



(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 I424999 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：101137037

(22)申請日：中華民國 96 (2007) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**C07D495/10 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61P11/06 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2006/01/17 美國

60/759,367

2006/09/06 美國

60/842,471

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：路克 法莫 FARMER, LUC (CA)；加布瑞爾 馬汀尼 包提拉 GABRIEL, MARTINEZ-BOTELLA (ES)；艾伯 皮爾斯 ALBERT, PIERCE (US)；法蘭西斯柯 索利圖洛 FRANCESCO, SALITURO (US)；王健 WANG, JIAN (CN)；馬利翁 汪那梅克 MARION, WANNAMAKER (US)；王廷玄 WANG, TIANSHENG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2005/095400A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：53 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

適合作為傑納斯激酶 (JANUS KINASE) 抑制劑之氮雜吡啶

AZAINDOLES USEFUL AS INHIBITORS OF JANUS KINASES

(57)摘要

本發明係關於適合作為蛋白激酶、尤其 JAK 家族激酶抑制劑之化合物。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種疾病、病況或病症之方法。

The present invention relates to compounds useful as inhibitors of protein kinases, particularly of JAK family kinases. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders.

公告本發明專利說明書

分割案

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101137037

※ 申請日：

96.1.17

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)

原申請案號：096101771

一、發明名稱：(中文/英文)

適合作為傑納斯激酶(JANUS KINASE)抑制劑之氮雜吡啶

AZAINDOLES USEFUL AS INHIBITORS OF JANUS KINASES

二、中文發明摘要：

本發明係關於適合作為蛋白激酶、尤其JAK家族激酶抑制劑之化合物。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種疾病、病況或病症之方法。

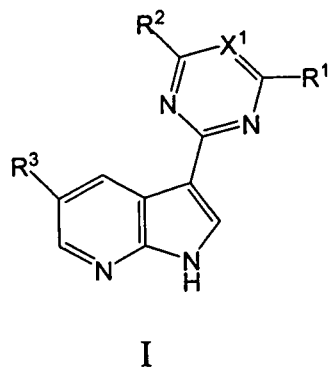
三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds useful as inhibitors of protein kinases, particularly of JAK family kinases. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders.

四、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：(無)
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適合作為傑納斯激酶(Janus kinase)(JAK)抑制劑之化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥學上可接受的組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

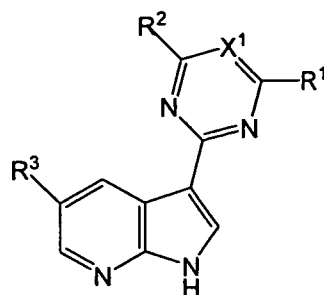
【先前技術】

傑納斯激酶(JAK)係由JAK1、JAK2、JAK3及TYK2組成之酪胺酸激酶家族。JAK在細胞因子信號傳輸中起重要作用。JAK家族激酶之下游底物包括信號轉導子及轉錄活化因子(STAT)蛋白。JAK/STAT信號傳輸已涉及介導許多異常免疫反應，諸如過敏症、哮喘；自體免疫疾病，諸如移植排斥、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化；以及惡性實體腫瘤及血液惡性腫瘤，諸如白血病及淋巴瘤。JAK2亦已涉及骨髓增生病症，該等病症包括真性紅血球增多症、原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維變性、合併骨髓纖維變性之骨髓化生(myeloid metaplasia with myelofibrosis)、慢性骨髓白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、慢性嗜伊紅血球白血病、嗜伊紅血球增多症候群及全身性肥大細胞病。

因此，非常需要開發適合作為蛋白激酶抑制劑之化合物。特定言之，將需要開發適合作為JAK家族激酶抑制劑之化合物。

【發明內容】

現已發現本發明之化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為蛋白激酶、尤其JAK家族激酶之抑制劑係有效的。此等化合物具有通式I：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X¹、R¹、R²及R³如本文所定義。

此等化合物及其醫藥學上可接受之組合物可用於治療患者之各種病症或減輕其嚴重程度，該等病症包括增生性病症、心臟病症、神經退化性病症、自體免疫病症、與器官移植相關之病況、發炎病症或免疫介導病症。

本發明所提供之化合物及組合物亦可用於在生物及病理學現象中研究JAK激酶；研究由該等激酶介導之胞內信號轉導路徑；及比較評價新激酶抑制劑。

【實施方式】

定義及通用術語

除非另作說明，否則如本文中所用者將應用以下定義。出於本發明之目的，根據元素週期表(Periodic Table of the Elements)CAS版及1994年第75版Handbook of Chemistry and Physics識別化學元素。此外，有機化學之一般原理在"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science

Books, Sausalito: 1999及"March's Advanced Organic Chemistry", 第5版, Smith, M.B.及March, J.編, John Wiley & Sons, New York: 2001中得以描述, 該等文獻之全部內容係以引用之方式併入本文。

如本文中所述, 本發明之化合物可視情況經一或多個取代基取代, 諸如上文一般說明者或如藉由本發明之特定種類、亞類及物質所例示。應瞭解, 短語"視情況經取代"與短語"經取代或未經取代"可交替使用。一般而言, 無論之前是否有術語"視情況", 術語"經取代"均係指給定結構中之一或多個氫基經指定取代基置換。除非另作說明, 否則視情況經取代之基團可在該基團之每一可取代位置上具有取代基。當給定結構中一個以上的位置可經一個以上選自指定群之取代基取代時, 每一位置上之取代基可相同或不同。

如本文所述, 當術語"視情況經取代"位於一清單之前時, 該術語係指該清單後面所有可取代之基團。若取代基或結構未經識別或定義為"視情況經取代", 則取代基或結構未經取代。舉例而言, 若X為鹵素; 視情況經取代之C₁₋₃烷基或苯基; 則X可為視情況經取代之烷基或視情況經取代之苯基。同樣, 若術語"視情況經取代"在一清單之後, 則除非另作說明, 否則該術語亦係指清單前面所有可取代之基團。舉例而言: 若X為鹵素、C₁₋₃烷基或苯基, 其中X視情況經J^X取代, 則C₁₋₃烷基與苯基均可視情況經J^X取代。如普通熟習此項技術者所顯而易見, 因為諸如H、鹵

素、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 OH 或 OCF_3 之基團並非可取代之基團，所以將不包括該等基團。

本發明所預期之取代基組合較佳為導致形成穩定或化學上可行之化合物之彼等取代基組合。如本文所用之術語"穩定"係指當經歷允許化合物製造、偵測及較佳其回收、純化且用於本文所揭示之一或多個目的之條件時大體上未改變之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為在不存在水份或其他化學反應條件下於 40°C 或 40°C 以下之溫度下保存至少一週時大體上未改變之化合物。

如本文所用之術語"脂族"或"脂族基"意謂直鏈(亦即未分枝)或支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，其完全飽和或其一含有一或多個不飽和單元。除非另作說明，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。合適之脂族基包括(但不限於)直鏈或支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。脂族基之其他實例包括甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、乙烯基及第二丁基。

術語"環脂族"(或"碳環"或"環烷基")係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之烴，但其不為芳族烴，其與分子之其他部分具有單一連接點且其中該雙環系統中任何個

別環均具有3-7個成員。除非另作說明，否則術語"環脂族"係指單環C₃-C₈烴或雙環C₈-C₁₂烴。合適之環脂族基包括(但不限於)環烷基、環烯基及環炔基。脂族基之更多實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環庚烯基。

如本文中所用之術語"雜環"、"雜環基"或"雜環的"係指單環、雙環或三環系統，其中一或多個環成員為經獨立選擇之雜原子且其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但其不為芳族環，其與分子之其他部分具有單一連接點。在一些實施例中，"雜環"、"雜環基"或"雜環的"基團具有三至十四個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且系統中每一環含有3至7個環成員。

雜環之實例包括(但不限於)以下單環：2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、4-硫代嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基；及以下雙環：3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、吲哚啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫雜環

戊烷、苯并二噻咁及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

術語"雜原子"意謂氧、硫、氮、磷或矽之一或多者，其包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之季銨化形式或雜環之可取代氮，例如N(如3,4-二氫-2H-吡咯基中之N)、NH(如吡咯啉基中之NH)或NR⁺(如N經取代之吡咯啉基中之NR⁺)。

如本文所用之術語"不飽和"意謂具有一或多個不飽和單元之部分。

單獨使用或如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中作為較大部分之部分使用之術語"芳基"係指具有總計六至十四個環成員之單環、雙環及三環碳環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族環，其中該系統中每一環含有3至7個環成員且其與分子之其他部分具有單一連接點。術語"芳基"可與術語"芳環"交替使用。芳環之實例將包括苯基、萘基及蒽。

單獨使用或如在"雜芳烷基"或"雜芳基烷氧基"中作為較大部分之部分使用之術語"雜芳基"係指具有總計五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中至少一個環為芳族環，該系統中至少一個環含有一或多個雜原子，其中該系統中之每一環含有3至7個環成員且與分子之其他部分具有單一連接點。術語"雜芳基"可與術語"雜芳基環"或術語"雜芳族"交替使用。

雜芳基環之更多實例包括以下單環：2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁

唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻嗪基(例如，3-噻嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如，5-四唑基)、三唑基(例如，2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(例如，2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基；及以下雙環：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如，2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

在一些實施例中，芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳基烷氧基及其類似基團)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之合適取代基係選自下述 R^2 及 R^4 之定義中所列出之彼等取代基。其他合適之取代基包括：鹵素、 $-R^\circ$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-SR^\circ$ 、1,2-亞甲基二氧基、1,2-伸乙基二氧基、視情況經 R° 取代之苯基(Ph)、視情況經 R° 取代之 $-O(Ph)$ 、視情況經 R° 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、視情況經 R° 取代之 $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ C(O)R^\circ$ 、 $-NR^\circ C(S)R^\circ$ 、 $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ CO_2R^\circ$ 、 $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ 、 $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$

、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ；其中每一獨立之 R° 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族、未經取代之5-6員雜芳基或雜環、苯基、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ ，或相同取代基或不同取代基上兩個獨立之 R° 與各 R° 基所鍵結之原子一起形成5-8員雜環基、芳基或或雜芳基環或3-8員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。脂族基 R° 上之可選取代基係選自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{O}(\text{鹵代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 或鹵代 C_{1-4} 脂族基，其中前述 C_{1-4} 脂族基 R° 中每一者均未經取代。

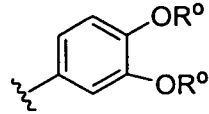
在一些實施例中，脂族基或雜脂族基或非芳族雜環可含有一或多個取代基。脂族基或雜脂族基或非芳族雜環之飽和碳上之合適取代基係選自上文所列出之芳基或雜芳基之不飽和碳的彼等取代基，且額外包括以下基團： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{烷基})$ 或 $=\text{NR}^*$ ，其中各 R^* 係獨立地選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。脂族基 R^* 上之可選取代基係選自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ 、鹵素、 C_{1-4}

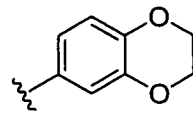
脂族基、OH、O(C₁₋₄脂族基)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族基)、O(鹵代C₁₋₄脂族基)或鹵代(C₁₋₄脂族基)，其中前述C₁₋₄脂族基R^{*}中之每一者均未經取代。

在一些實施例中，非芳族雜環之氮上的可選取代基包括 -R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-CO₂R⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-C(=S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂或-NR⁺SO₂R⁺；其中R⁺為氫；視情況經取代之C₁₋₆脂族基；視情況經取代之苯基；視情況經取代之-O(Ph)；視情況經取代之-CH₂(Ph)；視情況經取代之-(CH₂)₁₋₂(Ph)；視情況經取代之-CH=CH(Ph)；或具有一至四個獨立地選自氧、氮或硫之雜原子之未經取代之5-6員雜芳基或雜環；或相同取代基或不同取代基上兩個獨立之R⁺與各R⁺基所鍵結之原子一起形成5-8員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。脂族基或苯基環R⁺上之可選取代基係選自NH₂、NH(C₁₋₄脂族基)、N(C₁₋₄脂族基)₂、鹵素、C₁₋₄脂族基、OH、O(C₁₋₄脂族基)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族基)、O(鹵代C₁₋₄脂族基)或鹵代(C₁₋₄脂族基)，其中前述脂族基R⁺中每一者均未經取代。

如上文所詳述，在一些實施例中，兩個獨立之R^o(或R⁺或類似本文所定義者之任何其他變數)可與各變數所鍵結之原子一起形成5-8員雜環基、芳基或雜芳基環或3-8員環烷基環。當兩個獨立之R^o(或R⁺或類似本文所定義者之任

何其他變數)與各變數所鍵結之原子在一起時所形成的例示性環包括(但不限於)下述：a)與相同原子鍵結且與該原子一起形成環之兩個獨立之 R° (或 R^+ 或類似本文所定義者之任何其他變數)，例如 $N(R^\circ)_2$ ，其中兩個 R° 與氮原子一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或嗎啉-4-基；及b)與不同原子鍵結且與彼等兩個原子一起形成環之兩個獨立之 R° (或 R^+

或類似本文所定義者之任何其他變數)，例如 ，其中苯基經兩個 OR° 取代，此兩個 R° 與其鍵結之氧原子一起形成稠合6員含氧環：

。應瞭解，當兩個獨立之 R° (或 R^+ 或類似本文所定義者之任何其他變數)與各變數所鍵結之原子在一起時可形成各種其他環，且上文所詳述之實例不擬進行限制。

在一些實施例中，烷基或脂族鏈視情況可插入另一原子或基團。此意謂烷基或脂族鏈之亞甲基單元視情況經該其他原子或基團置換。該等原子或基團之實例將包括(但不限於)-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO₂NR-、-SO-或-SO₂-，其中R已在本文中進行定義。除非另作說明，否則視情況之置換形成化學安定之化合物。視情況之插入(interruption)可存在於鏈內及鏈之任一端處；亦即在連接點處及/或亦在末端處。兩種可選之置換亦可在鏈內彼此相鄰，只要其產生化學穩定之化合物即可。除非另作說

明，否則若置換或插入存在於末端時，則置換原子與位於末端之H鍵結。舉例而言，若 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 視情況插有 $-\text{O}-$ ，則所得化合物可為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

如本文所述，自取代基伸至多環系統內之一個環中心之鍵(如下文所示)表示多環系統內該等環之任一者中任何可取代位置處取代基之取代。舉例而言，圖a表示圖b所示之任何位置中可能的取代。

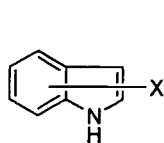


圖 a

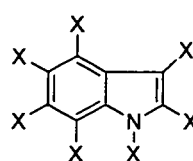


圖 b

此亦適用於稠合至可選環系統(其可由虛線表示)之多環系統。舉例而言，在圖c中，X為環A與環B之可選取代基。

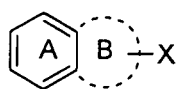


圖 c

然而，若多環系統中之兩個環各具有自各環中心伸出之不同取代基，則除非另作說明，否則各取代基僅表示對與其連接之環之取代。舉例而言，在圖d中，Y僅為環A之可選取代基，且X僅為環B之可選取代基。

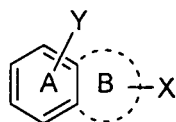


圖 d

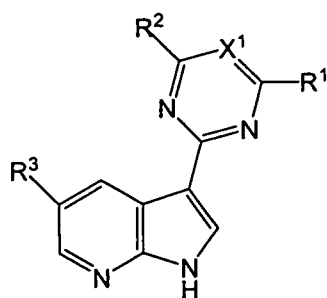
除非另作說明，否則本文中所述之結構亦意欲包括該結

構之所有異構(例如鏡像異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，關於各不對稱中心之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明之化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構、非對映異構及幾何(或構形)之混合物在本發明之範疇內。

除非另作說明，否則本發明之化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。此外，除非另作說明，否則本文所述之結構亦意欲包括差異僅在於存在一或多個富集同位素之原子之化合物。舉例而言，具有本結構但氫經氘或氚置換或碳經富集 ^{13}C 或 ^{14}C 之碳置換的化合物在本發明之範疇內。該等化合物適於作為(例如)生物學檢定中之分析工具或探針。

本發明之化合物之說明

本發明係關於式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^3 為 H、Cl 或 F；

X^1 為 N 或 CR^4 ；

R^2 為 H、F、 R' 、OH、 OR' 、 COR' 、 COOH 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 或 CN；

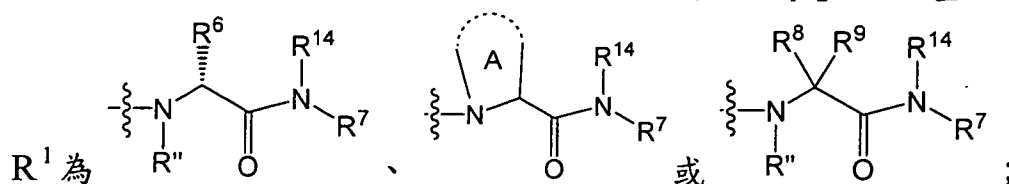
R^4 為 H、F、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、
CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 或 CN；

或 R^2 與 R^4 一起形成視情況經 1-4 個出現之 R^{10} 取代之 5-7 員芳
基或雜芳基環；

R' 為視情況經 1-4 個出現之 R^5 取代之 C_{1-3} 脂族基；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、CF₃、OCH₃、OH、SH、NO₂、
NH₂、SCH₃、NCH₃、CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基，或
兩個 R^5 基連同與其連接之碳一起形成環丙基環或
C=O；

各 R^{10} 係獨立地選自鹵素、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SH、
SCH₃、NCH₃、CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基；



R'' 為 H 或為視情況經 1-3 個出現之 R^{11} 取代之 $-C_{1-2}$ 脂族基；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素、OCH₃、OH、SH、NO₂、NH₂、
SCH₃、NCH₃、CN、CON(R^{15})₂ 或未經取代之 C_{1-2} 脂族
基，或兩個 R^{11} 基連同與其連接之碳一起形成環丙基
環或 C=O；

R^6 為視情況經 1-5 個出現之 R^{12} 取代之 C_{1-4} 脂族基；

各 R^{12} 係獨立地選自鹵素、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SH、
SCH₃、NCH₃、CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基，或兩個
 R^{12} 基連同與其連接之碳一起形成環丙基環；

環 A 為 4-8 員飽和含氮環，其包含至多兩個選自 N、O 或 S 之

額外雜原子且視情況經1-4個出現之 R^{13} 取代；

各 R^{13} 係獨立地選自鹵素、 R' 、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 SH 、 SR' 、 OH 、 OR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $COOR'$ 、 $COOH$ 、 COR' 、 $OC(O)H$ 、 $OC(O)R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $NHC(O)R'$ 或 $NR'C(O)R'$ ；或相同取代基或不同取代基上任何兩個 R^{13} 基連同各 R^{13} 基所鍵結之原子形成視情況經1-3個出現之 R^5 取代之3-7員飽和、不飽和或部分飽和之碳環或雜環；

R^8 為視情況經1-5個出現之 R^{12} 取代之 C_{1-4} 脂族基；

R^9 為 C_{1-2} 烷基；或

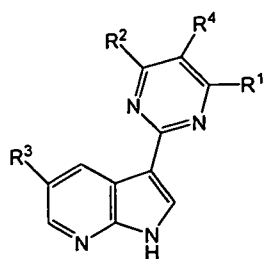
R^8 與 R^9 一起形成視情況經1-5個出現之 R^{12} 取代之3-7員碳環或雜環飽和環；

R^{14} 為H或未經取代之 C_{1-2} 烷基；

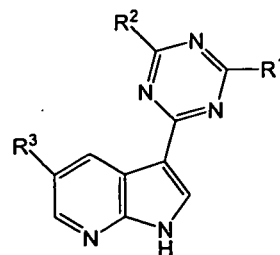
R^{15} 為H或未經取代之 C_{1-2} 烷基；且

R^7 為視情況經至多6個出現之F取代之 C_{2-3} 脂族基或環脂族基。

在一實施例中，本發明之化合物具有式I-A或I-B之一者：



I-A



I-B。

在一實施例中， R^3 為H或Cl。在另一實施例中， R^3 為

Cl。在另一實施例中， R^3 為H。

在一實施例中， R^2 為H、F、 R' 、OH或 OR' 。在另一實施例中， R^2 為H或F。

在一實施例中，化合物具有式I-A且 R^4 為H、F、 R' 、OH或 OR' 。在另一實施例中， R^4 為H或F。在另一實施例中， R^4 為F且 R^2 為H。在另一實施例中， R^2 為F且 R^4 為H。在另一實施例中， R^2 與 R^4 均為H。在另一實施例中， R^3 為Cl。在一替代性實施例中， R^3 為H。

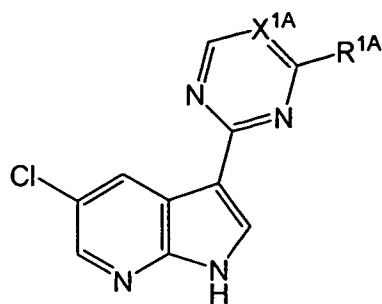
在另一實施例中，化合物具有式I-A，且 R^2 與 R^4 一起形成6員芳基環。在另一實施例中， R^3 為Cl。在一替代性實施例中， R^3 為H。

在另一實施例中， R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 或 $CH_2CH_2CHF_2$ 。在另一實施例中， R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2CH_2CF_3$ 。在又一實施例中， R^7 為 CH_2CF_3 。

在另一實施例中， R'' 為H或 CH_3 。在另一實施例中， R'' 為H。

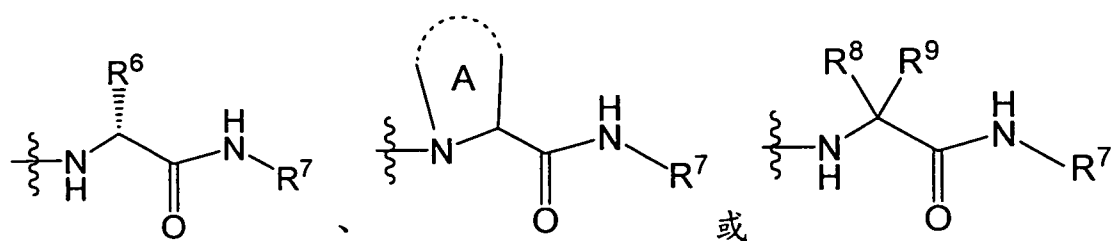
在另一實施例中， R^{14} 為H。在又一實施例中， R^{15} (若存在)為H。在另一實施例中， R^{15} 不存在。

在另一實施例中，本發明提供一種式II之化合物：



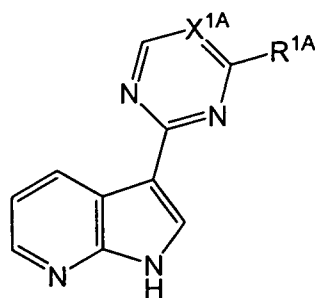
II

其中 X^{1A} 為 N、CH 或 CF，且 R^{1A} 為



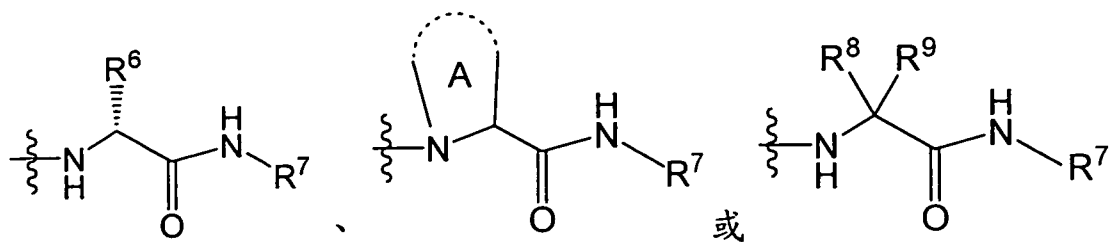
。在另一實施例中， R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2CH_2CF_3$ 。在又一實施例中， R^7 為 CH_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明提供一種式 III 之化合物：



III

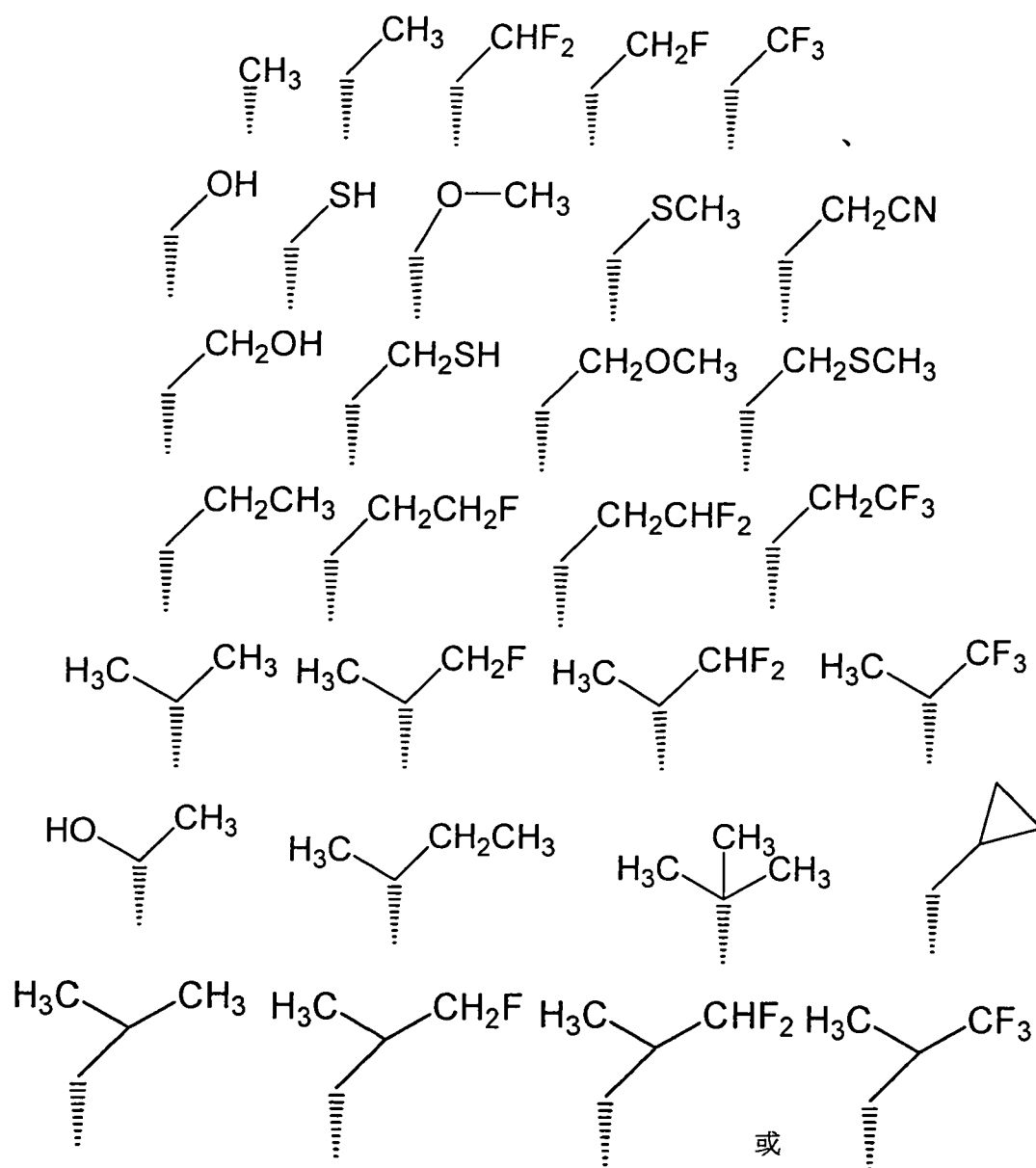
其中 X^{1A} 為 N、CH 或 CF，且 R^{1A} 為



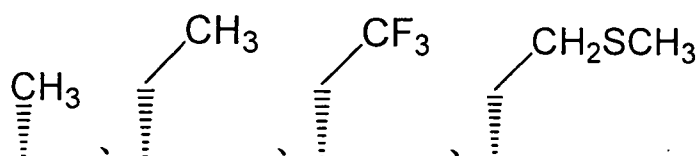
。在另一實施例中， R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$

或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。在另一實施例中， R^7 為 CH_2CF_3 。

在式 I、II 或 III 中任一者之另一實施例中， R^6 係選自

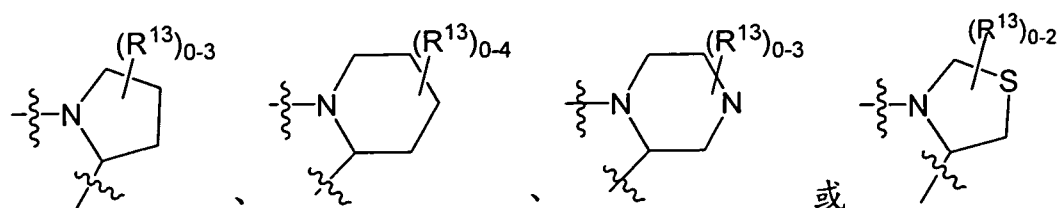


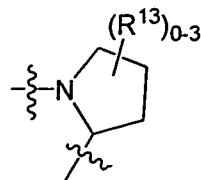
在另一實施例中， R^6 係選自



CH_3 CH_3 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$
 $\vdots$ $\vdots$ $\vdots$
 , 或 ,

在另一實施例中，環A為



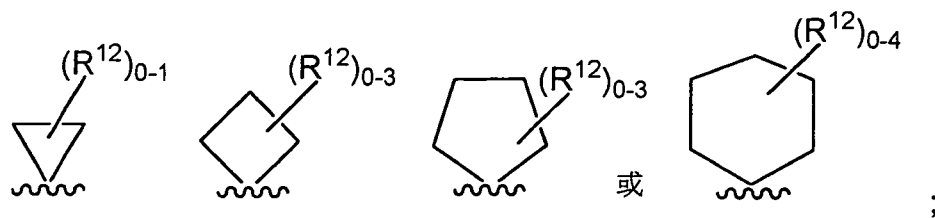


在另一實施例中，環A為

在一實施例中，各 R^{13} 係獨立地選自鹵素、 R' 、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 SH 、 SR' 、 OH 、 OR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $COOR'$ 、 $COOH$ 、 COR' 、 $OC(O)R'$ 或 $NHC(O)R'$ ；或相同取代基或不同取代基上任何兩個 R^{13} 基連同各 R^{13} 基所鍵結之原子形成視情況經1-3個 R^5 取代之3-7員飽和、不飽和或部分飽和碳環或雜環。

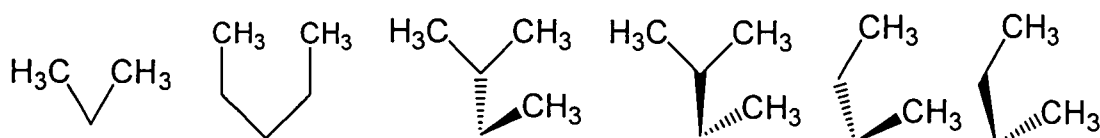
在本發明之一實施例中， R^{13} 不存在。在另一實施例中，環A經一個 R^{13} 取代。在另一實施例中，一個 R^{13} 為 OH 、 CH_3 、 F 、 OR' 或 NHR' 。在又一實施例中， R' 為 C_{1-2} 烷基或 C_{2-3} 烯基。在另一實施例中， R^{13} 為 OH 。

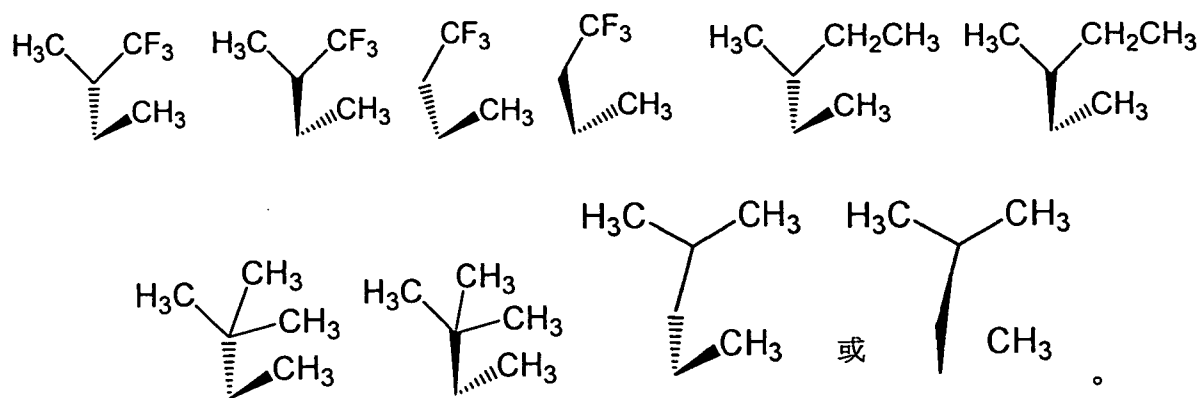
在式I、II或III中任一者之另一實施例中， R^8 與 R^9 一起形成選自以下環之環：



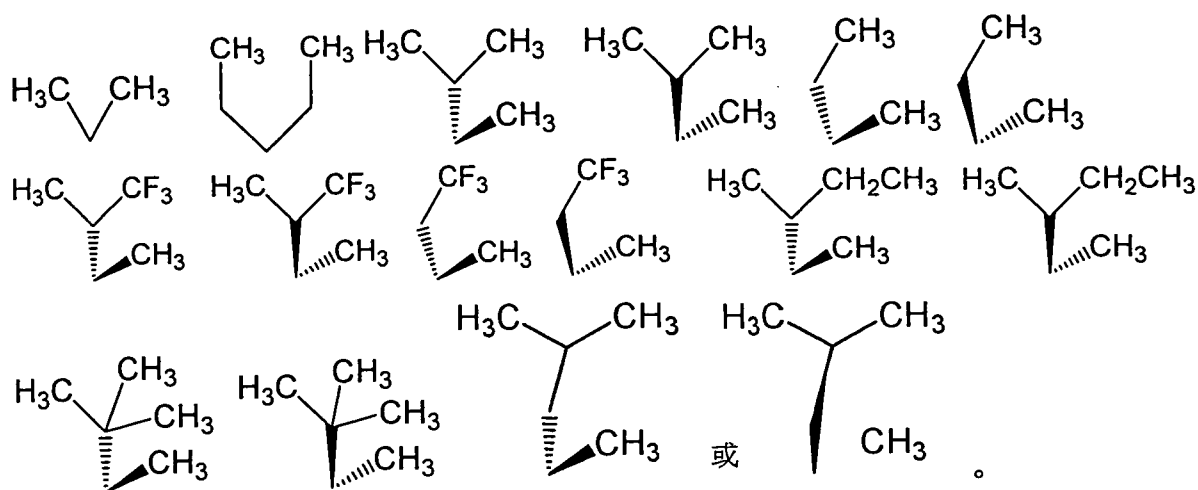
其中該環中之一或多個碳原子視情況且獨立地以N、O或S置換。

在式I、II或III中任一者之另一實施例中， R^8 及 R^9 為

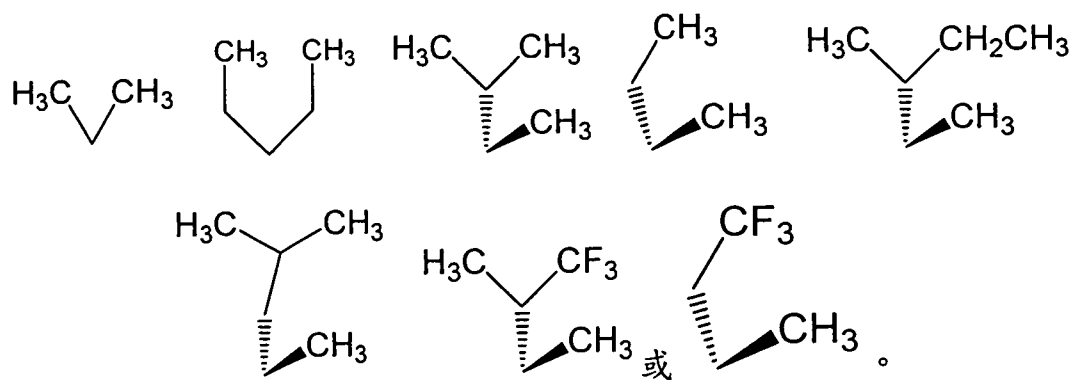




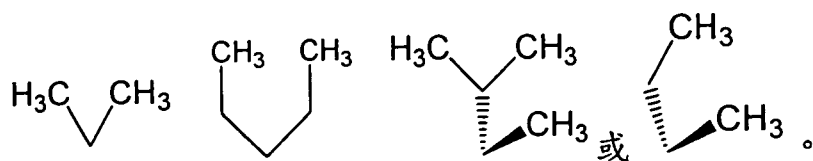
在另一實施例中， R^8 及 R^9 為



在另一實施例中， R^8 及 R^9 為



在另一實施例中， R^8 及 R^9 為

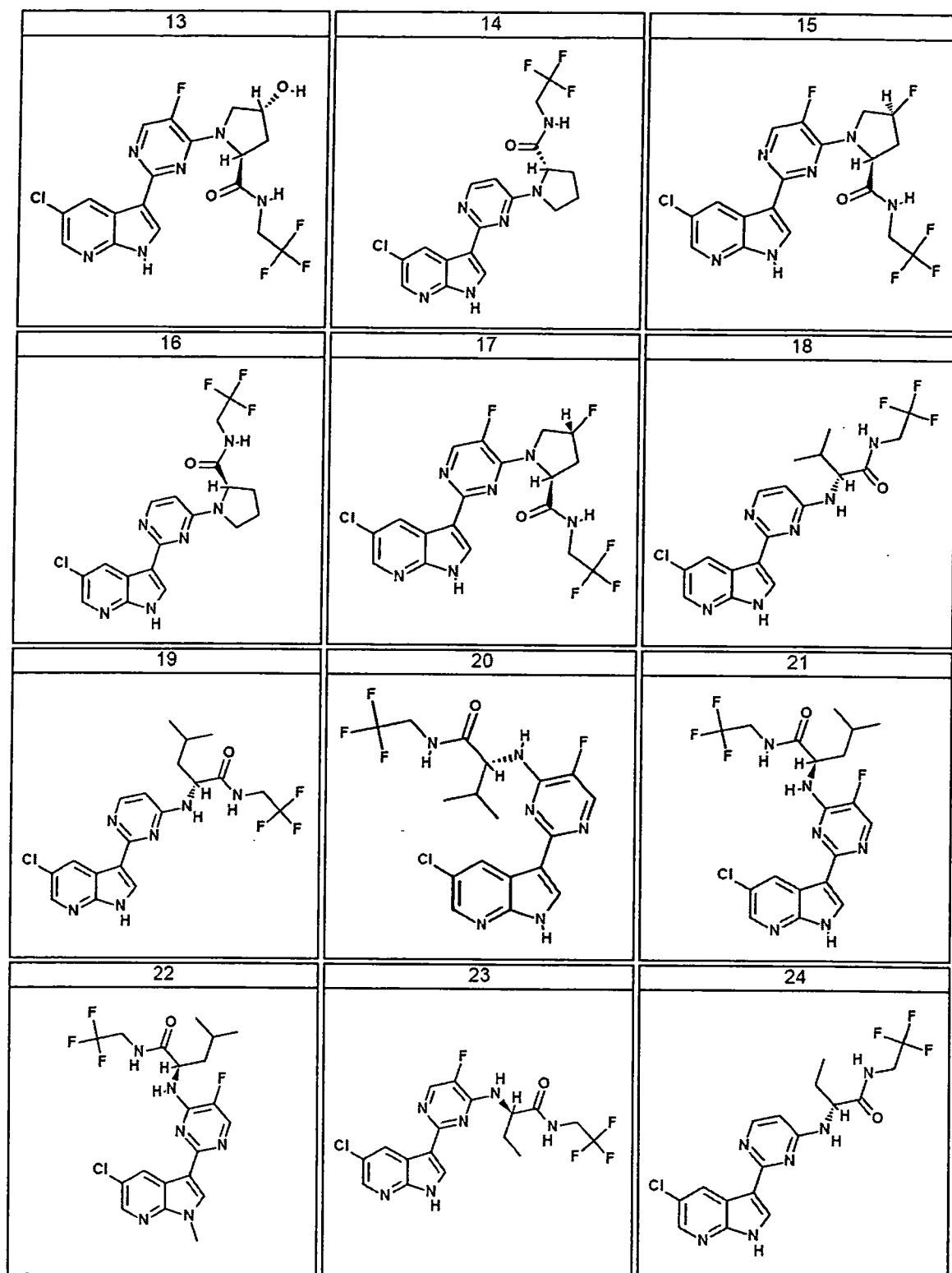


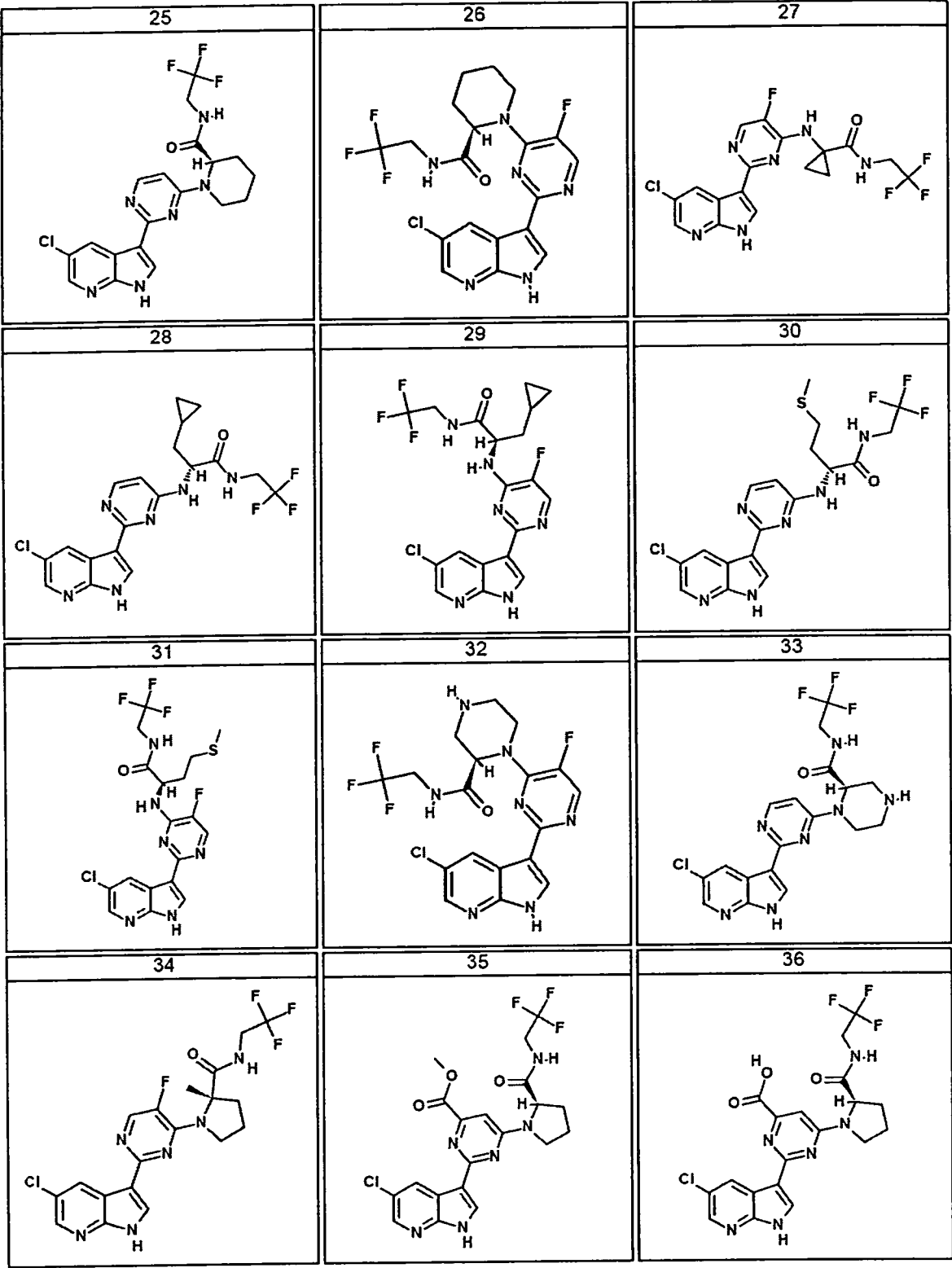
之化合物，其中該化合物以比該化合物抑制一或多種選自 Aurora-1(AUR-B)、Aurora-2(AUR-A)、Src、CDK2、Flt-3 或 c-Kit 之激酶低之 K_i (亦即更有效) 抑制 JAK 激酶。在另一實施例中，本發明提供一種式 I、IA、IB、II 或 III 之化合物，其中該化合物以比該化合物抑制一或多種選自 JAK2、Aurora-1、Aurora-2、Src、CDK2、Flt-3 或 c-Kit 之激酶低之 K_i 抑制 JAK3。在另一實施例中，本發明提供一種式 I、IA、IB、II 或 III 之化合物，其中該化合物在細胞檢定中以小於 5 μM 之 IC_{50} 抑制 JAK 激酶。在另一實施例中，該化合物在細胞檢定中以小於 1 μM 之 IC_{50} 抑制 JAK 激酶。在另一實施例中，本發明提供一種式 I、IA、IB、II 或 III 之化合物，其中該化合物在細胞檢定中以小於 5 μM 之 IC_{50} 抑制 JAK3。在另一實施例中，該化合物在細胞檢定中以小於 1 μM 之 IC_{50} 抑制 JAK3。

