I872177

(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 I872177 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：109144847 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/14 (2006.01)*** ***C07D239/48 (2006.01)***
A61K31/506 (2006.01) ***A61K31/505 (2006.01)***
A61P3/10 (2006.01) ***A61P35/00 (2006.01)***
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/20 美國 62/951,221
2020/08/12 美國 63/064,502

(71)申請人：丹麥商紐韋盧森公司 (丹麥) NUEVOLUTION A/S (DK)
丹麥

(72)發明人：希羅德 葛萊 沙恩 SCHRODER GLAD, SANNE (DK)；沙瓦瑞 伊安 SAVARY, IAN (DK)；戈立耶夫 艾力克斯 哈爾 GOULIAEV, ALEX HAAHR (DK)；弗朗奇 湯瑪士 FRANCH, THOMAS (DK)；涅森 索倫 珍斯比 NIELSEN, SOREN JENSBY (DK)；斯塔西 蕾姬 皮埃羅 STASI, LUIGI PIERO (DK)；埃拉 索拉 蒙切萊 ERRA SOLA, MONTSERRAT (ES)；塔博妲 馬汀涅 蘿蕾娜 TABOADA MARTINEZ, LORENA (ES)；塔塔芙 莫爾 喬恩 TALTAVULL MOLL, JOAN (ES)；卡拓拉 賈娃羅耶 朱安 芙蘭西斯柯 CATURLA JAVALOYES, JUAN FRANCISCO (ES)；佩吉斯 珊塔加娜 路易斯 米奎 PAGES SANTACANA, LLUIS MIQUEL (ES)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2016/020288A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 433 頁

(54)名稱

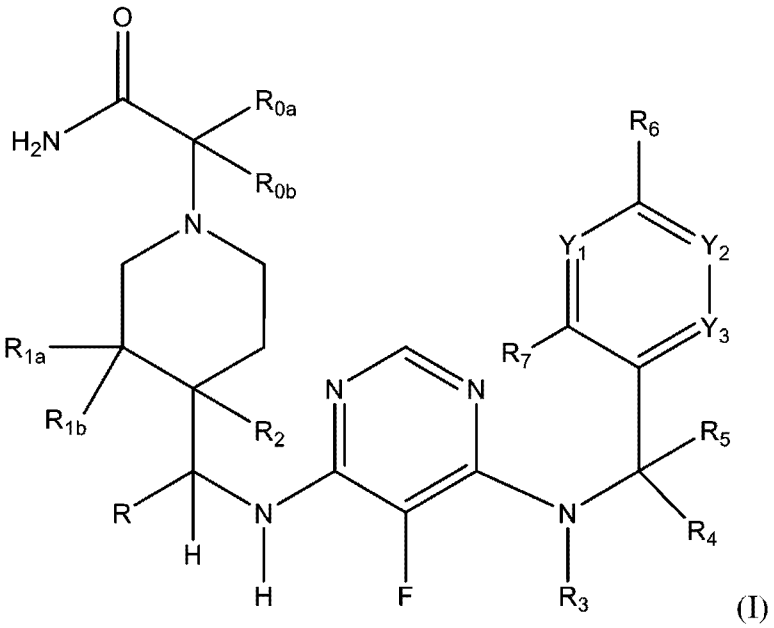
對核受體具有活性之化合物

(57)摘要

本文揭露了對核受體具有活性之化合物、包含該等化合物之藥物組成物以及該等化合物在療法中之用途。

Disclosed are compounds active towards nuclear receptors, pharmaceutical compositions containing the compounds and use of the compounds in therapy.

特徵化學式：



(I)

專利案號：109144847

公告本

I872177

【發明摘要】

【中文發明名稱】　對核受體具有活性之化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS ACTIVE TOWARDS NUCLEAR RECEPTORS

【中文】

本文揭露了對核受體具有活性之化合物、包含該等化合物之藥物組成物以及該等化合物在療法中之用途。

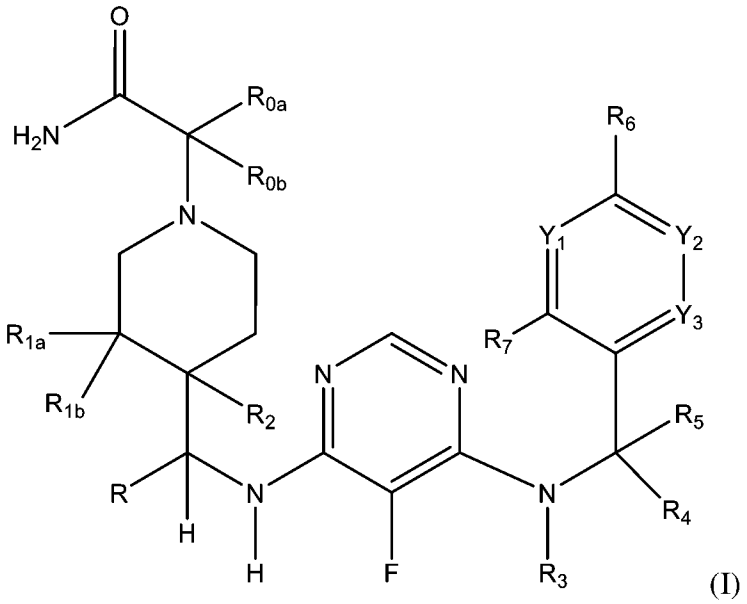
【英文】

Disclosed are compounds active towards nuclear receptors, pharmaceutical compositions containing the compounds and use of the compounds in therapy.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　對核受體具有活性之化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS ACTIVE TOWARDS NUCLEAR RECEPTORS

相關申請的交叉引用

【0001】 本申請根據35 U.S.C. § 119 (e) 要求於2019年12月20日提交的美國臨時專利申請案號62/951,221和於2020年8月12日提交的美國臨時專利申請案號63/064,502之權益，該等申請之揭露內容藉由引用以其整體併入本文。

【技術領域】

【0002】 本文所述之方面和實施方式關於對核受體具有活性之化合物，包含該等化合物之藥物組成物，以及使用該等化合物治療炎性、代謝性、腫瘤性和自體免疫性疾病或障礙之方法。

【先前技術】

【0003】 核受體係轉錄因子家族，參與生理功能，例如細胞分化、胚胎發育和器官生理的調節。核受體也已被確定為癌症、糖尿病和自體免疫性障礙等疾病的重要病理調節因子。

【0004】 核受體之實例包括核視黃酸受體相關孤兒受體（ROR）。ROR包含四個主要結構域：N末端A/B結構域、DNA結合結構域、鉸鏈結構域和配位體結合結構域。據信配位體與配位體結合結構域的結合會引起結構域的構象

變化，從而導致下游作用。存在不同的同功型，並且該等同功型僅在其 N 末端 A/B 結構域上有所不同（Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling [核受體傳訊]）。

【0005】 ROR 由三個成員組成，即 ROR alpha（RORα 或 RORa）、ROR beta（RORβ 或 RORb）和 ROR gamma（RORγ 或 RORc）。

【0006】 RORα 在許多組織中表現，例如小腦浦肯野細胞、肝、胸腺、骨骼肌、皮膚、肺、脂肪組織和腎。RORα 調節神經元細胞發育、骨骼代謝和動脈硬化（Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling [核受體傳訊]）。此外，RORα 在免疫反應中也發揮作用，例如在調節介白素（IL）17A 在 T 輔助（Th）17 細胞中表現以及 T 調節（Treg）細胞的功能中（Castro PLOS 2017；Malhotra 2018）。

【0007】 RORβ 表現出的表現限制模式僅限於大腦的某些區域（大腦皮層、丘腦、下視丘和松果體）以及視網膜（Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling [核受體傳訊]）。RORβ 與癲癇有關，並且與 RORa 一起與躁鬱症有關（Rudolf 2016; Lai 2015）。

【0008】 RORγ 顯示廣泛的表現模式，並且是三個成員中最新發現的。迄今為止，已記錄了兩種不同的蛋白質同功型：RORγ1 和 RORγ2（RORγ2 亦稱為 RORγt）。通常，使用 RORγ 來描述 RORγ1 和/或 RORγt。RORγ1 在許多組織中表現，並且主要在腎、肝和骨骼肌中表現。相反，RORγt 的表現限於免疫系統的一些細胞類型以及淋巴器官，如胸腺和次級淋巴組織（Hirose 1994；Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling [核受體傳訊]）。

【0009】 RORγt 被確定為藉由 γδ T 細胞、Th17 細胞、T 細胞毒性（Tc）17 細胞和 3 型先天淋巴樣細胞（ILC3）進行的 Th17 細胞分化和 IL-17 產生中的

關鍵調節因子（Gaffen 2014）。Th17 細胞係 T 輔助細胞的子集，可優先產生細胞介素 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22（Castro PLOS 2017）。缺乏 RORγt 之 T 細胞即使在 Th17 極化培養條件下也無法分化為 Th17 細胞，而 RORγt 在天然 CD4+ T 細胞中過表現足以加速 Th17 相關細胞介素和趨化因子之表現（Gaffen 2014, Nat Rev Immunol [自然評論: 免疫學]；Yang 2014, Trend Pharmacol Sci [藥理科學趨勢]）。IL-23 係致病性 Th17 細胞生成、維持和活化中的重要檢查點。為回應 IL-23 訊息，RORγt 與轉錄因子（STAT3、IRF4 和 BATF）網路合作以激活 Th17 細胞的完整分化過程（Gaffen 2014, Nat Rev Immunol [自然評論: 免疫學]）。

【0010】 Th17 細胞和 IL-17 免疫反應已顯示與許多人類炎性和自體免疫性障礙的病理相關。在許多自體免疫性疾病中正在開發針對 IL-23-IL-17 軸的治療策略，其中一些已被證明可為某些疾病提供臨床療效（Patel 2015；Krueger 2018 Exp Dermatol [實驗皮膚病學]）。

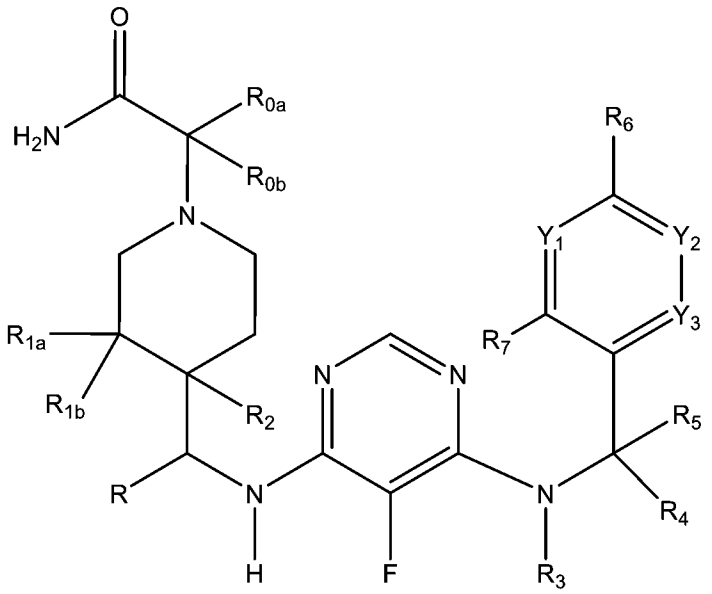
【0011】 因此，有證據表明 RORα、RORβ 和 RORγ 在許多疾病的發病機理中起作用。

【0012】 期望提供調節 RORα 和/或 RORγ 活性的化合物用於治療炎性、代謝性和自體免疫性疾病。

【0013】 WO 2016020288和WO 2016020295描述了調節活性或RORγ受體的化合物。然而，仍然需要具有改善的物理化學性質的有效的RORγ調節劑。

【發明內容】

【0014】 在一方面，本文提供了具有式 (I) 之化合物



(I)，

其立體異構物，或該化合物或立體異構物的藥學上可接受的鹽，其中：

Y_1、Y_2和 Y_3獨立地是 N 或 CR_8；

R 選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和 C_{1-4}羥基烷基；

R_{0a}和 R_{0b}獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-4}鹵代烷基、CN、取代的或未取代的雜脂環基和取代的或未取代的雜芳基；

R_{1a}和 R_{1b}獨立地選自由以下組成之群組：氫、羥基、鹵素、胺基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、和 C_{1-4}鹵代烷基；

R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、胺基、氰基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C(=O)OH、$C(=O)NH_2$、C(=O)O-C_{1-4}烷基和取代的或未取代的雜芳基；

R_3選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{1-4}烷氧基、取代的或未取代的 C_{3-7}環烷基和取代的或未取代的 C_{3-7}環烯基；

R_4和 R_5各自獨立地是氫或 C_{1-4}烷基，或者 R_4和 R_5連同其所附接的碳原子一起形成 C_{3-4}環烷基；

R_6選自由以下組成之群組：氫、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；

R_7選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；

每個R_8獨立地選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；以及

每當R_7為氫並且每個存在的R_8均為氫時，則R_6選自由以下組成之群組：CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；以及

當被取代時，雜脂環基被 1 至 3 個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、羥基、C_{1-4}烷氧基和鹵素；以及

當被取代時，雜芳基被 1 至 3 個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、羥基、C_{1-4}烷氧基、氰基、鹵素、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基和C_{1-6}羥基鹵代烷基；以及

當被取代時，環烷基或環烯基被 1 至 3 個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基和鹵素。

【0015】 在一方面，本文提供了藥物組成物，其包含具有式 (I) 之化合物或其立體異構物，或具有式 (I) 之化合物或立體異構物的藥學上可接受的鹽，和至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0016】 在一方面，本文提供了具有式 (I) 之化合物或其立體異構物，或具有式 (I) 之化合物或立體異構物的藥學上可接受的鹽，或其藥物組成物，用於

治療和/或預防選自以下群組之疾病或障礙，或其症狀，該群組由以下組成：氣喘，痤瘡，慢性阻塞性肺病（COPD），支氣管炎，動脈粥樣硬化，幽門螺旋桿菌感染，過敏性疾病，包括過敏性鼻炎、過敏性結膜炎和眼色素層炎，口炎性腹瀉和食物過敏，異位性皮炎，扁平苔蘚，囊性纖維化，肺異位排斥，多發性硬化症，類風濕性關節炎，青少年特發性關節炎，骨關節炎，關節黏連性脊椎炎，牛皮癬，牛皮癬關節炎，魚鱗病，大皰性疾病，化膿性汗腺炎，脂肪變性，脂肪性肝炎，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD），非酒精性脂肪性肝炎（NASH），紅斑狼瘡，橋本氏病，胰臟炎，自體免疫性糖尿病，自體免疫性眼病，潰瘍性結腸炎，結腸炎，克羅恩病，炎性腸病（IBD），炎性腸綜合症（IBS），休格倫氏症（Sjogren's syndrome），視神經炎，I型糖尿病，視神經脊髓炎，重症肌無力，格巴二氏症候群（Guillain-Barre syndrome），格雷夫斯病（Graves' disease），鞏膜炎，肥胖症，肥胖症引起的胰島素抗性，II型糖尿病和癌症。

【0017】 此外，各種實施方式之有利特徵在從屬請求項中和在下面的詳細描述中限定。

【圖式簡單說明】

【0018】 無

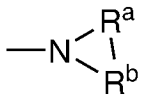
【實施方式】

定義

【0019】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有熟悉該項技術者通常理解的相同含義。本文引用的所有專利、申請、揭露的申請和其

他出版物均藉由引用以其整體併入。如果本文的術語有多種定義，除非另有說明，否則以本節中的定義為準。

【0020】 如本文所用，任意一個或多個「R」基團，例如不限於R、R_{0a}、R_{0b}、R_{1a}、R_{1b}、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}，表示可以附接至所示原子的取代基。R基團之實例包括但不限於氫、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基和雜脂環基。如果兩個「R」基團共價鍵合至相同原子或相鄰原子，則它們可以如本文所定義的「連同在一起」或「組合」以形成環烷基、芳基、雜芳基或雜脂環基基團。例如，但不限於，如果NR_aR_b基團的R_a和R_b指示為「連同在一起」或「組合」，則表示它們在其末端原子處彼此共價鍵合以形成包括氮的環：



【0021】 如本領域技術者容易認識到的，本文揭露的任何給定的基團可包含另外的一個或多個氫，除由R-基團（為氫，附接至該基團）提供的一個或多個氫以外。

【0022】 每當基團被描述為「未取代的或取代的」時，如果被取代，則一個或多個取代基（其可以存在一次或多次，例如1、2、3或4次）獨立地選自烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、巰基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞硫醯基、磺醯基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。當基團上的取代基被認為是「取代的」時，取代基本身被一個或多個所示取代基取代。當

參考的取代基被取代時，是指參考的取代基上的一個或多個氫原子可以被單獨且獨立地選自以下的一個或多個基團替換：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、巰基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞硫醯基、磺醯基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。可以形成上述取代基的保護性衍生物的保護基係本領域技術者已知的，並且可以在以下參考文獻中發現：Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基], 第3版, John Wiley & Sons [約翰·威利父子公司], 紐約, NY, 1999，將其藉由引用以其整體特此併入。

【0023】 如本文所用，「C_m至C_n」、「C_m-C_n」或「C_{m-n}」（其中「m」和「n」為整數）係指相關基團中的碳原子數。即，該基團可以包含「m」至「n」個（包括端值）碳原子。因此，例如「C_1至C_6烷基」基團係指所有具有從1至6個碳的烷基基團，即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-、$CH_3CH(CH)_3CH_2$-、$CH_3CH(CH)_3CH_2$-和$(CH_3)_3C$-。如果沒有為基團指定「m」和「n」，則應假定該等定義中描述的最寬範圍。

【0024】 如本文所用，「烷基」係指完全飽和（沒有雙鍵或三鍵）的直鏈或支鏈烴鏈基團。烷基基團可以具有1至20個碳原子（每當在本文中出現時，例如「1至20」的數值範圍係指給定範圍內的每個整數；例如「1至20個碳原子」係指烷基基團可以由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、多達並包括20個碳原子組成，儘管本定義還涵蓋了術語「烷基」的出現，但未指定數值範圍）。

烷基基團也可為具有1至10個碳原子的中等大小的烷基，例如「C_{1-6}」。烷基基團也可為具有1至4個碳原子的低級烷基。化合物的烷基基團可以指定為「C_1-C_4烷基」、「C_{1-4}烷基」或相似名稱。僅作為實例，「C_1-C_4烷基」或「C_{1-4}烷基」表示在烷基鏈中存在一至四個碳原子，即烷基鏈選自由以下組成之群組：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基和三級丁基。典型的烷基基團包括但絕不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、己基等。當被取代時，一個或多個取代基基團係一個或多個單獨且獨立地選自以下的一個或多個基團：烯基、炔基、環烷基（包括但不限於環丙基）、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基（包括但不限於甲氧基）、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、巰基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素（包括但不限於氟）、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞硫醯基、磺醯基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。

【0025】 如本文所用，「烯基」係指在直鏈或支鏈烴鏈中包含一個或多個雙鍵的烷基基團。如果存在不止一個雙鍵，則雙鍵可以綴合或不綴合。烯基基團可以具有2至20個碳原子（每當在本文中出現時，例如「2至20」的數值範圍係指給定範圍內的每個整數；例如「2至20個碳原子」係指烯基基團可以由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子等、多達並包括20個碳原子組成，儘管本定義還涵蓋了術語「烯基」的出現，但未指定數值範圍）。當被取代時，一個或多個取代基基團係一個或多個單獨且獨立地選自以下的一個或多個基團：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、

雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、巰基、烷基硫代、氰基、鹵素、硝基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。

【0026】 如本文所用，「炔基」係指在直鏈或支鏈烴鏈中包含一個或多個三鍵的烷基基團。炔基基團可以具有2至20個碳原子（每當在本文中出現時，例如「2至20」的數值範圍係指給定範圍內的每個整數；例如「2至20個碳原子」係指炔基基團可以由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子等、多達並包括20個碳原子組成，儘管本定義還涵蓋了術語「炔基」的出現，但未指定數值範圍）。炔基基團可為未取代的或取代的。當被取代時，一個或多個取代基可以選自以上關於烯基基團取代所揭露的相同基團。

【0027】 如本文所用，「雜」可以附接至基團，並且係指一個或多個碳原子，並且所附接的基團中的一個或多個締合的氫原子已被選自氮、氧、磷和硫的相同或不同雜原子獨立地替換。

【0028】 如本文所用，「雜烷基」本身或與另一術語組合係指由規定數目的碳原子組成的直鏈或支鏈烷基基團，其中一個或多個碳原子，例如1、2、3或4個碳原子和一個或多個締合的氫原子已被選自氮、氧和硫的相同或不同雜原子獨立地替換。被替換的一個或多個碳原子可以在烷基基團的中間或末端。雜烷基之實例包括C_{1-6}雜烷基，其中一個或多個碳原子已被選自以下群組之雜原子替換，該群組由以下組成：氮、氧和硫，實例係-S-烷基、-O-烷基、-NH-烷基、-伸烷基-O-烷基等。雜烷基可為取代的。

【0029】 如本文所用，「芳基」係指具有完全非定域的π電子系統的碳環形（所有碳）環或者兩個或更多個稠合環（共用兩個相鄰碳原子的環）。在本文所述之一些實施方式中，芳基基團係C_{1-10}芳基，其可為取代的或未取代的。芳

基基團之實例包括但不限於苯、萘和甘菊藍。芳基基團可為取代的。當被取代時，氫原子被一個或多個取代基基團替換，該取代基基團係獨立地選自以下的一個或多個基團：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、甾基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞硫醯基、磺醯基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。當被取代時，芳基基團上的取代基可以形成與芳基基團稠合的非芳族環，包括環烷基、環烯基、環炔基和雜環基。

【0030】 如本文所用，「雜芳基」係指單環或多環芳族環系統（具有完全非定域的π電子系統的環系統），其中環系統中至少一個原子為雜原子，即，除了碳以外的元素，包括但不限於氮、氧和硫。在本文所述之一些實施方式中，雜芳基包括但不限於C_{6-10}雜芳基，其中一至四個碳原子被一至四個獨立地選自以下群組之雜原子替換，該群組由以下組成：氮、氧和硫。單環「雜芳基」之實例包括但不限於呋喃、噻吩、酞咔、吡咯、噁唑、噁二唑（包括但不限於1,2,4-噁二唑和1,3,4-噁二唑）、噻唑、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、三唑（包括但不限於1,2,4-三唑和1,2,3-三唑）、噻二唑、吡啶、噠咔、嘧啶、吡咔、四唑和三咔。多環「雜芳基」之實例包括但不限於喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹噁啉、吲哚、嘌呤、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并哌喃酮（例如香豆素、色酮和異香豆素）。雜芳基可為取代的。當被取代時，氫原子被一個或多個取代基基團替換，該取代基基團係獨立地選自以下的一個或多個基團：烷基（包括但不限於甲基）、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、

雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、巯基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素、羰基、硫代羰基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、硝基、矽基、亞氧硫基、亞硫醯基、磺醯基、鹵代烷基、羥基烷基（包括但不限於2-羥基乙基）、鹵代烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。當被取代時，雜芳基基團上的取代基可以形成與芳基基團稠合的非芳族環，包括環烷基、環烯基、環炔基和雜環基。

【0031】 「芳烷基」或「芳基烷基」係作為取代基經由伸烷基基團連接的芳基基團。芳烷基的伸烷基和芳基基團可為取代的。實例包括但不限於苄基、取代的苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基和萘基烷基。在一些情況下，伸烷基基團係低級伸烷基基團。

【0032】 「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」係作為取代基經由伸烷基基團連接的雜芳基基團。雜芳烷基的伸烷基和雜芳基基團可為取代的。實例包括但不限於2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯啶基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基、吡唑基烷基和咪唑基烷基，以及它們的取代的以及與苯并稠合的類似物。在一些情況下，伸烷基基團係低級伸烷基基團。

【0033】 「伸烷基」係直鏈系鏈基團（tethering group），其形成鍵以藉由分子的末端碳原子連接分子片段。伸烷基可具有1至20個碳原子。伸烷基也可為具有1至10個碳原子的中等大小的伸烷基，例如「C_{1-6}」。伸烷基也可為具有1至4個碳原子的低級伸烷基。伸烷基可以指定為「C_1-C_4伸烷基」、「C_{1-4}伸烷基」或相似名稱。非限制性實例包括亞甲基（$-CH_2-$）、伸乙基（$-CH_2CH_2-$）、亞丙基（$-CH_2CH_2CH_2-$）和亞丁基（$-(CH_2)_4-$）基團。在亞甲基的情況下，兩個連接的片段連接至相同的碳原子。低級伸烷基基團可為取代的。

【0034】 如本文所用，「雜伸烷基」本身或與另一術語組合係指由規定數目的碳原子組成的伸烷基基團，其中一個或多個碳原子，例如1、2、3或4個碳原子被選自氧、硫和氮的相同或不同雜原子獨立地取代。雜伸烷基之實例包括但不限於$-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-CH_2-NH-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$、$-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$等。

【0035】 如本文所用，「烷叉基（alkylidene）」係指二價基團，例如=CR'R"，其附接至另一基團的一個碳上，形成雙鍵。烷叉基基團包括但不限於甲叉基（$=CH_2$）和乙叉基（$=CHCH_3$）。如本文所用，「芳基烷叉基」係指其中R'或R"係芳基基團的烷叉基基團。烷叉基基團可為取代的。

【0036】 如本文所用，「烷氧基」係指基團-OR，其中R係烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、環丙氧基、1-甲基乙氧基（異丙氧基）、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、三級戊氧基等。烷氧基可為取代的。

【0037】 如本文所用，「烷基硫代」係指式-SR，其中R係如上所定義的烷基，例如甲基巰基、乙基巰基、正丙基巰基、1-甲基乙基巰基（異丙基巰基）、正丁基巰基、異丁基巰基、二級丁基巰基、三級丁基巰基等。烷基硫代可為取代的。

【0038】 如本文所用，「芳基氧基」和「芳基硫代」係指RO-和RS-，其中R係如上所定義的芳基，例如苯氧基、萘基氧基、甘菊藍基氧基、蒽基氧基、萘基硫基、苯基硫基等。芳基氧基和芳基硫代二者均可為取代的。

【0039】 如本文所用，「烯基氧基」係指式-OR，其中R係如上所定義的烯基，例如，乙烯基氧基、丙烯基氧基、正丁烯基氧基、異丁烯基氧基、二級戊烯基氧基、三級戊烯基氧基等。烯基氧基可為取代的。

【0040】 如本文所用，「醯基」係指作為取代基經由羰基基團連接的氫、烷基、烯基、炔基或芳基。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯氯、苯甲醯和丙烯醛基。醯基可為取代的。

【0041】 如本文所用，「環烷基」係指完全飽和的（無雙鍵）單環或多環烴環系統。當由兩個或更多個環組成時，該等環可以以稠合、橋接或螺連接的方式連接在一起。環烷基基團的範圍可以為從C_3至C_{10}，例如從C_3至C_6。環烷基基團可為未取代的或取代的。典型的環烷基基團包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。如果被取代，該一個或多個取代基可以獨立地選自烷基，包括但不限於甲基；或鹵素，包括但不限於氟；或者可以選自以上關於烷基基團的取代所指示的那些，除非另有說明。當被取代時，環烷基基團上的取代基可形成稠合至環烷基基團的芳族環，包括芳基和雜芳基。

【0042】 如本文所用，「環烯基」係指在環中包含一個或多個雙鍵的環烷基基團，儘管如果存在不止一個，則它們不能在環中形成完全非定域的π電子系統（否則該基團為如本文所定義的「芳基」）。當由兩個或更多個環組成時，該等環可以以稠合、橋接或螺連接的方式連接在一起。環烯基基團的範圍可以為從C_3至C_{10}，例如從C_3至C_8或從C_5至C_{10}。例如，C_{3-8}環烯基包括C_{4-8}環烯基、C_{5-8}環烯基或C_{6-8}環烯基。環烯基基團可為未取代的或取代的。當被取代時，該一個或多個取代基可為烷基或選自以上關於烷基基團取代揭露的基團，除非另有說明。當被取代時，環烯基基團上的取代基可形成稠合至環烯基基團的芳族環，包括芳基和雜芳基。

【0043】 如本文所用，「環炔基」係指在環中包含一個或多個三鍵的環烷基基團。當由兩個或更多個環組成時，該等環可以以稠合、橋接或螺連接的方式連接在一起。環炔基基團的範圍可以為從C_8至C_{12}。環炔基基團可為未取代的或取代的。當被取代時，該一個或多個取代基可為烷基或選自以上關於烷基基團取代揭露的基團，除非另有說明。當被取代時，環炔基基團上的取代基可形成稠合至環炔基基團的芳族環，包括芳基和雜芳基。

【0044】 如本文所用，「雜脂環」或「雜脂環基」係指3至18員環，其由碳原子和從一至五個選自以下群組之雜原子組成，該群組由以下組成：氮、氧和硫。雜脂環或雜脂環基基團的範圍可以為從C_2至C_{10}，在一些實施方式中，範圍可以為從C_2至C_9，並且在一些實施方式中，範圍可以為從C_2至C_8。在一些實施方式中，「雜脂環」或「雜脂環基」可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可以稠合、橋連或螺連接的方式連接在一起；並且「雜脂環」或「雜脂環基」中的氮、碳和硫原子可被氧化；氮可以被季銨化；並且該環還可以包含一個或多個雙鍵，前提條件是它們在所有環中均不形成完全非定域的π電子系統，實例係2H-苯并[b][1,4]噁呯-3(4H)-酮、3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、1,2,3,4-四氫喹啉、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯、2,3-二氫苯并[d]噁唑、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑、吲哚啉和1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮和苯并[d]噁唑-2(3H)-酮。雜脂環基基團可為未取代的或取代的。當被取代時，一個或多個取代基可為獨立地選自以下群組之一個或多個基團，該群組由以下組成：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、側氧基、烷氧基、芳基氧基、醯基、酯、O-羧酸、巰基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、鹵素、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、硝基、矽基、鹵代烷基、羥基烷基、鹵代烷氧

基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基和胺基，包括單-和二-取代的胺基基團，及其受保護的衍生物。此類「雜脂環」或「雜脂環基」之實例包括但不限於氮雜環庚烯基（azepinyl）、二氧雜烷基、咪唑啉基、味啉基、氧雜環丁基、環氧乙烷基、哌啶基*N*-氧化物、哌啶基、哌啡基、吡咯啶基、哌喃基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、2-側氧基吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、硫味啉基（thiamorpholinyl）、硫味啉基亞碸和硫味啉基碸。當被取代時，雜脂環基基團上的取代基可形成稠合至雜脂環基基團的芳族環，包括芳基和雜芳基。

【0045】 「(環烷基)烷基」係作為取代基經由伸烷基基團連接的環烷基基團。(環烷基)烷基的伸烷基和環烷基可為取代的。實例包括但不限於環丙基甲基、環丁基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基乙基、環丙基異丙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基甲基等。在一些情況下，伸烷基基團係低級伸烷基基團。

【0046】 「(環烯基)烷基」係作為取代基經由伸烷基基團連接的環烯基基團。(環烯基)烷基的伸烷基和環烯基可為取代的。在一些情況下，伸烷基基團係低級伸烷基基團。

【0047】 「(環炔基)烷基」係作為取代基經由伸烷基基團連接的環炔基基團。(環炔基)烷基的伸烷基和環炔基可為取代的。在一些情況下，伸烷基基團係低級伸烷基基團。

【0048】 如本文所用，「鹵代」或「鹵素」係指F（氟）、Cl（氯）、Br（溴）或I（碘）。

【0049】 如本文所用，「鹵代烷基」係指其中一個或多個氫原子被鹵素取代的烷基基團。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、1-氯-2-氟甲基和2-氟異丁基。鹵代烷基可為取代的或

未取代的，並且一些實施方式關於具有1至10個碳原子的中等大小的鹵代烷基，例如C_{1-6}鹵代烷基。

【0050】 如本文所用，「鹵代烷氧基」係指其中R為鹵代烷基基團的RO-基團。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵代烷氧基可為取代的。

【0051】 如本文所用，術語「羥基烷基」係指其中一個或多個氫原子被羥基基團取代的烷基基團。此類基團包括但不限於羥基甲基、羥基乙基（包括但不限於2-羥基乙基）、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基和羥基己基。羥基烷基基團可為取代的或未取代的，並且一些實施方式關於具有1至10個碳原子的中等大小的羥基烷基，例如C_{1-6}羥基烷基；當被取代時，取代基可為一個或多個獨立地選自以下群組之基團，該群組由以下組成：鹵素（包括但不限於氟）和鹵代烷基（包括但不限於三氟甲基）；此類取代的「羥基烷基」基團包括但不限於1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基和1,1-二氟-2-羥基乙基。

【0052】 「O-羧酸」基團係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基，如本文所定義。O-羧酸可為取代的。

【0053】 「C-羧基」基團係指「-C(=O)OR」基團，其中R可以與針對O-羧基所定義的相同。C-羧酸可為取代的。

【0054】 「三鹵甲烷磺醯基」基團係指「X_3CSO_2-」基團，其中X係鹵素。

【0055】 虛鍵┈┈代表形成該鍵的原子之間的較佳的不飽和度。該鍵可為不飽和的（例如C=C、C=N、C=O）或飽和的（例如C-C、C-N、C-O）。當在環系統中存在虛鍵時，它可以形成芳族環系統的一部分。

【0056】 如本文所用，直鏈（非楔形）黑體或切割鍵，—或⋯⋯，係指相對立體化學，包括該位置的所有可能的立體異構物。

【0057】 如本文所用，且除非另有說明，否則楔鍵（黑體、切割或其他），—、—或⋯⋯，係指絕對立體化學，其係指在該位置所描述的特定立體異構物。

【0058】 「硝基」基團係指「$-NO_2$」基團。

【0059】 「氰基」基團係指「-CN」基團。

【0060】 「氰酸基」基團係指「-OCN」基團。

【0061】 「異氰酸基」基團係指「-NCO」基團。

【0062】 「硫氰酸基」基團係指「-SCN」基團。

【0063】 「羰基」基團係指「-C(=O)-」基團。

【0064】 「硫代羰基」基團係指「-C(=S)-」基團。

【0065】 「側氧基」基團係指「=O」基團。

【0066】 「羥基」基團或「羥基」基團係指「-OH」基團。

【0067】 「異硫氰酸基」基團係指「-NCS」基團。

【0068】 「亞硫醯基」基團係指「-S(=O)-R」基團，其中R可以與針對O-羧基所定義的相同。亞硫醯基可為取代的。

【0069】 「磺醯基」基團係指「SO_2R」基團，其中R可以與針對O-羧基所定義的相同。磺醯基可為取代的。

【0070】 「S-磺醯胺基」基團係指「$-SO_2NR_AR_B$」基團，其中R_A和R_B彼此獨立地可以與針對如對於O-羧基所定義的R基團所定義的相同，或組合以形成選自以下群組之環系統，該群組由以下組成：取代的或未取代的C_{3-8}環烷基、取代的或未取代的C_{3-8}環烯基、取代的或未取代的C_{3-8}環烷基、取代的或未取代的C_{3-8}

環烯基、取代的或未取代的雜脂環基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的雜芳基。S-磺醯胺基可為取代的。

【0071】 「N-磺醯胺基」基團係指「$RSO_2N(R_A)$-」基團，其中R和R_A彼此獨立地可以與針對如對於O-羧基所定義的R基團所定義的相同。N-磺醯胺基可為取代的。

【0072】 「三鹵甲烷磺醯胺基」基團係指「$X_3CSO_2N(R)$-」基團，其中X（作為鹵素）和R可以與針對O-羧基所定義的相同。三鹵甲烷磺醯胺基可為取代的。

【0073】 「C-醯胺基」基團係指「$-C(=O)NR_AR_B$」基團，其中R_A和R_B彼此獨立地可以與針對如對於O-羧基所定義的R基團所定義的相同，或組合以形成選自以下群組之環系統，該群組由以下組成：取代的或未取代的C_{3-8}環烷基、取代的或未取代的C_{3-8}環烯基、取代的或未取代的C_{3-8}環烷基、取代的或未取代的C_{3-8}環烯基、取代的或未取代的雜脂環基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的雜芳基。C-醯胺基可為取代的。

【0074】 「N-醯胺基」基團係指「$RC(=O)NR_A$-」基團，其中R和R_A彼此獨立地可以與針對如對於O-羧基所定義的R基團所定義的相同。N-醯胺基可為取代的。

【0075】 「酯」係指「$-C(=O)OR$」基團，其中R可以與針對O-羧基所定義的相同。酯可為取代的。

【0076】 低級烷氧基烷基係指經由低級伸烷基基團連接的烷氧基基團。低級烷氧基烷基可為取代的。

【0077】 「胺」或「胺基」係指「RNH_2」（初級胺）、「R_2NH」（二級胺）、「R_3N」（三級胺）。胺基基團可為取代的。

【0078】 低級胺基烷基係指經由低級伸烷基基團連接的胺基基團。低級胺基烷基可為取代的。

【0079】 可以使用本領域技術者熟知的技術將本文化合物上的任何未取代的或單取代的胺基基團轉化為醯胺，將任何羥基基團轉化為酯，並將任何羧基基團轉化為醯胺或酯（參見例如Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基], 第3版, John Wiley & Sons [約翰·威利父子公司], 紐約, NY, 1999）。

【0080】 如本文所用，除非另有說明，否則任何保護基、胺基酸和其他化合物的縮寫均應與它們的常用用法、公認的縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會（IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature）一致（參見Biochem. [生物化學] 11: 942-944 (1972)）。

縮寫詞列表

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
THF	四氫呋喃
DCM	二氯甲烷，亞甲基氯
DCE	1,2-二氯乙烷
LRMS	低解析度質譜
HPLC	高壓液相層析
Prep-HPLC	製備型高壓液相層析

h	小時
min	分鐘
EA	乙酸乙酯
EDC·HCl	3-((乙基亞胺基)亞甲基胺基)-*N*,*N*-二甲基丙-1-胺氯化物
DIEA	二異丙基乙胺
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
HCl	鹽酸，氯化氫
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶陽離子3-氧化物六氟磷酸鹽
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DAST	(二乙基胺基)三氟化硫
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DMP	戴斯-馬丁高碘烷，1,1,1-三(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1*H*)-酮
TBAF	四丁基氟化銨三水合物
TBDMSCl	三級丁基二甲基氯矽烷
MsCl	甲磺醯氯
NAS	親核芳族取代
nBuLi	正丁基鋰
iPr	異丙基

Boc	三級丁氧基羰基
Flash CC	快速柱層析
on	過夜
rt	室溫
aq	水性
ND	未確定
Cbz	羧基苄基
Hex	己烷
Hept	庚烷
DEA	二乙胺
PE	石油醚
DAD	二極體陣列檢測器
TOF	飛行時間
IPA	異丙醇
Pg	保護基
”	鏡像異構物富集的

【0081】 應當理解，在本文揭露的具有一個或多個手性中心的任何化合物中，如果未明確指出絕對立體化學，則每個中心可以獨立地具有R-構型或S-構型或其混合物。因此，本文提供的化合物可為鏡像異構物純的或為立體異構物混合物。此外，本文提供的化合物可為部分消旋（scalemic）混合物。另外，應理解，在具有一個或多個雙鍵的任何可產生可定義為E或Z的幾何異構物的化合物中，每個雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。同樣，也意在包括所有互變異構形式。

【0082】 如熟悉該項技術者所理解的，如本文所用，術語「rac」係指「外消旋的」、「外消旋物」等。例如，外消旋物包含等量的手性分子的鏡像異構物的混合物。通常，外消旋物不表現出光學活性。

【0083】 如熟悉該項技術者所理解的，如本文所用，術語「rel」係指相對於同一化合物內的任何其他立體中心，立體中心的相對但非絕對構型。

【0084】 如本文所用，「互變異構物」和「互變異構的」係指本文揭露之化合物的替代形式，其質子位置不同。非限制性實例包括烯醇-酮和亞胺-烯胺互變異構物，或包含同時附接至環-NH-部分和環＝N-部分的環原子的雜芳基基團的互變異構形式，例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

【0085】 應當理解，同位素可以存在於本文所述之化合物中。以化合物結構表示的每種化學元素均可包括所述元素的任何同位素。例如，在本文所述之化合物中，氫原子可為氫的任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）和氫-2（氘）。因此，本文中對化合物的提及涵蓋所有潛在的同位素形式，除非上下文另外明確指出。

【0086】 如本文所用，除非另外描述，否則藉由描述或化學結構對元素的提及涵蓋該元素的所有同位素。舉例來說，如本文所用，化學結構中的術語「氫」或「H」應理解為不僅包括例如^{1}H，而且包括氘（^{2}H）、氚（^{3}H）及其混合物，除非另外藉由使用特定同位素表示。涵蓋同位素的元素的其他具體非限制性實例包括碳、磷、碘和氟。

【0087】 如本文所用，「藥學上可接受的鹽」係指不消除化合物的生物學活性和性質的化合物的鹽。藥用鹽可以藉由本文揭露之化合物與酸或鹼反應獲得。鹼形成的鹽（base-formed salt）包括但不限於銨鹽（NH_4^+）；鹼金屬鹽，例如但不限於鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如但不限於鈣或鎂鹽；有機鹼的鹽，例

如但不限於二環己胺、哌啶、哌啉、甲基哌啉、N-甲基-D-還原葡糖胺、二乙胺、乙二胺、三(羥基甲基)甲基胺；以及具有胺基酸的胺基基團的鹽，例如但不限於精胺酸和離胺酸。有用的基於酸的鹽包括但不限於乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、丁酸鹽、caparate、己酸鹽、辛酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、己酸鹽、月桂酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、辛酸鹽、丙酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽、癸二酸鹽、琥珀酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽（例如甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽）、水楊酸鹽、酒石酸鹽和甲苯磺酸鹽。

【0088】 藥學上可接受的溶劑化物和水合物係化合物與一種或多種溶劑或水分子，或1至約100，或1至約10，或1至約2、3或4種溶劑或水分子的複合物。

【0089】 如本文所用，「前驅藥」係指可能不具有藥物活性但*在體內*投與時轉化成活性藥物的化合物。可以將前驅藥設計成改變藥物的代謝穩定性或轉運特性，以掩蓋副作用或毒性，以改善藥物的風味或改變藥物的其他特性或性質。前驅藥通常是有用的，因為它們可能比母體藥物更易於投與。例如，它們可為藉由口服投與而生物可利用的，而母體藥物卻不行。在藥物組成物中，前驅藥還可具有比活性母體藥物更好的溶解度。非限制性地，前驅藥的一個實例係本文揭露之化合物，其以酯（「前驅藥」）的形式投與以通過細胞膜促進吸收，其中水溶性不利於流動性，但隨後被代謝水解為羧酸（活性實體），一旦進入細胞內部，水溶性就很有利。前驅藥的另一個實例可為與酸性基團鍵合的短肽（聚胺基酸），其中該肽在體內被代謝以釋放活性母體化合物。借助於體內藥效學過程和藥物代謝的知識，本領域技術者一旦知道了藥物活性化合物，就可以設計該化合物的前驅藥（參見例如Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A*

Biochemical Approach [藥物化學：生化方法], 牛津大學出版社, 紐約, 第388-392頁）。

【0090】 如本文所用，「調節」受體的活性係指激活它，即增加其細胞功能超過在發現它的特定環境中所測量的基礎水平，或使其失活，即，將其細胞功能降低至低於在發現它的環境中測得的基本水平，和/或使其根本無法執行其細胞功能，即使在存在天然結合伴侶的情況下。天然結合伴侶係作為受體促效劑的內源性分子。

【0091】 「促效劑」定義為增加受體的基礎活性（即由受體介導的訊息轉導）的化合物。

【0092】 如本文所用，「部分促效劑」係指對受體具有親和力的化合物，但是與促效劑不同，當與受體結合時，即使該化合物佔據了許多受體，它也僅引起通常與該受體有關的藥理學反應的一部分程度。

【0093】 「反向促效劑」定義為降低或抑制受體基礎活性的化合物，從而該化合物在技術上不是拮抗劑，而是具有負固有活性的促效劑。

【0094】 如本文所用，「拮抗劑」係指與受體結合以形成不會引起任何反應的複合物的化合物，就好像該受體未被佔用一樣。拮抗劑減弱了促效劑對受體的作用。拮抗劑可以可逆地或不可逆地結合，從而有效地永久性地消除受體的活性，或者至少直到拮抗劑被代謝或解離或者藉由物理或生物學過程以其他方式被除去為止。

【0095】 如本文所用，「受試者」係指作為治療、觀察或實驗的對象的動物。「動物」包括冷血和溫血的脊椎動物和無脊椎動物，例如鳥類、魚類、貝類、爬行動物以及（尤其是）哺乳動物。「哺乳動物」包括但不限於小鼠、大

鼠、兔、豚鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物（例如猴子、黑猩猩和猿類）以及（尤其是）人類。

【0096】 如本文所用，「患者」係指正在由醫學專家例如M.D.或D.V.M.治療以試圖治癒或至少減輕特定疾病或障礙的作用或者從一開始預防該疾病或障礙發生的受試者。

【0097】 如本文所用，「載體」係指促進化合物摻入細胞或組織中的化合物。例如但不限於，二甲基亞碸（DMSO）係一種常用的載體，其促進許多有機化合物被吸收到受試者的細胞或組織中。

【0098】 如本文所用，「稀釋劑」係指藥物組成物中缺乏藥理活性但在藥學上可能是必需的或期望的成分。例如，可以使用稀釋劑來增加有效藥物的體積（該有效藥物的品質對於製造或投與而言太小）。它也可為用於溶解藉由注射、攝入或吸入投與的藥物的液體。稀釋劑之常規形式為緩衝水溶液，例如但不限於，模擬人血成分的磷酸鹽緩衝鹽水。

【0099】 如本文所用，「賦形劑」係指被添加到藥物組成物中以向該組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑性、崩解能力等的惰性物質。「稀釋劑」係賦形劑的一種。

【0100】 「受體」旨在包括存在於細胞內部或表面上的，當被配位體抑制或刺激時可能影響細胞生理的任何分子。通常，受體包括具有配位體結合特性的細胞外結構域、將受體錨定在細胞膜中的跨膜結構域和響應配位體結合而產生細胞訊息（「訊息轉導」）的細胞質結構域。受體還包括回應連接而產生訊息的任何細胞內分子。受體還包括具有受體特徵結構但沒有可識別配位體的任何分子。另外，受體包括截短的、修飾的、突變的受體，或包含受體的部分或全部序列的任何分子。

【0101】 「配位體」旨在包括與受體相互作用的任何物質。

【0102】 「選擇性的」或「選擇性」定義為化合物從特定的受體類型、亞型、類別或亞類產生所需反應，同時從其他受體類型產生較少或很少反應的能力。化合物的一種或多種特定亞型的「選擇性」或「選擇性」係指化合物增加該亞型活性的能力，而引起很少的其他亞型活性增加，幾乎沒有或不引起增加。

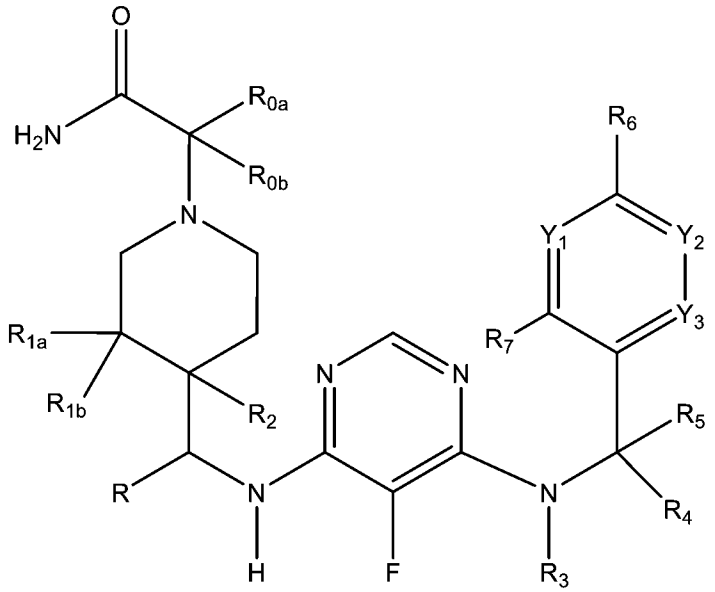
【0103】 如本文所用，藥理活性化合物的「共同投與」係指兩種或更多種單獨的化學實體的遞送，無論是體外還是體內。共同投與係指同時遞送單獨的藥劑；同時遞送藥劑的混合物；以及先遞送一種藥劑，再遞送第二藥劑或另外的藥劑。共同投與的藥劑通常旨在相互組合作用。

【0104】 如本文所用，術語「有效量」意指在組織、系統、動物或人類中引發研究人員、獸醫、醫師或其他臨床醫生正在尋求的生物學或醫學反應，包括減輕或緩解所治療的疾病的症狀的活性化合物或藥學試劑的量。

【0105】 當在本文中使用時，「預防（prevent/preventing）」不應解釋為意味著在使用根據本文揭露的實施方式的化合物或藥物組成物以實現預防之後，再也不會發生病症和/或疾病。此外，該術語也不應被解釋為表示在用於預防所述病症後，在至少某種程度上不會發生病症。而是，「預防（prevent/preventing）」係指即使在這樣使用後仍要發生的情況下，要預防的病症比沒有這樣使用時要輕。

化合物

【0106】 在一個實施方式中，本揭露關於具有式 (I) 之化合物



(I)，

其立體異構物，或該化合物或立體異構物的藥學上可接受的鹽，其中

Y_1、Y_2和Y_3獨立地是N或CR_8；

R選自由以下組成之群組：氫、C_{1-6}烷基和C_{1-4}羥基烷基；

R_{0a}和R_{0b}獨立地選自由以下組成之群組：氫、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-4}鹵代烷基、CN、取代的或未取代的雜脂環基和取代的或未取代的雜芳基；

R_{1a}和R_{1b}獨立地選自由以下組成之群組：氫、羥基、鹵素、胺基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、和C_{1-4}鹵代烷基；

R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、胺基、氰基、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C(=O)OH、$C(=O)NH_2$、$C(=O)O\text{-}C_{1-4}$烷基和取代的或未取代的雜芳基；

R_3選自由以下組成之群組：C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}伸烷基-C_{1-4}烷氧基、取代的或未取代的C_{3-7}環烷基和取代的或未取代的C_{3-7}環烯基；

R_4和R_5各自獨立地是氫或C_{1-4}烷基，或者R_4和R_5連同其所附接的碳原子一起形成C_{3-4}環烷基；

R_6選自由以下組成之群組：氫、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；

R_7選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；

每個R_8獨立地選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；以及

每當R_7為氫並且每個存在的R_8均為氫時，則R_6選自由以下組成之群組：CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵代烷氧基和取代的或未取代的雜芳基；以及

當被取代時，雜脂環基被1至3個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基、羥基、C_{1-4}烷氧基和鹵素；以及

當被取代時，雜芳基被1至3個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥基烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、羥基、C_{1-4}烷氧基、氰基、鹵素、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基和C_{1-6}羥基鹵代烷基；以及

當被取代時，環烷基或環烯基被1至3個獨立地選自以下群組之取代基取代，該群組由以下組成：C_{1-4}烷基和鹵素。

【0107】 在本文揭露的一些實施方式中，R係氫。

【0108】 在本文揭露的一些實施方式中，R_6選自由以下組成之群組：氫、CN、鹵素、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}鹵代烷氧基、C_{1-4}羥基烷基、C_{1-6}羥基鹵代烷基；5員雜芳基，和被1或2個獨立地選自以下的取代基取代的5員雜芳基：甲基或羥基乙基，並且每當R_7為氫並且每個存在的R_8為氫時，則R_6不能為氫。在其他實

施方式中，R_6選自由以下組成之群組：氫，CN，氯，CF_3，CHF_2，CCH_3F_2，OCF_3，和$OCHF_2$，OCH_2F，$C(CF_3)_2OH$，CF_2CH_2OH，吡唑基，和被1個選自以下的取代基取代的吡唑基：甲基或2-羥基乙基，並且每當R_7為氫並且每個存在的R_8為氫時，則R_6不能為氫。在其他實施方式中，R_6選自由以下組成之群組：氫、CF_3、CCH_3F_2、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、吡唑基和甲基-吡唑基，並且每當R_7為氫並且每個存在的R_8為氫時，則R_6不能為氫。在其他實施方式中，R_6選自由以下組成之群組：CF_3、$C(CF_3)_2OH$、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基和1*H*-吡唑-1-基。在其他實施方式中，R_6係CF_3。

【0109】 在本文揭露的一些實施方式中，R_7選自由以下組成之群組：氫、鹵素、羥基、氰基、CH_3、OCH_3、CF_3、CHF_2、OCF_3和$OCHF_2$。在其他實施方式中，R_7係氫或氟。

【0110】 在本文揭露的一些實施方式中，Y_1、Y_2和Y_3各自為CH。在一些實施方式中，Y_1係N並且Y_2和Y_3各自為CH。在一些實施方式中，Y_2係N並且Y_1和Y_3各自為CH。在一些實施方式中，Y_3係N並且Y_1和Y_2各自為CH。在一些實施方式中，Y_3係CH-並且Y_1和Y_2各自為N。

【0111】 在本文揭露的一些實施方式中，Y_1和Y_2各自為CH-，並且Y_3係CR_8，其中R_8選自由以下組成之群組：氫、羥基、甲基、OCH_3、氟、氯和CF_3。

【0112】 在本文揭露的一些實施方式中，R_8係氫或氟。

【0113】 在本文揭露的一些實施方式中，Y_2係N並且Y_1和Y_3獨立地是CH。在一些實施方式中，Y_3係N並且Y_1和Y_2獨立地各自為CH。

【0114】 在本文揭露的一些實施方式中，R_6係氫，Y_2或Y_3中的至少一個係CR_8，並且R_8選自由以下組成之群組：CN、鹵素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵代烷基、C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}鹵代烷氧基。在一些實施方式中，R_6係氫，並且Y_2係$C(OCF_3)$。

【0115】 在本文揭露的一些實施方式中，R_4和R_5獨立地是氫或甲基。在一些實施方式中，R_4和R_5連同其所附接的碳原子一起形成環丙基。

【0116】 在本文揭露的一些實施方式中，R_4係氫或甲基，並且R_5係氫。

【0117】 在本文揭露的一些實施方式中，R_4和R_5各自為氫。

【0118】 在本文揭露的一些實施方式中，R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、CH_2CH_2F、$CH_2CH_2OCH_3$、環丙基-CH_2-、環丙基、甲基環丙基、環丁基和氟環丁基。在一些實施方式中，R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、環丙基、1-甲基環丙基、環丁基和3-氟環丁基。在一些實施方式中，R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基、異丙基、環丙基、1-甲基環丙基、環丁基、(1*r*,3*S*)-3-氟環丁基和(1*s*,3*R*)-3-氟環丁基。在一些實施方式中，R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基和環丙基。在一些實施方式中，R_3係乙基。在一些實施方式中，R_3係環丙基。

【0119】 在本文揭露的一些實施方式中，R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、胺基、CN、鹵素、甲基、乙基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、C(=O)$OC_{1\text{-}2}$烷基、C(=O)NH_2、和未取代的或取代的5員雜芳基。在一些實施方式中，R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、氟、甲基、CH_2OH、C(=O)OCH_3、C(=O)NH_2、噁二唑和三唑基。在一些實施方式中，R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、甲基、CH_2OH、C(=O)OCH_3、C(=O)NH_2、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1*H*-1,2,4-三唑-3-基和1*H*-1,2,3-三唑-5-基。在一些實施方式中，R_2選自由以下組成之群組：氫、CN、甲基、CH_2OH和羥基。在一些實施方式中，R_2係氫或羥基。在一些實施方式中，R_2係氫。在一些實施方式中，R_2係羥基。

【0120】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1a}選自由以下組成之群組：氫、羥基、氟和CF_3，並且R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基。

【0121】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1a}選自由以下組成之群組：羥基、氟和CF_3，並且R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基。

【0122】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1a}係羥基或氟。在一些實施方式中，R_{1a}係羥基。

【0123】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1b}係氫。在一些實施方式中，R_{1b}係甲基。

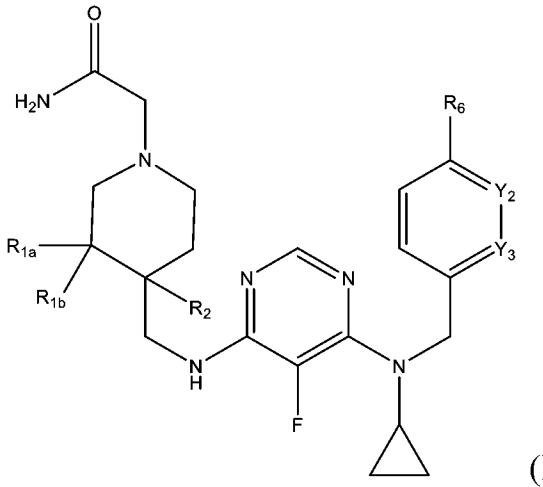
【0124】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1a}、R_{1b}和R_2中的至少一個不為氫。

【0125】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{1a}選自由以下組成之群組：氫、羥基和氟；R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基；並且R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、甲基、CN、CH_2OH和CH_2CH_2OH。在一些實施方式中，R_{1a}選自由以下組成之群組：羥基和氫。在一些實施方式中，R_{1b}係氫並且R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、CH_2OH和CH_2CH_2OH，前提條件是R_{1a}係羥基或R_2選自由以下組成之群組：羥基、CH_2OH和CH_2CH_2OH。

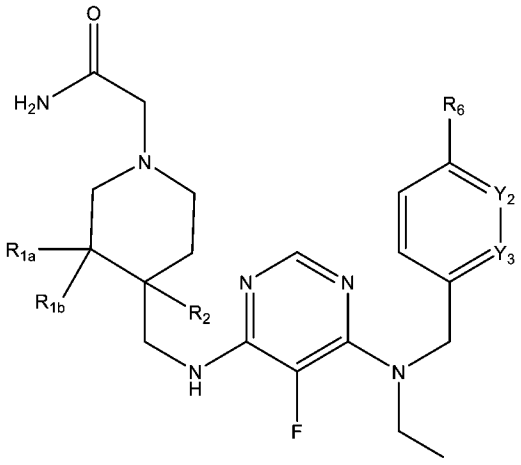
【0126】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：氫、甲基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2F和CHF_2；並且R_{0b}選自由以下組成之群組：氫、$C_{1\text{-}4}$烷基、$C_{1\text{-}4}$羥基烷基和$C_{1\text{-}4}$鹵代烷基。

【0127】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：氫、甲基、CH_2OH和CH_2CH_2OH。在一些實施方式中，R_{0a}係氫。在一些實施方式中，R_{0b}係氫。

【0128】 在一些實施方式中，本文提供了具有式 (II) 或式 (III) 之結構的化合物：



(II)，或



(III)，

其立體異構物，或該化合物或立體異構物的藥學上可接受的鹽，其中 R_{1a}係氟或羥基，R_{1b}係氫或氟，R_2係氫或羥基，R_6係CF_3，Y_2和Y_3獨立地是N或CR_8，並且R_8係氫或氟。在一些實施方式中，Y_2和Y_3各自為CH，或Y_2係CH並且Y_3係CF。在一些實施方式中，R_{1a}係羥基並且R_{1b}係氫。在一些實施方式中，R_2係氫。在一些實施方式中，R_2係羥基。

【0129】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：氫、甲基、CH_2OH和CH_2CH_2OH；R_{0b}選自由以下組成之群組：氫和甲基；R_{1a}選自由以下組成之群組：氫、羥基、氟和CF_3；R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基；R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、胺基、CN、氟、甲基、CH_2-OH、

C(=O)-NH_2、C(=O)O-CH_3、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1*H*-咪唑-2-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基、1*H*-1,2,4-三唑-3-基和4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基；R選自由以下組成之群組：氫和CH_2OH；R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基、異丙基、異丁基、CH_2CH_2F、$CH_2CH_2OCH_3$、環丙基-CH_2-、環丙基、1-甲基環丙基、環丁基和3-氟環丁基；R_4係氫或甲基；R_5係氫；R_6選自由以下組成之群組：氫、氯、CN、CF_3、CHF_2、CCH_3F_2、OCH_3、OCF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、CF_2CH_2OH、1*H*-吡唑-1-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基和1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基；R_7係氫或氯；Y_1、Y_2和Y_3各自為CH；或Y_1係CH，Y_2係CH，並且Y_3選自由以下組成之群組：N、C(F)、$C(OCH_3)$、$C(CH_3)$、C(Cl)和$C(CF_3)$；或Y_1係CH，Y_2選自由以下組成之群組：N、C(CN)、C(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)、$C(OCF_3)$、$C(OCH_3)$、C(F)、$C(OCHF_2)$和C(Cl)，並且Y_3係CH；或Y_1係CH，Y_2係C(Cl)並且Y_3係C(Cl)；或Y_1係$C(CH_3)$，Y_2係CH並且Y_3係$C(CH_3)$；或Y_1係$C(CH_3)$，Y_2係$C(CH_3)$並且Y_3係CH；或Y_1係$C(CF_3)$，Y_2係$C(CF_3)$並且Y_3係CH；或Y_1係C(Cl)，Y_2係C(Cl)並且Y_3係CH；或Y_1係N，Y_2係N並且Y_3係CH。在一些情況下，當R_7係H並且Y_1、Y_2和Y_3係CH時，R_6選自由以下組成之群組：氯、CN、CF_3、$C(CH_3)F_2$、OCF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、CF_2CH_2OH、1*H*-吡唑-1-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基和1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基。

【0130】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：氫、甲基、CH_2OH和CH_2CH_2OH；R_{0b}係氫或甲基；R_{1a}選自由以下組成之群組：氫、羥基、CF_3和氟；R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基；R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、CH_2OH、甲基、CO_2Me、$CONH_2$、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基和1*H*-1,2,4-三唑-3-基；R係氫；R_3選自由以下組成之群組：甲基、乙基、異丙基、環丙基-CH_2-、環丙基、1-甲基環丙基、

環丁基、(1*r*,3*S*)-3-氟環丁基和(1*s*,3*R*)-3-氟環丁基；R_4係氫；R_5係氫；R_6選自由以下組成之群組：氫、CF_3、CF_2CH_3、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、1*H*-吡唑-1-基和1-甲基-1*H*-吡唑-4-基；R_7係氫；Y_1、Y_2和Y_3各自為CH；或Y_1係CH，Y_2係CH並且Y_3係C(F)；或Y_1係CH，Y_2係$C(OCF_3)$或$C(OCH_3)$，並且Y_3係CH；或Y_1係CH，Y_2係CH，並且Y_3係N；或Y_1係CH，Y_2係N，並且Y_3係CH；或Y_1係N，Y_2係N，並且Y_3係CH。在一些情況下，當R_7係H並且Y_1、Y_2和Y_3各自為CH時，R_6選自由以下組成之群組：CF_3、CF_2CH_3、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、1*H*-吡唑-1-基和1-甲基-1*H*-吡唑-4-基。

【0131】 在一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：氫、甲基和CH_2OH；R_{0b}係氫或甲基；R_{1a}選自由以下組成之群組：氫、羥基和氟；R_{1b}選自由以下組成之群組：氫、氟和甲基；R_2選自由以下組成之群組：氫、羥基、CN、CH_2OH、甲基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基和1*H*-1,2,3-三唑-5-基；R係氫；R_3係乙基或環丙基；R_4係氫；R_5係氫；R_6選自由以下組成之群組：氫、CF_3、CF_2CH_3、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、1*H*-吡唑-1-基和1-甲基-1*H*-吡唑-4-基；R_7係氫；Y_1、Y_2和Y_3各自為CH；或Y_1係CH，Y_2係CH並且Y_3係C(F)；或Y_1係CH，Y_2係$C(OCF_3)$，並且Y_3係CH。在一些情況下，當R_7係H並且Y_1、Y_2和Y_3各自為CH時，R_6選自由以下組成之群組：CF_3、CF_2CH_3、$OCHF_2$、$C(CF_3)_2OH$、1*H*-吡唑-1-基和1-甲基-1*H*-吡唑-4-基。

【0132】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：CN、取代的或未取代的雜脂環基、和取代的或未取代的雜芳基；並且R_{0b}係氫或C_{1-4}烷基。在一些實施方式中，R_{0a}係未取代的或取代的雜芳基。在一些實施方式中，R_{0a}係取代的或未取代的吡啶基。

【0133】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0b}係氫。

【0134】 在本文揭露的一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物、立體異構物或鹽選自由以下組成之群組：

A7-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-2

2-(4-(((6-(環丙基(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-3-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-4-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺

第2洗脫異構物，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-7-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-7-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-7-3

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第3洗脫異構物，

A7-7-4

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第4洗脫異構物，

A7-8

甲基 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

A7-9

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-11

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-14-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-15-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-16-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-17-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-18-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-18-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-19-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-20-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

第1洗脫異構物，

A7-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-23-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-23-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-24

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-24-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-24-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-25

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-25-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-26

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-27

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-27-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-27-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物。

A7-28

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-28-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-29

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-29-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-30

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-氟乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-33

2-(4-(((6-(環丙基(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-34

2-(4-(((6-(環丙基(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-35

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-36

2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-38

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-39

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-44

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

A7-45

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-46

2-(4-(((6-((4-氯-2,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-47

2-(4-(((6-(環丙基(2,5-二甲基苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-49

rac-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-52

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-53

2-(4-(((6-((4-氯-3,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙胺，鏡像異構物富集的，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙胺，鏡像異構物富集的，

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-61

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-64

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺或

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

第1洗脫主要異構物，

A7-66-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺或

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

第2洗脫主要異構物，

A7-67”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，鏡像異構物富集的，

A7-68

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，鏡像異構物富集的，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-73

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-77

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-78

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-79

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-80

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-83

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-84

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-87

2-(4-(1-((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

C4-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

C4-2-1

2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-2-2

rel-2-((3*R*,4S)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-3-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺

第2洗脫異構物，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，主要異構物，

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，次要異構物，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-10”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

E6-1

2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(2-甲基苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-2

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-3

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-4

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-5

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(1-(*o*-甲苯基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-6

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-氯苯基)乙基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-8

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-9

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-10

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((環丙基甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-11

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-12

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-13

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-甲氧基乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-二氯苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0135】 在一些情況下，具有式 (I) 之結構的化合物、立體異構物或鹽選自由以下組成之群組：

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

甲基1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-((((5-氟-6-((2-氟乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氯-2,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2,5-二甲基苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氯-3,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氰基苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(1-((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(2-甲基苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((2,6-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((2,3-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((2,6-二氯苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(1-(*o*-甲苯基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((1-(2-氯苯基)乙基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(異丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((環丙基甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氰基苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((2-甲氧基乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((2,4-二氯苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((3,5-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，和

2-(4-(((6-((3-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0136】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-2

2-(4-(((6-(環丙基(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-7-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-8

甲基 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

A7-9

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-11

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-18-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-23-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-24

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-24-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-25

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-25-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-26

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-27

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-27-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-28

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-29

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-30

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-氟乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-33

2-(4-(((6-(環丙基(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-34

2-(4-(((6-(環丙基(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-35

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-36

2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-38

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-39

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-44

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

A7-45

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-46

2-(4-(((6-((4-氯-2,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-47

2-(4-(((6-(環丙基(2,5-二甲基苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-49

rac-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-52

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-53

2-(4-(((6-((4-氯-3,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-61

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-64

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，或

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-67”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，

A7-68

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-73

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-77

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-78

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-79

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-80

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-83

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-84

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-87

2-(4-(1-((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

C4-2-1

2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-10”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

E6-1

2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(2-甲基苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-2

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-3

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-4

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-5

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(1-(*o*-甲苯基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-6

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-氯苯基)乙基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-8

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-9

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-10

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((環丙基甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-11

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-12

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-13

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-甲氧基乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-二氯苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0137】 在本文揭露的其他較佳的實施方式中，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-3-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-4-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-7-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-7-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-7-3

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第3洗脫異構物，

A7-7-4

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第4洗脫異構物，

A7-8

甲基 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

A7-9

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-14-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-15-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物，

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-16-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-17-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-19-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-20-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-28-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-29-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-39

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-44

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

A7-45

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-52

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙胺，鏡像異構物富集的，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，鏡像異構物富集的，

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺或*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

第1洗脫主要異構物，

A7-66-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺

或

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

第2洗脫主要異構物，

A7-67”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，鏡像異構物富集的，

A7-68

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，鏡像異構物富集的，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-80

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

C4-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-2-2

rel-2-((3*R*,4S)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-3-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，主要異構物，

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，次要異構物，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0138】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-7-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-8

甲基 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

A7-9

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-39

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-44

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

A7-45

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-52

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，或

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-67”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，

A7-68

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-80

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0139】 在一些情況下，該化合物、鹽、或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

甲基 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-(3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺和

2-(4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0140】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙胺，鏡像異構物富集的，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，鏡像異構物富集的，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，鏡像異構物富集的，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

C4-1-2

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第1洗脫異構物，

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，第2洗脫異構物，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，主要異構物，

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，次要異構物，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的。

【0141】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-10

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-50

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-51

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-55”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-57”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-69”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

A7-70

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-81

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-82

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-85

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

C4-1-1

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-4”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-6”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

D5-9”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，和

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0142】 在一些情況下，本揭露之化合物、立體異構物或鹽選自由以下組成之群組：

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

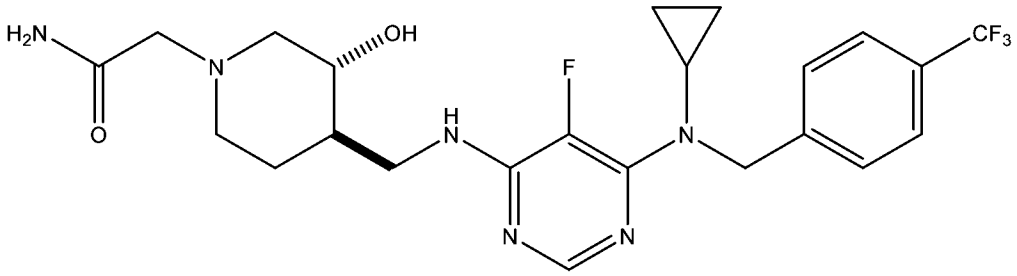
2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

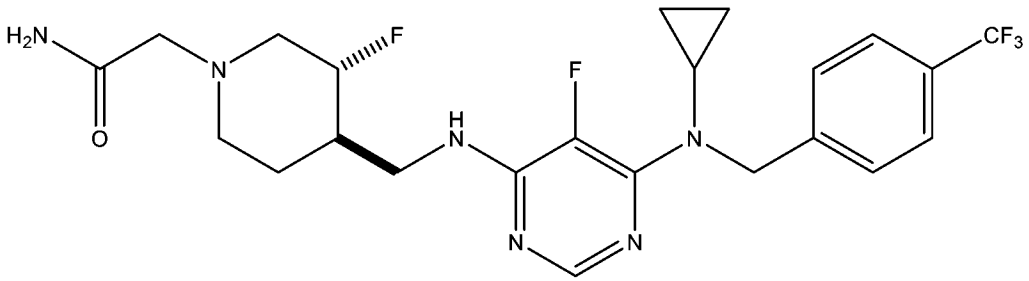
2-(4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，和

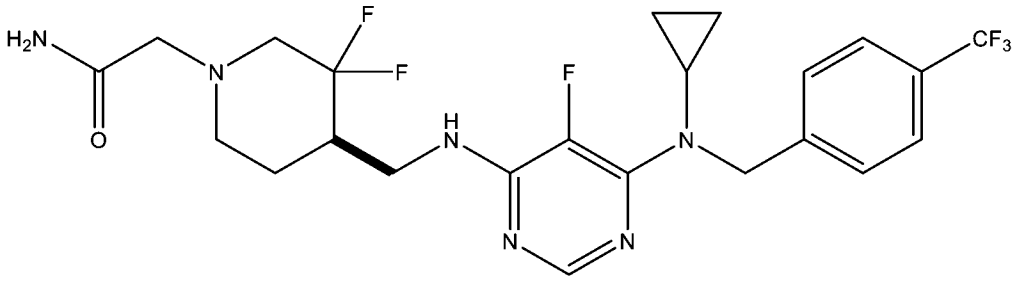
2-(4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

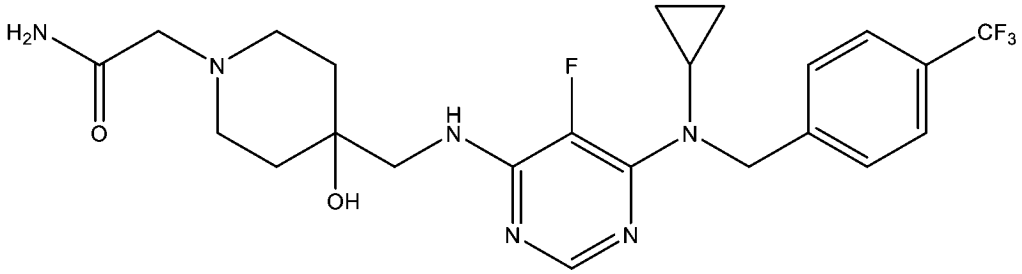
【0143】 在一個實施方式中，該化合物具有選自以下群組之結構，該群組由以下組成：

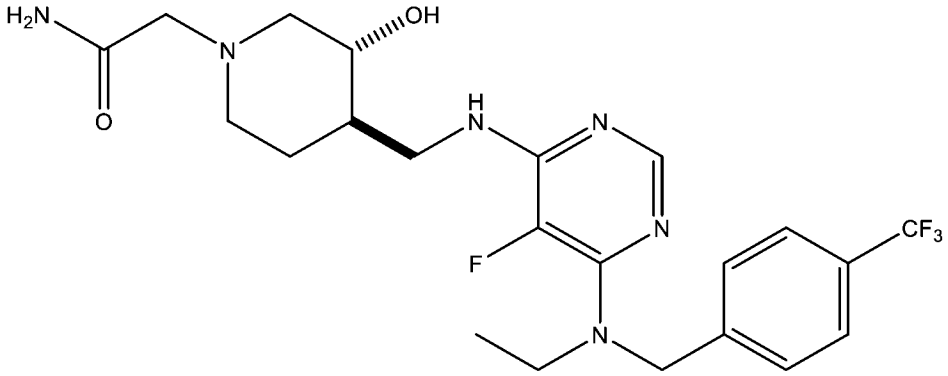


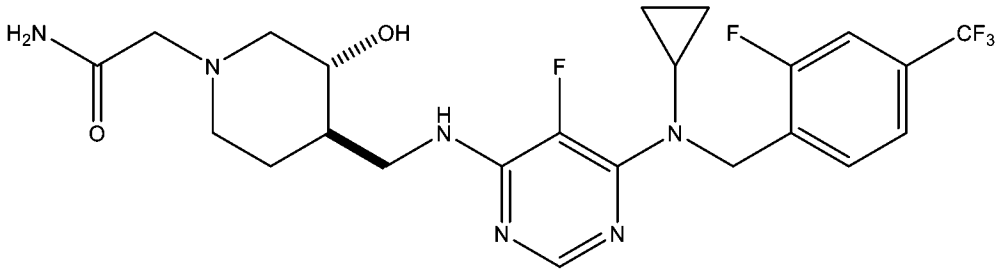
；

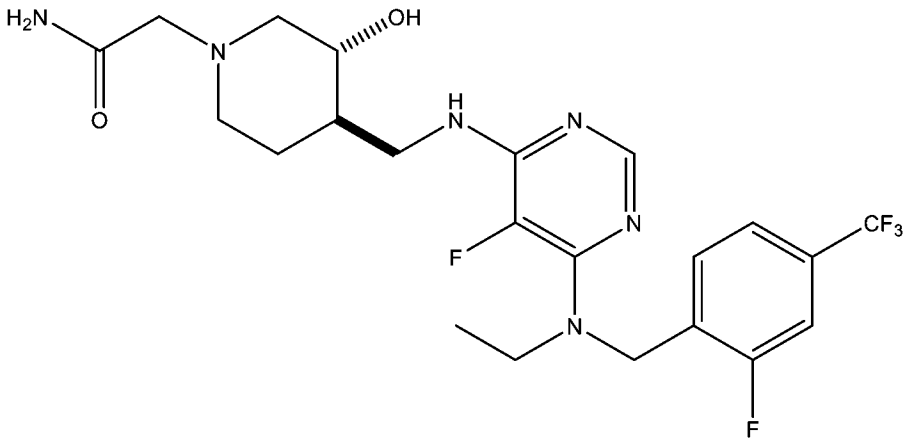

;


