



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948789 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098113218

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/42 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/22

美國

61/046,836

2008/12/23

美國

61/140,201

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：吉爾 安德恩 萊姆 GILL, ADRIAN LIAM (GB)；利奇 安德魯 LEACH, ANDREW (GB)；派克 馬汀 PACKER, MARTIN (GB)；史考特 詹姆士 史都華 SCOTT, JAMES STEWART (GB)；史沃爾斯 約翰 吉賓 SWALES, JOHN GIBBIN (GB)；懷特莫爾 保羅 羅伯特 歐文 WHITTAMORE, PAUL ROBERT OWEN (GB)；索姆 潘妮拉 (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 340 頁

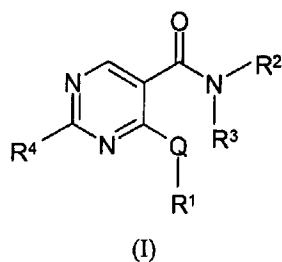
(54)名稱

經取代之嘓啖－5－甲醯胺 281

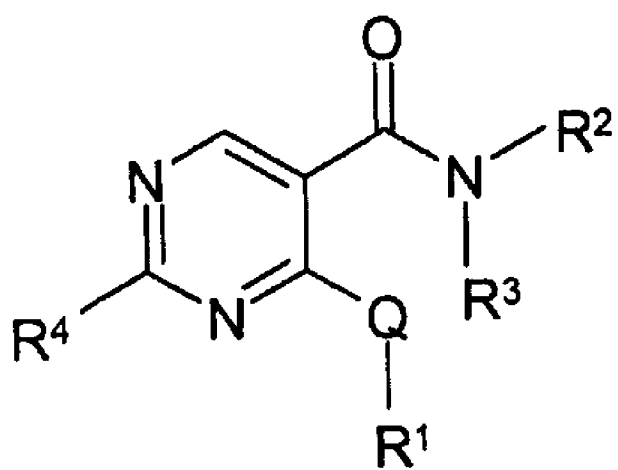
SUBSTITUTED PYRIMIDIN-5-CARBOXAMIDES 281

(57)摘要

式(I)化合物：



及其藥學上可接受之鹽，其中可變基團係被定義在文內；本發明亦描述其在抑制 11βHSD1 上之用途，製造彼等之方法，及包含彼等之醫藥組合物。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948789 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098113218

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/42 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/22

美國

61/046,836

2008/12/23

美國

61/140,201

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：吉爾 安德恩 萊姆 GILL, ADRIAN LIAM (GB)；利奇 安德魯 LEACH, ANDREW (GB)；派克 馬汀 PACKER, MARTIN (GB)；史考特 詹姆士 史都華 SCOTT, JAMES STEWART (GB)；史沃爾斯 約翰 吉賓 SWALES, JOHN GIBBIN (GB)；懷特莫爾 保羅 羅伯特 歐文 WHITTAMORE, PAUL ROBERT OWEN (GB)；索姆 潘妮拉 (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 340 頁

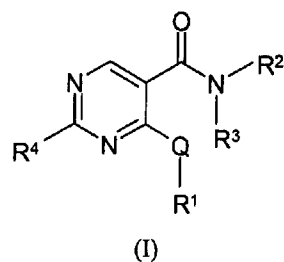
(54)名稱

經取代之嘧啶-5-甲醯胺 281

SUBSTITUTED PYRIMIDIN-5-CARBOXAMIDES 281

(57)摘要

式(I)化合物：



及其藥學上可接受之鹽，其中可變基團係被定義在文內；本發明亦描述其在抑制 11βHSD1 上之用途，製造彼等之方法，及包含彼等之醫藥組合物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物或其藥學上可接受之鹽。此等化合物具有人類 11- β -羥類固醇脫氫酶類型 1 酵素 (11 β HSD1) 抑制活性，且因此在疾病狀態包括代謝徵候簇之治療上具有價值，並可用於溫血動物譬如人類之治療方法中。本發明亦關於製造該化合物之方法，含有彼等之醫藥組合物，及其在藥劑製造上之用途，以在溫血動物譬如人類中抑制 11 β HSD1。

【先前技術】

類皮質糖(在人類中之皮質固醇，在齧齒動物中之皮質酮)為抗調節激素，意即其係對抗胰島素之作用 (Dallman MF, Strack AM, Akana SF 等人 1993；Front Neuroendocrinol 14, 303-347)。其係調節涉及糖生成作用之肝酶之表現，且經由從脂肪組織釋出甘油(增加脂肪分解)，並從肌肉釋出胺基酸(減少蛋白質合成並增加蛋白質降解)，而增加受質供應。類皮質糖在前脂肪細胞之分化成為能夠儲存甘油三酯之成熟脂肪細胞上，亦是很重要的 (Bujalska IJ 等人 1999；內分泌學 140, 3188-3196)。這在其中藉"壓力"所誘發之類皮質糖係與中樞肥胖有關聯之疾病狀態中，可能是關鍵性的，而該中樞肥胖本身為第 2 型糖尿病、高血壓及心與血管疾病之高危險因子 (Bjorntorp P & Rosmond R 2000；Int. J. Obesity 24, S80-S85)。

目前已良好地確立類皮質糖活性不僅只是受到皮質固醇之分泌所控制，亦在組織含量上，藉由 11- β 羥類固醇脫氫

酶、 11β HSD1 (其係使可體松活化)及 11β HSD2 (其係使皮質固醇失活)之活性皮質固醇與不活性可體松之胞內相互轉化所控制(Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453)。此項機制在人類中是重要的之說法，係首先使用生胃酮(抗潰瘍藥物，其會抑制 11β HSD1與2兩者)治療作証實(Walker BR 等人1995；J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159)，其會導致增加之胰島素敏感性，顯示 11β HSD1可經由降低活性類皮質糖之組織含量，良好地調節胰島素之作用(Walker BR 等人1995；J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159)。

臨床上，Cushing氏徵候簇係與皮質固醇過量有關聯，其依次係與葡萄糖不容許性、中樞肥胖(因刺激前脂肪細胞在此積貯中分化所造成)、脂血症障礙及高血壓有關聯。Cushing氏徵候簇顯示許多與代謝徵候簇之明顯對應事項。即使代謝徵候簇一般不會與過量循環之皮質固醇含量有關聯(Jessop DS 等人2001；J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114)，但預期組織內之異常高 11β HSD1活性將具有相同作用。在肥胖人類中，相較於瘦對照組，已証實儘管具有類似或較低血漿皮質固醇含量，但皮下脂肪中之 11β HSD1活性卻大為提高(Rask E 等人2001；J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421)。再者，與代謝徵候簇有關聯之中樞脂肪，係比皮下脂肪表現出遠為較高含量之 11β HSD1活性(Bujalska IJ 等人1997；Lancet 349, 1210-1213)。因此，顯示在類皮質糖、 11β HSD1及代謝徵候簇之間有連結。

11 β HSD1 剔除老鼠顯示糖原酶之減弱類皮質糖引致之活化作用，以回應斷食，及較低血漿葡萄糖含量，以回應壓力或肥胖(Kotelevtsev Y 等人 1997；Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929)，這顯示抑制 11 β HSD1 在第 2 型糖尿病中降低血漿葡萄糖與肝葡萄糖輸出上之利用性。再者，此等老鼠表現抗致粥瘤性脂蛋白作用形態，具有低甘油三酯、增加之 HDL 膽固醇及增加之脫輔基脂蛋白 AI 含量(Morton NM 等人 2001；J. Biol. Chem. 276, 41293-41300)。此表現型係由於脂肪分解代謝之酵素與 PPAR α 經增加之肝表現所致。再一次，這表示 11 β HSD1 抑制在治療代謝徵候簇之脂血症障礙上之利用性。

在代謝徵候簇與 11 β HSD1 間連結之最令人信服之証明，係來自最近轉基因老鼠過度表現 11 β HSD1 之研究(Masuzaki H 等人 2001；Science 294, 2166-2170)。當在脂肪專一啟動子之控制下表現時，11 β HSD1 轉基因老鼠具有高脂肪含量之皮質酮、中樞肥胖、胰島素抗藥性糖尿病、高脂血症及攝食過度。最重要的是，在此等老鼠之脂肪中，增加含量之 11 β HSD1 活性係類似在肥胖患者中所見及者。肝 11 β HSD1 活性與血漿皮質酮含量係為正常，但是，肝門靜脈皮質酮含量卻增加 3 倍，且一般認為這是肝臟中代謝作用之原因。

整體而言，目前明瞭的是，完整代謝徵候簇可在老鼠中，僅經由單獨在脂肪中，於類似肥胖人類中之含量下，過度表現 11 β HSD1 而被模擬。

11 β HSD1 組織分佈係為廣範圍的，且與類皮質糖受體之組

織分佈重疊。因此，11 β HSD1抑制可有效地對抗類皮質糖在多種生理/病理學角色上之作用。11 β HSD1係存在於人類骨骼肌中，且類皮質糖對抗胰島素在蛋白質轉換上之合成代謝作用與葡萄糖新陳代謝作用，係經充分地記載(Whorwood CB 等人 2001；J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308)。是故，骨骼肌必定是以11 β HSD1為基礎療法之一項重要標的。

類皮質糖亦會降低胰島素分泌，且這可加重類皮質糖引致之胰島素抗藥性之作用。胰小島係表現11 β HSD1，而生胃酮可抑制11-脫氫皮質酮對胰島素釋出之作用(Davani B 等人 2000；J. Biol. Chem. 275, 34841-34844)。因此，在糖尿病治療中，11 β HSD1抑制劑可能不僅在組織含量下對胰島素抗藥性發生作用，亦會增加胰島素分泌本身。

骨骼發育與骨頭功能亦受類皮質糖作用調節。11 β HSD1係存在於人類骨頭破骨細胞與骨胚細胞中，且以生胃酮處理健康志願者顯示骨質耗損標記物之降低，且在骨頭形成標記物上無改變(Cooper MS 等人 2000；Bone 27, 375-381)。抑制11 β HSD1在骨頭中之活性，可作為治療骨質疏鬆症之保護機制使用。

類皮質糖亦可能涉及眼睛之疾病，譬如青光眼。已証實11 β HSD1會影響人類之眼內壓，而11 β HSD1之抑制可預期會減輕與青光眼有關聯之經增加眼內壓(Rauz S 等人 2001；研究眼科學與視覺科學 42, 2037-2042)。

在齧齒動物與人類中，於11 β HSD1與代謝徵候簇之間，似乎有令人信服之連結。証據指出，在類型2肥胖糖尿病患者

中，會專一性地抑制 11 β HSD1 之藥物係經由減少肝糖生成作用而降低血糖，減少中樞肥胖，改善致粥瘤性脂蛋白表現型，降低血壓及減少胰島素抗藥性。肌肉中之胰島素作用將被加強，且來自小島 β 細胞之胰島素分泌亦可被增加。

目前有兩個主要經認定之代謝徵候簇定義。

1) 代謝徵候簇之成人治療試驗組 (ATP III 2001 JMA) 定義指示若病患具有三個或更多個下列病徵，則其係存在：

腰部度量，對男性至少 40 英吋 (102 公分)，對女性至少 35 英吋 (88 公分)；

血清甘油三酯含量為至少 150 毫克/公合 (1.69 毫莫耳/升)；

HDL 膽固醇含量，在男性中低於 40 毫克/公合 (1.04 毫莫耳/升)，在女性中低於 50 毫克/公合 (1.29 毫莫耳/升)；

血壓為至少 135/80 毫米 Hg；及/或血糖 (血清葡萄糖) 為至少 110 毫克/公合 (6.1 毫莫耳/升)。

2) WHO 評議已建議下列定義，其並未包含因果關係，且被建議作為欲在適當時候被改善之工作定義：

病患具有至少一種下列症狀：葡萄糖不容許性、減弱之葡萄糖容許度 (IGT) 或糖尿病及/或胰島素抗藥性；伴隨著兩種或多種下列症狀：

提升之動脈壓力；

提升之血漿甘油三酯；

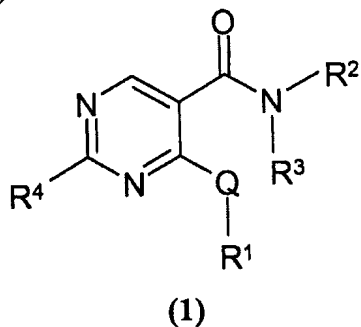
中樞肥胖；

微蛋白尿；

【發明內容】

吾人已發現，本發明中所定義之化合物或其藥學上可接受之鹽為有效 11 β HSD1 抑制劑，且因此在與代謝徵候簇有關聯疾病狀態之治療上具有價值。

因此，係提供式 (1) 化合物：



其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₅ 環烷基及 C₃₋₅ 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、雜環基、雜芳基、芳基、芳基 C₁₋₃ 烷基、雜芳基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₃ 烷基、雜環基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 烯基及 C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃ 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基 S(O)_n- (其中 n 為 0, 1, 2 或 3)、R⁵ CON(R^{5'})-、(R^{5'})(R^{5''})N-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)-、R^{5'} C(O)O-、R^{5'} OC(O)-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})-、R⁵ SO₂ N(R^{5''})-、(R^{5'})(R^{5''})NSO₂- 及 C₁₋₂ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C₁₋₃ 烷氧基 (其中 R⁵ 為 C₁₋₃ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 及 $R^{5'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{5'}$ 與 $R^{5''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為0, 1或2，且該環係視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之環原子，係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^6 之取代基取代，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基)；

R^3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其

每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氟基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{13}CON(R^{13'})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})N-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)-$ 、 $R^{13'}C(O)O-$ 、 $R^{13'}OC(O)-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)N(R^{13''''})-$ 、 $R^{13}SO_2N(R^{13''})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基 (其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個選自羥基、鹵基及氟基之取代基取代；且

$R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2

或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為0, 1, 2或3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥

基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氰基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^6, R^7, R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中 a 為0至2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16''''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和5-或6-員環，視情況含有1, 2或3個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲

鹽基、二-N,N-(C₁₋₄烷基)胺甲鹽基、C₁₋₄烷基S(O)_r-及C₁₋₄烷基S(O)_rC₁₋₄烷基(其中r係獨立選自0, 1及2), 及視情況在可採用之氮上被獨立選自C₁₋₄烷基、C₂₋₄烷鹽基及C₁₋₄烷磺鹽基之取代基取代, 其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基];

R¹⁶係獨立選自C₁₋₃烷基, 視情況被1, 2或3個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基;

R^{16'}、R^{16''}及R^{16'''}係獨立選自氫, 與C₁₋₃烷基, 視情況被1, 2或3個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基);

或其藥學上可接受之鹽;

其條件是:

- i) 當-QR¹為N-(3-氯基-4-甲氧基苄基)胺基時, 則-NR²R³不為N-(4-羥基環己基)胺基; 與
- ii) 當-QR¹為2-氟苯基、4-氯基苯基或3-甲基苯基時, 則R⁴不為嗎福啉基、四氫吡咯基、4-甲基六氫吡啶基、環己基甲胺基、2-甲氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基或環丙基甲胺基;

且排除:

2-[(2,4-二氯苯基)胺基]-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)甲基]-4-(三氟甲基)-5-嘓啶甲鹽胺;

4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘓啶甲鹽胺;

N-環庚基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-甲基-2-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環丙基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；
 2-(二甲胺基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；
 2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環丙基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-2-[[(2-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-[[(4-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-2-[[(4-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-2-[[(3-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 2-乙基-4-甲基-N-[(四氫-2-呋喃基) 甲基]-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-2-[[(4-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環丙基-2-乙基-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[(3-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-(4-乙基-1-六氫吡咭基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(2-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-嗎福咭基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-2-(4-嗎福咭基)-N-[2-(1-四氫吡咯基) 乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-[(苯基 甲基) 胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(3-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-(2-苯并呋咭基 胺基)-N-環己基-N,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(環己胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β) 2-(二甲胺基)-4-甲氧基-N-(八氫-1-甲基-3,5-甲烷基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-4-甲氧基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-4-甲氧基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基) 甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β)-4-乙氧基-2-甲基-N-(八氫-1-甲基-3,5-甲

基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

(R)-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-4-(1-甲基乙氧基)-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-N-(1-乙基-3-四氫吡咯基)-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

外向-2-胺基-N-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

(S)-4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-丙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-丁基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-(1-甲基乙基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-甲氧基-2-甲胺基-5-嘧啶甲醯胺；

N-(環己基)-4-甲基-2-六氫吡啶-1-基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環辛基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環戊基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；
 N-環庚基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；及
 N-環丙基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺。

在本專利說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與分枝鏈烷基兩者，但對個別烷基譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈變型。例如，" C_{1-4} 烷基"包括丙基、異丙基及第三-丁基。但是，對個別烷基譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈變型，而對個別分枝鏈烷基譬如"異丙基"之指稱，係僅專指分枝鏈變型。類似慣例係適用於其他基團，因此"芳基 C_{1-4} 烷基"係包括1-芳基丙基、2-芳基乙基及3-芳基丁基。"鹵基"一詞係指氟基、氯基、溴基及碘基。

在選用取代基係選自"一或多個"基團之情況中，應明瞭此定義係包括所有取代基均選自所指定基團之一，或取代基係選自所指定基團中之兩種或多種。

4-7 員飽和環(例如在 $R^{5'}$ 與 $R^{5''}$ 和彼等所連接之氮原子之

間所形成)為單環狀環，含有氮原子作為唯一環原子。

除非另有指明，否則"雜芳基"為含有5或6個原子之完全不飽和單環狀環，其中至少1,2或3個環原子係獨立選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳連結。環氮原子可視情況被氧化，以形成其相應之N-氧化物。"雜芳基"一詞之實例與適當意義為噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、異噻唑基、三唑基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及吡啶基。特定言之，"雜芳基"係指噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或吡唑基。

"雜環基"為4-7飽和單環狀環，具有1-3個獨立選自氮、氧及硫之環雜原子。環硫可視情況被氧化成SO或SO₂。

"芳基"為芳族碳環狀環，意即苯基或萘基。

C₃₋₇環烷基環為含有3至7個環原子之飽和碳環。

C₆₋₁₂多環烷基環為一種環系統，其中至少2個環係被稠合在一起(稠合或橋接)，或其中2個環共有一個環原子(螺)。多環烷基環之實例為金剛烷基。

除非另有指明，否則"飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子"，係含有4-14個環原子。特定言之，單環包含4-7個環原子，雙環狀環6-14個環原子，及經橋接之環系統6-14個環原子。單環之實例包括六氫吡啶基、六氫吡嗪基及嗎福啉基。雙環狀環之實例包括十氫萘與2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-1H-茚。

經橋接之環系統為其中有兩個或多個鍵結為兩個或多個

組成環所共用之環系統。經橋接環系統之實例包括 1,3,3-三甲基-6-氮雙環并[3.2.1]辛烷、2-氮-雙環并[2.2.1]庚烷與 7-氮雙環并(2,2,1)庚烷、1-與 2-金剛烷基。

除非另有指明，否則"飽和、部份飽和或不飽和單環狀環"為 4-7 員碳環。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基及苯基。

"C₁₋₄ 烷氧基"之實例包括甲氧基、乙氧基及丙氧基。"C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基"之實例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基及 2-丙氧基乙基。"C₁₋₄ 烷基 S(O)_n 或 p 或 q 或 r，其中 n 或 p 或 q 或 r 為 0 至 2"之實例包括甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基及乙基磺醯基。"C₁₋₄ 烷基 S(O)_r C₁₋₄ 烷基，其中 r 為 0 至 2"之實例包括甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲硫基甲基、乙硫基甲基、甲基亞磺醯基甲基、乙基亞磺醯基甲基、甲烷磺醯基甲基及乙基磺醯基甲基。"C₁₋₄ 烷醯基"之實例包括丙醯基與乙醯基。"N-(C₁₋₄ 烷基)胺基"之實例包括甲胺基與乙胺基。"N,N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 胺基"之實例包括 N,N-二甲胺基、N,N-二乙胺基及 N-乙基-N-甲胺基。"C₂₋₄ 烯基"之實例為乙烯基、烯丙基及 1-丙烯基。"C₂₋₄ 炔基"之實例為乙炔基、1-丙炔基及 2-丙炔基。"N-(C₁₋₄ 烷基)胺甲醯基"之實例為甲胺基羰基與乙胺基羰基。"N,N-(C₁₋₄ 烷基)₂ 胺甲醯基"之實例為二甲胺基羰基與甲基乙胺基羰基。"C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₃ 烷基"之實例包括環丙基甲基、2-環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基

甲基。"C₃₋₇環烷基C₂₋₃烯基"之實例包括2-環丙基乙烯基、2-環戊基乙烯基及2-環己基乙烯基。"C₃₋₇環烷基C₂₋₃炔基"之實例包括2-環丙基乙炔基、2-環戊基乙炔基及2-環己基乙炔基。

"C₃₋₇環烷基(CH₂)_m-"之實例包括環丙基甲基、2-環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基甲基。C₆₋₁₂多環烷基(CH₂)_m-之實例包括正萜基雙環并[2.2.2]辛烷(CH₂)_m-、雙環并[3.2.1]辛烷(CH₂)_m-及1-與2-金剛烷基(CH₂)_m-。

本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽，為例如足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與無機或有機酸之酸加成鹽，該酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、檸檬酸或順丁烯二酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當藥學上可接受鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽，銨鹽，或與提供生理學上可接受陽離子之有機鹼之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、六氫吡啶、嗎福啉或參-(2-羥乙基)胺之鹽。

一些式(1)化合物可具有對掌中心及/或幾何異構中心(E-與Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋具有11βHSD1抑制活性之所有此種光學、非對映異構物及幾何異構物。

本發明係關於具有11βHSD1抑制活性之式(1)化合物之任何及所有互變異構形式。

亦應明瞭的是，某些式(1)化合物可以溶劑化合以及未溶劑化合形式例如水合形式存在。應明瞭的是，本發明係涵蓋具有11βHSD1抑制活性之所有此種溶劑化合形式。

於另一方面，係提供式(1)化合物，其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₅環烷基及 C₃₋₅環烷基甲基(其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、雜環基、雜芳基、芳基、芳基 C₁₋₃烷基、雜芳基 C₁₋₃烷基、雜環基 C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基 C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基 C₂₋₃烯基及 C₃₋₇環烷基 C₂₋₃炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基 S(O)_n- (其中 n 為 0, 1, 2 或 3)、R^{5'}CON(R^{5'})-、(R^{5'})(R^{5''})N-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)-、R^{5'}C(O)O-、R^{5'}OC(O)-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})-、R^{5'}SO₂N(R^{5''})-、(R^{5'})(R^{5''})NSO₂- 及 C₁₋₂烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C₁₋₃烷氧基(其中 R⁵ 為 C₁₋₃烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

R^{5'}、R^{5''} 及 R^{5'''} 係獨立選自氫，與 C₁₋₃烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₃烷氧基、羧基及氰基，或 R^{5'} 與 R^{5''} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烷醯基及 C₁₋₄烷磺醯基之取代基取代]；或

R¹ 與 R⁸ 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不

飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為0, 1或2，且該環係視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之環原子，係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^6 之取代基取代，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代）；

R^3 係選自氮、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基（其每一個係視情況被1, 2或3個氟基原子取代）；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^4 係選自氮、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代

基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{13}CON(R^{13'})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})N-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)-$ 、 $R^{13'}C(O)O-$ 、 $R^{13'}OC(O)-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)N(R^{13''''})-$ 、 $R^{13}SO_2N(R^{13''})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代]；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取

代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代]；且 R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1,2或3個氟基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^6 , R^7 , R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中a為0至2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-C(O)N(R^{16''''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和5-或6-員環，視情況含有1,2或3個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基

取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲醯基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲醯基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r$ - 及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r C_{1-4}$ 烷基 (其中 r 係獨立選自 0, 1 及 2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代]；

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；
 $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽；

其條件是：

- i) 當 $-QR^1$ 為 N -(3-氰基-4-甲氧基苄基)胺基時，則 $-NR^2R^3$ 不為 N -(4-羥基環己基)胺基；與
- ii) 當 $-QR^1$ 為 2-氰基苯基、4-氰基苯基或 3-甲基苯基時，則 R^4 不為嗎福啉基、四氫吡咯基、4-甲基六氫吡啶基、環己基甲胺基、2-甲氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基或環丙基甲胺基；

且排除：

2-[(2,4-二氯苯基)胺基]- N -(四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基]-4-(三氟甲基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基- N -[2-(4-嗎福啉基)乙基]-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲

醯胺；

N-環庚基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

2-(二甲胺基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[2-(4-甲氧基)苯基]氨基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[4-(4-甲氧基)苯基]氨基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[4-(4-甲氧基)苯基]氨基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[3-(4-甲氧基)苯基]氨基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

2-乙基-4-甲基-N-[(四氫-2-呋喃基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[4-(4-甲氧基)苯基]氨基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-乙基-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[(3-甲氧基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-(4-乙基-1-六氫吡咭基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(2-甲氧基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-N-[2-(1-四氫吡咯基) 乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-[(苯基 甲基) 胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(3-甲氧基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-(2-苯并呋唑基 胺基)-N-環己基-N,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(環己胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β) 2-(二甲胺基)-4-甲氧基-N-(八氫-1-甲基-3,5-甲烷基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-4-甲氧基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-4-甲氧基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基) 甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基) 甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲

醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β)-4-乙氧基-2-甲基-N-(八氫-1-甲基-3,5-甲烷基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

(R)-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-4-(1-甲基乙氧基)-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-N-(1-乙基-3-四氫吡咯基)-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

外向-2-胺基-N-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

(S)-4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-丙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-丁基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲
醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-(1-甲基乙基)-5-
嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲
醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯
胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯
胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙基-2-甲基-5-嘧啶甲醯
胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲醯
胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲醯
胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲
醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-甲氧基-2-甲胺基-5-嘧啶甲
醯胺；

N-(環己基)-4-甲基-2-六氫吡啶-1-基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環辛基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；及

N-環丙基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺。

於另一方面，係提供式(1)化合物：

其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₅ 環烷基及 C₃₋₅ 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、雜環基、雜芳基、芳基、芳基 C₁₋₃ 烷基、雜芳基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₃ 烷基、雜環基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 烯基及 C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃ 烷基、羥

基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基
 $S(O)_n-$ (其中 n 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^5 CON(R^{5'})-$ 、 $(R^{5'})(R^{5''})N-$ 、
 $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)-$ 、 $R^{5'}C(O)O-$ 、 $R^{5'}OC(O)-$ 、 $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})-$ 、
 $R^5 SO_2 N(R^{5''})-$ 、 $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2
或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及
 C_{1-3} 烷氧基 (其中 R^5 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選
自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且
 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 及 $R^{5'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2
或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧
基、羧基及氰基，或 $R^{5'}$ 與 $R^{5''}$ 和彼等所連接之氮原子一起
形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每
一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥
基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]，其條件是，當 Q 為
單鍵時， R^1 不為甲基；或
 R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或
經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫
之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不
飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之
碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況
在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷
磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代
基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基
及氰基；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中 m 為 0, 1 或 2, 且該環係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代, 且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代, 其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基);

R^3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氰基原子取代);

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統, 視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子, 且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環, 其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代, 且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代, 其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基;

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$;

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代, 取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p

為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{13} \text{CON}(R^{13'})$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})\text{N}$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})\text{NC}(\text{O})$ -、 $R^{13'}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -、 $R^{13'}\text{OC}(\text{O})$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})\text{NC}(\text{O})\text{N}(R^{13'''})$ -、 $R^{13}\text{SO}_2\text{N}(R^{13''})$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})\text{NSO}_2$ -及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基（其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環），且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $\text{S}(\text{O})_q$ -（其中 q 為 0, 1, 2 或 3）、 $R^{14} \text{CON}(R^{14'})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})\text{NC}(\text{O})$ -、 $R^{14'}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -、 $R^{14'}\text{OC}(\text{O})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})\text{NC}(\text{O})\text{N}(R^{14'''})$ -、 $R^{14}\text{SO}_2\text{N}(R^{14''})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})\text{NSO}_2$ -及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基（其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及

氟基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氟基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1,2或3個氟基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基；

R^6 , R^7 , R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氟基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中a為0至2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$

$C(O)N(R^{16''})$ -、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和5-或6-員環，視情況含有1,2或3個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲鹽基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲鹽基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r$ -及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_rC_{1-4}$ 烷基(其中 r 係獨立選自0,1及2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

$R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽；

其條件是：

- i) 當 $-QR^1$ 為 $N-(3\text{-氟基}-4\text{-甲氧基苄基})$ 胺基時，則 $-NR^2R^3$ 不為 $N-(4\text{-羥基環己基})$ 胺基；與
- ii) 當 $-QR^1$ 為2-氟苯基、4-氟基苯基或3-甲基苯基時，則 R^4 不為嗎福啉基、四氫吡咯基、4-甲基六氫吡啶基、環

己基甲胺基、2-甲氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基或環丙基甲胺基。

於另一方面，係提供式(1)化合物：

其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₅環烷基及 C₃₋₅環烷基甲基(其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、雜環基、雜芳基、雜芳基 C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基 C₁₋₃烷基、雜環基 C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基 C₂₋₃烯基及 C₃₋₇環烷基 C₂₋₃炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基 S(O)_n- (其中 n 為 0, 1, 2 或 3)、R^{5'}CON(R^{5'})-、(R^{5'})(R^{5''})N-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)-、R^{5'}C(O)O-、R^{5'}OC(O)-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})-、R^{5'}SO₂N(R^{5''})-、(R^{5'})(R^{5''})NSO₂- 及 C₁₋₂烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C₁₋₃烷氧基(其中 R⁵ 為 C₁₋₃烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

R^{5'}、R^{5''}及 R^{5'''}係獨立選自氫，與 C₁₋₃烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₃烷氧基、羧基及氰基，或 R^{5'}與 R^{5''}和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烷醯基及 C₁₋₄烷磺醯基之取代基取代，其每

一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]，其條件是，當 Q 為單鍵時， R^1 不為甲基；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為 0, 1 或 2，且該環係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基）；

R^3 係選自氮、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基（其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氰基原子取代）；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之

碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{13}CON(R^{13'})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})N-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)-$ 、 $R^{13'}C(O)O-$ 、 $R^{13'}OC(O)-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)N(R^{13''''})-$ 、 $R^{13}SO_2N(R^{13''})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基 (其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥

基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基];

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]; 且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代); 或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及

硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

✓
 R^6, R^7, R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中 a 為0至2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16''''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和5-或6-員環，視情況含有1,2或3個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲醯基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲醯基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r-$ 及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_rC_{1-4}$ 烷基(其中 r 係獨立選自0,1及2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰

基]；

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基； $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦關於式 (I) 化合物之活體內可水解酯類。活體內可水解酯類為會在動物身體中分解以產生母體羧酸之酯類。

於本發明之一項具體實施例中，係提供式 (1) 化合物。在一項替代具體實施例中，係提供式 (1) 化合物之藥學上可接受鹽。

Q 之定義

- a) 於一方面，本發明係關於如前文定義之式 (I) 化合物，其中 Q 為 O。
- b) 於另一方面，Q 為 S。
- c) 於另一方面，Q 為單鍵。
- d) 於另一方面，Q 為 $N(R^8)$ 。

R^1 之定義

- a) 於一方面， R^1 為 C_{3-6} 環烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、氟基、三氟甲基及 C_{1-3} 烷氧基。
- b) 於另一方面， R^1 為 C_{3-6} 環烷基。

c) 於另一方面， R^1 為 C_{3-6} 環烷基 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、氟基、三氟甲基及 C_{1-3} 烷氧基。

d) 於另一方面， R^1 為 C_{3-4} 環烷基 C_{1-2} 烷基。

e) 於另一方面， R^1 為 C_{1-4} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基及 C_{1-3} 烷氧基。

f) 於另一方面， R^1 為 C_{1-4} 烷基。

R^8 之定義

a) 於一方面， R^8 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基。

b) 於另一方面， R^8 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、丙基及丙基甲基。

c) 於另一方面， R^8 係選自氫與甲基。

d) 於又另一方面， R^8 為氫。

R^1 與 R^8 一起之定義

a) 於另一方面， R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和5或6-員單、6-12員雙環狀或6-12員經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且其係視情況經稠合至飽和、部份飽和或芳基單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代。

b) 於另一方面， R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成四氫吡咯環，視情況在可採用之碳原子上被1或2個獨立選

自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代。

R^2 之定義

- a) 於一方面， R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中 m 為 0, 1 或 2，且該環係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代)，其中 m 為 0, 1 或 2。
- b) 於另一方面， R^2 係選自 C_{5-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{8-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中該環係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代)，且其中 m 為 0, 1 或 2。
- c) 於另一方面， R^2 係選自 C_{5-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 、 C_{7-10} 雙環烷基 $(CH_2)_m-$ 及 C_{10} 三環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中環烷基、雙環烷基及三環烷基環係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代)，且其中 m 為 0, 1 或 2。
- d) 於又另一方面， R^2 係選自 C_{5-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 、 C_{7-10} 雙環烷基 $(CH_2)_m-$ 及金剛烷基 (其中環烷基、雙環烷基及三環烷基環係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代)，且其中 m 為 0, 1 或 2。
- e) 於又另一方面， R^2 係選自金剛烷基，視情況被 1 或 2 個獨立選自 R^6 之取代基取代。
- f) 於又另一方面， R^2 為 5-羥基-2-金剛烷基。

m 之定義

- a) 於一方面， m 為 0 或 1。

R^3 之定義

- a) 於一方面， R^3 為 C_{1-4} 烷基。

- b) 於另一方面， R^3 為氫、甲基或乙基。
- c) 於另一方面， R^3 為氫。
- d) 於另一方面， R^3 為甲基。
- e) 於另一方面， R^3 為乙基。
- f) 於另一方面， R^3 為環丙基。

R^2 與 R^3 一起之定義

- a) 於另一方面， R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和 5 或 6-員單、6-12 員雙環狀或 6-12 員經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且其係視情況經稠合至飽和、部份飽和或芳基單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代。
- b) 於另一方面， R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成四氫吡咯環，視情況在可採用之碳原子上被 1 或 2 個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代。

R^6 之定義

- a) 於一方面， R^6 係獨立選自羥基、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 及 $R^{16}C(O)O-$ 。
- b) 於另一方面， R^6 係獨立選自羥基、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 及 $R^{16}C(O)O-$ ，

其中 R^{16} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代。

- c) 於另一方面， R^6 係獨立選自 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、

$R^{16}SO_2N(R^{16'})-$ 及 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16'''})-$ 。

d) 於另一方面， R^6 係獨立選自 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16'})-$ 及 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16'''})-$ ；

R^{16} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代；

$R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代)。

e) 於另一方面， R^6 係獨立選自 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 與 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 。

f) 於另一方面， R^6 係獨立選自 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 與 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ ；

其中 $R^{16'}$ 與 $R^{16''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代。

g) 於一方面， R^6 係獨立選自甲基、三氟甲基、氯基、氟基、溴基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯基、乙烷磺醯基、甲硫基、乙硫基、胺基、N-甲胺基、N-乙胺基、N-丙基胺基、N,N-二甲胺基、N,N-甲基乙胺基或 N,N-二乙胺基。

h) 於另一方面， R^6 為視情況經取代之苯基、吡啶基或嘧啶基。

i) 於另一方面， R^6 為視情況經取代之吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

R^7 之定義

a) 於另一方面， R^7 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O-$ 。

b) 於另一方面， R^7 係獨立選自羥基、鹵基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O^-$ 。

R^9 之定義

a) 於另一方面， R^9 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O^-$ 。

b) 於另一方面， R^9 係獨立選自羥基、鹵基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O^-$ 。

R^{15} 之定義

a) 於另一方面， R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O^-$ 。

b) 於另一方面， R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、三氟甲基、 R^{16} 及 $R^{16}O^-$ 。

R^{16} 之定義

a) 於一方面， R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基。

$R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 之定義

a) 於一方面， $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫與 C_{1-3} 烷基。

R^4 之定義

a) 於一方面，本發明係關於如前文定義之式(I)化合物，其中 R^4 為 R^{10} 。

b) 於另一方面， R^4 為 OR^{10} 。

c) 於另一方面， R^4 為 SR^{10} 。

d) 於另一方面， R^4 為 $-NR^{11}R^{12}$ 。

e) 於另一方面， R^4 為氫。

R¹⁰之定義

a) 於一方面，R¹⁰係選自 C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、雜環基、芳基 C₁₋₃烷基、雜芳基 C₁₋₃烷基及 C₃₋₇環烷基 C₁₋₃烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基 S(O)_p- (其中 p 為 0, 1, 2 或 3)、R¹³CON(R^{13'})-、(R^{13'})(R^{13''})N-、(R^{13'})(R^{13''})NC(O)-、R^{13'}C(O)O-、R^{13'}OC(O)-、(R^{13'})(R^{13''})NC(O)N(R^{13'''})-、R¹³SO₂N(R^{13''})- 及 (R^{13'})(R^{13''})NSO₂- (其中 R¹³ 為 C₁₋₃烷基，且 R^{13'}、R^{13''} 及 R^{13'''} 係獨立選自 氫 與 C₁₋₃烷基)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C₁₋₄烷基與 C₂₋₄烷醯基之取代基取代]。

b) 於另一方面，R¹⁰係選自 C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、雜環基及 C₃₋₇環烷基 C₁₋₃烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基 S(O)_p- (其中 p 為 0, 1, 2 或 3) 及 R¹³CON(R^{13'})- (其中 R¹³ 為 C₁₋₃烷基，且 R^{13'}、R^{13''} 及 R^{13'''} 係獨立選自 氫 與 C₁₋₃烷基)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C₁₋₄烷基與 C₂₋₄烷醯基之取代基取代]。

R¹¹之定義

a) 於一方面，R¹¹係選自 氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、雜環基、芳基 C₁₋₃烷基、雜芳基 C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基 C₁₋₃烷

基及 C_{3-7} 環烷基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基或氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]。

b) 於另一方面， R^{11} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自

C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]。

c) 於另一方面， R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環（視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子），其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代。

d) 於另一方面， R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子。

R^{12} 之定義

a) 於一方面， R^{12} 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基。

b) 於另一方面， R^{12} 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、丙基及丙基甲基。

c) 於另一方面， R^{12} 係選自氫與甲基。

d) 於又另一方面， R^{12} 為氫。

於一方面， R^1 係視情況被 0 個取代基取代。

於一方面， R^1 係視情況被 1 個取代基取代。

於一方面， R^1 係視情況被 2 個取代基取代。

於一方面， R^1 係視情況被 3 個取代基取代。

於一方面， R^2 係視情況被 0 個取代基取代。

於一方面， R^2 係視情況被1個取代基取代。

於一方面， R^2 係視情況被2個取代基取代。

於一方面， R^2 係視情況被3個取代基取代。

於一方面， R^3 係視情況被0個取代基取代。

於一方面， R^3 係視情況被1個取代基取代。

於一方面， R^3 係視情況被2個取代基取代。

於一方面， R^3 係視情況被3個取代基取代。

於一方面，經由 R^2 與 R^3 一起形成之基團係視情況被0個取代基取代。

於一方面，經由 R^2 與 R^3 一起形成之基團係視情況被1個取代基取代。

於一方面，經由 R^2 與 R^3 一起形成之基團係視情況被2個取代基取代。

於一方面，經由 R^2 與 R^3 一起形成之基團係視情況被3個取代基取代。

於一方面，在 R^6 與 R^7 中之苯基與雜芳基係獨立視情況被0個取代基取代。

於一方面，在 R^6 與 R^7 中之苯基與雜芳基係獨立視情況被1個取代基取代。

於一方面，在 R^6 與 R^7 中之苯基與雜芳基係獨立視情況被2個取代基取代。

於一方面，在 R^6 與 R^7 中之苯基與雜芳基係獨立視情況被3個取代基取代。

可變基團之特定意義如下。此種意義可在適當情況下，

伴隨著前文或後文關於式(1)化合物所界定之任何定義、請求項或具體實施例一起使用。

本發明化合物之特定種類係使用上述定義之組合被揭示於表A中。例如，在此表中，於起頭為 R^2 之欄位中之"a"係指上文關於 R^2 所予之定義(a)，且"1"係指在說明文之開頭時關於式(1)化合物中之變數所予之最初定義。變數 R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$, R^{13} , $R^{13'}$, $R^{13''}$, $R^{13'''}$, R^{14} , $R^{14'}$, $R^{14''}$, $R^{14'''}$, R^{16} , $R^{16'}$, $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 均如上文定義。

表A

種類	Q	R^1 與 R^8	R^1	R^9	R^2	R^6	R^3	R^7	R^4	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{15}
1	a	-	a	-	d	b	b	-	a	a	-	-	-
2	b	-	a	-	d	b	b	-	a	a	-	-	-
3	c	-	a	-	d	b	b	-	a	a	-	-	-
4	d	a	-	a	d	b	b	-	a	a	-	-	-
5	a	-	a	-	d	b	b	-	b	a	-	-	-
6	b	-	a	-	d	b	b	-	b	a	-	-	-
7	c	-	a	-	d	b	b	-	b	a	-	-	-
8	d	a	-	a	d	b	b	-	b	a	-	-	-
9	a	-	a	-	d	b	b	-	c	a	-	-	-
10	b	-	a	-	d	b	b	-	c	a	-	-	-
11	c	-	a	-	d	b	b	-	c	a	-	-	-
12	d	a	-	a	d	b	b	-	c	a	-	-	-

13	a	-	a	-	d	b	b	-	d	-	c	-	l
14	b	-	a	-	d	b	b	-	d	-	c	-	l
15	c	-	a	-	d	b	b	-	d	-	c	-	l
16	d	a	-	a	d	b	b	-	d	-	c	-	l
17	a	-	a	-	d	b	b	-	e	-	-	-	-
18	b	-	a	-	d	b	b	-	e	-	-	-	-
19	c	-	a	-	d	b	b	-	e	-	-	-	-
20	d	a	-	a	d	b	b	-	e	-	-	-	-

一個特定種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自 氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₅ 環烷基及 C₃₋₅ 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、雜環基、芳基 C₁₋₃ 烷基、雜芳基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 烯基及 C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃ 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基 S(O)_n- (其中 n 為 0, 1, 2 或 3) 及 C₁₋₂ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C₁₋₃ 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烷醯基及 C₁₋₄ 烷磺醯基之取代基取代；或

R¹ 與 R⁸ 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之

碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為 0, 1 或 2，且該環係視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之環原子，係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代）；

R^3 係選自氮、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基（其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代）；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^4 係選自氮、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲

基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p 為 0, 1, 2 或 3) 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代]；且 R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及

硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代；

R^6, R^7, R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中 a 為0至2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16''''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和5-或6-員環，視情況含有1,2或3個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲醯基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲醯基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r-$ 及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_rC_{1-4}$ 烷基(其中 r 係獨立選自0,1及2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代]；

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基； $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2

或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽；

其條件是：

當 $-QR^1$ 為 N-(3-氯基-4-甲氧基苄基)胺基時，則 $-NR^2R^3$ 不為 N-(4-羥基環己基)胺基。

另一種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q 為 O、S、 $N(R^8)$ 或單鍵；

R^8 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氟基原子取代)；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中 m 為 0, 1 或 2, 且該環係視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之環原子, 係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代);

R^3 係選自 氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代);

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統, 視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子, 且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環, 其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^7 之取代基取代, 且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代;

R^4 係選自 氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$;

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代, 取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基, 視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基; 且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代;

R^{11} 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基以及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取

代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環 (視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 , R^7 , R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 及 $R^{16}CO-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，

