至碳原子時，所得C(=NR)基團稱爲「亞胺基」。當二價取代基(例如S)係雙鍵鍵結至碳原子時，則所得C(=S)基團稱爲「硫代羰基」或「硫羰基」。

或者，二價取代基(例如O或S)可藉由兩個單鍵聯結至兩個不同碳原子。例如，O (二價取代基)可鍵結至兩個毗鄰碳原子各以提供環氧基團，或O可在毗鄰或非毗鄰碳原子之間形成橋接醚基團(稱爲「氧基」)，例如橋接環己基之1,4-碳以形成[2.2.1]-氧雜二環系統。此外，任一取代基可藉由連接體(例如$(CH_2)_n$或$(CR'_2)_n$)鍵結至碳或其他原子，其中n係1、2、3或更大，且各R'獨立地經選擇。

對於所有取代基，取代基之分子式之第一個原子係將取代基鍵

結至其相應部分之原子，例如對於官能基團$N(R^a)C(O)R^a$，N係鍵結至經此基團取代之相應部分。若在詞語(例如伸烷基胺)中闡述該取代基，則「烯基」中之片語結尾指示將取代基鍵結至其相應部分之碳原子。對於展示單鍵鍵結位點之取代基，例如羧酸、磺酸、氟、甲基及諸如此類，該鍵結配置爲期望配置。

「脂肪族取代基、基團或組份」係指任一非芳香族之有機基團。包括由碳、氫且視情況氧、氮、硫及其他雜原子組成之非環狀及環狀有機化合物。除以下經定義芳香族及雜芳香族基團以外，此術語涵蓋所有以下有機基團。該等基團之實例包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、具有雜原子之相應基團、環狀類似物、雜環類似物、具支鏈及直鏈形式及視情況經官能基團取代之該等基團，而該等基團及滿足「脂肪族」之此定義之其他基團係定義於下文中。

「芳香族取代基、基團或組份」係指任何及所有芳香族基團，包括(但不限於)芳基、芳烷基、雜烷基芳基、雜烷基雜芳基及雜芳基。術語「芳香族」係一般性的，此乃因其涵蓋所有含有視情況經官能基團取代之芳基之化合物(全爲碳之芳香族基團)及所有含有視情況經官能基團取代之雜芳基之化合物(碳-雜原子芳香族基團)，而該等基團及滿足「芳香族」之此定義之其他基團係定義於下文中。

本文所使用之術語「視情況」意指相應取代基或事物可存在或可不存在。其包括兩種可能性。

「烷基」係指直鏈或具支鏈烴鏈基團，其僅由碳及氫原子組成，不含不飽和，具有1個至10個碳原子(例如$C_1$-$C_{10}$烷基)。每當其在本文中出現時，諸如「1個至10個」等數值範圍係指所給範圍中之各整數；例如「1個至10個碳原子」意指該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、直至高達且包括10個碳原子組成，但本定義亦涵蓋出現未指定數值範圍之術語「烷基」。在一些實施例中，其係C1-5

C4烷基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基 異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基及諸如此類。烷基係藉由單鍵附接至分子之其餘部分，例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基及諸如此類。

除非在本說明書中另有明確說明，否則烷基係視情況經一或多個上文所闡述取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「烷基芳基」係指-(烷基)芳基，其中芳基及烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對芳基及烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「烷基雜芳基」係指-(烷基)雜芳基，其中雜芳基及烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對芳基及烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「烷基雜環烷基」係指-(烷基)雜環基，其中烷基及雜環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜環烷基及烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「烯烴」部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵組成

之基團，且「炔烴」部分係指由至少兩個碳原子及至少一個碳-碳三鍵組成之基團。烷基部分(無論飽和或不飽和)可爲具支鏈、直鏈或環狀。

「烯基」係指直鏈或具支鏈烴鏈基團，其僅由碳及氫原子組成，含有至少一個雙鍵，且具有2個至10個碳原子(即$C_2$-$C_{10}$烯基)。每當其在本文中出現時，諸如「2個至10個」等數值範圍係指所給範圍中之各整數；例如「2個至10個碳原子」意指烯基可由2個碳原子、3個碳原子等、直至高達且包括10個碳原子組成。在某些實施例中，烯基包含2個至8個碳原子。在其他實施例中，烯基包含2個至5個碳原子(例如$C_2$-$C_5$烯基)。烯基係藉由單鍵附接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl，即vinyl)、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、五-1,4-二烯基及諸如此類。

除非在本說明書中另有明確說明，否則烯基係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「烯基-環烷基」係指-(烯基)環烷基，其中烯基及環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對烯基及環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「炔基」係指直鏈或具支鏈烴鏈基團，其僅由組成碳及氫原子，含有至少一個三鍵，具有2個至10個碳原子(即$C_2$-$C_{10}$炔基)。每當其在本文中出現時，諸如「2個至10個」等數值範圍係指所給範圍中之各整數；例如「2個至10個碳原子」意指炔基可由2個碳原子、3個碳原子等、直至高達且包括10個碳原子組成。在某些實施例中，炔基包含2個至8個碳原子。在其他實施例中，炔基包含2個至5個碳原子(例如$C_2$-$C_5$炔基)。炔基係藉由單鍵附接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。

除非在本說明書中另有明確說明，否則炔基係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-OC(O)-$R^a$、-$N(R^a)2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)2$、-$C(O)N(R^a)2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t爲1或2)、-$S(O)_tN(R^a)2$(其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。「炔基-環烷基」係指-(炔基)環烷基，其中炔基及環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對炔基及環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「甲醛」係指-(C=O)H基團。

「羧基」係指-(C=O)OH基團。

「氰基」係指-CN基團。

「環烷基」係指僅含有碳及氫之單環狀或多環狀基團，且可爲飽和或部分不飽和。環烷基包括具有3個至10個環原子之基團(即$C_2$-

$C_{10}$環烷基)。每當其在本文中出現時，諸如「3個至10個」等數值範圍係指所給範圍中之各整數；例如「3個至10個碳原子」意指環烷基可由3個碳原子等、直至高達且包括10個碳原子組成。在一些實施例中，其係$C_3$-$C_8$環烷基。在一些實施例中，其係$C_3$-$C_5$環烷基。環烷基之說明性實例包括(但不限於)以下部分：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降莰基及諸如此類。

除非在本說明書中另有明確說明，否則環烷基係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「環烷基-烯基」係指-(環烷基)烯基，其中環烷基及雜環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜環烷基及環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「環烷基-雜環烷基」係指-(環烷基)雜環基，其中環烷基及雜環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜環烷基及環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「環烷基-雜芳基」係指-(環烷基)雜芳基，其中環烷基及雜環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜環烷基及環烷基

闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「烷氧基」係指基團-O-烷基，其包括1個至8個直鏈、具支鏈、環狀構型及其組合之碳原子且藉助氧附接至母體結構。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙基氧基、環己基氧基及諸如此類。「低碳烷氧基」係指含有1個至6個碳之烷氧基。在一些實施例中，$C_1$-$C_4$烷基係涵蓋1個至4個碳原子之直鏈及具支鏈鏈烷基之烷基。

「經取代烷氧基」係指其中烷基成份係經取代之烷氧基(即-O-(經取代烷基))。

除非在本說明書中另有明確說明，否則烷氧基之烷基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「烷氧基羰基」係指藉助羰基碳附接之式(烷氧基)(C=O)-之基團，其中烷氧基具有所示數量之碳原子。因此，$C_1$-$C_6$烷氧基羰基係具有1個至6個碳原子之藉助其氧附接至羰基連接體之烷氧基。「低碳烷氧基羰基」係指其中烷氧基係低碳烷氧基之烷氧基羰基。在一些實施例中，C1-C4烷氧基係涵蓋1個至4個碳原子之直鏈及具支鏈鏈烷氧基之烷氧基。

「經取代烷氧基羰基」係指基團(經取代烷基)-O-C(O)-，其中該基團係藉助羰基官能基團附接至母體結構。

除非在本說明書中另有明確說明，否則烷氧基羰基之烷基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「醯基」係指基團(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(雜芳基)-C(O)-、(雜烷基)-C(O)-及(雜環烷基)-C(O)-，其中該基團係藉助羰基官能基團附接至母體結構。在一些實施例中，其係$C_1$-$C_{10}$醯基，該$C_1$-$C_{10}$醯基提及醯氧基之烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基部分加醯基之羰基碳(即3種其他環或鏈原子加羰基)之總鏈或環原子數。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對總鏈或環原子數有貢獻。

除非在本說明書中另有明確說明，否則醯氧基之「R」係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$

(其中t爲1或2)、-$S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。「醯氧基」係指R(C=O)O-基團，其中「R」係烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或雜環烷基，其係如本文中所闡述。在一些實施例中，其係$C_1$-$C_4$醯氧基，該$C_1$-$C_4$醯氧基提及醯氧基之烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基部分加醯基之羰基碳(即3種其他環或鏈原子加羰基)之總鏈或環原子數。若R基團係雜芳基或雜環烷基，則雜環或鏈原子對總鏈或環原子數有貢獻。

除非在本說明書中另有明確說明，否則醯氧基之「R」係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2-$S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「胺基」或「胺」係指-$N(R^a)_2$基團，其中除非在本說明書中另有明確說明，否則各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。當-$N(R^a)_2$基團除氫以外具有兩個Ra時，其可與氮原子組成形成4員、5員、6員或7員環。例如，-$N(R^a)$2意欲包括(但不限於) 1-吡咯啶基及4-嗎啉基。

除非在本說明書中另有明確說明，否則胺基係視情況經一或多

個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且該等部分各可視情況如本文中所定義經取代。

「經取代之胺基」亦係指各自如上文所闡述之基團$-NHR^d$及$NR^dR^d$之N-氧化物。N-氧化物可藉由用(例如)過氧化氫或間氯過氧苯甲酸處理相應胺基來製備。熟習此項技術者熟悉用於實施N-氧化之反應條件。

「銨」離子包括未經取代之銨離子$NH_4^+$，但除非另外指明，否則其亦包括胺之任何質子化或四級化形式。因此，在本文含義內，三甲基銨鹽酸鹽及四甲基氯化銨二者皆係銨離子及胺。

「醯胺」或「醯胺基」係指具有式$-C(O)N(R)_2$或$-NHC(O)R$之化學部分，其中R係選自由氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(藉助環碳鍵結)及雜脂環族(鍵藉助環碳結)組成之群，該部分各自身可視情況經取代。在一些實施例中，其係$C_1$-$C_4$醯胺基或醯胺基團，在該基團之總碳數中其包括醯胺羰基。醯胺之$-N(R)_2$之$R_2$可視情況與其所附接之氮一起形成4員、5員、6員或7員環。除非在本說明書中另有明確說明，否則醯胺基係視情況獨立地經一或多個本文中針對烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基所闡述之取代基取代。醯胺可係附接至式(I)化合物、藉此形成前藥之胺基酸或肽分子。可使本文中所闡述之

化合物上之任一胺、羥基或羧基側鏈醯胺化。製造該等醯胺之程序及具體基團爲熟習此項技術者所已知且可容易參見諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999等參考資源，其以引用的方式全文併入本文中。

「芳基」係指具有6個或10個環原子且具有至少一個具有碳環狀共軛π電子系統之環的共軛π基團(例如苯基、茚基及萘基)。自經取代苯衍生物形成且在環原子處具有自由價之二價基團係命名爲經取代伸苯基。藉由自具有自由價之碳原子去除1個氫原子來自名稱以「-基」結尾之單價多環狀烴基團衍生之二價基團係藉由添加將「-伸基」至相應單價基團之名稱來命名，例如具有兩個附接點之萘基係稱爲伸萘基。該術語包括單環狀或稠合環多環狀(即共享毗鄰環原子對之環)基團。

除非在本說明書中另有明確說明，否則芳基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步係獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「芳烷基」或「芳基烷基」係指(芳基)烷基-基團，其中芳基及烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對芳基及烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「酯」係指式-COOR之化學基團，其中係選自由烷基、環烷基、芳基、雜芳基(藉助環碳鍵結)及雜脂環族(藉助環碳鍵結)組成之群。可使本文中所闡述之化合物上之任一胺、羥基或羧基側鏈酯化。製造該等酯之程序及具體基團爲熟習此項技術者所已知且可容易參見諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999等參考資源，其以引用的方式全文併入本文中。

除非在本說明書中另有明確說明，否則酯係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「氟烷基」係指如上文所定義之烷基，其係經一或多個上文所定義之氟基團取代，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及諸如此類。氟烷基之烷基部分可視情況如上文針對烷基所定義經取代。

「官能取代基、基團或組份」係指能夠展示官能性之取代基，例如羥基、酯基團、醯胺基團、胺基團、烯胺基團、鹵素基團、氰基、硫基、經氧化硫基團、氮基團或磷基團、烷氧基、烯烴基團、醛基團、酮基團、羧酸基團、酸酐基團、胺基甲酸酯基團、脲基團、亞

胺基團、脒基團、羥基亞胺基團、羥基胺基團、腈基團、有機金屬基團及任一能夠展示偶極相互作用及/或反應性之其他基團。參見*Basic Principles of Organic Chemistry,* Roberts及Casario, W.A. Benjamin出版商，New York, N.Y. 1965，第10章。其他實例包括羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$C(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)、$-R^a-N(R^a)_2$或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其組合。

「鹵基」、「鹵化物」或者「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。術語「鹵代烷基」、「鹵代烯基」、「鹵代炔基」及「鹵代烷氧基」包括經一或多個鹵基或其組合取代之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。例如術語「氟烷基」及「氟烷氧基」包括分別其中鹵基爲氟之鹵代烷基及鹵代烷氧基。

「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」包括視情況經取代之烷基、烯基及炔基且其具有一或多個選自除碳以外之原子(例如氧、氮、硫、磷或其組合)之骨架鏈原子。可給出數值範圍，例如提及總鏈長度之$C_1$-$C_4$雜烷基，其在此實例中爲4個原子長。例如，$-CH_2OCH_2CH_3$基團係稱爲「$C_4$」雜烷基，其在原子鏈長度描述中包括雜原子中心。至分子之其餘部分之聯結可係藉助雜烷基鏈中之雜原子或碳達成。

雜烷基可經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、

側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t爲1或2）、-$S(O)_tOR^a$（其中t爲1或2）、-$S(O)_tN(R^a)_2$（其中t爲1或2）或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「雜烷基芳基」係指-(雜烷基)芳基，其中雜烷基及芳基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜烷基及芳基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「雜烷基雜芳基」係指-(雜烷基)雜芳基，其中雜烷基及雜芳基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜烷基及雜芳基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「雜烷基雜環烷基」係指-(雜烷基)雜環烷基，其中雜烷基及雜芳基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜烷基及雜環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「雜烷基環烷基」係指-(雜烷基)環烷基，其中雜烷基及環烷基係如本文中所揭示且視情況經一或多個分別針對雜烷基及環烷基闡述爲適宜取代基之取代基取代。

「雜芳基」係指5員、6員或10員芳香族基團(例如$C_5$-$C_{13}$雜芳基)，其包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子，且其可係單環狀、二環、三環或四環環系統。每當其在本文中出現時，數值範圍係指所給範圍中之各整數。含N「雜芳香族」或「雜芳基」部分係指其中環之至少一個骨架原子爲氮原子之芳香族基團。多環雜芳基可係稠合或非稠合的。雜芳基中之雜原子係視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)係視情況經四級銨化。雜芳基係藉助環之任一原子附接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)腺嘌呤基、氮雜苯并

咪唑基、氮雜吲哚基、氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[*b*] [1,4]二噁呯基、苯并[*b*][1,4]噁噻基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并噁唑基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋呫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、吖啉基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]吖啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噠噻基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噠噻基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲咔基、異噁唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-*H*-吡咯基、啡噻基、啡噻噻基、啡噁噻基、呔噻基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡噻基、嘧啶基、噠噻基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噠噻基、噻唑基、噻二唑基、噻萘基、噻喃基、三唑基、四唑基、三噻基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及苯

硫基(即噻吩基)、黃嘌呤基、鳥嘌呤基、喹喏啉基及喹唑啉基。

芳基及雜芳基之其他實例包括(但不限於)苯基、聯苯、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羥基四唑基、N-羥基三唑基、N-羥基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、苯硫基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、異噁唑基、喹唑啉基、菲基、呫噸基、異二氫茚基、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、噠嗪基(3-噠嗪基、4-噠嗪基、5-噠嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氫-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]苯硫基(2-苯并[b]苯硫基、3-苯并[b]苯硫基、4-苯并[b]苯硫基、5-苯并[b]苯硫基、6-苯并[b]苯硫基、7-苯并[b]苯硫基)、2,3-二氫-苯并[b]苯硫基(2-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]苯硫基))、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑(1-吲唑基、3-

吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮呯(5H-二苯并[b,f]氮呯-1-基、5H-二苯并[b,f]氮呯-2-基、5H-二苯并[b,f]氮呯-3-基、5H-二苯并[b,f]氮呯-4-基、5H-二苯并[b,f]氮呯-5-基)、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯(10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯-1-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯-2-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯-3-基、10-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯-4-基、10-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呯-5-基)及諸如此類。

除非在本說明書中另有明確說明，否則雜芳基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

取代雜芳基亦包括經一或多個氧化物(-O-)取代基(例如吡啶基N-氧化物)取代之環系統。

「雜環基」係指任一包含至少一個選自氮、氧及硫之雜原子之單環狀或多環狀部分。本文所使用之雜環基部分可係芳香族或非芳香

族的。

除非另有說明，否則雜環基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t爲1或2）、-$S(O)_tOR^a$（其中t爲1或2）、-$S(O)_tN(R^a)_2$（其中t爲1或2）或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「雜芳基烷基」係指具有上文所闡述聯結至上文所闡述伸烷基部分之芳基部分的部分，其中至分子之剩餘部分之聯結係藉助伸烷基達成。

「雜環基烷基」係指具有1個至6個選自氮、氧及硫之雜原子之穩定5員、6員或10員非芳香族環基團。除非在本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基係單環狀、二環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋接環系統。雜環烷基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)係視情況經四級銨化。雜環烷基係部分或完全飽和。雜環烷基可藉助環之任一原子附接至分子之其餘部分。該等雜環烷基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻吅、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異四氫噻唑基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、四氫噻唑基、四氫呋喃基、三噻吅基、四氫哌喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。

除非在本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基部分係視情況經一或多個上文所定義之取代基取代。該等取代基進一步獨立地包括：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「雜環基烷基」亦包括二環系統，其中一非芳香族環通常具有3個至7個環原子，除1個至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子以外含有至少2個碳原子以及包含至少一個前述雜原子之組合；且另一環通常具有3個至7個環原子，視情況含有1個至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子，且並非芳香族的。

術語「$(C_x-C_y)$全氟烷基」(其中$x < y$)意指具有最小x個碳原子且最大y個碳原子之烷基，其中所有氫原子皆經氟原子代替。較佳者係-$(C_1-C_6)$全氟烷基，更佳者係-$(C_1-C_3)$全氟烷基，最佳者係$-CF_3$。

術語「$(C_x-C_y)$全氟伸烷基」(其中$x < y$)意指具有最小x個碳原子且最大y個碳原子之烷基，其中所有氫原子皆經氟原子代替。較佳者係-$(C_1-C_6)$全氟伸烷基，更佳者係-$(C_1-C_3)$全氟伸烷基，最佳者係$-CF_2-$。

「硫烷基」係指基團：-S-(視情況經取代之烷基)、-S-(視情況經取代之芳基)、-S-(視情況經取代之雜芳基)及-S-(視情況經取代之雜環烷基)。

「亞磺醯基」係指基團：-S(O)-H、-S(O)-(視情況經取代之烷

基)、-S(O)-(視情況經取代之胺基)、-S(O)-(視情況經取代之芳基)、-S(O)-(視情況經取代之雜芳基)及-S(O)-(視情況經取代之雜環烷基)。

「磺醯基」係指基團：$-S(O_2)-H$、$-S(O_2)-$(視情況經取代之烷基)、$-S(O_2)-$(視情況經取代之胺基)、$-S(O_2)-$(視情況經取代之芳基)、$-S(O_2)-$(視情況經取代之雜芳基)及$-S(O_2)-$(視情況經取代之雜環烷基)。

「磺醯胺基(Sulfonamidyl或sulfonamido)」係指$-S(=O)_2-NRR$基團，其中各R係獨立地選自由氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基(藉助環碳鍵結)及雜脂環族(藉助環碳鍵結)組成之群。$-S(=O)_2-NRR$基團之-NRR中之R基團可與其所附接之氮一起形成4員、5員、6員或7員環。在一些實施例中，其係$C_1$-$C_{10}$磺醯胺基，其中磺醯胺基中之各R總共含有1個碳、2個碳、3個碳或4個碳。磺醯胺基係視情況經一或多個分別針對烷基、環烷基、芳基、雜芳基所闡述之取代基取代。

「次硫醯基」係指$-S(=O)_2OH$基團。

「磺酸酯」係指$-S(=O)_2-OR$基團，其中R係選自由烷基、環烷基、芳基、雜芳基(藉助環碳鍵結)及雜脂環族(藉助環碳鍵結)組成之群。磺酸酯基團係視情況於R上經一或多個分別針對烷基、環烷基、芳基、雜芳基所闡述之取代基取代。

「疊氮基」係指$N_3$基團。「疊氮化物」可爲有機疊氮化物或可爲疊氮化物($N_3^-$)陰離子之鹽。術語「硝基」係指鍵結至有機部分之$NO_2$基團。術語「亞硝基」係指鍵結至有機部分之NO基團。術語硝酸根係指鍵結至有機部分或硝酸根($NO_3^-$)陰離子之鹽之$ONO_2$基團。

「胺基甲酸酯」(「胺甲醯基(carbamoyl或carbamyl)」)分別包括N-胺基甲酸酯基團及O-胺基甲酸酯基團，即$-NRC(O)OR$及$-OC(O)NR_2$基團。

「磺醯胺」(或「磺醯胺基」)分別包括S-磺醯胺基團及N-磺醯胺

基團，即-$SO_2NR_2$及-$NRSO_2R$基團。因此，磺醯胺基團包括(但不限於)胺磺醯基(-$SO_2NH_2$)。應瞭解，由式-S(O)(NR)-代表之有機硫結構係指磺醯亞胺，其中氧原子及氮原子二者係鍵結至硫原子，該硫原子亦鍵結至兩個碳原子。

「脒」或「脒基」包括式-$C(NR)NR_2$之基團。通常，脒基係-$C(NH)NH_2$。

「胍」或「胍基」包括式-$NRC(NR)NR_2$之基團。通常，胍基係-$NHC(NH)NH_2$。

業內熟知之「鹽」包括呈離子形式之有機化合物(例如羧酸、磺酸或胺)與抗衡離子之組合。例如呈其陰離子形式之酸可與陽離子(例如金屬陽離子，例如鈉、鉀及諸如此類)；銨鹽(例如$NH_4^+$或各種胺之陽離子，包括四烷基銨鹽，例如四甲基銨)；或其他陽離子(例如三甲基銕)及諸如此類形成鹽。「醫藥上可接受之」或「藥理上可接受之」鹽係自已批准用於人類消耗之離子形成之鹽，且通常係無毒性的，例如氯鹽或鈉鹽。「兩性離子」係內鹽，例如可於具有至少兩個可電離基團之分子中形成之鹽，一基團形成陰離子且另一基團形成陽離子，兩基團用於彼此平衡。例如，諸如甘胺酸等胺基酸可以兩性離子形式存在。「兩性離子」係屬於本文含義內之鹽。本發明化合物可採用鹽形式。術語「鹽」涵蓋游離酸或游離鹼之其他鹽，其爲本發明化合物。鹽可爲「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指具有在提供醫藥應用效用之範圍內之毒性特徵之鹽。然而，醫藥上不可接受之鹽可具有諸如高結晶度等性質，該等性質可用於本發明實踐中，例如用於本發明化合物之合成、純化或調配製程中。

適宜醫藥上可接受之酸加成鹽可自無機酸或自有機酸製備。無機酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸可選自脂肪族、環脂肪族、芳香族、芳脂族、雜環狀、羧

酸及磺酸類之有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羥乙酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖醛酸、馬來酸、富馬酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯基乙酸、杏仁酸、雙羥萘酸(embonic、pamoic)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、對甲苯磺酸、磺胺酸、環己基胺基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。醫藥上不可接受之酸加成鹽之實例包括(例如)過氯酸鹽及四氟硼酸鹽。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基磺酸鹽及胺基酸鹽及諸如此類。(例如參見Berge等人，(1977)「Pharmaceutical Salts」, *J.Pharm.Sci.* 66: 1-19。)

本發明化合物之適宜醫藥上可接受之鹼加成鹽包括(例如)金屬鹽，包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及過渡金屬鹽，例如鈣、鎂、鉀、鈉及鋅鹽。醫藥上可接受之鹼加成鹽亦包括自諸如以下等鹼性胺製得之有機鹽：*N*,*N*'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因。醫藥上不可接受之鹼加成鹽之實例包括鋰鹽及氰酸鹽。儘管醫藥上不可接受之鹽通常不用作醫藥，但該等鹽可用作(例如)式(I)化合物之合成中、例如其藉由重結晶達成之純化中之中間體。所有該等鹽可藉由習用方法藉由使(例如)適當酸或鹼與式(I)化合物反應來自相應的式(I)化合物製備。術語「醫藥上可接受之鹽」係指無毒的無機或有機酸及/或鹼加成鹽，例如參見Lit等人，Salt Selection for Basic Drugs (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217，其以引用的方式併入本文中。

「水合物」係以與水分子之組合物形式存在之化合物。該組合物可包括化學計量量之水，例如單水合物或二水合物，或可包括隨機量之水。當本文使用該術語時，「水合物」係指固體形式，即存於水溶液中之化合物，但其可經水合化，當本文使用該術語時並非水合物。

「溶劑合物」係類似組合物，惟以水以外之溶劑代替水。例如，甲醇或乙醇可形成「醇化物」，再次其可爲化學計量的或非化學計量。當本文使用該術語時，「溶劑合物」係指固體形式，即存於溶劑中之化合物溶液，但其可經溶劑化，當本文使用該術語時並非溶劑合物。

業內所熟知之「前藥」係可向患者投與之物質，其中藉由患者體內生化試劑(例如酶)之作用將該物質活體內轉化成活性醫藥成份。前藥之實例包括羧酸基團之酯，其可藉由於人類及其他哺乳動物之血流中所發現之內源性酯酶水解。用於選擇及製備適宜前藥衍生物之習用程序係闡述於(例如)「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard編輯，Elsevier, 1985中。

另外，當根據馬庫西群組闡述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者將認識到，由此亦可根據該馬庫西群組之任一個別成員或成員子群闡述本發明。例如，若將X闡述爲選自由溴、氯及碘組成之群，則詳盡闡述X係溴之申請專利範圍及X係溴及氯之申請專利範圍。此外，當根據馬庫西群組闡述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者將認識到，由此亦根據馬庫西群組之個別成員或成員子群之任何組合闡述本發明。因此，例如，若將X闡述爲選自由溴、氯及碘組成之群，將Y闡述爲選自由甲基、乙基及丙基組成之群，則詳盡闡述X係溴且Y係甲基之申請專利範圍。

若將必須爲整數之變量值(例如，烷基之碳原子數或環上之取代

基數)闡述爲範圍(例如，0至4)，則此意指該值可爲介於0與4間之任一整數且包括0及4，即0、1、2、2、3或4。

在各實施例中，(例如)本發明方法中所用之化合物或一組化合物可爲上文所列示實施例之任何組合及/或子組合中之任一者。

在各實施例中，提供如在任一實例中或在實例性化合物中所顯示之化合物。可對任一所揭示類別或實施例施加限制條件，其中該等類別或實施例可不包括其他上文所揭示實施例或種類中之任一者或多者。

本文所使用之術語「胺基保護基團」或「N-保護」係指彼等意欲在合成程序期間保護胺基免於不期望反應且可稍後去除以顯露出該胺之基團。常用胺基保護基團係揭示於Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.；Wuts, P. G. M, John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版，1999)中。胺基保護基團包括醯基，例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及諸如此類；磺醯基，例如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及諸如此類；烷氧基-或芳氧基-羰基(其與所保護胺形成胺基甲酸酯)，例如苄基氧基羰基(Cbz)、對氯苄基氧基羰基、對甲氧基苄基氧基羰基、對硝基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰基、對溴苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、2,4-二甲氧基苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄基氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄基氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、第三丁基氧基羰基(Boc)、二異丙基甲氧基羰基、異丙基氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、

2-三甲基矽烷基乙基氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷基氧基羰基、環己基氧基羰基、苯基硫代羰基及諸如此類；芳烷基，例如苄基、三苯基甲基、苄基氧基甲基及諸如此類；及矽烷基，例如三甲基矽烷基及諸如此類。胺保護基團亦包括環狀胺基保護基團，例如酞醯基及二硫代琥珀醯亞胺基，其將胺基氮納入雜環中。通常，胺基保護基團包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、三甲基乙醯基、第三丁基乙醯基、苯基磺醯基、Alloc、Teoc、苄基、Fmoc、Boc及Cbz。熟習此項技術者可熟練地選擇及使用適當胺基保護基團用於眼前之合成工作。

本文所使用之術語「羥基保護基團」或「O-保護」係指彼等意欲在合成程序期間保護OH基團免於不期望反應且可稍後去除以顯露出該胺之基團。常用羥基保護基團係揭示於Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.；Wuts, P. G. M, John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版，1999)中。羥基保護基團包括醯基，例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及諸如此類；磺醯基，例如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及諸如此類；醯氧基(其與所保護胺形成胺基甲酸酯)，例如苄基氧基羰基(Cbz)、對氯苄基氧基羰基、對甲氧基苄基氧基羰基、對硝基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰基、對溴苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、2,4-二甲氧基苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄基氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄基氧基羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、第三丁基氧基羰基(Boc)、二異丙基甲氧基羰基、異丙基氧基羰基、乙氧基羰

基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙基氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷基氧基羰基、環己基氧基羰基、苯基硫代羰基及諸如此類；芳烷基，例如苄基、三苯基甲基、苄基氧基甲基及諸如此類；及矽烷基，例如三甲基矽烷基及諸如此類。熟習此項技術者可熟練地選擇及使用適當羥基保護基團用於眼前之合成工作。

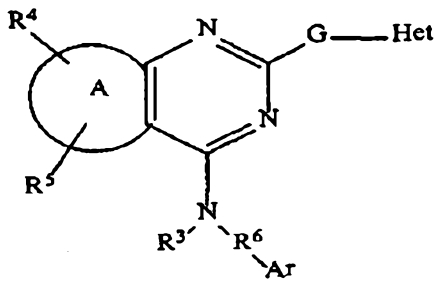
在本說明書中之各個位置，於群組或範圍中揭示本發明化合物之取代基。本發明明確地意欲包括該等群組及範圍之成員之各個別子組合。例如，術語「$C_1$-$C_6$烷基」明確地意欲個別揭示甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基等。對於藉由術語「約」量化之數量，2%、5%、10%或甚至20%之變異係屬於所量化數量之範圍內。

使用諸如業內所熟知之化學基團之標準縮寫；例如Me=甲基，Et=乙基，i-Pr=異丙基，Bu=丁基，t-Bu=第三丁基，Ph=苯基，Bn=苄基，Ac=乙醯基，Bz=苯甲醯基及諸如此類。

**化合物**

本發明係關於抑制與各種活性相關之ATP酶(AAA)之化合物，該ATP酶具有描述名稱含纈酪肽蛋白，亦稱爲p97；以及治療或預防將得益於p97抑制之受試者之疾病或病狀之方法。體現本發明之化合物係具有嘧啶作爲該等環中之一者及飽和、不飽和或芳香族五員或六員碳環或雜環作爲另一環(A環)之稠合二環骨架。該A環可係4員、5員、6員或7員環，較佳5員或6員環。體現本發明之化合物亦係喹唑啉骨架。

該二環骨架係由式X稠合嘧啶化合物體現：

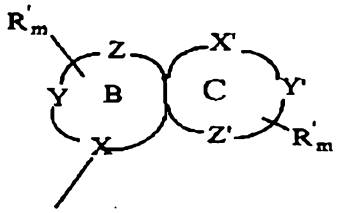


式X

其中該等可變基團係如本文中所定義。A環、Ar組份、G組份、Het組份及$R^1$至$R^6$之闡述係於本發明內容及申請專利範圍中給出。

A環之實例性實施例包括苯并環、環己二烯并環、環己烯并環、環己烷并環、環戊二烯并環、環戊烯并環、環戊烷并環或雜環。雜環之實例性實施例包括吡啶并環、嘧啶并環、吡嗪烷并環(pyrazidino ring)、硫雜六氫吡啶并(thiapiperidino)環、嗎啉并環、吡咯并環、噻吩并環、呋喃并環、噁唑并環、噻唑并環或該等雜環中之任一者之任一飽和、部分不飽和或位置異構體。

式X之Het特徵包括式XXX之稠合之兩個環B及C



式XXX

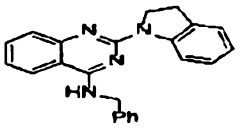
B環係5員脂肪族或芳香族環。C環係五員或六員脂肪族或芳香族環。符號X係氮或碳且係G基團所共價鍵結之原子。符號Y、Z、X'、Y'及Z'各獨立地不存在或各獨立地選自由氮、氧及硫組成之群。B及C環各經0個、1個、2個或3個R'基團取代。各R'基團係獨立地選自由脂肪族組份、官能組份及芳香族組份組成之群。符號m係0或1至3之整數。

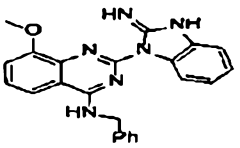
式XXX Het部分之B及C環之實施例包括吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡啶并吡咯基、吡啶并苯硫基、吡啶并呋喃基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噁唑基、嘧啶并吡咯基、嘧啶并苯硫基、嘧啶并呋喃基、嘧啶并咪唑基、嘧啶并噻唑基、嘧啶并噁唑基、吡唑啉并吡咯基、吡唑啉并苯硫基、吡唑啉并呋喃基、吡唑啉并咪唑基、吡唑啉并噻唑基、吡唑啉并噁唑基、噻吩并吡咯基、噻吩并苯硫基、噻吩并呋喃基、噻吩并咪唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、吡咯并吡咯基、吡咯并苯硫基、吡咯并呋喃基、吡咯并咪唑基、吡咯并噻唑基、吡咯并噁唑基、呋喃并吡咯基、呋喃并苯硫基、呋喃并呋喃基、呋喃并咪唑基、呋喃并噻唑基、呋喃并噁唑基或其部分飽和形式或其經取代形式，其中各環結合1個至3個取代基，該等基係脂肪族組份、官能組份或芳香族組份。

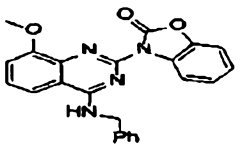
對式X之Het施加限制條件。當Z係氮時，Z係位於環B與C之間之連接處或B環之另一位置，環B及C中之氮、硫及氧原子之總數不大於4，氧原子總數係0或1，硫原子總數係0或1。當A環係苯并或經甲氧基取代苯并時，Het環並非未經取代之吲哚啉基、未經取代之苯并噁唑-2-酮、未經取代之2-胺基苯并咪唑、5,6-二甲基-2-胺基苯并咪唑、未經取代之苯并咪唑或未經取代之2-胺基咪唑稠合至未經取代之環戊烷、環己烷或環庚烷環。當A環係含有環氧、環胺基甲基、環胺基乙基或環胺基苯基部分之未經取代之環丁烷、環戊烷、環己烷或環庚烷環時，Het環並非不具有取代基或具有甲基、氟、氯、溴或甲氧基取代基之2-胺基苯并咪唑。