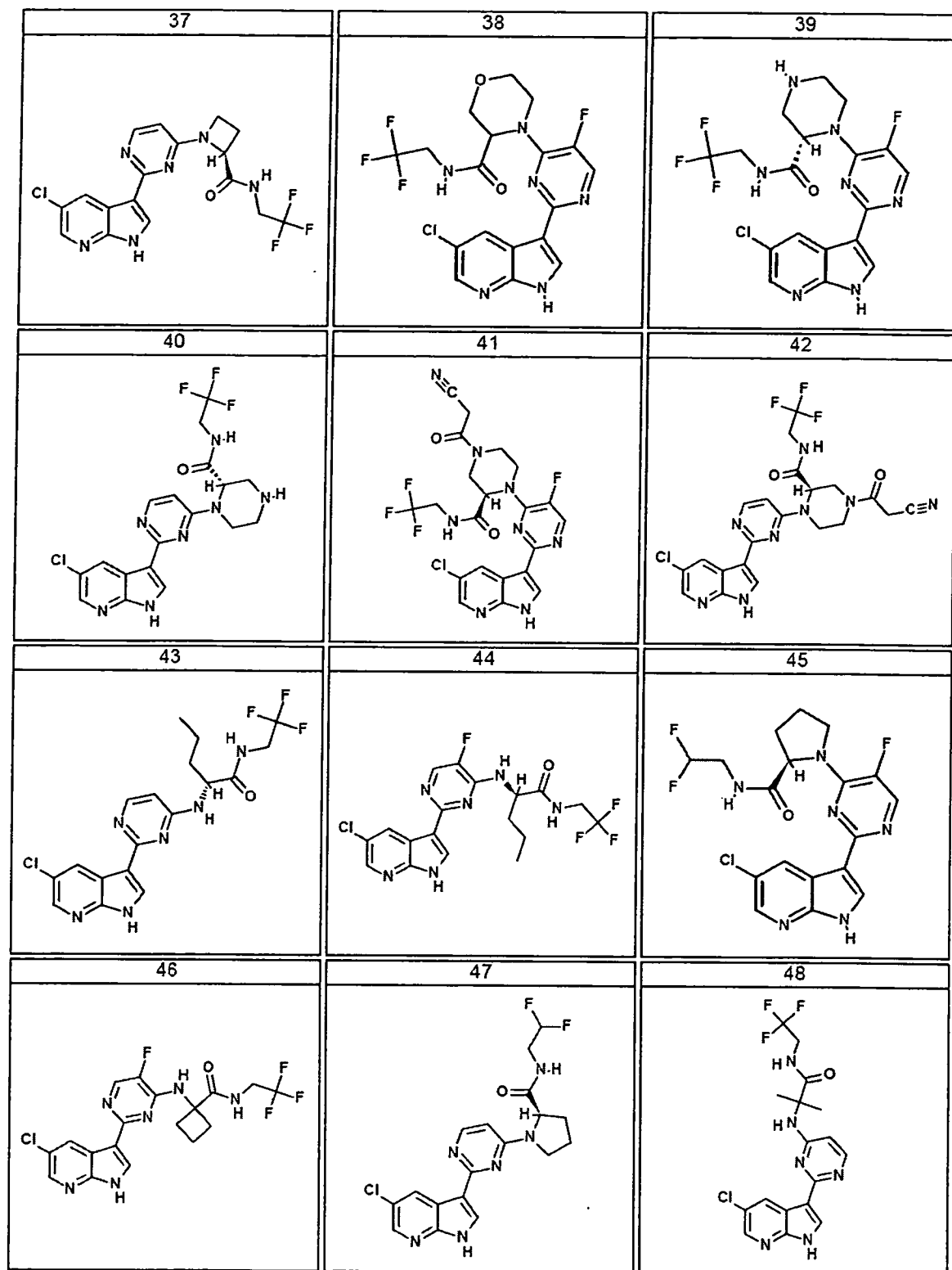
在另一實施例中，本發明提供一種表 1、表 2 或表 3 之化合物。

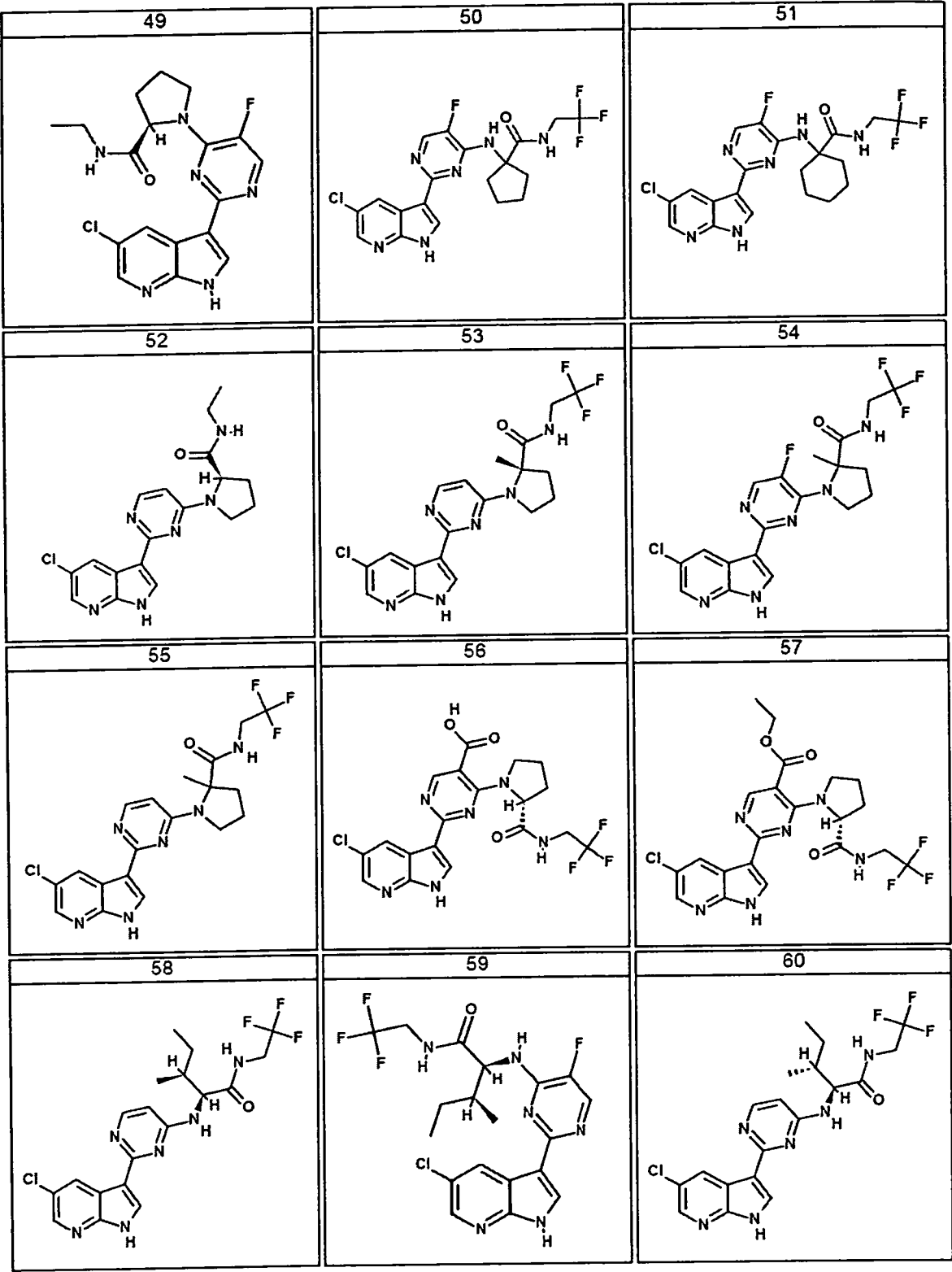
表 1

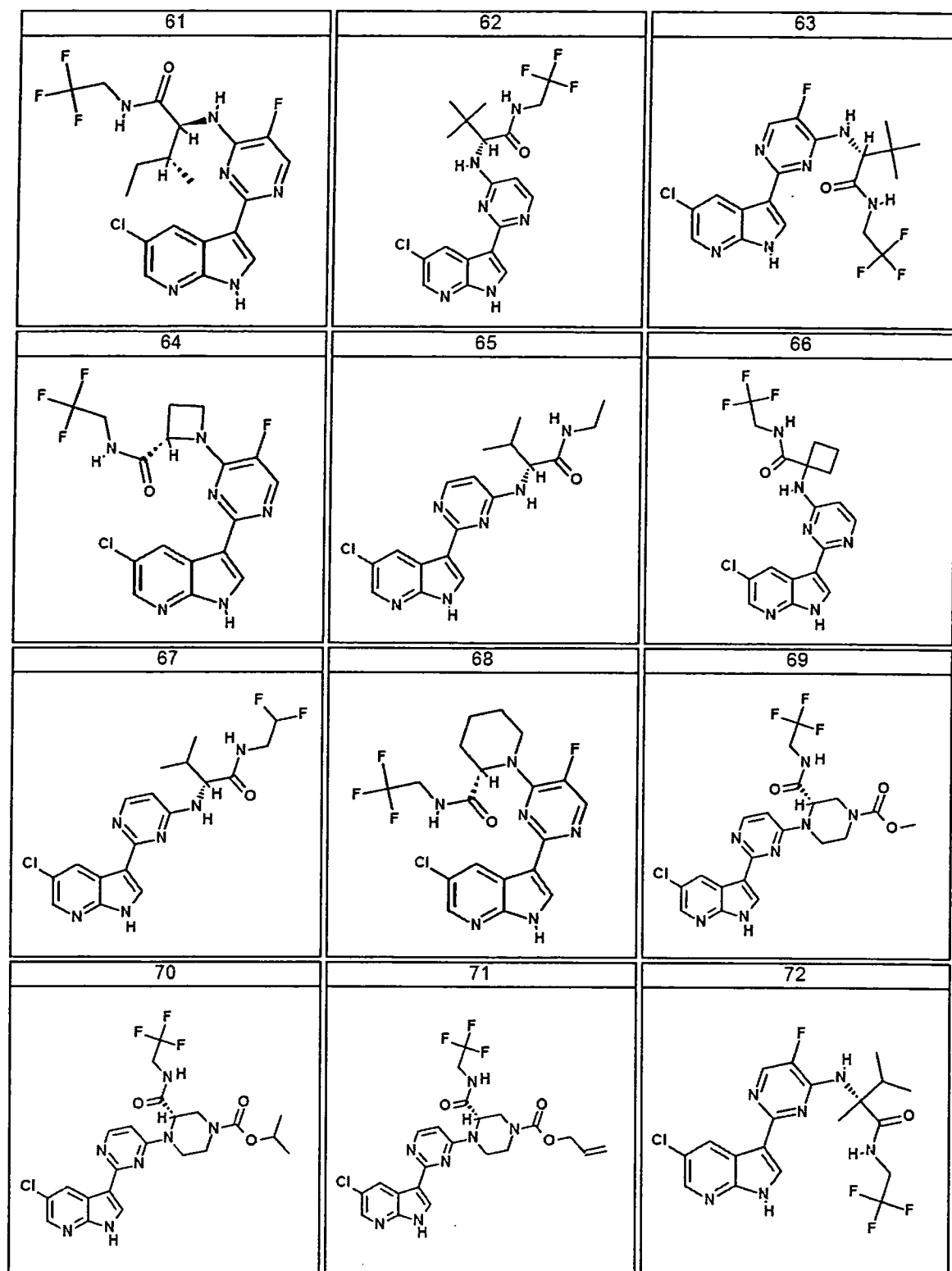
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12

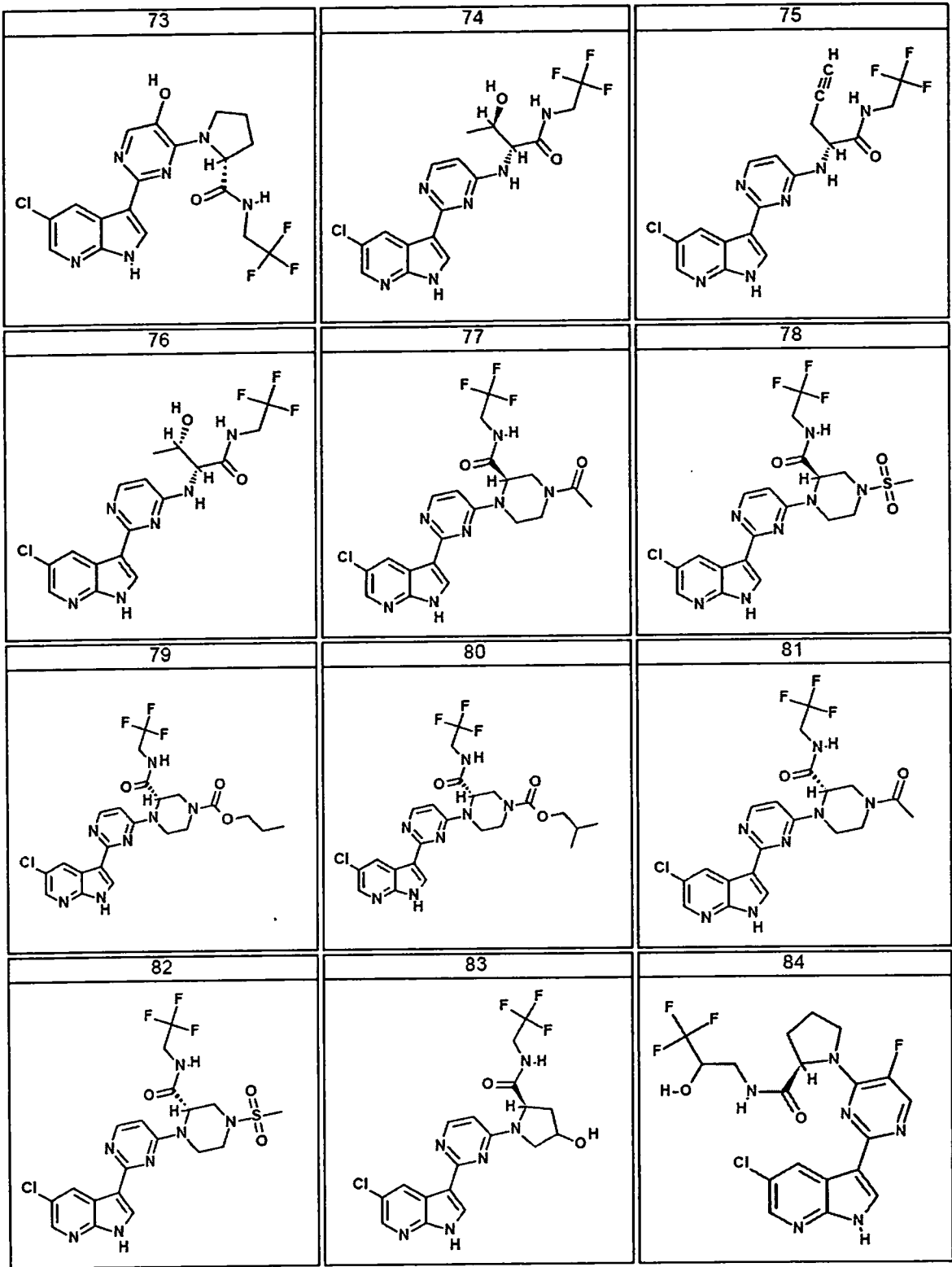


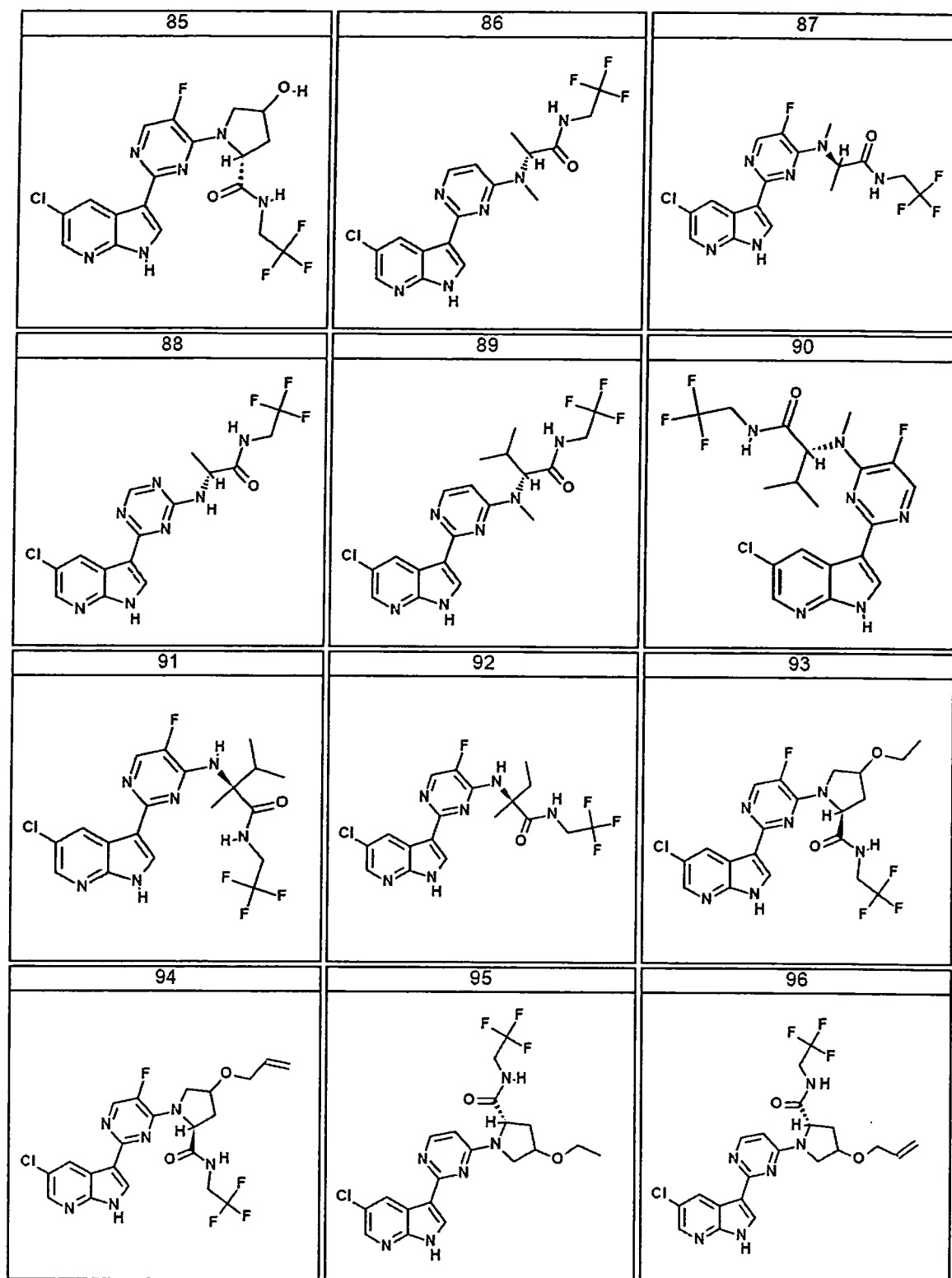


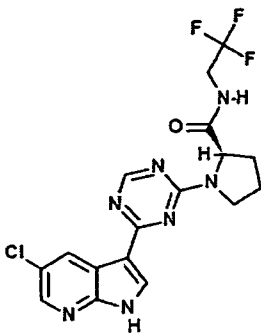
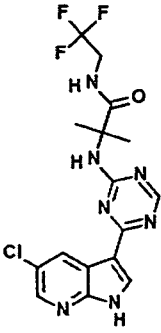
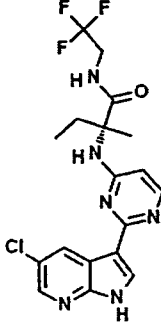
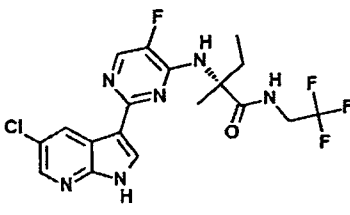
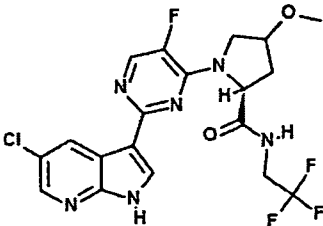
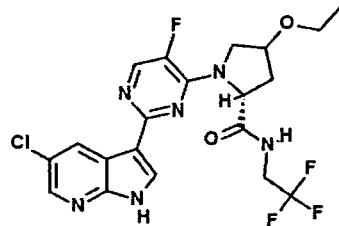
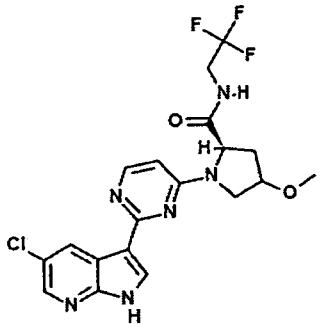
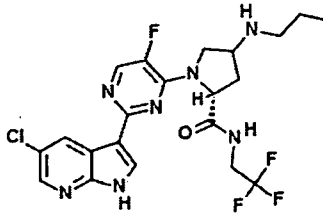
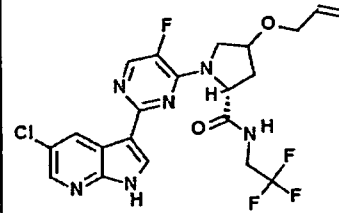
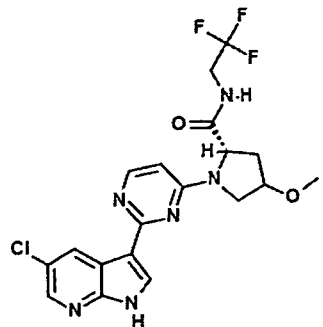
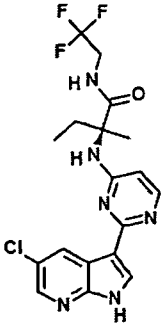
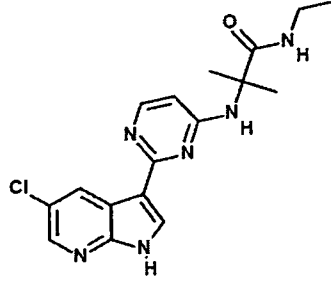


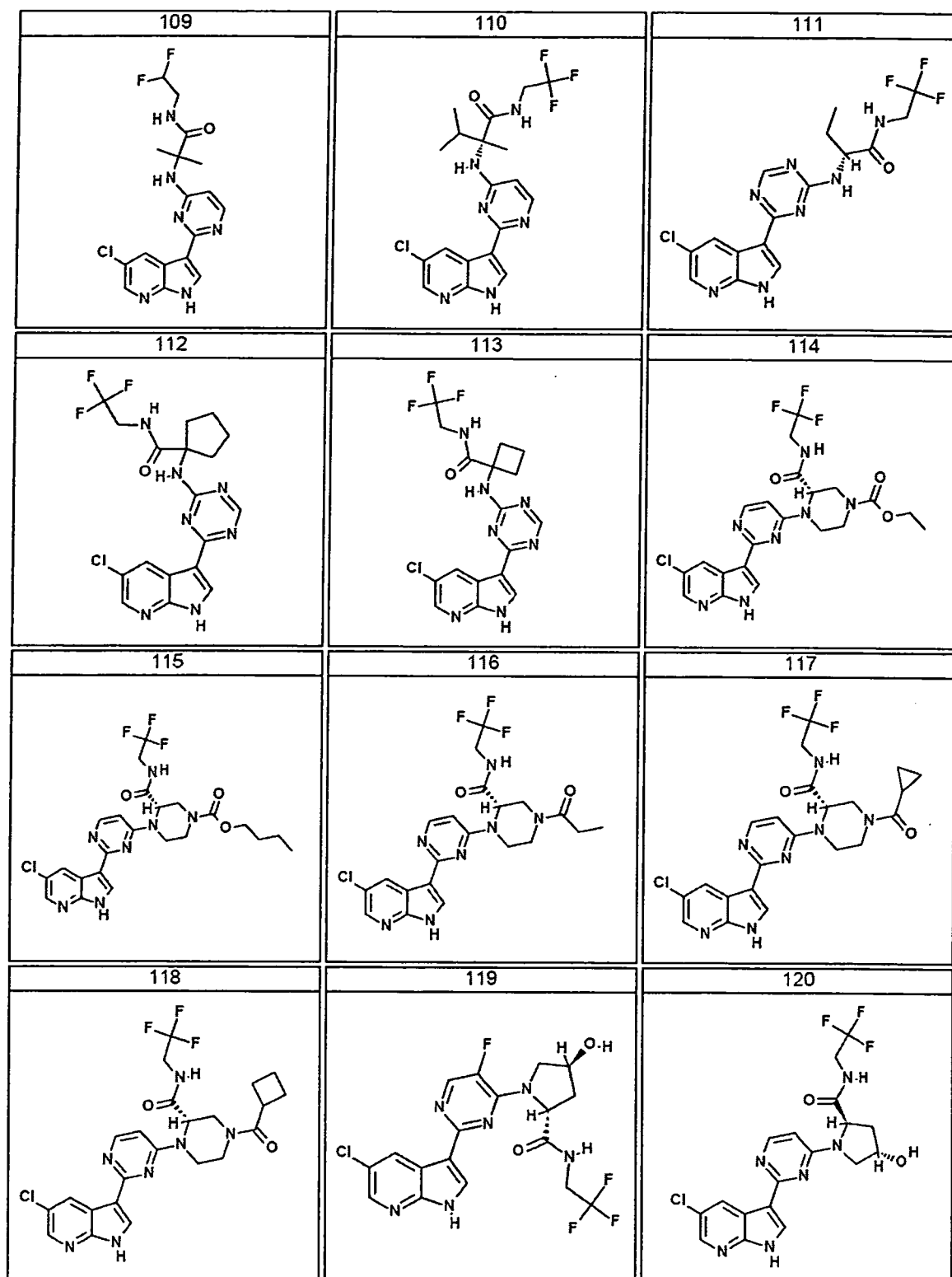


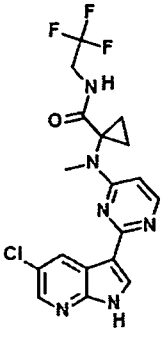
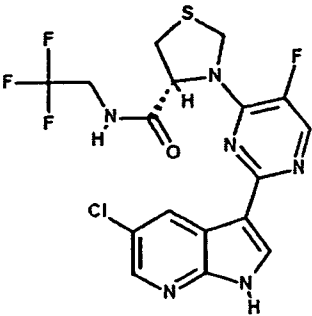
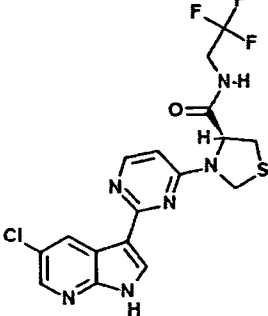
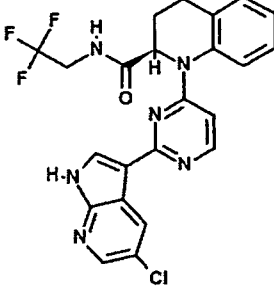
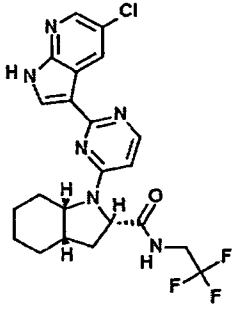
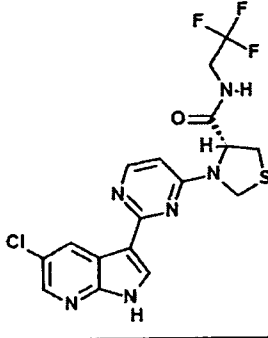
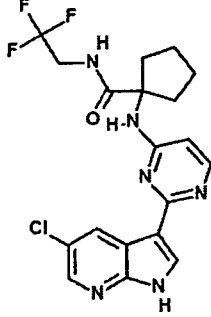
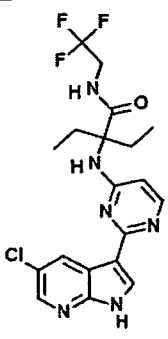
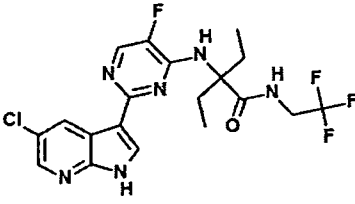
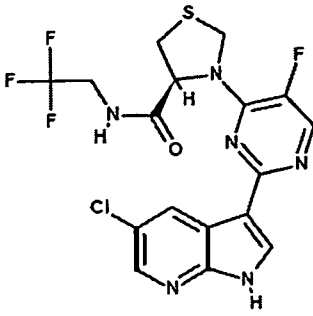
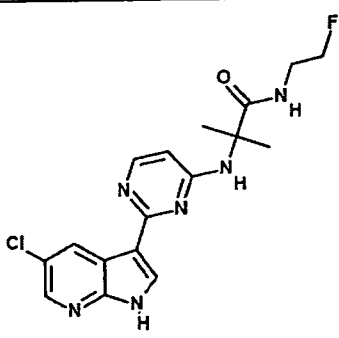
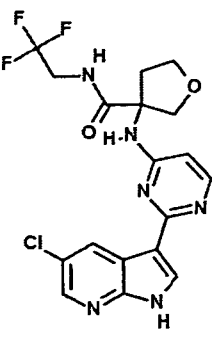


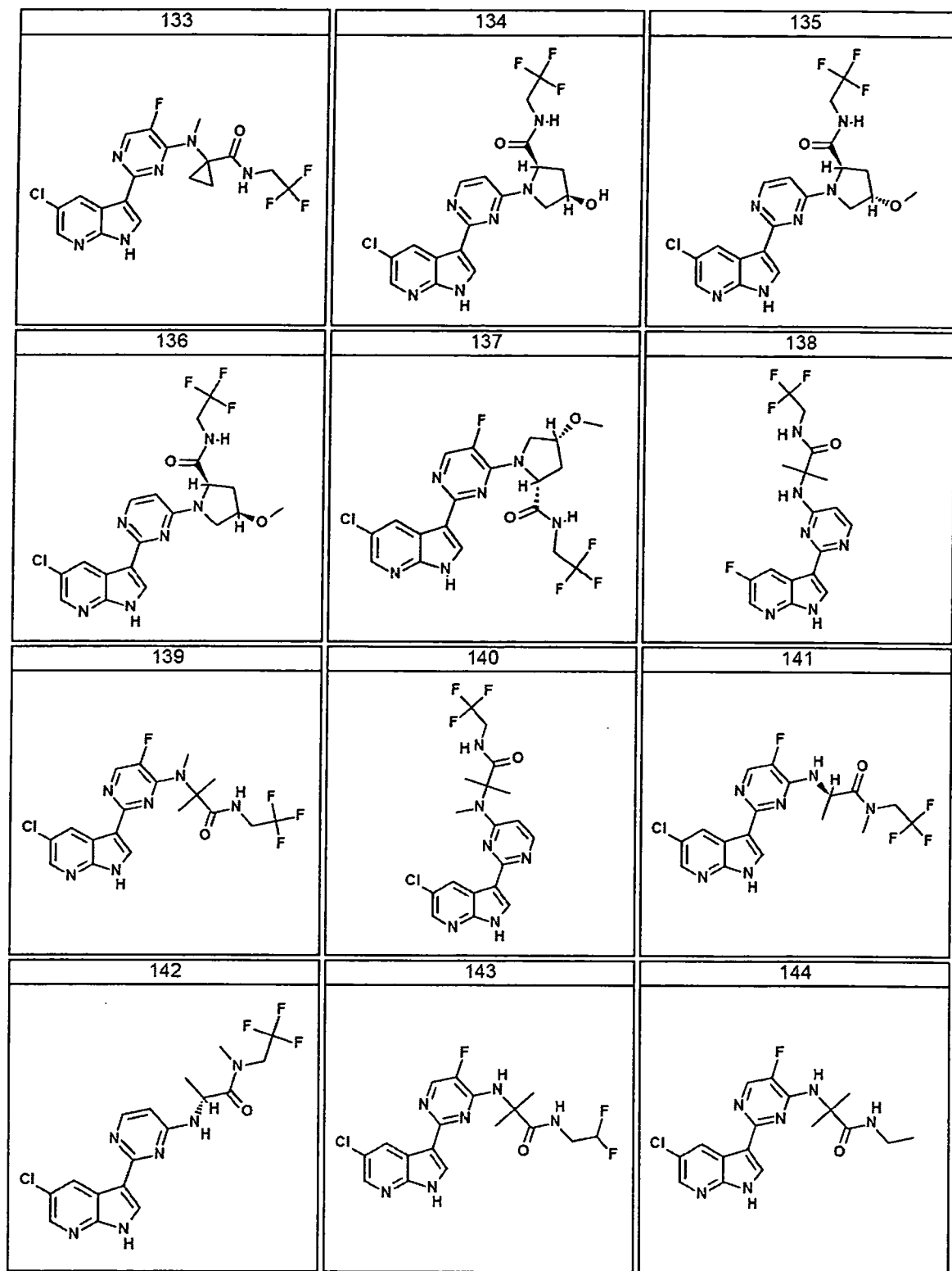


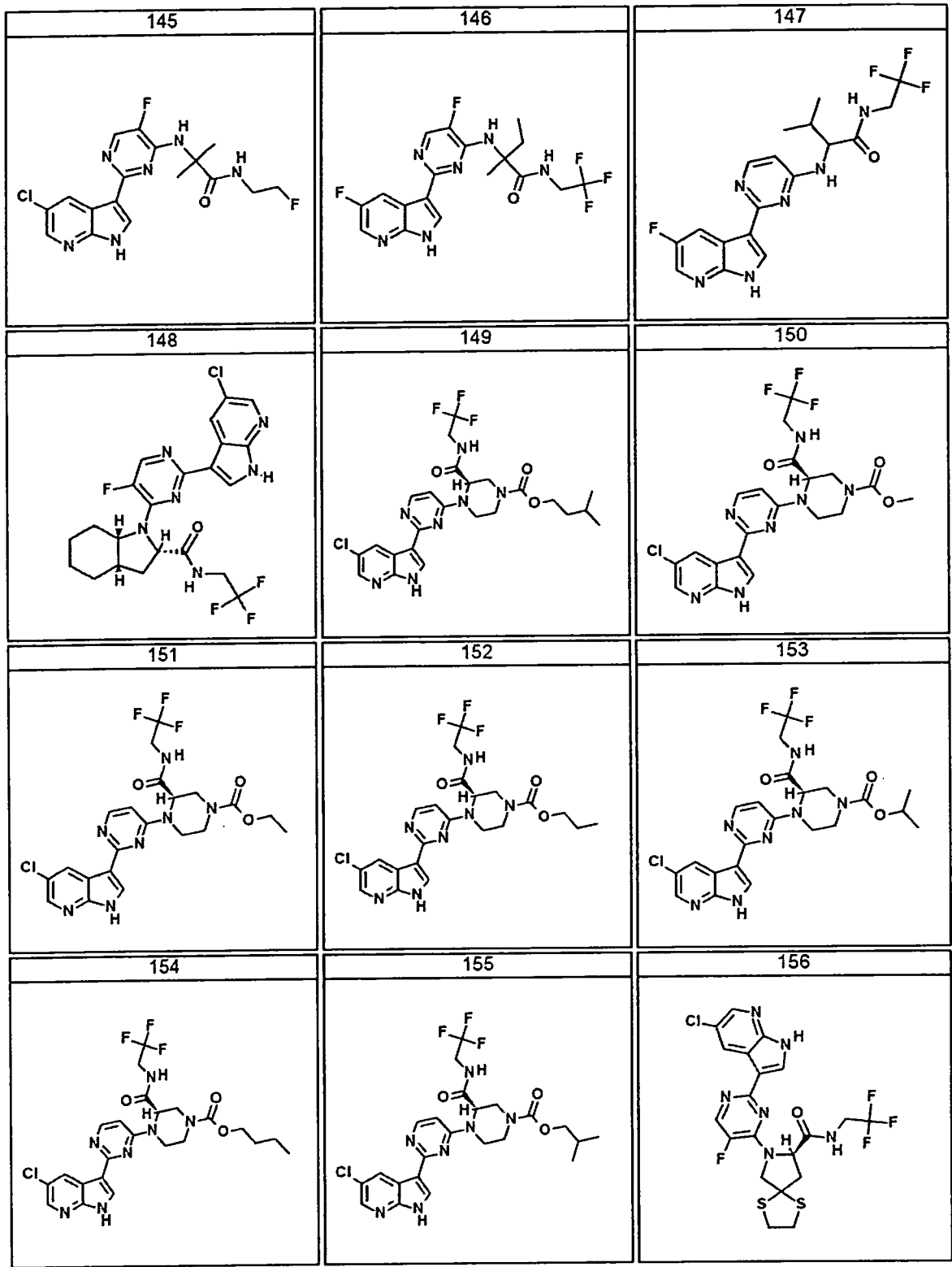


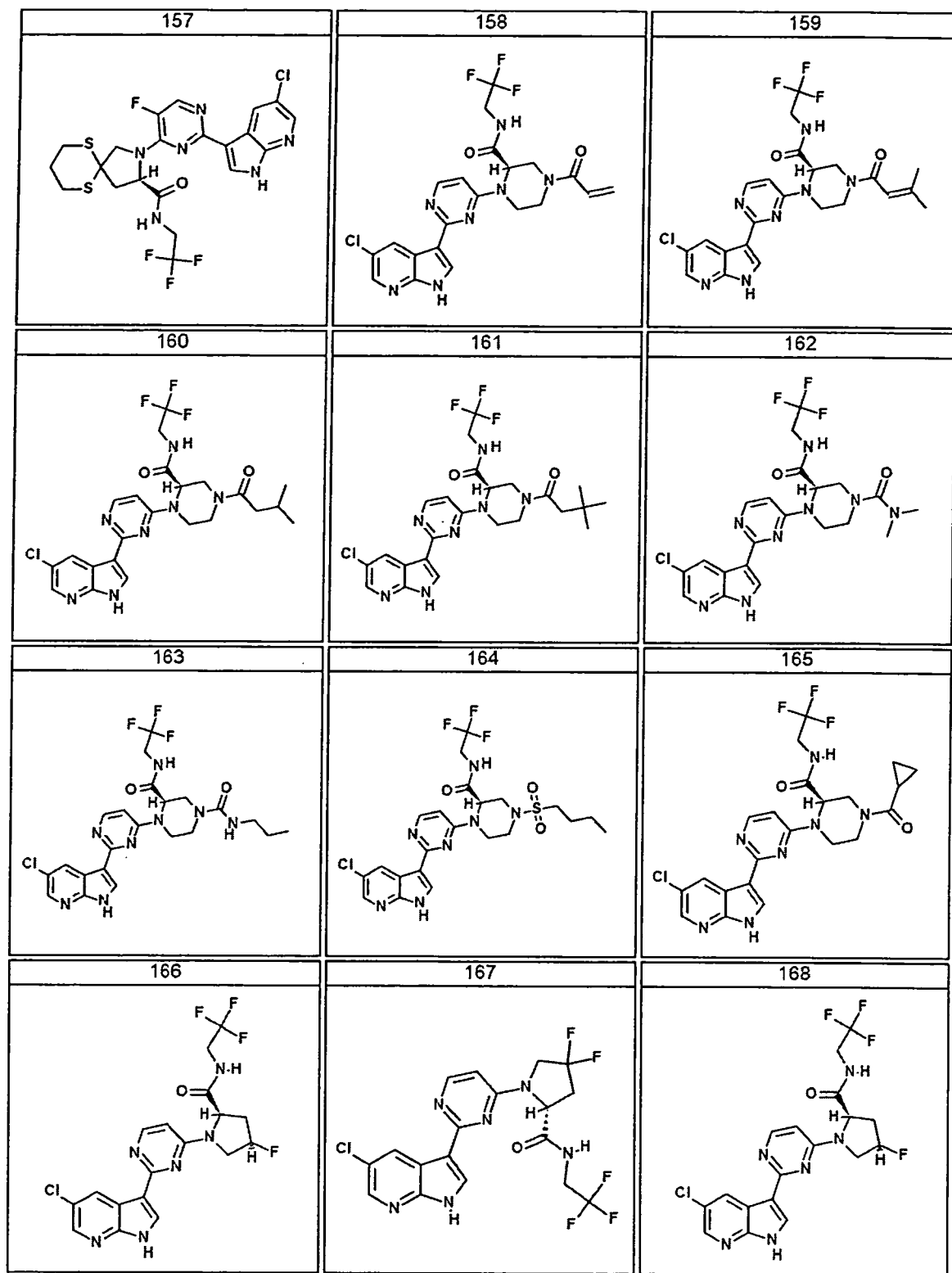
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		