取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

或其藥學上可接受之鹽；

其條件是：

當 $-QR^1$ 為 N-(3-氯基-4-甲氧基苄基)胺基時，則 $-NR^2R^3$ 不為 N-(4-羥基環己基)胺基。

另一種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q 為 O、S、 $N(R^8)$ 或單鍵；

R^8 係選自氫、 C_{1-4} 烷基；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；其條件是，當 Q 為單鍵時， R^1 不為甲基；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ (其中

該環係視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代)；

R^3 係選自 氫；

R^4 係選自 氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基以及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q$ - (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-N(R^{14'''})$ -、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})$ - 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2$ - (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 羥基、鹵基及 氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自 氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及 氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和 彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氟基原子取代); 或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統, 視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子, 且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子), 其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代, 且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代;

R^6, R^7, R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氟基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O^-$ 及 $R^{16}CO^-$,

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基, 視情況被1, 2或3個取代基取代, 取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基; 或其藥學上可接受之鹽;

其條件是:

當 $-QR^1$ 為N-(3-氟基-4-甲氧基苄基)胺基時, 則 $-NR^2R^3$ 不為N-(4-羥基環己基)胺基。

又另一種類之化合物係為具有式(1)者, 其中:

Q為單鍵;

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代, 取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氟基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2}

烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 為金剛烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代；

R^3 為氫；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-SR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基以及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2

或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氟原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 與 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O^-$ 及 $R^{16}CO^-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；或其藥學上可接受之鹽。

又另一種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q為單鍵；

R^1 係選自 C_{3-7} 環烷基與雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，

視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 為金剛烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^6 之取代基取代；

R^3 為氫；

R^4 係選自 R^{10} 與 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ （其中 q 為 0, 1, 2 或 3）、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ （其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起

形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；

R^{12} 係選自氮與 C_{1-3} 烷基；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單環狀環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環（視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子），其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 與 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 及 $R^{16}CO-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；或其藥學上可接受之鹽。

又另一種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q 為單鍵；

R^1 係選自 C_{3-7} 環烷基與雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 為金剛烷基，視情況被1,2或3個獨立選自 R^6 之取代基取

代；

R^3 為 氫；

R^4 係選自 R^{10} 與 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ （其中 q 為 0, 1, 2 或 3）、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ （其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14''''}$ 係獨立選自 氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；

R^{12} 係選自 氫與 C_{1-3} 烷基；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單環狀環系

統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 與 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O^-$ 及 $R^{16}CO^-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；或其藥學上可接受之鹽。

又另一種類之化合物係為具有式(1)者，其中：

Q為單鍵；

R^1 係選自 C_{3-7} 環烷基與雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 為金剛烷基，視情況被1個羥基取代；

R^3 為氫；

R^4 為 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代

基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；

R^{12} 為氫；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單環狀環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且其中該環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 與 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 及 $R^{16}CO-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；或其藥學上可接受之鹽。

於另一方面，本發明係關於如上文定義之式 1 化合物或其藥學上可接受之鹽，排除 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[[(3S)-氧伍園-3-基]胺基]嘓啉-5-甲醯胺及其藥學上可接

受之鹽。

於另一方面，本發明係關於如上文定義之式1化合物或其藥學上可接受之鹽，4-環丁基-2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺及其藥學上可接受之鹽。

於另一方面，本發明係關於如上文定義之式1化合物或其藥學上可接受之鹽，2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺及其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，本發明之適當化合物為實例之任一種或多種或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，本發明之適當化合物為下列之任一種或多種或其藥學上可接受之鹽：

4-環丙基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基-4-丙基硫基-嘓啉-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-嘓啉-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-甲基-嘓啉-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-嗎福啉基-嘓啉-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-第三-丁基-2-嗎福啉-4-基嘓啉-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘓啉-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2,4-雙(丙基硫基)嘓啉-5-甲醯胺；

2-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

4-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

{(3S)-1-[5-(環己基胺甲醯基)-4-(丙基硫基)嘓啉-2-基]六氫吡啉-3-基}醋酸；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲胺基-2-丙基硫基嘓啉-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷

基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺；

4-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-(2-金剛烷基)-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-2-[4-(二甲基胺甲醯基)六氫吡啶-1-基]-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[(3S)-氧伍園-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2,4-二嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲

醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡烷-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡烷-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺

4-環丙基-2-(2,6-二甲基嗎福啉-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(一氮四環-1-基)-4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)]

六氫吡咩-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(二甲胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡咩-1-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-2-甲基丙

基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代嘧啶-4-基)胺基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基}胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-{[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]胺基}嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

(4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-

基)甲酮

1-(4-(4-環丙基-5-(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-羰基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(4-環丙基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮；

4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡啶-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡啶-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-胺基-4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-一氮四環-1-基-4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(二甲胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡嘒-1-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環戊基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代呋喃-4-基)胺基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環戊氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-環丁基氧基-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-環戊氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡啶-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡啶-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(2S,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-酮基-4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲
醯胺；

4-環戊基-2-(環戊基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲
醯胺；

2-(一氮四環-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-
甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧
啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-二甲胺基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯
胺；

4-環戊基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡嘐-1-基]-N-(5-羥基-2-
金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-胺基-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(1,1-二酮基硫陸圓-4-基)胺基]-N-(5-羥基-2-金剛
烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺
基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(2-羥乙基胺基)嘧啶-5-甲
醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)
胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(氧陸圓-4-基胺基)嘧啶
-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]

嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[(3R)-氧伍園-3-基]胺基]

嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[(3S)-氧伍園-3-基]胺基]

嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(3,3-二氟一氮四園-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)

嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基}胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙-2-基嘧啶-5-甲醯胺-2-(1-胺基環丙基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(胺基甲基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-

甲醯胺；

2-(環丙胺基)-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-環丁基氧基-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-

甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡嘒-1-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(氧陸園-4-基胺基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧

啖-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘧

啖-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啖-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啖-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環戊基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘧啖-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘧啖-5-甲醯胺；

(Z)-3-二甲胺基-2-(1-甲基環丙烷羰基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙-2-烯醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-苯基嘧啖-5-甲醯胺；

4-(2-氯苯基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

4-(環戊基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

4-丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-異丁基-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

4-(2,2-二甲基丙基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啖-5-甲醯胺；

4-(環丙基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(1-氧化硫代嗎福啉-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-2-(1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(二甲胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-4-乙氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

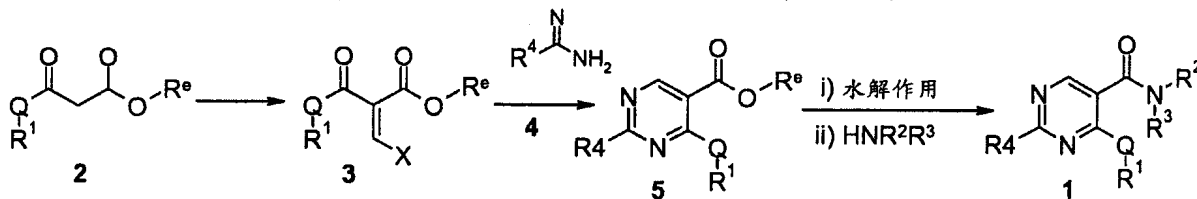
N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；及

2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺。

本發明之另一方面係提供一種製備式1化合物或其藥學上可接受鹽之方法，此方法[其中可變基團除非另有指明否則均如式1中之定義)包括下述方法之任一種；

a) 適用於當Q為經連結至碳原子之單鍵時：



圖式1

根據此方法，使式2之 β -酮酯轉化成式3化合物，其中X表示二烷基基(例如二甲胺基)或低烷氧基(例如乙氧基)。然後，將式3化合物以式4經適當取代之脒或胍處理。接著，使式5化合物中之酯保護基分裂，並使所形成之羧酸與式 NHR^2R^3 胺偶合，而得所要之式1化合物。

關於式2化合物轉化成式3烯胺(X為二烷基基)之方法，係為此項技藝所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3743；*Synthesis*, 1983, 566；*Synthesis*, 1990, 70。當X=二甲胺基時，反應典型上係涉及以N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛，於惰性溶劑中，典型上為1,4-二氧陸圓或甲苯，在50-100°C間之溫度下處理式2化合物。

關於式2化合物轉化成式3烯醇醚類(X為烷氧基)之方法，係為此項技藝所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*Liebigs Ann. Chem.*, 1897, 297, 1；*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 464；*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 3995；*Tetrahedron*, 2002, 58, 8581；當X為乙氧基時，反應典型上係涉及以原甲酸三乙酯，於

醋酸酐存在下，在回流下處理式2化合物。

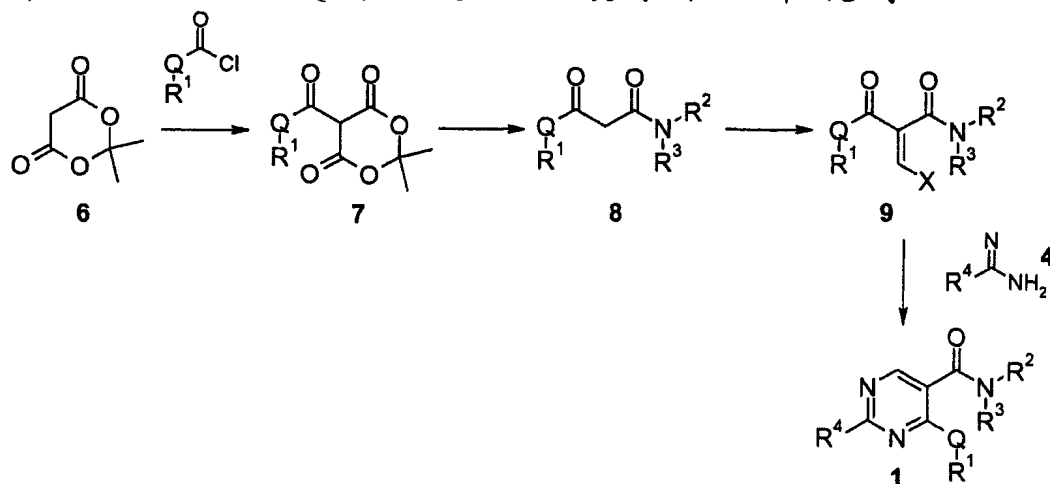
關於式3化合物轉化式5嘧啶類之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4898；*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 567；US 2005096353。將式3化合物以適當式4脒或胍，在惰性溶劑(例如甲醇、乙醇)中，使用適當鹼(例如乙醇鈉)，於範圍為50-100°C之溫度下，較佳係於回流下處理。

關於式5化合物轉化成式1嘧啶類之方法，係為此項技藝所習知。式5化合物之分裂成其相應之羧酸，係依所使用酯基之性質而定，且許多程序係概述於下列參考資料中；T.W. Green, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons, 1991。例如，在R^e表示低碳烷氧基(例如甲基或乙基)之情況中，反應可藉由水解作用，以適當鹼，譬如鹼性金屬氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰)，在適當溶劑(例如甲醇、THF、水)中，於範圍為0-50°C之溫度下，但較佳係於環境溫度下進行。在R^e為酸不安定酯(例如第三-丁基)之情況中，反應可經由以無機酸(例如鹽酸)或有機酸(例如三氟醋酸)，在適當溶劑(例如二氯甲烷)中，於範圍為0-環境之溫度下，但較佳係於環境溫度下處理而進行。在R^e為對氫化作用不安定之酯(例如苄基)之情況中，反應可以適當觸媒(例如鈀/碳)，於惰性溶劑(例如乙醇、甲醇、甲苯)存在下，典型上在室溫及適當壓力(典型上為大氣壓力)下進行。醯胺自羧酸之形成係為此項技藝所習知之方法。典型方法包括但不限於鹵化醯之形成，其方式是以適當試劑(例如氯化

草醯、 POCl_3)，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷或N,N-二甲基甲醯胺，例如於範圍為0-50°C之溫度下，但較佳係於環境溫度下處理。或者，可利用酸之當場轉化成活性酯衍生物，伴隨著添加適當偶合劑(或作用劑之組合)，以形成活性酯，譬如HATU、1-羥基苯并三唑(HOBT)及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDAC)，例如視情況於適當鹼譬如三乙胺或N,N-二-異丙胺存在下。典型上，此反應係於範圍為0-50°C之溫度下，但較佳係於環境溫度下進行。

酯類之直接轉化成醯胺類係為此項技藝中所已知，其中實例係描述於下列參考資料中；*J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1675；*Heterocycles*, **2006**, 67, 519，且典型上係涉及該兩種成份之加熱，視情況於適當添加劑(例如 AlMe_3)存在下。典型上，反應係在惰性溶劑(例如甲苯、苯)中，於經過習用或微波加熱達成之高溫(例如50-150°C)下進行。

b) 適用於當Q為經連結至碳原子之單鍵時：



圖式 2

根據此方法，係使式6 Meldrum氏酸轉化成式7化合物。然後，將式7化合物以式 NHR^2R^3 胺處理，以形成式8之β-酮醯

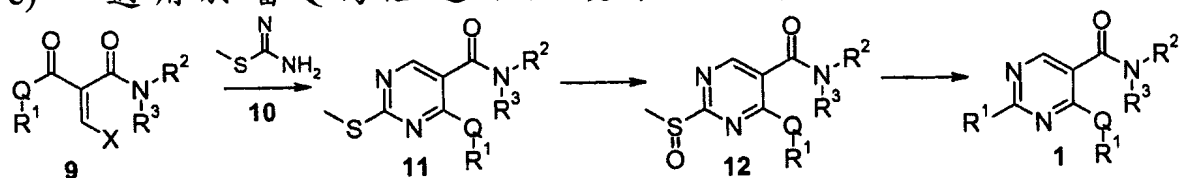
胺。接著，使此式8化合物轉化成式9化合物，其中X表示二烷胺基(例如二甲胺基)或低碳烷氧基(例如乙氧基)。然後，將式9化合物以式4經適當取代之脘或胍處理，而得所要之式1化合物。

關於式6化合物轉化成式7化合物之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Org. Chem.*, 2001, 26, 6756；*J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3186。將 Meldrum 氏酸以式 R^1QCOCl 氯化鹽，在無水惰性溶劑(例如二氯甲烷)中，於有機鹼(例如吡啶、三乙胺或N,N-二異丙基胺)存在下，在 0-50 °C 間之溫度下，但較佳係在 0°C 至環境溫度下處理。

關於式7化合物轉化成式8化合物之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*Synthesis.*, 1992, 1213。將式7化合物以化學計量之式 HNR^2R^3 胺量，在惰性溶劑(例如甲苯)中，於高溫下，較佳係於回流下處理。

關於式8化合物轉化成式9化合物之方法，係類似先前關於上述式2化合物轉化成式3化合物所概述者。關於式9化合物轉化成式1化合物之方法，係類似先前關於式3化合物轉化成式5化合物所概述者。

c) 適用於當Q為經連結至碳原子之單鍵時：



圖式3

根據此方法，係使式9化合物經由以甲磺醯基甲脘10處理而被轉化成式11化合物。然後，使式11化合物氧化，獲

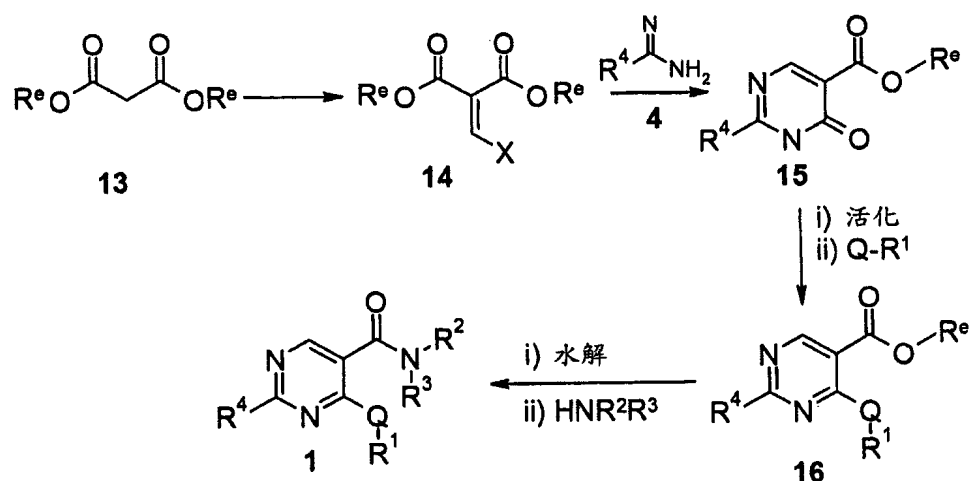
得式 12 亞碲，使其與適當親核劑反應，而得所要之式 1 化合物。

關於式 9 化合物轉化成式 11 嘧啶類之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列專利參考資料中；WO2006050476。將式 9 化合物以異硫脲硫酸鹽 10，於惰性溶劑（例如 DMF）中，使用適當鹼（例如醋酸鈉）處理，並在 50-100℃ 間之溫度下，理想上係在 80-90℃ 下加熱，而得式 11 嘧啶類。

關於式 11 硫醚轉化成式 12 亞碲之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列專利參考資料中；WO2006050476。將式 11 化合物以適當氧化劑（例如間-氯過苯甲酸），於惰性溶劑（例如二氯甲烷）中，在範圍為 -78℃ 至環境溫度之溫度下，較佳係在 -10℃ 至環境溫度下處理。熟諳此藝者應明瞭的是，關於使硫進一步氧化成其相應亞碲之可能性亦存在，且此等化合物亦適合此基團在後續步驟中針對親核性置換之活化。

關於式 12 化合物轉化成式 1 化合物之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；WO2006050476, *Synth. Commun.*, 2007, 37, 2231; *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 5717。將式 12 化合物以適當親核性試劑，於惰性溶劑（例如 THF、DMF、1,4-二氧陸園）中，在範圍為環境溫度至 100℃ 之溫度下處理，依試劑之親核性而定，

d) 適用於當 Q 為 O、S、N(R⁸) 或經連結至雜原子之單鍵時；



圖式 4

根據此方法，係使式 13 丙二酸酯轉化成式 14 化合物。然後，將式 14 化合物以式 4 經適當取代之脘或胍處理，獲得式 15 嘧啶酮。接著，使嘧啶酮轉化成適當反應性物種，並以親核劑處理，獲得式 16 嘧啶類。然後，使式 16 化合物中之酯保護基(R^e)分裂，並使所形成之羧酸與式 NHR^2R^3 胺偶合，而得所要之式 1 化合物。

關於式 13 丙二酸酯轉化成式 14 化合物之方法，其中 X 表示二烷胺基(例如二甲胺基)或低碳烷氧基(例如乙氧基)，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1900；有機合成；J. Wiley & Sons：New York, 1996：Collect. 第 3 卷，第 395 頁；EP 413918；EP 411417；WO 2002034710。當 X 為乙氧基時，反應典型上係涉及以原甲酸三乙酯，於醋酸酐存在下，在回流下處理式 13 化合物。

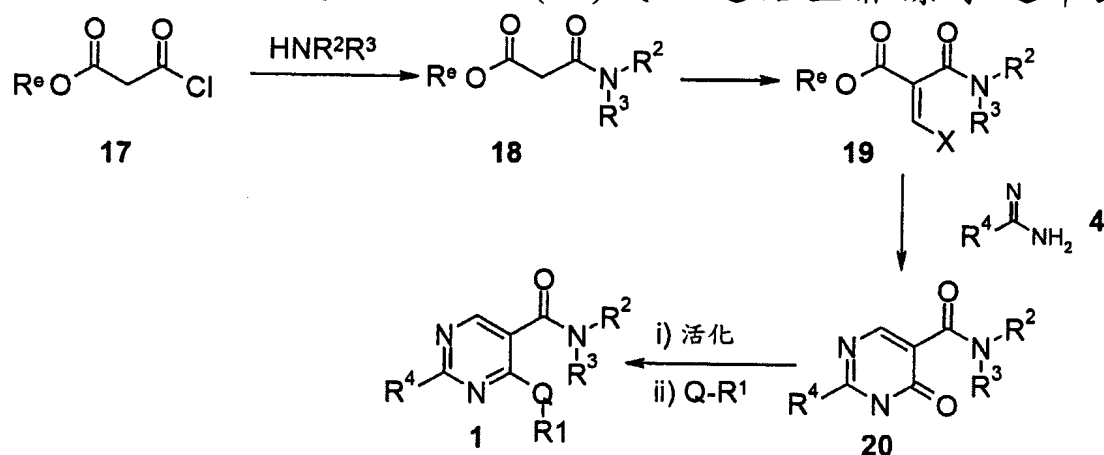
關於式 14 化合物轉化成式 15 化合物之方法，係類似先前關於上述式 3 化合物轉化成式 5 化合物所概述者。

關於式 15 化合物轉化成式 16 嘧啶類之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Med.*

Chem., 2007, 50, 591。將式 15 化合物以適當鹵化系統(例如 $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ 或 $\text{Cl}_2\text{P}(=\text{O})\text{OPh}$)，在惰性溶劑(例如 DMF)中或不含溶劑處理，並於 50-190°C 間之溫度下，理想上係於回流下加熱，獲得鹵基嘓啶類，然後將其以適當親核劑，在惰性溶劑(例如 DMF、丁腈、DMF)中，於適當鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉)存在下，在範圍為環境溫度至 100°C 之溫度下置換，依試劑之親核性而定，而得式 16 化合物。親核劑之陰離子可視情況經由以適當鹼(例如氫化鈉、六甲基二矽氮化鋰)處理而製成。

關於式 16 化合物轉化成式 1 化合物之方法，係類似先前關於上述式 5 化合物轉化成式 1 化合物所概述者。

e) 適用於當 Q 為 O、S、N(R⁸) 或經連結至雜原子之單鍵時；



圖式 5

根據此方法，係使式 17 氯化酯與式 NHR^2R^3 胺偶合，並轉化成式 18 酯胺。然後，使式 19 酯胺轉化成式 19 化合物，其中 X 表示二烷胺基(例如二甲胺基)或低碳烷氧基(例如乙氧基)。接著，將式 19 酯胺以式 4 經適當取代之脘或胍處理，獲得式 20 嘓啶酮。然後，使嘓啶酮轉化成適當反應性物種，

並以親核劑處理，而得所要之式1化合物。

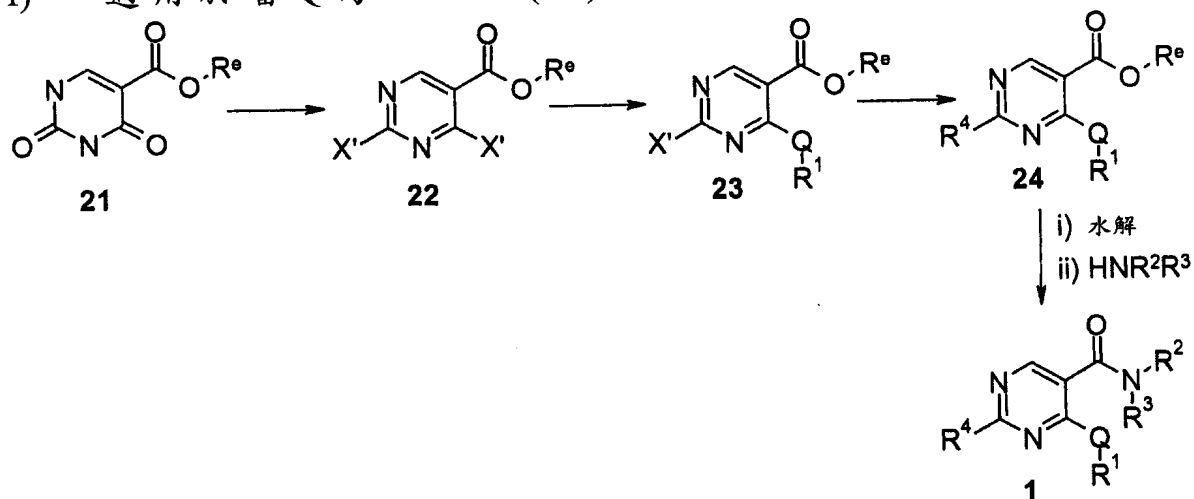
關於式17化合物轉化成式18醯胺類之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Org. Chem.*, 2007, 72, 7058；*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 1951。將式17化合物以式 NHR^2R^3 胺，於適當鹼(例如三乙胺、吡啶)存在下，在適當溶劑(例如二氯甲烷)中，於 $0-50^\circ\text{C}$ 之溫度下，典型上係於 0°C 至環境溫度下處理。

關於式18化合物轉化成式19化合物之方法，係類似先前關於上述式2化合物轉化成式3化合物所概述者。

關於式19化合物轉化成式20化合物之方法，係類似先前關於上述式3化合物轉化成式5化合物所概述者。

關於式20化合物轉化成式1化合物之方法，係類似先前關於上述式15化合物轉化成式16化合物所概述者。

f) 適用於當Q為O、S、N(R^8)或經連結至雜原子之單鍵時；



圖式6

根據此方法，係使式21嘧啶二酮酯鹵化，獲得式22二鹵基(或相當物)化合物，其中X'為鹵基。將此化合物以化

學計量之適當親核劑($Q-R^1$)量處理，獲得式**23**化合物，然後與另一種親核基團(R^4)反應，獲得式**24**嘧啶。接著，使式**24**化合物中之酯保護基(R^e)分裂，並使所形成之羧酸與式 NHR^2R^3 胺偶合，而得所要之式**1**化合物。

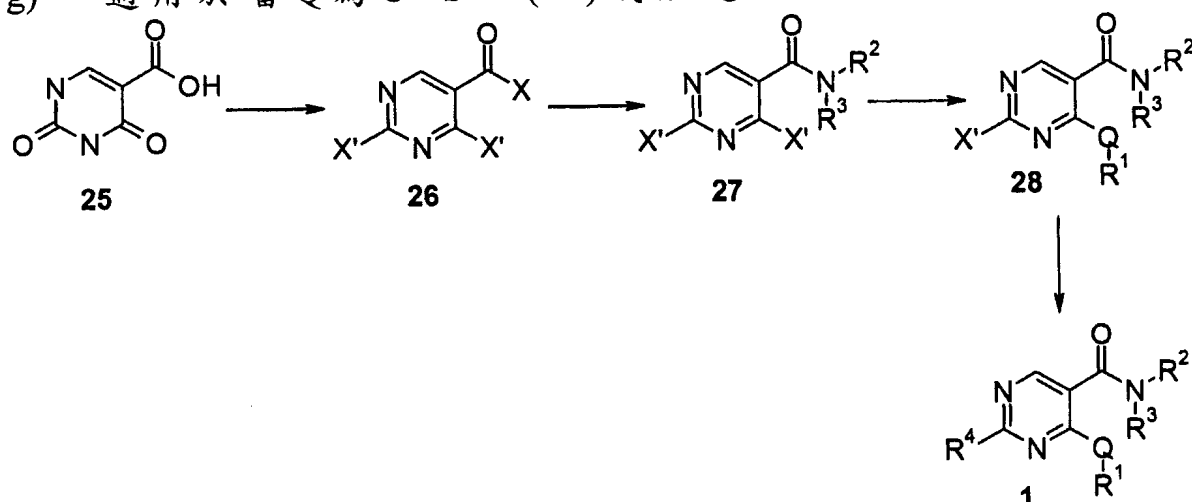
關於式**21**化合物轉化成式**22**化合物之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 591。將式**21**化合物以適當鹵化系統(例如 $POCl_3/PCl_5$ 或 $Cl_2 P(=O)OPh$)，在惰性溶劑(例如 DMF)中或不含溶劑處理，並於 50-190°C 間之溫度下，理想上係於回流下加熱，而得鹵基嘧啶類。

關於式**22**化合物轉化成式**23**化合物之方法，係為此項技藝中所習知，且實例係被描述於下列參考資料中；*J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 591。將式**22**化合物以適當親核劑，在惰性溶劑(例如 DMF、丁腈、二氯甲烷)中，於適當鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉、 N,N -二乙胺)存在下，在範圍為環境溫度至 100°C 之溫度下處理，依試劑之親核性而定，而得式**23**化合物。親核劑之陰離子可視情況經由以適當鹼(例如氫化鈉、六甲基二矽氫化鋰)處理而製成。熟諳此藝者應明瞭的是，區域異構性混合物可造成此反應，且可能需要分離技術，以獲得所要之區域異構物。

關於式**23**化合物轉化成式**24**化合物之方法，係類似先前關於上述式**22**化合物轉化成式**23**化合物所概述者。

關於式**24**化合物轉化成式**1**化合物之方法，係類似先前關於上述式**5**化合物轉化成式**1**化合物所概述者。

g) 適用於當 Q 為 O、S、N(R⁸) 或經連結至雜原子之單鍵時；



圖式 7

根據此方法，係使式 25 嘧啶二酮酸鹵化，獲得式 26 二-鹵基鹵化醯(或相當物)化合物，其中 X' 為鹵基。將此化合物以式 NHR²R³ 胺處理，獲得式 27 化合物。然後，將二-鹵醯胺以化學計量之適當親核劑(Q-R¹)量處理，獲得式 28 化合物，接著與另一種親核劑(R⁴)反應，而得所要之式 1 化合物。

關於式 25 化合物轉化成式 26 化合物之方法，係類似先前關於上述式 21 化合物轉化成式 22 化合物所概述者。

關於式 26 化合物轉化成式 27 化合物之方法，係類似先前關於上述式 17 化合物轉化成式 18 化合物所概述者。

關於式 27 化合物轉化成式 28 化合物及式 28 化合物轉化成式 1 化合物之方法，係類似先前關於上述式 22 化合物轉化成式 23 化合物所概述者。

可觀數目之 β -酮醯胺類與 β -酮酯類係為市購可得，如可採用之化學品指南中所列示者，而另一數目已被描述於化學文獻中。許多適用於製備 β -酮酯類之方法之清單係被包

含在"綜合有機轉變；官能基製備法之指引", VCH 出版公司, NY, 1989, 第 685、694 及 768 頁] 中。其他方法可參閱"高等有機化學", 第 3 版, J. Wiley & Sons 公司, NY, 1985 第 437 與 823 頁]。關於 β -酮酯類轉化成 β -酮醯胺類之舉例方法, 已被描述於上文式 8 化合物之製備中。

多種經取代之脘類與胍類係為市購可得, 如可採用之化學品指南中所列示者, 而另一數目已被描述於化學文獻中。許多適用於製備脘類與胍類之方法之清單係被包含在"綜合有機官能基轉換作用"; Elsevier 出版公司, Oxford, 1995, 第 5 卷, 第 741 頁與第 6 卷, 第 639 頁] 中。其他方法可參閱"高等有機化學", 第 4 版, J. Wiley & Sons 公司, NY, 1991, 第 769 與 903 頁]。關於胺類轉化成胍類之舉例方法係示於專利 WO1997045108 中。

應明瞭的是, 某些在本發明化合物中之各種取代基, 可藉標準芳香族取代反應引進, 或藉習用官能基改質法而產生, 在上述方法之前或緊接於其後, 且因此係被包含在本發明之方法方面中。此種反應與改質法, 包括利用芳香族取代反應之取代基引進、取代基之還原作用、取代基之氧化作用及取代基之烷基化作用, 例如, 烷基化反應, 譬如二級醯胺之轉化成一級醯胺典型上係使用強鹼(例如氫化鈉或六甲基二矽烷基疊氮化鋰或鉀)與適當烷基化劑(例如碘化甲烷)進行。關於此種程序之試劑與反應條件係為化學技藝中所習知。芳香族取代反應之特定實例, 包括使用濃硝酸引進硝基, 使用例如鹵化醯與路易士酸(例如三氯化

鋁)，於Friedel Crafts條件下引進醃基；使用烷基鹵化物與路易斯酸(例如三氯化鋁)，於Friedel Crafts條件下引進烷基；及引進鹵基。改質法之特定實例，包括硝基之還原成胺基，藉由例如使用鎳觸媒之催化氫化作用，或於鹽酸存在下，以鐵處理，並加熱；烷硫基之氧化成烷基亞磺醃基或烷基磺醃基；藉由還原性脫硫作用移除烷硫基，例如經由以鎳觸媒處理。

亦應明瞭的是，於本文中所提及之一些反應中，可能必須/需要保護化合物中之任何敏感性基團。其中必須或需要保護之情況，以及用於保護之適當方法，係為熟諳此藝者所已知。習用保護基可根據標準實務使用(關於例証，可參閱T.W. Green, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons, 1991)。因此，若反應物包含譬如胺基、羧基或羥基之基團，則一般可能期望在本文所提及之一些反應中保護該基團。關於胺基或烷胺基之適當保護基為例如醃基，例如烷醃基，譬如乙醃基，烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳醃基，例如苯甲醃基。關於上文保護基之去除保護條件必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如醃基，譬如烷醃基，或烷氧羰基，或芳醃基，均可被移除，例如經由以適當鹼水解，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉。或者，醃基，譬如第三-丁氧羰基，可被移除，例如經由以適當酸處理，譬如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟醋酸，而芳基甲氧羰基，譬如苄氧羰基，可被移除，例如經由於觸媒譬如鈀/碳上之氫化

作用，或經由以路易士酸例如參(三氟醋酸)硼處理。關於一級胺基之適當替代保護基為例如酞醯基，其可經由以烷基胺例如羥胺，或以肼處理而被移除。

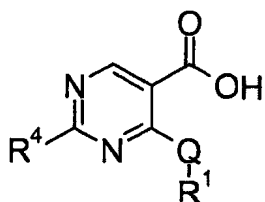
關於羥基之適當保護基為例如醯基，例如烷醯基，譬如乙醯基，芳醯基，例如苯甲醯基，或芳基甲基，例如苄基。關於上文保護基之去除保護條件，將必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如醯基，譬如烷醯基，或芳醯基，可被移除，例如經由以適當鹼水解，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉。或者，芳基甲基，譬如苄基，可被移除，例如經由於觸媒譬如鈀/碳上之氫化作用。

關於羧基之適當保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如經由以鹼譬如氫氧化鈉之水解作用而被移除，或例如第三-丁基，其可例如經由以酸，例如有機酸，譬如三氟醋酸處理而被移除，或例如苄基，其可例如經由於觸媒譬如鈀/碳上之氫化作用而被移除。

保護基可在合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術而被移除。

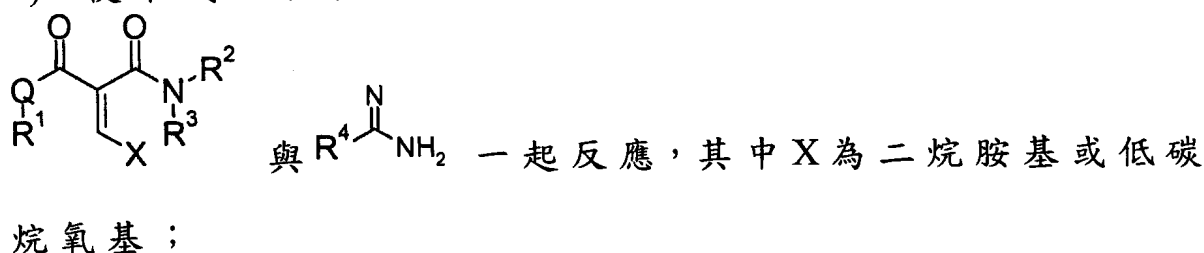
因此，本發明之另一方面係提供一種製備式(1)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，此方法(其中可變基團除非另有指明否則均如式(1)中之定義)包括：

i) 使下式化合物：



或其反應性衍生物與式 HNR^2R^3 胺反應；

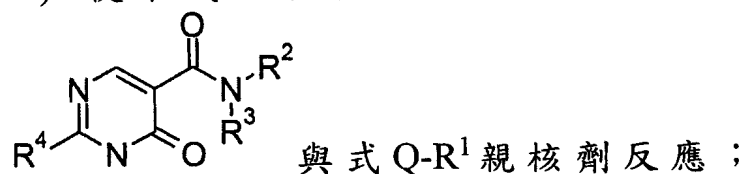
ii) 使下式化合物：



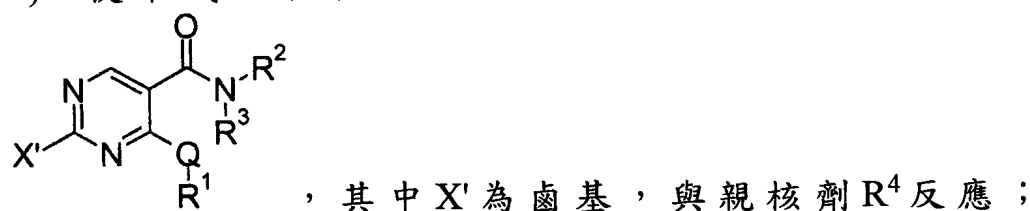
iii) 當 R^4 為 $-\text{SR}^{10}$ 時，使下式化合物：



iv) 使下式化合物之經活化衍生物：



v) 使下式化合物：



然後，若必要或需要則：

i) 使式 (1) 化合物轉化成另一種式 (1) 化合物；

ii) 移除任何保護基；

iii) 解析對掌異構物；

iv) 形成其藥學上可接受之鹽。

如前文所述，於本發明中定義之化合物具有 11 β HSD1 抑制活性。此等性質可使用下述檢測進行評估。

檢測

可體松藉由 11β HSD1 酮基-還原酶活性之轉化成活性類固醇皮質固醇，可使用競爭性均勻時間解析螢光檢測 (HTRF) (CisBio 國際, R&D, 管理與歐洲辦公室, 活體外技術 - HTRF®/生物檢測 BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, France. 皮質固醇總體 HTRF 套件：目錄編號 62CORPEC) 度量。

本文所述化合物之評估係使用桿狀病毒表現之 N 末端 6-His 標記之全長人類 11β HSD1 酵素進行(*1)。此酵素係自清潔劑促溶之細胞溶胞產物，使用銅螯合物管柱純化。 11β HSD1 之抑制劑係降低可體松之轉化成皮質固醇，其係在上述檢測中藉由信號上之增加而被確認。

使欲被測試之化合物在二甲亞砜 (DMSO) 中溶解至 10 mM，及進一步在含有 1% DMSO 之檢測緩衝液中稀釋成最後檢測濃度之 10 倍。然後，將經稀釋之化合物覆蓋至黑色 384 井板 (Matrix, Hudson NH, USA) 中。

此檢測係在包含可體松 (Sigma, Poole, Dorset, UK, 160nM)、葡萄糖-6-磷酸 (Roche Diagnostics, 1mM)、NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100 μ M)、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶 (Roche Diagnostics, 12.5 微克/毫升)、EDTA (Sigma, Poole, Dorset, UK, 1 mM)、檢測緩衝液 (K_2HPO_4 / KH_2PO_4 , 100mM) pH 7.5、重組 11β HSD1 [使用適當稀釋，獲得可實行之檢測窗口-適當稀釋之實例可為儲備液酵素之 1 比 1000 稀釋] 加上待測化合物之總體積為 20 微升中進行。將檢測板在 37°C 下培養 25 分鐘，於此段時間後，藉由添加 10 微升 0.5 mM 甘草次酸加上共軛皮質固醇 (XL665 或 D2) 使反應停止。然後，添加 10 微升抗-皮質固醇隱性物，並將板密封，

及在室溫下培養6小時。度量在665毫微米與620毫微米下之螢光，並使用Envision板讀取器計算665毫微米：620毫微米比例。

此等數據係接著用以計算關於各化合物之 IC_{50} 值(Origin 7.5, Microcal軟體, Northampton MA, USA)及/或在 $30\text{ }\mu\text{M}$ 化合物下之%抑制。

*1 生物化學期刊，第26卷，第25期，第16653-16658頁

本發明之化合物典型上係顯示 IC_{50} 小於 $30\text{ }\mu\text{M}$ ，且較佳為小於 $5\text{ }\mu\text{M}$ 。

例如，獲得下列結果：

實例編號	IC_{50} (uM)	實例編號	IC_{50} (uM)	實例編號	IC_{50} (uM)	實例編號	IC_{50} (uM)
3	0.370	12	0.045	18	0.003	30	0.019
9	0.017	13	0.014	19	0.014	32	0.220
10	0.005	16	0.002	20	0.002	33	0.033
11	0.070	17	0.330	29	0.013	38	0.041

下表顯示人類11- β HSD在 $30\text{ }\mu\text{M}$ 化合物之試驗濃度下之%抑制

實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制	實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制	實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制
1	101.8	41	94.0	81	100.3
2	103.3	42	99.4	82	95.2
3	105.8	43	99.2	83	103.2
4	89.2	44	98.0	84	97.5
5	96.0	45	98.5	85	88.8
6	83.3	46	104.5	86	97.0
7	88.3	47	97.3	87	95.7
8	93.3	48	100.2	88	94.9
9	98.7	49	99.3	89	95.5
10	88.5	50	99.0	90	100.0
11	97.5	51	101.9	91	95.7
12	97.3	52	92.5	92	97.1
13	111.5	53	101.6	93	93.1
14	108.0	54	101.5	94	103.4
15	95.4	55	96.9	95	97.3
16	95.8	56	90.2	96	97.4
17	94.0	57	101.6	97	98.7
18	98.5	58	99.6	98	97.8
19	100.0	59	95.6	99	93.3
20	97.6	60	95.1	100	99.4
21	93.0	61	105.1	101	101.6
22	89.5	62	99.9	102	93.8
23	97.4	63	92.7	103	95.7
24	68.0	64	95.9	104	99.3
25	101.0	65	100.2	105	97.5
26	89.0	66	99.5	106	101.3
27	95.5	67	105.5	107	97.3
28	103.0	68	98.3	108	96.0
29	100.0	69	101.7	109	90.3
30	93.5	70	98.0	110	100.2
31	93.5	71	100.4	111	108.4
32	97.0	72	91.6	112	104.3
33	97.5	73	95.2	113	98.4
34	98.0	74	88.5	114	106.0
35	105.5	75	98.6	115	93.4
36	99.5	76	96.1	116	98.1
37	93.5	77	90.9	117	97.4
38	104.0	78	93.1	118	93.7
39	99.5	79	89.7	119	103.9
40	91.5	80	99.2	120	100.8

實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制	實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制	實例 編號	在 30 μ M 下之%抑制
121	103.8	153	91.7	187	99.0
122	97.5	154	88.0	188	78.9
123	99.1	155	92.6	189	95.5
124	98.5	156	65.5	190	99.2
125	95.0	157	87.1	191	93.2
126	96.6	158	96.5	192	105.4
127	102.6	159	98.2	193	102.2
128	99.1	160	103.8	194	99.0
129	95.5	161	105.4	195	102.8
130	96.1	162	97.7	196	99.8
131	101.2	163	100.0	197	97.8
132	99.9	164	98.9	198	94.0
133	94.0	165	104.9	199	96.8
134	94.1	166	102.2	200	52.8
135	100.5	167	100.8	201	95.0
136	97.7	170	94.4	202	102.1
137	96.9	171	103.3	203	98.6
138	100.6	172	97.2	204	106.4
139	99.5	173	101.4	205	102.4
140	101.2	174	95.0	206	105.1
141	104.9	175	103.4	207	93.0
142	99.7	176	97.9	208	101.6
143	95.0	177	95.8	209	99.4
144	98.8	178	95.3	210	97.2
145	92.9	179	95.1	211	98.4
146	93.4	180	98.8	212	105.4
147	103.1	181	95.0	213	107.0
148	102.3	182	102.2	214	103.1
149	92.0	183	100.9	215	94.9
150	96.0	184	108.5	216	97.1
151	100.9	185	93.5	217	94.2
152	97.8	186	95.5	218	96.0

根據本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之實例化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之組合物可呈適合口服使用(例如作成片劑、錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳化液、可分散粉末或顆粒、糖漿或酏劑)、局部使用(例如作成乳膏、軟膏、

凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、藉吸入投藥(例如作成細分粉末或液體氣溶膠)、藉吹入投藥(例如作成細分粉末)或非經腸投藥(例如作成無菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、肌內或肌內服藥,或作成栓劑供直腸服藥)形式。一般而言,呈適合口服使用形式之組合物係為較佳。

本發明之組合物可藉由習用程序,使用此項技藝中所習知之習用醫藥賦形劑獲得。因此,欲供口服使用之組合物可含有例如一或多種著色、增甜、矯味及/或防腐劑。

供片劑配方用之適當藥學上可接受之賦形劑,包括例如惰性稀釋劑,譬如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣,粒化與崩解劑,譬如玉米澱粉或海藻酸;黏合劑,譬如澱粉;潤滑劑,譬如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石;防腐劑,譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯;及抗氧化劑,譬如抗壞血酸。片劑配方可未經塗覆或經塗覆,為改變其崩解作用,及活性成份在胃腸道中之隨後吸收,或為改良其安定性及/或外觀,在任一情況中,係使用此項技藝中所習知之習用塗覆劑與程序。

供口服使用之組合物可呈硬明膠膠囊形式,其中活性成份係與惰性固體稀釋劑混合,例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土,或作成軟明膠膠囊,其中活性成份係與水或油譬如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

含水懸浮液通常含有呈微細粉末形式之活性成份,伴隨著一或多種懸浮劑,譬如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、西黃

著樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，譬如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。此含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(譬如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及/或增甜劑(譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯)。

油性懸浮液可經由使活性成份懸浮在植物油(譬如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)，或在礦油(譬如液態石蠟)中進行調配。油性懸浮液亦可含有增稠劑，譬如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑，譬如上文所陳述者，與矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑譬如抗壞血酸保存著。

適用於藉由添加水以製備含水懸浮液之可分散粉末與顆粒，通常含有活性成份，伴隨著分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，譬如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液之形式。油相可為植物油，譬如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟，或任何此等之混合物。適當乳化劑可為例如天然生成之膠質，譬如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，譬如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類(例如單油酸花楸聚糖酯)及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。乳化液亦可含有增甜、矯味及防腐劑。

糖漿與醑劑可以增甜劑調配，譬如甘油、丙二醇、花楸醇、天冬醯苯丙胺酸甲酯或蔗糖，且亦可含有和潤劑、防腐劑、矯味及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序，使用一或多種已於上文提及之適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中之溶液。

供吸入投藥用之組合物可呈習用加壓氣溶膠形式，經安排以分配活性成份，作成含有細分固體或液滴之氣溶膠。可使用習用氣溶膠推進劑，譬如揮發性氟化烴類或烴類，且氣溶膠裝置可合宜地經安排，以分配經計量之活性成份量。

關於配方之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第5卷第25.2章(Corwin Hansch; 編委會主席), Pergamon出版社1990。

與一或多種賦形劑合併以產生單一劑型之活性成份量，

將必須依待治療之宿主及特定投藥途徑而改變。例如，欲供口服投予人類之配方，通常將含有例如 0.5 毫克至 2 克活性劑，與適當且合宜量之賦形劑摻配，該賦形劑可從全部組合物重量之約 5 改變至約 98%。劑量單位形式通常含有約 1 毫克至約 500 毫克活性成份。關於投藥途徑與劑量服用法之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第 5 卷第 25.3 章 (Corwin Hansch；編委會主席)，Pergamon 出版社 1990。

吾人已發現，本發明中定義之化合物或其藥學上可接受之鹽為有效 11 β HSD1 抑制劑，且因此在與代謝徵候簇有關聯疾病狀態之治療上具有價值。

應明瞭的是，在本文中使用的"代謝徵候簇"一詞之情況下，此係關於如在 1) 及 / 或 2) 中定義之代謝徵候簇，或此徵候簇之任何其他經認可之定義。於此項技藝中使用之"代謝徵候簇"之同物異名，包括 Reaven 氏徵候簇、胰島素抗藥性徵候簇及徵候簇 X。應明瞭的是，在本文中使用的"代謝徵候簇"一詞之情況下，其亦指 Reaven 氏徵候簇、胰島素抗藥性徵候簇及徵候簇 X。

根據本發明之進一步方面，係提供如前文定義之式 (1) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療處理溫血動物譬如人類之方法中。

因此，根據本發明之此方面，其係提供如前文定義之式 (1) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其係作為藥劑使用。

根據本發明之另一項特徵，其係提供如前文定義之式 (1) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，在藥劑製造上之用途，

該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生 11 β HSD1 抑制作用。

在指稱產生或製造 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係適當地指代謝徵候簇之治療。或者，在指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指治療糖尿病、肥胖、高脂血症、高血糖、胰島素過多或高血壓。在特別是指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指治療第 2 型糖尿病與肥胖。於一方面為第 2 型糖尿病。於另一方面為肥胖。或者，在指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指治療青光眼、骨質疏鬆症、結核病、癡呆症、認知病症或抑鬱。

或者，在指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指認知病症之治療，譬如改善個體之認知能力，例如藉由改善言語流暢、言語記憶或邏輯記憶，或溫和認知病症之治療。參閱，例如 WO03/086410 與其中所包含之參考資料，及國家科學院會刊 (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721。

或者，在指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指動脈粥瘤硬化之治療，延遲其展開及/或降低其危險-參閱，例如實驗醫藥期刊, 2005, 202(4), 517-527。

或者，在指稱產生 11 β HSD1 抑制作用之情況下，此係指阿耳滋海默氏症及/或神經變性病症之治療。

根據本發明此方面之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中產生 11 β HSD1 抑制作用之方法，其包括對該動物投予有效量之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽，除了其在治療醫藥上之用途以外，亦可在活體外與活體內試驗系統之發展與標準化中，作為藥理學工具使用，以在實驗室動物譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠中，評估11 β HSD1抑制劑之作用，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

本文中所述之11 β HSD1抑制可以單獨療法應用，或除了本發明之主題以外，可涉及一或多種其他物質及/或治療藥品。此種共同治療可藉由同時、相繼或個別投予個別治療成份而達成。同時治療可以單一片劑或以個別片劑進行。例如，可與11 β HSD1抑制劑，特別是本發明抑制劑共同投予之藥劑，可包括下列主要治療種類：

- 1) 胰島素與胰島素類似物；
- 2) 胰島素促分泌素，包括磺醯基脲類(例如優降糖(glibenclamide)、葛利皮再得(glipizide))、膳食葡萄糖調節劑(例如瑞巴葛奈(repaglinide)、拿貼葛奈(nateglinide))、似胰高血糖素肽1催動劑(GLP1催動劑)(例如約辛那太得(exenatide)、利拉葡肽(liraglutide))及二肽基肽酶IV抑制劑(DPP-IV抑制劑)；
- 3) 胰島素敏化劑，包括PPAR γ 催動劑(例如皮歐葛塔宗(pioglitazone)與若西葛塔宗(rosiglitazone))；
- 4) 抑制肝葡萄糖產量之藥劑(例如二甲雙胍(metformin))；
- 5) 經設計以減少自腸吸收葡萄糖之藥劑(例如阿卡糖(acarbose))；
- 6) 經設計以治療長期高血糖併發症之藥劑；例如醛糖還原酶抑制劑；

- 7) 其他抗糖尿病藥劑，包括磷醯基酪胺酸磷酸酶抑制劑、葡萄糖 6-磷酸酶抑制劑、胰增血糖素受體拮抗劑、葡萄糖激酶活化劑、肝糖磷酸酶抑制劑、果糖 1,6 雙磷酸酶抑制劑、麩醯胺：果糖-6-磷酸鹽醯胺基轉移酶抑制劑；
- 8) 抗肥胖劑(例如希布拉胺(sibutramine)與奧麗斯特(orlistat))；
- 9) 抗脂血症障礙劑，譬如 HMG-CoA 還原酶抑制劑(制菌素，例如普拉伐制菌素(pravastatin))；PPAR α 催動劑(纖維酸酯，例如傑非布洛吉(gemfibrozil))；膽汁酸多價螯合劑(消膽胺(cholestyramine))；膽固醇吸收抑制劑(植物史坦醇(stanol)類、合成抑制劑)；迴腸膽汁酸吸收抑制劑(IBATi)、膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑與菸鹼酸及類似物(菸鹼酸與緩慢釋出配方)；
- 10) 抗高血壓藥劑，譬如 β 阻斷劑(例如胺醯心安(atenolo)、心得安(inderal))；ACE 抑制劑(例如利辛諾普利(lisinopril))；鈣拮抗劑(例如硝苯吡啶(nifedipine))；血管收縮素受體拮抗劑(例如坎地沙坦(candesartan))、 α 拮抗劑及利尿劑(例如利尿磺胺、苄噻吡)；
- 11) 止血調劑，譬如抗血栓劑、血纖維蛋白溶酶作用之活化劑及破壞血小板劑；凝血酶拮抗劑；Xa 因子抑制劑；VIIa 因子抑制劑；破壞血小板劑(例如阿斯匹靈、克羅匹多葛瑞(clopidogrel))；抗凝血劑(肝素與低分子量類似物，水蛭素)及哇華靈(warfarin)；
- 12) 消炎劑，譬如非類固醇消炎藥物(例如阿斯匹靈)與類固醇消炎劑(例如可體松)；及

13) 會防止葡萄糖被腎臟再吸收之作用劑(SGLT抑制劑)。

在上述之其他醫藥組合物、製程、方法、用途及藥劑製造特徵中，本文中所述本發明化合物之替代與較佳具體實施例亦適用。

【實施方式】

實例

現在藉由下述實例說明本發明，其中除非另有述及，否則：

(i)溫度係以攝氏度數($^{\circ}\text{C}$)表示；操作係於室溫或環境溫度，意即在 $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 範圍之溫度下，及在惰性氣體大氣，譬如氬下進行；

(ii)溶劑之蒸發係使用迴轉式蒸發器，在減壓($600\text{-}4000\text{ Pa}$ ； $4.5\text{-}30$ 毫米Hg)下，以至高達 60°C 之浴溫進行；

(iii)層析係意謂於矽膠上之急驟式層析；

(iv)一般而言，反應過程係藉TLC追蹤，且給予反應時間僅為說明；

(v)所予之產率僅為說明，而未必是可藉由費心製程發展所獲得者；若需要較多物質，則重複製備；

(vi)在給予之情況下，NMR數據(^1H)係呈主要診斷質子之 δ 值形式，以相對於四甲基矽烷(TMS)之每百萬份之份數(ppm)給予，在 300 或 400 MHz (除非另有述及)下測定，使用全氘化二甲亞砜($\text{DMSO-}d_6$)作為溶劑，除非另有述及；吸收峰多重性係因此被顯示為：s，單重峰；d，二重峰；dd，二重峰之二重峰；dt，三重峰之二重峰；dm，多重峰之二重峰；

t，三重峰；m，多重峰；br，寬廣；經連接至氧或氮之質子可導致極寬廣吸收峰，其並未被報告；

(vii) 化學符號具有其常用意義；使用 SI 單位與符號；

(viii) 溶劑比例係以體積：體積(v/v)為觀點表示；

(ix) 質譜(MS)係以 70 電子伏特之電子能，在化學電離作用(CI)模式中，使用直接曝露探針進行；其中所指示之電離作用係藉由電子碰撞(EI)、快速原子撞擊(FAB)或電噴霧(ESP)達成；給予關於 m/z 之數值；通常僅報告顯示母體質量之離子；

(x) 在實例係藉由化學名稱及/或結構表示為對掌異構物之情況下，在一些情況中，產物可含有少量之另一種對掌異構物；

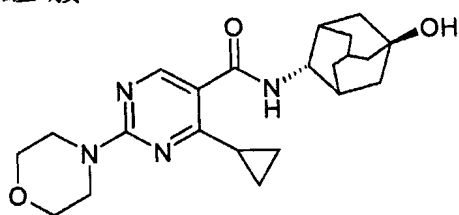
(xi) 下列縮寫可於下文或在前文方法段落中使用：

Et ₂ O	乙醚
DMF	二甲基甲醯胺
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
H ₂ O	水
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
DMSO	二甲亞砜
HOBT	1-羥基苯并三唑

EDCI (EDAC)	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
DIPEA	二異丙基乙胺
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
EtOAc	醋酸乙酯
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
MgSO ₄	硫酸鎂
PS	聚合體所承載
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'聯萘
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵
dba	二苯亞甲基丙酮
PS-CDI	聚合體所承載之羰基二咪唑

實例 1

4-環丙基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲
 醯胺



於氮氣下，將(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇(335毫克，2.01毫莫耳)以一份添加至4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸(中間物3，500毫克，2.01毫莫耳)、1-羥基苯并三唑(298毫克，2.21毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(461毫克，2.41毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(1.22毫升，7.02毫莫耳)在DMF(10毫升)中之混合物內。將所形成之懸浮液在室

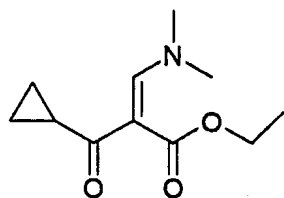
溫下攪拌 16 小時。將反應混合物以水/冰 (50 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (2x25 毫升) 萃取所形成之沉澱物。將合併之萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠 (40 克) 層析純化，溶離梯度液為 0 至 100% 在 EtOAc 中之 10% MeOH/EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丙基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺 (115 毫克，14%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91-0.98 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, s), 1.71 (2H, s), 1.93 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.41-2.46 (1H, m), 3.61 (4H, d), 3.67 (4H, t), 3.92 (1H, t), 4.37 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.23 (1H, t)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 399; HPLC t_R = 1.64 分鐘。

中間物 1

2-(環丙烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯

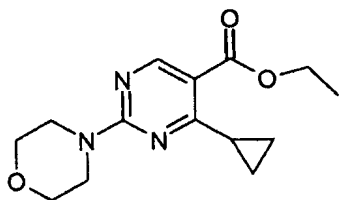


於氮氣下，將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (4.26 毫升，32.01 毫莫耳) 以一份添加至二氧陸園 (50 毫升) 中之 3-環丙基-3-酮基丙酸乙酯 (5.00 克，32.01 毫莫耳) 內，並溫熱至 100°C ，歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液在此溫度下攪拌 4 小時。使所形成之混合物蒸發至乾涸，且使殘留物與甲苯共沸，而得粗製 2-(環丙烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯 (6.70 克，99%)，使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.72-0.76 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 1.18-1.24 (3H, m), 2.31 (1H, s), 2.72-2.91 (6H, m), 4.16 (2H, q), 7.52 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 212$; HPLC $t_R = 1.38$ 分鐘。

中間物 2

4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸乙酯



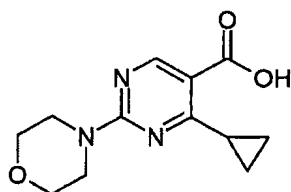
將 2-(環丙烷羧基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯 (中間物 1, 6.76 克, 32 毫莫耳) 在乙醇 (25 毫升) 中之溶液, 於氮氣下, 逐滴添加至嗎福啉-4-羧醯亞胺醯胺鹽酸鹽 (5.30 克, 32.00 毫莫耳) 與乙醇鈉 (2.18 克, 32.00 毫莫耳) 在乙醇 (75 毫升) 中之經攪拌懸浮液內, 歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 16 小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於水/冰 (150 毫升) 中。藉過濾收集沉澱物, 以水 (25 毫升) 洗滌, 及在真空下乾燥, 而得 4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸乙酯 (3.12 克, 35%), 為橘色固體, 使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.01-1.06 (2H, m), 1.07-1.12 (2H, m), 1.30 (3H, t), 3.11-3.17 (1H, m), 3.64 (4H, d), 3.74 (4H, d), 4.26 (2H, q), 8.71 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 278$; HPLC $t_R = 2.43$ 分鐘。

中間物 3

4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸



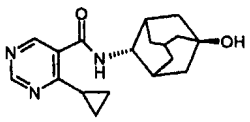
於空氣下，將氫氧化鈉溶液(9.01 毫升，18.03 毫莫耳)以一份添加至4-環丙基-2-嗎福啉基嘓啉-5-羧酸乙酯(中間物2，2.00 克，7.21 毫莫耳)在甲醇(50 毫升)中之經攪拌溶液內，並溫熱至100°C，歷經5分鐘期間。將所形成之溶液在此溫度下攪拌4小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於水(20 毫升)中，且以2M HCl酸化。藉過濾收集沉澱物，以水(20 毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得4-環丙基-2-嗎福啉基嘓啉-5-羧酸(1.70 克，95%)，為乳黃色固體，使用之而無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-1.05 (2H, m), 1.07-1.10 (2H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 3.73 (4H, t), 8.71 (1H, s), 12.76 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 250; HPLC t_R = 1.64 分鐘。

下列實例係以類似實例1之方式，使用中間物1與適當脘或胍起始物質製成：

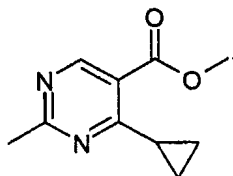
結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	2	4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘓啉-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl $_3$) δ 1.05-1.12 (2H, m), 1.26-1.32 (2H, m), 1.59 (3H, d), 1.67-1.75 (2H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 1.95 (2H, d), 2.19 (1H, s), 2.27 (2H, s), 2.35-2.42 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.25 (1H, d), 6.10 (1H, d), 8.53 (1H, s)	328 ; HPLC t_R = 1.33 分鐘

	3	4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.11-1.17 (2H, m), 1.29-1.34 (2H, m), 1.60 (3H, d), 1.69-1.76 (2H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, d), 2.19 (1H, s), 2.28 (2H, s), 2.40 (1H, 七重峰), 4.27 (1H, d), 6.11 (1H, d), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s)	314 ; HPLC t_R = 1.2 分鐘
---	---	---------------------------------------	--	------------------------------

使用下述中間物，且如下文所述製成。

中間物 4

2-甲基-4-環丙基嘧啶-5-羧酸甲酯



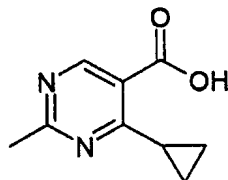
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 2-(環丙烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09-1.17 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.96-3.02 (1H, m), 3.88 (3H, s), 8.88 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 193 ; HPLC t_R = 1.79 分鐘。

中間物 5

2-甲基-4-環丙基嘧啶-5-羧酸



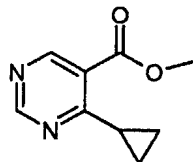
藉由關於中間物 3 所使用之相同方法，製自 2-甲基-4-環丙基嘧啶-5-羧酸甲酯(中間物 4)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.15 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.08-3.14 (1H, m), 8.87 (1H, s), 13.49 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 179 ; HPLC t_R = 1.07 分鐘。

中間物 6

4-環丙基嘧啶-5-羧酸甲酯



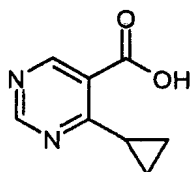
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 2-(環丙烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.20 (2H, m), 1.29-1.34 (2H, m), 3.12 (1H, 七重峰), 3.97 (3H, s), 9.02 (2H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 179 ; HPLC t_R = 1.46 分鐘。

中間物 7

4-環丙基嘧啶-5-羧酸



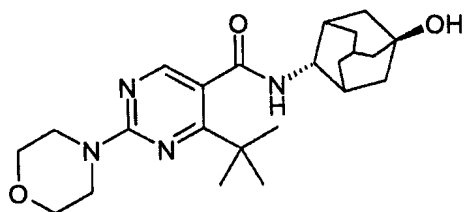
藉由關於中間物 3 所使用之相同方法，製自 4-環丙基嘧啶-5-羧酸甲酯 (中間物 6)。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.49 (4H, 五重峰), 3.09 (1H, 五重峰), 8.96 (1H, s), 9.05 (1H, s), 13.10-14.12 (1H, m)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 165 ; HPLC t_R = 0.93 分鐘。

實例 4

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



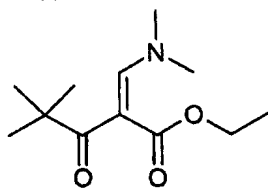
將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄 (456 毫克, 1.20 毫莫耳), 於 20°C 及氮氣下, 以一份添加至 DMF (10 毫升) 中之 4-第三-丁基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸 (中間物 10, 265 毫克, 1.00 毫莫耳)、(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (203 毫克, 1.00 毫莫耳) 及 N-乙基二異丙基胺 (0.518 毫升, 3.00 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 並以水 (4x25 毫升) 與飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為 EtOAc 中之 0 至 5% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-第三-丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺 (296 毫克, 72%), 為白色固體。

¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-1.35 (11H, m), 1.61-1.74 (6H, m), 1.89-2.02 (5H, m), 3.64-3.74 (8H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.39 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.18 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 415; HPLC t_R = 1.94 分鐘。

中間物 8

2-((二甲胺基)亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基戊酸乙酯



於氮氣下, 將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (3.86 毫升,

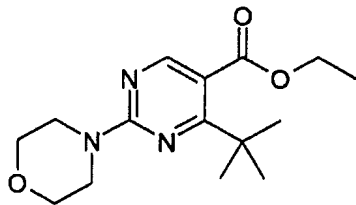
29.03 毫莫耳) 添加至二氧陸園 (40 毫升) 中之三甲基乙醯基醋酸乙酯 (5.21 毫升, 29.03 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100 °C 下攪拌 9 小時。使反應混合物蒸發, 而得粗產物, 為黃色油, 將其使用於下述步驟, 無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (9H, s), 1.26-1.30 (3H, m), 2.89 (6H, s), 4.18 (2H, q), 7.36 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 228$; HPLC $t_R = 1.95$ 分鐘。

中間物 9

4-第三-丁基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸乙酯



將嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽 (2.098 克, 9.99 毫莫耳) 添加至甲醇鈉 (19.97 毫升, 9.99 毫莫耳) 中。然後添加 2-((二甲胺基)亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基戊酸乙酯 (中間物 8, 2.27 克, 9.99 毫莫耳), 並將所形成之混合物在 70°C 及氮氣下攪拌 5 小時。

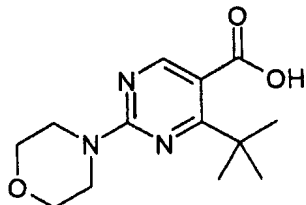
將反應混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 並以水 (2x50 毫升) 與飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 20% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-第三-丁基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸乙酯 (1.310 克, 45%), 為無色油。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (3H, t), 1.32 (9H, s), 3.64-3.67 (4H, m), 3.75-3.79 (4H, m), 4.25 (2H, q), 8.48 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 294 ; HPLC t_R = 2.77 分鐘。

中間物 10

4-第三-丁基-2-嗎福啉基嘓啖-5-羧酸



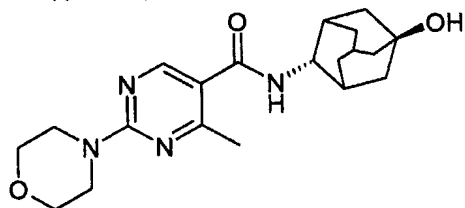
於 20°C 下，將氫氧化鈉溶液 (11.16 毫升，22.33 毫莫耳) 添加至 4-第三-丁基-2-嗎福啉基嘓啖-5-羧酸乙酯 (中間物 9，1.31 克，4.47 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物在 100°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物濃縮，並以水 (100 毫升) 稀釋，且以醚 (50 毫升) 洗滌。以 2M HCl 使反應混合物酸化，並以 EtOAc (2x50 毫升) 萃取。合併有機層，且以水 (50 毫升) 與飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得所要之產物，使用之而無需進一步純化。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (9H, s), 3.64-3.66 (4H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 8.51 (1H, s), 12.86 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 266 ; HPLC t_R = 1.91 分鐘。

實例 5

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘓啖-5-甲醯胺



將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄 (456 毫克，1.20 毫莫耳)，於 20°C 及氮氣下，以一份添加至 DMF (10

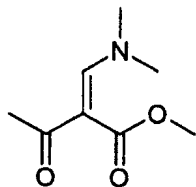
毫升)中之(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽(204毫克, 1.00毫莫耳)、4-甲基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸(中間物13, 223毫克, 1.00毫莫耳)及N-乙基二異丙基胺(0.519毫升, 3.00毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在20°C下攪拌2小時。將反應混合物以EtOAc(100毫升)稀釋, 並以水(4x25毫升)與飽和鹽水(25毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉製備型HPLC純化(Phenomenex Gemini C18 110A (axia)管柱, 5 μ 矽膠, 30毫米直徑, 100毫米長度), 使用水(含有0.1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺(114毫克, 31%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.34 (2H, m), 1.60-1.63 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.92 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.03 (2H, s), 2.38 (3H, s), 3.62-3.64 (4H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.90 (1H, t), 4.38 (1H, s), 7.96-7.98 (1H, m), 8.31 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 373; HPLC t_R = 1.43 分鐘。

中間物 11

2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸甲酯

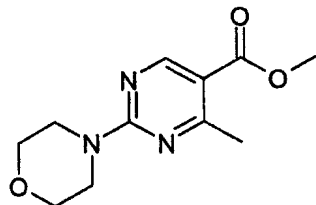


藉由關於中間物8所使用之相同方法, 製自3-酮基丁酸甲酯。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13 (3H, s), 2.51-3.08 (6H, m), 3.63 (3H, s), 7.61 (1H, s)

中間物 12

4-甲基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯



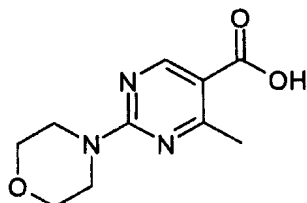
藉由關於中間物 9 所使用之相同方法，製自 2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸甲酯(中間物 11)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.56 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.80-3.82 (4H, m), 8.74 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 238$; HPLC $t_R = 1.74$ 分鐘。

中間物 13

4-甲基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸



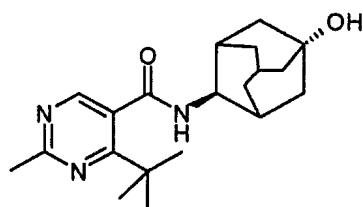
藉由關於中間物 10 所使用之相同方法，製自 4-甲基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯(中間物 12)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.56 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.79-3.81 (4H, m), 8.73 (1H, s), 12.63 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 224$; HPLC $t_R = 1.3$ 分鐘。

實例 6

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘓啶-5-甲醯胺



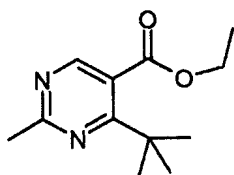
將氯化草醯(0.337 毫升，3.86 毫莫耳)添加至 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中之 4-第三-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸(中間物 15，250 毫克，1.29 毫莫耳)內。添加一滴 DMF，並將所形成之懸浮液於 20°C 下攪拌 3 小時。使所形成之混合物蒸發至乾涸，且使殘留物與甲苯共沸，而得粗製 4-第三-丁基-2-甲基嘧啶-5-氯化碳醯，使其溶於 DCM (2 毫升) 中，並逐滴添加至 (1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽(0.263 克，1.29 毫莫耳)與 N-乙基二異丙基胺(0.491 毫升，2.84 毫莫耳)在 THF (4 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於 EtOAc (25 毫升) 中，且以水(5 毫升)、1N 檸檬酸(5 毫升)、飽和 NaHCO_3 (5 毫升) 及飽和鹽水(5 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗製殘留物以 Et₂O 研製，獲得固體，將其藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得 4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺(0.240 克，54%)。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (10H, s), 1.58 (2H, d), 1.64-1.72 (2H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 1.95 (2H, d), 2.16 (1H, s), 2.26 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.22 (1H, d), 5.91 (1H, d), 8.41 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 344$; HPLC $t_R = 1.63$ 分鐘。

中間物 14

4-第三-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯



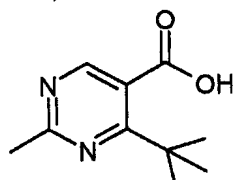
藉由關於中間物9所使用之相同方法，製自2-((二甲胺基)亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基戊酸乙酯(中間物8)。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t), 1.40 (9H, s), 2.71 (3H, s), 4.39 (2H, q), 8.54 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 223$; HPLC $t_R = 2.36$ 分鐘。

中間物15

4-第三-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物10所使用之相同方法，製自4-第三-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物14)。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.77 (3H, s), 8.79 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 195$; HPLC $t_R = 1.67$ 分鐘。

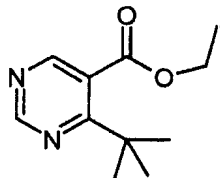
下列實例係以類似實例6之方式，使用適當羧酸起始物質(中間物17)製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	7	4-第三-丁基 -N-((2s,5r)-5-羥基 -2-金剛烷基)嘧啶 -5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (1H, s), 1.44 (9H, s), 1.59 (2H, d), 1.65-1.74 (2H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, d), 2.18 (1H, s), 2.27 (2H, s), 4.24 (1H, d), 5.94 (1H, d), 8.52 (1H, s), 9.15 (1H, s)	330 ; HPLC $t_R = 1.45$ 分鐘

使用下述中間物，且如下文所述製成。

中間物 16

4-第三-丁基嘧啶-5-羧酸乙酯



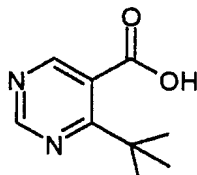
藉由關於中間物 12 所使用之相同方法，製自 2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸甲酯(中間物 11)。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t), 1.43 (9H, s), 4.41 (2H, q), 8.64 (1H, s), 9.15 (1H, s)

m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{HOAc}$) $^+$ = 269 ; HPLC t_R = 2.11 分鐘。

中間物 17

4-第三-丁基嘧啶-5-羧酸



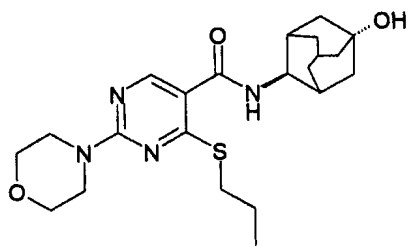
藉由關於中間物 10 所使用之相同方法，製自 4-第三-丁基嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 16)。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 8.85 (1H, s), 9.23 (1H, s)

m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 181 ; HPLC t_R = 1.07 分鐘。

實例 8

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺



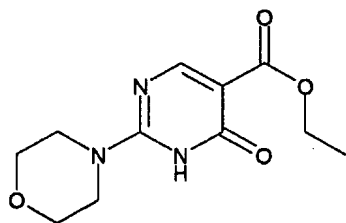
於空氣下，將氯化草醯(0.187 毫升，2.14 毫莫耳)逐滴添加至 2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸(中間物 21，303 毫克，1.07 毫莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之已冷卻至 5°C 之經攪拌溶液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 1 小時，直到氣體釋出已停止。在減壓下蒸發溶液，並再溶於 DCM 中。然後，在室溫及空氣下，將其添加至 (1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇(179 毫克，1.07 毫莫耳)與 N-乙基二異丙基胺(0.559 毫升，3.21 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之懸浮液內，歷經 20 分鐘期間。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 天。

使反應混合物濃縮，並以 EtOAc (75 毫升)稀釋，且以水(2 x 20 毫升)與飽和鹽水(10 毫升)相繼洗滌。將有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，以 DCM 中之 10% MeOH 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺(127 毫克，28%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (3H, t), 1.32 (2H, d), 1.58-1.66 (6H, m), 1.71 (2H, d), 1.94-2.03 (5H, m), 3.01 (2H, t), 3.65-3.67 (4H, m), 3.75-3.79 (4H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.44 (1H, s), 7.87 (1H, d), 8.32 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 433; HPLC t_R = 1.94 分鐘。

中間物 18

2-嗎福啉基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯



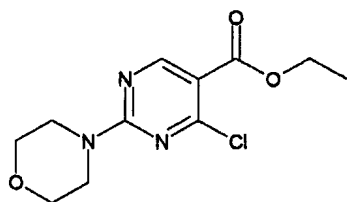
於室溫及空氣下，將嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽(4.20 克，20.0 毫莫耳)分次添加至乙醇(80 毫升)中之乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯(4.04 毫升，20.0 毫莫耳)與碳酸鉀(3.04 克，22.0 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在 80°C 下攪拌 2 小時，造成白色漿液之形成。使反應混合物蒸發至乾涸，並酸化至 pH 4-5。白色固體沉澱，並以 EtOAc (100 毫升)萃取，且以飽和鹽水(20 毫升)洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 2-嗎福啉基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯(2.13 克，42%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (3H, t), 3.61-3.67 (4H, m), 3.69-3.74 (4H, m), 4.17 (2H, q), 8.45 (1H, s), 11.53 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 254 ; HPLC t_R = 1.12 分鐘。

中間物 19

4-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸乙酯



於氮氣下，將氯化磷鹽(20 毫升，214 毫莫耳)添加至 2-嗎福啉基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 18，2.130 克，8.41 毫莫耳)中，並溫熱至 100°C，歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液在 100°C 下攪拌 40 分鐘，然後，使其冷卻降

至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸，再溶於EtOAc (75 毫升) 中，且以水(15 毫升)與飽和鹽水(10 毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。

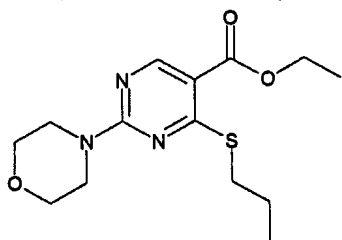
接著，使其藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之0至50% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得4-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸乙酯(2.04 克，89%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (3H, t), 3.67-3.68 (4H, m), 3.80 (4H, s), 4.27 (2H, q), 8.82 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 272; HPLC t_R = 2.14 分鐘。

中間物 20

2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯



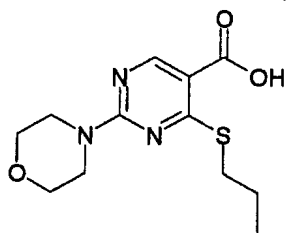
將鈉雙(三甲基矽烷基)胺(2.21 毫升，2.21 毫莫耳)在THF (1M)中之溶液，於室溫及空氣下，添加至1-丙烷硫醇(0.183 毫升，2.02 毫莫耳)在DMF (10 毫升)中之經攪拌溶液內，歷經3分鐘期間。將所形成之懸浮液攪拌15分鐘，並分次添加至4-氯基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物19，500毫克，1.84 毫莫耳)在DMF (5 毫升)中之溶液內。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌2小時。將反應混合物以水(50 毫升)稀釋，以DCM (100 毫升)萃取，且以飽和鹽水(20 毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(529 毫克，92%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.60-1.70 (2H, m), 3.03 (2H, t), 3.65-3.72 (4H, m), 3.80-3.87 (4H, m), 4.23 (2H, q), 8.64 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 312$; HPLC $t_R = 2.60$ 分鐘。

中間物 21

2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸



將 2N 氫氧化鈉水溶液 (8.49 毫升, 16.99 毫莫耳) 添加至 2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸乙酯 (中間物 20, 529 毫克, 1.70 毫莫耳) 在乙醇 (15 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 18 小時。

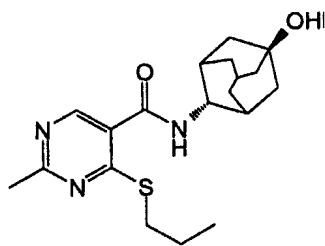
使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於水 (10 毫升) 中。然後, 以 2M HCl 使其酸化至 pH 4-5, 以 DCM (75 毫升) 萃取, 且以飽和鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 2-嗎福啉基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸 (313 毫克, 65%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.60-1.69 (2H, m), 3.01 (2H, t), 3.68 (4H, t), 3.83 (4H, t), 8.62 (1H, s), 12.76 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 284$; HPLC $t_R = 1.91$ 分鐘。

實例 9

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺



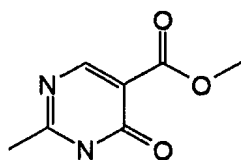
於 20°C 及氮氣下，將氯化草醯(0.20 毫升，2.36 毫莫耳)逐滴添加至 2-甲基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸(中間物 24，456 毫克，2.15 毫莫耳)在含有 3 滴 DMF 之 DCM (20 毫升)中之懸浮液內。將所形成之混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物蒸發，再溶於 DCM (10 毫升)中，並逐滴添加至 4-胺基金剛烷-1-醇(359 毫克，2.15 毫莫耳)與 N,N-二-異丙胺(1.10 毫升，6.44 毫莫耳)在四氫呋喃(30 毫升)中之懸浮液內。將所形成之混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物以 EtOAc (100 毫升)稀釋，然後以水(2x100 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 10% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺(578 毫克，74%)，為黃色油。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (3H, t), 1.51 (2H, d), 1.65-1.74 (5H, m), 1.75 (2H, s), 1.74-1.79 (1H, m), 1.87 (2H, d), 2.13 (1H, s), 2.20 (2H, s), 2.62 (3H, s), 3.19 (2H, t), 4.14-4.19 (1H, m), 6.64 (1H, d), 8.61 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 362；HPLC t_R = 1.79 分鐘。

中間物 22

2-甲基-4-酮基-3H-嘧啶-5-羧酸甲酯



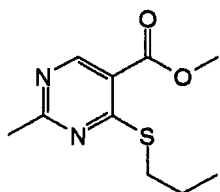
於室溫下，將 2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯 (2.11 毫升，10.53 毫莫耳) 與 乙醯亞胺醯胺 (611 毫克，10.53 毫莫耳) 以一份添加至甲醇中之甲醇鈉 (0.5M，70 毫升，35 毫莫耳) 內。使所形成之混合物回流 4 小時。藉過濾收集沉澱物，以 MeOH (125 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥，而得 2-甲基-4-酮基-3H-嘧啶-5-羧酸甲酯 (1.14 克，64%)，使用之而無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 3.16 (1H, s), 3.63 (3H, s), 8.27 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 169; HPLC t_R = 0.60 分鐘

中間物 23

2-甲基-4-丙基硫基嘧啶-5-羧酸甲酯



將氯化磷醯 (15 毫升，6.78 毫莫耳) 添加至 2-甲基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸甲酯 (中間物 22，1.14 克，6.78 毫莫耳) 中。使不溶性混合物回流 3 小時。在真空下移除過量 POCl_3 。使混合物蒸發至乾涸，且再溶於 EtOAc (100 毫升) 中，並以水 (2x75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 4-氯基-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯，使用之而無需進一步純化或特徵鑒定。

將碳酸鈉 (819 毫克，7.73 毫莫耳) 添加至 DMF (10 毫升) 中之

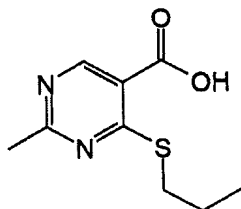
4-氯基-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯(490 毫克，2.63 毫莫耳)與 1-丙烷硫醇(0.24 毫升，2.63 毫莫耳)內。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物以 EtOAc (150 毫升)稀釋，並以水(2x100 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 10 至 50% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-甲基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯(425 毫克，72%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, t), 1.62-1.71 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.10 (2H, t), 3.85 (3H, s), 8.81 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 227; HPLC t_R = 2.28 分鐘

中間物 24

2-甲基-4-丙基硫基嘧啶-5-羧酸

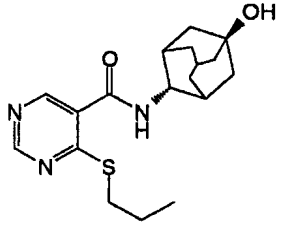


藉由關於中間物 21 所使用之相同方法，製自 2-甲基-4-丙基硫基嘧啶-5-羧酸甲酯(中間物 23)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (3H, t), 1.65-1.74 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.14 (2H, t), 7.19 (1H, s), 8.99 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 213; HPLC t_R = 1.66 分鐘。

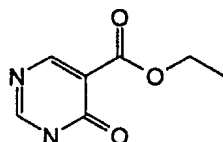
下列實例係以類似實例 9 之方式，使用 (1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇與適當羧酸起始物質(中間物 27)製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	10	N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, t), 1.51 (2H, d), 1.65-1.73 (5H, m), 1.76 (2H, s), 1.79 (1H, s), 1.86-1.89 (2H, m), 2.13 (1H, s), 2.20 (2H, s), 3.19 (2H, t), 4.14-4.20 (1H, m), 6.65 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.86 (1H, s)	348 ; HPLC $t_R = 1.64$ 分鐘

使用下述中間物，且如下文所述製成。

中間物 25

4-酮基-3H-嘓啶-5-羧酸乙酯



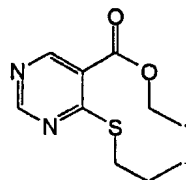
藉由關於中間物 22 所使用之相同方法製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, t), 3.52 (1H, s), 4.16 (2H, q), 8.27 (1H, s), 8.42 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 169$; HPLC $t_R = 0.50$ 分鐘。

中間物 26

4-丙基硫基嘓啶-5-羧酸乙酯



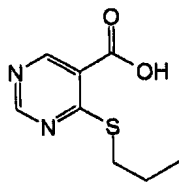
藉由關於中間物 23 所使用之相同方法，製自 4-酮基-3H-嘓啶-5-羧酸乙酯 (中間物 25)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (3H, t), 1.01 (3H, t), 1.67 (2H, q), 3.11 (2H, t), 4.35 (2H, q), 8.90 (1H, d), 8.92 (1H, d)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 227$; HPLC $t_R = 2.30$ 分鐘。

中間物 27

4-丙基硫基嘧啶-5-羧酸酯

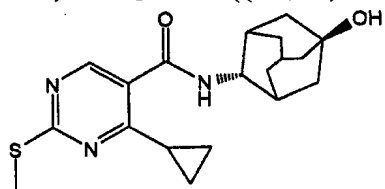


藉由關於中間物 21 所使用之相同方法，製自 4-丙基硫基嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 26)。

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 199；HPLC t_R = 1.56 分鐘。

實例 11

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲醯胺



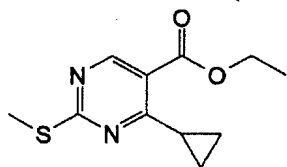
將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷 (458 毫克，1.21 毫莫耳) 添加至 DMF (7 毫升) 中之 4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸(中間物 29，230 毫克，1.09 毫莫耳) 與 N,N-二-異丙胺 (0.375 毫升，2.19 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 15 分鐘，然後添加 (1r,4s)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (268 毫克，1.32 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，且再溶於 EtOAc (150 毫升) 中，接著以水 (2x150 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 10% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲醯胺 (311 毫克，79%)，為黃色油。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.05 (2H, m), 1.20-1.22 (2H, m), 1.49 (2H, d), 1.68-1.75 (5H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 2.08 (2H, s), 2.17 (2H, s), 2.31-2.37 (1H, m), 2.41 (3H, s), 4.13-4.18 (1H, m), 6.41 (1H, d), 8.29 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 360$; HPLC $t_R = 1.89$ 分鐘。

中間物 28

4-環丙基-2-(甲硫基)嘓啶-5-羧酸乙酯



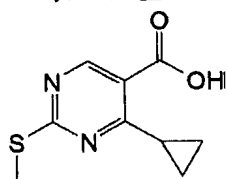
使 2-(環丙烷羧基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯 (中間物 1, 557 毫克, 2.64 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中。於此溶液中, 添加 2-甲基-2-硫基異脲硫酸鹽 (850 毫克, 3.05 毫莫耳) 與醋酸鈉 (919 毫克, 11.21 毫莫耳)。將反應物在 80°C 下加熱 2 小時。將水添加至已冷卻之溶液中, 並以 EtOAc (3x200 毫升) 相繼洗滌水層。將合併之有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-環丙基-2-(甲硫基)嘓啶-5-羧酸乙酯 (596 毫克, 95%), 為無色油。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.02 (2H, m), 1.15-1.19 (2H, m), 1.28 (3H, t), 2.39 (3H, s), 3.05-3.12 (1H, m), 4.27 (2H, q), 8.71 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 239$; HPLC $t_R = 2.77$ 分鐘。

中間物 29.