;

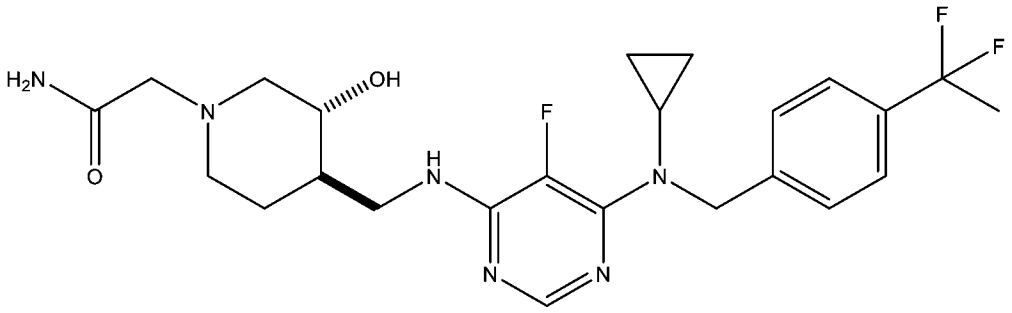

;


;

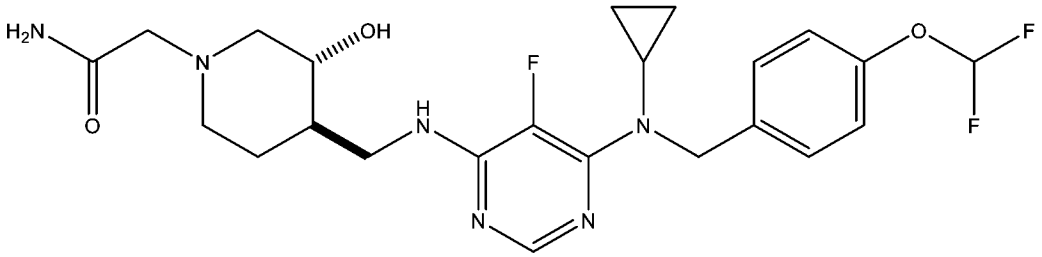

;



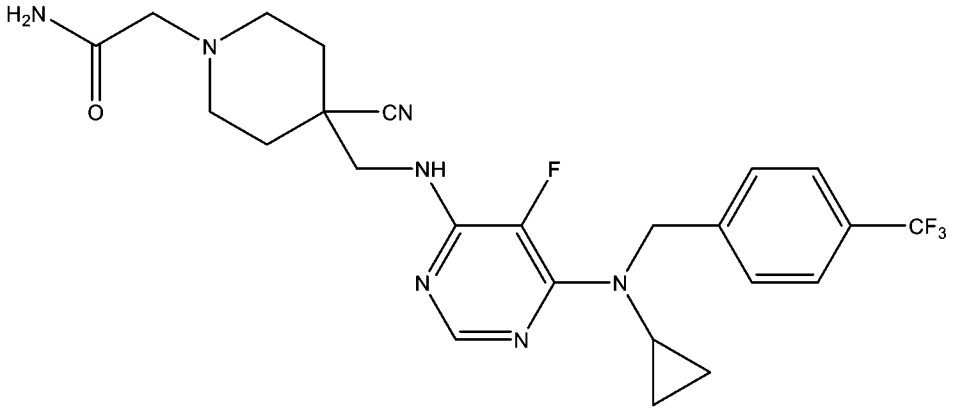
;



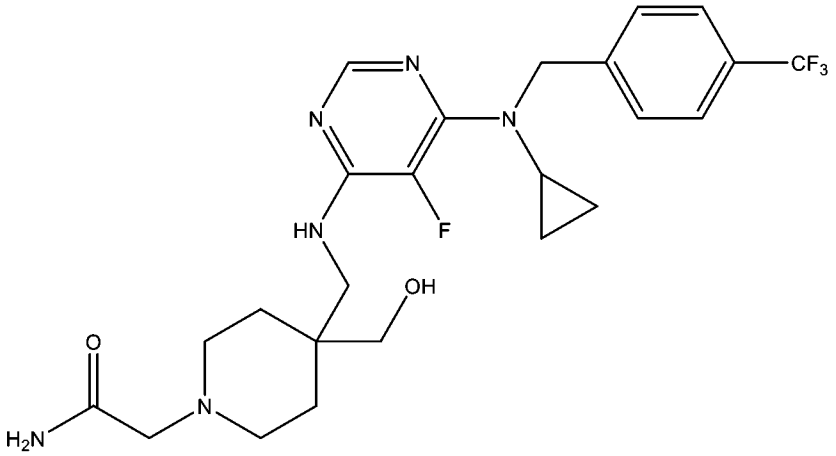
;



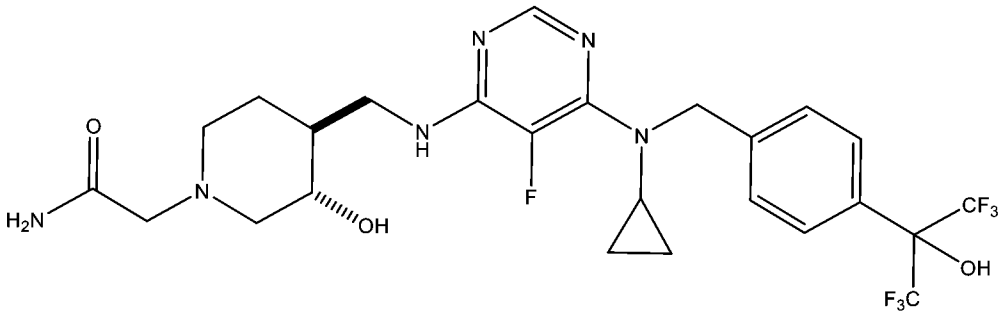
;



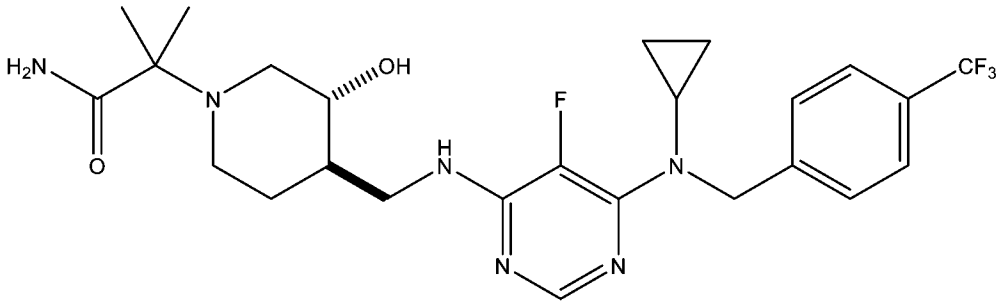
;



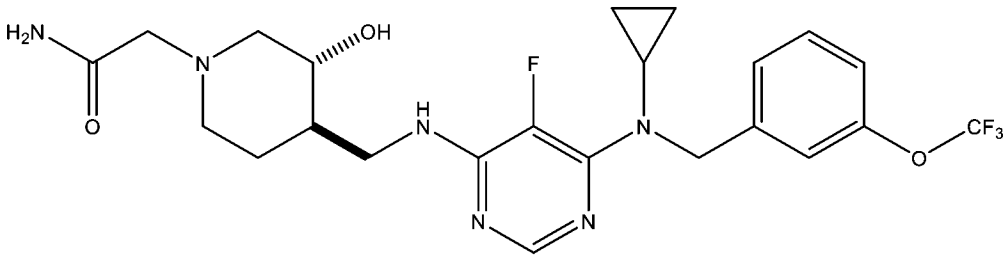
;



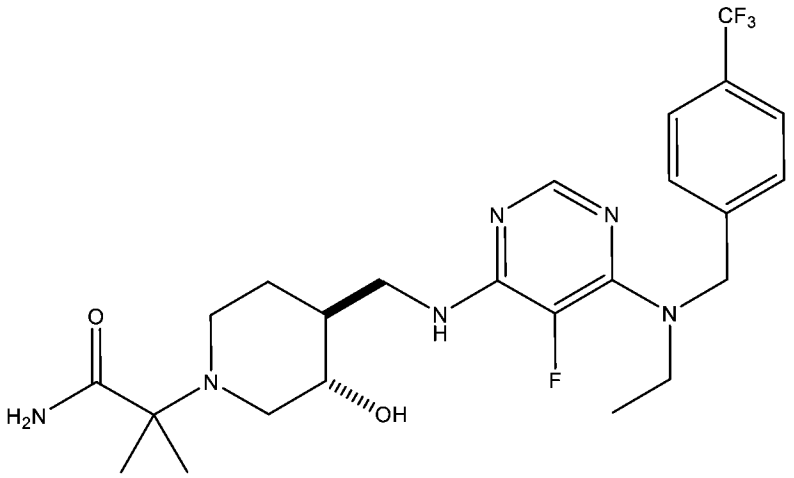
;



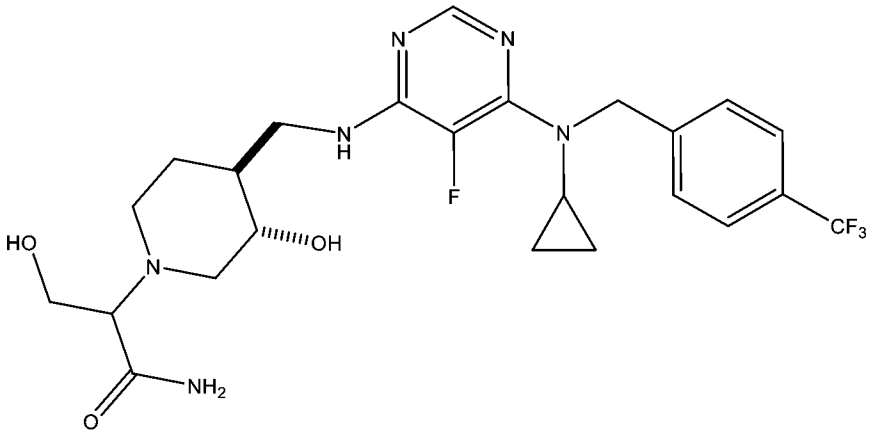
;



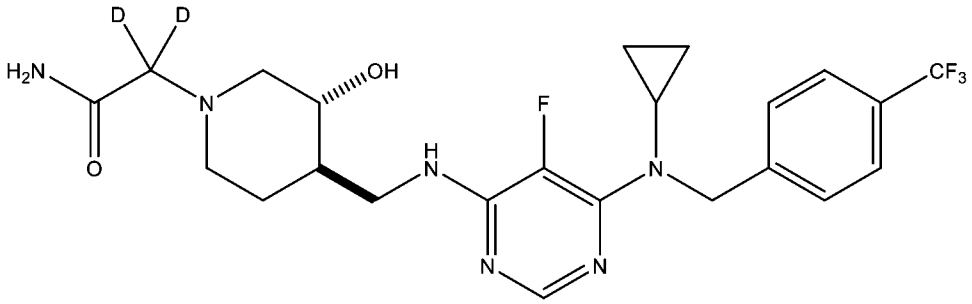
;



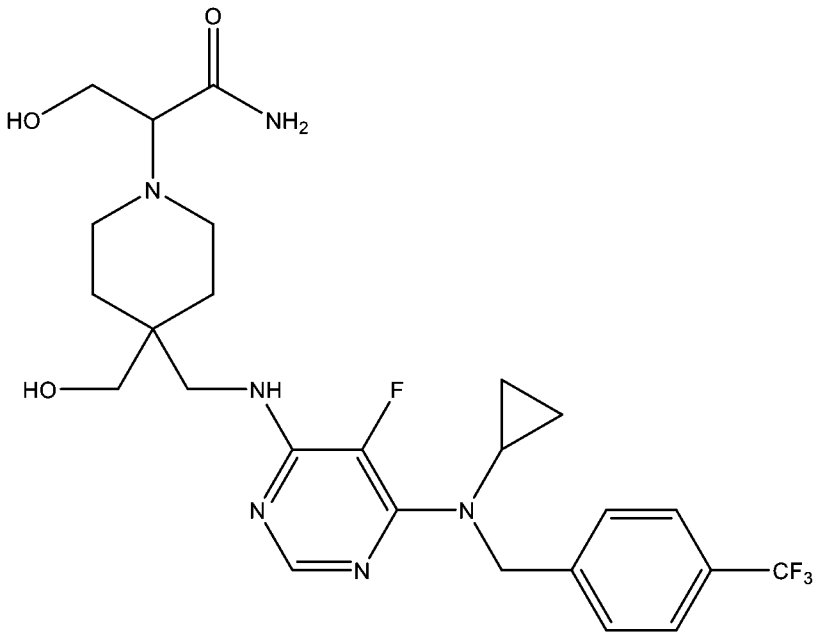
;



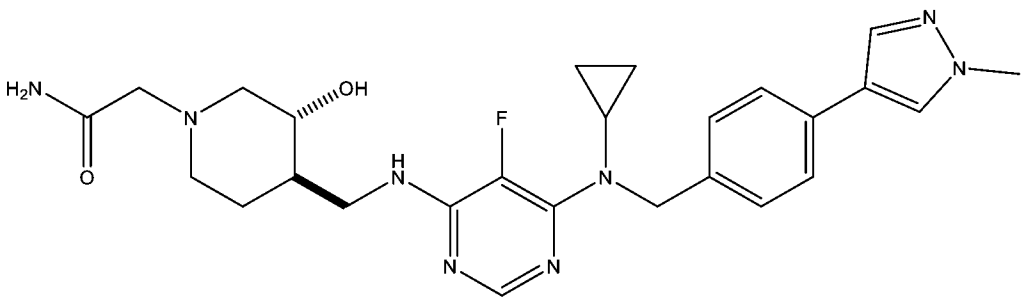
;



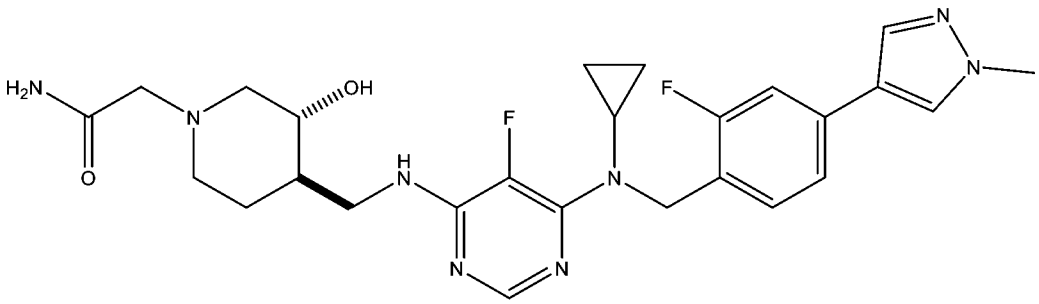
;



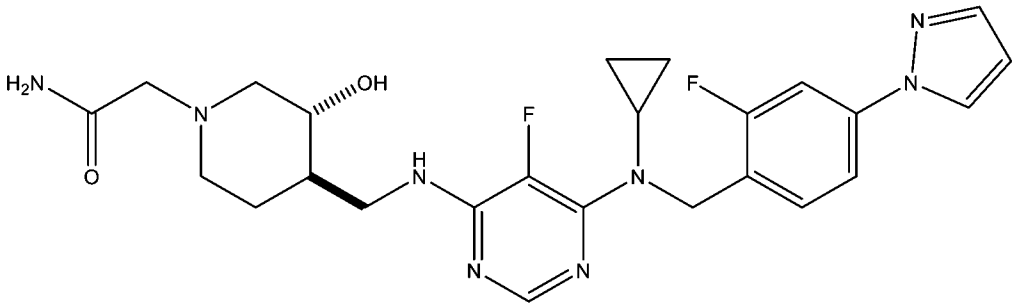
;



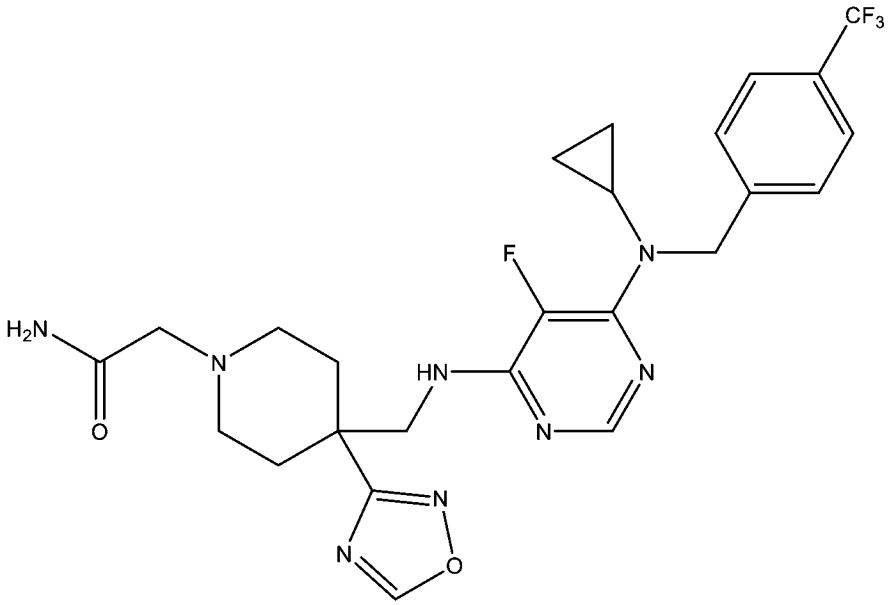
;



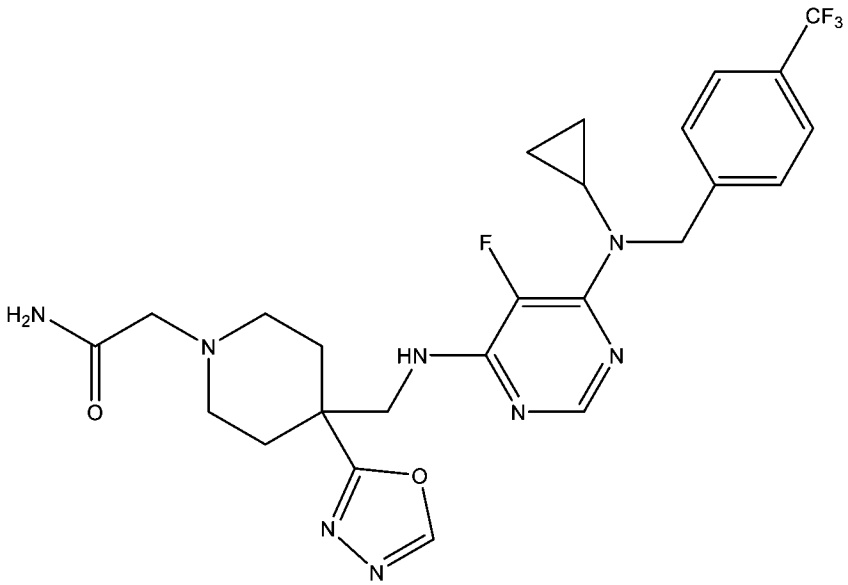
;



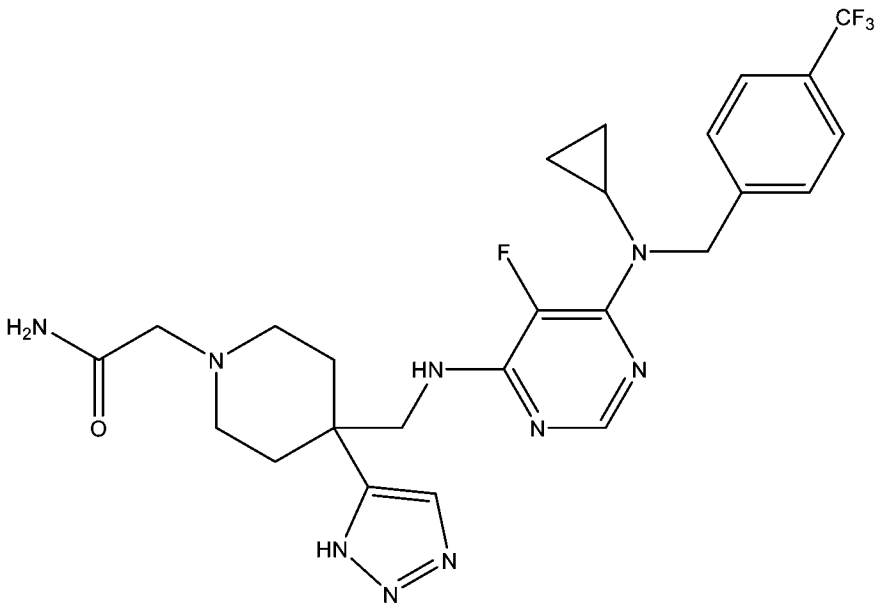
;



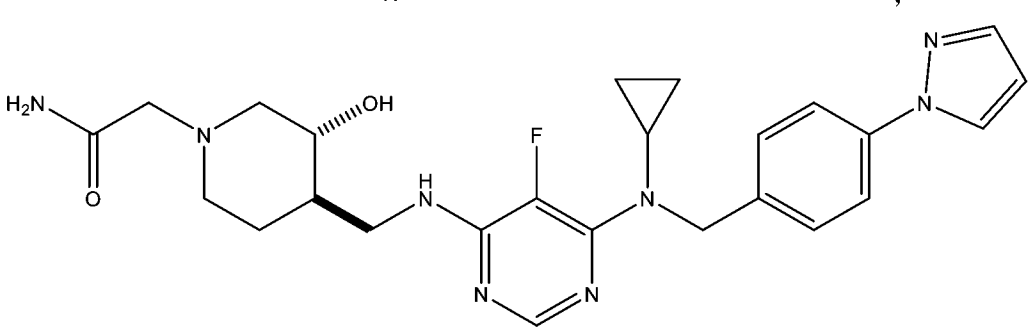
;



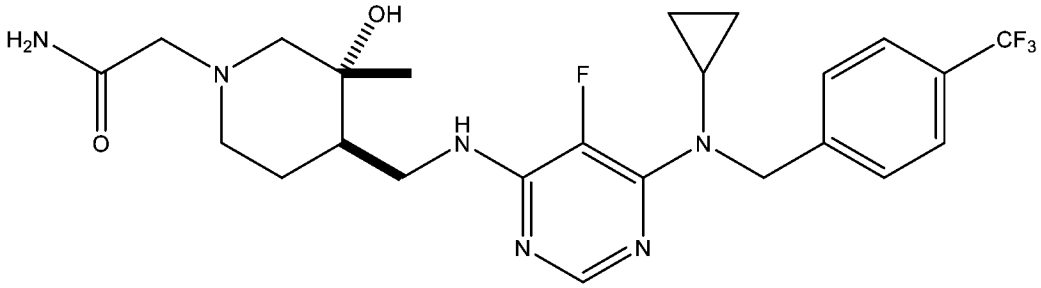
;



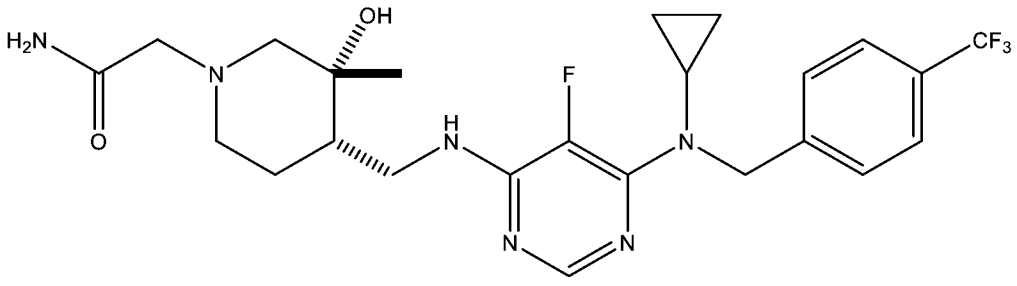
;



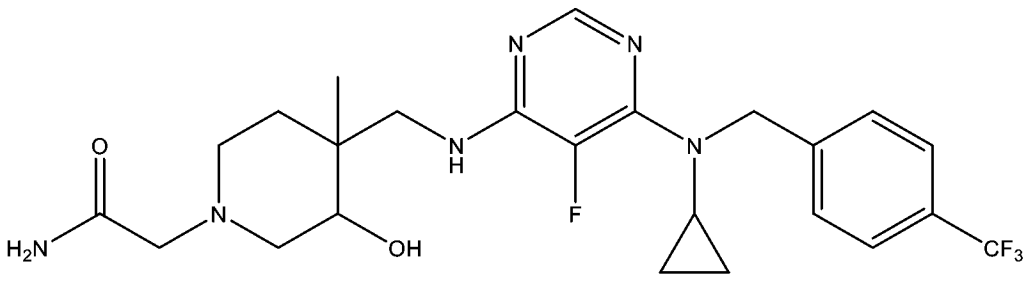
;



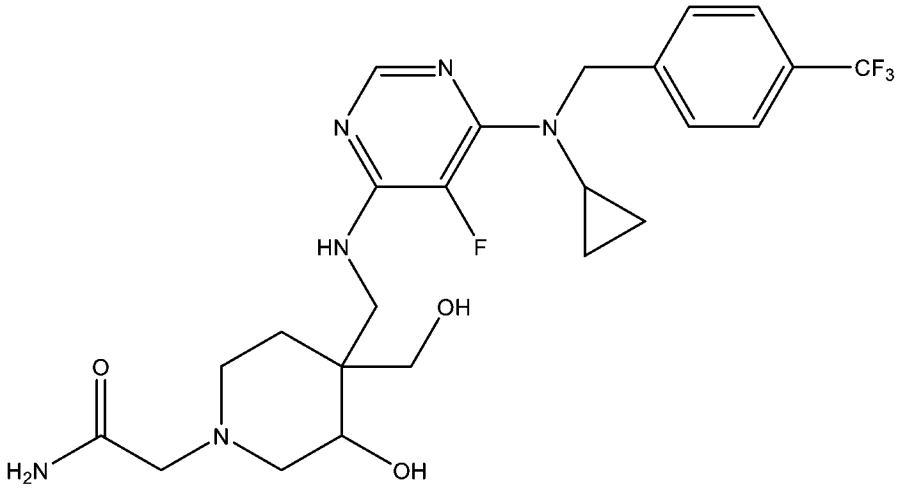
;



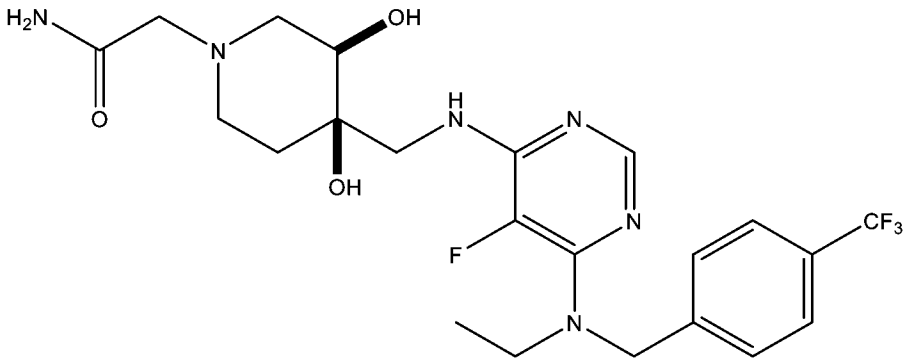
;



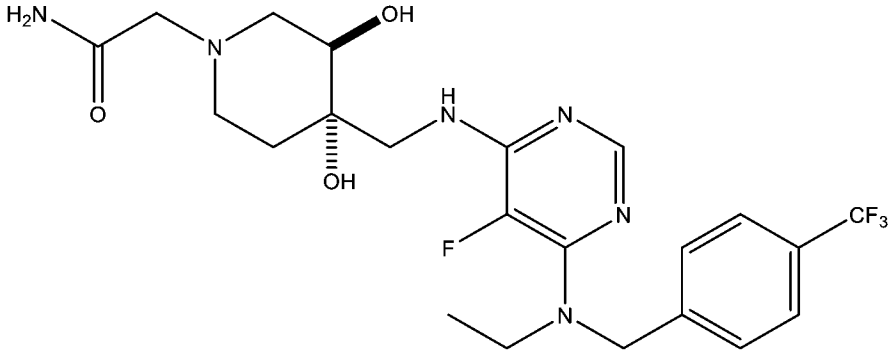
;



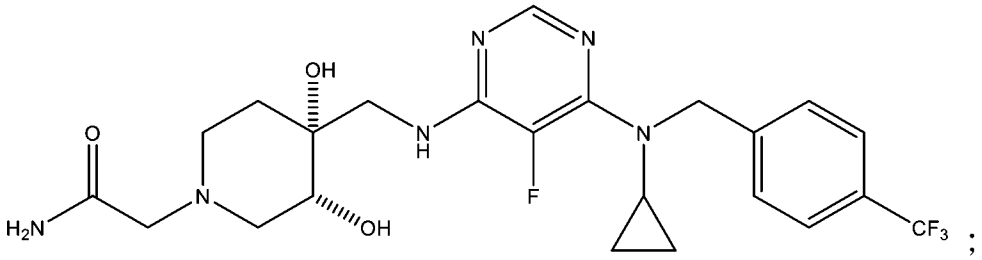
;



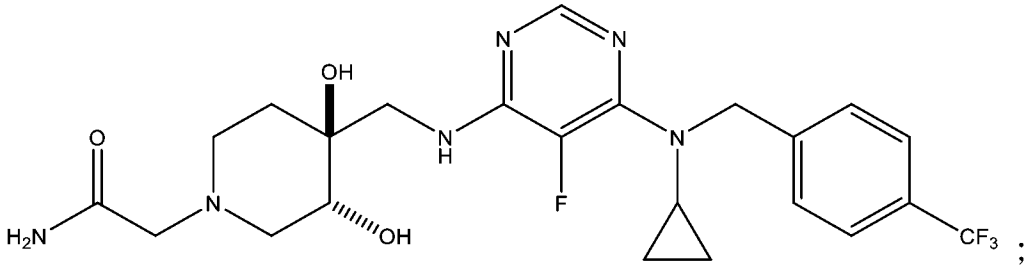
;



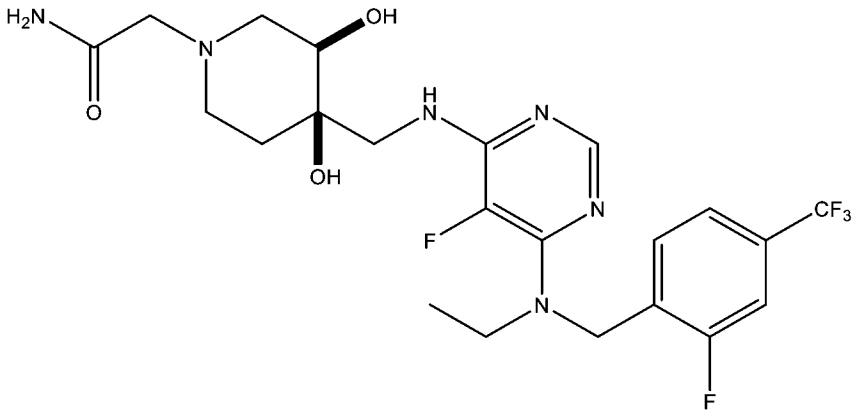
;



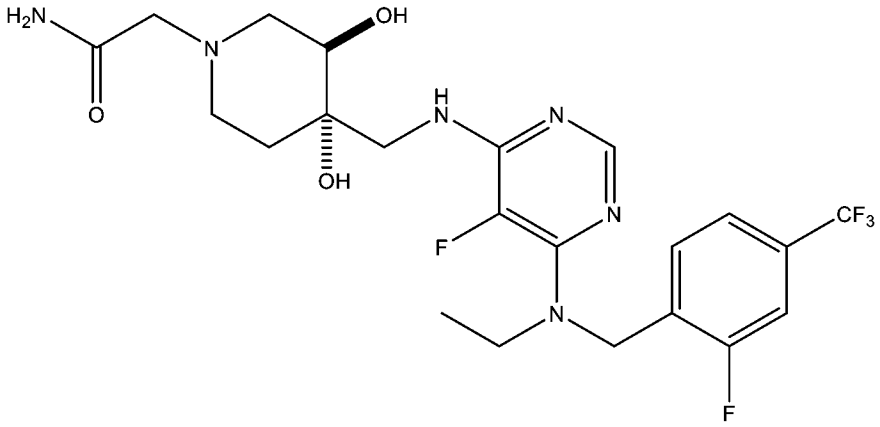
;



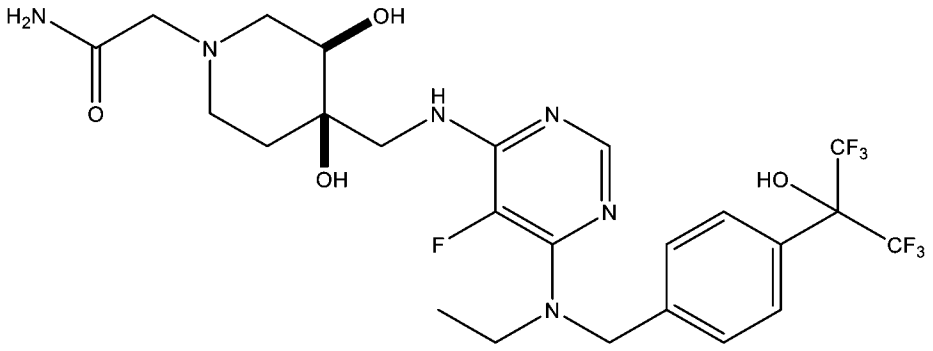
;



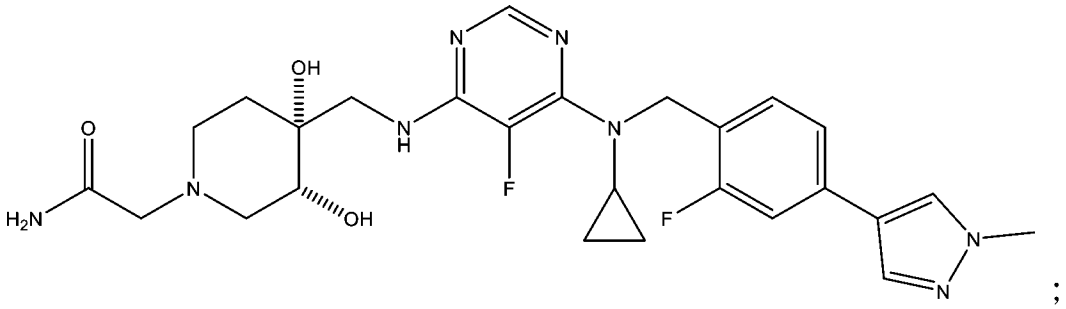
;



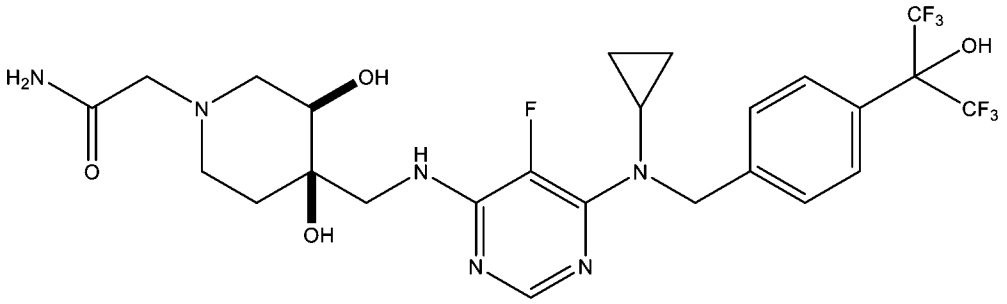
;



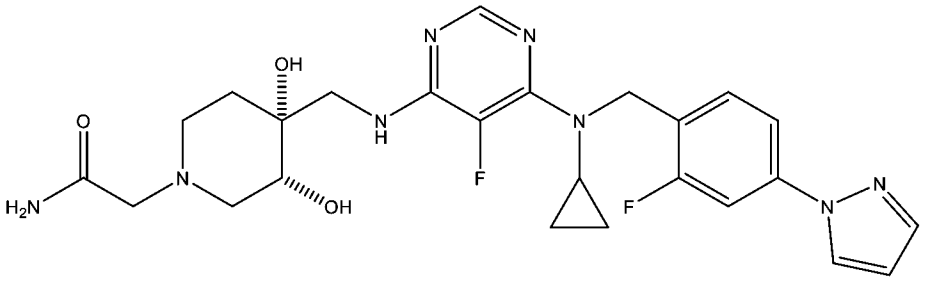
;



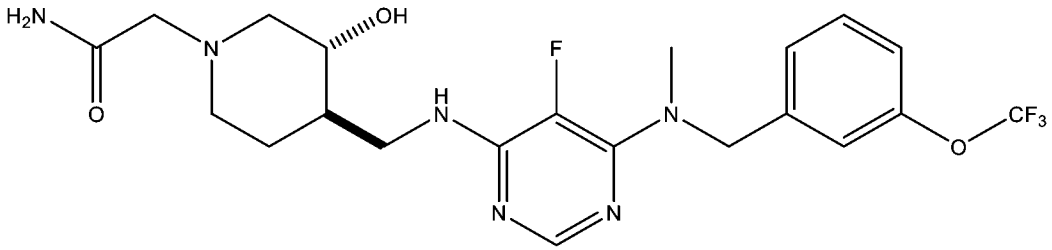
;



;



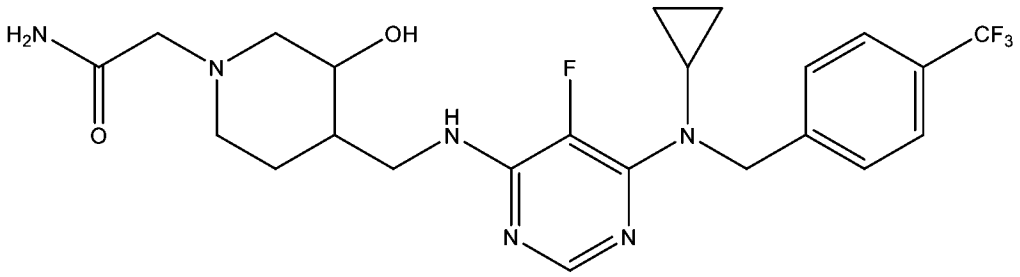
；以及



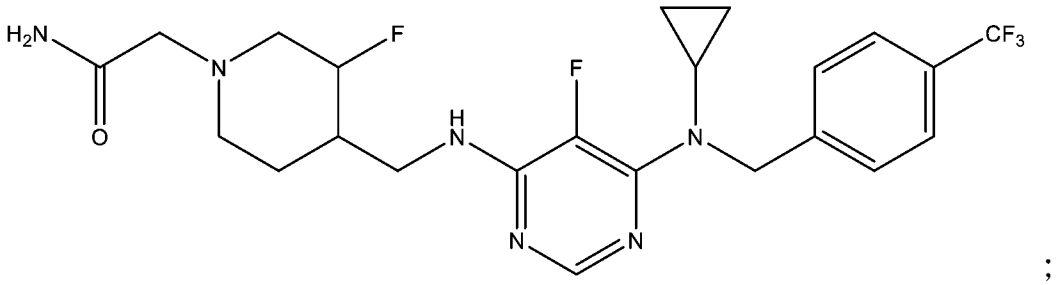
，

或其立體異構物或鹽或立體異構物之鹽。

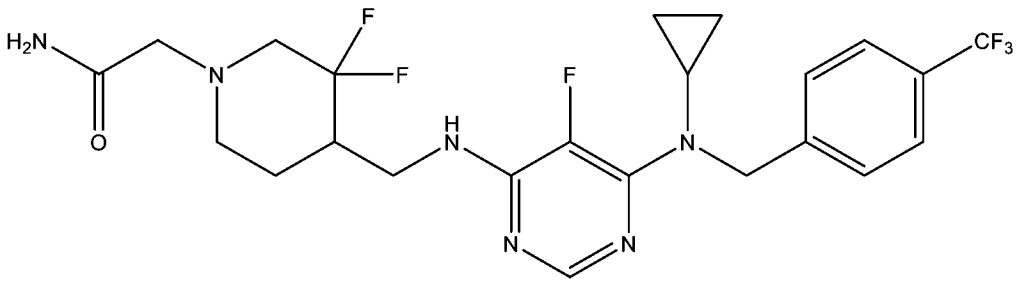
【0144】 在一個實施方式中，該化合物具有選自以下群組之結構，該群組由以下組成：



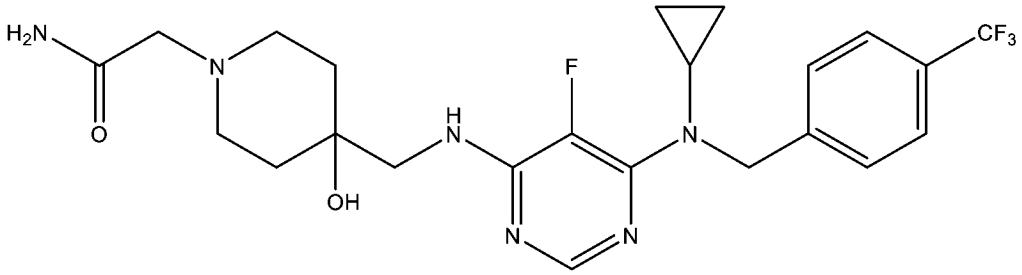
；



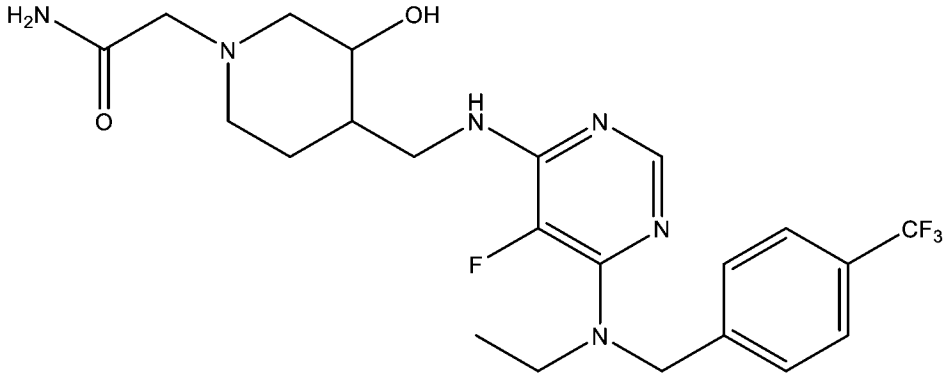
；



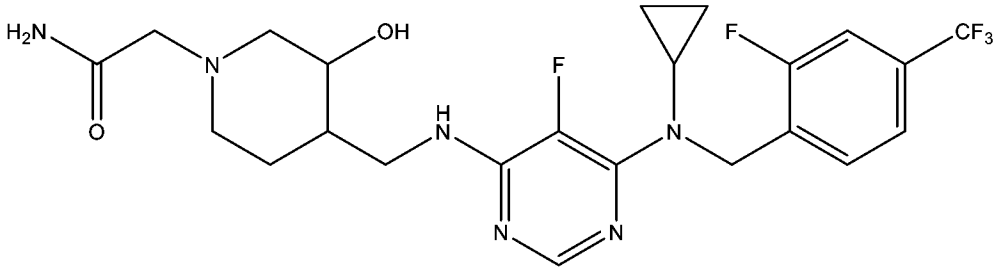
；



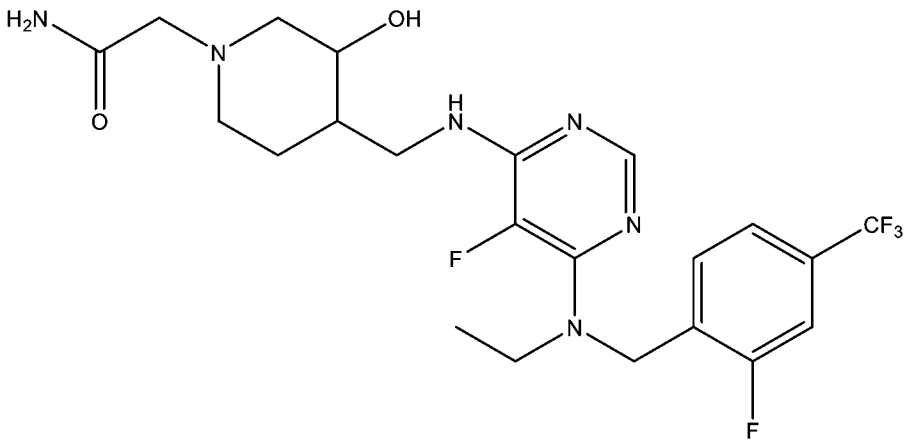
;



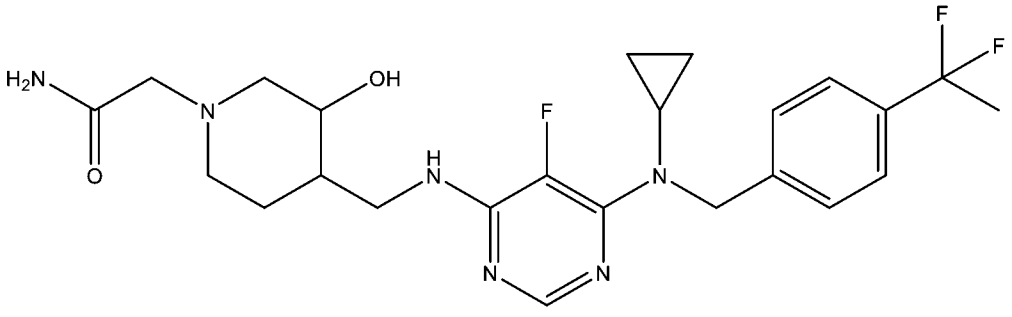
;



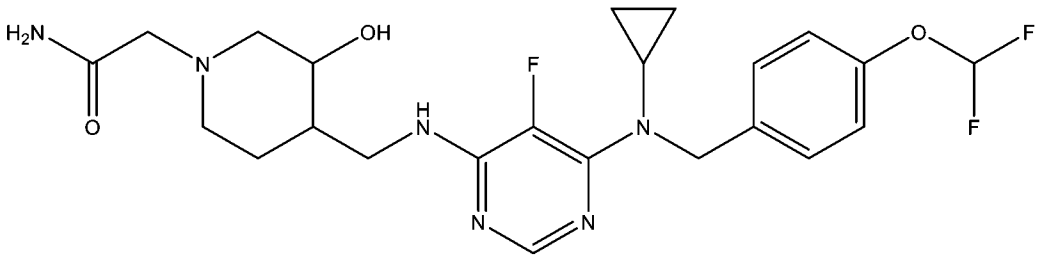
;

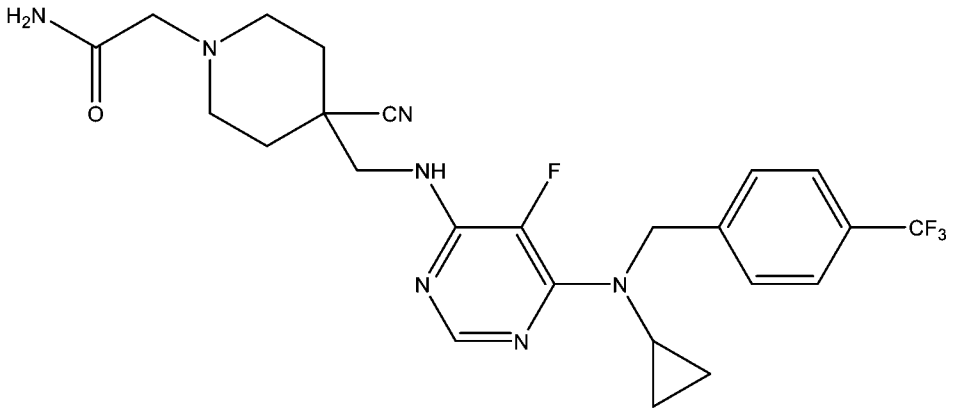


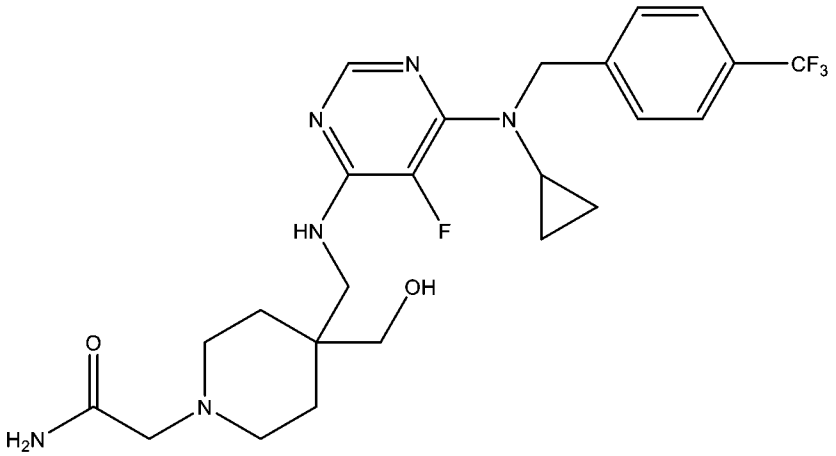
;

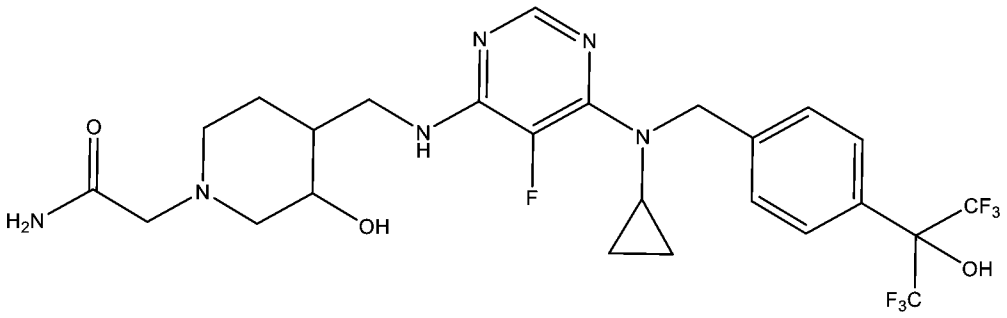


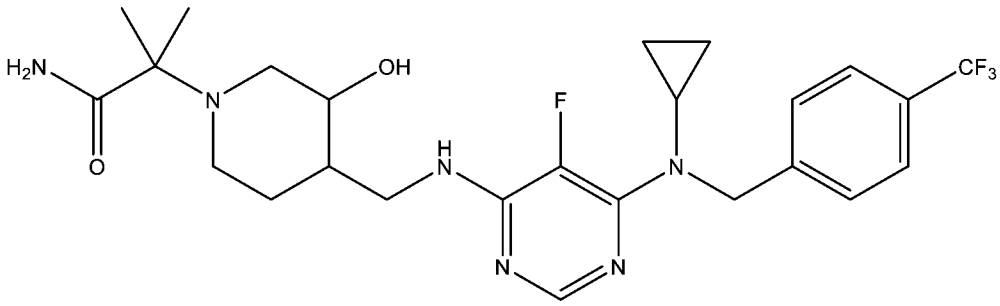
;

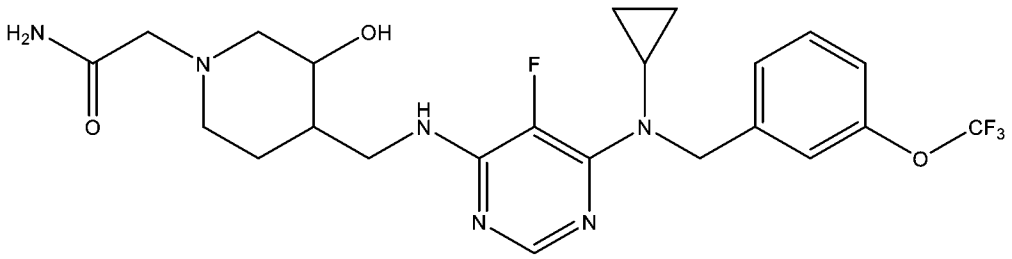

;


;

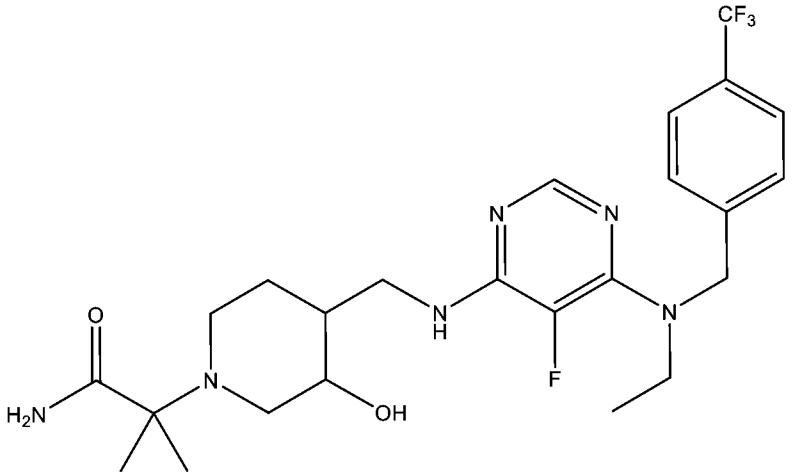

;


;

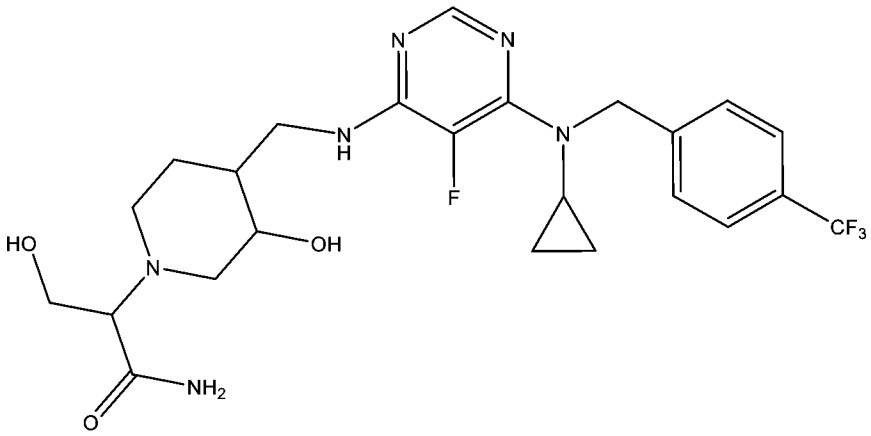

;



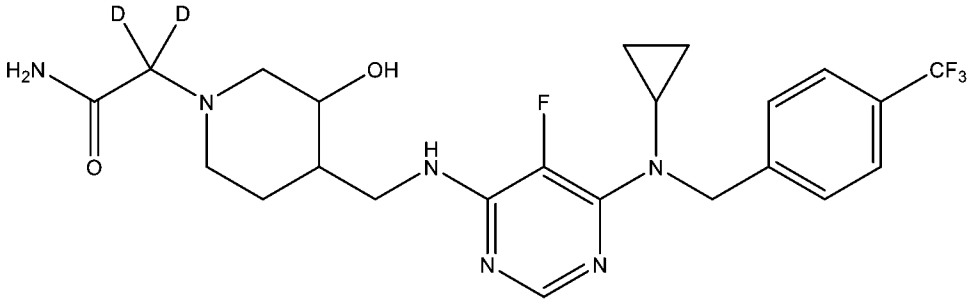
;



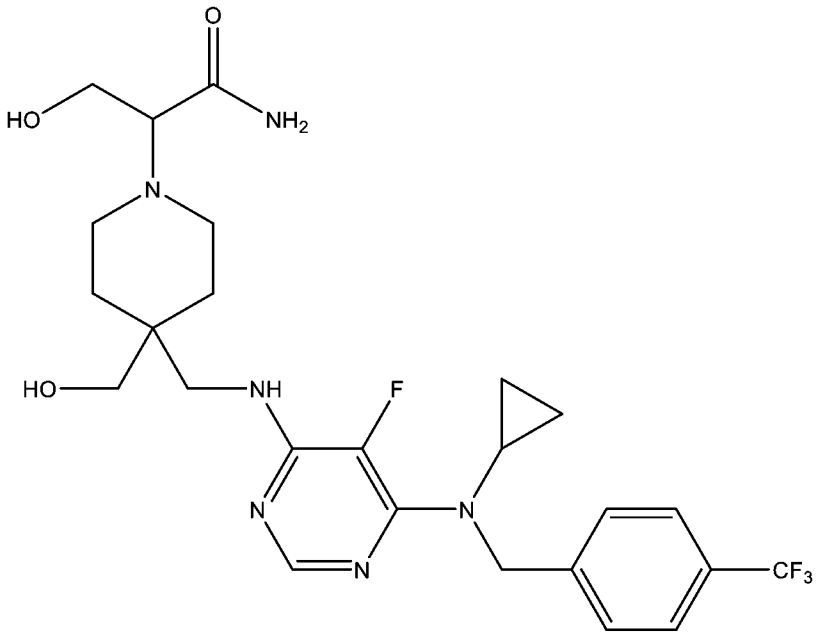
;



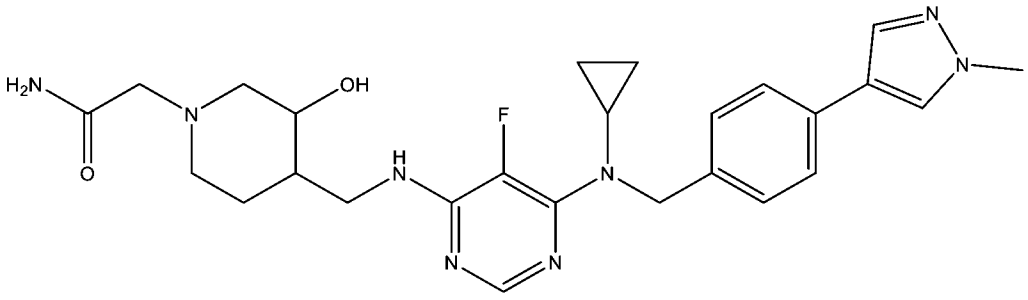
;



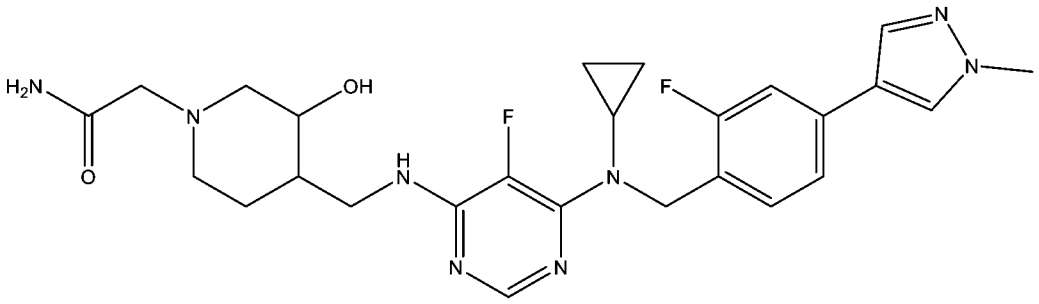
;


O
HO
NH2
N
HO
NH
F
N
N
N
N
CF3

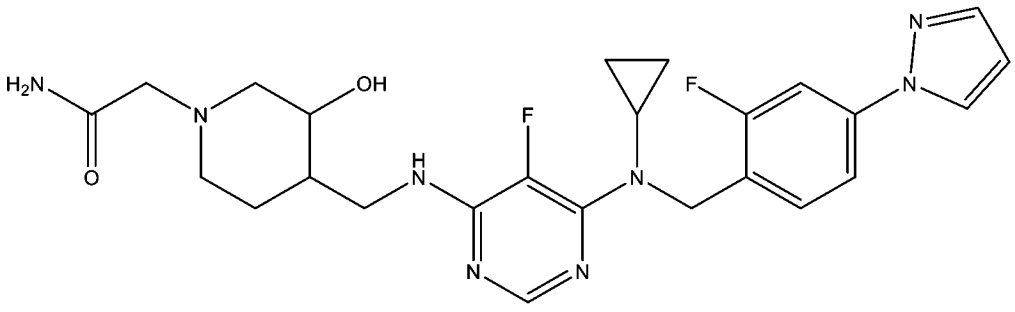
;


H2N
O
OH
N
H
N
F
N
N
N
N
N

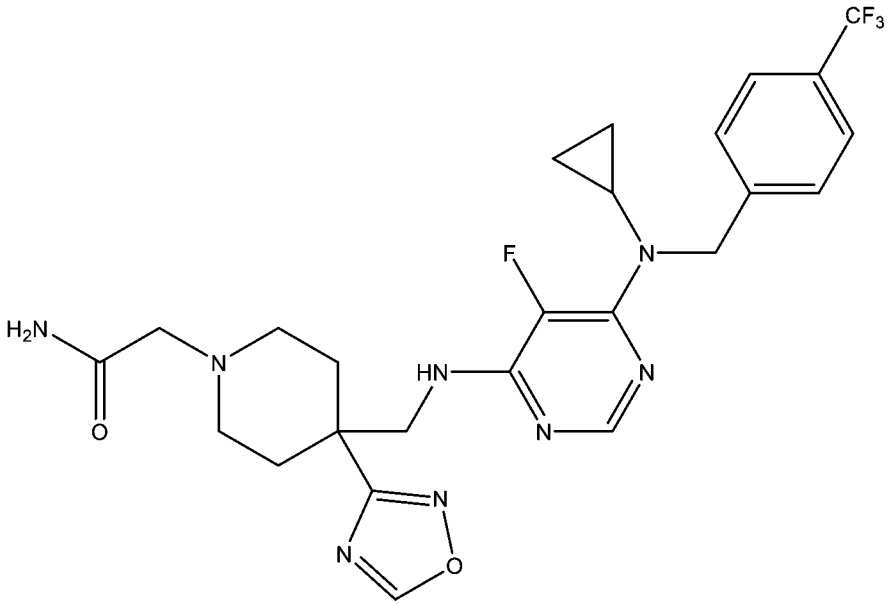
;


H2N
O
OH
N
H
N
F
N
N
F
N
N
N

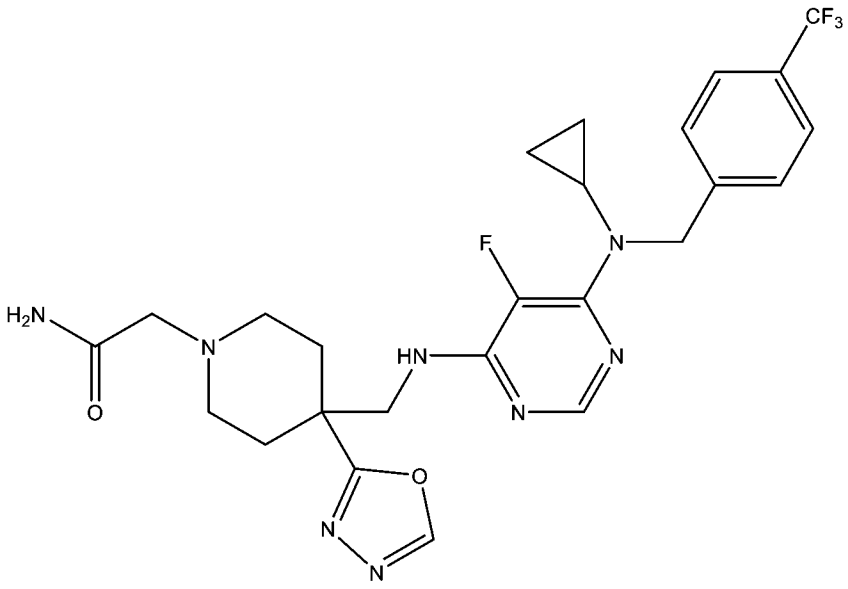
;


H2N
O
OH
N
H
N
F
N
N
F
N
N
N

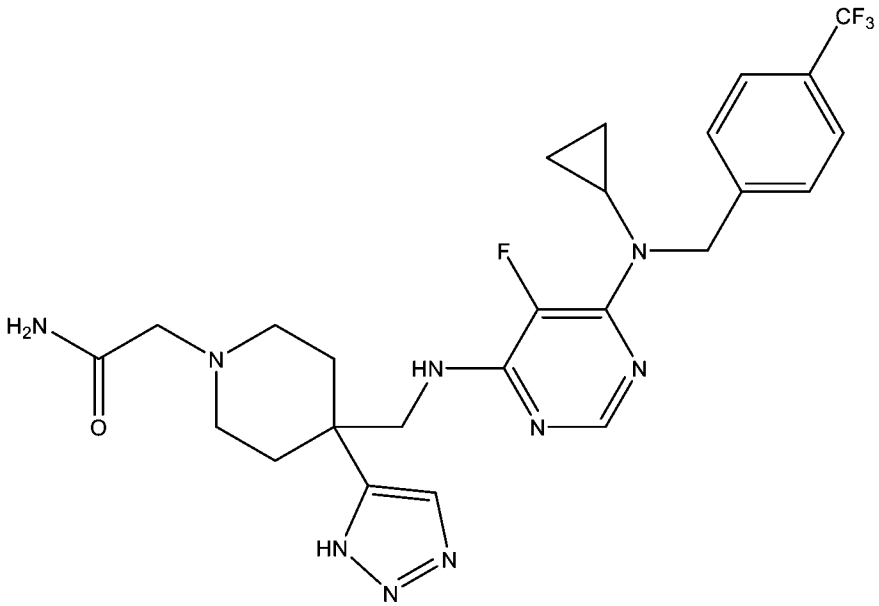
;



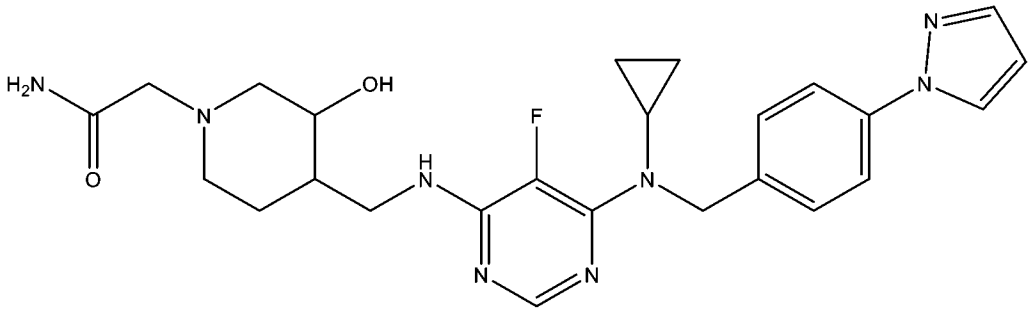
;

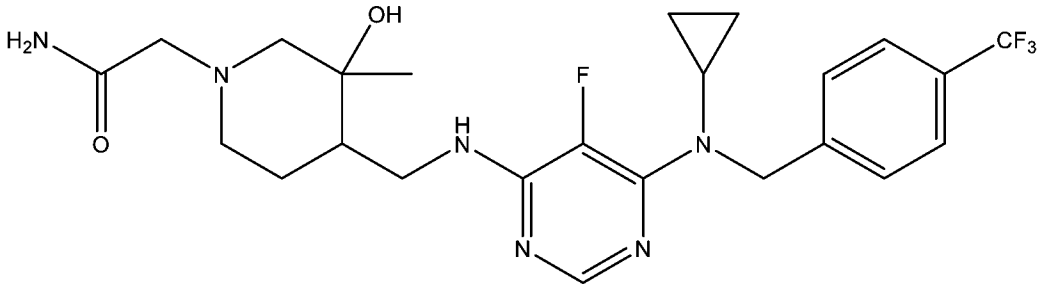


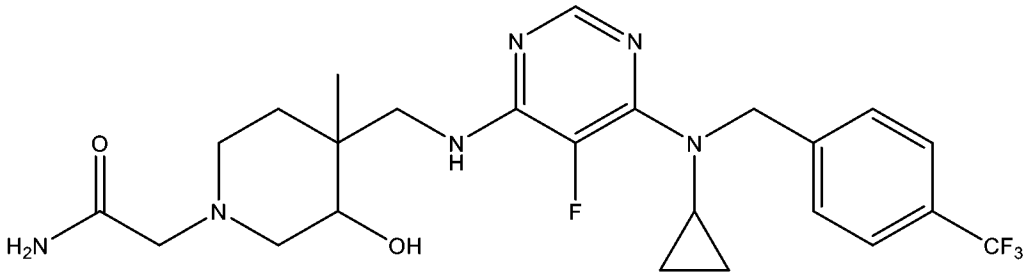
;

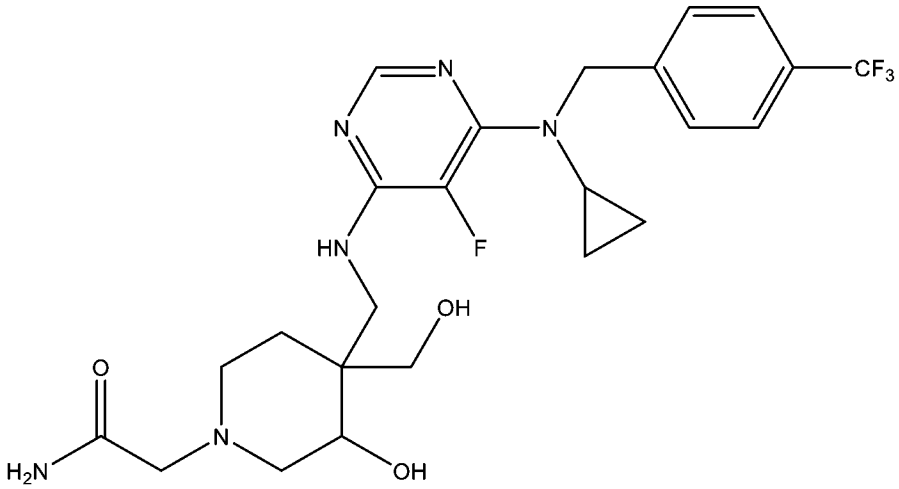


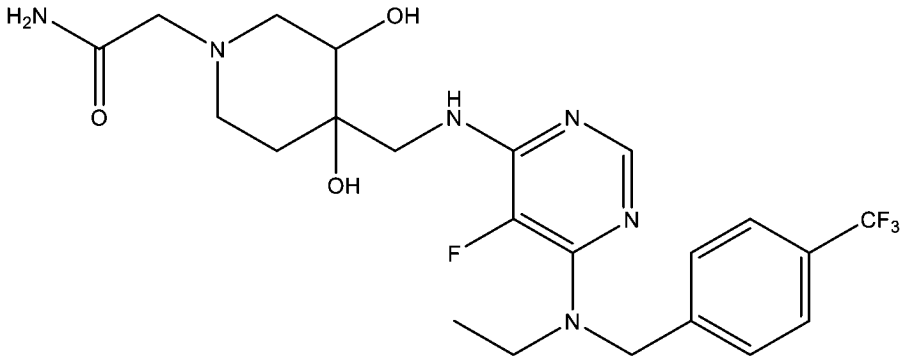
;

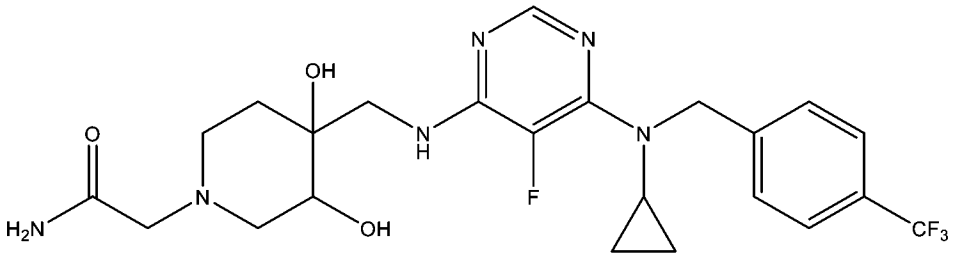

;

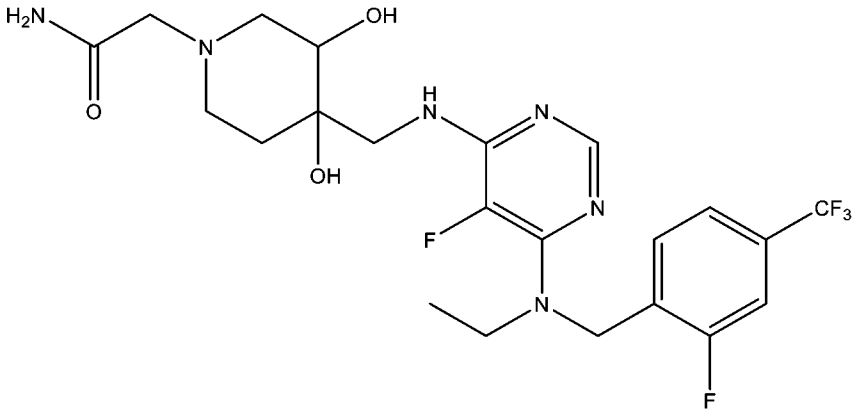

;

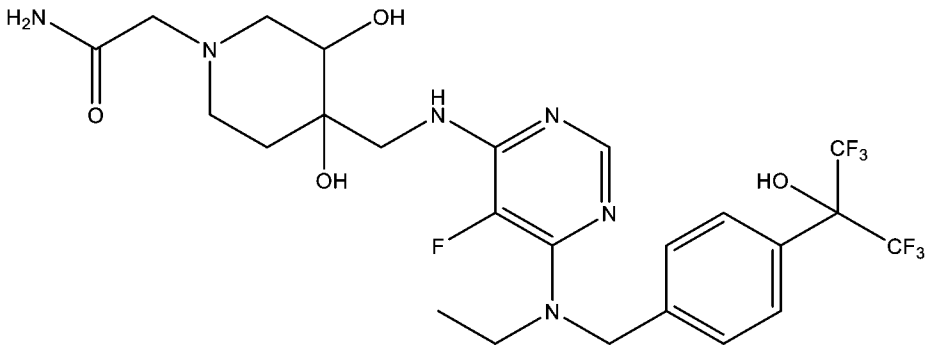

;

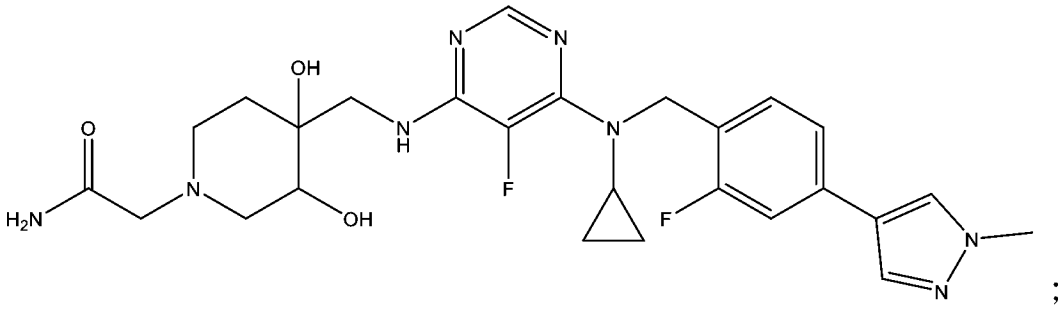

;