121 	122 	123 
124 	125 	126 
127 	128 	129 
130 	131 	132 







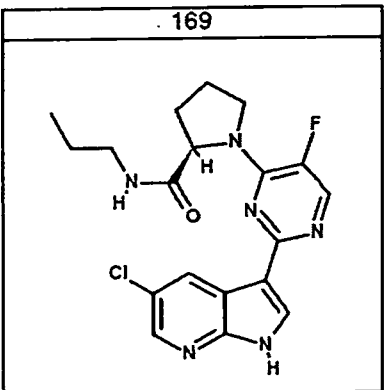
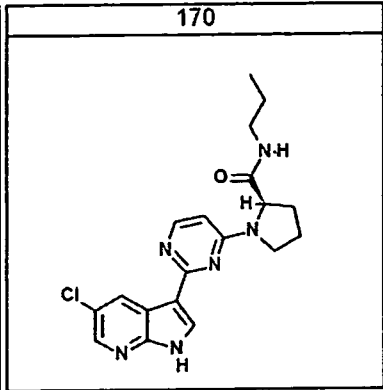
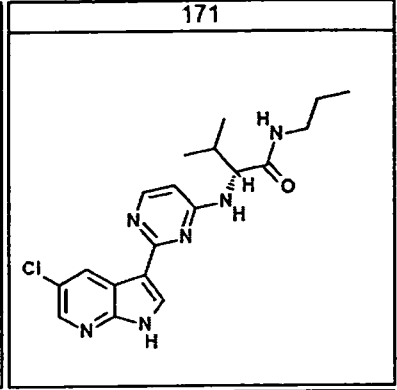
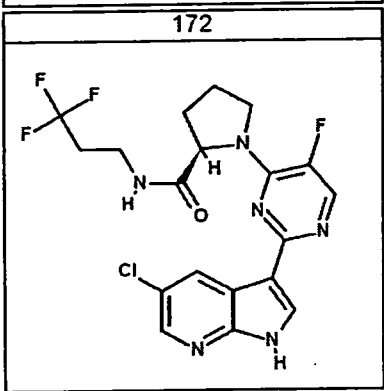
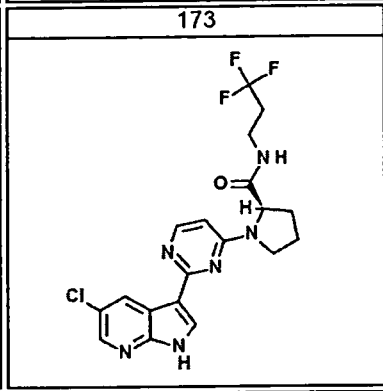
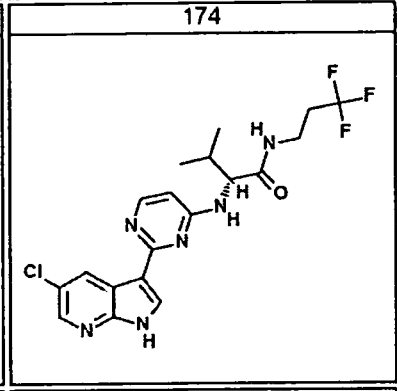
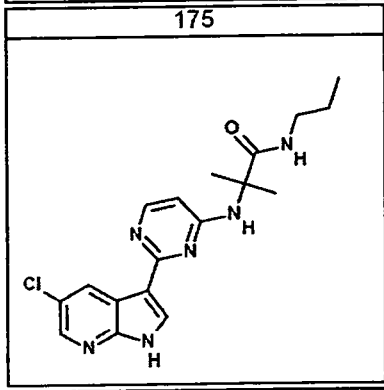
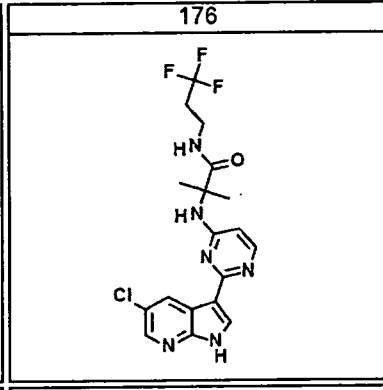
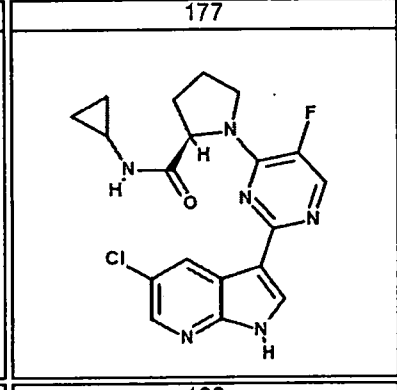
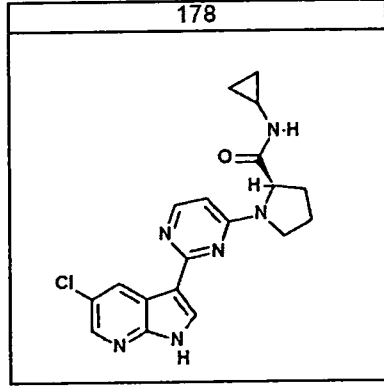
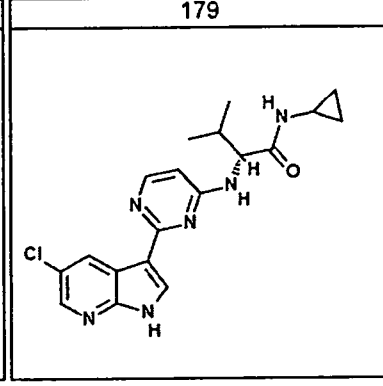
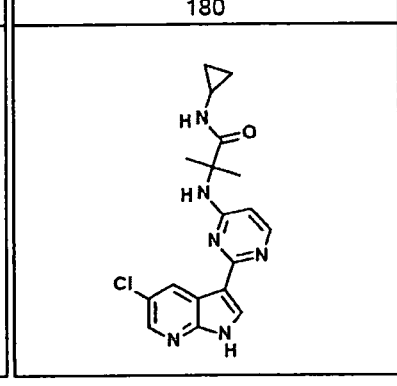
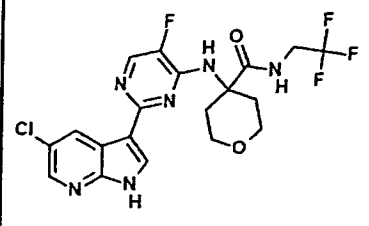
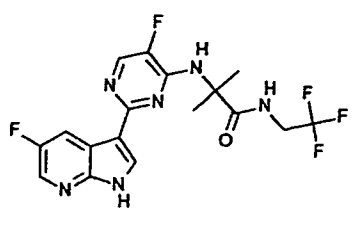
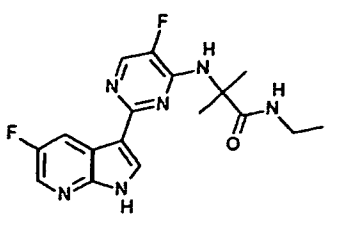
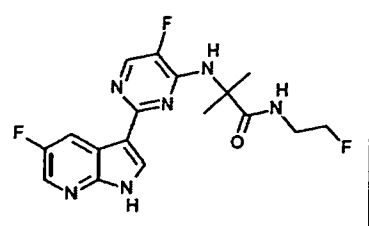
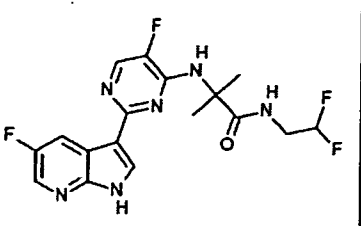
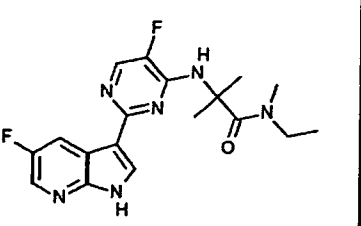
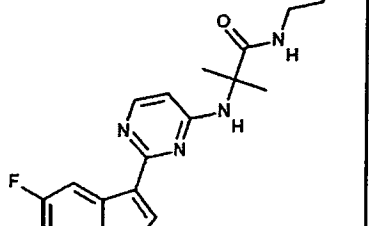
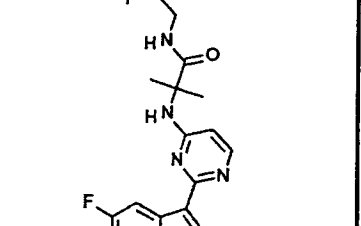
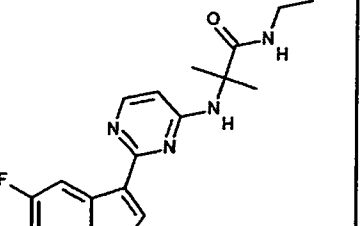
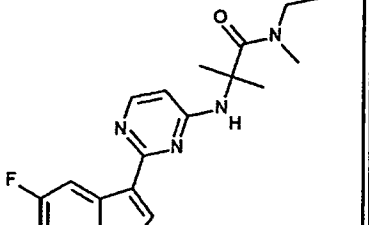
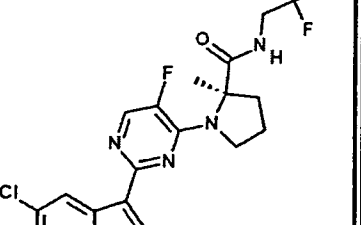
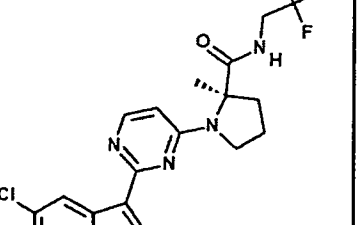
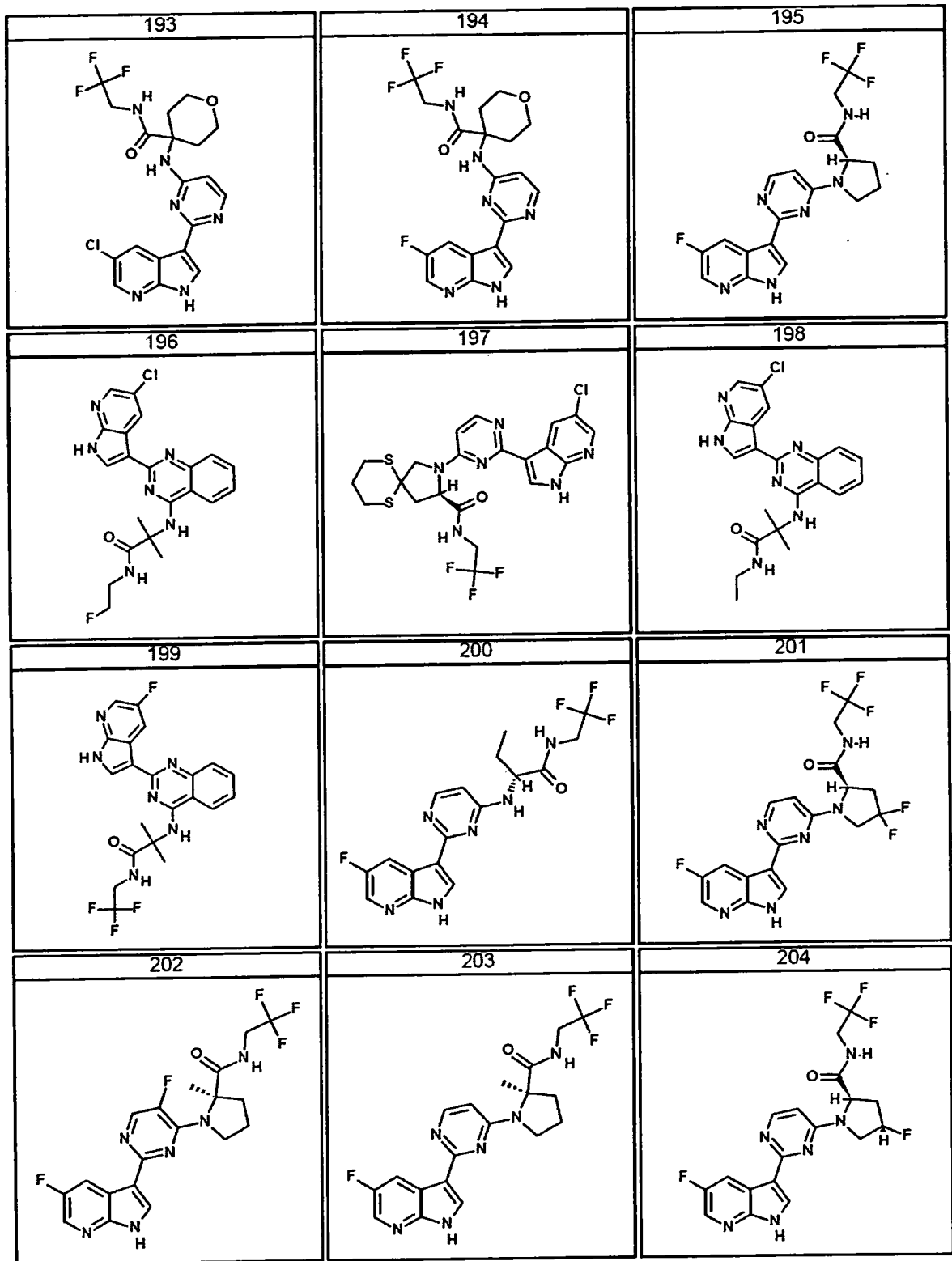
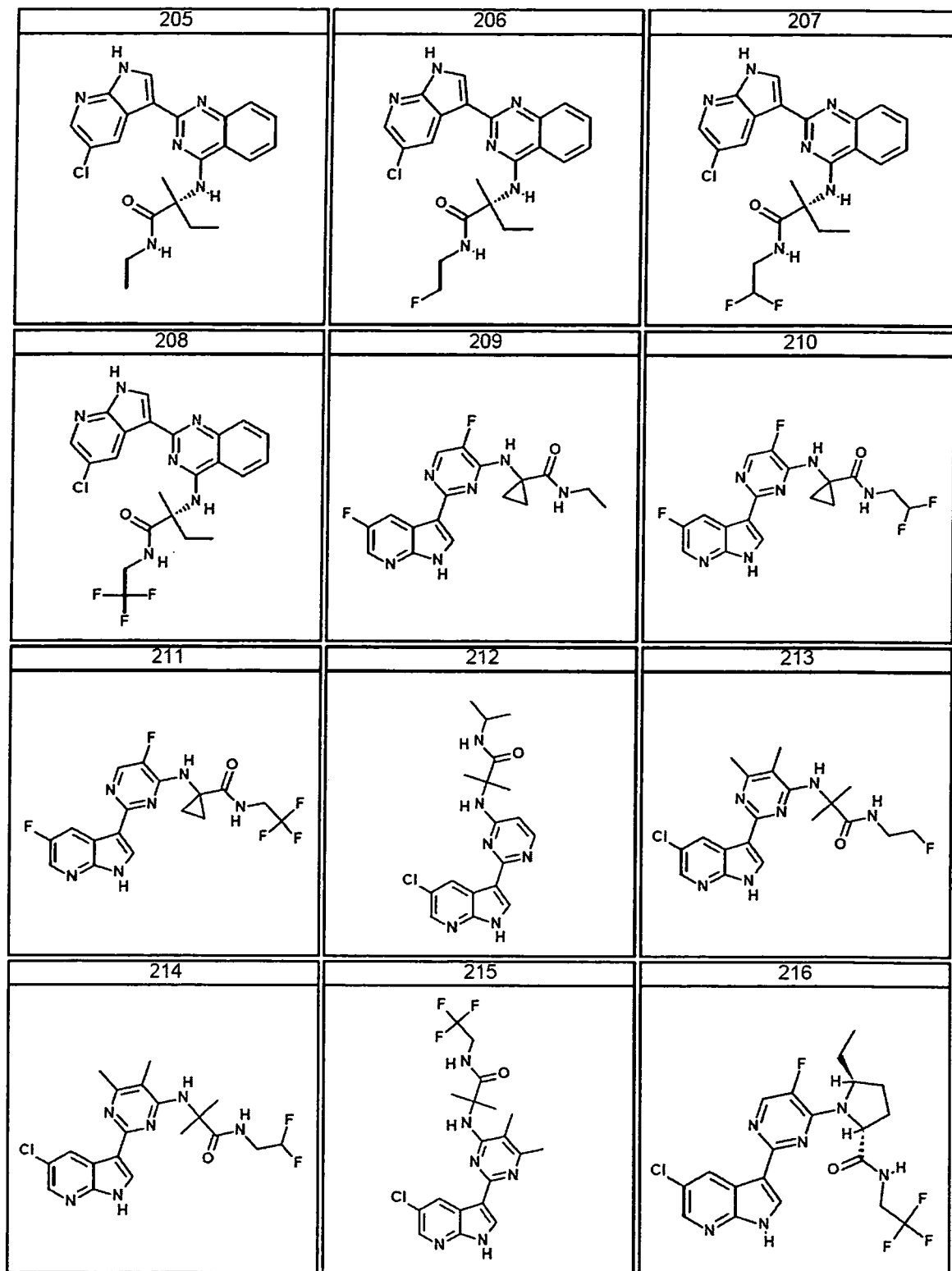
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

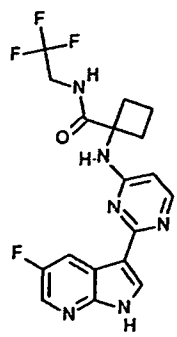
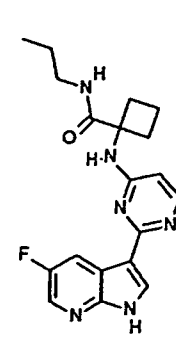
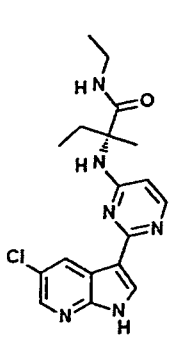
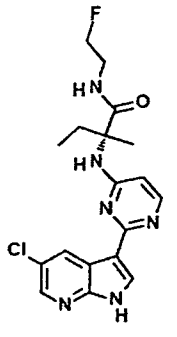
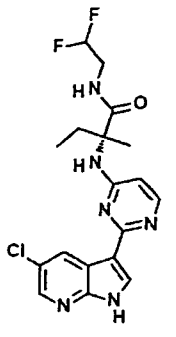
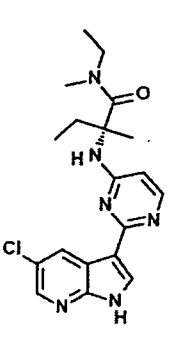
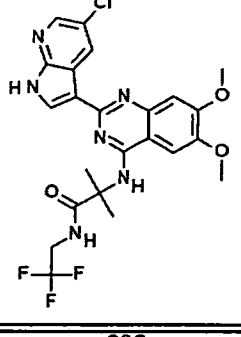
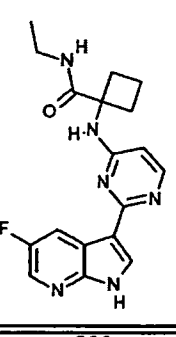
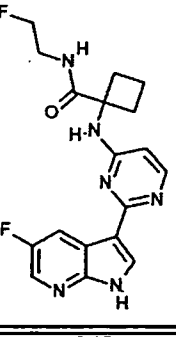
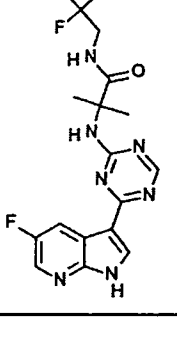
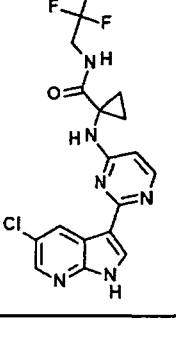
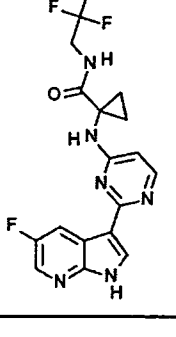
表 2

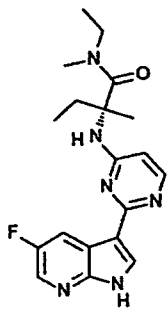
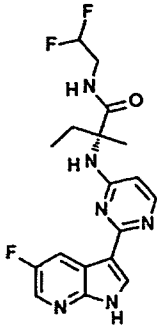
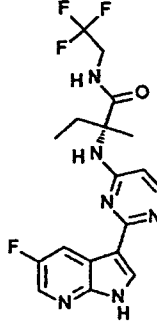
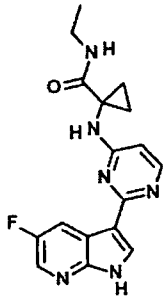
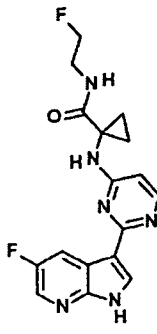
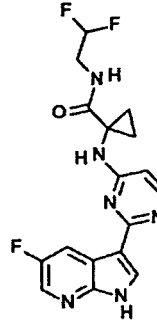
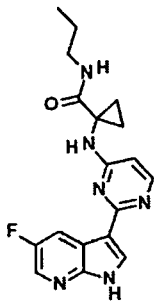
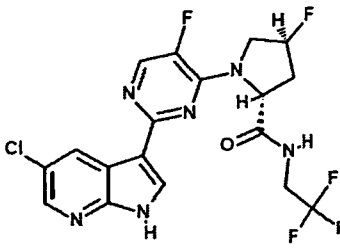
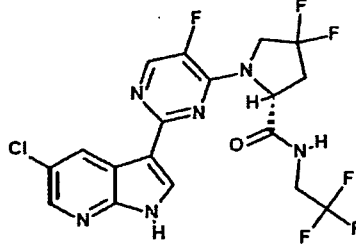
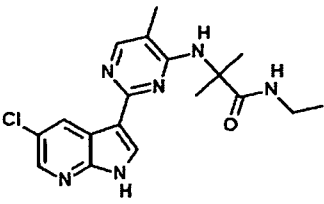
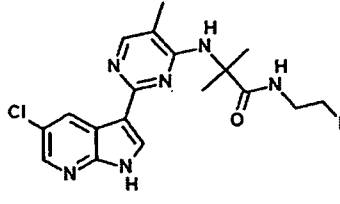
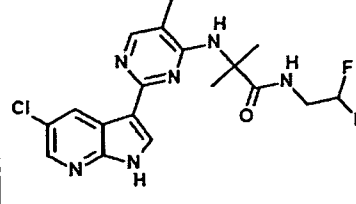
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

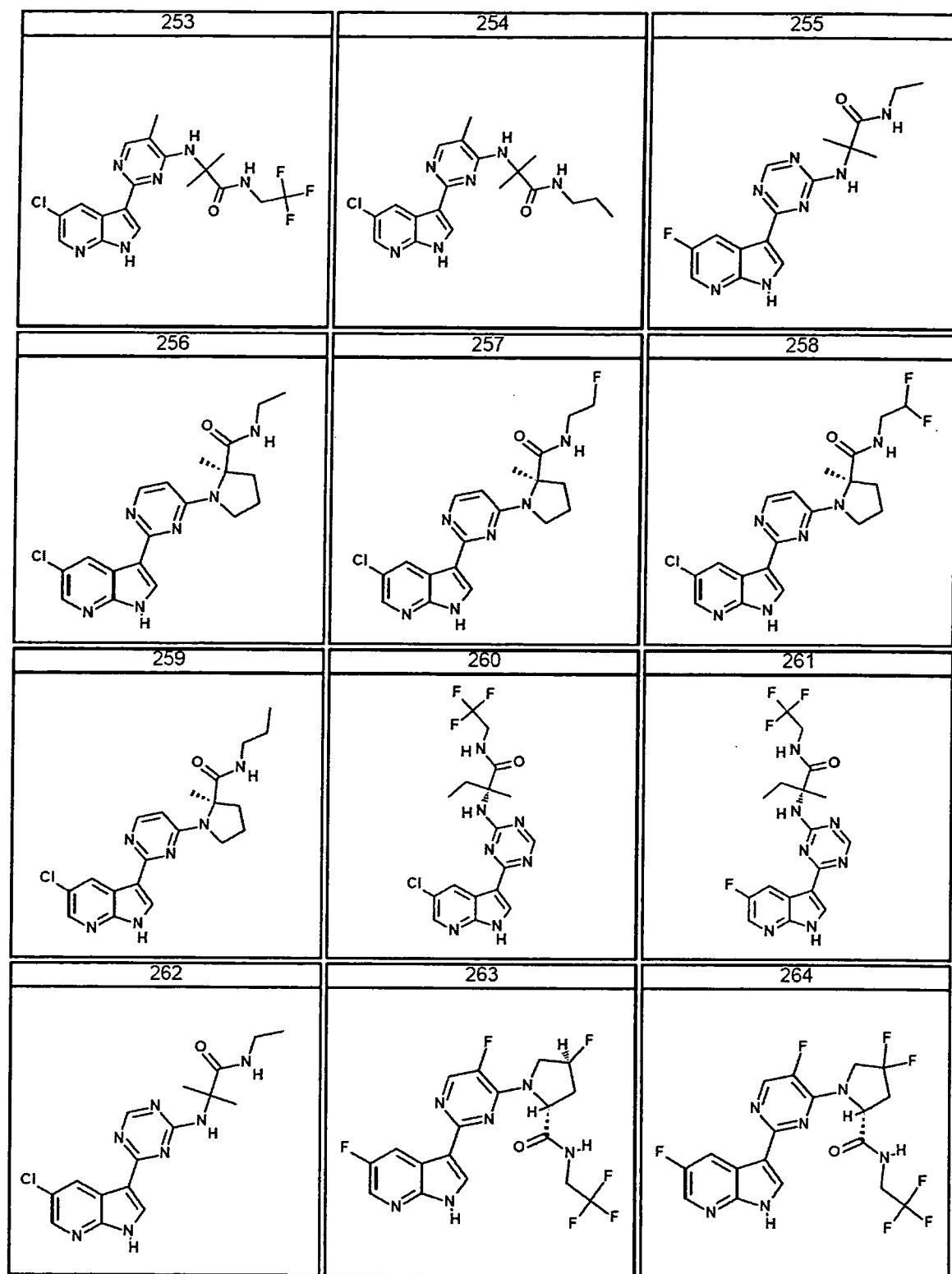


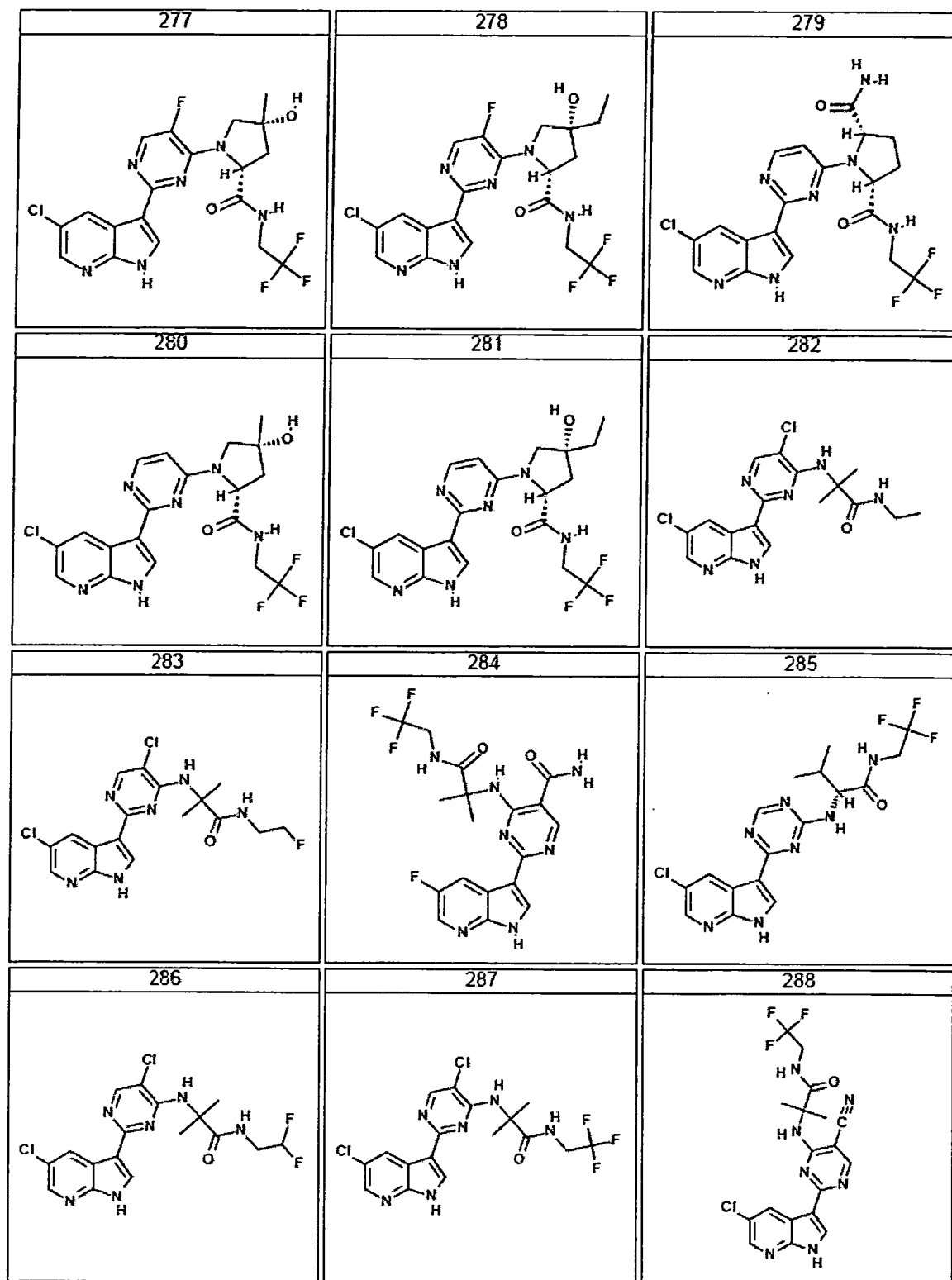


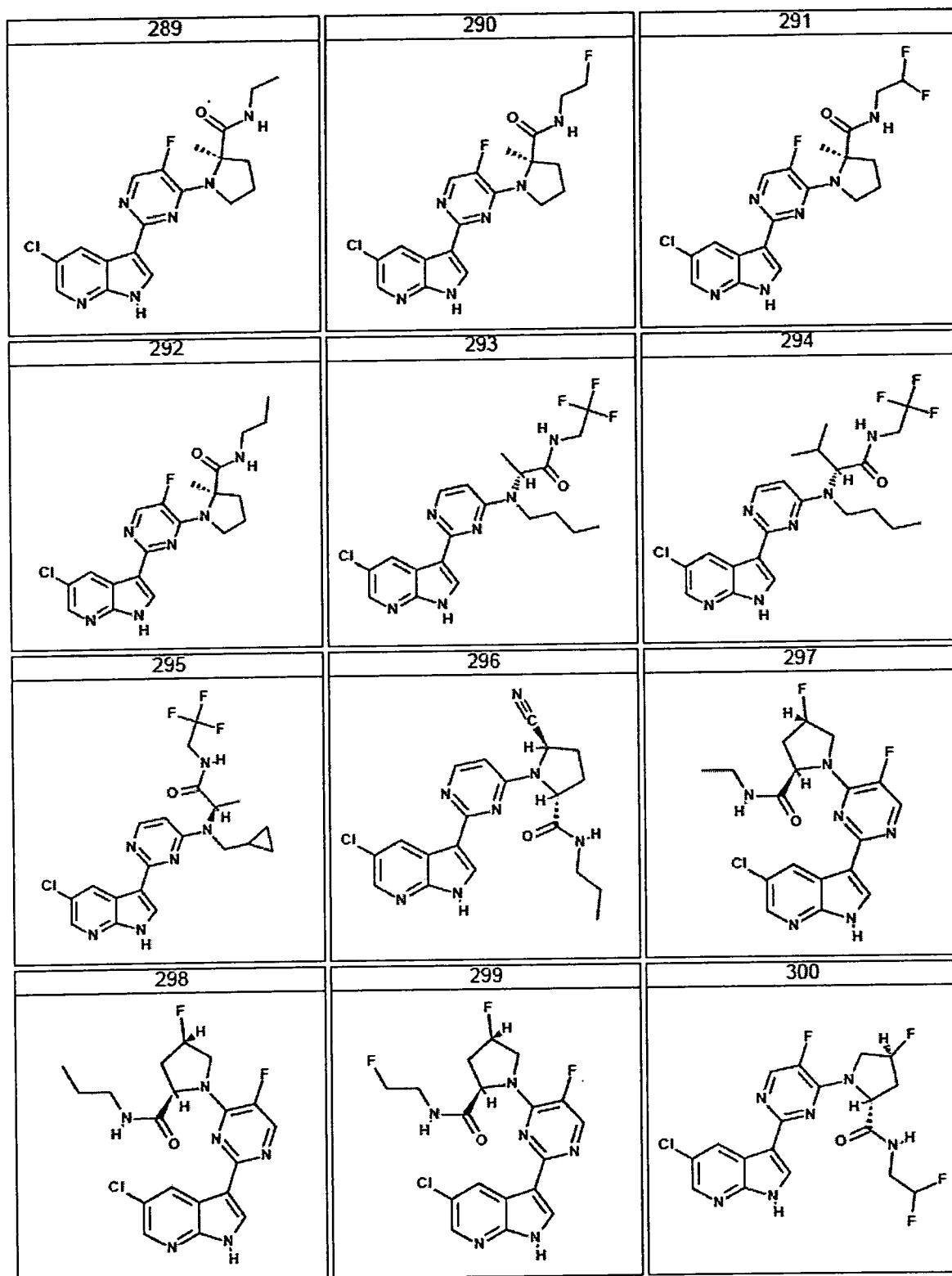
217	218	219
220	221	222
223	224	225
226	227	228