4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸

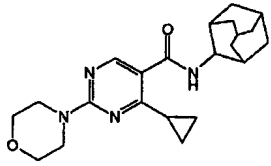


使4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物28, 298毫克, 1.25毫莫耳)溶於甲醇(10毫升)中, 並添加2M氫氧化鈉水溶液(2毫升)。將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於水(100毫升)中, 然後以2N HCl酸化至pH 4。以DCM (2 x 75毫升)相繼洗滌水層。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗製4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸(230毫克, 87%), 為白色固體, 使用之而無需進一步純化及特徵鑒定。

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 211; HPLC t_R = 1.96 分鐘。

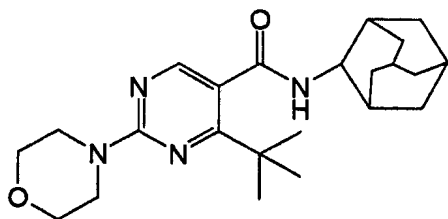
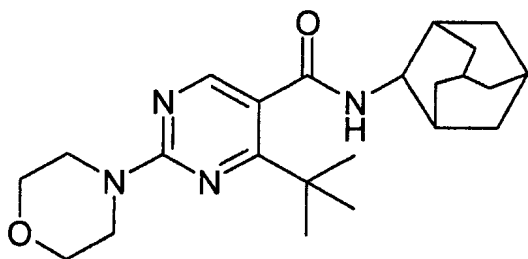
下列實例係以類似實例1之方式, 使用2-金剛烷基胺與如前述之適當羧酸起始物質(個別為中間物5與中間物3)製成:

結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	12	N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-甲基-嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.01-1.08 (4H, m), 1.51 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.76-1.83 (5H, m), 1.84 (1H, s), 1.94 (2H, s), 2.04 (2H, d), 2.25-2.31 (1H, m), 2.52 (3H, s), 4.04-4.07 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.46 (1H, d)	312; HPLC t_R = 2.32 分鐘

	13	N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-嗎福啉基-嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.92-0.97 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m), 1.50 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.76-1.81 (5H, m), 1.83 (1H, s), 1.92 (2H, s), 2.03-2.06 (2H, m), 2.43-2.47 (1H, m), 3.59-3.63 (4H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 8.10 (1H, d), 8.23 (1H, s)	383 ; HPLC t_R = 2.65 分鐘
---	----	----------------------------------	---	-------------------------------------

實例 14

N-(2-金剛烷基)-4-第三-丁基-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



將嗎福啉-4-羧醯亞胺醯胺氫溴酸鹽(213毫克, 1.01毫莫耳)與N-(2-金剛烷基)-2-(二甲胺基亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基戊醯胺(中間物30, 340毫克, 1.02毫莫耳), 於室溫下, 添加至甲醇鈉(2.23毫升, 1.11毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內。使混合物回流3.5小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於DCM(125毫升)中, 且以飽和鹽水(2x75毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之10至40% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得N-(2-金剛烷基)-4-第三-丁基-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺(96毫克,

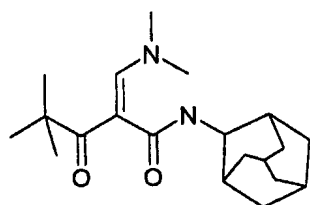
24%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (9H, s), 1.49 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.76 (1H, s), 1.80 (3H, s), 1.84 (1H, s), 1.90 (3H, s), 2.04 (2H, s), 3.66 (4H, d), 3.71-3.73 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.27 (1H, d)

m/z (ESI+) $M^+ = 399$; HPLC $t_R = 3.00$ 分鐘

中間物 30

N-(2-金剛烷基)-2-(二甲胺基亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基-戊醯胺



將鋰雙(三甲基矽烷基)胺溶液在 THF 中之 1M 溶液 (22.84 毫升，22.84 毫莫耳) 添加至 THF (25 毫升) 中，並於氮氣下冷卻至 -78°C 。逐滴添加 3,3-二甲基-2-丁酮 (2.287 克，22.84 毫莫耳) 在 THF (25 毫升) 中之溶液，歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液在 -78°C 及氮氣下攪拌 15 分鐘。添加 2-異氰酸基金剛烷 (藉由 R. Reck & C. Jochims, *Chem. Ber.*, 1982, 115, 864 之方法，製自 2-金剛烷基胺鹽酸鹽) (3.68 克，20.76 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液，歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液於 -78°C 下攪拌 1 小時，然後，使其溫熱至 20°C ，歷經 1 小時。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl (150 毫升) 中，並以 EtOAc (2 x 100 毫升) 萃取，將有機層以水 (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得黃色油。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 0 至 50% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-(2-金剛烷基)-4,4-二

甲基-3-酮基-戊醯胺(4.64克，81%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08-1.09 (9H, m), 1.50 (2H, d), 1.66-1.89 (10H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 3.53 (1.4H, s), 3.80-3.94 (1H, m), 5.30 (0.3H, s), 7.77-7.87 (1H, m), 14.43 (0.3H, s) (酮基與烯醇形式之2:1混合物)

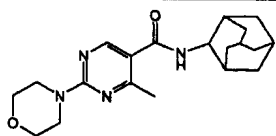
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 278

於氮氣下，將N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(3.02毫升，22.71毫莫耳)添加至N-(2-金剛烷基)-4,4-二甲基-3-酮基-戊醯胺(5.25克，18.93毫莫耳)在1,4-二氧陸園(50毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之混合物在100°C下攪拌2小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並使所形成之淡乳黃色固體於真空下乾燥，而得N-(2-金剛烷基)-2-(二甲胺基亞甲基)-4,4-二甲基-3-酮基-戊醯胺(5.83克，93%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (9H, s), 1.47 (2H, d), 1.69-1.83 (10H, m), 2.03 (2H, d), 2.92 (6H, s), 3.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.94 (1H, d)

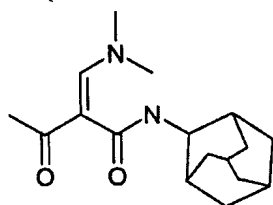
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 333

下列實例係以類似實例1之方式，使用2-金剛烷基胺與適當羧酸起始物質製成：

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH $^+$
	15	N-(2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (2H, d), 1.71 (2H, s), 1.79-1.84 (6H, m), 1.92 (2H, s), 2.05 (2H, d), 2.40 (3H, s), 3.63-3.66 (4H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.32 (1H, s)	357 ; HPLC t_R = 2.43 分鐘

中間物 31

N-(2-金剛烷基)-2-(二甲胺基亞甲基)-3-酮基-丁醯胺



將 2-金剛烷胺鹽酸鹽 (23.70 克，126.23 毫莫耳) 添加至甲苯 (300 毫升) 中之 5-乙醯基-2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮 (23.5 克，126.23 毫莫耳) 與 N-乙基二異丙基胺 (21.84 毫升，126.23 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液於 110°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以 2M HCl (25 毫升) 與水 (2x50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 50 至 80% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-(2-金剛烷基)-3-酮基-丁醯胺 (15.80 克，53%)，為橘色油，其係於靜置時結晶。

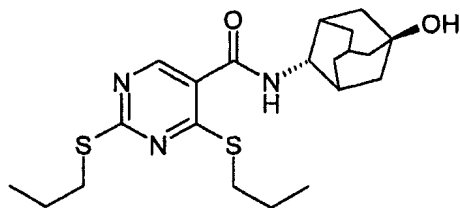
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48-1.54 (2H, m), 1.69-1.85 (10H, m), 1.92-2.00 (2H, s), 2.13 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.84 (1H, d), 7.95 (1H, d)

然後，N-(2-金剛烷基)-2-(二甲胺基亞甲基)-3-酮基-丁醯胺係藉由關於上述中間物 30 所使用之相同方法，製自乙基 N-(2-金剛烷基)-3-酮基-丁醯胺。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.52 (2H, m), 1.65-1.70 (2H, m), 1.72-1.85 (8H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.35 (1H, d)

實例 16

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-甲醯胺



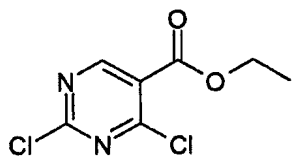
將六氟磷酸 O-(7-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋇 (335 毫克, 0.88 毫莫耳), 於 25°C 及氮氣下, 以一份添加至 DMF (10 毫升) 中之 2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 36, 200 毫克, 0.73 毫莫耳)、(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (150 毫克, 0.73 毫莫耳) 及 N-乙基二異丙基胺 (0.384 毫升, 2.20 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 25°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋, 並以飽和 NaHCO₃ (25 毫升)、水 (2x25 毫升) 及飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 25% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 在高真空下乾燥, 而得 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-甲醯胺 (229 毫克, 74%), 為白色固體泡沫物。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (6H, q), 1.32 (2H, d), 1.60-1.74 (10H, m), 1.92-2.04 (5H, m), 3.07-3.14 (4H, m), 3.88 (1H, t), 4.39 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.34 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 422; HPLC t_R = 2.47 分鐘。

中間物 32

2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯



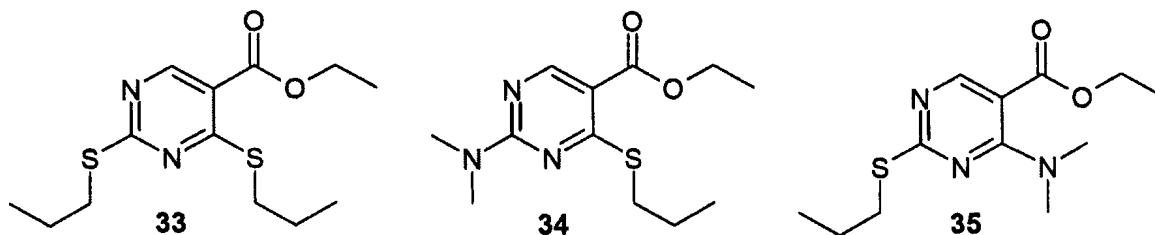
將 2,4-二氯基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯 (5.0 克, 27.15 毫莫耳) 於氮氣下添加至磷二氯酸苯酯 (32.4 毫升, 217.21 毫莫耳) 中。將所形成之懸浮液在 180°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入冰 / 水 (500 毫升) 中, 並以飽和 NaHCO_3 調整至 pH 7, 以 EtOAc (3x100 毫升) 萃取混合物。合併有機層, 且以水 (2x100 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (4.22 克, 70%), 為無色油, 其係於靜置時結晶。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (3H, t), 4.37 (2H, q), 9.15 (1H, s)

中間物 33: 2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯

中間物 34: 2-(二甲胺基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯及

中間物 35: 4-(二甲胺基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯



於氮氣下, 將 1-丙烷硫醇 (0.408 毫升, 4.51 毫莫耳) 以一份添加至 DMF (10 毫升) 中之 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 32, 997 毫克, 4.51 毫莫耳) 與碳酸鈉 (1.434 克, 13.53 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 20°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 並以水 (2x25 毫升) 與飽和鹽水 (20

毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之0至20% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得透明無色油，將其添加至二甲胺(23.01毫升，46.02毫莫耳)在THF中之2M溶液內。將所形成之混合物在 22°C 下攪拌2小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於EtOAc(100毫升)中，且以水(2 x 50毫升)與飽和鹽水(50毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得含有三種成份之粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之0至25% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得下列產物，為無色油。

2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物33，410毫克，30%)

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (6H, t), 1.30 (3H, t), 1.64-1.73 (4H, m), 3.05-3.15 (4H, m), 4.25 (2H, q), 8.72 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 301$; HPLC $t_R = 3.35$ 分鐘。

2-(二甲胺基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物34，200毫克，17%)

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.64-1.73 (2H, m), 3.00-3.04 (2H, m), 3.22 (6H, s), 4.25 (2H, q), 8.64 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 270$; HPLC $t_R = 2.88$ 分鐘。

4-(二甲胺基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物35，306毫克，25%)

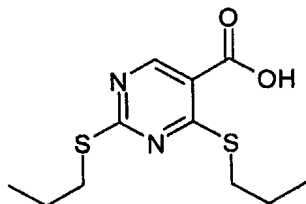
^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.04-1.10 (3H, m), 1.36-1.42 (3H, m),

1.74-1.83 (2H, m), 3.11-3.16 (8H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 8.51 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 270$; HPLC $t_R = 2.54$ 分鐘。

中間物 36

2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸



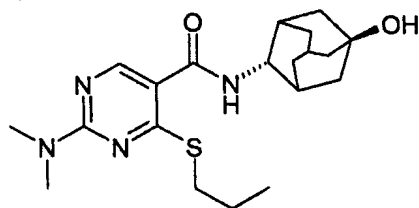
將氫氧化鈉溶液(3.41 毫升, 6.82 毫莫耳)添加至 2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 33, 410 毫克, 1.36 毫莫耳)在 MeOH (10 毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物於 20 °C 下攪拌 18 小時。使反應混合物濃縮, 並以水(10 毫升)稀釋, 且以 2M HCl 調整至 pH 4。將混合物以 EtOAc (50 毫升)稀釋, 並以水(2x25 毫升)與飽和鹽水(25 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 2,4-雙(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸(312 毫克, 84%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97-1.01 (6H, m), 1.63-1.75 (4H, m), 3.09 (2H, t), 3.14 (2H, t), 8.71 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 273 ; HPLC t_R = 1.54 分鐘。

實例 17

2-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啉-5-甲鹽胺



將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋁 (248

毫克，0.65 毫莫耳)，於 25°C 及氮氣下，以一份添加至 DMF (5 毫升) 中之 2-(二甲胺基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 37，131 毫克，0.54 毫莫耳)、(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (111 毫克，0.54 毫莫耳) 及 N-乙基二異丙基胺 (0.284 毫升，1.63 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 25°C 下攪拌 3 小時。

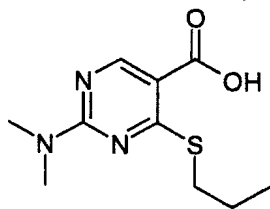
將反應混合物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ (25 毫升)、水 (2x25 毫升) 及飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 0 至 100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-二甲胺基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺 (145 毫克，68%)，為白色固體泡沫物。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (3H, t), 1.31 (2H, d), 1.57-1.71 (8H, m), 1.93-2.02 (5H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.16 (6H, s), 3.85 (1H, t), 4.37 (1H, s), 7.75 (1H, d), 8.29 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 391 ; HPLC t_R = 2.13 分鐘。

中間物 37

2-(二甲胺基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 36 所使用之相同方法，製自 2-(二甲胺基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 34)。

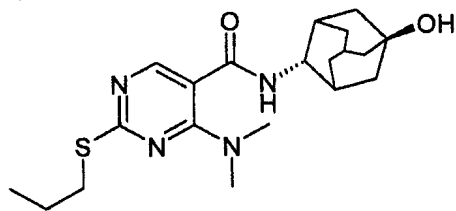
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t), 1.61-1.70 (2H, m),

3.00-3.04 (2H, m), 3.19 (6H, s), 8.58 (1H, s), 12.57 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 242$; HPLC $t_R = 0.86$ 分鐘。

實例 18

4-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺



將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (454 毫克, 1.19 毫莫耳), 於 25°C 及氮氣下, 以一份添加至 DMF (10 毫升) 中之 4-(二甲胺基)-2-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸 (中間物 38, 240 毫克, 0.99 毫莫耳)、(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (203 毫克, 0.99 毫莫耳) 及 N-乙基二異丙基胺 (0.520 毫升, 2.98 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 25°C 下攪拌 3 小時。

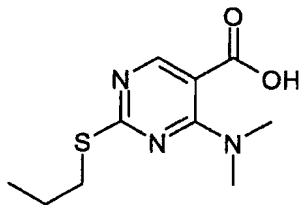
將反應混合物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋, 並以飽和 NaHCO₃ (25 毫升)、水 (2x25 毫升) 及飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺 (163 毫克, 42%), 為白色固體泡沫物。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (3H, t), 1.32 (2H, d), 1.60-1.71 (8H, m), 1.89-2.01 (5H, m), 3.00-3.04 (8H, m), 3.88 (1H, t), 4.38 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.27 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 391 ; HPLC t_R = 1.87 分鐘。

中間物 38

4-(二甲胺基)-2-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸



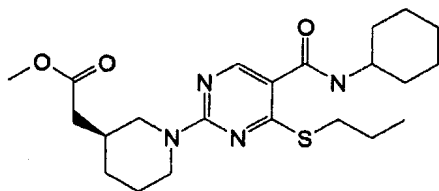
藉由關於中間物 36 所使用之相同方法，製自 4-(二甲胺基)-2-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸乙酯(中間物 35)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.63-1.70 (2H, m), 3.01-3.06 (8H, m), 8.34 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 242 ; HPLC t_R = 0.71 分鐘。

實例 19

(S)-2-(1-(5-(環己基胺甲鹽基)-4-(丙基硫基)嘓啶-2-基)六氫吡啶-3-基)醋酸甲酯



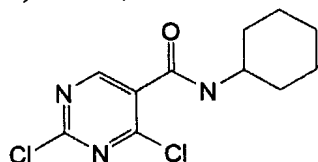
於 20°C 及氮氣下，將碳酸鉀(0.363 克，2.63 毫莫耳)以一份添加至丁腈(5 毫升)中之 2-氯-N-環己基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-甲鹽胺(中間物 40，0.275 克，0.88 毫莫耳)與(S)-2-(六氫吡啶-3-基)醋酸甲酯鹽酸鹽(0.170 克，0.88 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在 120°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物以 EtOAc (75 毫升)稀釋，並以飽和鹽水(20 毫升)洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 50% EtOAc 內。使

純溶離份蒸發至乾涸，獲得(S)-2-(1-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(丙基硫基)嘓啶-2-基)六氫吡啶-3-基)醋酸甲酯(0.351克，92%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 (3H, t), 1.09-1.42 (7H, m), 1.55-1.90 (10H, m), 2.28 (2H, d), 2.84-3.09 (4H, m), 3.60-3.65 (4H, m), 4.41-4.49 (1H, m), 4.51-4.54 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.29 (1H, s)
 m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 435.36; HPLC t_R = 2.95 分鐘。

中間物 39

2,4-二氯-N-環己基嘓啶-5-甲醯胺



將環己胺(0.951 毫升，8.32 毫莫耳)與 N-乙基二異丙基胺(1.44 毫升，8.32 毫莫耳)在二氯甲烷(5 毫升)中之溶液，於氮氣下，逐滴添加至 2,4-二氯嘓啶-5-氯化碳醯(CAS 編號 2972-52-3; 1.76 克，8.32 毫莫耳)在 DCM (20 毫升)中之已冷卻至 0°C 之溶液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液在 0°C 下攪拌 2 小時，然後，使溫度增加至 20°C，並將反應混合物再攪拌 2 小時。將反應混合物以 DCM (200 毫升)稀釋，且以水(50 毫升)洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2,4-二氯-N-環己基嘓啶-5-甲醯胺(1.07 克，47%)，為白色固體。

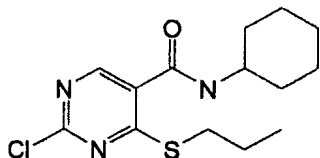
^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12-1.37 (5H, m), 1.53-1.58 (1H,

m), 1.68-1.72 (2H, m), 1.83-1.85 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.84 (1H, s)

m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 272.13 ; HPLC t_R = 2.03 分鐘。

中間物 40

2-氯-N-環己基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-甲醯胺



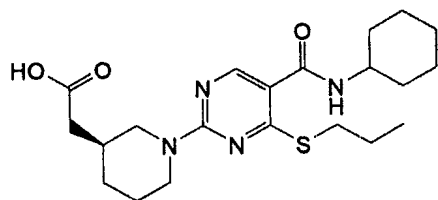
於 18°C 及氮氣下，將碳酸鈉 (0.199 克，1.88 毫莫耳) 以一份添加至 DMF 中之 2,4-二氯-N-環己基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 39，0.515 克，1.88 毫莫耳) 與 1-丙烷硫醇 (0.170 毫升，1.88 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 18°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (75 毫升) 稀釋，並以水 (20 毫升) 與飽和鹽水 (20 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-氯-N-環己基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-甲醯胺 (0.551 克，93%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t), 1.09-1.35 (5H, m), 1.56-1.73 (5H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 3.08 (2H, t), 3.65-3.73 (1H, m), 8.47 (1H, d), 8.50 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 314.17 ; HPLC t_R = 2.60 分鐘。

實例 20

{(3S)-1-[5-(環己基胺甲醯基)-4-(丙基硫基)嘧啶-2-基]六氫吡啶-3-基}醋酸



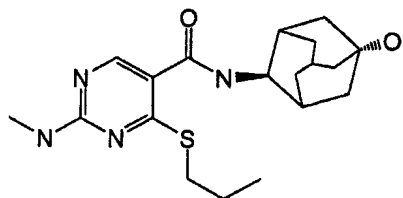
將2M 氫氧化鈉溶液(1.90 毫升，3.81 毫莫耳)於環境溫度下逐滴添加至(S)-2-(1-(5-(環己基胺甲鹽基)-4-(丙基硫基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-3-基)醋酸甲酯(實例 19，0.331 克，0.76 毫莫耳)在 MeOH (5 毫升)中之經攪拌溶液內，並攪拌 18 小時。將反應混合物以水(10 毫升)稀釋，然後以 1M HCl 水溶液調整 pH 值至 ~4.5。將此懸浮液以 EtOAc (50 毫升)稀釋，並以飽和鹽水(20 毫升)洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉製備型 HPLC 純化(Waters Xbridge 管柱，5 μ 矽膠，50 毫米直徑，150 毫米長度)，使用水(含有 0.5% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發，合併，及在減壓下移除大部份 CH₃CN。以 1M HCl 水溶液使透明無色溶液酸化至 ~ pH 4.5，並以 EtOAc (50 毫升)萃取白色懸浮液。分離有機層，且以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得(S)-2-(1-(5-(環己基胺甲鹽基)-4-(丙基硫基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-3-基)醋酸(0.200 克，62%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (3H, t), 1.07-1.45 (7H, m), 1.55-1.90 (10H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.82-3.09 (4H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.28 (1H, s), 12.07 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 421.24; HPLC t_R = 2.52 分鐘。

實例 21

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺

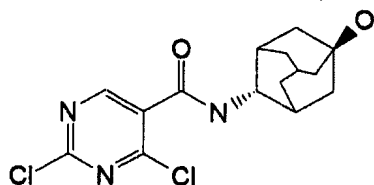


將 2-氯-N-((5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺 (中間物 43, 383 毫克, 1.00 毫莫耳) 添加至甲胺在乙醇中之溶液 (10.0 毫升, 80.33 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於 22°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 而得粗產物, 使其藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, 5 μ 矽膠, 50 毫米直徑, 150 毫米長度), 使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺 (260 毫克, 70%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (3H, t), 1.30-1.33 (2H, m), 1.60-1.71 (8H, m), 1.93-2.02 (5H, m), 2.84 (3H, d), 2.95-3.08 (2H, m), 3.85 (1H, t), 4.37 (1H, s), 7.31-7.52 (1H, m), 7.73 (1H, d), 8.23 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 377; HPLC t_R = 1.89 分鐘。

中間物 42

2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘓啶-5-甲醯胺

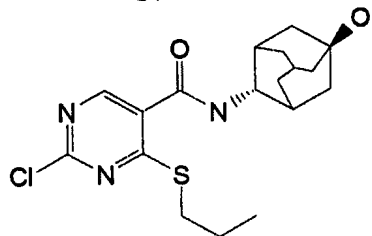


將(1r,4s)-4-胺基金剛烷-1-醇·鹽酸鹽(2.89克, 14.19毫莫耳)在THF(20毫升)中之懸浮液, 於-10°C及氮氣下, 逐滴添加至2,4-二氯嘓啶-5-氯化碳醯(3.0克, 14.19毫莫耳)與N-乙基二異丙基胺(4.91毫升, 28.38毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之經攪拌溶液內, 歷經5分鐘期間。將所形成之懸浮液在0°C下攪拌4小時。將反應混合物以DCM(150毫升)稀釋, 並以0.1M HCl(50毫升)、水(50毫升)及飽和鹽水(75毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得所要之產物。將粗製固體以冰冷DCM研製, 獲得固體, 將其藉過濾收集, 及在真空下乾燥, 而得2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘓啶-5-甲醯胺(3.20克, 66%), 為黃褐色固體。
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (2H, d), 1.63 (4H, d), 1.71-1.77 (3H, m), 1.86 (2H, d), 1.98-2.00 (1H, m), 2.06 (2H, s), 3.95 (1H, t), 8.51 (1H, d), 8.83-8.85 (1H, m)

HPLC t_R = 1.44 分鐘 (未發現質量離子)。

中間物 43

2-氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-(丙基硫基)嘓啶-5-甲醯胺



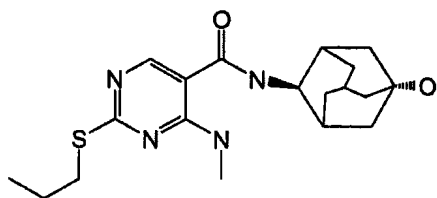
於氮氣下, 將1-丙烷硫醇(0.151毫升, 1.67毫莫耳)以一份添加至DMF(10毫升)中之2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘓啶-5-甲醯胺(中間物42, 570毫克, 1.67毫莫耳)與碳酸鈉(0.070毫升, 1.67毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在室溫下

攪拌4小時。將反應混合物以EtOAc (100毫升)稀釋，並以水(25毫升)與飽和鹽水(25毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠(40克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之50至100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得2-氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-(丙基硫基)嘓啶-5-甲醯胺(310毫克，49%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t), 1.33 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.66 (2H, t), 1.70-1.73 (2H, m), 1.92 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.05 (2H, s), 3.11 (2H, t), 3.91 (1H, t), 4.40 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.47 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 382; HPLC t_R = 2.1 分鐘。

實例 22

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲胺基-2-丙基硫基嘓啶-5-甲醯胺

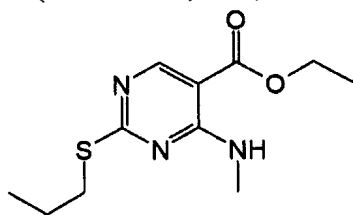


藉由關於實例 16 所使用之相同方法，製自 4-(甲胺基)-2-(丙基硫基)嘓啶-5-羧酸(中間物 45)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t), 1.30-1.33 (2H, m), 1.60-1.73 (8H, m), 1.94-1.98 (3H, m), 2.05 (2H, s), 2.89 (3H, d), 3.04 (2H, t), 3.89 (1H, t), 4.38 (1H, s), 7.91-7.92 (1H, m), 8.38-8.42 (2H, m)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 377; HPLC t_R = 2.18 分鐘。

中間物 44

4-(甲胺基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯



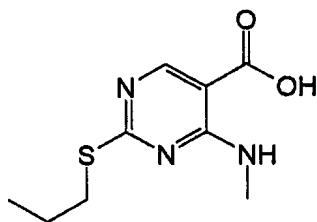
藉由關於中間物 35 所使用之相同方法，製自 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 32) 與甲胺。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.29 (3H, t), 1.64-1.73 (2H, m), 2.96-2.97 (3H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 4.27 (2H, q), 8.21-8.22 (1H, m), 8.51 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 256 ; HPLC t_R = 2.84 分鐘。

中間物 45

4-甲胺基-2-丙基硫基嘧啶-5-羧酸



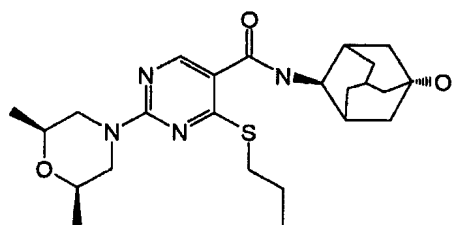
藉由關於中間物 36 所使用之相同方法，製自 4-(甲胺基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 44)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.64-1.73 (2H, m), 2.96 (3H, d), 3.06 (2H, t), 8.32-8.33 (1H, m), 8.47 (1H, s), 13.09 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 228 ; HPLC t_R = 1.33 分鐘。

實例 23

2-[(2s,6r)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲鹽胺



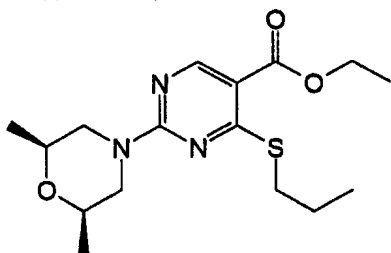
藉由關於實例 16 所使用之相同方法，製自 2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸(中間物 47)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.14 (6H, d), 1.31 (2H, d), 1.60-1.71 (8H, m), 1.92-2.02 (5H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.99 (2H, t), 3.50-3.57 (2H, m), 3.85 (1H, t), 4.37 (1H, s), 4.52-4.55 (2H, m), 7.81 (1H, d), 8.28 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 461 ; HPLC t_R = 2.37 分鐘。

中間物 46

2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯



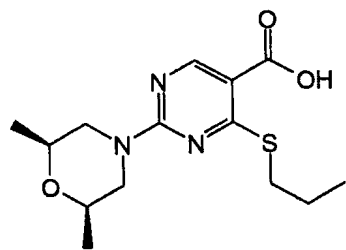
藉由關於中間物 34 所使用之相同方法，製自 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 32)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.15 (6H, s), 1.27 (3H, t), 1.60-1.69 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 3.00-3.01 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 4.22 (2H, q), 4.56-4.60 (2H, m), 8.62 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 340 ; HPLC t_R = 3.24 分鐘。

中間物 47

2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸



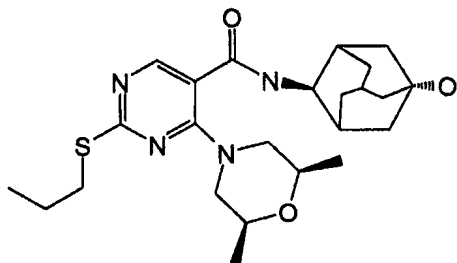
藉由關於中間物 36 所使用之相同方法，製自 2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 46)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.14 (6H, d), 1.60-1.69 (2H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 2.98 (2H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 4.56-4.60 (2H, m), 8.59 (1H, s), 12.68 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 312$; HPLC $t_R = 1.14$ 分鐘。

實例 24

4-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺



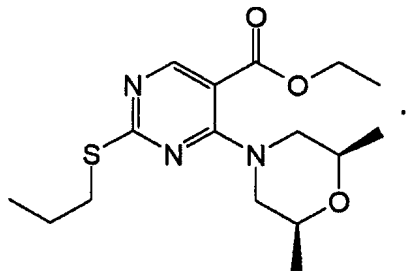
藉由關於實例 16 所使用之相同方法，製自 4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸(中間物 49)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.07 (6H, d), 1.32 (2H, d), 1.60-1.72 (8H, m), 1.89 (2H, d), 2.00 (3H, d), 2.58-2.67 (2H, m), 3.00 (2H, t), 3.50-3.57 (2H, m), 3.85-3.87 (1H, m), 3.99 (2H, d), 4.40 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, d)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 461$; HPLC $t_R = 2.13$ 分鐘。

中間物 48

4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯



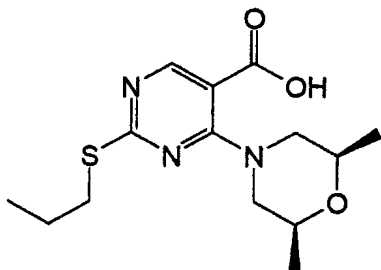
藉由關於中間物 35 所使用之相同方法，製自 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 32)。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.10 (6H, d), 1.28 (3H, t), 1.63-1.72 (2H, m), 2.66-2.75 (2H, m), 3.00-3.04 (2H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 4.25 (2H, q), 8.43-8.44 (1H, m)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 340 ; HPLC t_R = 2.82 分鐘。

中間物 49

4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 36 所使用之相同方法，製自 4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 48)。

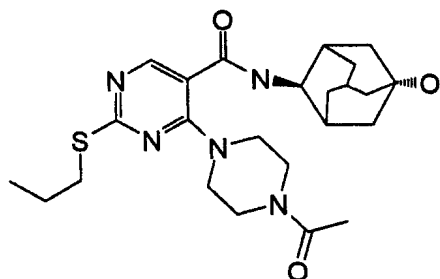
$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.09-1.11 (6H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 3.54-3.62 (2H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 8.42 (1H, s), 13.02 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 312 ; HPLC t_R = 1.03 分鐘。

實例 25

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙

基硫基嘧啶-5-甲醯胺

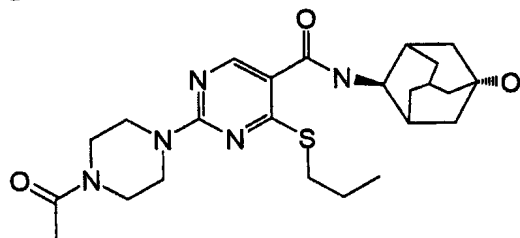


參閱下文實例 26

實例 26

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙

基硫基嘧啶-5-甲醯胺



將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (549 毫克, 1.44 毫莫耳), 於 25°C 及氮氣下, 以一份添加至 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸與 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 50) (390 毫克, 0.60 毫莫耳)、(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (245 毫克, 1.20 毫莫耳) 及 N-乙基二異丙基胺 (0.63 毫升, 3.61 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之混合物內。將所形成之溶液在 25°C 下攪拌 3 小時。

將反應混合物以 EtOAc (150 毫升) 稀釋, 且以飽和 NaHCO₃ (50 毫升)、水 (2x50 毫升) 及飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得含有兩種成份之粗產物。使粗產物純化, 並將產物藉製備型 HPLC 分

離 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, $5\ \mu$ 矽膠, 50 毫米直徑, 150 毫米長度), 使用水 (含有 0.1% NH_3) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺 (76 毫克, 27%), 為白色固體, 與 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺 (45 毫克, 16%), 為白色固體。

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺 (實例 25):

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.33 (2H, d), 1.61-1.71 (8H, m), 1.85-2.04 (8H, m), 3.02 (2H, t), 3.50-3.58 (8H, m), 3.90 (1H, t), 4.39 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, d)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 474; HPLC t_R = 1.75 分鐘。

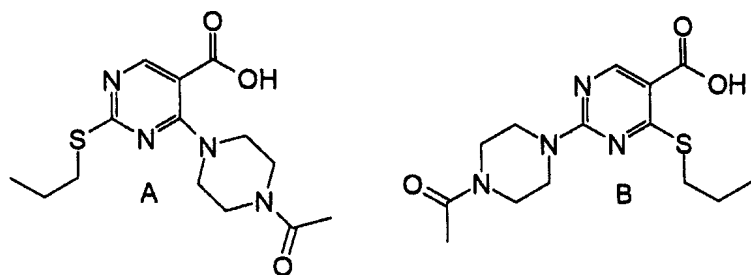
2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺 (實例 26):

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.31 (2H, d), 1.60-1.71 (8H, m), 1.92-2.04 (8H, m), 3.01 (2H, t), 3.51-3.53 (4H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 3.71-3.78 (3H, m), 4.37 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.31 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 474; HPLC t_R = 1.79 分鐘

中間物 50

(a) 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸與 (b) 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸



於氮氣下，將 1-丙烷硫醇 (1.73 毫升，19.09 毫莫耳) 以一份添加至 DMF (40 毫升) 中之 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (4.22 克，19.09 毫莫耳) 與碳酸鈉 (6.07 克，57.27 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 20°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (300 毫升) 稀釋，並以水 (3x100 毫升) 與飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物，含有兩種可能之區域異構物，伴隨著一數量之雙經取代產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 0 至 20% EtOAc。使溶離份蒸發至乾涸，而得透明無色油 (3.60 克)。

將 1-乙醯基六氫吡嘧啶 (418 毫克，3.26 毫莫耳) 與碳酸鉀 (451 毫克，3.26 毫莫耳) 添加至 850 毫克上文製成之氯基嘧啶類在丁腈 (10 毫升) 中之混合物內。將所形成之混合物於 20°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並以水 (2x25 毫升) 與飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物，使其藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 EtOAc 中之 0 至 10% MeOH。使溶離份蒸發至乾涸，而得 2-(4-乙醯基六氫吡嘧啶-1-基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯與 4-(4-乙醯基六氫吡嘧啶-1-基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯之混合物 (818 毫克)。

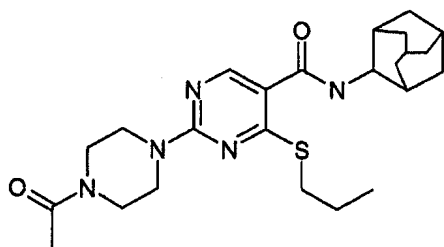
將氫氧化鈉(5.21 毫升，10.43 毫莫耳)添加至 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯化合物與 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(735 毫克，1.04 毫莫耳)在甲醇(20 毫升)中之混合物內。將所形成之溶液於 22°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物濃縮，並以水(20 毫升)稀釋。以 2M HCl 調整 pH 值至 pH 4，且以 EtOAc (2x25 毫升)萃取混合物。將合併之萃液以水(25 毫升)與飽和鹽水(20 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸與 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-(丙基硫基)嘧啶-5-羧酸之不可分離混合物(399 毫克)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96-1.00 (3H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 2.02 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.99-3.06 (2H, m), 3.48-3.61 (5H, m), 3.75-3.89 (3H, m), 8.46 (0.33H, s), 8.61 (0.66H, s), 12.56 (1H, s) (不可分離混合物)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 325 ; t_R = 0.89 分鐘 (不可分離混合物)。

實例 27

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-(2-金剛烷基)-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺



使 1-乙醯基六氫吡啶(219 毫克，1.71 毫莫耳)與 N-金剛烷-2-基-2-氯基-4-(丙基硫基)嘧啶-5-甲醯胺(中間物 52，250 毫克，

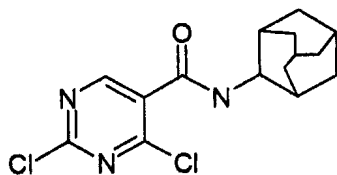
0.68 毫莫耳)懸浮於 THF (3 毫升)中，並密封至微波管件中。將反應物使用微波加熱至 150°C，歷經 2 小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物以 EtOAc (25 毫升)稀釋，且以水 (10 毫升)與飽和鹽水 (10 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗製固體以 DMSO/CH₃CN/水 (7:2:1) (5 毫升)研製，獲得固體，將其藉過濾收集，以 CH₃CN/水 (2:1)洗滌，及在真空下乾燥，而得 2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-(2-金剛烷基)-4-丙基硫基-嘓啶-5-甲醯胺 (267 毫克，85%)，為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t), 1.48-1.51 (2H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90 (2H, s), 2.04 (4H, s), 2.07 (1H, s), 3.02 (2H, t), 3.52 (4H, t), 3.76-3.78 (2H, m), 3.84 (2H, t), 3.93-3.95 (1H, m), 7.86 (1H, d), 8.31 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 458; HPLC t_R = 2.71 分鐘。

中間物 51

N-金剛烷-2-基-2,4-二氯嘓啶-5-甲醯胺



將 2-金剛烷胺鹽酸鹽 (1.776 克，9.46 毫莫耳)與 N-乙基二異丙基胺 (3.27 毫升，18.92 毫莫耳)在 THF (10.00 毫升)中之懸浮液，於 -10°C 及氮大氣下，逐滴添加至 2,4-二氯嘓啶-5-氯化碳醯 (2.00 克，9.46 毫莫耳)在二氯甲烷 (20 毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物以 DCM (100 毫升)稀釋，並以 0.1M HCl (25 毫升)、飽和 NaHCO₃

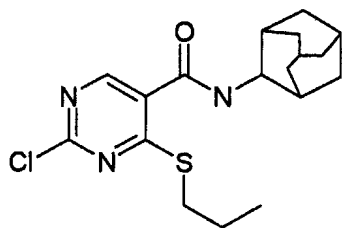
(25 毫升)及飽和鹽水(25 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗製固體以異己烷研製，獲得固體，將其藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得 N-金剛烷-2-基-2,4-二氯嘓啶-5-甲醯胺(2.50 克，81%)，為黃色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (2H, d), 1.71 (2H, s), 1.81 (5H, d), 1.85 (1H, s), 1.94-1.96 (3H, m), 2.00 (1H, s), 4.02-4.04 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.84-8.86 (1H, m)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 326$; HPLC $t_R = 2.65$ 分鐘。

中間物 52

N-金剛烷-2-基-2-氯基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-甲醯胺

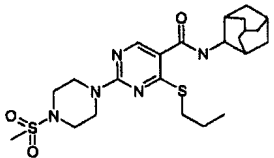
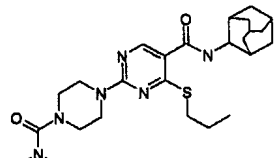


於室溫及氮氣下，將碳酸鈉(0.812 克，7.66 毫莫耳)以一份添加至 N-金剛烷-2-基-2,4-二氯嘓啶-5-甲醯胺(中間物 51，2.5 克，7.66 毫莫耳)與 1-丙烷硫醇(0.694 毫升，7.66 毫莫耳)在 DMF (15 毫升)中之混合物內。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物以 EtOAc (150 毫升)稀釋，並以水(50 毫升)與飽和鹽水(50 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 10 至 40% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-金剛烷-2-基-2-氯基-4-(丙基硫基)嘓啶-5-甲醯胺(2.60 克，93%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.51 (2H, d), 1.64 (2H, q), 1.69 (1H, s), 1.80-1.84 (7H, m), 1.93 (2H, s), 2.04 (2H, d), 3.11 (2H, t), 4.00 (1H, t), 8.42 (1H, d), 8.47 (1H, s)

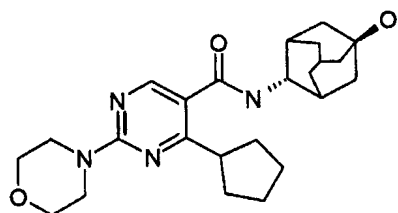
m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 366$; HPLC $t_R = 3.19$ 分鐘。

下列實例係以類似實例 27 之方式，使用中間物 51 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	28	N-(2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)-4-丙基硫基-嘓啉-5-甲磺胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t), 1.50 (2H, s), 1.59-1.66 (2H, m), 1.70 (2H, s), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90 (2H, s), 2.04-2.07 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.19 (4H, t), 3.91-3.95 (5H, m), 7.88 (1H, d), 8.32 (1H, s)	494 ; HPLC $t_R = 3.04$ 分鐘
	29	N-(2-金剛烷基)-2-[4-(二甲基胺甲磺基)六氫吡啶-1-基]-4-丙基硫基-嘓啉-5-甲磺胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.49 (2H, s), 1.63 (2H, q), 1.69 (2H, d), 1.78 (4H, d), 1.75-1.83 (2H, m), 1.90 (2H, s), 2.04-2.07 (2H, m), 2.78 (6H, s), 3.01 (2H, t), 3.18 (4H, t), 3.80-3.82 (4H, m), 3.94 (1H, t), 7.85 (1H, d), 8.30 (1H, s)	487 ; HPLC $t_R = 2.94$ 分鐘