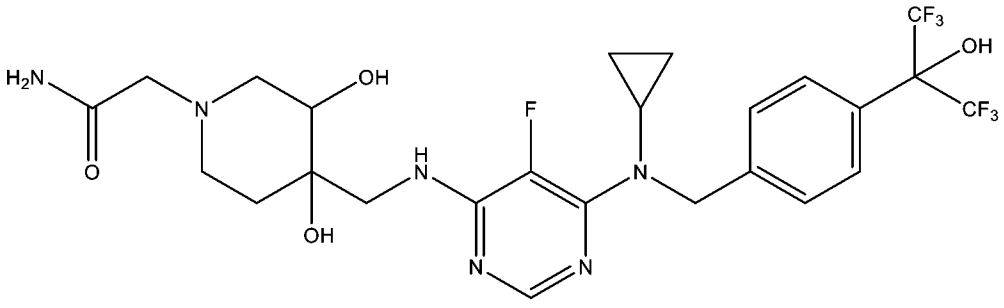

;

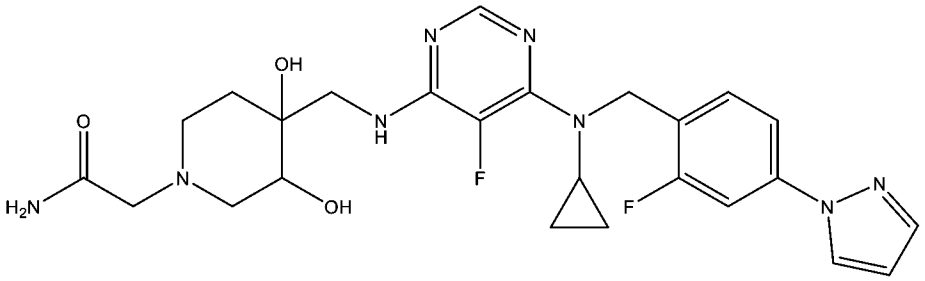

;


;

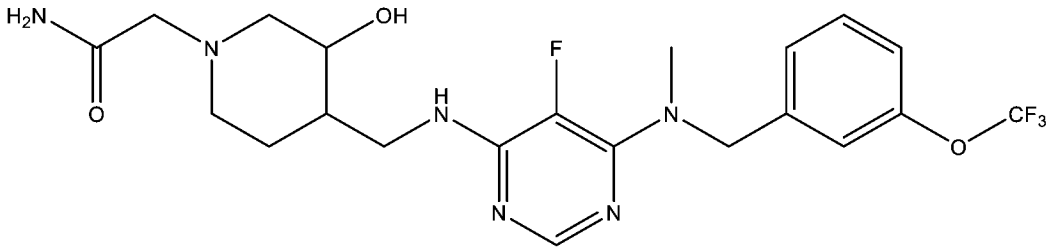

;


;


;



；以及



；

或其立體異構物或鹽或立體異構物之鹽。

【0145】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0146】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0147】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0148】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0149】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0150】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0151】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0152】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0153】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0154】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0155】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

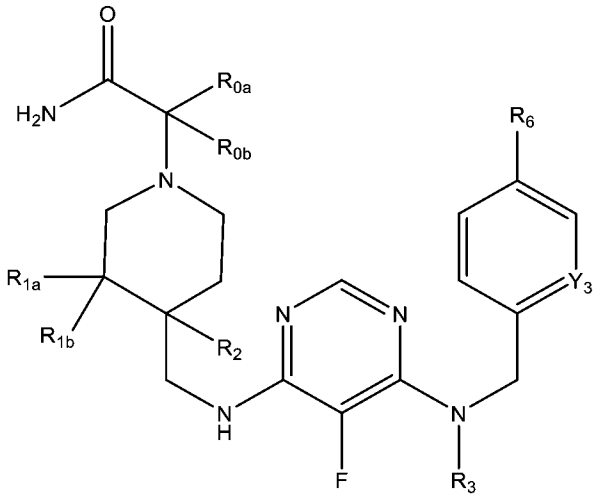
【0156】 在較佳的實施方式中，本發明之化合物為：

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺。

【0157】 在其他特定實施方式中，本揭露關於具有式 (I) 之化合物，或其鹽、立體異構物或立體異構物之鹽，其中R_{0a}選自由以下組成之群組：-CN、取

代的或未取代的雜脂環基、和取代的或未取代的雜芳基；並且R_{0b}係氫或C_{1-4}烷基。在一些較佳的實施方式中，R_{0a}係取代的或未取代的雜芳基。在其他更較佳的實施方式中，R_{0a}係取代的或未取代的吡啶基。在仍更較佳的實施方式中，R_{0b}係氫。

【0158】 在本文揭露的一些實施方式中，該化合物、立體異構物或鹽具有式 (IV) 之結構：



(IV)，

其中：

R_{0a}係取代的或未取代的吡啶基；R_{0b}係氫；R_{1a}係羥基；

R_{1b}係氫；R_2係氫或羥基；R_3係乙基或環丙基；

R_6係CF_3；並且Y_3係CR_8，其中R_8係氫或氟。

【0159】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}選自由以下組成之群組：CN、吡啶基和四氫哌喃基；R_{0b}係氫；R_{1a}係羥基；R_{1b}係氫；R_2係氫或羥基；R係氫；R_3係乙基或環丙基；R_4係氫；R_5係氫；R_6係CF_3；R_7係氫；並且Y_1、Y_2和Y_3各自為CH。

【0160】 在本文揭露的一些實施方式中，R_{0a}係吡啶基；R_{0b}係氫；R_{1a}係羥基；R_{1b}係氫；R_2係氫或羥基；R係氫；R_3係乙基或環丙基；R_4係氫；R_5係氫；R_6係CF_3；R_7係氫；並且Y_1、Y_2和Y_3各自為CH。

【0161】 在其他實施方式中，本揭露關於具有式 (I) 之化合物，或其鹽、立體異構物或立體異構物之鹽，其中：R_{0a}選自由以下組成之群組：-CN、吡啶基和四氫哌喃基；R_{0b}係氫；R_{1a}係羥基；R_{1b}係氫；R_2係氫或羥基；R係氫；R_3係乙基或環丙基；R_4係氫；R_5係氫；R_6係-CF_3；R_7係氫；並且Y_1、Y_2和Y_3各自為-CH-。

【0162】 在其他更較佳的實施方式中，本揭露關於具有式 (I) 之化合物，或其鹽、立體異構物或立體異構物之鹽，其中：R_{0a}係吡啶基；R_{0b}係氫；R_{1a}係羥基；R_{1b}係氫；R_2係氫或羥基；R係氫；R_3係乙基或環丙基；R_4係氫；R_5係氫；R_6係-CF_3；R_7係氫；並且Y_1、Y_2和Y_3各自為-CH-。

【0163】 在本文揭露的其他實施方式中，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-59

rac-2-氰基-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-71

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯胺，

D5-7”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺或*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

第1洗脫主要異構物，

D5-7-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺或*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，第2洗脫主要異構物，和

D5-8”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的。

【0164】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-59

rac-2-氰基-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-71

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯胺，

D5-7”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，和

D5-8”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺。

【0165】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

2-氰基-2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯胺，

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，和2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺。

【0166】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

D5-7”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的，

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺或*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基

(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，第1洗脫主要異構物，

D5-7-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺或*rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，第2洗脫主要異構物，和

D5-8”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，鏡像異構物富集的。

【0167】 在一些情況下，根據式 (I) 之化合物、鹽、立體異構物或立體異構物之鹽選自由以下組成之群組：

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

D5-7”

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，和

D5-8”

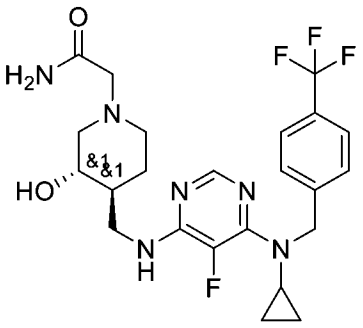
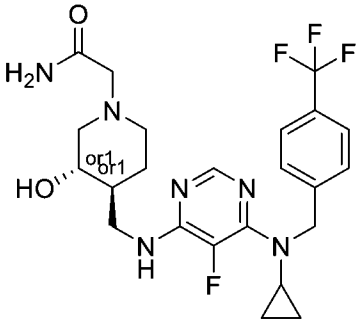
rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺。

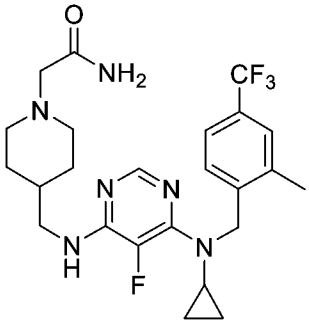
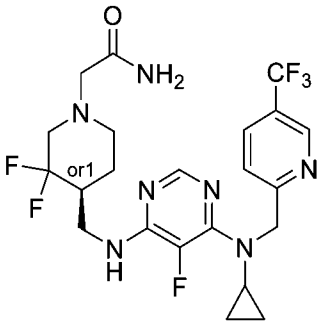
【0168】 在一些實施方式中，每當鹵素被指定為取代基時，鹵素選自氟或氯。

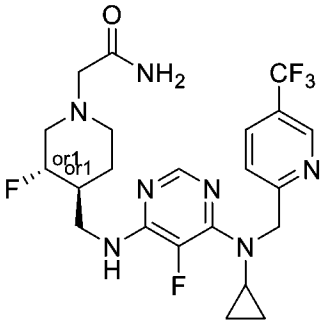
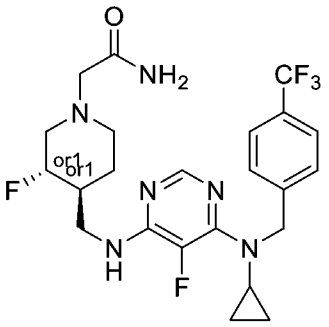
【0169】 本文所使用的實施方式和特定揭露內容旨在示出本揭露的不同替代項，並且實施方式可以與其他適用的實施方式組合。

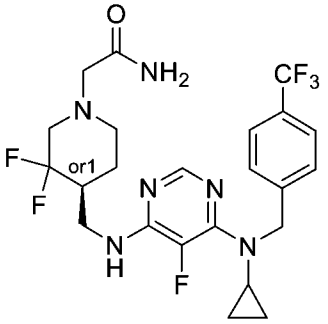
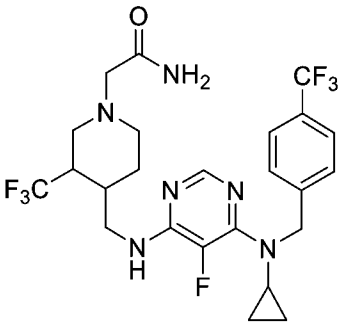
【0170】 化合物之具體實例在下表1中揭露。

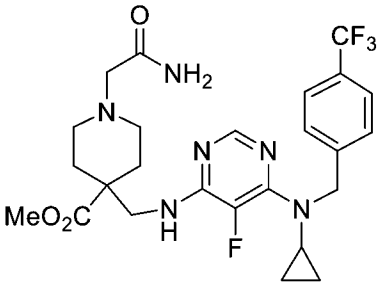
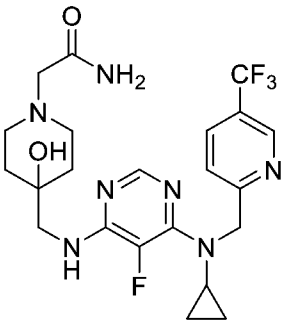
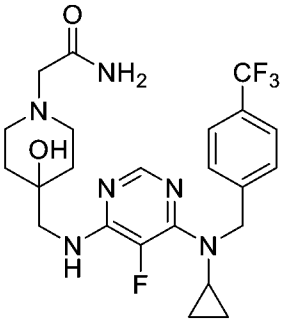
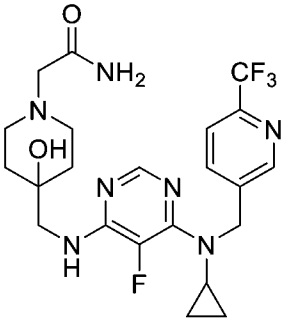
[表1]. 按照結構和名稱的實例化合物。

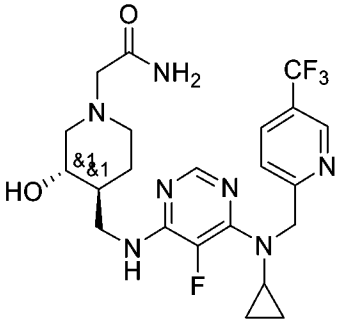
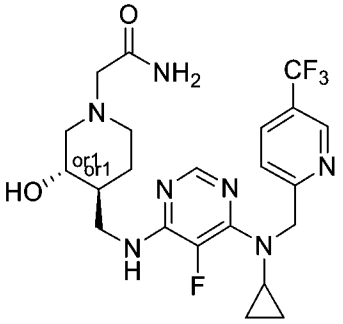
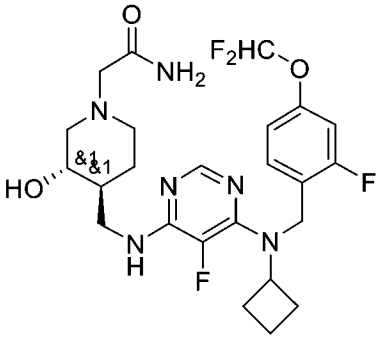
實例N°	結構	名稱
A7-1		**A7-1** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-1-1		**A7-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第 1 洗脫異構物

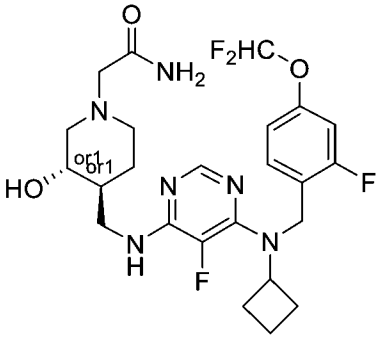
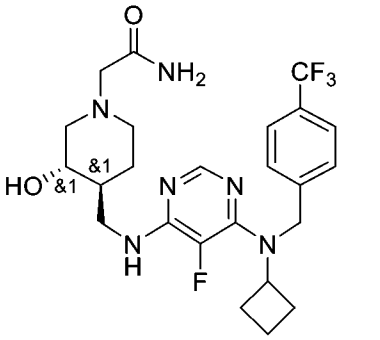
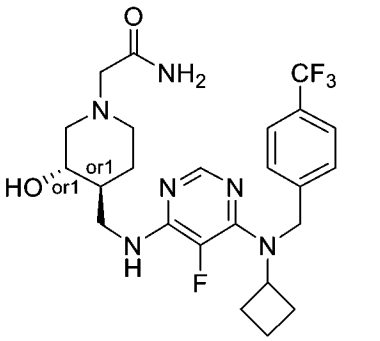
A7-1-2		**A7-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第 2 洗脫異構物
A7-2		**A7-2** 2-(4-(((6-(環丙基(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-3-1		**A7-3-1** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-3-2		**A7-3-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

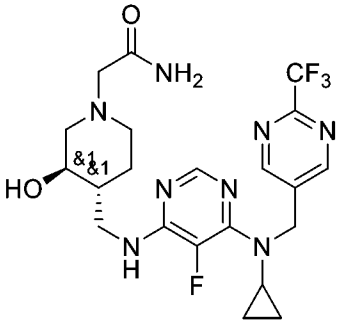
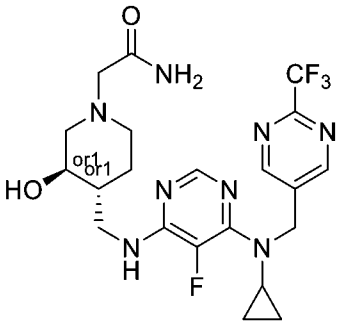
A7-4-1		**A7-4-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-4-2		**A7-4-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-5-1		**A7-5-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-5-2		**A7-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

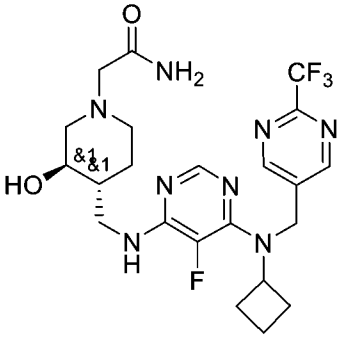
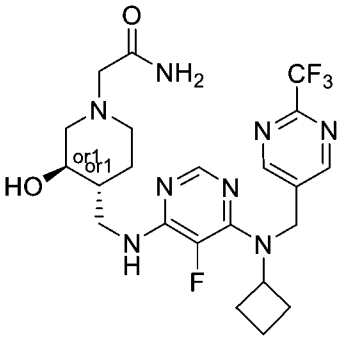
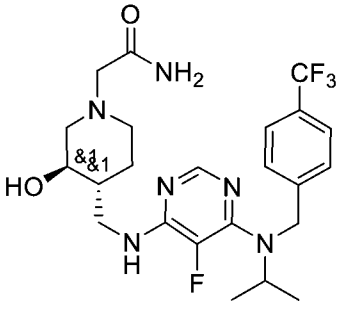
A7-6-1		**A7-6-1** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-6-2		**A7-6-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-7-1		**A7-7-1** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-7-2		**A7-7-2** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-7-3		**A7-7-3** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第3洗脫異構物

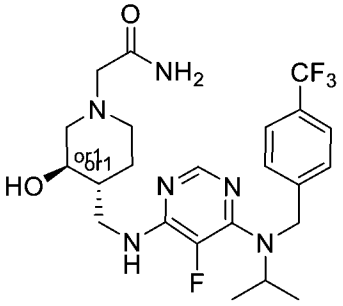
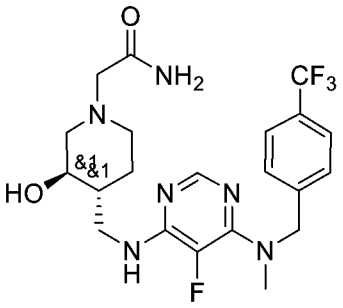
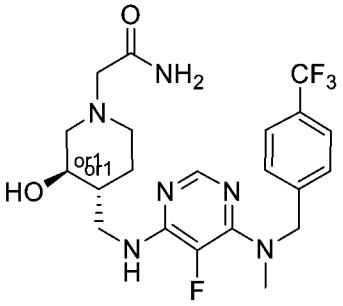
A7-7-4		**A7-7-4** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-1-基)乙醯胺 第4洗脫異構物
A7-8		**A7-8** 甲基1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯
A7-9		**A7-9** 2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-10		**A7-10** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-11		**A7-11** 2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

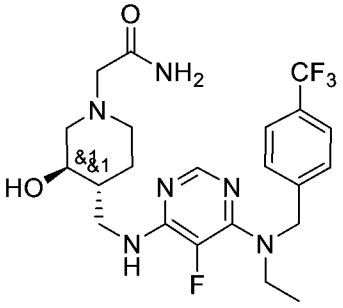
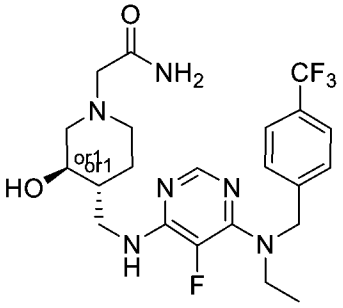
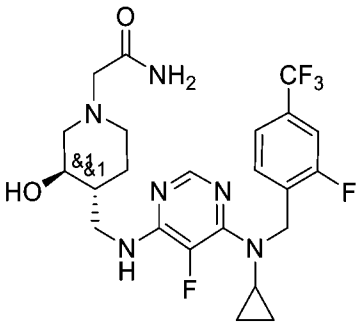
A7-14		**A7-14** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-14-1		**A7-14-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-14-2		**A7-14-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-15		**A7-15** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

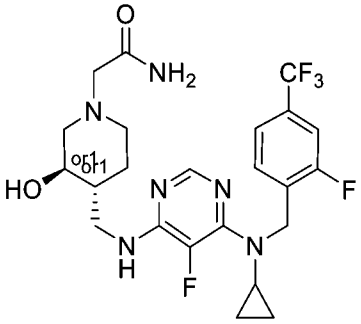
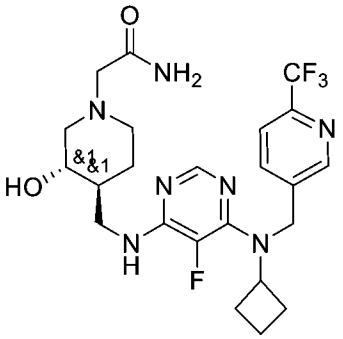
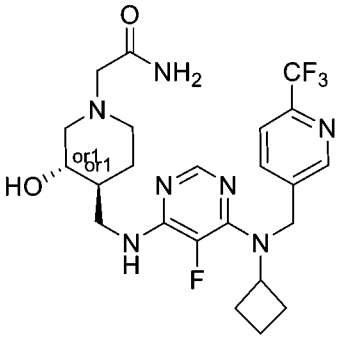
A7-15-1		**A7-15-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-15-2		**A7-15-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-16		**A7-16** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-16-1		**A7-16-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

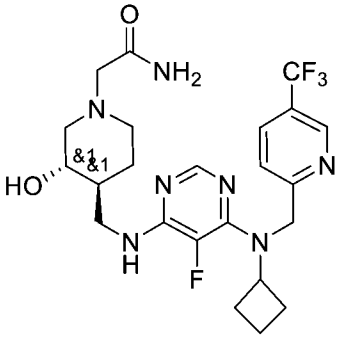
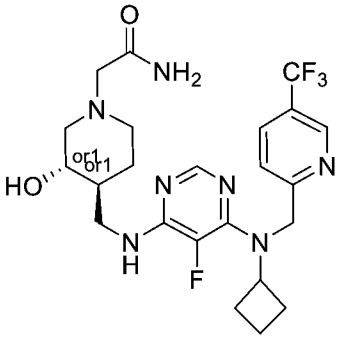
A7-16-2		**A7-16-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-17		**A7-17** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-17-1		**A7-17-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-17-2		**A7-17-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

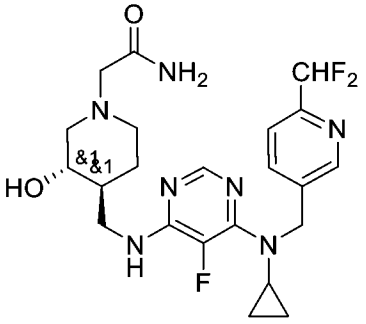
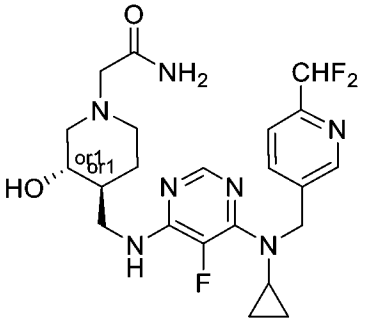
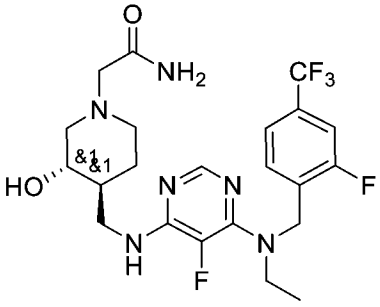
A7-18		**A7-18** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-18-1		**A7-18-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-18-2		**A7-18-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-19		**A7-19** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

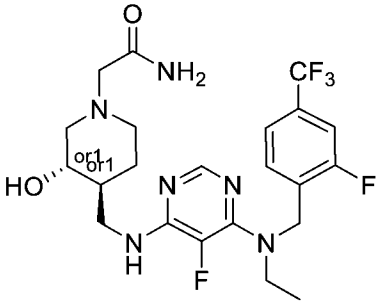
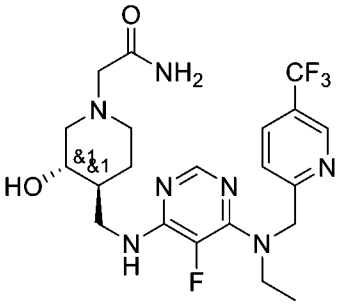
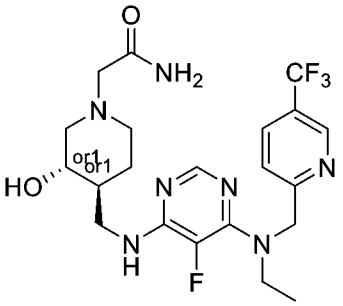
A7-19-1		**A7-19-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-19-2		**A7-19-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-20		**A7-20** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-20-1		**A7-20-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-20-2		**A7-20-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

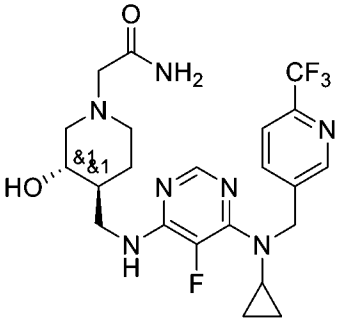
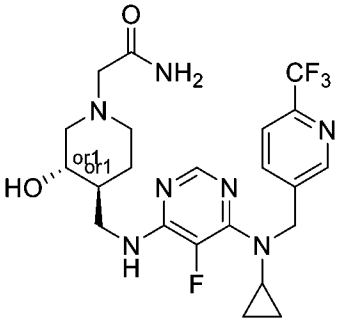
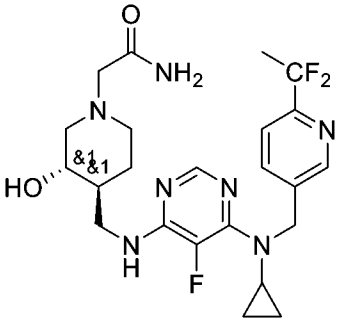
A7-21		**A7-21** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-21-1		**A7-21-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-21-2		**A7-21-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-22		**A7-22** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

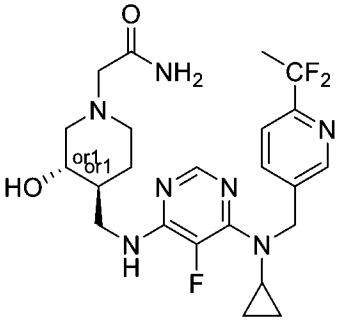
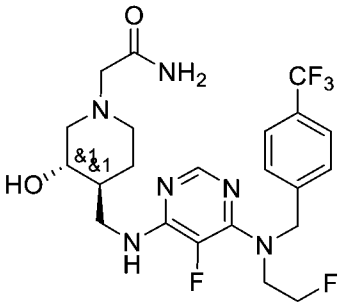
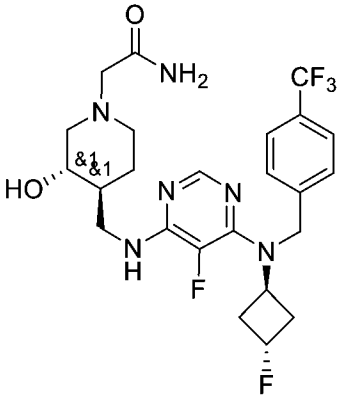
A7-22-1		**A7-22-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-22-2		**A7-22-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-23		**A7-23** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-23-1		**A7-23-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

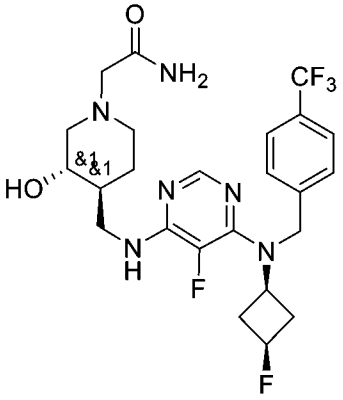
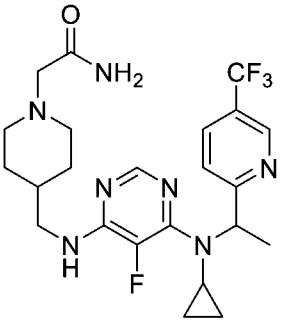
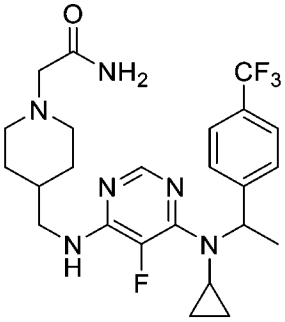
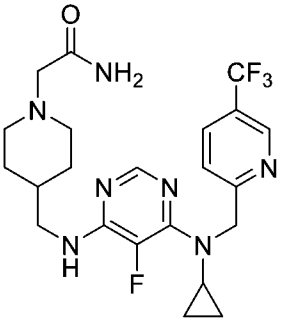
A7-23-2		**A7-23-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-24		**A7-24** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-24-1		**A7-24-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-24-2		**A7-24-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

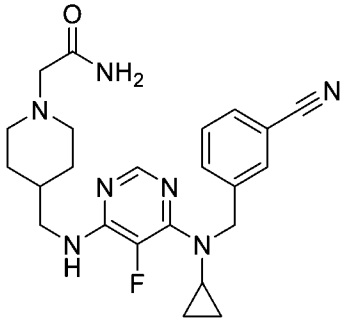
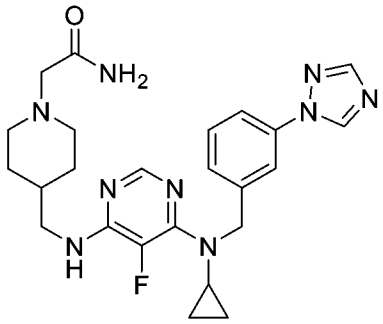
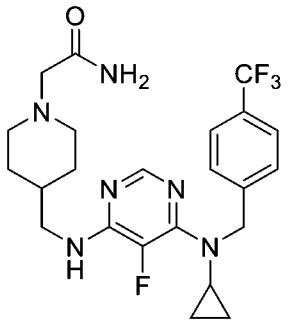
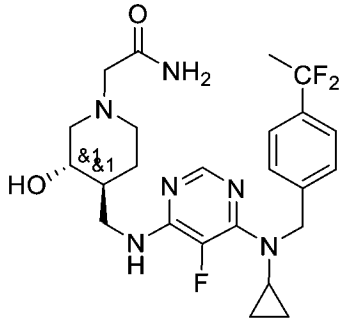
A7-25		**A7-25** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-25-1		**A7-25-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-25-2		**A7-25-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-26		**A7-26** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

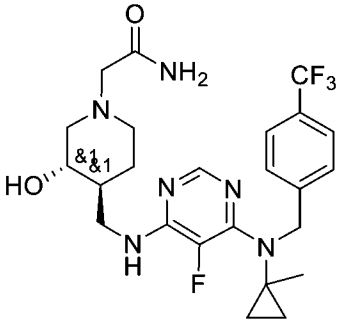
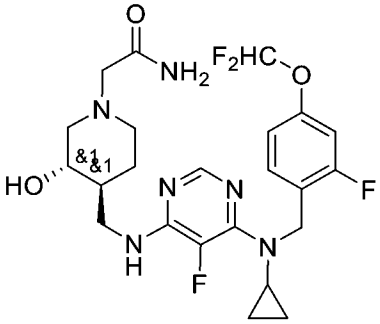
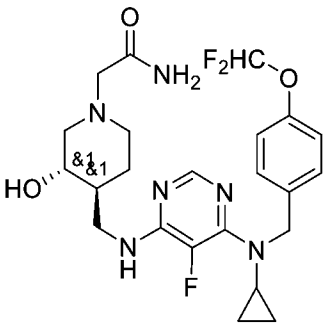
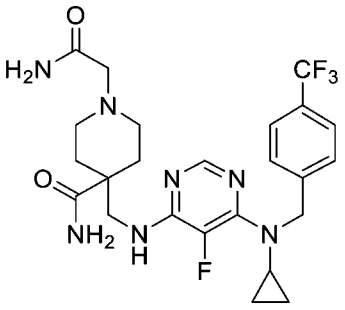
A7-26-1		**A7-26-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-26-2		**A7-26-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-27		**A7-27** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-27-1		**A7-27-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-27-2		**A7-27-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

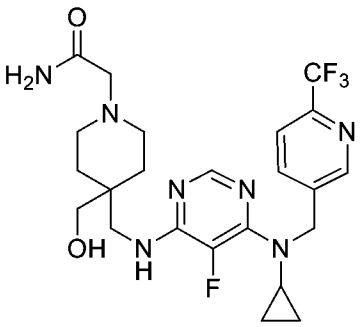
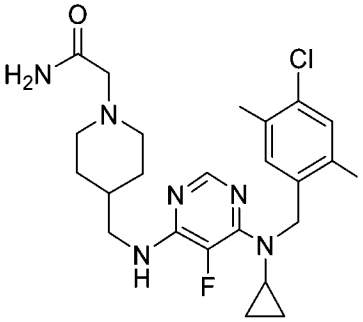
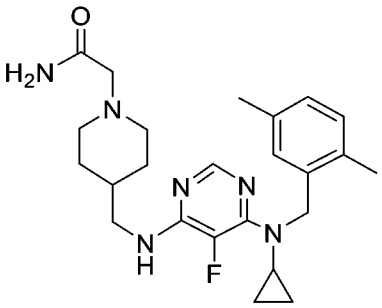
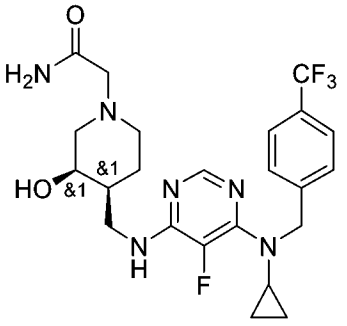
A7-28		**A7-28** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-28-1		**A7-28-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-28-2		**A7-28-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-29		**A7-29** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

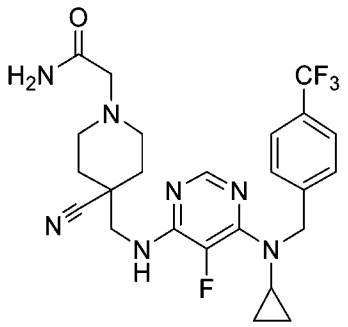
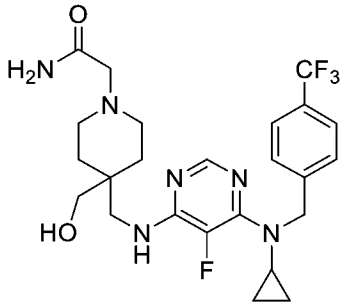
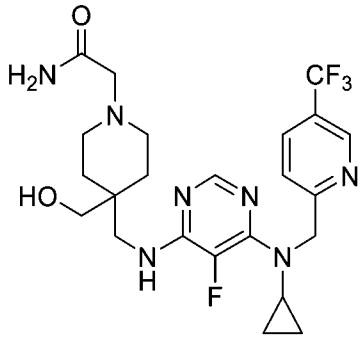
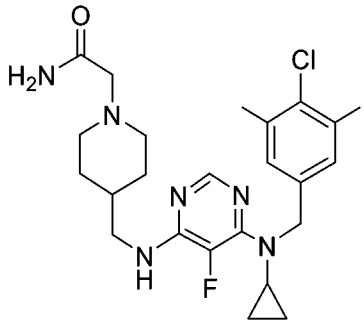
A7-29-1		**A7-29-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-29-2		**A7-29-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-30		**A7-30** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-氟乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-31		**A7-31** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

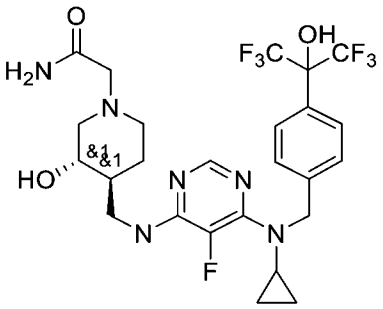
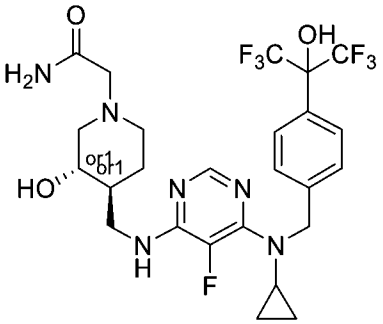
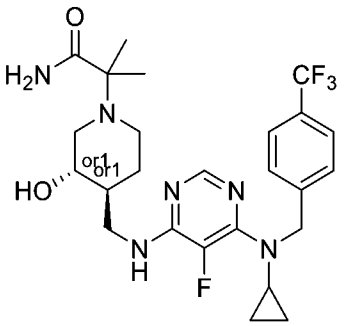
A7-32		**A7-32** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-33		**A7-33** 2-(4-(((6-(環丙基(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-34		**A7-34** 2-(4-(((6-(環丙基(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-35		**A7-35** 2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

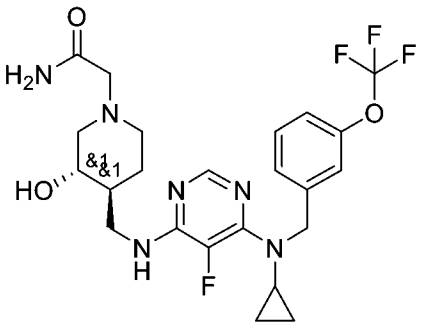
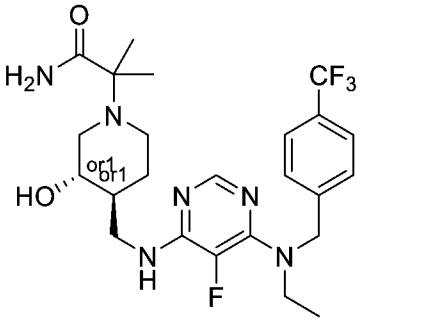
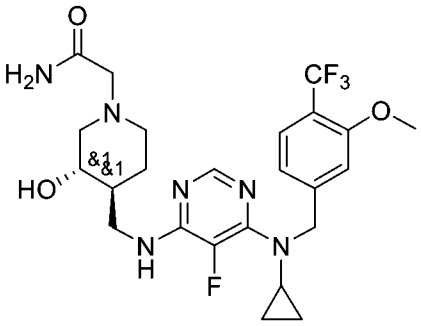
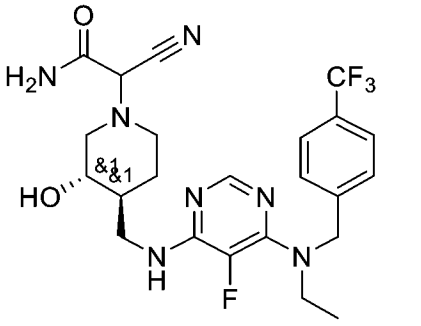
A7-36		**A7-36** 2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-38		**A7-38** 2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-39		**A7-39** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-40		**A7-40** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

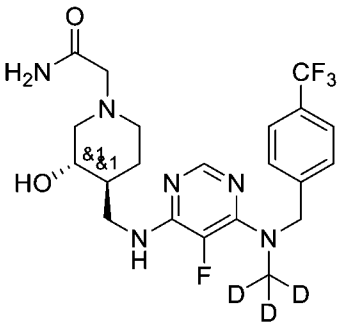
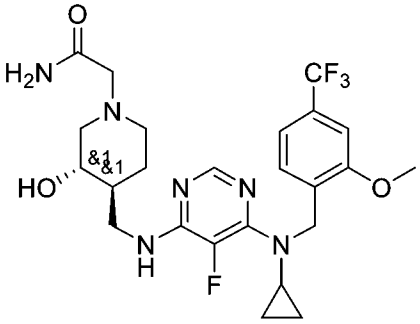
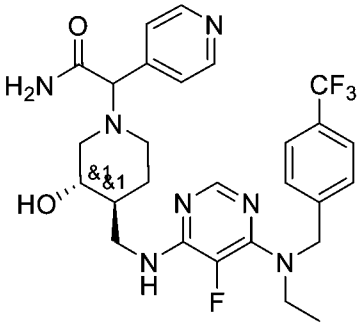
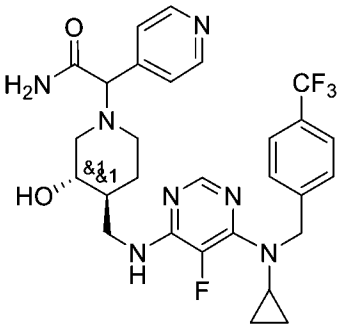
A7-41		**A7-41** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-42		**A7-42** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-43		**A7-43** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-44		**A7-44** 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺

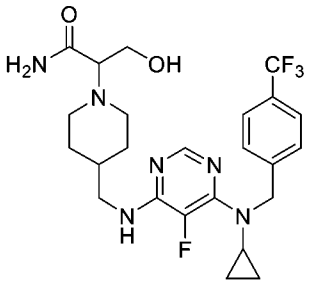
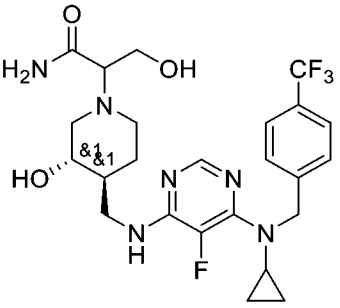
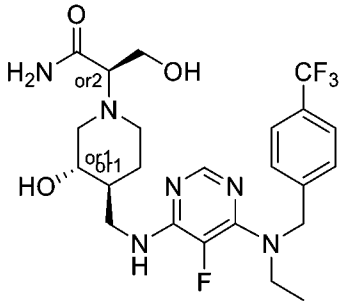
A7-45		**A7-45** 2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-46		**A7-46** 2-(4-(((6-((4-氯-2,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-47		**A7-47** 2-(4-(((6-(環丙基(2,5-二甲基苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-49		**A7-49** *rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

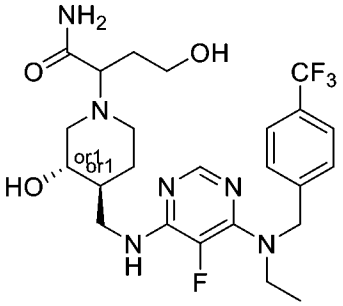
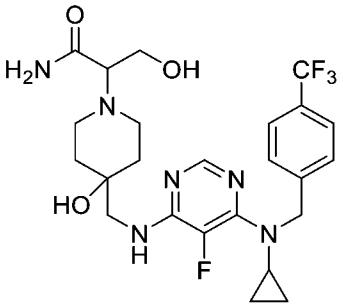
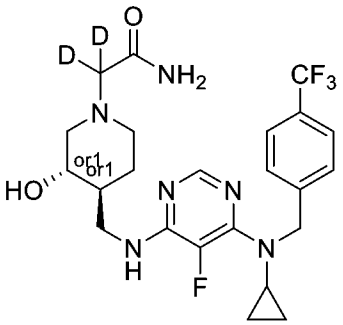
A7-50		**A7-50** 2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-51		**A7-51** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-52		**A7-52** 2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-53		**A7-53** 2-(4-(((6-((4-氯-3,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

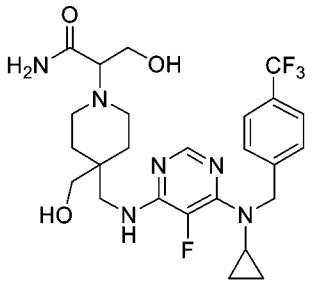
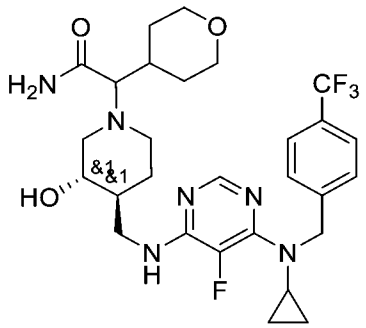
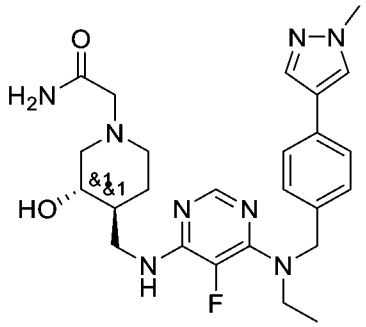
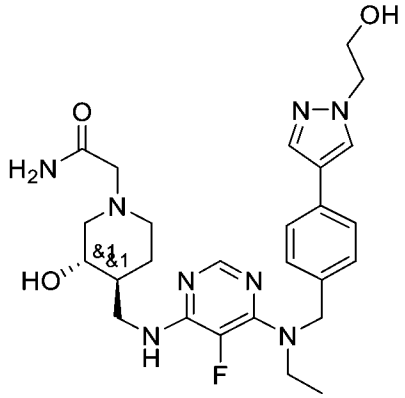
A7-54		**A7-54** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-54-1		**A7-54-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A7-54-2		**A7-54-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A7-55” 鏡像異構物富集的		**A7-55”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺 鏡像異構物富集的

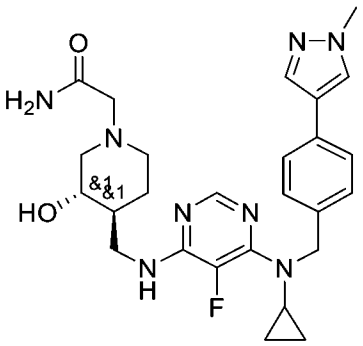
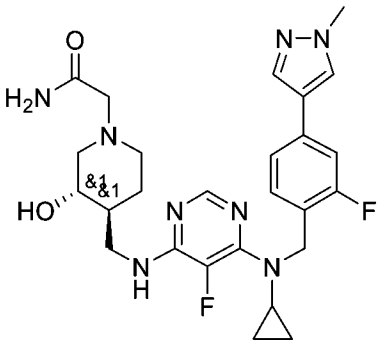
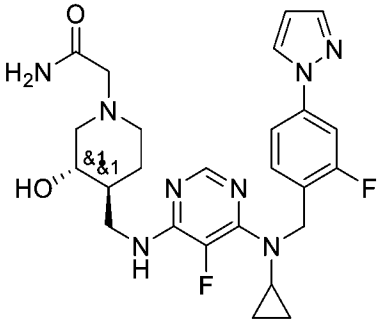
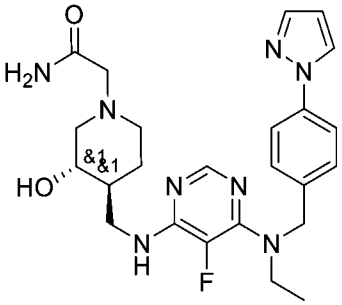
A7-56		**A7-56** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-57” 鏡像異構物富集的		**A7-57”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺 鏡像異構物富集的
A7-58		**A7-58** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-59		**A7-59** *rac*-2-氰基-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

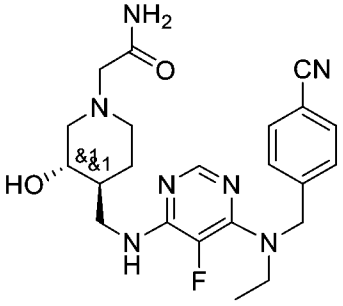
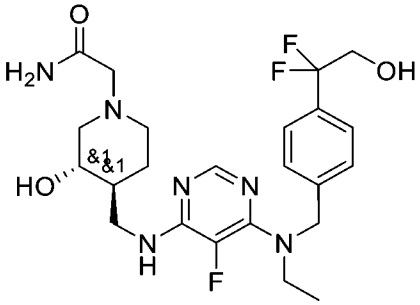
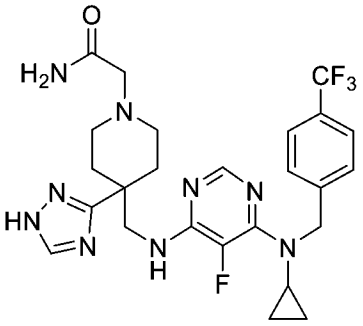
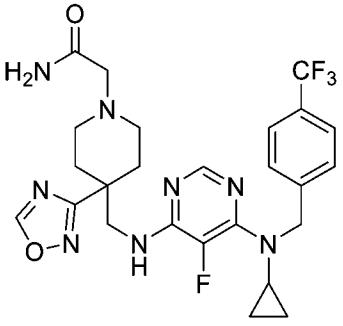
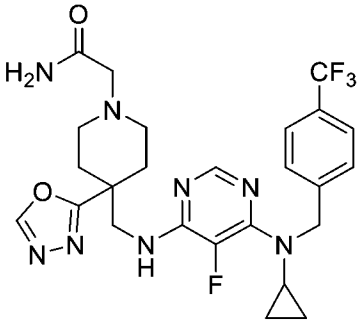
A7-60		**A7-60** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-61		**A7-61** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-62		**A7-62** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺
A7-63		**A7-63** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺

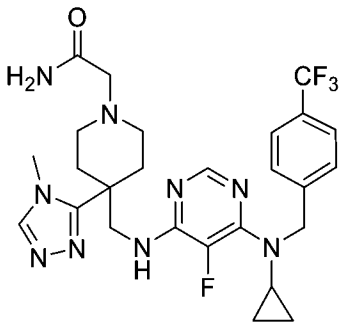
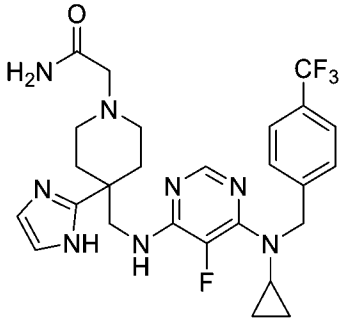
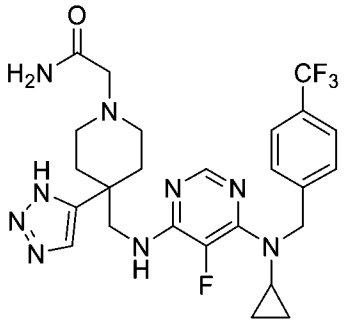
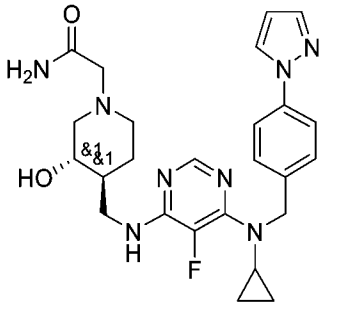
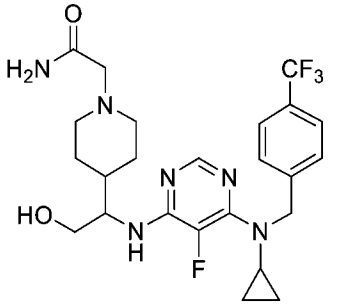
A7-64		**A7-64** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺
A7-65		**A7-65** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺
A7-66-1		**A7-66-1** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 第1洗脫主要異構物

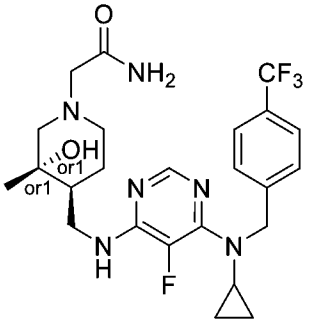
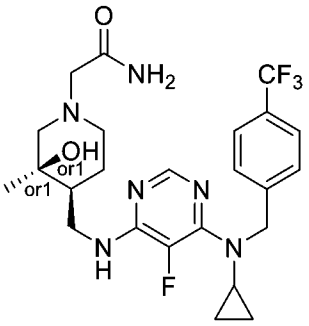
A7-66-2		**A7-66-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 第2洗脫主要異構物。
A7-67” 鏡像異構物富集的		**A7-67”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺 鏡像異構物富集的
A7-68		**A7-68** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺
A7-69” 鏡像異構物富集的		**A7-69”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2 鏡像異構物富集的

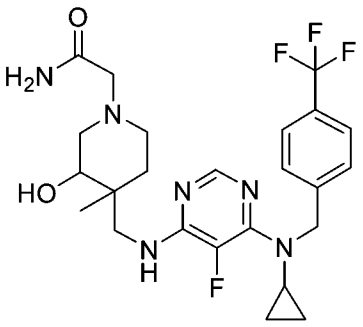
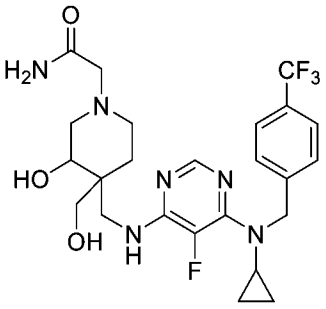
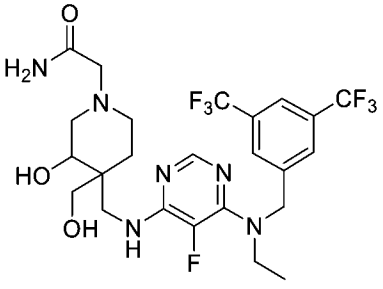
A7-70		**A7-70** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺
A7-71		**A7-71** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙醯胺
A7-72		**A7-72** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-73		**A7-73** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

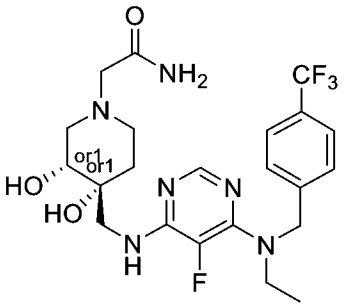
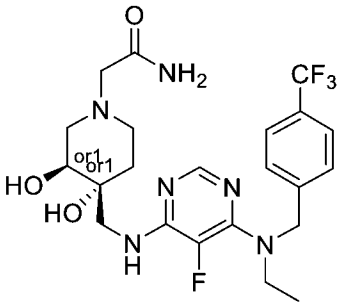
A7-74		**A7-74** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-75		**A7-75** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-76		**A7-76** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-77		**A7-77** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

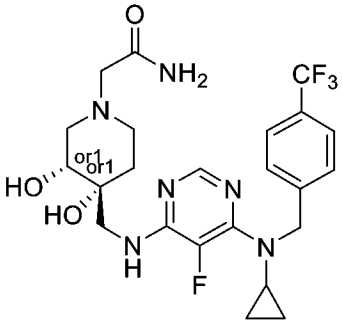
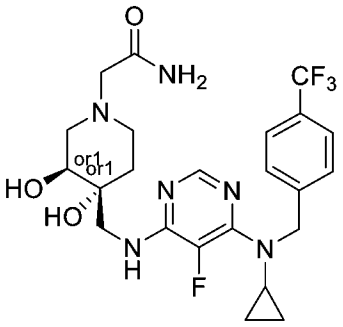
A7-78		**A7-78** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-79		**A7-79** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-80		**A7-80** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-81		**A7-81** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-82		**A7-82** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺

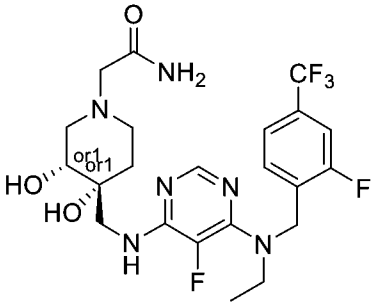
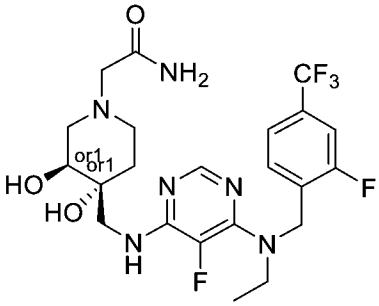
A7-83		**A7-83** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-84		**A7-84** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-85		**A7-85** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺
A7-86		**A7-86** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A7-87		**A7-87** 2-(4-(1-((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙醯胺

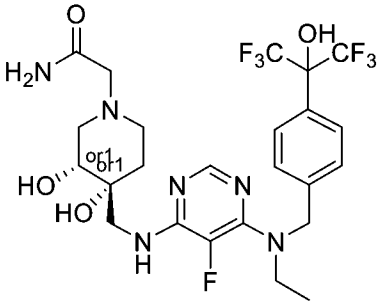
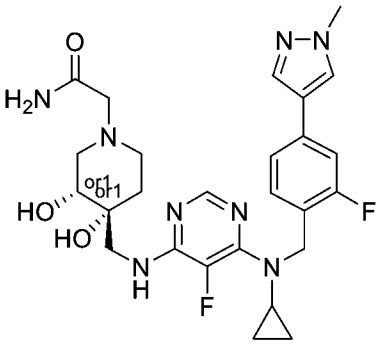
B4-1-1-1		**B4-1-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
B4-1-1-2		**B4-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
B4-1-2-1		**B4-1-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
B4-1-2-2		**B4-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

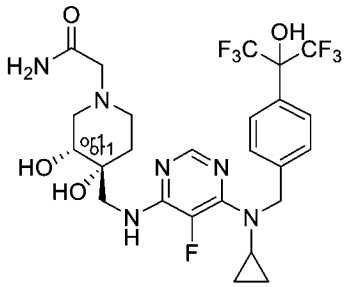
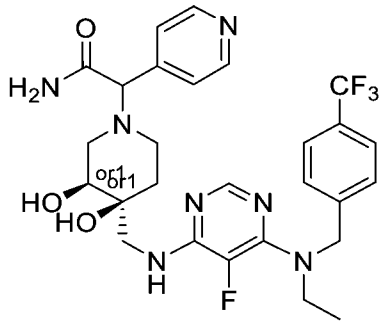
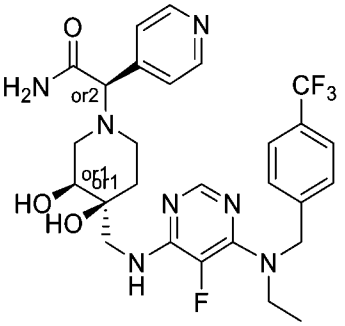
B4-2-1-1		**B4-2-1-1** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
B4-2-1-2		**B4-2-1-2** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
C4-1-1		**C4-1-1** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
C4-1-2		**C4-1-2** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
C4-2-1		**C4-2-1** 2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

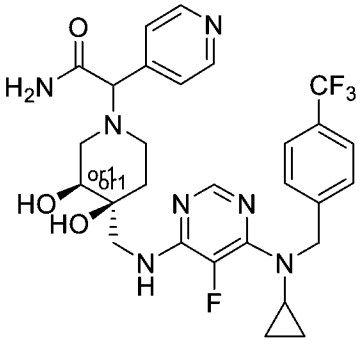
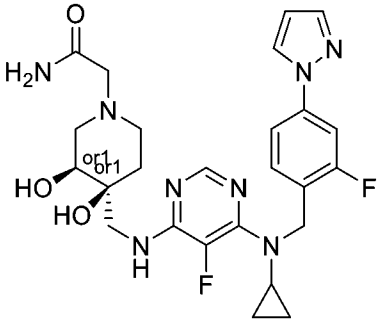
C4-2-2		**C4-2-2** 2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-1-1-1		**D5-1-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
D5-1-1-2		**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-1-2-1		**D5-1-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

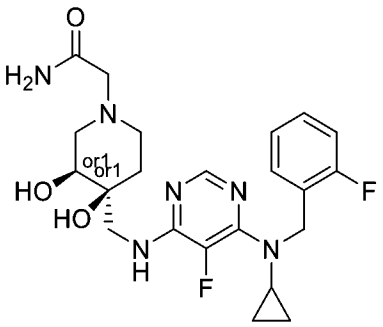
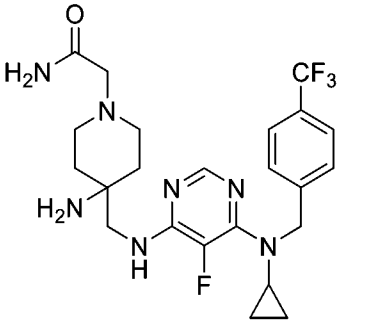
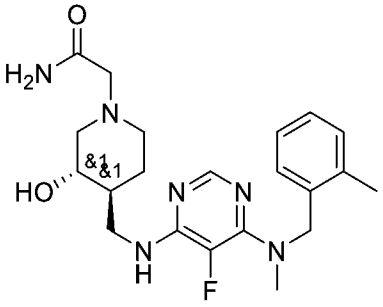
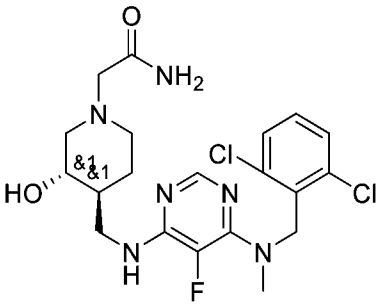
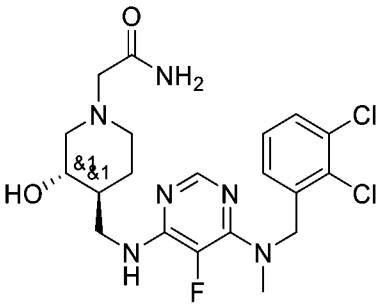
D5-1-2-2		**D5-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-2-1-1		**D5-2-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
D5-2-1-2		**D5-2-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-2-2-1		**D5-2-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

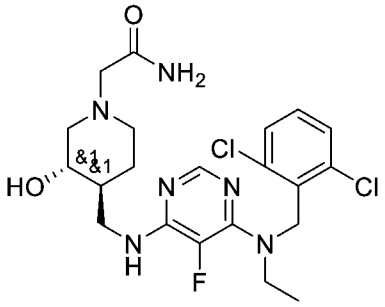
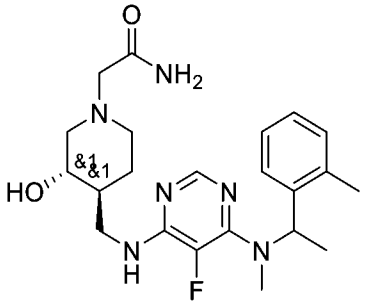
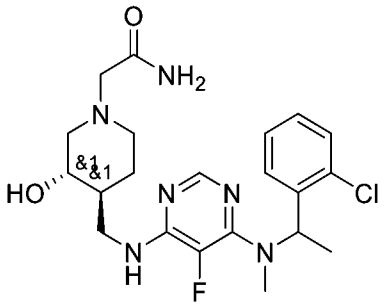
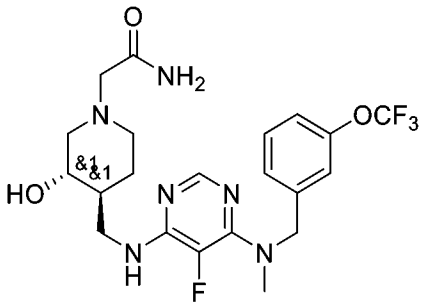
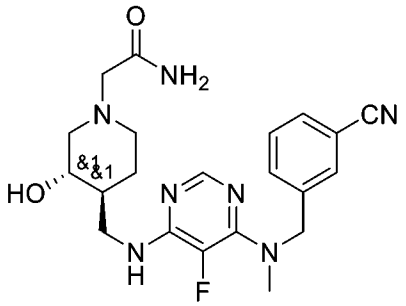
D5-2-2-2		**D5-2-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-3-1-1		**D5-3-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
D5-3-1-2		**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-3-2-1		**D5-3-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

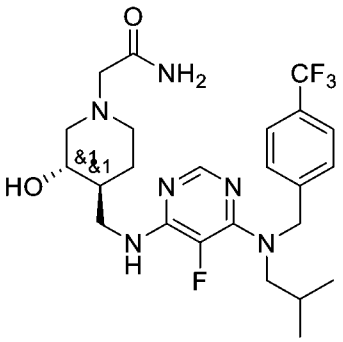
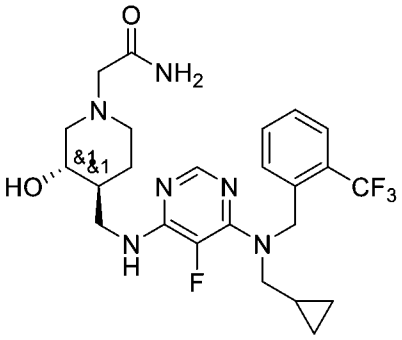
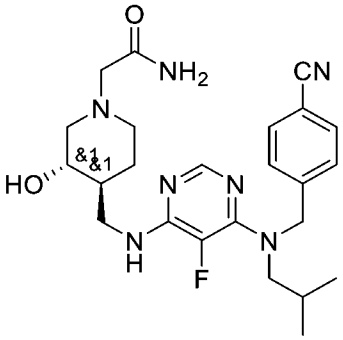
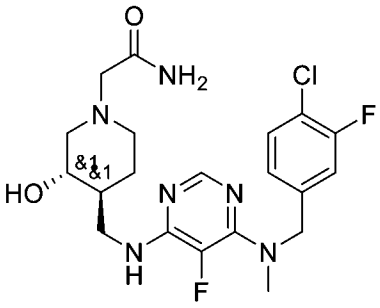
D5-3-2-2		**D5-3-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
D5-4” 鏡像異構物富集的		**D5-4”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的
D5-5-1		**D5-5-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 主要異構物
D5-5-2		**D5-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 次要異構物

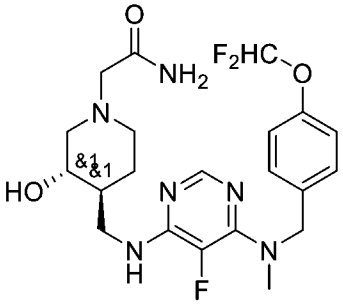
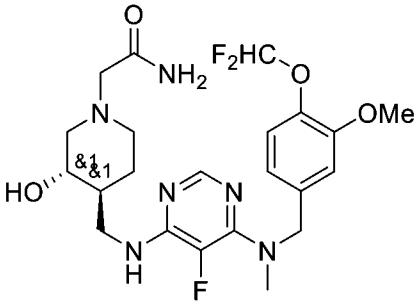
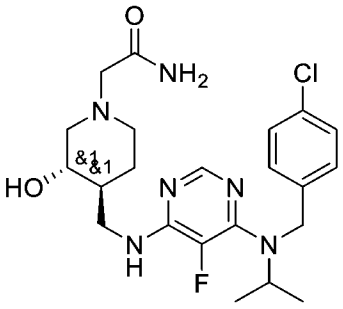
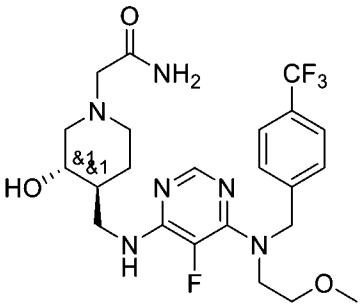
D5-6” 鏡像異構物富集的		**D5-6”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的
D5-7” 鏡像異構物富集的		**D5-7”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的
D5-7-1		**D5-7-1** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 第1洗脫主要異構物

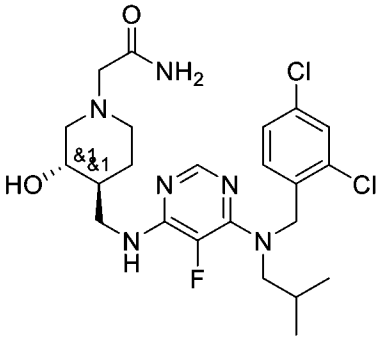
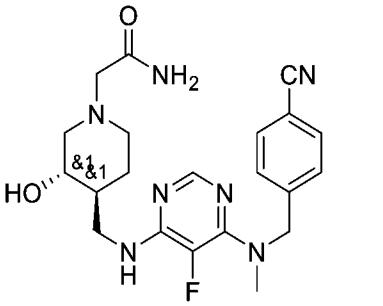
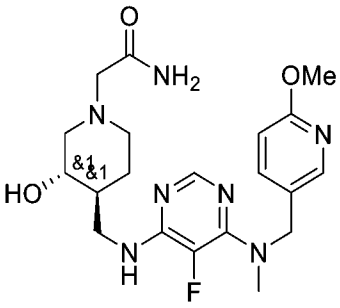
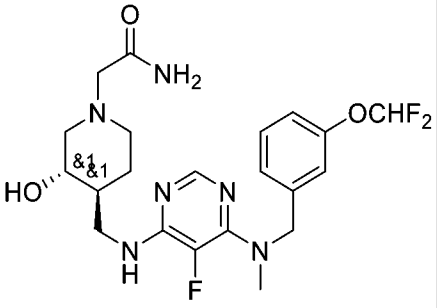
D5-7-2		**D5-7-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 第2洗脫主要異構物
D5-8” 鏡像異構物富集的		**D5-8”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的
D5-9” 鏡像異構物富集的		**D5-9”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺， 鏡像異構物富集的

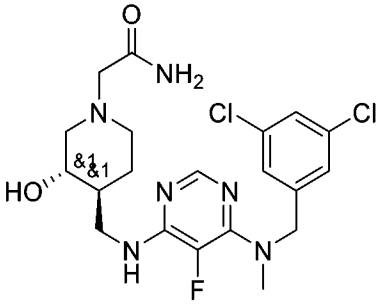
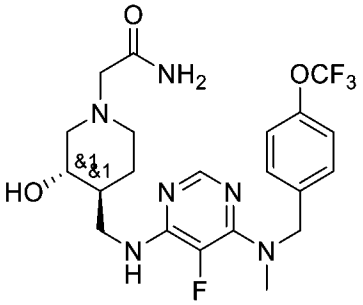
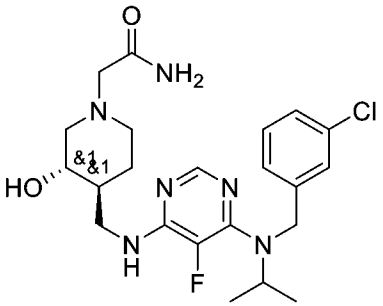
D5-10” 鏡像異構物富集的		**D5-10”** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺， 鏡像異構物富集的
E6-1		**E6-1** 2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
F2-1		**F2-1** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(2-甲基苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-2		**F2-2** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-3		**F2-3** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

F2-4		**F2-4** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-5		**F2-5** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(1-(*o*-甲苯基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-6		**F2-6** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-氯苯基)乙基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-7		**F2-7** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-8		**F2-8** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

F2-9		**F2-9** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-10		**F2-10** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((環丙基甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-11		**F2-11** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-12		**F2-12** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

F2-13		**F2-13** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-14		**F2-14** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-15		**F2-15** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-16		**F2-16** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-甲氧基乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

F2-17		**F2-17** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-二氯苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-18		**F2-18** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-19		**F2-19** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-20		**F2-20** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

F2-21		**F2-21** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-22		**F2-22** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
F2-23		**F2-23** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

【0171】 在相關方面，提供了如本文所述之具有式 (I) 之化合物的前驅藥。

【0172】 本揭露之化合物係具有活性的，例如具有RORγ Gal4 < 1000 nM，例如 < 500 nM，例如 < 100 nM，並且logP大幅低於WO 2016020288和WO 2016020295中揭露的化合物（例如，logP降低1.5，例如2.0，例如2.5個log單位）。在某些實施方式中，LogD和LogP大幅低於WO 2016020288和WO 2016020295中的化合物。因此，本文揭露之化合物在相似的效力下具有改善的親脂性。因此，本文揭露之化合物可為RORγ的改進的調節劑，例如具有與RORγ的配位體結合

結構域（LBD）的疏水結合位點的吸引性相互作用（例如更高的結合能力）以及低logP和/或低logD。

藥物組成物

【0173】 在另一方面，本發明關於藥物組成物，其包含生理學上可接受的表面活性劑、載體、稀釋劑、賦形劑、平滑劑、懸浮劑、成膜物質和包衣助劑，或其組合；以及本文揭露之化合物，例如本文揭露的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 之化合物，或其鹽、立體異構物或立體異構物之鹽。藥物組成物中包含的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 之化合物也可為上述較佳的實施方式的任何化合物。在另一方面，本發明關於藥物組成物，其包含生理學上可接受的表面活性劑、載體、稀釋劑、賦形劑、平滑劑、懸浮劑、成膜物質和包衣助劑，或其組合；和本文揭露的具有式I、II或III中任一項的化合物。可接受的載體或稀釋劑，以及待與一種或多種如本文揭露的具有式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 之化合物組合以提供用於治療用途的藥物組成物的其他添加劑在製藥領域中係眾所周知的，並且例如在以下文獻中進行了描述：Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第18版, Mack Publishing Co. [馬克出版公司], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1990)，將其藉由引用以其整體併入本文。可以在藥物組成物中提供防腐劑、穩定劑、染料、甜味劑、香料、調味劑、掩味劑等。例如，可以添加苯甲酸鈉、抗壞血酸和對羥基苯甲酸的酯作為防腐劑。另外，可以使用抗氧化劑和懸浮劑。在各種實施方式中，醇、酯、硫酸化的脂族醇等可用作表面活性劑；蔗糖、葡萄糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素、甘露醇、輕質無水矽酸鹽、鋁酸鎂、甲基矽酸鋁鎂、合成矽酸鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、碳酸氫鈣、羧甲基纖維素鈣等可用作賦形劑；硬脂酸鎂、滑石粉、硬化油等可用作平滑劑；椰子油、橄欖油、芝麻油、花生

油、大豆可用作懸浮劑或潤滑劑；作為碳水化合物如纖維素或糖的衍生物的鄰苯二甲酸纖維素乙酸酯，或作為聚乙烯基的衍生物的乙酸甲酯-甲基丙烯酸酯共聚物可以用作懸浮劑；以及增塑劑如鄰苯二甲酸酯等可以用作懸浮劑。

【0174】 術語「藥物組成物」係指本文揭露之化合物與其他化學組分，例如稀釋劑或載體的混合物。藥物組成物有利於化合物向生物體的投與。本領域存在多種投與化合物的技術，包括但不限於口服、注射、氣霧劑、腸胃外和局部投與。藥物組成物也可以藉由使化合物與無機或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等反應而獲得。類似地，藥物組成物也可以藉由使化合物與無機或有機鹼如胺、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈉等反應而獲得。

【0175】 術語「載體」定義了促進化合物摻入細胞或組織中的化合物。例如但不限於，二甲基亞碸（DMSO）係常用的載體，因為它促進許多有機化合物攝入生物體的細胞或組織中。

【0176】 術語「稀釋劑」定義為在水中稀釋的化合物，其將溶解目的化合物並穩定該化合物的生物活性形式。溶解在緩衝溶液中的鹽在本領域中用作稀釋劑。一種常用的緩衝溶液係磷酸鹽緩衝鹽水，因為它模仿人類血液的鹽分狀況。由於緩衝鹽可以在低濃度下控制溶液的pH值，因此緩衝的稀釋劑很少改變化合物的生物活性。

【0177】 術語「生理學上可接受的」定義為不消除化合物的生物學活性和性質的載體或稀釋劑。

【0178】 本文所述之藥物組成物可以本身或以與其他活性成分混合的藥物組成物的形式投與於人類患者，如以組合療法或與一種或多種合適的載體或賦形劑。可以在「Remington’s Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學],」Mack

Publishing Co. [馬克出版公司], 賓夕法尼亞州伊斯頓, 第18版, 1990中找到本申請化合物的配製和投與技術。

【0179】 合適的投與途徑可以例如包括口服、直腸、經黏膜、局部或腸內投與；腸胃外遞送，包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射，以及鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內或眼內注射。化合物也可以以緩釋或控釋劑型投與，包括長效注射劑、滲透泵、丸劑、經皮（包括電轉運）貼劑等，用於以預定速率進行延時和/或定時、脈衝投與。

【0180】 藥物組成物可以用本身已知的方式進行製造，例如藉由常規的混合、溶解、造粒、造糖衣丸、磨細、乳化、包囊、包埋或壓片方法。

【0181】 用於如本文所述使用的藥物組成物可以使用包含賦形劑和助劑的一種或多種生理學上可接受的載體（促進將活性化合物加工成可藥用的製劑）以常規方式配製。適當的配製物取決於所選的投與途徑。任何熟知的技術、載體和賦形劑可以適合地並且如本領域已知的使用；例如，在Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]中，如上。

【0182】 可注射物能夠以常規形式來製備，或者作為液體溶液，或者作為懸浮劑、在注射前適合於處在液體中的溶液或懸浮劑的固形物、或作為乳劑。合適的賦形劑係例如水、鹽水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、麩胺酸鈉、半胱胺酸鹽酸鹽等。另外，如果需要，可注射藥物組成物可以包含少量的無毒輔助物質，例如潤濕劑、pH緩衝劑等。生理學相容的緩衝劑包括但不限於漢克斯氏溶液（Hanks's solution）、林格氏溶液（Hanks's solution）或生理鹽水緩衝劑。如果需要，可以使用吸收增強性製劑（例如脂質體）。