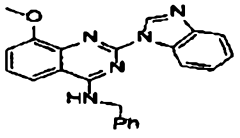
特定而言，式X之排除條件或限制條件包括表I中所顯示之任一化合物。

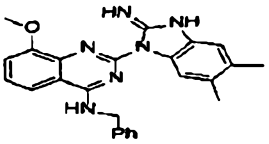
表I

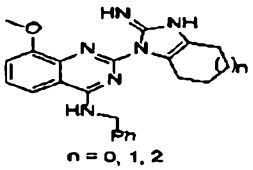




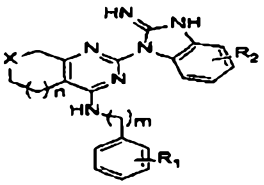




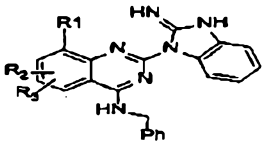




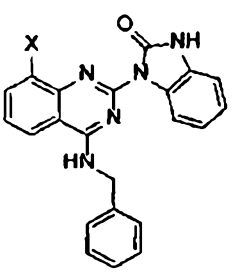
n = 0, 1, 2

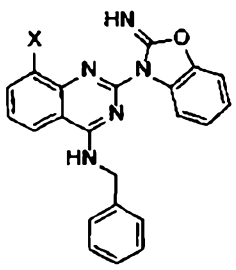


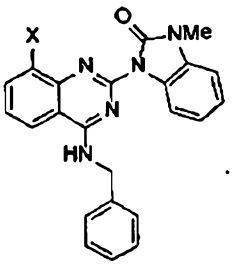
R1, R2 = H, Me, F, Cl, Br, OMe
n = -1, 0, 1, 2; m = 1, 2, 3
X = O NMe, NEt, NPh

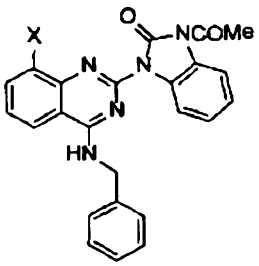


R1、E2、R3 可各自獨立地爲 H、A(CH2)nCH3、A(CH2)nX，其中 n = 0-5；A = O、S、NH；X 係雜芳基、O(烷基)、S(烷基)、O(烷基)$_2$、S(烷基)$_2$

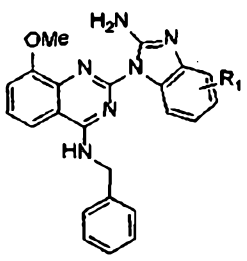


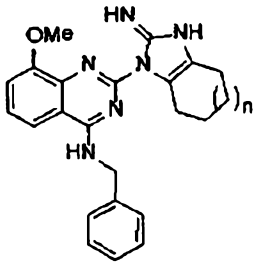




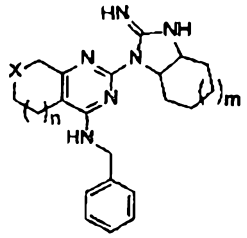


在四個前述式中，X係8-OMe 8-OH、8-Ph、8-$OCH_2CH_2OH$、8-$OCH_2CH_2NEt_2$、8-p-OMePh及8-$OCH_2CH_2OMe$。

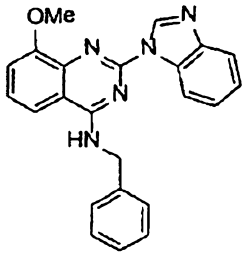




在前述兩個式中，$R_1$係5,6-二甲基(左式)且n係0、1或2 (右式)。

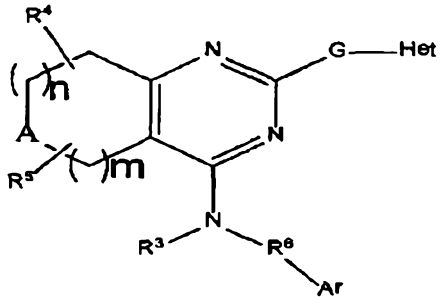


在此式中，n係選自-1、0、1及2且m係選自0、1及2；X係選自CH2、O、NMe、Net及NPh。最終化合物係

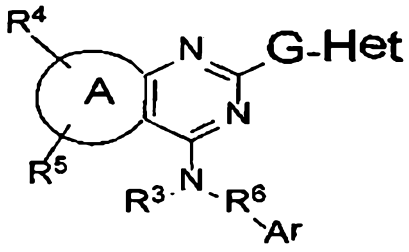


---

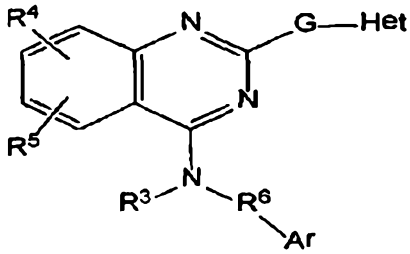
式X之較佳實施例包括式VII、VIII及IX之稠合嘧啶化合物。



式VII



式VIII



式IX

式VII之稠合嘧啶及式VIII之稠合嘧啶不重疊，此乃因式VIII之A環除環稠合之兩個碳以外含有至少一個不飽和碳。式VIII之稠合嘧啶

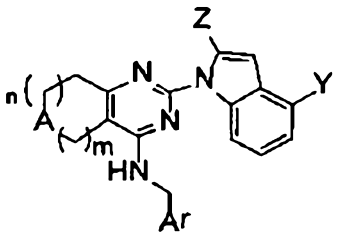
之A環除環稠合之兩個碳以外含有飽和碳及可選飽和雜原子。對於式VII之較佳稠合嘧啶，A係O、S、$NR^7$、$CH_2$；G爲鍵、$NR^1$、O或$(CR^1R^2)_q$；$R^1$、$R^2$及$R^7$各獨立地爲氫或長度1個至4個碳之烷基；m係0或1至3之整數；n係0或1至3之整數；m+n之和不大於4且不小於1；q係1至4之整數。$R^3$係選自由氫、脂肪族組份及芳香族組份組成之群，各組份係經0個、1個或2個脂肪族或芳香族組份取代。$R^4$及$R^5$各獨立地結合至碳且各獨立地選自由氫、脂肪族組份、官能組份、芳香族組份及其組合組成之群。$R^6$係將氮接至Ar之共價鍵，或係1個至4個碳之烷基，或係2個至4個碳之烯基。Ar係未經取代或經取代之芳香族組份。Het係飽和、不飽和或芳香族5:5或5:6二環，在該二環中具有0個、1個、2個或3個獨立地選自O、S或N之雜原子，其餘原子爲碳，該二環係經0個、1個、2個或3個各獨立地選自由脂肪族基團、官能基團、芳香族基團及其任何組合組成之群之取代基取代；且，限制條件係Het環並非未經取代之2-胺基苯并咪唑或具有甲基、氟、氯、溴或甲氧基取代基之2-胺基苯并咪唑。

對於式VIII之較佳稠合嘧啶，A環係具有1個、2個或3個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子之不飽和或芳香族5員、6員或7員環。當氮存在於A環中時，氮係單鍵鍵結或雙鍵鍵結至毗鄰原子。當氧及/或硫存在於A環中時，氧及/或硫係單鍵鍵結至毗鄰原子。A環中除二環稠合之雙鍵鍵結碳以外存在至少一個不飽和碳，且A環之原子係根據A環原子之分子身份之價鍵要求鍵結。變量G爲鍵、$NR^1$、O或$(CR^1R^2)_q$；$R^1$及$R^2$各獨立地爲氫或長度1個至4個碳之烷基；q係1至4之整數。$R^3$係選自由氫、脂肪族組份及芳香族組份組成之群，各組份經0個、1個或2個脂肪族或芳香族組份取代。$R^4$及$R^5$各獨立地結合至碳或氮且各獨立地選自由氫、脂肪族組份、官能組份、芳香族組份及其組合組成之群。$R^6$係將氮接至Ar之共價鍵，或係1個至4個碳之烷

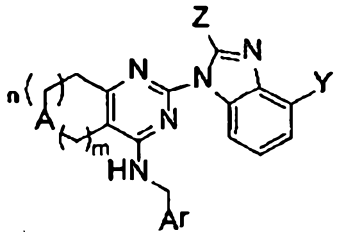
基，或係2個至4個碳之烯基。Ar係未經取代或經取代之芳香族組份。Het係飽和、不飽和或芳香族5:5或5:6二環，在該二環中具有0個、1個、2個或3個獨立地選自O、S或N之雜原子，其餘原子爲碳，該二環係經0個、1個、2個或3個各獨立地選自由脂肪族基團、官能基團、芳香族基團及其任何組合組成之群之取代基取代。

對於式IX之較佳稠合嘧啶(喹唑啉)，G爲鍵、$NR^1$、O或$(CR^1R^2)_q$；$R^1$及$R^2$各獨立地爲氫或長度1個至4個碳之烷基；q係1至4之整數。$R^3$係選自由氫、脂肪族組份及芳香族組份組成之群，各組份係經0個、1個或2個脂肪族或芳香族組份取代。$R^4$及$R^5$各獨立地結合至碳或氮且各獨立地選自由氫、脂肪族組份、官能組份、芳香族組份及其組合組成之群。$R^6$係將氮接至Ar之共價鍵，或係1個至4個碳之烷基，或係2個至4個碳之烯基。Ar係未經取代或經取代之芳香族組份。Het係飽和、不飽和或芳香族5:5或5:6二環，在該二環中具有0個、1個、2個或3個獨立地選自O、S或N之雜原子，其餘原子爲碳，該二環係經0個、1個、2個或3個各獨立地選自由脂肪族基團、官能基團、芳香族基團及其任何組合組成之群之取代基取代。施加如下限制條件：Het環並非未經取代之吲哚啉基、未經取代之苯并噁唑-2-酮、未經取代之2-胺基苯并咪唑、5,6-二甲基-2-胺基苯并咪唑、未經取代之苯并咪唑或未經取代之2-胺基咪唑稠合至未經取代之環戊烷、環己烷或環庚烷環。

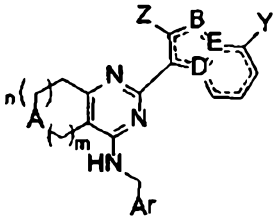
尤佳稠合嘧啶化合物係由式I、IIA、IIB、III、IVA、IVB、V及VI代表。



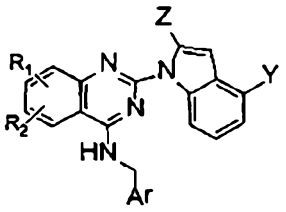
式I



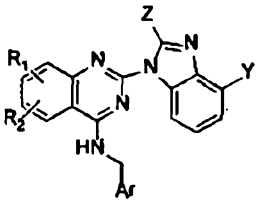
式IIA



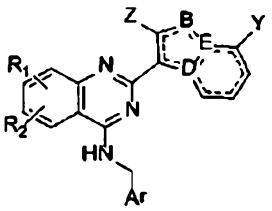
式IIB



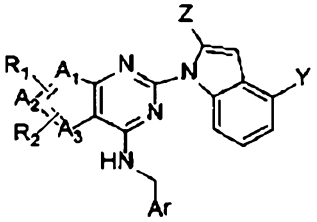
式III



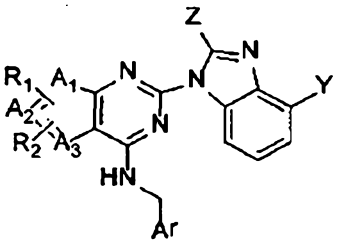
式IVA



式IVB



式V



式VI

對於式I、IIA及IIB，A係$CH_2$、$NR^1$、O或S；m係1至3之整數；n係0或1至2之整數；m+n之和不大於4且不小於1。

對於式I，Y係選自由氫、鹵素、$R^c$、$OR^c$、CN、$CO_2H$、$CON(R^c)_2$、$C(NR^c)N(R^c)_2$、$SO_2N(R^c)_2$及$SO_2R^c$組成之群，其中各$R^c$係獨立地選自由氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基及/或其組合組成之群。換言之，當式I之嘧啶環之2-取代基係吲哚部分時，該等基團構成Y。對於式IIA及IIB，Y係相同的，惟鹵素、$R^c$及$OR^c$除外。換言之，當式II之嘧啶環之2-取代基係苯并咪唑部分時，Y之該等基團(除鹵素、$R^c$及$OR^c$以外)構成Y。

對於式I、IIA及IIB，Z係選自由鹵素、未經取代之1個至6個碳之

烷基、經取代之1個至4個碳之烷基及經取代之1個至4個碳之烷氧基組成之群；其中經取代烷基係經$OR^a$、$SR^a$、$OC(O)R^a$、$C(O)R^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)N(R^a)_2$、$C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(O)OR^a$、$N(R^a)C(O)R^a$、$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$N(R^a)S(O)_tRa$、$S(O)_tOR^a$、$S(O)_tN(R^a)_2$、$R^aN(R^a)_2$或$PO_3(R^a)_2$取代，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其任何組合；且，經取代烷氧基係經$OR^b$、$R^b$、$OC(O)R^b$、$N(R^b)_2$、$C(O)R^b$、$C(O)OR^b$、$OC(O)N(R^b)_2$、$C(O)N(R^b)_2$、$N(R^b)C(O)OR^b$、$N(R^b)C(O)R^b$、$N(R^b)C(O)N(R^b)_2$、$N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$、$N(R^b)S(O)_tR^b$、$S(O)_tOR^b$、$S(O)_tN(R^b)_2$、$R^bN(R^b)_2$或$PO_3(R^b)_2$取代，其中各$R^b$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其組合。

對於式I、IIA及IIB，$R^1$係選自由氫、未經取代之1個至6個碳之烷基、經取代之1個至4個碳之烷基及$-C(O)R^d$組成之群；其中，經取代烷基係經$OR^d$、$SR^d$、$OC(O)R^d$、$C(O)R^d$、$C(O)OR^d$、$-OC(O)N(R^d)_2$、$C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(O)OR^d$、$N(R^d)C(O)R^d$、$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$、$N(R^d)S(O)_tR$、$S(O)_tOR^d$、$S(O)_tN(R^d)_2$、$R^dN(R^d)_2$或$PO_3(R^d)_2$取代；且其中各$R^d$係獨立地選自由氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基烯基、炔基或其任何組合組成之群；各t係獨立地選自1或2之整數。

對於式IIB，B係$CH_2$、CH、C=O、N或O；D及E係各獨立地選自C或N。

對於所有式I、IIA、IIB、III、IVA、IVB、V及VI，Ar係未經取代或經取代之芳香族組份。

對於式III、IVA、IVB、V及VI，取代基Y及Z與針對式I及II所給出者相同，限制條件係當各該等式之嘧啶環之2-取代基係苯并咪唑部分時，施加針對式II所給出之針對Y之排除條件。對於該等式，取代基$R_1$、$R_2$以及對$A_1$、$A_2$、$A_3$、B、D及E之指定具有以下指定。

$R_1$係選自由氫、$OR^d$、$SR^d$、$OC(O)R^d$、$C(O)R^d$、$C(O)OR^d$、$OC(O)N(R^d)_2$、$C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(O)OR^d$、$N(R^d)C(O)R^d$、$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$、$N(R^d)S(O)_tR^d$、$S(O)_tOR^d$、$S(O)_tN(R^d)_2$、$N(R^d)_2$、$(CH_2)_tN(R^d)_2$、$PO_3(R^d)_2$及$C(O)R^d$組成之群，其中各$R^d$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基烯基、炔基或其組合。

$R_2$係選自由氫、$OR^d$、$SR^d$、$OC(O)R^d$、$C(O)R^d$、$C(O)OR^d$、$OC(O)N(R^d)_2$、$C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(O)OR^d$、$N(R^d)C(O)R^d$、$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$、$N(R^d)S(O)_tR^d$、$S(O)_tOR^d$、$S(O)_tN(R^d)_2$、$N(R^d)_2$、$(CH_2)_tN(R^d)_2$及$PO_3(R^d)_2$組成之群，其中各$R^d$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基烯基、炔基或其組合。各t係獨立地選自1及2之整數之群。

$A_1$、$A_2$及$A_3$中之一者係CH或$CH_2$；$A_1$、$A_2$及$A_3$中之一者係N、NH或S；$A_1$、$A_2$及$A_3$中之一者係N、NH、O或S；且$A_1$、$A_2$及$A_3$係彼此鍵結並根據$A_1$、$A_2$及$A_3$之分子身份之價鍵要求鍵結至嘧啶環之碳；或，

$A_1$、$A_2$及$A_3$中之二者係CH；且$A_1$、$A_2$及$A_3$中之一者係N、NH、O或S；且$A_1$、$A_2$及$A_3$係彼此鍵結並根據$A_1$、$A_2$及$A_3$之分子身份之價鍵要求鍵結至嘧啶環之碳。

B係$CH_2$、CH、CO、N或O；

D及E係各獨立地選自C或N；

式I、IIA、IIB、III、IVA、IVB、V及VI之尤佳Y及Z取代基包括以下基團。Y係選自由氫、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、胺基伸烷基、甲基胺基伸烷基、二甲基胺基伸烷基、羥基伸烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基乙氧基、N-伸烷基乙醯胺、N-伸烷基脲、N-伸烷基胺基甲酸酯、N-伸烷基胺基甲酸甲酯、N-伸烷基磺醯胺、N-伸烷基丙炔醯胺、N-伸烷基丙烯醯胺、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、N-伸烷基嗎啉、三氟甲基、五氟乙基、氰基伸烷基、氟、氯、溴、羧酸、磺酸、甲醯胺、磺醯胺、N-烷基甲醯胺、N,N-二烷基甲醯胺、N-烷基磺醯胺、N,N-二烷基磺醯胺組成之群，其中該伸烷基係1個至6個碳之-$(CH2)_n$-且該烷基具有1個至4個碳。Z係選自由甲基、乙基、丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、N-伸烷基乙醯胺、N-伸烷基脲、N-伸烷基胺基甲酸酯、N-伸烷基胺基甲酸甲酯、N-伸烷基磺醯胺、N-伸烷基丙炔醯胺、N-伸烷基丙烯醯胺、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、N-伸烷基嗎啉、三氟甲基、五氟乙基組成之群，其中該伸烷基係1個至6個碳之-$(CH2)_n$-。

對於式I、IIA及IIB中之每一者，A較佳係$CH_2$。A亦較佳係$NR^1$。A亦較佳係O。

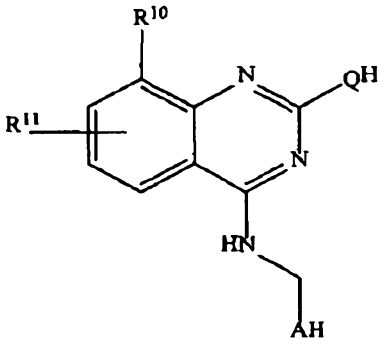
對於所有較佳式I、IIS、IIB、III、IVA、IVB、V及VI，芳香族組份可係芳基、芳烷基、雜烷基芳基、雜烷基雜芳基及雜芳基，其中芳香族組份係具有至少一個環具有共軛電子系統之單環或稠合環多環基團。所有前述式之芳香族組份之更佳基團包括苯基、萘基、苄基、乙基苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、甲烯基(methylenyl)吡啶基、

甲烯基嘧啶基、甲烯基噁唑基、乙烯基(ethylenyl)吡啶基、乙烯基嘧啶基、乙烯基噁唑基、苯硫基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、三氟甲基苯基或三氟甲基苄基。

芳香族組份之更佳基團可經選自由羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$OR^a$、$SR^a$、$OC(O)R^a$、$N(R^a)_2$、$C(O)R^a$、$C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(O)OR^a$、$N(R^a)C(O)R^a$、$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$N(R^a)S(O)_tR^a$、$S(O)_tOR^a$、$S(O)_tN(R^a)_2$、$-R^aN(R^a)_2$、$PO_3(R^a)_2$及其任何組合組成之群之官能組份取代；其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其任何組合；且其中各t獨立地爲1或2之整數。

芳香族組份之最佳基團係未經取代之苯基。

當稠合嘧啶骨架係喹唑啉時，此態樣亦係由式XX之2,4取代之喹唑啉體現。




XX

其中$R^{10}$及$R^{11}$各獨立地爲氫、脂肪族、官能或芳香族組份，其中$R^{11}$之爲止係在苯并基團之5位、6位或7位中之任一者；AH係苯基、苯硫基、吡啶基、吡咯基、呋喃基或其經取代形式，其中該等取代基可係可選的、獨立的且視情況多樣的，且係脂肪族、官能或芳香族組份；且QH係苯基、伸烷基苯基(其伸烷基具有1個至6個碳)、吲哚基、

苯并咪唑基、2-酮基苯并咪唑基、咪唑基、α-胺基酸醯胺、1個至6個碳之α,ω二胺基烷烴或苯基、伸烷基苯基、吲哚基、苯并咪唑基或2-酮基苯并咪唑基之經取代形式，其中該等取代基可係可選的、獨立的且視情況多樣的，且係脂肪族、官能或芳香族組份；且，限制條件係當AH係未經取代之苯基時，或當$R^{10}$係甲氧基且$R^{11}$係氫且AH係未經取代之苯基時，QH並非未經取代之吲哚啉基、未經取代之吲哚基、未經取代之苯并咪唑基或未經取代之咪唑基。

式XX之較佳實施例包括其中QH含有氮且QH基團之氮係鍵結至喹唑啉之2位之彼等。其他較佳實施例包括如下之彼等：其中當AH係苯基且QH係吲哚基、苯并咪唑基及咪唑中之一者時，AH基團係苯基或取代苯基，QH基團係吲哚基、苯并咪唑基或咪唑基或其經取代形式，且$R^{10}$及$R^{11}$中之一者並非氫。

對於體現本發明之稠合嘧啶化合物之式VII、VIII、IX、X及XX，以下闡述提供該等變量之較佳形式。

稠合嘧啶環、Het部分、$R^3$至$R^6$及R'之取代基以及喹唑啉骨架、$R^{10}$及$R^{11}$之取代基以及AH及QH之取代基可係獨立地選自由碳、氫及包括硼、氧、氮、硫、磷、鹵素、鹼金屬及鹼土金屬之可選雜原子組成之直鏈、具支鏈或環狀飽和或不飽和有機部分。更特定而言，$R^3$至$R^6$、R'、$R^{10}$及$R^{11}$以及AH及QH之取代基可各獨立地爲上文所定義之脂肪族組份。較佳地，各脂肪族組份可獨立地選自直鏈或具支鏈烷基、環烷基、直鏈或具支鏈烯基、環烯基、直鏈或具支鏈炔基、環炔基，各基團視情況含有雜原子，各烷基或環烷基之碳原子數係1至20，且各烯基、環烯基、炔基或環炔基之碳原子數係2至20。另外，脂肪族組份可視情況經烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、-OC(O)-S

$R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)、$-R^a$-$N(R^a)_2$或$PO_3(R^a)_2$取代，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其組合。

稠合嘧啶環、Het部分、$R^3$至$R^6$及R'之取代基以及喹唑啉骨架、QH、AH、$R^{10}$及$R^{11}$之取代基亦可獨立地選自上文所定義之官能組份。較佳地，各官能組份可獨立地選自羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t爲1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t爲1或2)、$-R^a$-$N(R^a)_2$或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其組合。

稠合嘧啶環、Het部分、$R^3$至$R^6$及R'之取代基以及喹唑啉骨架、QH、AH、$R^{10}$及$R^{11}$之取代基亦可係上文所定義之芳香族組份。

所有式VII、VIII、IX、X及XX之各芳香族組份較佳係獨立地選自由芳基、芳烷基、雜烷基芳基、雜烷基雜芳基及雜芳基組成之群，其中芳香族組份係具有至少一個環具有共軛電子系統之單環或稠合環多環基團。芳香族組份可係部分脂肪族且部分經烯共軛，或可係完全芳香族的。芳香族組份之實例性實施例包括上文於定義部分中所闡述之彼等。較佳實施例包括苯基、萘基、苄基、乙基苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、甲烯基吡啶基、甲烯基嘧啶基、甲烯基噁唑基、乙烯基吡啶基、乙烯基嘧啶基、乙烯基噁唑基、苯硫基、呋喃基、咪唑

基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、三氟甲基苯基及三氟甲基苄基。

芳香族組份可視情況經選自如下之基團J取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、-$R^a$-N($R^a$)2或$PO_3(R^a)_2$，其中各$R^a$獨立地爲氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或其任何組合、F、Cl、Br、I、OR''、$OC(O)N(R'')_2$、CN、NO、$NO_2$、$ONO_2$、疊氮基、$CF_3$、$OCF_3$、R''、O (側氧基)、S (硫羰基)、亞甲二氧基、伸乙二氧基、$N(R'')_2$、SR''、SOR'、$SO_2R''$、$SO_2N(R'')_2$、$SO_3R''$、C(O)R''、C(O)C(O)R''、$C(O)CH_2C(O)R''$、C(S)R'、C(O)OR''、OC(O)R''、$C(O)N(R'')_2$、$OC(O)N(R'')_2$、$C(S)N(R'')_2$、$(CH_2)_{0-2}N(R'')C(O)R'$、$(CH_2)_{0-2}N(R'')N(R'')_2$、$N(R'')_2$、N(R'')C(O)R''、$N(R'')_2C(O)OR''$、$N(R'')_2CON(R'')_2$、$N(R'')_2C(NR'')N(R'')_2$、$N(R'')SO_2R''$、$N(R'')SO_2N(R'')_2$、N(R'')C(O)OR''、N(R'')C(O)R''、N(R'')C(S)R''、$N(R'')C(O)N(R'')_2$、$N(R'')C(S)N(R'')_2$、N(COR'')COR''、N(OR'')R''、$C(=NH)N(R'')_2$、C(O)N(OR'')R''或C(=NOR'')R''，其中R''可係氫或基於碳之部分，包括烷基、醯基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳基烷基，其中任一烷基、醯基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳基烷基或R''係視情況且獨立地經J單取代或多取代；或其中兩個鍵結至一個氮原子或毗鄰氮原子之R''基團與一或多個氮原子一起視情況形成雜環基，該雜環基視情況經J單取代或獨立地多取代。

式I、II、III、IV-A、IV-B、V及VI之稠合嘧啶化合物之實施例包括下表中所命名之具體化合物。該等表與個別較佳式I、II、III、IV-A、IV-B、V及VI一致。該等表之所有稠合嘧啶化合物已經合成並在本文所闡述之一或多個生物分析中展示適當生物活性。該等表中並非

所有稠合嘧啶化合物皆列示於生物分析表III中。表III中所列示之化合物係關於合成表中符合其IUPAC名稱之化合物。

式I稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[5-(胺基甲基)-4H-吡咯并[2,3-d][1,3]噻唑-4-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇

N-苄基-2-[2-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲

基)胺基甲酸甲酯；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺；

4-N-苄基-2-N-[1-(1H-吲哚-2-基)乙基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2,4-二胺；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

N-苄基-2-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-炔醯胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-烯醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-乙基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-(2-胺基乙基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲腈；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(羥基甲基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-(丁-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-{2-甲基-4-[(嗎啉-4-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-{2-甲基-4-[(六氫吡嗪-1-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-(2-胺基乙基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲脒(carboximidamide)；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-(4-{[(4-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-(4-{[(2-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(胺甲醯基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,6H,8H-哌喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H-呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]乙-1-酮；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲唑-1-基]-N-[(4-氟苯基)甲基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲唑-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲唑-1-基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲唑-2-基}甲醇；

1-{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲唑-2-基}乙-1-醇；

N-苄基-2-[2-(甲氧基甲基)-1H-吲唑-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲唑-1-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲唑-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲唑-2-基}甲基)脲；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-2-酮；

胺基甲酸{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲酯；

N-苄基-2-(2,4-二甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

N-苄基-2-(4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-甲基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(丙-2-基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-甲醯胺；

N-苄基-2-(4-氯-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-乙基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-(丙-2-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-丙基-5H,6H,7H, 8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-醇；

1-[4-(苄基胺基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-6-乙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]丙-2-炔-1-酮；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]丙-2-烯-1-酮；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-甲醛；

N-{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-基}乙醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-(丁-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[6-(2-胺基乙醯基)-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-6-(2-甲氧基乙醯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]乙-1-酮；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-8-側氧基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}乙-1-酮；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-7-乙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸甲酯；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基]乙-1-酮。

以下化合物係式I之除已合成之彼等以外之其他實例，其亦爲較佳種類且可藉由本文所闡述方法製備：

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-[(胺甲醯基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H-呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-6-甲基-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[6-乙醯基-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺。

式II之稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下經合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑

啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲醇；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基)脲；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并

二唑-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酸；

N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲醇；

胺基甲酸1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基酯；

{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}脲；

N-苄基-2-[2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺。

以下化合物係式II之除已合成之彼等以外之其他實例，其亦爲較佳種類且可藉由本文所闡述方法製備：

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺

2-胺基-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二

唑-4-甲醯胺；

2-胺基-1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺；

2-胺基-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺。

式III之稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下經合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

8-(胺基甲基)-N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-2-酮；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1H-吲哚-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-8-甲醯胺；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-8-甲腈；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-烯醯胺；

(2E)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}丙-

2-烯腈；

(2Z)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}-2-氰基丙-2-烯醯胺；

(2E)-3-{3-[({2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-8-甲氧基喹唑啉-4-基}胺基)甲基]苯基}丙-2-烯腈；

(2Z)-3-{3-[({2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-8-甲氧基喹唑啉-4-基}胺基)甲基]苯基}-2-氰基丙-2-烯醯胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-({3-[(E)-2-(苯磺醯基)乙烯基]苯基}甲基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-({3-[(E)-2-甲烷磺醯基乙烯基]苯基}甲基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(E)-2-甲烷磺醯基乙烯基]-1H-吲哚-1-基}-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

2-{2-[(E)-2-(苯磺醯基)乙烯基]-1H-吲哚-1-基}-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺；

(2Z)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}丙-2-烯腈；

3-[({2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-8-甲氧基喹唑啉-4-基}胺基)甲基]苯甲腈；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

{1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇；

N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲哚-1-基]喹唑啉-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲；

N-({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯；

N-({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基-喹唑啉-2-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺。

式IV-A稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

2-[2-(胺基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-N-苄基-8-(2-N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}乙醯胺；

N-[(4-氟苯基)甲基]-8-甲氧基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲醇；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺。

式V之稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下經合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

1-[7-(苄基胺基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[6-(苄基胺基)-9H-嘌呤-2-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噁唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺。

以下化合物係式V之除已合成之彼等以外之其他實例，其亦爲較佳種類且可藉由本文所闡述方法製備：

1-[7-(苄基胺基)-[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-

甲醯胺；

1-[6-(苄基胺基)-9H-嘌呤-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)-[1,3]噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)-[1,3]噁唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺。

式V之稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下經合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

1-[7-(苄基胺基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[6-(苄基胺基)-9H-嘌呤-2-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噁唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[7-(苄基胺基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吲哚-4-甲醯胺。

式VI之稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括表II-G之經合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

N-苄基-5-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺

式IV-B稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

3-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮；

N-苄基-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-3-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺；

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)喹唑啉-4-胺。

式II-B稠合嘧啶化合物之尤佳種類包括以下合成化合物。該等化合物係藉由其IUPAC名稱來識別。除明確說明外，所有該等種類之稠合嘧啶化合物已經合成。

N-苄基-2-{2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺。

本發明之最尤佳稠合嘧啶化合物包括以下實例。該等實例亦包括於前述合成化合物表中。

a) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

b) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

c) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

d) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧

基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

e) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲唑-4-甲腈；

f) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

g) N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲唑-2-基}甲基)丙-2-炔醯胺；

h) N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

i) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

j) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

k) 1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

l) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲唑-4-甲酸；

m) N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

n) 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

o) 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲唑-4-甲酸；

p) 2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

q) 1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,

7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]丙-2-炔-1-酮；

r) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

s) N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

t) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-甲基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

u) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

v) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酸；

w) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺；

x) N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺。

**合成製備**

本發明之新穎化合物可以各種熟習有機合成領域者已知之方式製備。可使用下文所闡述方法連同熟習此項技術者所瞭解合成有機化學領域內之已知合成方法或其變化形式合成本發明化合物。

化合物製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此項技術者可容易地確定對保護及去保護之需要以及適當保護基團之選擇。保護基團之化學可參見(例如) Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第44版，Wiley & Sons, 2006以及Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*，第4版，John Wiley & Sons出版商, New York, 1992，其以引用的方式全文併入本文中。

稠合嘧啶骨架可藉由下文所引用之文獻方法製備。以下方案描

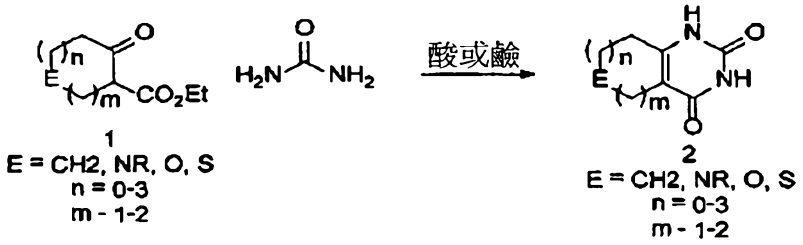
述該等骨架之確定之已知合成。

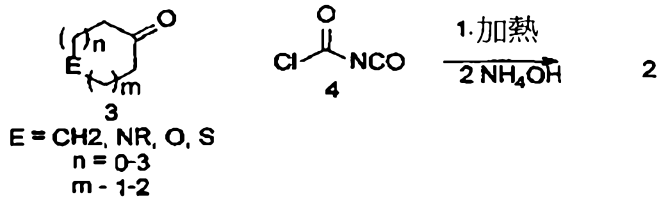
-G-Het部分及稠合嘧啶骨架之胺取代基可藉由下文所引用之文獻方法合成並附接至該等骨架。以下方案描述完成此聯合之已知技術。

**稠合嘧啶之一般合成方案**

本發明化合物可使用以下方法合成。給出一般反應條件，且可藉由包括結晶、使用各種有機溶劑(例如己烷、環己烷、乙酸乙酯、甲醇及諸如此類)之矽膠層析法、製備型高壓液相層析法或製備型逆相高壓液相層析法之一般已知方法純化反應產物。

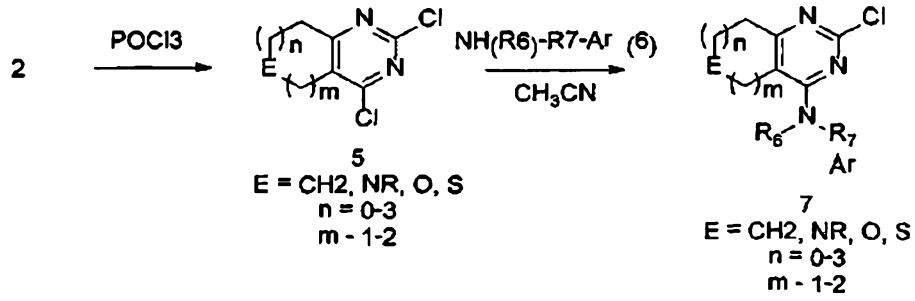
可使一般結構1之環狀酮酯與尿素在回流溫度下在諸如HCl等酸之存在下於諸如乙醇等溶劑中反應6小時至48小時，從而得到一般結構2之嘧啶二酮。可藉由通式1之環狀酮酯與尿素在回流溫度下在諸如甲氧化鈉等鹼之存在下於諸如甲醇等溶劑中反應6小時至48小時來產生一般結構2之稠合嘧啶。用於產生一般結構2之稠合嘧啶之第三方法係使結構3之環狀或雜環酮與氯羰基異氰酸酯(4)在60℃至130℃之溫度下反應2小時至4小時。然後分離所得中間體並在80℃下用氫氧化銨處理，從而得到期望化合物2。