實例 30

4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘓啉-5-甲磺胺

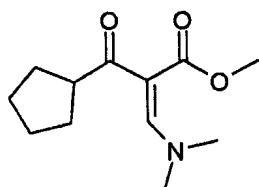


將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋇 (0.456 克, 1.2 毫莫耳), 於 25°C 及氮氣下, 以一份添加至 DMF (5.00 毫升) 中之 4-環戊基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸 (中間物 55, 0.277 克, 1.0 毫莫耳) 與 N-乙基二異丙基胺 (0.523 毫升, 3.00 毫莫耳) 內。在攪拌 10 分鐘後, 添加 (1r,4s)-4-胺基金剛烷-1-醇 (0.224 克, 1.10 毫莫耳), 並將溶液於 25°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物濃縮, 且以 DCM (100 毫升) 稀釋, 並以飽和 NaHCO₃ (100 毫升)、飽和鹽水 (100 毫升) 及水 (100 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。將粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, 5 μ 矽膠, 50 毫米直徑, 150 毫米長度), 使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺 (0.224 克, 52%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.33 (2H, m), 1.52-1.63 (6H, m), 1.69-1.78 (6H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 1.90 (1H, s), 1.93 (1H, s), 1.98 (1H, s), 2.02 (2H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.65 (4H, q), 3.70-3.74 (4H, m), 3.90 (1H, t), 4.38 (1H, s), 8.04-8.06 (1H, m), 8.22 (1H, t)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 427; HPLC t_R = 2.01 分鐘。

中間物 53

2-(環戊羧基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯



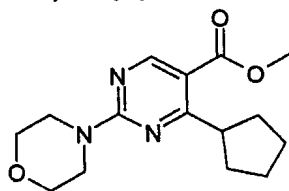
於室溫及氮氣下，將N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(3.28毫升，24.68毫莫耳)以一份添加至二氧陸園(40毫升)中之3-環戊基-3-酮基丙酸甲酯(3.50克，20.56毫莫耳)內。將所形成之溶液在100°C下攪拌4小時。使反應混合物蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠(120克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之50至80% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得2-(環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(4.50克，97%)，為黃色油。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.73 (8H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.62 (3H, s), 7.57 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 226; HPLC t_R = 1.66 分鐘。

中間物 54

4-環戊基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯



將2-(環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(中間物53，1.50克，6.66毫莫耳)在甲醇(5毫升)中之溶液，於氮氣下，逐滴添加至嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽(1.399克，6.66毫莫耳)與甲醇鈉(13.32毫升，6.66毫莫耳)在甲醇(25毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在80°C下攪拌6小時，然後於室溫下16小時。使反應混合物蒸發至乾涸，接著溶於DCM(50毫升)

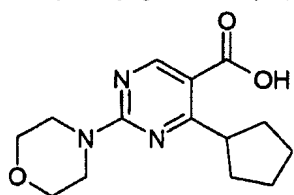
中，並以水(2x20 毫升)與飽和鹽水(25 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠(40 克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 20 至 50% EtOAc 。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環戊基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯(1.210 克，62%)，為無色油，其係於靜置時固化。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58-1.66 (2H, m), 1.70-1.81 (4H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 3.64-3.67 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.79-3.81 (4H, m), 3.96 (1H, q), 8.72 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 292$; HPLC $t_R = 2.78$ 分鐘。

中間物 55

4-環戊基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸



於空氣下，將氫氧化鈉(10.38 毫升，20.77 毫莫耳)以一份添加至甲醇(50 毫升)中之 4-環戊基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯(中間物 54，1.21 克，4.15 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 4 小時，然後於室溫下 16 小時。使反應混合物濃縮，並以水(15 毫升)稀釋，且以 2M HCl 酸化。藉過濾收集沉澱物，以水(25 毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得 4-環戊基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸(1.10 克，96%)，為白色固體，使用之而無需進一步純化。

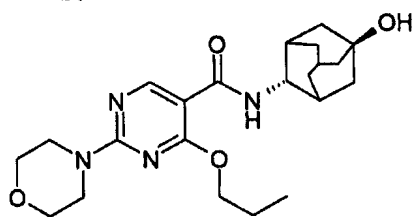
^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55-1.65 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m),

m), 1.84-1.93 (2H, m), 3.64-3.66 (4H, m), 3.78-3.80 (4H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 8.72 (1H, s), 12.62 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 278 ; HPLC t_R = 2.31 分鐘。

實例 31

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺



使嗎福啉 (1.047 毫升，12.00 毫莫耳) 與 2-氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 57，366 毫克，1.00 毫莫耳) 懸浮於 THF (5 毫升) 中，並密封至微波管件中。使用微波加熱，將反應物加熱至 100°C，歷經 30 分鐘，然後冷卻至室溫。將反應混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋，且以水 (25 毫升) 與飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱，5 μ 矽膠，50 毫米直徑，150 毫米長度)，使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺 (140 毫克，34%)。

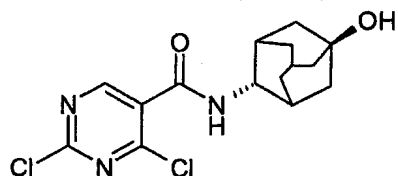
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t), 1.43-1.46 (2H, m), 1.63-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.63-3.66 (4H, m), 3.75-3.78 (4H, m), 3.97 (1H, t), 4.40 (2H, t), 4.42 (1H, s),

7.63 (1H, d), 8.65 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 417; HPLC t_R = 1.97 分鐘。

中間物 56

2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺



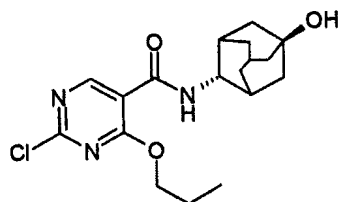
將 (1r,4s)-4-胺基金剛烷-1-醇·鹽酸鹽 (2.89 克, 14.19 毫莫耳) 在 THF (20.00 毫升) 中之懸浮液, 於 -10°C 及氮氣下, 逐滴添加至 2,4-二氯嘧啶-5-氯化碳醯 (3.00 克, 14.19 毫莫耳) 與 N-乙基二異丙基胺 (4.91 毫升, 28.38 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內, 歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液在 0°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物以 DCM (150 毫升) 稀釋, 並以 0.1M HCl (50 毫升)、水 (50 毫升) 及飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得所要之產物。將粗製固體以冰冷 DCM 研製, 獲得固體, 將其藉過濾收集, 及在真空下乾燥, 而得 2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺 (3.20 克, 66%), 為黃褐色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (2H, d), 1.63 (4H, d), 1.71-1.77 (3H, m), 1.86 (2H, d), 1.98-2.00 (1H, m), 2.06 (2H, s), 3.95 (1H, t), 8.51 (1H, d), 8.83-8.85 (1H, m)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 342; HPLC t_R = 1.44 分鐘。

中間物 57

2-氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺



於室溫及氮氣下，將鈉雙(三甲基矽烷基)胺(在 THF 中之 1M 溶液，1.00 毫升，1.00 毫莫耳)以一份添加至 THF (1 毫升) 中之 1-丙醇(0.075 毫升，1.00 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 5 分鐘。在室溫及氮氣下，將此懸浮液逐滴添加至 THF (10 毫升) 中之 2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘓啶-5-甲醯胺(中間物 56，0.342 克，1 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液再攪拌 4 小時。將反應混合物以 EtOAc (75 毫升) 稀釋，並以 0.1M HCl (25 毫升)、水(25 毫升)及飽和鹽水(25 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物，為黃色泡沫物。直接使用於下一階段。

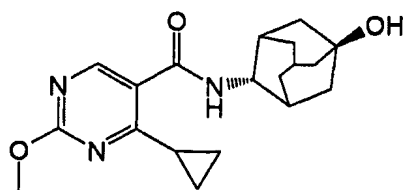
m/z (EI+) $(M+H)^+ = 366$ ；HPLC $t_R = 2.03$ 分鐘。

下列實例係以類似實例 31 之方式，使用中間物 57 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	32	N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2,4-二嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30-1.33 (2H, m), 1.59-1.62 (4H, m), 1.67-1.70 (2H, m), 1.90 (2H, d), 1.99 (3H, s), 3.43 (4H, t), 3.58-3.62 (8H, m), 3.64-3.66 (4H, m), 3.85-3.87 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d)	444 ; HPLC $t_R = 1.40$ 分鐘

實例 33

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘓啶-5-甲醯胺



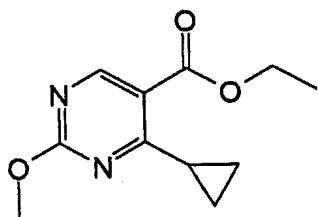
將六氟磷酸[二甲胺基-(三唑并[5,4-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基鎢(479毫克, 1.26毫莫耳)添加至DMF(5毫升)中之4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸(中間物59, 155毫克, 0.80毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.274毫升, 1.60毫莫耳)內。將所形成之溶液於室溫下攪拌15分鐘。添加(1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽(179毫克, 0.88毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌2小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 且再溶於EtOAc(150毫升)中, 並以水(2x150毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為DCM中之0至10% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺(67毫克, 24%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.06 (2H, m), 1.22-1.25 (2H, m), 1.50 (2H, d), 1.67 (1H, s), 1.72 (3H, d), 1.75 (1H, s), 1.87 (2H, d), 1.97 (1H, s), 2.11 (1H, s), 2.19 (2H, s), 2.37-2.43 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.13-4.17 (1H, m), 6.26 (1H, d), 8.37 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 344; HPLC t_R = 1.58分鐘。

中間物 58

4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸乙酯

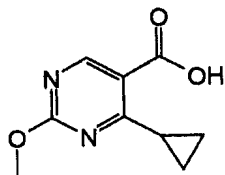


使 2-(環丙烷羧基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯 (499 毫克, 2.36 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中。於此溶液中, 添加胺基碳亞胺酸甲酯鹽酸鹽 (279 毫克, 2.52 毫莫耳) 與醋酸鈉 (915 毫克, 11.16 毫莫耳)。將反應物在 85°C 下加熱 8 小時, 然後, 使其冷卻至室溫, 並添加水 (50 毫升)。將反應混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 且以水 (2x100 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 毫升) 及水 (100 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (178 毫克, 34%), 為無色油。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.07 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.32 (3H, t), 3.12-3.19 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.30 (2H, q), 8.83 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 223; HPLC t_R = 2.32 分鐘。

中間物 59

4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸



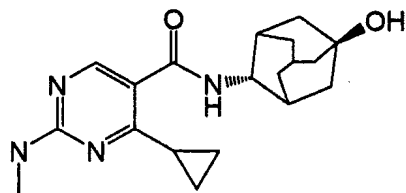
使 4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (中間物 58, 178 毫克, 0.80 毫莫耳) 溶於甲醇 (5 毫升) 中, 並添加 2M 氫氧化鈉水溶液 (2.0 毫升, 4.0 毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪

拌3小時。使反應混合物蒸發至乾涸，然後溶於水(50毫升)中，接著以2N HCl酸化至pH=4。以EtOAc (2x100毫升)相繼洗滌水層。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗製4-環丙基-2-甲氧基嘧啶-5-羧酸(107毫克，69%)，為白色固體，使用之而無需進一步純化。

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 195；HPLC t_R = 1.56分鐘。

實例 34

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺



使4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基亞磺醯基嘧啶-5-甲醯胺(中間物60，347毫克，0.92毫莫耳)與THF中之2M甲胺(2.31毫升，4.62毫莫耳)溶於THF(2毫升)中，並密封至微波管片中。將反應物在微波反應器中加熱至110°C，歷經30分鐘，然後冷卻至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於EtOAc(75毫升)中，且以飽和鹽水(2x50毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為DCM中之0至10% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺(137毫克，43%)，為白色固體。

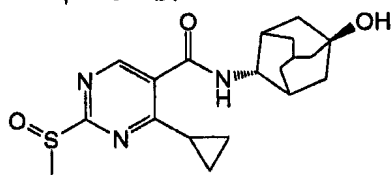
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.91-0.96 (2H, m), 1.14-1.20 (2H, m), 1.49 (2H, d), 1.66 (2H, d), 1.71 (3H, s), 1.74 (1H, s), 1.86 (2H, d), 2.10

(1H, s), 2.17 (2H, s), 2.38-2.44 (1H, m), 2.89 (3H, d), 4.10-4.15 (1H, m),
5.31 (1H, s), 6.08 (1H, d), 8.24 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 343$; HPLC $t_R = 1.60$ 分鐘。

中間物 60

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基亞磺基嘧啶
-5-甲磺胺

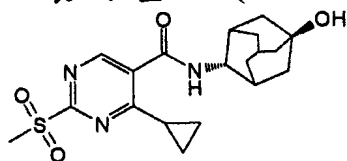


於氮大氣下，將3-氯基過氧苯甲酸(88毫克，0.36毫莫耳)以固體添加至4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲磺胺(實例11，107毫克，0.30毫莫耳)在DCM(10毫升)中之冷(0°C)溶液內。30分鐘後，反應已進行完成，並添加飽和NaHCO₃水溶液(50毫升)以使反應淬滅。分離有機層，且以EtOAc(5x150毫升)相繼洗滌水層。使合併之有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物，為無色油。將產物使用於下一反應步驟，無需進一步純化及特徵鑒定。

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 376$; HPLC $t_R = 1.25$ 分鐘。

中間物 80

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲磺胺



於0°C下，將3-氯基過氧苯甲酸(70%) (19.20克，77.89毫莫耳)以一份添加至DCM(450毫升)中之4-環丙基-N-(5-羥基-2-

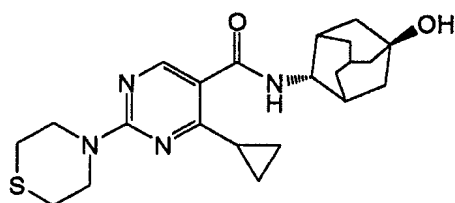
金剛烷基)-2-甲硫基嘧啶-5-甲醯胺(實例 11, 14 克, 38.94 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物以 DCM (300 毫升)稀釋,並以飽和 NaHCO₃ (4x200 毫升)與飽和鹽水(200 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥,過濾,及蒸發,而得 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲醯胺(12.10 克, 79%),為白色固體。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.31 (2H, m), 1.39-1.42 (2H, m), 1.56-1.62 (2H, m), 1.73-1.85 (7H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.19-2.23 (1H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 3.27 (3H, s), 4.25-4.31 (1H, m), 6.37 (1H, d), 8.70 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 392; HPLC t_R = 1.41 分鐘。

實例 35

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



使 4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲醯胺(中間物 60, 693 毫克, 1.77 毫莫耳)與硫代嗎福啉(2.00 毫升, 21.09 毫莫耳)溶於 THF (4 毫升)中,並密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C,歷經 10 小時,然後冷卻至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸,並再溶於 EtOAc (150 毫升)中,且以飽和鹽水(2x75 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥,過濾,及蒸發,而得粗產物。

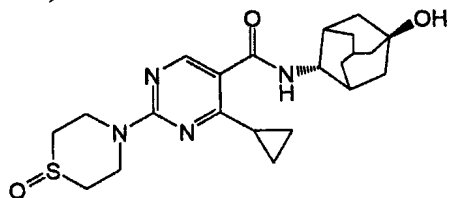
將粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 7% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺 (444 毫克，60%)，為無色油，其係於靜置時固化。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93-0.96 (2H, m), 0.98-1.03 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.60-1.63 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.94 (2H, d), 1.99-1.99 (1H, m), 2.04 (2H, s), 2.20 (1H, s), 2.55-2.57 (4H, m), 3.16 (1H, d), 3.90-3.94 (1H, m), 4.01-4.04 (4H, m), 8.07 (1H, d), 8.23 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 415 ; HPLC t_R = 2.18 分鐘。

實例 36

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡烷-4-基)嘧啶-5-甲醯胺



將 3-氯基過氧苯甲酸 (153.1 毫克，0.62 毫莫耳) 以固體添加至 4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺 (實例 35，223.2 毫克，0.54 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之冷 (0°C) 溶液內，並攪拌 15 分鐘。添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升) 以使反應淬滅，且分離有機層。以 EtOAc (3 x 100 毫升) 洗滌水層，並使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 20% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金

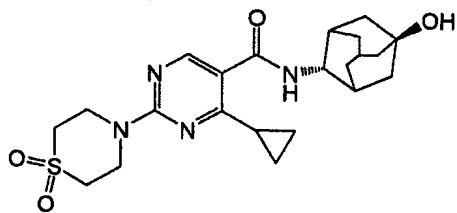
剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡烷-4-基)嘧啶-5-甲醯胺(74毫克, 32%), 為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.97-1.02 (2H, m), 1.11-1.15 (2H, m), 1.50 (2H, d), 1.67 (2H, d), 1.72 (3H, s), 1.75 (1H, s), 1.86-1.88 (2H, m), 2.10 (1H, s), 2.17 (2H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 4.04-4.11 (2H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.43-4.49 (2H, m), 6.13 (1H, d), 8.30 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 431; HPLC t_R = 1.39 分鐘。

實例 37

4-環丙基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡烷-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



將 3-氯基過氧苯甲酸(606 毫克, 2.46 毫莫耳)以固體添加至 4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺(實例 35, 679 毫克, 1.64 毫莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之冷(0°C)溶液內, 並攪拌 20 分鐘。然後添加飽和 NaHCO_3 水溶液(150 毫升)以使反應淬滅。分離有機層。以 EtOAc (3 x 100 毫升)洗滌水層, 且使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。將粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) 管柱, $5\ \mu$ 矽膠, 30 毫米直徑, 100 毫米長度), 使用水(含有 0.1% AcOH)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之

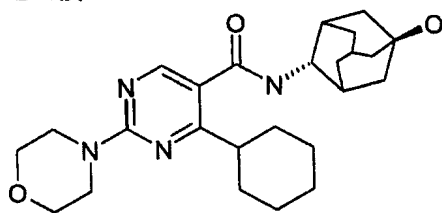
溶離份蒸發至乾涸，獲得4-環丙基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡烷-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺(120毫克，16%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.04 (2H, m), 1.09-1.12 (2H, m), 1.51 (2H, d), 1.66 (2H, d), 1.72 (3H, s), 1.75 (1H, s), 1.86-1.89 (2H, m), 2.11 (1H, s), 2.18 (2H, s), 2.42-2.46 (1H, m), 2.94 (4H, t), 4.13-4.17 (1H, m), 4.27 (4H, t), 6.05 (1H, d), 8.31 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 447$; HPLC $t_R = 1.70$ 分鐘。

實例 38

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



於 18°C 及氮氣下，將 N-乙基二異丙基胺 (0.285 毫升，1.65 毫莫耳) 以一份添加至 DMF (8 毫升) 中之 4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (0.308 克，1.51 毫莫耳)、4-環己基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸 (中間物 63，0.4 克，1.37 毫莫耳) 及六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (0.626 克，1.65 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 18°C 下攪拌 70 小時。反應不完全，並以一份添加另外之 (1s,4r)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (0.308 克，1.51 毫莫耳) 與 N-乙基二異丙基胺 (0.57 毫升，3.30 毫莫耳)，且將此懸浮液於 18°C 下再攪拌 4 小時。將反應混合物以 EtOAc (75 毫升) 稀釋，並以水 (25 毫升) 與飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。

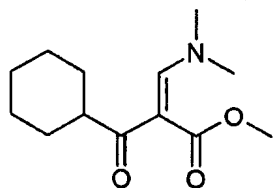
使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化(40 克管柱)，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 100% EtOAc : MeOH (9:1)。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺(0.402 克，66%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.34 (5H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.60-1.75 (11H, m), 1.90-2.03 (5H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.61-3.67 (4H, m), 3.69-3.76 (4H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 4.38 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.22 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 441$; HPLC $t_R = 2.12$ 分鐘。

中間物 61

2-(環己羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯



於氮氣下，將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(3.47 毫升，26.05 毫莫耳)以一份添加至二氧陸園(40 毫升)中之 3-環己基-3-酮基丙酸甲酯(4.0 克，21.71 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 105°C 下攪拌 6 小時。使反應混合物蒸發，而得產物，為綠黃色油。使粗產物藉急驟式矽膠(120 克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 60 至 100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-(環己羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(4.99 克，96%)，為黃色油。

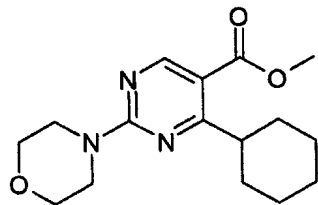
^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07-1.27 (5H, m), 1.59-1.68 (5H,

m), 2.78-2.98 (7H, m), 3.62 (3H, s), 7.57 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 240; HPLC t_R = 1.83 分鐘。

中間物 62

4-環己基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸甲酯



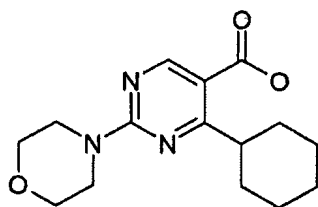
將 2-(環己基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯 (中間物 61, 1.61 克, 6.73 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之溶液, 於 18°C 及氮氣下, 逐滴添加至嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽 (1.413 克, 6.73 毫莫耳) 與 0.5M 甲醇鈉 (13.46 毫升, 6.73 毫莫耳) 之經攪拌溶液中, 歷經 3 分鐘期間。將所形成之溶液在 80°C 下攪拌 6 小時, 然後於室溫下 12 小時。以飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 毫升) 使反應混合物淬滅, 接著以 DCM (50 毫升) 稀釋, 並以水 (20 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 10% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-環己基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸甲酯 (1.610 克, 78%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18-1.38 (3H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 3.49-3.57 (1H, m), 3.63-3.67 (4H, m), 3.77-3.82 (7H, m), 8.73 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 306; HPLC t_R = 2.98 分鐘。

中間物 63

4-環己基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羧酸



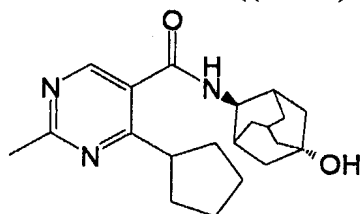
於 18°C 下，將氫氧化鈉在水中之 2M 溶液 (12.93 毫升，25.87 毫莫耳) 逐滴添加至 4-環己基-2-嗎福啉基嘓啉-5-羧酸甲酯 (中間物 62，1.58 克，5.17 毫莫耳) 在 MeOH (60 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液在 18°C 下攪拌 18 小時。反應不完全，因此，使溫度增加至 60°C，並將反應混合物再攪拌 4 小時，而得透明無色溶液。以 2M HCl 使反應混合物酸化至 pH 4.5，且濾出白色沉澱物，及以水 (3 x 20 毫升) 洗滌。將合併之含水洗液與母液以 DCM (3 x 20 毫升) 萃取，並將有機溶液與最初固體合併 (對其使用 DCM，惟此固體僅節制性地可溶於 DCM 中)。蒸發獲得白色固體，使其與甲苯 (30 毫升) 共沸，而得 4-環己基-2-嗎福啉基嘓啉-5-羧酸 (1.430 克，95%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.37 (3H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 3.59-3.67 (5H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 8.72 (1H, s), 12.60 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 292 ; HPLC t_R = 2.30 分鐘。

實例 39

4-環戊基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘓啉-5-甲醯胺



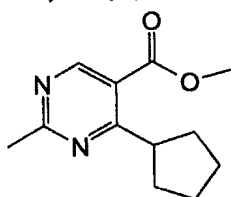
藉由關於實例 31 所使用之相同方法，製自中間物 65。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.72 (9H, m), 1.78-2.01 (10H, m), 2.18 (1H, s), 2.26 (2H, s), 2.70 (3H, s), 3.41-3.46 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 5.94 (1H, d), 8.52 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 356$; HPLC $t_R = 1.70$ 分鐘。

中間物 64

4-環戊基-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯



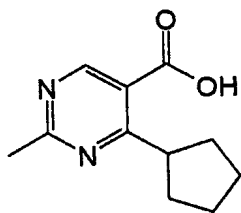
藉由關於中間物 54 所使用之相同方法，製自中間物 53。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.73 (2H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 8.94 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 221$; HPLC $t_R = 2.31$ 分鐘。

中間物 65

4-環戊基-2-甲基嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 64。

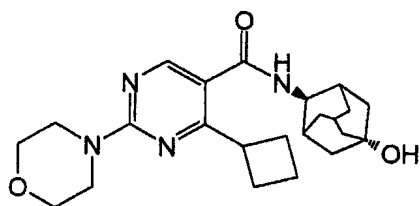
$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.76 (2H, m), 1.84-1.96 (4H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.79 (3H, s), 4.05-4.16 (1H, m), 8.35 (1H, bs), 9.16 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 207$; HPLC $t_R = 1.63$ 分鐘。

實例 40

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲

醯胺



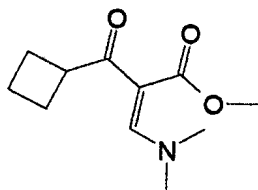
藉由關於實例 38 所使用之相同方法，製自中間物 68。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (1H, s), 1.54-1.56 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.76-1.82 (4H, m), 1.86-2.07 (4H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.21-2.28 (4H, m), 2.35-2.46 (2H, m), 3.77 (4H, t), 3.91 (4H, t), 3.94-4.03 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 5.81 (1H, d), 8.33 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 413$; HPLC $t_R = 1.83$ 分鐘。

中間物 66

2-(環丁烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯



於室溫及氮氣下，將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (5.62 毫升，42.26 毫莫耳) 以一份添加至二氧陸園 (50 毫升) 中之 3-環丁基-3-酮基丙烯酸甲酯 (5.5 克，35.22 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 4 小時。使反應混合物蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠 (120 克) 層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 50 至 80% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 (Z)-2-(環丁烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯 (4.60 克，61.8%)，為黃色油。

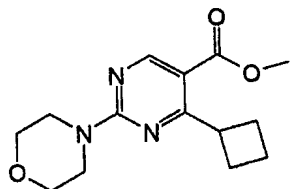
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.82 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 3.02 (6H, s), 3.68-3.75 (1H, m), 3.73

(3H, s), 7.62 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+Na)^+ = 234$; HPLC $t_R = 1.42$ 分鐘。

中間物 67

4-環丁基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸甲酯



藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 66。

^1H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.79-1.90 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m),

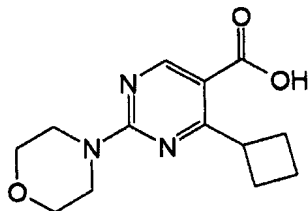
2.23-2.32 (2H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 3.76-3.79 (4H, m), 3.83 (3H, s),

3.94-3.99 (4H, m), 4.31 (1H, 五重峰), 8.78 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 278$; HPLC $t_R = 2.57$ 分鐘。

中間物 68

4-環丁基-2-嗎福啉基嘓啶-5-羧酸



藉由關於中間物 3 所使用之相同方法，製自中間物 67。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.73-1.81 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m),

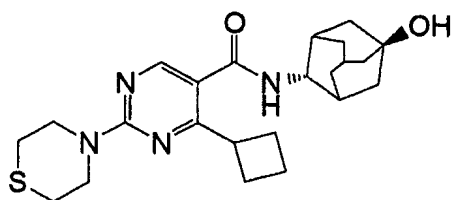
2.14-2.22 (2H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 3.67 (4H, t), 3.82-3.88 (4H, m), 4.30

(1H, 五重峰), 8.70 (1H, s), 12.38 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 264$; HPLC $t_R = 0.91$ 分鐘。

實例 41

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺



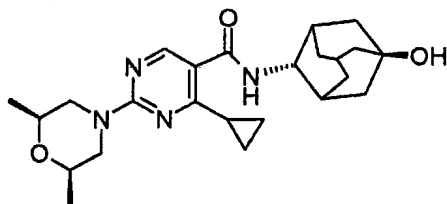
藉由關於實例 33 所使用之相同方法，製自中間物 72。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (1H, s), 1.54-1.59 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 1.77-1.82 (4H, m), 1.87-2.09 (4H, m), 2.16-2.19 (1H, m), 2.22-2.28 (4H, m), 2.34-2.44 (2H, m), 2.64-2.70 (4H, m), 3.98 (1H, 五重峰), 4.14-4.19 (1H, m), 4.23-4.26 (4H, m), 5.81 (1H, d), 8.33 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$; HPLC $t_R = 2.27$ 分鐘。

實例 42

4-環丙基-2-(2,6-二甲基嗎福啉-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



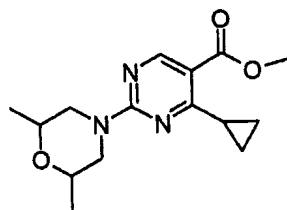
藉由關於實例 1 所使用之相同方法，製自中間物 74。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.92-0.97 (2H, m), 1.11-1.16 (2H, m), 1.18 (6H, s), 1.32 (1H, s), 1.50 (2H, d), 1.59-1.77 (6H, m), 1.87 (2H, d), 2.11 (1H, s), 2.17 (2H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 2.49 (2H, d), 3.47-3.56 (2H, m), 4.14 (1H, d), 4.47 (2H, d), 5.96 (1H, d), 8.29 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 427$; HPLC $t_R = 1.97$ 分鐘。

中間物 73

4-環丙基-2-(2,6-二甲基嗎福啉基)嘧啶-5-羧酸甲酯



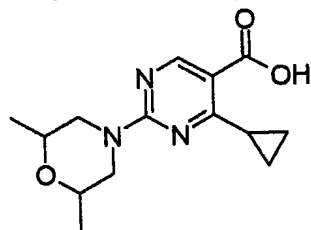
藉由關於中間物4所使用之相同方法，製自2-(環丙烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.05 (2H, m), 1.14-1.19 (2H, m), 1.24 (6H, d), 2.58 (2H, dd), 3.22 (1H, 七重峰), 3.54-3.63 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.61 (2H, s), 8.75 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 292$; HPLC $t_R = 2.72$ 分鐘

中間物 74

4-環丙基-2-(2,6-二甲基嗎福啉基)嘓啶-5-羧酸



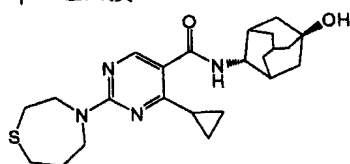
藉由關於中間物3所使用之相同方法，製自中間物73。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.08 (2H, m), 1.17-1.22 (2H, m), 1.25 (6H, d), 2.61 (2H, dd), 3.23-3.31 (1H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.62 (2H, d), 8.87 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 278$; HPLC $t_R = 2.13$ 分鐘。

實例 43

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1,4-硫氮七圓-4-基)嘓啶-5-甲醯胺

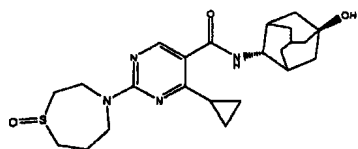


藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自中間物 80。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.97-1.03 (2H, m), 1.15-1.22 (2H, m), 1.41 (1H, s), 1.57 (2H, d), 1.67-1.84 (6H, m), 1.94 (2H, d), 2.03-2.15 (2H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.49-2.58 (3H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 3.84-3.92 (2H, m), 3.97-4.07 (2H, m), 4.21 (1H, d), 6.03 (1H, d), 8.36 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$; HPLC $t_R = 2.09$ 分鐘。

實例 44

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-硫氮七圈-4-基)嘧啶-5-甲醯胺



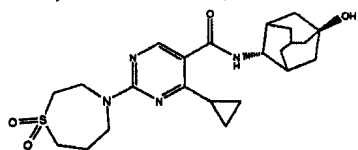
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自實例 43。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.07 (2H, m), 1.15-1.21 (2H, m), 1.42 (1H, s), 1.58 (2H, d), 1.67-1.84 (6H, m), 1.94 (2H, d), 2.05-2.15 (1H, m), 2.18 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.43-2.63 (3H, m), 2.85 (1H, t), 3.01-3.13 (1H, m), 3.15 (1H, q), 3.50 (1H, dt), 3.89 (1H, t), 4.18-4.44 (2H, m), 4.22 (1H, d), 6.04 (1H, d), 8.37 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 445$; HPLC $t_R = 1.37$ 分鐘。

實例 45

4-環丙基-2-(1,1-二酮基-1,4-硫氮七圈-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



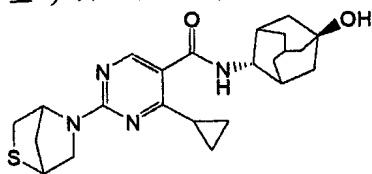
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 43。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.09 (2H, m), 1.13-1.19 (2H, m), 1.41 (1H, s), 1.58 (2H, d), 1.68-1.85 (6H, m), 1.95 (2H, d), 2.16-2.28 (5H, m), 2.51 (1H, 七重峰), 2.97 (2H, t), 3.31 (2H, s), 3.94-4.09 (4H, m), 4.22 (1H, d), 6.05 (1H, d), 8.37 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$; HPLC $t_R = 1.59$ 分鐘。

實例 46

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-硫-6-氮雙環并[2.2.1]庚-6-基)嘧啶-5-甲醯胺



使 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基亞磺醯基嘧啶-5-甲醯胺(中間物 80, 826.3 毫克, 2.20 毫莫耳)與 2-硫-5-氮雙環并[2.2.1]庚烷(301.2 毫克, 2.61 毫莫耳)溶於 THF (4 毫升)中, 並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C , 歷經 60 分鐘, 及冷卻至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於 EtOAc (150 毫升)中, 且以飽和鹽水(2x75 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。將粗產物藉製備型 HPLC 純化(Phenomenex Gemini C18 110A (axia)管柱, $5\ \mu$ 矽膠, 30 毫米直徑, 100 毫米長度), 使用水(含有 0.1% NH_3)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-硫-6-氮雙環并[2.2.1]庚-6-基)嘧啶-5-甲醯胺, 為白色固體。

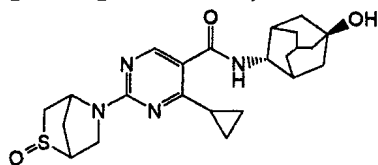
^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89-0.95 (2H, m), 0.98-1.01 (2H,

m), 1.32 (2H, d), 1.60 (3H, s), 1.63 (1H, s), 1.71 (2H, d), 1.85 (1H, d), 1.93 (1H, d), 1.99 (1H, s), 2.05 (2H, s), 2.23 (1H, d), 2.43 (1H, s), 2.94 (1H, d), 3.04-3.07 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.57 (1H, s), 3.67 (1H, s), 3.78 (1H, d), 3.89-3.93 (1H, m), 4.94 (1H, s), 8.03 (1H, d), 8.19 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 427$; HPLC $t_R = 2.03$ 分鐘。

實例 47

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-酮基-3,4-硫-6-氮雙環并[2.2.1]庚-6-基)嘧啶-5-甲醯胺



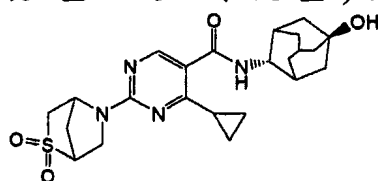
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自實例 46。

^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95-0.98 (2H, m), 1.08-1.16 (2H, m), 1.49 (2H, d), 1.65 (2H, d), 1.70-1.73 (5H, m), 1.85 (2H, d), 2.09 (1H, d), 2.15 (2H, s), 2.28-2.32 (1H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 2.66 (1H, d), 3.03 (1H, d), 3.40 (1H, d), 3.60-3.69 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.09-4.14 (1H, m), 5.05 (1H, bs), 6.12 (1H, d), 8.24 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 443$; HPLC $t_R = 1.37$ 分鐘。

實例 48

4-環丙基-2-(3,3-二酮基-3,4-硫-6-氮雙環并[2.2.1]庚-6-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 46。

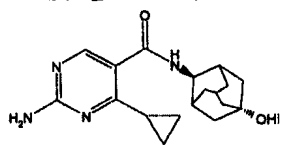
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-0.99 (2H, m), 1.15-1.19 (2H, m),

1.50 (2H, d), 1.66 (2H, d), 1.71 (3H, s), 1.75 (1H, s), 1.86 (2H, d), 2.10 (1H, s), 2.17 (2H, s), 2.42 (2H, d), 2.62 (1H, d), 3.07-3.11 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.64 (1H, s), 3.67 (1H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 5.01 (1H, bs), 6.07 (1H, d), 8.28 (2H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 459 ; HPLC t_R = 1.58 分鐘。

實例 49

2-胺基-4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



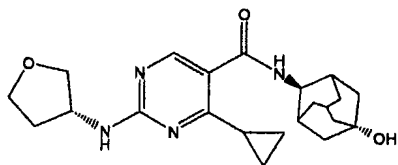
於 20°C 下，將 880 氯 (10 毫升，168.19 毫莫耳) 添加至二氧陸圈 (40 毫升) 中之 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 80，1.2 克，3.07 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 3 天。使反應混合物蒸發至乾涸。藉製備型 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) 管柱，5 μ 矽膠，30 毫米直徑，100 毫米長度)，使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得產物，將其以醋酸乙酯研製，而得 2-胺基-4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺 (0.420 克，41.7%)，為白色固體。

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.86-0.92 (2H, m), 0.97-1.00 (2H, m), 1.29-1.37 (2H, m), 1.60-1.65 (4H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 1.91-2.02 (3H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.43 (1H, s), 6.70 (2H, s), 8.07 (1H, d), 8.11 (1H, s)

m/z (ES+) (M+H)⁺ = 329 ; HPLC t_R = 1.18 分鐘。

實例 50

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[[(3R)-氧伍園-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺



使 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 80, 0.3 克, 0.77 毫莫耳)、(R)-四氫呋喃-3-胺 4-苯磺酸甲酯 (0.298 克, 1.15 毫莫耳) 及 DIPEA (0.294 毫升, 1.69 毫莫耳) 溶於 THF (5 毫升) 中, 並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C, 歷經 1 小時, 並冷卻至室溫。將反應混合物以 DCM (20 毫升) 稀釋, 且以飽和 NaHCO₃ 洗滌。經過相分離管件分離, 及蒸發 DCM 層。藉製備型 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) 管柱, 5 μ 矽膠, 30 毫米直徑, 100 毫米長度), 使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得產物 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[[(3R)-氧伍園-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺 (0.104 克, 34%)。進行對掌性分析, 使用 5 微米 Chiralcel OJ-H (250 毫米 x 4.6 毫米) - 編號 DG022, 以異己烷/EtOH 80/20 溶離。化合物顯示具有對掌性純度 >99%。

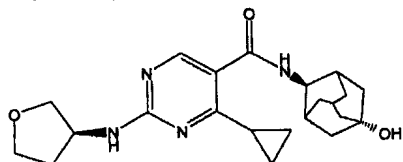
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90-0.93 (2H, m), 0.97-1.02 (2H, m), 1.31 (2H, d), 1.59 (3H, s), 1.62 (1H, s), 1.70 (2H, d), 1.82-1.87 (1H, m), 1.91-2.00 (3H, m), 2.03 (2H, s), 2.07-2.12 (1H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.88-3.92 (1H, m),

4.27 (1H, bs), 4.43 (1H, s), 7.52 (1H, bs), 8.07 (1H, d), 8.15 (1H, s)

m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 399 ; HPLC t_R = 1.50 分鐘。

實例 51

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[[(3S)-氧伍園-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺

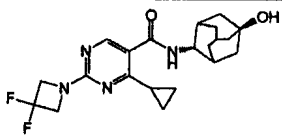
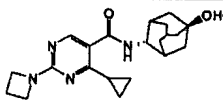
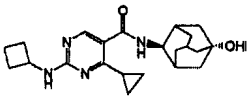


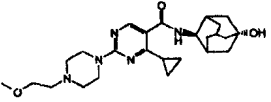
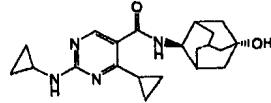
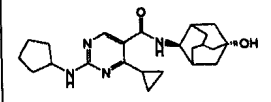
使 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 80, 0.3 克, 0.77 毫莫耳)、(S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (0.189 克, 1.53 毫莫耳) 及 DIPEA (0.294 毫升, 1.69 毫莫耳) 溶於 THF (5 毫升) 中, 並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C, 歷經 1 小時, 及冷卻至室溫。將反應混合物以 DCM (20 毫升) 稀釋, 且以飽和 NaHCO₃ 洗滌。經過相分離管件分離, 並蒸發 DCM 層。藉製備型 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) 管柱, 5 μ 矽膠, 30 毫米直徑, 100 毫米長度), 使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得產物 4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[[(3S)-氧伍園-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺 (0.106 克, 35%)。進行對掌性分析, 使用 5 微米 Chiralcel OJ-H (250 毫米 x 4.6 毫米) - 編號 DG022, 以異己烷/EtOH 80/20 溶離。化合物顯示具有對掌性純度 >98%。

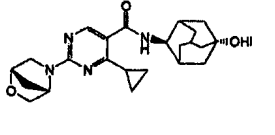
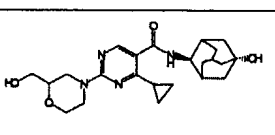
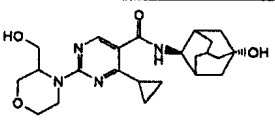
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.03 (2H, m), 1.17-1.23 (2H, m), 1.55 (2H, d), 1.69-1.87 (8H, m), 1.94 (2H, d), 2.17 (1H, s), 2.24-2.34 (3H,

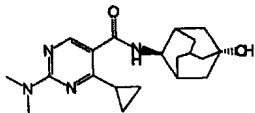
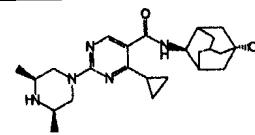
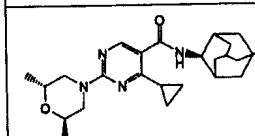
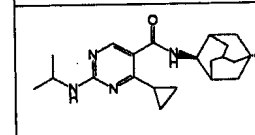
m), 2.45-2.52 (1H, m), 3.67 (1H, dd), 3.81-3.87 (1H, m), 3.92-3.99 (2H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.52 (1H, s), 5.32 (1H, d), 6.03 (1H, d), 8.32 (1H, s)
 m/z (ES+) (M+H)⁺ = 399 ; HPLC t_R = 1.50 分鐘。

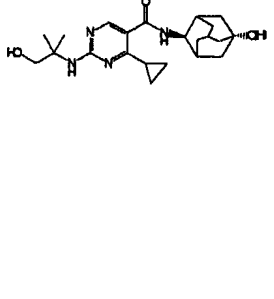
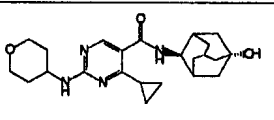
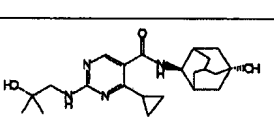
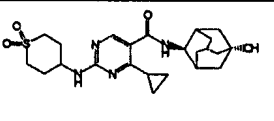
下列實例係以類似實例46之方式，使用中間物80與適當胺起始物質製成：

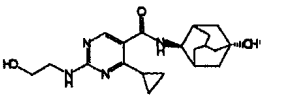
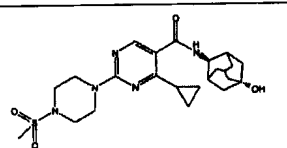
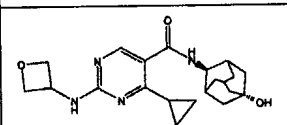
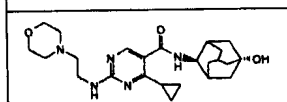
結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	52	4-環丙基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 0.96- 0.99 (2H, m), 1.13- 1.16 (2H, m), 1.50 (2H, d), 1.63 (1H, s), 1.66 (1H, s), 1.71 (3H, s), 1.74 (1H, s), 1.84 (1H, s), 1.87 (1H, s), 2.09 (1H, s), 2.17 (2H, s), 2.36-2.42 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.33 (4H, t), 6.08 (1H, d), 8.28 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 405 ; HPLC t_R = 1.99 分鐘
	53	2-(一氮四環-1-基)-4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 0.89- 0.93 (2H, m), 1.12- 1.15 (2H, m), 1.48 (2H, d), 1.65 (2H, d), 1.69 (3H, s), 1.73 (1H, s), 1.84-1.86 (2H, m), 2.08 (1H, s), 2.15 (2H, s), 2.24-2.31 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 4.04 (4H, t), 4.08-4.13 (1H, m), 6.11 (1H, d), 8.24 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 369 ; HPLC t_R = 1.83 分鐘
	54	2-(環丁基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88-0.92 (2H, m), 1.00 (2H, s), 1.31 (2H, d), 1.60-1.72 (8H, m), 1.88-2.03 (7H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 3.16 (1H, d), 3.90 (1H, t), 4.40 (1H, s), 7.44 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 383 ; HPLC t_R = 2.00 分鐘