【0183】 對於經黏膜投與而言，在配製物中可使用適合於有待穿過的屏障的滲透劑。

【0184】 用於腸胃外投與的藥物配製物，例如藉由快速濃注或連續輸注，包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，可以將活性化合物的懸浮劑製備為適當的油性注射懸浮劑。適合的親脂性溶劑或媒介物包括脂肪油如芝麻油，或其他有機油，例如大豆油、葡萄柚油或杏仁油，或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯，或者脂質體。水性注射懸浮劑可以含有增加懸浮劑的黏度的物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視需要，該懸浮劑還可以含有合適的穩定劑或增加化合物的溶解度的藥劑，以允許製備高度濃縮的溶液。用於注射的配製物可以以單位劑型而存在，例如在添加有防腐劑的安瓿中或在多劑量容器中。該等組成物可以採取此類形式，如油性或水性媒介物中的混懸劑、溶液或乳劑，並且可以含有配製劑，如懸浮劑、穩定劑和/或分散劑。可替代地，活性成分可以呈粉末形式以供在使用前用適合的媒介物（例如，無菌無熱原水）構造。

【0185】 對於口服投與，可以藉由將活性化合物與本領域熟知的藥學上可接受的載體混合來容易地配製化合物。此類載體使得能將本文揭露之化合物配製為片劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮劑等，以供要治療的患者口服攝食。用於口服使用的藥物製劑可以藉由以下方式來獲得：將活性化合物與固體賦形劑結合，視需要研磨所得混合物，並且在添加適合的輔助劑後（如果需要）加工顆粒混合物，獲得片劑或糖衣片核心。合適的賦形劑尤其是填充劑，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烯吡咯啶酮（PVP）。如果需要，可以添加崩解劑，例如交聯的聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂、或藻酸或其鹽，例如藻酸鈉。糖衣片核心具有合適的包衣。為此，可以使用濃糖溶液，其

可以視需要包含阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、卡波姆凝膠、聚乙二醇和/或二氧化鈦、漆溶液和合適的有機溶劑或溶劑混合物。可以將染料或顏料添加至片劑或糖衣片包衣中，以用於鑒別或表徵活性化合物劑量的不同組合。為此，可以使用濃糖溶液，其可以視需要包含阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、卡波姆凝膠、聚乙二醇和/或二氧化鈦、漆溶液和合適的有機溶劑或溶劑混合物。可以將染料或顏料添加至片劑或糖衣片包衣中，以用於鑒別或表徵活性化合物劑量的不同組合。

【0186】 可以口服使用的藥物製劑包括由明膠製成的推入配合型（push-fit）膠囊，以及由明膠和增塑劑如甘油或山梨糖醇製成的密封的軟膠囊。推入配合型膠囊可以包含與填充劑（如乳糖）、黏合劑（如澱粉）和/或潤滑劑（如滑石粉或硬脂酸鎂）以及視需要的穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，可以將活性化合物溶解或懸浮在合適的液體中，例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，可以添加穩定劑。所有口服投與的配製物均應為適合於這種投與的劑量。

【0187】 對於經頰投與，該等組成物可以按常規方式採用片劑或錠劑的形式。

【0188】 對於藉由吸入投與，用於如本文所述使用的化合物便捷地以氣溶膠噴霧呈遞的形式從加壓包裝或霧化器使用適合的推進劑來遞送，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體。在加壓氣霧劑的情況下，劑量單位可以藉由提供用於遞送一個計量量的閥門來確定。用於吸入器或吹入器的例如明膠的膠囊和藥筒可以經配製含有化合物與適合的粉末基質（例如乳糖或澱粉）的粉末混合物。

【0189】 本文進一步揭露了藥學領域眾所周知的各種藥物組成物，其用途包括眼內、鼻內和耳內遞送。用於該等用途的合適的滲透劑係本領域公知的。可以將局部眼用組成物配製成在pH為5.0至8.0下緩衝的水中的溶液。可能需要在眼科製劑中使用的其他成分包括防腐劑（例如氯化苄烷銨、穩定的氧氯複合物（以Purite™出售）或穩定的二氧化氯）、助溶劑（例如聚山梨酯20、60和80，Pluronic® F-68、F-84和P-103，環糊精，或Solutol）和黏度構建劑（viscosity-building agent）（例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素或羥基丙基纖維素）。如美國專利7,931,909中所述，本文揭露之化合物還可以用於眼內植入物中，該文獻藉由引用特此併入。用於眼內遞送的藥物組成物包括水溶性形式（例如滴眼劑）或結冷膠形式的活性化合物的眼用水溶液（Shedden等人, *Clin. Ther.* [臨床療法], 23 (3): 440-50 (2001)）或水凝膠（Mayer等人, *Ophthalmologica* [眼科學], 210 (2): 101-3 (1996)）；眼用軟膏；眼用懸浮劑，例如微粒，懸浮在液體載體介質中的含藥物的小聚合物顆粒（Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.* [眼科藥理學雜誌], 10 (1): 29-45 (1994)）、脂溶性配製物（Alm等人, *Prog. Clin. Biol. Res.* [臨床生物學研究進展], 312: 447-58 (1989)）和微球（Mordenti, *Toxicol. Sci.* [毒理學], 52 (1): 101-6 (1999)）；和眼部插入物。所有上述參考文獻藉由引用以其整體併入本文。用於眼內遞送的此類合適的藥物配製物最經常地並且較佳的是被配製成無菌、等滲，並且為了穩定和舒適而被緩衝。用於鼻內遞送的藥物組成物還可包括滴劑和噴霧劑，其通常被製備成在許多方面模擬鼻分泌物以確保維持正常的纖毛作用。如在文獻：Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第18版, Mack Publishing Co. [馬克出版公司], 賓夕法尼亞州伊斯頓 (1990)（將其藉由引用以其整體併入本文）中所揭露的並對本領域技術者熟知的的是，合適的配製物最經常且較佳的

為等滲的，稍微緩衝以維持pH 5.5至6.5，最通常且較佳的是包括抗微生物防腐劑和合適的藥物穩定劑。用於耳內遞送的藥物配製物包括用於耳內局部投與的懸浮劑和軟膏。用於這類耳用配製物的常見溶劑包括甘油和水。

【0190】 本文揭露之化合物還可以被配製為直腸組成物，如栓劑或保留灌腸劑，例如含有常規栓劑基質，如可哥脂或其他甘油酯。

【0191】 除了前述配製物之外，化合物還可以被配製為長效製劑。此類長效配製物可藉由植入法（例如皮下或肌內）或藉由肌內注射進行給予。因此，例如，化合物可以用適合的聚合或疏水材料（例如，作為可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂，或作為微溶衍生物（例如，作為微溶鹽）來配製。

【0192】 對於疏水性化合物，合適的藥物載體可為包含苄醇、非極性表面活性劑、與水混溶的有機聚合物和水相的助溶劑系統。常用的助溶劑系統係VPD助溶劑系統，它係3% w/v苄醇、8% w/v非極性表面活性劑Polysorbate 80™和65% w/v聚乙二醇300的溶液，在無水乙醇中補足體積。自然地，助溶劑系統之比例可以在不破壞其溶解度和毒性特徵的情況下進行相當大的改變。此外，助溶劑成分之身份可能有所不同：例如，可以使用其他低毒性的非極性表面活性劑代替POLYSORBATE 80™；聚乙二醇的餾分大小可以變化；其他生物相容性聚合物可以代替聚乙二醇，*例如*聚乙烯吡咯啶酮；其他糖或多糖可以代替右旋糖。

【0193】 可替代地，可以採用用於疏水性藥物化合物的其他遞送系統。脂質體和乳劑係疏水性藥物的遞送媒介物或載體的眾所周知的例子。也可以使用某些有機溶劑，例如二甲基亞碸。另外，可以使用緩釋系統，例如含有治療劑的固體疏水性聚合物的半透性基質來遞送化合物。已經建立了各種緩釋材料，它們係本領域技術者眾所周知的。根據其化學性質，緩釋膠囊可能會釋放化合

物數週，長達100天以上。取決於治療劑的化學性質和生物學穩定性，可以採用其他蛋白質穩定化策略。

【0194】 可以使用熟悉該項技術者眾所周知的技術來投與旨在細胞內投與的藥劑。例如，可以將這樣的藥劑包封到脂質體中。脂質體形成時水溶液中存在的所有分子都被摻入到水性內部。脂質體內含物都受到保護，免受外部微環境的影響，並且由於脂質體與細胞膜融合，因此可以有效地被遞送到細胞質中。脂質體可以用組織特異性抗體包被。脂質體將靶向所需器官並選擇性地被其吸收。可替代地，小的疏水有機分子可以直接在細胞內投與。

【0195】 可以將另外的治療劑或診斷劑摻入藥物組成物中。可替代地或另外地，藥物組成物可以與包含其他治療劑或診斷劑的其他組成物組合。

組合

【0196】 本文揭露之化合物還可在治療和/或預防炎性、代謝性、腫瘤性和自體免疫性疾病或障礙或其症狀中與其他活性化合物組合。

【0197】 本文提供的組合包含本文揭露之化合物和一種或多種另外的活性物質，例如：

a) 皮質類固醇，如強體松、甲基強體松龍或β-美沙酮（methasone）；

b) 免疫抑制劑，例如環孢素、他克莫司胺甲蝶呤、羥基脲、黴酚酸酯（mycophenolate mofetil）、黴酚酸、柳氮磺胺吡啶、6-硫鳥嘌呤或硫唑嘌呤；

c) 富馬酸酯，例如富馬酸二甲酯；

d) 二氫乳清酸脫氫酶（DHODH）抑制劑，例如來氟米特（leflunomide）；

e) 類維生素A，例如阿維A或異維A酸；

f) 抗炎藥，例如阿普斯特（apremilast）、克立硼羅（crisaborole）、塞來昔布（celecoxib）、雙氯芬酸（diclofenac）、醋氯芬酸（aceclofenac）、阿司匹靈或萘普生（naproxen）；

g) JAK抑制劑，例如托法替尼（tofacitinib）、巴里替尼（baricitinib）、烏帕替尼（upadacitinib）、盧梭替尼（ruxolitinib）或迪高替尼（delgocitinib）；

h) 抗生素，例如建它黴素；

i) 抗癌劑，例如來那度胺（lenalidomide）、泊馬度胺（pomalidomide）、派姆單抗（pembrolizumab），納武單抗（nivolumab）、達雷木單抗（daratumumab）、硼替佐米（bortezomib）、卡非佐米（carfilzomib）、伊沙佐米（ixazomib）、苯達莫司汀（bendamustine）或溫托卡斯特（ventoclast）；

j) T細胞阻斷劑，例如阿法賽特（alefacept）或依法利珠單抗（efalizumab）；

k) 腫瘤壞死因子-α（TNF-α）阻斷劑，例如依那西普（etanercept）、阿達木單抗（adalimumab）、英夫利昔（infliximab）、戈利木單抗（golimumab）、聚乙二醇結合賽妥珠單抗（certolizumab pegol）；

l) 介白素12/23阻斷劑，例如優特克單抗（ustekinumab）；

m) IL-23阻斷劑，例如瑞桑開珠單抗（risankizumab）、古塞克單抗（guselkumab）或替德瑞克單抗（tildrakizumab）；

n) 抗IL4/IL13拮抗劑，例如度麗珠單抗（dupilumab）、樂比利凱珠單抗（lebrikizumab）或塔洛克單抗（tralokinumab）；

o) IL-1β阻斷劑，例如卡納開單抗（canakinumab）；

p) IL-α受體阻斷劑，例如貝美克單抗（bermekimab）；

q) CD6阻斷劑，例如依託麗珠單抗（itolizumab）；

r) IL-36R阻斷劑，例如BI-655130或必美克單抗（bimekizumab）；

s) IL-6拮抗劑，例如托賽麗株單抗（tocilizumab）；

t) 鈣調神經磷酸酶抑制劑，如吡美莫司（pimecrolimus）、他克莫司或環孢素；

u) 通常用於光療的光療劑，例如補骨脂素、甲氧基補骨脂素或5-甲氧基補骨脂素 + UVA（PUVA）或用UVB治療（用或不用焦油）；

v) 皮質類固醇和維生素D衍生物的固定組合；

w) 皮質類固醇和類維生素A的固定組合；

x) 皮質類固醇帶（corticosteroid tape）；以及

y) 一種或多種選自以下群組之藥劑，該群組由以下組成：BMS986165、PF-06700841、PF-06826647、匹利諾生(piclidenoson)、富馬酸替吡醯胺(tepilamide fumarate)、LYC-30937、LEO-32731、BI-730357、PRCL-02、LNP-1955、GSK-2982772、CBP-307、KD-025、MP-1032、培特斯卡替(petesicatib)、JTE-451、Hemay-005、SM-04755、EDP-1815、BI-730460、SFA-002 ER、JNJ-3534、SAR-441169、BOS-172767、SCD-044、ABBV-157、BAY-1834845、AUR-101、R-835、PBF-1650、RTA-1701、AZD-0284、米立單抗（mirikizumab）、CD20拮抗劑、水楊酸、煤焦油、Mical-1、DUR-928、AM-001、BMX-010、TA-102、SNA-125、甲苯磺酸布波替尼（brepocitinib tosylate）、培加曲替尼（pegcantratinib）、ESR-114、NP-000888、SM-04755、BOS-475、SB-414、LEO-134310、CBS-3595、PF-06763809、XCUR-17和BTX-1308。

【0198】 組合中的活性化合物，即本文揭露之化合物，以及其他視需要的活性化合物可以在相同的藥物組成物中或在旨在藉由相同或不同途徑分開、同時、伴隨或依次投與的不同組成物中一起投與。

用途

【0199】 如上所述之本文揭露之化合物或藥物組成物可以用於調節視黃酸受體相關孤兒受體（ROR），例如RORα、RORβ和/或RORγ受體的活性。RORγ的調節劑已由B. Fauber和S. Magnuson在J. Med. Chem. [藥物化學雜誌], 2014年2月6日和Pandya等人在J. Med. Chem. [藥物化學雜誌] 2018, 61, 24, 10976-10995中評述，將該等文獻藉由引用以其整體特此併入。RORγ受體的實例係RORγ1和RORγt受體。如上所述之化合物或藥物組成物還可以顯示特定ROR受體相對於不同ROR受體的選擇性調節。例如，根據本文揭露的一些實施方式，相比於調節RORα和/或RORβ受體之活性，一些化合物或藥物組成物更大程度地調節RORγ受體之活性。

【0200】 本文揭露之化合物或藥物組成物還可用於以RORγt依賴性方式調節產生IL-17A的細胞的活性，例如γδT細胞、Th17細胞、Tc17細胞和ILC3細胞。本文揭露之化合物或藥物組成物還可用於抑制IL-23刺激後的RORγt功能，這反過來對致病性Tc17和Th17的分化和擴展產生負面影響。

【0201】 提供有用的背景信息的出版物係：Arthritis & Rheumatism [關節炎與風濕],2014, 66, 579-588；Curr Top Microbial Immun [當前微生物學與免疫學專題], 2014, 378, 171-182；Drug Disc. Today [今日藥物發現], 2014年5月；Nature Rev. Drug Disc. [自然綜述: 藥物發現] 2012, 11, 763-776, 和Nature Rev. Drug Disc. [自然綜述: 藥物發現], 2014, 13, 197-216，將所有該等文獻藉由引用以其整體特此併入。

【0202】 如本文及以上描述的化合物或藥物組成物也可用於療法或可用於治療炎性、代謝性、腫瘤性和自體免疫性疾病或障礙或其症狀。這種疾病或

障礙的實例係由 IL-17A 和/或 RORγ 介導或影響的炎性、代謝性、腫瘤性和自體免疫性疾病或障礙。RORγ 在自體免疫性或炎性疾病的發病機理中的作用已在以下中揭露：Immunity [免疫學] 2007, 26 (5), 643-654；Nat. Rev. Immunol. [自然評述：免疫學] 2006, 6, 205-217；J. Immunol. [免疫學雜誌] 2009, 183, 7169-7177；Brain Pathol. [腦病理學] 2004, 14, 164-174；Brain [大腦] 2007, 130, 1089-1104；和 Nat Rev. Immunol. [自然評述：免疫學]2008, 8, 183-192，將所有該等文獻藉由引用以其整體特此併入。

【0203】 疾病或障礙，或其症狀的更多具體實例包括：氣喘，痤瘡，慢性阻塞性肺病（COPD），支氣管炎，動脈粥樣硬化，幽門螺旋桿菌感染，過敏性疾病，包括過敏性鼻炎、過敏性結膜炎和眼色素層炎，口炎性腹瀉和食物過敏，異位性皮炎，扁平苔蘚，囊性纖維化，肺異位排斥，多發性硬化症，類風濕性關節炎，青少年特發性關節炎，骨關節炎，關節黏連性脊椎炎，牛皮癬，牛皮癬關節炎，魚鱗病，大皰性疾病，化膿性汗腺炎，脂肪變性，脂肪性肝炎，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD），非酒精性脂肪性肝炎（NASH），紅斑狼瘡，橋本氏病，胰臟炎，自體免疫性糖尿病，自體免疫性眼病，潰瘍性結腸炎，結腸炎，克羅恩病，炎性腸病（IBD），炎性腸綜合症（IBS），休格倫氏症，視神經炎，I 型糖尿病，視神經脊髓炎，重症肌無力，格巴二氏症候群，格雷夫斯病，鞏膜炎，肥胖症，肥胖症引起的胰島素抗性，II 型糖尿病和癌症。

【0204】 更較佳的是，該等疾病或障礙，或其症狀包括：痤瘡、異位性皮炎、扁平苔蘚、多發性硬化症、類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎、魚鱗病、大皰性疾病、化膿性汗腺炎、潰瘍性結腸炎、結腸炎、克羅恩病、炎性腸病（IBD）和紅斑狼瘡。

【0205】 症狀的實例是被認為指示疾病狀況的生理或精神特徵，特別是對患者而言顯而易見的這種特徵，例如，治療或預防症狀不被認為是疾病緩解，而是預防或減輕與這種疾病有關的通常經受的一種或多種症狀。

【0206】 更具體地，對 RORγ 具有拮抗或反向激動作用的化合物或藥物組成物可用於降低 IL-17A 和/或其他基因產物如介白素和細胞介素的水平，從而調節 RORγ。例如，這在患有如下疾病的受試者中可以實現：例如氣喘，痤瘡，慢性阻塞性肺病（COPD），支氣管炎，動脈粥樣硬化，幽門螺旋桿菌感染，過敏性疾病，包括過敏性鼻炎、過敏性結膜炎和眼色素層炎，口炎性腹瀉和食物過敏，異位性皮炎，扁平苔蘚，囊性纖維化，肺異位排斥，多發性硬化症，類風濕性關節炎，青少年特發性關節炎，骨關節炎，魚鱗魚，大皰性疾病，化膿性汗腺炎，關節黏連性脊椎炎，牛皮癬，牛皮癬關節炎，脂肪變性，脂肪性肝炎，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD），非酒精性脂肪性肝炎（NASH），紅斑狼瘡，橋本氏病，胰臟炎，自體免疫性糖尿病，自體免疫性眼病，潰瘍性結腸炎，結腸炎，克羅恩病，炎性腸病（IBD），炎性腸綜合症（IBS），休格倫氏症，視神經炎，I 型糖尿病，視神經脊髓炎，重症肌無力，格巴二氏症候群，格雷夫斯病，葦膜炎，肥胖症，肥胖症引起的胰島素抗性和 II 型糖尿病。

【0207】 相反，對 RORγ 具有激動作用的化合物或藥物組成物可用於提高 IL-17A 水平。IL-17A 水平的升高在免疫受損的情況下或在例如感染和癌症期間增強免疫系統反應方面可能特別有用。

【0208】 本文所述之化合物可用於製造用於治療和/或預防炎性、代謝性、腫瘤性和自體免疫性疾病或障礙或其症狀的藥物。

投與方法

【0209】 化合物或藥物組成物可以藉由任何合適的方式投與於患者。投與方法之非限制性實例尤其包括：(a) 通過口服途徑投與，該投與包括以膠囊、片劑、顆粒、噴霧劑、糖漿或其他此類形式的投與；(b) 通過非口服途徑投與，例如直腸、陰道、尿道內、眼內、鼻內或耳內投與，該投與包括以水懸浮劑、油性製劑等形式或以滴劑、噴霧劑、栓劑、藥膏、軟膏等形式的投與；(c) 通過皮下、腹膜內、靜脈內、肌內、皮內、眼眶內、囊內、脊髓內、胸骨內等注射投與，包括輸注泵輸送；(d) 局部投與，例如藉由直接在腎臟或心臟區域注射，例如藉由長效植入、藉由腫瘤內注射或藉由淋巴結內注射；(e) 局部投與；以及 (f) 離體投與至細胞，然後將所述細胞插入患者體內；如本領域技術者認為使本文揭露之化合物與活組織接觸是合適的。

【0210】 適用於投與的藥物組成物包括其中有效成分的含量可有效達到其預期目的的組成物。需要作為劑量的本文揭露之化合物的治療有效量將取決於投與途徑、所治療的動物（包括哺乳動物，例如人）的類型以及所考慮的特定動物的生理特徵。可以按需求調整劑量以獲得期望的效果，但是將取決於多種因素，諸如體重、飲食、同時用藥以及醫學領域技術者將認識到的其他因素。更具體地，治療有效量係指有效預防、減輕或改善疾病症狀或延長被治療物件的存活率的化合物的量。尤其根據本文所提供的詳細揭露，治療有效量的確定完全在本領域技術者的能力範圍內。

【0211】 對於本領域技術者而言顯而易見的是，待投與的體內有用劑量和特定的投與方式將根據年齡、體重和所治療的哺乳動物種類、所使用的特定化合物以及使用的該等化合物的具體用途而變化。本領域技術者可以使用常規藥理學方法確定有效劑量水平，即達到所需結果所需的劑量水平。通常，產品的人類臨床應用以較低的劑量水平開始，隨著劑量水平的增加直至獲得所需的效

果。或者，可以使用可接受*的體外*研究來使用建立的藥理學方法確定藉由本發明方法鑒定的組成物的有用劑量和給藥途徑。

【0212】 在非人類動物研究中，潛在產品的應用開始於更高的劑量水平，隨著劑量降低直至不再達到所需的作用或不良副作用消失。劑量可以在寬範圍內變化，這取決於所需的效果和治療適應症。

【0213】 通常，劑量可以在約10微克/kg至100 mg/kg體重之間，較佳的在約100 微克/kg至10 mg/kg體重之間。可替代地，如本領域技術者所理解的，劑量可以基於患者的表面積並基於其進行計算。

【0214】 本文揭露的藥物組成物的確切配製、投與途徑和劑量可以由個別醫師根據患者的狀況來選擇。（參見例如Fingl等人1975，於「The Pharmacological Basis of Therapeutics [治療學的藥理學基礎]」中，將其藉由引用以其整體特此併入，特別參考第1章，第1頁）。通常，投與於患者的組成物的劑量範圍可為患者體重的從約0.5至1000 mg/kg。根據患者的需要，該劑量可以在一天或多天的時間過程中單一劑量，或是一系列的兩個或更多個劑量。在已經針對至少某些條件確定了化合物的人類劑量的情況下，可以使用那些相同的劑量，或者在所確定的人類劑量的約0.1%至500%之間，更較佳的是在約25%至250%之間的劑量。如果未確定人類劑量（如新發現的藥物化合物的情況），則可以藉由ED_{50}或ID_{50}值，或藉由體外或體內研究得出的其他適當值來推斷合適的人類劑量，如由動物毒性研究和功效研究所限定的。

【0215】 應當指出，由於毒性或器官功能障礙，主治醫師會知道如何以及何時終止、中斷或調整投與。相反，如果臨床反應不充分（排除毒性），主治醫師也將知道將治療調整到更高的水平。在治療所關注的疾病中，投與劑量的大小將隨所需治療病症的嚴重程度和投與途徑而變化。病症的嚴重性可以例如

部分地藉由標準的預後評估方法來評估。此外，劑量以及可能的劑量頻率也將根據年齡、體重和個體患者的反應而變化。可以在獸醫學中使用與上面討論的過程相當的過程。

【0216】 儘管確切劑量將依據每種藥物確定，但在大多數情況下，可以對劑量進行一些概括。成年人類患者的日劑量方案可為例如每種活性成分在0.1 mg至2000 mg之間的口服劑量，較佳的在1 mg至500 mg之間，例如5至200 mg。眼部滴眼劑的濃度範圍可以在0.005%至5%之間。在一個實施方式中，滴眼劑的範圍可以在0.01%與1%之間，或者在另一實施方式中，可以在0.01%與0.3%之間。在其他實施方式中，使用的每種活性成分的靜脈內、皮下或肌內劑量為0.01 mg至100 mg，較佳的0.1 mg至60 mg，例如1至40 mg。在投與藥學上可接受的鹽的情況下，可以將劑量計算為游離鹼。在一些實施方式中，組成物每天投與1至4次。可替代地，本文揭露的組成物可以藉由連續靜脈內輸注投與，較佳的以每種活性成分的劑量多達1000 mg/天投與。如本領域技術者將理解的，在某些情況下，可能有必要以超過或甚至遠遠超過上述較佳的劑量範圍或頻率的量投與本文揭露之化合物，以有效地和積極治療特別具有侵略性的疾病或感染。在一些實施方式中，投與化合物，用於一段時間的連續治療，例如持續一週或更長時間，或幾個月或幾年。

【0217】 劑量和間隔可以單獨調節以提供足以維持調節作用或最小有效濃度（MEC）的活性部分的血漿或組織水平。每個化合物的MEC會有所不同，但可以根據體外數據進行估算。達到MEC所需的劑量將取決於個體特徵和投與途徑。但是，HPLC測定法或生物測定法可用於確定血漿濃度。

【0218】 劑量間隔也可以使用MEC值確定。組成物應使用維持血漿水平在MEC以上持續10%-90%的時間，較佳的30%-90%，最較佳的50%-90%時間的方案投與。

【0219】 在局部或離體投與或選擇性攝取的情況下，藥物的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

【0220】 投與的組成物的量可以取決於所治療的受試者、受試者的體重、患病的嚴重程度、投與方式和開藥醫師的判斷。

【0221】 可以使用已知方法評價本文揭露之化合物的功效和毒性。例如，可以藉由確定對細胞系例如哺乳動物，較佳的人細胞系的*體外*毒性，來建立共用某些化學部分的特定化合物或化合物子集的毒理學。此類研究的結果通常可以預測動物（例如哺乳動物，或更具體地講是人類）的毒性。可替代地，可以使用已知方法確定特定化合物在動物模型如小鼠、大鼠、兔或猴中的毒性。特定化合物的功效可以使用幾種公認的方法來建立，例如體外方法、動物模型或人類臨床試驗。幾乎針對所有類別的病症都存在公認的體外模型，包括但不限於癌症、心血管疾病和各種免疫功能障礙。同樣，可以使用可接受的動物模型來證實化學藥品治療此類病症的功效。當選擇模型來確定功效時，本領域技術者可以藉由本領域現狀指導來選擇合適的模型、劑量、和投與途徑以及方案。當然，人類臨床試驗也可以用於確定化合物在人類中的功效。

【0222】 如果希望，該等組成物可以按包裝或分配器裝置提供，該包裝或分配器裝置可能包含含有活性成分的一個或多個單位劑型。包裝可以例如包括金屬或塑膠箔，諸如泡罩包裝。包裝或分配器裝置可能隨附投與說明。該包裝或分配器還可以隨附與容器相關的通知書，該通知書呈規範藥品生產、使用或銷售的政府機構規定的形式，該通知書表明該機構批准了該藥品形式用於人類

或獸醫管理。例如，此類通知書可為美國食品和藥物管理局批准的處方藥標籤，也可為批准的產品插頁。也可以製備包含在相容的藥物載體中配製的本文揭露之化合物的組成物，將其放置在適當的容器中，並標記用於治療指定病症。

一般說明

【0223】 如以上參考特定說明性實施方式所描述的，其不旨在限於本文闡述的特定形式。上述實施方式的任何組合應被理解為在本揭露的範圍內。準確的說，本揭露僅由所附申請專利範圍限制，並且在所附申請專利範圍之範圍內，除了以上具體描述之外的其他實施方式同樣是可能的。

【0224】 在請求項中，術語「包含（comprises/comprising）」不排除其他種類或步驟的存在。另外，儘管各個特徵可以被包括在不同的請求項中，但是該等特徵可以被有利地組合，並且在不同的請求項中的包含並不意味著特徵的組合係不可行和/或不利的。另外，單數引用不排除多個。術語「一個/種（a或an）」、「第一」、「第二」等不排除多個。短語「至少一個」或「一個或多個」係指1或大於1的數位，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0225】 只要給出了化學名稱或結構，就可以藉由常規方法或適當的軟體生成。化合物的名稱係使用ChemDraw Professional版本17.1.0.105 (19) 生成的。

【0226】 在本揭露中，在結構的附圖中，每個立體中心處的標籤「or1」、「or2」、「&1」或「&2」指定了該中心所屬的「立體化學基團」。

【0227】 在「or」基團的情況下，含義係表示一個立體異構物的結構，該立體異構物具有如繪製的「立體化學基團」（例如(R,S)）或立體異構物，其中該基團的立體中心具有相反構型(S,R)。

【0228】 在「&」基團的情況下，&與給定的數字結合（例如&1）表示標記的不對稱取代原子之混合物。當編號將幾個不對稱取代的原子合併在一起時，這將顯示它們相對於彼此的構型。如果它們顯示為(R,S)，則針對指定的合併基團也存在相反構型(S,R)。

【0229】 在本揭露中，符號」表示鏡像異構物富集的。以鏡像異構物富集的方式合成且未進行手性分離的任何化合物或中間體均以」標識。

實驗

【0230】 以下實例僅作為實例，並且絕不應解釋為限制本揭露的範圍。具體而言，本揭露僅由所附申請專利範圍限制。

一般化學過程

一般

【0231】 除非另有說明，否則原材料係從商業供應商那裡獲得的，例如（但不限於）：AbBchem、ABCR、Alfa Aesar、Anaspec、Anichem、Apollo Scientific、ASDI-Inter、Asiba Pharmatech、Astatech、ArkPharm、Bachem、Chem-Impex、ChemCollect、Chembridge、Combi-Blocks、Enamine、FCH、Fluka、Fluorochem、Frontier Scientific、HDH Pharma、InFarmatik、InterBioScreen、Life Chemicals、Manchester organics、Matrix、MercaChem、NetChem、Oakwood Chemical、PepTech、Pharmcore、PrincetonBio、Sigma-Aldrich、TRC、Tyger Scientific和Ukrorgsyn，並且無需進一步純化即可使用。直接使用溶劑（例如DMF、DMSO和DCM等）或在分子篩上乾燥。

設備

NMR

【0232】 ^{1}H NMR光譜記錄在下面；Bruker Avance 300光譜儀（以300 MHz）、Bruker Avance III 400光譜儀（以400 MHz）、Bruker Avance Neo（400 MHz）、Bruker Avance III 600（以600 MHz）、Varian VNMR光譜儀（以400 MHz），使用CD_3OD、$CDCl_3$或DMSO-d_6溶劑。使用殘留溶劑作為內標，以ppm（δ）報告化學位移；$CDCl_3$：7.26 ppm；CD_3OD：3.31 ppm；DMSO-d_6：2.50 ppm。偶合常數（J）以Hz給出。

分析型U/HPLC

【0233】 以下設備用於分析型U/HPLC：

【0234】 Waters Acquity系統，配備了Acquity BEH C18（1.7 µm，2.1 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為0.5 mL/min和DAD，在環境溫度下，與MS檢測SQD I結合。

【0235】 Agilent Infinity I/II -TOF6230B /CLND Antek 8060，配備了Acquity BEH C18（1.7 µm，2.1 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為0.75 mL/min，與DAD結合。

【0236】 Agilent 1200series-1260 Infinity，配備了Waters XBridge C18（5 µm，4.6 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為1.5 mL/min和在214 nm或254 nm處進行UV檢測，與MS檢測（安捷倫公司）結合。

【0237】 Shimadzu Nexera，配備了Waters XBridge C18（5 µm，4.6 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為1.5 mL/min和在214 nm或254 nm處進行UV檢測，與MS檢測（日本島津公司）結合。

【0238】 Waters Acquity系統，配備了Acquity BEH C18（1.7 μm，2.1 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為0.65 mL/min和DAD，在環境溫度下，與MS檢測Waters光譜儀結合。

製備型HPLC

【0239】 以下設備用於製備型HPLC：

【0240】 Waters Acquity系統，配備了Supelco DISCOVERY C18（5 μm, 25 cm x 21.2 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為45 mL/min和在254 nm處進行UV檢測，與在Waters Micromass ZQ Quadrupole MS上的MS檢測結合。

【0241】 Shimadzu Nexera X2，配備了Merck Chromolith SpeedROD RP-18E（5 μm，10 x 100 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為4 mL/min與7 mL/min之間和在254 nm處進行UV檢測，與在Shimadzu LCMS-2020上的MS檢測結合。

【0242】 Waters Masslynx系統，配備了Waters XBridge C18柱（5 μm，19 x 150 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為15 mL/min和在214 nm或254 nm處進行UV檢測，與MS檢測（沃特斯公司）結合。

【0243】 Gilson GX-281 TRILUTION，配備了Phenomenex Gemini NX-C18柱（5 μm，21.2 x 150 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為15 mL/min和在214 nm或254 nm處進行UV檢測，與MS檢測（沃特斯公司）結合。

【0244】 使用了以下線性梯度：

HCO_2H - (H_2O/CH_3CN/HCO_2H（100/0/0.1%至0/100/0.1%））

NH_4OAc - (H_2O/CH_3CN/NH_4OAc（100/0/0.02%至0/100/0.02%））

TFA - (H_2O/CH_3CN/TFA（100/0/0.1%至0/100/0.1%））

NH_4HCO_3 - (H_2O/CH_3CN/NH_4HCO_3（100/0/0.1%至0/100/0.1%））

NH_4OH - (H_2O/CH_3CN/NH_4OH（100/0/0.1%至0/100/0.1%））

HCO_2NH_4 - (H_2O/50%MeOH + 50%CH_3CN/HCO_2H/NH_3（95/5/0.05%/0.01%至5/95/0.05%/0.01%））

【0245】 Flash CC最常在Isolera®自動化系統上進行。如果沒有另外說明，則使用SiO_2進行Flash CC和Prep TLC。但是，也已經使用了C18柱（使用水-乙腈/MeOH（1：1）的梯度，兩相中含有或不含0.1% v/v甲酸銨，從0%至100%乙腈/MeOH（1：1））。

分析型手性層析

【0246】 在與DAD檢測器和Waters QDa MS檢測器連接的Waters UPC2系統上進行，該檢測器配備了具有梯度洗脫的手性柱，流速為1 mL/min。可用的手性柱為CHIRALPAK（3 μm，4.6 x 100 mm）IA、IB、IC和ID以及Trefoil AMY1（2.5 μm，2.1 x 150 mm）。

【0247】 使用了以下線性梯度用於分析型UPC2：

CO_2/MeOH/DEA（99/1/0.2%至60/40/0.2%）

CO_2/EtOH/DEA（99/1/0.2%至60/40/0.2%）

CO_2/IPA/DEA（99/1/0.2%至60/40/0.2%）

製備型手性層析

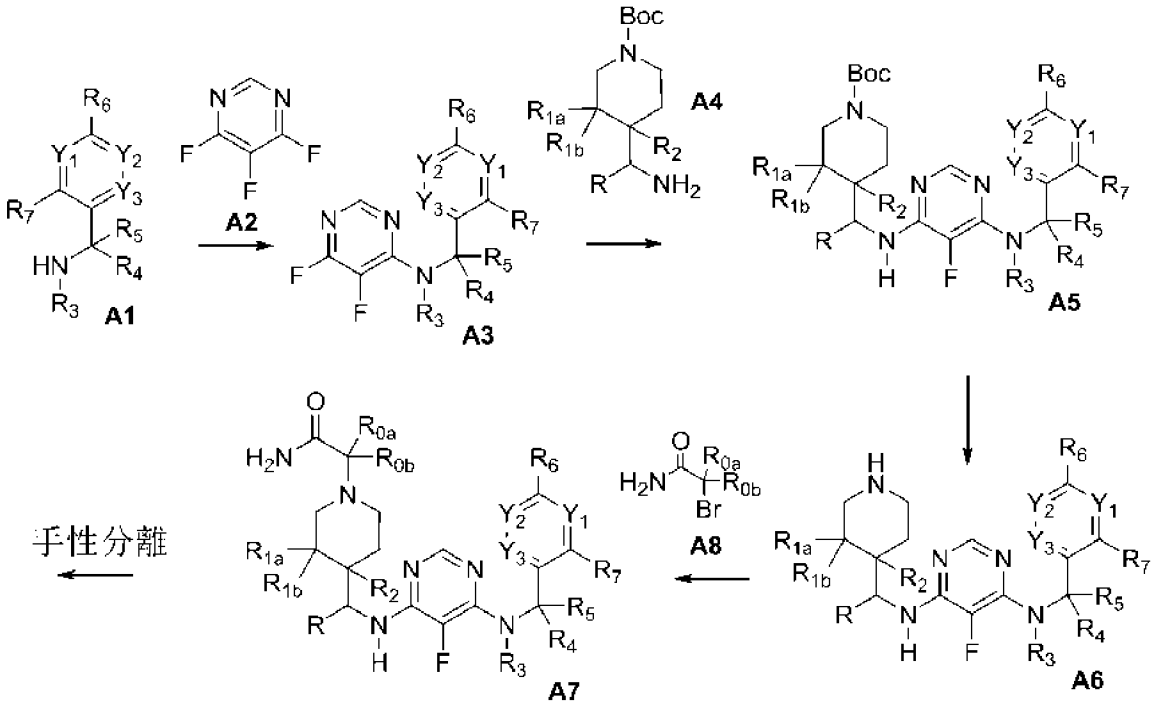
【0248】 在手性分離之前，使用適當的溶劑藉由前述標準方法純化化合物。

【0249】 製備型手性分離可在Gilson（306，GX-281 trilution，156-UV/Vis，Waters 3100 MSD）或Waters SFC-80上進行，其配備了含有指定溶劑的手性柱，使用流速在10-50 mL/min之間（針對SCF只能為50 g/min）和在214或230 nm處進行檢測；可用的手性柱為Reprosil AMS（5 μm，20 mm x 250 mm），Lux C2（5 μm，21.2 mm x 250 mm），Lux C4（5 μm，21.2 mm x 250 mm），Chiralpak®柱IA、IB、IC、ID、IF或IG（5 μm，20 mm x 250 mm），或Chiralcel® OJ-H或OD-H。實驗部分介紹了針對每種化合物所用的精確柱和洗脫條件。

合成方法

【0250】 本文揭露之化合物可以藉由以下通用方法之一合成：通用方法A、通用方法2A、通用方法3A、通用方法4A、通用方法5A、通用方法6A、通用方法B、通用方法C、通用方法1D、通用方法2D、通用方法2D'、通用方法3D、通用方法E和通用方法F。

通用方法A-從Boc保護的哌啶進行合成。



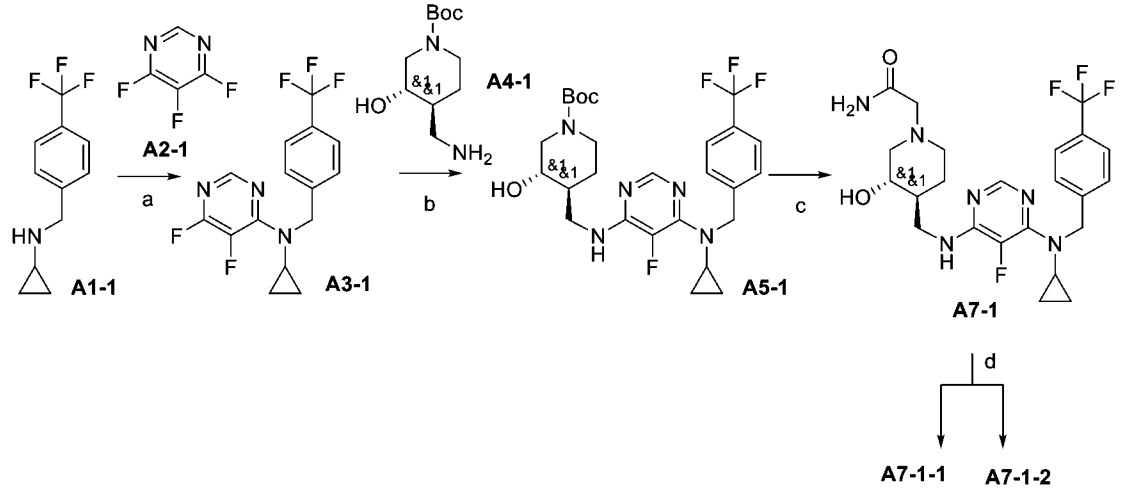
【0251】 在rt下，使二級胺**A1**與**A2**（在環境溫度下或稍微高於該溫度，30°C）連同合適的鹼（例如DIEA、TEA或K_2CO_3）一起反應。認為反應完成後，對中間體**A3**進行處理，並藉由層析法（Flash CC或HPLC）純化或用作粗產物。其後，將中間體**A3**、鹼（例如DIEA、TEA或Cs_2CO_3）和初級胺**A4**溶於溶劑（例如DMSO或DMSO-H_2O、H_2O、H_2O-EtOH混合物）並將溫度升高至70°C - 100°C過夜，或直到反應被視為完成。然後進行處理和純化，給出中間體**A5**，將其進行去保護。boc去保護**之後**形成的中間體**A6**，在與2-溴乙醯胺**A8**和合適的鹼（例如DIEA、Na_2CO_3或K_2CO_3）在rt或加熱到100°C下進行烷基化時，最常直接用作相應的哌啶鹽（HCl或TFA）。首先藉由標準層析法純化產物**A7**。

【0252】 在**A7**產物為立體異構物混合物的情況下，通常（但不總是）對其進行手性拆分（層析），以獲得單一的立體異構物作為終產物。

【0253】 **表A**中的所有化合物均採用該方法合成，範圍為從2 μmol多達至約1 mol規模。

實例A7-1

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 A7-1之合成並對A7-1-1和A7-1-2進行手性分離**

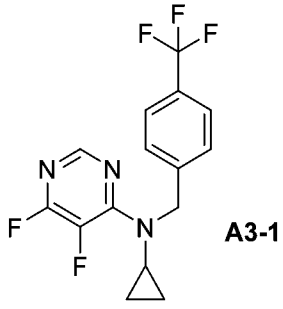


a) DIEA、DMSO、rt、過夜。b) DIEA、DMSO、80°C、過夜。c) i) HCl、二噁烷、60 min，ii) DIEA，2-溴乙醯胺。d) 手性層析。

方案A7-1

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-1之合成**

***N*-環丙基-5,6-二氟-N-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4-胺，A3-1**

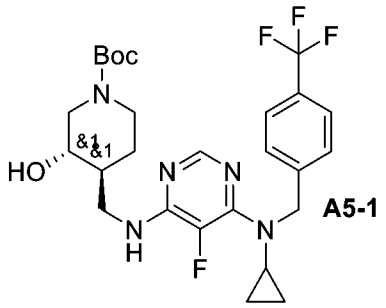


【0254】 向乾燥的DMSO（7 mL）中添加**A2-1**（375 mg，2.8 mmol）、**A1-1**（737 mg，3.1 mmol）和DIEA（1.5 mL）並將反應物攪拌過夜。然後將反應混合物倒入水性LiCl（40 mL，5%）中，用EA萃取三次。然後將合併的EA相用水

性LiCl（5%）洗滌兩次，用鹽水洗滌一次，隨後乾燥（Na_2SO_4）。過濾，然後減壓濃縮，得到粗產物，其隨後藉由Flash CC（EA：Hept）純化，以產生**A3-1**（832 mg）。

【0255】 LCMS: MS計算值: 329; MS發現值: 330 ($[M+1]^+$)。

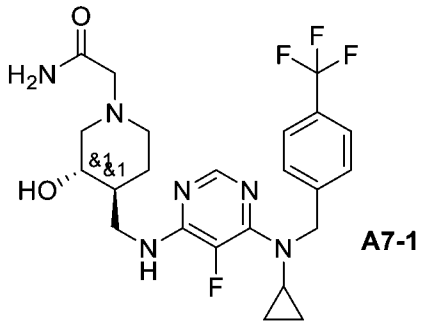
***rac*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯，A5-1**



【0256】 將化合物**A3-1**（828 mg，2.5 mmol）溶於乾燥的DMSO（8 mL）中，隨後將**A4-1**（750 mg，3.26 mmol）溶於DIEA（2.2 mL）。將反應混合物加熱至80°C過夜。將反應混合物冷卻並然後倒入水性LiCl（40 mL，5%）中，用EA萃取三次。然後將合併的EA相用水性LiCl（5%）洗滌兩次，用鹽水洗滌，隨後乾燥（Na_2SO_4）。過濾，然後減壓濃縮，得到粗產物，其然後藉由Flash CC（EA : Hept）純化，以產生**A5-1**（1.28 g）。

【0257】 LCMS: MS計算值: 539; MS發現值: 540 ($[M+1]^+$)。

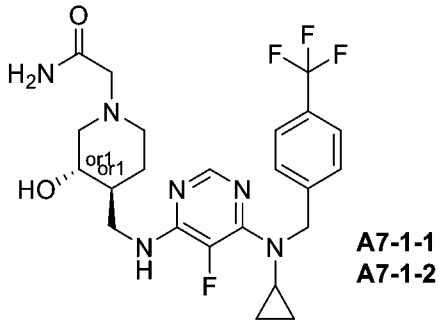
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-1**



A7-1

【0258】 將化合物**A5-1**（1.27 g，2.35 mmol）添加至在二噁吩中之HCl（2 M，10 mL）中，在環境溫度下攪拌60 min並其後減壓濃縮。在冰浴中，將所得殘餘物溶於DIEA（3.3 mL）在DCM（30 mL）中之溶液中。其後，添加2-溴乙醯胺（0.39 g，2.8 mmol）並使反應物達到rt並然後攪拌過夜。減壓濃縮反應物。其後，將水性$NaHCO_3$（飽和）添加至所得漿液中，然後將所得混合物用EA萃取三次。將合併的EA相用鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾，濃縮並純化（Flash CC（MeOH : DCM）），以產生**A7-1**（1.0 g，2.0 mmol，71%，經4個步驟）。

***rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-1-1和A7-1-2**

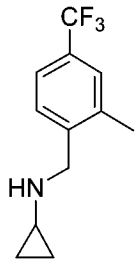
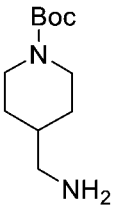
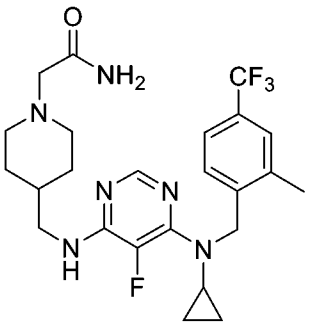
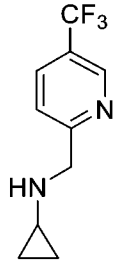
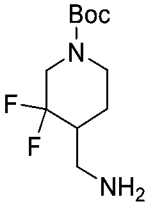
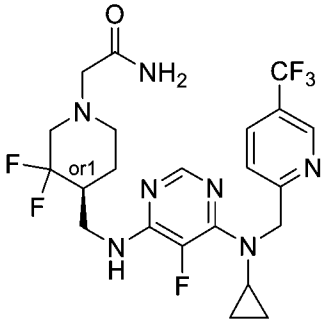


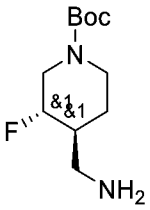
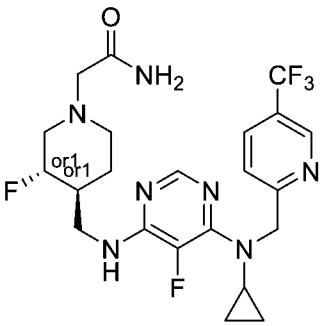
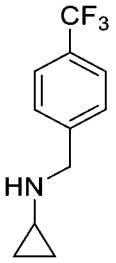
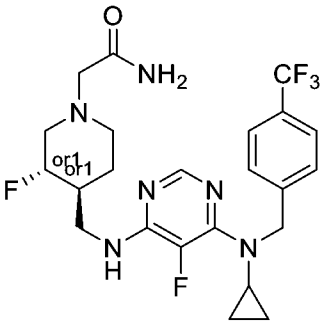
A7-1-1
A7-1-2

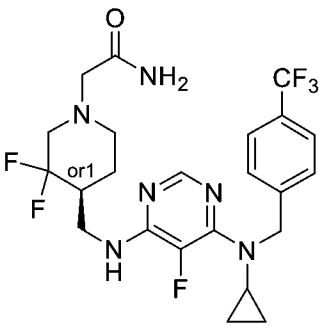
【0259】 然後將化合物**A7-1**（0.95 g）進行手性層析，以產生光學純的化合物：**A7-1-1**（380 mg）作為第1洗脫異構物並且**A7-1-2**（365 mg）作為第2洗脫異構物。

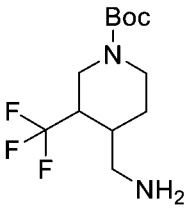
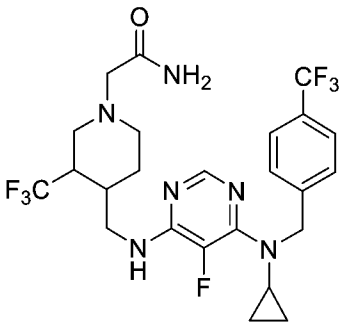
【0260】 使用所示的起始材料（表A），使用**通用方法A**製備以下示例編號。

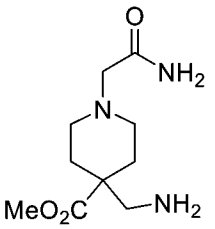
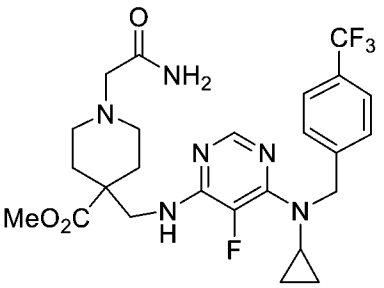
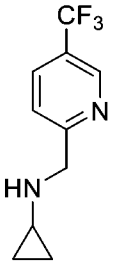
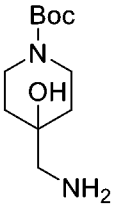
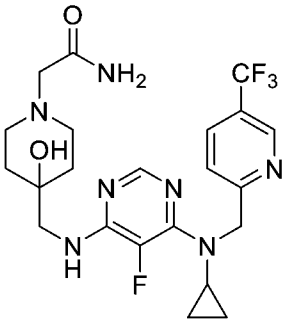
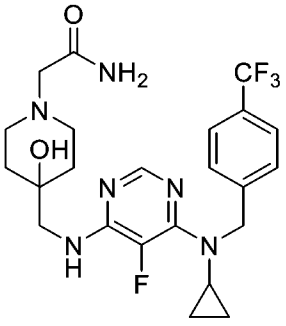
[表A]：

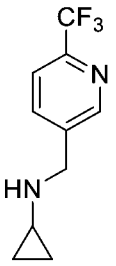
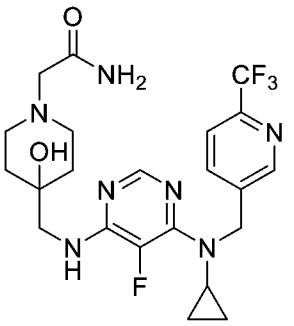
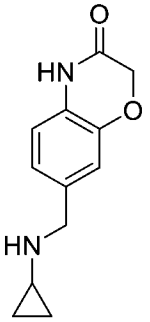
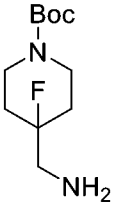
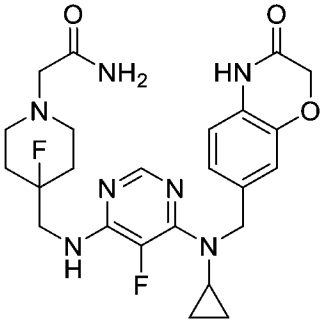
A1	A4	A7
A1-2  *N*-(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-2**  三級丁基 4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸酯	**A7-2**  2-(4-(((6-(環丙基(2-甲基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-3  *N*-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環丙胺	**A4-3**  三級丁基 4-(胺基甲基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸酯	**A7-3-1**  *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-3	**A4-3**	**A7-3-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

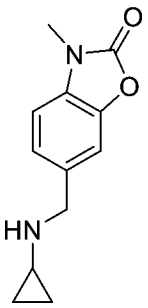
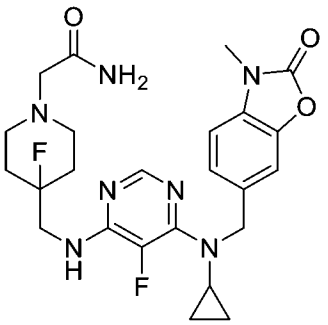
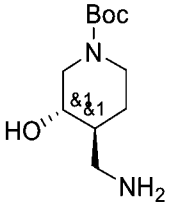
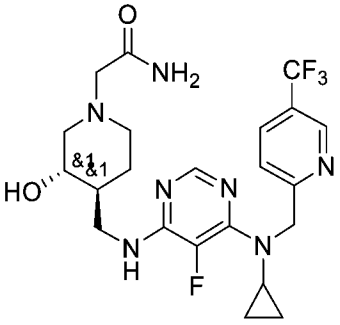
A1-3	**A4-4**  *rac*-三級丁基(3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸酯	**A7-4-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-3	**A4-4**	**A7-4-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-1  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-4**	**A7-5-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

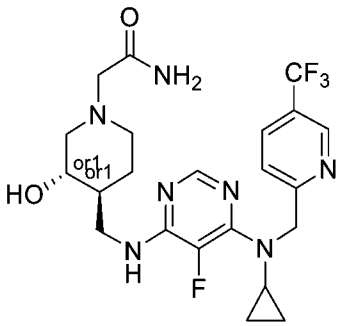
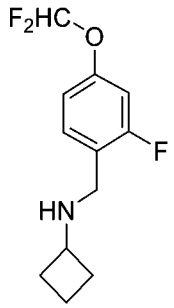
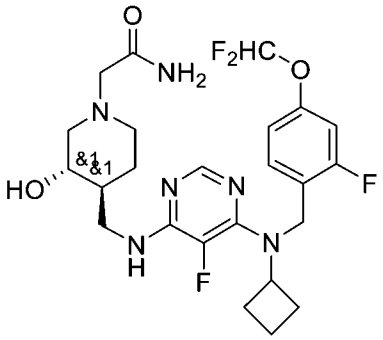
A1-1	**A4-4**	**A7-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-1	**A4-3**	**A7-6-1**  *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-1	**A4-3**	**A7-6-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

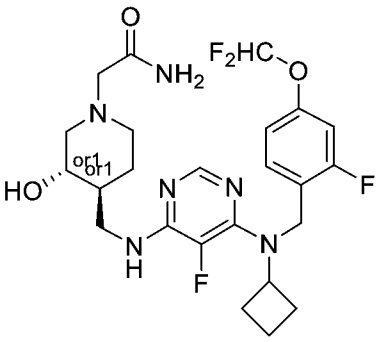
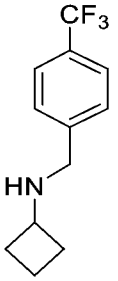
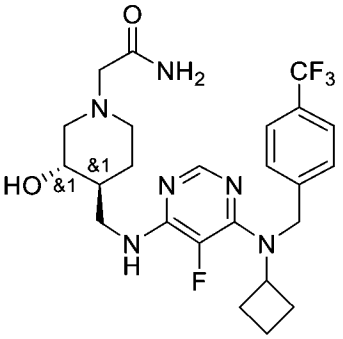
A1-1	**A4-5**  三級丁基 4-(胺基甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸酯	**A7-7-1**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-1	**A4-5**	**A7-7-2** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-1	**A4-5**	**A7-7-3** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第3洗脫異構物
A1-1	**A4-5**	**A7-7-4** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第4洗脫異構物

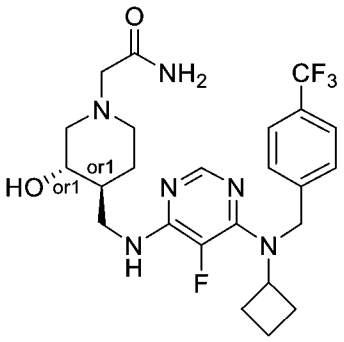
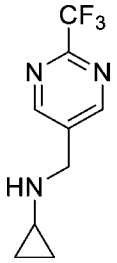
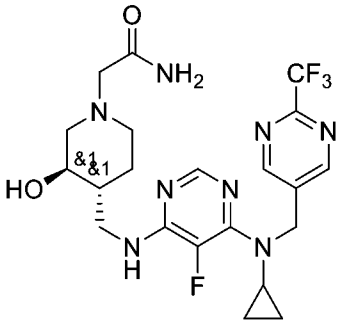
A1-1	**A4-6**  甲基1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(胺基甲基)哌啶-4-甲酸酯	**A7-8**  甲基1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸酯
A1-3  *N*-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環丙胺	**A4-7**  三級丁基 4-(胺基甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸酯	**A7-9**  2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-1	**A4-7**	**A7-10**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

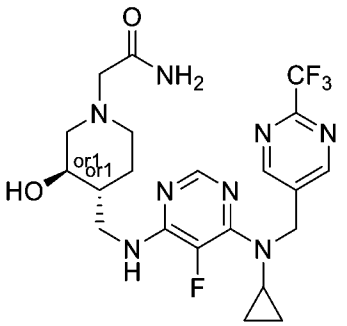
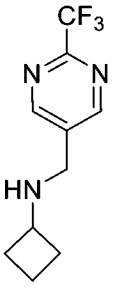
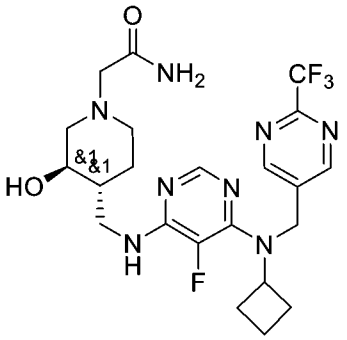
A1-4  N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)環丙胺	**A4-7**	**A7-11**  2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-5  7-((環丙基胺基)甲基)-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-3(4*H*)-酮	**A4-8**  三級丁基 4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸酯	**A7-12**  2-(4-(((6-(環丙基((3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-7-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)乙醯胺

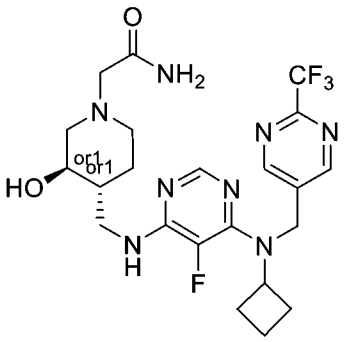
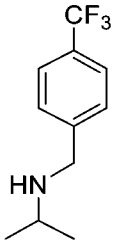
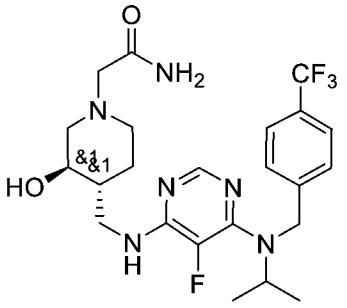
A1-6  6-((環丙基胺基)甲基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮	**A4-8**	**A7-13**  2-(4-(((6-(環丙基((3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)乙醯胺
A1-3	**A4-1**  *rac*-三級丁基(3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯	**A7-14**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

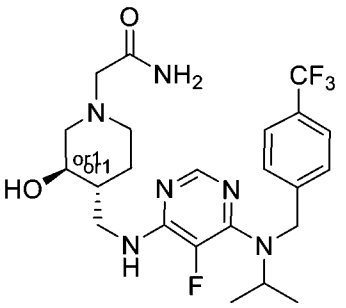
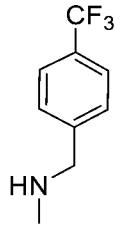
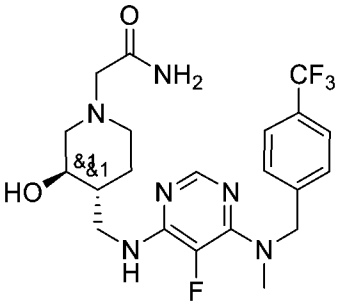
A1-3	**A4-1**	**A7-14-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-3	**A4-1**	**A7-14-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-7  *N*-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)環丁胺	**A4-1**	**A7-15**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

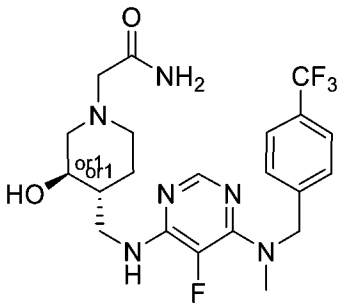
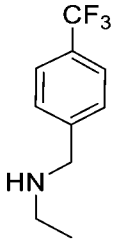
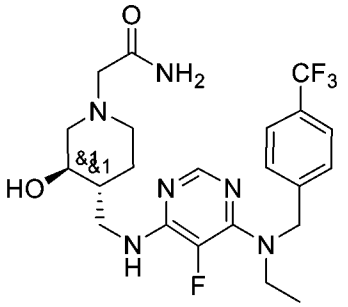
A1-7	**A4-1**	**A7-15-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-7	**A4-1**	**A7-15-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-8  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丁胺	**A4-1**	**A7-16**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

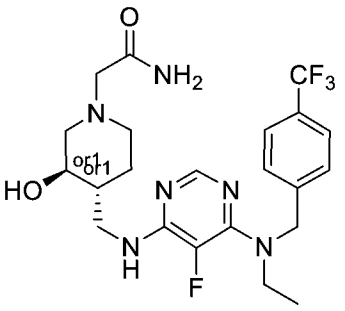
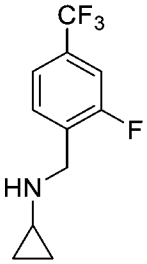
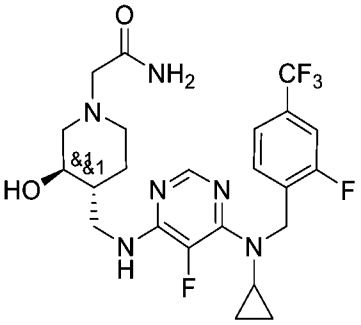
A1-8	**A4-1**	**A7-16-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-8	**A4-1**	**A7-16-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-9  *N*-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)環丙胺	**A4-1**	**A7-17**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

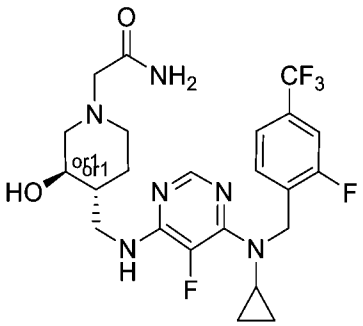
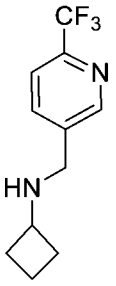
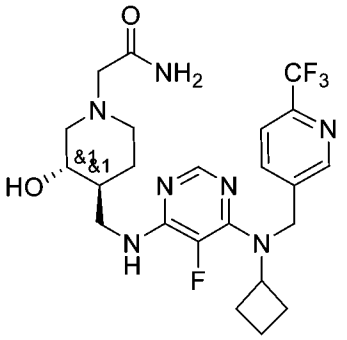
A1-9	**A4-1**	**A7-17-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-9	**A4-1**	**A7-17-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-10  *N*-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)環丁胺	**A4-1**	**A7-18**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

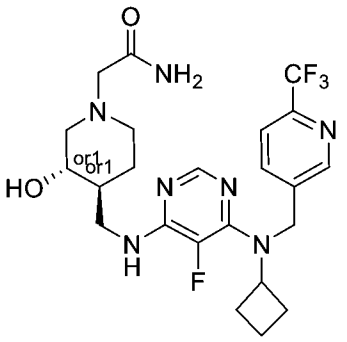
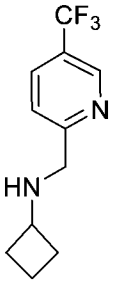
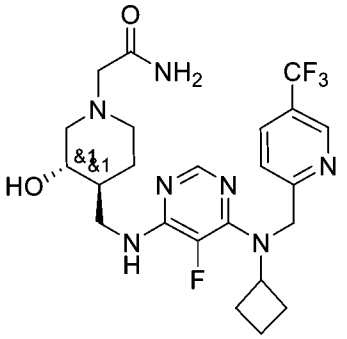
A1-10	**A4-1**	**A7-18-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-10	**A4-1**	**A7-18-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-11  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)丙-2-胺	**A4-1**	**A7-19**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

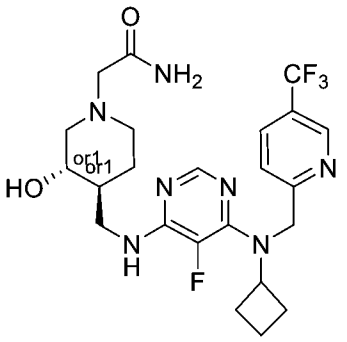
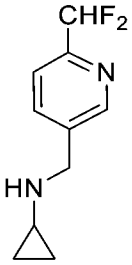
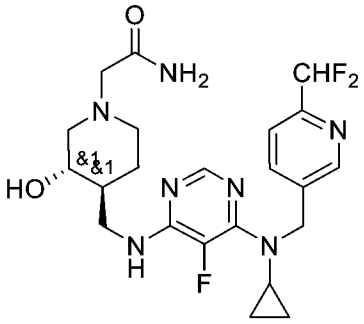
A1-11	**A4-1**	**A7-19-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-11	**A4-1**	**A7-19-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-12  *N*-甲基-1-(4-(三氟甲基)苯基)甲胺	**A4-1**	**A7-20**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

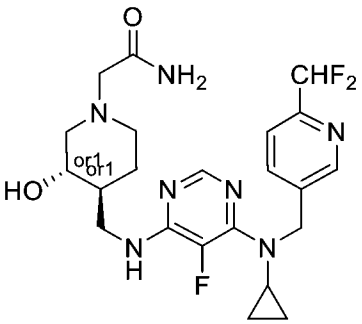
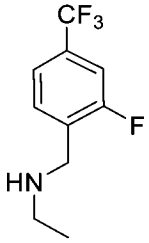
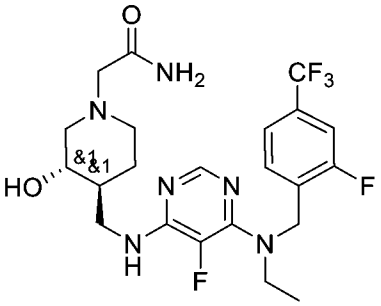
A1-12	**A4-1**	**A7-20-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-12	**A4-1**	**A7-20-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-13  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**A4-1**	**A7-21**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

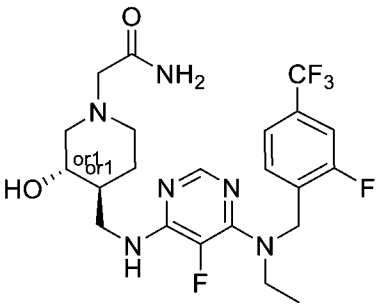
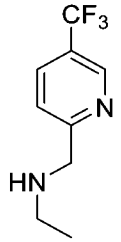
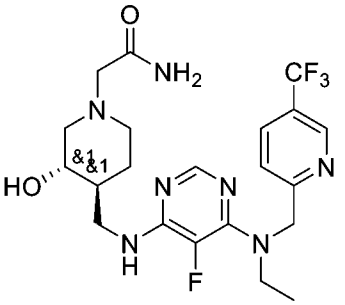
A1-13	**A4-1**	**A7-21-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-13	**A4-1**	**A7-21-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-14  *N*-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-22**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

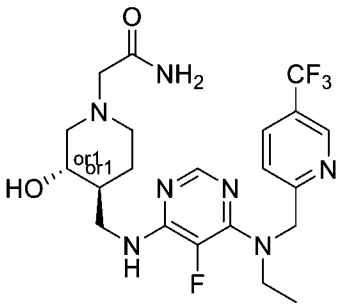
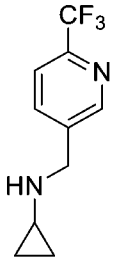
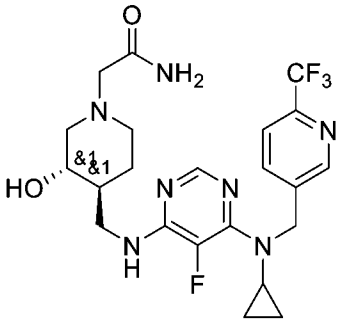
A1-14	**A4-1**	**A7-22-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-14	**A4-1**	**A7-22-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-15  *N*-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)環丁胺	**A4-1**	**A7-23**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

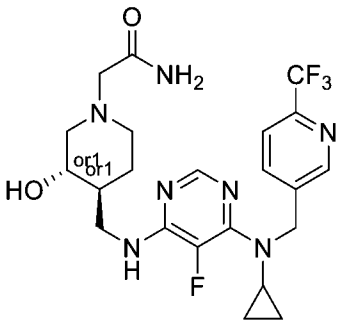
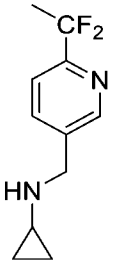
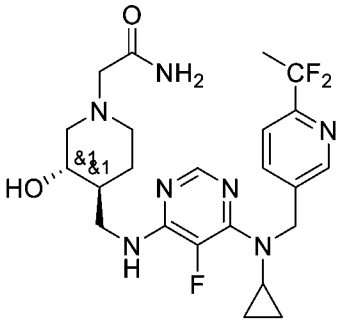
A1-15	**A4-1**	**A7-23-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-15	**A4-1**	**A7-23-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-16  *N*-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環丁胺	**A4-1**	**A7-24**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

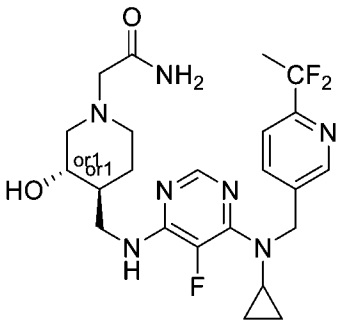
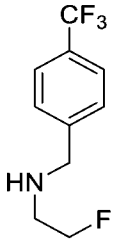
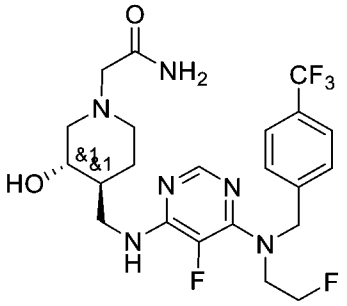
A1-16	**A4-1**	**A7-24-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-16	**A4-1**	**A7-24-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丁基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-17  *N*-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)環丙胺	**A4-1**	**A7-25**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

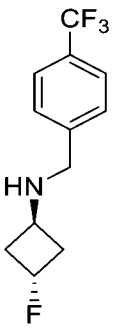
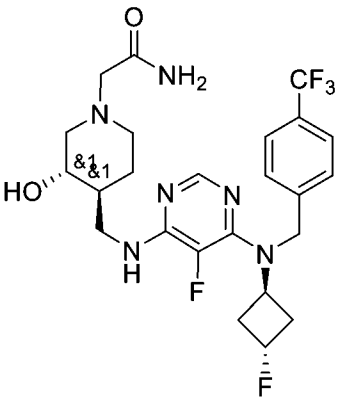
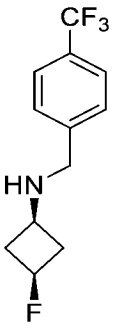
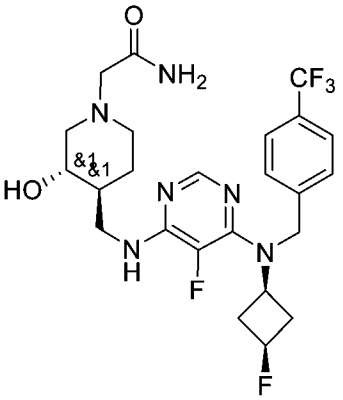
A1-17	**A4-1**	**A7-25-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-17	**A4-1**	**A7-25-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-18  *N*-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**A4-1**	**A7-26**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

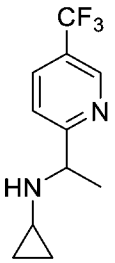
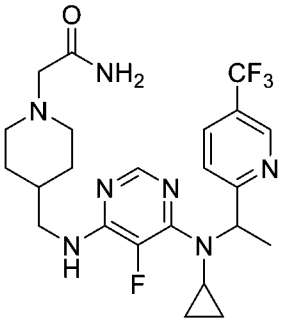
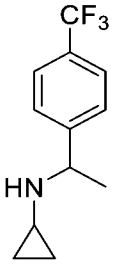
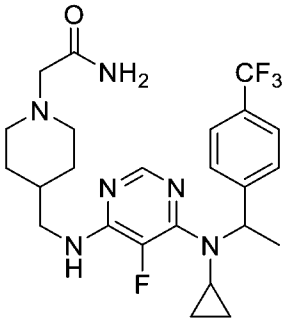
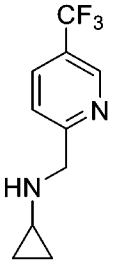
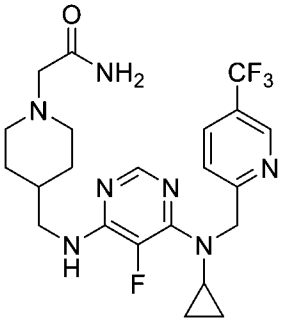
A1-18	**A4-1**	**A7-26-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-18	**A4-1**	**A7-26-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-19  *N*-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙胺	**A4-1**	**A7-27**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

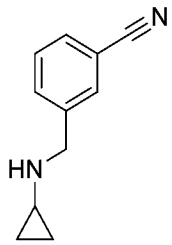
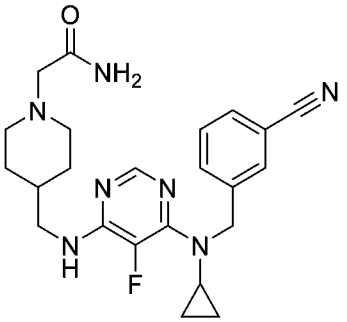
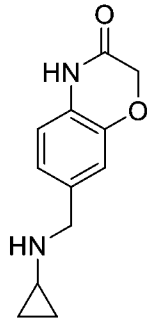
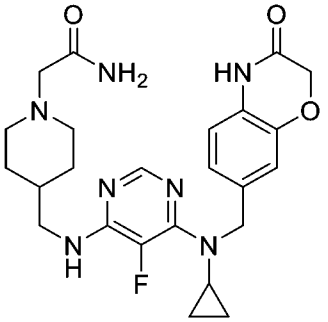
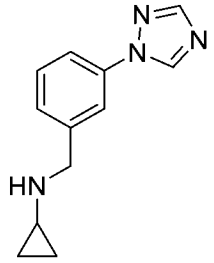
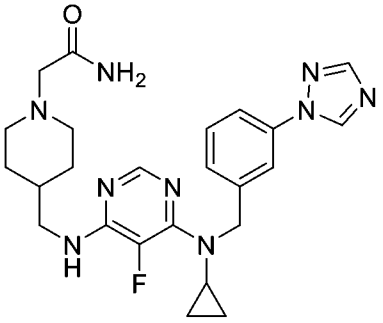
A1-19	**A4-1**	**A7-27-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-19	**A4-1**	**A7-27-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-4  *N*-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)環丙胺	**A4-1**	**A7-28**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