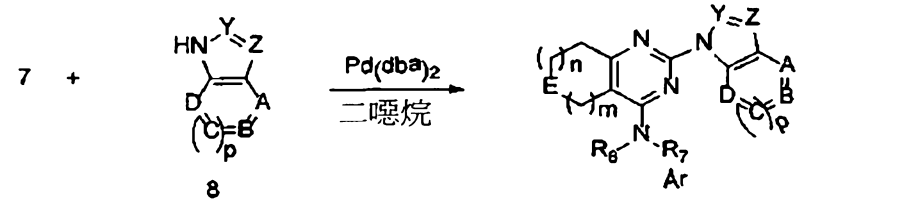

可使嘧啶二酮2與過量$POCl_3$在回流下視情況在諸如三乙胺、二異丙基乙胺或二甲基苯胺等三級胺之存在下反應3小時至12小時，從而得到一般結構5之稠合二氯嘧啶。諸如亞硫醯氯或$PCL_5$等其他氯化

劑可取代$POCL_3$。

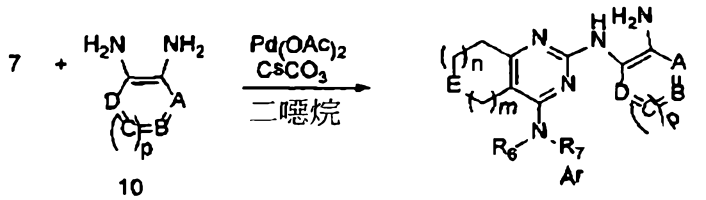



可使一般結構5之稠合二氯嘧啶與過量之各種一般結構6之經取代之胺在室溫至回流範圍內之溫度下於諸如乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應，從而得到一般結構7之4-胺基-2-氯稠合嘧啶。

可藉由使稠合2-氯嘧啶7與一般結構8之雜環在室溫至回流範圍之溫度下在添加或不添加諸如x-phos、三苯基膦或諸如此類等膦配體之諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒之存在下於諸如THF或二噁烷等溶劑中反應來製備一般結構9之標靶化合物。



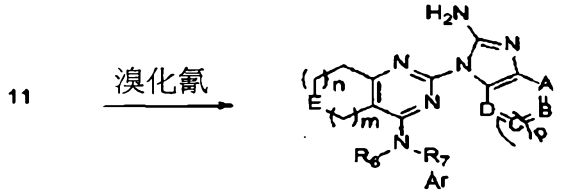

在一些情形下，可藉由使一般結構10之二胺基芳基或雜芳基化合物與稠合2-氯嘧啶7在介於室溫與回流之間之溫度下在催化量之諸如$Pd(OAc)_2$等有機金屬觸媒及諸如碳酸銫等鹼之存在下於諸如THF或二噁烷等溶劑中反應以得到一般結構11之二胺來製備一般結構9之其中Y係CR且Z係N之化合物。



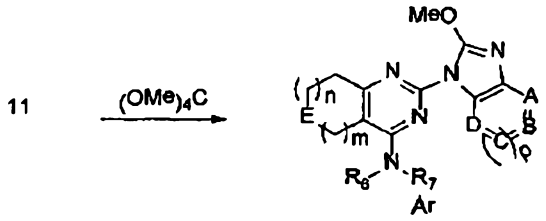

10
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

11
E = CH2, NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
m - 1-2
n = 0-3
p = 0,1

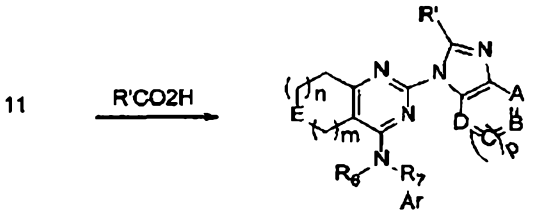
可藉由使二胺11與溴化氰在諸如乙腈等溶劑之存在下反應以得到一般結構(例如12)來將二胺11轉化成一般結構12。或者，可使一般結構7之化合物與四甲氧基甲烷在回流下在乙酸之存在下反應，從而得到一般結構13之化合物。在其他情形下，可藉由加熱一般結構11之二胺與羧酸以獲得一般結構14之化合物來製備一般結構7之化合物。




12
E = CH2, NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
m - 1-2
n = 0-3
p = 0,1

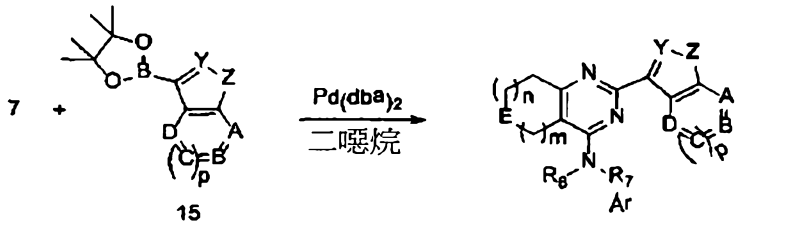


13
E = CH2, NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
m - 1-2
n = 0-3
p = 0,1



14
E = CH2, NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R、R' = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
m - 1-2
n = 0-3
p = 0,1

可藉由使一般結構15之硼酸酯與一般結構7之稠合氯嘧啶在諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒及諸如x-phos等膦配體之存在下反應來製備一般結構16之標靶化合物。

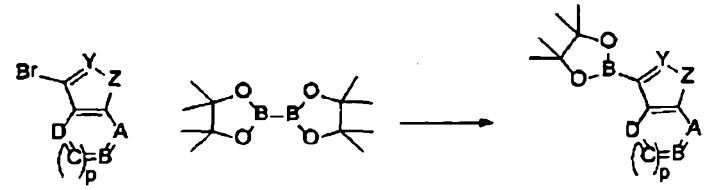


15
Y = CR, N; Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

16
E = CH2, NR, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
m - 1-2
n = 0-3
p = 0,1

一般結構15之硼酸酯可自其相應溴化物17藉由使其與之二硼烷

酯18在0℃至70℃範圍內之溫度下於諸如THF等溶劑中反應來製備。

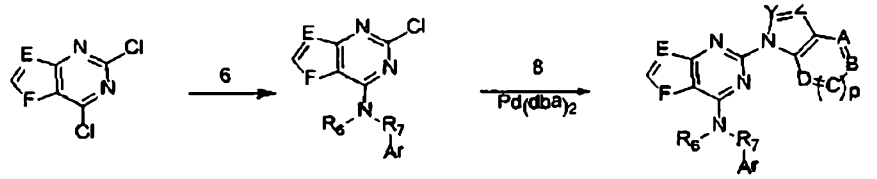


17
Y = CR, N; Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

18

15
Y = CR, N; Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

可使使用文獻方法(Heffron, T P.等人，J. Med. Chem. 2011 54, 7815)製備之一般結構19之稠合二氯嘧啶與過量之各種一般結構6之經取代之胺在室溫至回流範圍之溫度下於諸如乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應，從而得到一般結構20之4-胺基-2-氯稠合嘧啶。可進一步使結構20之化合物與一般結構8之雜環在室溫至回流範圍之溫度下在添加或不添加諸如x-phos、三苯基膦或諸如此類等膦配體之諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒之存在下於諸如THF或二噁烷等溶劑中反應，從而得到標靶化合物21。



19 E = CR, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基

6

20 E = CR, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基

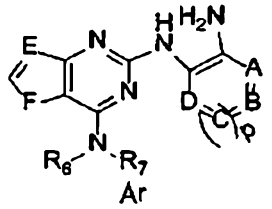
8
Pd(dba)2

21
E = CH, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

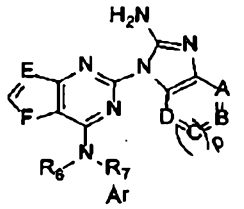
或者，可使用先前所闡述用於合成化合物11之方法使一般結構20之化合物與一般結構10之二胺反應，從而得到二胺22。可使用與用於製備12、13及14之方法類似之方法將化合物22轉化成具有一般結構

23、24及25之標靶化合物。

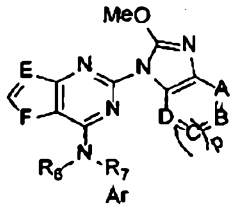
20 + 10 ⟶



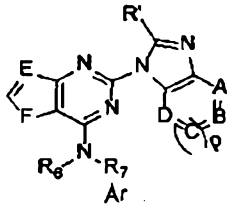
22
E = CH, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



23
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
E = CH, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

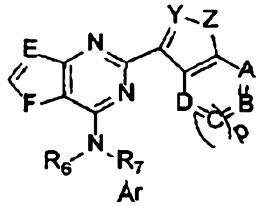


24
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
E = CH, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



25
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
E = CH, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

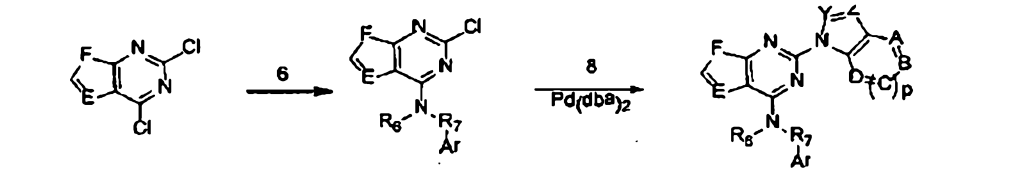
可藉由使一般結構15之硼酸酯與一般結構20之稠合氯嘧啶在諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒及諸如x-phos等膦配體之存在下反應來製備一般結構26之標靶化合物。



26
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
E = CH, N; F = NR, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

可使一般結構27之稠合二氯嘧啶製備使用文獻方法(Hancox,

Timothy Colin等人，PCT國際申請案2008152390)與過量之各種一般結構6之經取代之胺在室溫至回流範圍之溫度下於諸如乙腈或二甲基甲醯胺等溶劑中反應，從而得到一般結構28之4-胺基-2-氯稠合嘧啶。可進一步使結構28之化合物與一般結構8之雜環在室溫至回流範圍之溫度下在添加或不添加諸如x-phos、三苯基膦或諸如此類等膦配體之諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒之存在下於諸如THF或二噁烷等溶劑中反應，從而得到標靶化合物29。

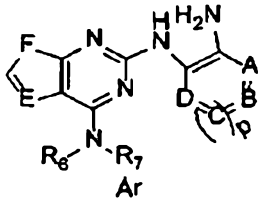



27 E = CH, N; F = NR, O, S　　28 E = CH, N; F = NR, O, S

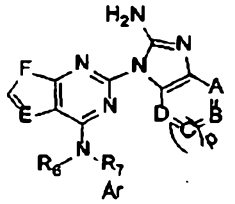
29
E = CH, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

或者，可使用先前所闡述用於合成化合物11之方法使一般結構28之化合物與一般結構10之二胺反應，從而得到二胺30。可使用與用於製備12、13及14之方法類似之方法將化合物30轉化成具有一般結構31、32及33之標靶化合物。

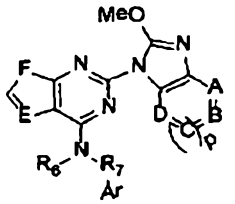
28 + 10 ⟶



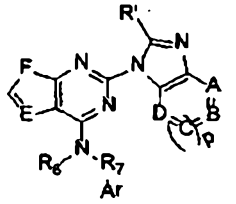
30
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



31
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

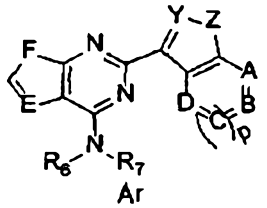


32
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



33
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

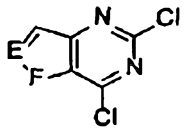
可藉由使一般結構15之硼酸酯與一般結構28之稠合氯嘧啶在諸如$Pd(dba)_2$等有機金屬觸媒及諸如x-phos等膦配體之存在下反應來製備一般結構34之標靶化合物。



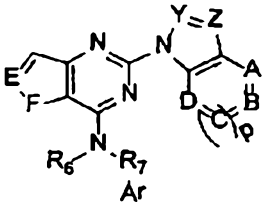
34
E = CR, N; F = NR, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

可自與用於製備27且如Baraldi PG等人，Biog. Med. Chem. Lett. 2012, 20, 1046-1059中所概述之彼等類似之中間體及方法製備一般結構35之化合物。可使用一般結構35之化合物並使用先前所闡述之一般

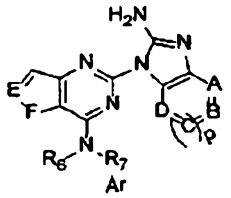
方法製備一般結構36至40之化合物。



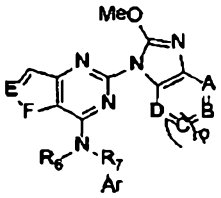
35
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CH, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
p = 0,1



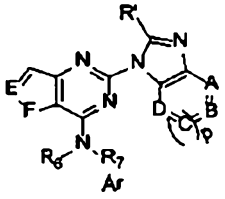
36
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



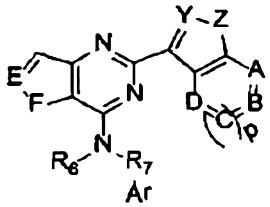
37
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



38
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

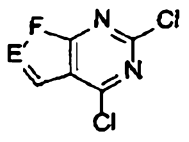


39
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

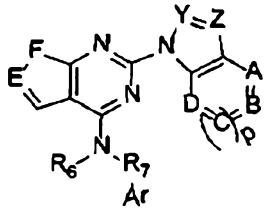


40
E = CR, N; F = NR, O, S
Y = CR, N; , Z = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H、C1-C6 烷基或經取代 C1-C6 烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

可自與用於製備27且如Ali, Amjad等人，J. Med. Chem. 2003 46 1824-1830中所概述之彼等類似之中間體及方法製備一般結構41之化合物。可使用一般結構41之化合物並使用先前所闡述之一般方法製備一般結構42至46之化合物。

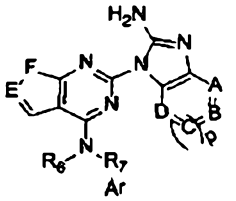


41
E = CH, N; F = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基

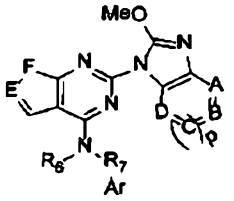


42
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N

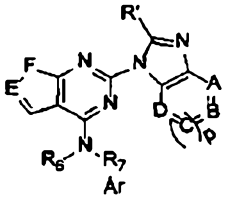
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



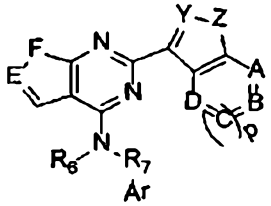
43
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1



44
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

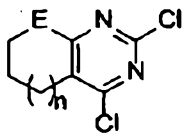


45
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

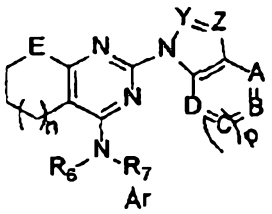


46
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; , Z = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

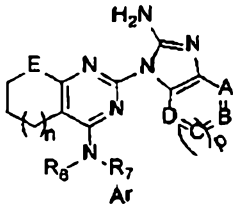
可如Bergeron P等人，PCT國際申請案2010151601及Asano, S. PCT國際申請案2011152485中所概述來製備一般結構47之化合物。可使用一般結構46之化合物並利用上文所闡述之方法製備標靶化合物47至51。



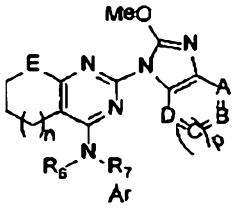
53
E = NR, O
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基



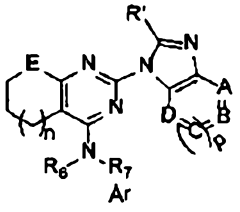
54
E = NR, O;
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



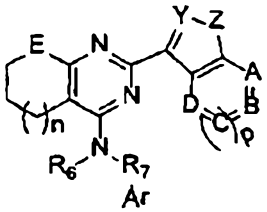
49
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



50
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



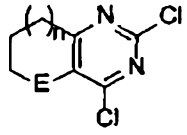
51
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



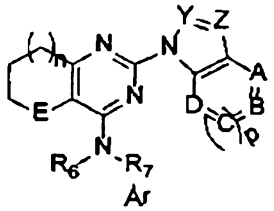
52
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
p = 0,1

可使用Srinivasan, A.等人，J. of Org. Chem. 1982, 47, 4391-6中之方法製備一般結構53之化合物。可使用一般結構53之化合物並利用上

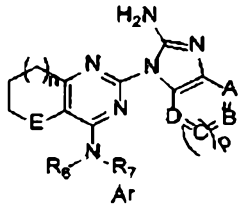
文所揭示之方法製備標靶化合物54至58。



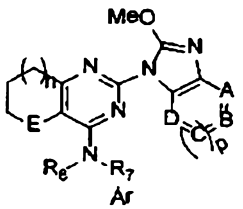
53
E = NR, O
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基
n = 0-3



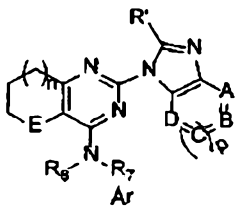
54
E = NR, O;
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



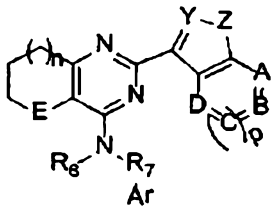
55
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



56
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1

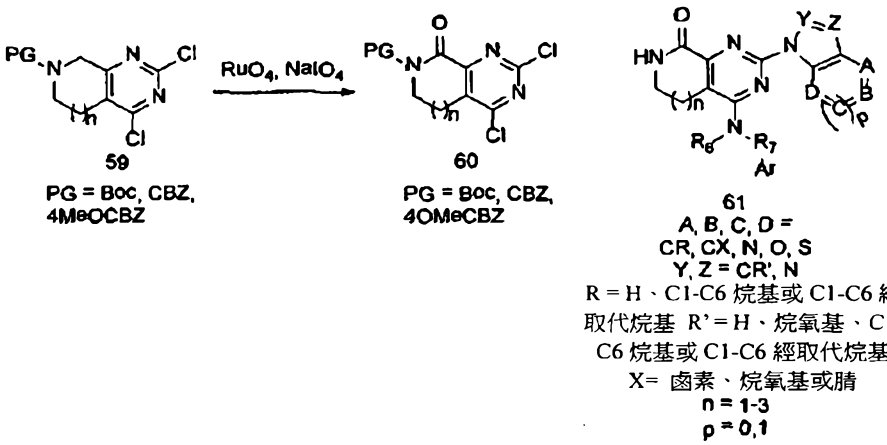


57
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1



58
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 0-3
p = 0,1

可藉由所概述用於製備一般結構5之化合物之方法製備一般結構59之化合物，且可使用諸如過碘酸鈉等氧化劑在催化量之四氧化釕之存在下將其轉化成一般結構60之化合物。可使用在化合物7轉化成化合物9中所概述之方法將一般結構60之化合物轉化成一般結構61之化合物。可在合成順序期間之適當時間使用存於二噁烷中之HCl (當保護基團係Boc時)、$H_2$及碳載鈀(若保護基團係CBZ)及硝酸鈰銨(若保護基團係4-甲氧基-CBZ)去除保護基團。

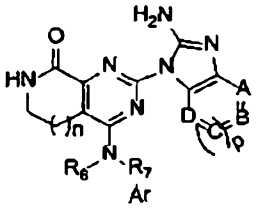



59
PG = Boc, CBZ, 4MeOCBZ

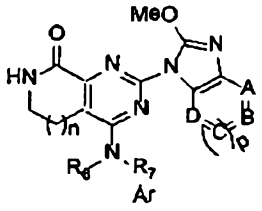
60
PG = Boc, CBZ, 4OMeCBZ

61
A, B, C, D = CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基 R' = H、烷氧基、C1-C6 烷基或 C1-C6 經取代烷基
X= 鹵素、烷氧基或腈
n = 1-3
ρ = 0,1

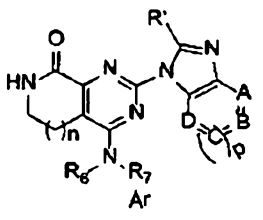
可使用化合物7轉化成化合物11至13中所概述之方法將一般結構60之化合物轉化成一般結構61之化合物。可在合成順序期間之適當時間使用存於二噁烷中之HCl (當保護基團係Boc時)、$H_2$及碳載鈀(若保護基團係CBZ)及硝酸鈰銨(若保護基團係4-甲氧基-CBZ)去除保護基團。



62
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
n = 1-3
p = 0,1

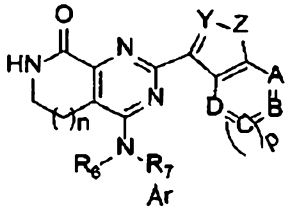


63
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
n = 1-3
p = 0,1



64
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
n = 1-3
p = 0,1

可使用化合物7轉化成化合物16中所概述之方法將一般結構60之化合物轉化成一般結構65之化合物。可在合成順序期間之適當時間使用存於二噁烷中之HCl (當保護基團係Boc時)、$H_2$及碳載鈀(若保護基團係CBZ)及硝酸鈰銨(若保護基團係4-甲氧基-CBZ)去除保護基團。



65
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H、C1-C6 烷基或
C1-C6 經取代烷基 X=
鹵素、烷氧基或腈
n = 1-3
p = 0,1

## 生物分析

可藉由使用經充分確定以識別並選擇將呈現抗癌活性之化合物之方案於活體外及細胞分析中檢查來測定本發明之稠合嘧啶化合物之生物活性。本發明集中於稠合嘧啶化合物與p97蛋白酶體複合體交叉之能力。如背景技術中所闡述，p97複合體之功能對持續細胞活力而言係必需的。該複合體之活性之抑制將引起積細胞中之蛋白質累及後續凋亡。該生物分析允許評估本發明之稠合嘧啶化合物之生物活性。

主要生物分析係用於測定本發明之稠合嘧啶化合物針對含纈酪肽蛋白質(即p97)之抑制能力之活體外分析及基於細胞之分析。該等分析亦提供本發明之稠合嘧啶化合物之生物可用度之主要指示。

依照Christianson於Nat Cell Biol. (2011) 14:93中用於基於細胞之p97分析之方法藉助使用p97活體外分析並使用經標記之p97受質研究抑制p97複合體之能力。使用基於細胞之分析測試抑制劑對所培養之癌細胞之抗腫瘤效應。此抗腫瘤分析係基於使用Promega所提供之市售cell titer glo分析所培養之癌細胞。其他分析使能夠藉助經設計以證明本發明化合物到達活體內標靶細胞之能力之業內公認模型研究來評估生物可用度。儘管所有所測試化合物展示一定程度之抗腫瘤活性，但該等分析亦允許識別可經選擇用於進一步藉由在小鼠、天竺鼠(guinea pig)及狗模型中進行活體內抗腫瘤測試來檢查之稠合嘧啶化合物作爲候選物。顯示所選擇候選物在該等在活體外分析中具有高度合意之藥物動力學性質。

**P97 ATP酶生物化學分析**

根據以下方案實施ATP酶分析：將經純化酶(20 nM p97)、受質(20 μM ATP)及劑量調整之化合物混合於緩衝液(50 mM TRIS pH 7.5、20 mM $MgCl_2$、0.02% TX-100、1 mM DTT、0.2% (v/v)甘油)中，並在37℃下培育15分鐘。終止該反應，且使用ADP Glo分析套組(Promega, Madison WI)測量所生成產物之量。繪製所生成產物對化合物濃度之曲線並使用四參數擬合模型生成各化合物之IC50值。

**基於細胞之P97分析**

使用報告基因細胞系HEK-293 TCRα-GFP監測本發明化合物之基於靶細胞之效應，如Christianson等人，Nat. Cell Biol. (2011) 14:93中所闡述。TCRα-GFP報告基因之周轉之抑制係p97抑制之標誌。TCRα-GFP監測報告基因周轉之方案係如下：接種報告基因細胞，並與蛋白

酶體抑制劑MG132一起培育以累積TCRα-GFP。隨後，去除含MG132介質，且將劑量調整之化合物加環己醯亞胺與該等細胞一起培育。在培育結束時，去除化合物及介質，固定細胞，且藉由標準落射螢光顯微技術測量GFP螢光。繪製螢光對化合物濃度之曲線並使用四參數擬合模型生成各化合物之IC50值。

使用影像分析自該等分析生成可擬合至四參數S形曲線之量化數據，以推導出IC50值。

在將腫瘤細胞系與化合物一起培育數小時後，監測泛素-蛋白酶體系統之受質(例如p53)。該等蛋白質之累積指示蛋白酶體介導之降解之抑制。亦藉由作爲泛素-蛋白酶體系統抑制之指示劑之免疫螢光監測聚泛素之離胺酸-48鏈連接之累積。LC3及SQSTM1二者係自體吞噬之媒介物。藉由免疫螢光及關於自體吞噬因應p97抑制之活性及抑制之報導監測該等蛋白質之定位及量。

**培養癌細胞分析**

在數天之化合物治療後，在所培養之癌細胞中監測抗腫瘤效應。cell titer glo分析(Promega)測量所存在ATP之量替代細胞活力。使用高通量顯微術、接著影像分析進行細胞計數。使用懸滴3D培養系統(3D Biomatrix)、接著cell titer glo來測量腫瘤樣環境中之生長。

**吸收分析**

藉由測量其穿過Caco-2細胞單層之滲透性來評估化合物在經口投與後經胃腸道之管腔吸收之能力。SunD,等人，Curr. Opin. Drug Discov. Develop (2004) 75。使用21天齡之Caco-2細胞單層測定化合物(2 μM，存於Kreb緩衝液或HBSS緩衝液中，且n = 2)之活體外滲透性。在37℃下120 min後針對尖端至底側(A至B)及底側至尖端(B至A)二者測定滲透係數。基於B至A與A至B之滲透係數之比率計算流出比率，以測定化合物作爲流出幫浦(例如Pgp)之受質的可能性。此Caco-

2分析之方案及相應詳細說明係提供於以下實驗部分中。

**代謝穩定性分析**

可藉由測量於肝微粒體製劑中之半衰期來評估化合物之代謝穩定性。Roserts, Sa,等人，Xenobiotica (2001) 37:557。將化合物施加至小鼠肝微粒體之在NADPH之存在下之製劑，且藉由使用LCMS/MS測定0分鐘、15分鐘、30分鐘及60分鐘處之濃度來測量該等化合物自該製劑消失之速率，以測定其半衰期。在小鼠肝分析中測定代謝穩定性之方案及相應詳細說明係提供於以下實驗部分中。

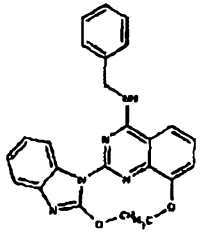
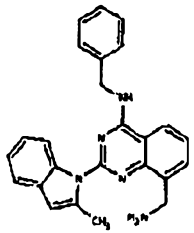
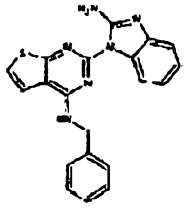
**非特異性結合分析**

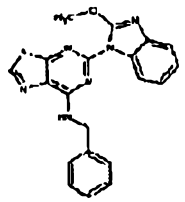
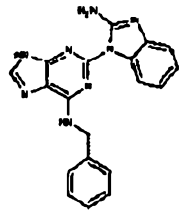
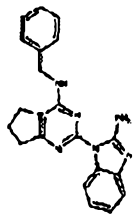
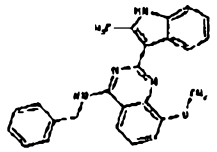
已知許多化合物非特異性結合至血漿中所發現具有高豐度之蛋白質。未經結合藥物之部分(游離部分)可與組織中所發現之標靶相互作用。Banker, M.J.等人，Curr. Drug Metab. (2008) 9:854。可藉由測量出現在緩衝室中之濃度及保留在血漿室中之濃度來評估化合物逸出含有血漿之室至僅含有緩衝液之室之能力。該等測量可用於測定結合至血漿蛋白質之化合物部分及其游離部分(100%結合至血漿蛋白質)。在血漿蛋白質結合分析中測定非特異性蛋白質結合之方案及相應詳細說明係提供於以下實驗部分中。

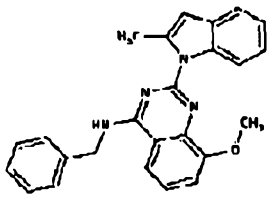
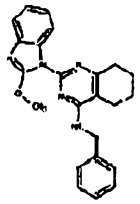
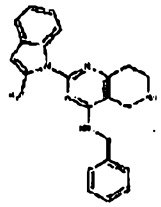
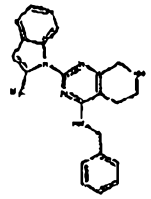
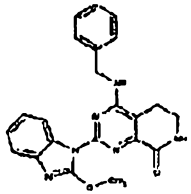
利用本發明之所選擇稠合嘧啶化合物及經取代喹唑啉化合物實施之主要分析之結果顯示，本發明之稠合嘧啶化合物對p97對其天然受質之酶作用展示顯著抑制活性($IC_{50}$)。一些該等化合物亦在基於細胞之分析中具有較大效能且具有與良好經口生物可用度一致之活體外藥物動力學性質。

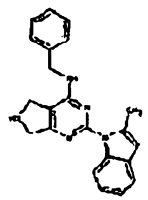
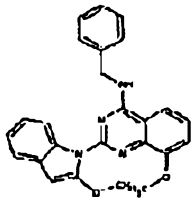
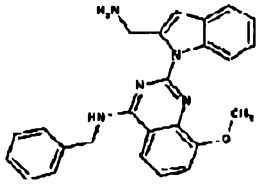
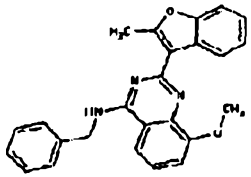
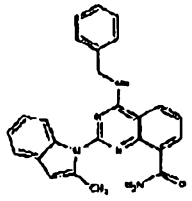
表III顯示對本發明之稠合嘧啶化合物實施之若干該等分析之結果。儘管表III不顯示來自所有分析之數據，但化合物表中所列示之所有本發明化合物在該等分析中展示適當肯定結果。表III代表該等結果之剖視圖。

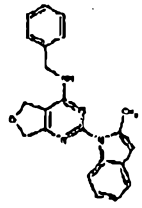
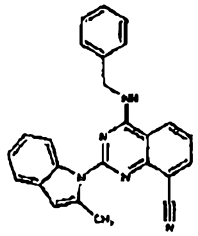
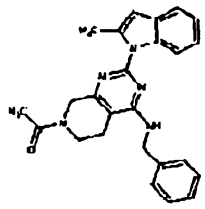
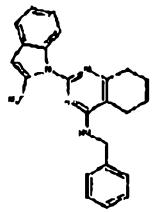
表III

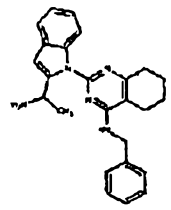
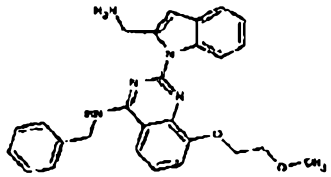
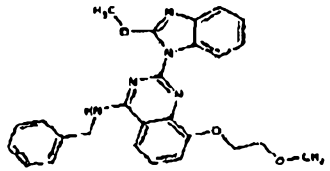
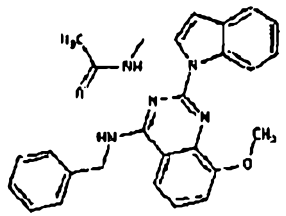
| 生物實例編號 | 合成實例編號 | 結構 | IUPAC | p97 IC50 ****<30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000 nM | A549 K48細胞強度IC50 * < 10 μM | 相對於標準物，A549 LC3增加 * > 50% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | |  | N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺 | *** | ND | ND |
| 2 | |  | 8-(胺基甲基)-N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺 | * | ND | ND |
| 3 | 21 |  | 1-[4-(苄基胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-胺 | | ND | ND |

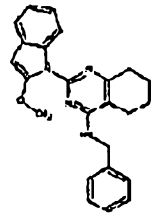
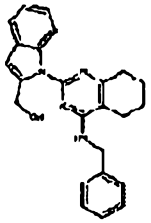
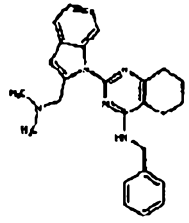
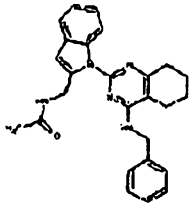
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **4** | **1** |  | N-苄基-5-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺 | *** | **ND** | **ND** |
| **5** | **22** |  | 2-(2-胺基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-N-苄基-9H-嘌呤-6-胺 | | **ND** | **ND** |
| **6** | **2** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H-環戊并[d]嘧啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-胺 | | **ND** | **ND** |
| **7** | |  | N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)喹唑啉-4-胺 | *** | **ND** | **ND** |

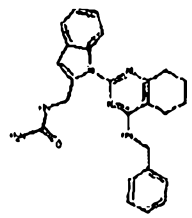
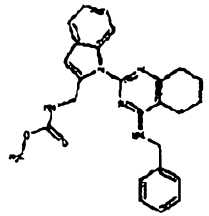
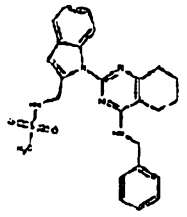
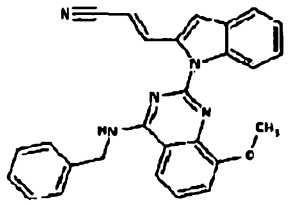
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **8** | |  | N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺 | *** | **ND** | **ND** |
| **9** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **10** | **3** |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | * |
| **11** | **4** |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 | ** | **ND** | **ND** |
| **12** | **5** |  | 4-(苄基胺基)-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮 | | **ND** | **ND** |

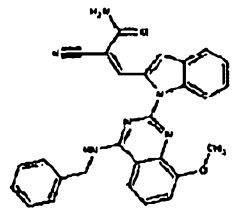
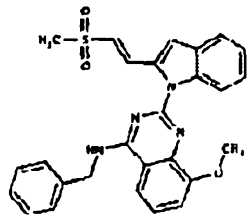
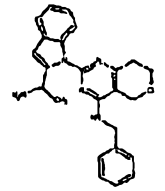
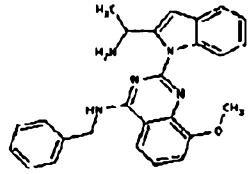
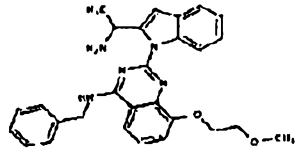
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **13** | **6** |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺 | | **ND** | **ND** |
| **14** | |  | N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **15** | |  | 2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 | *** | | |
| **16** | **25** |  | N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)喹唑啉-4-胺 | * | **ND** | **ND** |
| **17** | |  | 4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-8-甲醯胺 | ** | | |