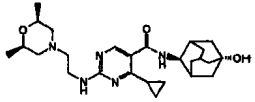
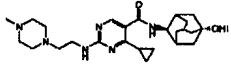
	55	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡咩-1-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90-0.96 (2H, m), 0.99-1.01 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, s), 1.93 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.44 (5H, m), 2.45-2.55 (2H, t), 3.23 (3H, s), 3.41-3.46 (2H, t), 3.68 (4H, t), 3.91 (1H, m), 4.38 (1H, s), 8.03 (1H, d), 8.20 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 456 ; HPLC t _R = 1.71 分鐘
	56	4-環丙基-2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.40-0.44 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 0.89-0.92 (2H, m), 1.01 (2H, d), 1.32 (2H, d), 1.60-1.63 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.35 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.16 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 369 ; HPLC t _R = 1.72 分鐘
	57	2-(環戊基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88-0.91 (2H, m), 1.01 (2H, s), 1.32 (2H, d), 1.40-1.54 (4H, m), 1.60-1.66 (6H, m), 1.70 (2H, d), 1.81-1.87 (2H, m), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 397 ; HPLC t _R = 2.12 分鐘

	58	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-0.94 (2H, m), 0.98-1.09 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.82- 1.89 (2H, m), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.58 (1H, d), 3.76-3.78 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.38 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.88 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.19 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 411 ; HPLC t_R = 1.62 分鐘
	59	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-0.95 (2H, m), 1.01-1.03 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.74 (2H, q), 1.93 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 4.37 (2H, d), 4.55 (1H, t), 4.76 (1H, t), 8.06 (1H, d), 8.22 (1H, m)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 429 ; HPLC t_R = 1.47 分鐘
	60	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-0.98 (2H, m), 0.99-1.07 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.61 (3H, d), 1.71 (2H, d), 1.94 (3H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.38-2.44 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 3.92 (1H, d), 4.05 (1H, d), 4.25 (1H, m), 4.38- 4.42 (2H, m), 4.81 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.22 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 429 ; HPLC t_R = 1.52 分鐘

	61	4-環丙基-2-(二甲氨基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90-0.94 (2H, m), 1.02-1.05 (2H, m), 1.30-1.34 (2H, m), 1.60-1.63 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.92-1.96 (2H, m), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.47 (1H, m), 3.08 (6H, s), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.21 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 357 ; HPLC t _R = 1.85 分鐘
	62	4-環丙基-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90-0.96 (2H, m), 0.99 (6H, d), (0.99 (2H, m), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.93 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.22 (1H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.42-2.46 (1H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.46-4.49 (2H, m), 8.01 (1H, d), 8.19 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 426 ; HPLC t _R = 1.66 分鐘
	63	4-環丙基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.92-0.95 (2H, m), 0.98-1.13 (2H, m), 1.08 (6H, d), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.42-2.46 (1H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.80 (2H, d), 3.92-3.96 (3H, m), 4.37 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.21 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 427 ; HPLC t _R = 1.94 分鐘
	64	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基氨基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88-0.91 (2H, m), 1.00 (2H, s), 1.11 (6H, d), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.47 (1H, m), 3.89-3.98 (2H, m), 4.38 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 371 ; HPLC t _R = 1.90 分鐘

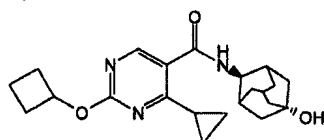
	65	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (2H, d), 0.96-1.01 (2H, m), 1.27 (6H, s), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.05 (2H, d), 2.39-2.45 (1H, m), 3.44 (2H, d), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.85 (1H, m), 6.40 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 401 ; HPLC t_R = 1.66 分鐘
	66	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基)胺基嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-0.96 (2H, m), 1.00 (2H, s), 1.32 (2H, d), 1.43-1.53 (2H, m), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.77 (2H, d), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.42 (1H, s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.84 (3H, d), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.18 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.14 (1H, s)	m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 413 ; HPLC t_R = 1.60 分鐘
	67	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (2H, m), 1.01 (2H, m), 1.06 (6H, s), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.43 (1H, m), 3.25 (2H, d), 3.90 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.49 (1H, s), 6.93 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 401 ; HPLC t_R = 1.53 分鐘
	68	4-環丙基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代嘧喃-4-基)胺基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90-0.94 (2H, m), 1.03 (2H, s), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.69-1.76 (2H, m), 1.92-2.04 (7H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 3.11 (2H, d), 3.21 (2H, d), 3.91 (1H, m), 4.04 (1H, s), 4.38 (1H, s), 7.39 (1H, s), 8.03 (1H, d), 8.15 (1H, s)	m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 461 ; HPLC t_R = 1.48 分鐘

	69	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.89-0.96 (2H, m), 1.00 (2H, s), 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.72 (2H, m), 1.94 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.46 (2H, q), 3.90 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.59 (1H, t), 7.04 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 373 ; HPLC t _R = 1.31 分鐘
	70	4-環丙基-N-(5-羥基-2-基金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡嘰-1-基)嘧啶-5-甲醯胺	NMR : 1H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.02-1.08 (2H, m), 1.16-1.21 (2H, m), 1.40 (1H, s), 1.56-1.63 (2H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.77-1.82 (4H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.18 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.47-2.54 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.25 (4H, t), 3.95 (4H, t), 4.19-4.24 (1H, m), 6.03 (1H, d), 8.36 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 476 ; HPLC t _R = 1.73 分鐘
	71	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.83-0.95 (2H, m), 0.97-1.03 (2H, m), 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.93 (2H, d), 1.98 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.37-2.44 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.47 (2H, t), 4.69-4.72 (2H, t), 4.80 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.15 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 385 ; HPLC t _R = 1.41 分鐘
	72	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.88-0.81 (2H, m), 0.95 (2H, s), 1.26 (2H, d), 1.56 (4H, d), 1.65 (2H, d), 1.95-1.83 (3H, m), 1.99 (2H, s), 2.39-2.28 (7H, m), 3.35-3.26 (2H, m), 3.56-3.45 (4H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 4.32 (1H, s), 7.18-6.81 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.08 (1H, s) .	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 442 ; HPLC t _R = 1.46 分鐘

	73	4-環丙基-2-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基}胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.02-0.93 (2H, m), 1.14-1.04 (7H, m), 1.39 (2H, d), 1.74-1.64 (6H, m), 1.77 (2H, d), 2.08-1.97 (3H, m), 2.11 (2H, s), 2.53-2.42 (3H, m), 2.81 (2H, d), 3.33 (1H, s), 3.45-3.37 (2H, m), 3.65-3.55 (2H, m), 3.98 (1H, s), 4.44 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.20 (1H, s)。	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 470 ; HPLC t_R = 1.69 分鐘
	74	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-{[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]胺基}嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.90 (2H, d), 1.00 (2H, s), 1.32 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 2.00-1.89 (3H, m), 2.04 (2H, s), 2.13 (3H, s), 2.45-2.22 (11H, m), 3.41-3.11 (2H, m), 3.97-3.84 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.25-6.82 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.13 (1H, s)。	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 455 ; HPLC t_R = 1.41 分鐘

實例 75

2-(環丁基氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺



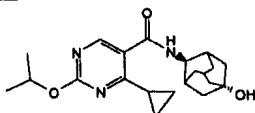
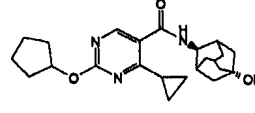
於 20°C 及氮氣下，將氫化鈉 (30.6 毫克，0.77 毫莫耳) 添加至 THF (3 毫升) 中之環丁醇 (0.300 毫升，3.83 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 30 分鐘。然後逐滴添加 THF (4 毫升) 中之 4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺 (300 毫克，0.77 毫莫耳)，並將溶液再攪拌 2 小時。

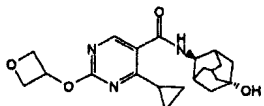
將反應混合物以 DCM (10 毫升) 稀釋，且與水 (10 毫升) 一起攪拌，接著通過相分離藥筒。蒸發有機層，而得粗產物。

使粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, $5\ \mu$ 矽膠, 50 毫米直徑, 150 毫米長度), 使用水 (含有 0.1% NH_3) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-(環丁基氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺 (146 毫克, 49.7%), 為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02-1.06 (4H, m), 1.33 (2H, d), 1.61-1.81 (8H, m), 1.91-2.09 (7H, m), 2.33-2.39 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.00-5.08 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.35 (1H, s)
 m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 384$; HPLC $t_R = 2.00$ 分鐘

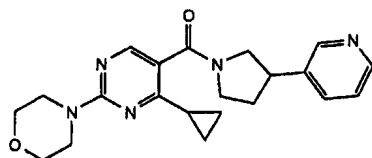
下列實例係以類似實例 75 之方式, 使用中間物 80 與適當起始物質製成:

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	76	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00-1.08 (4H, m), 1.28 (6H, d), 1.33 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.72 (2H, d), 1.93 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.06 (2H, s), 2.33-2.39 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.10-5.16 (1H, m), 8.29 (1H, d), 8.35 (1H, s)	m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 372$; HPLC $t_R = 1.87$ 分鐘
	77	2-(環戊氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00-1.09 (4H, m), 1.33 (2H, d), 1.57-1.73 (12H, m), 1.89-1.99 (5H, m), 2.06 (2H, s), 2.33-2.39 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.25-5.29 (1H, m), 8.29 (1H, d), 8.35 (1H, s)	m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 398$; HPLC $t_R = 2.13$ 分鐘

	78	4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04-1.08 (3H, m), 1.18-1.23 (1H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.92 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.06 (2H, s), 2.31-2.37 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.52-4.55 (2H, m), 4.84 (2H, t), 5.46-5.52 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.38 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 386 ; HPLC t _R = 1.39 分鐘
---	----	--	--	--

實例 79

(4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮



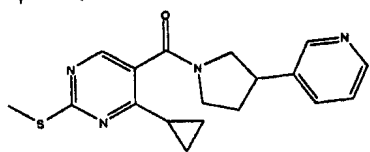
於 18°C 下，將嗎福啉 (1.985 毫升，22.55 毫莫耳) 以一份添加至 THF (2 毫升) 中之 (4-環丙基-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮 (中間物 82，0.240 克，0.64 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 150°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋，並以稀 K₂CO₃ 水溶液 (20 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱，5 μ 矽膠，21 毫米直徑，150 毫米長度)，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得 (4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮 (0.135 克，55.2%) 與 3-(1-(4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-羰基)四氫吡咯-3-基)吡啶 1-氧化物 (0.045 克，17.66%)，為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-1.10 (4H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 3.36-4.06 (13H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.42-8.56 (2H, m)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 380.22 ; HPLC t_R = 1.73 分鐘。

中間物 81

(4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮



於 18°C 及氮氣下，將 N-乙基二異丙基胺 (0.741 毫升，4.28 毫莫耳) 以一份添加至 DMF (50 毫升) 中之 4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 24，1.8 克，8.56 毫莫耳)、3-(四氫吡咯-3-基)吡啶 (1.269 克，8.56 毫莫耳) 及六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銲 (3.91 克，10.27 毫莫耳) 內。將所形成之混合物在 18°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋，並以水 (2x50 毫升) 與飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 100% (MeOH：在 MeOH 中之 7M NH_3 ：DCM (1:1:18))。使純溶離份蒸發至乾涸，並在高真空下乾燥，而得 (4-環丙基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮 (1.920 克，65.9%)，為黃褐色固體泡沫物。

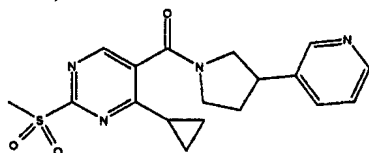
^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03-1.26 (6H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.44-2.47 (3H, m), 3.34-3.82 (4H, m), 7.31-7.38

(1H, m), 7.68-7.79 (1H, m), 8.42-8.57 (2H, m)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 341; HPLC t_R = 1.85 分鐘。

中間物 82

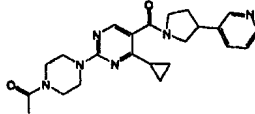
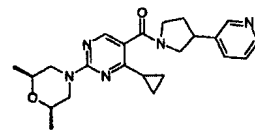
(4-環丙基-2-(甲磺基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮



於 0°C 下，將 3-氯基過氧苯甲酸 (70%) (3.16 克，12.82 毫莫耳) 以一份添加至 DCM (100 毫升) 中之 (4-環丙基-2-(甲磺基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮 (中間物 81，2.91 克，8.55 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物以飽和 NaHCO₃ (50 毫升)、2M NaOH (50 毫升) 及飽和鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。(EN01579-03-1，433 毫克)。藉 tlc，此物質為 3 個光點，而藉 Lcms，至少 3 個吸收峰。Lcms 指出併入 1、2 及 3 個氧，這指出此等成份可能是亞磺/吡啶、磺/吡啶及磺/吡啶 N-氧化物。水溶液之進一步萃取，在乾燥及蒸發後，獲得白色固體。使用兩種物質，無需進一步純化或特徵鑒定。

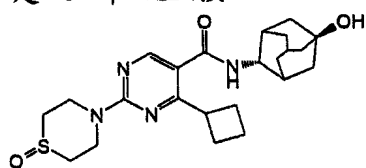
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 373; HPLC t_R = 1.43 分鐘。

下列實例係以類似實例 79 之方式，使用中間物 82 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	80	1-(4-(4-環丙基-5-(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-羰基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93-1.10 (4H, m), 2.02-2.13 (5H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 3.37-3.58 (7H, m), 3.60-3.73 (5.5H, m), 3.98-4.04 (0.5H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.23 (1H, d), 8.42- 8.46 (1H, m), 8.49- 8.56 (1H, m)	m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 421 ; HPLC t_R = 1.6 分鐘
	81	(4-環丙基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮	$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-1.23 (10H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 3.31-3.60 (6.5H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.98-4.02 (0.5H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.21 (1H, d), 8.42- 8.46 (1H, m), 8.49-8.55 (1H, m)	m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 408 ; HPLC t_R = 1.97 分鐘

實例 82

4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡啶-4-基)嘧啶-5-甲醯胺



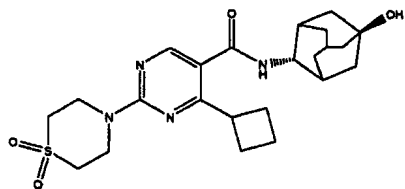
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自實例 41。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (1H, s), 1.55-1.58 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 1.87-1.95 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.15-2.29 (5H, m), 2.34-2.44 (2H, m), 2.71-2.90 (4H, m), 3.98 (1H, 五重峰), 4.14-4.29 (3H, m), 4.63-4.70 (2H, m), 5.87 (1H, d), 8.35 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 445 ; HPLC t_R = 1.45 分鐘

實例 83

4-環丁基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡啶-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



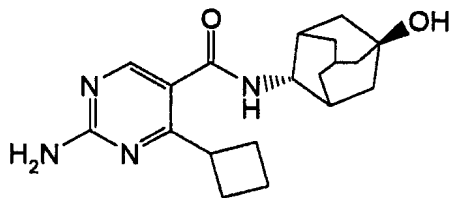
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 41。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (1H, s), 1.56-1.61 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 1.87-1.96 (3H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.16-2.29 (5H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 3.03-3.09 (4H, m), 3.98 (1H, 五重峰), 4.16-4.21 (1H, m), 4.42-4.49 (4H, m), 5.83 (1H, d), 8.36 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$; HPLC $t_R = 1.72$ 分鐘

實例 84

2-氨基-4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 49 所使用之相同方法，製自中間物 72。

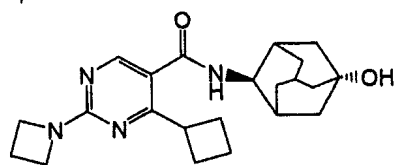
^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (2H, d), 1.58-1.64 (4H, m), 1.67-1.77 (3H, m), 1.84-1.94 (3H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.00-2.12 (4H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 4.38 (1H, s), 6.77 (2H, s), 7.94 (1H, d), 8.09 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 343$; HPLC $t_R = 1.42$ 分鐘。

實例 85

2-一氮四環-1-基-4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-

甲 醯 胺

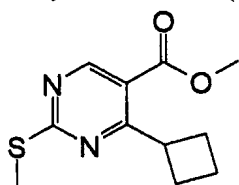


使 4-環丁基 -N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷 -2-基]-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-甲醯胺(中間物 72, 270 毫克, 0.67 毫莫耳)與一氮四環(125 毫克, 1.33 毫莫耳)溶於 THF (4 毫升)中, 並密封至微波管片中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C, 歷經 1 小時, 及冷卻至室溫。將反應混合物以 DCM (10 毫升)稀釋, 且與飽和 NaHCO₃ (10 毫升)一起攪拌, 然後通過相分離藥筒。蒸發有機層, 而得粗產物。使粗產物藉製備型 HPLC 純化(Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱, 5 μ 矽膠, 50 毫米直徑, 150 毫米長度), 使用水(含有 0.1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-一氮四環-1-基-4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺(103 毫克, 40.4%), 為白色固體。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, m), 1.70 (2H, d), 1.76 (1H, m), 1.87-2.01 (6H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.22-2.35 (4H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 4.07 (4H, t), 4.37 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.17 (1H, s) m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 383; HPLC t_R = 1.85 分鐘。

中 間 物 69

4-環丁基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯



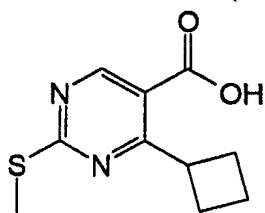
於 20°C 下，將 2-甲基-2-硫基異脲硫酸鹽 (1.932 克，13.88 毫莫耳) 添加至 DMF (10 毫升) 中之 (Z)-2-(環丁烷羰基)-3-(二甲胺基) 丙烯酸甲酯 (中間物 66，2.6 克，12.31 毫莫耳) 與醋酸鈉 (4.24 克，51.69 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 80°C 下攪拌 2 小時。將水添加至已冷卻之溶液中。將反應混合物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋，並以水 (2x100 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 5 至 30% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丁基-2-(甲硫基) 嘧啶-5-羧酸甲酯 (1.300 克，44.3%)，為白色固體。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.86-1.94 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.35 (1H, 五重峰), 8.86 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 239; HPLC t_R = 2.75 分鐘。

中間物 70

4-環丁基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸



將氫氧化鋰單水合物 (0.458 克，10.91 毫莫耳) 在水 (8 毫升) 中之溶液，於 20°C 下，添加至 4-環丁基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (中間物 69，1.3 克，5.46 毫莫耳) 在 THF (16 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物在 20°C 下攪拌 24 小時。蒸發 THF，並將水溶液以醋酸乙酯 (100 毫升) 洗滌，以移除

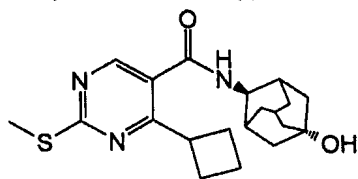
任何不純物。以 1M 檸檬酸使水溶液酸化，並於醋酸乙酯 (100 毫升) 中萃取。將有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 4-環丁基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (1.100 克，90%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.87-1.96 (1H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 2.67 (3H, s), 4.42 (1H, 五重峰), 9.00 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 225$; HPLC $t_R = 0.82$ 分鐘。

中間物 71

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基嘧啶-5-甲醯胺



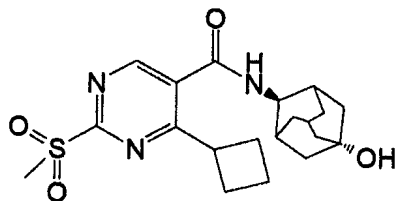
於 20°C 及氮氣下，將 N-乙基二異丙基胺 (3.39 毫升，19.62 毫莫耳) 添加至 DMF (20 毫升) 中之 4-環丁基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 70，1.1 克，4.90 毫莫耳)、4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (1.099 克，5.40 毫莫耳) 及六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (2.238 克，5.89 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於 EtOAc (75 毫升) 中，並以水 (75 毫升) 與飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 6% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基嘧啶-5-甲醯胺 (1.500 克，82%)，為白色固體。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.62 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 1.78-1.85 (5H, m), 1.91-1.97 (3H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.23-2.32 (4H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.92-4.00 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 5.90 (1H, d), 8.41 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 374$; HPLC $t_R = 2.00$ 分鐘。

中間物 72

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基嘧啶-5-甲磺胺

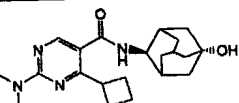
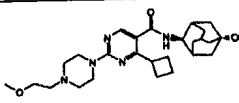
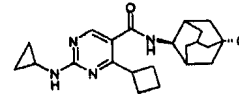


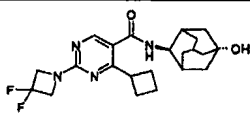
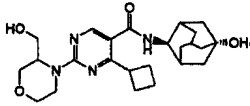
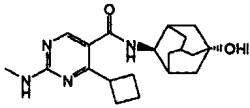
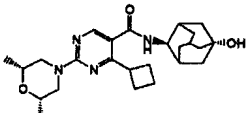
於 0°C 下，將 3-氯基過氧苯甲酸 (70%) (0.937 克，3.80 毫莫耳) 以一份添加至 DCM (35 毫升) 中之 4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘧啶-5-甲磺胺 (中間物 71，0.71 克，1.90 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 (75 毫升)、2M NaOH (75 毫升) 及飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為 DCM 中之 0 至 6% MeOH 。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基嘧啶-5-甲磺胺 (0.560 克，72.6%)，為白色固體。

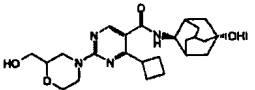
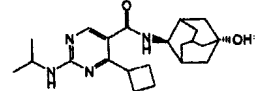
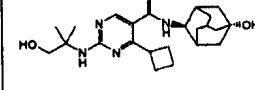
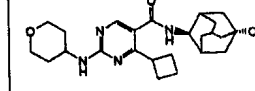
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (1H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.74-1.87 (6H, m), 1.93-1.98 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.18-2.30 (3H,

m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.43-2.55 (2H, m), 3.34 (3H, s), 4.00-4.09 (1H, m),
4.21-4.28 (1H, m), 6.42 (1H, d), 8.71 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 406 ; HPLC t_R = 1.59 分鐘。

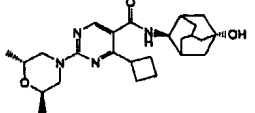
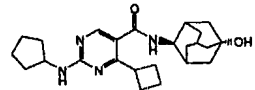
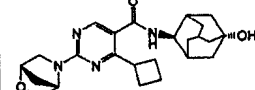
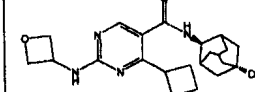
下列實例係以類似實例46之方式，使用中間物72與適當
胺起始物質製成：

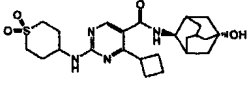
結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	86	4-環丁基-2- (二甲胺基)-N- [(2r,5s)-5-羥基 金剛烷-2-基] 嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.74-1.82 (1H, m), 1.88- 2.02 (6H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 3.17 (6H, s), 3.84-3.92 (2H, m), 4.37 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.20 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 371 ; HPLC t _R = 1.97 分鐘
	87	4-環丁基-N- [(2r,5s)-5-羥基 金剛烷-2-基]- 2-[4-(2-甲氧基 乙基)六氫吡啶 -1-基]嘧啶-5- 甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.75-1.79 (1H, m), 1.88- 2.01 (6H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.45-2.52 (6H, m), 3.24 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.79 (4H, t), 3.88 (2H, m), 4.37 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.20 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 470 ; HPLC t _R = 1.81 分鐘
	88	4-環丁基-2- (環丙胺基)-N- [(2r,5s)-5-羥基 金剛烷-2-基] 嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.46-0.50 (2H, m), 0.64-0.69 (2H, m), 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.69-1.79 (3H, m), 1.85- 2.02 (6H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 4.37 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.16 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 383 ; HPLC t _R = 1.77 分鐘

	89	4-環丁基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.32 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.89-2.03 (6H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 4.38 (1H, s), 4.51 (4H, t), 8.09 (1H, d), 8.27 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 419 ; HPLC t _R = 2.04 分鐘
	90	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.90-2.02 (6H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.82-3.95 (3H, m), 4.09 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.44 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.84 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.22 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 443 ; HPLC t _R = 1.61 分鐘
	91	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.69-1.76 (3H, m), 1.87-2.13 (8H, m), 2.29 (2H, m), 2.84 (3H, d), 3.84-3.91 (2H, m), 4.37 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.14 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 357 ; HPLC t _R = 1.58 分鐘
	92	4-環丁基-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.16 (6H, d), 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.76-1.81 (1H, m), 1.89-2.01 (6H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.51-3.58 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.38 (1H, s), 4.60 (2H, d), 7.97 (1H, d), 8.21 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 441 ; HPLC t _R = 2.11 分鐘

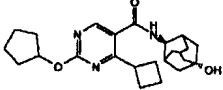
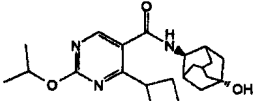
	93	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.78 (1H, t), 1.89-1.98 (4H, m), 2.02 (2H, s), 2.08-2.16 (2H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.86 (2H, q), 3.92-3.96 (1H, m), 4.38 (1H, s), 4.53 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.79 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.23 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 443 ; HPLC t _R = 1.55 分鐘
	94	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.16 (6H, d), 1.31 (2H, d), 1.60-1.63 (4H, m), 1.68-1.77 (3H, m), 1.85-2.01 (6H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.11 (1H, q), 4.37 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 385 ; HPLC t _R = 2.11 分鐘
	95	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.36 (6H, s), 1.61 (4H, m), 1.70 (2H, d), 1.79 (1H, m), 1.88-2.01 (6H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 3.52 (2H, d), 3.80-3.88 (2H, m), 4.37 (1H, s), 4.92 (1H, t), 6.53 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 415 ; HPLC t _R = 1.68 分鐘
	96	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.48-1.58 (2H, m), 1.61 (4H, m), 1.68-2.01 (11H, m), 2.10 (2H, q), 2.23-2.32 (2H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.86 (4H, m), 3.98 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.13 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 427 ; HPLC t _R = 1.67 分鐘



	101	4-環丁基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, d), 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.74-1.82 (1H, m), 1.88-1.97 (4H, m), 2.01 (2H, s), 2.08-2.16 (2H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.82-3.92 (4H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.38 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.21 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 441 ; HPLC t _R = 2.07 分鐘
	102	4-環丁基-2-(環戊基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, m), 1.48-1.55 (4H, m), 1.61 (4H, d), 1.68-1.76 (5H, m), 1.85-1.97 (6H, m), 2.01 (2H, s), 2.09 (2H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 4.21 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 441 ; HPLC t _R = 2.07 分鐘
	103	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.70 (2H, d), 1.76-1.81 (1H, m), 1.86-1.98 (6H, m), 2.02 (2H, s), 2.11 (2H, m), 2.23-2.34 (2H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 3.64 (1H, d), 3.81-3.88 (3H, m), 4.38 (1H, s), 4.67 (1H, s), 5.00 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.19 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 425 ; HPLC t _R = 1.73 分鐘
	104	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.68-1.80 (3H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 2.01 (2H, s), 2.07-2.14 (2H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 4.37 (1H, s), 4.53 (2H, t), 4.77 (2H, t), 4.89-4.95 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.15 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 399 ; HPLC t _R = 1.48 分鐘

	105	4-環丁基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代嘧啶-4-基)胺基]-N-[(2R,5S)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.61 (4H, d), 1.68-1.77 (3H, m), 1.89-2.01 (6H, m), 2.11 (6H, m), 2.24-2.34 (3H, m), 3.12-3.23 (3H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, s)	m/z (ES-) (M-H)- = 473 ; HPLC t _R = 1.53 分鐘
---	------------	---	--	--

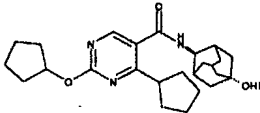
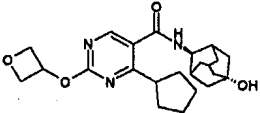
下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 72 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	106	4-環丁基-2-(環戊氧基)-N-[(2R,5S)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (2H, d), 1.57-1.66 (6H, m), 1.70-1.84 (7H, m), 1.88-2.03 (8H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.38-5.42 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.37 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 412 ; HPLC t _R = 2.24 分鐘
	107	4-環丁基-N-[(2R,5S)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, s), 1.34 (6H, d), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.76-1.84 (1H, m), 1.88-1.98 (4H, m), 2.02 (2H, s), 2.11-2.19 (2H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.23-5.30 (1H, m), 8.19 (1H, d), 8.37 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 386 ; HPLC t _R = 2.02 分鐘

	108	4-環丁基-2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.32 (2H, d), 1.61-1.73 (7H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.88-1.99 (4H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.08-2.19 (4H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.39 (1H, s), 5.13-5.20 (1H, m), 8.21 (1H, d), 8.37 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 398 ; HPLC t _R = 2.11 分鐘
	109	4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (2H, d), 1.62 (4H, d), 1.71 (2H, d), 1.75-1.85 (1H, m), 1.88-2.03 (6H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.59-4.62 (2H, m), 4.91 (2H, t), 5.58-5.63 (1H, m), 8.24 (1H, d), 8.40 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 400 ; HPLC t _R = 1.57 分鐘

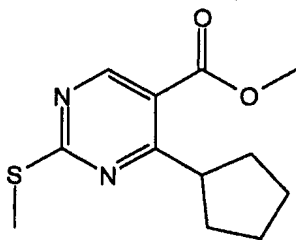
下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 86 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	110	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.40 (7H, d), 1.57-1.62 (2H, m), 1.66-1.72 (4H, m), 1.78-2.05 (12H, m), 2.15-2.28 (3H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 5.26-5.35 (1H, m), 5.92 (1H, d), 8.44 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 400 ; HPLC t _R = 2.15 分鐘
	111	2-環丁基氧基-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.41 (1H, s), 1.59 (2H, d), 1.63-2.05 (18H, m), 2.15-2.30 (5H, m), 2.42-2.51 (2H, m), 3.51 (1H, 五重峰), 4.20 (1H, d), 5.19 (1H, 五重峰), 5.93 (1H, d), 8.43 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 412 ; HPLC t _R = 2.29 分鐘

	112	4-環戊基-2-環戊氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.41 (1H, s), 1.52- 2.07 (26H, m), 2.19 (1H, s), 2.26 (2H, s), 3.52 (1H, t), 4.20 (1H, d), 5.41 (1H, 七重峰), 5.93 (1H, d), 8.44 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 426 ; HPLC t _R = 2.44 分鐘
	113	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.46 (1H, s), 1.59 (2H, d), 1.65-1.74 (4H, m), 1.77-1.90 (8H, m), 1.90-2.05 (5H, m), 2.19 (1H, s), 2.26 (2H, s), 3.51 (1H, 五重峰), 4.21 (1H, d), 4.80 (2H, t), 4.97 (2H, t), 5.61 (1H, 五重峰), 5.96 (1H, d), 8.44 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 414 ; HPLC t _R = 1.69 分鐘

中間物 83

4-環戊基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯



藉由關於中間物 28 所使用之相同方法，製自中間物 53。

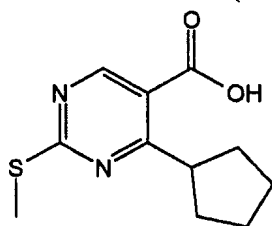
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.72 (2H, m), 1.79-1.92 (4H, m),

1.99-2.05 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.99-4.09 (1H, m), 8.85 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 253 ; HPLC t_R = 3.04 分鐘。

中間物 84

4-環戊基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸



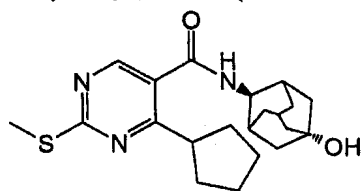
藉由關於中間物 21 所使用之相同方法，製自中間物 83。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.68-1.75 (2H, m), 1.81-1.96 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.61 (3H, s), 4.13 (1H, 五重峰), 9.00 (1H, s), 11.21 (1H, bs)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 239$; HPLC $t_R = 1.19$ 分鐘。

中間物 85

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基嘓啶-5-甲醯胺



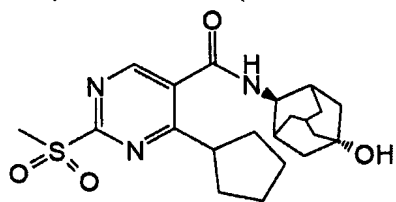
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 84。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.42 (1H, m), 1.58-1.62 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 1.79-2.01 (12H, m), 2.16-2.21 (1H, m), 2.24-2.27 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.51 (1H, 五重峰), 4.18-4.23 (1H, m), 5.92 (1H, d), 8.42 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 388$; HPLC $t_R = 2.20$ 分鐘。

中間物 86

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基嘓啶-5-甲醯胺



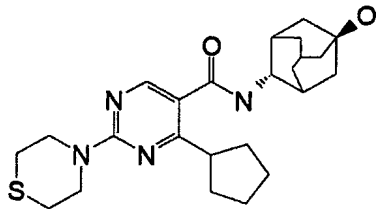
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自中間物 85。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.63 (2H, m), 1.69-1.99 (15H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.27-2.33 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.57 (1H, 五重峰), 4.23-4.27 (1H, m), 6.43 (1H, d), 8.72 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$; HPLC $t_R = 1.75$ 分鐘。

實例 114

4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



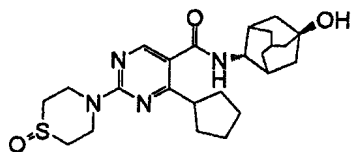
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自中間物 86。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (2H, d), 1.56 (1H, d), 1.61 (5H, d), 1.69-1.75 (2H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 1.77-1.79 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.89 (1H, d), 1.93 (1H, s), 1.98 (1H, s), 2.02 (2H, s), 2.57-2.60 (4H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.90 (1H, t), 4.07-4.10 (4H, m), 4.37 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.22 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 443$; HPLC $t_R = 2.41$ 分鐘。

實例 115

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡啉-4-基)嘧啶-5-甲醯胺



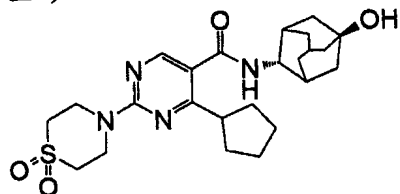
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自實例 114。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (1H, s), 1.58 (2H, d), 1.64-1.75 (4H, m), 1.75-1.90 (8H, m), 1.91-2.02 (4H, m), 2.18 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.69-2.78 (2H, m), 2.83 (2H, d), 3.56 (1H, 五重峰), 4.15-4.25 (3H, m), 4.58 (2H, d), 5.92 (1H, d), 8.34 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 459$; HPLC $t_R = 1.59$ 分鐘。

實例 116

4-環戊基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡啶-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-嘧啶-5-甲醯胺



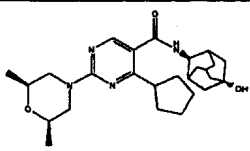
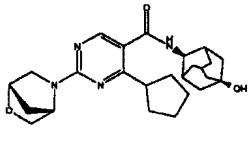
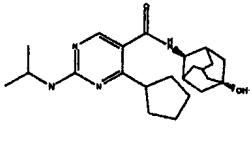
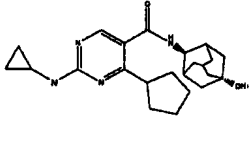
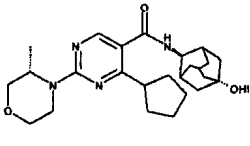
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 114。

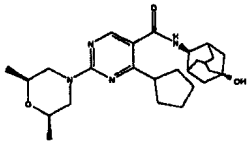
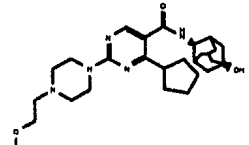
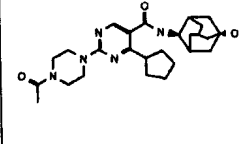
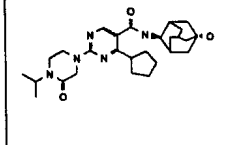
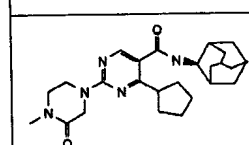
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (1H, s), 1.59 (2H, d), 1.64-1.74 (4H, m), 1.76-1.87 (8H, m), 1.90-2.03 (4H, m), 2.19 (1H, s), 2.25 (2H, s), 3.03 (4H, t), 3.55 (1H, 五重峰), 4.20 (1H, d), 4.37-4.42 (4H, m), 5.89 (1H, d), 8.35 (1H, s)

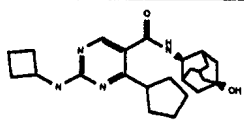
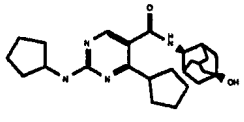
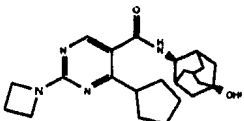
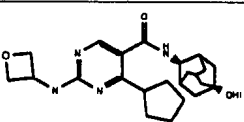
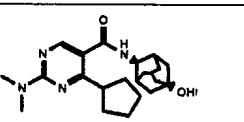
m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 475 ; HPLC t_R = 1.87 分鐘。

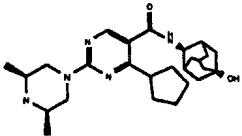
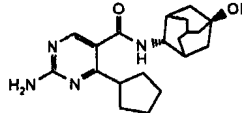
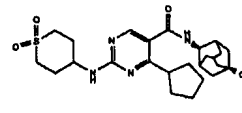
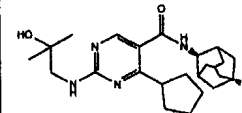
下列實例係以類似實例 46 之方式，使用中間物 86 與適當起始物質製成：

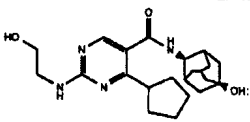
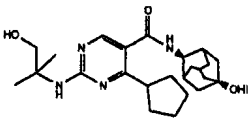
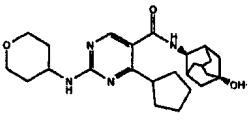
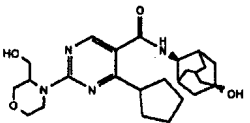
結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	117	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (1H, s), 1.57-1.62 (2H, m), 1.66-1.74 (4H, m), 1.78-2.04 (12H, m), 2.16-2.29 (3H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.18-4.24 (1H, m), 5.91 (1H, d), 8.48 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 372 ; HPLC t_R = 1.78 分鐘
	118	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (1H, s), 1.56-1.60 (2H, m), 1.63-1.73 (4H, m), 1.77-1.97 (12H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 3.02 (3H, d), 3.50-3.57 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 5.17 (1H, d), 5.86 (1H, d), 8.29 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 371 ; HPLC t_R = 1.74 分鐘

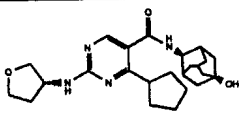
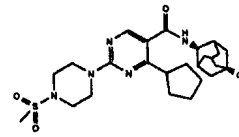
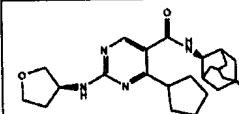
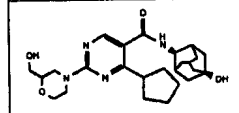
	119	4-環戊基-2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.26 (6H, d), 1.37 (1H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.64-1.71 (4H, m), 1.78-1.98 (12H, m), 2.15-2.26 (3H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 3.53-3.65 (3H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.62 (2H, d), 5.87 (1H, d), 8.30 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 455 ; HPLC t _R = 2.28 分鐘
	120	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.37 (1H, s), 1.55-1.61 (2H, m), 1.63-1.72 (4H, m), 1.76-1.99 (14H, m), 2.14-2.26 (3H, m), 3.53-3.63 (3H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.15-4.21 (1H, m), 4.71 (1H, s), 5.09 (1H, s), 5.85 (1H, d), 8.31 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 439 ; HPLC t _R = 1.85 分鐘
	121	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 (6H, d), 1.37 (1H, s), 1.56-1.61 (2H, m), 1.64-1.73 (4H, m), 1.77-1.97 (12H, m), 2.13-2.27 (3H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 5.06 (1H, d), 5.86 (1H, d), 8.27 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 399 ; HPLC t _R = 2.14 分鐘
	122	4-環戊基-2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.79-0.89 (2H, m), 1.37 (1H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.62-1.72 (4H, m), 1.77-1.98 (12H, m), 2.14-2.25 (3H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.87 (1H, d), 8.35 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 397 ; HPLC t _R = 1.93 分鐘
	123	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.29 (3H, d), 1.35 (1H, s), 1.56-1.60 (2H, m), 1.62-1.73 (4H, m), 1.76-1.99 (12H, m), 2.14-2.25 (3H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.51-3.63 (2H, m), 3.68-3.80 (2H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.40 (1H, d), 4.73 (1H, d), 5.85 (1H, d), 8.33 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 441 ; HPLC t _R = 2.12 分鐘

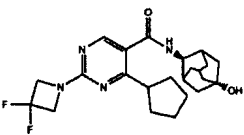
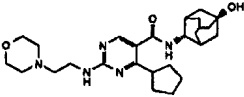
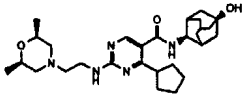
	124	4-環戊基-2-[(2S,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.22 (6H, d), 1.36 (1H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.62-1.72 (4H, m), 1.78-1.97 (12H, m), 2.14-2.25 (3H, m), 3.53-3.66 (3H, m), 3.94 (2H, d), 4.03-4.09 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 5.87 (1H, d), 8.33 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 455 ; HPLC t_R = 2.20 分鐘
	125	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.31 (1H, s), 1.45-1.53 (2H, m), 1.54-1.67 (4H, m), 1.68-1.93 (12H, m), 2.09 (1H, s), 2.16 (2H, s), 2.47 (4H, t), 2.55 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45-3.53 (3H, m), 3.83 (4H, t), 4.10 (1H, d), 5.78 (1H, d), 8.24 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 484 ; HPLC t_R = 1.13 分鐘
	126	2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30-1.33 (2H, m), 1.53-1.63 (7H, m), 1.69-1.93 (11H, m), 2.04 (5H, s), 3.49-3.52 (4H, m), 3.72-3.74 (2H, m), 3.80 (2H, t), 3.90 (1H, t), 4.38 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.23 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 468 ; HPLC t_R = 1.78 分鐘
	127	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-酮基-4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.07 (6H, d), 1.30-1.33 (2H, m), 1.59 (6H, t), 1.69-2.03 (13H, m), 3.33 (2H, q), 3.42-3.50 (1H, m), 3.89-3.94 (3H, m), 4.24 (2H, s), 4.38 (1H, s), 4.63-4.69 (1H, m), 8.08 (1H, d), 8.25 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 482 ; HPLC t_R = 2.01 分鐘
	128	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30-1.33 (2H, m), 1.52-1.64 (6H, m), 1.69-1.93 (10H, m), 1.98-2.03 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.39 (2H, t), 3.44-3.50 (1H, m), 3.90 (1H, t), 3.99-4.06 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.38 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.25 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 454 ; HPLC t_R = 1.74 分鐘