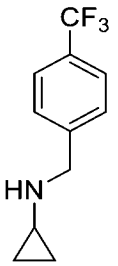
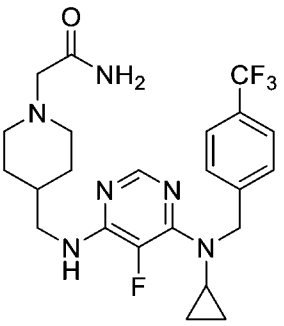
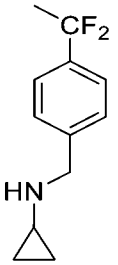
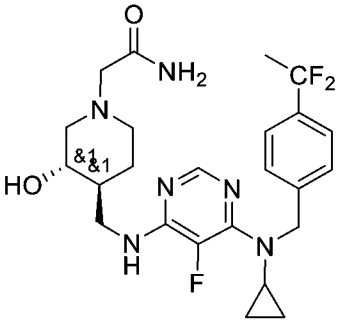
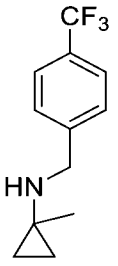
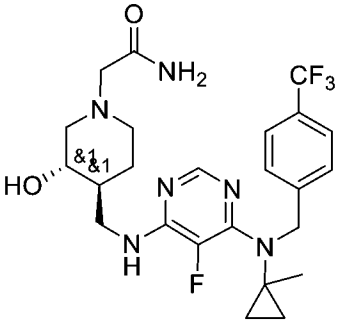
A1-4	**A4-1**	**A7-28-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-4	**A4-1**	**A7-28-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-20  *N*-((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)環丙胺	**A4-1**	**A7-29**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

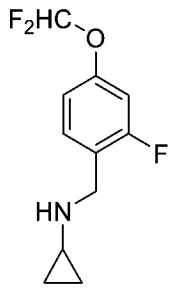
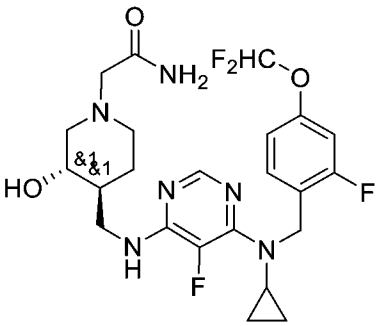
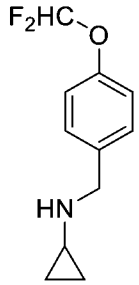
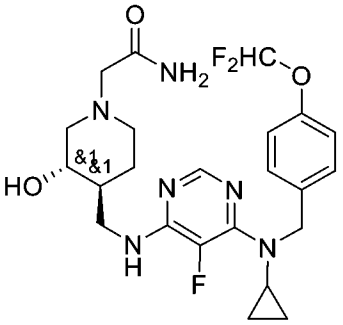
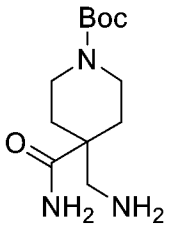
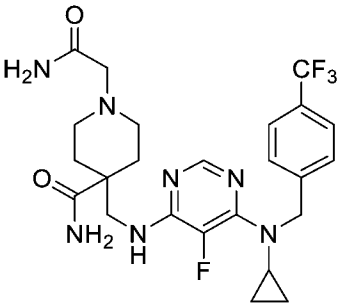
A1-20	**A4-1**	**A7-29-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-20	**A4-1**	**A7-29-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基((6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-21 	**A4-1**	**A7-30**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-氟乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

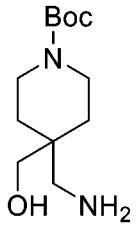
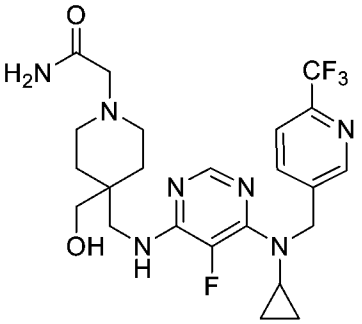
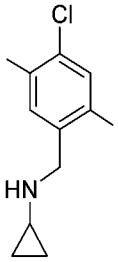
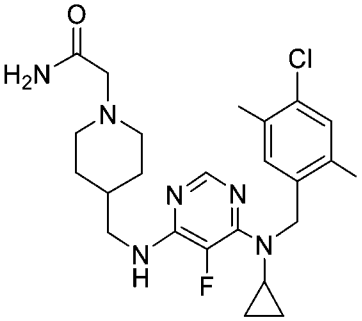
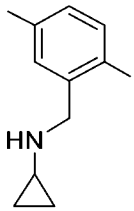
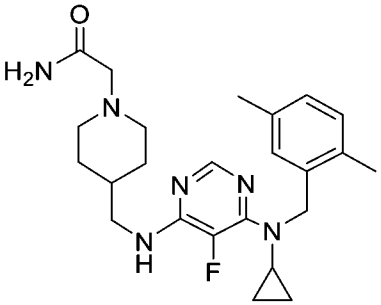
A1-22a  (1r,3r)-3-氟-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丁-1-胺	**A4-1**	**A7-31**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*r*,3*S*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-22b  (1*s*,3*s*)-3-氟-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丁-1-胺	**A4-1**	**A7-32**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((1*s*,3*R*)-3-氟環丁基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

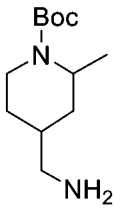
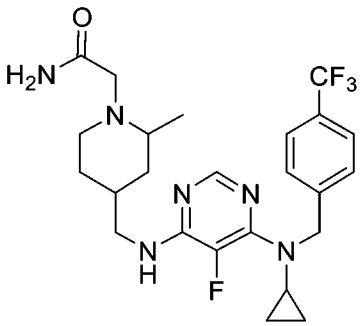
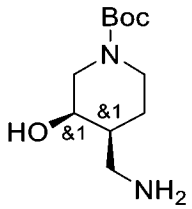
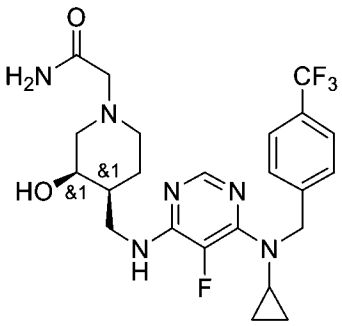
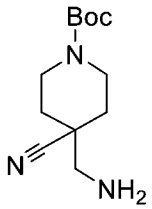
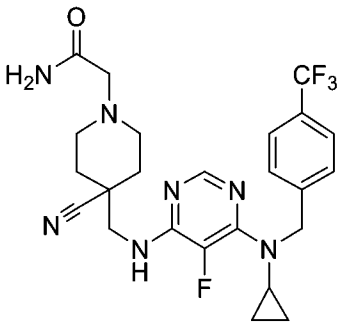
A1-23  *N*-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)環丙胺	**A4-2**	**A7-33**  2-(4-(((6-(環丙基(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-24  *N*-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)環丙胺	**A4-2**	**A7-34**  2-(4-(((6-(環丙基(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-3  *N*-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環丙胺	**A4-2**	**A7-35**  2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

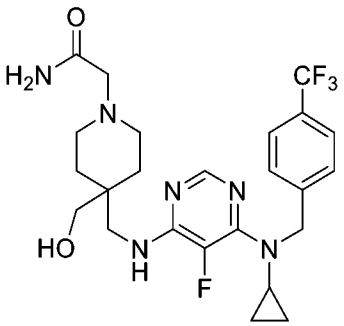
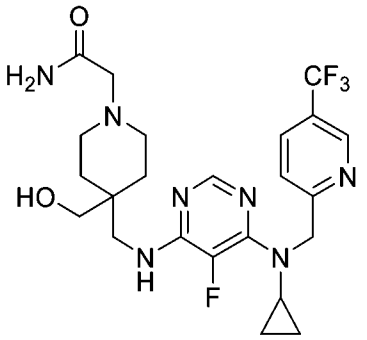
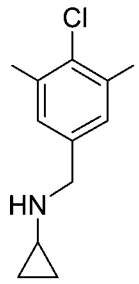
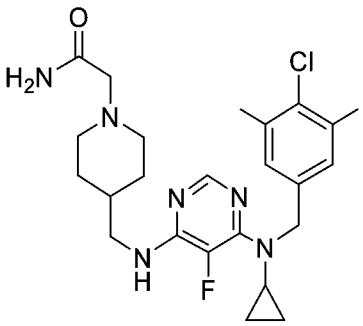
A1-25  3-((環丙基胺基)甲基)苯甲腈	**A4-2**	**A7-36**  2-(4-(((6-((3-氰基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-5  7-((環丙基胺基)甲基)-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-3(4*H*)-酮	**A4-2**	**A7-37**  2-(4-(((6-(環丙基((3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-7-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-26  *N*-(3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)環丙胺	**A4-2**	**A7-38**  2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

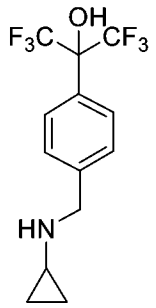
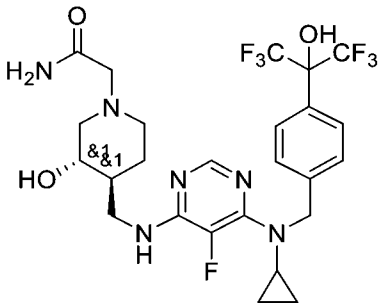
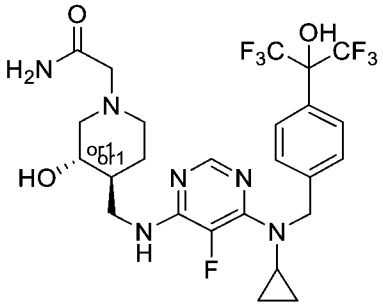
A1-1  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-2**	**A7-39**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-27  N-(4-(1,1-二氟乙基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-40**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1-二氟乙基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-28  1-甲基-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丙-1-胺	**A4-1**	**A7-41**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((1-甲基環丙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

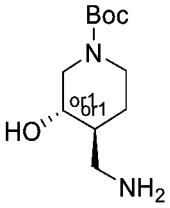
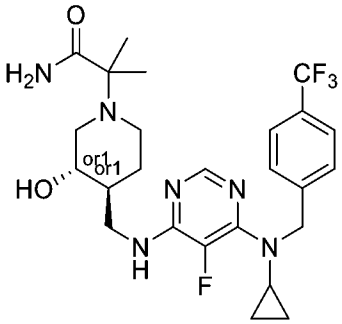
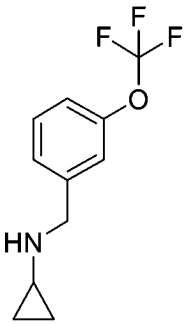
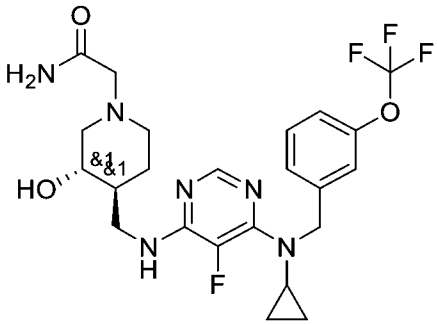
A1-29  *N*-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-42**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-30  *N*-(4-(二氟甲氧基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-43**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(二氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-1	**A4-9**  三級丁基 4-(胺基甲基)-4-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸酯	**A7-44**  1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲醯胺

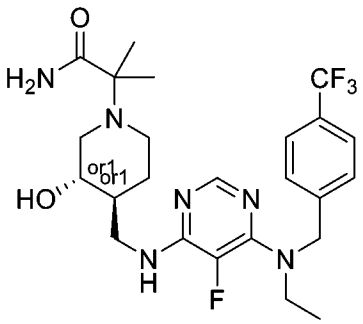
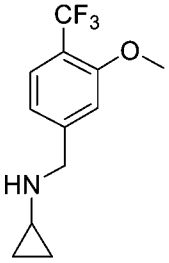
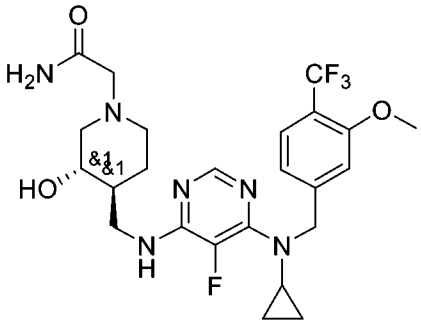
A1-4	**A4-10**  三級丁基 4-(胺基甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯	**A7-45**  2-(4-(((6-(環丙基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-31  *N*-(4-氯-2,5-二甲基苄基)環丙胺	**A4-2**	**A7-46**  2-(4-(((6-((4-氯-2,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-32  *N*-(2,5-二甲基苄基)環丙胺	**A4-2**	**A7-47**  2-(4-(((6-(環丙基(2,5-二甲基苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

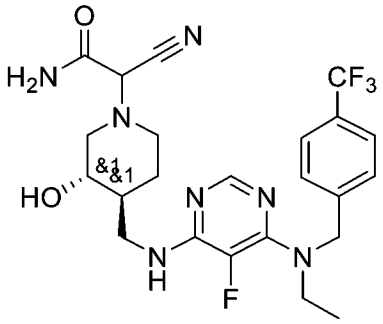
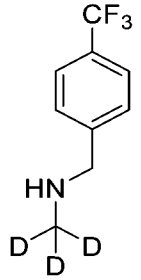
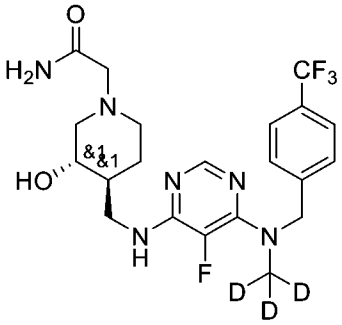
A1-1	**A4-11**  三級丁基 4-(胺基甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸酯	**A7-48**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-1	**A4-12**  *rac*-三級丁基(3*R*,4*S*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯	**A7-49**  *rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-1	**A4-13**  三級丁基 4-(胺基甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯	**A7-50**  2-(4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

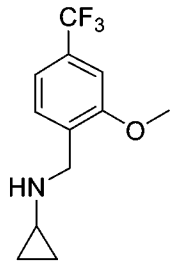
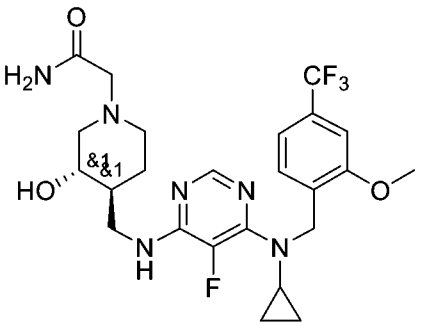
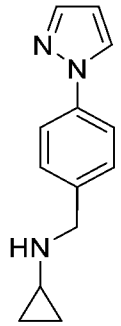
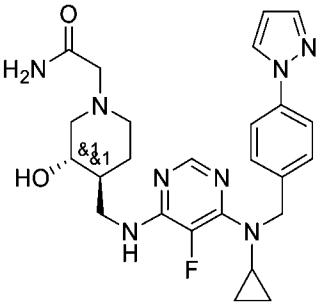
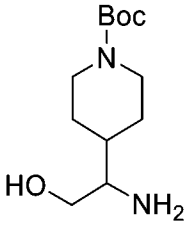
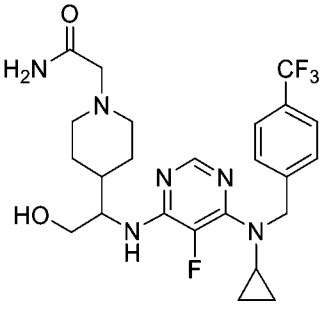
A1-1	**A4-10**	**A7-51**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-3	**A4-10**	**A7-52**  2-(4-(((6-(環丙基((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺
A1-33  *N*-(4-氯-3,5-二甲基苄基)環丙胺	**A4-2**	**A7-53**  2-(4-(((6-((4-氯-3,5-二甲基苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺

A1-34  2-(4-((環丙基胺基)甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇	**A4-1**	**A7-54**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-34	**A4-1**	**A7-54-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-34	**A4-1**	**A7-54-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

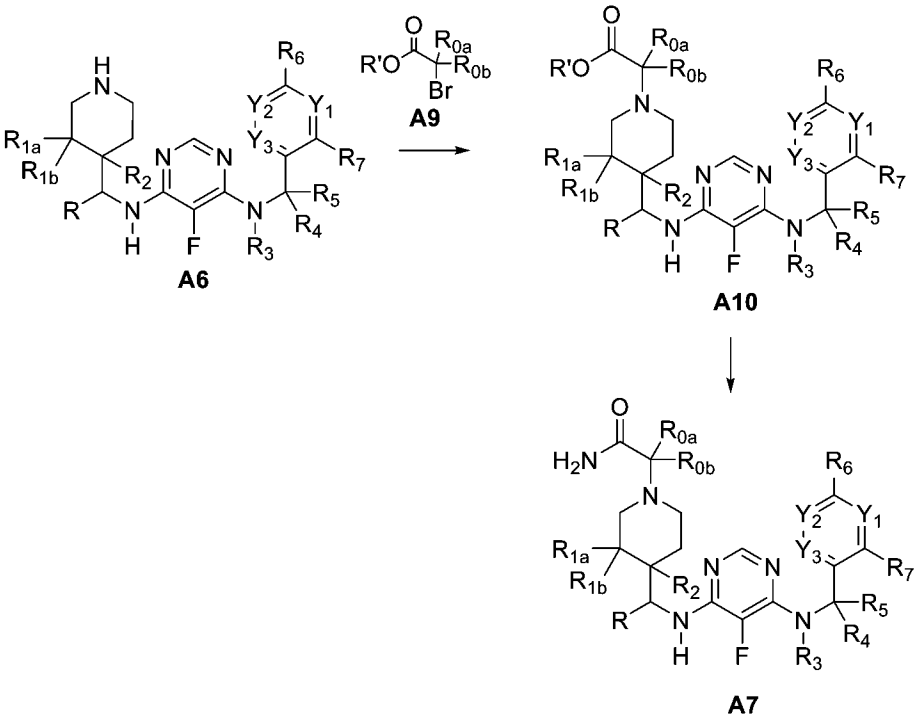
A1-1	**A4-1”**  *rel*-三級丁基(3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯 鏡像異構物富集的	**A7-55”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺 鏡像異構物富集的
A1-35  *N*-(3-(三氟甲氧基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-56**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-13	**A4-1”** 鏡像異構物富集的	**A7-57”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-甲基丙醯胺 鏡像異構物富集的
A1-36  *N*-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-58**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-13	**A4-1**	**A7-59**  *rac*-2-氰基-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-37  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)甲-d_3-胺	**A4-1**	**A7-60**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((甲基-d_3)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-40  *N*-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-61**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-66  *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)環丙胺	**A4-1**	**A7-86**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(環丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-1	**A4-14**  三級丁基 4-(1-胺基-2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸酯	**A7-87**  2-(4-(1-((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-2-羥基乙基)哌啶-1-基)乙醯胺

通用方法2A - 用取代的溴乙醯胺進行合成。

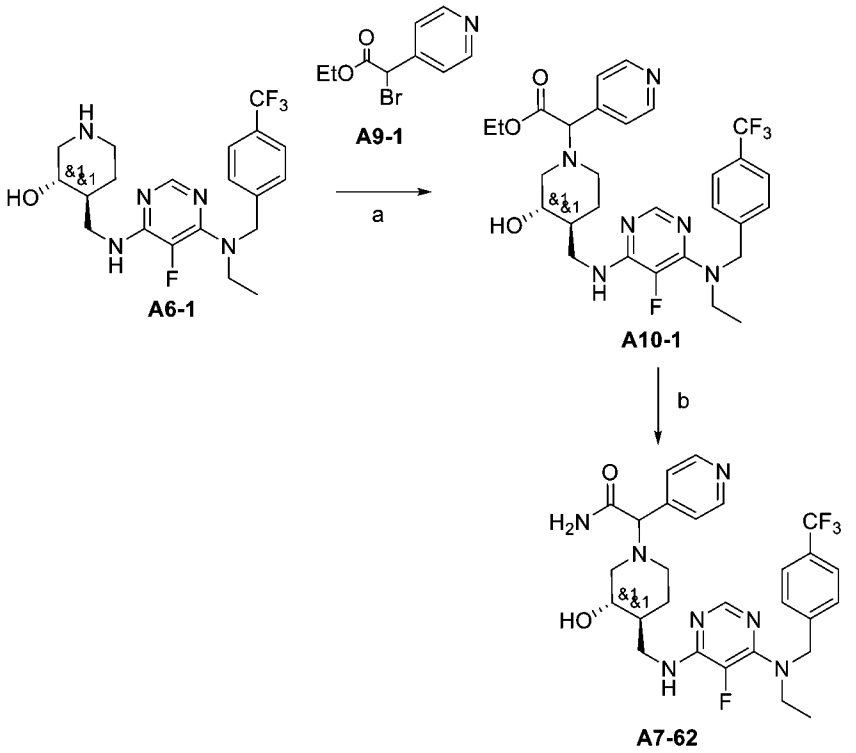


【0261】 **A7**也已經由**A6**與**A9**進行烷基化獲得，以給出**A10**，隨後藉由後續的胺解（NH_3在MeOH中）以產生**A7**。但是，除了上述烷基化過程外，烷基化還可能需要升高的溫度（高達100°C）。

【0262】 在**A7**產物為立體異構物混合物時，通常（但不總是）對其進行手性拆分（層析），以獲得單一的立體異構物作為終產物。

實例A7-62

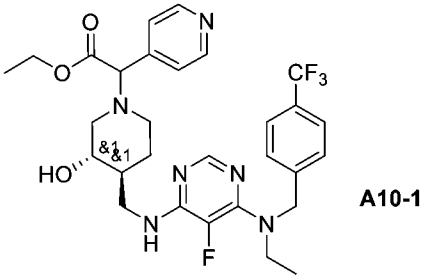
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，A7-62之合成**



【0263】 a) DIEA、DMF。b) NH_3、MeOH。

方案A7-62

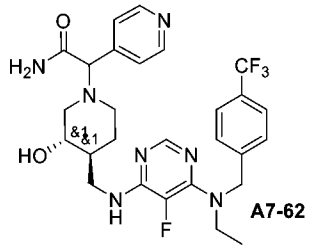
***rac*-乙基 2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙酸酯，A10-1。**



【0264】 將DIEA（0.89 ml，5.1 mmol）和乙基 2-溴-2-(4-吡啶基)乙酸酯（229 mg，0.94 mmol）依次添加至**A6-1**（425 mg，0.85 mmol）在DMF（11 mL）中之溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。將反應物用H_2O（60 mL）淬滅並然後用EA（3 x 30 mL）萃取。合併的有機層用鹽水（3 x 15 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），

過濾並真空濃縮。然後將殘餘物藉由Flash CC（DCM : MeOH = 100 : 0至93 : 7）純化，以提供**A10-1**（218 mg，0.37 mmol）。

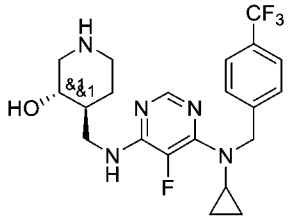
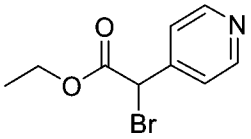
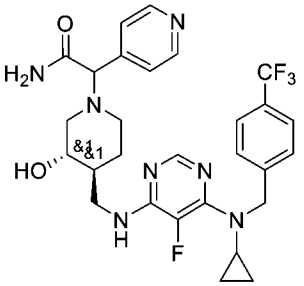
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺，A7-62。**

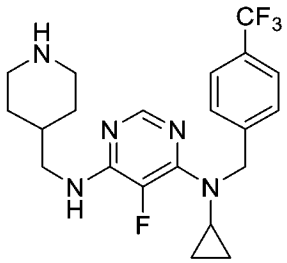
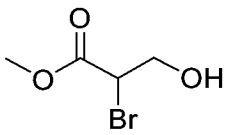
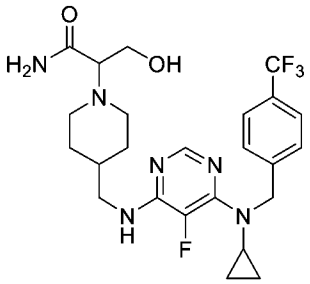
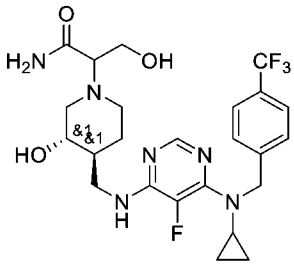


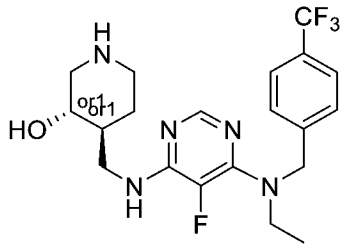
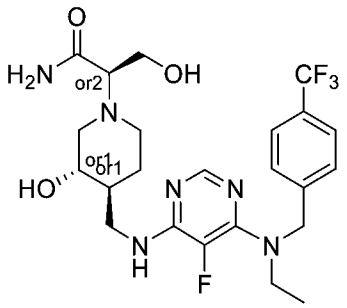
【0265】 將**A10-1**（218 mg，0.37 mmol）溶於在MeOH（10 mL）中之7N胺中並將所得溶液在密封燒瓶中在80°C下攪拌45 h。將該溶液真空濃縮並將殘餘物藉由如下層析純化：第一C18柱（H_2O : MeOH = 100 : 0至0 : 100），然後將純化的材料進行Flash CC（DCM : MeOH = 10 : 0至9 : 1），以提供**A7-62**（18 mg，32 μmol）。

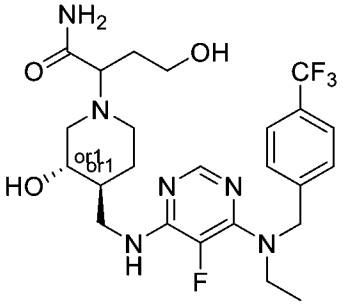
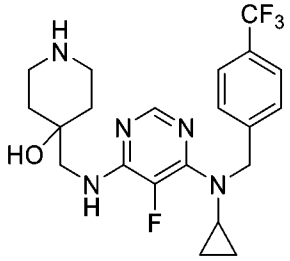
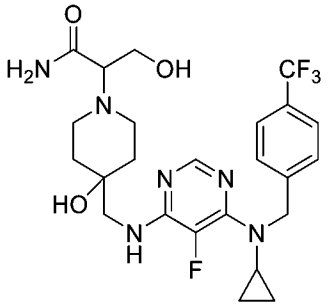
【0266】 根據**通用方法2A**合成以下實例。

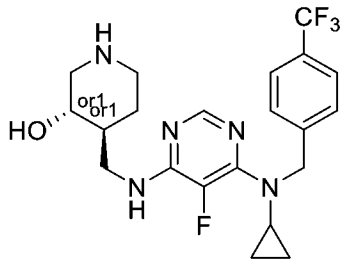
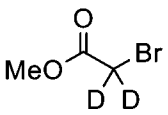
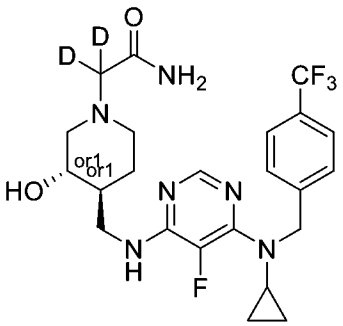
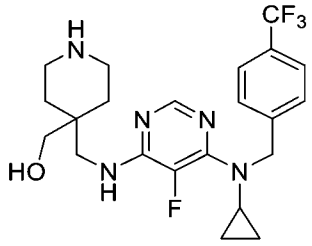
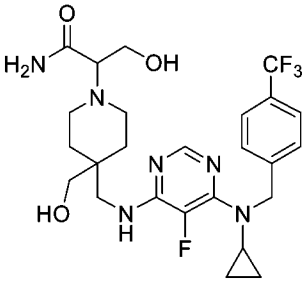
[表2A]：

A6	**A9**	**A7**
A6-2  *rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3-醇	**A9-1**  乙基2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酸酯	**A7-63**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺

A6-5  N^4-環丙基-5-氟-N^6-(哌啶-4-基甲基)-N^4-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4,6-二胺	**A9-2**  甲基2-溴-3-羥基丙酸酯	**A7-64**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺
A6-2	**A9-2**	**A7-65**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺

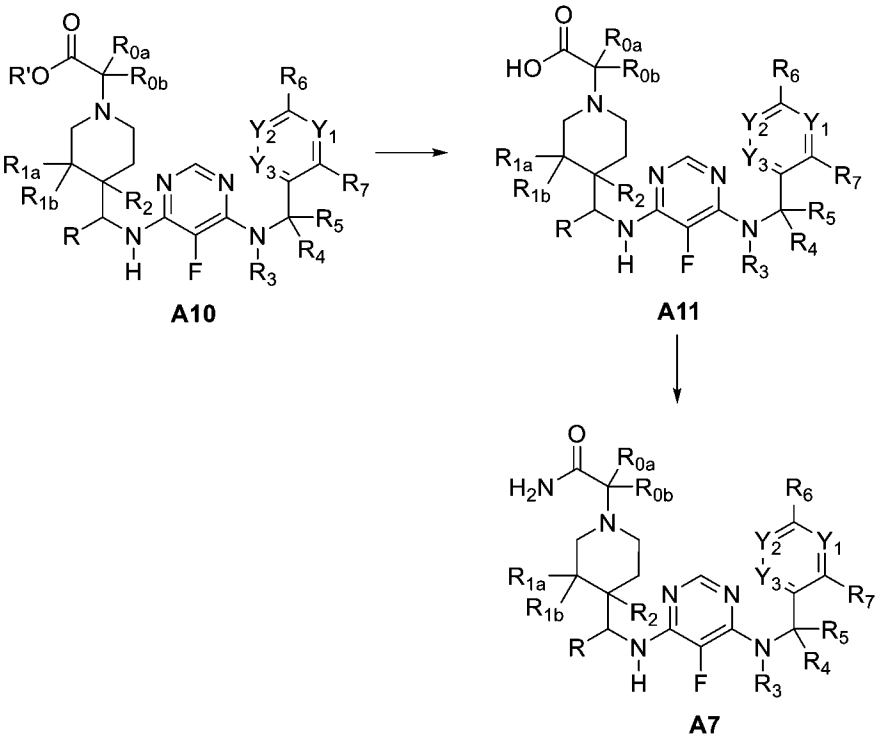
A6-1”  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3-醇 鏡像異構物富集的	**A9-2**	**A7-66-1**  *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 第1洗脫主要異構物
A6-1”	**A9-2**	**A7-66-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 或 *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺 第2洗脫主要異構物

A6-1”	**A9-3**  3-溴二氫呋喃-2(3*H*)-酮	**A7-67”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-羥基丁醯胺 鏡像異構物富集的
A6-6  4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-醇	**A9-2**	**A7-68**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺

A6-2”  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3-醇 鏡像異構物富集的	**A9-4** 	**A7-69”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺-2,2-d_2 鏡像異構物富集的
A6-7  (4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-基)MeOH	**A9-2**	**A7-70**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-羥基丙醯胺

【0267】 對於A7-66-1和A7-66-2化合物，僅分離了2種主要異構物。

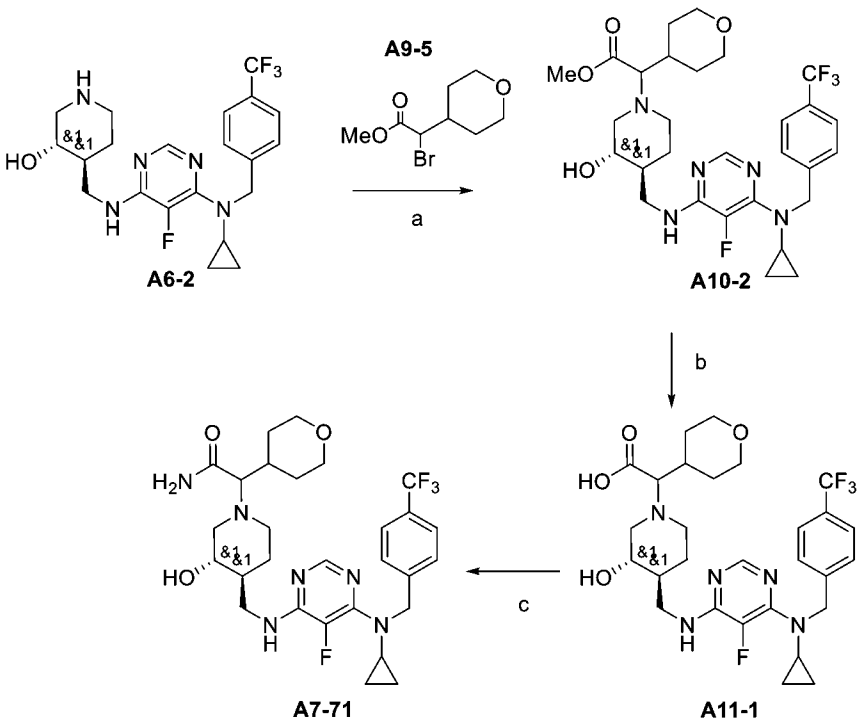
通用方法3A - 用取代的溴乙醯胺進行合成。



【0268】 還可以藉由將酯（用合適的鹼，例如LiOH或NaOH）水解以生成**A11**（或相應的金屬鹽），然後與NH_3進行偶合反應（使用標準偶合試劑，例如HATU），由**A10**合成**A7**。

實例A7-71

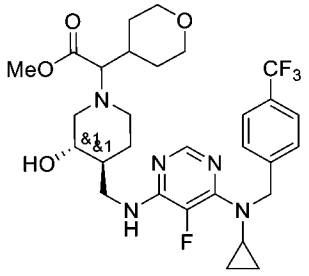
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯胺，A7-71之合成。**



【0269】 a) DIEA、DMF。b) LiOH、THF/MeOH（1/1）。c) NH_3、TEA、HATU、THF。

方案A7-71

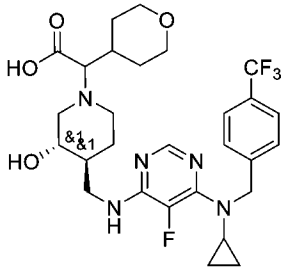
***rac*-甲基 2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸酯，A10-2**



【0270】 將DIEA（0.82 ml，4.7 mmol）和甲基2-溴-2-四氫哌喃-4-基-乙酸酯（383 mg，1.61 mmol）依次添加至中間體**A6-2**（400 mg，0.78 mmol）在DMF（8.5 mL）中之溶液中並將反應物在60°C下攪拌24 h。將反應物用H_2O（60 mL）淬滅並然後用EA（3 x 30 mL）萃取。合併的有機層用鹽水（3 x 15 mL）洗滌，

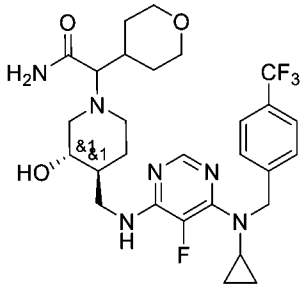
乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。然後將殘餘物藉由Flash CC（DCM : MeOH = 100 : 0至95 : 5）純化，以提供**A10-2**（131 mg，0.22 mmol）。

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙酸，A11-1**



【0271】 將**A10-2**（131 mg，0.22 mmol）溶於THF（1 mL）和MeOH（1 mL），並添加LiOH一水合物的溶液（33 mg，079 mmol）並將混合物在60°C下攪拌過夜。蒸發溶劑，得到125 mg粗產物。將粗產物使用C18柱（H2O : MeOH = 100 : 0至0 : 100）純化以提供**A11-1**（34 mg，0.058 mmol）。

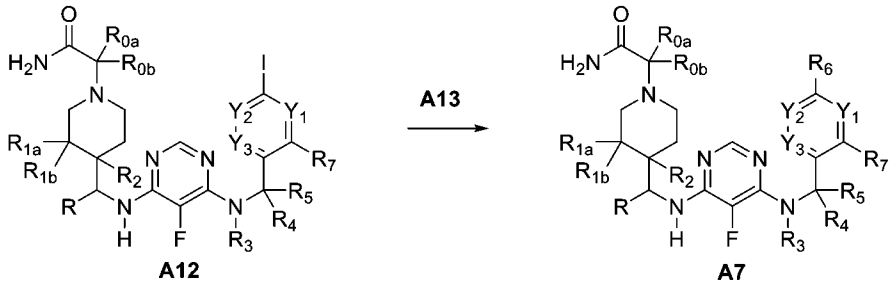
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯胺，A7-71**



【0272】 將**A11-1**（34 mg，0.058 mmol）溶於DMF（0.5 mL）並添加在THF（22 μL，0,18 mmol）中之0.4 M胺溶液、HATU（33 mg，0,09 mmol）和三乙胺（40 μL，0,29 mmol）並將混合物在rt下攪拌過夜。藉由添加H_2O並用EA（3 x 20 mL）萃取進行處理。將有機相用1N NaOH水溶液和鹽水洗滌，得到7 mg的粗產

物。將粗產物藉由Flash CC（DCM : MeOH = 100 : 0至90 : 10）純化，以提供**A7-71**（2,8 mg，0.005 mmol）。

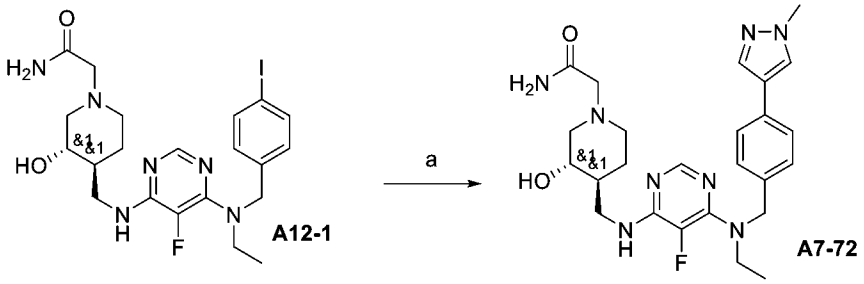
通用方法4A



【0273】 當**R6**為雜環時，按**通用方法A**所概述由相應的碘代-苄基胺合成的碘代-中間體**A12**進行了Suzuki偶合（與Pd和硼酸或酯一起）或標準Buchwald偶合（與Cu和含氮雜環一起）以給出**A7**。

實例A7-72

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-72之合成**



【0274】 a) 標準Suzuki偶合

方案A7-72

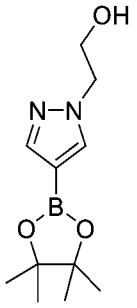
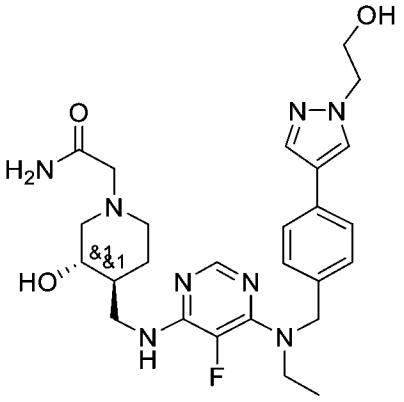
【0275】 在N_2氣氛下，將1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑 **A13-1**（17 mg，82 μmol）、2MCs_2CO_3（111 μL，0.22 mmol）和[1,1′-

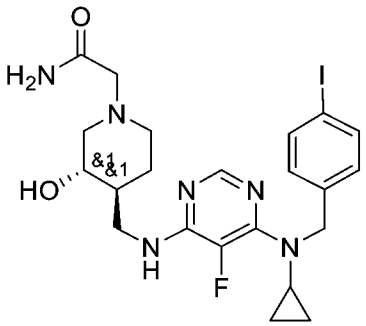
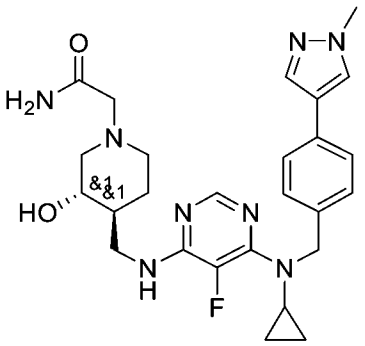
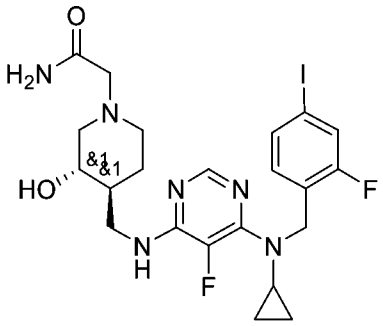
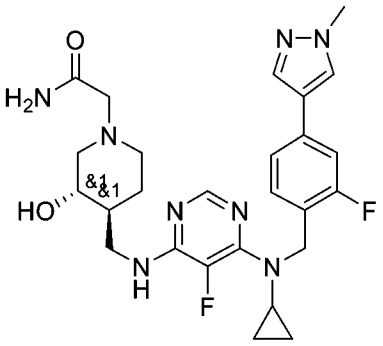
雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，與DCM（6 mg，7 μmol）複合，添加至**A12-1**（40 mg，74 μmol）在二噁烷（1 mL）中之溶液中。將反應混合物在100°C下攪拌4 h。添加H_2O，並將產物用EA（x3）萃取。將合併的有機層用H_2O、鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並真空濃縮。將殘餘物首先藉由flash CC（MeOH : DCM = 1 : 9）純化，然後藉由C18柱（H_2O : MeOH = 100 : 0至0 : 100）純化，以產生呈白色固體的**A7-72**（8 mg，16 μmol）。

【0276】 LCMS: MS計算值: 496.6; MS發現值: 497 ($[M+H]^+$)。

【0277】 根據**方法4A**，如實例**A7-72**，使用所示的起始材料（表4A）合成以下化合物。

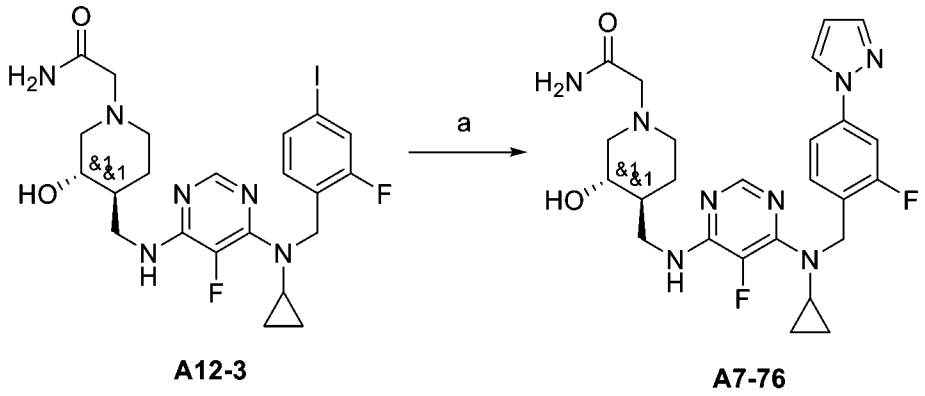
[表4A]：

A13	**A12**	**A7**
A13-2  2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇	**A12-1**	**A7-73**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A13-1	**A12-2**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-碘代苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺	**A7-74**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A13-1	**A12-3**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-碘代苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺	**A7-75**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

實例A7-76

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-76之合成**



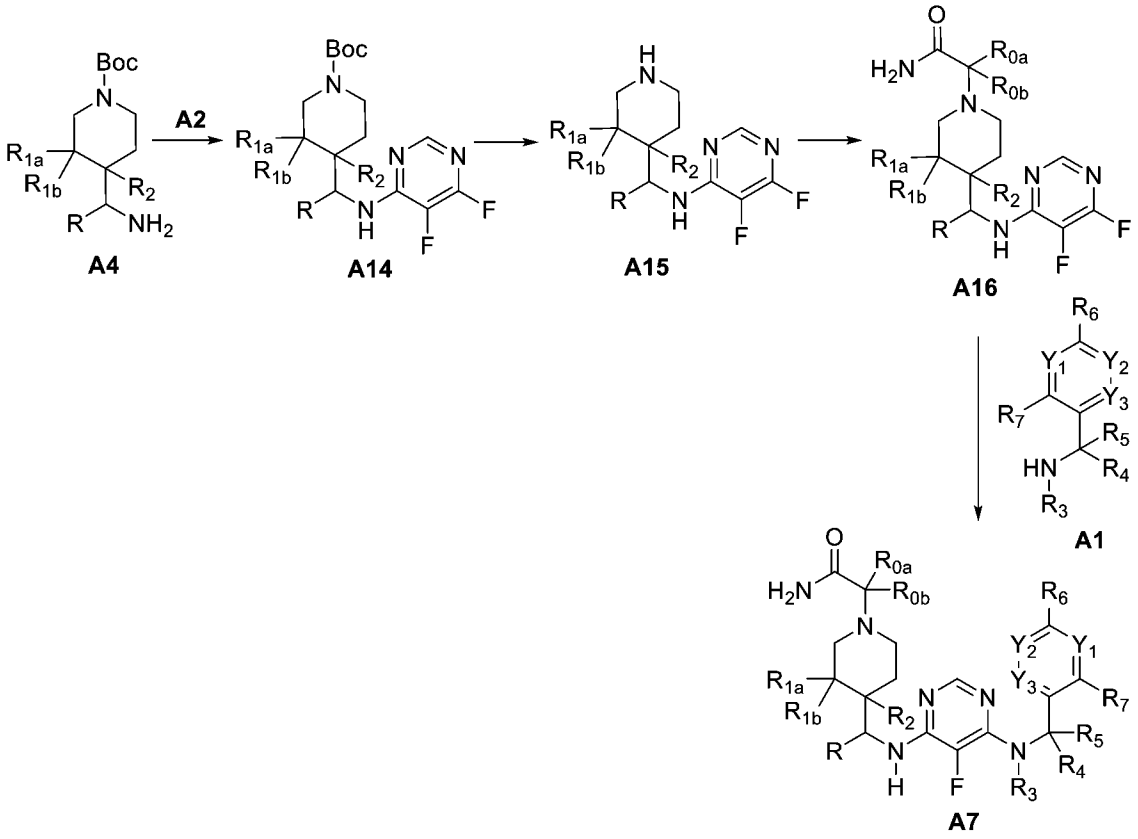
【0278】 a) 標準Buchwald偶合

方案A7-76

【0279】 在N_2氣氛下，將1*H*-吡唑（30 mg，0.44 mmol）、K_2CO_3（38 mg，0.27 mmol）、反式-1,2-環己烷-1,2-二胺（6.6 µL，55 µmol）和CuI（2.6 mg，14 µmol）添加至**A12-3**在NMP（2 mL）中之溶液中。將反應混合物攪拌至回流過夜。加入額外量的所有試劑，並將混合物再加熱至回流一天。添加H_2O，並將產物用EA（x3）萃取。將合併的有機層用H_2O、鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並真空濃縮。然後將殘餘物藉由Flash CC（MeOH : DCM = 15 : 85）純化，然後藉由C18柱（H_2O : MeOH = 100 : 0至0 : 100）純化，以提供呈白色固體的**A7-76**（35 mg，68 µmol）。

【0280】 LCMS: MS計算值: 512.6; MS發現值: 513 ($[M+H]^+$)。

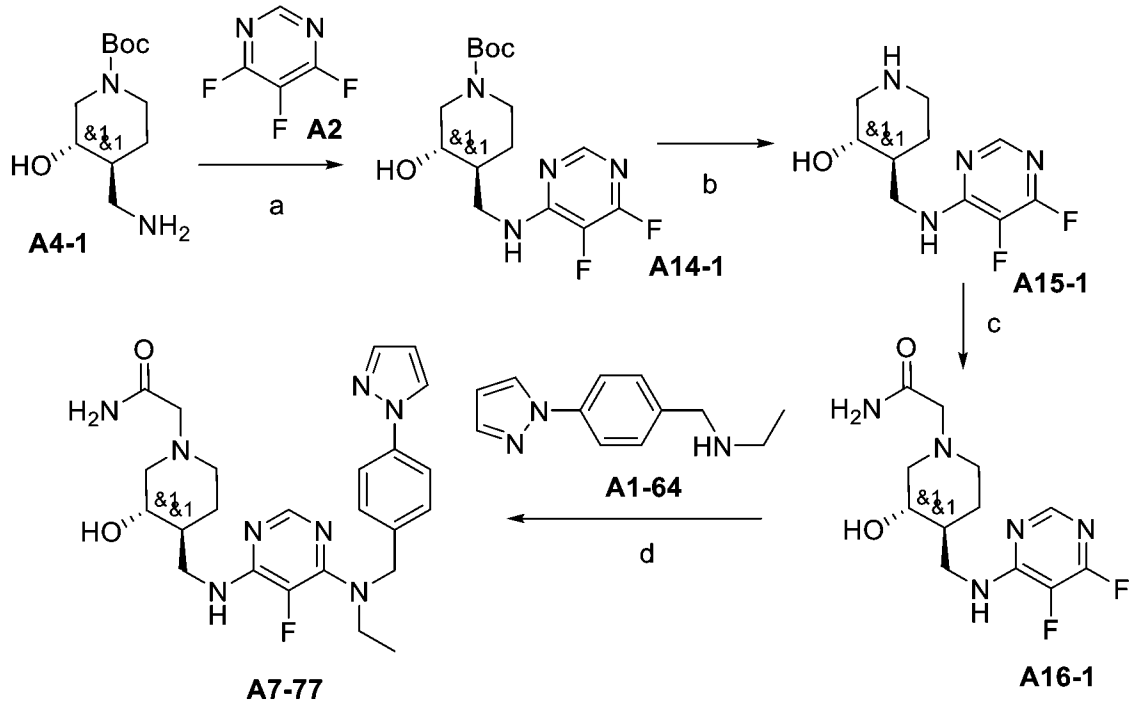
通用方法5A：從左到右



【0281】 使初級胺**A4**與**A2**（在環境溫度下或稍微高於該溫度，即30°C）連同合適的鹼（例如DIEA、TEA或K_2CO_3）一起反應。認為反應完成後，對中間體**A14**進行處理，並藉由層析法（Flash CC或HPLC）純化或用作粗產物。在rt下在酸性介質（TFA或HCl）中將中間體**A14**去保護，得到中間體**A15**，將其直接用於下一步與2-溴乙醯胺和合適的鹼（例如DIEA、TEA或Cs_2CO_3）的烷基化步驟中。然後將獲得的中間體**A16**與二級胺**A1**在溶劑（例如DMSO或DMSO-H_2O、H_2O、H_2O-乙醇混合物）中攪拌，並在70°C-150°C的溫度下攪拌過夜，或直至反應被認為完成。然後進行處理和純化，給出所需的最終化合物**A7**。

實例A7-77

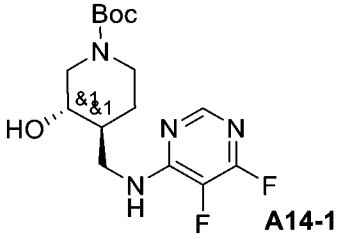
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺之合成**



【0282】 a)DIEA、DMSO。b)TFA、DCM。c) DIEA、DMF、2-溴乙醯胺。d) DIEA、DMSO

方案A7-77

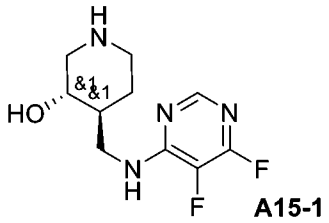
***rac*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-(((5,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯，A14-1**



【0283】 將**A2**（367 μL，4.0 mmol）溶於DMSO（17 mL）並添加DIEA（2.09 mL，12.0 mmol）和**A4-1**（970 mg，4.0 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將粗產物倒入H_2O並用EA（2x）萃取。將有機相用H_2O（2x）和鹽水洗滌。然後，將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以提供**A14-1**（1,38 g，4.0 mmol）。

【0284】 LCMS: MS計算值: 344; MS發現值: 345 ($[M+H]^+$)。

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((5,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3-醇，A15-1**

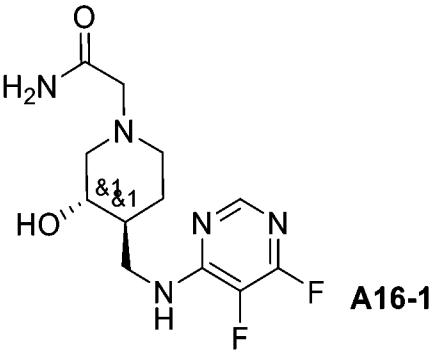


A15-1

【0285】 將**A14-1**（1.47 g，4.27 mmol）溶於DCM（8.5 mL）並添加TFA（3.3 mL，43.1 mmol）。將該混合物在rt下攪拌3h。將溶劑減壓蒸發。添加環己烷兩次並蒸發。使用**A15-1**（1.04 g，4.27 mmol），無需進一步純化。

【0286】 LCMS: MS計算值: 244; MS發現值: 245 ($[M+H]^+$)。

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5,6-二氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A16-1**

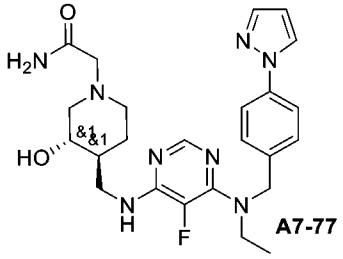


A16-1

【0287】 將**A15-1**（1.04 g，4.27 mmol）溶於DMF（56 mL），添加DIEA（4.5 mL，25.77 mmol）並將混合物在rt下攪拌30 min。然後添加2-溴乙醯胺（650 mg，4.71 mmol）並將混合物在rt下攪拌過夜。減壓蒸發溶劑，並將殘餘物溶於MeOH（10 mL）中，並通過15 g離子交換SCX柱。使另外的50 mL的MeOH通過該柱，然後使40 mL的在MeOH中的3.5M NH_3溶液藉由，以從該柱釋放產物。蒸發溶劑後，獲得**A16-1**（981mg，3.2 mmol）。

【0288】 LCMS: MS計算值: 301; MS發現值: 302 ($[M+H]^+$)。

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺，A7-77**



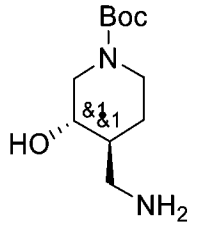
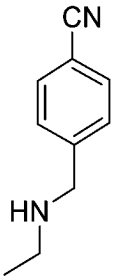
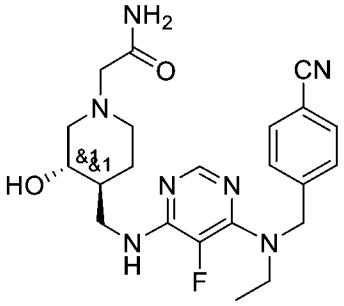
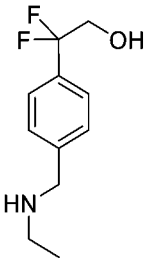
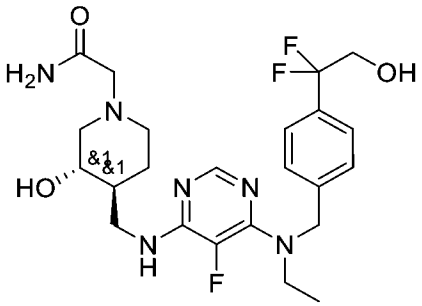
【0289】 使**A16-1**（90 mg，0.30 mmol）溶於DMSO（0.8 mL）並添加DIEA（160 μL，0.92 mmol）和N-[(4-吡唑-1-基苯基)甲基]乙胺**A1-64**（63 mg，0.31 mmol）。將反應混合物在140°C下加熱3 h。將粗產物倒入H_2O並用EA（2x）萃取。將有機相用H_2O（2x）和鹽水洗滌，乾燥並真空濃縮，以提供115 mg粗材料。將粗殘餘物藉由flash CC（DCM : MeOH = 100 : 0至90 : 10）純化，以提供**A7-77**（53 mg，0.11 mmol）。

【0290】 LCMS: MS計算值: 482; MS發現值: 483 ($[M+H]^+$)。

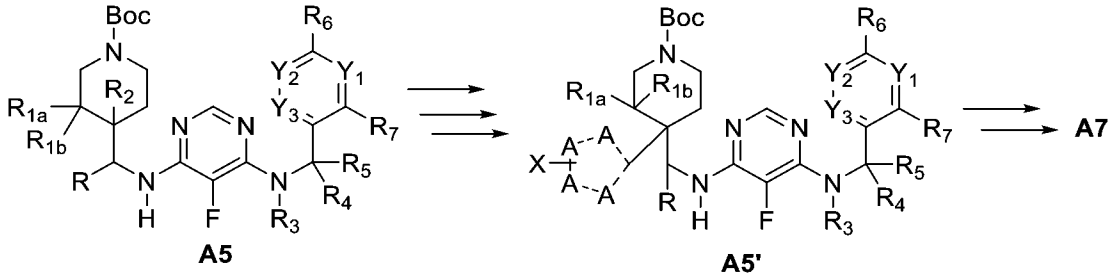
【0291】 根據通用**方法5A**，使用所示的起始材料（**表5A**）合成以下化合物。

[表 5A]：

A4	**A1**	**A7**

A4-1  *rac*- 三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯	**A1-38**  4-((乙基胺基)甲基)苯甲腈	**A7-78**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A4-1	**A1-39**  2-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-2,2-二氟乙-1-醇	**A7-79**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

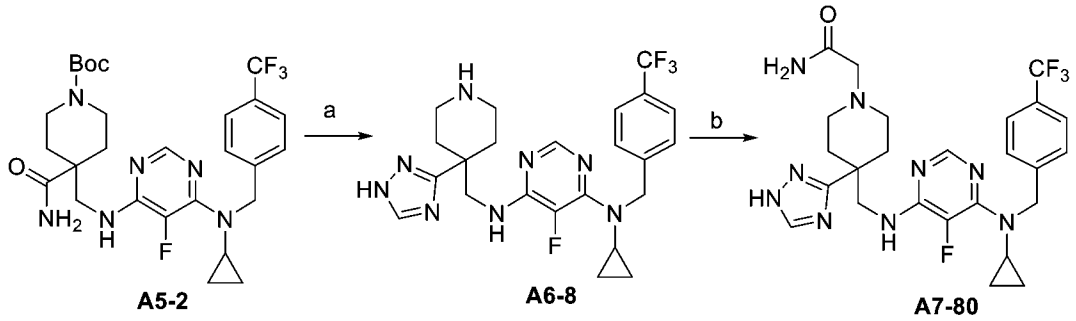
通用方法6A - 將R_2轉化為5員雜環。



【0292】 當**A5中**的R2基團係甲醯胺、氰基或酯時，在以下描述的實例中，R2基團已被轉化成5員雜環。然後按照**通用方法A中**所述，採用去保護-烷基化方法將化合物從**A5'**轉化為**A7**終產物。

實例A7-80

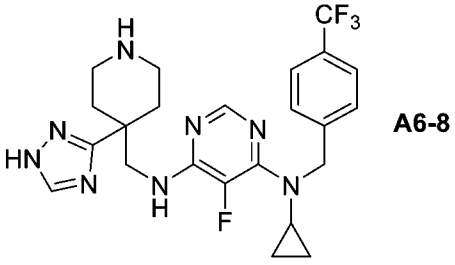
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-80之合成



【0293】 a) i) DMF-DMA，ii) $NH_2NH_2.2HCl$、NaOH、二噁烷，iii) AcOH。b) i) HCl、二噁烷，ii) 2-溴乙醯胺、DIEA。

方案A7-80

N^4-((4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)甲基)-N^6-環丙基-5-氟-N^6-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4,6-二胺，A6-8。

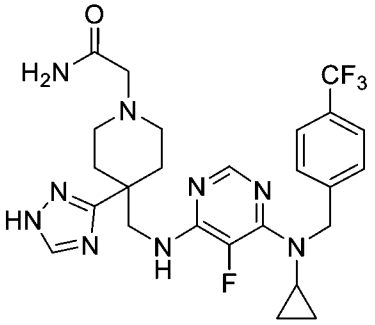


【0294】 將DMF-DMA（0.35 mL，2.5 mmol）添加到三級丁基 4-胺基甲醯基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 **A5-2**（61 mg，0.11 mmol）並將混合物在110°C下回流約2 h。減壓蒸發揮發

物，以得到相應的脒中間體。將在5 M NaOH水溶液（0.15 ml，0.75 mmol）中之肼二鹽酸鹽（57 mg，0.54 mmol）添加至該脒中間體在1,4-二噁烷（0.3 mL）中之溶液中。添加冰AcOH（1.6 mL），並將反應混合物在rt攪拌約30 min，然後在90°C攪拌5 h。然後，添加0,8 ml的在二噁烷中的4M HCl，以完全去保護Boc-基團，並將混合物在rt攪拌1 h。添加H_2O（20 mL）進行處理，並用EA（20 mL）洗滌。將水相用2N NaOH鹼化並用DCM（2 x 20 mL）萃取。將該有機相用鹽水（20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以提供**A6-8**（36 mg，0.07mmol）。

【0295】 LCMS: MS計算值: 490.5; MS發現值: 491 ($[M+H]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-80。



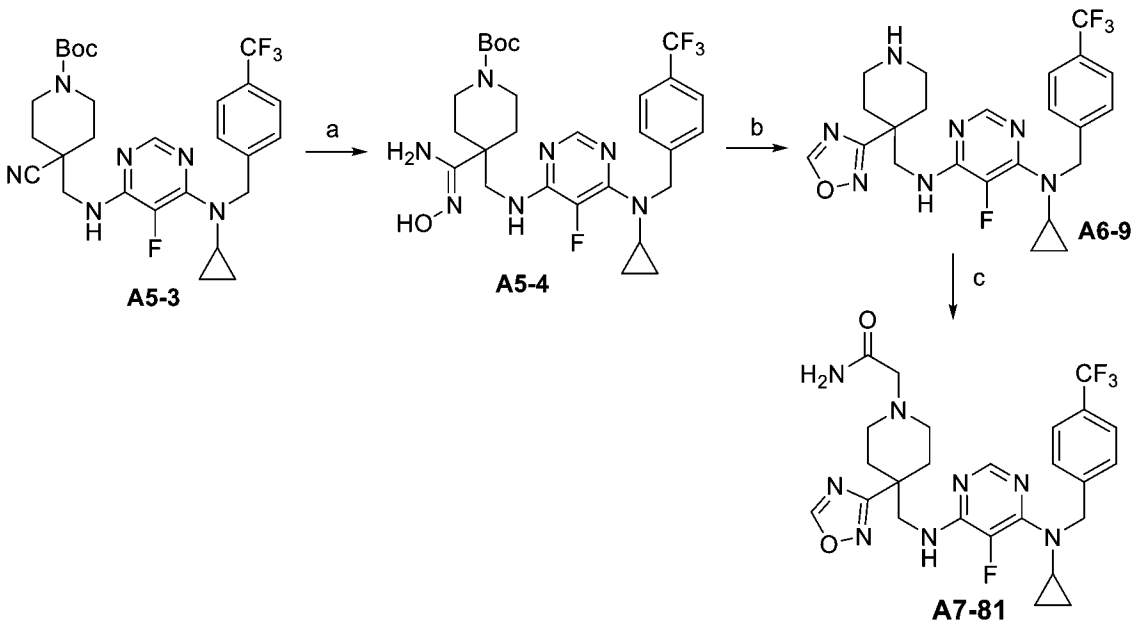
A7-80

【0296】 按照前述合成實例**A7-1**的方法，用2-溴乙醯胺烷基化**A6-8**，製備該化合物。

【0297】 LCMS: MS計算值: 547.6; MS發現值: 548 ($[M+H]^+$)。

實例A7-81

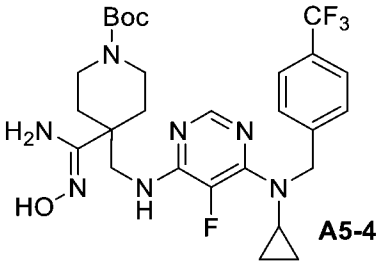
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺之合成



【0298】 a) 羥胺鹽酸鹽、$NaHCO_3$、MeOH。b) i)$CH(OEt)_3$、$BF_3{\cdot}Et_2O$，ii) HCl/二噁烷。c) 2-溴乙醯胺、DIEA。

方案A7-81

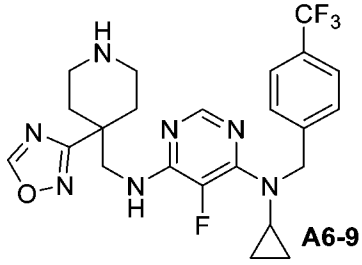
三級丁基 (*Z*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(N'-羥基甲脒基)哌啶-1-甲酸酯，A5-4。



【0299】 將三級丁基 4-氰基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯**A5-3**（50 mg，0.09 mmol）、羥胺鹽酸鹽（26 mg，0.37 mmol）和$NaHCO_3$（38 mg，0.45 mmol）在MeOH（0.5 mL）中之懸浮液加熱至75°C過夜以形成相應的醯胺肟中間體。用DCM過濾反應物進行處理，然後將濾液用H_2O（20 mL）和鹽水（20 mL）洗滌。將有機相乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以提供**A5-4**（37 mg，0.06mmol）。

【0300】 LCMS: MS計算值: 581.6; MS發現值: 582 ([M+H]$^+$)。

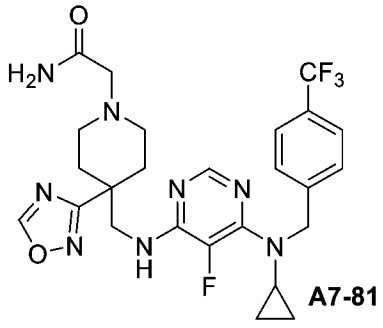
N^4-((4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-4-基)甲基)-N^6-環丙基-5-氟-N^6-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4,6-二胺，A6-9



【0301】 在N_2下，向**A5-4**（37 mg，0.06 mmol）在原甲酸三乙酯（100 μL，0.6 mmol）中之溶液中添加$BF_3 \cdot Et_2O$（5 μL，0.04 mmol），並將混合物加熱至100°C持續90 min。然後，將反應物濃縮至乾，並向其中添加在二噁烷（0,5 ml）中之4N HCl，並將混合物在rt攪拌1小時。在這段時間之後，將反應物再次濃縮，並將相應的噁二唑中間體直接用於下一合成步驟。

【0302】 LCMS: MS計算值: 491.5; MS發現值: 492([M+H]$^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-81

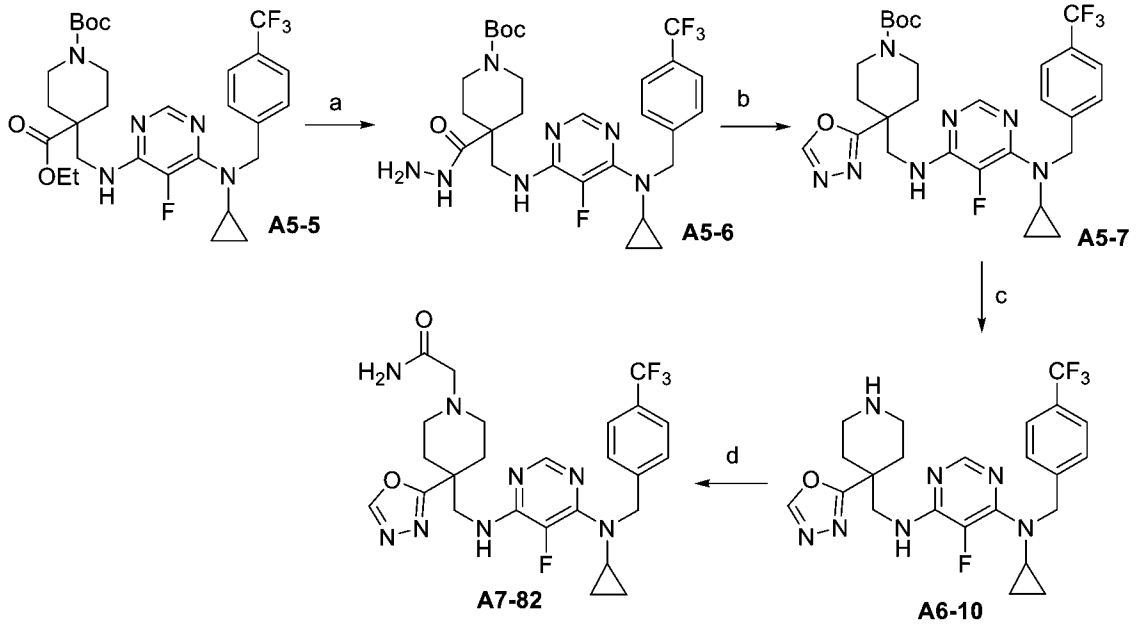


【0303】 按照前述合成實例**A7-1**的方法，用2-溴乙醯胺烷基化**A6-9**，製備該化合物。

【0304】 LCMS: MS計算值: 548.5; MS發現值: 549([M+H]$^+$)。

實例A7-82

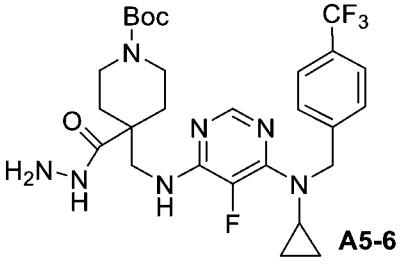
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-82之合成



【0305】 a) 水合肼、EtOH。b) $CH(OMe)_3$。c) TFA、DCM。d) DIEA、2-溴乙醯胺。

方案A7-82

三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(肼羰基)哌啶-1-甲酸酯，A5-6

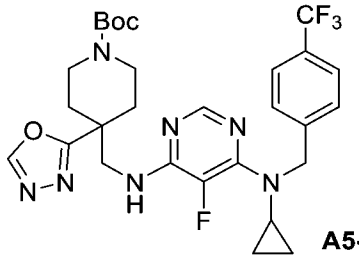


【0306】 將1-(三級丁基) 4-乙基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯**A5-5**（356 mg，0.60 mmol）和水合肼

（0.6 ml，10 mmol）在EtOH（1 mL）中之混合物在微波中加熱至120°C持續18 h。蒸發溶劑，並添加Et_2O（30 mL），用水性2N NaOH（30 mL）和鹽水（30 mL）洗滌。將有機相乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以提供**A5-6**（258 mg，0.11mmol）。

【0307】 LCMS: MS計算值: 581.6; MS發現值: 582 ($[M+H]^+$)。

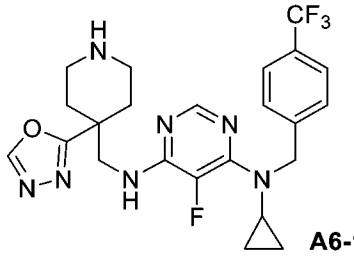
三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯，A5-7



【0308】 在密封管中，將**A5-6**（258 mg，0.11mmol）和$CH(OMe)_3$（0.24 mL，2.2 mmol）的混合物加熱至125°C過夜。然後，添加EA（30 mL），並將有機相用水性飽和$NaHCO_3$（30 mL）、H_2O（30 mL）和鹽水（30 mL）洗滌。乾燥（Na_2SO_4）並蒸發後，獲得217 mg的粗產物。將該粗產物藉由flash CC（Hex : EA = 100 : 0至50 : 50）純化。收集含有產物的級分，產生**A5-7**（9mg，0.015mmol）。

【0309】 LCMS: MS計算值: 591.6; MS發現值: 592 ($[M+H]^+$)。

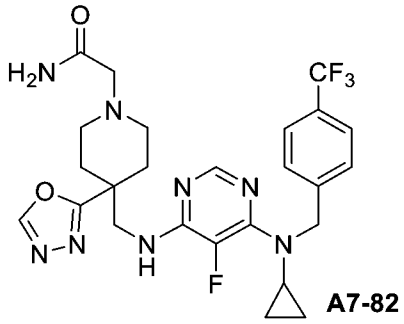
***N*^{4}-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*^{6}-環丙基-5-氟-*N*^{6}-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4,6-二胺，A6-10**



【0310】 將**A5-7**（9 mg，0.015 mmol）溶於DCM（50 μL）並添加TFA（12 μL），並將混合物在rt下攪拌3 h。然後，將反應物濃縮至乾，以提供**A6-10**。

【0311】 LCMS: MS計算值: 491.5; MS發現值: 492($[M+H]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-82

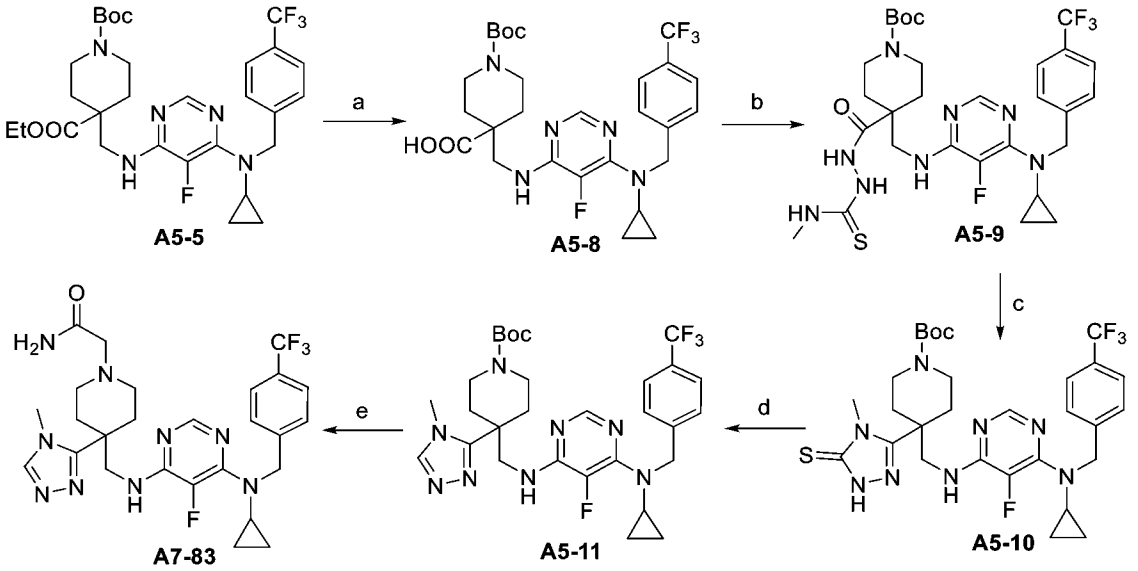


【0312】 按照前述合成實例**A7-1**的方法，用2-溴乙醯胺烷基化上述中間體，製備該化合物。

【0313】 LCMS: MS計算值: 548.5; MS發現值: 549($[M+H]^+$)。

實例A7-83

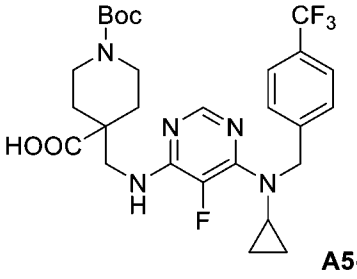
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-83之合成



【0314】 a) i) NaOH、EtOH，ii) EDC.HCl、HOBt、*N*-甲基肼硫代醯胺、DCM，iii) NaOH、EtOH，iv) H_2O_2、DCM。b) i) TFA、DCM，ii) DIEA、2-溴乙醯胺。

方案A7-83

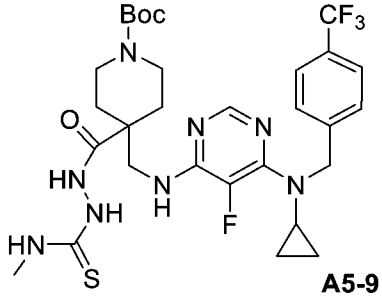
1-(三級丁氧基羰基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸，A5-8