229 	230 	231 
232 	233 	234 
235 	236 	237 
238 	239 	240 

241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		







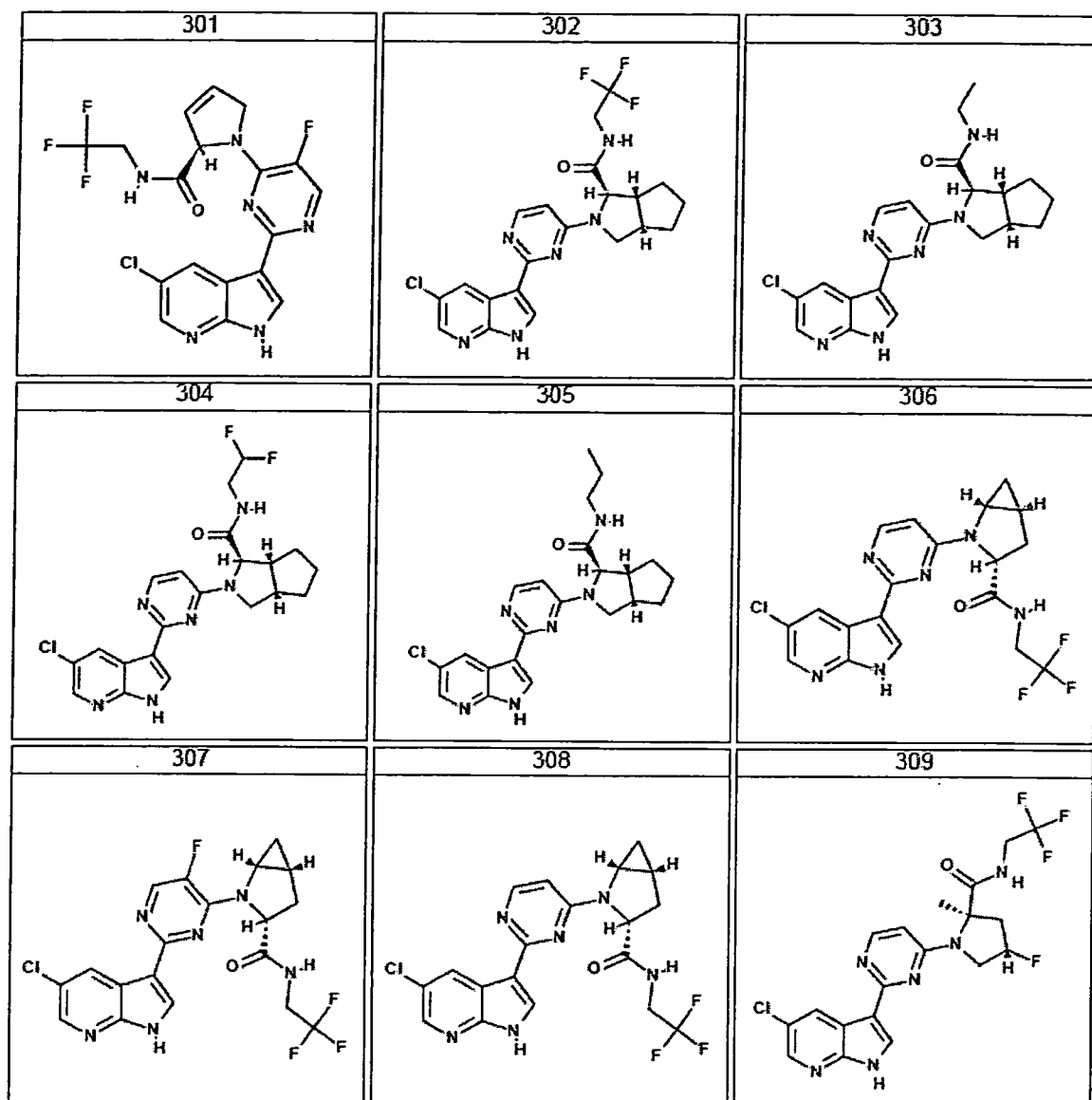
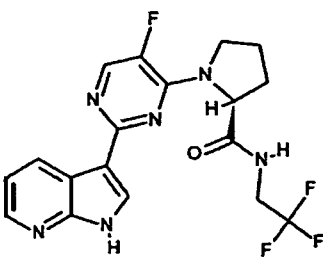
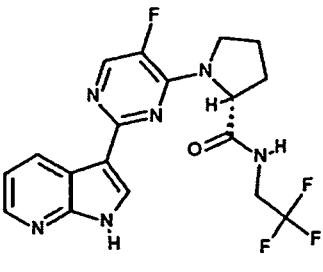
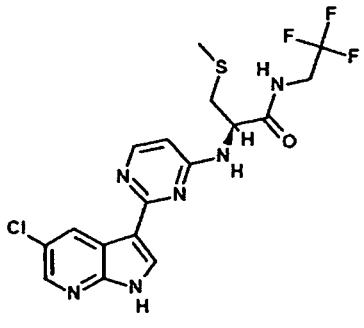
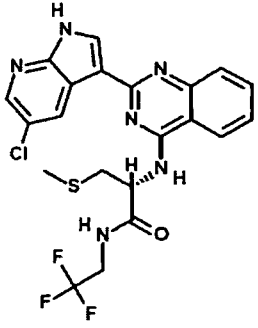
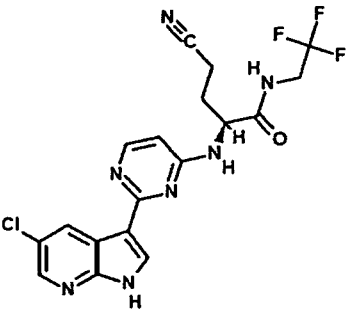
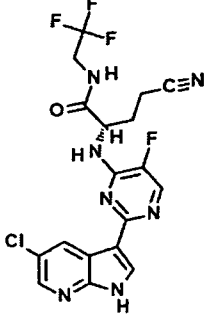
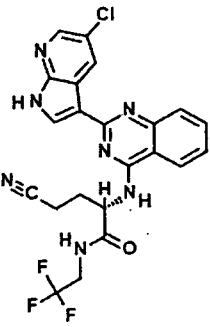
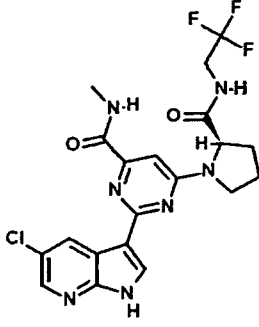
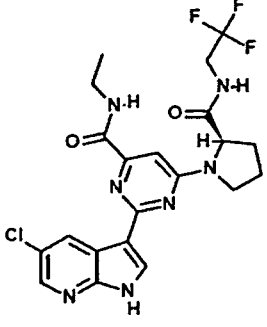
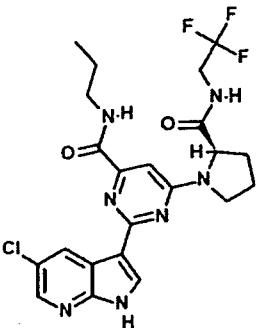
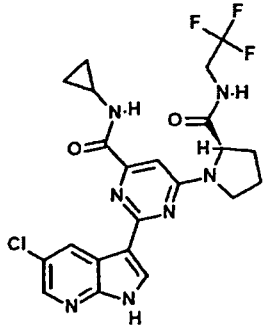
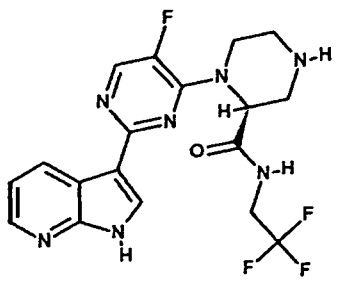
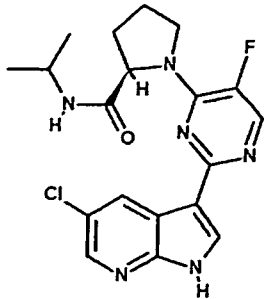
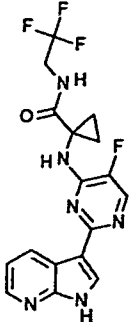
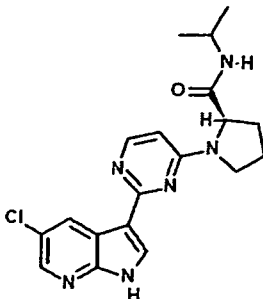
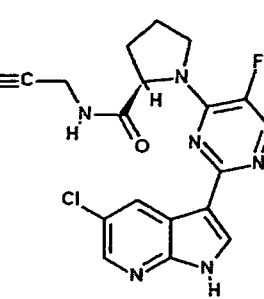
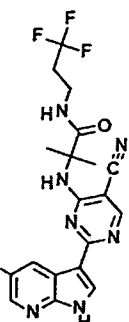
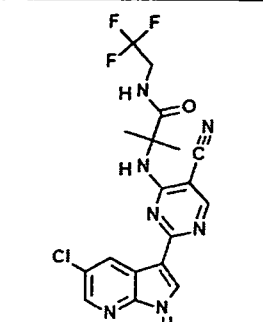
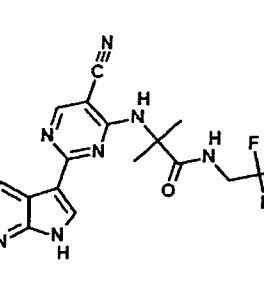
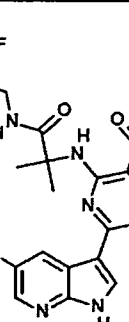
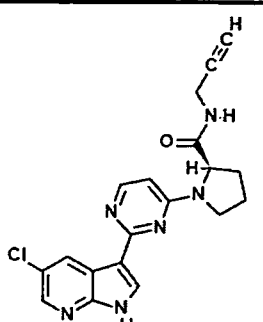
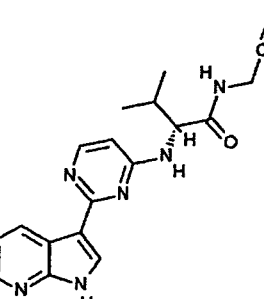
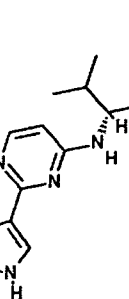
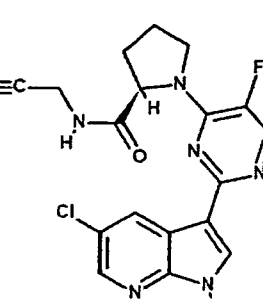
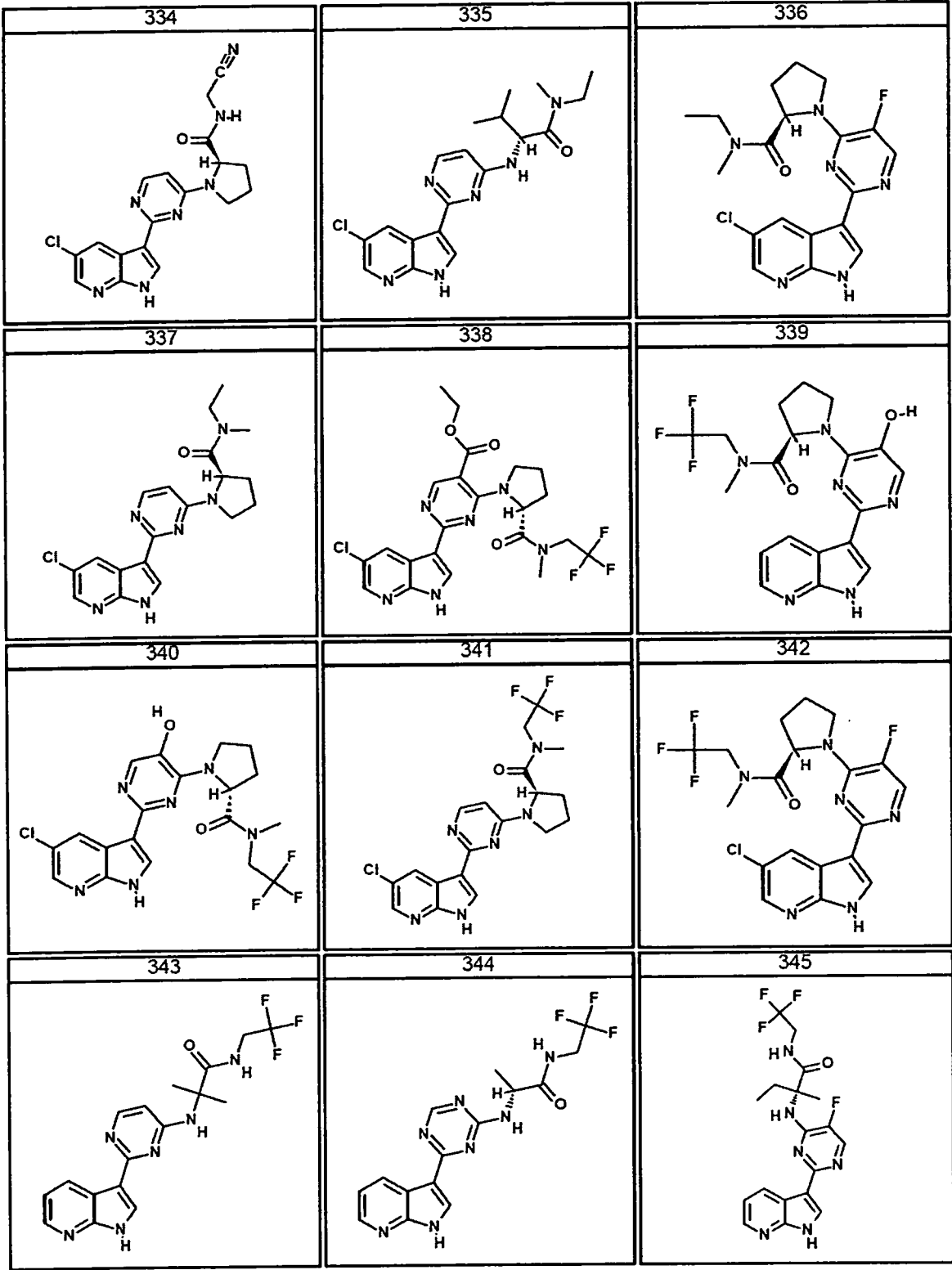
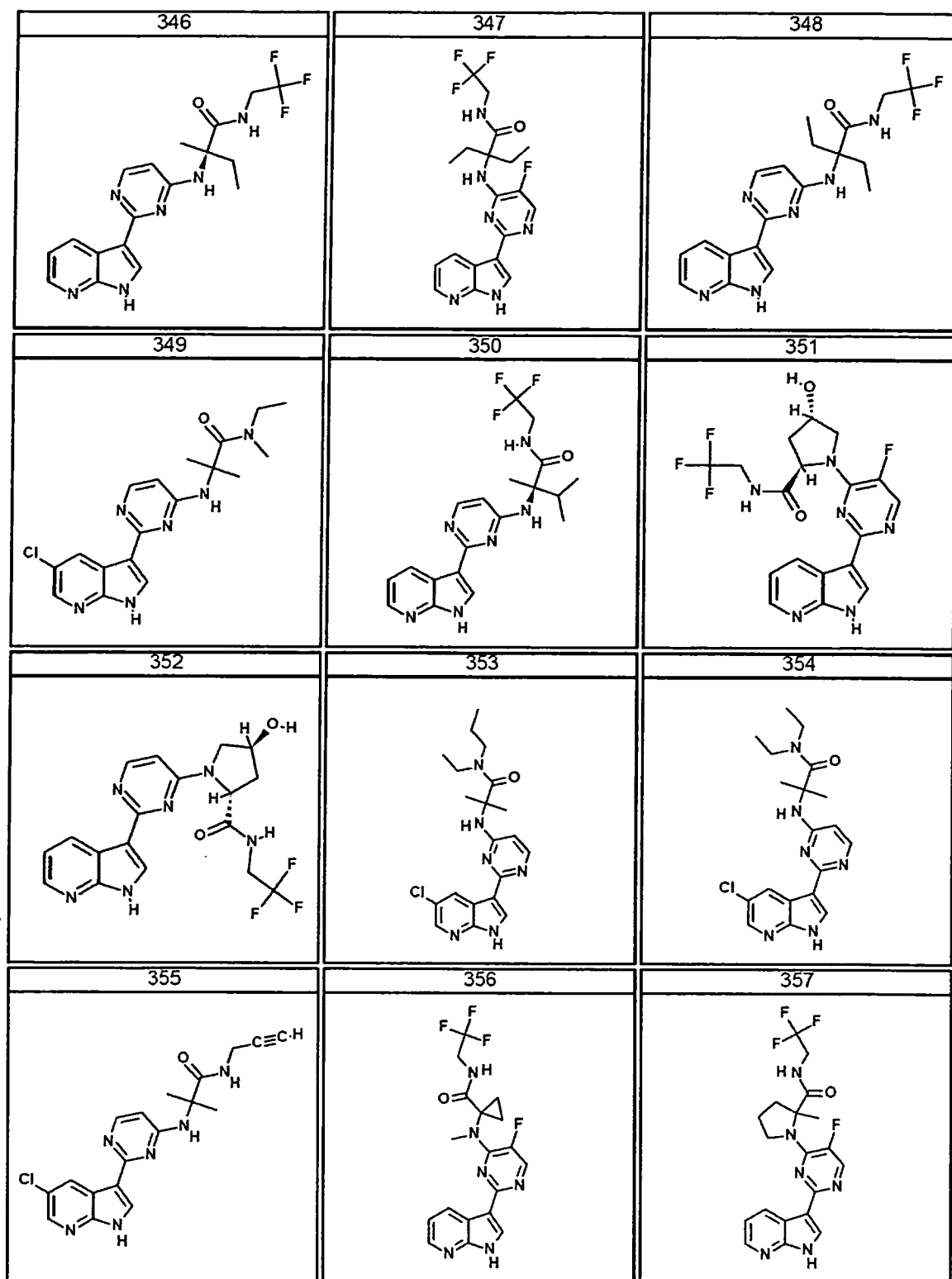


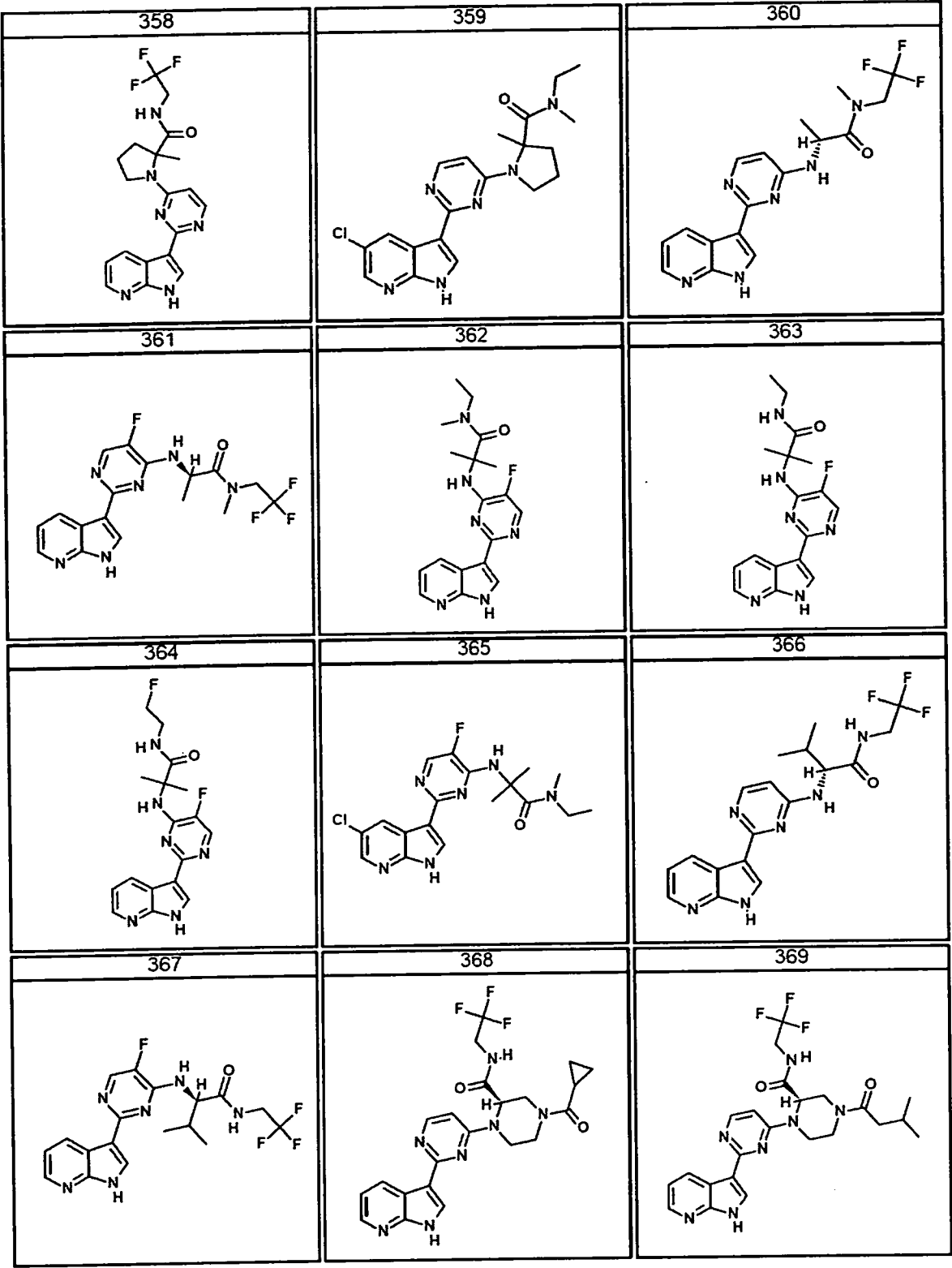
表 3

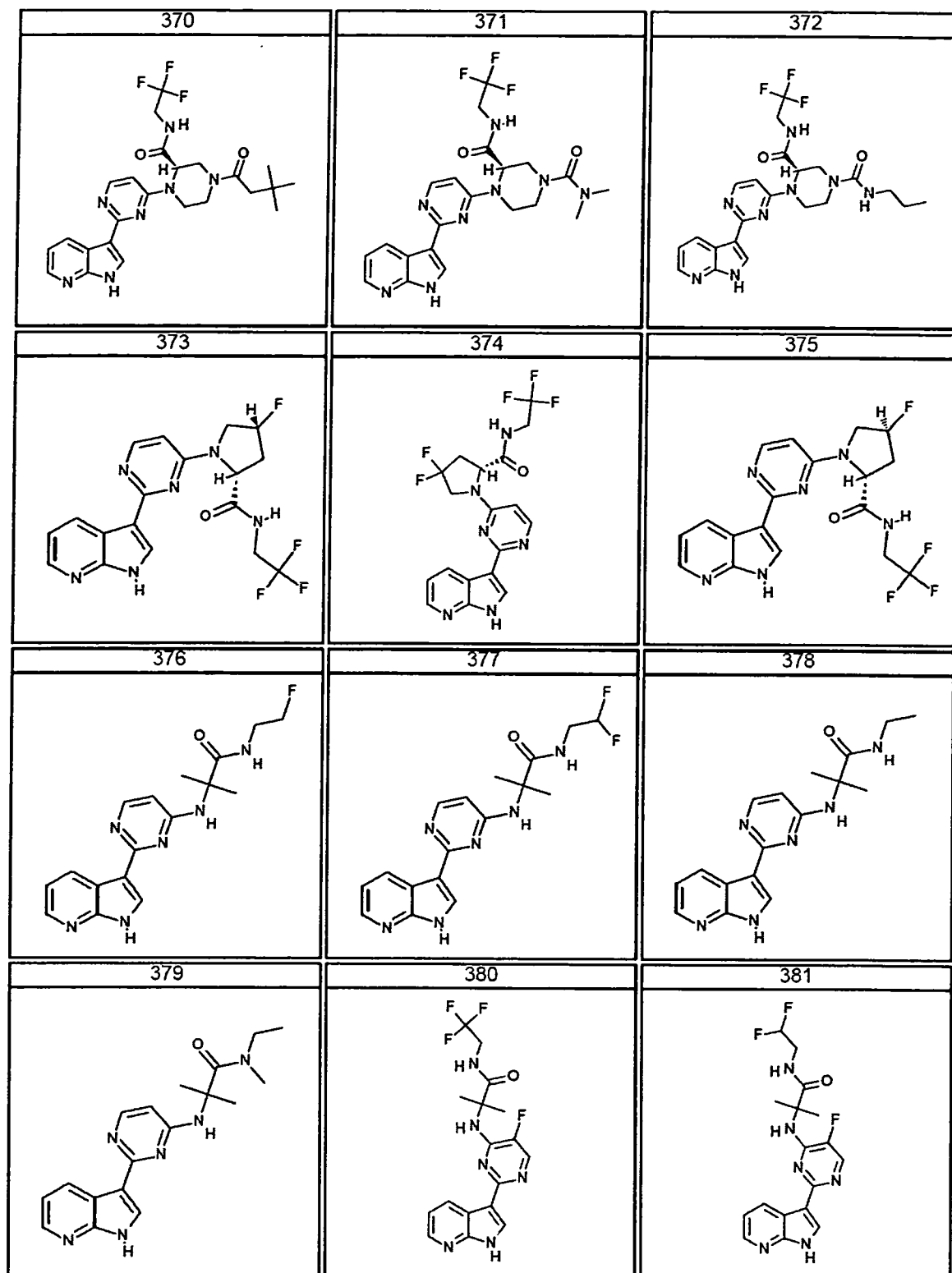
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		

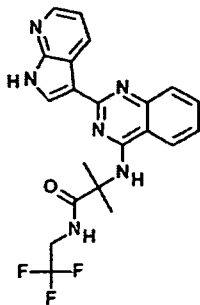
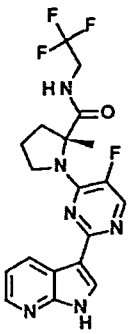
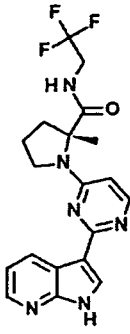
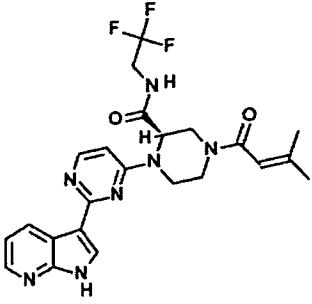
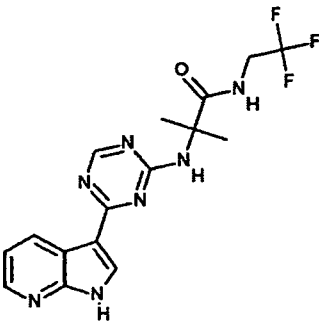
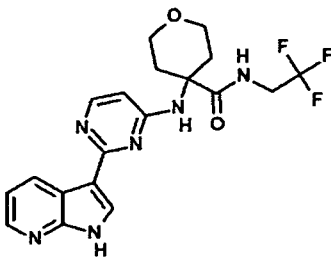
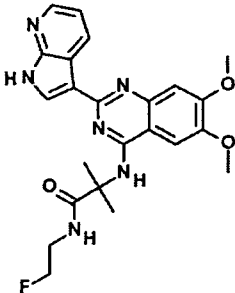
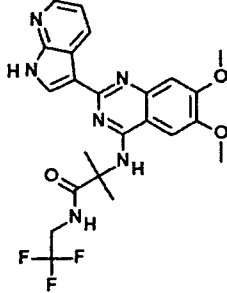
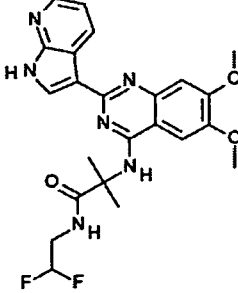
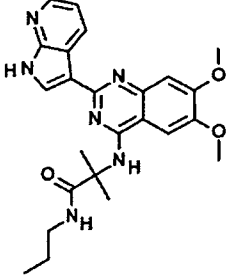
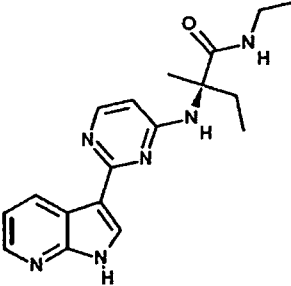
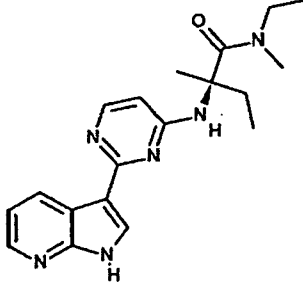
322 	323 	324 
325 	326 	327 
328 	329 	330 
331 	332 	333 

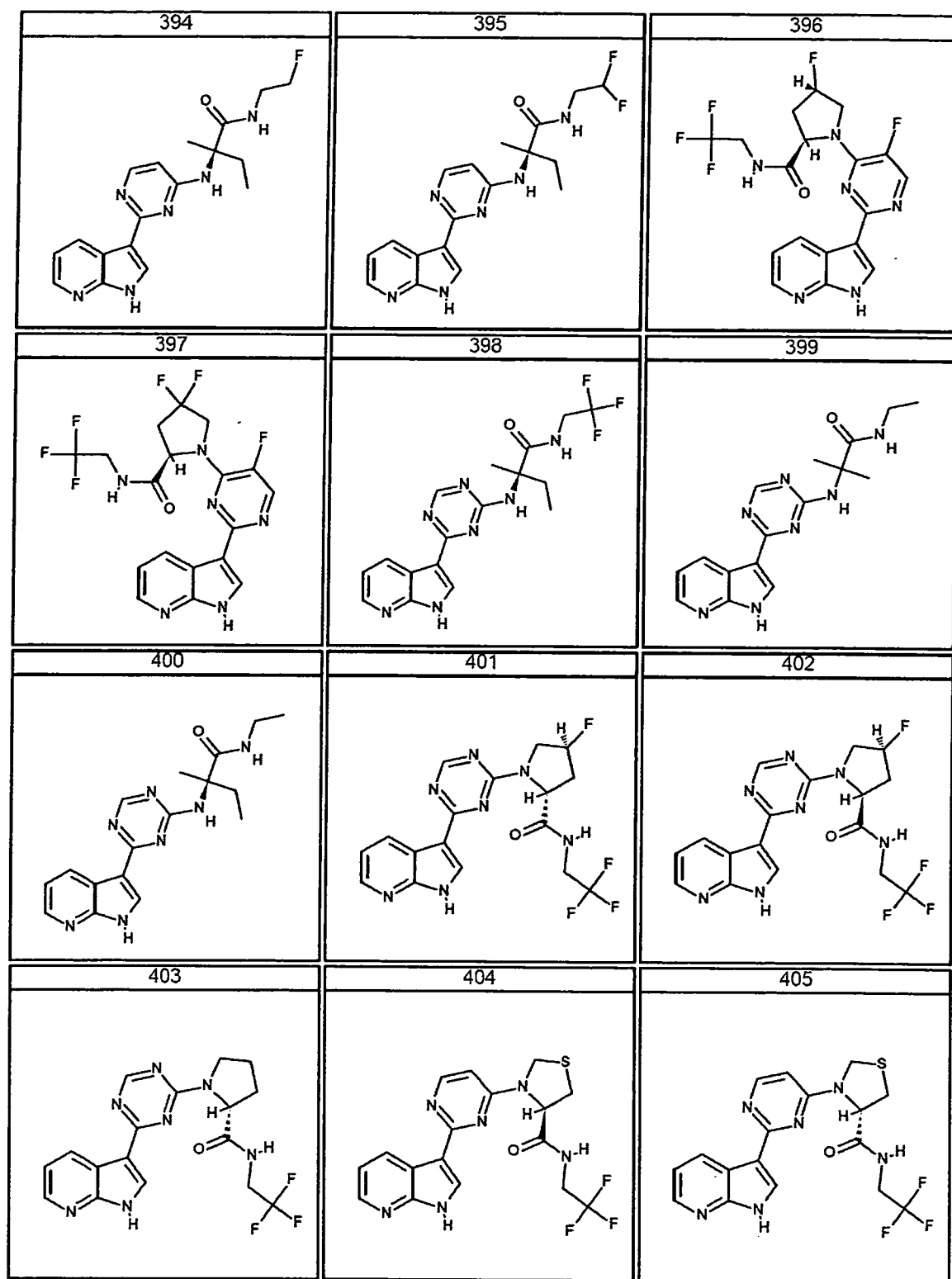








382	383	384
		
385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		



用途、調配及投藥

醫藥學上可接受之組合物

在另一實施例中，本發明提供一種包含式 I、IA、IB、II 或 III 之化合物之醫藥組合物。

在另一實施例中，組合物額外包含選自下列者之治療劑：化學治療劑或抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、治療心血管疾病之藥劑、治療破壞性骨病症之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑或治療免疫缺陷病症之藥劑。

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物的量為在生物樣本中或在患者體內能可量測地抑制蛋白激酶、尤其JAK家族激酶之量。本發明之組合物以調配成可投藥至需要該組合物之患者為較佳。本發明之組合物以調配成可供患者口服為最佳。

如本文所用之術語"患者"意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥學上可接受之組合物，其中此等組合物包含如本文所述之化合物之任一者且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，此等組合物視情況進一步包含一或多種額外之治療劑。

亦應瞭解，某些本發明之化合物可以用於治療之游離形式或(合適時)作為其醫藥學上可接受之衍生物存在。根據本發明，醫藥學上可接受之衍生物包括(但不限於)在向有需要之患者投與後能夠直接或間接提供如本文中另外所述

之化合物的醫藥學上可接受之前藥、鹽、酯、該等酯之鹽或任何其他加合物或衍生物，或其代謝物或殘餘物。如本文所用之術語"其具抑制活性之代謝物或殘餘物"意謂其代謝物或殘餘物亦為JAK家族激酶之抑制劑。

如本文所用之術語"醫藥學上可接受之鹽"係指在合理醫藥判斷之範疇內適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及其類似反應之彼等鹽。

醫藥學上可接受之鹽在此項技術中已為吾人所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19(以引用之方式併入本文)中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括得自合適之無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽的實例為與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換法)形成之胺基之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺

酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。得自合適鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預見本文所揭示之化合物之任何鹼性含氮基團之季銨化。可由該季銨化獲得水溶性或油溶性或可分散產物。代表性鹼或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及其類似物。其他醫藥學上可接受之鹽包括(合適時)無毒銨、第四銨及使用諸如以下平衡離子所形成之胺陽離子：鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根。

如上文所述，本發明之醫藥學上可接受之組合物額外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文中所用，其包括如適合於所要之特定劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。Remington's Pharmaceutical Sciences，第十六版，E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物之各種載劑及製備該等組合物之已知技術。除非任何習知載劑介質(諸如)因產生任何不良生物作用或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組份相互作用而與本發明之化合物

不相容，否則其用途涵蓋於本發明之範疇內。

可用作醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物、羊毛脂、糖類(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)、澱粉類(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、纖維素及其衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)、粉末狀黃耆膠、麥芽、明膠、滑石、賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟(suppository wax))、油類(諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、二醇類(諸如丙二醇或聚乙二醇)、酯類(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、瓊脂、緩衝劑(諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁)、褐藻酸、無熱原質水、等滲鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒可相容潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷而存在於組合物中。

如本文所用之術語"可量測地抑制"意謂包含本發明之化合物及JAK激酶之樣本與不存在該化合物包含JAK激酶之等效樣本之間激酶活性、尤其JAK激酶活性可量測之變

化。

本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經口腔、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用之術語"非經腸"包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、眼內、肝內、病灶內及顱骨內注射或輸注技術。組合物較佳係經口、經腹膜內或經靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。可根據此項技術中已知之技術使用合適之分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配此等懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液，例如1,3-丁二醇中之溶液。水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液為可使用之可接受之媒劑及溶劑。此外，通常將無菌、不揮發性油用作溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可使用任何溫和之不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。如為天然醫藥學上可接受之油類(諸如橄欖油或蓖麻油)、尤其其聚氧乙基化型式時，脂肪酸(諸如油酸)及其甘油酯衍生物可用於製備可注射製劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span)及通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受

之劑型經口投與，該等劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於口服使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。一般亦添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式口服投藥而言，可用之稀釋劑包括乳糖及經乾燥之玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於口服使用時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑合併。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投藥之栓劑形式投與。此等形式可藉由使藥劑與合適之無刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體而在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可經局部投與，尤其當治療目標包括易於藉由局部敷用接取之區域或器官(包括眼病、皮膚病、下腸道疾病)時亦如此。易於製備用於此等區域或器官中每一者之合適的局部調配物。

下腸道之局部敷用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以合適之灌腸劑調配物之方式實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部敷用而言，醫藥學上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組份的合適軟膏。用於本發明之化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥學上可

接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的合適洗劑或乳膏。適當載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

對於眼用而言，醫藥學上可接受之組合物可在有或無防腐劑(諸如氯苄烷銨)之情況下調配為(例如)等滲、pH值經調節之無菌生理食鹽水或其他水溶液中之微粉化懸浮液，或較佳調配為等滲、pH值經調節之生理食鹽水或其他水溶液中之溶液。或者，對於眼用而言，醫藥學上可接受之組合物可調配成軟膏，諸如石蠟脂。本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可以鼻噴霧劑或吸入劑形式投與。根據醫藥調配技術中熟知之技術製備該等組合物，且可使用苯甲醇或其他合適之防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知之增溶劑或分散劑將其製備為生理食鹽水中之溶液。

最佳將本發明之醫藥學上可接受之組合物調配用於口服投藥。

用於口服投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲甲醯胺、油類(尤其棉籽油、花

生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液為可使用之可接受之媒劑及溶劑。此外，通常將無菌、不揮發性油用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。此外，將諸如油酸之脂肪酸用於可注射調配物之製備中。

可注射調配物可(例如)藉由濾過保留細菌之過濾器(bacterial-retaining filter)或藉由將滅菌劑併入無菌固體組合物形式中來滅菌，該等無菌組合物可在使用之前溶解或分散在無菌水或其他無菌可注射介質中。

為了延長本發明之化合物的作用，通常需要減緩皮下或肌肉注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶型物質的液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率取決於其溶解速率，其溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形態。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物形式之延緩吸收。藉由在諸如

聚乳酸交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成化合物之微膠囊基質製造可注射儲槽形式。視化合物比聚合物之比率及所用之特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物截留在與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

用於直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由使本發明之化合物與合適之無刺激賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等合適之賦形劑或載劑在環境溫度下為固體而在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物。

用於口服投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)諸如甘油之保濕劑；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)諸如石蠟之溶液阻滯劑；f)諸如第四銨化合物之吸收促進劑；g)濕潤劑，例如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)諸如高嶺土及膨潤土之吸收劑；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑、丸劑之情況下，

劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。可用諸如腸包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣之包衣及外殼製備固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有組合物從而使其可視情況以延緩之方式僅或優先在腸道之某一部分中釋放活性成份。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

活性化合物亦可為具有一或多種如上文所述之賦形劑之微膠囊形式。固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑可用諸如腸包衣、控釋包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣之包衣及外殼來製備。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如為標準慣例，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑之外的其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有組合物從而使其可視情況以延緩之方式僅或優先在腸道某一部分中釋放活性成份。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明之化合物的劑型包括軟膏、

糊狀物、乳膏、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組份在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及如可需要之任何所需之防腐劑或緩衝劑混雜。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。此外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有提供化合物至身體之受控傳遞之額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散在適當介質中來製備。吸收增強劑亦可用於增加化合物越過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散在聚合物基質或凝膠中加以控制。

本發明之化合物較佳調配成易於投藥且劑量均一之單位劑型。如本文所用之表述"單位劑型"係指適合待治療患者之實體上不連續之藥劑單位。然而，應瞭解本發明之化合物及組合物之總日常劑量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。任何特定患者或有機體之特定有效劑量含量將取決於多種因素，包括：所治療之病症及病症之嚴重程度、所用特定化合物之活性、所用之特定組合物、患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥時間、投藥路線及所用特定化合物之排泄率、治療持續時間、與所用特定化合物組合或同時使用之藥物及其醫學技術中熟知之類似因素。

可與載劑材料組合以製造單一劑型組合物之本發明之化合物的量將視所治療之主體、特定投藥模式而變化。較佳應調配組合物從而使得可向接收此等組合物之患者投與介於每天每公斤體重0.01-100毫克之間之劑量的抑制劑。

視待治療或預防之特定病況或疾病而定，通常投與以治療或預防該病況之額外治療劑亦可存在於本發明之組合物中。如本文所用，通常投與以治療或預防特定疾病或病況之額外治療劑稱為"適合所治療之疾病或病況"。

舉例而言，化學治療劑或其他抗增生藥劑可與本發明之化合物組合以治療增生性疾病及癌症。已知化學治療劑之實例包括(但不限於)GleevecTM、阿德力黴素(adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)、長春新鹼(vincristine)、環磷醯胺、氟尿嘧啶(flourouracil)、拓朴替康(topotecan)、紫杉醇鹼(taxol)、干擾素及鉑衍生物。

亦可與本發明之抑制劑組合之藥劑的其他實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)之治療劑，諸如 Aricept[®] 及 Exelon[®]；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療劑，諸如 L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)及三環癸胺；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如 Avonex[®]及 Rebif[®])、Copaxone[®]及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)及 Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、維思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)及氟哌丁苯(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺及柳氮

磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑及免疫抑制劑，諸如環孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗瘰劑、離子通道阻斷劑、力魯唑(riluzole)及抗帕金森病藥劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β 阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及抑制素(statin)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病藥劑及生長因子；及用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白。

存在於本發明之組合物中之額外治療劑的量將僅為一般將在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中投與的量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量約50%至100%的範圍內。

化合物及組合物之用途

在一實施例中，本發明提供一種抑制患者體內JAK激酶活性之方法，其包含向該患者投與本發明之化合物或組合物。

在另一實施例中，本發明包含一種治療或減輕患者體內JAK介導之病況或疾病之嚴重程度的方法。如本文所用之術語"JAK介導之疾病"意謂已知JAK家族激酶、尤其JAK2

或 JAK3 起作用之任何疾病或其他有害病況。在另一實施例中，本發明包含一種治療 JAK3 介導之疾病的方法。該等病況包括(但不限於)免疫反應，諸如過敏或 I 型過敏反應、哮喘；自體免疫疾病，諸如移植排斥、移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化；神經退化性病況，諸如家族性肌肉萎縮性側索硬化 (FALS)；以及惡性實體腫瘤及血液惡性腫瘤，諸如白血病及淋巴瘤。

在另一實施例中，本發明提供一種治療選自下述之疾病或病況或減輕其嚴重程度的方法：增生性病況、心臟病、神經退化性病況、自體免疫病況、與器官移植相關之病況、發炎病況、免疫病況或免疫介導病況，該方法包含向該患者投與本發明之化合物或組合物。

在另一實施例中，該方法包含向該患者投與選自以下治療劑之治療劑之額外步驟：化學治療劑或抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑、或用於治療免疫缺陷病況之藥劑，其中該額外治療劑適合所治療之疾病，且該額外治療劑係與該組合物一起作為單一劑型投與或與該組合物分開作為多個劑型之部分投與。

在一實施例中，疾病或病況為過敏或 I 型過敏反應、哮喘、糖尿病、阿茲海默氏病、亨廷頓氏病 (Huntington's disease)、帕金森氏病、AIDS 相關之癡呆、肌肉萎縮性側索硬化 (ALS，魯蓋瑞氏病 (Lou Gehrig's Disease))、多發性

硬化(MS)、精神分裂症、心肌細胞肥大、再灌注損傷/缺血(reperfusion/ischemia)、中風、脫髮、移植排斥、移植抗宿主疾病、類風濕性關節炎、肌肉萎縮性側索硬化及多發性硬化及惡性實體腫瘤及血液惡性腫瘤(諸如白血病及淋巴瘤)。在另一實施例中，該疾病或病症為哮喘。在另一實施例中，該疾病或病症為移植排斥。在另一實施例中，該疾病或病症為類風濕性關節炎。

在另一實施例中，本發明之化合物或組合物可用於治療骨髓增生病症。在一實施例中，骨髓增生病症為真性紅血球增多症、原發性血小板增多症或慢性特發性骨髓纖維變性。在另一實施例中，骨髓增生病症為合併骨髓纖維變性之骨髓化生、慢性骨髓白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病、慢性嗜伊紅血球白血病、嗜伊紅血球增多症候群、全身性肥大細胞病、非典型CML或青少年骨髓單核細胞性白血病(juvenile myelomonocytic leukemia)。

在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III之化合物於治療JAK介導之疾病之用途。在另一實施例中，本發明提供該化合物於治療上文所討論之疾病中之任一者之用途。在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III之化合物於製造用於治療JAK介導之疾病之藥物的用途。在另一實施例中，本發明提供該化合物於製造用於治療上文所討論之疾病中之任一者之藥物的用途。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制生物樣本中JAK激酶活性之方法，其包含使該生物樣本與本發明之化合物

或組合物接觸。

如本文所用之術語"生物樣本"意謂離體樣本且包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；組織或器官樣本或其提取物；自哺乳動物獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

抑制生物樣本中之激酶活性、尤其JAK激酶活性可用於熟習此項技術者已知之各種目的。該等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物標本儲存及生物學檢定。

在本發明之某些實施例中，化合物或醫藥學上可接受之組合物之"有效量"為治療上述病症中之一或多者或減輕其嚴重程度有效的量。根據本發明之方法，化合物及組合物可使用對於治療病症或疾病或減輕其嚴重程度有效的任何量及經由任何投藥路徑來投與。所需之確切量將隨受檢者之不同而變化，此視受檢者之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定。

在另一實施例中，本發明之方法包含將額外的治療劑分開地投與至該患者之額外步驟。當分開地投與此等額外的治療劑時，該另外的治療劑可在投與本發明組合物之前或之後投與或與本發明組合物相繼投與。

本發明之化合物或其醫藥組合物亦可用於包覆可植入醫學裝置，諸如角膜、人工瓣膜、血管移植物、支架及導

管。已使用(例如)血管支架克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者有凝塊形成或血小板活化之危險。此等不需要之作用可藉由用包含本發明之化合物之醫藥學上可接受的組合物預先包覆該裝置來預防或緩和。

合適之包覆及經包覆之可植入裝置之一般製備在美國專利 6,099,562、5,886,026 及 5,304,121 中得以描述。包覆一般為生物可相容之聚合材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙二醇及其混合物。包覆可視情況經以下物質之合適頂層進一步覆蓋以賦予組合物受控釋放特徵：氟矽氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其組合。經本發明之化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。亦可將化合物包覆在可植入醫學裝置(諸如珠粒)上，或與聚合物或其他分子共同調配以提供"藥物儲槽"，從而允許藥物經一段比投與藥物水溶液長之時間釋放。

合成方法及化合物之特徵

本發明之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之關於類似化合物之方法或藉由下述實例中所描述之彼等方法來製備。參見(例如)以全文引用之方式併入本文之 WO 2005/095400 中所描述的實例。

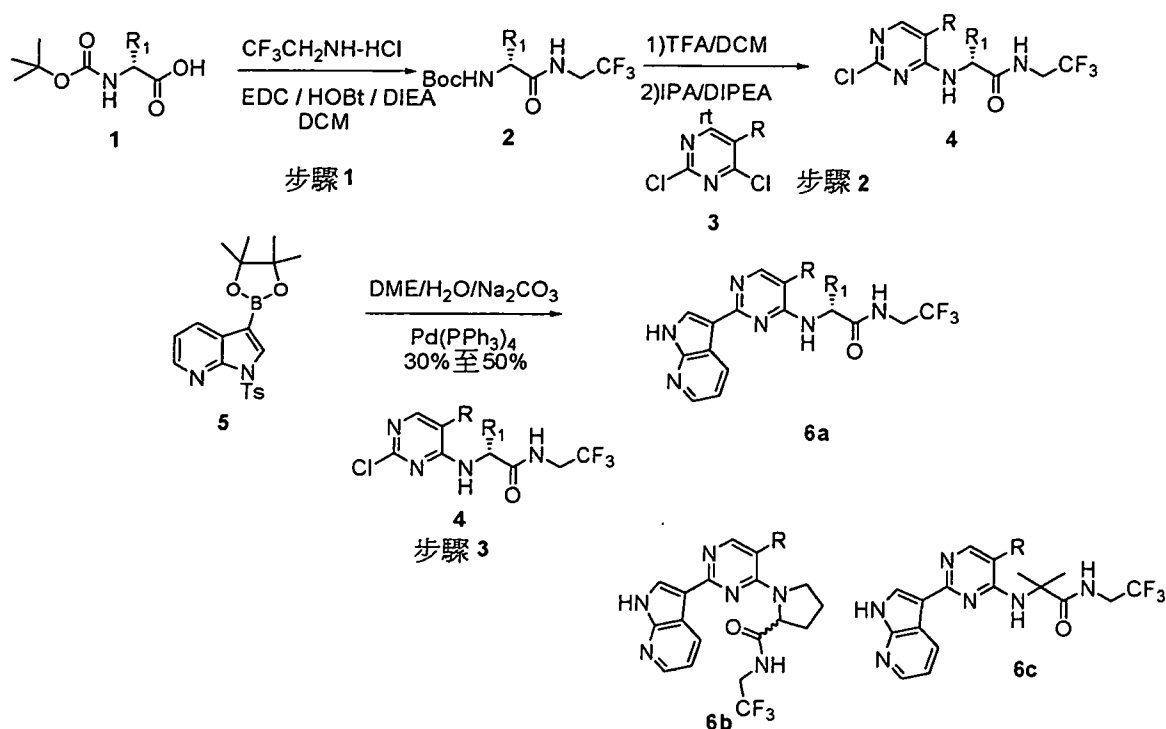
實例中所提供之所有參考文獻均係以引用之方式併入本文。如本文所用之所有縮略語、符號及常規與當代科學文獻中所用之彼等者一致。參見(例如)Janet S. Dodd 編，*The*

ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 第2版, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, 其係以其全文引用之方式併入本文。

實例

實例1：製備本發明之化合物

通用合成流程



步驟1

向經攪拌之第三丁氧基-缬氨酸(1; R_1 為 Me; 3.8 g, 0.02 mol)、EDC(4.63 g, 0.024 mol)、HOBt(4.0 g, 0.026 mol)、DIEA(10.5 mL, 0.06 mol)於 100 mL DCM 中之溶液中添加三氟乙胺鹽酸鹽(2.92 g, 0.022 mol)。攪拌反應混合物 16 h。將其濃縮至乾且再溶解於 EtOAc 中，依次用 0.5 N HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層且在真空中濃縮得到 5.4 g(98%)白色固體 2。

步驟2

在室溫下用 1:1 之 DCM/TFA 之混合物使化合物 2 (5.32 g, 0.0197 mol) 去保護歷時 45 min。濃縮至乾得到中間物胺，將其直接用於下一步驟。在室溫下，於異丙醇中攪拌 5-氟-2,4-二氯嘧啶 (3; R 為 F; 3.28 g, 0.0197 mol)、粗胺 TFA 鹽 (5.25 g, 0.0197 mol) 及 DIEA (10.27 mL, 0.059 mol) 之混合物 16 h。在真空中濃縮反應混合物且將其再溶解於 EtOAc 中，依次用 0.5 N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。乾燥 (Na₂SO₄) 有機層且在真空中濃縮得到粗油，使其經歷層析 (50% EtOAc / 50% 己烷) 得到所需化合物 4。

步驟3

在 150°C 下將 5 (30 mg, 0.075 mmol; 根據 WO 2005/095400 製備)、4 (23 mg, 0.075 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (9 mg, 0.0078 mmol) 及碳酸鈉 2 M (115 µL, 0.23 mmol) 於 1 mL DME 中之混合物微波加熱 10 分鐘。使反應混合物濾過矽膠短墊且用 30% EtOAc-70% 己烷作為溶離劑，濃縮至乾後得到粗中間物，將該中間物直接用於下一步驟。

將粗中間物溶解於 1 mL 無水甲醇中且添加 200 µL 於甲醇 25% 中之甲醇鈉。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 h 且用 6 N HCl (154 µL) 使其中止。在氮氣流下乾燥混合物且藉由逆相 HPLC (10-60 MeCN/水 w/0.5% TFA) 進行純化以提供所需之式 6a 之物質。

可以類似方式使用適當之起始試劑製備式 6b 及 6c 之化合物。舉例而言，式 6b 之化合物一般可藉由用 2-(2,2,2-三氟

乙基胺甲鹽基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯取代化合物1來製備，而式6c之化合物一般可藉由用2-(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯取代化合物1來製備。

實例2：分析結果

下表4、5及6描述本發明之某些化合物之例示性¹H-NMR資料(NMR)及液相層析質譜資料，如藉由電噴霧法所量測，以質量加質子(M+H)及滯留時間(RT)報導，其中表4、5及6中化合物之編號分別與表1、2及3中所描述之化合物對應(空格表示未進行測試)：

表4

化合物編號	M+H	RT	NMR
1	442.90	2.20	DMSO-d ₆ : 12.4 (br s, 1H); 8.7 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0-3.8 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.05-1.9 (m, 3H)。
2	442.90	2.20	DMSO-d ₆ : 12.4 (br s, 1H); 8.7 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0-3.8 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.05-1.9 (m, 3H)。
3	430.90	2.50	(CD ₃ OD) 1.7 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.5 (t, 1H), 8.85 (d, 1H)。
4	463.00	1.90	(CD ₃ OD) 1.9 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.55 (d+t, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (d, 1H)。
5	399.00	1.70	DMSO-d ₆ : 8.92 (m, 1H); 8.60 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.18 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.72 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 1.42 9d, 3H)。
6	417.00	2.40	DMSO-d ₆ : 8.70 (dd, 1H); 8.65 *s, 1H); 8.28 (m, 2H); 8.20 (m, 1H); 7.90 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 1.41 (d, 3H)。
7	449.00	2.10	DMSO-d ₆ : 8.86 (m, 1H); 8.76(m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 7.96 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 5.00 (m, 1H); 3.98 (m, 2H); 1.58 (d, 3H)。
8	459.30	1.70	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (t, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 5H); 1.9 (m, 1H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
9	457.30	2.20	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05-3.8 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.15 (m, 3H) °
10	459.30	1.80	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.9-3.8 (m, 3H); 1.95 (m, 2H) °
11	455.30	2.10	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 4H); 1.8-1.6 (m, 2H); 0.75 (m, 1H); 0.4 (m, 1H) °
12	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (t, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.65 (m, 5H); 1.9 (m, 1H) °
13	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.3 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.65 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 1H) °
14	425.00	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 6.7 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 2.4 (m, 1H); 2.15-1.95 (m, 3H) °
15	461.30	2.10	
16	425.00	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.85 (m, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.3 (m, 1H); 6.7 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.9 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 2.4 (m, 1H); 2.15-1.95 (m, 3H) °
17	461.30	2.20	
18	427.20	1.90	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.8 (bs, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.0 (d, 3H) °
19	441.20	2.00	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.7 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8 (t, 1H), 3.8-4.2 (m, 4H), 1.7 (bs, 2H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H) °
20	445.20	2.90	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H) °
21	459.20	3.00	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 3.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H) °
22	473.20	3.40	DMSO d6: 8.7 ppm (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H) °
23	431.10	2.50	DMSO d6: 12.4 (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 7.7 (bs, 1H), 4.5 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 1.9 (q, 2H), 1.0 (t, 3H) °

化合物 編號	M+H	RT	NMR
24	413.10	1.80	DMSO d6: 12.9 ppm (bs, 1H), 9.0 (t, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.7 (bs, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.8-4.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)。
25	439.20	2.00	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 1.53-2.05 (m, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.83-4.32 (m, 3H), 7.06 (s, br., 1H), 8.18 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.83 (s, br., 1H)。
26	457.10	3.20	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 1.57-2.03 (m, 6H), 2.37-2.44 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 5.38 (s, br., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。
27	429.30	2.30	(CD ₃ OD) 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 8.25 (m, 3H), 8.6 (t, 1H), 8.8 (d, 1H)。
28	439.20	1.90	DMSO d6: 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 3.9-4.1 (m, 3H), 1.9 (q, 1H), 1.6 (q, 1H), 0.9 (bs, 1H), 0.5 (m, 2H), 0.2 (m, 2H)。
29	457.10	2.80	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.8 (bs, 1H), 4.7 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.4 (m, 2H), 0.2 (m, 2H)。
30	459.10	1.90	DMSO d6: 12.9 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.1 (m, 3H), 2.0 (s, 3H)。
31	477.10	2.70	DMSO d6: 12.4 ppm (bs, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 4.8 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (s, 3H)。
32	458.10	1.90	(d4- 甲醇) 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.01-3.55 (m, 4 H), 3.17 (dd, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H)。
33	440.10	1.40	(d4- 甲醇) 8.72 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.12-3.87 (m, 3 H), 3.57 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.14-2.82 (m, 3 H)。
34	457.00	3.00	DMSO-d6: 12.4 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.35-8.25 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 3.95-3.8 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.65 (s, 3H)。
35	483.10	2.80	
36	469.10	2.50	DMSO d6: 12.5 (bs, 1H); 9.0 (m, 1H); 8.7 (m, 3H); 8.3 (m, 1H); 4.8 (bs, 1H); 4.0-3.5 (m, 4); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 3H)。
37	411.10	2.10	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.42-2.52 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 5.09-5.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
38	459.10	2.90	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 3.46-3.69 (m, 2H), 3.88-4.04 (m, 3H), 4.13-4.52 (m, 3H), 4.83-4.90 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 8.68 (s, 1H)。
39	458.10	1.80	(d4- 甲醇) 8.74 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.66 (ddd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H)。
40	440.10	1.40	(d4- 甲醇) 8.72 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.10-2.84 (m, 8H)。
41	525.10	2.70	(d4- 甲醇) 8.72 及 8.70 (2d, 1H), 8.31 及 8.27 (2d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 及 8.14 (2s, 1H), 7.35, 7.24 (2d, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.51-3.52 (m, 10 H)。
42	508.10	1.80	(d4- 甲醇) 8.73 及 8.70 (2d, 1H), 8.36 及 8.33 (2d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 6.73, 6.61 (2d, 1H), 5.50, 5.22 (2 br s, 1H), 4.51-3.51 (m, 10 H)。
43	427.10	1.90	DMSO d ₆ : 13.0 ppm (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 3.8-4.2 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)。
44	445.10	2.70	DMSO d ₆ : 12.4 ppm (s, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 7.8 (bs, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)。
45	425.10	2.20	DMSO-d ₆ : 12.45 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.5 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 5.9 (t, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.6-3.4 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H)。
46	443.10	2.50	DMSO 1.9 (m, 2H), 2.3 (q, 2H), 2.75 (bq, 2H), 3.8 (m, 2H), 8 (d, 1H), 8.15 (部分重疊 bt, bs, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H)。
47	407.10	1.60	DMSO-d ₆ : 13.0 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 3H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 5.9 (t, 1H); 4.9 (d, 0.7H); 4.65 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H)。
48	413.10	1.70	(CD ₃ OD) 1.75 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.65 (bt, 1H), 8.8 (s, 1H)。
49	389.10	2.00	DMSO-d ₆ : 12.4 (br s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (m, 1H); 8.05 (m, 1H); 4.7 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 0.95 (m, 3H)。
50	457.10	2.70	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.48 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.31 (qn, 甲醇-d ₄), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.88 (m, 4H)。
51	471.10	3.07	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
52	371.20	1.50	DMSO-d6: 13.0 (s, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 6.75 (d, 0.7H) 6.35 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.55 (d, 0.3H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.05 (dd, 0.7H); 0.95 (dd, 2.3H)。
53	439.20	1.80	DMSO-d6: 12.85 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4-8.35 (m, 2h); 8.3 (d, 1H); 6.7 (m, 1h); 3.95-3.7 (m, 4H); 2.15 (m, 4H); 1.7 (s, 3H)
54	456.80	2.95	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 3H); 8.0 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 2.05 (m, 4H); 1.6 (s, 3H)
55	439.20	1.80	DMSO-d6: 12.85 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4-8.35 (m, 2h); 8.3 (d, 1H); 6.7 (m, 1h); 3.95-3.7 (m, 4H); 2.15 (m, 4H); 1.7 (s, 3H)。
56	469.10	2.00	DMSO-d6: 9.30 (m, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.28 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.00 (m, 4H)。
57	497.10	2.70	DMSO-d6: 8.80 (m, 2H); 8.55 (s, 1h); 8.28 (m, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.24 (m, 2H); 3.80 (m, 4H); 2.20 (m, 1H); 1.90 (m, 23H); 1.20 (t, 2H)。
58	441.10	2.00	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.9 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
59	459.10	3.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.40 (s, 1H), 8.80 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.58 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)。
60	441.10	2.00	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.0 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.50 (t, J=6.9 Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (q, J=7.5 Hz, 3H)。
61	459.10	3.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.38 (s, 1H), 8.76 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (m, J=4.2 Hz, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 2.05 (q, J=6.8 Hz, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
62	441.10	2.00	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
63	459.10	3.30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.41 (s, 1H), 8.85 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.29 (s, 2H), 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。
64	429.10	2.39	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.45-2.52 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 8.23-8.30 (m, 3H), 8.63 (s, 1H)。
65	373.40	1.90	DMSO-d ₆ : 12.9 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 9H)。
66	425.10	2.20	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)。
67	409.20	1.80	DMSO-d ₆ : 13.0 (br s, 1H); 8.75 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 6.8 (m, 1H); 6.05 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 3.75-3.5 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 6H)。
68	456.60	3.83	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 1.68-2.00 (m, 6H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.11-8.39 (m, 4H), 8.86-8.92 (m, 1H)。
69	497.80	1.79	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 3.38-4.35 (m, 10H), 4.67 (d, 1H), 5.19-5.54 (m, 1H), 6.80-7.07 (m, 1H), 8.23-8.80 (m, 4H)。
70	525.80	2.08	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 1.29 (d, 6H), 3.43-4.30 (m, 7H), 4.68 (d, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.44 (s, br., 1H), 7.01 (s, br., 1H), 8.23-8.58 (m, 4H)。
71	523.80	2.05	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 3.40-4.30 (m, 7H), 4.53-4.74 (m, 3H), 5.19-5.54 (m, 3H), 5.92-6.01 (m, 1H), 6.98 (s, br., 1H), 8.24-8.57 (m, 4H)。
72	459.50	2.99	10.5 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.5-4.8 (s, 6H), 3.98 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (dd, 6H)(CD ₃ CN)。
73	441.20	1.80	
74	429.10	1.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.95 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.04-3.80 (m, 2H), 1.21 (d, J=5.7 Hz, 3H)。
75	423.00	1.80	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.95 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 2.98 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J=7.3 Hz, 2H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
76	429.10	1.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.2 Hz, 3H) °
77	482.40	1.69	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.08 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 6.87-7.08 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H) °
78	518.40	1.83	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.93 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 7.00-7.10 (m, 1H), 8.26-8.56 (m, 4H) °
79	526.50	2.00	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 0.98 (t, 3H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.18-4.90 (m, 11H), 6.86-7.00 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H) °
80	540.50	2.12	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 0.97 (d, 6H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.18-4.90 (m, 11H), 6.86-7.00 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H) °
81	482.50	1.61	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.08 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 6.87-7.08 (m, 1H), 8.24-8.59 (m, 4H) °
82	518.40	1.82	¹ H NMR(CD ₃ OD, 500 MHz): 2.93 (s, 3H), 3.18-4.97 (m, 9H), 7.00-7.10 (m, 1H), 8.26-8.56 (m, 4H) °
83	441.20	1.50	DMSO-d ₆ : 12.85 (br s, 1H); 9.05 (s, 0.3H); 8.9 (s, 0.7H); 8.7 (m, 0.3H); 8.65-8.5 (m, 1.7H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.9 (m, 0.7H); 4.7 (m, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.05-3.5 (m, 5H); 2.05 (m, 1H) °
84	473.10	2.20	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.35-8.1 (m, 4H); 6.4 (m, 1H); 4.7 (dd, 1H); 4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H) °
85	459.10	2.00	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 5H); 1.9 (m, 1H) °
86	413.20	2.30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.63 (s, 1H), 8.87-8.86 (bs, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.35-8.31 (m, 2H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.39 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.9 Hz, 3H) °
87	431.20	2.70	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.38 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 2H), 8.32 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.4, 2.8 Hz, 2H), 5.16 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.17 (d, J=4.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H) °
88	400.10	2.30	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.30 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.42 (m, 3H) °
89	441.20	2.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.41 (s, 1H), 8.78 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.20 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H) °

化合物 編號	M+H	RT	NMR
90	459.10	3.40	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.98 (s, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 5.4 (bs, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.14 (bs, 3H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.03 (bs, 3H), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 3H) °
91	459.40	2.95	10.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.1-4.5 (s, 8H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.09 (dd, 6H) (CD ₃ CN) °
92	445.40	2.70	10.69 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.75-4.2 (m, 26H), 2.20 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 0.93 (t, 3H) (CD ₃ CN) °
93	487.30	2.10	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (s, 1H); 4.75 (dd, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.05-3.8 (m, 4H); 3.6-3.45 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H) °
94	499.40	2.20	
95	469.40	1.90	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 9.1-8.3 (m, 5H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.85 (m, 0.7H); 4.6 (m, 0.3H); 4.3 (m, 1H); 4.1-3.5 (m, 7H); 2.1 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H) °
96	481.40	2.00	
97	426.10	2.51	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.82 (m, 0.5H); 8.75 (s, 0.5H); 8.62 (m, 1H); 8.58 (s, 0.5H); 8.48 (m, 1H); 8.38 (m, 0.5H); 8.35 (m, 0.5H); 8.22 (m, 0.5H); 4.65-4.55 (m, 1H); 3.80-3.60 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 1.90 (m, 3H) °
98	414.10	2.52	DMSO-d ₆ : 12.6 (m, 1H); 8.95 (s, 0.5H); 8.70 (m, 0.5H); 8.50 (m, 0.5H); 8.40 (0.5H); 8.20 (m, 2.0H); 8.10-7.90 (m, 1H) °
99	427.10	1.80	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 13.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69-8.66 (m, 3H), 8.61 (m, 1H), 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H) °
100	445.10	2.70	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 12.36 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (t, J=6.4 Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H) °
101	473.21	2.55	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 8.75 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.1-3.75 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 2.0 (m, 1H) °
102	487.23	2.70	DMSO-d ₆ : 12.3 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.2 (m, 1H); 4.05-4.75 (m, 4H); 3.5 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 1.1 (dd, 3H) °
103	455.10	1.70	
104	500.10	1.90	

105	499.10	2.90	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 5.9 (m, 1H); 5.3 (d, 1H); 5.15 (d, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.3 (m, 1H); 4.05 (m, 2H); 4.0-3.8 (m, 5H); 2.0 (m, 1H) °
106	455.10	1.70	
107	427.40	1.80	10.07 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.91 (t, 3H) (CD ₃ CN) °
108	359.40	1.65	
109	395.40	1.77	
110	441.40	1.91	10.01 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (dd, 6H) (CD ₃ CN) °
111	414.10	2.50	DMSO-d6: 12.65 (m, 1H); 8.95 (s, 0.5H); 8.72 (m, 0.5H); 8.70 (m, 0.5H); 8.50 (m, 1H); 8.48 (m, 0.5H); 8.40 (m, 0.5H); 8.30 (m, 1H); 8.28 (m, 0.5H); 8.03 (m, 0.5H); 4.45 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.00 (m, 3H) °
112	440.10	2.70	DMSO-d6: 12.68 (m, 1H); 8.98 (s, 0.5H); 8.68 (s, 0.5H); 8.58 (s, 0.5H); 8.48 (s, 0.5H); 8.43 (s, 0.5H); 8.35-8.15 (m, 3.5H); 3.75 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.65 (m, 4H) °
113	426.10	2.60	DMSO-d6: 12.55 (m, 1H); 8.95 (m, 0.5H); 8.68 (m, 0.5H); 8.62 (m, 0.5H); 8.56 (m, 0.5H); 8.52 (m, 0.5H); 8.45 (m, 0.5H); 8.40 (m, 0.5H); 8.35 (m, 1H); 8.22 (0.5H); 8.16 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 1.88 (m, 2H) °
114	512.10	1.80	DMSO-d6: 12.5 (bs, 1H); 8.95 (bs, 1H); 8.50 (m, 2H); 8.32 (m, 2H); 6.80 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.00-3.40 (m, 10H); 1.15 (t, 3H) °
115	540.10	2.10	
116	496.10	1.70	DMSO-d6: 12.6 (m, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.50 (m, 2H); 8.32 (m, 2H); 6.80 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.00-3.40 (m, 10): 1.15 (t, 3H) °
117	508.10	1.70	
118	522.20	1.90	
119	459.30	1.70	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 1.95 (m, 1H) °
120	441.40	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 9.05 (m, 0.3H); 8.9 (m, 0.7H); 8.7-8.5 (m, 2H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.2 (m, 0.3H); 4.95 (m, 0.7H); 4.7 (m, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.05-3.5 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 2.05 (m, 1H) °
121	425.00	2.03	10.1 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.19 (m, 1H) (CD ₃ CN) °
122	461.30	2.40	
123	443.30	1.90	

124	487.40	2.20	
125	479.40	2.30	
126	443.30	1.90	
127	439.17	1.84	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) 8.79 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.51 (t, J=6.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 4H), 0.00 (TMS) °
128	441.40	2.20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.09-3.78 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.4 Hz, 6H), 0.00 (TMS) °
129	459.40	2.40	
130	461.30	2.40	
131	377.30	1.67	
132	441.09	1.65	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.3 Hz, H), 8.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 2H*0.7 當量 p-TsOH), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H*0.7 當量 p-TsOH), 6.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H*0.7 當量 p-TsOH), 0.00 (TMS) °
133	443.30	2.86	
134	441.16	1.50	
135	455.10	1.80	DMSO-d ₆ : 12.8 (br s, 1H); 9.05-8.85 (m, 1H); 8.8-8.4 (m, 2H); 8.35 (m, 2H); 6.75 (m, 0.8H); 6.2 (m, 0.2H); 4.85 (m, 0.8H); 4.6 (m, 0.2H); 4.2 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.9-3.6 (m, 3H); 3.3 (s, 3H); 2.2 (m, 1H) °
136	455.10	1.80	DMSO-d ₆ : 12.9 (br s, 1H); 8.75-8.25 (m, 5H); 6.75 (m, 0.8H); 8.45 (m, 0.2H); 4.95 (m, 0.8H); 4.75 (m, 0.2H); 4.2 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 3.2 (s, 3H); 2.3 (m, 1H) °
137	473.10	2.00	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.1 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.2 (s, 3H); 2.2 (m, 1H) °
138	397.00	1.74	(500 MHz, CD ₃ OD) 8.57 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.3 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.7 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.86-3.8 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 0 (TMS) °
139	445.10	3.30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.51 (s, 1H) °
140	427.10	1.80	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) 12.7 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) °
141	431.10	2.50	DMSO-d ₆ : 12.2 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 3.3(s, 2.5H); 2.9 (s, 0.5H); 1.35 (m, 3H) °

142	413.10	1.80	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.70 (m, 1H); 8.30 (m, 2H); 8.18 (m, 2H); 6.42 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.30 (s, 2.5H); 2.90 (s, 0.5H); 1.32 (m, 3H) °
143	413.10	1.84	
144	377.10	1.70	
145	395.10	1.74	
146	428.10	2.00	
147	411.10	2.00	
148	497.10	2.40	
149	554.00	2.20	
150	498.00	1.80	DMSO-d6: 12.7 (m, 1H); 8.92 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.28 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.30-3.60 (m, 8H); 3.55 (m, 3H) °
151	512.00	1.90	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.90 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.30 (m, 1H); 6.70 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.35-3.55 (m, 10H); 1.15 (t, 3H) °
152	526.10	2.00	
153	526.00	2.00	
154	540.10	2.10	
155	540.10	2.10	
156	532.80	3.10	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.1 (m, 3H); 4.85 (dd, 1H); 4.35-4.1 (m, 2H); 4.0-3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 2.85 (m, 1H); 2.4 (m, 1H) °
157	546.90	3.20	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.9 (dd, 1H); 4.1-3.75 (m, 4H); 3.1-2.9 (m, 5H); 2.15 (m, 1H); 1.95 (m, 2H) °
158	493.90	1.70	
159	522.00	1.90	
160	524.00	1.90	
161	538.00	2.10	
162	511.00	1.70	DMSO-d6: 12.8 (m, 1H); 8.90 (m, 1H); 8.55 (m, 2H); 8.35 (m, 2H); 6.80 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.20-3.60 (m, 8H); 2.62 (s, 6H) °
163	525.00	1.80	
164	560.00	2.20	
165	508.00	1.80	
166	443.00	1.60	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 8.95-8.65 (m, 1H); 8.65-8.45 (m, 2H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.25 (m, 0.3H); 5.5 (d, 1H); 5.05 (m, 0.7H); 4.85 (m, 0.3H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.8-2.55 (m, 1H); 2.5-2.35 (m, 1H) °
167	460.90	1.80	DMSO-d6: 12.75 (br s, 1H); 9.0 (m, 1H); 8.65-8.3 (m, 4H); 6.7 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H) °
168	443.00	1.60	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.2-8.9 (m, 1H); 8.7-8.45 (m, 2H); 8.4-8.3 (m, 2H); 6.75 (m, 0.7H); 6.25 (m, 0.3H); 5.55 (d, 1H); 5.0 (m, 0.7H); 4.8 (m, 0.3H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.9-2.7 (m, 1H); 2.3-2.1 (m, 1H) °

169	403.10	2.20	DMSO-d6: 12.45 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (m, 1H); 8.0 (dd, 1H); 4.7 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.4 (m, 2H); 0.75 (m, 3H) °
170	385.10	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.7 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 3.2-3.05 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.5-1.3 (m, 2H); 0.8 (m, 1H); 0.7 (m, 2H) °
171	387.40	2.00	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.65 (s, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.45 (m, 2H); 1.1-0.95 (m, 6H); 0.85 (m, 3H) °
172	457.10	2.40	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3-8.25 (m, 3H); 8.2 (m, 1H); 4.65 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.5-3.3 (m, 2H); 2.4-2.2 (m, 3H); 2.0 (m, 3H) °
173	439.20	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.7-8.65 (m, 2H); 8.45-8.25 (m, 3H); 6.75 (d, 0.8H); 6.3 (d, 0.2H); 4.85 (d, 0.8H); 4.55 (d, 0.2H); 4.05-3.55 (m, 4H); 2.4-2.25 (m, 3H); 2.1-2.0 (m, 3H) °
174	441.40	2.00	
175	373.40	1.74	
176	427.30	1.87	
177	401.10	2.00	DMSO-d6: 12.45 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 4.6 (d, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.95 (m, 3H); 0.6 (m, 2H); 0.4 (m, 1H); 0.35 (m, 1H) °
178	383.10	1.60	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (m, 1H); 8.35-8.2 (m, 2H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.8 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.05-3.6 (m, 2H); 2.7-2.55 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 0.7-0.2 (m, 4H) °
179	385.40	1.90	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.05-0.95 (m, 6H); 0.65 (m, 2H); 0.45 (m, 2H) °
180	371.40	1.65	

表 5

化合物 編號	M+H	RT	NMR
181	473.1	1.9	
182	415.1	1.8	(500 MHz, DMSO) 12.22 (s, 1H), 8.42 (dd, J=2.8, 9.9 Hz, 1H), 8.37 (t, J=6.4 Hz, 1H), 8.26- 8.25 (m, 2H), 8.10 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.78- 3.71 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 0.00 (TMS)。
183	361.1	1.6	(500 MHz, DMSO) 12.27 (s, 1H), 8.47 (dd, J=2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=3.0 Hz, 2H), 8.19 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 3.02- 2.99 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 0.77 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
184	379.1	1.6	(500 MHz, DMSO) 12.3 (s, 1H), 8.45 (dd, J=2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.19 (bs, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.7 (bs, 1H), 4.2 (dt, 2H, 在水下), 3.2 (dq, 2H), 1.6 (s, 6H), 0.00 (TMS)。
185	397.1	1.7	(500 MHz, DMSO) 12.28 (s, 1H), 8.44 (dd, J=2.8, 9.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J=4.4 Hz, 2H), 8.19 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 5.7 (tt, J=48 Hz, J=4.3 Hz, 1H), 3.39- 3.31 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 0.00 (TMS)。
186	375.1	1.7	
187	361.1	2.04	
188	379.1	2.21	
189	343.1	2.04	
190	357.1	2.3	
191	457	2.9	(DMSO-d6) 12.35 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.4-8.25 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.05 (m, 4H); 1.65 (s, 3H)。
192	439	1.7	(DMSO-d6) 12.9 (s, 1H); 8.75-8.65 (m, 1.1H); 8.55 (m, 0.9H); 8.45-8.15 (m, 3H); 6.7 (m, 0.9H); 6.1 (m, 0.1H); 4.15 (m, 0.1H); 3.95 (m, 0.9H); 3.8 (m, 3H); 2.2-2.05 (m, 4H); 1.75-1.6 (m, 3H)。
193	455.1	1.8	(500 MHz, DMSO) 12.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (bd, 2H), 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.82-3.77 (m, 4H), 3.66 (t, J=10.5 Hz, 4H), 2.27- 2.20 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 0.00 (TMS)。
194	439.1	1.7	(500 MHz, DMSO) 12.89 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.82 (bd, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.23 (t, J=10.2 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 0.00 (TMS)。
195	409.1	1.8	
196	427.08	1.7	
197	528.9	2	(DMSO-d6) 12.5 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.4-8.3 (m, 3H); 6.75 (m, 0.5H); 6.5 (m, 0.5H); 4.9 (m, 1H); 4.1-3.7 (m, 4H); 3.1-2.9 (m, 5H); 2.2 (m, 1H); 1.95 (m, 2H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
198	409.1	1.9	(500 MHz, MeOD) 8.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
199	447.1	1.79	(500 MHz, MeOD) 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.66 (s, 1.3H), 1.88 (s, 6H)。(2.66 處之峰未經識別。)
200	397.1	1.65	(500 MHz, DMSO-d6) 12.90 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.87 (d, J=6.5 Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
201	445	1.7	(DMSO-d6) 12.75 (br s, 1H); 9.0 (dd, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.45-8.25 (m, 3H); 6.7 (m, 1H); 5.2 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 4.05-3.7 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H)。
202	441	2.7	(DMSO-d6) 12.25 (br s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.3 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.1-2.0 (m, 4H); 1.65 (s, 3H)。
203	423	1.7	(DMSO-d6) 12.8 (br s, 1H); 8.5-8.2 (m, 5H); 6.7 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.2-2.0 (m, 4H); 1.7 (s, 3H)。
204	427	1.5	(DMSO-d6) 12.85 (br s, 1H); 9.2-9.0 (m, 1H); 8.7-8.6 (m, 1H); 8.4 (m, 3H); 6.85 (m, 0.8H); 6.25 (m, 0.2H); 5.55 (d, 1H); 5.05 (dd, 0.8H); 4.8 (m, 0.2H); 4.2-3.6 (m, 4H); 2.8 (m, 1H); 2.3-2.15 (m, 1H)。
205	423.1	2	
206	441.1	2	
207	459.1	2.1	(500 MHz, DMSO) 13.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80-8.60 (m, 2H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 5.70 (tt, J=15.1, 3.9 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H)。
208	477.1	2.2	(500 MHz, DMSO) 8.85 (s, 1H), 8.67-8.55 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H)。
209	359.1	1.6	(500 MHz, MeOD) 8.48 (dd, J=2.8, 9.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 3.21 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
210	395.1	1.7	(500 MHz, DMSO) 12.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J=6.1 Hz, 2H), 8.31 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 5.95-5.71 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 1.53 (br, 2H), 1.16 (br, 2H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
211	413	1.8	(500 MHz, MeOD) 8.46-8.43 (m, 2H), 8.37 (t, J=4.8 Hz, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (m, 2H) 。 8.71 處之多重峰 (0.47H) 識別為未完全交換之可交換質子，其在 1 h 後減低至 0.38H 。
212	373.1	1.72	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13.04 (s, 1H), 9.16 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.84 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.00 (TMS) 。
213	405.1	1.6	(500 MHz, MeOD) 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 4.21 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J=4.8 Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 6H) 。
214	423	1.71	(500 MHz, MeOD) 8.79 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 5.67-5.43 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 6H) 。
215	441	1.8	(500 MHz, MeOD) 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44-8.34 (m, 1H), 8.34 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (s, 6H) 。
216	471	2.9	(500 MHz, DMSO) 12.32 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.28-8.13 (m, 3H), 4.9-4.75 (m, 1H), 4.7-4.5 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.6 (s, 1H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.1-0.85 (m, 3H) 。
217	439	1.8	(500 MHz, MeOD) 8.77 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.0 Hz, 3H) 。
218	457	2.7	(500 MHz, MeOD) 8.78-8.77 (m, 1H), 8.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 4.90 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.4-1.23 (m, 3H) 。
219	452.9	2	(500 MHz, MeOD) 8.76 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 3H), 6.40 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.90 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 1H) 。
220	469.1	1.84	(500 MHz, DMSO) 13.52-13.35 (br, 1H), 13.12-12.96 (br, 1H), 9.07-8.61 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07-7.54 (m, 2H), 7.40-7.27 (br, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 0.72 (t, J=7.1 Hz, 3H) 。
221	487.1	1.85	(500 MHz, MeOD) 8.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.20 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.36-3.35 (m, 2H), 1.87 (s, 6H) 。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
222	505.1	1.9	(500 MHz, MeOD) 8.89 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.67-5.43 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 1.87 (s, 6H)。
223	483	1.9	(500 MHz, MeOD) 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.62 (t, J=7.5 Hz, 3H)。
224	329.05	1.4	(500 MHz, MeOD) 8.49 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 3.3 (m 與 meoh 信號重疊, 2H), 1.61 (d, 7.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
225	346.93	1.4	
226	365	1.4	(500 MHz, MeOD) 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 8.04 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.84 (t, J=55.8 Hz, 1H), 3.74-3.44 (2m, 2H), 1.63 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
227	383	1.6	
228	391.1	2.3	(500 MHz, DMSO) 12.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.76 (t, J=56.1 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.30 (dd, J=8.6, 18.9 Hz, 2H), 2.01 (qn, J=8.1 Hz, 2H), 0.00 (TMS)。
229	409.1	2.4	(500 MHz, DMSO) 12.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 0.00 (TMS)。
230	369.2	1.6	(500 MHz, DMSO) 12.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.65 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.23 (dd, J=6.9, 14.1 Hz, 2H), 0.54 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
231	373.1	1.76	(500 MHz, DMSO-d6) 13.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.75 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.86 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.00 (TMS)。
232	391.1	1.77	(500 MHz, DMSO-d6) 13.66-13.49 (m, 1H), 12.96-12.93 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J=10.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J=51.9 Hz, 2H), 3.28 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
233	409.1	1.87	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.86-5.64 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.00 (TMS)。
234	387.1	1.87	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13.56 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.20-1.87 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.00 (TMS)。
235	523.1	1.9	
236	355.2	1.8	
237	373.1	1.8	
238	398	2.6	(DMSO-d ₆) 12.56 (m, 1H); 8.80 (m, 0.5H); 8.55 (s, 0.5H); 8.50 (s, 0.5H); 8.45 (m, 1.0H); 8.40-8.30 (m, 1.5H); 8.28 (m, 1.5H); 8.10 (m, 0.5H); 3.80 (m, 2H); 1.42 (m, 6H)。
239	410.9	1.7	(500 MHz, DMSO) (在 100°C 加溫) 12.26 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.13 (bt, 1H), 6.46 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 2H), 0.0(TMS)。
240	395	1.6	(500 MHz, CD ₃ OD, RT) 8.8 (m, 0.6 H), 8.65 (bt, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.45 (bd, 1H), 8.25 (m, 1.3H), 8.1 (d, 0.8 H), 6.7 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 1.8 (bm, 2H), 1.35 (bm, 2H), 0 (TMS)。
241	371.1	1.76	
242	393.1	1.77	
243	411.1	1.86	
244	341.1	1.5	(500 MHz, MeOD, 室溫, 含有構象異構體) 8.77 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 0.29H), 8.54-8.49 (m, 1.66H), 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 0.3H), 8.10 (dd, J=4.3, 7.2 Hz, 0.82H), 6.70 (d, J=7.3 Hz, 0.29H), 6.66 (dd, J=4.3, 7.2 Hz, 0.71H), 3.27-3.18 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 0.98H), 0.96 (t, J=7.1 Hz, 2.2H)。
245	359.1	1.6	(500 MHz, MeOD, 室溫, 含有構象異構體) 8.82-8.72 (m, 0.26H), 8.50 (m, 1.67H), 8.43-8.31 (m, 1.84H), 8.25 (br, 0.26H), 8.10 (d, J=6.4 Hz, 0.72H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.27 (br, 2H)。
246	377.1	1.65	(500 MHz, MeOD, 室溫, 含有構象異構體) 8.77 (dd, J=2.8, 9.1 Hz, 0.28H), 8.57-8.45 (m, 2.29H), 8.32 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.27-8.26 (m, 0.29H), 8.11 (dd, J=4.0, 7.1 Hz, 0.74H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 0.29H), 6.68 (d, J=7.1 Hz, 0.73H), 5.89-5.60 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
247	355.1	1.6	(500 MHz, MeOD, 室溫, 含有構象異構體) 8.77 (dd, J=2.8, 9.3 Hz, 0.28H), 8.56-8.50 (m, 1.68H), 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.4, 7.2 Hz, 0.28H), 8.10 (dd, J=4.4, 7.2 Hz, 0.75H), 6.72-6.70 (m, 0.29H), 6.67 (m, 0.72H), 3.18-3.12 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 0.6H), 1.38 (m, 1.57H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 0.92H), 0.67 (t, J=7.3 Hz, 2.2H)。
248	460.9	2.7	(DMSO-d6) 12.4 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.2 (m, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.3-3.8 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H)。
249	478.9	2.9	(DMSO-d6) 12.4 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H)。
250	373	1.59	(500 MHz, MeOD) 8.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
251	391	1.61	(500 MHz, DMSO) 13.07-12.73 (br, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (br, 1H), 4.18 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.08 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.27 (q, J=5.3 Hz, 1H), 3.22 (q, J=5.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。
252	409.1	1.69	(500 MHz, MeOD) 8.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)。
253	427.1	1.77	(500 MHz, MeOD) 8.78 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)。
254	387	1.66	(500 MHz, MeOD) 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.33 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
255	344	2	(500 MHz, MeOD) 8.79 (br, 0.27H), 8.59 (d, J=8.9 Hz, 0.69H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.08 (br, 0.93H), 0.91 (m, 2.14H)。
256	385	1.9	
257	403	1.8	
258	421	2	
259	399.1	2	
260	428	2.7	(500 MHz, MeOD) 9.07 (s, 0.33H), 8.78 (s, 0.56H), 8.57-8.31 (m, 3.58H), 3.88 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H)。
261	412	2.5	(500 MHz, MeOD) 8.80 (m, 0.35H), 8.56-8.47 (m, 3.2H), 8.40 (m, 0.36H), 8.26 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 0.96 (t, J=7.5 Hz, 3H)。
262	360	2.1	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
263	445	2.4	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.3-3.75 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H)。
264	463	2.8	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.9 (dd, 1H); 8.4-8.3 (m, 2H); 8.25-8.2 (m, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.35 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H)。
265	432.2	2.6	(CD ₃ CN) 10.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.43 (dt, 2H), 3.49 (dt, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (m, 1H)。
266	450.2	2.7	(CD ₃ CN) 10.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 5.90 (tt, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。
267	468.2	2.86	(CD ₃ CN) 10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。
268	450.1	1.88	
269	450.1	1.93	
270	374.1	2.3	(500 MHz, MeOD) 9.05 (s, 0.32H), 8.84 (s, 0.65H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 5H)。
271	358	2.1	(500 MHz, MeOD) 8.78 (br, 0.33H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 0.81H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 3H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 6H)。
272	450	2.4	(500 MHz, MeOD) 8.87 (s, 1H), 8.56 (bt, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.09 (表觀 d, 1H), 4.86 (表觀 d, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 1H), 0.00 (TMS)。
273	464.1	2.5	(500 MHz, MeOD) 8.86 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 0.00 (TMS)。
274	428	2.4	(DMSO-d6)(約 1.3:1 之旋轉混合物) : 12.6 (m, 1H); 9.0 (dd, 0.6H); 8.8 (dd, 0.4H); 8.65-8.3 (m, 4H); 5.6-5.35 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.35 (m, 0.4H); 4.2 (m, 0.6H) 4.1-3.7 (m, 3H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.25-2.05 (m, 1H)。
275	428	2.3	(DMSO-d6)(約 1.3:1 之旋轉混合物) : 12.6 (m, 1H); 8.7-8.25 m, 5H); 5.5-5.3 (m, 1H); 4.9 (d, 0.6H); 4.75 (d, 0.4H); 4.1-3.7 (m, 4H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.4-2.3 (m, 1H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
276	444	2.5	(DMSO-d6)(約 1.3:1 之旋轉混合物); 12.7 (m, 1H); 9.0-8.3 (m, 5H); 5.6-5.4 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.4-3.75 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.25-2.05 (m, 1H)。
277	473	2.3	(DMSO-d6) 12.35 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.35 (s, 3H)。
278	487	2.5	(DMSO-d6) 12.35 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.35-8.15 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.0-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 1.0 (m, 3H)。
279	468.1	1.59	
280	455	1.5	(DMSO-d6) 13.05-12.9 (m, 1H); 8.8-8.25 (m, 5H); 6.75 (m, 0.7H); 6.35 (m, 0.3H); 4.95 (m, 0.7H); 4.75 (m, 0.3H); 4.05-3.6 (m, 4H); 2.4-2.1 (m, 2H); 1.4 (m, 3H)。
281	469	1.6	(DMSO-d6) 13.0-12.9 (m, 1H); 8.8-8.25 (m, 5H); 6.7 (m, 0.7H); 6.3 (m, 0.3H); 5.05-4.8 (m, 1H); 4.1-3.6 (m, 4H); 2.4-2.05 (m, 2H); 1.75-1.6 (m, 2H); 1.05-0.9 (m, 3H)。
282	392.9	2.7	(500 MHz, MeOD) 8.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 3.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H)。
283	410.9	2.7	(500 MHz, MeOD) 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 0.33H), 4.23 (dt, J=47.4, 5.1 Hz, 2H), 3.42 (dt, J=25.5, 5.1 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H)。
284	439.9	1.9	(500 MHz, MeOD) 8.72 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 1.75 (s, 6H)。
285	428	2.8	(500 MHz, MeOD) 9.07 (d, J=1.9 Hz, 0.53H), 8.81-8.78 (m, 0.84H), 8.55 (d, J=10.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 6H)。
286	428.9	2.9	(500 MHz, MeOD) 8.79 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 2.8H), 5.64 (tt, J=56.5, 4.2 Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 1.74 (s, 6H)。
287	446.9	3	(500 MHz, MeOD) 8.78 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.45 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=3.3 Hz, 2H), 3.86-3.44 (m, 2H), 1.73 (s, 6H)。
288	437.96	2.9	(500 MHz, MeOD) 9.24 (m, 0.5H), 8.87-8.73 (m, 0.27H), 8.62-8.29 (m, 2.7H), 7.76-7.37 (m, 0.46H), 3.86-3.76 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H)。
289	403.5	2.9	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3-8.2 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.65 (m, 1H); 4.1-3.85 (m, 2H); 3.15-2.9 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H); 0.8 (m, 3H)。
290	421.5	2.9	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.95 (m, 1H); 4.35-4.05 (m, 3H); 3.95 (m, 1H); 3.35-3.2 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
291	439.5	3	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15-8.05 (m, 2H); 5.8 (dd, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.4 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H) °
292	417.1	2.7	(DMSO-d6) 12.3 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (s, 1H); 7.7 (dd, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.1-2.8 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 4H); 1.6 (s, 3H); 1.35-1.15 (m, 2H); 0.6 (m, 3H) °
293	455.1	2.09	
294	483.1	2.42	
295	453	2.02	
296	410.3	1.75	
297	407.1	2.3	(DMSO-d6): 12.45 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.2 (m, 4H); 5.5 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 4.25-3.9 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 2H); 2.6-2.0 (m, 2H); 1.0 (m, 3H) °
298	421.2	2.5	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4-8.2 (m, 4H); 5.5 (d, 1H); 4.75 (t, 1H); 4.25-3.9 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.3-2.0 (m, 2H); 1.45-1.2 (m, 2H); 0.75 (m, 3H) °
299	425.1	2.3	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (m, 1H); 8.35-8.2 (m, 3H); 5.5 (d, 1H); 4.8 (t, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.3-3.9 (m, 3H); 3.3 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.3-2.0 (m, 2H) °
300	443.1	2.5	(DMSO-d6) 12.4 (br s, 1H); 8.8-8.6 (m, 2H); 8.4-8.2 (m, 3H); 5.9 (dd, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.85 (t, 1H); 4.3-3.9 (m, 2H); 2.75-2.0 (m, 4H) °
301	441.1	2.6	
302	465.2	1.9	
303	411.2	1.8	
304	447.2	1.8	
305	425.2	1.9	
306	437.2	1.8	
307	455.2	2	
308	437.2	1.9	
309	457.1	1.8	(DMSO-d6) 12.3 (br s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.35-8.2 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 6.45 (m, 1H); 5.55 (m, 1H); 4.2-3.7 (m, 4H); 2.4-2.2 (m, 2H); 1.7 (s, 3H) °