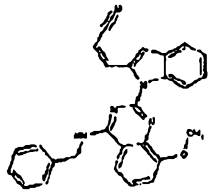
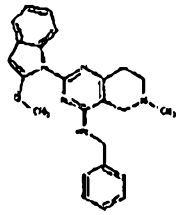
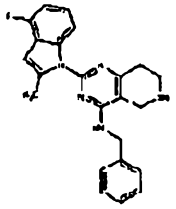
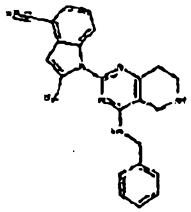
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **18** | **8** |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H-呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺 | ** | | |
| **19** | |  | 4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-8-甲腈 | * | | |
| **20** | **7** |  | 1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]乙-1-酮 | *** | | * |
| **21** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-胺 | ** | * | |

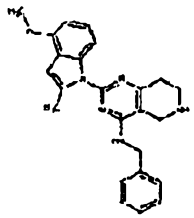
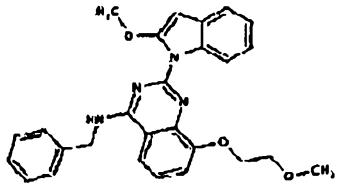
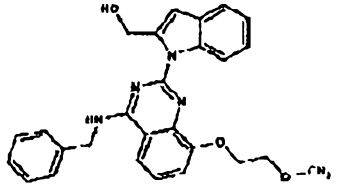
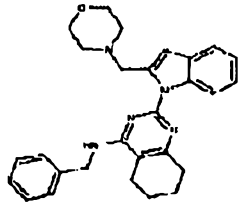
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **22** | **24** |  | 2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | * | | |
| **23** | |  | 2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 | ** | | |
| **24** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 | ** | * | |
| **25** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺 | ** | | |

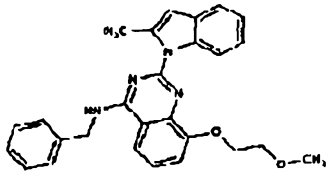
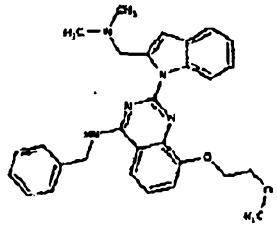
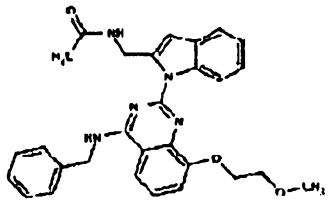
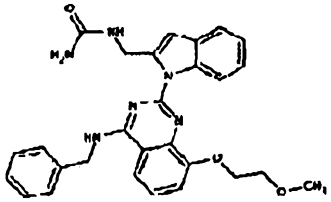
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **26** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | **** | * | * |
| **27** | |  | {1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇 | *** | * | * |
| **28** | |  | N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | * | * |
| **29** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺 | *** | * | * |

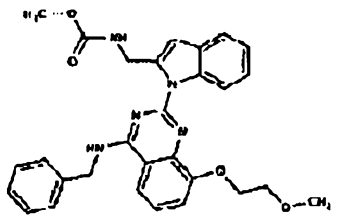
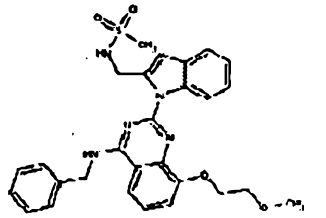
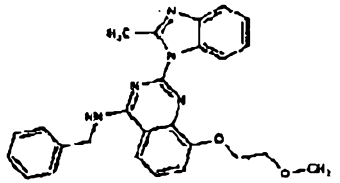
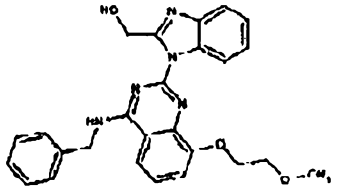
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **30** | |  | ({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲 | *** | * | * |
| **31** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯 | ** | * | |
| **32** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺 | ** | * | |
| **33** | |  | (2E)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}丙-2-烯腈 | ** | | |

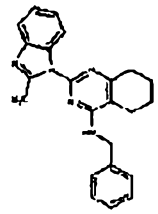
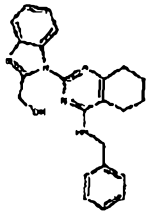
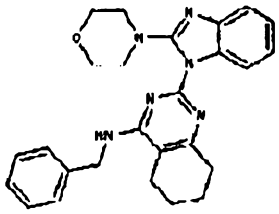
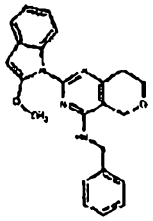
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **34** | |  | (2Z)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}-2-氰基丙-2-烯醯胺 | *** | | |
| **35** | |  | N-苄基-2-{2-[(E)-2-甲烷磺醯基乙烯基]-1H-吲哚-1-基}-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 | ** | * | |
| **36** | **23** |  | 2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | | **ND** | **ND** |
| **37** | |  | 2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 | ** | * | |
| **38** | |  | 2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 | ** | | |

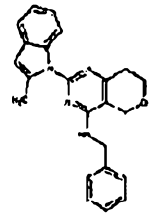
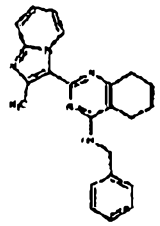
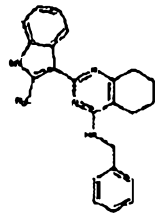
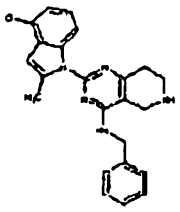
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **39** | |  | (2Z)-3-{1-[4-(苄基胺基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}丙-2-烯腈 | ** | | |
| **40** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | | | * |
| **41** | |  | N-苄基-2-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | * |
| **42** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | * | |

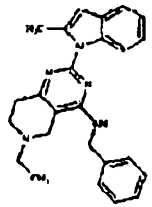
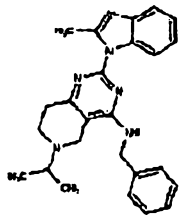
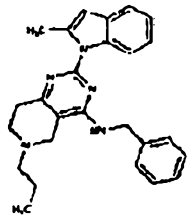
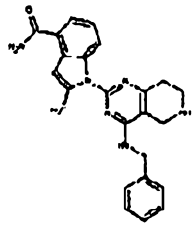
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **43** | |  | N-苄基-2-(4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | * | | * |
| **44** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 | *** | | |
| **45** | |  | {1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇 | *** | * | |
| **46** | |  | N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | | |

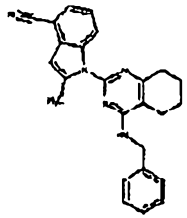
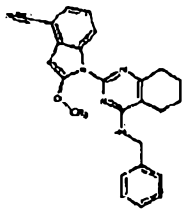
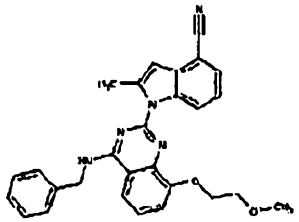
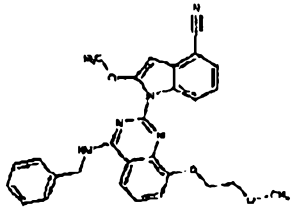
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **47** | |  | N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **48** | |  | N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 | *** | | |
| **49** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺 | ** | | |
| **50** | |  | ({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲 | *** | | |

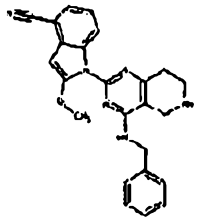
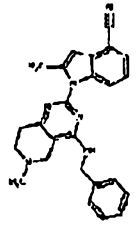
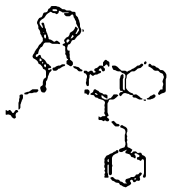
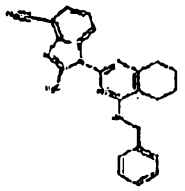
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **51** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯 | ** | | |
| **52** | |  | N-({1-[4-苄基胺基)-8(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺 | *** | | |
| **53** | |  | N-苄基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)喹唑啉-4-胺 | ** | | |
| **54** | |  | {1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲醇 | ** | | |

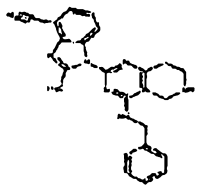
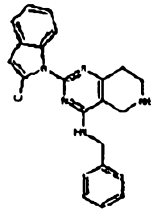
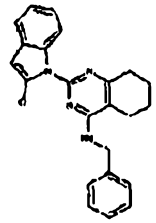
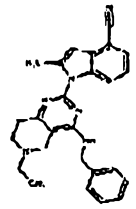
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **55** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | | |
| **56** | |  | {1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲醇 | * | | |
| **57** | |  | N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | | |
| **58** | |  | N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | * | |

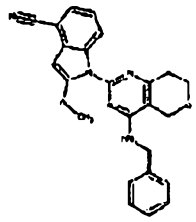
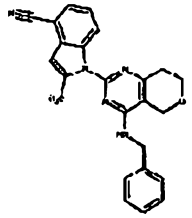
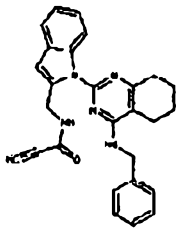
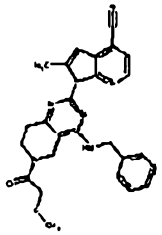
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **59** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | |
| **60** | |  | N-苄基-2-{2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | | |
| **61** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | ** | | * |
| **62** | |  | N-苄基-2-(4-氯-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | * |

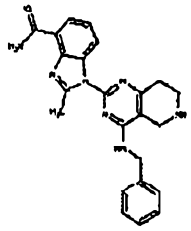
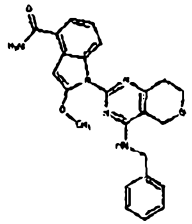
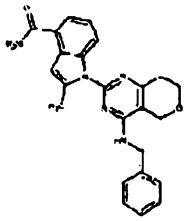
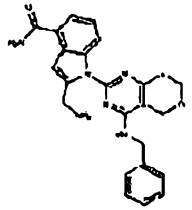
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **63** | |  | N-苄基-6-乙基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | * | | * |
| **64** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-(丙-2-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | * |
| **65** | |  | N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-丙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | * | | |
| **66** | **20** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | * |

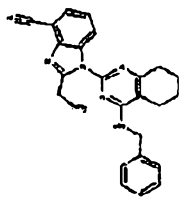
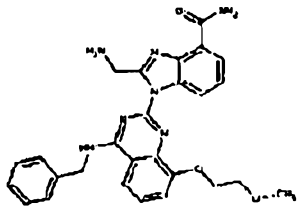
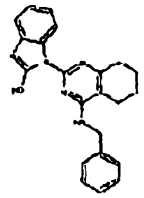
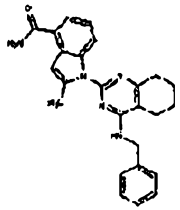
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **67** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | | |
| **68** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | * | * |
| **69** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | **** | | |
| **70** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | | |

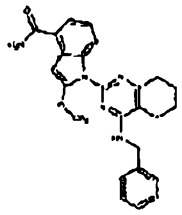
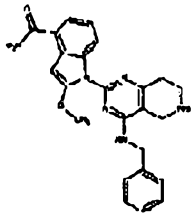
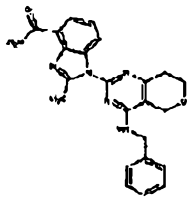
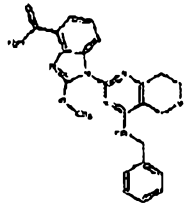
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **71** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈 | ** | | |
| **72** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | * | * |
| **73** | |  | N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **74** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈 | *** | * | |

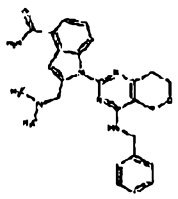
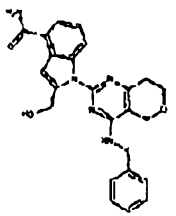
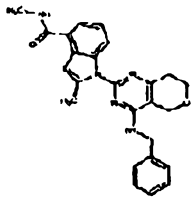
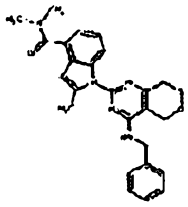
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **75** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈 | | . | |
| **76** | |  | N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | | * |
| **77** | |  | N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **78** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-6-乙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | | |

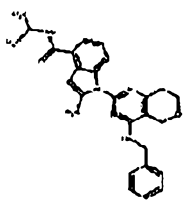
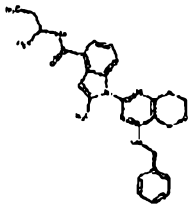
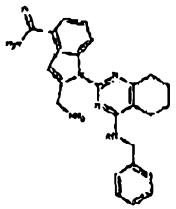
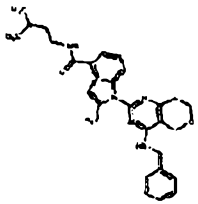
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **79** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | * | |
| **80** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | *** | | |
| **81** | |  | N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-炔醯胺 | *** | | * |
| **82** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-6-(2-甲氧基乙醯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | **** | | |

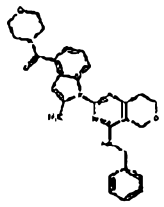
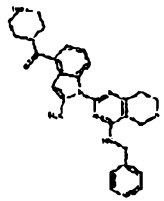
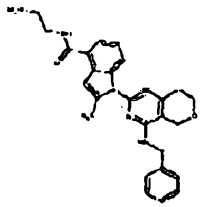
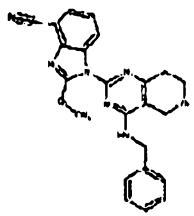
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **83** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | * | | |
| **84** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | |
| **85** | **9** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | |
| **86** | |  | 2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | | |

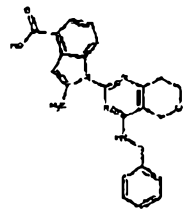
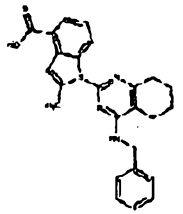
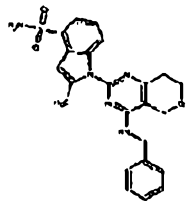
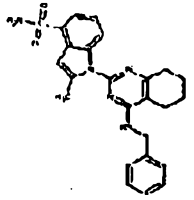
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **87** | |  | 2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈 | * | | |
| **88** | |  | 2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-8-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | * | | |
| **89** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-2-醇 | * | | |
| **90** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | * |

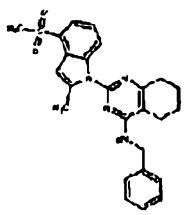
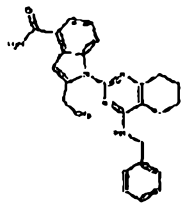
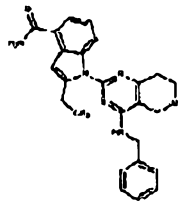
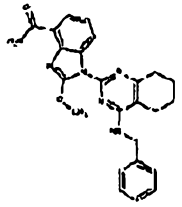
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **91** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | * |
| **92** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | | * |
| **93** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | *** | * | * |
| **94** | |  | **1**-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | **** | * | |

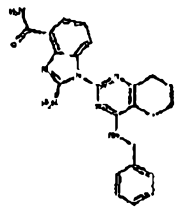
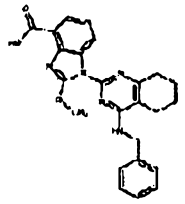
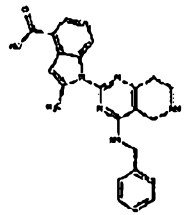
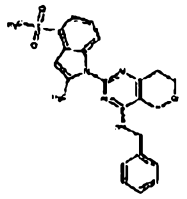
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **95** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | | |
| **96** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(羥基甲基)-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | |
| **97** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | * |
| **98** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | | | |

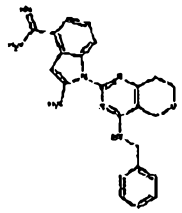
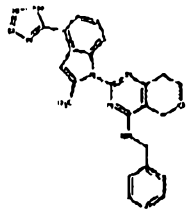
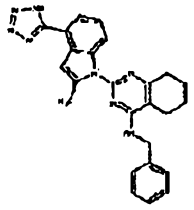
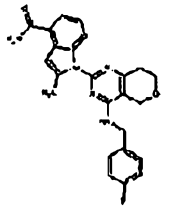
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **99** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | | |
| **100** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-(丁-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | | | |
| **101** | |  | 2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | * |
| **102** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | * | * |

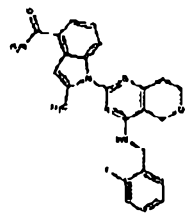
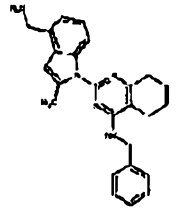
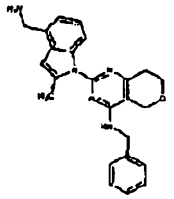
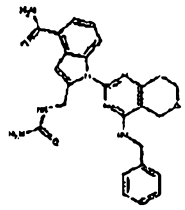
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **103** | |  | N-苄基-2-{2-甲基-4-[(嗎啉-4-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | | | |
| **104** | |  | N-苄基-2-{2-甲基-4-[(六氫吡嗪-1-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | | | |
| **105** | |  | N-(2-胺基乙基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | * | * |
| **106** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲腈 | ** | * | |

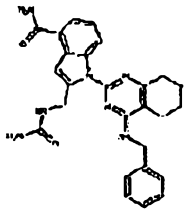
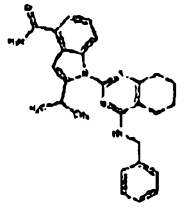
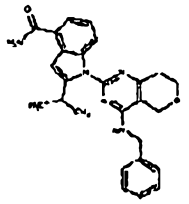
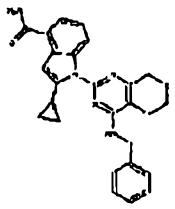
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **107** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸 | **** | * | |
| **108** | **12** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸 | **** | * | |
| **109** | **13** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺 | | | |
| **110** | **14** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺 | *** | * | |

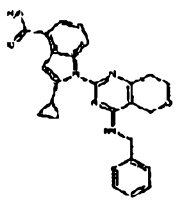
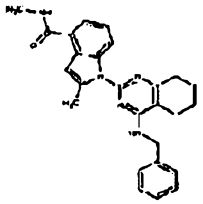
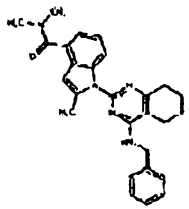
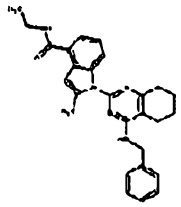
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **111** | **15** |  | N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | *** | * | * |
| **112** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | |
| **113** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | ** | * | |
| **114** | **10** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | **** | * | * |

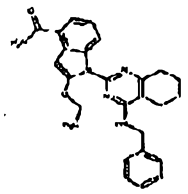
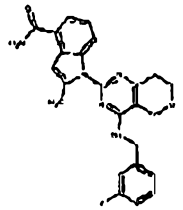
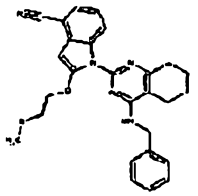
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **115** | |  | 2-胺基-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-4-甲醯胺 | | ** | |
| **116** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酸 | **** | | |
| **117** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸 | *** | | |
| **118** | |  | N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | ** | * | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **119** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈 | * | | |
| **120** | **16** |  | N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | **** | | **ND** |
| **121** | |  | N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-胺 | **** | | |
| **122** | |  | 1-(4-{[(4-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **123** | |  | 1-(4-{[(2-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | |
| **124** | **17** |  | 2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺 | *** | * | |
| **125** | |  | 2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺 | **ND** | * | |
| **126** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(胺甲醯基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺 | ** | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **127** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-[(胺甲醯基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | | |
| **128** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺 | *** | * | |
| **129** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺 | * | **ND** | **ND** |
| **130** | **19** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | **ND** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **131** | **18** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | | **ND** |
| **132** | **11** |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-甲基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | |
| **133** | |  | | * | | |
| **134** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-乙基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **135** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | | |
| **136** | |  | 1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺 | **** | * | |
| **137** | |  | 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲腈 | **** | * | |

治療性及生理性治療

在某些實施例中，本發明係關於抑制p97之方法。用於本文中所揭示方法之較佳稠合嘧啶化合物及經取代喹唑啉化合物以(例如)非共價或共價形式結合至p97之活性位點。在某些該等實施例中，該共價結合可係可逆的或不可逆的。

本發明化合物及其醫藥組合物能夠作爲p97之「抑制劑」起作用，此意指其能夠阻斷或減少酶之活性，例如抑制p97之各種活性。抑制劑可以競爭性、不競爭性或非競爭性抑制方式起作用。抑制劑可可逆地或不可逆地結合，且因此該術語包括殺死該酶之化合物，或其可引起該酶上其他地方之構型變化。

本發明化合物及其醫藥組合物用作治療劑，能夠預防、改善、緩解及/或影響病症或病狀，係指在統計樣本中相對於未經治療對照樣品降低經治療樣品中病症或病狀之發病率或相對於未經治療對照樣品延遲病症或病狀之一或多個症狀之發作或降低其嚴重性之化合物。

關於諸如局部復發(例如疼痛)等病狀、諸如癌症等疾病、諸如心臟衰竭等症候群複合症或任何其他醫學病狀之預防、改善、緩解及/或影響之能力爲業內所熟知，且包括投與組合物，相對於不接受該組合物之受試者該組合物降低受試者中醫學病狀之症狀之頻率或延遲其發作。因此，預防癌症包括(例如)以(例如)統計上及/或臨床上顯著量減少可檢測癌性生長群體數及/或相對於未經治療對照群體延遲經治療群體中之可檢測癌性生長之出現。預防感染包括(例如)相對於未經治療對照群體減少經治療群體中感染之診斷次數及/或相對於未經治療對照群體延遲經治療群體中感染症狀之發作。預防疼痛包括(例如)相對於未經治療對照群體降低經治療群體中受試者所經歷之痛覺之程度或者延遲痛覺。

本發明化合物及其醫藥組合物能夠起預防作用及/或治療作用，且包括向宿主投與一或多種標的組合物。若將其在臨床表現不期望病狀(例如疾病或宿主動物之其他不期望狀態)前投與，則該治療爲預防性的(即其保護宿主免於患上不期望病狀)，而若將其在表現不期望病狀後投與，則該治療爲治療性的(即其意欲減少、改善或穩定現存不期望病狀或其副效應)。

本發明化合物及其醫藥組合物能夠進行預防性及/或治療性治療。若在臨床表現不期望病狀(例如疾病或宿主動物之其他不期望狀態)前投與化合物或醫藥組合物，則該治療爲預防性的(即其保護宿主免於患上不期望病狀)，而若將其在表現不期望病狀後投與，則該治療爲治療性的(即其意欲減少、改善或穩定現存不期望病狀或其副效應)。本文所使用之術語「治療(treating或treatment)」包括以改良或穩定受試者之病狀之方式逆轉、減輕或遏製病狀之症狀、臨床體徵及潛在病理。

可以關於標的治療方法之「治療有效量」投與本發明化合物及其醫藥組合物。該治療有效量係醫藥組合物中之化合物當作爲期望給藥方案之一部分投與(向哺乳動物、較佳人類)時根據欲治療之病症或病狀之臨床上可接受之標準或美容目的以(例如)適用於任一醫學治療之合理益處/風險比率緩和症狀、改善病狀或減緩疾病病狀發作之量。

**投與**

可以各種形式投與如本文中所闡述製備之化合物，此取決於欲治療之病症及患者之年齡、狀況及體重，如業內所熟知。例如，若經口投與該等化合物，則可將其調配成錠劑、膠囊、粒劑、粉劑或糖漿；或對於非經腸投與，可將其調配成注射液(靜脈內、肌內或皮下)、滴注製劑或栓劑。對於藉由眼黏膜途徑施加，可將其調配成滴

眼劑或眼用軟膏。可藉由習用方法製備該等調配物，且若期望，可將活性成份與任一習用添加劑或賦形劑混合，例如結合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味藥、增溶劑、懸浮助劑、乳化劑、塗覆劑、環糊精及/或緩衝液。儘管該劑量將視症狀、患者之年齡及體重、欲治療或預防之病症之性質及嚴重性、投與途徑及藥物形式而變，但一般而言，對於成年人類患者推薦0.01 mg至2000 mg之化合物之日劑量，且此可以單一劑量或以分開劑量形式投與。可與載體材料組合以產生單一劑型之活性成份之量通常將爲產生治療效應之化合物量。

將在給定患者中在治療效力方面產生最有效結果之精確投與時間及/或組合物量將取決於特定化合物之活性、藥物動力學及生物可用度、患者之生理狀況(包括年齡、性別、疾病類型及階段、一般身體狀況、對給定劑量之反應性及醫藥類型)、投與途徑等。然而，以上指南可用作微調治療之基礎，例如確定投與之最佳時間及/或量，此將不需要由監測受試者及調整劑量及/或定時組成之常規實驗。

本文所用之片語「醫藥上可接受」係指配體、材料、組合物及/或劑型在合理醫學判斷之範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過多毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比率相稱。

「醫藥上可接受之載體」係醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載體在與調配物之其他成份相容且對患者無害之意義上必須爲「可接受的」。可用作醫藥上可接受之載體之材料之一些實例包括：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 澱粉，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及經取代或未經取代之β-環糊精；(3) 纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4) 粉末狀黃蓍膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；(9)

油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14)緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無熱原水；(17) 等滲鹽水；(18) 格林氏溶液(Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) 磷酸鹽緩衝溶液；及(21) 醫藥調配物中所用之其他無毒相容物質。

潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、矯味劑及香化劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在組合物中。醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；(2) 油溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及諸如此類；及(3) 金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。

適於經口投與之調配物可係呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、菱形錠劑(使用矯味基質，通常蔗糖及阿拉伯膠(acacia)或黃蓍膠)、粉劑、粒劑之形式、或呈存於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液之形式、或呈水包油或油包水液體乳液之形式、或呈酏劑或糖漿之形式、或呈軟錠(使用惰性基質，例如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)之形式、及/或呈漱口劑之形式及諸如此類，每一者皆含有預定量之本發明化合物作爲活性成份。亦可以濃注、舐劑或膏糊之形式投與組合物。

在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉劑、粒劑及諸如此類)中，將本發明化合物與一或多個醫藥上可接受

之載體混合，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下中之任一者：

(1) 填充劑或增量劑，澱粉、環糊精、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；

(2) 結合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；

(3) 保濕劑，例如甘油；

(4) 崩解劑，例如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；

(5) 溶液阻滯劑，例如石蠟；

(6) 吸收促進劑，例如四級銨化合物；

(7) 潤濕劑，例如乙醯基醇及甘油單硬脂酸酯；

(8) 吸附劑，例如高嶺土(kaolin)及膨潤土；

(9) 潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及

(10) 著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugars)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型之固體組合物作爲填充劑。

可藉由壓製或模製並視情況利用一或多個輔助成份製造錠劑。可使用結合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備壓製錠劑。可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀抑制劑之混合物來製備模製錠劑。

可視情況利用包衣及包殼(例如腸溶包衣及醫藥調配領域中熟知之其他包衣)獲得或製備錠劑及其他固體劑型(例如糖衣錠、膠囊、丸劑及粒劑)。以不同比例使用(例如)提供期望釋放特徵之羥丙基甲基纖

維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體，其亦可經調配以提供其中活性成份之緩慢或受控釋放。可藉由(例如)經細菌截留濾器過濾或藉由納入滅菌劑來對其進行滅菌，該等滅菌劑呈可在即將使用前溶解於無菌水中或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。該等組合物亦可視情況含有失透劑且可爲視情況以延遲之方式在胃腸道之某一部分中僅或優先釋放活性成份之組合物。

可用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。若適當，本發明化合物亦可呈具有一或多個上述賦形劑之微囊形式。

用於經口投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除該活性成份以外，液體劑型可含有業內常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及山梨醇酐之及脂肪酸酯其混合物。

除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、著色劑、香化劑及防腐劑。

懸浮液除活性抑制劑以外可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

用於直腸或陰道投與之調配物可作爲栓劑呈遞，該栓劑可藉由將一或多種抑制劑與一或多種適宜非刺激性賦形劑或載體(包含(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽)混合來製備，該栓劑在室溫下爲固體，但在體溫下爲液體，且從而將在直腸或陰道腔中融化並釋放活性劑。

適於陰道投與之調配物亦包括含有業內意已知適當之該等載體

之子宮托、陰道塞(tampon)、乳膏、凝膠、膏糊、泡沫或噴霧劑調配物。

用於局部或經皮投與抑制劑之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、膏糊、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。可在無菌條件下將該活性組份與醫藥上可接受之載體且與任何可需要之防腐劑、緩衝液或推進劑混合。

軟膏、膏糊、乳膏及凝膠除本發明化合物以外可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃著膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

粉劑及噴霧劑除本發明化合物以外可含有賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。噴霧劑可另外含有常規推進劑，例如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，例如丁烷及丙烷。

或者，可藉由氣溶膠投與本發明化合物。此可藉由製備含有該組合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體顆粒來實現。可使用非水性(例如氟碳推進劑)懸浮液。聲波霧化器較佳，此乃因其使藥劑在可導致化合物降解之剪切中之暴露降至最低。

通常，藉由將本發明化合物之水溶液或懸浮液與習用醫藥上可接受之載體及穩定劑調配在一起來製得水性氣溶膠。載體及穩定劑隨特定組合物之需要而變，但通常包括非離子型表面活性劑(吐溫(Tweens)、普朗尼克(Pluronics)、山梨醇酐酯、卵磷脂、克列莫佛(Cremophor))、醫藥上可接受之共溶劑(例如聚乙二醇)、無害蛋白質(例如血清白蛋白)、油酸、胺基酸(例如甘胺酸)、緩衝液、鹽、糖或糖醇。氣溶膠通常係自等滲溶液製備。

經皮貼劑具有提供本發明化合物至身體之受控遞送之額外優勢。該等劑型可藉由將該藥劑溶解或分散於適當介質中來製得。亦可

使用吸收增強劑增加抑制劑跨過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或將抑制劑分散於聚合物基質或凝膠中來控制該通量之速率。

本發明之適於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或無菌粉劑之組合，該等無菌粉劑可在即將與既定接受者之血液或懸浮劑或增稠劑達成等滲前重構成無菌可注射溶液或分散液。本發明之醫藥組合物中所用之適宜水性及非水性載體之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)。可藉由(例如)使用塗覆材料(例如卵磷脂)、藉由在分散液之情形下維持所需要之粒徑及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

該等組合物亦可含有佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。微生物作用之預防可藉由確保包含各種抗細菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及諸如此類。亦可期望該等組合物中包括張力調整劑，糖、氯化鈉及諸如此類。另外，可注射醫藥形式之長效吸收可藉由包含延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情形下，爲延長本發明化合物之效應，期望減緩該化合物自皮下或肌內注射之吸收。例如，非經腸投與藥物形式之延遲吸收係藉由溶解或懸浮將該藥物油媒劑中來實現。

可注射儲積物形式係藉由形成抑制劑存於生物可降解聚合物(例如聚乳酸-聚乙交酯)中之微膠囊基質來製得。視藥物與聚合物之比率所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物裝入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲積物可注射調配物。

醫藥組合物可經口、非經腸、局部或經直腸給予。當然，其係

藉由適於各投與途徑之形式給予。例如，其係以錠劑或膠囊形式、藉由注射、吸入、眼用洗劑、軟膏、栓劑、輸注；局部藉由洗劑或軟膏；且經直腸地藉由栓劑投與。經口投與較佳。

本文所使用之片語「非經腸投與(parenteral administration或administered parenterally)」意指除經腸及局部投與以外通常藉由注射之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內及胸骨內注射及輸注。

本發明之醫藥組合物可係「全身投與(systemically administered或administered systemically)」、「外周投與(peripherally administered或administered peripherally)」，外周投與意指除直接投與至中樞神經系統中以外之配體、藥物或其他材料投與，以使得其進入患者之系統且從而經受代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

可藉由任一適宜投與途徑將本發明之化合物投與給人類及其他動物用於療法，包括經口、經鼻(如藉由(例如)噴霧劑)、經直腸、經陰道內、非經腸、經腦池內及局部地(如藉由粉劑、軟膏或滴劑，包括經口腔及經舌下)。

無論選擇何種投與途徑，藉由熟習此項技術者已知之習用方法將可以適宜水合形式使用之本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物調配成醫藥上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中之本發明化合物之實際劑量含量可有所變化，以獲得針對特定患者、組合物及投與模式可有效達成期望治療反應且對患者無毒之量之活性成份。

醫藥上可接受之混合物中之本發明化合物之濃度將視若干因素而變，包括欲投與化合物之劑量、所用化合物之藥物動力學特徵及投與途徑。

一般而言，本發明組合物可提供於在各種物質中尤其含有約0.1% w/v至10% w/v之本文所揭示化合物之水溶液中用於非經腸投與。典型劑量範圍係約0.01 mg/kg體重/天至約50 mg/kg體重/天，以1個至4個分開劑量給予。各分開劑量皆可含有相同或不同之本發明化合物。該劑量將係取決於若干因素之有效量，包括患者之總體健康及所選擇化合物之調配物及投與途徑。

本發明之另一態樣提供聯合療法，其中一或多種其他治療劑係與本發明之化合物及組合物一起投與。該聯合治療將達成解釋除本發明化合物以外之聯合治療劑之累加效應之相同或類似治療。

在某些實施例中，本發明化合物係與一或多種蛋白酶體抑制劑聯合投與。在某些實施例中，本發明化合物係與化學治療聯合投與。適宜化學治療可包括天然產物，例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)(即長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞賓(vinorelbine))、紫杉醇(paclitaxel)、表鬼臼毒素(即依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))、抗生物素(放線菌素D(dactinomycin、actinomycin D)、柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)及伊達比星(idarubicin))、蒽環抗生素、米托蒽醌(mitoxantrone)、博萊黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)(光輝黴素(mithramycin))及絲裂黴素、酶(全身代謝L-天冬醯胺並剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力之細胞的L-天冬醯胺酶)；抗血小板劑；抗增生性/抗有絲分裂烷化劑，例如氮芥(二氯甲基二乙胺、環磷醯胺及類似物、美法蘭(melphalan)、苯丁酸氮芥)、乙烯亞胺及甲基蜜胺(六甲蜜胺及噻替哌(thiotepa))、烷基磺酸酯(白消安(busulfan))、亞硝基脲(卡莫司汀(carmustine) (BCNU)及類似物、鏈脲黴素(streptozocin))、三氮烯-達卡巴嗪(trazenes – dacarbazinine，DTIC)；抗增生性/抗有絲分裂抗代謝物質，例如葉酸類似物(甲胺蝶呤)、嘧啶

類似物(氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)及阿糖胞苷(cytarabine))、嘌呤類似物及相關抑制劑(巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀(pentostatin)及2-氯脫氧腺苷)；芳香酶抑制劑卡鉑(carboplatin))、丙卡巴肼(procarbazine)、羥基脲、米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide)；激素(即雌激素)及激素激動劑，例如黃體成長激素釋放激素(LHRH)激動劑(戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprolide)及曲普瑞林(triptorelin))。其他化學治療劑可包括二氯甲基二乙胺、喜樹鹼(camptothecin)、依弗醯胺(ifosfamide)、他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、吉西他濱(gemcitabine)、長春瑞濱(navelbine)或前述物質之任一類似物或衍生物變體。