【0315】 將2N NaOH（1.6 mL，3.2 mmol）添加至**A5-5**（181 mg，0.30 mmol）在EtOH（3 mL）中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌3 h。除去有機溶劑，添加H_2O，並將溶液用2N HCl酸化至pH 3。用DCM（x3）萃取產物。將合併的有機層用H_2O洗滌，乾燥（相分離器筒）並真空濃縮。獲得呈白色固體的**A5-8**（168 mg，0.29 mmol）。

【0316】 LCMS: MS計算值: 567.6; MS發現值: 568 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(2-(甲基胺基甲硫雜醯)肼-1-羰基)哌啶-1-甲酸酯，A5-9

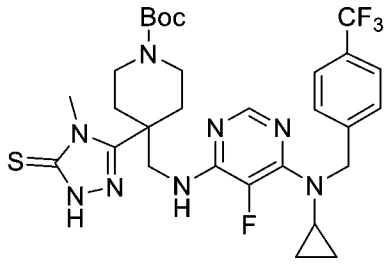


A5-9

【0317】 EDC.HCl（85 mg，0.44 mmol）、HOBt（60 mg，0.44 mmol）和*N*-甲基肼硫代醯胺（47 mg，0.45 mmol）添加至**A5-8**（168 mg，0.29 mmol）在DCM（5 mL）中之溶液中並將反應混合物在rt下攪拌4 h。添加另外的*N*-甲基肼硫代醯胺（47 mg，0.45 mmol），並將反應混合物在rt下攪拌2天。將混合物用DCM稀釋，並將有機層用H_2O洗滌，乾燥（相分離器筒），並真空除去溶劑。然後將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 1 : 9）純化，以產生呈固體的**A5-9**（121 mg，0.18 mmol）。

【0318】 LCMS: MS計算值: 654.7; MS發現值: 655 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-5-硫代-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-甲酸酯，A5-10

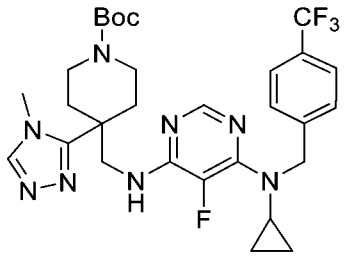


A5-10

【0319】 將**A5-9**（114 mg，0.17 mmol）溶於EtOH（1.8 mL）並添加8N NaOH（0.55 mL，4.4 mmol）。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。將H_2O添加到反應混合物中，並添加2N HCl直到pH為4。將產物用DCM（x3）萃取，並將合併的有機層用H_2O和鹽水洗滌，乾燥（相分離器筒），並真空除去溶劑。產物**A5-10**（98 mg，0.15 mmol）無需進一步純化即可用於下一步反應。

【0320】 LCMS: MS計算值: 636.7; MS發現值: 637 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-甲酸酯，A5-11

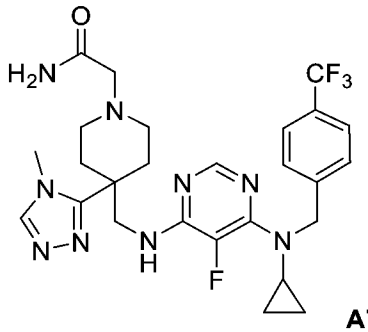


A5-11

【0321】 將H_2O_2（50 μL，64 μmol）在AcOH（280 μL）中之35%溶液添加到**A5-10**在DCM（1.5 mL）中之冰冷卻溶液中，並將反應混合物在rt下攪拌1 h。真空除去溶劑，將粗產物用H_2O稀釋，並添加2N NaOH直至pH 12。將產物用DCM（x3）萃取，並將合併的有機層用H_2O洗滌，乾燥（相分離器筒），並真空除去溶劑。然後將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 1 : 9）純化，以產生呈固體的**A5-11**（39 mg，64 μmol）。

【0322】 LCMS: MS計算值: 604.6; MS發現值: 605 ($[M+H]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-83



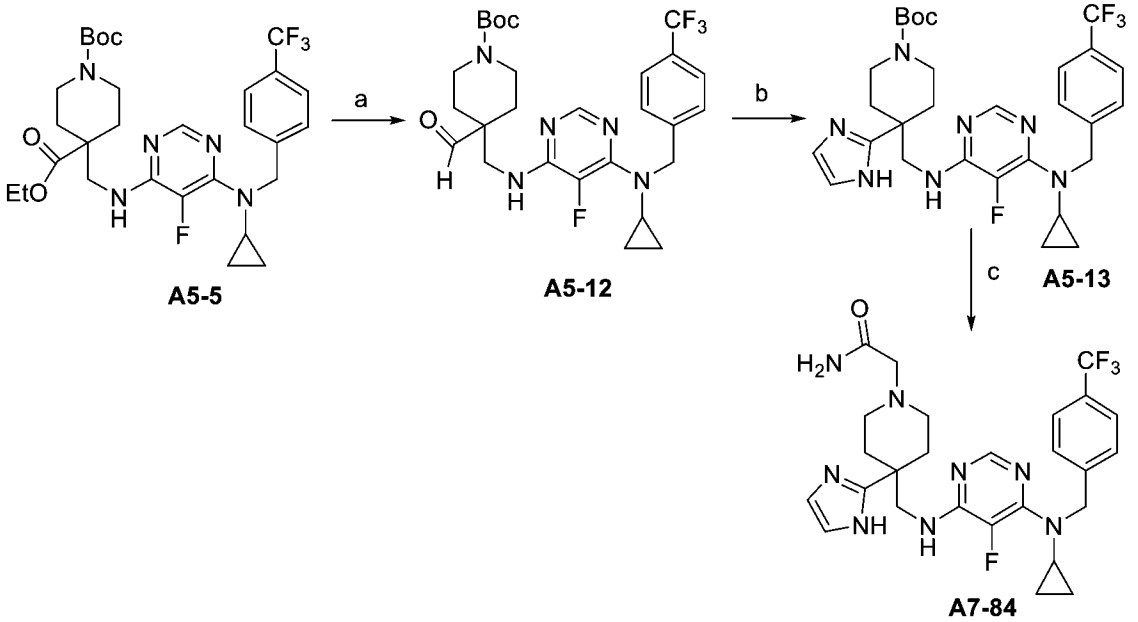
A7-83

【0323】 將該化合物首先藉由Boc-去保護，然後按照先前對實例**A7-1**之合成所述之方法，藉由與2-溴乙醯胺進行烷基化來製備。

【0324】 LCMS: MS計算值: 561.6; MS發現值: 562 ($[M+H]^+$)。

實例A7-84

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-84之合成

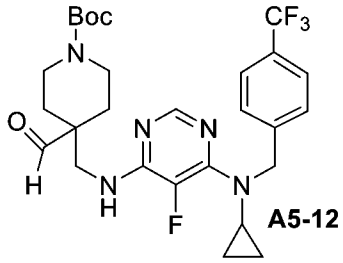


A5-5　A5-12　A5-13　A7-84

【0325】 a) $LiAlH_4$、THF。b) 乙二醛、NH_4OH、MeOH。c) i) TFA、DCM，ii) DIEA、2-溴乙醯胺

方案A7-84

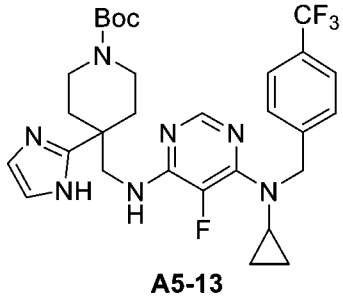
三級丁基4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-甲醯基哌啶-1-甲酸酯，A5-12



【0326】 在-78°C下將在THF中的1M $LiAlH_4$（1.1 mL，1,1 mmol）滴加至**A5-5**（520 mg，0.87 mmol）在THF（8 mL）中之懸浮液中。將反應混合物在該溫度下攪拌2 h，然後藉由添加H_2O（0.15 mL）、2N NaOH（0.75 mL）和H_2O（2.25 mL）將其淬滅。將懸浮液通過Celite®過濾，並真空除去溶劑。將殘餘物藉由flash CC（Hex : EA = 100 : 0至0 : 100）純化，以產生呈固體的**A5-12**（340 mg，0.61 mmol）。

【0327】 LCMS: MS計算值: 551.6; MS發現值: 552 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯，A5-13

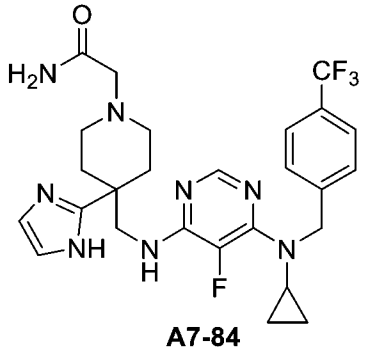


【0328】 將乙二醛一水合物（213 mg，2.79 mmol）添加到**A5-12**（141 mg，0.26 mmol）在MeOH（7.5 mL）和32% w/w NH_4OH（3.75 mL，63 mmol）中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌3 h。添加額外量的32% w/w NH_4OH（2 mL，34 mmol）和乙二醛一水合物（150 mg，2 mmol），並將混合物在rt攪拌2天。真

空除去溶劑，添加H_2O，並將產物用EA（x3）萃取，將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮。將殘餘物藉由flash CC（Hex : EA = 100 : 0至0 : 100）純化，以產生呈固體的**A5-13**（25 mg，0.04 mmol）。

【0329】 LCMS: MS計算值: 589.6; MS發現值: 590 ($[M+H]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-84。



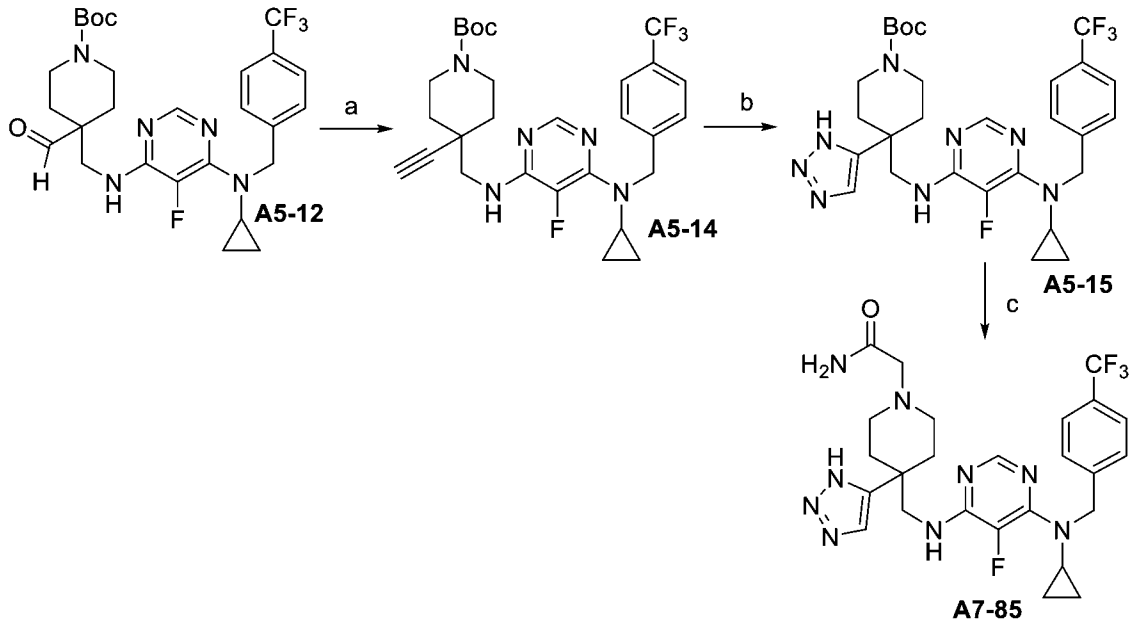
A7-84

【0330】 將該化合物首先藉由Boc-去保護，然後按照先前對實例**A7-1**之合成所述之方法，藉由與2-溴乙醯胺進行烷基化來製備。

【0331】 LCMS: MS計算值: 546.6; MS發現值: 547($[M+H]^+$)。

實例A7-85

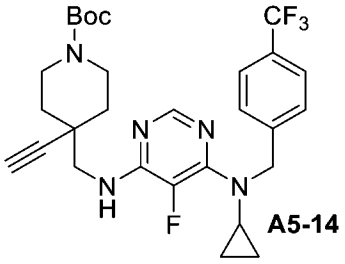
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-85之合成



【0332】 a) 二甲基 (1-重氮-2-側氧基丙基)磷酸酯、K_2CO_3、MeOH。b) CuI、疊氮基三甲基矽烷、DMF。c) i) TFA、DCM，ii) DIEA、2-溴乙醯胺

方案A7-85

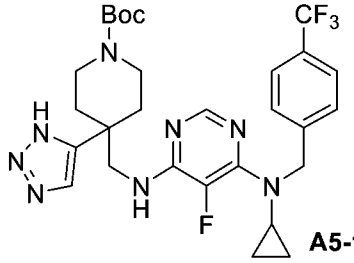
三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-乙炔基哌啶-1-甲酸酯，A5-14



【0333】 將K_2CO_3（66 mg，0.48 mmol）添加到**A5-12**（100 mg，0.18 mmol）和二甲基 (1-重氮-2-側氧基丙基)磷酸酯（36 μL，0.239 mmol）在MeOH（2 mL）中之冰冷卻溶液中，並將反應混合物在rt下攪拌。將混合物用H_2O稀釋，產物用EA（x3）萃取，合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮。將殘餘物藉由flash CC（Hex : EA = 100 : 0至0 : 100）純化，以產生呈固體的**A5-14**（78 mg，0.14 mmol）。

【0334】 LCMS: MS計算值: 547.6; MS發現值: 548 ($[M+H]^+$)。

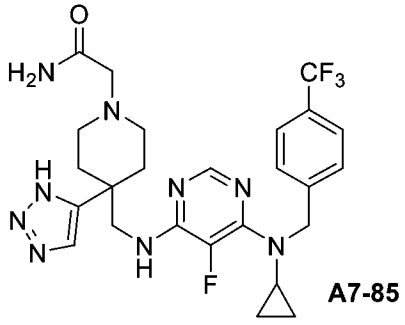
三級丁基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-甲酸酯，A5-15



【0335】 在N_2氣氛下，將CuI（1.1 mg，5.8 μmol）添加到**A5-14**（75 mg，0.14 mmol）在DMF（1 mL）和MeOH（0.11 mL）中之溶液中。然後添加疊氮基三甲基矽烷（28 μL，0.21 mmol），並將反應混合物在100°C下攪拌過夜。添加另外的疊氮基三甲基矽烷（15 μL，0.11 mmol），並將反應混合物在100°C下加熱過夜。將混合物用EA稀釋，有機層用H_2O和鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮。將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 1 : 9）純化，以產生呈白色固體的**A5-15**（18 mg，0.03 mmol）。

【0336】 LCMS: MS計算值: 590.6; MS發現值: 591 ($[M+H]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)哌啶-1-基)乙醯胺，A7-85



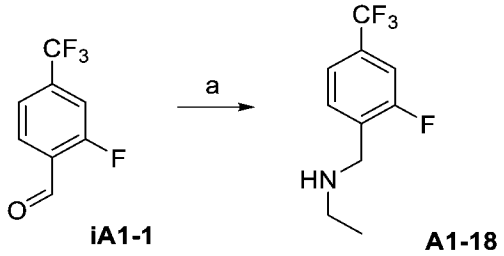
【0337】 將該化合物首先藉由Boc-去保護，然後按照先前對實例**A7-1**之合成所述之方法，藉由與2-溴乙醯胺進行烷基化來製備。

【0338】 LCMS: MS計算值: 547.6; MS發現值: 548($[M+H]^+$)。

苄基胺A1之合成

【0339】 如下所概述，**A1**構建模組可商購獲得或藉由還原胺化合成。

***N*-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)乙胺，A1-18之合成**



iA1-1　　A1-18

【0340】 a) $EtNH_2$、$MgSO_4$、$NaBH_4$、DCM

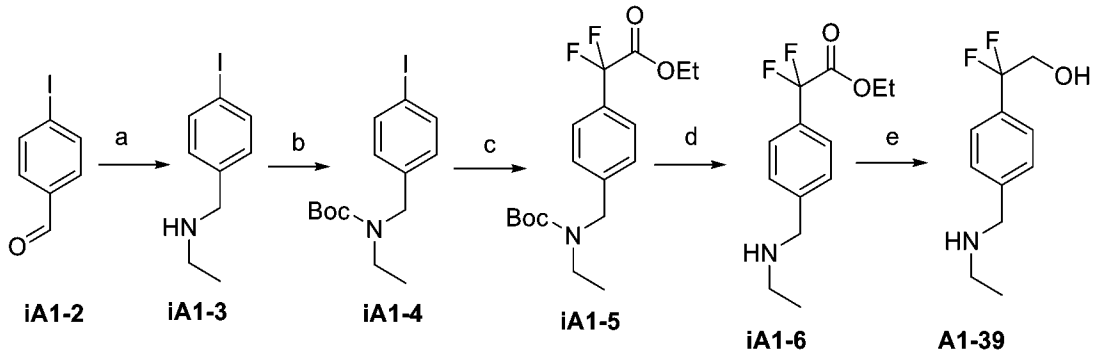
方案A1-18

【0341】 將乾燥的$MgSO_4$（375 mg，3.12 mmol）添加至化合物2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛**iA1-1**（200 mg，1.04 mmol）和$EtNH_2$（0.52 mL，1.04 mmol）在DCM（8 mL）中之溶液中。將混合物在rt下攪拌2 h，然後將$NaBH_4$（119 mg，3.12 mmol）添加到混合物中，並將反應物攪拌過夜。將反應物過濾，並將濾液真空濃縮，以給出呈無色油狀物的粗**A1-18**（267 mg，1.04 mmol）。將粗**A1-18**不經進一步純化而使用。

【0342】 LCMS: MS計算值: 221; MS發現值: 222 ($[M+H]^+$)。

【0343】 藉由還原胺化由相應的烷基胺和4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯甲醛製備**A1-34**和**A1-65**。如在Michael等人PCT國際申請2013011033, 2013年1月中所述製備該醛。

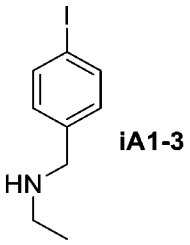
2-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-2,2-二氟乙-1-醇，A1-39之合成



【0344】 a) $EtNH_2$、$NaBH_3CN$、AcOH、MeOH。b) Boc_2O、TEA、MeOH。c) 乙基 2-溴-2,2-二氟乙酸酯、Cu、DMSO。d) TFA、DCM。e) $LiAlH_4$、THF。

方案A1-39

***N*-(4-碘代苄基)乙胺，iA1-3**



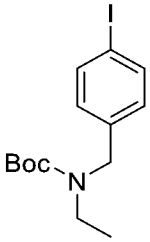
iA1-3

【0345】 將4-碘代苯甲醛**iA1-2**（2 g，8.6 mmol）溶於MeOH（90 mL），並添加$EtNH_2$（4.8 mL，2 M在MeOH中）、AcOH（0.5 mL，8.7 mmol）和$NaBH_3CN$（650 mg，10.3 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌過夜。然後滴加HCl（10 ml，2M），當鼓泡停止時，添加H_2O，並減壓蒸發MeOH。用DCM（x2）萃取水性

殘餘物。用2N NaOH將水相的pH調至鹼性，並用DCM（3x）萃取。將來自鹼性萃取的有機相乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮，以提供**iA1-3**（980 mg，3.75 mmol）。

【0346】 LCMS: MS計算值: 261; MS發現值: 262 ([M+H]+)。

三級丁基 乙基(4-碘代苄基)胺基甲酸酯，iA1-4

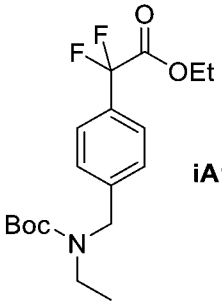


iA1-4

【0347】 將**iA1-3**（980 mg，3.75 mmol）懸浮於MeOH（30 mL）並添加TEA（1.0 mL，7.2 mmol），接著添加Boc_2O（1 g，4.6 mmol）。將該混合物在rt下攪拌18h。然後將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物重新溶解在DCM中，並用H_2O（x3）和鹽水（x1）洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並真空濃縮，以提供**iA1-4**（1.16 g，3.2 mmol）。

【0348】 LCMS: MS計算值: 361; MS發現值: 362 ([M+H]+)。

乙基2-(4-(((三級丁氧基羰基)(乙基)胺基)甲基)苯基)-2,2-二氟乙酸酯，iA1-5



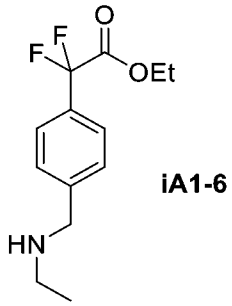
iA1-5

【0349】 將**iA1-4**（400 mg，1.1 mmol）、乙基 2-溴-2,2-二氟乙酸酯（0.3 mL，2.3 mmol）和Cu（250 mg，3.9 mmol）懸浮於密封管中的DMSO（8 mL）中並過夜加熱至60°C。將反應物傾倒在NH_4Cl（100 mL）的飽和溶液上，並添加H_2O（50

mL）。將該水相用EA（x3）萃取，並將合併的EA相乾燥（$MgSO_4$）並真空濃縮。將殘餘物（650 mg）藉由Flash CC（Hex : EA = 100 : 0至90 : 10）純化，以提供**iA1-5**（365 mg，1.0 mmol）。

【0350】 LCMS: MS計算值: 357; MS發現值: 358 ($[M+H]^+$)。

乙基2-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-2,2-二氟乙酸酯，iA1-6

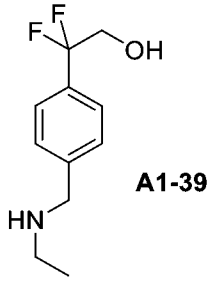


iA1-6

【0351】 將**iA1-5**（365 mg，1.0 mmol）溶於DCM（10 mL）並然後添加TFA（2 mL，26.1 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌幾小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物懸浮在H_2O中，並藉由分批添加Na_2CO_3使其呈鹼性，然後將水相用Et_2O（x2）萃取。將該合併的有機相用H_2O（x1）洗滌，用$MgSO_4$乾燥並真空濃縮，以提供**iA1-6**（136 mg，0.53mmol）。

【0352】 LCMS: MS計算值: 257; MS發現值: 258 ($[M+H]^+$)。

2-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-2,2-二氟乙-1-醇，A1-39



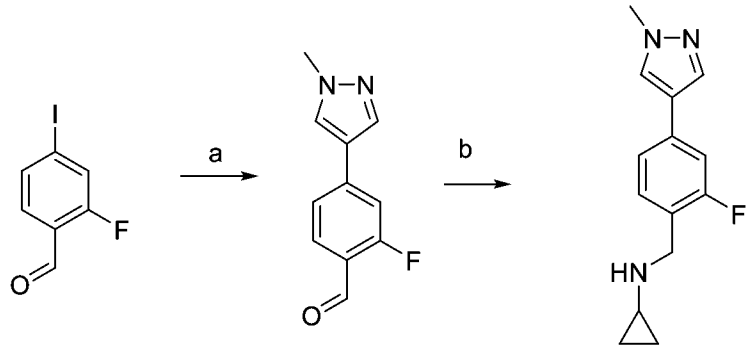
A1-39

【0353】 將$LiAlH_4$（80 mg，2.1 mmol）在THF（4 ml）中之懸浮液用冰浴冷卻並然後滴加**iA1-6**（136 mg, 0.53mmol）在THF（2 mL）中之溶液。使反應

混合物達到rt並再攪拌2h。向該混合物中逐滴依次添加以下：H_2O（0.2 mL）、NaOH（2N，0.2 mL），最後係H_2O（0.6 mL）。通過Celite®過濾後，將濾液乾燥（$MgSO_4$），過濾並真空濃縮，以提供**A1-39**（92 mg，0.43 mmol）。

【0354】 LCMS: MS計算值: 215; MS發現值: 216 ($[M+H]^+$)。

_N_-(2-氟-4-(1-甲基-1_H_-吡唑-4-基)苄基)環丙胺，A1-67之合成：

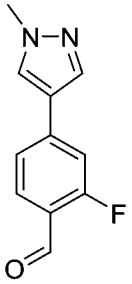


iA1-7 **iA1-8** **A1-67**

【0355】 a) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1_H_-吡唑、$PdCl_2$dppf、DCM、$NaHCO_3$、二噁烷。b) 環丙胺、$NaBH_4$、MeOH。

方案A1-67

2-氟-4-(1-甲基-1_H_-吡唑-4-基)苯甲醛，iA1-8



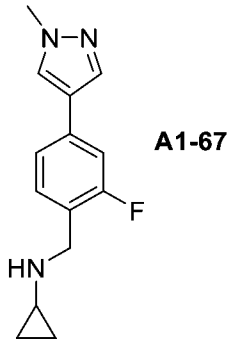
iA1-8

【0356】 將2-氟-4-碘代苯甲醛**iA1-7**（1.05 g，4.20 mmol）和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑（1.75 g，8.41 mmol）溶於1,4-二噁烷（12 mL）並添加$NaHCO_3$（6.3 mL，13 mmol，2M）。將N_2鼓泡通過溶

液，然後添加PdCl2dppf.DCM。將反應混合物在密閉管中在80°C下加熱過夜。將冷卻的反應混合物通過Celite®過濾，用EA洗滌，並真空除去溶劑。將殘餘物藉由Fash CC（Hex : Et_2O）純化以提供**iA1-8**（826 mg，4.05 mmol）。

【0357】 LCMS: MS計算值: 204; MS發現值: 205 ($[M+H]^+$)。

***N*-(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)環丙胺，A1-67**



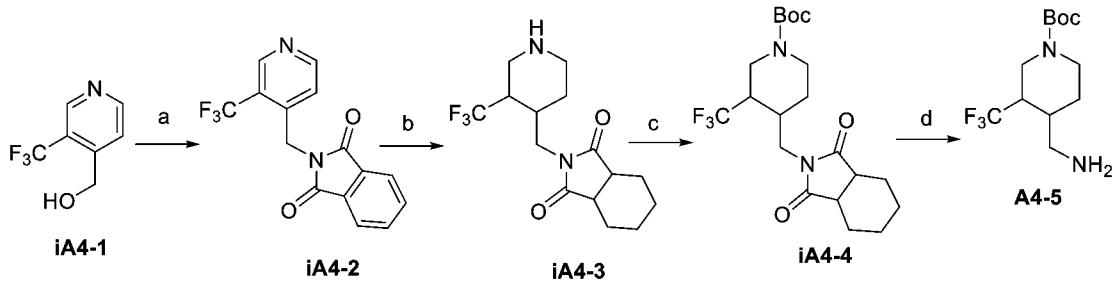
【0358】 將環丙胺（310 μL，4.47 mmol）添加至**iA1-8**（826 mg，4.05 mmol）在MeOH（30 mL）中之溶液中。將反應混合物加熱至回流過夜，冷卻至0°C，然後添加$NaBH_4$（306 mg，8.09 mmol），然後在rt下攪拌4h。真空除去溶劑，添加H_2O，並將產物用DCM萃取。將合併的有機相用H_2O、鹽水洗滌，通過相分離器筒乾燥並濃縮，以提供**A1-67**（806 mg，3.29 mmol）。

【0359】 LCMS: MS計算值: 245; MS發現值: 256 ($[M+H]^+$)。

Boc保護的哌啶，A4之合成：

【0360】 如下所概述，**A4**構建模組可商購獲得或合成。

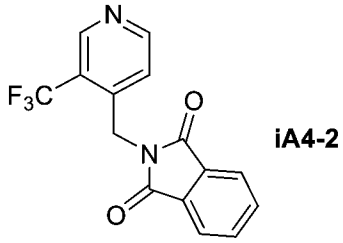
三級丁基 4-(胺基甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸酯，A4-5之合成



【0361】 a) 苯鄰二甲醯亞胺、DCM、Ph_3P、DIAD。b) PtO_2、H_2、AcOH。c) TEA、DCM、Boc_2O。d) 肼、EtOH。

方案A4-5

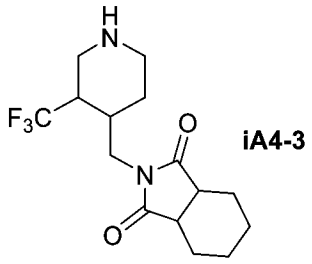
2-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮，iA4-2



【0362】 在攪拌和0°C下，將DIAD（1.20 g，5.97 mmol）添加至(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)MeOH（**iA4-1**）（0.70 g，3.98 mmol）、鄰苯二甲醯亞胺（0.70 g，4.77 mmol）和Ph_3P（1.56 g，5.97 mmol）在DCM（50 mL）中之溶液中。其後，將反應物在rt下攪拌4h，然後用H_2O淬滅。將所得混合物用DCM（2 x 50 mL）萃取，將合併的有機相乾燥（Na_2SO_4），濃縮，並將殘餘物藉由Flash CC（EA : PE = 1 : 5）純化，以產生呈白色固體的粗**iA4-2**（1.2 g），其含有鄰苯二甲醯亞胺。該粗物質未經進一步純化即使用。

【0363】 LCMS: MS計算值: 306; MS發現值: 307 ($[M+1]^+$)。

2-((3-(三氟甲基)哌啶-4-基)甲基)六氫-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮，iA4-3

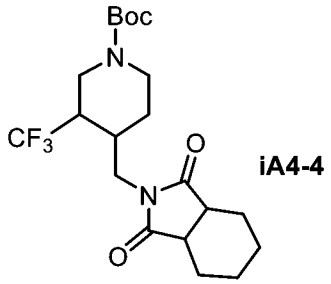


iA4-3

【0364】 在rt下，將PtO_2（0.2 g）添加到**iA4-2**（1.2 g，3.9 mmol）在AcOH（5 mL）中之溶液中，並將該反應物在50°C在H_2（60 psi）下攪拌2天。其後，在0°C用NH_4OH將pH調節至8-9。將所得混合物用EA（2 x 100 mL）萃取，並將合併的有機相用鹽水（10 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），最後濃縮，以產生呈黃色油狀物的**iA4-3**（1.4 g），其無需進一步純化即可使用。

【0365】 LCMS: MS計算值: 318; MS發現值: 319 ($[M+1]^+$)。

三級丁基 4-((1,3-二側氧基八氫-2H-異吲哚-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸酯（iA4-4）

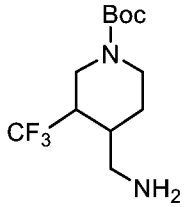


iA4-4

【0366】 在rt下，將Boc_2O（1.02 g，4.68 mmol）添加至**iA4-3**（1.4 g，3.9 mmol）和TEA（0.78 g，7.8 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液中。將反應物在rt下攪拌2，然後添加H_2O。將所得混合物用DCM（2 x 50 mL）萃取，並將合併的有機相乾燥（Na_2SO_4），並濃縮，以產生呈黃色油狀物的**iA4-4**（1.7 g）。該物質未經進一步純化即使用。

【0367】 LCMS: MS計算值: 418; MS發現值: 363 ($[M+1-56]^+$)。

三級丁基 4-(胺基甲基)-3-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸酯（A4-5）

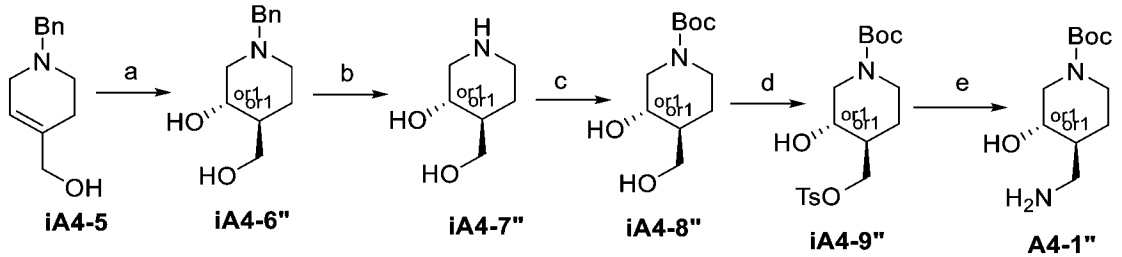


A4-5

【0368】 在rt下，將水合肼（85%，6 mL）添加至**iA4-4**（粗1.4 g，3.9 mmol）在EtOH（10 mL）中之溶液中。將反應加熱到80°C持續3 h，然後添加H_2O（10 mL）。蒸發EtOH，並將所得混合物用EA（2 x 50 mL）萃取。將合併的有機相乾燥（Na_2SO_4）並濃縮，以提供呈棕色油狀物的**A4-5**（0.9 g），其無需進一步純化即可使用。

【0369】 LCMS: MS計算值: 282; MS發現值: 227 ($[M+1-56]^+$)。

鏡像異構物富集的*rel*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯，A4-1”之合成

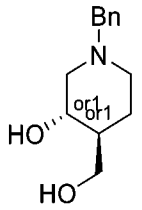


iA4-5 **iA4-6"** **iA4-7"** **iA4-8"** **iA4-9"** **A4-1"**

【0370】 a) (+)-異松蒎基硼烷（alpine boramine）TMEDA複合物、$BF_3.Et_2O$、Et_2O/THF，然後H_2O_2、NaOH。b) Pd/C、HCO_2NH_4、MeOH。c) Boc_2O、DCM/MeOH。d) TsCl、吡啶。e) NH_3。

方案A4-1”

***rel*-(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇，iA4-6”**



iA4-6"

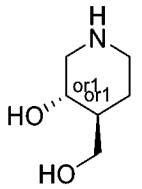
【0371】 在惰性氣氛（Ar）和rt下，將$BF_3 \cdot Et_2O$（12 mL，97.2 mmol）滴加到(+)-異松蒎基硼烷TMEDA複合物（20.28 g，48.7 mmol）在乾燥Et_2O（150 mL）和乾燥THF（32 mL）的混合物中的攪拌溶液中。2 h 15min後，在約15 min內，將**iA4-5**（7.6 g，37.0 mmol）在THF（32 mL）中之溶液滴加到白色懸浮液中，並將反應在rt攪拌2,5 h，然後升至55°C過夜。將反應物在冰浴上冷卻，然後逐滴添加H_2O（7.6 mL），接著添加NaOH（5M，12 mL）和H_2O_2水溶液（35%，19,2 mL），最後添加水性NaOH（50%，48 mL）。然後將混合物加熱至回流（油浴60°C）持續4h，然後冷卻至rt。添加K_2CO_3的水溶液（飽和，80 mL）並將混合物用EA（3 x 400 mL）萃取。乾燥合併的有機相，真空濃縮，以給出油狀物（26 g）。將粗材料溶解在EA（220 mL）中，並用HCl（5M，2 x 110 mL）萃取。將合併的酸性水層用EA（200 mL）洗滌，在冰浴上冷卻，然後分批添加固體K_2CO_3（約101 g），直到水相的pH保持強鹼性。其後，用EA（4 x 200 mL）萃取鹼性水相，並將合併的EA相乾燥並真空濃縮，以給出**iA4-6"**（8.08 g，36mmol）。

【0372】 MS計算值: 221; MS發現值: 222 ($[M+H]^+$)。

【0373】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 1.16 - 1.31 (m, 1H), 1.42 - 1.61 (m, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 2.91 - 3.00 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 3H), 7.17 - 7.34 (m, 5H)。

【0374】 HPLC分析（Chiralpak ID，梯度：1% -45% iIPA（+0.2% DEA）在CO_2中，在17 min內）顯示鏡像異構物的88 : 12混合物（76% ee）

***rel*-(3*R*,4*R*)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇，iA4-7”**



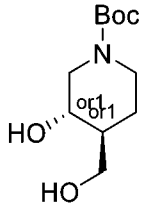
iA4-7"

【0375】 將甲酸銨（6.91 g，109.6 mmol）和Pd/C（10%，0.711 g，0.67 mmol）添加到**iA4-6”**（8.08 g，36.5 mmol）在MeOH（110 mL）中之溶液中，將反應物攪拌並加熱至回流（油浴溫度為80°C）。30 min後以及60 min後添加另外部分的Pd/C（10%，0.711 g，0.67 mmol）。3.5 h後，將反應混合物冷卻並通過Celite®過濾。將濾餅用MeOH洗滌，將濾液和洗滌液合併並減壓濃縮，以給出**iA4-7”**（4.70 g，35.8 mmol）。

【0376】 MS計算值: 131; MS發現值: 132 ($[M+H]^+$)。

【0377】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.98 - 1.13 (m, 1H), 1.20 - 1.33 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 2.07 - 2.18 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.36 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H)。

***rel*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯，iA4-8”**



iA4-8"

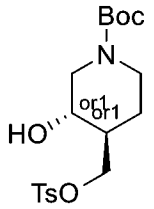
【0378】 滴加Boc_2O（7.82 g，35.8 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液至**iA4-7”**（4.70 g，35.8 mmol）在DCM（30 mL）和MeOH（12 mL）的混合物中的攪拌

的冷卻（冰浴）溶液中。攪拌過夜後，將混合物濃縮並將殘餘物藉由Flash CC（MeOH : DCM = 0 : 100-5 : 95）純化，以產生呈無色油狀物的**iA4-8"**（7.96 g）。

【0379】 MS計算值: 231; MS發現值: 232 ($[M+H]^+$)。

【0380】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 1.07 - 1.21 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.53 - 1.62 (m, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 2.47 - 2.58 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 1H), 3.49 - 3.60 (m, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 3.98 - 4.31 (m, 2H)。

***rel*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-3-羥基-4-((甲苯磺醯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯，iA4-9"**



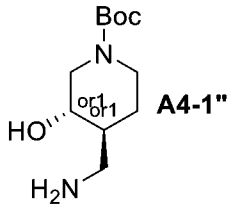
iA4-9"

【0381】 在冰浴上，將TsCl（7.22 g，37.9 mmol）分批（在10 min內）添加到**iA4-8"**（7.96 g，34.4 mmol）在乾燥的吡啶（17 mL）中之攪拌溶液中。使混合物在3 h內達到rt。隨後，將混合物用DCM稀釋，用水性HCl（1 M）、水性$NaHCO_3$（4%）、鹽水洗滌，乾燥並濃縮，以給出黃色黏稠油狀物。將該殘餘物藉由flash CC（EA : Hex = 0 : 100-40 : 60）純化，以產生呈白色固體的**iA4-9"**（8.49 g，22 mmol）。

【0382】 MS計算值: 385; MS發現值: 386 ($[M+H]^+$)。

【0383】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 1.36 - 1.42 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.62 - 1.73 (m, 2H), 2.42 - 2.54 (m, 4H), 2.55 - 2.71 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 3.93 - 4.14 (m, 2H), 4.15 - 4.32 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 - 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

***rel*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯，A4-1"**



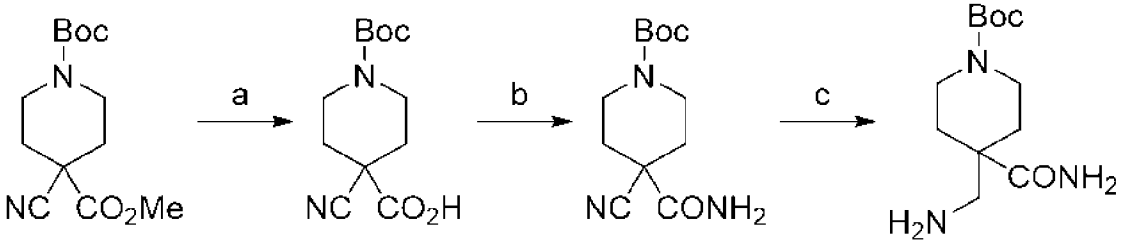
A4-1"

【0384】 將**iA4-9"**（52 mg，0.14 mmol）在壓力管中溶於NH_3（32 wt%，0.82 mL，14 mmol）中，並將反應混合物在80°C加熱。冷卻至rt後，添加H_2O，並將產物用DCM萃取。將合併的有機層用H_2O洗滌，通過相分離器筒乾燥並真空濃縮，以產生呈白色固體的**A4-1"**（27 mg，0.12 mmol）。

【0385】 MS計算值: 230; MS發現值: 231 ($[M+H]^+$)。

【0386】 然後將該鏡像異構物富集的中間體用於合成相應的**A6**中間體，其隨後按照上述實驗步驟得到相應的**A7**最終化合物。

三級丁基 4-(胺基甲基)-4-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸酯，A4-9之合成

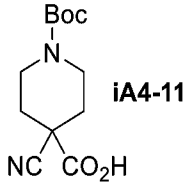


iA4-10 **iA4-11** **iA4-12** **A4-9**

【0387】 a) LiOH、THF。b) NH_3、HATU、DMF。c) PtO_2、AcOH。

方案A4-9

1-(三級丁氧基羰基)-4-氰基哌啶-4-甲酸，iA4-11。

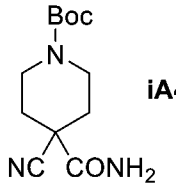


iA4-11

【0388】 將1-(三級丁基) 4-甲基 4-氰基哌啶-1,4-二甲酸酯，**iA4-10,**（500 mg，1.9 mmol）溶於THF（7 mL）並添加LiOH（180 mg，7.2 mmol）在H_2O（1 mL）中之溶液。將反應混合物在rt下攪拌過夜。將反應混合物用Et_2O（20 mL）稀釋並然後用H_2O（3 x 10 mL）洗滌。將水相用檸檬酸（1N，10 mL）酸化，並用DCM（3 x 20 ml）萃取。將合併的有機相乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮，以提供**iA4-11**（503 mg，1.98 mmol）。

【0389】 LCMS: MS計算值: 254; MS發現值: 253 ([M-H]$^-$)。

三級丁基 4-胺基甲醯基-4-氰基哌啶-1-甲酸酯，iA4-12。

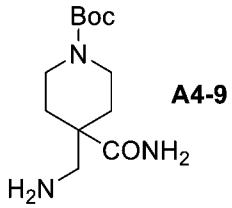


iA4-12

【0390】 將**iA4-11**（500 mg，1.9 mmol）溶於DMF（10 mL）並添加DIEA（1.0 mL，5.7 mmol），接著添加NH_3（6 ml，0.5M溶液）和HATU（900 mg，2.4 mmol）。將該混合物在rt攪拌18 h，然後用EA（100 mL）稀釋並用H_2O（2 x 25 mL）洗滌。將有機相乾燥（$MgSO_4$）並真空濃縮，以提供**iA4-12**（700 mg，2.76 mmol）。

【0391】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.07 (td, J = 13.2, 12.6, 4.4 Hz, 2H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 3.72 (dtd, J = 13.3, 6.7, 4.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H)。

三級丁基 4-(胺基甲基)-4-胺基甲醯基哌啶-1-甲酸酯，A4-9。

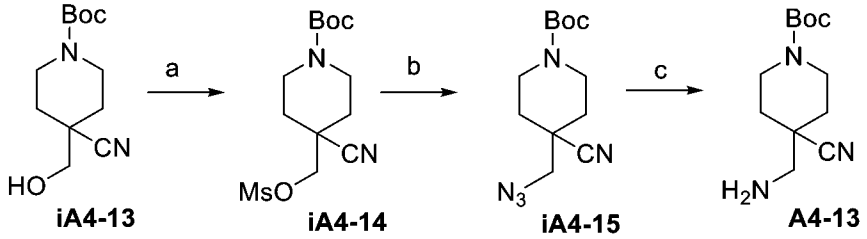


A4-9

【0392】 將PtO_2（45 mg，0.2 mmol）添加到**iA4-12**（480 mg，1.9 mmol）在AcOH（10 ml）中之溶液中。該混合物在Parr裝置中在15 Psi下氫化18 h。將反應混合物過濾並真空濃縮，以產生呈油狀物的**A4-9**（390 mg，1.5 mmol）。

【0393】 LCMS: MS計算值: 257; MS發現值: 258 ($[M+H]^+$)。

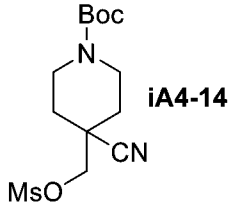
三級丁基 4-(胺基甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯，A4-13之合成：



【0394】 a) MsCl、TEA、DCM。b) NaN_3、DMF。c) H2、Pd/C、EtOH。

方案A4-13

三級丁基 4-氰基-4-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯，iA4-14。

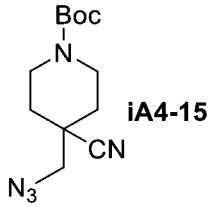


iA4-14

【0395】 將TEA（726 μL，5mmol）和甲磺醯氯（193 μL，2.5mmol）添加到三級丁基 4-氰基-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸酯**iA4-13**（500 mg，2 mmol）在20 mL的無水DCM中之溶液中，並且將反應在rt下攪拌2 h。其後，添加DCM（20 mL）。將有機相用H_2O（30 mL）、鹽水（30 mL）洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並真空濃縮，以提供呈白色固體的**iA4-14**（642 mg，2.02 mmol）。

【0396】 LCMS: MS計算值: 318.4; MS發現值: 319 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(疊氮甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯，iA4-15。

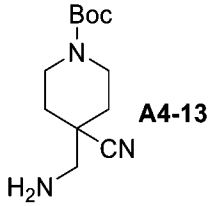


iA4-15

【0397】 將NaN_3（840 mg，13 mmol）添加到**iA4-14**（0.42 g，1.3 mmol）在DMF（0.5 mL）中之溶液中，並將該反應混合物在100°C攪拌2天。添加更多NaN_3（420 mg），並將反應物在100°C下再攪拌15 h。然後，將反應混合物用Et_2O（30 mL）和H_2O（30 mL）處理，將有機相用鹽水（30 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4）並真空濃縮，以給出**iA4-15**（0.34 g，1.28 mmol）。

【0398】 LCMS: MS計算值: 265.3; MS發現值: 266 ($[M+H]^+$)。

三級丁基 4-(胺基甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸酯，A4-13。



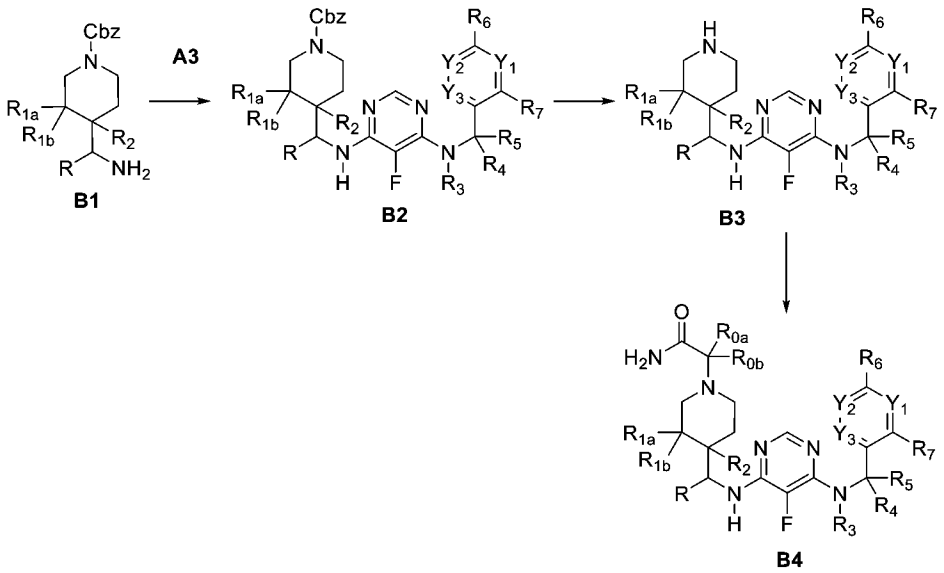
A4-13

【0399】 將**iA4-15**（26 mg，0.097 mmol）在EtOH（3 ml）中之溶液添加到Pd/C（10%，3 mg）中，並置於H_2（1 atm）下，並攪拌反應混合物過夜。然後將混合物通過Celite®墊過濾，並真空濃縮，以提供**A4-13**（20 mg，0.08 mmol）。

【0400】 LCMS: MS計算值: 239.3; MS發現值: 240 ($[M+H]^+$)。

通用方法B - 從Cbz保護的哌啶進行合成。

通用方案B

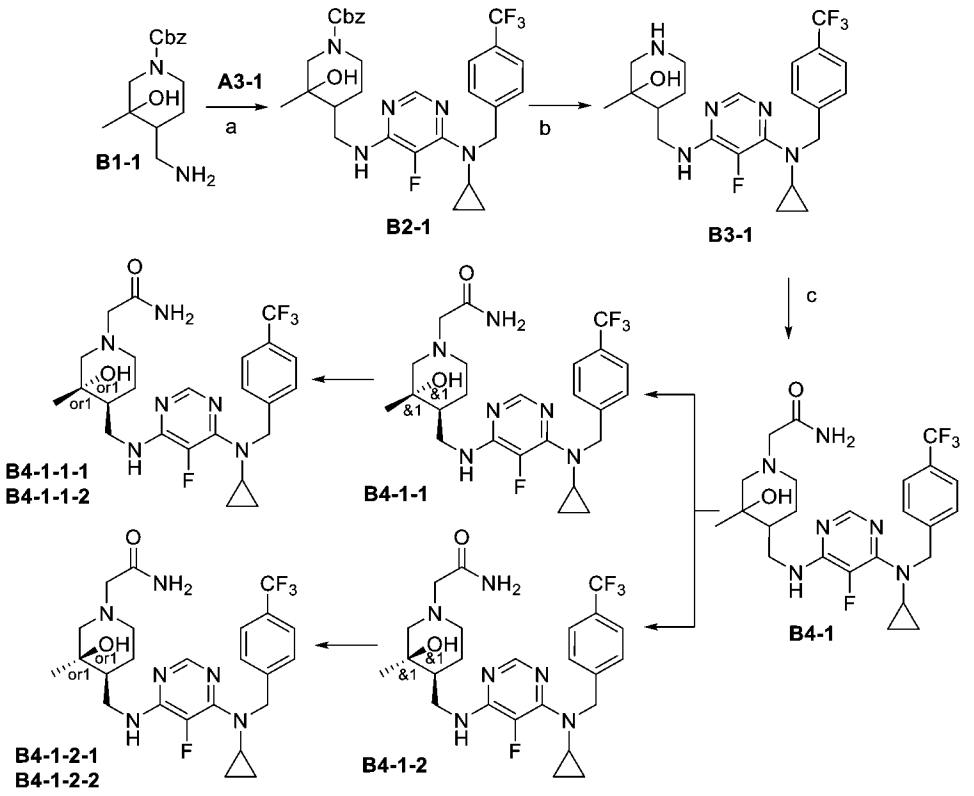


【0401】 將中間體**A3**、鹼（例如DIEA、TEA或K_2CO_3）和初級胺**B1**溶於溶劑（例如DMSO或DMSO-H_2O、H_2O、H_2O-EtOH混合物）並然後將溫度升高至70°C - 100°C過夜，或直到反應被視為完成。其後，處理和純化得到中間體**B2**。然後隨後的Cbz去保護給出**B3**，其在不經進一步純化的情況下通常用於與2-溴乙醯胺和合適的鹼如K_2CO_3、DIEA、TEA進行烷基化以產生**B4**。

【0402】 在**B4**產物為立體異構物混合物的情況下，通常（但不總是）對其進行手性拆分（層析），以獲得單一的立體異構物作為終產物。

實例B4-1

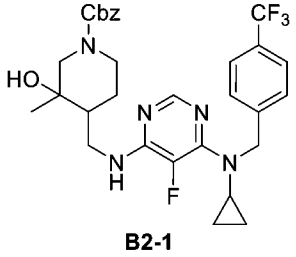
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺（B4-1）之合成，然後純化立體異構物B4-1-1和B4-1-2。



【0403】 a) DIEA、DMSO。b) $Pd(OH)_2$、H_2、MeOH。c) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3、DMF。

方案B4-1

苄基 4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯（B2-1）

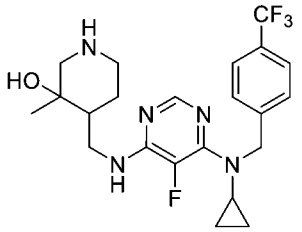


【0404】 向苄基 4-(胺基甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯（173 mg，0.62 mmol）和**A3-1**（205 mg，0.62 mmol）在DMSO（6 mL）中之溶液中添加DIEA（241 mg，1.87 mmol）並將反應物在微波輻射下於90°C攪拌2 h。冷卻至rt後，添加H_2O（60 mL）並將混合物用EA（3 x）萃取。將合併的有機層用鹽水（2 x 20

mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型TLC（MeOH : DCM = 1 : 20）純化，以提供呈白色固體的**B2-1**（267 mg，0.45 mmol），其無需進一步純化即可使用。

【0405】 LCMS: 觀察值MS 588 ($[M+1]^+$)。

4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-甲基哌啶-3-醇（B3-1）

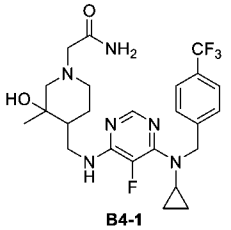


B3-1

【0406】 將$Pd(OH)_2$（90 mg，20%）添加至**B2-1**（267 mg，0.46 mmol）在MeOH（10 mL）中之溶液中，並將反應物在rt下在H_2（1 atm）下攪拌過夜。過濾混合物，並將濾液真空濃縮，以產生呈白色固體的**B3-1**（366 mg），其無需進一步純化即可使用。

【0407】 LCMS: MS計算值: 453; MS發現值: 454 ($[M+1]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-3-甲基哌啶-1-基)乙醯胺（B4-1）



B4-1

【0408】 在rt下，將K_2CO_3（1.12 g，8.10 mmol）和2-溴乙醯胺（233 mg，1.62 mmol）添加至**B3-1**（366 mg，0.81 mmol）在DMF（10 mL）中之溶液中。

將反應物在35°C下攪拌4 h，然後藉由添加H_2O（80 mL）淬滅。將所得混合物用EA（3 x 30 mL）萃取，並將合併的有機層用鹽水（3 x 20 mL）洗滌，並真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物（540 mg），以提供兩種呈白色固體的非鏡像異構產物**B4-1-1**（140 mg）和**B4-1-2**（130 mg）。

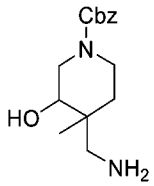
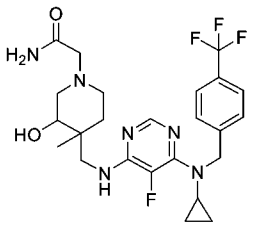
【0409】 然後將**B4-1-1**進行手性層析以產生**B4-1-1-1**（第1洗脫異構物）和**B4-1-1-2**（第2洗脫異構物）。**NUE020138和NUE020139**

【0410】 然後將**B4-1-2**進行手性層析以產生**B4-1-2-1**（第1洗脫異構物）和**B4-1-2-2**（第2洗脫異構物）。**NUE020698和NUE020699**

【0411】 MS計算值: 510; MS發現值: 511 ([M+1]+)。

【0412】 根據**通用方法B**，使用所示的起始材料（表B）合成以下化合物。

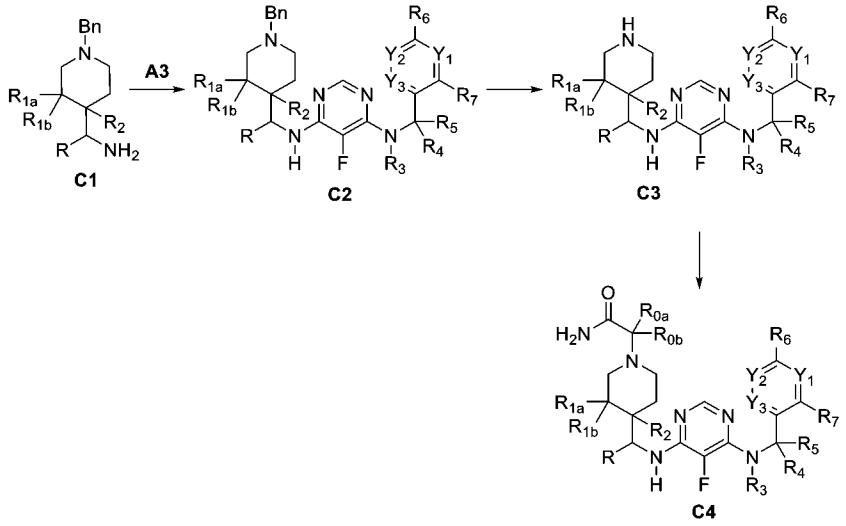
[**表B**]：

B1	**B4**
B1-2  苄基 4-(胺基甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸酯	**B4-2-1-1**  2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
B1-2	**B4-2-1-2** 2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

【0413】 對於B4-2化合物，僅分離了2種化合物（鏡像異構物）。

通用方法C：

通用方案C

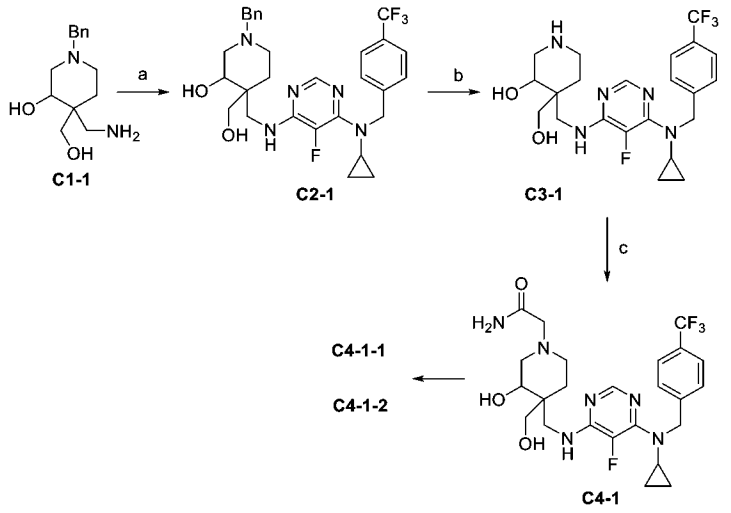


【0414】 將中間體**A3**、鹼（例如DIEA、TEA或K_2CO_3）和初級胺**C1**溶於溶劑（例如DMSO或DMSO-H_2O、H_2O、H_2O-EtOH混合物）並然後將溫度升高至70°C - 100°C過夜，或直到反應被視為完成。其後，處理和純化得到中間體**C2**。隨後的在H_2氣氛下的Bn去保護和使用Pd作為催化劑給出**C3**，其在不經進一步純化的情況下通常用於與2-溴乙醯胺和合適的鹼如K_2CO_3、DIEA、TEA進行烷基化以產生**C4**。

【0415】 在**C4**產物為立體異構物混合物的情況下，通常（但不總是）對其進行手性拆分（層析），以獲得單一的立體異構物作為終產物。

實例C4-1

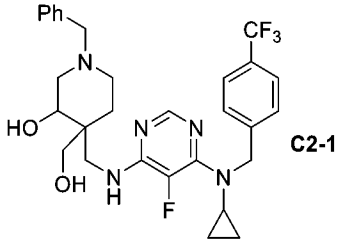
2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺（C4-1）之合成並分離兩個異構物（C4-1-1和C4-1-2）。



【0416】 a) DIEA、**A2-1**、DMSO。b) Pd/C、H_2、EA。e) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3。

方案C4-1

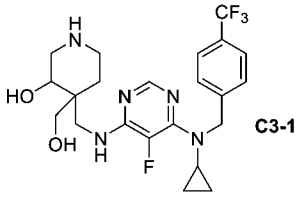
1-苄基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇（C2-1）



【0417】 將DIEA（465 mg，3.6 mmol）和**A3-1**（434 mg，1.32 mmol）添加至**C1-1**（300 mg，1.2 mmol）在DMSO（5 mL）中之溶液中。將反應物在微波輻射下加熱至95°C過夜。然後將混合物倒入H_2O（20 mL）並用EA（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並然後真空濃縮。將殘餘物藉由Flash CC（DCM/MeOH = 10 : 1）純化，以提供呈黃色油狀物的**C2-1**（432 mg，64%產率）。

【0418】 LCMS: MS計算值: 559; MS發現值: 560 ($[M+1]^+$)。

4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇（C3-1）

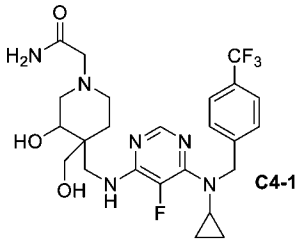


C3-1

【0419】 先將Pd/C（10%，90 mg）並其後將幾滴HOAc添加至**C2-1**（432 mg，0.77 mmol）在EA（10 mL）中之溶液中。將反應物在環境溫度下在H_2氣氛（1 atm）下攪拌2天。然後將混合物過濾，用EA洗滌，並用飽和$NaHCO_3$中和pH。將所得混合物用EA萃取，將合併的有機相真空濃縮，以提供呈棕色半固體的粗**C3-1**（247 mg，68%產率），其無需進一步純化即可使用。

【0420】 LCMS: MS計算值: 469; MS發現值: 470 ($[M+1]^+$)。

2-(4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺（C4-1）



C4-1

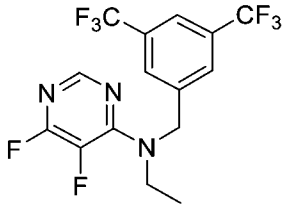
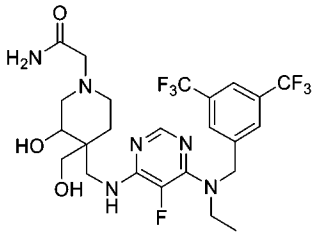
【0421】 將2-溴乙醯胺（87 mg，0.63 mmol）和K_2CO_3（363 mg，2.6 mmol）添加至**C3-1**（247 mg，0.52 mmol）在DMF（10 mL）中之溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。將反應物倒入H_2O（30 mL），用EA（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（30 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並然後真空濃縮。將殘餘物藉由Flash CC（DCM/MeOH = 15/1）純化，以產生呈白色固體的**C4-1**（84 mg，30%產率）。

兩個異構物C4-1 - C4-1-1和C4-1-2的分離

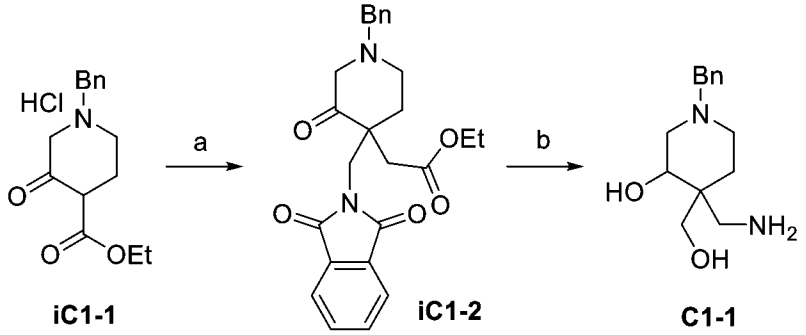
【0422】 製備型手性HPLC後，將兩個鏡像異構物**C4-1-1**（第1洗脫異構物）和**C4-1-2**（第2洗脫異構物）從呈白色固體的外消旋化合物**C4-1**分離。

【0423】 根據**通用方法C**，使用所示的起始材料（表C）合成以下化合物。

[表C]：

C1	A3	C4
C1-1	**A3-3**  *N*-(3,5-雙(三氟甲基)苄基)-*N*-乙基-5,6-二氟嘧啶-4-胺	**C4-2-1**  2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
C1-1	**A3-3**	**C4-2-2** 2-(4-(((6-((3,5-雙(三氟甲基)苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

4-(胺基甲基)-1-苄基-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇，C1-1之合成

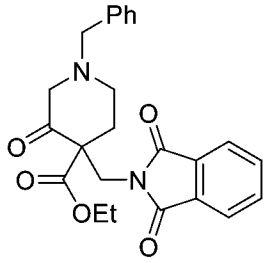


iC1-1　　iC1-2　　C1-1

【0424】 a) 2-(溴甲基)苯鄰二甲醯亞胺、*t*BuOK、THF。b) $NaBH_4$、*i*PrOH/H_2O。

方案C1-1

乙基 1-苄基-4-((1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-3-側氧基哌啶-4-甲酸酯，iC1-2

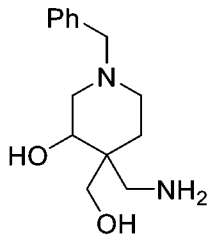


iC1-2

【0425】 將乙基 1-苄基-3-側氧基哌啶-4-甲酸酯鹽酸鹽**iC1-1**（5.0 g，16.8 mmol）添加至*t*BuOK（5.6 g，50 mmol）在THF（50 mL）中之冰冷卻的懸浮液中並將反應物在0°C下攪拌30min。然後將反應物溫熱至rt，並在該溫度下攪拌60 min。在0°C下添加2-(溴甲基)苯鄰二甲醯亞胺（6.3 g，25.2 mmol）在THF（30 mL）中之溶液之前再次冷卻反應物。將反應混合物在0°C攪拌60 min，溫熱至環境溫度，並在此溫度下攪拌過夜。用NH_4Cl（飽和的，50 mL）淬滅反應，用EA（3 x 50 mL）萃取，將合併的有機相用鹽水（50 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾，濃縮，並將殘餘物藉由Flash CC（DCM：MeOH = 20：1）純化，以提供呈白色固體的粗**iC1-2**（2.4 g，34%產率）。

【0426】 LCMS: MS計算值: 420; MS發現值: 421 ($[M+1]^+$)。

4-(胺基甲基)-1-苄基-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇，C1-1



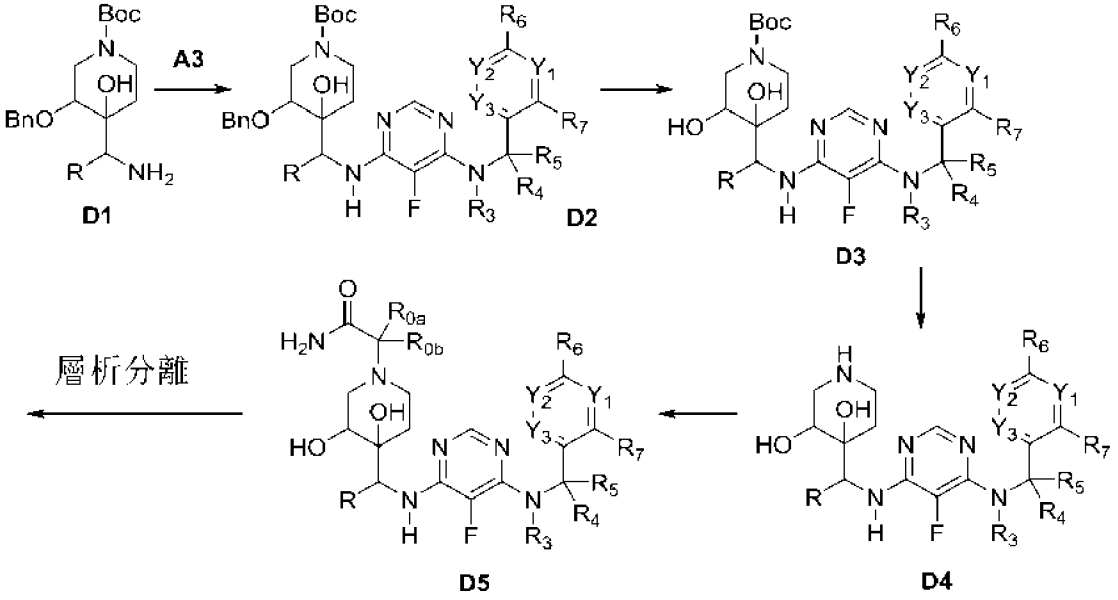
C1-1

【0427】 在rt下，將$NaBH_4$（1.2 g，31.4 mmol）添加至粗**iC1-2**（2.2 g，5.2 mmol）在*i*PrOH/H_2O（7/1，72 mL）中之懸浮液中。將反應物在該溫度下攪拌5 h。藉由添加濃HCl使反應淬滅，直到pH為約1。將混合物溫熱至80°C並在該溫度下攪拌過夜。將混合物過濾，並用DCM（10 mL）洗滌。用飽和$NaHCO_3$中和水溶液，冷凍乾燥並溶於EA（20 mL），過濾並用EA（10 mL）洗滌。將合併的有機層真空濃縮，以提供呈淺黃色固體的**C1-1**（600 mg，45%產率），其無需進一步純化即可直接用於下一步。

【0428】 LCMS: MS計算值: 250; MS發現值: 251 ($[M+1]^+$)。

通用方法1D - 1,2-二醇之合成

通用方案1D

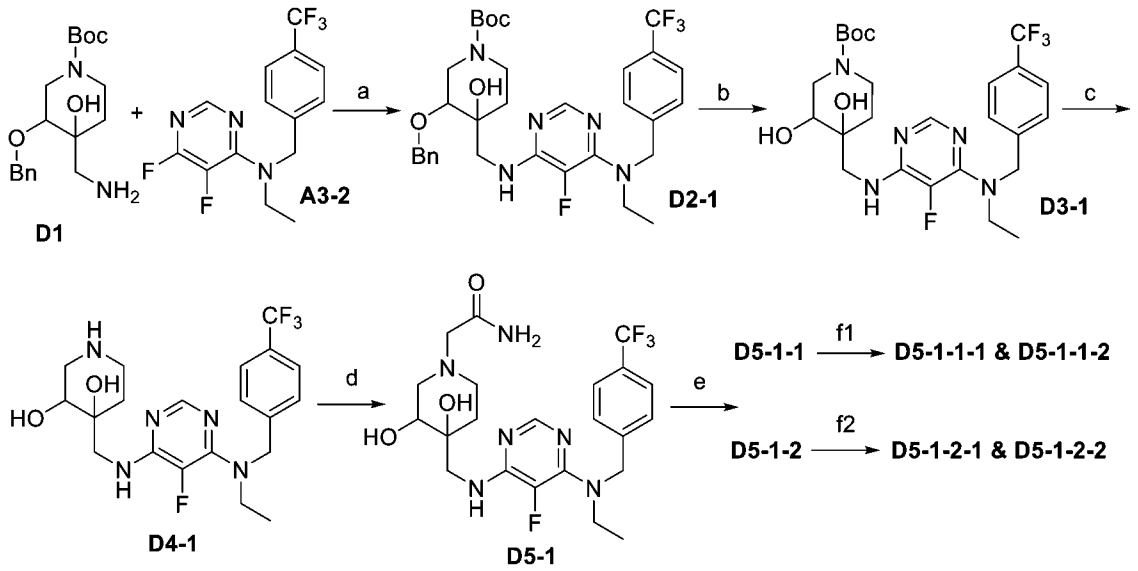


【0429】 將中間體**A3**、鹼（例如DIEA、TEA或Cs_2CO_3）和初級胺**D1**溶於溶劑（例如DMSO或DMSO-H_2O、H_2O、H_2O-乙醇混合物）並將溫度升高至70°C - 100°C過夜，或直到反應被視為完成。然後進行處理和純化，給出中間體**D2**，將其用Pd/C對苄基醚進行去保護，得到**D3**。**D3的**Boc去保護（在DCM中使用TFA）得到中間體**D4**，為相應的鹽。然後將中間體**D4**直接與DMF中的相應2-溴乙醯胺和合適的鹼（最常見的是K_2CO_3）進行烷基化以生成**D5**。

【0430】 使用非手性層析法分離非鏡像異構物（順式反式二醇）。最後，使用手性層析法分離鏡像異構物，得到終化合物。

實例D5-1

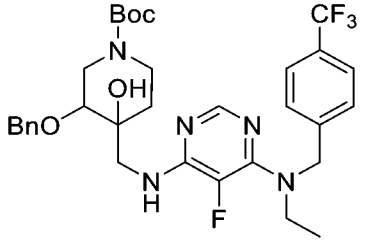
4種立體異構物2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-1-1-1和D5-1-1-2和D5-1-2-1和D5-1-2-2之合成及分離



【0431】 a) DIEA、DMSO、rt。b) Pd/C、NH_4HCO_2、MeOH。c) TFA、DCM。d) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3、DMF。e) 製備型TLC。f1) CHIRALPAK IG，f2) CHIRALPAK IE。

方案D5-1

三級丁基 3-(苄基氧基)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸酯，D2-1。

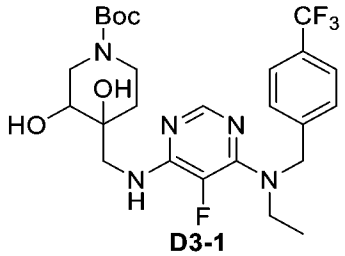


D2-1

【0432】 將DIEA（743 mg，5.8 mmol）添加至粗**D1**（1.36 g）和**A3-2**（608 mg，1.9 mmol）在DMSO（12 mL）中之溶液中。接著將反應物在微波輻射下在90°C下攪拌2 h。然後將混合物倒入H_2O（80 mL），並用EA（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（3 x 20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。將剩餘殘餘物藉由Flash CC（EA : PE = 1 : 5至1 : 2）純化，以給出呈無色油狀物的**D2-1**（1.3 g，> 100%）。

【0433】 LCMS: MS計算值: 633; MS發現值: 634 ($[M+1]^+$)。

三級丁基 4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-甲酸酯，D3-1



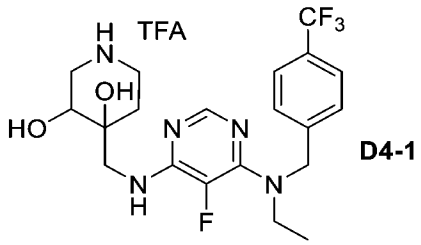
D3-1

【0434】 將Pd/C（10%，1.0 g）添加到**D2-1**（1.3 g，1.9 mmol）和NH_4HCO_2（2.9 g，46.1 mmol）在MeOH（40 mL）中之混合物中。將反應物回流過夜，過

濾且真空濃縮。將剩餘殘餘物藉由Flash CC（EA : PE = 1 : 2至1 : 1.5）純化，以給出呈白色固體的**D3-1**（360 mg，34%）。

【0435】 LCMS: MS計算值: 543; MS發現值: 544 ($[M+1]^+$)。

4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇TFA鹽，D4-1

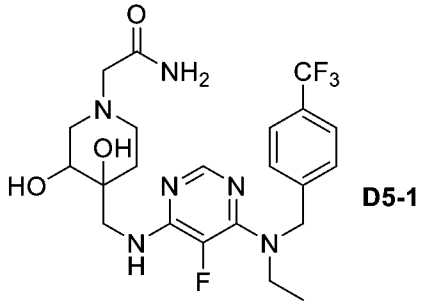


D4-1

【0436】 將TFA（4 mL）添加到**D3-1**（360 mg，0.66 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中，並將該反應物在rt攪拌60 min。將反應混合物*真空濃縮*，以提供呈黃色油狀物的粗**D4-1**（830 mg，> 100%），其無需進一步純化即可使用。

【0437】 LCMS: MS計算值: 443; MS發現值: 444 ($[M+1]^+$)。

2-(4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-1



D5-1

【0438】 將K_2CO_3（911 mg，6.60 mmol）和2-溴乙醯胺（183 mg，1.33 mmol）依次添加到粗**D5-1**（830 mg，0.66 mmol）在DMF（10 mL）中之溶液中並將反應在25°C攪拌2 h。將反應物用H_2O（60 mL）淬滅並然後用EA（3 x 30 mL）萃

取。合併的有機層用鹽水（3 x 15mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。然後根據以下過程純化殘餘物以獲得4種立體異構物。

將立體異構物D5-1-1-1、D5-1-1-2、D5-1-2-1和D5-1-2-2從D5-1分離並分開。

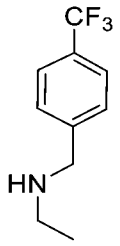
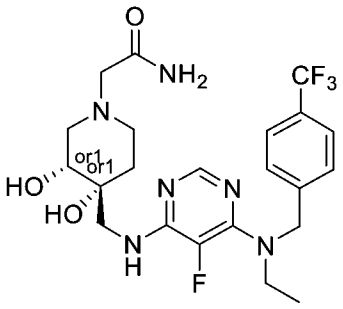
【0439】 製備型TLC（MeOH : DCM = 1 : 10）以提供兩種產物**D5-1-1**（60 mg）和**D5-1-2**（90 mg）。