表 6

化合物 編號	M+H	RT	NMR
310	409.00	1.80	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.35-8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.95-3.8 (m, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.1-1.85 (m, 3H) °

化合物 編號	M+H	RT	NMR
311	409.00	1.80	DMSO-d6: 12.25 (br s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.35-8.3 (m, 2H); 8.2 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.95-3.8 (m, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.1-1.85 (m, 3H)。
312	444.90	2.20	500 MHz DMSO-d6 在 60°C 下: 12.8 (br m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.25 (1H), 7.75 (br m, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.0 (d m, 2H), 2.2 (s, 3H)。
313	495.00	2.30	
314	438.00	2.00	500 MHz MeOD-d4: 8.68 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H)。
315	456.00	2.80	500 MHz MeOD-d4: 8.66 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 5.45 (m, 1H, 部分 ex), 5.04 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.32 (m, 1H)。
316	488.00	2.10	500 MHz MeOD-d4: 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (m, 1H)。
317	482.00	2.70	DMSO d5 12.8 (bs, 1H); 8.7 (bs, 1H); 8.5 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 3H); 2.9 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.2 (m, 2H)。
318	496.10	2.90	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.8 (bs, 1H); 8.7 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 6.9 (s, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.5 (m, 5H); 2.0 (m, 2H); 1.2 (t, 3H)。
319	510.10	3.10	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.9 (bs, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 4.7 (m, 1H); 3.9 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 0.9 (t, 3H)。
320	508.10	3.00	DMSO d5 12.6 (bs, 1H); 8.8 (bs, 1H); 8.6 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 4.7 (m, 1H); 4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 2.9 (s, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.9 (m, 3H); 0.8 (t, 2H); 0.6 (m, 1H)。
321	424.20	1.50	(d4- 甲醇) 8.86 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03-3.35 (m, 7H)。
322	403.10	2.10	DMSO-d6: 12.5 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (m, 3H); 7.9 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.05 (m, 3H)。
323	395.10	1.70	(500 MHz, DMSO-d6) d 12.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.61 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.15 (dd, J=7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 1.57 (t, 2H), 1.19 (t, 2H)。

化合物 編號	M+H	RT	NMR
324	385.20	1.70	DMSO-d6: 13.0 (br s, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (d, 0.3H); 8.0 (d, 0.7H); 6.75 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 4.85 (d, 0.7H); 4.5 (0.3H); 4.0-3.85 (m, 1H); 3.8-3.6 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H); 1.1 (dd, 2H); 0.95 (dd, 4H) °
325	399.10	2.10	DMSO-d6: 12.4 (br s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.25 (s, 1H); 4.7 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.0 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H) °
326	452.39	3.60	CD ₃ OD/CDCl ₃ : 1.68 (6H, s), 2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 7.98 (1H, t), 8.22 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.83 (1H, s) °
327	438.41	3.56	CD ₃ OD/CDCl ₃ : 1.70 (6H, s), 3.81 (2H, m), 7.59 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, t), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, s) °
328	404.34	3.23	DMSO-d6/CD ₃ OD/CDCl ₃ : 1.58 (6H, s), 3.12 (1H, s), 3.75 (2H, m), 7.21 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, m), 8.45 (1H, t), 8.69 (1H, s), 8.71 (1H, d) °
329	470.35	3.24	MeOD: 1.75 (6H, s), 2.16 (2H, m), 3.35 (2H, m), 8.34 (2H, s), 8.48 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.85 (1H, s) °
330	381.20	1.50	DMSO-d6: 12.8 (s, 1H); 8.7-8.5 (m, 3H); 8.4-8.25 (m, 2H); 6.7 (m, 0.7H) 6.3 (m, 0.3H); 4.8 (m, 0.7H); 4.6 (m, 0.3H); 4.0-3.6 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.05 (m, 3H) °
331	383.20	1.70	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.15 (m, 1H); 6.8 (s, 1H); 4.7 (s, 1H); 4.05-3.85 (m, 2H); 3.1 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 6H) °
332	387.40	2.00	DMSO-d6: 12.95 (br s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 6.8 (s, 1H); 4.6 (s, 1H); 3.9 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.1-0.95 (m, 12H) °
333	400.20	2.00	DMSO-d6: 12.35 (br s, 1H); 8.77 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.2 (s, 1H); 4.7 (d, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.0 (m, 3H) °
334	382.20	1.50	DMSO-d6: 12.9 (br s, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.75 (m, 0.4H); 8.6 (m, 1.6H); 8.4-8.3 (m, 2H); 6.75 (d, 0.8H); 6.35 (d, 0.2H); 4.9 (d, 0.8H); 4.65 (d, 0.2H); 4.2-4.0 (m, 2H); 3.8 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.1-2.0 (m, 3H) °
335	387.40	2.00	
336	403.40	1.90	
337	385.40	1.80	
338	511.20	2.50	DMSO-d6: 8.60 (m, 2H); 8.30 (s, 1H); 8.23 (bs, 1H); 5.50 (m, 2H); 4.38 (m, 2H); 4.10 (m, 2H); 3.38 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 1.90-2.00 (m, 3H); 1.32 (t, 3H) °
339	421.30	2.00	
340	455.20	2.10	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
341	439.20	1.90	DMSO-d6: 13.0 (bs, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.45 (m, 1H); 8.35 (m, 1H); 6.72 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 4.20-3.70 (m, 5H); 3.30 (s, 3H); 2.00 (m, 3H) °
342	457.10	2.40	DMSO-d6: 8.30 (m, 1H); 8.30 (m, 3H); 7.70 (m, 1H); 5.40 (m, 1H); 4.20-3.70 (m, 5H); 3.30 (s, 3H); 2.00 (m, 3H) °
343	379.20	2.04	(500 MHz, DMSO) 12.83 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.61 (t, J=7.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.7, 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.79- 3.76 (m, 2H), 1.63 (s, 6H) °
344	366.10	1.87	DMSO-d6: 12.5 (m, 1H); 8.95 (m, 0.5 H); 8.78 (m, 0.5H); 8.65 (m, 0.5H); 8.52 (m, 0.5H); 8.48 (s, 1H); 8.32-8.25 (m, 2H); 8.30 (m, 1.5H); 8.12 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.32 (m, 3H) °
345	411.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 12.20 (s, 1H), 8.67 (dd, J=1.4, 7.9 Hz, 1H), 8.43 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.32- 8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.5 (bs, 1H), 7.20 (dd, J=4.7, 7.9 Hz, 2H), 3.81- 3.73 (m, 2H), 2.20- 2.16 (m, 1H), 1.99- 1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.82 (t, J=7.5 Hz, 3H) °
346	393.20	1.60	(DMSO-d6, 300 MHz) 11.95 (bs, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.38 (bd, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.8 (t, 3H) ;
347	425.27	2.25	(500 MHz, MeOD) 8.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.27- 8.26 (m, 2H), 7.39 (dd, J=5.0, 8.0 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 4H), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 6H) °
348	407.20	1.67	(500 MHz, DMSO-d6) d 12.81 (s,1H), 8.92 (s, 1H), 8.68- 8.57 (m, 3H), 8.38 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.30- 7.27 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 0.82- 0.78 (m, 6H) °
349	373.40	1.74	
350	407.40	1.72	CD ₃ CN: 9.89 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (dd, 6H) °
351	425.40	1.40	DMSO-d6: 12.2 (br s, 1H); 8.85 (m, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 4.9 (dd, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.7 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 1.95 (m, 1H) °
352	407.40	1.40	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.1 (m, 1H); 8.7-8.6 (m, 2H); 8.45-8.3 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.85 (d, 0.7H); 6.35 (d, 0.3H); 5.1 (dd, 0.7H); 4.8 (dd, 0.3H); 4.5 (m, 1H); 4.2-3.6 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 2.1 (m, 1H) °
353	401.40	1.95	
354	387.40	1.87	
355	369.30	1.69	
356	409.40	2.25	
357	423.30	1.90	
358	405.40	1.80	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
359	399.10	1.80	DMSO-d6: 12.7 (br s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7-8.2 (s, 3H); 6.5 (m, 0.8H); 6.2 (m, 0.2H); 4.2 (m, 0.3H); 4.0 (m, 0.7H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 3.2-3.05 (m, 1H); 2.7 (m, 2H); 2.2 (m, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.7 (s, 2.7H); 1.6 (s, 0.3H); 1.0 (m, 0.3H); 0.7 (m, 2.7H) °
360	379.20	1.60	DMSO-d6: 11.92 (m, 1H); 8.72 (bs, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.05 (m, 2H); 7.42 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.32 (bs, 1H); 5.22 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 1.35 (m, 3H) °
361	397.10	1.90	DMSO-d6: 11.9 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 3.30 (s, 2.5H); 2.90 (s, 0.5H); 1.35 (m, 3H) °
362	357.10	1.51	
363	343.10	1.40	
364	361.10	1.41	
365	391.10	1.85	
366	393.10	1.60	(500 MHz, DMSO) 12.83 (s, 1H), 9.2 (bs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 2.31 (t, J=6.6 Hz, 1H), 1.02 (d, 6H) °
367	410.91	2.10	(500 MHz, DMSO) 12.36 (s, 1H), 8.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=1.4, 7.9 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.26 (dd, J=4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.28 (td, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.02 (t, 6H) °
368	474.00	1.60	
369	490.00	1.80	
370	504.10	1.90	
371	477.00	1.50	
372	491.00	1.60	
373	409.00	1.40	DMSO-d6: 12.9 (m, 1H); 8.95-8.85 (m, 1H); 8.8-8.65 (m, 2H); 8.55-8.3 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.85 (d, 0.7H); 6.5 (d, 0.3H); 5.55 (d, 1H); 5.2 (d, 0.7H); 5.0 (d, 0.3H); 4.3-3.8 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.5-2.4 (m, 1H) °
374	427.00	1.60	DMSO-d6: 12.8 (br s, 1H); 9.1 (m, 1H); 8.7-8.35 (m, 4H); 7.3 (m, 1H); 6.8 (m, 0.7H); 6.5 (m, 0.3H); 5.3 (m, 0.7H); 5.1 (m, 0.3H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 2.65 (m, 1H) °
375	409.00	1.40	DMSO-d6: 12.9 (m, 1H); 9.25-9.1 (m, 1H); 8.75-8.6 (m, 2H); 8.45-8.35 (m, 2H); 7.4 (m, 0.3H); 7.3 (m, 0.7H); 6.9 (d, 0.7H); 6.3 (d, 0.3H); 5.6 (d, 1H); 5.1 (dd, 0.7H); 4.9 (dd, 0.3H); 4.5 (m, 0.3H); 4.2 (m, 0.7H); 4.3-3.6 (m, 3H); 2.8 (m, 1H); 2.3-2.1 (m, 1H) °
376	343.10	1.37	
377	361.10	1.48	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
378	325.10	1.37	
379	339.10	1.49	
380	397.10	1.60	
381	379.10	1.99	
382	429.35	1.70	(500 MHz, MeOD) 8.83 (d, J=8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, J=4.4, 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 1.88 (s, 6H)。
383	423.00	2.10	DMSO-d6: 12.3 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.45-8.25 (m, 3H); 8.15 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 2.05 (m, 4H); 1.75 (s, 3H)。
384	405.10	1.50	DMSO-d6: 12.8 (s, 1H); 8.8-8.2 (m, 5H); 7.4 (m, 0.2H); 7.25 (m, 0.8H); 6.8 (d, 0.8H); 6.15 (d, 0.2H); 4.2 (m, 0.2H); 3.95 (m, 0.8H); 3.8 (m, 3H); 2.2-2.0 (m, 4H); 1.8-1.6 (m, 3H)。
385	488.00	1.70	
386	380.00	1.90	DMSO-d6: 12.4 (bs, 1H); 8.92 (m, 0.5H); 8.62 (m, 0.5H); 8.50 (s, 0.5H); 8.42 (s, 0.5H); 8.40-8.20 (m, 4H); 7.20 (m, 0.5H); 7.15 (m, 0.5H); 3.72 (m, 2H); 1.45 (m, 6H)。
387	421.10	1.50	(500 MHz, DMSO) 12.81 (s, 1H), 8.65-8.56 (m, 3H), 8.36 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=4.7, 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.80 (bm, 4H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 0.00 (TMS)。
388	453.30	1.68	(500 MHz, MeOD) 8.88 (dd, J=1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (dd, J=4.7, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.19 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.38-1.29 (m, 2H, 雜質)。
389	489.00	1.78	(500 MHz, MeOD) 8.82 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.40 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 (dd, J=4.7, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 1.87 (s, 6H)。
390	471.10	1.70	(500 MHz, MeOD) 8.85 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (dd, J=4.7, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.64-5.41 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 1.87 (s, 6H)。
391	449.20	1.70	(500 MHz, MeOD) 8.88-8.87 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (dd, J=4.7, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.29 (m, 2H), 0.61 (t, J=7.5 Hz, 3H)。
392	339.10	1.45	
393	353.10	1.56	
394	357.10	1.47	

化合物 編號	M+H	RT	NMR
395	375.10	1.56	
396	427.00	1.90	DMSO-d ₆ : 12.25 (s, 1H); 8.95 (m, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.95 (dd, 1H); 4.3-3.75 (m, 4H); 2.7 (m, 1H); 2.2-2.0 (m, 1H)。
397	445.00	2.30	DMSO-d ₆ : 12.15 (s, 1H); 8.9 (m, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 1H)。
398	394.00	2.10	(500 MHz, MeOD) 9.14 (m, 0.25H), 8.95 (d, J=6.7 Hz, 0.66H), 8.59-8.41 (m, 3.64H), 7.45 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H)。
399	325.90	1.60	
400	340.00	1.80	(500 MHz, MeOD) 9.07 (br, 0.24H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 0.97-0.90 (m, 6H)。
401	410.10	2.10	DMSO-d ₆ (約 1.3:1 之旋轉混合物); 12.45 (m, 1H); 9.05-8.3 (m, 5H); 7.3-7.2 (m, 1H); 5.6-5.4 (m, 1H); 4.8 (t, 0.6H); 4.7 (t, 0.4H); 4.45-3.75 (m, 4H); 2.8-2.6 (m, 1H); 2.25-2.1 (m, 1H)。
402	410.10	2.00	DMSO-d ₆ (約 1.3:1 之旋轉混合物); 12.45 (m, 1H); 8.8-8.3 (m, 5H); 7.3-7.15 (m, 1H); 5.5-5.35 (m, 1H); 4.9 (d, 0.6H); 4.75 (d, 0.4H); 4.15-3.8 (m, 4H); 2.75-2.6 (m, 1H); 2.4-2.3 (m, 1H)。
403	392.10	2.00	
404	409.10	1.50	
405	409.00	1.50	

實例 3：JAK3 抑制檢定

使用下文所示之檢定篩檢化合物抑制 JAK3 之能力。在含有 100 mM HEPES(pH 7.4)、1 mM DTT、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl 及 0.01% BSA 之激酶緩衝液中進行反應。檢定中之底物濃度為 5 μ M ATP(200 μ Ci/ μ mole ATP) 及 1 μ M 聚(Glu)₄Tyr。在 25°C 及 1 nM JAK3 下進行反應。

向 96 孔聚碳酸酯板之每一孔中添加 1.5 μ l 候選 JAK3 抑制劑連同含有 2 μ M 聚(Glu)₄Tyr 及 10 μ M ATP 之 50 μ l 激酶緩衝液。接著混合此混合物且添加含有 2 nM JAK3 酶之 50 μ l 激

酶緩衝液以起始反應。室溫(25℃)下20分鐘後，用亦含有0.4 mM ATP之50 µl 20%三氯乙酸(TCA)終止反應。接著使用TomTek細胞收集器將各孔中之全部內含物轉移至96孔玻璃纖維濾板中。洗滌後，添加60 µl閃爍液且用Perkin Elmer TopCount偵測³³P之併入。

實例4：JAK2抑制檢定

該等檢定如上文實例3中所述，但使用JAK2酶，聚(Glu)₄Tyr最終濃度為15 µM且ATP最終濃度為12 µM。

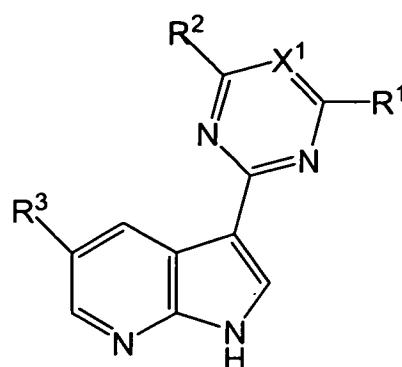
已發現，除化合物22、35、56、68、177、223、310、317、318、319、320、321、322、326、336、337、338、339、340、351、356、367、369、370、388及390之外，表1、2及3中所述之所有化合物均以小於0.1 µM之K_i抑制JAK3。除化合物68及319之外，表1、2及3之所有化合物以小於2.0 µM之K_i抑制JAK3。已發現，除化合物9、22、35、56、57、68、310、317、38、319、320、321、336、338、339、340、348、351、356、367及372之外，表1、2及3之所有化合物均以小於0.5 µM之K_i抑制JAK2。除化合物68、318及319之外，表1、2及3之所有化合物均以小於5.0 µM之K_i抑制JAK2。

雖然已描述本發明之大量實施例，但顯然可改變此等基本實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇將受隨附之申請專利範圍而非藉助上文實例表示之特定實施例限制。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物：

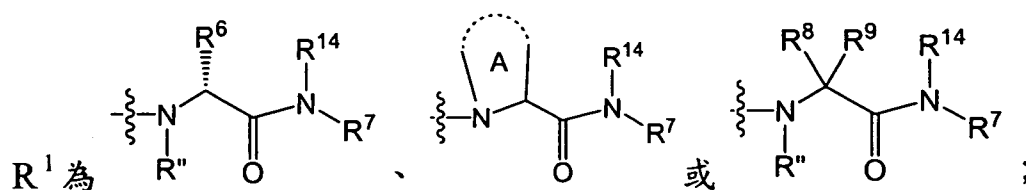
102年6月21日修(更)正本



I,

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

 R^3 為 Cl 或 F； X^1 為 CR^4 ； R^2 為 H、F、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、
CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 或 CN； R^4 為 H、F、 R' 、OH、OR'、COR'、COOH、COOR'、
CONH₂、CONHR'、CON(R')₂ 或 CN；或 R^2 與 R^4 一起形成 5-7 員芳基或雜芳基環，其視情況經
1-4 個 R^{10} 取代； R' 為視情況經 1-4 個 R^5 取代之 C_{1-3} 脂族基；各 R^5 係獨立地選自鹵素、CF₃、OCH₃、OH、SH、NO₂、
NH₂、SCH₃、NCH₃、CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基，
或兩個 R^5 基連同與其連接之碳一起形成環丙基環或
C=O；各 R^{10} 係獨立地選自鹵素、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、
SH、SCH₃、NCH₃、CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基；



R'' 為 H 或視情況經 1-3 個 R^{11} 取代之 C_{1-2} 脂族基；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素、 OCH_3 、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、 $CON(R^{15})_2$ 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基，或兩個 R^{11} 基連同與其連接之碳一起形成環丙基環或 $C=O$ ；

R^6 為視情況經 1-5 個 R^{12} 取代之 C_{1-4} 脂族基；

各 R^{12} 係獨立地選自鹵素、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 或未經取代之 C_{1-2} 脂族基，或兩個 R^{12} 基連同與其連接之碳一起形成環丙基環；

環 A 為 4-8 員飽和含氮環，其包含至多兩個選自 N、O 或 S 之額外雜原子且視情況經 1-4 個 R^{13} 取代；

各 R^{13} 係獨立地選自鹵素、 R' 、 NH_2 、 NHR' 、 $N(R')_2$ 、 SH 、 SR' 、 OH 、 OR' 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $COOR'$ 、 $COOH$ 、 COR' 、 $OC(O)R'$ 或 $NHC(O)R'$ ；或相同取代基或不同取代基上任何兩個 R^{13} 基連同各 R^{13} 基所鍵結之原子一起形成 3-7 員飽和、不飽和或部分飽和之碳環或雜環，其視情況經 1-3 個 R^5 取代；

R^8 為視情況經 1-5 個 R^{12} 取代之 C_{1-4} 脂族基；

R^9 為 C_{1-2} 烷基；或

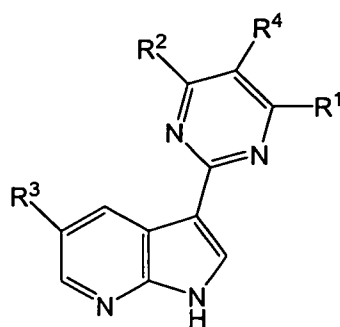
R^8 與 R^9 一起形成 3-7 員碳環或雜環飽和環，其視情況經 1-5 個 R^{12} 取代；

R^{14} 為 H 或未經取代之 C_{1-2} 烷基；

R^{15} 為 H 或未經取代之 C_{1-2} 烷基；且

R^7 為視情況經至多 6 個 F 取代之 C_{2-3} 脂族基或環脂族基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 I-A：



I-A。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^3 為 Cl。

4. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^2 為 H、F、 R^1 、OH 或 OR^1 。

5. 如請求項 4 之化合物，其中 R^2 為 H 或 F。

6. 如請求項 2 之化合物，其中該化合物為式 I-A 且 R^4 為 H、F、 R^1 、OH 或 OR^1 ，或 R^2 與 R^4 一起形成 6 員芳基環。

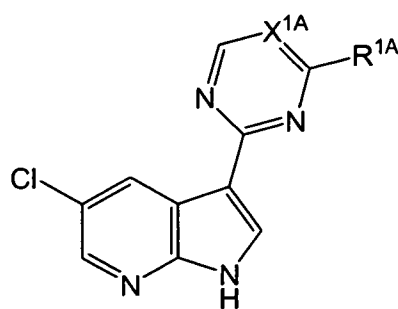
7. 如請求項 6 之化合物，其中 R^4 為 H 或 F。

8. 如請求項 7 之化合物，其中若 R^4 為 F，則 R^2 為 H，且若 R^4 為 H，則 R^2 為 F。

9. 如請求項 2 之化合物，其中 R^2 及 R^4 均為 H。

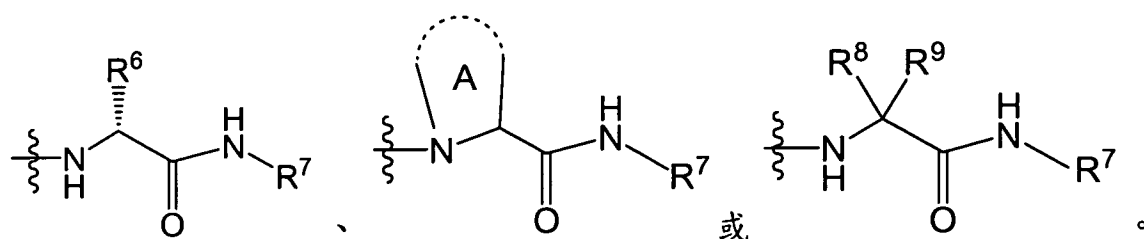
10. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CH_2F 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 或 $CH_2CH_2CHF_2$ 。

11. 如請求項10之化合物，其中 R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2CH_2CF_3$ 。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^7 為 CH_2CF_3 。
13. 如請求項1或2之化合物，其中 R'' 為H或 CH_3 。
14. 如請求項13之化合物，其中 R'' 為H。
15. 如請求項1或2之化合物，其中 R^{14} 為H。
16. 如請求項1或2之化合物，其中 R^{15} 為H。
17. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式II：

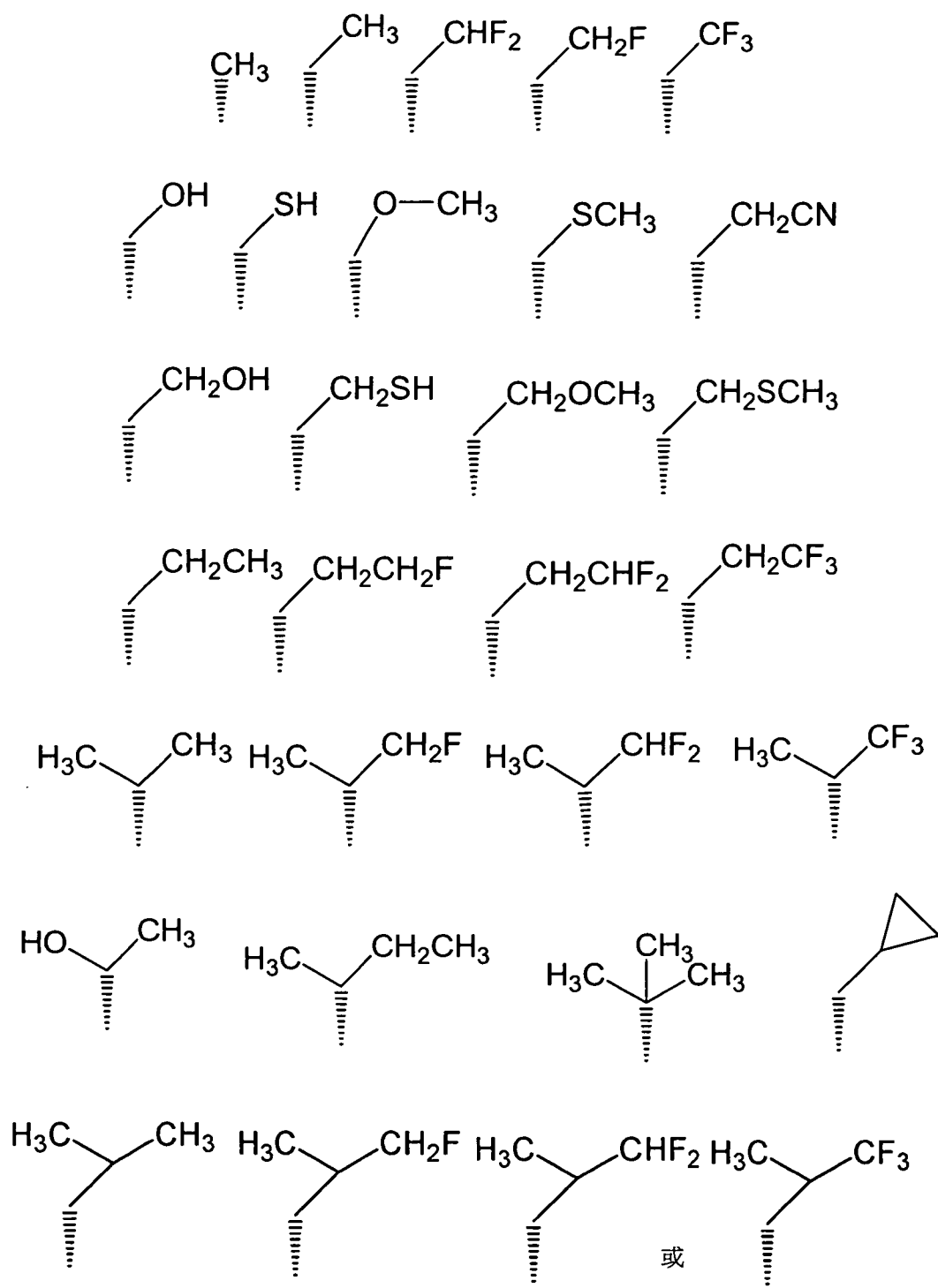


II

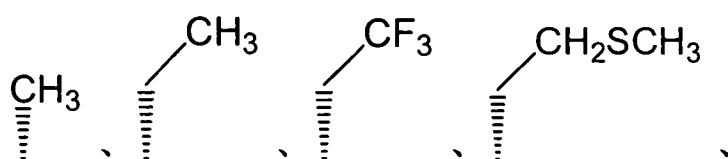
其中 X^{1A} 為CH或CF，且 R^{1A} 為

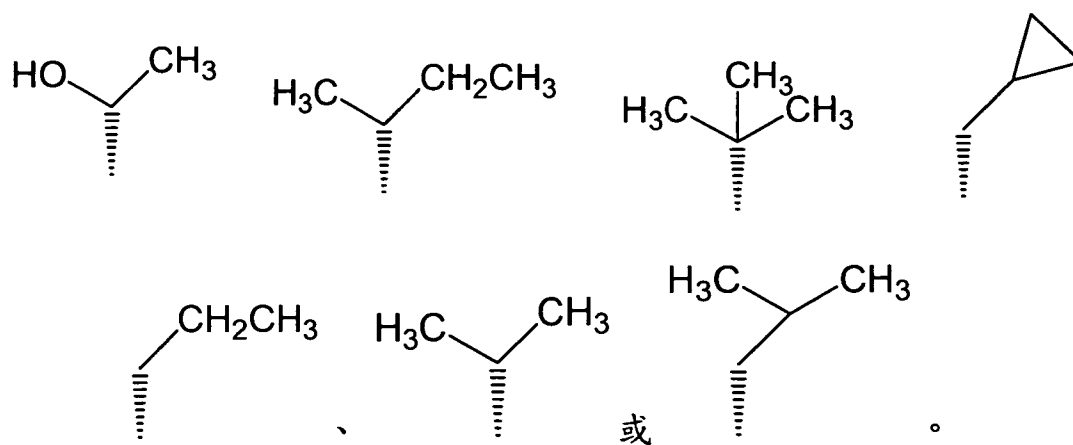


18. 如請求項17之化合物，其中 R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2CH_2CF_3$ 。
19. 如請求項18之化合物，其中 R^7 為 CH_2CF_3 。
20. 如請求項1、2或17中任一項之化合物，其中 R^6 連同與其連接之碳原子係選自

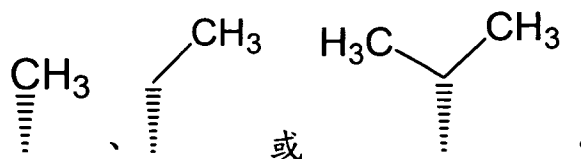


21. 如請求項20之化合物，其中R⁶連同與其連接之碳原子係選自

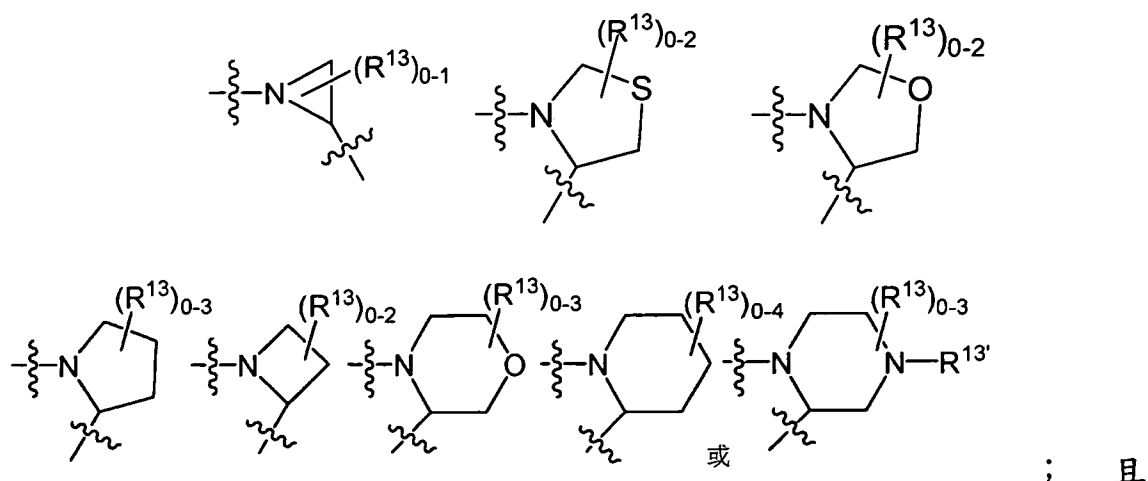




22. 如請求項21之化合物，其中 R^6 連同與其連接之碳原子係選自

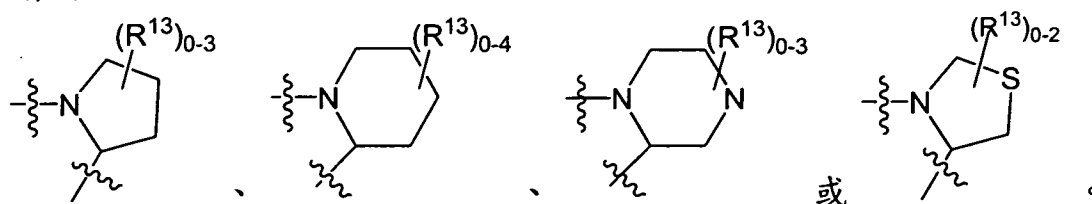


23. 如請求項1、2或17中任一項之化合物，其中環A為

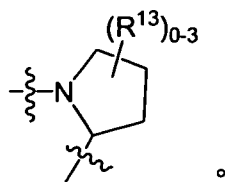


$R^{13'}$ 為 H 或 R^{13} 。

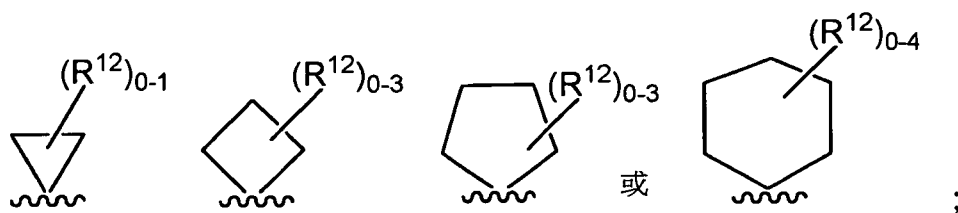
24. 如請求項23之化合物，其中環A為



25. 如請求項24之化合物，其中環A為

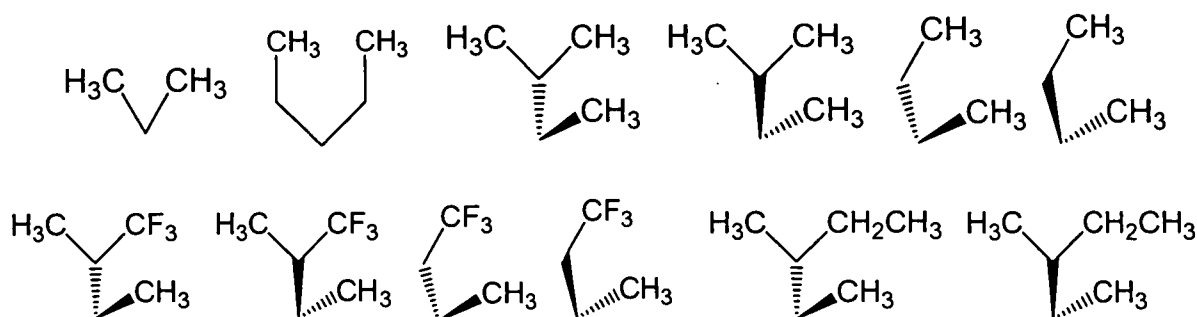


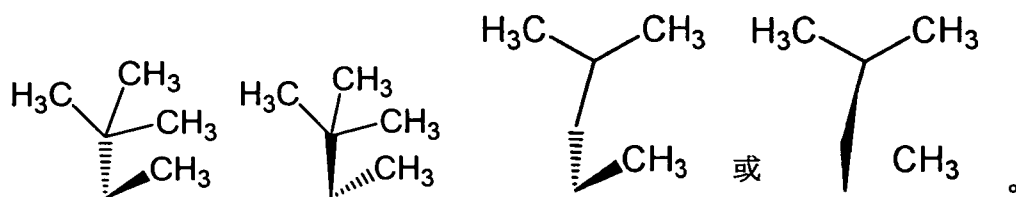
26. 如請求項25之化合物，其中 R^{13} 不存在。
27. 如請求項25之化合物，其中環A係經一個 R^{13} 取代。
28. 如請求項27之化合物，其中 R^{13} 為OH、 CH_3 、F、 OR' 或NHR'。
29. 如請求項28之化合物，其中 R' 為 C_{1-2} 烷基或 C_{2-3} 烯基。
30. 如請求項28之化合物，其中 R^{13} 為OH。
31. 如請求項1、2或17中任一項之化合物，其中 R^8 與 R^9 連同與其連接之碳原子一起形成選自以下之環：



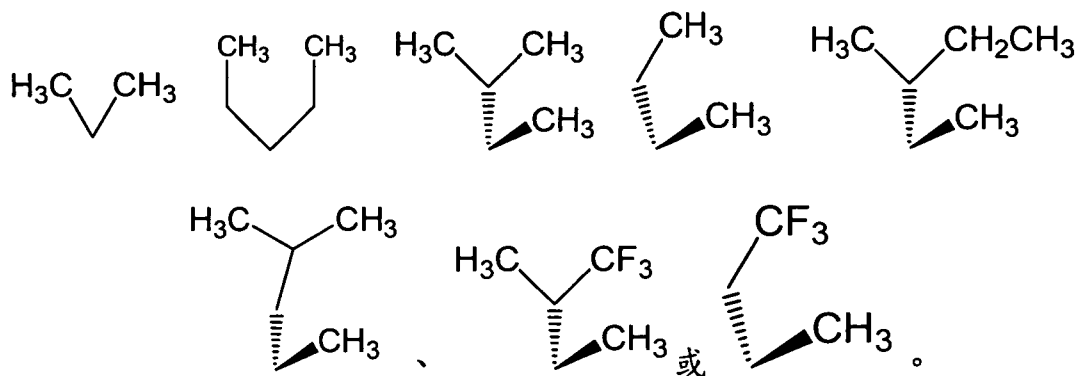
其中該環中之一或多個碳原子視情況且獨立地以N、O或S置換。

32. 如請求項1、2或17中任一項之化合物，其中 R^8 與 R^9 連同與其連接之碳原子形成

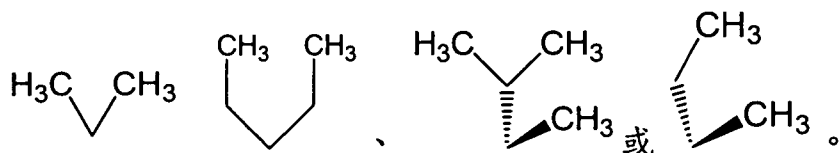




33. 如請求項 32 之化合物，其中 R^8 與 R^9 連同與其連接之碳原子形成



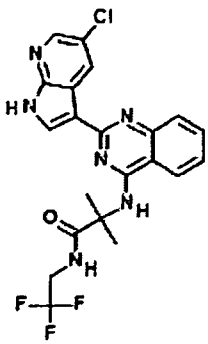
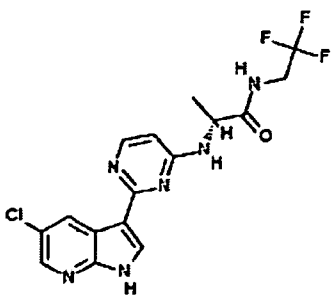
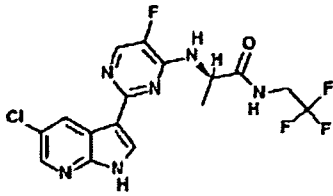
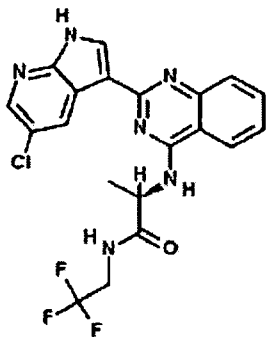
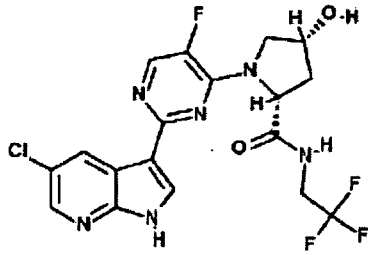
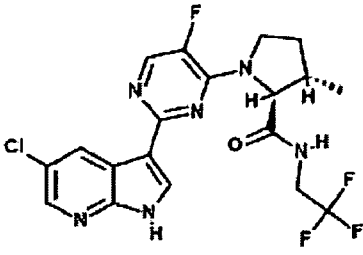
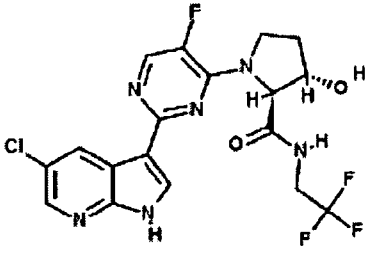
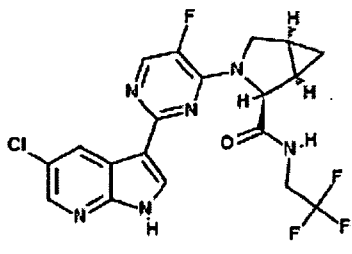
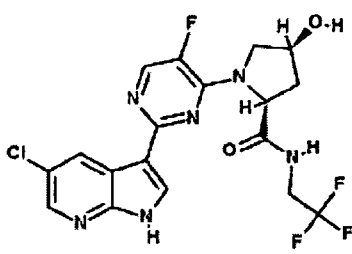
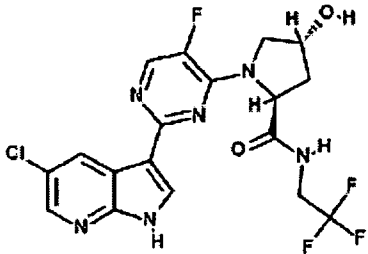
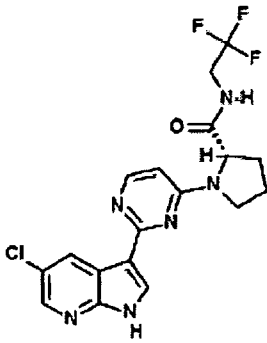
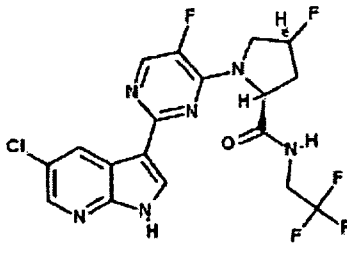
34. 如請求項 33 之化合物，其中 R^8 與 R^9 連同與其連接之碳原子形成