在某些實施例中，本發明化合物係與類固醇聯合投與。適宜類固醇可包括(但不限於)21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米鬆(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質固酮、可體松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluazacort)、氟氯奈德(flucloronide)、氟米鬆(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、鹽酸膚輕鬆(fluocinolone acetonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、氟可丁丁酯(fluocortin butyl)、氟可龍(fluocortolone)、氟米龍(fluorometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮鬆(flurandrenolide)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西

奈德(halcinonide)、鹵貝他索丙酸酯(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、帕拉米鬆(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、去氫皮質醇(prednisolone)、去氫皮質醇25-二乙胺基乙酸酯、去氫皮質醇、磷酸鈉、普賴松(prednisone)、潑尼鬆龍戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的鬆(tixocortol)、去炎松(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其鹽及/或衍生物。

在某些實施例中，本發明化合物係與免疫治療劑聯合投與。適宜免疫治療劑可包括(但不限於)環孢素(cyclosporine)、沙利度胺(thalidomide)及單株抗體。單株抗體可係裸的或偶聯的，例如利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、阿侖珠單抗(alemtuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、埃羅替尼(erlotinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

**癌症治療**

可藉由本發明方法治療之癌症之實例性形式包括(但不限於)前列腺癌、膀胱癌、肺癌(包括小細胞或非小細胞癌)、結腸癌、腎癌、肝癌、乳癌、宮頸癌、子宮內膜或其他子宮癌症、卵巢癌、睪丸癌、陰莖癌、陰道癌、尿道癌、膽囊癌、食管癌或胰臟癌。

可藉由本發明方法治療之癌症之其他實例性形式包括(但不限於)骨骼肌或平滑肌之癌症、胃癌、小腸癌、唾液腺癌、肛門癌、直腸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腦垂腺癌及鼻咽癌。

本發明化合物及其鹽及其溶劑合物可單獨或與其他治療劑組合

用於治療與不適當P97活性相關之疾病或病狀。

可根據本發明方法治療之其他疾病除癌症以外包括自體免疫病症、代謝疾病、感染疾病、神經性疾病、移植物抗宿主疾病及此處所概述之其他遺傳性疾病：β-脂蛋白血症、血漿銅藍蛋白缺乏症(acerulopasminemia)、α-1-抗胰凝乳蛋白酶(ACT)缺乏症、天冬胺醯葡萄糖胺尿症、體染色體顯性色素性視網膜炎、布魯格達氏症候群(brugada syndrome)、夏馬杜三氏症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、先天性腎上腺增生症、先天性失氯性腹瀉、先天性甲狀腺低能症、先天性長QT症候群、先天性腎症候群、先天性蔗糖酶-異麥芽糖酶缺乏症、克果納傑氏症II型(Crigler-Najjar type II)、囊性纖維化、糖尿病、畸型發育不良、杜賓－強森二氏症候群(Dubin-Johnson syndrome)、法布瑞氏病(Fabri disease)、家族性乳糜微粒血症、家族性糖皮質素缺乏症、家族性高膽固醇血症、高歇氏病(Gaucher disease)、重鏈病、遺傳性肺氣腫、伴隨肝損傷之遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沉著症、遺傳性低纖維素原血症、遺傳性髓過氧化酶、遺傳性球狀紅血球症、赫斯布倫氏病(hirschprung disease)、低促性腺激素生殖腺機能、嬰兒型全身性玻璃樣變性、嬰兒型神經性類蠟脂褐質病、萊倫氏症候群(laron syndrome)、肝衰竭、馬方氏症候群(marfan syndrome)、髓質囊狀腎病、家族性幼年型高尿腎病變、緬克斯氏病(Menkes disease)、腎源性糖尿病、神經垂體性尿崩、眼皮膚白化症、成骨不全、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、彭德萊症候群(Pendred syndrome)、持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症、原發性甲狀腺低能症、蛋白質C缺乏症、伴隨有多發性骨骺發育異常之假性軟骨發育不全、重型先天性嗜中性白血球減少症、斯特格氏病樣黃斑營養不良、類固醇抗性腎病症候群、戴-薩克斯氏病(Tay-Sachs)、I型遺傳性血管性水腫、甲狀腺素結合球蛋白缺乏症、馮威裏

氏病IIA型、X-性聯夏馬杜三氏病(X-linked Charot-Marie-Tooth disease)、X-性聯低磷血症、阿茲海默氏病(Alzheimer disease)、體染色體隱性幼年型帕金森症(autosomal recessive juvenile parkinsonism)、合併因素V及VIII缺乏症、顱豆骨縫發育不良(cranio-lenticulo-sutural dysplasia)、低張症及同質異形、包涵體肌病、骨佩吉特氏病及額顳葉癡呆(inclusion body myopathy Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia，IBMPFD)、脂質吸收病症、馬-斯二氏症候群(Marinesco-Sjoegren syndrome)、帕金森氏病(Parkinson)、多囊性肝病、晚髮型脊柱骨骺發育不良、沃爾科特-拉裏森症候群(Walcott-Rallison syndrome)及路格裏克氏病(Lou Gehrig's disease，ALS)。

在各種實施例中，本發明化合物可用於治療腫瘤生長、血管生成、感染、發炎、免疫相關疾病、缺血及再灌注損傷、多發性硬化症、類風濕性關節炎、神經變性病狀或牛皮癬。

腫瘤生長可包括癌症。適宜地，本發明係關於治療選自以下之癌症或減小其嚴重性之方法：腦癌(神經膠瘤)、神經膠質母細胞瘤、乳癌、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)、尤因式肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞腫瘤、甲狀腺癌、淋巴胚細胞T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴胚細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白血病、急性淋巴胚細胞T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞大細胞白血病、套膜細胞白血病、多發性骨髓瘤巨核母細胞白血病、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞白血病、早幼粒細胞白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴胚細胞T細胞淋巴

瘤、勃兒基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡淋巴瘤、神經胚細胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外陰癌、宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST (胃腸基質腫瘤)及睪丸癌。

在各種實施例中，該癌症係選自腦癌(神經膠瘤)、神經膠質母細胞瘤、乳癌、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤及甲狀腺癌。

在各種實施例中，欲治療之癌症係與蛋白酶體相關。See Voorhees等人，The Proteasome as a Target for Cancer Therapy, Clinical Cancer Research，第9卷，6316-6325，2003年12月，其以引用的方式全文併入本文中。在各種實施例中，該癌症係與特定標靶相關，例如NFkB、p44/42 MAPK、P-gp、Topi、TopIIα。

在各種實施例中，該癌症係實體腫瘤。在各種實施例中，該癌症係選自多發性骨髓瘤、轉移性乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、晚期結腸直腸癌、卵巢或原發性腹膜癌瘤、激素難治性前列腺癌、頭頸之鱗狀細胞癌、轉移性胰臟癌、胃食道結合部或胃癌或非霍奇金氏淋巴瘤。

使用本文中所闡述化合物治療病症之方法的特徵在於蛋白酶體活性之不適當位準或蛋白酶體活性之正常位準之降低產生臨床益處。此病症可包括特徵在於過度細胞增生或細胞信號傳導之癌症或免疫病症。在各種癌症中，此尤其包括過度表現c-Myc或表現K-Ras蛋白質之致癌形式之人類癌症。

神經變性疾病及病狀可包括(但不限於)中風、對神經系統之缺血性損害、神經創傷(例如衝擊腦損害、脊髓損傷及對神經系統之創傷性損害)、多發性硬化症及其他免疫介導之神經病變(例如格巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)及其變體、急性運動性軸索神經病變、

急性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變及米勒費雪症候群(Fisher Syndrome))、HIV/AIDS癡呆複合症、阿康喏密(axonomy)、糖尿病神經病變、帕金森氏病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、ALS、多發性硬化症、細菌、寄生蟲、真菌及病毒腦膜炎、腦炎、血管性癡呆、多發性梗塞癡呆、路易體癡呆(Lewy body dementia)、額葉癡呆(例如匹克氏病(Pick's disease))、皮質下失智症(例如亨廷頓氏病或進行性核上性麻痺)、局灶性皮質萎縮症候群(例如原發性失語症)、代謝性-毒性癡呆(例如，慢性甲狀腺低能症或B12缺乏症)及由感染引起之癡呆(例如梅毒或慢性腦膜炎)。本發明化合物可用於治療阿茲海默氏病，包括向受試者投與有效量之本文所揭示藥劑或組合物(例如醫藥組合物)。

本發明化合物可用於治療惡病質及肌肉耗損疾病。本發明化合物可用於治療該等病狀，其中該病狀係與癌症、慢性感染疾病、發熱、肌肉廢用(萎縮)及去神經、神經損傷、禁食、與酸中毒相關之腎衰竭、糖尿病及肝衰竭有關。

本發明化合物可用於治療過度增生病狀，例如糖尿病視網膜病變、黃斑退化、糖尿病腎病、腎小球硬化、IgA腎病、硬化、膽道閉鎖、鬱血性心臟衰竭、硬皮病、輻射誘發纖維化及肺纖維化(自發性肺纖維化、膠原血管疾病、類肉瘤病、間質性肺病及外因性肺病症)。燒傷受害者之治療常因纖維化而受阻，因此，該應用之另一實施例係局部或全身投與抑制劑以治療燒傷。手術後上口閉合常伴隨難看瘢痕，該等難看瘢痕可藉由抑制纖維化來預防。因此，在某些實施例中，該應用係關於預防或減少瘢痕形成之方法。

本發明化合物可用於治療缺血性病狀或再灌注損傷，例如急性冠狀動脈症候群(易損斑塊)、動脈閉塞性疾病(心臟、腦、外周動脈及血管閉塞)、動脈粥樣硬化(冠狀動脈硬化、冠狀動脈疾病)、梗塞、心

臟衰竭、胰臟炎、心肌肥大、狹窄及再狹窄。

本發明化合物可用於抑制TNFα以預防及/或治療敗血性休克。

本發明化合物可用於抑制細胞中之抗原呈遞，包括使該細胞暴露於本文所闡述之藥劑中。本發明化合物可用於治療免疫相關病狀，例如過敏、氣喘、器官/組織排斥(移植物抗宿主疾病)及自體免疫疾病，包括(但不限於)狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症及發炎性腸疾病(例如潰瘍性結腸炎及克隆氏病(Crohn's disease))。因此，另一實施例係調節受試者之免疫系統(例如抑制移植排斥反應、過敏、自體免疫疾病及氣喘)之方法，包括向受試者投與有效量之本發明化合物。

本發明化合物可用於改變由蛋白酶體或具有多催化活性之其他蛋白質聚集體產生之抗原肽譜之方法。

本發明化合物可用於抑制IKB-α降解之方法，包括使該細胞與本文所識別之藥劑接觸。另一實施例係減少NF-KB於細胞、肌肉、器官或受試者中之細胞含量之方法，包括使該細胞、肌肉、器官或受試者與本發明化合物接觸。

本發明化合物可用於影響週期素依賴性真核細胞週期之方法。本發明化合物可用於治療受試者之增生性疾病(例如癌症、牛皮癬或再狹窄)之方法。本發明化合物可用於治療受試者之週期素相關之發炎。

一實施例係治療p53相關之凋亡之方法，包括向受試者投與有效量之本發明化合物。

在另一實施例中，本申請案之藥劑可用於治療寄生蟲感染，例如由原蟲寄生蟲引起之感染。在某些該等實施例中，該等藥劑可用於治療人類中由選自以下之原蟲寄生蟲引起之寄生蟲感染：瘧原蟲屬(Plasmodium sps.)、錐蟲屬(Trypanosoma sps.)、利什曼原蟲

(Leishmania sps.)、肺胞囊蟲(Pneumocystis carinii)、弓蟲(Toxoplasma gondii)、溶組織內阿米巴(Entamoeba histolytica)、兩棲類內阿米巴(Entamoeba invadens)及梨形鞭毛蟲(Giardia lamblia)。在某些實施例中，該等藥劑可用於治療動物及家畜中由選自以下之原蟲寄生蟲引起之寄生蟲感染：赫曼尼瘧原蟲(Plasmodium hermani)、隱胞子蟲屬(Cryptosporidium sps.)、猥粒條蟲(Echinococcus granulosus)、盲腸型球蟲(Eimeria tenella)、神經肉孢子蟲(Sarcocystis neurona)及紅麵包黴菌(Neurospora crassa)。在寄生蟲疾病治療中用作蛋白酶體抑制劑之其他化合物係闡述於WO 98/10779中，其全文併入本文中。特定而言，該等治療方法包括抑制、遏製、改善、最小化及/或消除與細胞不能代謝、降解或以其他方式去除泛素標記之蛋白質及肽相關之不良狀況，此乃因該標籤已因P97金屬蛋白酶結構域活性而裂解、降解、去除或以其他方式變得功能失常。包括其中人類病症之特徵在於導致過度細胞增生或細胞信號傳導之異常調節肽降解之方法。該方法係關於投與有效量之上文所揭示化合物或醫藥調配，以使得改善、降低或抑制異常調節肽降解。特定而言，該等人類病症包括癌症或免疫病症，癌症係由過度表現c-Myc或表現K-Ras蛋白質之致癌形式導致。該等方法亦包括在經受泛素修飾蛋白上之異常P97金屬蛋白酶結構域活性之人類患者中抑制或改善P97金屬蛋白酶結構域活性。如上文所闡述，該等方法涉及向患者投與有效量之上文所揭示化合物或醫藥調配，以使得改善、降低或抑制異常P97金屬蛋白酶結構域活性。

**診斷**

各種細胞蛋白質在成熟或活化期間經受蛋白水解加工。本文中所識別之組合物亦可用作用於篩選由水解酶(包括蛋白酶體)加工之蛋白質(例如酶、轉錄因子)之診斷劑(例如在診斷套組中或用於在臨床實驗室中使用)。該等藥劑亦可用作用於特異性結合X/MB 1次單元或α-

鏈及抑制與其相關之蛋白水解活性之研究試劑。例如，可測定蛋白酶體之其他次單元之活性(及特異性抑制劑)。

本文中所識別之本發明化合物可用於確定細胞、發育或生理過程或輸出是否係由蛋白水解活性調控。一該方法包括獲得生物體、完整細胞製劑或細胞萃取物；使該生物體、細胞製劑或細胞萃取物暴露於本文中所識別之藥劑中；使藥劑暴露生物體、細胞製劑或細胞萃取物暴露於信號中，及監測該過程或輸出。例如參見美國專利7,741,432。

本發明化合物可用作診斷分析之一部分。例如，可獲得來自患者之細胞，且可實施分析以確定本發明化合物是否可爲彼患者之有效治療化合物。自該患者獲得之細胞可係(例如)來自腫瘤之癌細胞。可培養該等細胞，且可施加本發明化合物以測定癌性細胞如何反應。

本發明之診斷態樣亦包括用於測定P97活性之抑制之分析。該分析涉及組合P97酶材料與蛋白質受質及確定潛在抑制性候選物是否將在此分析中起作用以減小酶活性。P97酶材料係標準物或取自患者細胞。類似地，該蛋白質受質係標準物或曲子患者細胞。特定而言，該蛋白質受質係選自由可自患者細胞分離之經泛素修飾之蛋白質、經泛素樣修飾劑修飾之蛋白質及經泛素鏈修飾之蛋白質組成之群。P97酶材料與蛋白質受質之組合產生酶介質。對於此介質，該蛋白質受質係經可藉由分子量測量、光譜相互作用或層析$R_f$測定檢測之標籤修飾。

在該分離及標記之後，操作酶介質以相對於單獨蛋白質受質實施酶介質之第一測量，其中該第一測量係藉由檢測標籤來進行。

在該第一測量程序之後，將潛在抑制候選物與經標記蛋白質受質組合，且添加P97酶材料以產生候選物介質。

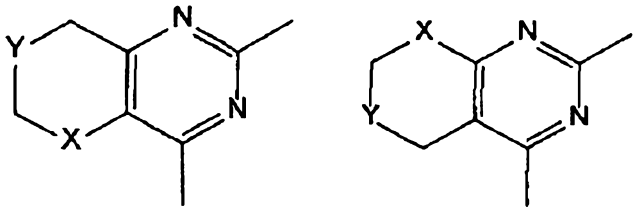
操作候選物介質以相對於單獨蛋白質受質實施候選物介質之第二測量，其中該第二測量係藉由檢測標籤來進行。

最後，抑制候選物有效治療有需要之患者之能力係藉由比較第一與第二測量以識別於候選物介質中在不大於500微莫耳之濃度下展示至少約50%抑制之候選物來評估，第一與第二測量之間之差異係爲至少約50%，其中第二測量大於第一測量。

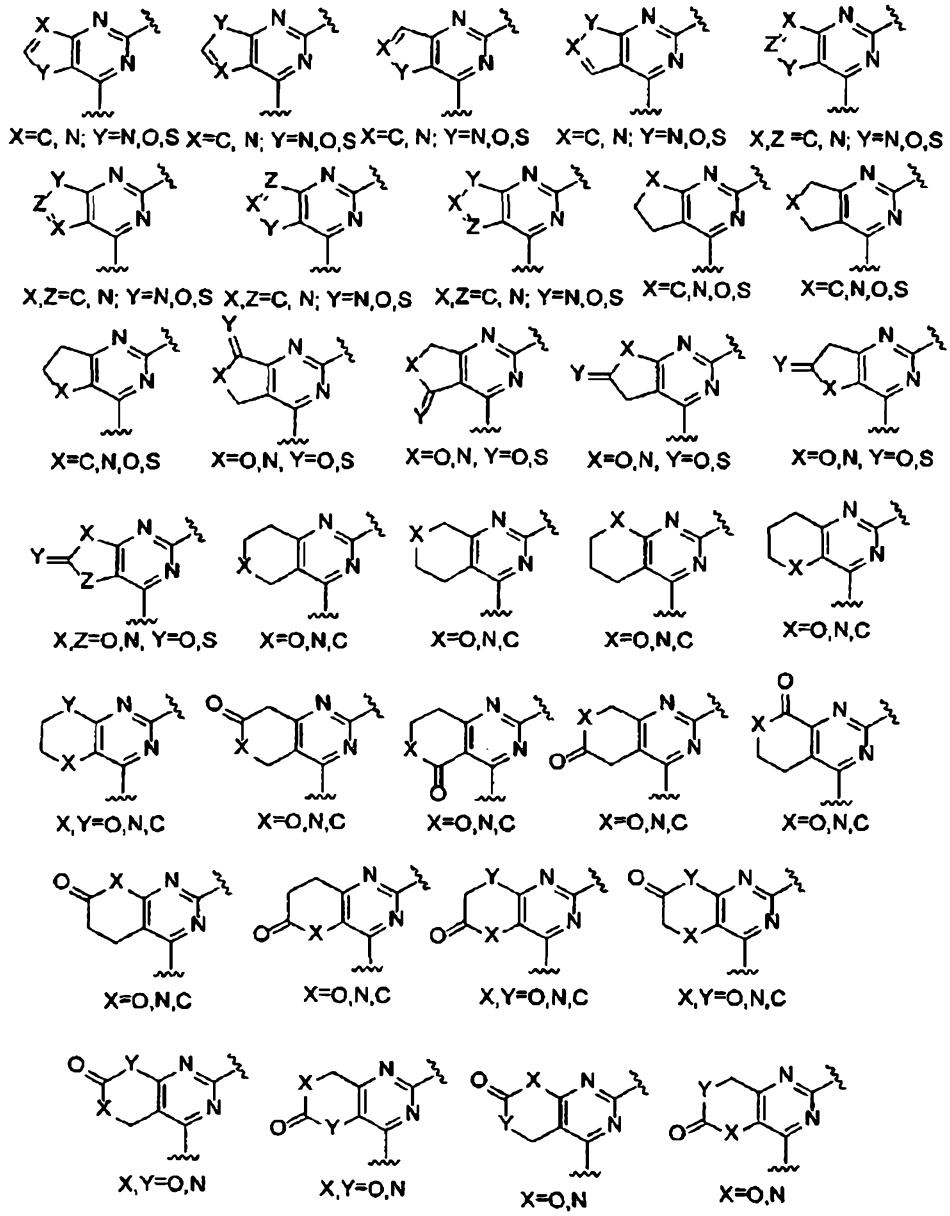
**本發明化合物之其他實施例**

本發明化合物之其他實施例包括核心骨架、Het部分及取代基$R^3$至$R^6$、AH、QH、$R^{10}$及$R^{11}$之以下變化形式。該等變化形式各可與適於期望形成本發明之完全稠合嘧啶化合物或喹唑啉化合物之稠合嘧啶或喹唑啉之最終結構之任一其他變化形式組合。

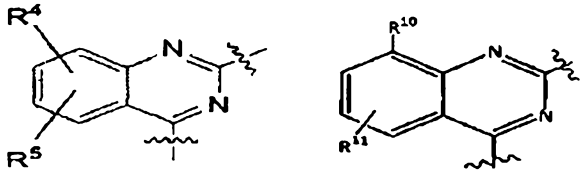
核心骨架實施例包括下表中所繪示之彼等。另外，關於上文所給通式X之核心骨架實施例包括：




其中X及Y係獨立地選自C、N、O或S。其他實施例包括以下6:6二環，其中X可係S以及C、N或O。6:6二環之X之C、N及O取代且不具有Y較佳，且該等6:6二環中X之C及N取代且不具有Y尤佳。




除其中A環係飽和或部分飽和之前述稠合嘧啶骨架以外，稠合嘧啶骨架之喹唑啉實施例亦較佳。該等喹唑啉骨架包括以下結構

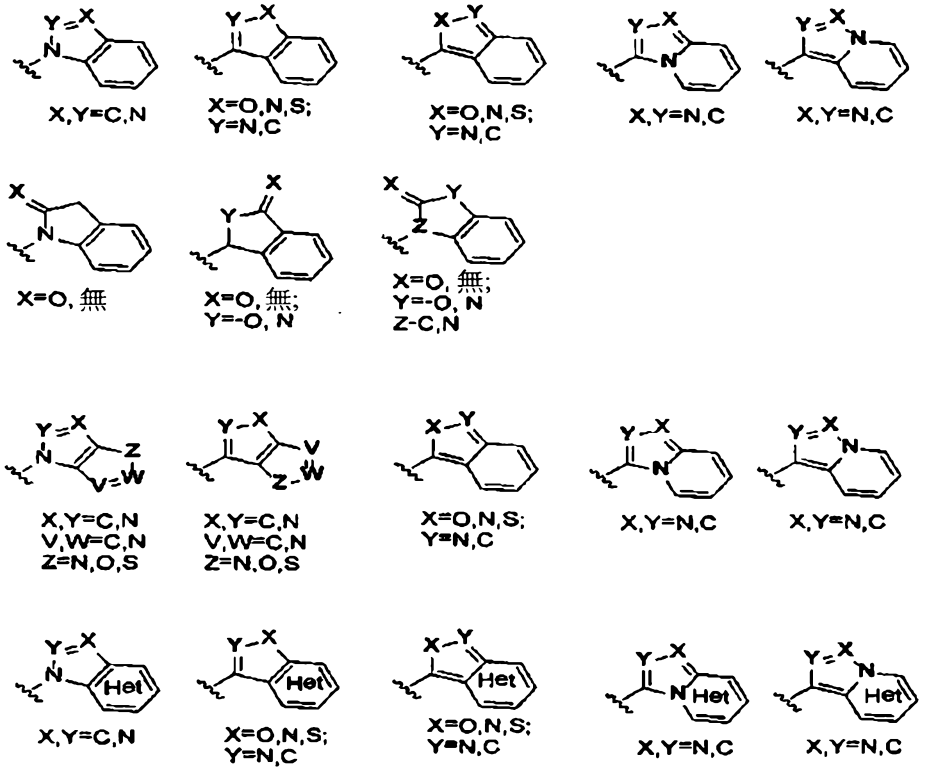



喹唑啉骨架

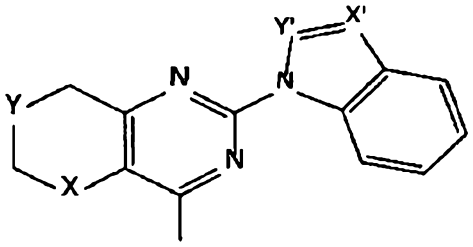
第一個喹唑啉骨架係來自稠合嘧啶式X。第二個結構係來自經取代喹唑啉式XX。在該等稠合嘧啶骨架中，更佳結構係上文所繪示其

中A環係飽和或部分飽和的且X指定係C、N或O之6:6稠合嘧啶。最佳結構係上文所闡述其中A環係飽和的且X指定係C、N或O之6:6稠合嘧啶。

該等核心骨架各可在2位與以下各Het部分組合，以形成其中G爲鍵之Het取代之骨架或以形成式XX之QH基團。




較佳Het基團包括吲哚及苯并咪唑部分。例如，倒數第二個核心骨架可與第一個Het部分組合，以形成以下結構之Het取代之骨架，其中X及Y可係N、C或O，較佳X係C或N且Y係C；且X'及Y'可係C或N；較佳Y'係C且X'係C或N。



應理解，在所有該等骨架實施例中，指定X或Y爲N亦表示氮上

之第三個取代基係氫或1個至4個碳之烷基。

爲完成該等稠合嘧啶化合物骨架，可添加嘧啶環之4位之取代基。此取代基(-$CR^3$-$R^6$-Ar或-AH)之實施例包括苄基胺、苄基、甲基胺、苯乙基胺、苯乙基、甲基胺、苯丙基胺、苯丙基甲基胺、胺基甲基噻吩、胺基乙基噻吩、胺基丙基噻吩、胺基甲基吡啶、胺基乙基吡啶、胺基丙基吡啶、胺基甲基吡咯、胺基乙基吡咯、胺基丙基吡咯、該等噻吩、吡啶及吡咯化合物之N-甲基衍生物及其經取代形式，其中該取代基係在苯基、噻吩、吡啶或吡咯部分上之任一位置處且係1個至4個碳之烷基、鹵素、腈、羥基、1個至4個碳之烷氧基、羧基、甲醯胺、胺、1個至4個碳之烷基胺、在各烷基中具有1個至4個碳之二烷基胺，在烷基中具有1個至4個碳之甲氧基烷基胺、1個至4個碳之全氟烷基、N-烷基胺甲醯基、O-烷基胺甲醯基、脲基、N-烷基脲基及在酯基團中具有1個至4個碳之羧基酯。

附加至該等核心骨架中之任一者或上文明確陳述之Het部分或QH之化學取代基$R^3$至$R^6$、$R^{10}$及$R^{11}$可位於核心骨架或Het或QH之由前述位置數字指示之任一上文所指定定位處。較佳地，附加1個至4個化學取代基，較佳附加一個或兩個，更佳附加一個。與任一前述骨架及/或Het部分一起使用之化學取代基包括任一以下取代基以及其任何組合。碳之數字指定包括介於最低數與最高數之間之所有整數。亦包括與相同基團之其他數字分開且不同之個別碳原子數。例如，對於1個至6個碳之烷基，包括1個、2個、3個、4個、5個或6個碳之烷基以及與其他數字指定分開且不同之各個別數字指定，以使得1個至6個碳之烷基分開包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基。

1) 1個至6個碳之烷基及具支鏈烷基，

2) 1個至6個碳之烷氧基及具支鏈烷氧基，

3) 胺及胺基烷基(例如，-NHR及-$NR_2$)

4) 羧酸，

5) 羧酸酯，其中該酯之烷氧基係1個至6個具支鏈或直鏈碳或該醇酯化基團係苯氧基，

6) 伸烷基中具有2個至7個碳且酯基團中具有1個至6個具支鏈或直鏈碳之具支鏈或直鏈伸烷基羧酸或酯，

7) 1個至6個碳之具支鏈或直鏈伸烷基胺(例如，-R-$NH_2$)，

8) 1個至6個碳之具支鏈或直鏈全氟烷基，

9) 1個至6個碳之具支鏈或直鏈三氟烷基，其中三氟基團係在封端或末端碳上，

10) 羥基，

11) 1個至6個碳之具支鏈或直鏈伸烷基羥基，

12) 甲醯胺，例如-$CONH_2$

13) 胺基羰基烷基，例如-NHCOR，其中R係1個至6個碳之烷基，

14) 1個至6個碳之具支鏈或直鏈伸烷基羧基醯胺，例如-$RCONH_2$，

15) 伸烷基胺基羰基烷基，例如，-RNHCOR，其中伸烷基係具支鏈或直鏈且係1個至6個碳，且烷基係具支鏈或直鏈且係1個至6個碳，

16) N-取代甲醯胺，其中N取代基係定義部分中所定義之芳基、雜芳基或雜環基團，例如，-CONHAr或-CONHHet，

17) N-取代甲醯胺，其中N取代基係定義部分中所定義之烷芳基、烷雜芳基或烷雜環基團，且其中「烷」基團係1個至6個碳之伸烷基或具支鏈伸烷基，例如，-CONH-R-Ar或-CONH-R-Het，

18) N-取代甲醯胺，其中N取代基係1個至10個碳之具支鏈或直鏈烷基、其多氟化形式或其經取代形式，例如-CONH-R，其中烷基

之取代基係定義部分中所定義之鹵素、氰基、羧基、烷氧基或苯氧基部分中具有1個至6具支鏈或直鏈碳之酯、甲醯胺、磺基草醯胺(sulfoxamide)、1個至6個碳之烷氧基、脲、1個至10個碳之胺基甲酸酯、胺、在烷基中具有1個至6個碳且該烷基係直鏈或具支鏈之單或二烷基胺、1個至10個具支鏈或直鏈碳之羥基烷基或環烷基，

19) 16及17之較佳芳基、雜芳基及雜環基團包括苯基、鹵素取代之苯基、胺基苯基、苯甲酸、甲苯基、二甲苯基、苯甲醚基、三氟甲基苯基、苄基、四氫呋喃、吡咯啶基、四氫萘、環己基或烷基取代之環己基(其中烷基具有1個至6個碳)、環己基或烷基取代之環己基(其中烷基具有1個至6個碳)、環戊基或烷基取代之環戊基(其中烷基具有1個至6個碳)、吡唑基、咪唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嘧啶基、嗎啉基、吡咯基、苯硫基、任一前述芳基、雜芳基或雜環基團之經取代形式，其中該化學取代基係定義部分中所定義之鹵素、氰基、羧基、在烷氧基或苯氧基部分中具有1個至10個具支鏈或直鏈碳之酯、胺、甲醯胺、磺基草醯胺、脲、1個至10個碳之胺基甲酸酯、羥基、硫醇、烷氧基、苯甲醚基、苯基、苄基或環烷基，

20) 16、17及18之衍生物，其中甲醯胺之N具有第二取代基且該第二取代基係1個至6個碳之具支鏈或直鏈烷基，

21) N-取代羧基醯胺，其中N取代基係單、二、三或四胺基酸且該等胺基酸部分包括甘胺酸基、丙胺酸基、白胺酸基、纈胺酸基、苯基丙胺酸基、離胺酸基、精胺酸基、組胺酸基、絲胺酸基、天冬醯胺醯基、麩醯胺醯基、天冬胺酸、麩胺酸，以使得胺基酸部分可以兩個、三個或四個部分之任何組合形式組合，包括(但不限於)四個不同部分之四聚體、兩個及兩個不同部分之四聚體、三個一種部分及一個不同部分之四聚體、兩個一種部分及一個另一種部

分之三聚體或三個不同部分之三聚體、兩個不同部分或相同部分之二聚體及任一指定部分之單體。胺基酸部分之氮可用作羧基醯胺基團之氮。胺基酸單體、二聚體或三聚體之C端可係羧酸或甲醯胺。四聚體、三聚體或二聚體中之胺基酸部分之順序可係任一順序。

22) 由條目1、2、3、5、6、7、11、13、16、17或18指定之任一取代基，其另外包括選自以下之任一官能基團：F、Cl、Br、I、OR'、$OC(O)N(R')_2$、CN、NO、$NO_2$、$ONO_2$、疊氮基、$CF_3$、$OCF_3$、R、O (側氧基)、S (硫羰基)、亞甲二氧基、伸乙二氧基、$N(R')_2$、SR'、SOR'、$SO_2R'$、$SO_2N(R')_2$、$SO_3R'$、C(O)R'、C(O)C(O)R'、$C(O)CH_2C(O)R'$、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、$C(O)N(R')_2$、$OC(O)N(R')_2$、$C(S)N(R')_2$、$(CH_2)_{0-2}N(R')C(O)R'$、$(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、$N(R')N(R')CON(R')_2$、$N(R')SO_2R'$、$N(R')SO_2N(R')_2$、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、$N(R')C(O)N(R')_2$、$N(R')C(S)N(R')_2$、N(COR')COR'、N(OR')R'、$C(=NH)N(R')_2$、C(O)N(OR')R'或C(=NOR')R'，其中R'可係氫或基於碳之部分，且其中基於碳之部分自身可進一步經取代；例如其中R'可係氫、烷基、醯基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基或雜芳基烷基。

23) 除上文1至22中所闡釋之取代基之群以外，如同個別陳述一般分開地且個別地包括各個別取代基及個別組合。

24) 本發明化合物之其他實施例進一步包括上文化合物表上所列舉之各個別化合物。

**實例**

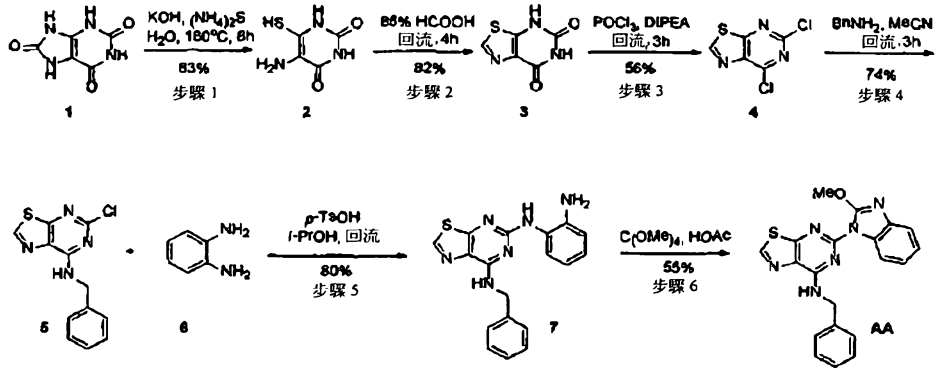
以下更詳細闡述本發明之代表性化合物之製備。以下實例係出

於說明目的來提供，且並非意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易認識到各種可經改變或修改以產生基本上相同之結果之不重要參數。

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可認識到或能夠確定本文所闡述之化合物合成及其使用方法之多種等效形式。儘管本文中繪示且闡述某些實例性實施例，但應瞭解，可根據熟習此項技術者通常可用之方法製備本發明化合物。上文所引用之參考文獻及出版物之全部皆以引用的方式併入本文中。

除非另有說明，否則市售獲得所有溶劑、化學物及試劑並不經純化即使用。在25℃及300 MHz下於OXFORD (Varian)光譜儀上在$CDCl_3$、*$d_6$-DMSO*、$CD_3OD$或$d_6$-丙酮中獲得$^1H$ NMR光譜，其中相對於作爲內標準物之TMS報告化學位移($\delta$, ppm)。利用Shimadzu LC-MS-2020系統獲得HPLC-MS層析圖及質譜。用於純化一些化合物之製備型HPLC儀器係Gilson GX-281(Gilson)或P230製備型梯度系統(Elite)。使用Elite P230製備型梯度系統、Thar Prep-80或Thar SFC X-5實施製備型對掌性HPLC分離。於CEM Discover SP儀器上實施使用微波輻照之反應。