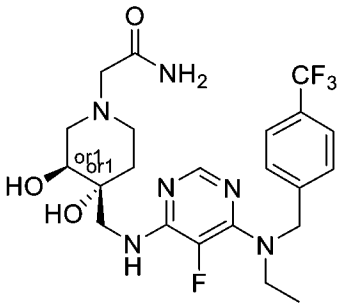
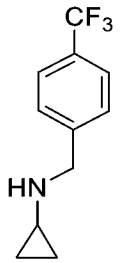
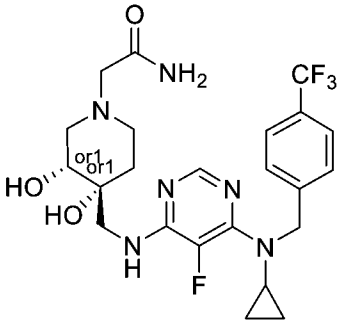
【0440】 其後將**D5-1-1**進行手性層析（CHIRALPAK IG），這得到呈白色固體的鏡像異構物**D5-1-1-1**（第1洗脫異構物）（19 mg）和**D5-1-1-2**（第2洗脫異構物）（19 mg）。

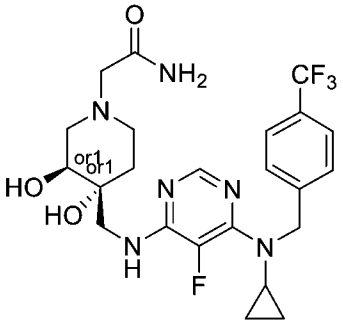
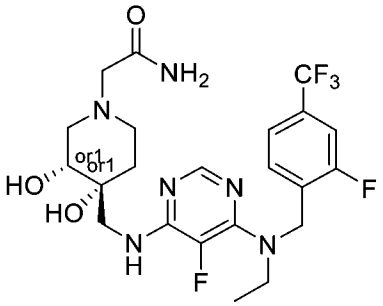
【0441】 其後將**D5-1-2**進行手性層析（CHIRALPAK IE），這得到呈白色固體的鏡像異構物**D5-1-2-1**（第1洗脫異構物）（25 mg）和**D5-1-2-2**（第2洗脫異構物）（26 mg）。

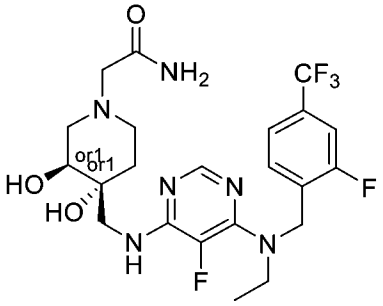
【0442】 使用所示的起始材料（**表D**），使用**通用方法1D**製備以下示例編號。

[表1D]：

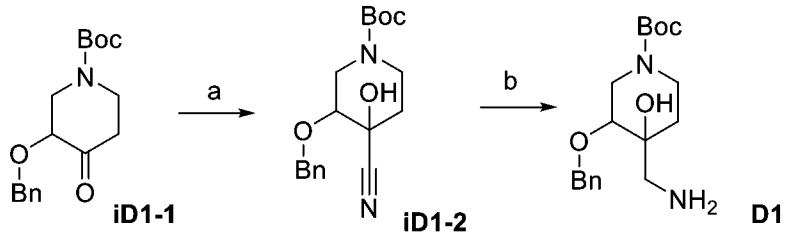
A1	**D5**
A1-13  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**D5-1-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物

A1-13	**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-13	**D5-1-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-13	**D5-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物
A1-1  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)環丙胺	**D5-2-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-1	**D5-2-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

A1-1	**D5-2-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 -第1洗脫異構物
A1-1	**D5-2-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺 -第2洗脫異構物
A1-18  *N*-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**D5-3-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-18	**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

A1-18	**D5-3-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第1洗脫異構物
A1-18	**D5-3-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 第2洗脫異構物

三級丁基 4-(胺基甲基)-3-(苄基氧基)-4-羥基哌啶-1-甲酸酯，D1之合成

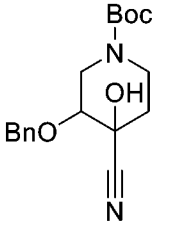


iD1-1　iD1-2　D1

【0443】 a) KCN、$NaHCO_3$、DCM、H_2O。b) $LiAlH_4$、THF。

方案D1

三級丁基 3-(苄基氧基)-4-氰基-4-羥基哌啶-1-甲酸酯，iD1-2

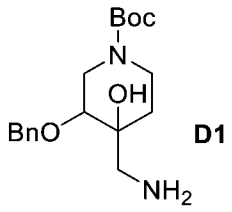


iD1-2

【0444】 將三級丁基 3-(苄基氧基)-4-側氧基哌啶-1-甲酸酯（1.9 g，6.2 mmol）在DCM（20 mL）中之溶液添加到KCN（1.0 g，15.6 mmol）和$NaHCO_3$（2.1 g，24.9 mmol）在H_2O（20 mL）中之溶液中並在rt下攪拌過夜。添加H_2O（10 mL）並將混合物用DCM（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（3 x 20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮，以產生呈無色油狀物的**iD1-2**（1.7 g，5.1 mmol），其無需進一步純化即可使用。

【0445】 LCMS: MS計算值: 332; MS發現值: 333 ($[M+1]^+$)。

三級丁基 4-(胺基甲基)-3-(苄基氧基)-4-羥基哌啶-1-甲酸酯，iD1-3



D1

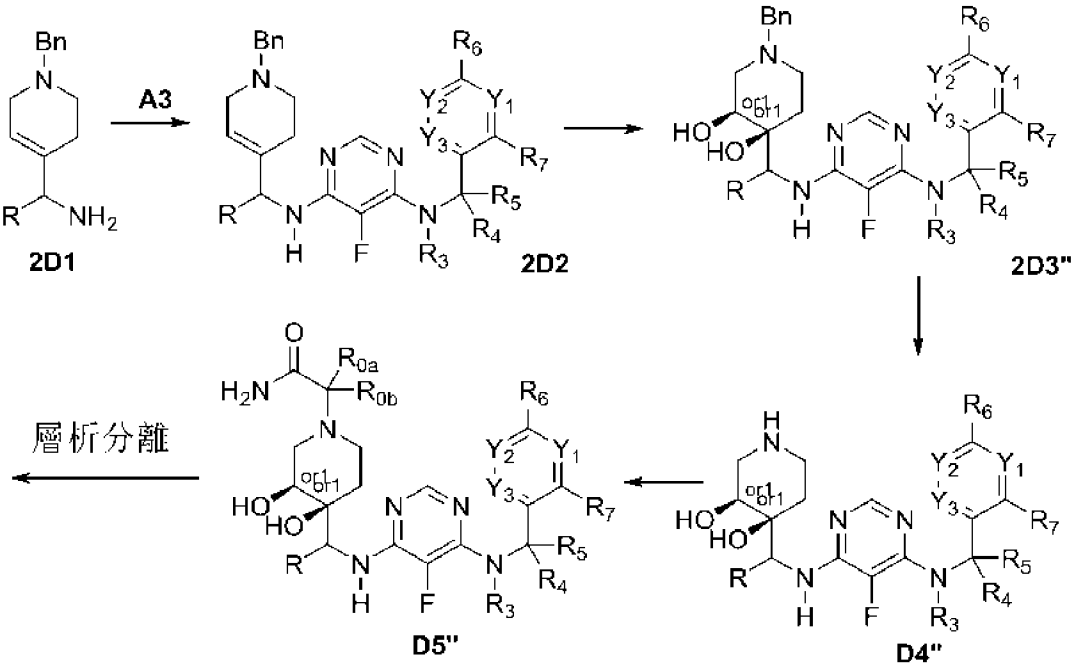
【0446】 在N_2氣氛下，將$LiAlH_4$（390 mg，10.2 mmol）添加至在0°C下的**iD1-2**（1.7 g，5.1 mmol）在THF（20 mL）中之溶液中。將反應物在rt下攪拌過夜，然後藉由添加H_2O（0.4 mL）、15%NaOH（0.4 mL）、然後H_2O（1.2 mL）將混合物淬滅。將混合物過濾，然後用DCM（3 x 15 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮，以產生呈無色油狀物的粗**iD1-3**（1.36 g，4.0 mmol），其無需進一步純化即可使用。

【0447】 LCMS: MS計算值: 336; MS發現值: 337 ($[M+1]^+$)。

通用方法2D

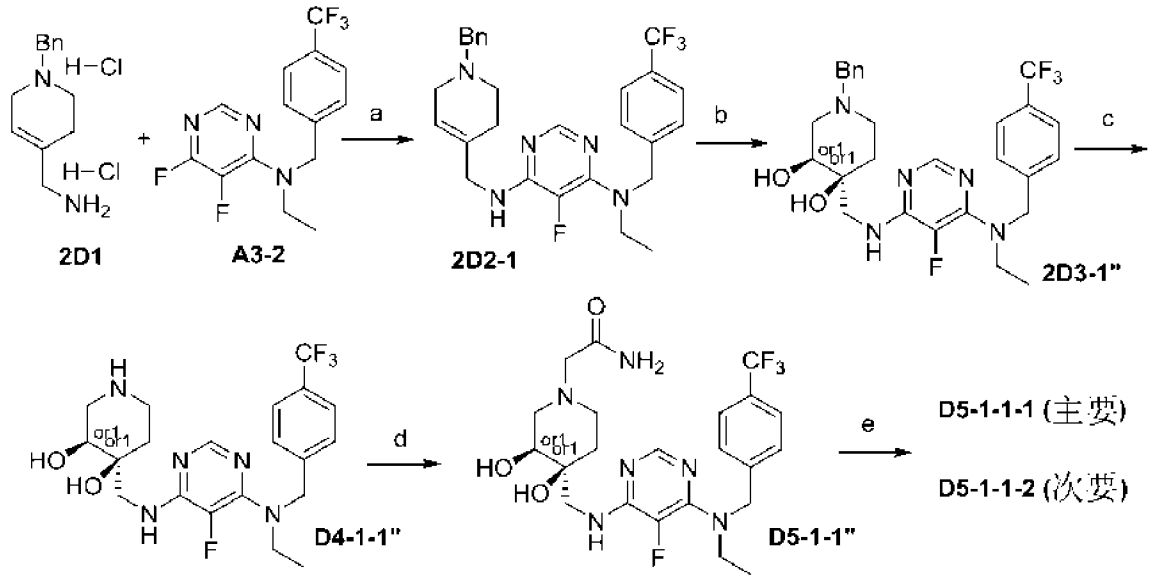
【0448】 可替代地，藉由採用Sharpless二羥基化以鏡像異構物富集的方式合成1,2-二醇。

通用方案2D



實例D5-1-1

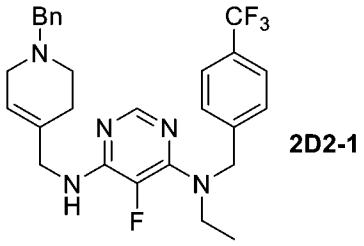
鏡像異構物富集的*rel*-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-1-1”之合成並分離兩個異構物D5-1-1-1和D5-1-1-2。



【0449】 a) DIEA、DMSO。b) K_2FeCN_6、K_2CO_3、$DHQ_2(PHAL)$、$K_2OsO_2(OH)_4$、$MeSO_2NH_2$、tBuOH/H_2O。c) Pd/C、MeOH。d) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3、DMF。e) CHIRALPAK IG。

方案D5-1-1

***N*^{4}-((1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲基)-*N*^{6}-乙基-5-氟-*N*^{6}-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4,6-二胺，2D2-1。**

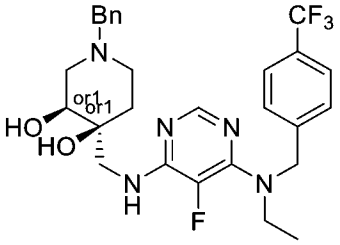


【0450】 N-乙基-5,6-二氟-N-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4-胺 (**A3-2**)（1.3 g，4.0 mmol）和(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲胺（**2D1**）（1.1 g，4.0 mmol）添加至DIEA（2.6 g，20.0 mmol）在DMSO（20 mL）中之溶液中並將反應物在90°C下攪拌過夜。添加H_2O（60 mL）並將混合物用EA（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（3 x 20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。將剩餘

殘餘物藉由Flash CC（MeOH : DCM = 1 : 30）純化，以產生呈黃色油狀物的**2D2-1**（1.0 g，50%）。

【0451】 LCMS: MS計算值: 499; MS發現值: 500($[M+H]^+$)。

鏡像異構物富集的*rel*-(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇，2D3-1"

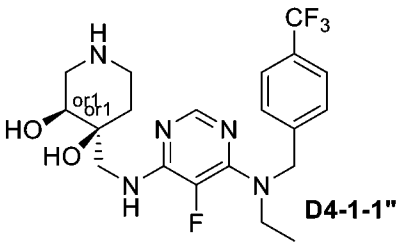


2D3-1"

【0452】 將化合物**2D2-1**（1.0 g，2.0 mmol）添加到*t*-BuOH/H_2O（15 mL/15 mL）的混合物中。將混合物冷卻至0°C，並添加以下物質：$K_3Fe(CN)_6$（2.0 g，6.0 mmol）、K_2CO_3（830 mg，6.0 mmol）、$(DHQ)_2PHAL$（47 mg，0.06 mmol）、$K_2OsO_2(OH)_4$（22 mg，0.06 mmol）和$MeSO_2NH_2$（190 mg，2.0 mmol）。將反應物在rt下攪拌過夜，其後藉由添加$NaNO_2$（12 g）和H_2O（30 mL）淬滅。在rt下攪拌並淬滅混合物1h後，將其用DCM（3 x 20 mL）萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，且真空濃縮。將剩餘殘餘物藉由Flash CC（EA : PE = 1 : 2至1 : 1）純化，以產生呈棕色油狀物的**2D3-1"**（900 mg，84%）。

【0453】 LCMS: MS計算值: 533; MS發現值: 534 ($[M+H]^+$)。

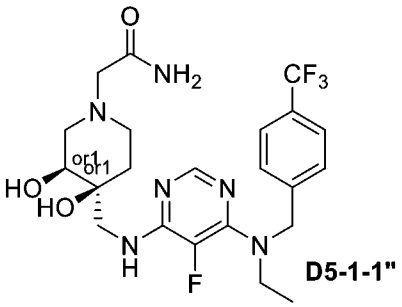
鏡像異構物富集的*rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇，D4-1-1"



【0454】 將化合物**2D3-1”**（900 mg，1.69 mmol）溶於MeOH（20 mL）並然後添加Pd/C（480 mg，10%）。在H_2（1 atm）下攪拌反應物過夜。將反應物過濾並*真空濃縮*，以產生呈白色固體的**D4-1-1”**（526 mg，70%）。

【0455】 LCMS: MS計算值: 443; MS發現值: 444 ($[M+H]^+$)。

鏡像異構物富集的*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-1-1”和鏡像異構物D5-1-1-1（主要）和D5-1-1-2（次要）的分離。



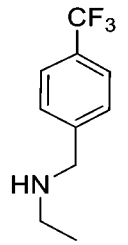
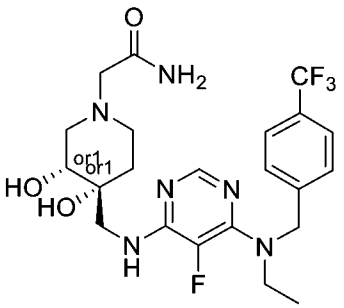
【0456】 將化合物**D4-1-1”**（526 mg，1.19 mmol）、K_2CO_3（1.6 g，11.90 mmol）和2-溴乙醯胺（328 mg，2.37 mmol）添加至DMF（10 mL）。將反應物在25°C下攪拌2 h，然後藉由添加H2O（50 mL）淬滅。將所得混合物用EA（3 x 20 mL）萃取，並將合併的有機層用鹽水（3 x 20 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型TLC（MeOH : DCM = 1 : 10）純化，產生呈白色固體的**D5-1-1”**（325 mg，54%）。

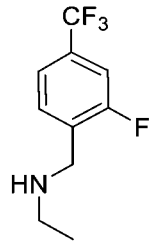
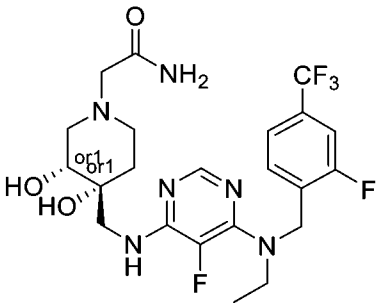
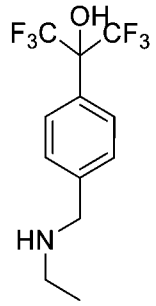
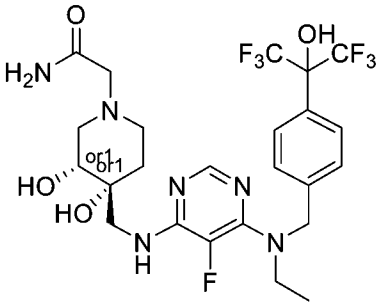
【0457】 LCMS: MS計算值: 500; MS發現值: 501 ($[M+H]^+$)。

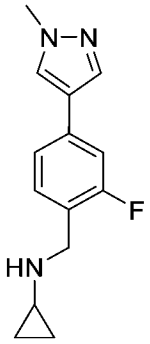
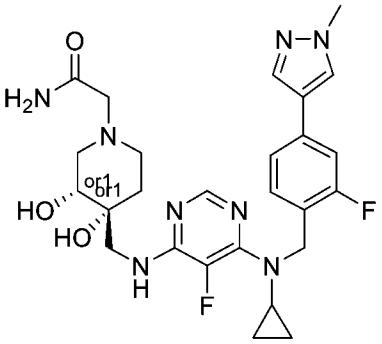
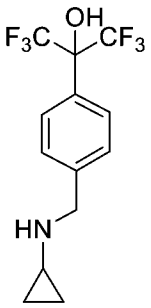
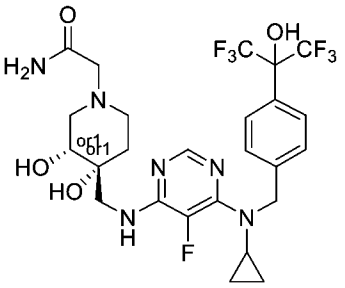
【0458】 然後如前所述分離**D5-1-1”**（320 mg）的鏡像異構物，以產生*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺**D5-1-1-1**（250 mg，主要異構物）和*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺**D5-1-1-2**（50 mg，次要異構物）。

【0459】 使用所示的起始材料（**表2D**），使用**通用方法2D**製備以下示例編號。

[**表2D**]：

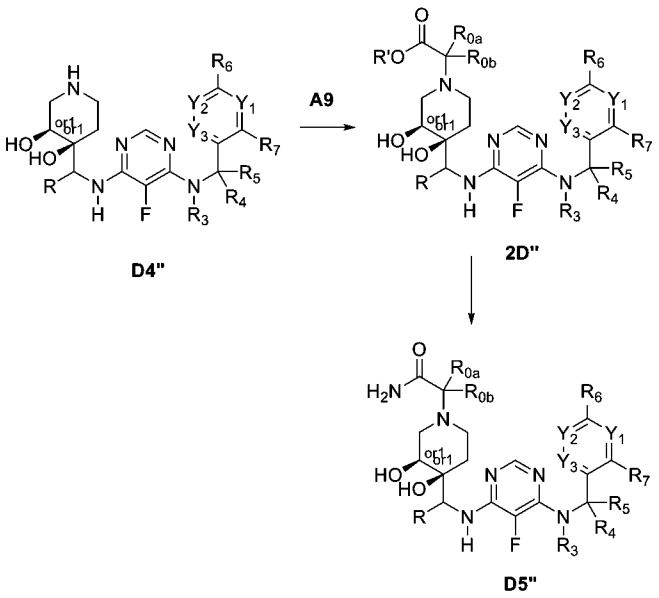
A1	**D5**
A1-13  *N*-(4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**D5-1-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 主要異構物
A1-13	**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 次要異構物

A1-18  *N*-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)乙胺	**D5-3-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 主要異構物
A1-18	**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 次要異構物
A1-65  2-(4-((乙基胺基)甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇	**D5-4”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的

A1-67  *N*-(2-氟-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苄基)環丙胺	**D5-5-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 主要異構物
A1-67	**D5-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 次要異構物
A1-34  2-(4-((環丙基胺基)甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇	**D5-6”**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的

通用方法2D’ - 用取代的溴乙醯胺進行合成。

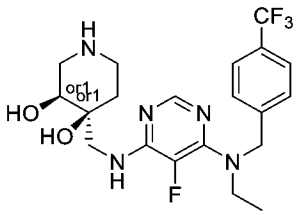
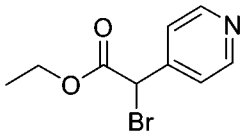
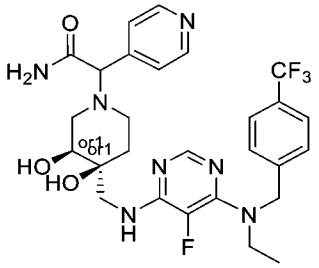
通用方案2D’

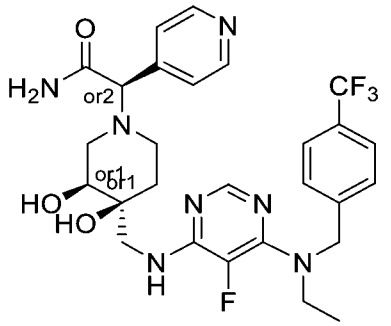


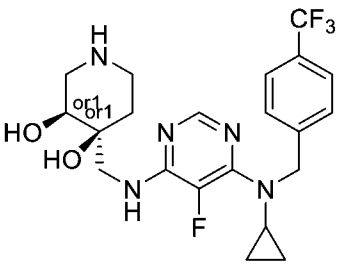
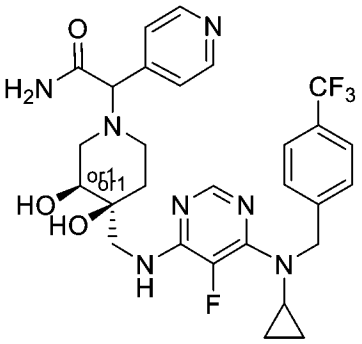
【0460】 如果R_0基團不同於H，則用相應的2-溴乙醯酯**A9**和合適的鹼（如以上**通用方法2A中**所述）進行D4"的烷基化，以得到**2D'**。該等烷基化通常需要更高的溫度（高達100°C）。其後，隨後的胺解（在MeOH中的NH_3）得到**D5"**。實驗步驟根據**通用方法2A中**描述的那些。

【0461】 根據**通用方法2D'**，使用所示的起始材料（**表2D'**）合成以下實例。

[**表2D'**]：

D4	**A9**	**D5**
D4-1-1"  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇 鏡像異構物富集的	**A9-1**  乙基2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酸酯	**D5-7"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的

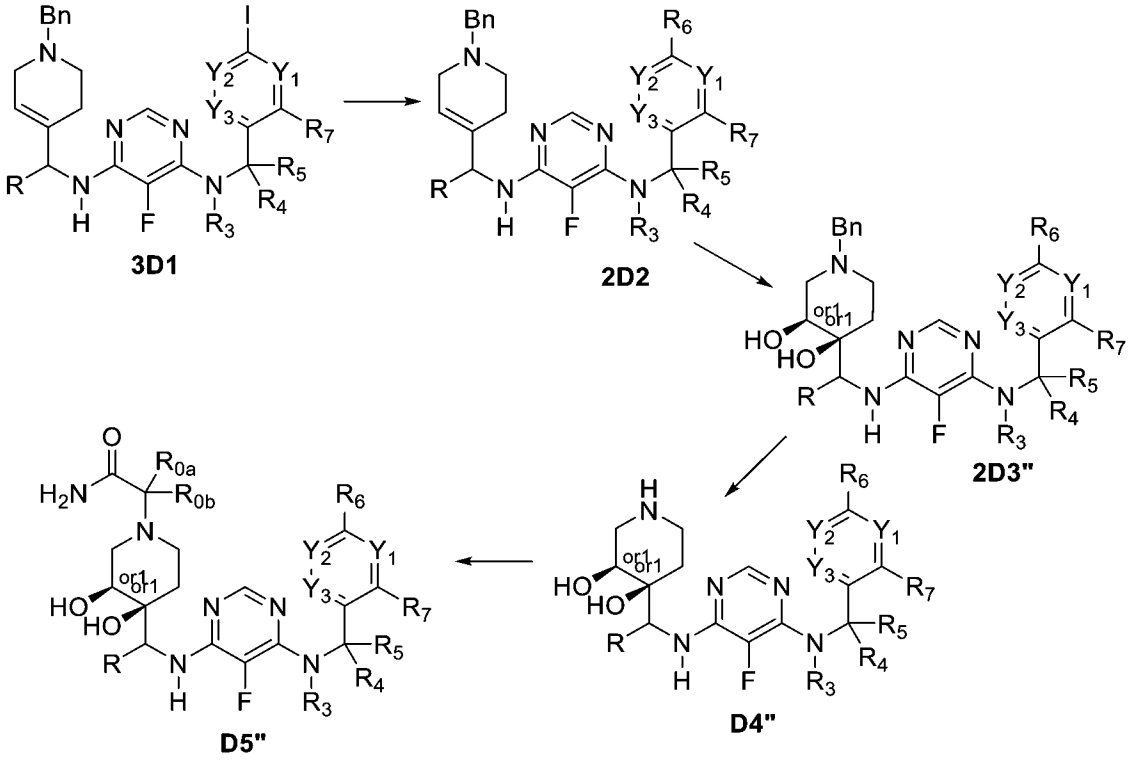
D4-1-1”	**A9-1**	**D5-7-1**  *rel-(R)*-2-*((3R,4R)*-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 或 *rel-(R)*-2-*((3S,4S)*-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 第1洗脫主要異構物
D4-1-1”	**A9-1**	**D5-7-2** *rel-(R)*-2-*((3R,4R)*-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 或 *rel-(R)*-2-*((3S,4S)*-4-(((6-(乙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 第2洗脫主要異構物

D4-2-1”	A9-1	D5-8”
 *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇 鏡像異構物富集的		 *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 鏡像異構物富集的

【0462】 對於D5-7-1和D5-7-2化合物，僅分離了2種主要異構物。

通用方法3D

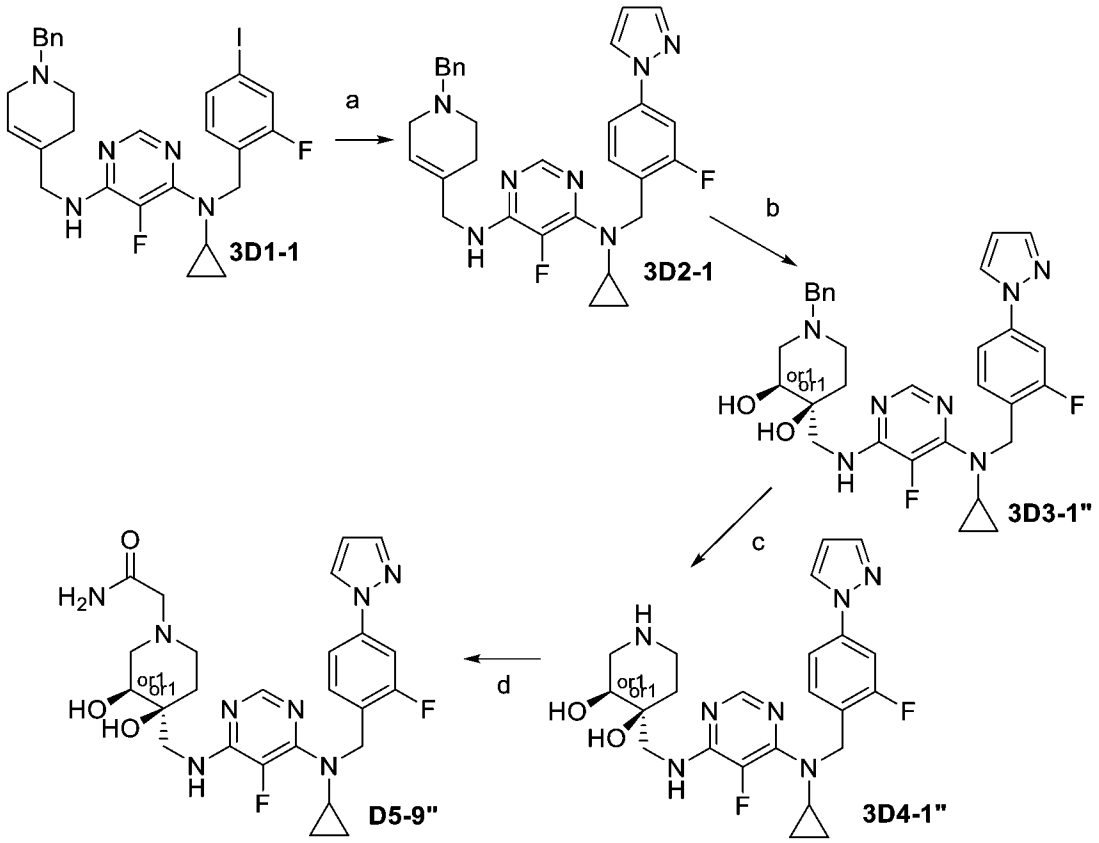
通用方案3D：



【0463】 在R_6為雜環的情況下，使用**通用方法3D**。如**通用方法2D中**所述，使用相應的碘代-苄基胺完成中間體**3D1**之合成。其後，藉由標準Suzuki偶合（與相應的硼酸或硼酸酯一起）或標準Buchwald N-芳基化（與Cu和相應的含氮雜環一起）引入R_6基團。最後，根據通用方法2D由**2D2**中間體合成**D5"**衍生物。

實例D5-9"

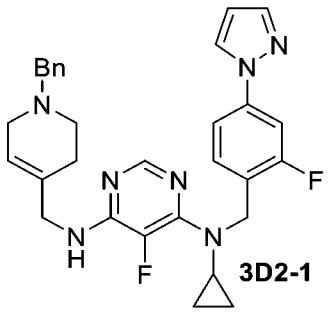
鏡像異構物富集的 - *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-9"之合成：



【0464】 a) 1H-吡唑、K_2CO_3、反式-1,2-環己烷-1,2-二胺、CuI、NMP。b) $K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3、$(DHQ)_2PHAL$、$K_2OsO_2(OH)_4$、$MeSO_2NH_2$。c) Pd/C、H_2。d) 2-溴乙醯胺、Na_2CO_3。

方案D5-9"

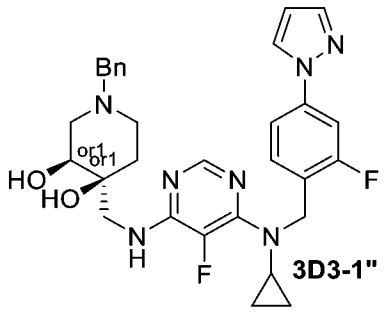
N^4-((1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲基)-N^6-環丙基-5-氟-N^6-(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)嘧啶-4,6-二胺，3D2-1



【0465】 在惰性氣氛下，將1H-吡唑（77 mg，1.13 mmol）、碳酸鉀（157 mg，1.13 mmol）、反式-1,2-環己烷-1,2-二胺（26 mg，0.23 mmol）和CuI（11 mg，58 μmol）添加至**3D1-1**（334 mg，0.57 mmol）在NMP（6 mL）中之溶液中。將反應混合物在120°C下攪拌過夜。添加H_2O，並將產物用EA（x3）萃取。將合併的有機層用H_2O、鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$），過濾並真空濃縮。然後將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 15 : 85）純化，接著藉由C18柱（H_2O : MeOH = 0 : 100至100 : 0）純化。獲得呈白色固體的**3D2-1**（116 mg，0.22 mmol）。

【0466】 LCMS: MS計算值: 527.6; MS發現值: 528 ($[M+H]^+$)。

鏡像異構物富集的*rel*-(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇，3D3-1"

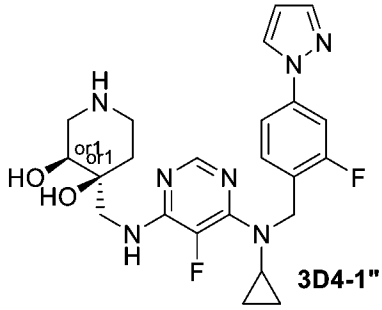


【0467】 在0°C下將**3D2-1**（116 mg，0.22 mmol）與tBuOH（2 mL）/H_2O（2 mL）混合，然後添加以下試劑：$K_3Fe(CN)_6$（217 mg，0.66 mmol）、K_2CO_3

（91 mg，0.66 mmol）、$(DHQ)_2PHAL$（5 mg，6.4 μmol）、$K_2OsO_2(OH)_4$（2.5 mg，6.9 μmol）和$MeSO_2NH_2$（21 mg，0.22 mmol）。將反應物在rt下攪拌過夜。其後藉由添加$NaNO_2$（167 mg）和H_2O（1 mL）淬滅反應物，並將混合物在rt下攪拌2h。將混合物用H_2O稀釋並用DCM（x3）萃取，將合併的有機層用H_2O和鹽水洗滌，乾燥（$MgSO_4$）並真空濃縮。然後將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 1 : 9）純化，以產生呈固體的**3D3-1”**（58 mg，0.10 mmol）。

【0468】 LCMS: MS計算值: 561.6; MS發現值: 562 ($[M+H]^+$)。

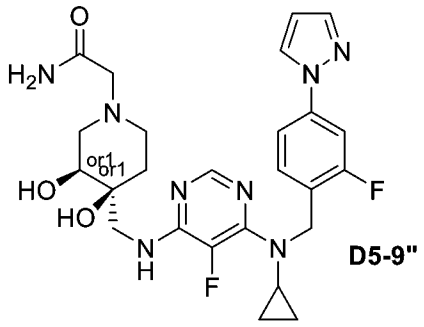
鏡像異構物富集的*rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3,4-二醇，3D4-1”



【0469】 將**3D3-1”**（58 mg，0.10 mmol）溶於MeOH（10 mL）並添加10% Pd/C（15 mg，13 μmol）。將反應混合物在20 psi的H_2下攪拌2天。將混合物通過Celite®過濾，並真空除去溶劑。由此獲得的固體（27 mg，57 μmol）無需進一步純化即可用於下一步反應。

【0470】 LCMS: MS計算值: 471.5; MS發現值: 472 ($[M+H]^+$)。

鏡像異構物富集的*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟-4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-9”



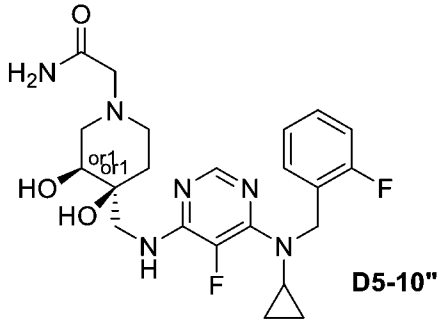
D5-9"

【0471】 將Na_2CO_3（30 mg，0,28 mmol）和2-溴乙醯胺（9.5 mg，69 μmol）添加至**3D4-1**（27 mg，57 μmol）在乾燥DMF（1 mL）中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌過夜。添加H_2O，並將產物用EA（x3）萃取。將合併的有機層用H_2O和鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾並濃縮。然後將殘餘物藉由flash CC（MeOH : DCM = 15 : 85）純化，接著藉由C18柱（H_2O : MeOH = 0 : 100至100 : 0）純化。藉由製備型HPLC進行另外的純化，產生呈白色固體的**D5-9"**（10 mg，19 μmol）。

【0472】 LCMS: MS計算值: 528.6; MS發現值: 529 ($[M+H]^+$)。

實例D5-10"（在合成**D5-9"**期間作為副產物獲得）：

鏡像異構物富集的*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(環丙基(2-氟苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基)乙醯胺，D5-10"

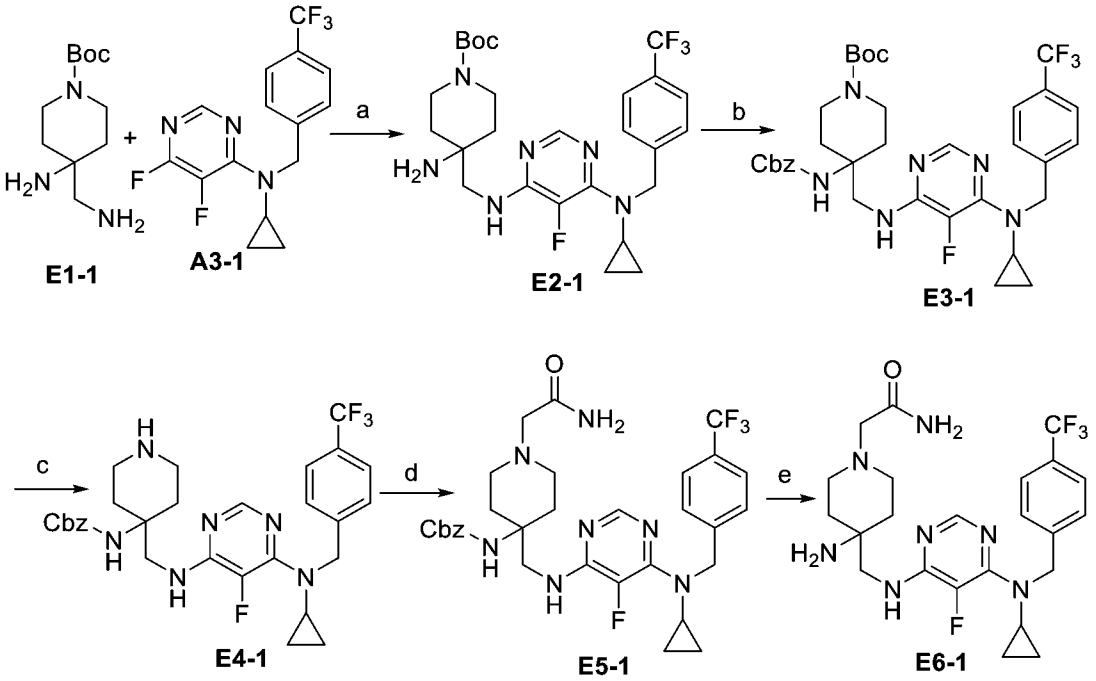


D5-10"

通用方法E

實例E6-1：

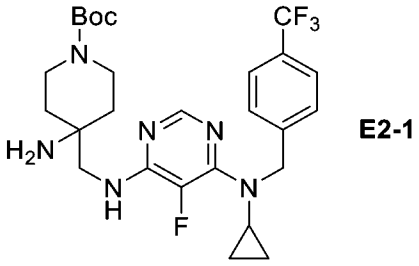
2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，E6-1之合成。



【0473】 a) DMSO、DIEA。b) CbzCl、K_2CO_3。c) i) TFA、H_2O。d) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3。e) Pd/C、H_2。

方案E6-1

***三級丁基* 4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯，E2-1**

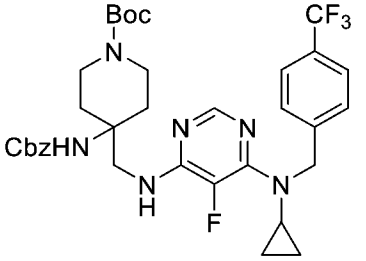


【0474】 在rt下，將DIEA（251 mg，1.95 mmol）添加至三級丁基 4-胺基-4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸酯（150 mg，0.65 mmol）和**A3-1**（215 mg，1.0 mmol）在DMSO（5 mL）中之攪拌溶液中。然後將反應物加熱至95°C持續2.5 h，冷卻

至rt並用EA萃取三次。將合併的有機相乾燥（Na_2SO_4），過濾並在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物使用Flash CC（MeOH : DCM）純化，以提供呈無色油狀物的**E2-1**（280 mg，80%產率）。

【0475】 LCMS: MS計算值: 538; MS發現值: 539 ($[M+1]^+$)。

三級丁基 4-(((苄基氧基)羰基)胺基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯，E3-1

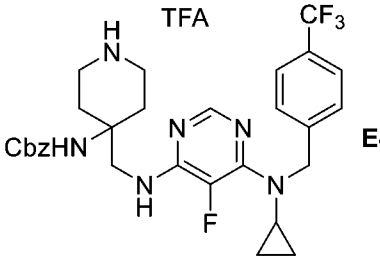


E3-1

【0476】 在rt下，將CbzCl（177 mg，1.04 mmol）添加至**E2-1**（280 mg，0.52 mmol）和K_2CO_3（287 mg，2.08 mmol）在THF/H_2O（10 mL/10 mL）中之溶液中。將反應物在rt下攪拌16 h，然後將其用EA萃取三次。將有機相用鹽水（10 mL）洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並濃縮，以提供呈無色油狀物的標題化合物**E3-1**（320 mg），其無需進一步純化即可使用。

【0477】 LCMS: MS計算值: 672; MS發現值: 673 ($[M+1]^+$)。

苄基 (4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸酯TFA鹽，E4-1

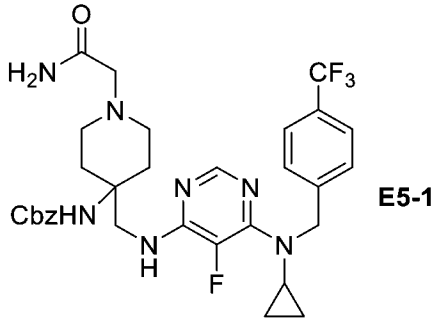


E4-1

【0478】 在rt下，將TFA（2 mL）添加至化合物**E3-1**（320 mg，0.47 mmol）在DCM（5 mL）中之溶液中，並將該反應物在該溫度下攪拌1 h並濃縮，以得到呈無色油狀物的**E4-1**（粗400 mg），其無需進一步純化即可使用。

【0479】 LCMS: MS計算值: 572; MS發現值: 573 ($[M+1]^+$)。

苄基 (1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-基)胺基甲酸酯，E5-1

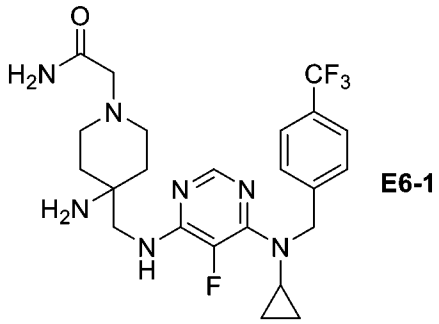


E5-1

【0480】 在rt下，將2-溴乙醯胺（131 mg，0.95 mmol）添加至**E4-1**（粗400 mg，0.47 mmol）和K_2CO_3（394 mg，2.85 mmol）在DMF（5 mL）中之溶液中，並將反應物在25°C下攪拌2 h。將反應混合物用EA萃取三次，並將有機相乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由Flash CC（MeOH : DCM）純化，以產生呈白色固體的**E5-1**（250 mg）。

【0481】 LCMS: MS計算值: 529; MS發現值: 530 ($[M+1]^+$)。

2-(4-胺基-4-(((6-(環丙基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙醯胺，E6-1



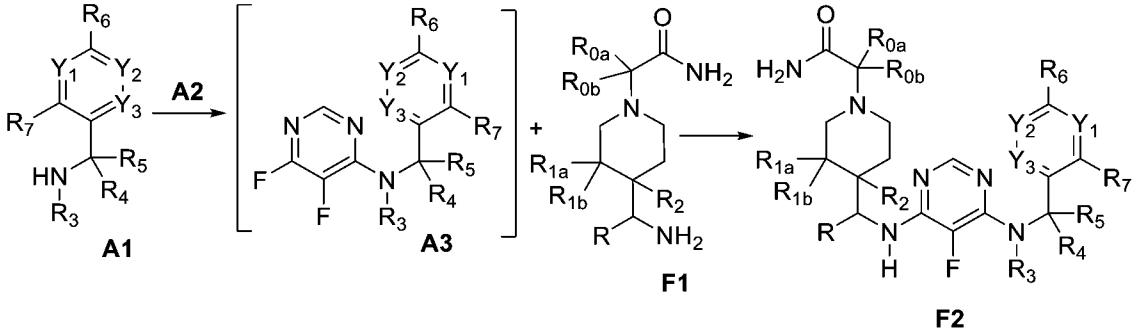
E6-1

【0482】 在rt下，將$Pd(OH)_2$（80 mg，20%）添加至化合物**E5-1**（250 mg，0.47 mmol）在EtOH（5 mL）中之溶液中，並將反應物在H_2（1 atm）下攪拌過夜。將反應物過濾並真空濃縮，以提供粗產物。其後藉由製備型HPLC純化該粗產物，得到呈白色固體的**E6-1**（97.5 mg）。

【0483】 LCMS: MS計算值: 495; MS發現值: 496 ($[M+1]^+$)。

通用方法F - 一鍋法兩步式合成

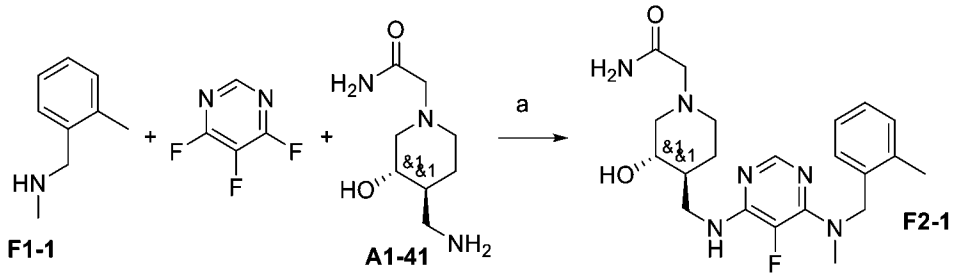
通用方案F：



【0484】 還已經使用一鍋法兩步式合成過程合成了化合物。將二級胺**A1**和4,5,6-三氟嘧啶**A2**添加到DIEA在DMSO中之溶液中，並在rt下攪拌3 H以原位生產**A3**。其後，將**F1**與另外的DIEA一起添加，並將反應物在80°C下加熱過夜。使反應混合物冷卻至rt並濃縮。其後藉由製備型HPLC純化剩餘的殘餘物，以產生**F2**化合物。

實例F2-1

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(2-甲基苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺（F2-1）之合成。**



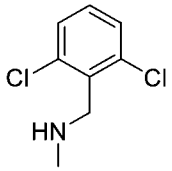
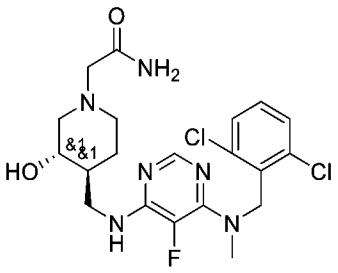
【0485】 a) i) DIEA、DMSO、rt。ii) DIEA、DMSO、80°C。

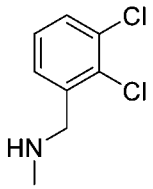
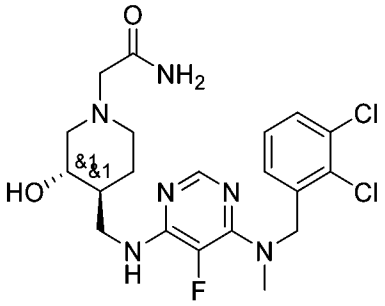
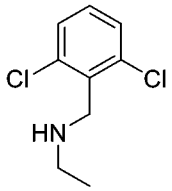
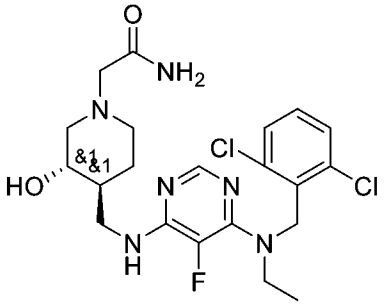
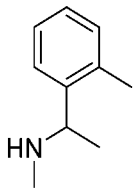
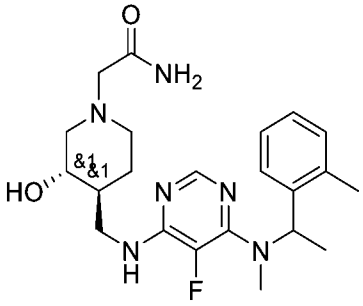
方案F2-1

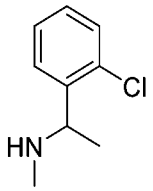
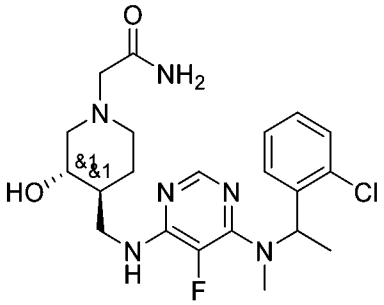
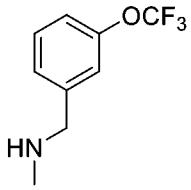
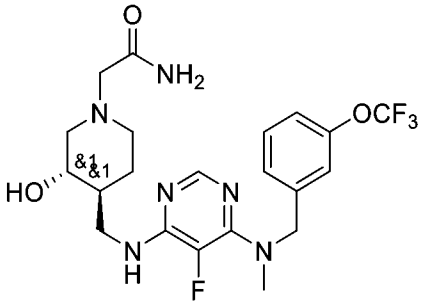
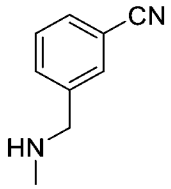
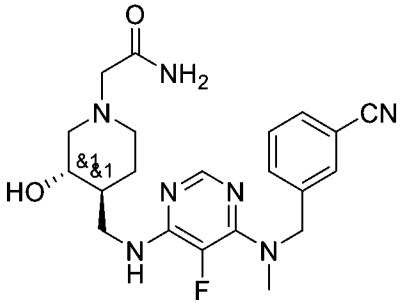
【0486】 將4,5,6-三氟嘧啶（160 mM在DMSO中，1當量）和DIEA（純淨，6當量）的溶液添加至*N*-甲基-1-(*o*-甲苯基)甲胺·HCl（**A1-41**）的溶液中（160 mM在DMSO中，1當量）。將反應物在rt下震盪3 h。其後，添加*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺鹽酸鹽（**F1-1**）（160 mM，1當量）和DIEA（純淨，4當量）的DMSO溶液，並將反應物在80°C下震盪過夜。然後使反應物冷卻，然後在減壓下濃縮。隨後分析和藉由HPLC進行純化，得到**F2-1**（43%）。

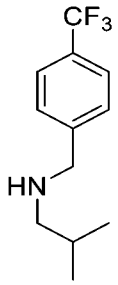
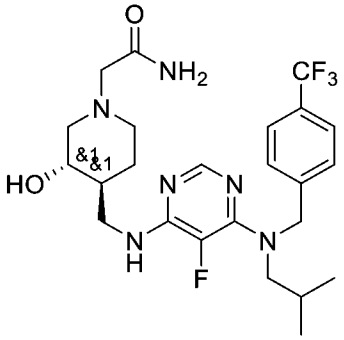
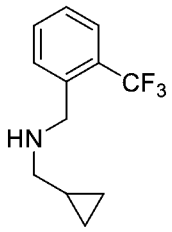
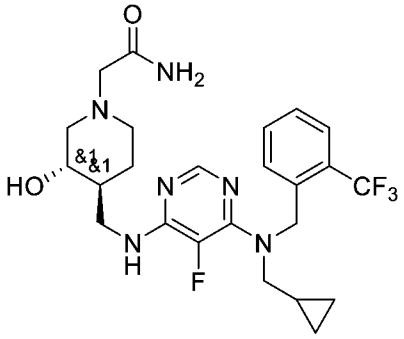
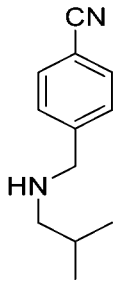
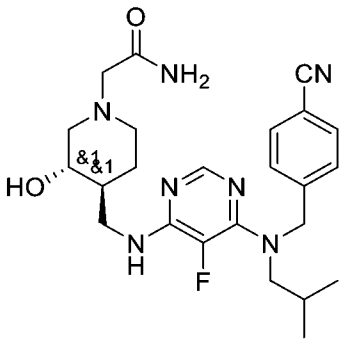
【0487】 根據**方法F**，使用所示的起始材料（**表F**）合成以下化合物。

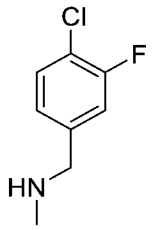
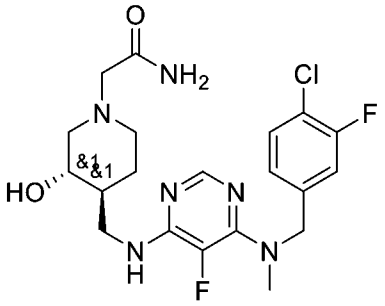
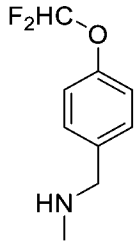
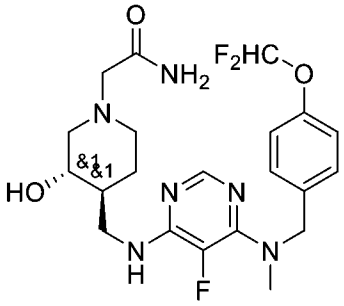
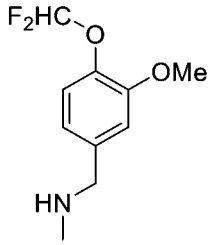
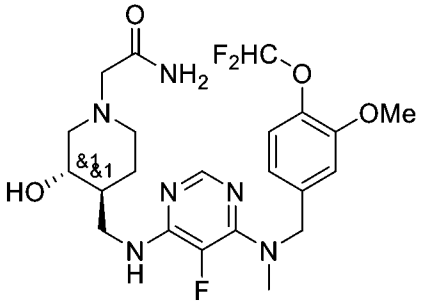
[表F]：

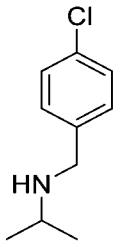
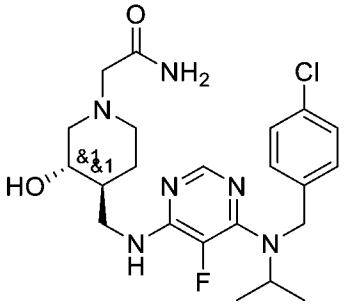
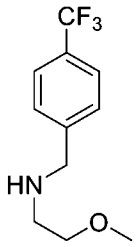
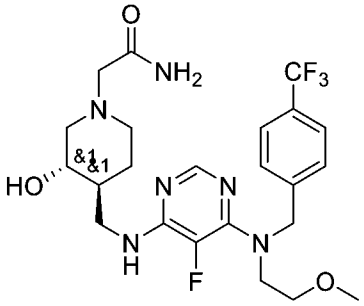
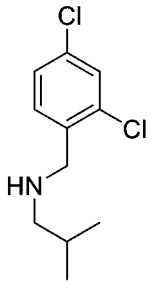
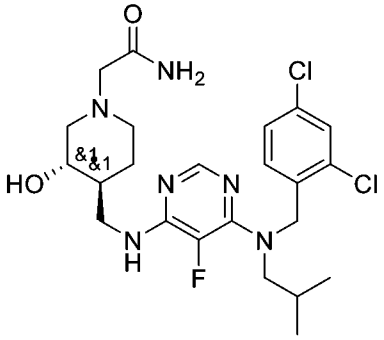
A1	**F2**
A1-42  1-(2,6-二氯苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-2**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

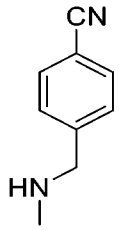
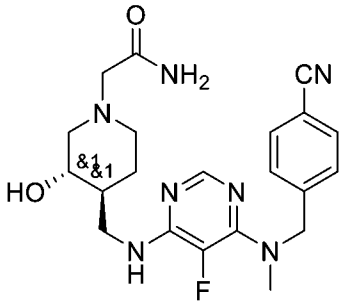
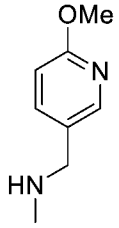
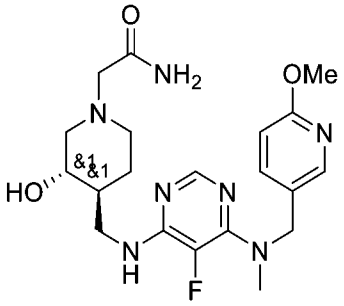
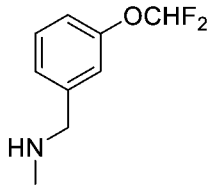
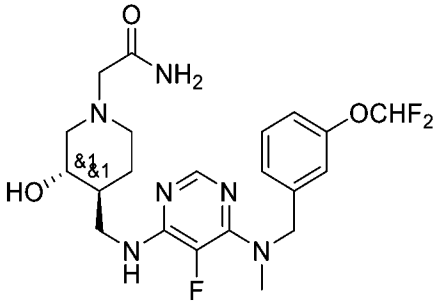
A1-43  1-(2,3-二氯苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-3**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-44  *N*-(2,6-二氯苄基)乙胺	**F2-4**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-二氯苄基)(乙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-45  *N*-甲基-1-(o-甲苯基)乙-1-胺	**F2-5**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(1-(*o*-甲苯基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

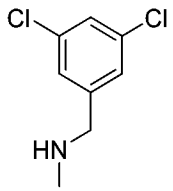
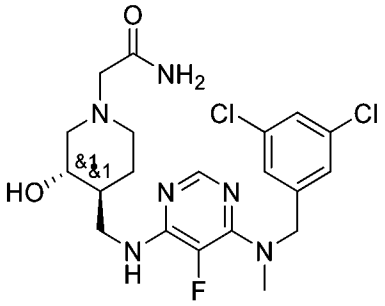
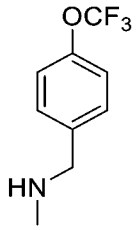
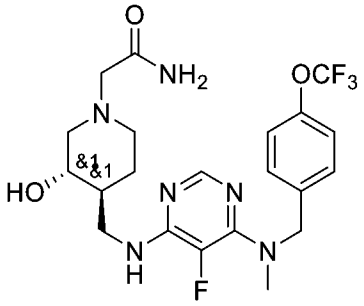
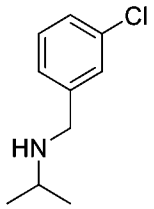
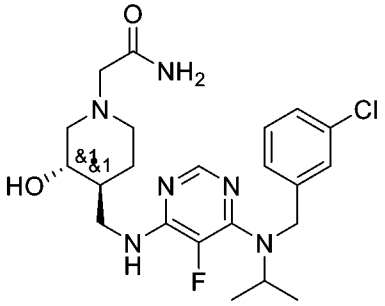
A1-46  1-(2-氯苯基)-*N*-甲基乙-1-胺	**F2-6**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-氯苯基)乙基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-47  *N*-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)甲胺	**F2-7**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(3-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-48  3-((甲基胺基)甲基)苯甲腈	**F2-8**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-49  2-甲基-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)丙-1-胺	**F2-9**  rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(異丁基(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-50  1-環丙基-*N*-(2-(三氟甲基)苄基)甲胺	**F2-10**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((環丙基甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-51  4-((異丁基胺基)甲基)苯甲腈	**F2-11**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

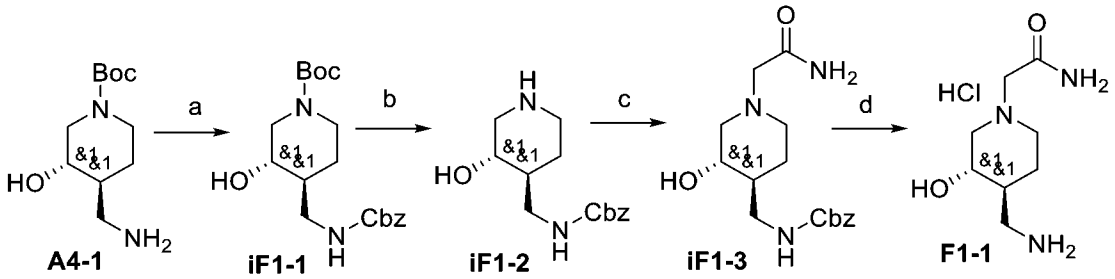
A1-52  1-(4-氯-3-氟苯基)-N-甲基甲胺	**F2-12**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯-3-氟苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-53  1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-13**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-54  1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-14**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-55  *N*-(4-氯苄基)丙-2-胺	**F2-15**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-56  2-甲氧基-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)乙-1-胺	**F2-16**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-((2-甲氧基乙基)(4-(三氟甲基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-57  *N*-(2,4-二氯苄基)-2-甲基丙-1-胺	**F2-17**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-二氯苄基)(異丁基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-58  4-((甲基胺基)甲基)苯甲腈	**F2-18**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-氰基苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-59  1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-*N*-甲基甲胺	**F2-19**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-60  1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-20**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(二氟甲氧基)苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

A1-61  1-(3,5-二氯苯基)-*N*-甲基甲胺	**F2-21**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-二氯苄基)(甲基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-62  *N*-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺	**F2-22**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-氟-6-(甲基(4-(三氟甲氧基)苄基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺
A1-63  *N*-(3-氯苄基)丙-2-胺	**F2-23**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-氯苄基)(異丙基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺

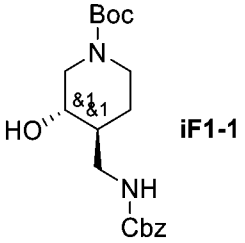
rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺鹽酸鹽，F1-1之合成



【0488】 a) CbzCl、$NaHCO_3$。b) TFA、DCM。c) 2-溴乙醯胺、K_2CO_3。d) Pd/C、H_2、HCl。

方案F1-1

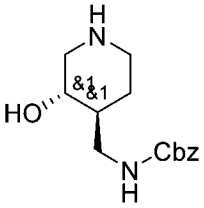
***rac*-三級丁基 (3*R*,4*R*)-4-((((苄基氧基)羰基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-甲酸酯，iF1-1**



【0489】 將$NaHCO_3$（3.4 g，40.5 mmol）和Cbz-Cl（2.7 g，16.2 mmol）添加至**A4-1**（4.6 g，13.5 mmol）在THF/H_2O（10 mL/3 mL）中之溶液中。然後將反應物在35°C下攪拌16 h。添加H_2O（20 mL）並將混合物用DCM（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4），過濾並真空濃縮，以得到呈無色油狀物的**iF1-1**（3.8 g，產率10.4 mmol），其無需進一步純化即可直接用於下一步。

【0490】 LCMS: MS計算值: 364; MS發現值: 365 ($[M+1]^+$)。

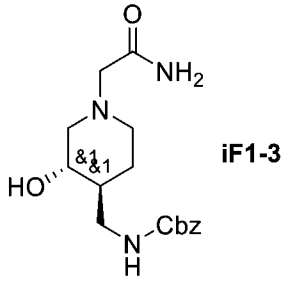
***rac*-苄基 (((3*R*,4*R*)-3-羥基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸酯，iF1-2**



【0491】 將TFA（5 mL）添加到**iF1-1**（3.8 g，10.7 mmol）在DCM（10 mL）中之溶液中，並將該反應物在rt攪拌5 h。將混合物真空濃縮，以產生呈棕色油狀物的**iF1-2**（3.2 g），其無需進一步純化即可直接用於下一步。

【0492】 LCMS: MS計算值: 264; MS發現值: 265 ($[M+1]^+$)。

***rac*-苄基 (((3*R*,4*R*)-1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-3-羥基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸酯，iF1-3**

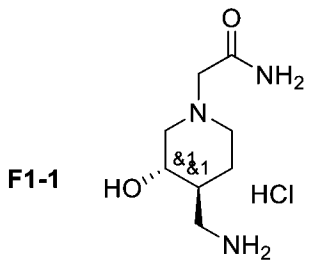


iF1-3

【0493】 將K_2CO_3（4.43 g，32.1 mmol）和2-溴乙醯胺（1.77 g，12.8 mmol）添加到**iF1-2**（3.21 g，10.7 mmol）在DMF（10 mL）中之溶液中並將反應物在35°C攪拌16 h。然後添加H_2O（120 mL）並將混合物用EA（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機層乾燥（Na_2SO_4），過濾並濃縮。殘餘物藉由HPLC純化，以得到呈白色固體的反式**iF1-3**（500 mg，產率1.6 mmol），其無需進一步純化即可直接用於下一步。

【0494】 LCMS: MS計算值: 321; MS發現值: 322 ($[M+1]^+$)。

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(胺基甲基)-3-羥基哌啶-1-基)乙醯胺鹽酸鹽，F1-1**



F1-1

【0495】 將Pd/C（10%，100 mg）添加到**iF1-3**（500 g，1.56 mmol）在MeOH（30 mL）中之溶液中，並將該反應物在35°C在H_2氣氛（50 psi）下攪拌3 h。將混合物過濾並減壓濃縮，以提供呈白色固體的粗**F1-1**（300 mg）。然後將固體與在1,4-二噁吅中的HCl（4 M）一起攪拌，得到呈白色固體的標題化合物（54 mg，0.24 mmol）。

【0496】 MS計算值: 187; MS發現值: 188 ($[M+1]^+$)。

【0497】 ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4): δ 3.85 (s, 2H), δ3.70-3.76 (m, 1H), δ 3.38-3.49 (m, 2H), δ 3.08-3.13 (m, 1H), δ 2.96-3.13 (m, 1H), δ 2.86-2.91 (m, 1H), δ 2.77-2.83 (m, 1H), δ 1.95-1.99 (m, 1H), δ 1.81-1.82 (m, 1H), δ 1.51-1.62 (m, 1H)。

分析數據

母體實例	^{1}H-NMR	*m/z* $(M+H)^+$	手性分離
A7-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 - 0.76 (m, 2H), 0.78 - 0.81 (m, 2H), 1.41 - 1.46 (m, 1H), 1.52 - 1.57 (m, 1H), 1.61 - 1.67 (m, 1H), 2.08 - 2.28 (m, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 2H), 3.01 - 3.09 (m, 3H), 3.13 (ddd, *J* = 14.5, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	497	

A7-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)。	497	Reprosil AMS（MeOH : CO2 : NH_3 = 35 : 65 : 0.2）
A7-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)。	497	Reprosil AMS（MeOH : CO2 : NH_3 = 35 : 65 : 0.2）
A7-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 - 0.80 (m, 4H), 1.33 (qd, *J* = 12.2, 3.9 Hz, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.18 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 - 2.95 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H)。	495	
A7-3-1	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 4H)。	512	IA(Hex : EtOH = 70 : 30)

A7-3-2	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 4H)。	512	IA(Hex : EtOH = 70 : 30)
A7-4-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H),2.15-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 4H)。	500	IG（CO_2 : MeOH = 70 : 30)
A7-4-2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (s, 1H), 8.14-8.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.54-4.38 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.74-0.72 (s, 4H)。	500	IG（CO_2 : MeOH = 70 : 30)
A7-5-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.839-7.835 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.39-4.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.75-0.65 (m, 4H)。	499	IG（CO_2 : MeOH = 75 : 25)

A7-5-2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H),2.15-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 4H)。	499	IG（CO_2 : MeOH = 75 : 25）
A7-6-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.81 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.50 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 3.07-3.10 (m, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.32 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。	517	IC（Hex : EtOH = 70 : 30）
A7-6-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.81 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.45-3.51 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.32 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 0.77-0.79 (m, 2H), 0.68-0.70 (m, 2H)。	517	IC（Hex : EtOH = 70 : 30）
A7-7-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.69-0.68 (m, 2H)。	549	IA（Hex : IPA : DEA = 70 : 30 : 0.2）

A7-7-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2 H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H)。	549	IA (Hex : IPA : DEA = 70 : 30 : 0.2)
A7-7-3	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.2, 16.4 Hz, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。	549	IG (Hex : IPA : DEA = 80 : 20 : 0.2)
A7-7-4	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.4, 20.8 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。	549	IG (Hex : IPA : DEA = 80 : 20 : 0.2)
A7-8	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (ABq, *J* = 150.1, 8.1 Hz, 4H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 5H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H)。	540	

A7-9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 - 0.76 (m, 2H), 0.78 - 0.84 (m, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 4H), 2.51 - 2.73 (m, 4H), 2.99 - 3.15 (m, 3H), 3.48 - 3.52 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.94 (m, 2H), 8.81 (s, 1H)。	498	
A7-10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 - 0.75 (m, 2H), 0.76 - 0.83 (m, 2H), 1.60 - 1.76 (m, 4H), 2.56 - 2.72 (m, 4H), 2.90 (dq, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.11 - 5.17 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。	497	
A7-11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.80 - 0.88 (m, 2H), 1.60 - 1.77 (m, 4H), 2.55 - 2.74 (m, 4H), 2.91 (tt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.12 - 5.22 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)。	498	
A7-12	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.66 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 20.1, 6.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.90 - 1.61 (m, 4H), 0.80 - 0.57 (m, 4H)。	502	
A7-13	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.59 (dd, *J* = 20.1, 6.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 4H), 0.80 - 0.59 (m, 4H)。	502	

A7-14	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.52 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.17 (m, 2H), 0.80 - 0.64 (m, 4H)。	498	
A7-14-1	^{1}HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 3H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H), 0.74-0.82 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H)	497	ID（Hex : IPA : DEA = 50 : 50 : 0.3）
A7-14-2	^{1}HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 1H), 0.74-0.82 (m, 2H)	497	ID（Hex : IPA : DEA = 50 : 50 : 0.3）

A7-15	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 73.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 4.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 3H), 3.50 (dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.12 (m, 2H)。	527	
A7-15-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 7.00-6.63 (t, J = 74 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.19-1.98 (m,6H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H)。	527	IG,Hex : EtOH = 70 : 30
A7-15-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 7.00-6.63 (t, J = 74 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.19-1.98 (m,6H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H)。	527	IG,Hex : EtOH = 70 : 30
A7-16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.52-1.30 (m, 2H)。	512	

A7-16-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.10-3.10 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H),3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.19-2.03 (m,6H), 1.66-1.44 (m, 5H)。	512	ID(Hex : EtOH = 70 : 30)
A7-16-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.21-2.03 (m,6H), 1.69-1.25 (m, 5H)。	512	ID(Hex : EtOH = 70 : 30)
A7-17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.50-5.43 (m, 2H), 5.15 (br s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 22.8, 16.0 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.76 (s, 2H)。	499	
A7-17-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H),5.17 (br s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 21.2 and 16.0 Hz, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 3H), 0.90-0.88 (m, 2H), 0.77 (s, 2H)。	499	IC（CO2 : MeOH : DEA = 70 : 30 : 0.3 ）

A7-17-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 19.6 and 16.0 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.77 (s, 2H)。	499	IC（CO2 : MeOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）
A7-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 6H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H)。	513	
A7-18-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 6H), 1.66-1.39 (m, 4H)	513	ID（Hex : IPA : DEA = 40 : 60 : 0.3）
A7-18-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 6H), 1.66-1.39 (m, 4H)	513	ID（Hex : IPA : DEA = 40 : 60 : 0.3）

A7-19	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。	442	
A7-19-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.84-4.81 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.02-2.99 (m, 3 H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.14-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.73 (m, 2 H), 1.51-1.47 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)	442	IG (Hex : etOH = 60 : 40)
A7-19-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.84-4.81 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.02-2.99 (m, 3 H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.14-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.73 (m, 2 H), 1.51-1.47 (m, 2 H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H)	442	IG (Hex : etOH = 60 : 40)
A7-20	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.00-2.96 (m, 3H), 2.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.99 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 2H)。	471	

A7-20-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.05 -2.00 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.65 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.38 (m, 2H)	471	IE (Hex : EtOH = 60 : 40)
A7-20-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* =13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 2H)。	471	IE (Hex : EtOH = 60 : 40)
A7-21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H)。1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	485	
A7-21-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	485	ID(Hex : IPA : DEA) = 50 : 50 : 0.3

A7-21-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	485	ID(Hex : IPA : DEA) = 50 : 50 : 0.3
A7-22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.84-0.74 (m, 4H)。	515	
A7-22-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H),7.34-7.30 (m, 3H),6.93 (br s, 1H),5.67 (br s, 1H),5.53 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H),4.91 (s, 2H),4.17-4.10 (m, 1H),3.35-3.31 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H),2.94-2.86 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H),1.63-1.55 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 2H),0.74-0.73 (m, 2H)	515	ID（Hex : EtOH : DEA = 80 : 20 : 0.3）
A7-22-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H),7.34-7.30 (m, 3H),6.93 (br s, 1H),5.66(br s, 1H),5.50 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H),4.91 (s, 2H),4.17-4.10 (m, 1H),3.37-3.32 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H),2.95-2.86 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H),1.62-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.74-0.73 (m, 2H)	515	ID（Hex : EtOH : DEA = 80 : 20 : 0.3）

A7-23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 4H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.22-2.01 (m, 6H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H)。	512	ID(Hex : IPA = 50 : 50)
A7-23-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.11-4.97 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.81-4.77 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 4 H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.22-2.01 (m, 6 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 2 H), 1.44-1.41 (m, 1 H)	512	ID(Hex : IPA = 50 : 50)
A7-23-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.11-4.97 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.81-4.77 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 4 H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.22-2.01 (m, 6 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 2 H), 1.44-1.41 (m, 1 H)	512	ID(Hex : IPA = 50 : 50)

A7-24	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.22-2.03 (m, 6H), 1.68-1.48 (m, 2H)。	512	
A7-24-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21-2.03 (m, 6H), 1.59-1.40 (m,2H)。	512	IG(Hex : EtOH = 40 : 60)
A7-24-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.21-2.03 (m, 6H), 1.60-1.40 (m,2H)。	512	IG(Hex : EtOH = 40 : 60)

A7-25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.63 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 14.8, 23.2 Hz, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H)。	480	
A7-25-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1 H), 7.80-7.77 (m,1 H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.60 (t, *J* = 55.2 Hz, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 3.56-3.51 (m, 1 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 2.91-2.87(m, 3 H), 2.85-2.81 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 2.04-2.00 (m, 1 H),1.94-1.89 (m, 1H) 1.66-1.64 (m, 1 H), 1.38-1.36 (m, 2 H), 0.75-0.70 (m, 2 H), 0.62-0.60 (m, 2 H)	480	AD（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
A7-25-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1 H), 7.80-7.77 (m,1 H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.60 (t, *J* = 55.2 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 3.52-3.51 (m, 1 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 2.90-2.87 (m, 3 H), 2.83-2.82 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 2.00-1.99 (m, 1 H), 1.94-1.89 (m, 1H) 1.65-1.61 (m, 1 H), 1.38-1.36 (m, 2 H), 0.75-0.70 (m, 2 H), 0.62-0.60 (m, 2 H)	480	AD（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
A7-26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 3H), 6.96 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.91-4.81 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。	503	

A7-26-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H),5.75(br s, 1H), 5.47(br s, 1H),4.98(s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 22.0, 16.8 Hz, 2H),4.17-4.11 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H),3.34-3.31 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 4H),2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H),1.61-1.52 (m, 2H),1.44-1.42 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	503	ID（Hex : EtOH : DEA = 80 : 20 : 0.3）
A7-26-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H),5.75(brs, 1H), 5.49(br s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 22.0, 17.2 Hz, 2H),4.17-4.10 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H),3.35-3.30 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 4H),2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H),1.62-1.53 (m, 2H),1.45-1.42 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	503	ID（Hex : EtOH : DEA = 80 : 20 : 0.3）
A7-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.99-4.87 (m, 3H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H)。	486	
A7-27-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.63(br s, 1H), 5.00-4.87(m, 3H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	486	IE（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）