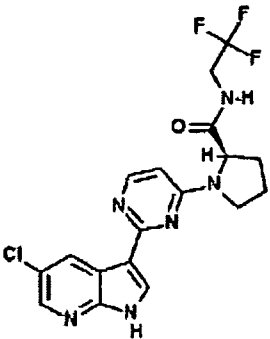
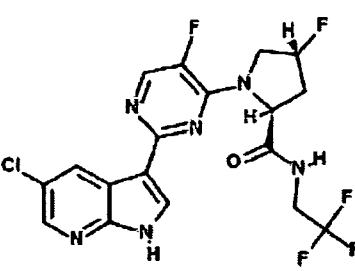
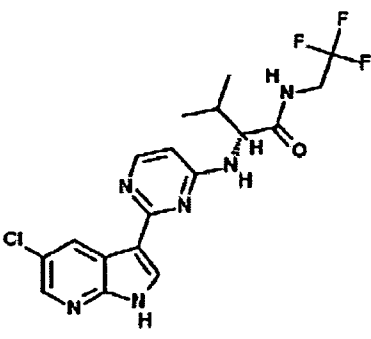
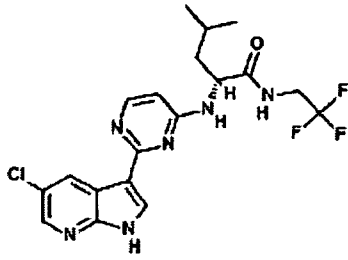
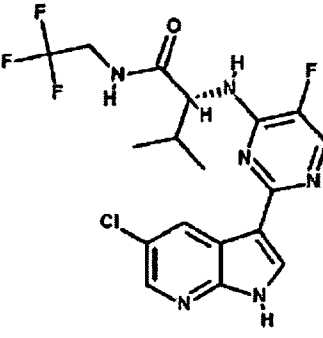
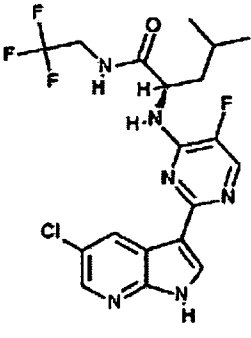
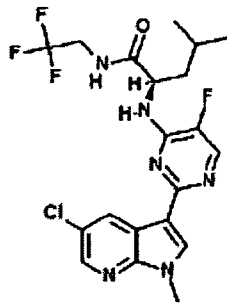
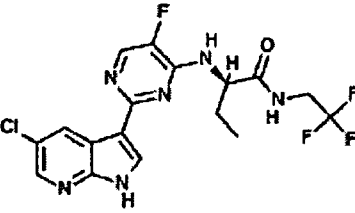
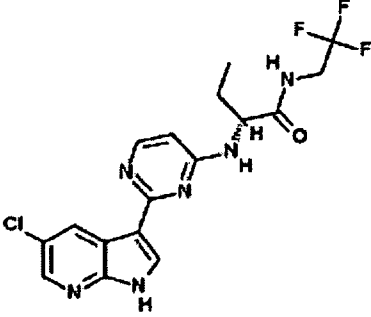
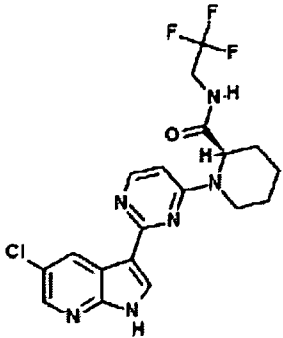
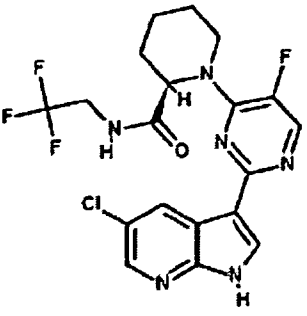
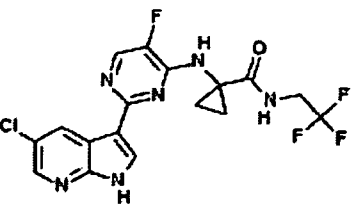


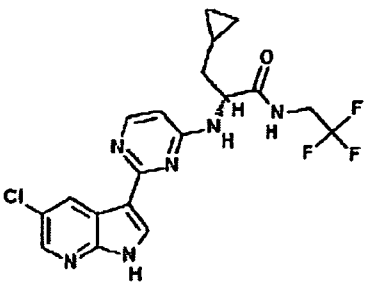
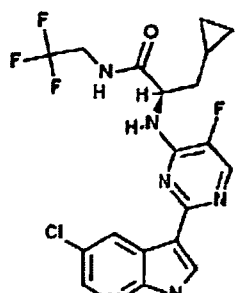
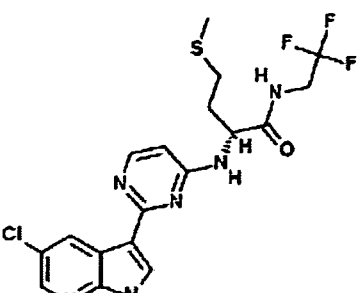
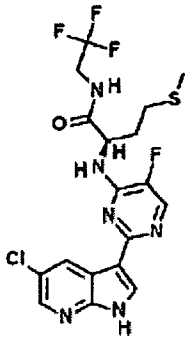
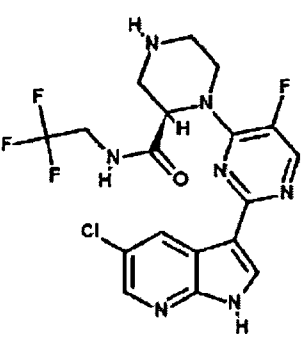
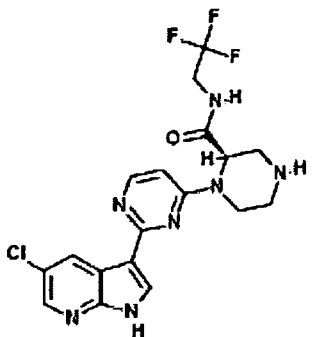
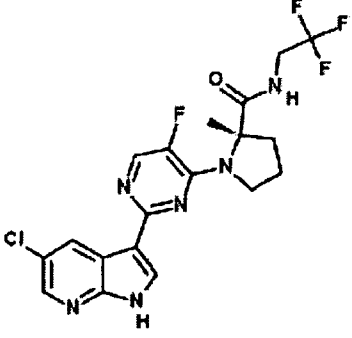
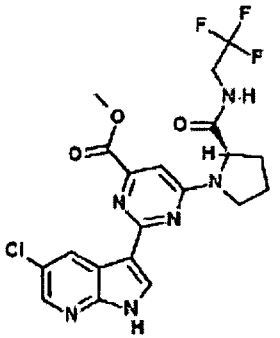
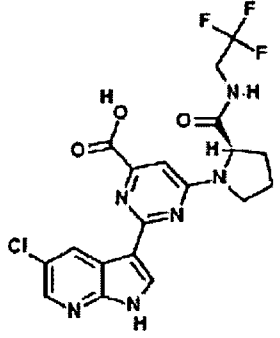
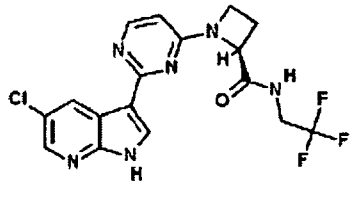
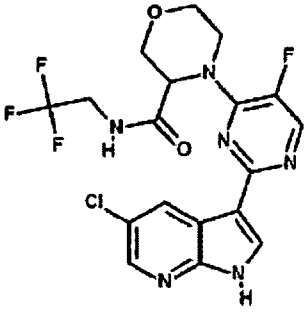
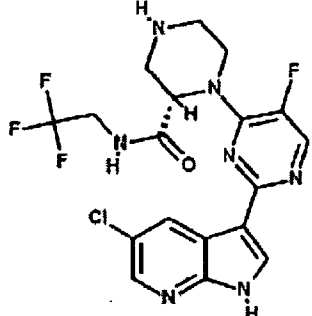
35. 如請求項 17 之化合物，其中 X^{1A} 為 CH 或 CF。

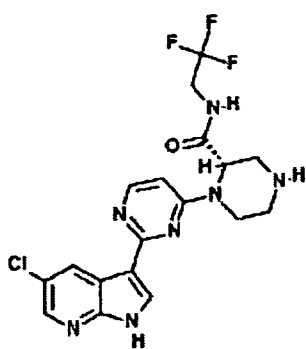
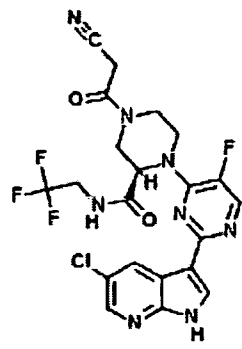
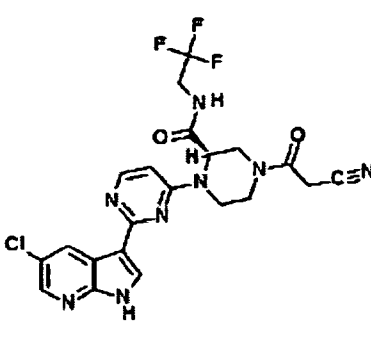
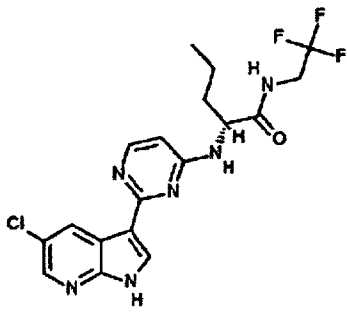
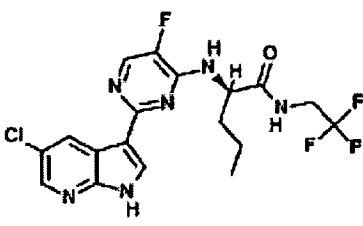
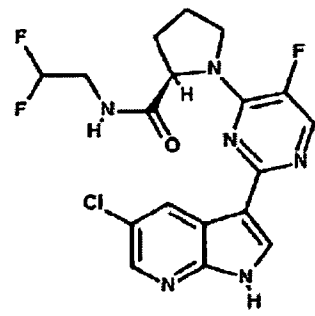
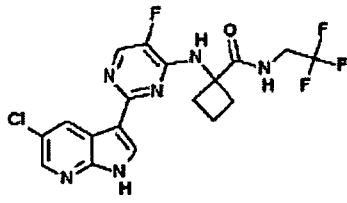
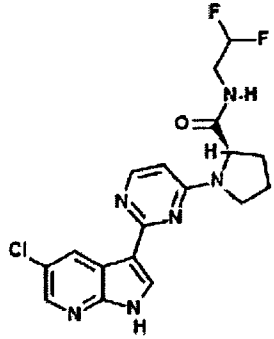
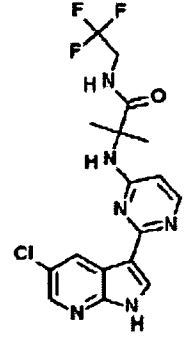
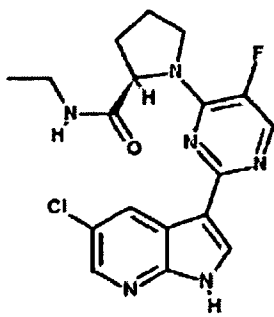
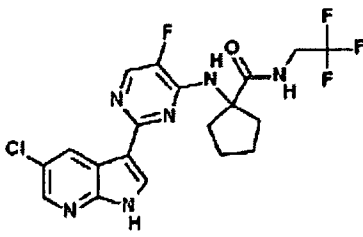
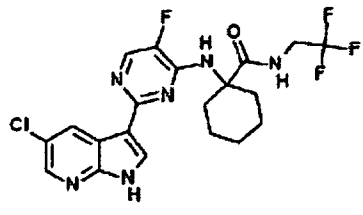
36. 一種化合物，其係選自：

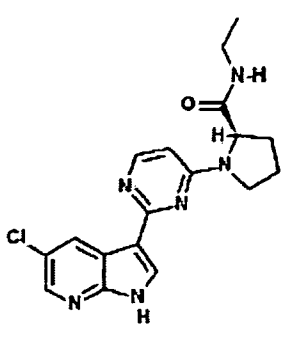
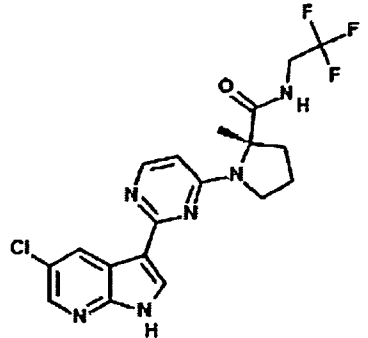
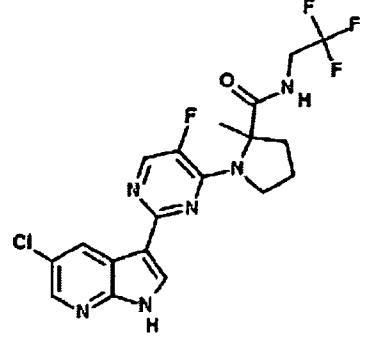
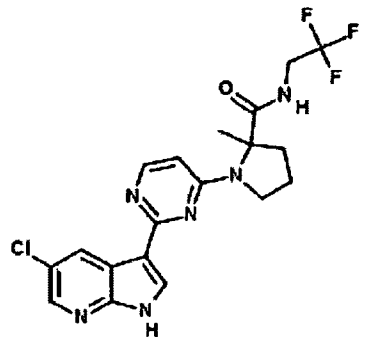
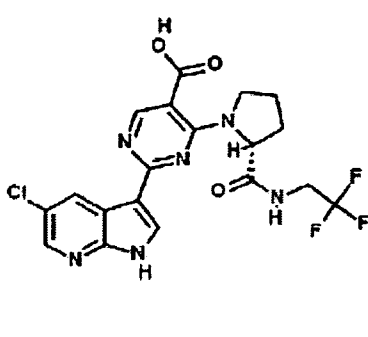
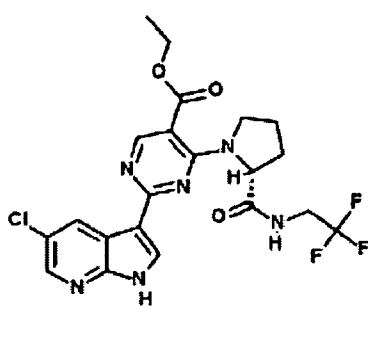
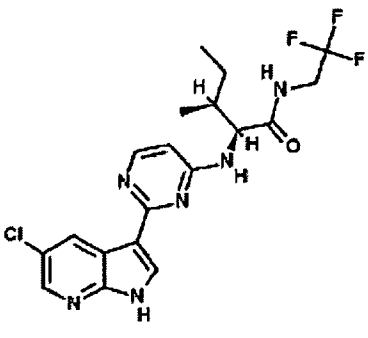
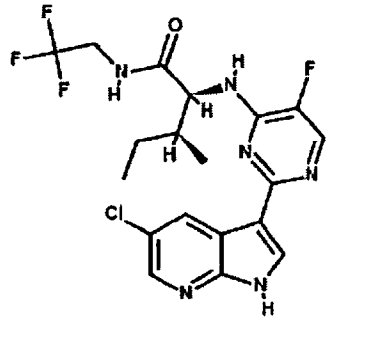
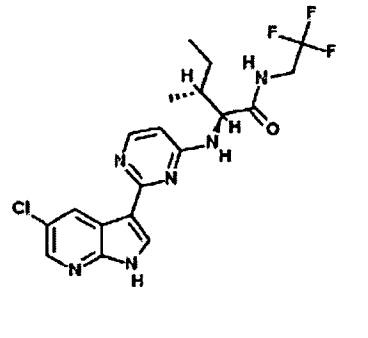
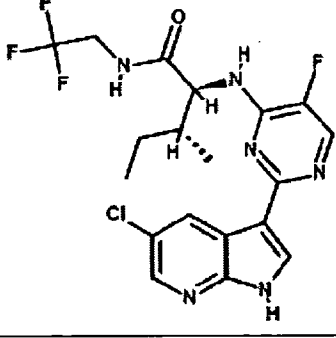
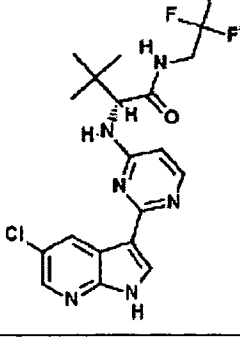
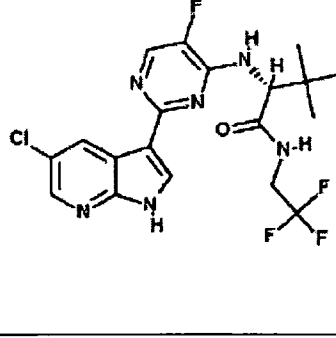
1	2	3

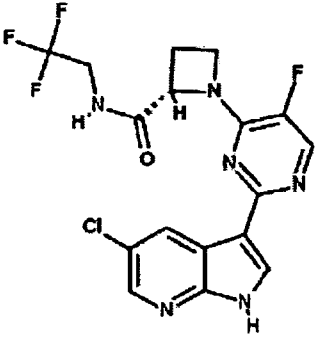
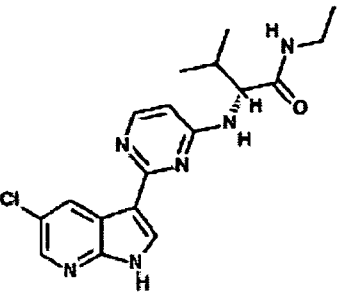
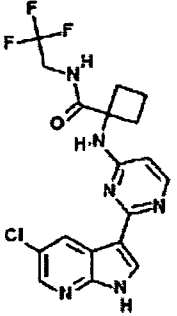
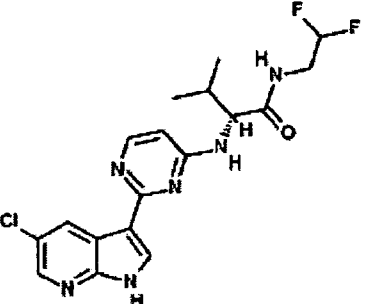
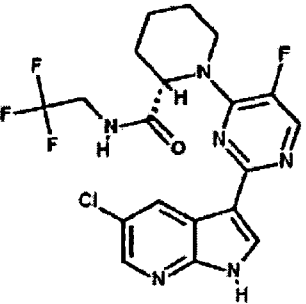
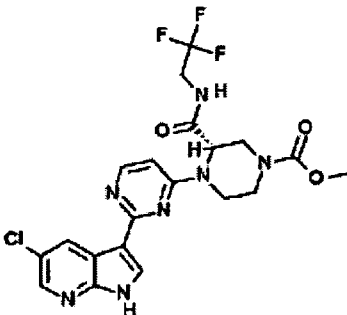
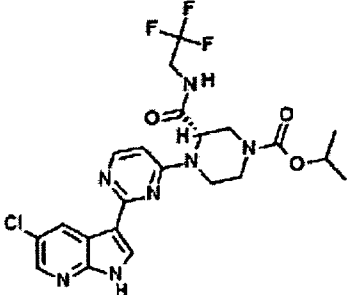
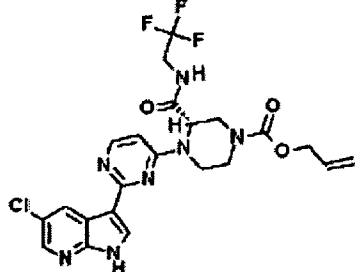
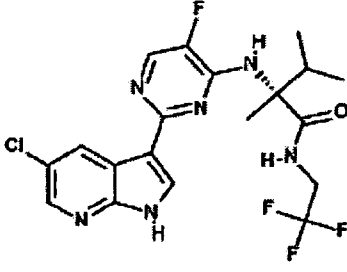
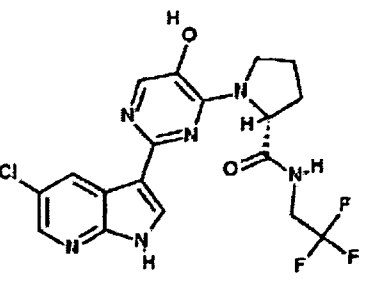
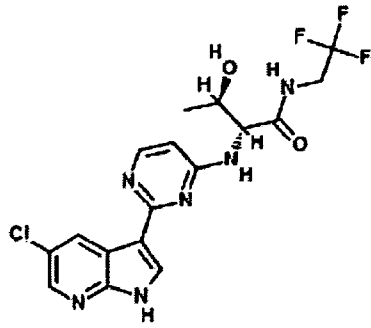
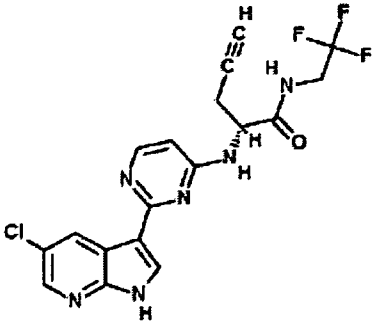
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		

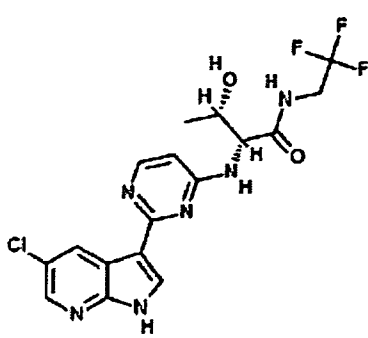
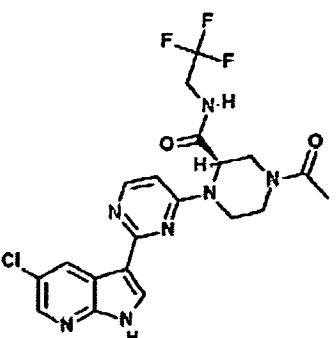
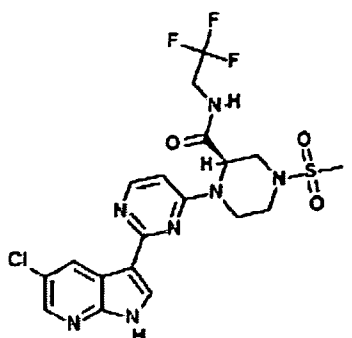
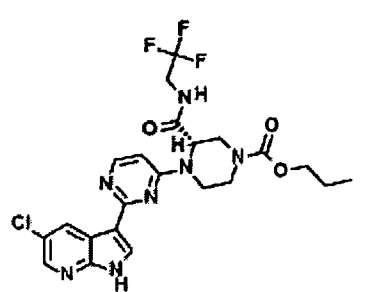
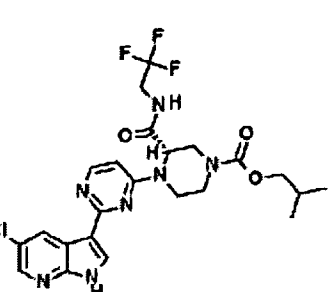
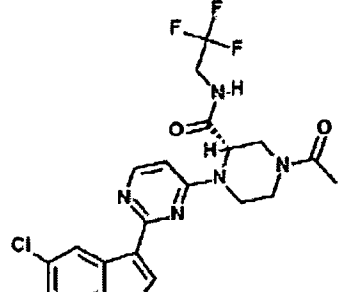
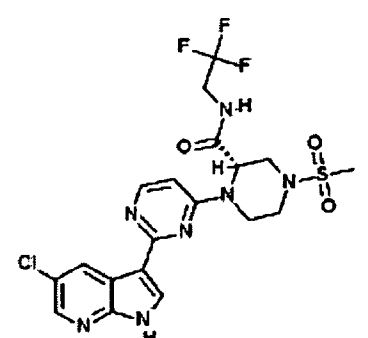
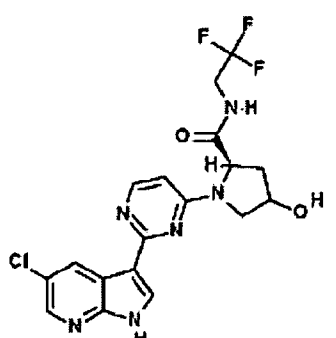
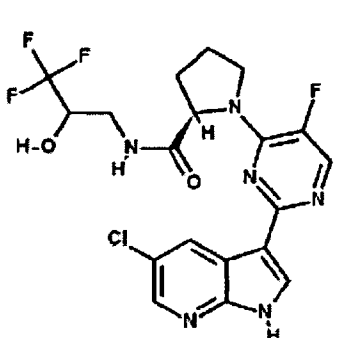
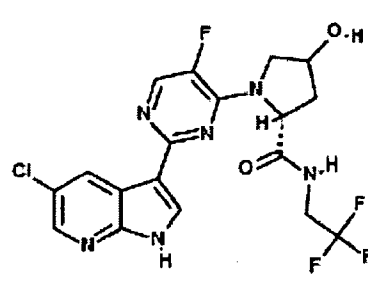
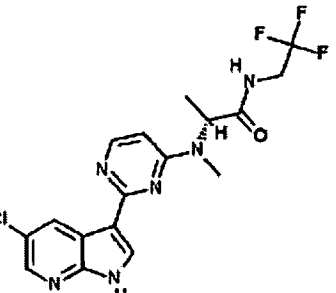
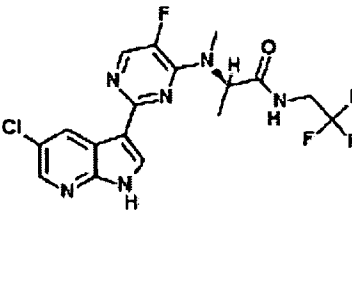
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		

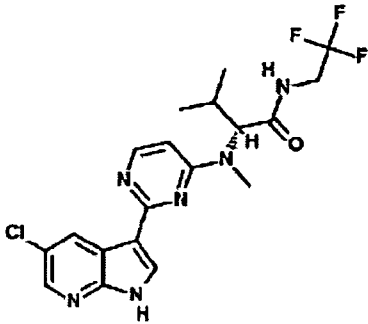
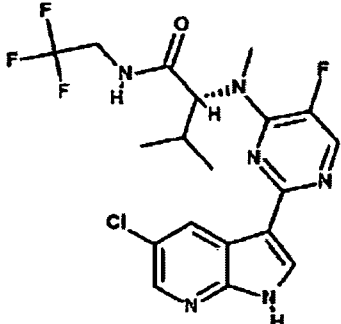
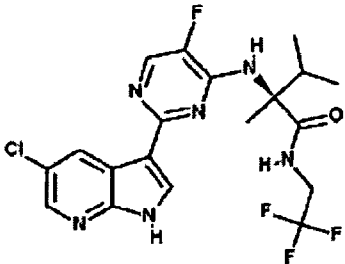
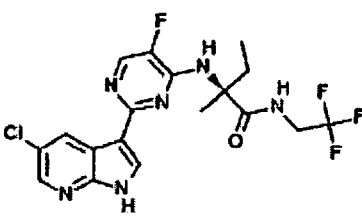
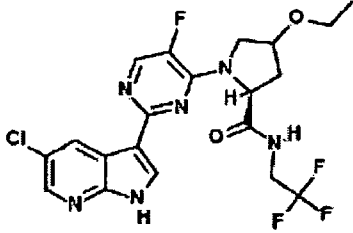
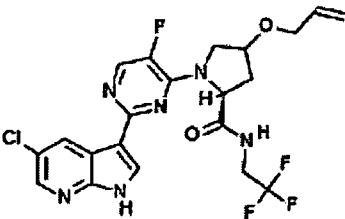
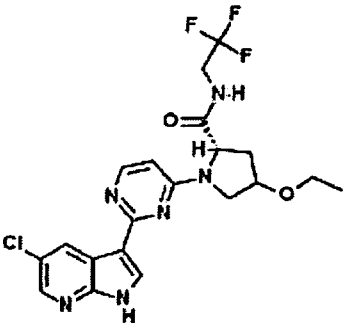
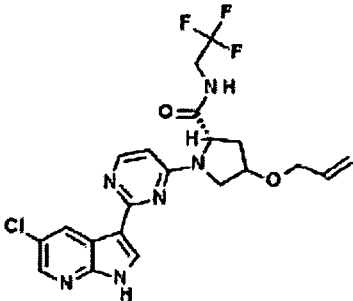
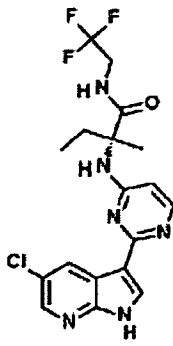
28 	29 	30 
31 	32 	33 
34 	35 	36 
37 	38 	39 

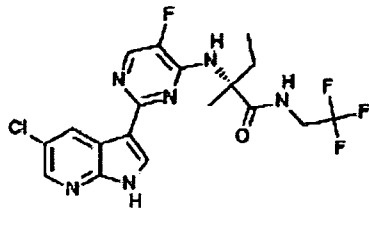
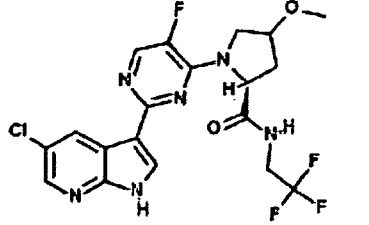
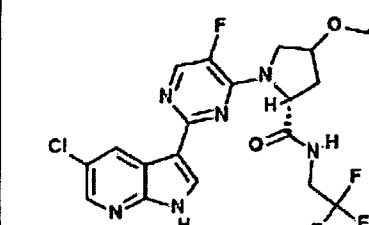
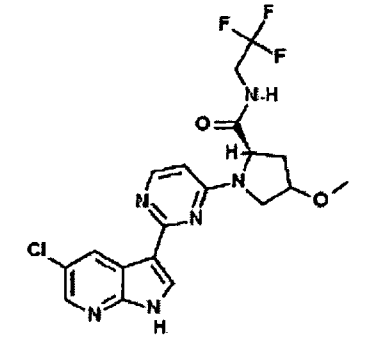
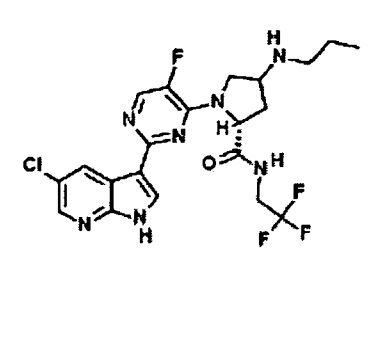
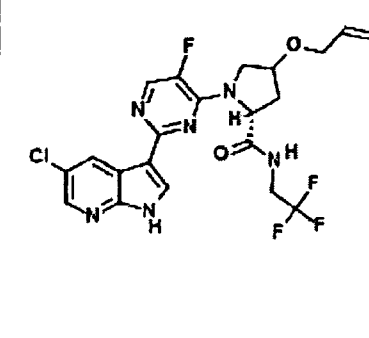
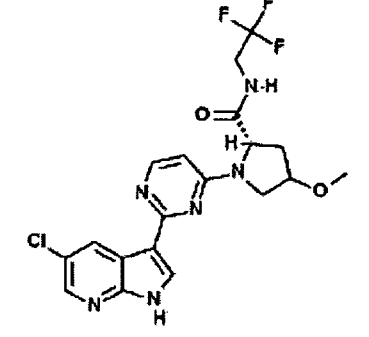
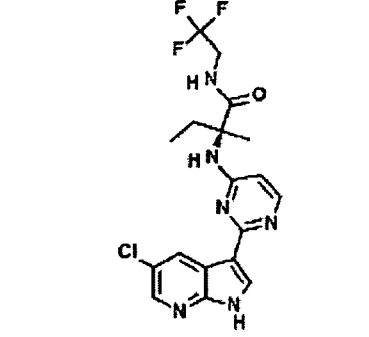
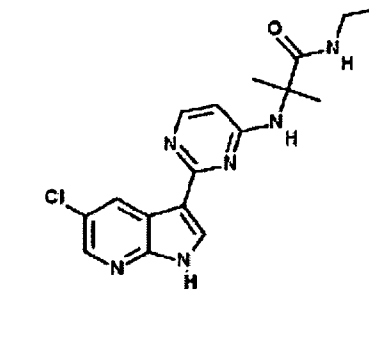
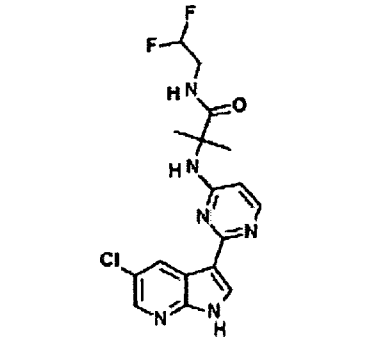
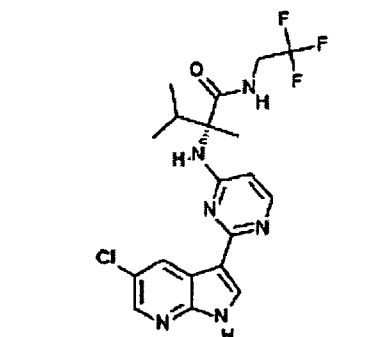
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51
		

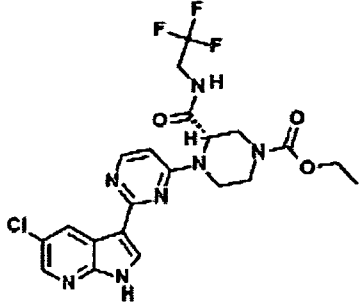
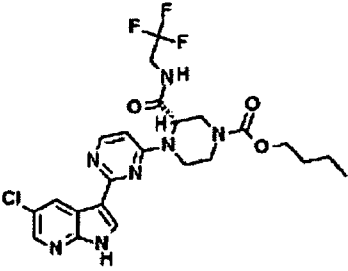
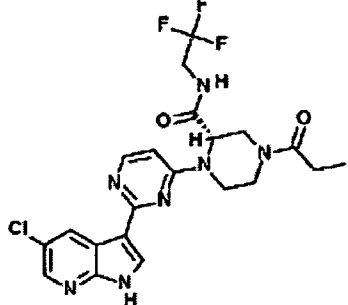
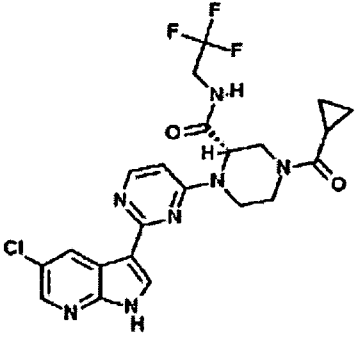
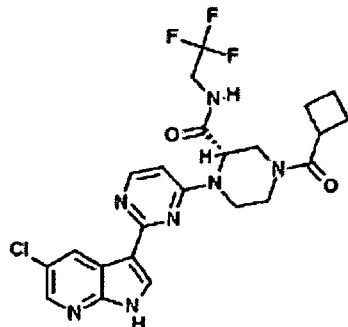
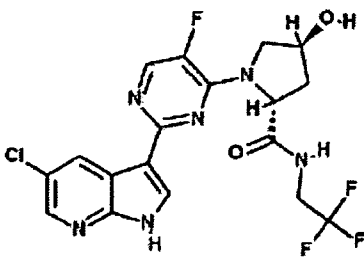
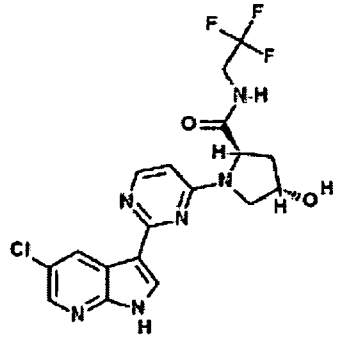
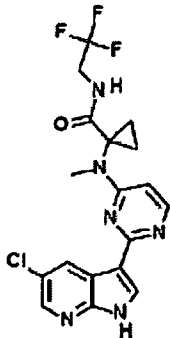
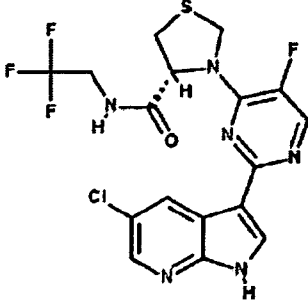
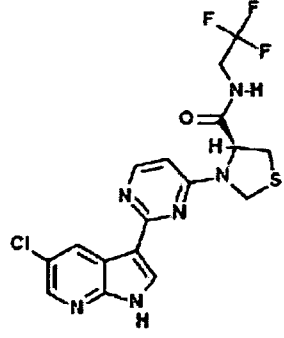
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		

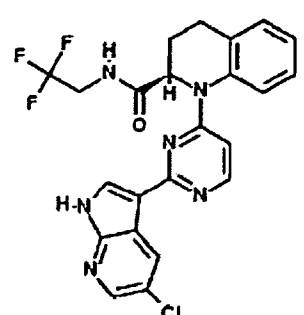
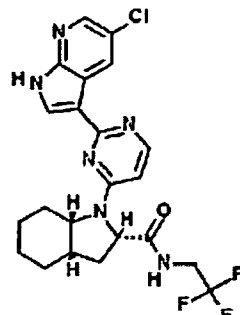
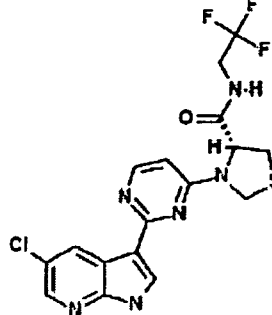
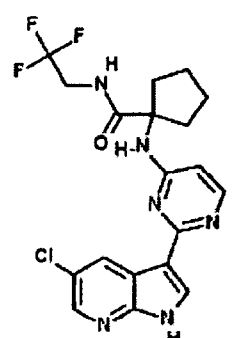
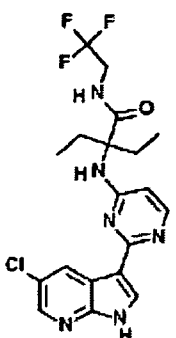
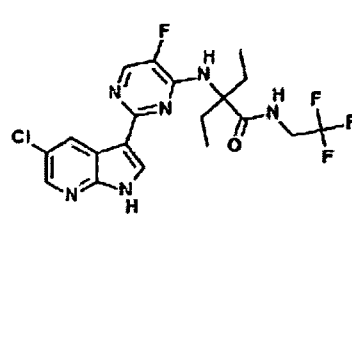
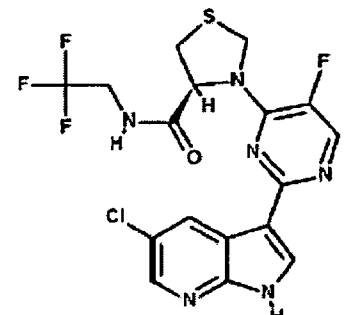
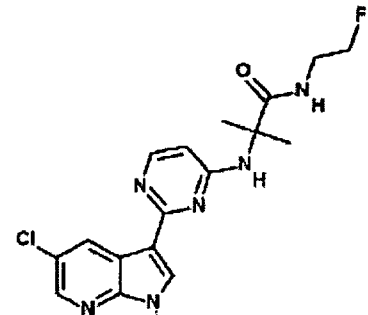
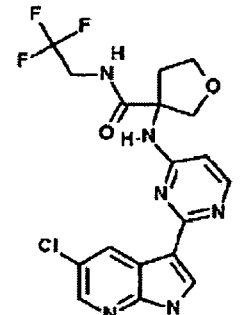
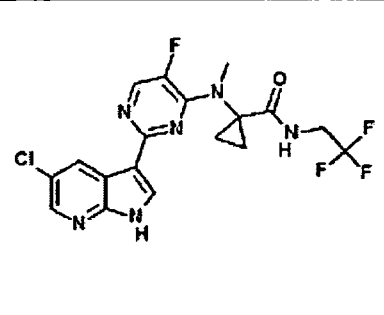
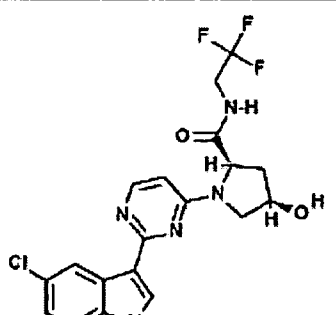
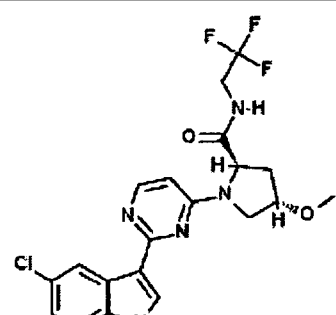
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75
		