	129	4-環戊基-2-(環丁基氨基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.41 (1H, s), 1.57 (2H, d), 1.61-2.00 (18H, m), 2.17 (1H, s), 2.23 (2H, s), 2.37-2.46 (2H, m), 3.52 (1H, t), 4.17 (1H, d), 4.44 (1H, q), 5.37 (1H, d), 5.86 (1H, d), 8.26 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 411 ; HPLC t _R = 2.13 分鐘
	130	4-環戊基-2-(環戊基氨基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.26 (1H, s), 1.38-1.53 (3H, m), 1.57 (2H, d), 1.61-2.00 (19H, m), 2.06 (2H, 六重峰), 2.17 (1H, s), 2.23 (2H, s), 3.53 (1H, t), 4.17 (1H, d), 4.27 (1H, q), 5.22 (1H, d), 5.87 (1H, d), 8.28 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 425 ; HPLC t _R = 2.26 分鐘
	131	2-(一氮四環-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.40 (1H, s), 1.56 (2H, d), 1.60-1.73 (4H, m), 1.74-1.98 (12H, m), 2.17 (1H, s), 2.23 (2H, s), 2.37 (2H, 五重峰), 3.53 (1H, 五重峰), 4.16 (5H, m), 5.85 (1H, d), 8.29 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 397 ; HPLC t _R = 2.06 分鐘
	132	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基氨基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 (1H, s), 1.57 (2H, d), 1.62-2.01 (16H, m), 2.16 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.52 (1H, 五重峰), 4.17 (1H, d), 4.59 (2H, t), 4.97 (2H, t), 5.10 (1H, q), 5.64 (1H, d), 5.86 (1H, d), 8.27 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 413 ; HPLC t _R = 1.68 分鐘
	133	4-環戊基-2-二甲氨基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.39 (1H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 1.62-2.02 (16H, m), 2.16 (1H, s), 2.23 (2H, s), 3.20 (6H, s), 3.59 (1H, 五重峰), 4.17 (1H, d), 5.86 (1H, d), 8.32 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 385 ; HPLC t _R = 1.75 分鐘

	134	4-環戊基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.15 (6H, d), 1.48-2.02 (20H, m), 2.16 (1H, s), 2.23 (2H, s), 2.46 (2H, d), 2.80-2.90 (2H, m), 3.57 (1H, 五重峰), 4.17 (1H, d), 4.70 (2H, d), 5.86 (1H, d), 8.30 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 454 ; HPLC t _R = 1.95 分鐘
	135	2-胺基-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (2H, d), 1.51-1.57 (1H, m), 1.52-1.55 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.63 (1H, s), 1.68 (1H, s), 1.70-1.86 (7H), 1.92 (2H, d), 1.97 (1H, s), 2.02 (2H, s), 3.40 (1H, q), 3.86-3.90 (1H, m), 4.38 (1H, s), 6.68 (2H, s), 8.02 (1H, d), 8.08 (1H, d)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 357 ; HPLC t _R = 1.59 分鐘
	136	4-環戊基-2-[(1,1-二酮基硫陸圈-4-基)胺基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.38 (1H, s), 1.57-1.61 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 1.78-1.83 (8H, m), 1.90-2.01 (4H, m), 2.16-2.27 (5H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 3.09-3.16 (4H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 4.08-4.22 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.87 (1H, d), 8.28 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 489 ; HPLC t _R = 1.71 分鐘
	137	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.26 (6H, s), 1.39 (1H, s), 1.58-1.62 (2H, m), 1.64-1.72 (4H, m), 1.76-1.87 (8H, m), 1.90-1.99 (4H, m), 2.18 (1H, s), 2.23 (2H, s), 3.48 (2H, d), 3.50-3.58 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.63 (1H, t), 5.86 (1H, d), 8.25 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 429 ; HPLC t _R = 1.72 分鐘

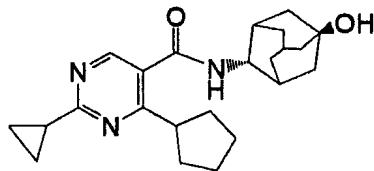
	138	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(2-羥乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.42 (1H, s), 1.54-1.57 (2H, m), 1.63-1.74 (4H, m), 1.77-1.85 (8H, m), 1.91-2.01 (4H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.43 (1H, s), 3.47-3.55 (1H, m), 3.59-3.64 (2H, m), 3.81-3.86 (2H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 5.64 (1H, t), 5.91 (1H, d), 8.25 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 401 ; HPLC t _R = 1.53 分鐘
	139	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.39 (6H, s), 1.41 (1H, s), 1.58-1.60 (2H, m), 1.63-1.73 (4H, m), 1.77-1.86 (8H, m), 1.91-2.01 (4H, m), 2.18 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.50 (1H, 五重峰), 3.70 (2H, s), 4.14-4.20 (1H, m), 5.38 (1H, s), 5.55 (1H, s), 5.89 (1H, d), 8.22 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 429 ; HPLC t _R = 1.80 分鐘
	140	4-環戊基-N-(5-(氧陸圓基)-2-(基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.01 (1H, s), 1.45 (1H, s), 1.53-1.57 (3H, m), 1.65-1.74 (4H, m), 1.77-1.88 (8H, m), 1.91-1.97 (4H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.18 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.51-3.57 (3H, m), 3.96-4.10 (3H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 5.16 (1H, d), 5.87 (1H, d), 8.27 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 441 ; HPLC t _R = 1.84 分鐘
	141	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.26 (1H, s), 1.57-1.60 (2H, m), 1.63-1.73 (4H, m), 1.77-1.86 (9H, m), 1.91-2.02 (4H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.30-3.37 (1H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.90-4.08 (4H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.54 (1H, d), 4.71-4.78 (1H, m), 5.87 (1H, d), 8.32 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 457 ; HPLC t _R = 1.73 分鐘

	142	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[(3R)-氧伍圈-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.55-1.61 (4H, m), 1.64-1.73 (4H, m), 1.76-1.97 (12H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.28-2.37 (1H, m), 3.53 (1H, 五重峰), 3.71 (1H, dd), 3.83-3.89 (1H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 5.36 (1H, d), 5.87 (1H, d), 8.28 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 427 ; HPLC t _R = 1.76 分鐘
	143	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.38 (1H, s), 1.56-1.60 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 1.77-1.86 (8H, m), 1.91-1.99 (4H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.79 (3H, s), 3.28 (4H, t), 3.56 (1H, 五重峰), 4.01 (4H, t), 4.15-4.20 (1H, m), 5.87 (1H, d), 8.33 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 504 ; HPLC t _R = 2.00 分鐘
	144	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[(3S)-氧伍圈-3-基]胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.55-1.60 (4H, m), 1.63-1.73 (4H, m), 1.77-1.97 (12H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.28-2.37 (1H, m), 3.53 (1H, 五重峰), 3.71 (1H, dd), 3.83-3.89 (1H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.37 (1H, d), 5.87 (1H, d), 8.28 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 427 ; HPLC t _R = 1.79 分鐘
	145	4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.55-1.60 (2H, m), 1.63-1.73 (5H, m), 1.77-1.87 (8H, m), 1.91-1.97 (4H, m), 2.16 (1H, s), 2.23 (2H, s), 2.89-2.97 (2H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.52-3.79 (5H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 4.58 (2H, d), 5.90 (1H, d), 8.32 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 457 ; HPLC t _R = 1.73 分鐘

	146	4-環戊基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.53-1.60 (2H, m), 1.62-1.74 (5H, m), 1.77-1.88 (8H, m), 1.91-1.97 (4H, m), 2.17 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.53 (1H, 五重峰), 4.15-4.20 (1H, m), 4.46 (4H, t), 5.92 (1H, d), 8.33 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 433 ; HPLC t _R = 2.21 分鐘
	147	4-環戊基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30-1.37 (2H, m), 1.54-1.57 (2H, m), 1.60-1.63 (3H, m), 1.68-1.73 (3H, m), 1.82 (2H, d), 1.92 (2H, d), 1.98 (1H, s), 2.02 (2H, s), 2.39 (4H, t), 2.45 (2H, t), 3.16 (4H, d), 3.40 (2H, q), 3.56 (4H, t), 3.88 (1H, m), 4.06 (1H, q), 4.38 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 470 ; HPLC t _R = 1.68 分鐘
	148	4-環戊基-2-((2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基)胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.03 (6H, d), 1.31 (2H, d), 1.55-1.57 (2H, m), 1.63 (6H, m), 1.70-1.73 (4H, m), 1.75-1.84 (4H, m), 1.92 (2H, d), 2.00 (3H, d), 2.42 (2H, t), 2.75 (2H, d), 3.37-3.45 (3H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.88 (1H, t), 4.37 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ES+) (M+2H) ⁺ = 499 ; HPLC t _R = 1.91 分鐘

實例 149

4-環戊基-2-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 88。

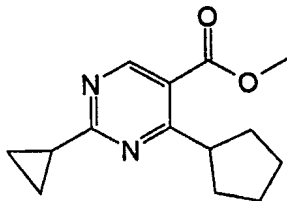
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.81-0.91 (1H, m), 1.02-1.09 (2H, m), 1.11-1.19 (2H, m), 1.53-1.62 (4H, m), 1.62-1.73 (4H, m), 1.77-2.01 (11H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 2.22-2.29 (2H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 4.16-4.26

(1H, m), 5.85-5.98 (1H, m), 8.45 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 382.42 ; HPLC t_R = 2.17 分鐘。

中間物 87

4-環戊基-2-環丙基嘧啶-5-羧酸甲酯



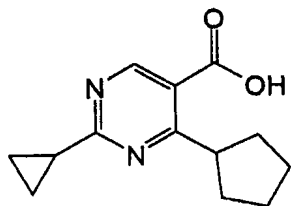
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 2-(環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.12 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.76-1.90 (4H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.92-4.02 (1H, m), 8.89 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 247.34 ; HPLC t_R = 2.97 分鐘。

中間物 88

4-環戊基-2-環丙基嘧啶-5-羧酸



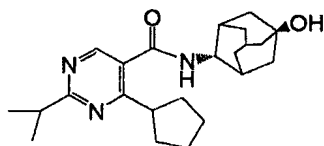
藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 87。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.17 (2H, m), 1.18-1.29 (2H, m), 1.61-1.76 (2H, m), 1.76-1.93 (4H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 9.03 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 233.33 ; HPLC t_R = 1.07 分鐘。

實例 150

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙-2-基嘧啶-5-甲醯胺



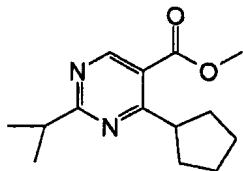
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 90。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (6H, d), 1.53-1.63 (4H, m), 1.64-1.74 (4H, m), 1.77-2.05 (11H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 5.87-6.02 (1H, m), 8.55 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 384.44$; HPLC $t_R = 2.24$ 分鐘。

中間物 89

4-環戊基-2-異丙基嘓啶-5-羧酸甲酯



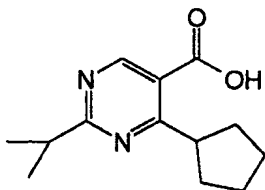
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 2-(環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (6H, d), 1.64-1.76 (2H, m), 1.79-2.03 (6H, m), 3.14-3.27 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.94-4.02 (1H, m), 8.97 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 249.33$; HPLC $t_R = 3.10$ 分鐘。

中間物 90

4-環戊基-2-異丙基嘓啶-5-羧酸

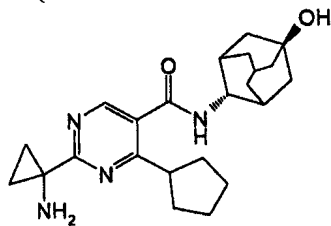


藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 89。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (6H, d), 1.64-1.77 (2H, m), 1.80-2.09 (6H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 9.14 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 235.30$; HPLC $t_R = 1.05$ 分鐘。

實例 151

2-(1-胺基環丙基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啶-5-甲醯胺



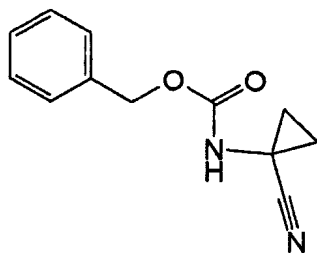
將乙醇(25 毫升)中之N-[1-[4-環戊基-5-[(5-羥基-2-金剛烷基)胺甲醯基]嘓啶-2-基]環丙基]胺基甲酸苄酯(中間物 93, 174.4 毫克, 0.33 毫莫耳)與 10 重量%鈦/碳(35.9 毫克, 0.03 毫莫耳), 於氬大氣下, 在室溫與常壓下攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾, 並減少溶劑體積。使粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Phenomenex Luna C18 100A 管柱, $5\ \mu$ 矽膠, 30 毫米直徑, 100 毫米長度), 使用水(含有 0.1% NH_3)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-(1-胺基環丙基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啶-5-甲醯胺(60.3 毫克, 46.3%), 為白色固體。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.05 (2H, q), 1.27 (2H, q), 1.33 (2H, d), 1.56-1.62 (4H, m), 1.64 (1H, s), 1.69-1.71 (1H, m), 1.72-1.89 (10H, m), 1.91 (1H, s), 1.98 (1H, s), 2.04 (2H, s), 2.44 (1H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.40 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.45 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 397$; HPLC $t_R = 1.67$ 分鐘。

中間物 177

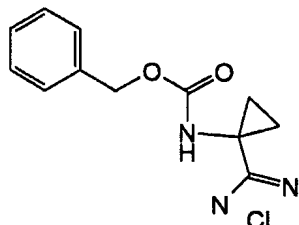
1-氰基環丙基胺基甲酸苄酯



於 0°C 及氮氣下，將氯甲酸苄酯 (4.76 毫升，33.49 毫莫耳) 逐滴添加至 DCM (40 毫升) 中之 1-胺基環丙烷甲腈 (2.5 克，30.45 毫莫耳) 與三乙胺 (8.48 毫升，60.90 毫莫耳) 內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以 DCM (100 毫升) 稀釋，並以飽和鹽水 (2x75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗製物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 0 至 40% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 1-氰基環丙基胺基甲酸苄酯 (1.570 克，23.84%)，為白色固體。¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.31 (2H, m), 1.51-1.56 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.38 (1H, s), 7.32-7.39 (5H, m) m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 215; HPLC t_R = 1.88 分鐘。

中間物 178

1-碳胺基亞胺基環丙基胺基甲酸苄酯鹽酸鹽



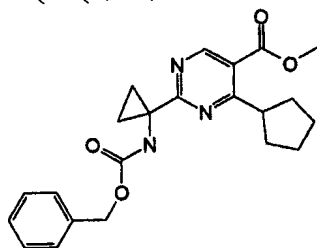
將二氧陸園 (5 毫升) 中之 1-氰基環丙基胺基甲酸苄酯 (中間物 177，0.84 克，3.88 毫莫耳) 添加至二氧陸園之 4M HCl 溶液 (2 毫升) 中。將反應物於室溫下攪拌過夜。此中間物並非

UV 活性，但質量峰可在 LC/MS 中見及。TLC 顯示反應已進行至完成。使溶劑體積蒸發至乾涸。使殘留物再溶於甲醇 (3 毫升) 中，並添加在 MeOH 中飽和之 7M NH₃ (2 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時。使溶劑體積蒸發至乾涸，且使用於下一反應步驟，無需進一步純化或特徵鑒定。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.88 (2H, m), 1.20-1.23 (2H, m), 5.02 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.27-7.37 (5H, m), 7.78 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 234; HPLC t_R = 1.61 分鐘

中間物 91

2-(1-(苄氧羰基氨基)環丙基)-4-環戊基嘓啶-5-羧酸甲酯

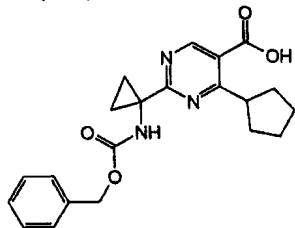


藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 2-(環戊羧基)-3-(二甲氨基)丙烯酸甲酯與 1-碳氨基亞胺基環丙基胺基甲酸苄酯鹽酸鹽 (中間物 178)。

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 396; HPLC t_R = 2.93 分鐘。

中間物 92

2-(1-(苄氧羰基氨基)環丙基)-4-環戊基嘓啶-5-羧酸



藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 91。

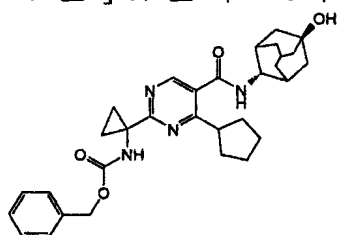
¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.19-1.31 (2H, m), 1.39-1.44 (1H, m),

1.53-1.59 (1H, m), 1.68-1.74 (3H, m), 1.72 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.04-6.09 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.16-7.29 (3H, d), 8.93 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 382$; HPLC $t_R = 1.87$ 分鐘。

中間物 93

N-[1-[4-環戊基-5-[(5-羥基-2-金剛烷基)胺甲鹽基]嘧啶-2-基]環丙基]胺基甲酸苄酯



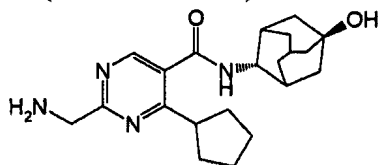
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 92。

^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.39 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.50 (2H, m), 1.53-1.59 (1H, m), 1.61-1.64 (4H, m), 1.69-1.76 (9H, t), 1.82-1.85 (4H, m), 2.08 (1H, s), 2.14 (2H, s), 4.07-4.12 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.04 (1H, d), 7.21-7.33 (5H, m), 8.37 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 531$; HPLC $t_R = 2.44$ 分鐘。

實例 152

2-(胺基甲基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲鹽胺



藉由關於實例 151 所使用之相同方法，製自中間物 94。

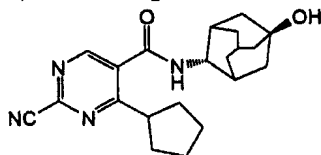
^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (2H, d), 1.65-1.76 (3H, m), 1.79 (3H, s), 1.83 (1H, s), 1.84-1.89 (4H, m), 1.90-2.04 (5H, d), 2.17 (1H, s), 2.25 (2H, s), 3.47-3.54 (1H, q), 4.06 (2H, s), 4.19-4.24 (1H, m), 6.15 (1H,

d), 8.56 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 371 ; HPLC t_R = 1.46 分鐘。

中間物 94

氰基；[4-環戊基-5-[(5-羥基-2-金剛烷基)胺甲醯基]嘧啶-2-基]



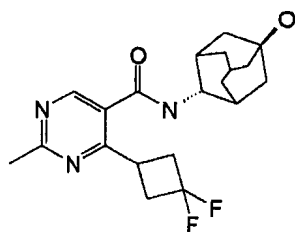
於 0°C 及氮氣下，將氰化鈉 (0.148 克，3.02 毫莫耳) 以一份添加至 DMA (15 毫升) 中之 4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基亞磺醯基嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 86，1.017 克，2.52 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 0°C 下攪拌 2 小時。以飽和 NaHCO₃ (50 毫升) 使反應混合物淬滅，以 DCM (2 x 100 毫升) 萃取，使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得黃色固體。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 0 至 100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得氰基；[4-環戊基-5-[(5-羥基-2-金剛烷基)胺甲醯基]嘧啶-2-基] (0.758 克，82%)，為黃色油。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (2H, d), 1.68-1.77 (5H, m), 1.80 (3H, s), 1.84 (2H, s), 1.87-1.98 (6H, m), 2.18 (1H, s), 2.26 (2H, s), 3.48 (1H, q), 4.19-4.24 (1H, m), 6.59 (1H, d), 8.65 (1H, s)

m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 365 ; HPLC t_R = 2.10 分鐘。

實例 153

4-(3,3-二氟環丁基)-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

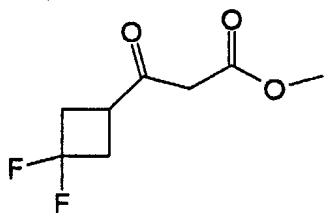


藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 102。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 (2H, d), 1.63 (4H, d), 1.72 (2H, d), 1.89 (2H, d), 1.99 (1H, s), 2.06 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.78-3.00 (4H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.96 (1H, t), 4.41 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.58 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 378$; HPLC $t_R = 1.64$ 分鐘。

中間物 95

3-(3,3-二氟環丁基)-3-酮基丙酸甲酯

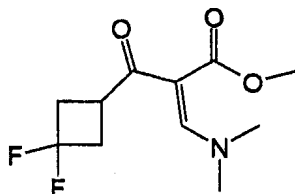


藉由關於中間物 122 所使用之相同方法，製自 5-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 2.69-2.90 (4H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.75 (3H, d)

中間物 96

(Z)-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯

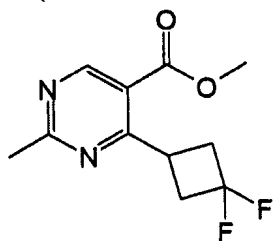


藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 3-(3,3-二氟環丁基)-3-酮基丙酸甲酯。

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 248$; HPLC $t_R = 1.63$ 分鐘。5 分鐘鹼

中間物 97

4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯



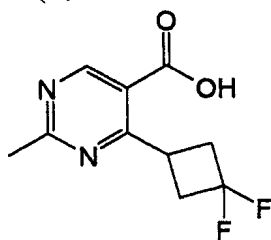
於氮氣下，將 (Z)-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯 (中間物 96，500 毫克，2.02 毫莫耳) 逐滴添加至甲醇 (20 毫升) 中之乙脒鹽酸鹽 (191 毫克，2.02 毫莫耳)、甲醇鈉 (4045 微升，2.02 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 4 小時，然後於室溫下再 16 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於 EtOAc (50 毫升) 中，且以 2M HCl (25 毫升)、飽和鹽水 (25 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠 (40 克) 層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 20 至 50% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯 (388 毫克，79%)，為無色油，其係於靜置時固化。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (3H, s), 2.85-2.96 (2H, m), 2.99-3.12 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.16-4.21 (1H, m), 9.05 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 243; HPLC t_R = 2.1 分鐘。

中間物 98

4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸

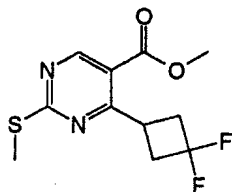


於空氣下，將氫氧化鈉(2.002 毫升，4.00 毫莫耳)以一份添加至甲醇(10 毫升)中之 4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯(中間物 97，388 毫克，1.60 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於水(10 毫升)中，以濃 HCl 使溶液酸化。藉過濾收集沉澱物，以水(10 毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得 4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸(330 毫克，90%)，為白色固體，使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 2.82-2.90 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 9.00 (1H, s)
 m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 229 ; HPLC t_R = 1.63 分鐘。

中間物 99

4-(3,3-二氟環丁基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯

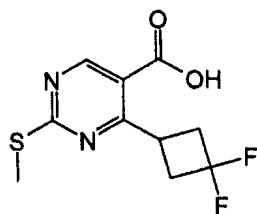


藉由關於中間物 28 所使用之相同方法，製自 (Z)-2-(3,3-二氟環丁烷羧基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯(中間物 96)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 2.63 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.20-4.25 (1H, m), 8.94 (1H, s)
 m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 275 ; HPLC t_R = 2.61 分鐘。

中間物 100

4-(3,3-二氟環丁基)-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 99。

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.59 (3H, s), 2.83-2.94 (2H, m),

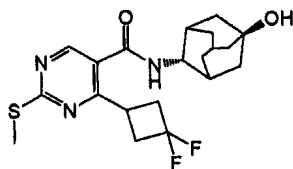
2.94-3.04 (2H, m), 3.35 (1H, bs), 4.18-4.23 (1H, m), 8.92 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 261$; HPLC $t_R = 2.13$ 分鐘。

中間物 101

4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基嘧啶-5-甲

醯胺



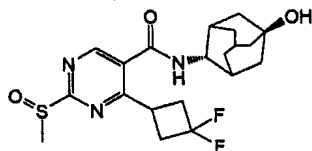
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 100。

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 410$; HPLC $t_R = 2.03$ 分鐘。

中間物 102

4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基亞磺醯基嘧

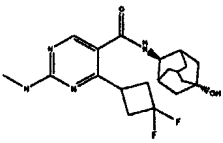
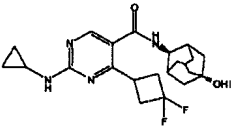
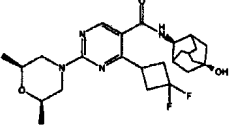
啶-5-甲醯胺



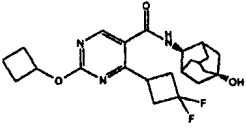
藉由關於中間物 60 所使用之相同方法，製自中間物 101。

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 426$; HPLC $t_R = 1.41$ 分鐘

下列實例係以類似實例 46 之方式，使用中間物 102 與適當胺起始物質製成：

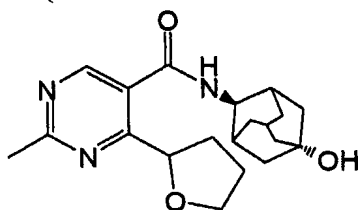
結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	154	4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (1H, s), 1.58 (2H, d), 1.65-1.74 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.93 (2H, d), 2.14-2.26 (3H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.06 (3H, d), 3.86 (1H, t), 4.14 (1H, s), 5.34 (1H, s), 5.87 (1H, s), 8.34 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 393 ; HPLC t_R = 1.75 分鐘
	155	2-(環丙胺基)-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.55-0.61 (2H, m), 0.79-0.91 (2H, m), 1.26 (1H, s), 1.58 (2H, d), 1.64-1.85 (6H, m), 1.93 (2H, d), 2.14-2.27 (3H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 2.91-3.09 (2H, m), 3.86 (1H, 五重峰), 4.15 (1H, s), 5.56 (1H, s), 5.88 (1H, s), 8.39 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 419 ; HPLC t_R = 1.91 分鐘
	156	4-(3,3-二氟環丁基)-2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (6H, d), 1.42-1.72 (5H, m), 1.76-1.85 (4H, m), 1.93 (2H, d), 2.14-2.25 (3H, m), 2.65 (2H, dd), 2.80-3.03 (4H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.89 (1H, 五重峰), 4.15 (1H, d), 4.65 (2H, d), 5.86 (1H, d), 8.36 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 477 ; HPLC t_R = 2.15 分鐘

下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 102 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	157	2-環丁基氧基-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (1H, s), 1.60 (2H, d), 1.65-1.91 (8H, m), 1.94 (2H, d), 2.15-2.31 (5H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.80-3.09 (4H, m), 3.87 (1H, 五重峰), 4.18 (1H, d), 5.23 (1H, 五重峰), 5.95 (1H, d), 8.50 (1H, s)	m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 434$; HPLC $t_R = 2.16$ 分鐘

實例 158

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺



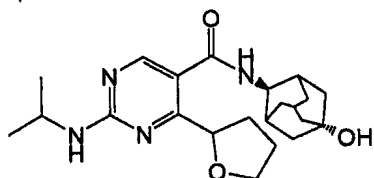
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 110。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (1H, s), 1.54-1.59 (2H, m), 1.75-1.84 (6H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.04-2.30 (6H, m), 2.75 (3H, s), 2.79-2.85 (1H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 5.12 (1H, t), 7.73 (1H, d), 8.93 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 358$; HPLC $t_R = 1.22$ 分鐘。

實例 159

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍園-2-基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺



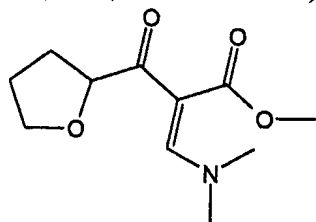
於 20°C 下，將異丙胺 (0.303 毫升，3.56 毫莫耳) 添加至 THF (5 毫升) 中之 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基-4-(氧伍園-2-基)

嘧啶-5-甲醯胺(中間物110, 300毫克, 0.71毫莫耳)內。將所形成之溶液在20°C下攪拌2小時。使反應混合物蒸發至乾涸。藉製備型HPLC純化(Phenomenex Gemini C18 110A (axia)管柱, 5 μ 矽膠, 30毫米直徑, 100毫米長度), 使用水(含有0.5% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得產物N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(143毫克, 50.2%)。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (6H, d), 1.42 (1H, s), 1.48-1.57 (2H, m), 1.75-1.84 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.14-2.25 (4H, m), 2.76 (1H, bs), 3.86-3.93 (1H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 4.13-4.24 (2H, m), 5.08 (1H, t), 5.21 (1H, d), 7.79 (1H, s), 8.69 (1H, bs)
m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 401; HPLC t_R = 1.78 分鐘。

中間物 104

(Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羰基)丙烯酸甲酯



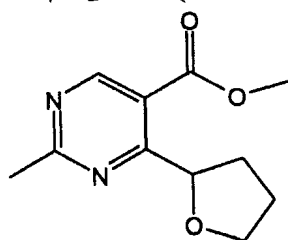
藉由關於中間物1所使用之相同方法, 製自3-酮基-3-(四氫呋喃-2-基)丙烯酸甲酯;

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (2H, 五重峰), 2.00-2.09 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 3.05 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.83-3.89 (1H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.97 (1H, t), 7.67 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 228; HPLC t_R = 1.01 分鐘。

中間物 105

2-甲基-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯



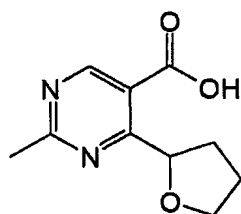
將(Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羧基)丙烯酸甲酯(中間物 104, 1.4 克, 6.16 毫莫耳)在甲醇(5 毫升)中之溶液, 於 20 °C 下, 逐滴添加至乙脒鹽酸鹽(0.582 克, 6.16 毫莫耳)與甲醇鈉(0.5M, 在 MeOH 中)(12.32 毫升, 6.16 毫莫耳)在甲醇(25 毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 80°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於 EtOAc (100 毫升)中, 且以水(75 毫升)與飽和鹽水(75 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 40 至 70% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-甲基-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(0.600 克, 43.8%), 為無色油。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.95-2.09 (3H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97-4.03 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 5.58-5.62 (1H, m), 8.96 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 223; HPLC t_R = 1.27 分鐘。

中間物 106

2-甲基-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸



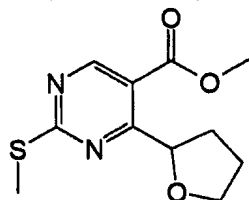
藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 105。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.15 (3H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.82 (3H, s), 4.04-4.09 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.63-5.67 (1H, m), 6.48 (1H, bs), 9.15 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 209$; HPLC $t_R = 0.93$ 分鐘。

● 中間物 107

2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯



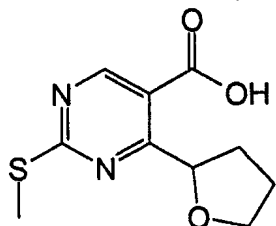
藉由關於中間物 28 所使用之相同方法，製自中間物 104；

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.11 (3H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 5.69-5.74 (1H, m), 8.88 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 255$; HPLC $t_R = 1.88$ 分鐘。

● 中間物 108

2-甲硫基-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 21 所使用之相同方法，製自中間物 107；

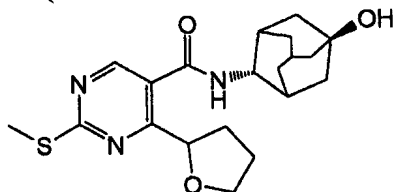
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.19 (3H, m), 2.39-2.49 (1H, m),

2.62 (3H, s), 4.05-4.10 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 5.70-5.74 (1H, m), 6.13 (1H, bs), 9.03 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 241$; HPLC $t_R = 0.69$ 分鐘。

中間物 109

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺



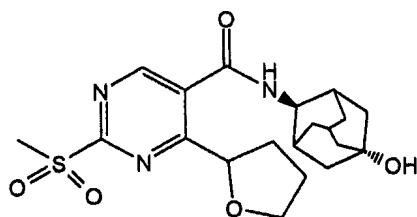
藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 108；

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.59 (3H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.03-2.27 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.80-2.91 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 5.14 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.86 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 390$; HPLC $t_R = 1.73$ 分鐘。

中間物 110

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基-4-(氧伍園-2-基)嘧啶-5-甲醯胺

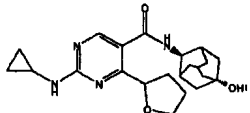
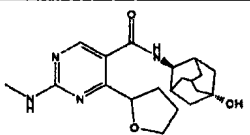
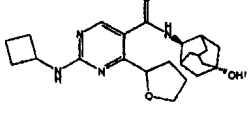


藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自中間物 109；

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.60 (3H, m), 1.74-1.85 (6H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.08-2.31 (6H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.90-4.04 (2H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 5.24 (1H, t), 7.88 (1H, d), 9.17 (1H, s)

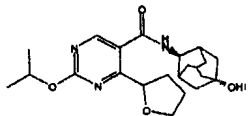
m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 422$; HPLC $t_R = 1.22$ 分鐘。

下列實例係以類似實例 159 之方式，使用中間物 110 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	160	2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圈-2-基)嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.52-0.60 (2H, m), 0.77-0.87 (2H, m), 1.50-1.56 (2H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.00-2.24 (7H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 5.10 (1H, t), 5.80 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.71 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 399 ; HPLC t_R = 1.60 分鐘
	161	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-(氧伍圈-2-基)嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.57 (2H, m), 1.77-1.83 (6H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.13-2.24 (5H, m), 2.78 (1H, s), 3.03 (3H, d), 3.90 (1H, q), 3.98-4.03 (1H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.61 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.68 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 373 ; HPLC t_R = 1.37 分鐘
	162	2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圈-2-基)嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.53 (3H, m), 1.73-1.84 (8H, m), 1.89-1.96 (4H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.14-2.25 (4H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 2.76 (1H, s), 3.85-3.92 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.47 (1H, 六重峰), 5.07 (1H, t), 5.49 (1H, d), 7.77 (1H, s), 8.66 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 413 ; HPLC t_R = 1.87 分鐘

	163	2-[(2S,6R)-2,6- 二甲基嗎福啉-4- 基]-N-(5-羥基-2- 金剛烷基)-4-(氧 伍圓-2-基)嘧啶-5- 甲醯胺	¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (6H, d), 1.38 (1H, s), 1.48-1.53 (2H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.02- 2.11 (2H, m), 2.14-2.25 (4H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.58- 3.66 (2H, m), 3.91 (1H, q), 3.99-4.05 (1H, m), 4.20- 4.24 (1H, m), 4.63 (2H, d), 5.08 (1H, t), 7.89 (1H, d), 8.75 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 457 ; HPLC t_R = 1.96 分鐘
	164	N-(5-羥基-2-金剛 烷基)-2-(環氧丙 烷-3-基胺基)-4- (氧伍圓-2-基)嘧 啶-5-甲醯胺	¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.56 (3H, m), 1.76-1.83 (6H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.03- 2.11 (2H, m), 2.15-2.23 (4H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 3.97- 4.02 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.60 (2H, t), 4.95- 5.00 (2H, m), 5.07 (1H, t), 5.14 (1H, 六重峰), 5.79 (1H, d), 7.77 (1H, s), 8.71 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 415 ; HPLC t_R = 1.31 分鐘

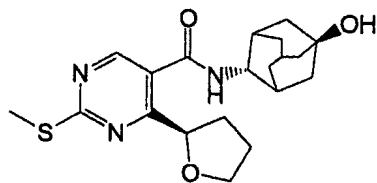
下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 110 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH $^+$
	165	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)-2-丙-2-基氧基嘓啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR (400.132 MHz, CDCl}_3\text{) } \delta$ 1.42 (6H, d), 1.48-1.59 (2H, m), 1.66 (1H, s), 1.76-1.82 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.28 (6H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 5.12 (1H, t), 5.33 (1H, 七重峰), 7.84 (1H, d), 8.85 (1H, s)	m/z (ES $^+$) (M+H) $^+$ = 402 ; HPLC t_R = 1.78 分鐘

實例 166

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲

醯胺



於環境溫度及氮氣下，將N-乙基二異丙基胺(3.57毫升，20.48毫莫耳)添加至DMF(15毫升)中之(R)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸(中間物114，1.23克，5.12毫莫耳)、4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽(1.043克，5.12毫莫耳)及六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(2.336克，6.14毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於EtOAc(50毫升)中，且以水(10毫升)與飽和鹽水(10毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。

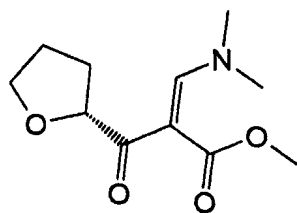
使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為MeOH中之1至6% DCM。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2R)-氧伍圓-2-基]嘧啶-5-甲醯胺(1.180克，59.2%)，為灰白色固體；

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.59 (3H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.03-2.27 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.80-2.91 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 5.14 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.86 (1H, s)

m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 390；HPLC t_R = 1.69分鐘。

中間物 112

(R,Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羰基)丙烯酸甲酯



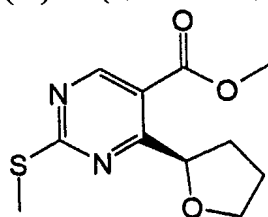
於室溫及氮氣下，將N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1.668 毫升，12.55 毫莫耳)以一份添加至二氧陸園(25 毫升)中之(R)-3-酮基-3-(四氫呋喃-2-基)丙酸甲酯(1.8 克，10.45 毫莫耳)內。將所形成之溶液在100°C下攪拌2小時。使反應混合物蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠(120 克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之50至100% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得(R,Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羰基)丙烯酸甲酯(1.800 克，76%)，為黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.83-1.92 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.83-3.96 (2H, m), 4.97 (1H, t), 7.67 (1H, s)

m/z (ES+) (M-H) $^-$ = 226; HPLC t_R = 1.25 分鐘。

中間物 113

(R)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘓啶-5-羧酸甲酯



於20°C下，將2-甲基-2-硫基異脲硫酸鹽(1.543 克，11.09 毫莫耳)添加至DMF (30 毫升)中之(R,Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羰基)丙烯酸甲酯(中間物 112，1.8 克，7.92 毫莫耳)與醋酸鈉(2.73 克，33.27 毫莫耳)內。將所形成之溶液在80°C下攪

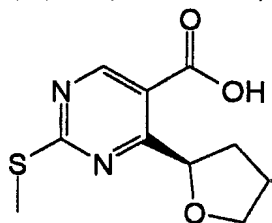
拌3小時。將水添加至已冷卻之溶液中。將反應混合物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋，並以水 (2x100 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之5至30% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得(R)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(1.460克，72.5%)，為無色油。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.96-2.10 (3H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.00-4.05 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 5.69-5.74 (1H, m), 8.88 (1H, s)

m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 255; HPLC t_R = 1.88 分鐘。

中間物 114

(R)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸



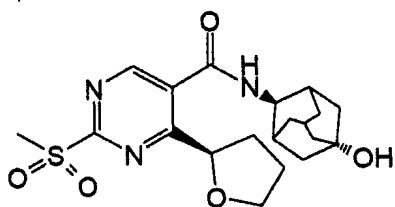
將氫氧化鋰單水合物(0.482克，11.48毫莫耳)在水(10毫升)中之溶液，於20℃下，添加至(R)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(中間物113，1.46克，5.74毫莫耳)在THF(20毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物在20℃下攪拌70小時。蒸發THF，並將水溶液以醋酸乙酯(100毫升)洗滌，以移除任何不純物。以1M檸檬酸使水溶液酸化，且於醋酸乙酯(100毫升)中萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得(R)-2-(甲硫基)-

4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸(1.230 克, 89%), 為白色固體;
 ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.99-2.20 (3H, m), 2.39-2.49 (1H, m),
 2.62 (3H, s), 4.03-4.11 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 5.66-5.70 (1H, m), 9.02
 (1H, s)

m/z (ES+) ($M+H$) $^+$ = 241; HPLC t_R = 0.59 分鐘。

中間物 115

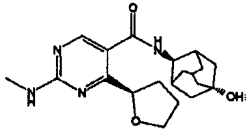
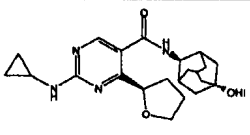
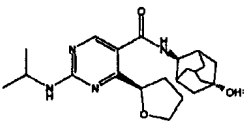
N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-
 甲醯胺

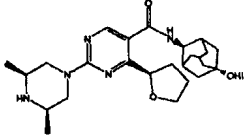
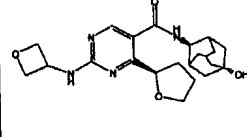
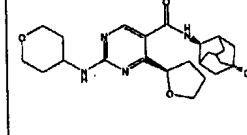
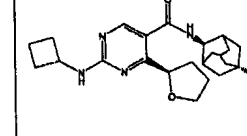


於 0°C 下, 將 3-氯基過氧苯甲酸 (70%) (1.392 克, 5.65 毫莫耳)
 以一份添加至 DCM (45 毫升) 中之 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲
 硫基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺 (實例 166, 1.1 克, 2.82
 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應
 混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋, 並以飽和 NaHCO_3 (4x75 毫升)
 與飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾
 燥, 過濾, 及蒸發, 而得 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基
 -4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺 (1.180 克, 99%), 為白色固
 體;

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.60 (3H, m), 1.74-1.85 (6H, m),
 1.90-1.98 (2H, m), 2.08-2.31 (6H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.90-
 4.04 (2H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 5.24 (1H, t), 7.88 (1H, d), 9.17 (1H, s)
 m/z (ES+) ($M+H$) $^+$ = 422; HPLC t_R = 1.31 分鐘。

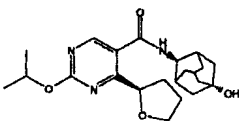
下列實例係以類似實例 159 之方式，使用中間物 115 與適當胺起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	167	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (1H, s), 1.52 (2H, t), 1.76-1.86 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.14-2.26 (4H, m), 2.81 (1H, s), 3.04 (3H, d), 3.90 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.18-4.24 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.33 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.72 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 373 ; HPLC t_R = 1.37 分鐘
	170	2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.80-0.86 (2H, m), 1.37 (1H, s), 1.49-1.53 (2H, m), 1.76-1.85 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.15-2.26 (4H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.90 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.18-4.24 (1H, m), 5.10 (1H, t), 5.51 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.73 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 399 ; HPLC t_R = 1.56 分鐘
	171	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.48-1.58 (3H, m), 1.72-1.86 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.13-2.25 (4H, m), 2.76 (1H, s), 3.89 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.11-4.25 (2H, m), 5.08 (1H, t), 5.23-5.27 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.68 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 401 ; HPLC t_R = 1.79 分鐘

	172	2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.14 (6H, dd), 1.45-1.57 (4H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.14-2.26 (4H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.74-2.90 (3H, m), 3.90 (1H, q), 3.98-4.04 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.08 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.74 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 456 ; HPLC t _R = 1.59 分鐘
	173	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.41-1.58 (3H, m), 1.75-1.85 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.14-2.24 (4H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 3.90 (1H, q), 3.97-4.03 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 4.60 (2H, t), 4.95-5.00 (2H, m), 5.07 (1H, t), 5.14 (1H, 六重峰), 5.83 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.71 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 415 ; HPLC t _R = 1.31 分鐘
	174	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(氧陸圈-4-基胺基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 1.48-1.62 (6H, m), 1.73-1.84 (6H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 1.99-2.11 (4H, m), 2.14-2.25 (4H, d), 2.71 (1H, bs), 3.54 (2H, td), 3.87-3.93 (1H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 5.08 (1H, t), 5.34 (1H, s), 7.76 (1H, bs), 8.69 (1H, s)	m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ = 443 ; HPLC t _R = 1.56 分鐘
	175	2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (2H, d), 1.59 (3H, s), 1.61-1.73 (6H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 1.92-2.05 (5H, m), 2.09 (1H, s), 2.17-2.25 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.43 (1H, s), 5.04 (1H, bs), 7.69 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.25 (1H, s)	m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ = 413 ; HPLC t _R = 1.91 分鐘