**實例1 N-苄基-5-(2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(AA)之合成：**




向1H-嘌呤-2,6,8(3H,7H,9H)-三酮**1** (3.0 g, 17.8 mmol)存於冷水

(30 mL)中之0℃溶液中添加氫氧化鉀(1.0 g, 17.8 mmol)及銨硫化物水溶液(17%, 100 mL)。攪拌該混合物，且然後在180℃下在蓋密封反應容器中加熱8 h。使該反應混合物冷卻，且藉由過濾收集6-硫代胺丙二醯脲**2**之銨鹽之金黃色晶體並用水(50 mL)洗滌(2.0 g, 63%)。LRMS ($M + H^+$) *m/z*：計算值160.01；實驗值160.11。$^1$HNMR(300 MHz, $d^6$-DMSO): $\delta$ 14.09 (br, 1H), 11.79 (s, 1H), 11.61 (s, 3H)。

使6-硫代胺丙二醯脲**2** (1.6 g, 10.1 mmol)於甲酸(40 mL)中之懸浮液回流4小時，冷卻並過濾所得混合物，提供呈黃色粉末之中間體**3**(1.4 g,82%)。LRMS ($M + H^+$) *m/z*：計算值168.99；實驗值169.0。$^1$H NMR (300 MHz, $d^6$-DMSO): $\delta$10.43 (s, 1H), 8.68 (s, 2H)。

向前述中間體**3** (1.4 g,8.3 mmol)存於乙基二異丙基胺(2.1 g, 16.6 mmol)中之0℃溶液中添加磷醯氯(30 mL)，且在110℃下將所得混合物加熱3小時。然後將其冷卻至室溫，在真空下去除溶劑，且用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋殘餘物。分離各層，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥且然後濃縮，從而得到呈褐色固體之中間體**4** (955 mg, 56%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 9.17 (s, 1H)。

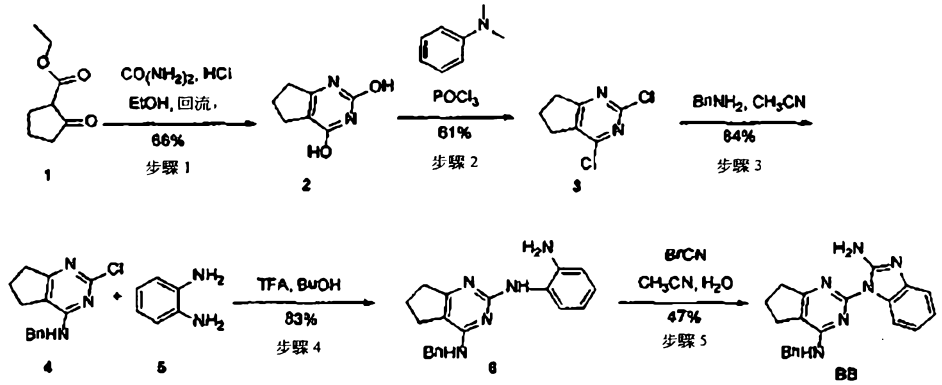
向5,7-二氯噻唑并[5,4-d]嘧啶**4** (950 mg, 4.6 mmol)存於乙腈(20 mL)中之0℃溶液中添加苄基胺(593 mg, 5.5 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌16小時，且然後回流2小時。將所得混合物冷卻並在減壓下濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 3:1)純化殘餘物，從而得到呈褐色油狀物之化合物**5** (950 mg, 74%)。$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 8.66 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 5H), 6.63 (br, 1H), 4.80 (s, 2H)。

向中間體**5** (100 mg, 0.36 mmol)及苯-1,2-二胺(47 mg, 0.43 mmol)存於異丙醇(10 mL)中之0℃溶液中添加對甲苯磺酸(6.2 mg, 0.036

mmol)。然後在80℃下將該混合物攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並利用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)淬滅，接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 20:1)純化殘餘物，提供呈固體之期望化合物**7** (100 mg, 80%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值349.42；實驗值349.40。

向前述中間體**7** (50 mg, 0.14 mmol)存於乙酸(3 mL)中之0℃溶液中添加四甲氧基甲烷(40 mg, 0.28 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，且然後利用水(3 mL)淬滅，藉由乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供呈固體之期望終產物**AA** (30 mg, 55%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值389.11；實驗值389.45。HPLC純度(214 nm)：95%。$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 8.92 (s, 1H), 7.51 *(d,J*= 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.22 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.92 (s,2H), 4.12 (s,3H)。

**實例2 1-(4-(苄基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(BB)之合成**




使2-側氧基環戊烷甲酸乙酯**1** (10 mL, 67 mmol)、尿素(6.07 g, 101 mmol)護鹽酸(1 mL)存於乙醇(20 mL)中之溶液回流2小時。然後將

所得混合物冷卻至室溫，並在真空下濃縮，用氫氧化鈉水溶液(5%, 25 mL)稀釋殘餘物，且使所得混合物回流30分鐘。將其冷卻至室溫，且收集並乾燥沈澱物，從而得到二醇**2** (6.77 g, 66%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值153.15；實驗值153.09。

使前述二醇**2** (4 g, 26 mmol)、N,N-二甲基苯胺(6.6 mL, 52 mmol)存於磷醯氯(80 mL)中之溶液回流2小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。利用冰水(20 mL)淬滅殘餘物，收集所沈澱固體，用己烷(3×50 mL)洗滌並乾燥，從而產生化合物**3** (3 g, 61%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值190.04；實驗值190.10。

向前述中間體3 (2 g, 10.6 mmol)存於乙腈(25 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(2.9 g, 26.5 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**4** (2.3 g, 84%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值260.73；實驗值260.64。

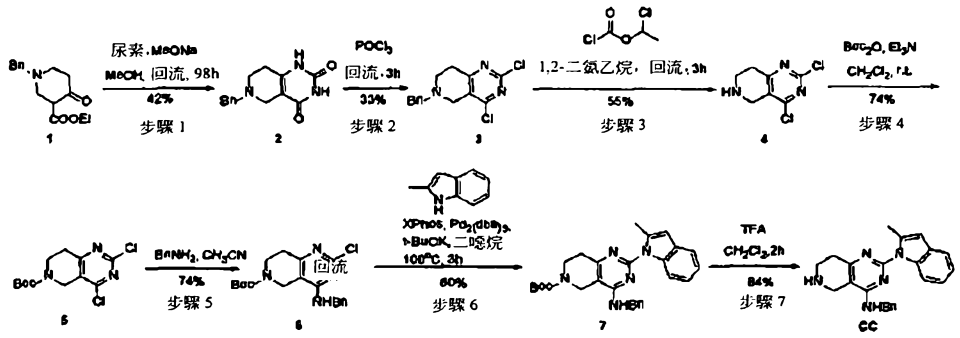
向中間體**4** (300 mg, 1.16 mmol)及苯-1,2-二胺(138 mg, 1.38 mmol)存於正丁醇(5 mL)中之0℃溶液中添加三氟乙酸(0.05 mL)。然後在90℃下將所得溶液攪拌2小時。然後將其冷卻至室溫，收集所沈澱固體，用己烷洗滌並乾燥，提供呈固體之期望產物**6** (320 mg, 83%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值332.41；實驗值332.56。

向前述中間體**6** (100 mg, 0.3 mmol)存於乙腈(1 mL)及水(8 mL)中之0℃溶液中添加溴化氰(64 mg, 0.6 mmol)。然後使所得溶液回流4小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並利用氫氧化銨飽和水溶液(10 mL)淬滅，接著用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉

乾燥並濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 10:1)純化殘餘物，提供期望化合物**BB** (50 mg, 47%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值357.42；實驗值357.40。$^1$HNMR (300 MHz, $d^6$-DMSO): $\delta$ 8.05 (t, *J*= 6 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.68 (d, *J*= 6 Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H)。

**實例3**

**N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]-嘧啶-4-胺(CC)之合成**




在氮氛圍下向1-苄基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽**1** (6.0 g, 20.2 mmol)、尿素(2.54 g, 42.42 mmol)存於MeOH (100 ml)中之0℃溶液中添加NaOMe (6.14 g, 113.7 mmol)。在60℃下將所得混合物攪拌20小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 10:1)純化殘餘物，提供期望化合物**2** (2.2 g, 42%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值258.29；實驗值258.30。

在100℃下將中間體**2** (2.2 g, 8.56 mmol)存於$POCl_3$ (25 ml)中之溶液攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並緩慢傾倒至冰水(50 mL)中，接著用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 10:1)

純化殘餘物，提供期望化合物**3** (830 mg, 33%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值295.18；實驗值295.20。

向中間體**3** (700 mg, 2.39 mmol)存於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之0℃溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯(1.02 g, 7.71 mmol)，在100℃下將所得溶液攪拌6小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並在真空下濃縮，利用MeOH (10 mL)溶解殘餘物，且在70℃下將所得混合物攪拌1小時。然後將其冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供呈固體之期望產物**4** (270 mg, 55%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值205.06；實驗值205.14。

向中間體**4** (270 mg, 1.33 mmol)存於DCM (30 mL)中之0℃溶液中添加$(Boc)_2O$ (348 mg, 1.6 mmol)及TEA (200 mg, 2.0 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌16小時。然後將其用水(30 mL)及DCM (30 mL)稀釋，分離各層，且用DCM (30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**5** (300 mg, 74%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值305.17；實驗值305.24。

向前述中間體**5** (300 mg, 1.0 mmol)存於乙腈(25 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(1.07 g, 10.0 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**6** (280 mg, 74%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值375.15；實驗值375.04。

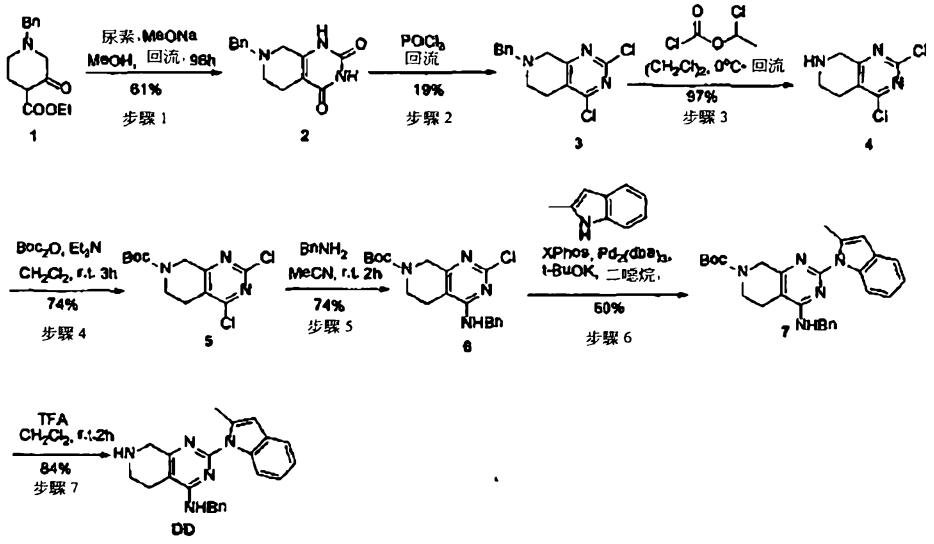
在氮氛圍下向中間體**6** (100 mg, 0.267 mmol)、2-甲基-1H-吲哚(35 mg, 0.267 mmol)存於1,4-二噁烷(15 mL)中之0℃溶液中添加*t*-BuOK (60 mg, 0.534 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0.026 mmol)及x-Phos (13 mg, 0.026 mmol)。在80℃下將所得混合物攪拌3小時。然後將其

冷卻至室溫，並用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**7** (75 mg, 60%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值470.58；實驗值470.63。

在室溫下，將前述中間體**7** (75 mg, 0.16 mmol)用HCl存於乙酸乙酯(2 M, 10 mL)中之溶液處理1小時。然後將其用碳酸鈉飽和水溶液(10 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由製備型HPLC (水/MeCN)純化所得殘餘物，提供終產物**CC** (50 mg, 84%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值370.46；實驗值370.43。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 8.27 (s, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 6H), 6.86-7.01 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.65 (d, $J$= 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.09 (d, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (d, $J$= 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

**實例4**

**N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并-[3,4-d]嘧啶-4-胺(DD)之合成**



在氮氛圍下向1-苄基-3-側氧基六氫吡啶-4-甲酸乙酯**1** (12.0 g, 40.4mmol)存於MeOH (200 ml)中之0℃溶液中添加尿素(5.1g,84.8 mmol)及NaOMe (12.3 g, 228 mmol)，在60℃下將所得溶液攪拌96小時。將該反應混合物冷卻至室溫並濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 10:1)純化殘餘物，提供期望化合物**2** (6.3 g, 61%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值258.29；實驗值258.30。

向中間體**2** (3 g, 11.6 mmol)及DIPEA (1.5 g, 11.6 mmol)存於DMF (1 mL)中之0℃溶液中添加$POCl_3$ (25 ml)。在130℃下將所得溶液攪拌2小時，且然後冷卻至室溫。然後將其傾倒緩慢至冰水(50 mL)中，並用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，藉由管柱層析法(矽膠，二氯甲烷:甲醇=10:1)純化殘餘物，提供期望化合物**3** (830 mg, 33%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值295.18；實驗值295.20。$^1$HNMR (300 MHz, DMSO): $\delta$ 7.316 (m, 5H), 3.536 (s, 2H), 2.945 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.207 (m, 2H)。

向中間體**3** (1.2 g, 4.08 mmol)存於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之0℃溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯(700 mg)，在0℃下將所得溶液攪拌15 min。將該反應混合物保持在室溫下16小時，且然後在真空下濃縮，利用MeOH (10 mL)溶解殘餘物，且在70℃下將所得混合物攪拌1小時。然後將其冷卻至室溫，並在真空下濃縮。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供呈固體之期望產物**4** (810 mg, 97%)。LRMS (M + H+) m/z：計算值 205.06；實驗值205.14。

向中間體**4** (270 mg, 1.33 mmol)存於DCM (30 mL)中之0℃溶液中添加$(Boc)_2O$ (348 mg, 1.6 mmol)及TEA (200 mg, 2.0 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌16小時。然後將其用經處理水(30 mL)及DCM (30 mL)稀釋，分離各層，且用DCM (30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去

除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**5** (300 mg, 74%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值305.17；實驗值305.24。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 4.624 (s, 2H), 3.739-3.700 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.848-2.811 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.472 (s,9H)。

向前述中間體**5** (300 mg, 1.0 mmol)存於乙腈(25 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(1.07 g, 10.0 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**6** (280 mg, 74%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值375.15；實驗值375.04。

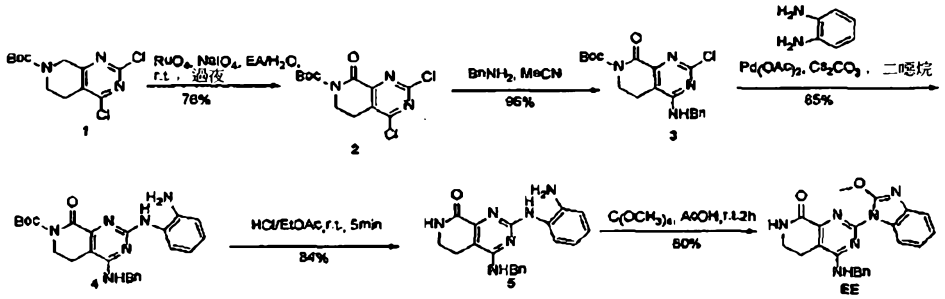
在氮氛圍下向中間體6 (100 mg, 0.267 mmol)、2-甲基-1H-吲哚(35 mg, 0.267 mmol)存於1,4-二噁烷(15 mL)中之0℃溶液中添加*t*-BuOK (60 mg, 0.534 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0.026 mmol)及x-Phos (13 mg, 0.026 mmol)。在80℃下將所得混合物攪拌3小時。然後將其冷卻至室溫，並用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**7** (79 mg, 62%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值470.58；實驗值470.63。

在室溫下，將前述中間體**7** (75 mg, 0.16 mmol)用HCl存於乙酸乙酯(2 M, 10 mL)中之溶液處理1小時。然後將其用碳酸鈉飽和水溶液(10 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，提供終產物**DD** (50 mg, 84%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值370.46；實驗值370.43。$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 7.686-7.660 (m,

1H), 7.451-7.426 (m, 1H), 7.357-7.268 (m, 5H), 7.130-7.036 (m, 2H), 4.849(s, 2H), 4.384 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.703-3.664 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 3.955-3.918 (t, *J*= 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H)。

**實例5**

**4-(苄基胺基)-2-(2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6,7-二氫吡啶并[3,4-d]-嘧啶-8(5H)-酮(EE)之合成**



向中間體**1** (300 mg, 1.01 mmol)存於乙酸乙酯(1 mL)中之0℃溶液中添加四氧化釕(149 mg, 5%, 0.045mmol)及過碘酸鈉水溶液(0.47M, 2.1 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌16小時，且然後用水(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**2** (238 mg, 76%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值319.16；實驗值319.21。$^1$H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 5 4.093-4.053 (t, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.128-3.089 (t, .7=6.0 Hz, 2H), 1.569 (s, 9H)。

向前述中間體**2** (238 mg, 0.74 mmol)存於乙腈(20 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(1.07 g, 10.0 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌2小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**3** (280 mg, 96%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值389.85；實驗值389.92。$^1$H-NMR (400

MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 7.353-7.335 (d, .7=7.2 Hz, 2H), 7.300-7.263 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.233-7.197 (m, 1H), 4.627 (s, 2H), 4.007-3.976 (t, .7=6.2 Hz, 2H), 2.775-2.743 (t, .7=6.4 Hz, 2H), 1.537 (s, 9H)。

向中間體3 (170 mg, 0.43 mmol)及苯-1,2-二胺(75 mg, 0.7 mmol)存於1,4-二噁烷(30 mL)中之0℃溶液中添加$Pd(Oac)_2$(12 mg, 0.05 mmol)及$Cs_2CO_3$ (400 mg, 1.2 mmol)。然後在110℃下將所得溶液攪拌12小時。然後將其冷卻至室溫，且在減壓下去除溶劑。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**4** (160 mg，65%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值461.53；實驗值461.61。

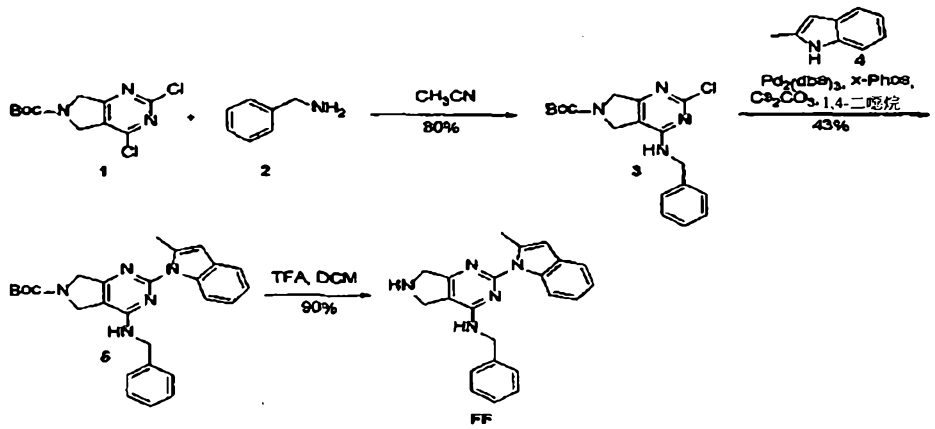
在室溫下將中間體**4** (75 mg, 0.16 mmol)之溶液用HCl存於乙酸乙酯(2 M, 10 mL)中之溶液處理1小時。然後將該反應利用碳酸鈉飽和水溶液(20 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。乾燥用硫酸鈉合併之有機層。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，提供終產物**5** (50 mg, 84%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值361.41；實驗值361.45。

向前述中間體**5** (50 mg, 0.14 mmol)存於乙酸(3 mL)中之0℃溶液中添加四甲氧基甲烷(54 mg, 0.4 mmol)。然後在室溫下將所得溶液攪拌16小時。在減壓下然後去除溶劑，並藉由製備型HPLC (MeCN/水與0.1% TFA)純化殘餘物，提供期望化合物**EE** (44 mg, 80%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值401.43；實驗值401.50。$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$7.449-7.310 (m, 7H), 7.156 (m, 1H), 7.021-6.985 (m, 1H), 4.753 (s, 2H), 4.123(s, 3H), 3.626-3.581 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 2.881-2.836 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

**實例6**

***N*-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]-嘧啶-4-**

胺(FF)之合成



向前述中間體**1** (290 mg, 1.0 mmol)存於乙腈(10 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(150 mg, 1.5 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用已烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**3** (288 mg, 80%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值361.84；實驗值361.70。

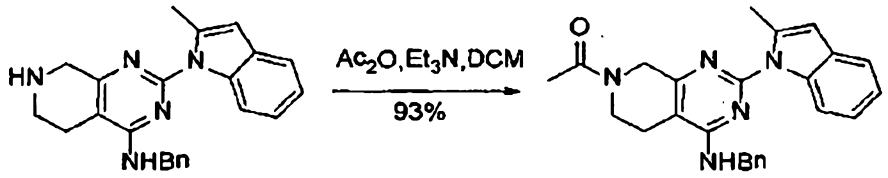
在氮氛圍下向中間體**3** (180 mg, 0.5 mmol)及2-甲基-1H-吲哚(100 mg, 0.5 mmol)存於1,4-二噁烷(20 mL)中之0℃溶液中添加$Cs_2CO_3$ (326 mg, 1.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (105 mg, 0.1 mmol)及x-Phos (50 mg, 0.1 mmol)。在100℃下將所得混合物攪拌3小時。然後將其冷卻至室溫，並用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用已烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供呈淺黃色固體之產物**5** (97 mg, 43%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值456.55；實驗值456.40。

向化合物**5** (97 mg, 0.21 mmol)存於DCM (3 mL)中之0℃溶液中添加TFA (1 mL)，且在室溫下將所得溶液攪拌2小時。在減壓下去除溶劑，然後利用碳酸鈉飽和水溶液(10 mL)及DCM (30 mL)溶解殘餘物，分離各層，且用DCM (30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽

水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，提供終產物**FF** (67 mg, 90%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值356.44；實驗值356.32。$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO): $\delta$ 7.75 (d, $J$= 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 5H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (d, $J$= 19.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H)。

**實例7**

**1-(4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙酮(GG)之合成**

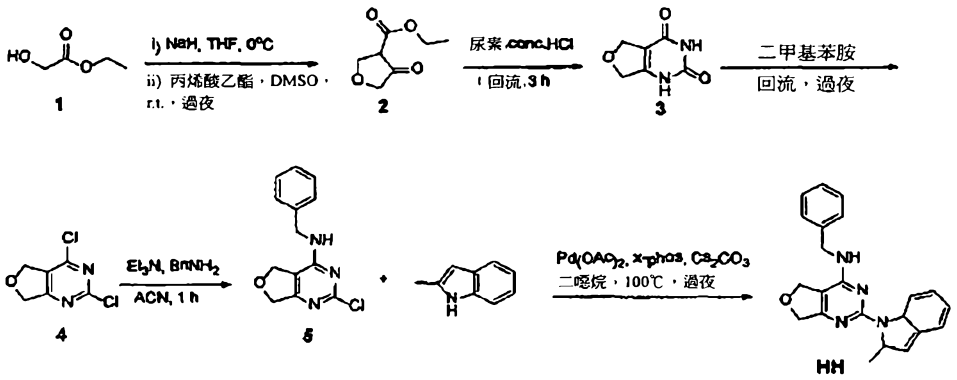



**1** **GG**

向化合物**1** (15 mg, 0.04 mmol)存於DCM (3 mL)中之0℃溶液中添加乙酸酐(102mg, 1.00 mmol)及$Et_3N$ (101 mg, 1.00 mmol)。在相同溫度下將所得溶液攪拌1小時，並在室溫下攪拌2小時。在減壓下去除溶劑。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**GG** (15 mg，93%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值412.50；實驗值412.53。$^1$H-NMR (300 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 7.75 (d, $J$= 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 5H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.25 (d, $J$= 19.8 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.02(s, 3H)。

**實例8**

**N-苄基-2-(2-甲基-2H-吲哚-1(7aH)-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺(HH)之合成**




在氮氛圍下，向2-羥基乙酸乙酯**1** (5 mL, 50 mmol)存於THF (100 mL)中之0℃溶液中添加NaH (60%, 2.3 g, 58 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌45分鐘。在減壓下去除溶劑。將所得殘餘物懸浮於二甲基亞碸(65 mL)中並冷卻至0℃。然後逐滴添加丙烯酸乙酯(6.8 mL, 63 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌12小時。然後將所得溶液緩慢傾倒至鹽酸水溶液(10%, 250 mL)中。將其用二乙醚(150 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到中間體**2** (3 g, 38%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值159.15；實驗值159.21。

向前述**2** (3 g, 18 mmol)存於甲醇(15 mL)中之0℃溶液中添加尿素(1.65 g, 27.6 mmol)及濃鹽酸水溶液(0.75 mL)。使所得溶液回流2小時。然後將其冷卻至0℃，並在此溫度下攪拌15分鐘。收集白色沈澱物，且然後懸浮於氫氧化鈉水溶液(15 mL, 2 M)中，使所得混合物回流1小時。然後將所得溶液冷卻至室溫，並用鹽酸水溶液(10%)緩慢酸化。收集沈澱物，用洗滌鹽水並乾燥，從而得到中間體**3** (1.5 g, 54%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值155.12；實驗值155.23。

向前述**3** (500 mg, 3.25 mmol)存於磷醯氯(30 mL)中之0℃溶液中添加二甲基苯胺(500 mg, 4.13 mmol)。使所得溶液回流12小時。在減壓下去除溶劑。將所得殘餘物傾倒至冰(100 g)中，並用二氯甲烷(50

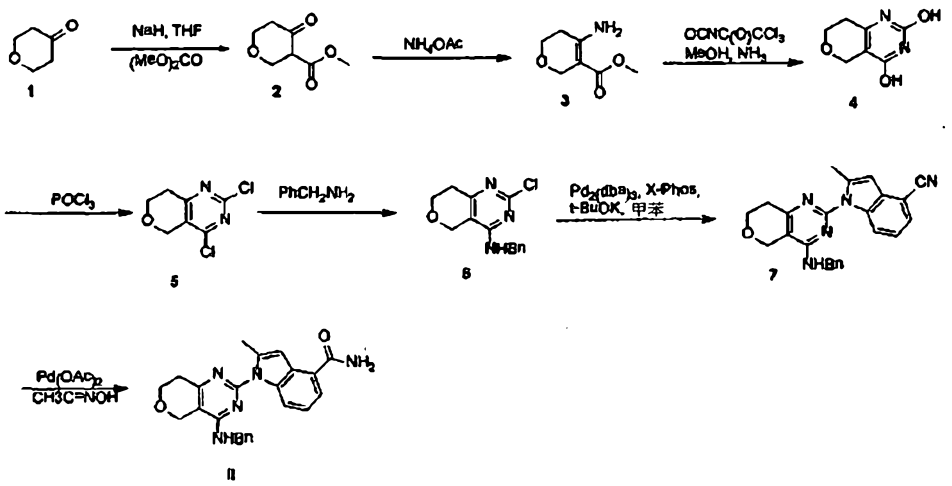
mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供終產物**4** (300 mg, 49%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值192.01；實驗值192.10。

向前述中間體**4** (300 mg, 1.58 mmol)存於DCM (50 mL)中之0℃溶液中添加苯基甲胺(300 mg, 3 mmol)及TEA (500 mg, 3.88 mmol)。然後在室溫下將該反應溶液攪拌12小時。在減壓下濃縮所得混合物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供期望**5** (300 mg, 73%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值262.71；實驗值262.85。

在氮氛圍下，向中間體**5** (261 mg, 1.0 mmol)及2-甲基-1H-吲哚(130 mg, 1.0 mmol)存於1,4-二噁烷(30 mL)中之0℃溶液中添加$Cs_2CO_3$ (650 mg, 2.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (212 mg, 0.2 mmol)及X-Phos (100 mg, 0.2 mmol)。在200℃下於微波爐中將所得混合物處理2小時。然後將其冷卻至室溫，並用水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)稀釋，分離各層，且用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法使用己烷與乙酸乙酯之混合物純化所得殘餘物，提供產物**HH** (150 mg, 42%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值359.44；實驗值359.65。$^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 5H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.03 (s, 1H)。

**實例9**

**1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺(II)之合成**



向NaH (60%，存於已烷中，10.0 g，250 mmol)存於THF (300 mL)中之室溫混合物中添加四氫吡喃-4-酮**1** (10.0 g, 100 mmol)及碳酸二甲酯(21 mL, 250 mmol)。然後將該混合物加熱至45℃過夜。將最終混合物傾倒至0.01 N HCl及$Et_2O$中，經矽藻土過濾，經無水硫酸鈉乾燥經分離有機層，且經矽膠(石油醚/乙酸乙酯=50:1)純化殘餘物，從而得到期望產物**2** (7.8 g，49%產率)。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$: 4.23 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (m, 2H)。

在室溫，將**2** (1.58 g, 10 mmol)及乙酸銨(2.3 g, 30 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物攪拌過夜。在真空下濃縮該混合物，添加二氯甲烷(100 mL)及水(20 mL)，且將經分離有機層經硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。將粗產物3溶解於20 mL CH3CN中，並用2,2,2-三氯-乙醯基異氰酸酯(3.76 g, 20 mmol)處理，且將該混合物攪拌30分鐘。藉由過濾收集所得固體，並將其溶解於存於MeOH (8 mL, 7 N)中之$NH_3$中，在70℃下加熱該混合物。在冷卻至室溫後，形成固體，並藉由過濾收集，從而得到化合物**4** (1.2 g, 71%)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ 10.98 (br, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 5.4 Hz, 2H)。

加熱化合物**4** (1.68 g, 10 mmol)存於$POCl_3$ (10 mL)中之溶液以回

流，並攪2 h。在冷卻至室溫後，在真空下濃縮該混合物。添加DCM (100 mL)及水(10 mL)，將經分離有機層經乾燥無水硫酸鈉，並在真空下濃縮，從而得到期望產物**5** (0.7 g, 34%)。

用苄基胺(2.68 g, 25 mmol)處理化合物5 (1.03 g, 5 mmol)存於50 mL CH3CN中之溶液。在室溫下將該混合物攪拌過夜，在真空下濃縮，並藉由急驟層析法(PE/EA = 1:1)純化殘餘物，從而得到產物**6** (1.0 g, 72%)。$^1$H-NMR (300 MHz, CDCl3): $\delta$ 7.34 (m, 5H), 4.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.61 (br, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H)。

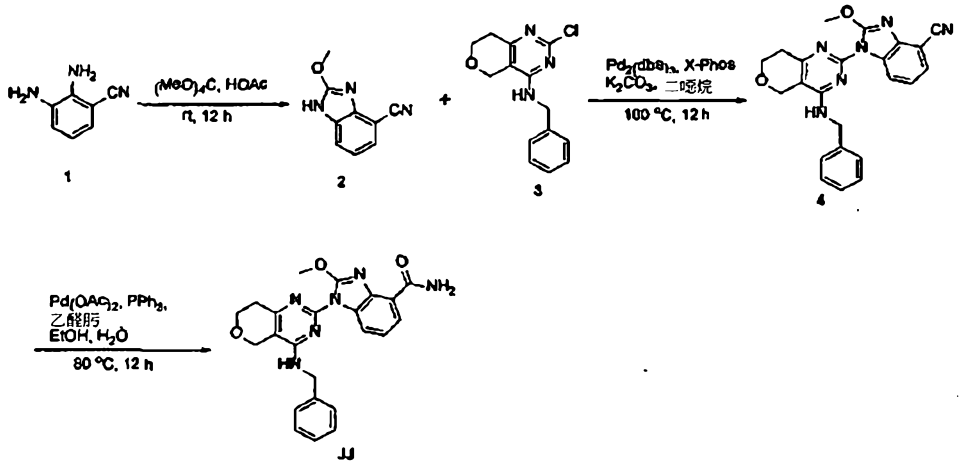
向2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈(85 mg, 0.54 mmol)化合物**6** (150 mg, 0.54 mmol)存於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0.11 mmol)、X-Phos (52 mg, 0.11 mmol)及$CsCO_3$ (358 mg 1 mmol)。使該混合物脫氣3次，然後在100℃下攪拌2小時。濃 在真空下縮所得混合物，並藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，從而得到期望產物**7** (150 mg，70%產率)。$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)。

向化合物**7** (180 mg, 0.46 mmol)存於乙醇(8 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.046 mmol)、$PPh_3$ (14 mg, 0.053 mmol)及乙醛肟(53 mg, 0.92 mmol)。然後加熱該反應混合物以回流2小時。濃縮所得混合物，並藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇= 20:1)純化殘餘物，從而得到期望產物**II** (110 mg，58%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值414.19；實驗值414.20；$^1$H-NMR (300 MHz, $D_3COD$) $\delta$ 7.72 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.11,

(t, 2H), 2.45 (s, 3H)。

**實例10**

**1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈(JJ)之合成**




向2,3-二胺基苯甲腈**1** (0.532 g, 4.0 mmol)存於乙酸(10 mL)中之0 ℃溶液中添加原碳酸四甲酯(0.544 g, 4.0 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌12小時，且然後在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚 /乙酸乙酯= 10:1)純化殘餘物，從而得到2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈**2** (0.61 g, 88%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值174.06；實驗值174.17。

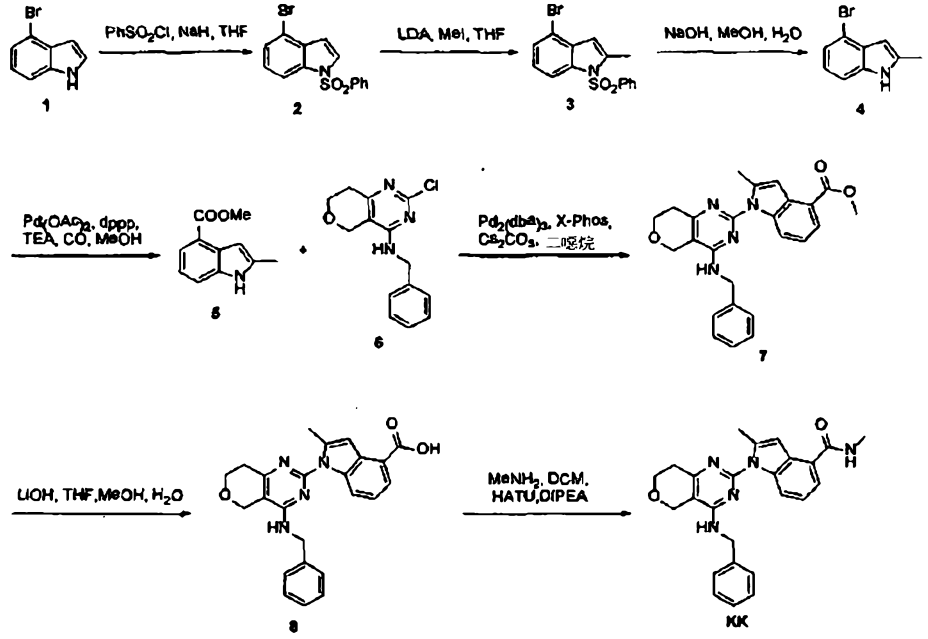
在100℃下在氮氛圍下，將2-甲氧基-1H-苯并[*d*]咪唑-4-甲腈**2** (63 mg, 0.36 mmol)及*N*-苄基-2-氯-7,8-二氫-5*H*-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺**3** (100 mg, 0.36 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(O) (33 mg, 0.036 mmol)、X-phos (34 mg, 0.072 mg)及$K_2CO_3$ (100 mg, 0.72 mmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物加熱12小時。將該反應混合物冷卻至室溫並濃縮，且然後藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 4:1)純化所得殘餘物，從而得到中間體**4** (100 mg, 67%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值413.16；實驗值413.20。