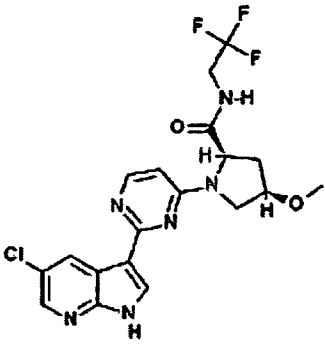
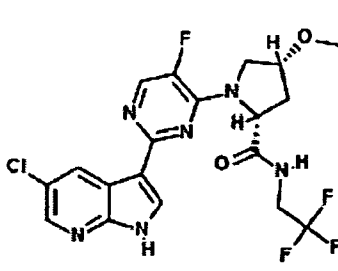
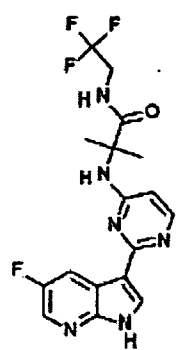
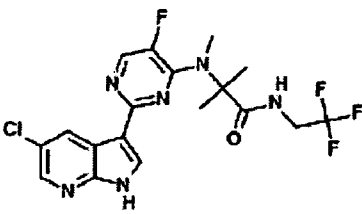
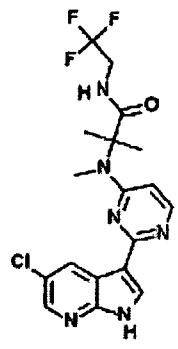
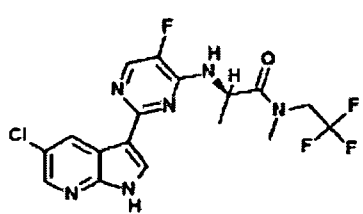
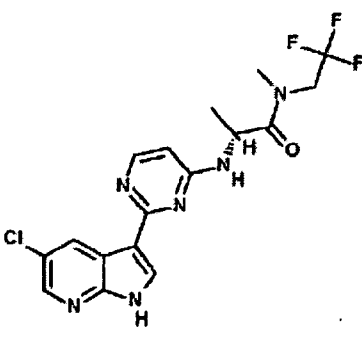
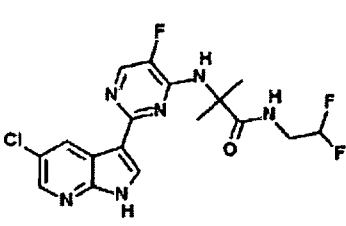
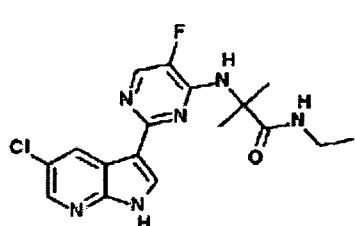
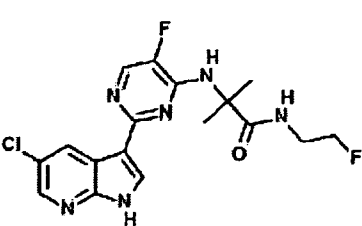
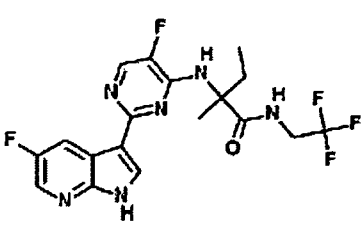
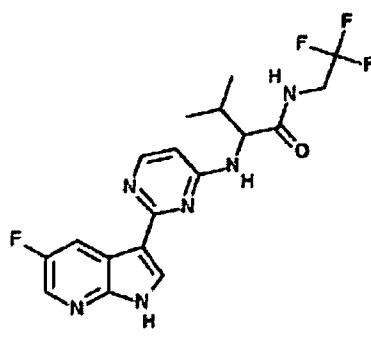
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		

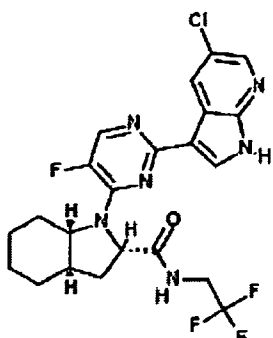
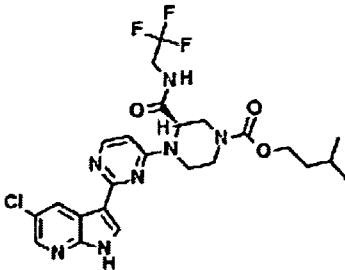
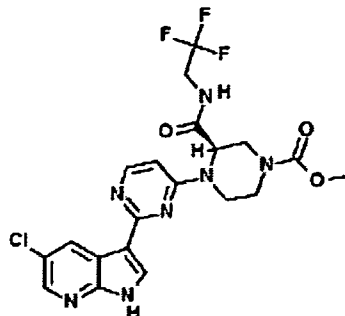
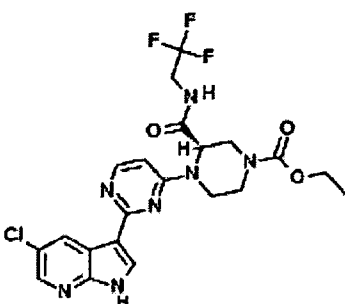
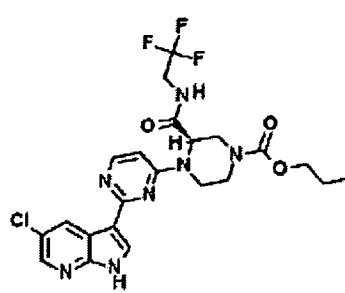
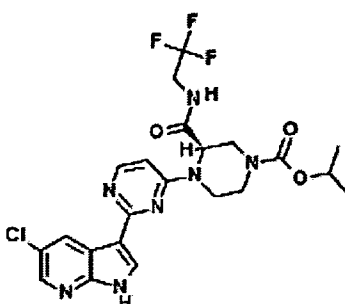
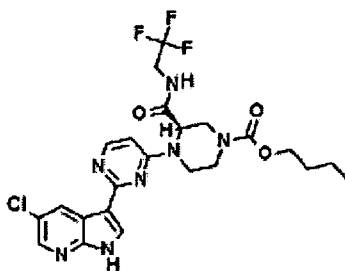
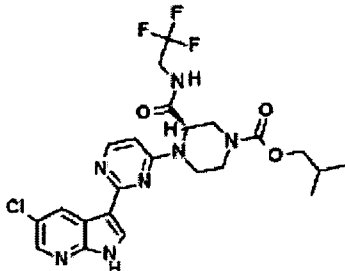
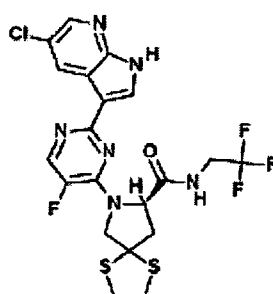
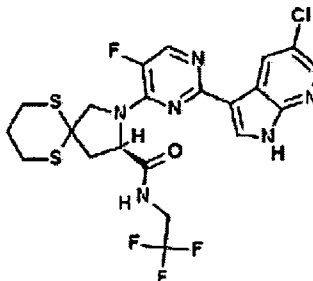
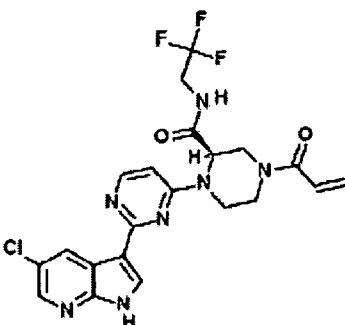
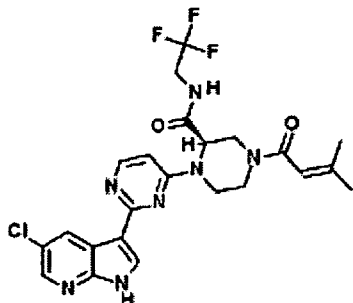
	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		
		99
		

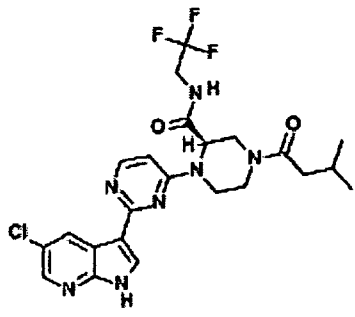
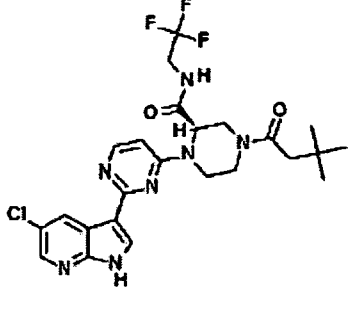
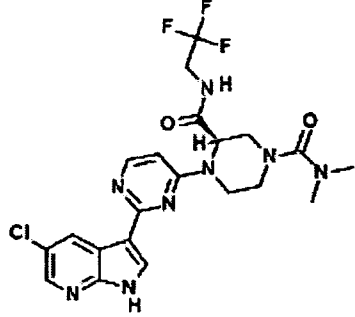
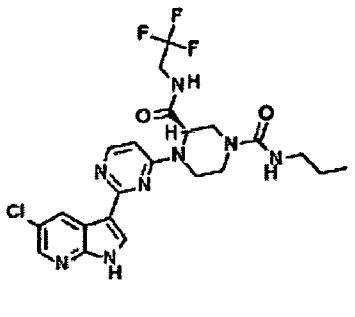
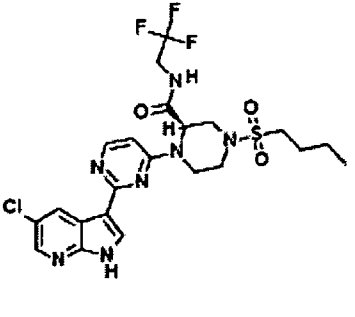
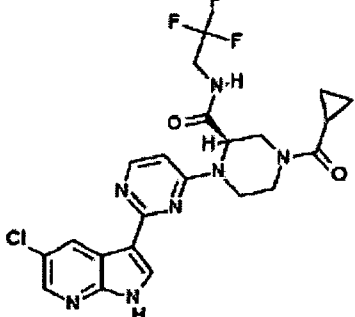
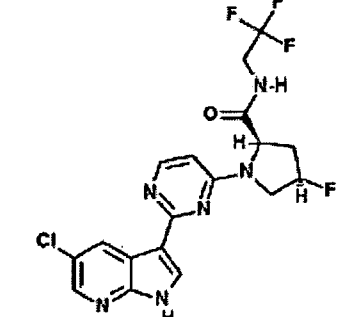
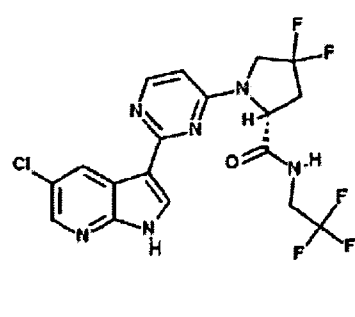
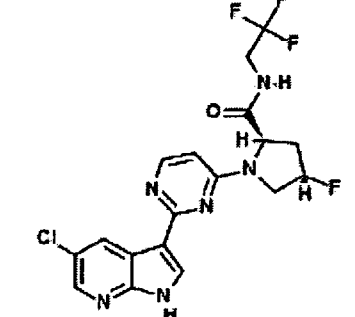
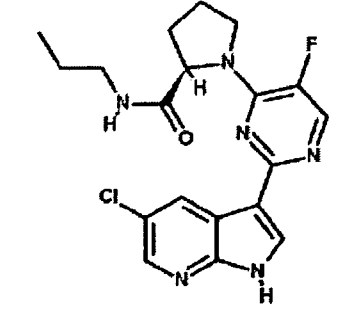
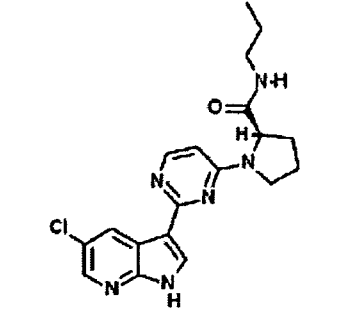
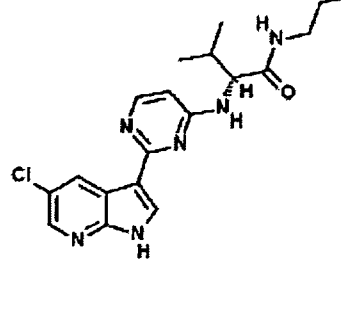
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	
		

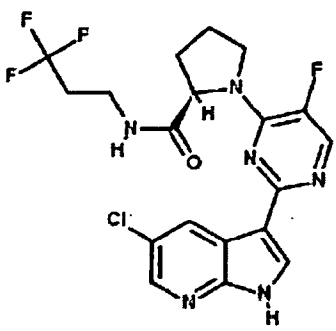
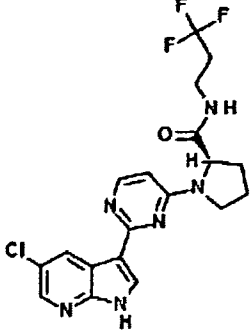
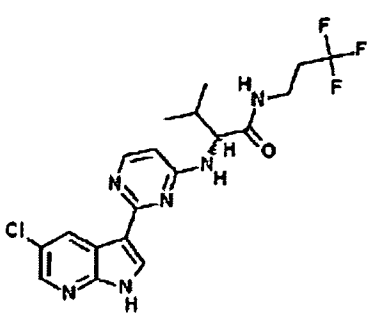
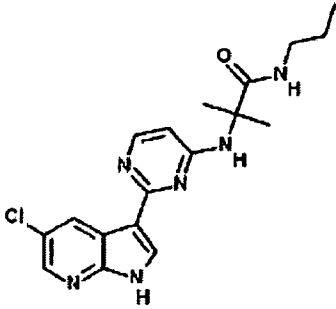
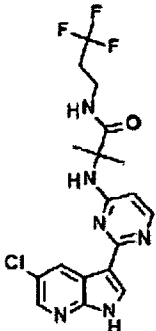
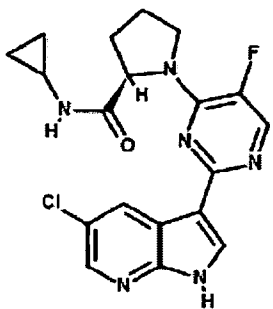
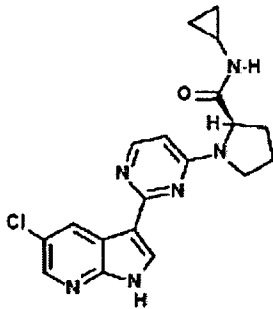
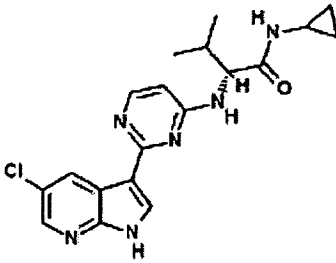
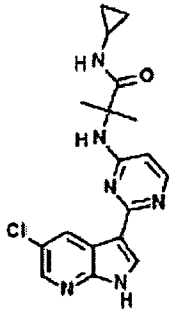
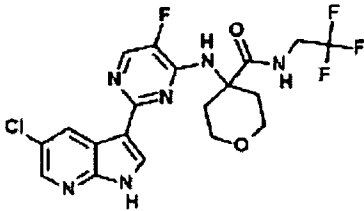
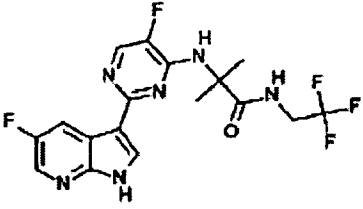
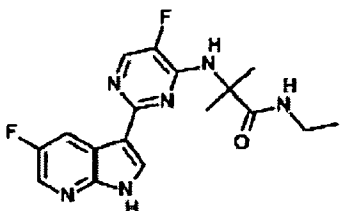
		114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123
		

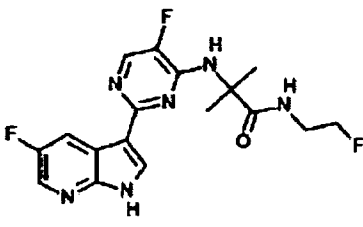
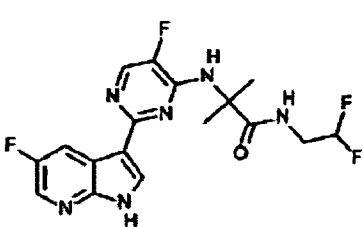
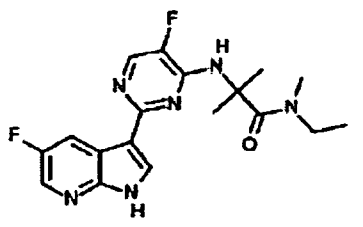
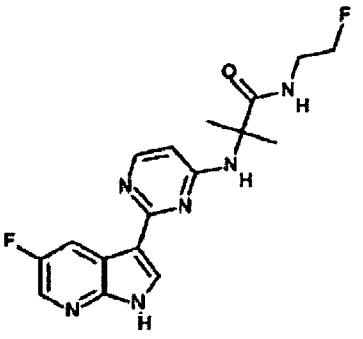
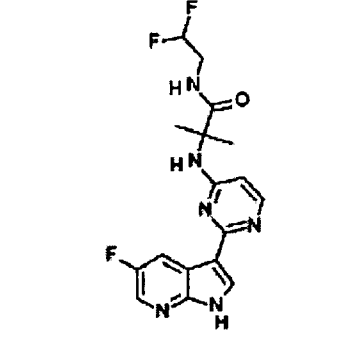
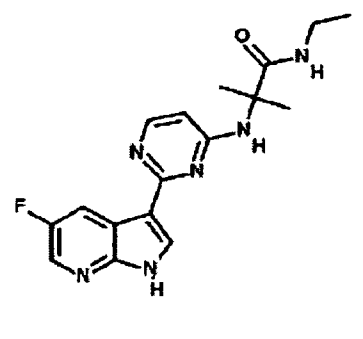
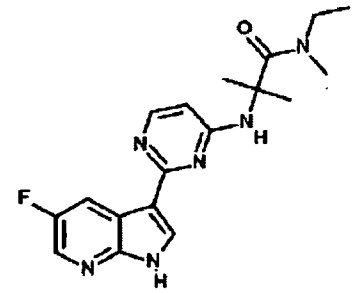
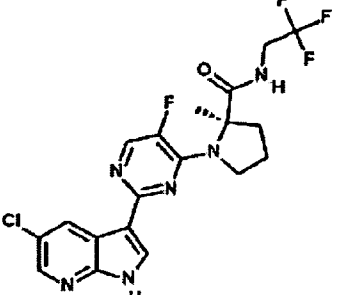
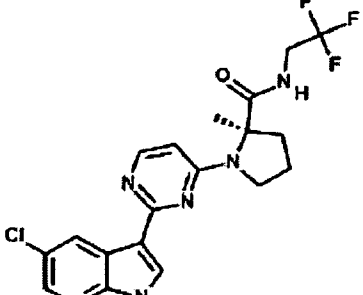
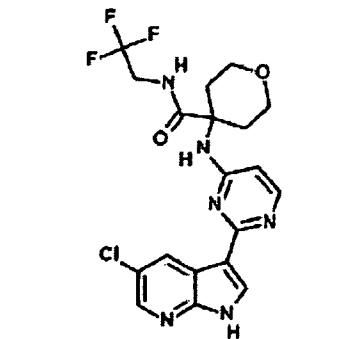
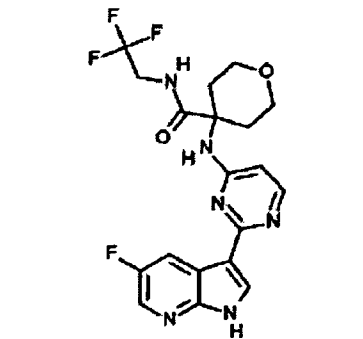
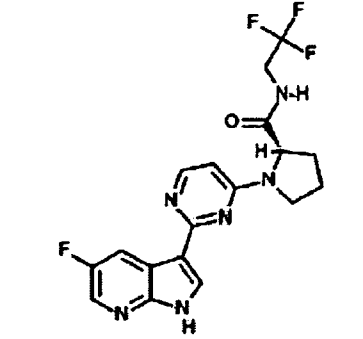
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		

136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		

148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		

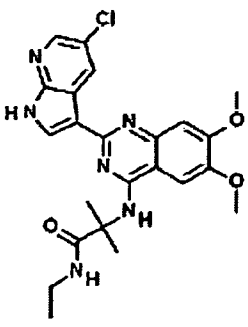
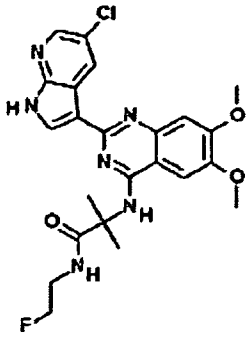
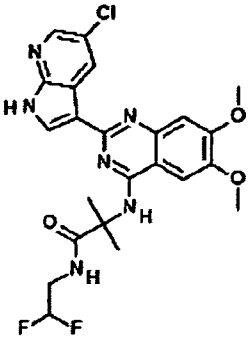
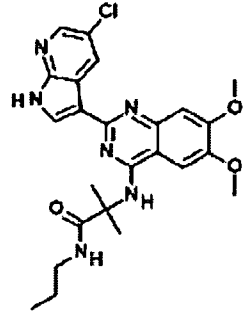
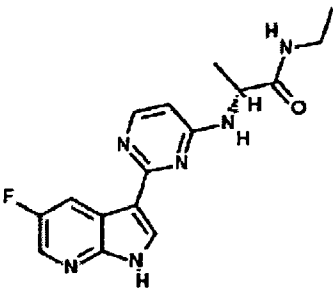
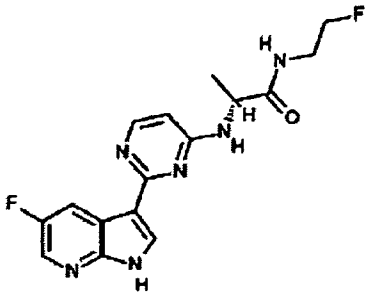
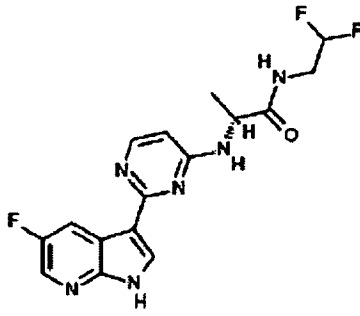
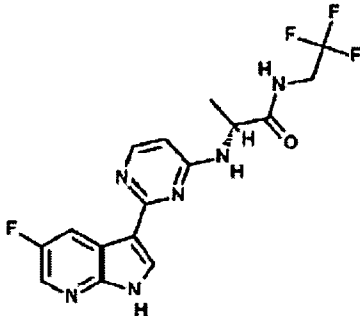
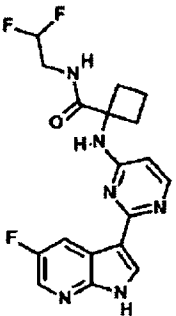
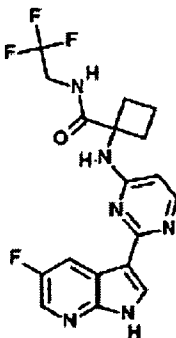
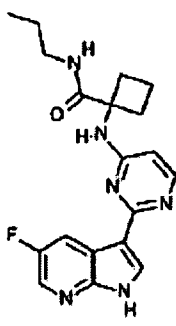
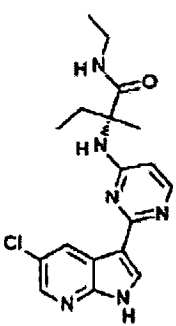
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		

172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		
181	182	183
		

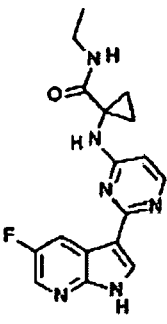
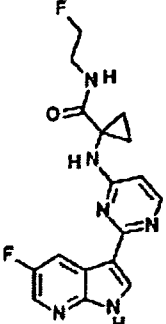
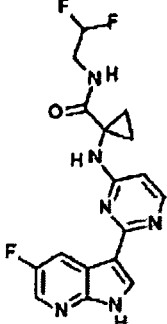
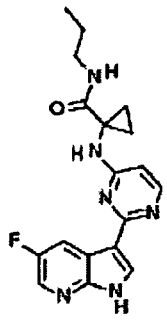
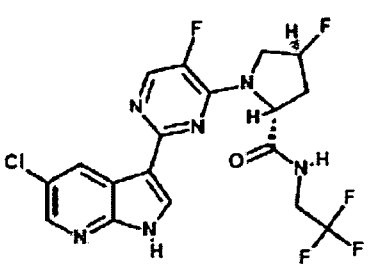
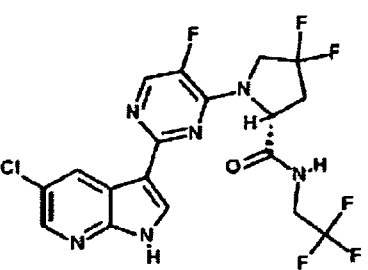
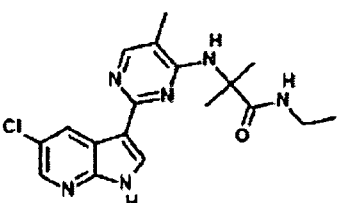
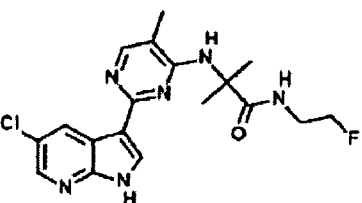
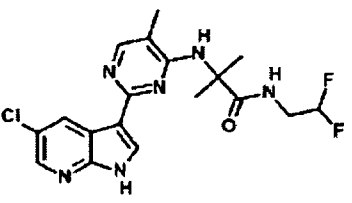
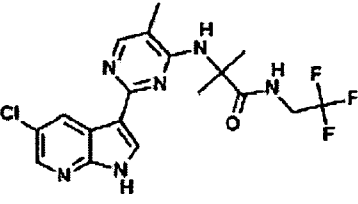
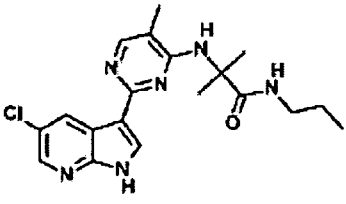
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		

196	197	198
199	200	201
202	203	204
205	206	207

208	209	210
211	212	213
214	215	216
217	218	219

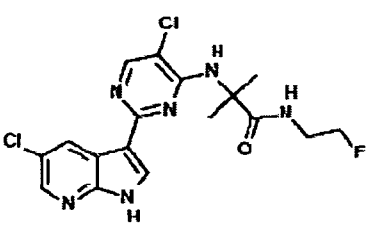
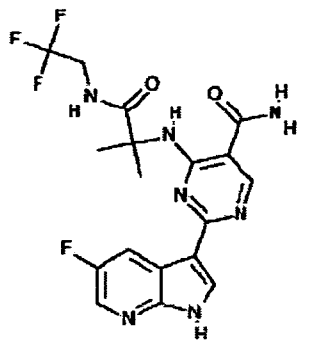
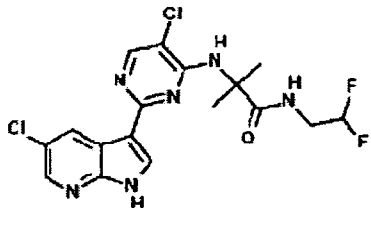
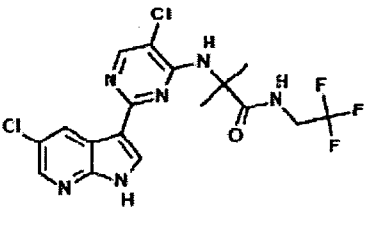
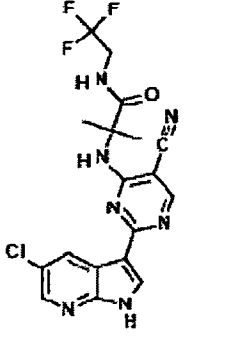
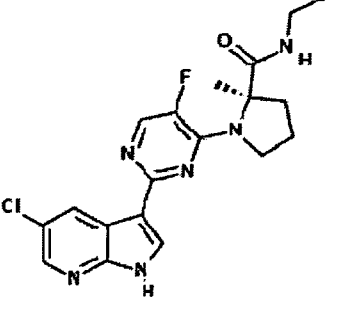
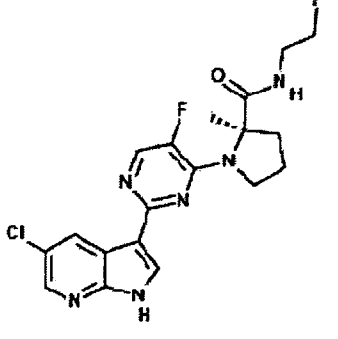
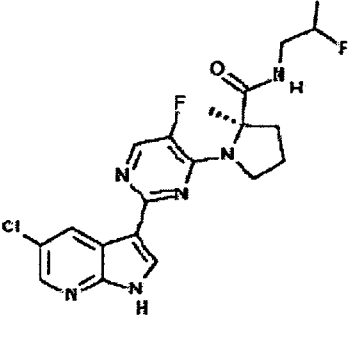
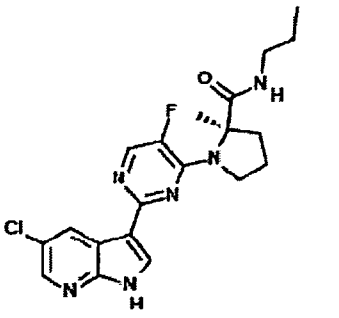
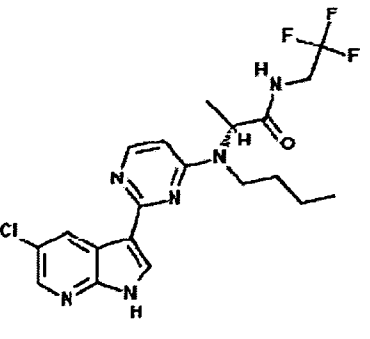
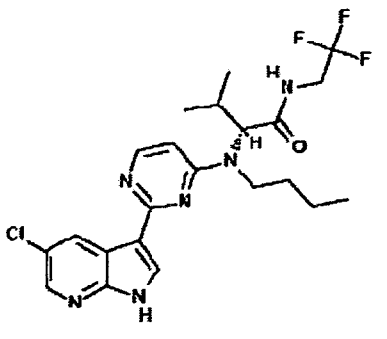
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		
229	230	231
		

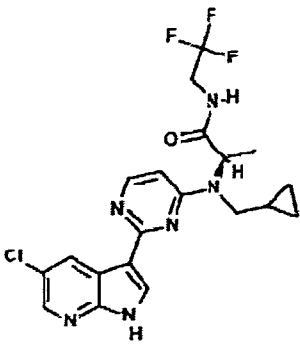
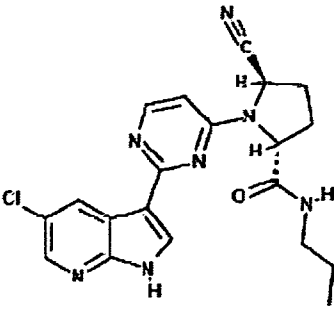
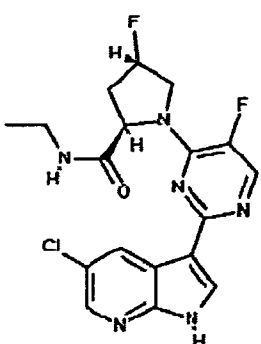
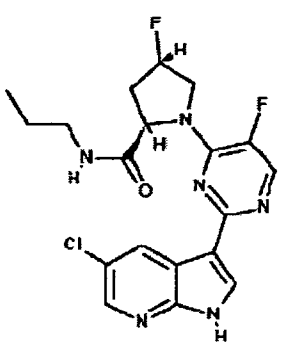
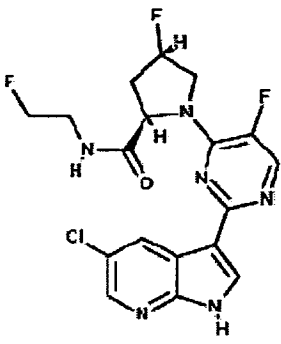
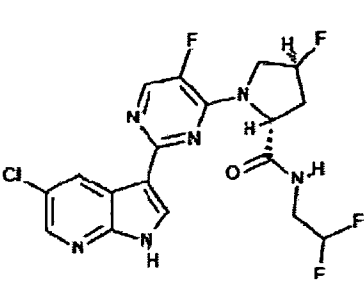
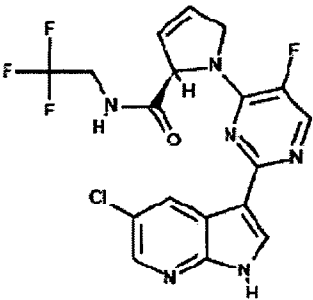
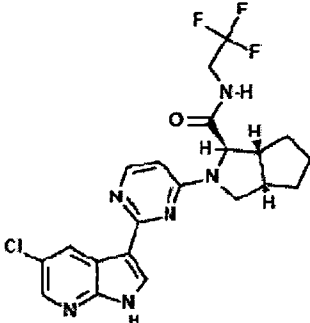
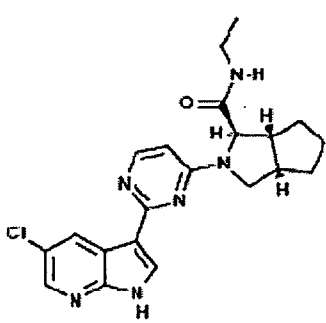
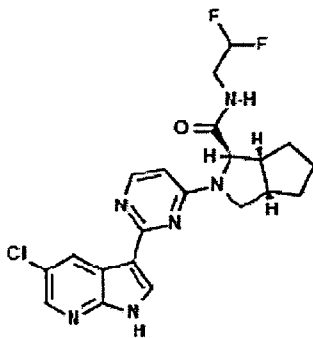
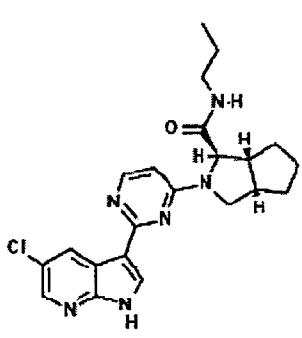
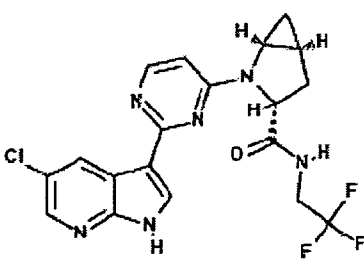
232	233	234
235	236	237
	239	240
241	242	243

244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	
		

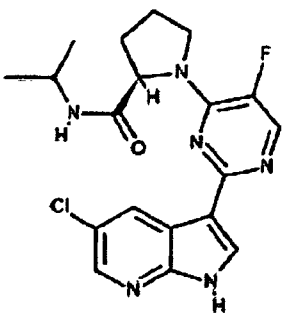
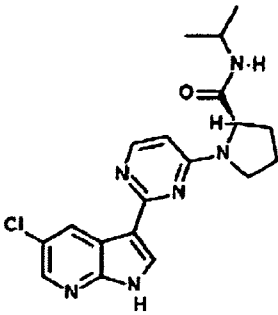
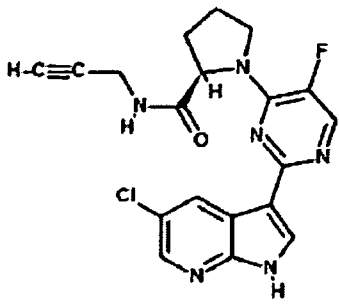
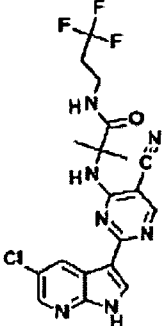
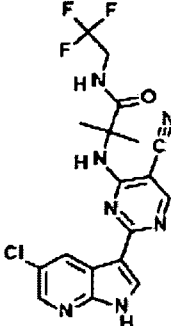
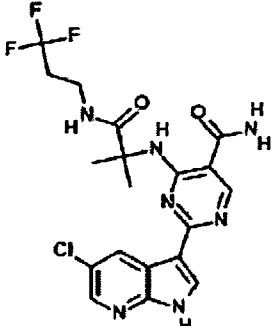
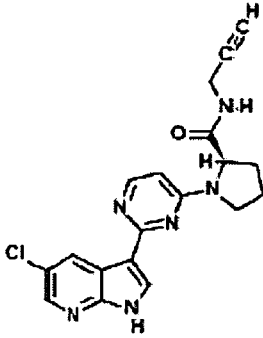
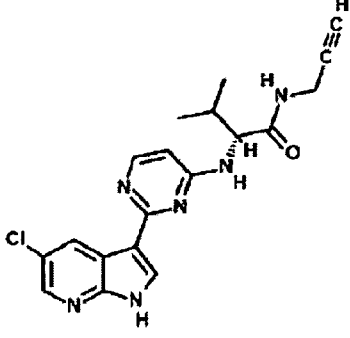
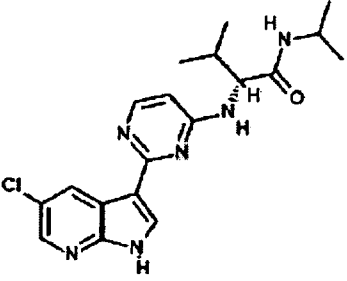
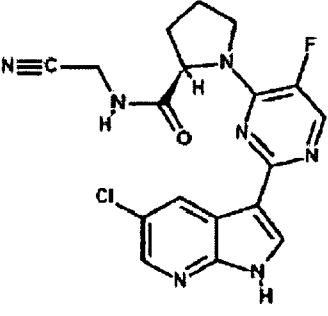
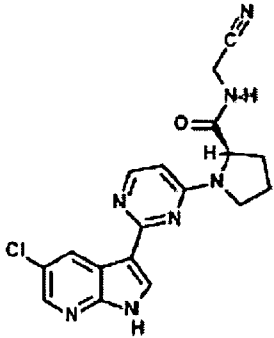
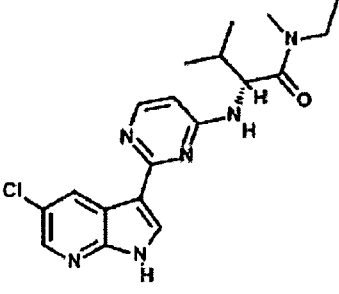
256	257	258
259		
	263	264
265	266	267

268	269	
	272	273
277	278	279
280	281	282

283	284	
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292	293	294
		

295 	296 	297 
298 	299 	300 
301 	302 	303 
304 	305 	306 

307	308	309
312	313	314
315	316	317
318	319	320

322	324	325
		
326	327	329
		
330	331	332
		
333	334	335
		

336	337	338
340	341	342
349	353	354
355	359	365

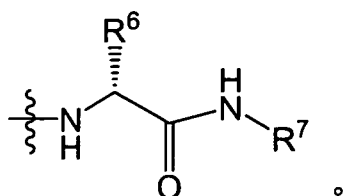
37. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學

上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

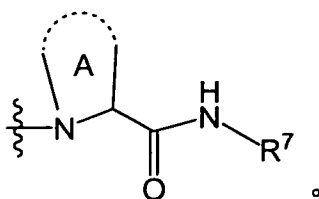
38. 如請求項37之組合物，其另外包含選自下列者之治療劑：化學治療劑或抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療破壞性骨病症之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑或用於治療免疫缺陷病症之藥劑。
39. 一種抑制生物樣本中JAK激酶活性之方法，其包含使該生物樣本與如請求項1之化合物接觸。
40. 一種如請求項1之化合物於製備用於抑制患者體內JAK激酶活性之醫藥品之用途。
41. 一種如請求項1之化合物或包含該化合物之組合物於製備用於治療患者體內之疾病或病況或減輕其嚴重程度之醫藥品之用途，其中該疾病或病況係選自：增生性病、心臟病症、神經退化性病、自體免疫病症、與器官移植相關之病況、發炎病症或免疫介導之病症。
42. 如請求項41之用途，其中該醫藥品係與選自下列之額外治療劑一併投服：化學治療劑或抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑、用於治療免疫缺陷病症之藥劑，其中該額外治療劑適合該所治療之疾病。
43. 如請求項41之用途，其中該疾病或病症為過敏或I型過敏反應、哮喘、糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer's

disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、AIDS相關之癡呆、肌肉萎縮性側索硬化(ALS, 亦稱魯蓋瑞氏病(Lou Gehrig's Disease))、多發性硬化(MS)、精神分裂症、心肌細胞肥大、再灌注損傷/缺血、中風、脫髮、移植排斥、移植抗宿主疾病、類風濕性關節炎、惡性實體腫瘤、血液惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓增生病症。

44. 如請求項43之用途, 其中該疾病或病症為哮喘。
45. 如請求項43之用途, 其中該疾病或病症為移植排斥。
46. 如請求項43之用途, 其中該疾病或病症為類風濕性關節炎。
47. 如請求項1之化合物, 其中 R^2 為H或F, R^4 為H或F, 且 R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2F$ 或 $CH_2CH_2CHF_2$ 。
48. 如請求項1之化合物, 其中 R^2 為H, 且 R^7 為 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 或 CH_2CH_2F 。
49. 如請求項1之化合物, 其中 R^2 為H, R^4 為H, 且 R^7 為 CH_2CF_3 。
50. 如請求項2之化合物, 其中 R'' 為H或 CH_3 且 R^{14} 為H。
51. 如請求項17之化合物, 其中 R^{1A} 為



52. 如請求項17之化合物, 其中 R^{1A} 為



53. 如請求項17之化合物，其中R^{1A}為