A7-27-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.76(br s, 1H), 5.65(br s, 1H),5.00-4.87 (m, 3H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	486	IE（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
A7-28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.62 - 0.81 (m, 4H), 1.28 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 3H), 2.90 - 2.99 (m, 1H), 3.53 (dt, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)。	498	
A7-28-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.7, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 2H)。	498	Reprosil AMS（甲醇 : CO2 : NH_3 = 35 : 65 : 0.2）

A7-28-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (tt, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.78 - 0.71 (m, 2H)。	498	Reprosil AMS（甲醇：CO2：NH_3 = 35 : 65 : 0.2）
A7-29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8.56 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 16.0, 31.2 Hz, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H)。	494	
A7-29-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (br, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 30.4 Hz, 2 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 3.16-3.06 (m, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.92-2.86 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 2.01 (t, *J* = 18.4 Hz), 1.63-1.55 (m, 2 H), 1.46-1.41 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.75-0.74 (m, 2 H)	494	ID（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）

A7-29-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (br, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 30.4 Hz, 2 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 3.16-3.06 (m, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.92-2.86 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 2.01 (t, *J* = 18.4 Hz 1.63-1.55 (m, 2 H), 1.46-1.41 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.75-0.74 (m, 2 H)	494	ID（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）
A7-30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (m, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 24.6, 12.2, 4.0 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.03 - 3.08 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.7, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.67 - 3.97 (m, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.85 - 5.10 (m, 3H), 5.43 (brs, 1H), 5.55 (brs, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。	503	
A7-31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 - 1.67 (m, 3H), 2.12 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.18 (td, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 2.33 - 2.63 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 3.32 (tt, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 14.3, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.95 - 5.22 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (brd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (brd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。	529	

A7-32	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 - 1.65 (m, 4H), 2.08 - 2.37 (m, 4H), 2.73 (dq, *J* = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.03 - 3.07 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.6, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 3.32 (td, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (dtd, *J* = 13.3, 7.6, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 16.7, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 4.71 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.01 (brs, 1H), 5.37 - 5.63 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。	529	
A7-33	ND	496	
A7-34	ND	495	
A7-35	ND	482	
A7-36	ND	438	
A7-37	ND	484	
A7-38	ND	480	
A7-39	ND	481	
A7-40	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 - 0.75 (m, 2H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 18.1 Hz, 3H), 2.08 - 2.26 (m, 2H), 2.89 (dt, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 3.00 - 3.17 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	493	

A7-41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 (s, 2H), 0.92 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.41 - 1.48 (m, 1H), 1.50 - 1.64 (m, 2H), 2.14 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.21 (td, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.07 (brt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.70 (brs, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H)。	511	
A7-42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.78 - 0.86 (m, 2H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 2.14 - 2.21 (m, 2H), 2.82 - 2.92 (m, 2H), 3.04 - 3.21 (m, 4H), 3.31 - 3.37 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 73.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H)。	513	
A7-43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 - 0.75 (m, 2H), 0.76 - 0.81 (m, 2H), 1.42 - 2.45 (m, 2H), 1.59 - 1.63 (m, 1H), 2.07 - 2.27 (m, 2H), 2.87 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.99 - 3.19 (m, 4H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	495	
A7-44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.62 - 0.79 (m, 4H), 1.44 - 1.61 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.90 (dq, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	524	

A7-45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.81 - 0.88 (m, 2H), 1.47 - 1.69 (m, 4H), 2.48 - 2.61 (m, 4H), 2.92 (ddt, *J* = 10.5, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.97 - 5.03 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H)。	512	
A7-46	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.60 - 0.80 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.79 (brd, J = 13.4 Hz, 2H), 2.16 (td, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.90 (brd, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。	475	
A7-47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.67 (m, 4H), 1.17 - 1.31 (m, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 4H), 1.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.87 - 6.97 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H)。	441	
A7-48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.60 - 0.80 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.97 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.06 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	495	

A7-49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.81 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 2H), 1.52 - 1.57 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.82 - 3.20 (m, 6H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	497	
A7-50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 - 0.75 (m, 2H), 0.75 - 0.84 (m, 2H), 1.75 (td, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.52 (td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.94 (M, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H)。	506	
A7-51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.72 - 0.76 (m, 2H), 0.78 - 0.82 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 4H), 2.53 - 2.57 (m, 4H), 2.85 - 2.95 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。	511	
A7-52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.73 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.39 (ddt, *J* = 18.6, 12.7, 6.3 Hz, 4H), 2.82 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.25 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.93 (bs, 3H), 6.88 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 20.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)。	512	

A7-53	^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.79 (brd, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.16 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.90 (brd, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H)。	475	
A7-54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 0.80 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (dd, *J* = 22.5, 6.8 Hz, 3H), 2.17 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.85 - 2.96 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.5, 7.5, 3.2 Hz, 2H), 4.78 - 4.93 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	595	
A7-54-1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.64 (bs, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.52 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 1H), 0.78 - 0.61 (m, 4H)。	595	Reprosil AMS（MeOH : CO_2: NH_3 = 30 : 70 : 0.2）

A7-54-2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.52 (dt, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 4H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 0.78 - 0.62 (m, 4H)。	595	Reprosil AMS（MeOH : CO_2 : NH_3 = 30 : 70 : 0.2）
A7-55”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H), 1.18 - 1.24 (m, 6H), 1.40 - 1.48 (m, 2H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 2.08 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 3.03 - 3.18 (m, 2H), 3.27 - 3.33 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H)。	525	
A7-56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.61 - 0.78 (m, 4H), 1.26 (qd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.74 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 19.2, 3.5 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。	513	

A7-57”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 - 1.27 (m, 9H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.62 - 1.67 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.01 - 3.17 (m, 2H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 3.46 - 3.64 (m, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 14.5, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	513	
A7-58	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 0.84 - 0.77 (m,), 0.76 - 0.69 (m, 2H)。	527	
A7-59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (brd, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 6.17 (m, 1.5H), 5.52 (dd, *J* = 34.4, 11.0 Hz, 0.5H), 5.05 (brs, 1H), 4.93 - 4.63 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H), 4.11 (m, 1H), 3.65 - 3.27 (m, 3H), 3.24 - 2.70 (m, 2.5H), 2.65 - 2.23 (m, 1.5H), 1.90 - 1.39 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	510	

A7-60	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (m, 1H), 1.47 - 1.66 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.19 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.02 - 3.07 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.32 (brt, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.93 (m, 2H), 5.01 (brt, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	474	
A7-61	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 2.95 (dq, *J* = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 2H)。	527	
A7-62	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.98 (brs, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 2H), 4.08 (ddt, *J* = 14.4, 7.1, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 0.5H), 3.31 (m, 0.5H), 3.21 (m, 0.5H), 3.14-2.97 (m, 1.5H), 2.88 (m, 0.5H), 2.69(m, 0.5H),2.20 (td, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 0.5H), 2.12 (t, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 1.87 - 1.28 (m, 4H),1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。	562	

A7-63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.82 - 5.50 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 14.8, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 0.5H), 3.32 (m, 0.5H), 3.22 (m, 0.5H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (m, 1.5H), 2.70 (m, 0.5H), 2.21 (td, *J* = 11.1, 3.8 Hz, 0.5H), 2.13 (t, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 1.84 - 1.44 (m, 3.5H), 0.88 - 0.65 (m, 4H)。	574	
A7-64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.81 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 2H), 1.52 - 1.57 (m, 1H), 1.78 (tt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.82 - 3.20 (m, 6H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	511	
A7-65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 - 0.76 (m, 2H), 0.77 - 0.84 (m, 2H), 1.37 - 1.57 (m, 3H), 2.18 - 2.38 (m, 1H), 2.51 - 2.74 (m, 1H), 2.82 - 288 (m, 2H), 2.99 - 3.29 (m, 5H), 3.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.94 (m, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.5, 7.4, 4.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H)。	527	

A7-66-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 - 1.46 (m, 2H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 3H), 3.54 (td, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 2H), 3.95 - 4.03 (m, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.7, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H)。	515	Lux C2（MeOH : CO_2 : NH_3 = 35 : 65 : 0.2）
A7-66-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.46 (m, 2H), 1.60 - 1.66 (m, 1H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.01 - 3.25 (m, 5H), 3.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.63 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.94 - 4.04 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	515	Lux C2（MeOH : CO_2 : NH_3 = 35 : 65 : 0.2）
A7-67”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.65 (m, 2H), 1.82 - 2.05(m, 2H), 2.11 - 2.55 (m, 2H), 2.67 - 3.06 (m, 3H), 3.10 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.47 (m, 2H), 3.48 - 3.74 (m, 3H), 3.84 (dt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.98 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H)。	529	

A7-68	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 - 0.74 (m, 2H), 0.75 - 0.83 (m, 2H), 1.50 - 1.69 (m, 2H), 1.70 - 1.76 (m, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 3H), 2.90 (dq, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。	527	
A7-69”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.78 - 0.86 (m, 2H), 1.41 - 1.65 (m, 3H), 2.07 - 2.29 (m, 2H), 2.91 (dq, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 2.98 - 3.22 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.6, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。	499	
A7-70	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 - 0.75 (m, 2H), 0.77 - 0.82 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.41 (dd, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	541	

A7-71	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.30 - 2.97 (m, 3H), 2.89 (m, 1.5H), 2.81 (m, 0.5H), 2.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H),2.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 2.38 (m, 0.5H), 2.24 (m, 1.5H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 4H), 0.92 - 0.64 (m, 5H)。	581	
A7-72	ND	497	
A7-73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 - 1.45 (m, 3H), 2.07 - 2.27 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.96 - 3.15 (m, 5H), 3.32 (td, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.56 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 3.99 - 4.08 (m, 2H), 4.16 (ddd, *J* = 14.5, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.34 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	527	
A7-74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H), 1.36 - 1.80 (m, 3H), 2.10 - 2.26 (m, 2H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.01 - 3.16 (m, 4H), 3.35 (td, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (ddd, *J* = 14.4, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.84 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	509	

A7-75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H), 1.52 - 1.65 (m, 3H), 2.10 - 2.27 (m, 2H), 2.82 - 2.94 (m, 2H), 3.00 - 3.17 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 - 7.25 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	527	
A7-76	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 - 0.77 (m, 2H), 0.77 - 0.84 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 3H), 2.10- 2.24 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 2H), 3.00 - 3.22 (m, 4H), 3.36 (br s, 1H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.28 - 7.54 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。	513	
A7-77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.63 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.73 - 4.88 (m, 2H), 4.98 (brt, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (brd, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.43 - 6.49 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H)。	483	

A7-78	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.48 - 1.66 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.00 - 3.03 (s, 2H), 3.03 - 3.08 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.53 (dtd, J = 16.4, 7.3, 1.9 Hz, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.93 (m, 2H), 5.00 (brt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.55 (brs, 1H), 5.66 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	442	
A7-79	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.04 - 2.28 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.98 - 3.17 (m, 4H), 3.34 (td, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.62 (m, 3H), 3.97 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.15 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.1 Hz, 2H), 4.74 - 4.88 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)。	497	
A7-80	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.86 (dt, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (tt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)。	548	
A7-81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.88 (ddd, *J* = 13.3, 9.9, 3.7 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.71 - 2.92 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.46 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)。	549	

A7-82	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.90 (td, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.86 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.13 (brm, 1H), 5.54 (brs, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H)。	549	
A7-83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.62 - 0.70 (m, 2H), 0.72 - 0.79 (m, 2H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 2.48 - 2.61 (m, 4H), 2.76 - 2.87 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H)。	562	
A7-84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.65 - 0.71 (m, 2H), 0.74 - 0.80 (m, 2H), 1.76 - 1.91 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 10.8, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (tt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.32 - 5.41 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	547	
A7-85	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.64 - 0.71 (m, 2H), 0.72 - 0.80 (m, 2H), 1.94 (ddd, *J* = 13.6, 9.9, 3.7 Hz, 2H), 2.19 - 2.40 (m, 4H), 2.77 (dt, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 2H), 2.86 (dq, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H)。	548	

A7-86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H), 1.38 - 1.68 (m, 3H), 2.07 - 2.28 (m, 2H), 2.82 - 2.94 (m, 2H), 3.01 - 3.18 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.21 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	495	
A7-87	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 - 0.75 (m, 2H), 0.77 - 0.81 (m, 2H), 1.35 - 1.46 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 3.74 - 3.96 (m, 3H), 4.86 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H)。	511	
B4-1-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (br s, 1H), 5.67-5.63 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.01 (dd, *J* = 28.8, 16.4 Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.79-0.69 (m, 4H)。	511	IF（CO_2 : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
B4-1-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.00 (dd, J = 28.4, 16.4 Hz, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.79-0.69 (m, 4H)。	511	IF（CO_2 : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）

B4-1-2-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (br s, 1H), 5.62-5.55 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 4H)。	511	ID(CO_2 : EtOH = 60 : 40)
B4-1-2-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.62-5.59 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 4H)。	511	ID(CO_2 : EtOH = 60 : 40)
B4-2-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.66-3.57 (m, 2 H), 3.06-3.03 (m, 2 H), 2.93-2.90 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m,1 H), 2.69-2.66(m, 1 H), 2.41-2.32 (m, 2 H), 1.77-1.72 (m, 1 H) 1.38-1.29 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.80-0.79 (m, 2 H), 0.71-0.70 (m, 2 H)。	511	IA（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
B4-2-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.67-3.58 (m, 2 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.94-2.91 (m, 1 H), 2.79-2.75 (m,1 H), 2.68-2.65(m, 1 H), 2.40-2.28 (m, 2 H), 1.77-1.76 (m, 1 H) 1.38-1.30 (m, 2 H), 095 (s, 3 H), 0.82-0.79 (m, 2 H), 0.74-0.72 (m, 2 H)。	511	IA（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）

C4-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.50-5.55 (m, 2H), 5.04-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, J = 26.8, 16.4 Hz, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H)。	527	IF（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
C4-1-2	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.52 (s, 1), 5.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 2H), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.71-0.81 (m, 2H)。	527	IF（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
C4-2-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.53-5.56 (m, 2H), 5.20 (br, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.84-4.93 (dd, *J* = 20.0, 16.8 Hz, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.98-4.04 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, J = 27.2, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.56-2.64 (dd, *J* = 20.4, 12.4 Hz, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.23-1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	583	IG(Hex : EtOH = 60 : 40)

C4-2-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.53-5.57 (m, 2H), 5.21 (br, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 4.83-4.93 (dd, *J* = 20.0, 16.4 Hz, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.98-4.04 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.53-3.58 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, *J* = 26.8, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.56-2.64 (dd, *J* = 20.0, 10.4 Hz, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.23-1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。	583	IG(Hex : EtOH = 60 : 40)
D5-1-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.84 (dd, *J* = 22.0, 16.0 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.35 (brs, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。	501	IG(Hex : EtOH = 50 : 50)
D5-1-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.84 (dd, *J* = 22.0, 16.8 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.32 (brs, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.44 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	501	IG(Hex : EtOH = 50 : 50)

D5-1-2-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 5.63 (br s, 1H), 5.26 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。	501	IE（Hex : EtOH = 50 : 50）
D5-1-2-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.83(s, 2H), 3.86-3.81(m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.54 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.8 snd 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 26.4, 16.4 Hz, 2H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H),2.61-2.54 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	501	IE（Hex : EtOH = 50 : 50）
D5-2-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (br s, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 4H)。	513	IG（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）

D5-2-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 5.59 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 24.0, 16.0 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.23(dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 25.2, 16.8 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 0.80-0.71 (m, 4H)。	513	IG（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
D5-2-2-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 4H)。	513	IG（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）
D5-2-2-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 24.0, 16.0 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.23(dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 25.2, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.79-0.71 (m, 4H)。	513	IG（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）

D5-3-1-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	519	IF（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
D5-3-1-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。	519	IF（Hex : EtOH : DEA = 60 : 40 : 0.3）
D5-3-2-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 5.60 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	519	IF（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）
D5-3-2-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 5.67 (br s, 1H), 5.30-5.23 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	519	IF（Hex : EtOH : DEA = 70 : 30 : 0.3）

D5-4”	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 4H), 2.81 (bs, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.45 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。	599	
D5-5-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.93 (b.s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (b.s, 1H), 3.31 (b.s, 1H), 3.17 (dd, J = 14.4, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.91 (dq, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 2.78 (b.s, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)。	543	Lux A2（EtOH : CO_2 = 45 : 55）
D5-5-2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 0.80 - 0.63 (m, 4H)。	543	Lux A2（EtOH : CO_2 = 45 : 55）
D5-6”	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.88 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.47 (ddt, J = 16.8, 10.7, 6.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 4H)。	611	

D5-7”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.34 (brd, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 - 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。	578	
D5-7-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.34 (brd, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 - 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。	578	IC(CO_2 : EtOH = 60 : 40)
D5-7-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.34 (brd, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 - 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。	578	IC(CO_2 : EtOH = 60 : 40)

D5-8”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (dt, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.49 (brs, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 0.5H), 3.42 (s, 2H), 3.17 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 1.5H), 2.71 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 0.5H), 2.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 0.5H), 1.81 - 1.51 (m, 2H), 0.88 - 0.63 (m, 4H)。	590	
D5-9”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.75 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 2H)。	529	
D5-10”	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H)。	463	

E6-1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 2H)。	496	
F2-1	ND	417	
F2-2	ND	471	
F2-3	ND	471	
F2-4	ND	485	
F2-5	ND	431	
F2-6	ND	451	
F2-7	ND	487	
F2-8	ND	428	
F2-9	ND	513	
F2-10	ND	511	
F2-11	ND	456	
F2-12	ND	455	
F2-13	ND	469	
F2-14	ND	499	
F2-15	ND	465	
F2-16	ND	515	
F2-17	ND	499	
F2-18	ND	428	
F2-19	ND	434	
F2-20	ND	469	
F2-21	ND	471	
F2-22	ND	487	
F2-23	ND	465	

生物學評估

【0498】 使用 RORγ 報告基因測定（也稱為 Gal4 測定）評價化合物的活性。Gal4 和 Th17 測定（另一種合適的測定）均為基於細胞的測定，用於監測被測化合物的功能活性。

【0499】 還使用活化的PBMC測定中的IL-17A分泌來評估所揭露的化合物的活性。

【0500】 還已經在小鼠體內藥效學模型（抗CD3誘導的血漿IL-17A）中評估了本文揭露之化合物。

【0501】 另外，本文揭露之化合物可以在多種小鼠疾病模型中評估，例如膠原蛋白誘導的關節炎（CIA）模型（類風濕性關節炎的動物模型）和實驗性自體免疫性腦脊髓炎（EAE）模型（多發性硬化症的動物模型）。

RORγ報告基因測定（Gal4）

【0502】 用兩個質體暫態共轉染HEK293細胞系，一個質體具有與半乳糖反應性轉錄因子（Gal4）融合的RORγ配位體結合結構域，另一個質體具有螢光素酶報告基因和Gal結合位點（UAS）。這種構造允許通過測量發光來確定細胞系統中的RORγ活性。

【0503】 將RORγ報告基因細胞的懸浮劑分配到平板中，並在37°C和5% CO2下培養2 h。培養基配製物由DMEM/F-12培養基（Gibco公司）組成，補充有10%熱滅活的FBS（西格瑪奧德里奇公司（Sigma-Aldrich））、非必需胺基酸（西格瑪奧德里奇公司）、2 mM Glutamax（Gibco公司）和100 U/mL青黴素（西格瑪奧德里奇公司）。在100% DMSO中，再在培養基中稀釋100倍，制得化合物的劑量-反應曲線。將化合物溶液添加到含有細胞的平板中（最終DMSO濃度為

0.1%），並在37°C和5% CO2下孵育24 h。將螢光素酶檢測試劑添加到每個孔中，並使用平板讀數亮度計從每個測定孔中定量相對光單位（RLU）。

【0504】 計算所有處理組的平均RLU ± S.D.值，然後計算回應於相應測試化合物的RORγ活性降低百分比。使用以下公式：活性 = 100 * [1 - [x測試化合物/平均媒介物]其中理論最小減少量（減少0%）。對於所有實驗，將活性值相對於化合物濃度繪製在一個單一圖中，並調整為四參數對數曲線，以獲得EC_{50}絕對值以及95%信賴間隔。該等計算係使用X-204模型曲線在excel-fit軟體中進行的。

【0505】 RORγ 報告基因（Gal4）測定的結果示於下表 2。

[表「2」]：RORγ報告基因測定（Gal4）

母體實例	EC_{50}（nM）	母體實例	EC_{50}（nM）	母體實例	EC_{50}（nM）
A7-01	0.9	A7-27-1	ND	A7-81	5.3
A7-01-1	1.3	A7-27-2	ND	A7-82	8.1
A7-01-2	1.5	A7-28	20.5	A7-83	> 1000
A7-02	76	A7-28-1	42	A7-84	301
A7-03-1	44	A7-28-2	75	A7-85	7.9
A7-03-2	ND	A7-29	ND	A7-86	9.4
A7-04-1	28	A7-29-1	35	A7-87	181
A7-04-2	89	A7-29-2	70	B4-1-1-1	55
A7-05-1	4	A7-30	> 1000	B4-1-1-2	5.1
A7-05-2	14	A7-31	29	B4-1-2-1	42
A7-06-1	44	A7-32	34	B4-1-2-2	170
A7-06-2	4	A7-33	ND	B4-2-1-1	7.5
A7-07-1	49	A7-34	90	B4-2-1-2	8.6
A7-07-2	93	A7-35	310	C4-1-1	5.3
A7-07-3	21	A7-36	860	C4-1-2	4.3
A7-07-4	170	A7-37	670	C4-2-1	ND
A7-08	15	A7-38	590	C4-2-2	ND
A7-09	44	A7-39	37	D5-01-1-1	0.9
A7-10	3.3	A7-40	5.5	D5-01-1-2	9.6
A7-11	72	A7-41	27	D5-01-2-1	ND
A7-12	150	A7-42	18	D5-01-2-2	ND
A7-13	230	A7-43	11	D5-02-1-1	1.2
A7-14	15	A7-44	24	D5-02-1-2	61
A7-14-1	8.3	A7-45	46	D5-02-2-1	1.9

A7-14-2	21	A7-46	> 1000	D5-02-2-2	180
A7-15	160	A7-47	> 1000	D5-03-1-1	1.6
A7-15-1	51	A7-48	17	D5-03-1-2	9.3
A7-15-2	310	A7-49	168	D5-03-2-1	ND
A7-16	19	A7-50	8.1	D5-03-2-2	ND
A7-16-1	25	A7-51	2.4	D5-04	5.5
A7-16-2	22	A7-52	42	D5-05-1	5.8
A7-17	ND	A7-53	> 1000	D5-05-2	29
A7-17-1	40	A7-54	0.6	D5-06	16
A7-17-2	95	A7-54-1	3.8	D5-07	4.5
A7-18	130	A7-54-2	2.5	D5-07-1	2.9
A7-18-1	140	A7-55	4.7	D5-07-2	71
A7-18-2	82	A7-56	5.3	D5-08	6.1
A7-19	42	A7-57	7.9	D5-09	18
A7-19-1	40	A7-58	13	D5-10	> 1000
A7-19-2	27	A7-59	14	E6-1	150
A7-20	26	A7-60	19	F2-01	ND
A7-20-1	35	A7-61	> 1000	F2-02	ND
A7-20-2	32	A7-62	1.8	F2-03	99
A7-21	12	A7-63	3.4	F2-04	ND
A7-21-1	9.3	A7-64	73	F2-05	ND
A7-21-2	13	A7-65	5.8	F2-06	350
A7-22	4	A7-66-1	26	F2-07	30
A7-22-1	4.9	A7-66-2	88	F2-08	700
A7-22-2	3.4	A7-67	43	F2-09	ND
A7-23	81	A7-68	20	F2-10	ND
A7-23-1	81	A7-69	2.7	F2-11	ND
A7-23-2	100	A7-70	8.8	F2-12	ND
A7-24	120	A7-71	3.9	F2-13	ND
A7-24-1	ND	A7-72	52	F2-14	ND
A7-24-2	ND	A7-73	99	F2-15	ND
A7-25	330	A7-74	12	F2-16	ND
A7-25-1	630	A7-75	13	F2-17	ND
A7-25-2	320	A7-76	6.6	F2-18	ND
A7-26	17	A7-77	73	F2-19	ND
A7-26-1	27	A7-78	65	F2-20	ND
A7-26-2	8.5	A7-79	164	F2-21	ND
A7-27	540	A7-80	53	F2-22	ND
				F2-23	ND

【0506】 從上面的表2可以看出，發現本揭露的氟嘧啶衍生物在整個RORγ報告基因（Gal4）測定中顯示出有益的活性。

【0507】 根據實施方式，本文揭露了在RORγ報告基因測定（Gal4）中具有EC_{50} < 1000 nM值的化合物。

【0508】 根據另一個較佳的實施方式，本文揭露了在RORγ報告基因測定（Gal4）中具有EC_{50} < 500 nM值的化合物。

【0509】 根據另一個更較佳的實施方式，本文揭露了在RORγ報告基因測定（Gal4）中具有EC_{50} < 100 nM值的化合物。

Th17測定（另一種合適的測定）

【0510】 按照製造商的指示，使用Ficoll paque PLUS套組（kit）（通用電氣醫療集團（GE Healthcare），目錄號17-1440-02）從健康人類志願者的血沈棕黃層中分離出人類周邊血單核細胞（PBMC）。用人類天然CD4+ T細胞套組（美天旎生物技術公司（Milteny Biotec），目錄號130-094-131）分離天然CD4+ T細胞。對製造商的方案進行了以下修改：1) 將生物素-抗體混合物和抗生物素磁珠（Anti-Biotin MicroBeads）孵育時間延長至30分鐘，和2) 用40 mL的Miltenyi緩衝液洗滌細胞。在抗CD3（BD Pharmingen公司，5 μg/ml）包被的96孔板（400,000個細胞/孔，160 μl RPMI 1640 + 10%胎牛血清）中分化Th17細胞並在整個分化過程中使用測試化合物（或媒介物，以0.1% DMSO作為對照），該等板含有5 μg/ml抗CD28（BD Pharmingen公司）、10 ng/ml IL-2（R & D Systems公司）、2.5 ng/ml TGFβ-1（R & D Systems公司）、20 ng/ml IL-1β（R & D Systems公司）、20 ng/ml IL-6（R & D Systems公司）、30 ng/ml IL-23（R & D Systems公司）、2.5 μg/ml抗IL-4（R & D Systems公司）和1 μg/ml抗IFNγ（R & D Systems公司）。將測試

化合物一式三份，在培養基中稀釋1000倍（最終DMSO濃度為0.1%）。在37°C、5% CO_2、95%濕度下孵育七天，並將2-氟-4'-[[4-(4-吡啶基甲基)-1-哌啉基]甲基]-α,α-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醇（SR2211 Calbiochem，目錄號557353）用作陽性對照。作為陰性對照，使用5 μg/ml抗CD28（BD Pharmingen公司）、10 ng/ml IL-2（R & D Systems公司）、2 μg/ml抗IL4（R & D Systems公司）和2 μg/ml抗IFNγ（R & D Systems公司）將細胞分化為Th0，為陰性對照。用ELISA（R & D Systems公司）測量上清液中的IL-17水平。參見下表3。

[表3]

實例	EC_{50}（nM）
A7-3-1	83

活化的PBMC中的IL-17A分泌

【0511】 來自健康人類志願者的肝素處理的全血係在當地的人類研究倫理審查委員會（西班牙巴賽隆納的聖保羅醫院（Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain））批准下，由聖保羅醫院（巴賽隆納）提供。藉由使用Ficoll-Paque（通用電氣醫療基團）進行密度梯度離心，從健康人類志願者中分離出人類周邊血單核細胞（PBMC）。將PBMC懸浮在由包含10%熱滅活胎牛血清（西格瑪奧德里奇公司）、2 mM L-麩醯胺酸（Gibco公司）、20 mM Hepes（Gibco公司）和100 U/mL青黴素（西格瑪奧德里奇公司）的RPMI 1640培養基（西格瑪奧德里奇公司）組成的細胞培養基中。將細胞以每孔40,000個細胞的密度接種到384孔板（DiscoverX）中，並在37°C和5% CO2下培養2 h。

【0512】 使用在100% DMSO中的5倍系列稀釋液（10個濃度），再在培養基中稀釋100倍，制得化合物的劑量-反應曲線。將化合物溶液（5 μL）添加到含有細胞的平板中（最終DMSO濃度為0.1%），並孵育30 min。然後，在37°C和5%

CO2的條件下，用CD3/CD28 Dynabeads（賽默飛世爾科技公司（ThermoFisher），珠與細胞的比例為1：1）刺激細胞48 h。

【0513】 使用hIL17A QBeads（Intellicyt）進行免疫測定，並按照製造商的說明在iQue流式細胞儀中進行螢光分析，測定上清液中的IL-17A水平。使用以下公式計算對IL-17A分泌的抑制率：抑制率 = 100 * [1 - [(x - 平均基礎狀態)/(平均最佳狀態 - 平均基礎狀態)]]。將活化的DMSO處理的細胞用作最佳狀態，並將活化的GNE09461（10 μM）處理的細胞用作基礎狀態。將抑制率值相對於化合物濃度繪製，並調整為四參數對數曲線，以獲得IC50絕對值以及95%信賴間隔。

[表「4」]：活化的PBMC中的IL-17A分泌

母體實例	IC_{50}（nM）	母體實例	IC_{50}（nM）
A7-01	8.7	A7-57	39
A7-01-1	6.3	A7-60	87
A7-01-2	2.7	A7-62	7.2
A7-02	58	A7-63	2.3
A7-09	190	A7-65	12
A7-10	17	A7-66-1	18
A7-11	200	A7-66-2	210
A7-14	28	A7-68	21
A7-14-1	38	A7-69	3.1
A7-14-2	110	A7-70	12
A7-21	80	A7-74	23
A7-26-2	29	A7-75	18
A7-28	120	A7-76	92
A7-28-1	62	A7-77	440
A7-28-2	81	A7-78	70%@10 uM
A7-31	180	A7-81	120
A7-32	220	A7-82	150
A7-40	7.7	A7-85	120
A7-42	200	A7-86	55
A7-43	35	D5-01-1-1	1.9
A7-44	74	D5-01-1-2	24
A7-45	80	D5-03-1-1	3
A7-50	40	D5-04	1
A7-51	7.3	D5-05-1	23
A7-52	130	D5-05-2	200

A7-54	5.6	D5-07	2.5
A7-54-1	9.8	D5-08	2.7
A7-54-2	6.2		
A7-55	4.9		
A7-56	66%@10 uM		

【0514】 從上面的表4中可以看出，發現本揭露的氟嘧啶衍生物在活化的PBMC測定中顯示出對整個IL-17A分泌的有益活性。

【0515】 根據實施方式，本文揭露了在活化的PBMC測定中在IL-17A分泌中具有IC_{50} < 500 nM值的化合物。

【0516】 根據另一個較佳的實施方式，本文揭露了在活化的PBMC測定中在IL-17A分泌中具有IC_{50} < 200 nM值的化合物。

【0517】 根據另一個更較佳的實施方式，本文揭露了在活化的PBMC測定中在IL-17A分泌中具有IC_{50} < 100 nM值的化合物。

【0518】 根據另一個仍更較佳的實施方式，本文揭露了在活化的PBMC測定中在IL-17A分泌中具有IC_{50} < 50 nM值的化合物。

小鼠抗CD3模型中的體內IL-17A誘導

【0519】 在整個研究過程中，從Janvier Labs購買了雄性C57BL/6JRj小鼠（7周齡），並圈養在Almirall的動物設施中。使動物在新的環境中於22°C ± 2°C、55% ± 10%相對濕度和12 h：12 h的光照：黑暗週期中適應5天。在整個研究過程中，將動物圈養在聚碳酸酯籠中，可自由獲取水和未經純化的基礎飼料（2014 Teklad Global 14%蛋白質齧齒動物維持飲食（Protein Rodent Maintenance Diet），Envigo公司）。根據歐洲委員會指令（European Committee Directive）2010/63/EU以及加泰羅尼亞和西班牙法律對動物進行了護理。所有過程均根據ARRIVE指南

（Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments [動物研究：體內實驗報告]）並獲得Almirall動物實驗倫理委員會（Animal Experimentation Ethical Committee of Almirall）（西班牙巴賽隆納）的批准。

【0520】 在0 h（第0天）和48 h（第3天）的時間點向小鼠腹膜內注射7.5 μg的抗CD3e（來自Pharmingen BD公司的選殖145-2C11）。非誘導組注射PBS來代替抗CD3e。在研究完成時（抗CD3e注射後4 h），用異氟烷（百特公司（Baxter））麻醉動物，並在肝素化管中藉由心內穿刺術抽取0.5-1 mL血樣。血漿樣本保存在-80°C進行後續分析。

【0521】 將測試化合物新鮮懸浮在無菌的0.5%甲基纖維素0.1%妥文（tween）-80溶液（10 mL/kg體重）中。根據所選的劑量和體重，藉由經口管飼投與化合物；對照動物接受等量的媒介物。從第0天到第3天每天兩次給予治療，最後一次投與是在抗CD3e注射前1 h進行的。

【0522】 根據製造商的說明，藉由ELISA（R & D Systems公司）測量IL-17A的血漿水平。結果通過以下公式計算為血漿IL-17A降低百分比與非誘導組和抗CD3e誘導組之間的差異的百分比：抑制率 = 100 * [1 - [(x - 平均非誘導)/(平均對照媒介物 - 平均非誘導)]]。每種治療的IL-17A抑制率可以表示為每個治療組的平均值 ± S.E.M.。數據統計分析採用單因素方差分析（ANOVA），然後在適當時進行Dunnett多重比較檢驗。當$p \leq 0.05$時，差異被認為係顯著的。

【0523】 結果：

化合物	3 mg/kg時的IL-17A抑制率（%）
A7-1-1	80%
D5-1-1-1	92%
D5-3-1-1	93%

膠原蛋白誘導的關節炎（CIA）研究

【0524】 膠原蛋白誘導的關節炎係類風濕性關節炎的動物模型，用於評估測試化合物的功效。在華盛頓生物技術公司（Washington Biotechnology Inc.）（巴爾的摩），藉由在雄性DBA/1J小鼠（傑克遜實驗室（Jackson Laboratories））的尾巴底部皮下注射50 μl牛膠原蛋白/弗氏完全佐劑乳劑來誘導CIA。21天後，藉由再皮下注射50 μl膠原蛋白/弗氏不完全佐劑乳劑進一步加強小鼠。為了進行治療，從CIA誘導（預防性設置）之日起，或在疾病發作後（第27天，治療設置），以3、10、30 mg/kg的不同劑量，每日口服給予兩次化合物或媒介物（2% DMSO、在MilliQ水中的10% HP-β-CD）。治療一直持續到第41天，並且每週對動物評分3次。對每只爪進行評分，並將所有四個得分的總和記錄為關節炎指數（AI）。最大可能的AI係16。0 = 沒有可見的關節炎影響；1 = 一指水腫和/或紅斑；2 = 2個關節水腫和/或紅斑；3 = 超過2個關節水腫和/或紅斑；4 = 整個爪和所有指出現嚴重關節炎，包括肢體變形和關節強直。每種治療的關節炎指數可以表示為每個治療組的平均分數 +/- S.E.M.。

【0525】 例如，與抗IL-17A抗體相比，以3 mpk p.o. b.i.d.給藥化合物A7-1-1導致AI降低74%，而與抗IL-17A抗體相比，以10 mpk p.o. b.i.d.給藥化合物A7-14-1導致AI降低80%。

【0526】 總之，已經發現本文揭露之化合物至少調節RORγ的活性。本文揭露之化合物係具有活性的，例如具有 < 1000 nM，例如 < 500 nM，例如 < 100 nM的Gal4。另外，在性質比較研究中，他們已經顯示出與先前描述的高效化合物相比，由LogP和/或LogD降低體現出的改善的親脂性，參見例如表5a-c。總體而言，化合物顯示出改善的LipE（將給定化合物的效能和親脂性聯繫在一起的參數，用於藥物化學和藥物設計以評估藥物相似性），LiPE = -log (EC_{50}) - cLogP。在該等表中，計算了所有數字（Gal4活性除外）；方法顯示在列標題中。

[表5a]：

實例	RORγ Gal4測定	化合物數量	ALogP Canvas[1]	LipE Canvas[1]
本文揭露之化合物	EC_{50} < 100 nM	121	2.72	5.09
WO 2016020288中揭露的化合物	EC_{50} < 100 nM[1]	35[2]	4.62	3.02

[表5b]：

實例	RORγ Gal4測定	化合物數量	ALogP Canvas[1]	LipE Canvas[1]
本文揭露之化合物	EC_{50} < 500 nM	137	2.66	4.96
WO 2016020288中揭露的化合物	EC_{50} < 500 nM[1]	59[3]	4.6	2.61

[表5c]：

實例	RORγ Gal4測定（基於0.1和/或1 uM時的抑制%）	化合物數量	ALogP Canvas[1]
WO 2016020288中揭露的化合物	EC_{50} < 100 nM	61[4]	4.63
WO 2016020288中揭露的化合物	EC_{50}< 500 nM[1]	105[5]	4.66

[1]基於「化合物數量」的平均值

【0527】 [2]以下實例的Gal4：A2；A3；A6；A7；A49；A53；A59；A61；A62；A63；A64；A69；A73；A75；A76；A78；A81；A83；A85；A89；A91；A97；A98；A101；A102；A104；A110；A167；A168；A169；A171；A165；A174；A175；T1；WO 2016020288中揭露的。

【0528】 [3]以下實例（除(2)之外）的Gal4：A9；A58；A60；A65；A66；A67；A74；A77；A80；A82；A88；A103；A107；A108；A109；A111；A112；A114；A115；A170；A172；A176；A179；X；WO 2016020288中揭露的。

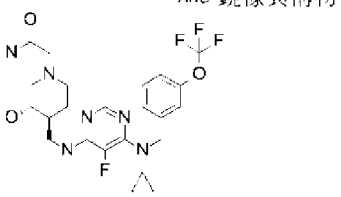
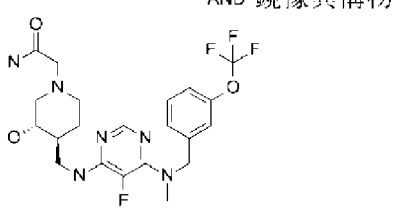
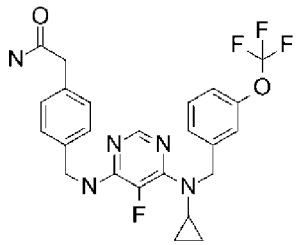
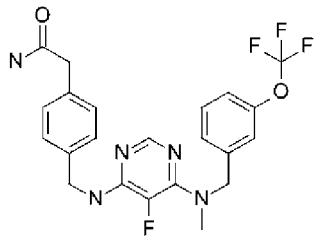
【0529】 ^{4} < 100範圍內之以下實例的Gal4：A2；A3；A6；A7；A49；A53；A59；A61；A62；A63；A64；A69；A73；A75；A76；A78；A81；A83；A85；A89；A91；A97；A98；A101；A102；A104；A110；A167；A168；A169；A171；A165；A174；A175；T1；A8；A11；A14；A18；A22；A24；A25；A26；A28；A29；A30；A31；A35；A36；A37；A39；A41；A44；A54；A57；A128；A147；A158；A160；A161；A163，WO 2016020288中揭露的。^{5} < 500範圍內之以下實例的Gal4：A2；A3；A6；A7；A49；A53；A59；A61；A62；A63；A64；A69；A73；A75；A76；A78；A81；A83；A85；A89；A91；A97；A98；A101；A102；A104；A110；A167；A168；A169；A171；A165；A174；A175；T1；A9；A58；A60；A65；A66；A67；A74；A77；A80；A82；A88；A103；A107；A108；A109；A111；A112；A114；A115；A170；A172；A176；A179；X；A8；A11；A14；A18；A22；A24；A25；A26；A28；A29；A30；A31；A35；A36；A37；A39；A41；A44；A54；A57；A128；A147；A158；A160；A161；A163；A1；A5；A12；A13；A15；A19；A23；A 27；A32；A33；A34；A38；A95；A105；A106；A120；A143；A159；A162；A181，WO 2016020288中揭露的化合物。

【0530】 用於產生表5a和5b中的比較的RORγ Gal4數據係基於所列出的化合物的產生的Gal4數據（數據在WO 2016020288中不可用）。因為除表5a和5b中使用的化合物外，Gal4數據僅以抑制%存在，所以在表5c中未報告LipE。結合以上表5a-c，表6至表11示出了本揭露的化合物與已知的結構相似的化合物之間的比較，並且被認為係相關的。

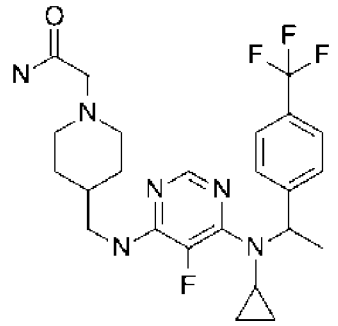
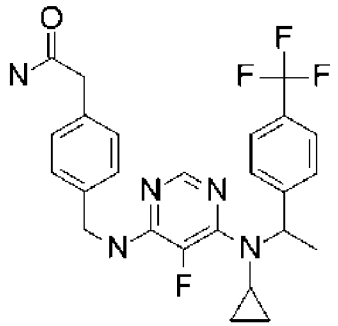
[表6]. ALogP編號藉由Canvas計算。(1) WO 2016020288，(2) 本文表2）。

結構	OR 鏡像異構物	OR 鏡像異構物	OR 鏡像異構物	OR 鏡像異構物	OR 鏡像異構物
實例無	A7-5-1	A7-6-2	A7-1-1	C4-1-2	D5-2-2-1
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)
ALogP Canvas	3.82	3.98	2.88	2.19	2.00
結構					
實例無	實例A2(1)	實例A11(1)	實例A95(1)	實例A7(1)	實例A44(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(1)	EC_{50} < 100 nM(1)	EC_{50} < 500 nM(1)	EC_{50} < 100 nM(1)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	4.92	4.28	4.37	4.07	4.75

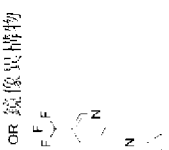
[表7]. ALogP編號藉由Canvas計算。（(1) WO 2016020288，(2) 本文表2）。

結構	 AND 鏡像異構物	 AND 鏡像異構物		
實例無	A7-56	F2-7	實例A102(1)	實例A128(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(1)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	4.05	3.57	6.09	5.60

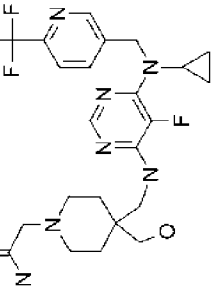
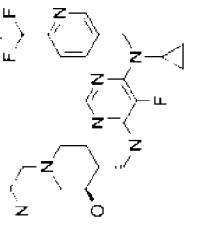
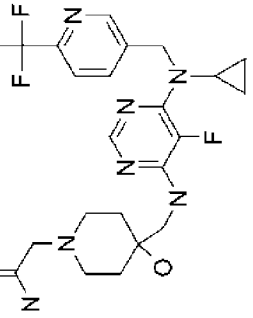
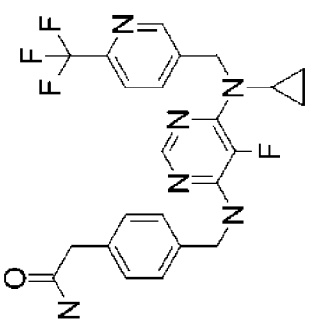
[表8]. ALogP編號藉由Canvas計算。（(1) WO 2016020288，(2) 本文表2）。

結構		
實例無	A7-34	實例A3(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	4.22	5.29

[表9]. ALogP編號藉由Canvas計算。（(1) WO 2016020288，(2) 本文表2）。

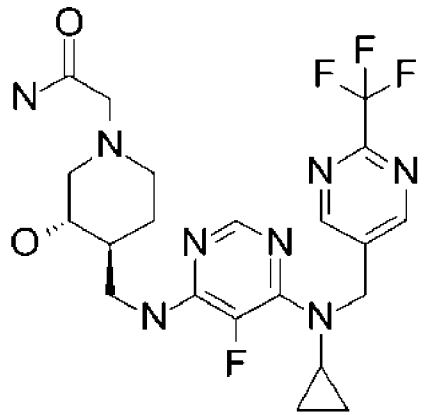
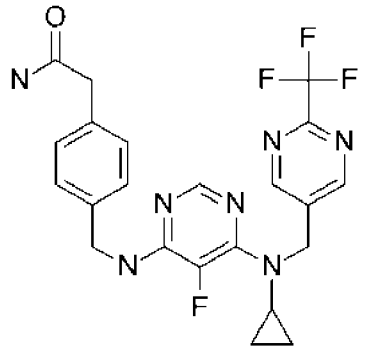
結構	 OR 鏡像異構物		OR 鏡像異構物		
實例無	A7-3-1	A7-52	A7-14-1	A7-9	實例A85(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	3.04	2.09	1.94	1.64	3.98

[表10]. ALogP編號藉由Canvas計算。(1) WO 2016020288，(2) 本文表2）。

結構		 OR 鏡像異構物		
實例無	A7-45	A7-28-2	A7-11	實例A83(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	2.3	2.16	1.86	4.19

[表11]. ALogP編號藉由Canvas計算。

(1) WO 2016020288，(2) 本文表2

結構	OR 鏡像異構物 	
實例無	A7-17-1	實例A98(1)
Gal4測定	EC_{50} < 100 nM(2)	EC_{50} < 100 nM(1)
ALogP Canvas	1.20	3.24

【0531】 ALogP和LipE使用Canvas（Schrödinger軟體套件的一部分，2019-1發佈）進行計算。

【0532】 如前所述，因此本文揭露之化合物可為RORγ的改進的調節劑，例如具有與RORγ受體的配位體結合結構域（LBD）的疏水結合位點的吸引性相互作用（例如高的結合能力）以及如上所述改善的物理化學性質。

【0533】 另外，已經發現本文揭露之化合物具有體內用途，因此可以用於治療炎性、代謝性和自體免疫性疾病或其症狀。

【符號說明】

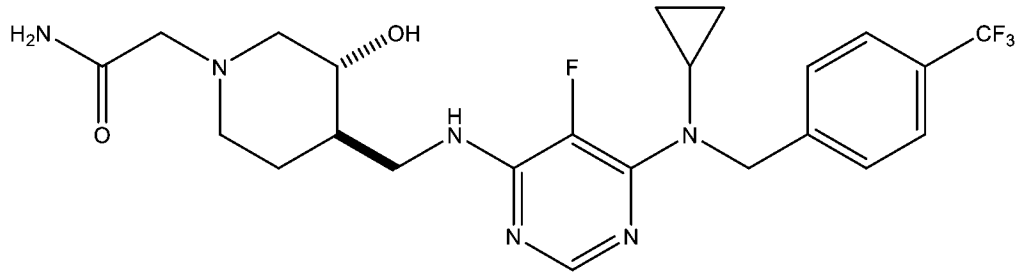
【0534】 無

【生物材料寄存】

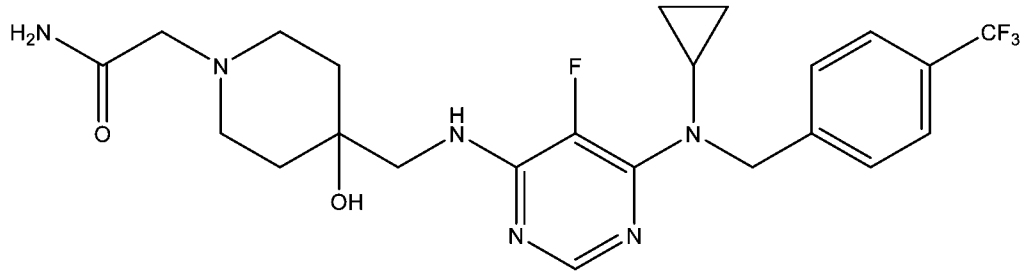
【0535】 無

【發明申請專利範圍】

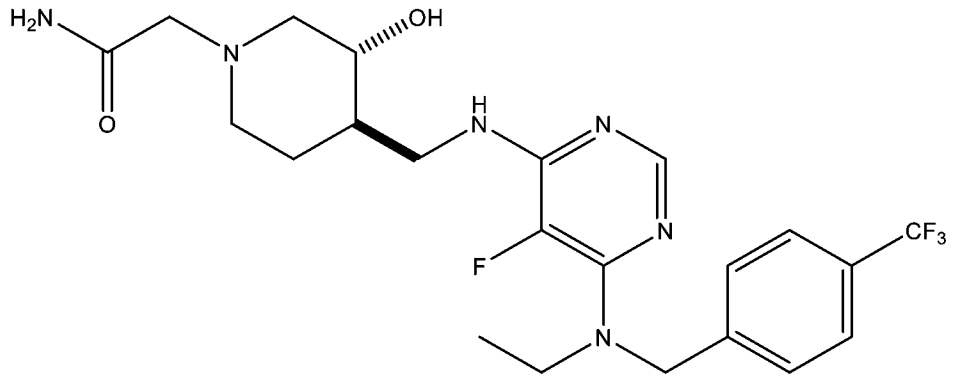
【請求項1】 一種具有選自以下所組成群組之結構之化合物或立體異構物或其鹽，



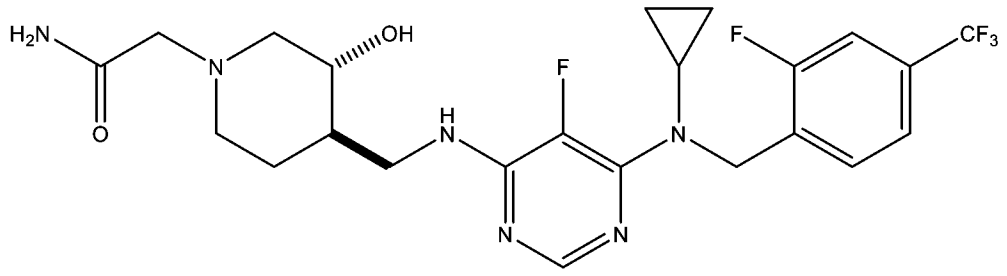
;



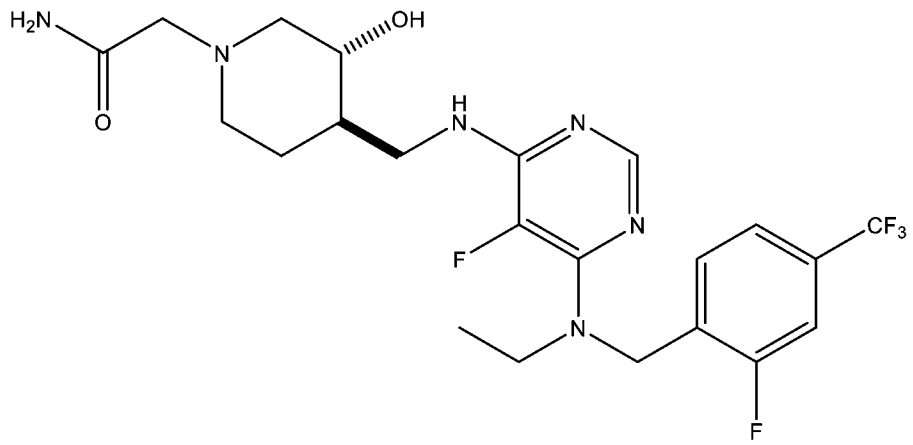
;



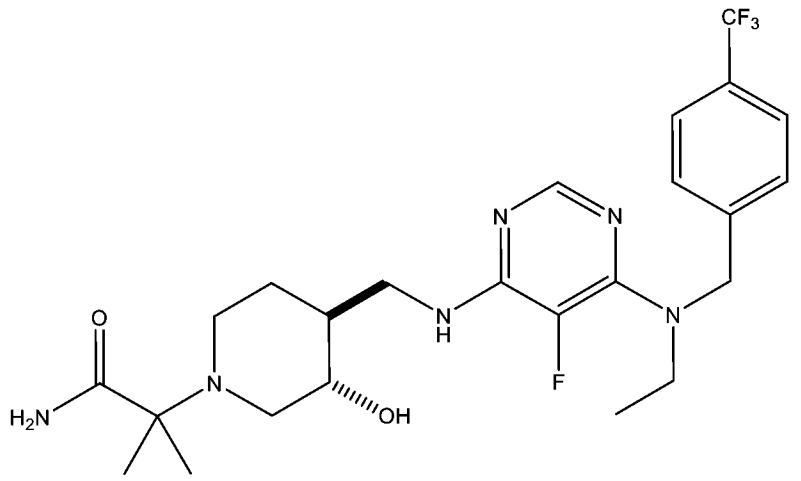
;



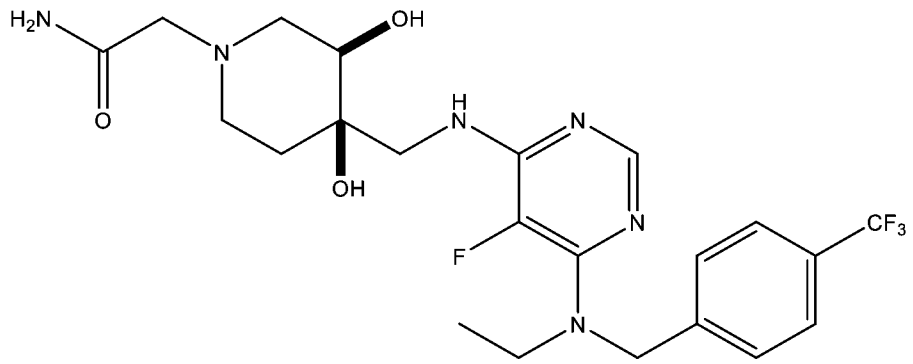
;



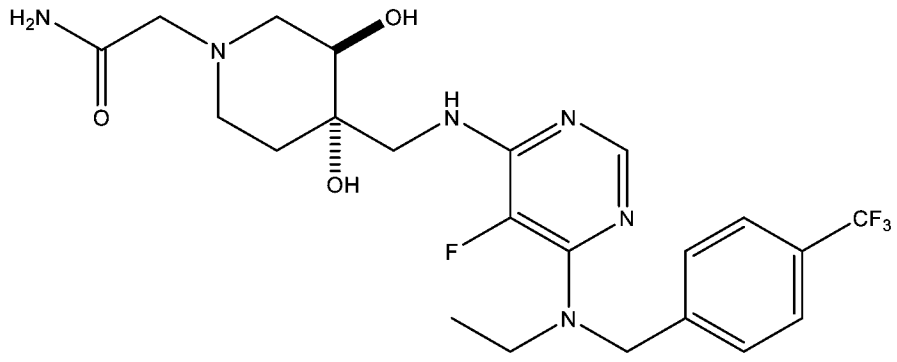
;



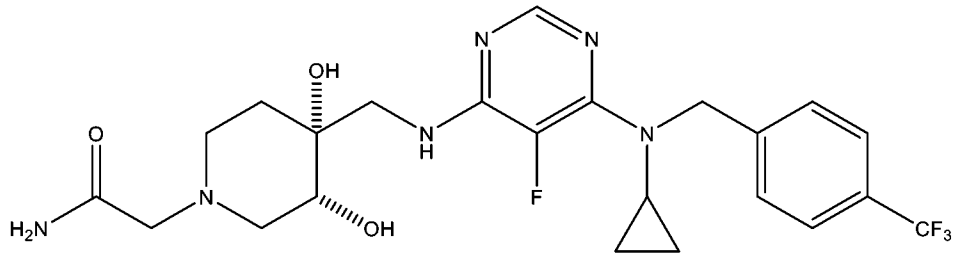
;

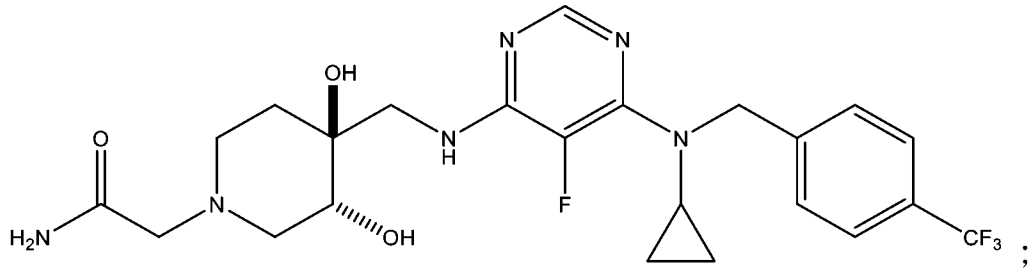


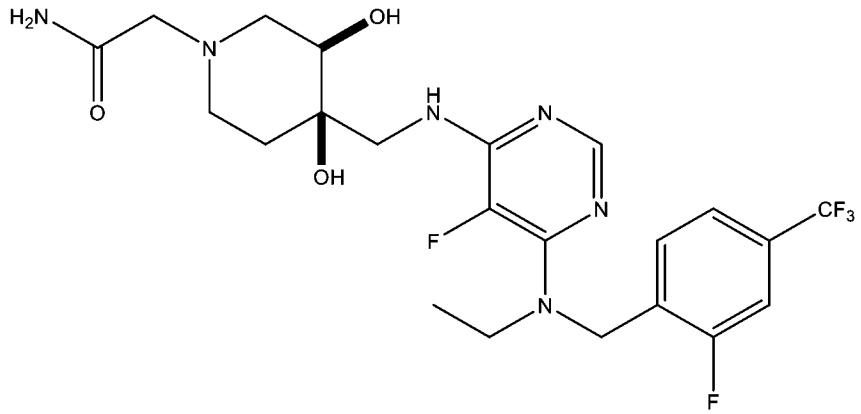
;

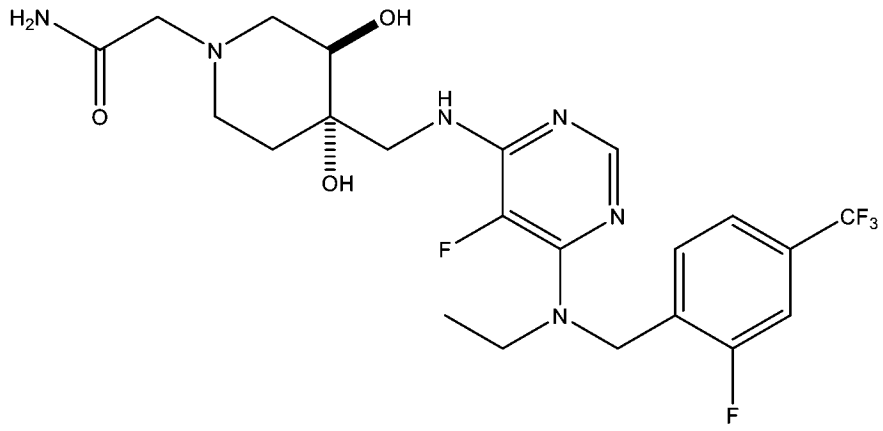


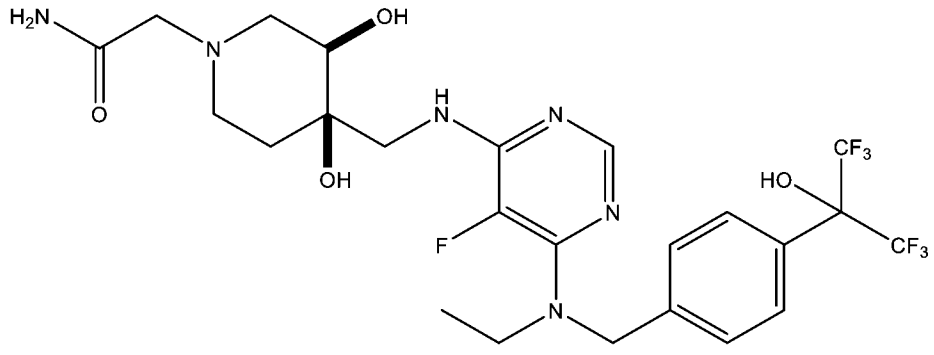
;

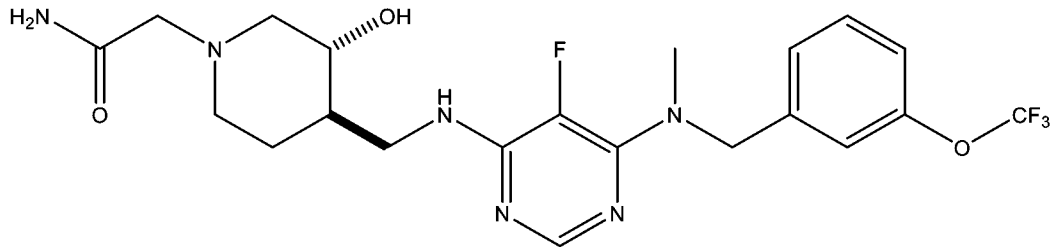

;


;


;

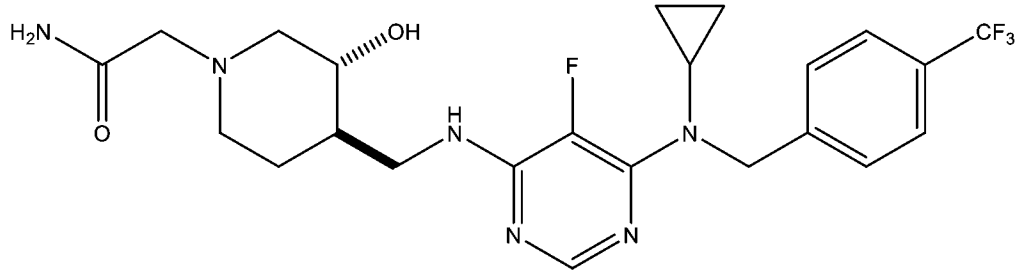

;


；以及



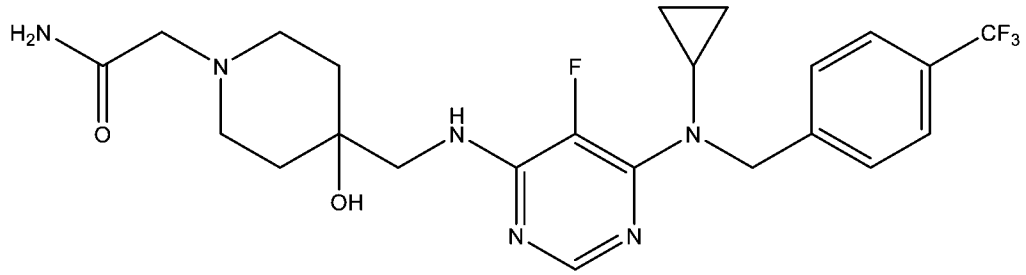
。

【請求項2】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



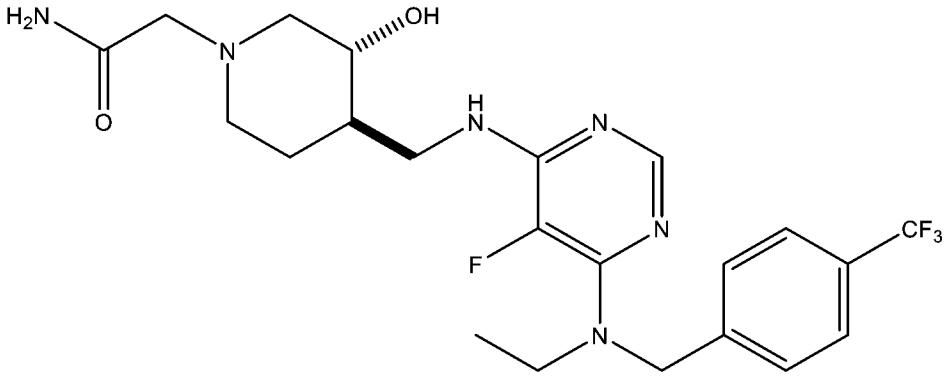
之結構。

【請求項3】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



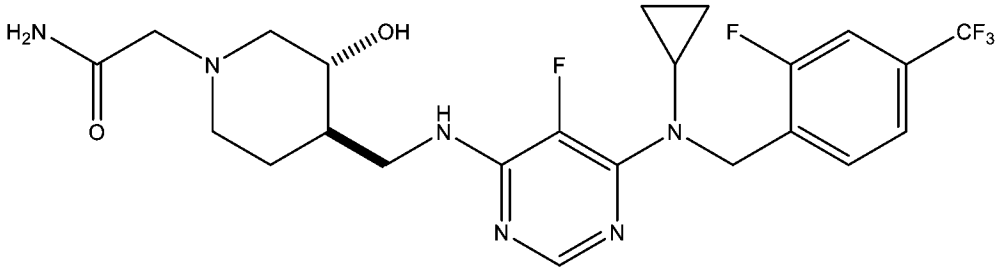
之結構。

【請求項4】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



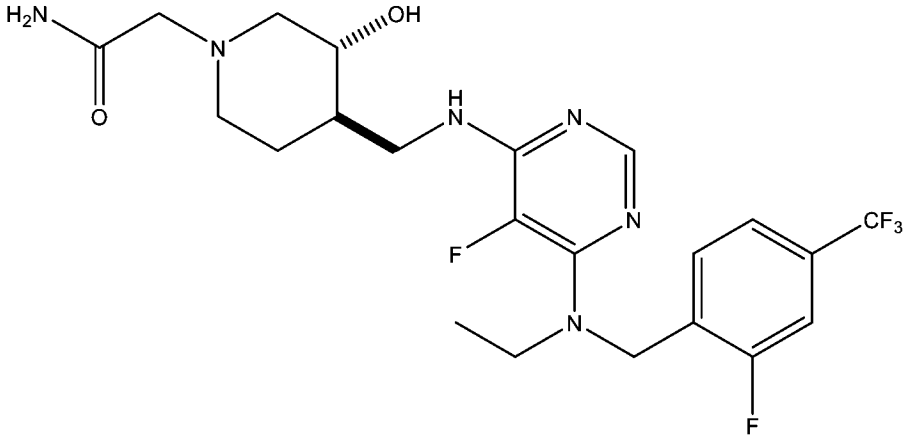
之結構。

【請求項5】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



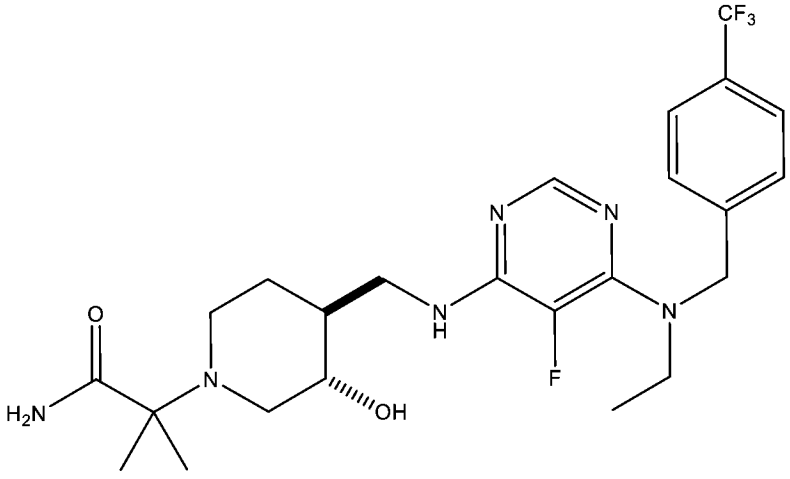
之結構。

【請求項6】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



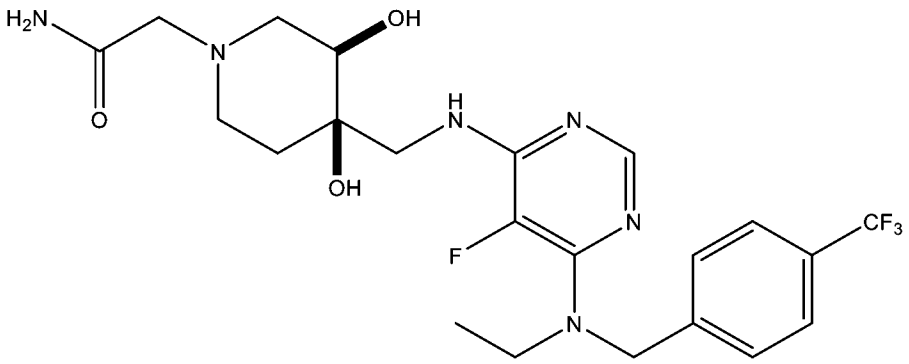
之結構。

【請求項7】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



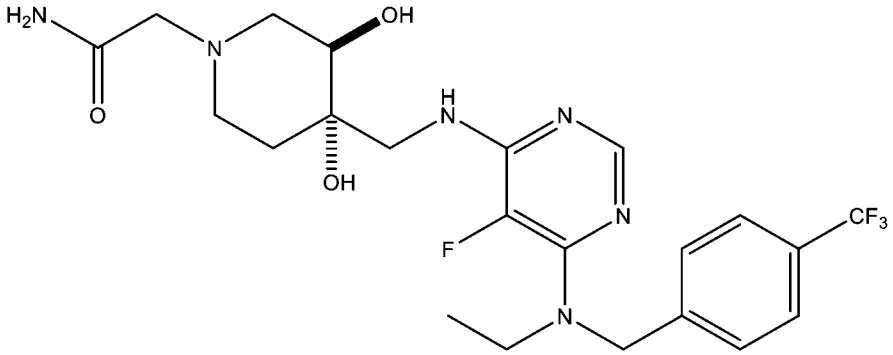
之結構。

【請求項8】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



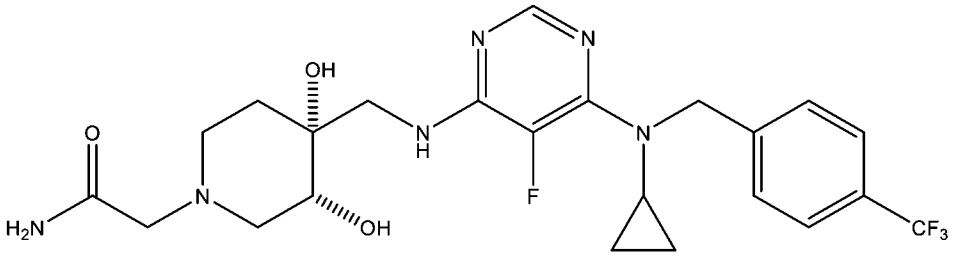
之結構。

【請求項9】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



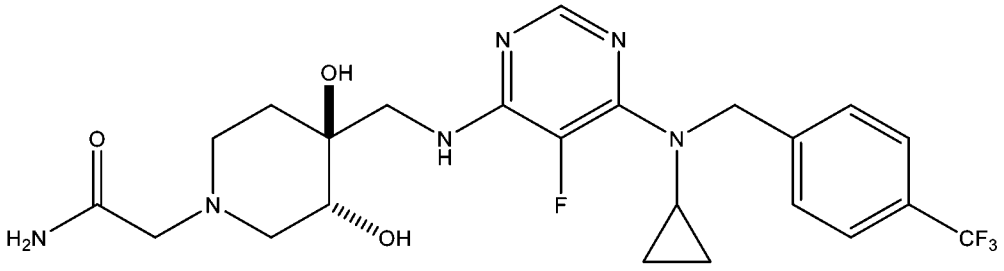
之結構。

【請求項10】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



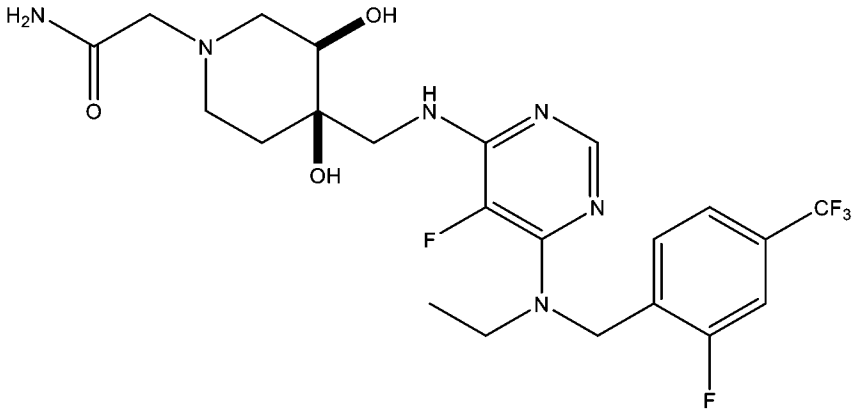
之結構。

【請求項11】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



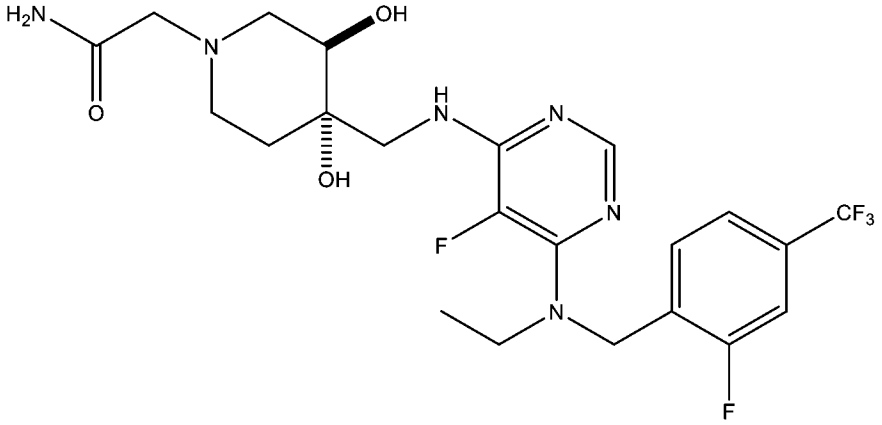
之結構。

【請求項12】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



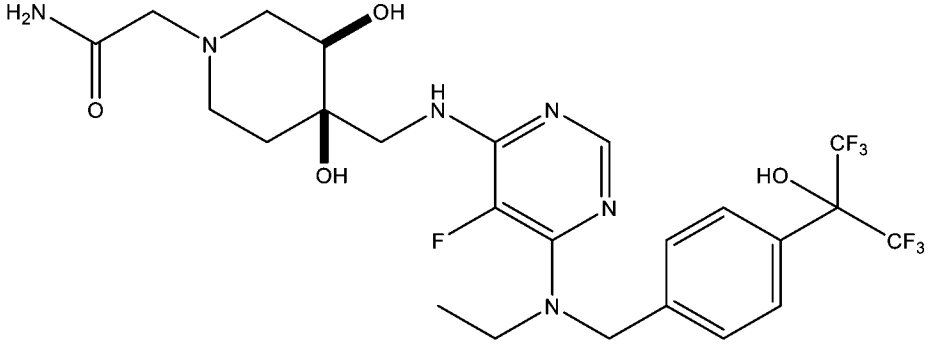
之結構。

【請求項13】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



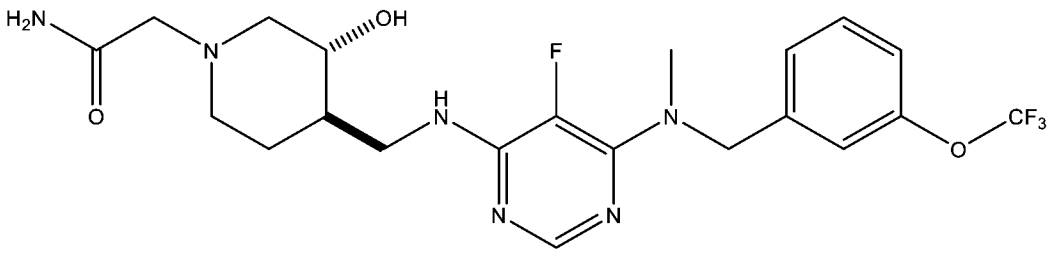
之結構。

【請求項14】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



之結構。

【請求項15】如請求項1之化合物或立體異構物或其鹽，其具有



之結構。

【請求項16】一種如請求項1-15中任一項所述之化合物或立體異構物或其鹽之用途，其係用於製備治療和/或預防炎性、代謝性、腫瘤性或自體免疫性疾病之藥物。