向中間體**4** (50 mg, 0.12 mmol)存於乙醇(4 mL)及水(0.4 mL)中之

溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (2.7 mg, 0.012 mmol)、$PPh_3$ (6.3 mg, 0.024 mmol)及乙醛肟(14 mg, 0.24 mmol)。然後在80℃下將該反應混合物攪拌12小時。冷卻並濃縮所得混合物，藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 20:1)純化所得殘餘物，從而得到呈固體之期望化合物**JJ** (32 mg, 62%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值431.46；實驗值431.51。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 9.30-9.29 (m, 1H),8.03 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d,*J*= 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.13 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.40-5.25 (m, 2H), 4.77 (d, *J*= 5.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.06 (t, *J*= 5.4 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*= 5.4 Hz, 2H)。

**實例11**

**1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺(KK)之合成**




向4-溴-1H-吲哚(10 g, 50 mol)存於THF (100 mL)中之0℃溶液中添加NaH (96%, 1.4 g, 56 mol)。在室溫下將該混合物攪拌30 min，且然後緩慢添加$PhSO_2Cl$ (8.8 g, 0.05 mol)。在相同溫度下將所得混合物攪拌6小時。然後將其利用水(20 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(3×100 mL)

萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。藉由過濾去除$Na_2SO_4$，且在減壓下去除揮發物。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化所得殘餘物，從而得到4-溴-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚**2** (10 g, 60%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值335.96；實驗值336.10。

向前述中間體**2** (8 g, 23.9 mmol)存於THF (100 mL)中之-45℃溶液中添加LDA (1.6 M, 18 mL, 28.9 mmol)。在相同溫度下將該混合物攪拌1小時，然後添加MeI (4.04 g, 28.7 mmol)。將所得混合物升溫至室溫，並再攪拌1小時。然後將其利用$NH_4Cl$飽和溶液(30 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，並在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，從而得到中間體**3** (7.0 g, 84%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值348.98；實驗值349.10。

向前述中間體**3** (7.0 g, 20.1 mmol)存於MeOH (80 mL)及水(40 mL)中之溶液中添加NaOH (4.01 g, 0.1 mol)。在50℃下將所得溶液攪拌6 h。然後將其冷卻，並在真空下濃縮；用DCM (3×50 mL)萃取殘餘物。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，並在真空下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，從而得到4-溴-2-甲基-1H-吲哚**4** (3.0 g, 71%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值209.98；實驗值210.12。

在CO氛圍下密封前述中間體**4** (1.2 g, 5.74 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (122 mg, 0.58 mmol)、dppp (238 mg, 0.58 mmol)、TEA (1.6 mL, 11.48 mmol)存於MeOH (40 mL)中之混合物，並在90℃下加熱過夜。冷卻並濃縮所得混合物，然後藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，從而得到2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯**5** (0.9 g,

83%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值190.08；實驗值190.12。

在100℃下在氮氛圍下，將前述中間體**5** (1.02 g, 3.70 mmol)、2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯**6** (700 mg, 3.70 mmol)、叁(二亞苄基-丙酮)二鈀(0) (677 mg, 0.74 mmol)、X-Phos (352 mg, 0.74 mmol)及$CS_2CO_3$ (2.4 g, 7.4 mmol)存於二噁烷(35 mL)中之混合物加熱12小時。冷卻至室溫所得反應混合物，並在真空下濃縮，藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 2:1)純化殘餘物，從而得到1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-甲基-1*H*-吲哚-4-甲酸甲酯**7** (1.2 g, 76%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值429.48；實驗值429.59。

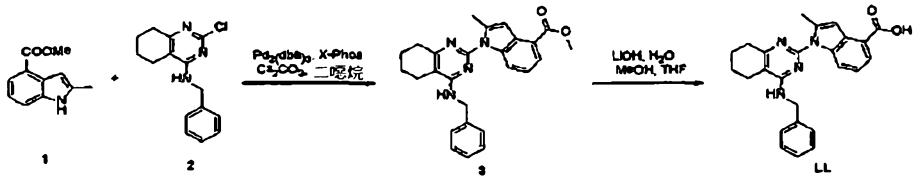
向前述中間體**7** (600 mg, 1.4 mmol)存於THF (15 mL)、甲醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH (177 mg, 4.2 mmol)。然後使該反應混合物回流3小時。然後將其冷卻，並在真空下去除溶劑，且用HCl (2 M)將殘餘物酸化至pH = 2-3，並用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，從而得到中間體**8**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值415.17；實驗值415.25。

向前述粗中間體**8** (70 mg, 0.17 mmol)存於DCM (10 mL)中之0℃溶液中添加存於THF (2 M, 0.17 mL)中之甲基胺、HATU (78 mg, 0.20 mmol)及DIPEA (44 mg, 0.34 mmol)。在室溫下將該反應溶液攪拌2小時，且然後利用水(30 mL)及DCM (100 mL)萃取，將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，且藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇=20:1)純化殘餘物，從而得到1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺**KK** (35 mg, 48%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值428.20；實驗值428.25。$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.73 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.96 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.05 (t, *J*= 5.7 Hz,

2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

**實例12**

**1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸(LL)之合成**



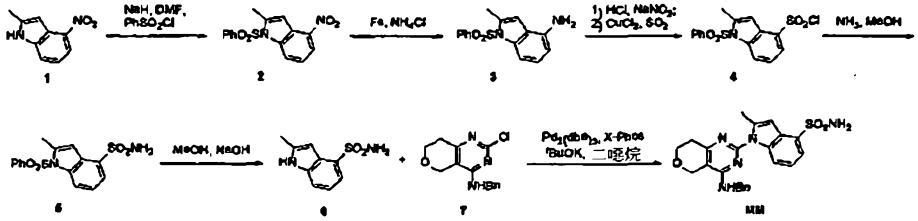
在氮氛圍下在100℃下，將2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯**1** (60 mg, 0.32 mmol)、N-苄基-2-氯-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺**2** (87 mg, 0.32 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (59 mg, 0.064 mmol)、X-Phos (30 mg, 0.064 mmol)及$Cs_2CO_3$ (208 mg, 0.64 mmol)存於二噁烷(5 mL)中之混合物加熱12小時。然後將其冷卻至室溫，並在真空下濃縮，藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 2:1)純化殘餘物，從而得到中間體**3** (100 mg, 73.5%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值427.21；實驗值427.26。

向前述粗中間體**3** (100 mg, 0.23 mmol)存於THF (12 mL)、甲醇(4 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加LiOH (30 mg, 0.7 mmol)。然後使該混合物回流3小時。然後使該反應混合物回流3小時。然後將其冷卻，且在真空下去除溶劑，且利用HCl (2 M)將殘餘物酸化至pH = 2-3，並用DCM (3x×50 mL)萃取。將合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在真空下濃縮，藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 20:1)純化殘餘物，從而得到呈淺黃色固體之1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸**LL** (60 mg, 63%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值413.19；實驗值413.25。$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.76 (dd, $J$ = 7.5 Hz, $J$= 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, $J$= 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.55-2.51

(m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-1.92 (m,4H)。

**實例13**

**1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺(MM)之合成**



向2-甲基-4-硝基-1H-吲哚(6.34 g, 36 mmol)存於DMF (40 mL)中之0℃溶液中添加NaH (1.29 g, 54 mmol)。在相同溫度下將該反應混合物攪拌15分鐘，且然後添加苯磺醯基氯(9.54 g, 54 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2 h。且然後利用$NH_4Cl$ (水溶液) (10 mL)及$H_2O$ (50 mL)淬滅，藉由過濾收集固體，從而得到呈黃色固體之2-甲基-4-硝基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚**2** (10 g, 88%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

向前述中間體**2** (10 g, 31 mmol)存於乙醇(300 mL)中之溶液中添加飽和NH4Cl (水溶液) (60 mL)及Fe (8.7 g, 155 mmol)。在60℃下將該反應混合物攪拌2 h。然後將其冷卻，且將固體過濾掉，且在真空下濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 1:2)純化殘餘物，從而得到2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-胺**3** (8.8 g, 97%)。LRMS ($M + H^+$) m/z：計算值287.08；實驗值287.19。$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO): $\delta$ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.18 (d, $J$= 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, $J$= 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (d, $J$= 7.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.49(s, 3H)。

經30分鐘向前述中間體**3** (2.86 g, 0.01 mol)存於濃HCl溶液(20 mL, 36%)中之0℃懸浮液中逐滴添加$NaNO_2$ (1.6 g)存於水(6 mL)中之

溶液，且然後將該混合物再攪拌60分鐘。將$CuCl_2$ (0.27 g)存於水(0.5 mL)中之溶液添加至經$SO_2$飽和之冰乙酸(50 mL)溶液中。然後在室溫下將所得氯化重氮懸浮液泵送至此前述反應混合物中，當氮氣釋放停止(約60分鐘)時將該反應混合物傾倒至冰/水(55 mL)上，且藉由過濾收集所沈澱固體**4** (3.5 g粗產物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

向前述中間體**4** (3.5 g)存於MeOH (50 mL)中之0℃溶液中添加存於MeOH (20 mL, 7 N)中之$NH_3$。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。在真空下濃縮該反應混合物，且藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=5:3)純化殘餘物，從而得到2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-磺醯胺**5** (500 mg, 15%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值351.04；實驗值351.16。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 8.44 (d, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 7H), 4.76 (s, 2H), 2.74 (t, $J$= 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)。

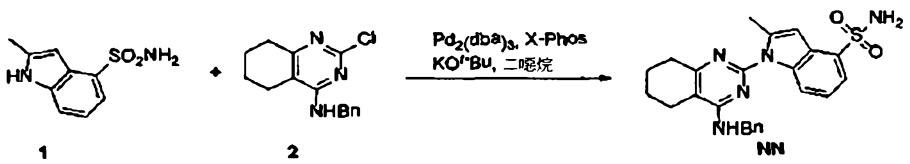
向前述中間體**5** (500 mg, 1.4 mmol))存於MeOH (20 mL)中之0℃溶液中添加NaOH (168 mg, 4.2 mmol)及水(2 mL)。然後加熱所得溶液以回流過夜。將其冷卻至室溫，並在真空下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 5:3)純化殘餘物，從而得到呈黃色固體之期望產物**6** (245 mg,82%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值211.05；實驗值211.08。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.56 (d, $J$= 10 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.10 (t, $J$= 10 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)。

向前述6 (50 mg, 0.18 mmol)存於二噁烷(10 mL)中之0℃溶液中添加N-苄基-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg, 0.18 mmol)、叁(二亞苄基-丙酮)二鈀(0) (30 mg, 0.03 mmol)、X-Phos (30 mg, 0.06 mmol)及$KO^tBu$ (40 mg, 0.36 mmol)，且然後在100℃下在氮氣圍下將該反應混合物加熱2小時。將其冷卻至室溫，並在真空下濃縮，且藉由急驟層析法(矽膠，DCM/MeOH =30:1)純化殘餘物，從而

得到期望產物**MM** (10 mg, 12%)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值450.15；實驗值450。$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.56 (d, $J$= 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$= 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), ,7.04-7.02 (m, 2H), 6.84 (t, $J$= 8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.23-4.21 (m, 4H), 3.84 (t, $J$= 5.6 Hz, 2H), 2.57 (t, $J$= 5.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

**實例14**

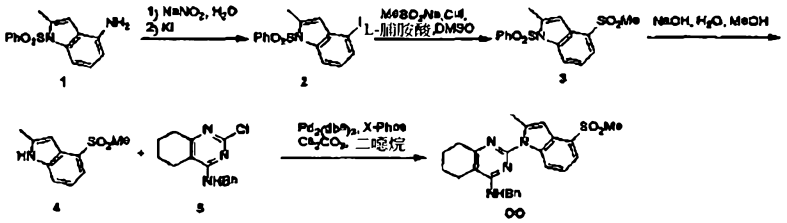
**1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺(NN)之合成**




遵循實例13之程序並使用所繪示之試劑及反應，製備實例14。

**實例15**

**N-苄基-2-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺(OO)之合成**




向2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚-4-胺(572 mg, 2 mmol)存於$H_2O$ (10 mL)中之0℃懸浮液中添加$NaNO_2$ (305 mg, 4.4 mmol)存於$H_2O$ (10 mL)及HCl水溶液(10 mL, 10%)之溶液。30 min後，將所得反應混合物添加至KI (8.53 g, 51.4 mmol)存於$H_2O$ (20 mL)中之0℃溶液中。然後將其再保持在相同溫度下1.5 h，並在85℃下加熱10 min。將該溶液冷卻，並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，將合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥並過濾。在真空下濃縮濾液。藉由急驟層析法(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)

純化殘餘物，從而得到呈白色固體之4-碘-2-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吲哚**2** (600 mg，76%產率)。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta$ 8.05 (d, $J$= 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.07 (t, $J$= 8.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。

在$N_2$氛圍下，向前述中間體**2** (0.6 g, 1.51 mmol)存於DMSO (10 mL)中之溶液中添加甲烷亞磺酸鈉、CuI (58 mg, 0.3 mmol)及L-脯胺酸(70 mg, 0.6 mmol)。在80℃下將該混合物攪拌2天。將其冷卻，並利用$NH_4Cl$飽和水溶液(10 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥，並過濾。在真空下濃縮濾液。藉由急驟層析法(石油醚 /乙酸乙酯= 2 / 1)純化殘餘物，從而得到呈黃色固體之2-甲基-4-(甲基磺醯基)-1-(苯基磺醯基)-l//-吲哚**3** (320 mg，60%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO): $S$ 8.40 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.62 (t, $J$= 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, $J$= 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

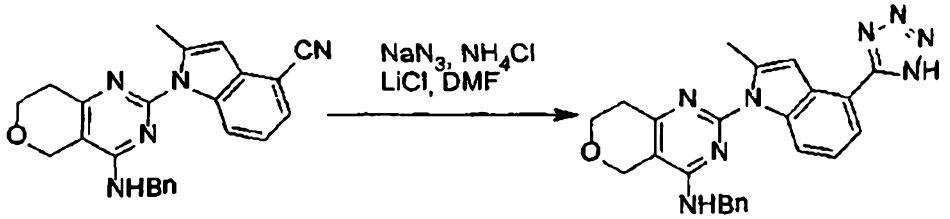
向前述中間體**3** (320 mg, 0.92 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加水(2 mL)及NaOH (110 mg, 2.75 mmol)。在60℃下將該混合物加熱0.5 h。將其冷卻，且在真空下去除溶劑，且藉由急驟層析法(石油醚 /乙酸乙酯= 1 / 1)純化殘餘物，從而得到呈白色固體之2-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吲哚**4** (170 mg，88%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值209.05；實驗值209。

向前述**4** (77 mg, 0.365 mmol)存於二噁烷(20 mL)中之0℃溶液中添加N-苄基-2-氯-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺(100 mg, 0.365 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (67 mg, 0.073 mmol)、X-Phos (35 mg, 0.073 mmol)及$Cs_2CO_3$ (357 mg, 1.095 mmol)，且然後在100℃下在氮氛圍下將該反應混合物加熱2小時。將該反應冷卻，並藉由添加水(20 mL)來淬滅，並用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，將合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥並過濾。在真空

下濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，MeOH / DCM = 1 /15)純化殘餘物，從而得到呈白色固體之N-苄基-2-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺(**OO**) (90 mg，55%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值447.18；實驗值446.30。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3): $\delta$ 8.17 (d, $J$= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.15 (t, $J$= 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.75 (d, $J$= 5.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (t, $J$= 5.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (t, $J$= 5.4 Hz, 2H), 1.93-1.91 (m, 4H)。

**實例16**

**N-苄基-2-(2-甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(PP)之合成**



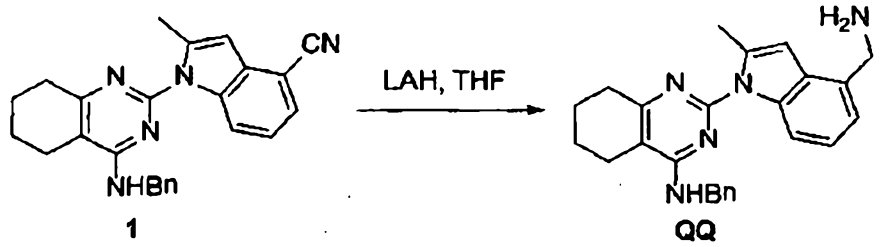

**1** **PP**

在120℃下在$N_2$氛圍下，將1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈**1** (340 mg, 0.86 mmol)、$NaN_3$ (560 mg,8.6 mmol)、$NH_4Cl$ (465 mg,8.6 mmol)、LiCl (110 mg, 2.58 mmol)及DMF (20 mL)之混合物攪拌14小時。將該混合物冷卻，並用水(30 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，將合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥並過濾。在真空下濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，MeOH / DCM = 1:8)純化殘餘物，從而得到呈黃色固體之N-苄基-2-(2-甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺**PP** (40 mg，11%產率)。LRMS (M + $H^+$) m/z：計算值439.19；實驗值439.20。$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.77 (d, J= 8.0 Hz, 1H),

7.60 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.09 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.07 (t, *J*= 5.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.6 Hz,2H),2.5(s,3H)。

**實例17**

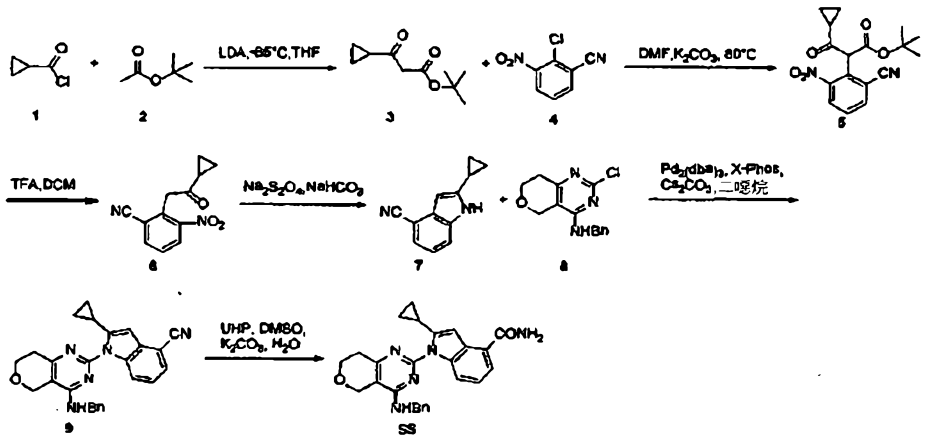
**2-(4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-N-苄基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-4-胺(QQ)之合成**




向1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈**1** (50 mg, 0.13 mmol)存於THF (5 mL)中之0℃溶液中添加氫化鋰鋁(10 mg, 0.26 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌12小時。藉由$Na_2SO_4$ $10H_2O$淬滅該反應混合物，並過濾。在真空下濃縮濾液，且藉由管柱層析法(矽膠，DCM / MeOH = 20:1)純化殘餘物，提供呈白色固體之2-(4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺**QQ** (30 mg, 59%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值398.23；實驗值398.23。$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.44 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 7.02 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.05 (s, 2H),2.74 (t, *J*= 5.6 Hz, 2H), 2.50 (t,J= 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 4H)。

**實例18**

**1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺(SS)之合成**



向乙酸第三丁酯**2** (6 g, 52 mmol)存於四氫呋喃(100 mL)中之-65℃溶液中添加二異丙基醯胺鋰(52 mL，2 M，存於己烷中，104 mmol)。將該混合物繼續在-65℃下攪拌1 h。然後添加環丙烷羰醯氯**1** (6 g, 57.4 mmol)存於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。將該混合物保持在相同溫度下2小時，且然後使其緩慢升溫至0℃。然後將其利用飽和氯化銨(100 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。

將合併之有機層用鹽酸水溶液(200 mL, 1 N)及鹽水(200 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由急驟層析法(石油醚 /乙酸乙酯= 4 : 1)純化殘餘物，從而得到呈黃色液體之3-環丙基-3-側氧基丙酸第三丁酯**3** (2.1 g, 60%)。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDC1_3$): 5 3.42 (s,1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H)。

在80℃下在氮氛圍下，將前述中間體**3** (1 g, 5.4 mmol)、2-氯-3-硝基苯甲腈**4** (1.6 g,8.8 mmol)及碳酸鉀(2.2 g, 15.9 mmol)存於N,N-二甲基乙醯胺(30 mL)中之溶液加熱4小時，將該反應溶液冷卻，並在真空下濃縮，並藉由急驟層析法(石油醚 /乙酸乙酯=4 : 1)純化殘餘物，從而得到呈褐色固體之2-(2-氰基-6-硝基苯基)-3-環丙基-3-側氧基丙酸第三丁酯**5** (1.2 g, 67%)。$^1$H-NMR (300 MHz, CDC13): $\delta$ 13.53 (s,1H),8.10 (dd, J= 1.2 Hz, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*= 1.2 Hz, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.57 (3.42 *J*= 7.8 Hz, 1H),1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.30 (d, J

= 7.2 Hz, 4H)。

向前述中間體**5** (400 mg, 0.233 mol)存於二氯甲烷(20 mL)中之0℃溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。將該反應保持在室溫下2小時，且然後濃縮，從而得到2-(2-環丙基-2-側氧基乙基)-3-硝基苯甲腈**6** (270 mg, 91%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。$^1$H-NMR (300 MHz,$CDCl_3$): $\delta$ 12.84 (s, 1H),8.20 (dd, J = 1.2 Hz, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*= 1.2 Hz, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.66 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 1.50 (m, 1H),1.38-1.24 (m, 4H)。

向前述中間體**6** (270 mg, 1.17 mmol)存於二噁烷(8 mL)中之0℃溶液中添加存於水(6 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(2 mL)中之二硫亞磺酸鈉(880 mg, 5.06 mmol)。將該混合物保持在室溫下過夜。將該反應用水(20 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(40 mL×2)萃取。濃縮合併之有機層，並藉由製備型TLC (石油醚 /乙酸乙酯= 4:1)純化殘餘物，從而得到2-環丙基-1H-吲哚-4-甲腈**7**及3-胺基-2-(2-環丙基-2-側氧基乙基)苯甲腈(大約1:1比率，藉由$^1$H-NMR得到)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 0.90-0.79 (m, 1H)。

向前述**7** (70 mg，0.38 mmol，以大約1:1比率含有3-胺基-2-(2-環丙基-2-側氧基乙基)苯甲腈)存於二噁烷(20 mL)中之0℃溶液中添加N-苄基-2-氯-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺**8** (110 mg, 0.38 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (40 mg, 0.04 mmol)、X-Phos (40 mg, 0.08 mmol)及$Cs_2CO_3$ (250 mg, 0.76 mmol)，且然後在100℃下在氮氣圍下將該反應混合物加熱2小時。將該反應冷卻，並藉由添加水(20 mL)來淬滅，並用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，將合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥並過濾。在真空下濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，石

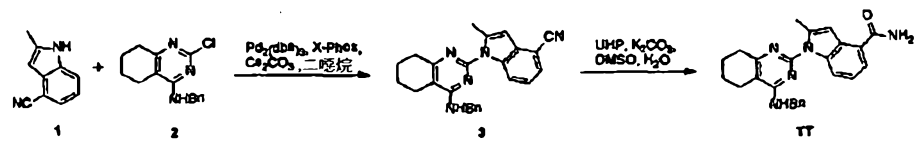
油醚/乙酸乙酯= 2 : 1)純化殘餘物，從而得到1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲腈**9** (110 mg, 69%)。$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta$ 8.03-8.00 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.08 (d, $J$= 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.76 (d, $J$= 4.5 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.09 (t, $J$= 6.0 Hz, 2H), 2.97(m, 2H), 2.53 (m, 1H),1.26 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)。

向1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲腈(100 mg, 0.3 mmol)存於DMSO (2 mL)中之溶液中添加UHP (226 mg, 2.4 mmol)及$K_2CO_3$ (20 mg, 0.15 mmol)。然後將水(0.17 mL)添加至該混合物中，並在室溫下攪拌過夜。將水(50 mL)添加至該混合物中。過濾該混合物，從而得到粗產物(30 mg)，將其藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇 = 20 : 1)純化，從而得到呈淺黃色固體之1-(4-(苄基胺基)-7,8-二氫-5H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺**SS** (30 mg, 48%)。LRMS (M + $H^+$) *m/z*：計算值440.20；實驗值440.25。$^1$H-NMR (300 MHz, $CD_3OD$): $\delta$ 7.67 (d, $J$= 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, $J$= 7.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.01 (t, $J$= 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 0.54-0.57 (m, 4H)。

遵循實例1至17之程序並使用所繪示之試劑及反應，製備實例18至29。

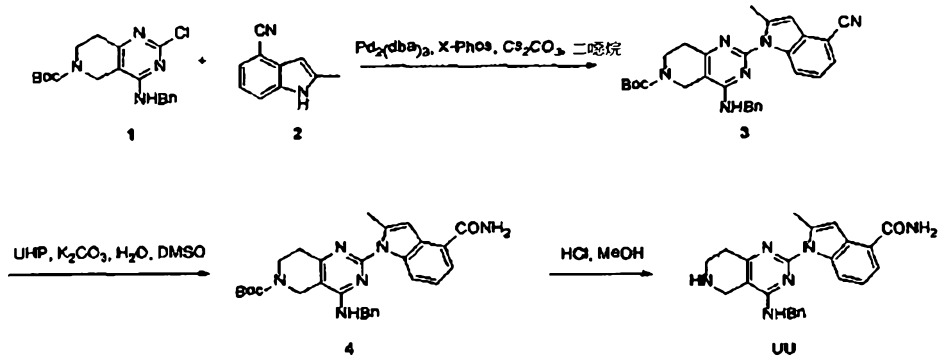
**實例19**

**1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺(TT)之合成**



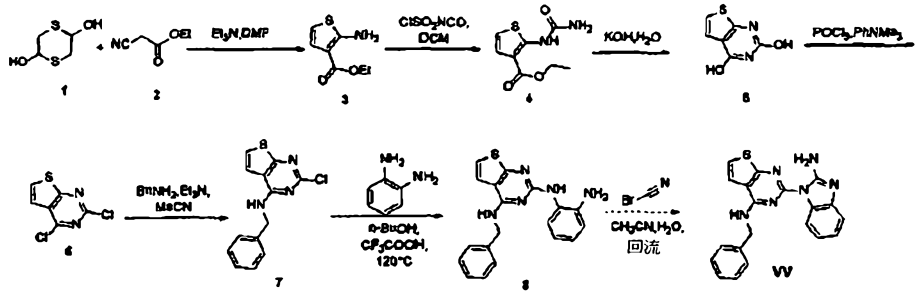
實例20

1-(4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺(UU)之合成



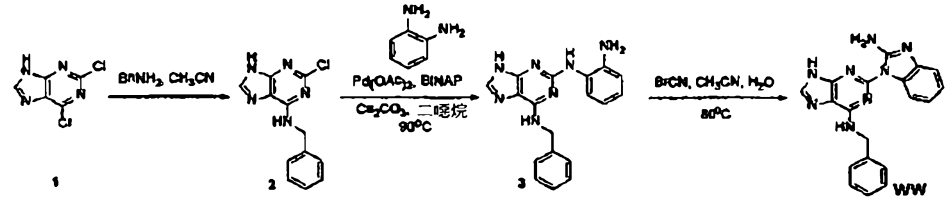
實例21

2-(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-苄基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(VV)之合成



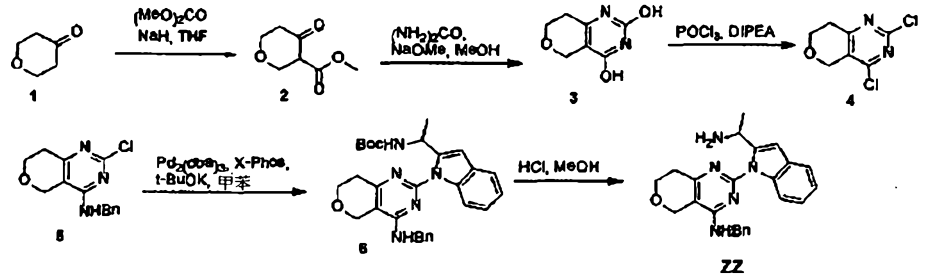
實例22

2-(2-胺基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-苄基-9H-嘌呤-6-胺(WW)之合成



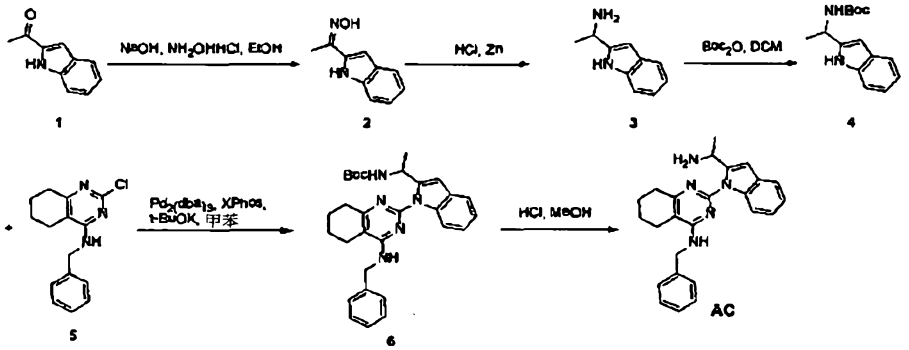
實例23

2-(5-(胺基甲基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基)-N-苄基-8-甲氧基喹唑啉-4-胺(ZZ)之合成



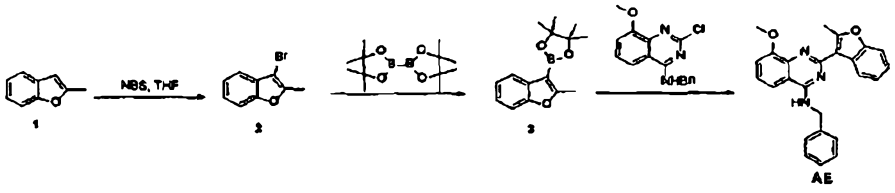

實例24

2-(2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基)-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺(AC)之合成




實例25

N-苄基-8-甲氧基-2-(2-甲基苯并呋喃-3-基)喹唑啉-4-胺(AE)之合成




用於識別抑制p97之化合物之篩選方法

用於識別將抑制、改善或以其他方式降低p97之酶活性之化合物之篩選方法可用於研究本發明化合物。該等篩選方法通常使得能夠研發抗p97候選物以及該等候選物自身。該方法包括使用標準化泛素化

蛋白質或P97酶之其他肽受質。用將能夠區分(a) 具有(例如)泛素或泛素鏈之受質或其他p97受質與(b) 缺失所有或一部分易受p97裂解影響之受質部分之經裂解受質的可檢測部分標記標準化受質。特定而言，篩選抑制P97酶之酶活性之化合物之方法包括上文闡述爲生物分析之分析。

亦提供用於測量任一測試藥劑對p97之活性之篩選方法，其涉及監測測試藥劑對p97參與酶活性之能力之影響。

在一態樣中，此一方法包含用螢光分子修飾泛素及裂解螢光泛素偶聯物。藉由降低螢光分子之螢光偏振來監測裂解反應過程。

在一態樣中，此一方法涉及用經歷螢光共振能量轉移(FRET)之螢光染料修飾泛素。藉由FRET信號之損失(即受體染料之減少之螢光或供體染料之反淬滅)來監測偶聯物之裂解。

在一態樣中，使用所選擇之分析方法篩選小分子文庫以識別抑制p97之酶活性之彼等。

在一態樣中，藉由十二烷基硫酸鈉-聚丙烯醯胺凝膠電泳、接著泛素檢測來監測經標記之泛素之裂解。

經測定爲'97之酶活性之抑制劑之化合物包括上文在**化合物**部分下闡述之彼等。

**生物方案**

測定本發明之稠合嘧啶化合物之抗癌性質之活體外及活體內生物分析係概述於上文中。該等方案之細節顯示如何實施該等分析。

**P97生物化學分析方案**

p97分析係用於測定本發明之稠合嘧啶化合物對p97複合體之抑制活性之初始篩選分析。如上文所論述，p97蛋白酶體複合體之活性之抑制可使能夠凋亡並造成腫瘤細胞(癌細胞)之消除。該方法遵循Christianson於Nat. Cell Biol., (2011) **14:93**中之方法。

**用於p97分析之試劑包括：**

分析緩衝液係50 mM TRIS pH 7.5、20 mM $MgCl_2$、0.02% TX-100、1 mM DTT及0.2% (v/v)甘油之混合物。該孔板係Platetype：Corning 3674，384孔板。識別套組係ADP glo套組(Promega)：終止緩衝液、檢測試劑。

**分析方案係如以下實施：**

存於DMSO中之連續稀釋化合物，以1:3.33倍10點連續稀釋。

在384孔板之各孔中添加以下試劑：

0.5 μL連續稀釋於DMSO中之化合物(最終濃度10%)

2 μL ATP (最終濃度=20 μM，稀釋於分析緩衝液中)

2.5 μL p97 (最終濃度=20 nM，稀釋於分析緩衝液中)

在37℃下培育15 min。

添加5 μL終止緩衝液，在室溫下培育40 min。

添加10 μL檢測試劑，在室溫下培育30 min。

於Envision板讀數器上對發光進行讀數。

在自發光讀數獲得數據後，可如以下分析該等數據：

使用無酶(完全抑制)及無化合物(無抑制)對照使發光數據正規化。繪製經正規化發光數據對log轉換濃度值之曲線，並擬合至S型曲線以測定IC50值(於協同藥物發現軟體中進行)。

**Caco-2滲透性分析**

此分析係設計爲指示本發明之稠合嘧啶化合物穿過腸血液障壁之滲透性之模型。此結果將指示該稠合嘧啶化合物是否可高效地吸收至患者之血流中。經口投與藥物之高效且有效吸收部分地決定其生物可用度。對於本發明之稠合嘧啶化合物，此分析係評價該化合物之歸因於其穿過生物障壁進入患者之生理系統中之能力之生物可用度的模型。

Caco-2分析之實驗目標係測量測試化合物於所培養Caco-2單層中之方向性Caco-2滲透性。

測試化合物係本發明之稠合嘧啶化合物。

**設定**

儀器

- 具有濕度控制之組織培養$CO_2$培育器
- 液體處置器
- 回轉式振盪器
- EVOM 安裝有平面電極(World Precision Instruments, Sarasota, FL)且測量跨上皮電阻(TEER)所需要之上皮伏歐計
- 具有96孔板配接器之實驗台離心機
- Caco-2細胞(人類結腸直腸腺癌，ATCC 37-HTB號，第30代至第45代)
- 將細胞以23,000個細胞/孔之密度接種於使用24孔板(Becton Dickinson板，零件號351181，Fisher Scientific公司)之Falcon HTS多孔插入系統內部之PET膜(1 μm孔徑，0.31 $cm^2$表面積)上。使細胞生長20天至23天，且每2天至3天更換介質。

**試劑**

林格氏緩衝溶液(Ringers buffer solution，pH 7.4，在25℃下)

- 具有1%甲醇之林格氏緩衝液
- 本體溶液：林格氏緩衝液:甲醇=2:1 (v/v)；包括內標準物(IS)之100%甲醇；存於DMSO中之10 mM儲備給藥溶液；存於緩衝液中之100 μM給藥溶液。

**方案概述**

- Caco-2滲透性：20天至23天/第30代至第45代
- 24孔格式transwell：0.31 $cm^2$表面積

- 供體濃度：100 μM，包括1% DMSO
- A：300 μL pH 7.4/ B：1200 μL pH 7.4林格氏緩衝液
- 方向性：A　　B及B　　A (N=4)
- 供體側取樣：20 μL，在開始及結束(90 min)時
- 接收器側取樣：100 μL，在50次振盪/分鐘、37℃、5% $CO_2$、95%濕度下30 min、50 min、70 min及90 min培育時
- 分析：C-UV、LC-MS或LSC
- 輸出：Peff (cm/sec) = (dX/dt)/(A*Co*60)，dX/dt：接收器室中運輸量(nmole)對時間(分鐘)曲線；A：表面積($cm^2$)；及Co：初始供體濃度(μM)
- 陽性對照：阿替洛爾(atenolol)及普萘洛爾(propranolol)
- 膜完整性：TEER >200 $Ocm^2$
- 所需量：大約1 mg或100 μL存於DMSO中之10 mM測試化合物
- 儀器：具有濕度控制、液體處置器、用於TEER之上皮伏歐計、Caco-2細胞(ATCC 37-HTB號)及24孔插入板(PET膜，1 μm孔徑，0.31 cm板，零件號351181)表面積(Becton Dickinson)之$CO_2$培育器
- 通量：6種化合物/ 2個Caco-2板/1個FTE/天

**製備**

表24. 具有葡萄糖之林格氏之製備(等滲= 290 mOsm/kg)，pH 7.4

| 化學物 | 分子量 | 濃度 | 質量(g)，對於1 L | 質量(g)，對於2 L | 質量(g)，對於4 L |
|---|---|---|---|---|---|
| $Ca\ SO_4\ 2H_2O$ | 172.2 | 1.25 mM | 0.2152 | 0.4305 | 0.861 |
| $MgSO_4\ 7H_2O$ | 246.5 | 1.1 mM | 0.2712 | 0.5423 | 1.0846 |
| KCl | 74.55 | 5 mM | 0.3728 | 0.7455 | 1.491 |
| $Na_2HPO_4$ | 142.0 | 1.15 mM | 0.1633 | 0.3266 | 0.6532 |
| $NaH_2PO_4\ H_2O$ | 138.0 | 0.3 mM | 0.0414 | 0.0828 | 0.1656 |
| $NaHCO_3$ | 84.01 | 25 mM | 2.100 | 4.200 | 8.401 |
| 葡萄糖($C_6H_{12}O_6$) | 180.2 | 25 mM | 4.505 | 9.01 | 18.02 |
| NaCl | 58.44 | 110mM | 6.428 | 12.86 | 25.71 |

4 L溶液之製備

1. 向3.5 L蒸餾水中添加硫酸鈣及硫酸鎂。

注：由於溶解度低首先添加硫酸鈣及硫酸鎂，且以表1中所列示之順序添加其餘成份

2. 用蒸餾水將該溶液之最終體積調整至4 L，同時連續攪拌。

3. 使用1 N HCl或1 N NaOH將最終溶液調整至7.4之pH。

4. 使用NaCl製造等滲緩衝液。使用張力計測量該溶液之張力。考慮到等滲溶液等效於0.9% NaCl (290 mOsm/L)，

$Y= \{(290-x)/290\}\times 9\ mg\times 4000\ mL$，其中y = 製造等滲溶液所需要之NaCl (以mg爲單位)，且x = 溶液之觀測張力(報告爲mOsm/L)。

於15 ML PP管中製備給藥溶液

1. 存於RG中之100 μM給藥溶液：140 μL 10 mM儲備溶液+ (14 mL至140 μL) RG

於96淺孔中製備校準物

1. 製備10 μM標準物：100 μL之100 μM給藥溶液 + 0.9 mL具有1%甲醇之林格氏。

2. 製備分析標準物溶液10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、0.5 μM、0.2 μM、0.1 μM、0.05 μM、0.02 μM、0.01 μM及0 μM。(參見表26)

表25. 於96淺孔中製備分析校準物

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 20 μL之 0.1 μM | 20 μL之 0.2 μM | 20 μL之 0.5 μM | 20 μL之 1 μM | 20 μL之 2 μM | 20 μL之 5 μM | 20 μL之 10 μM | 40 μL之 10 μM | 100 μL之10 μM | 200 μL之10 μM | 源溶液 |
| | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 180 μL | 160 μL | 100 μL | 0 | 存於緩衝液中之1% MeOH |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| 比較1 | Blk | 0.01 μM | 0.02 μM | 0.05 μM | 0.1 μM | 0.2 μM | 0.5 μM | 1 μM | 2 μM | 5 μM | 10 μM | |
| 比較2 | | | | | | | | | | | | |
| 比較3 | | | | | | | | | | | | |

運輸研究

**給藥及取樣**

1. 利用經預熱(37℃)之不含藥物林之格氏緩衝液(300 μL尖端側，1,200 μL底側，補充有葡萄糖(25 mM))使單層之兩側平衡10分鐘，

2. 在37℃水浴條件下測量TEER。

注：TEER值用作單層完整性之品質控制檢查。接種後21天，各Caco-2細胞單層應具有大於或等於2000×$cm^2$之TEER值，且不滿足此準則之彼等不適於滲透性評價。

3. 當研究A至B運輸時：用1,200 μL之林格氏緩衝液填充底側。藉由將測試藥物給藥溶液(320 μL)轉移至尖端側來起始運輸實驗。

4. 當研究B至A運輸時：用300 μL之林格氏緩衝液填充尖端側。藉由將測試藥物給藥溶液(1,220 μL)轉移至底側來起始運輸實驗。針對各測試藥物一式四份地實施各方向(A至B，B至A)之運輸研究。

5. 在給藥最後一個供體孔後啓動計時器。

6. 在0分鐘($D_o$)時自供體孔去除20 μL等份試樣，且將該等等份試樣轉移至96孔板之含有180 μL具有1%甲醇之緩衝液之供體部位。此步驟有效地將$D_0$稀釋十倍。

7. 藉由將板置於維持於經預熱(37℃)且潮濕(5% $CO_2$)之培育器內部之回轉式振盪器上來起始運輸研究。在攪拌條件下在50次振盪/分鐘下實施研究。

8. 在給藥後30分鐘、50分鐘、70分鐘及90分鐘時自單層之接收器側去除100 μL等份試樣，且將該等等份試樣轉移至相應96孔樣品板(參見表26)。替換爲相等體積之經預熱緩衝液。

9. 在給藥後90分鐘($D_f$)時自單層之供體側去除20 μL等份試樣，且將該等等份試樣轉移至96孔板之含有180 μL具有1%甲醇之林格氏

緩衝液之供體側。此步驟有效地將$D_f$稀釋十倍。

10. 用新鮮、不含藥物之經預熱林格氏緩衝液(300 μL尖端側，1,200 μL底側)替換單層之兩側，並平衡10分鐘。

11. 在37℃水浴條件下測量TEER。

**樣品處置**

以下步驟涉及用於Caco-2之96孔分析板(表26)。

1. 將20 μL之經稀釋$D_0$及$D_f$轉移至相應96孔樣品板，其各孔含有80 μL具有1%甲醇之緩衝液。此步驟有效地再將樣品稀釋五倍。因此，將供體樣品自其初始濃度稀釋50倍。

2. 將100 μL之分析校準物(0 μM至10 μM)轉移至樣品板第1列。

3. 將50 μL包括IS之甲醇添加至所有樣品孔中並混合(標準物、樣品及$D_0$及$D_f$)。

4. 將150 μL之本體溶液轉移至分析板第2列。

5. 利用黏著密封膜密封分析板，並將具有標籤之樣品存儲於-80℃下用於LC-UV或LC-MS分析。

6. 使用適宜分析儀器分析個別滲透性樣品及標準物之20 μL等份試樣。

7. $Peff = (dX/dt)/(A \times C_0 \times 60)$，其中$P_{eff}$係有效滲透性(以cm/sec爲單位)，x = 所運輸質量，A係可用於運輸之表面積$(cm)^2$，$C_0$係初始供體藥物濃度(μM)，且dX/dt係貫穿接收器室中之所運輸量(nmole)對時間(min)曲線之最佳擬合線之斜率。

表26. 用於Caco-2之分析板(96孔板)

| 0 | 0.01 μM | 0.02 μM | 0.05 μM | 0.1 μM | 0.2 μM | 0.5 μM | 1 μM | 2 μM | 5 μM | 10 μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blk | Blk | Blk | Blk | A至B | | | B至A | Blk | Blk | Blk | Blk |
| 1-30 | 2-30 | 3-30 | 4-30 | | | | | 5-30 | 6-30 | 7-30 | 8-30 |
| 1-50 | 2-50 | 3-50 | 4-50 | | | | | 5-50 | 6-50 | 7-50 | 8-50 |
| 1-70 | 2-70 | 3-70 | 4-70 | | | | | 5-70 | 6-70 | 7-70 | 8-70 |
| 1-90 | 2-90 | 3-90 | 4-90 | | | | | 5-90 | 6-90 | 7-90 | 8-90 |
| 1-Do | 2-Do | 3-Do | 4-Do | | | | | 5-Do | 6-Do | 7-Do | 8-Do |
| 1-Df | 2-Df | 3-Df | 4-Df | | | | | 5-Df | 6-Df | 7-Df | 8-Df |

**陽性對照數據**

表27中之平均數據代表來自12個分開日間實驗之平均值。

| 表27. $P_{eff}$ (x E-6 cm/sec)，於pH 7.4 Caco-2中 | | |
|---|---|---|
| | A B | B A |
| 阿替洛爾 | | |
| 平均值 | 1.08 | 2.29 |
| 範圍 | 0.69-1.80 | 1.69-2.68 |
| 普萘洛爾 | | |
| 平均值 | 28.53 | 20.91 |
| 範圍 | 18.50-36.80 | 16.30-31.40 |

**小鼠肝微粒體分析**

肝微粒體分析係用於研究本發明之稠合嘧啶化合物之代謝穩定性之模型。代謝穩定性係測定生物可用度之另一態樣。如由Caco-2模型所顯示化合物被生物吸收至血流中之便利性指示經口劑量之化合物將到達血流之程度。身體高效地代謝物質，以使其自身體除去及/或以利用其作爲營養素。生物可用度之此態樣可藉由該等模型研究(如肝微粒體代謝)測定。無論是否藉由氧化、偶聯或任一其他生物路徑，藥物之代謝至少部分決定藥物在體內之壽命。

小鼠肝微粒體分析係經設計以確定藥物活體內半衰期之模型。肝酶負責將物質轉化成可容易地由身體排泄之材料。該代謝之其他途徑包括腎代謝、細胞代謝及諸如此類。

在此方案中，將該化合物與肝微粒體製劑(蛋白質)及NADPH組合。培育該混合物，且測量該化合物自測試溶液消失之速率。藉由使用液相層析法與質譜法之組合在指定時間篩選化合物濃度來進行測量。

**準備好調配爲測試溶液之反應物之濃度：**

蛋白質：1.0 mg/ml

化合物：1 μm

有機溶劑：0.4% DMSO

介質：0.1 M磷酸鉀(KB)

1 mM NADPH (sigma N1630，FW 833.3，新近製造)

藉由將固體測試物質(TA，即本發明化合物)溶解於DMSO中以製造0.25 mM溶液來製備TA

**欲經組合以形成測試溶液之反應物溶液之量：**

423 μL　KB (磷酸鉀)

**+25 μL**　MLM (20 mg/ml) (小鼠肝微粒體製劑)

448 μL

+2 μL　測試化合物(在0.25 mM DMSO下之稠合嘧啶化合物)

**+50 μL**　NADPH儲備溶液(10 mM，10×)

500 μL

**用於實施該分析之測試方案**

1. 將423 μL KB添加至8連排深孔管中

2. 針對條件1添加25 μL之MLM

3. 置於冰上，添加2 μL化合物(存於DMSO中之250×儲備溶液，在0.25 mM下儲備)

4. 在37℃下將反應混合物預培育3分鐘至5分鐘(以150 rpm振盪)

5. 針對條件1藉由添加50 μL NADPH來起始反應

6. 針對條件2添加50 μL KB

7. 於0 min、15 min、30 min及60 min時間點處收集100 μL之等份樣品，且添加200 μL含有IS之乙腈混合物以使該反應淬滅。

8. 以4000 rpm離心10 min

9. 注射上清液用於液相層析串聯式質譜法(LC-MS/MS)分析

**使用96孔平衡透析器之蛋白質結合程序**

非特異性蛋白質結合係影響藥物之生物可用度及效力之另一因素。爲分析用於非特異性結合之化合物，將該化合物與人類血漿組合，且該溶液針對經構築以防止較大分子(例如人類血漿蛋白質)穿過但允許小分子(例如本發明化合物)穿過之膜進行透析。通常，該等膜允許該等化合物(無論其鹽或中性形式)穿過。藉由液相層析法質譜技術檢查透析液(穿過該膜之溶液)，以確定所存在化合物之屬性及濃度。該化合物於透析液中之濃度同與血漿組合之化合物之濃度相比指示是否發生非特異性蛋白質結合。

**設備及試劑：**

96孔平衡透析器(由Harvard Apparatus製造)

將透析器板固定於夾具中之板旋轉器

緩衝液：DPBS (gibco, 1×)

化合物濃度：於人類血漿中1 μM (約0.5 μg/mL)

**步驟：**

1. 用帽條密封有色側上之空樣品側孔。

2. 倒置該板，且小心地將一定體積之緩衝液(200 μL，等於樣品體積)移液至緩衝液側(透明框架)上之孔中，藉由使液體沿各孔之內側壁流動而不觸碰膜。

3. 用蓋條輕輕密封經填充之緩衝液孔。

4. 倒置該板，且自樣品側孔小心去除蓋條。移液期望樣品，而不觸碰膜。

5. 用蓋條再密封樣品孔。

6. 將已組裝之透析器板滑入板旋轉器中，並手動緊固旋塞(snob)。啓動並使得旋轉，直至達到平衡爲止(24小時，在37℃下)，自旋轉器去除透析器板。

7. 在達到平衡後，自旋轉器去除透析器板。

8. 自板之緩衝液側(透明框架)小心去除蓋條，並自該等孔緩慢移液出分析樣品，注意不觸碰或刺穿膜。

樣品將包括存於PBS及血漿中之4℃下對照樣品及37℃下穩定性樣品。

**MS分析：**

製備存於血漿中之標準物範圍5 ng/mL、10 ng/mL、50 ng/mL、100 ng/mL、500 ng/mL及1000 ng/mL

將10 μL之各標準物及樣品移液至40 μL之空白緩衝液/空白血漿(比率：1血漿/4 DPBS)中，將其混合。

添加200 μL存於ACN中之Is (內標準物)，充分混合。

使樣品離心，並轉移上清液溶液用於LC/MS分析。

**細胞分析方案**

該細胞分析提供關於本發明化合物之抗腫瘤活性之資訊。針對所培養癌細胞測試該等化合物，以確定本發明化合物是否能夠與癌細胞交叉以使該等細胞降至最少或將其消除。該分析涉及建立該等細胞之群落及然後在指定條件及分析方案下利用測試化合物處理其以測定結果。

**第1天，以建立癌細胞之群落之細胞平鋪**

細胞平鋪：

在化合物處理前約16 hr接種細胞

使用multidrop將25 μL之A549細胞平鋪於384孔板之各孔中。

兩個(2個)用於測定IF之2500個細胞/孔之黑板

在放入培育器中之前使板在室溫下靜置10分鐘至15分鐘，以使得細胞黏附至板中央。

一個(1個)用於測定活力之500個細胞/孔之白板。

**第2天 利用測試化合物處理所培養細胞**

處理細胞：

以10點2倍連續稀釋將化合物連續稀釋於DMSO中，以製造250×儲備化合物溶液

將化合物1:125稀釋於細胞培養基中，以製造2×溶液。將25 μl之稀釋化合物一式兩份添加至細胞板之孔中。

將細胞放回培育器中(對於黑板培育6 hr，對於白板培育72 hr)。

對黑板固定/染色：

在37℃下將黑板中之細胞與化合物一起培育6 hr。

將15 μL之16%多聚甲醛(PFA)直接添加至各孔之介質中，

在室溫下培育5 min，輕彈板，並在50 μL之PBS中洗滌

在50 μL之阻斷緩衝液中阻斷30分鐘(可進行達數小時)

阻斷緩衝液：1×PBS、1%BSA、0.3% Triton-X 100、Hoechst (1:10.000)

在4℃下在25 μL存於阻斷緩衝液中之一級抗體中培育過夜

一級抗體：

板A K48-Ub 1:20,000 (millipore 05-1307，批號2049282)兔

CHOP/Gaddl53 1:2,000 (SC-7351)小鼠

板B P53 1:2,000 (SC-6243)兔

p62/SQSTMl 1:2,000 (SC-28359)小鼠

在4℃下過夜

二級抗體：

AlexaFluor488山羊抗兔1:2,000 (Life Tech Al 1008)

AlexaFluor555山羊抗小鼠1:2,000 (Life Tech A21422)

**第3/4天**

黑板染色(對照)：

於50 μL PBS中洗滌黑板3× (各自約5min)

在室溫下在25 μl存於阻斷緩衝液中之二級抗體(1:2,000)中培育1 hr至2 hr (alexafluor488-抗兔/alexafluor555-抗小鼠)

在50 μL PBS中洗滌4× (各自約5min)

將板留在PBS中用於成像

用70% EtOH清潔板底部

成像：

在具有405 nm、488 nm及555 nm濾器之高通量顯微鏡中對板成像

數據分析：

使用Hoechst作爲核標記、利用自動化影像分析方案並使用Matlab軟體(Math Works)測量各標記之核計數及細胞強度

**第5天**

活力分析：

在室溫下使冷凍cell titer glo (Promega G7572)之等份試樣解凍。

將45 mL之NaCl/PBS溶液添加至5 ml之cell titer glo (10×)中。

自培育器去除白板，留在在室溫下30分鐘。

將25 μl之經稀釋cell titer glo添加至各孔中。

將板振盪>1分鐘。

將板培育>5分鐘，以穩定發光。

發光穩定長達3小時。

在板讀數器上對發光讀數。

**概要陳述**

本文中所闡述且主張之本發明、實例、生物分析及結果具有可能屬性及實施例包括(但不限於)本申請案中所闡釋或闡述或引用之彼等。

本文中所引用或提及之所有專利、出版物、科學論文、網站及其他文件及材料指示熟習本發明所屬領域技術者之技術水平，且每一

該引用文件及材料以引用的方式併入本文中，其併入程度如同其已全文逐字併入並闡釋於本文中一般。保留將來自任一該專利、出版物、科學論文、網站、以電子形式得到之資訊、教科書或其他引用材料或文件之任一或所有材料及資訊以物理方式併入本說明書中之權利。

本專利申請案之書面說明包括所有申請專利範圍。包括所有原始申請專利範圍之所由申請專利範圍以引用的方式全文併入本說明書之書面說明部分中，且保留將所有該等申請專利範圍中之任一者完全併入本申請案之書面說明或任一其它部分中之權利。因此，例如，在任何情況下本專利皆不能基於如下結論解釋爲據稱不提供一申請專利範圍之書面說明：本專利之書面說明部分中未按該申請專利範圍之精確措辭闡述該申請專利範圍。本說明書中所揭示之所有特徵皆可以任何順序且以與式I、II及/或III中之任一者之任何組合來組合。

儘管已結合詳細說明闡述本發明，但前述說明意欲闡釋本發明且不限制本發明之範圍，本發明之範圍係藉由隨附申請專利範圍來界定。因此，根據前述內容，應瞭解，儘管本文中已出於闡釋之目的闡述本發明之具體非限制性實施例，但可進行各種修改，而不背離本發明之精神及範圍。其他態樣、優勢及修改術語以下申請專利範圍之範圍，且除隨附申請專利範圍以外本發明並不受其他限制。

本文中所闡述之具體方法及組合物代表較佳非限制性實施例，且係實例性的且並不意欲限制本發明之範圍。根據本說明書熟習此項技術者將能想到其他目的、態樣及實施例，且其涵蓋於申請專利範圍之範圍所界定之本發明精神中。熟習此項技術者將易知，可對本文中所揭示之本發明進行不同取代及修改，而不背離本發明之範圍及精神。可在任一或多種要素或限制之不存在下適宜地實踐本文中說明性地闡述之本發明，該任一或多種要素或限制在本文中並未明確揭示爲必不可少的。因此，例如，在本文中之各實例中，在本發明之非限制

性實施例或實例中，應可擴張地且不受限地理解術語「包含」、「包括」、「含有」等。可適宜地以不同步驟順序實踐本文中說明性地闡述之方法及製程，且其不必侷限於本文中所指示或申請專利範圍中之步驟順序。

所用之術語及表述係用作說明性且非限定性之術語，且並非旨在使用此等術語及表述排除所顯示及所闡述特徵或其部分之任何等效物，但應瞭解，可在所主張之本發明範圍內作出各種修改。因此，應理解，儘管已藉由各種非限制性實施例及/或較佳非限制性實施例及可選特徵具體揭示本發明，但認爲本文中所揭示概念之熟習此項技術者可採取之任何及所有修改及變化形式屬於隨附申請專利範圍所界定之本發明範圍。

本文中已廣泛地且一般性地闡述本發明。屬於一般揭示內容之較窄種類及亞屬組群各亦形成本發明之一部分。此包括本發明之一般闡述，其限制條件或負面限制爲自該屬去除任何標的物，無論本文中是否具體列舉所刪內容。

亦應理解，除非上下文另外明確說明，否則本文及隨附申請專利範圍中所使用之單數「意指「X」或「Y」或「X」及「Y」二者，且名詞後面之字母「s」指定彼名詞之複數及單數形式。另外，若根據馬庫西群組闡述本發明之特徵或態樣，則預期且熟習此項技術者將認識到，本發明涵蓋馬庫西群組之任一個別成員及成員之任一子群且亦從而根據其來闡述，且保留修訂明確提及馬庫西群組之任一個別成員及成員之任一子群之本申請案或申請專利範圍的權利。

**【符號說明】**

無

公告本

# 發明摘要

※ 申請案號：102126210

※ 申請日：102/07/22 ※IPC 分類：

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

【發明名稱】

作爲p97複合體抑制劑的稠合嘧啶

FUSED PYRIMIDINES AS INHIBITORS OF p97 COMPLEX

【中文】

本發明揭示稠合嘧啶化合物，其具有稠合至嘧啶環之飽和、不飽和或芳香族A環，且具有在該嘧啶環之2位之複合體取代基及4位之經取代之胺以及在該嘧啶環及A環之其他位置取代之可選脂肪族、功能及/或芳香族組份。該等化合物係含有p97之AAA蛋白酶體複合體之抑制劑，且係用於治療與p97生物活性相關之疾病(例如癌症)之有效藥劑。

【英文】

Fused pyrimidine compounds having a saturated, unsaturated or aromatic A ring fused to a pyrimidine ring and having a complex substituents at the 2 position and a substituted amine at the 4 position of the pyrimidine ring as well as optional aliphatic, functional and/or aromatic components substituted at other positions of the pyrimidine ring and A ring are disclosed. These compounds are inhibitors of the AAA proteasome complex containing p97 and are effective medicinal agents for treatment of diseases associated with p97 bioactivity such as cancer.

S

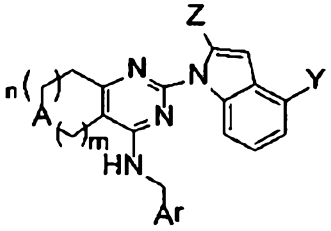
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

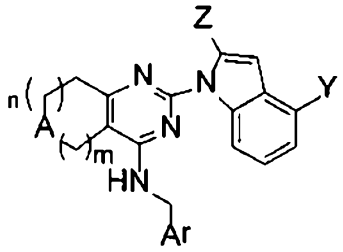
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：




式I

# 申請專利範圍

1. 一種式I之稠合嘧啶化合物，



式I

其中：

A係$CH_2$、$NR^1$、O或S；

m係1至3之整數；

n係0或1至2之整數；

含A之環係5或6員環，以使得m+n之和係1或2；

Y係選自由氫、鹵素、$R^c$、$OR^c$、CN、$CO_2H$、$CON(R^c)_2$、$C(NR^c)N(R^c)_2$、$CH_2N(R^c)_2$、$SO_2N(R^c)_2$及$SO_2R^c$組成之群，其中各$R^c$係獨立地選自由氫、烷基、雜環基烷基及其任何組合組成之群；

Z係選自由鹵素、未經取代之1個至6個碳之烷基、經取代之1個至4個碳之烷基或烯基及經取代之1個至4個碳之烷氧基組成之群；其中

該經取代之烷基或烯基係經$OR^a$、$SR^a$、$OC(O)R^a$、$C(O)R^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)N(R^a)_2$、$C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(O)OR^a$、$N(R^a)C(O)R^a$、$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$N(R^a)S(O)_tRa$、$S(O)_tOR^a$、$S(O)_tN(R^a)_2$、$N(R^a)_2$或$PO_3(R^a)_2$取代，其中各$R^a$獨立地為氫、烷基、雜環基烷基或其任何組合；且，

該經取代之烷氧基係經$OR^b$、$R^b$、$OC(O)R^b$、$N(R^b)_2$、

$C(O)R^b$、$C(O)OR^b$、$OC(O)N(R^b)_2$、$C(O)N(R^b)_2$、$N(R^b)C(O)OR^b$、$N(R^b)C(O)R^b$、$N(R^b)C(O)N(R^b)_2$、$N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$、$N(R^b)S(O)_tR^b$、$S(O)_tOR^b$、$S(O)_tN(R^b)_2$、$N(R^b)_2$或$PO_3(R^b)_2$取代，其中各$R^b$獨立地為氫、烷基、雜環基烷基或其任何組合；

$R^1$係選自由氫、未經取代之1個至6個碳之烷基、經取代之1個至4個碳之烷基及$-C(O)R^d$組成之群；其中，

該經取代之烷基係經$OR^d$、$SR^d$、$OC(O)R^d$、$C(O)R^d$、$C(O)OR^d$、$-OC(O)N(R^d)_2$、$C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(O)OR^d$、$N(R^d)C(O)R^d$、$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$、$N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$、$N(R^d)S(O)_tR$、$S(O)_tOR^d$、$S(O)_tN(R^d)_2$、$N(R^d)_2$或$PO_3(R^d)_2$取代；且其中各$R^d$係獨立地選自由氫、烷基、氟烷基、芳基、芳烷基、雜環基烷基、雜芳基、烯基、炔基或其任何組合組成之群；

各t係獨立地選自1或2之整數；及

Ar係苯基、苯硫基、吡啶基、吡咯基、呋喃基或其經取代形式，其中該取代基係可選的、獨立的且視情況多樣的，且係官能組份，其中該官能組份係選自由羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$、$-S(O)_tOR^a$、$-S(O)_tN(R^a)_2$、$-R^a-N(R^a)_2$及$PO_3(R^a)_2$組成之群，其中t為1或2，其中各$R^a$獨立地為氫、烷基或雜環基烷基；

其中「芳基」係選自由苯基、茚基及萘基組成之群，其中「芳基」係視情況經一或多個取代基取代，該等取代基係選自由烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、

三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-OC(O)-$R^a$、-$N(R^a)_2$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-OC(O)$N(R^a)_2$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$、-$S(O)_tOR^a$、-$S(O)_tN(R^a)_2$及$PO_3(R^a)_2$組成之群，其中t為1或2，其中各$R^a$獨立地為氫、烷基或雜環烷基；

其中「雜芳基」係指5員、6員或10員芳香族基團，其包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子，其中「雜芳基」係視情況經一或多個取代基取代，該等取代基係選自由烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-OC(O)-$R^a$、-$N(R^a)_2$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$、-$S(O)_tOR^a$、-$S(O)_tN(R^a)_2$及$PO_3(R^a)_2$組成之群，其中t為1或2，其中各$R^a$獨立地為氫、烷基或雜環烷基；

其中「雜環基烷基」係指具有1個至6個選自氮、氧及硫之雜原子之5員、6員或10員非芳香族環基團，其中「雜環基烷基」係視情況經一或多個取代基取代，該等取代基係選自由烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、羥基、鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、-$OR^a$、-$SR^a$、-OC(O)-$R^a$、-$N(R^a)_2$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$、-$S(O)_tOR^a$、-$S(O)_tN(R^a)_2$及$PO_3(R^a)_2$組成之群，其中t為1或2，其中各$R^a$獨立地為氫、烷基或雜環烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其中Z係選自由甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲

氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、N-伸烷基(alkylenyl)乙醯胺、N-伸烷基脲、N-伸烷基胺基甲酸酯、N-伸烷基胺基甲酸甲酯、N-伸烷基磺醯胺、N-伸烷基丙炔醯胺、N-伸烷基丙烯醯胺、N-伸烷基嗎啉組成之群，其中該伸烷基係1個至6個碳之-$(CH_2)_n$-。

3. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其中Y係選自由鹵素、烷基、雜環基烷基、$OR^c$、CN、$CO_2H$、$CON(R^c)_2$、$C(NR^c)N(R^c)_2$、$CH_2N(R^c)_2$、$SO_2N(R^c)_2$及$SO_2R^c$組成之群，其中各$R^c$係獨立地選自由氫、烷基、雜環基烷基及其任何組合組成之群。

4. 如請求項1或2之稠合嘧啶化合物，其中Y係選自由氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、胺基伸烷基、甲基胺基伸烷基、二甲基胺基伸烷基、羥基伸烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基乙氧基、N-伸烷基乙醯胺、N-伸烷基脲、N-伸烷基胺基甲酸酯、N-伸烷基胺基甲酸甲酯、N-伸烷基磺醯胺、N-伸烷基丙炔醯胺、N-伸烷基丙烯醯胺、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、N-伸烷基嗎啉、氰基伸烷基、氟、氯、溴、羧酸、磺酸、甲醯胺、磺醯胺、N-烷基甲醯胺、N,N-二烷基甲醯胺、N-烷基磺醯胺、N,N-二烷基磺醯胺組成之群，其中該伸烷基係1個至6個碳之-$(CH_2)_n$-，且該烷基具有1個至4個碳。

5. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其中Ar係未經取代之苯基。

6. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其中位於稠合嘧啶之2位之吲哚係2-烷基吲哚基、2-氰基吲哚基、2-鹵基吲哚基、2-(羥基烷基)吲哚基、2-(烷氧基)吲哚基、2-(胺基烷基)吲哚基、2-(烷基胺基烷基)吲哚基、2-(二烷基胺基烷基)吲哚基、2-(醯基醯胺基烷基)吲哚基、2-(烷氧基羰基胺基烷基)吲哚基、2-(磺醯胺基烷基)吲哚基、2-(β-氰基烯基)吲哚基、2-(β-氰基-β-羧基醯胺基烯基)吲

哚基、2-(β-烷基磺醯基烯基)吲哚基、2-(雜環基烷基)吲哚基、2-(胺基羰基胺基烷基)吲哚基、2-(炔基甲醯胺基烷基)吲哚基或2-(雜環基)吲哚基。

7. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其具有以下IUPAC名稱，或其鹽或水合物：

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇

N-苄基-2-[2-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺；

4-N-苄基-2-N-[1-(1H-吲哚-2-基)乙基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2,4-二胺；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

N-苄基-2-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-炔醯胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-烯醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-

甲酸；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-乙基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-(2-胺基乙基)-1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-

甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲腈；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(羥基甲

基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-(丁-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-{2-甲基-4-[(嗎啉-4-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-{2-甲基-4-[(六氫吡嗪-1-基)羰基]-1H-吲哚-1-基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-(2-胺基乙基)-1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-乙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-

1H-吲唑-4-甲脒(carboximidamide)；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲唑-1-基]-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-(4-{[(4-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

1-(4-{[(2-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-[(胺甲醯基胺基)甲基]-1H-吲唑-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(丙-2-基)-1H-吲唑-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-環丙基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲唑-4-甲醯胺；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5H,6H,8H-哌喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲唑-1-基)-5H,7H-呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲唑-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]乙-1-酮；

2-[2-(1-胺基乙基)-1H-吲唑-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-[(4-氟苯基)甲基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(嗎啉-4-基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲醇；

1-{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}乙-1-醇；

N-苄基-2-[2-(甲氧基甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吲哚-1-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)乙醯胺；

({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)脲；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-

1H-吲哚-2-基}甲基)胺基甲酸甲酯；

N-({1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)甲烷磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-2-酮；

胺基甲酸{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲酯；

N-苄基-2-(2,4-二甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

N-苄基-2-(4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-甲基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-[2-(丙-2-基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲

哚-2-甲醯胺；

N-苄基-2-(4-氯-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-6-乙基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-(丙-2-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-6-丙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲腈；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-醇；

1-[4-(苄基胺基)-6-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

N-苄基-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-氯-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-6-乙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]丙-2-炔-1-酮；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶

并[4,3-d]嘧啶-6-基]丙-2-烯-1-酮；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-甲醛；

N-{1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-基}乙醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N-(丁-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[6-(2-胺基乙醯基)-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-6-(2-甲氧基乙醯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基

-1H-吲哚-4-磺醯胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯；

1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]乙-1-酮；

4-(苄基胺基)-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-8-側氧基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸第三丁酯；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

N-苄基-2-(2-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}乙-1-酮；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-7-乙基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

2-[2-(胺基甲基)-1H-吲哚-1-基]-4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸甲酯；

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-胺；及

N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

8. 如請求項1至3中任一項之稠合嘧啶化合物，其中A係$CH_2$。

9. 如請求項1至3中任一項之稠合嘧啶化合物，其中A係$NR^1$。

10. 如請求項1至3中任一項之稠合嘧啶化合物，其中A係O。

11. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其具有以下IUPAC名稱中之任一者：

a) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲腈；

b) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

c) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

d) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

e) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲腈；

f) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

g) N-({1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-1H-吲哚-2-基}甲基)丙-2-炔醯胺；

h) N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

i) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

j) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

k) 1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

l) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

m) N-苄基-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺；

n) 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

o) 1-[4-(苄基胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

p) 2-[4-(胺基甲基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基]-N-苄基-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

q) 1-[4-(苄基胺基)-2-(2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]丙-2-炔-1-酮；

r) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-磺醯胺；

s) N-苄基-2-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

t) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-甲基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

u) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-N,2-二甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺。

12. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其具有以下IUPAC名稱中之任一者：

a) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

b) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

c) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-乙氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

d) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-4-甲腈；

e) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-2-環丙基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

f) N-苄基-2-[2-甲基-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-吲哚-1-基]-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-胺；

g) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

h) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

i) 1-(4-{[(3-氟苯基)甲基]胺基}-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺；

j) 1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲酸；

k) 1-[4-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2-基]-N-甲基-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺。

13. 如請求項1之稠合嘧啶化合物，其具有以下IUPAC名稱：1-[4-(苄基胺基)-5H,7H,8H-哌喃并[4,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-1H-吲哚-4-甲醯胺。

14. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載體及一定量之如請

求項1至6中任一項之化合物。

15. 如請求項1至3、5及6中任一項之化合物，其用途為於癌症治療中降低含纈酪肽蛋白活性或降低蛋白酶體系統受質降解。

16. 如請求項1之化合物，其用途為於癌症治療中做為p97之抑制劑。

17. 一種如請求項1至6中任一項之化合物之用途，其係用於製造於癌症治療中降低含纈酪肽蛋白活性或降低蛋白酶體系統受質降解之醫藥品。

18. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造治療癌症中抑制p97之醫藥品。