下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 115 與適當

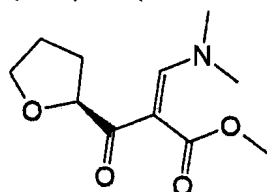
起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH^+
	176	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘓啖-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (1H, s), 1.41 (6H, d), 1.50-1.55 (2H, m), 1.75-1.85 (6H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.05-2.26 (6H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 3.91 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.20-4.25 (1H, m), 5.12 (1H, t), 5.33 (1H, 七重峰), 7.84 (1H, d), 8.86 (1H, s)	m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 402 ; HPLC t_R = 1.77 分鐘

使用下述中間物，且如下文所述製成。

中間物 117

(S,Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羧基)丙烯酸甲酯



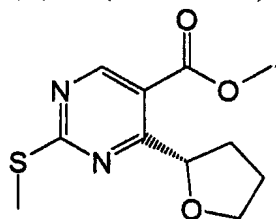
藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 (S)-3-酮基-3-(四氫呋喃-2-基)丙酸甲酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.83-1.92 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 3.05 (6H, s), 3.74 (3H, s), 3.83-3.96 (2H, m), 4.97 (1H, t), 7.67 (1H, s)

m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 228 ; HPLC t_R = 1.27 分鐘。

中間物 118

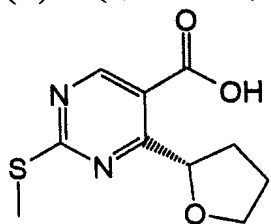
(S)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘓啖-5-羧酸甲酯



藉由關於中間物 28 所使用之相同方法，製自中間物 117。
 $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.10 (3H, m), 2.37-2.46 (1H, m),
 2.61 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.00-4.05 (1H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 5.68-5.74
 (1H, m), 8.88 (1H, s)
 m/z (ES+) (M+H) $^+$ = 255 ; HPLC t_R = 1.88 分鐘。

中間物 119

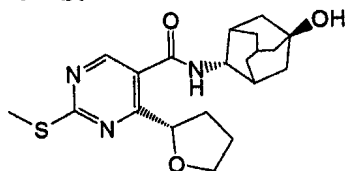
(S)-2-(甲硫基)-4-(四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 118；
 $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.17 (3H, m), 2.39-2.50 (1H, m),
 2.62 (3H, s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 5.71-5.77 (1H, m), 7.03
 (1H, bs), 9.03 (1H, s)
 m/z (ES+) (M+H) $^+$ = 241 ; HPLC t_R = 0.54 分鐘。

實例 177

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2S)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲
 醯胺



於環境溫度及氮氣下，將 N-乙基二異丙基胺 (11.89 毫升，
 68.25 毫莫耳) 添加至 DMF (40 毫升) 中之 (S)-2-(甲硫基)-4-(四氫
 呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸 (中間物 119，4.1 克，17.06 毫莫耳)、4-
 胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (3.48 克，17.06 毫莫耳) 及六氟磷酸

O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(7.79克, 20.48毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於EtOAc(50毫升)中, 且以水(100毫升)與飽和鹽水(100毫升)相繼洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。

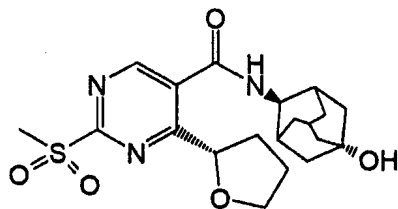
使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為MeOH中之1至6% DCM。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺(3.48克, 52.4%), 為灰白色固體;

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.59 (3H, m), 1.75-1.83 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.03-2.27 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.80-2.91 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 3.97-4.02 (1H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 5.14 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.86 (1H, s)

m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 390; HPLC t_R = 1.69分鐘。

中間物 121

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺

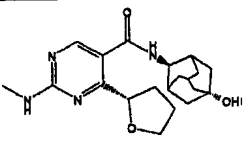
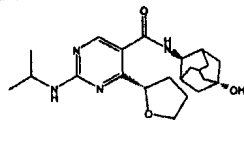
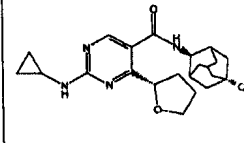


藉由關於實例4所使用之相同方法, 製自實例177;

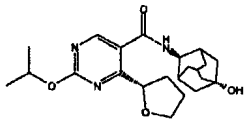
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.60 (3H, m), 1.74-1.85 (6H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.08-2.31 (6H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.90-4.04 (2H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 5.24 (1H, t), 7.88 (1H, d), 9.17 (1H, s)

m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 422 ; HPLC t_R = 1.30 分鐘。

下列實例係以類似實例 159 之方式，使用中間物 121 與適當胺起始物質製成：

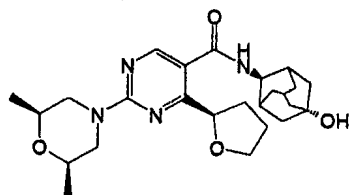
結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	178	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2S)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.40 (1H, s), 1.52 (2H, t), 1.76-1.85 (6H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.14-2.25 (4H, m), 2.78 (1H, s), 3.04 (3H, d), 3.90 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.19-4.24 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.31 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.71 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 373 ; HPLC t_R = 1.36 分鐘
	179	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍圈-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 (6H, dd), 1.40 (1H, s), 1.52 (2H, t), 1.75-1.83 (6H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.13-2.26 (4H, m), 2.76 (1H, s), 3.89 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.12-4.23 (2H, m), 5.08 (1H, t), 5.20 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.69 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 401 ; HPLC t_R = 1.78 分鐘
	180	2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍圈-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.132 MHz, CDCl ₃) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.81-0.85 (2H, m), 1.42 (1H, s), 1.53 (2H, t), 1.77-1.86 (6H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.15-2.25 (4H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 3.89 (1H, q), 4.01 (1H, q), 4.18-4.24 (1H, m), 5.10 (1H, t), 5.53 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.74 (1H, s)	m/z (ES ⁺) (M+H) ⁺ = 399 ; HPLC t_R = 1.56 分鐘

下列實例係以類似實例 75 之方式，使用中間物 121 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	$^1\text{H NMR } \delta$	MS m/e MH $^+$
	181	N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘓啉-5-甲醯胺	$^1\text{H NMR (400.132 MHz, CDCl}_3\text{)}$ δ 1.39 (1H, s), 1.41 (6H, d), 1.49-1.57 (2H, m), 1.76-1.85 (6H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.04-2.26 (6H, m), 2.76-2.85 (1H, m), 3.91 (1H, q), 4.00 (1H, q), 4.21-4.25 (1H, m), 5.12 (1H, t), 5.33 (1H, 七重峰), 7.82 (1H, d), 8.86 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) $^+$ = 402 ; HPLC t_R = 1.75 分鐘

實例 182

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-
-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘓啖-5-甲醢胺



使 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲磺醯基-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺(中間物 115, 12.3 克, 29.18 毫莫耳)與 (2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉(15 毫升, 121.12 毫莫耳)在 N₂ 下溶於 THF (150 毫升)中。將所形成之溶液在 20℃ 下攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並將粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為 EtOAc 中之 1 至 5% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸, 且以醚研製, 而得 2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺(7.80 克, 58.5%), 為白色固體。

使化合物藉對掌性層析進一步純化 (Merck, 100 毫米, 20 微米, Chiralpak AS 管柱, 流率: 150 毫升/分鐘), 以異己烷/EtOH 70/30 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 2-[(2S,6R)-2,6-

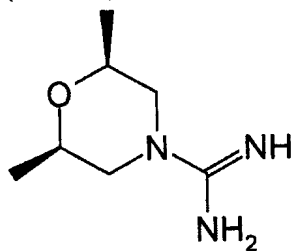
二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圖-2-基]嘓啖-5-甲醯胺 100% 對掌異構上純；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (6H, d), 1.41 (1H, s), 1.48-1.58 (2H, m), 1.75-1.85 (6H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.14-2.23 (4H, m), 2.62 (2H, t), 2.74-2.82 (1H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.91 (1H, q), 3.98-4.03 (1H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 4.63 (2H, d), 5.08 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.75 (1H, s)

m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$; HPLC $t_R = 1.96$ 分鐘。

中間物 173

(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羧醯亞胺醯胺



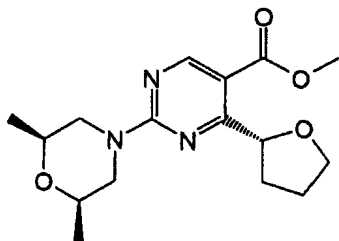
將胺甲醯胺基硫代酸甲酯半硫酸鹽(148 克，520.95 毫莫耳)以一份添加至已溫熱至 100°C 之水(5 份體積)(500 毫升)中之(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉(103 克，868.26 毫莫耳)內。將所形成之漿液在 100°C 下攪拌 1 小時。於無色溶液中，逐滴添加水(400 毫升，4 份體積)中之氯化鋇二水合物(127 克，520.95 毫莫耳)，並將反應混合物再留置加熱一小時，且使反應物冷卻至環境溫度，及經過代卡利特矽藻土濾出白色沉澱物，並使含水濾液蒸發至乾涸，接著與甲苯共沸。於殘留物中，添加乙醇(400 毫升，4 份體積)，且過濾白色固體，以乙醚(200 毫升，2 份體積)洗滌，風乾，獲得(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羧醯亞胺醯胺(92 克，55%)，並蒸發母液，且添加更多乙

醇(200毫升，2份體積)，濾出白色固體，以乙醇(200毫升，2份體積)洗滌，而得(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羧鹽亞胺鹽胺(3.2克，2%)。NMR似乎顯示正確結構；

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.09 (6H, d), 2.63 (2H, dd), 3.63-3.48 (2H, m), 3.83 (2H, d), 7.68 (4H, s)。

中間物 169

2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯



將(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羧鹽亞胺鹽胺(中間物 173，190毫克，0.98毫莫耳)，於20°C及氮氣下，以一份添加至DMF(10毫升)中之(R,Z)-3-(二甲胺基)-2-(四氫呋喃-2-羧基)丙烯酸甲酯(中間物 112，223毫克，0.98毫莫耳)與醋酸鈉(338毫克，4.12毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在80°C下攪拌4小時。LC-MS (EN01493-77-C2)顯示7%起始物質，故添加另外之(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-羧鹽亞胺鹽胺(20毫克，0.1當量)，並再留置攪拌2小時，LC-MS (EN01493-77-C4)顯示1.6%起始物質，使反應物冷卻至環境溫度，以水(100毫升)淹沒，以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以水(2 x 50毫升)洗滌，且將有機層置入相分離藥筒中，以移除水。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之30% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎

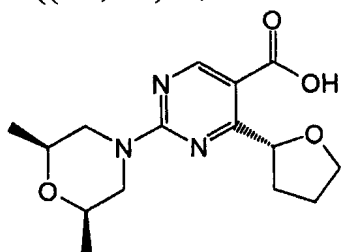
福啞基)-4-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(213毫克，67.5%)，為淡黃色油，其係於靜置時固化；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (6H, d), 2.05-1.78 (3H, m), 2.45-2.26 (1H, m), 2.75-2.48 (2H, m), 3.69-3.46 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.02-3.93 (1H, m), 4.17-4.03 (1H, m), 4.79-4.49 (2H, m), 5.71 (1H, dd), 8.74 (1H, s)。

m/z (ES+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 321$ ；HPLC $t_R = 2.27$ 分鐘。

中間物 170

2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啞基)-4-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸



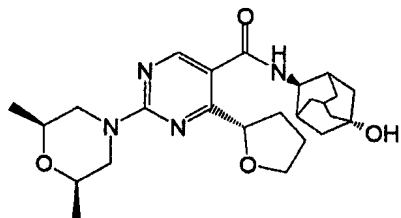
於氮氣下，將氫氧化鈉(0.327毫升，0.65毫莫耳)逐滴添加至甲醇(10毫升)中之2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啞基)-4-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(中間物169，105毫克，0.33毫莫耳)內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌3小時。LC-MS (EN01493-86-C1)顯示1%產物，故添加另外之氫氧化鈉(0.327毫升，0.65毫莫耳)，再2小時後，LC-MS (EN01493-86-C2)顯示2%產物，故添加5N NaOH(0.327毫升，5當量)，且將反應物攪拌過夜。LC-MS (EN01493-86-C3)顯示72%產物與28%起始物質，故使反應物溫熱至 40°C ，5小時後，LC-MS (EN01493-86-C7)顯示無起始物質。蒸發反應混合物，以水(50毫升)溶解，並以2M HCl將溶液調整至pH 3。將水層以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取，脫水乾燥，及蒸發，以提供2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啞基)-4-((R)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸(99毫克，99%)，

為白色固體；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (6H, d), 2.05-1.82 (3H, m), 2.47-2.25 (1H, m), 2.78-2.48 (2H, m), 3.70-3.47 (2H, m), 4.04-3.96 (1H, m), 4.18-4.04 (1H, m), 4.66 (2H, d), 8.85 (1H, s), 5.78-5.58 (1H, m)
 m/z (ES $^+$) (M+H) $^+$ = 308 ; HPLC t_R = 0.89 分鐘。

實例 183

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺



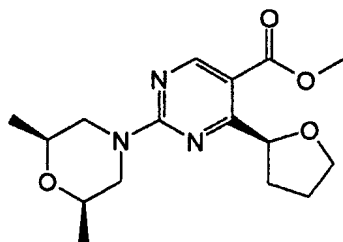
藉由關於實例 182 所使用之相同方法，製自中間物 172。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (6H, d), 1.45-1.60 (3H, m), 1.75-1.84 (6H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.63 (2H, dd), 2.76-2.81 (1H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.92 (1H, q), 3.98-4.03 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 4.63 (2H, d), 5.08 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.75 (1H, s)

m/z (ESI $^+$) (M+H) $^+$ = 457 ; HPLC t_R = 1.93 分鐘。

中間物 171

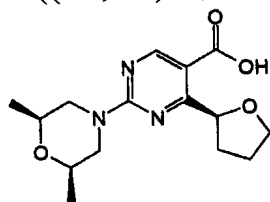
2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯



藉由關於中間物 169 所使用之相同方法，製自中間物 117；
 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28 (6H, m), 1.93-2.02 (3H, m),
 2.37-2.45 (1H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.85 (3H, s),
 4.04-4.19 (2H, m), 4.69-4.77 (2H, m), 5.75-5.79 (1H, m), 8.80 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 322$; HPLC $t_R = 2.14$ 分鐘。

中間物 172

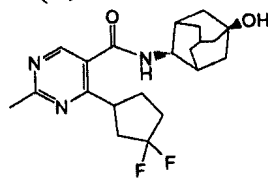
2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)-4-((S)-四氫呋喃-2-基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 170 所使用之相同方法，製自中間物 171。
 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (6H, d), 1.82-1.96 (3H, m),
 1.82-1.98 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.55-2.64 (2H, m), 3.52-3.57 (2H,
 m), 3.86-3.90 (1H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.58 (2H, d), 5.66-5.70 (1H, m),
 8.72 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 308$; HPLC $t_R = 0.93$ 分鐘。

實例 184

4-(3,3-二氟環戊基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

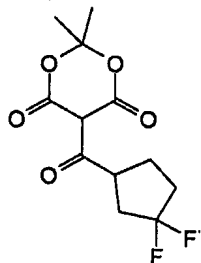


藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 125；
 $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.55-1.99 (11H, m), 2.02-2.23 (4H, m),
 2.24-2.29 (2H, m), 2.30-2.47 (2H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.73 (3H, s),
 3.76-3.89 (1H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 5.91-6.03 (1H, m), 8.57 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 392; HPLC t_R = 1.77 分鐘。

中間物 175

5-(3,3-二氟環戊羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮

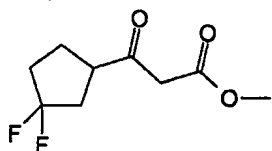


將 3,3-二氟氯化環戊碳醯(2.4 克，14.24 毫莫耳)在二氯甲烷(5 毫升)中之溶液，於 0°C 及氮氣下，逐滴添加至丙二酸亞異丙酯(2.257 克，15.66 毫莫耳)與吡啶(2.301 毫升，28.47 毫莫耳)在二氯甲烷(50 毫升)中之經攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之懸浮液在 0°C 下攪拌 45 分鐘，然後於室溫下 4 小時。將反應混合物以 DCM 稀釋，並以 1M 檸檬酸、水及飽和鹽水相繼洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 5-(3,3-二氟環戊羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮(3.20 克，81%)，為褐色油，將其使用於下一階段，而無需進一步純化。

m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 275; HPLC t_R = 2.34 分鐘。

中間物 122

3-(3,3-二氟環戊基)-3-酮基丙酸甲酯



將甲醇(50 毫升)以一份添加至 5-(3,3-二氟環戊羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮(中間物 175，3.2 克，11.58 毫莫耳)在甲苯(100 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應物加熱至 125

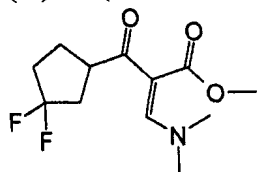
℃，並在此情況下保持4小時。使已冷卻之反應物蒸發至乾涸，而得粗產物，使粗產物藉急驟式矽膠(120克)層析純化，溶離梯度液為異己烷中之0至20% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得3-(3,3-二氟環戊基)-3-酮基丙酸甲酯(1.040克，43.5%)，為無色油；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.89-2.50 (6H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.75 (3H, s)

m/z 無顯著質量離子 - 無主要離子吸收峰在+或-ve=; HPLC t_R = 2.33 分鐘

中間物 123

(Z)-2-(3,3-二氟環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯



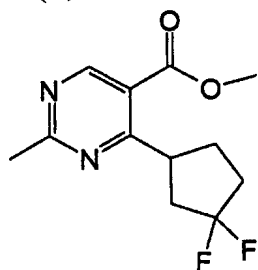
藉由關於中間物1所使用之相同方法，製自3-(3,3-二氟環戊基)-3-酮基丙酸甲酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.49 (6H, m), 2.60-3.43 (7H, m), 3.75 (3H, s), 7.71 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 262$; HPLC t_R = 1.70 分鐘。

中間物 124

4-(3,3-二氟環戊基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸甲酯

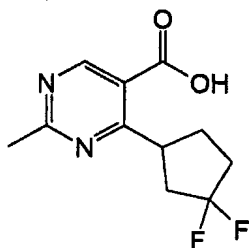


藉由關於中間物2所使用之相同方法，製自(Z)-2-(3,3-二氟環戊羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.97-2.27 (3H, m), 2.28-2.48 (2H, m), 2.58-2.73 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.25-4.36 (1H, m), 9.03 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 257$; HPLC $t_R = 2.19$ 分鐘

中間物 125

4-(3,3-二氟環戊基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸

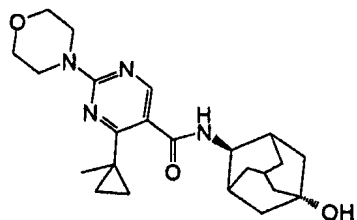


藉由關於中間物29所使用之相同方法，製自中間物124；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.14 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.33-2.54 (2H, m), 2.60-2.79 (1H, m), 2.81 (3H, s), 4.38-4.49 (1H, m), 7.52-9.12 (1H, m), 9.22 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 243$; HPLC $t_R = 1.69$ 分鐘。

實例 185

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺



將乙醇(10毫升)與THF(10.00毫升)中之4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘓啶-5-甲醯胺(中間物128, 0.45克, 0.90毫莫耳)與10%鈦/碳(45毫克, 0.04毫

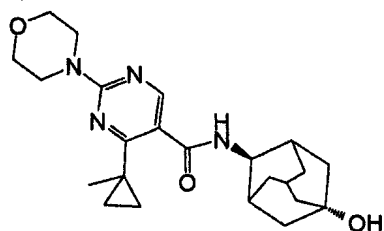
莫耳)，於氫大氣下，在1大氣壓及20℃下攪拌20小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，及蒸發，而得無色油。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為DCM中之0至6% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得順式N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺(0.087克，23.56%)，為白色固體，與反式N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺(0.042克，11.37%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.76-0.79 (2H, m), 1.20-1.26 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.54-1.57 (1H, m), 1.69-1.84 (8H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.23-2.28 (2H, m), 3.75 (4H, t), 3.85 (4H, t), 4.22-4.27 (1H, m), 6.45 (1H, d), 8.55 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 413; HPLC t_R = 1.71 分鐘

實例 186

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘓啶-5-甲醯胺



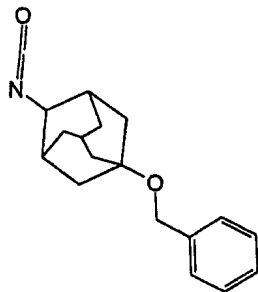
此化合物係得自實例 185 之合成，為副產物；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.75-0.81 (2H, m), 1.21-1.25 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.49-1.51 (1H, m), 1.62-1.84 (10H, m), 2.16-2.19 (1H, m), 2.29-2.33 (2H, m), 3.75 (4H, t), 3.85 (4H, t), 4.14-4.18 (1H, m), 6.48 (1H, d), 8.08 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 413 ; HPLC t_R = 1.71 分鐘。

中間物 176

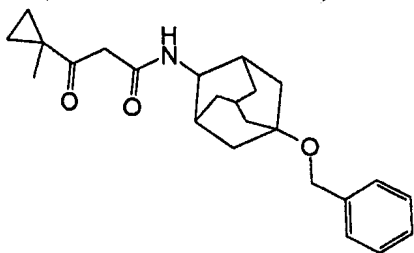
4-異氰酸基-1-苯基甲氧基金剛烷



將 20% 光氣在甲苯中之溶液 (16.57 毫升，31.5 毫莫耳) 添加至 5-苯基甲氧基金剛烷-2-胺鹽酸鹽 (4.63 克，15.76 毫莫耳) 中，並將所形成之懸浮液使用乾冰冷凝器在 100°C 下攪拌 6 小時，以避免光氣自反應混合物之損失。在加熱過程期間，使所有固體溶解。冷卻，過濾，及蒸發，而得粗產物 4-異氰酸基-1-苯基甲氧基金剛烷 (4.02 克，90%)，為紅色油。將中間物 176 使用於下一合成步驟，無需特徵鑒定。

中間物 126

3-(1-甲基環丙基)-3-酮基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙醯胺



將鋰雙(三甲基矽烷基)胺之溶液 (15.61 毫升，15.61 毫莫耳) 添加至 THF (15 毫升) 中，並於氮氣下冷卻至 -78°C。在氮氣下，逐滴添加 1-(1-甲基環丙基)乙酮 (1.532 克，15.61 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液，歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液於 -78°C 下攪拌 15 分鐘。在氮氣下，添加 4-異氰酸基-1-苯

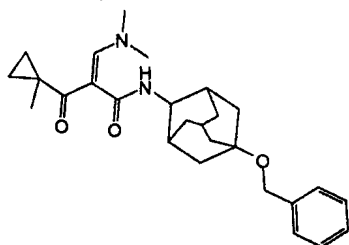
基甲氧基金剛烷(中間物 176, 4.02 克, 14.19 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之溶液, 歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液於 -78°C 下攪拌 1 小時, 並使其溫熱至 20°C , 歷經 1 小時。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl (250 毫升)中, 且以 EtOAc (2 x 150 毫升)萃取, 將有機層以水 (50 毫升)與鹽水 (50 毫升)洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得黃色油。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 20 至 60% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 3-(1-甲基環丙基)-3-酮基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙醯胺 (2.76 克, 51.0%), 為無色油。

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.89 (2H, m), 1.33-1.38 (5H, m), 1.71-2.02 (10H, m), 2.13-2.24 (3H, m), 3.33 (2H, 2xs), 3.93-4.07 (1H, m), 4.51 (2H, 2xs), 7.22-7.39 (5H, m), 7.75-7.86 (1H, m)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 382$; HPLC $t_R = 2.59$ 分鐘。

中間物 127

(Z)-3-二甲胺基-2-(1-甲基環丙烷羰基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙-2-烯醯胺



藉由關於中間物 1 所使用之相同方法, 製自中間物 126;

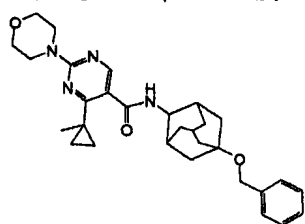
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.62-0.71 (2H, m), 1.01-1.18 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.48-1.53 (1H, m), 1.67-1.79 (3H, m), 1.83-1.90 (4H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 3.11 (6H, 2xs),

3.95-4.10 (1H, m), 4.52 (2H, 2xs), 7.21-7.25 (1H, m), 7.29-7.37 (5H, m),
7.90 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 437 ; HPLC t_R = 2.23 分鐘。

中間物 128

4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)
嘧啶-5-甲醯胺



將(Z)-3-二甲胺基-2-(1-甲基環丙烷羧基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙-2-烯醯胺(中間物 127, 0.6 克, 1.37 毫莫耳)在甲醇(3 毫升)中之溶液, 於 20°C 下, 逐滴添加至嗎福啉基甲脒氫溴酸鹽(0.289 克, 1.37 毫莫耳)與甲醇鈉(0.5M, 在 MeOH 中)(2.75 毫升, 1.37 毫莫耳)在甲醇(8 毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 80°C 下攪拌 4 小時。

使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶於 EtOAc (100 毫升)中, 且以水(75 毫升)與飽和鹽水(75 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 40 至 70% EtOAc。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺(0.450 克, 65.1%), 為無色油。

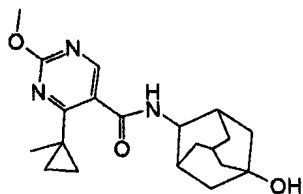
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.76-0.81 (2H, m), 1.21-1.29 (2H, m), 1.46 (3H, 2xs), 1.58-1.64 (1H, m), 1.73-1.97 (7H, m), 2.06-2.11 (1H, m),

2.19-2.23 (1H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 3.75 (4H, t), 3.85 (4H, t), 4.17-4.29 (1H, m), 4.51 (2H, 2xs), 6.44-6.56 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (5H, m), 8.56 (1H, 2xs)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 503 ; HPLC t_R = 2.98 分鐘。

實例 187

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基-4-(1-甲基環丙基)嘧啶-5-甲醯胺



將乙醇(5毫升)與 THF (5.00 毫升)中之 2-甲氧基-4-(1-甲基環丙基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺(中間物 130, 0.17 克, 0.38 毫莫耳)與 10% 鈦/碳(17 毫克, 0.02 毫莫耳), 於氬大氣下, 在 1 大氣壓及 20°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾, 並蒸發, 且再重複反應 24 小時。

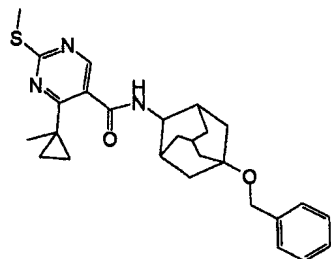
使反應混合物經過矽藻土過濾, 及蒸發, 而得無色油。將粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為 DCM 中之 2 至 7% MeOH。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基-4-(1-甲基環丙基)嘧啶-5-甲醯胺(0.080 克, 58.9%), 為白色固體;

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.87 (2H, m), 1.25-1.29 (2H, m), 1.43-1.48 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.56-1.59 (1H, m), 1.66-1.87 (8H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 2.17-2.36 (3H, m), 4.02 (3H, 2xs), 4.15-4.30 (1H, m), 5.90-6.41 (1H, m), 8.54 (1H, 2xs)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 358 ; HPLC t_R = 1.50 分鐘

中間物 129

4-(1-甲基環丙基)-2-甲硫基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘓啶
-5-甲醯胺



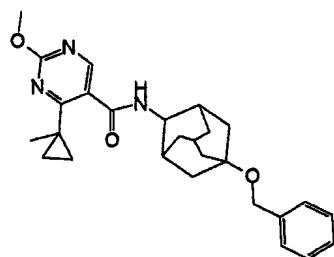
藉由關於中間物 128 所使用之相同方法，製自中間物 127；

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.86 (2H, m), 1.26-1.30 (2H, m), 1.49 (3H, 2xs), 1.59-1.66 (1H, m), 1.71-1.97 (8H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.56 (3H, 2xs), 4.18-4.31 (1H, m), 4.51 (2H, d), 6.30-6.38 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 8.59 (1H, 2xs)

m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 464；HPLC t_R = 2.83 分鐘。

中間物 130

2-甲氧基-4-(1-甲基環丙基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘓啶
-5-甲醯胺



於 0°C 下，將 3-氯基過氧苯甲酸 (70%) (1.276 克，5.18 毫莫耳) 以一份添加至 DCM (50 毫升) 中之 4-(1-甲基環丙基)-2-甲硫基-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘓啶-5-甲醯胺 (中間物 129，1.2 克，2.59 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。

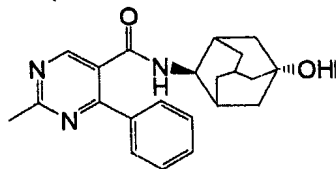
將反應混合物以 DCM (50 毫升) 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 (75 毫升)、2M NaOH (75 毫升) 及飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化，溶離梯度液為異己烷中之 50 至 100% EtOAc ，接著為 DCM 中之 20% MeOH (以沖洗出嘧啶酮)。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-甲氧基-4-(1-甲基環丙基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺 (0.170 克，14.68%)，為無色油，與 2-羥基-4-(1-甲基環丙基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺 (0.330 克，29.4%)，為白色固體；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.88 (2H, m), 1.23-1.28 (2H, m), 1.49 (3H, 2xs), 1.58-1.61 (1H, m), 1.72-1.97 (8H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.02 (3H, 2xs), 4.18-4.31 (1H, m), 4.51 (2H, 2xs), 6.37-6.42 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 8.61 (1H, 2xs)

m/z (ESI+) $\text{M}+\text{H}^+ = 447$; HPLC $t_R = 2.78$ 分鐘

實例 188

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-苯基嘧啶-5-甲醯胺



於 25°C 及氮氣下，將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋇 (456 毫克，1.2 毫莫耳) 以一份添加至 DMF (10 毫升) 中之 2-甲基-4-苯基嘧啶-5-羧酸 (214 毫克，1.00 毫莫耳)、4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽 (203 毫克，1.00 毫莫耳) 及 N-

乙基二異丙基胺(0.522 毫升，3.00 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 25°C 下攪拌 3 小時。

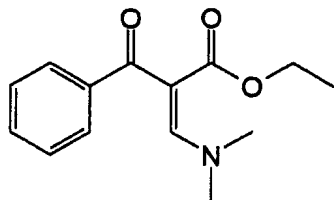
使反應混合物濃縮，並以 EtOAc (100 毫升)稀釋，且以飽和 NaHCO₃ (100 毫升)、飽和鹽水(100 毫升)及水(100 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱，5 μ 矽膠，30 毫米直徑，100 毫米長度)，使用水(含有 0.1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得 N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-苯基嘓啶-5-甲醯胺(189 毫克，52.1%)，為白色固體；

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.19 (2H, m), 1.47-1.67 (8H, m), 1.85-1.88 (3H, m), 2.69 (3H, s), 3.88 (1H, t), 4.36 (1H, s), 7.39-7.51 (3H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 8.64 (1H, s)

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 364；HPLC t_R = 1.42 分鐘。

中間物 131

(Z)-2-苯甲醯基-3-二甲胺基丙-2-烯酸乙酯

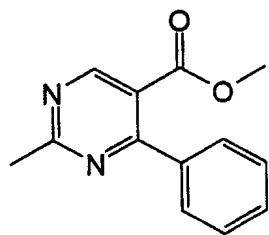


藉由關於中間物所使用之相同方法，製自 3-酮基-3-苯基丙酸乙酯；

m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 248；HPLC t_R = 1.79 分鐘。

中間物 132

2-甲基-4-苯基嘧啶-5-羧酸甲酯



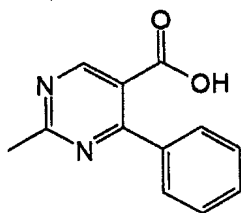
藉由關於中間物2所使用之相同方法，製自(Z)-2-苯甲鹽基-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.72 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.47-7.55 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 9.01 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 229$; HPLC $t_R = 1.76$ 分鐘。

中間物 133

2-甲基-4-苯基嘧啶-5-羧酸



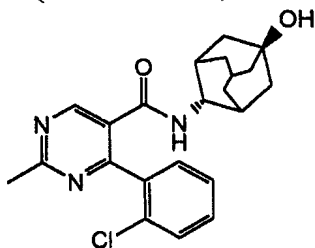
藉由關於中間物29所使用之相同方法，製自中間物132；

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.71 (3H, s), 7.45-7.53 (3H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 8.98 (1H, s), 13.44 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 215$; HPLC $t_R = 1.19$ 分鐘。

實例 189

4-(2-氯苯基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



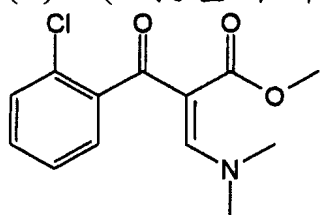
藉由關於實例188所使用之相同方法，製自中間物136；

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (2H, d), 1.22 (2H, d), 1.57-1.64 (1H, m), 1.73 (3H, d), 1.80-1.86 (3H, m), 1.83 (2H, d), 2.78 (3H, s), 3.94-3.99 (1H, m), 5.71 (1H, d), 7.38-7.41 (3H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 9.10 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 398$; HPLC $t_R = 1.53$ 分鐘。

中間物 134

(Z)-2-(2-氯基苯甲醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯



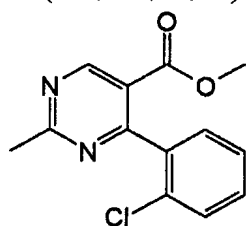
製自 3-(2-氯苯基)-3-酮基丙酸甲酯 /84745/ 藉由關於中間物 1 所使用之相同方法；

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (3H, bs), 3.25 (3H, bs), 3.38 (3H, s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.71 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 268$; HPLC $t_R = 1.50$ 分鐘。

中間物 135

4-(2-氯苯基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸甲酯



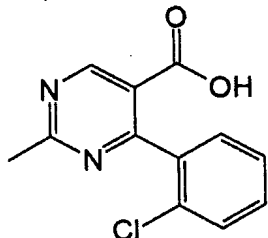
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 (Z)-2-(2-氯基苯甲醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸甲酯；

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 2.84 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.37-7.43 (4H, m), 9.19 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 263 ; HPLC t_R = 1.90 分鐘。

中間物 136

4-(2-氯苯基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸

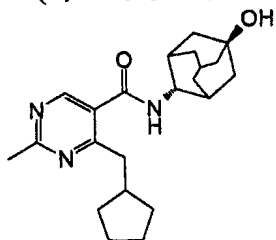


藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 135；

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 249 ; HPLC t_R = 1.41 分鐘。

實例 190

4-(環戊基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘓啶-5-甲醯胺



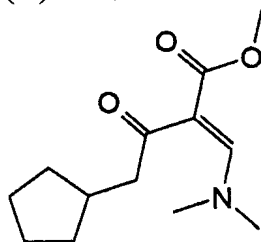
藉由關於實例 188 所使用之相同方法，製自中間物 140；

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.57-1.73 (9H, m), 1.81 (2H, s), 1.85 (1H, s), 1.96 (2H, d), 2.19 (1H, s), 2.27 (2H, s), 2.33 (1H, q), 2.74 (3H, s), 2.96 (2H, d), 4.21-4.25 (1H, m), 6.01 (1H, d), 8.57 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 370 ; HPLC t_R = 1.68 分鐘。

中間物 138

(E)-4-環戊基-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸甲酯



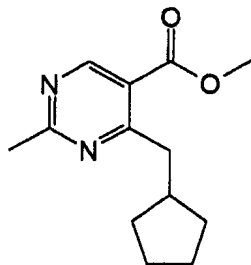
藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 4-環戊基-3-酮基丁酸甲酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.16 (2H, m), 1.46-1.60 (4H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.68 (2H, d), 3.01 (6H, bs), 3.73 (3H, s), 7.64 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 240$; HPLC $t_R = 1.90$ 分鐘。

中間物 139

4-(環戊基甲基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯



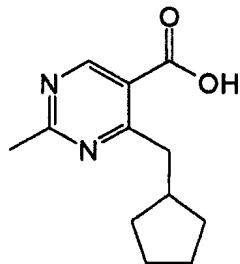
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 138；

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.22 (2H, m), 1.40-1.47 (2H, m), 1.55-1.64 (4H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.09 (2H, d), 3.86 (3H, s), 8.94 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 235$; HPLC $t_R = 2.31$ 分鐘。

中間物 140

4-(環戊基甲基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸

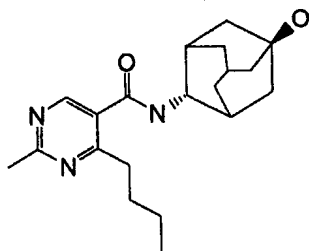


藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 139；

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 221$; HPLC $t_R = 0.68$ 分鐘。

實例 191

4-丁基-N-[(2*r*,5*s*)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

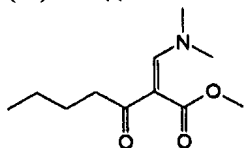


藉由關於實例 188 所使用之相同方法，製自中間物 144；
¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85 (3H, t), 1.23-1.35 (4H, m), 1.55-1.64 (6H, m), 1.71-1.74 (2H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.75 (2H, t), 3.93-3.98 (1H, m), 4.40 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (1H, s)

m/z (ESI+) (*M*+*H*)⁺ = 344；HPLC *t_R* = 1.45 分鐘。

中間物 142

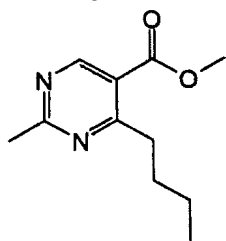
(*Z*)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基庚酸甲酯



藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 3-酮基庚酸甲酯，且使用而無需特徵鑑定，以製備中間物 143。

中間物 143

4-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯

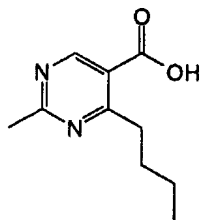


藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 (*Z*)-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基庚酸甲酯；

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 (3H, t), 1.30-1.39 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.86 (3H, s), 8.96 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 209$; HPLC $t_R = 1.94$ 分鐘。

中間物 144

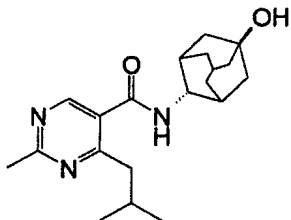
4-丁基-2-甲基嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 143；
 ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 (3H, t), 1.28-1.38 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.01-3.05 (2H, m), 8.94 (1H, s), 13.46 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 195$; HPLC $t_R = 1.35$ 分鐘。

實例 192

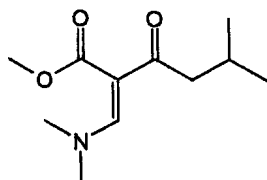
N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-異丁基-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 188 所使用之相同方法，製自中間物 148；
 ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 (6H, s), 1.33 (2H, d), 1.63 (4H, d), 1.71-1.74 (2H, m), 1.91 (2H, d), 1.98 (1H, s), 2.04-2.10 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.67 (2H, d), 3.96 (1H, t), 4.40 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.49 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 344$; HPLC $t_R = 1.39$ 分鐘。

中間物 146

(Z)-2-((二甲胺基)亞甲基)-5-甲基-3-酮基己酸甲酯

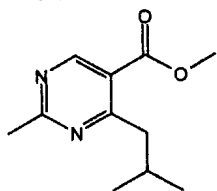


藉由關於中間物1所使用之相同方法，製自5-甲基-3-酮基己酸甲酯；

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 214$ ；HPLC $t_R = 1.48$ 分鐘。

中間物 147

4-異丁基-2-甲基嘓啖-5-羧酸甲酯



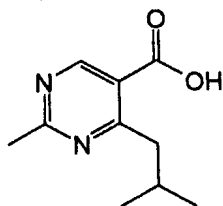
藉由關於中間物2所使用之相同方法，製自(Z)-2-((二甲胺基)亞甲基)-5-甲基-3-酮基己酸甲酯；

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (6H, d), 2.02-2.09 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.90 (2H, d), 3.86 (3H, s), 8.95 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 209$ ；HPLC $t_R = 1.82$ 分鐘。

中間物 148

4-異丁基-2-甲基嘓啖-5-羧酸



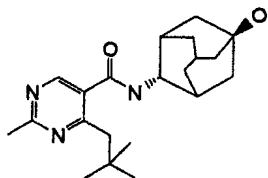
藉由關於中間物29所使用之相同方法，製自中間物147；

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (6H, d), 2.04-2.11 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.96 (2H, d), 8.94 (1H, s) COOH 信號極為擴散，且未見及。

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 195$ ；HPLC $t_R = 1.24$ 分鐘。

實例 193

4-(2,2-二甲基丙基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



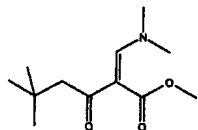
藉由關於實例 188 所使用之相同方法，製自中間物 152；

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (9H, s), 1.29-1.36 (2H, m), 1.59-1.66 (4H, m), 1.70-1.73 (2H, m), 1.90-2.02 (5H, m), 2.60 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.92-3.97 (1H, m), 4.39 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.52 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 358$ ；HPLC $t_R = 1.62$ 分鐘

中間物 150

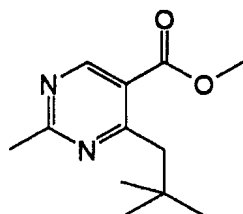
(Z)-2-((二甲胺基)亞甲基)-5,5-二甲基-3-酮基己酸甲酯



藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 5,5-二甲基-3-酮基己酸甲酯，且使用而無需特徵鑒定，以製備中間物 151。

中間物 151

2-甲基-4-新戊基嘧啶-5-羧酸甲酯



藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 (Z)-2-((二甲胺基)亞甲基)-5,5-二甲基-3-酮基己酸甲酯；

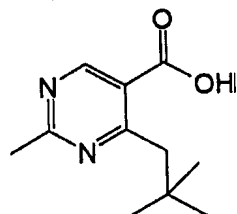
^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (9H, s), 2.64 (3H, s), 3.04 (2H,

s), 3.86 (3H, s), 8.94 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 223 ; HPLC t_R = 2.08 分鐘。

中間物 152

2-甲基-4-新戊基嘧啶-5-羧酸



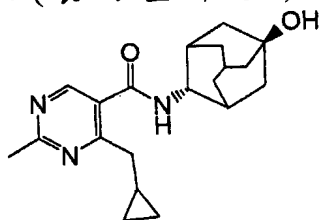
藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 151；

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (9H, s), 2.64 (3H, s), 3.10 (2H, s), 8.95 (1H, s), 13.56 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 209 ; HPLC t_R = 0.56 分鐘。

實例 194

4-(環丙基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



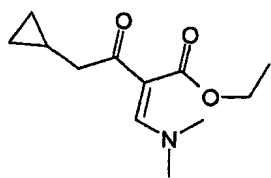
藉由關於實例 188 所使用之相同方法，製自中間物 156；

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.27 (2H, q), 0.46-0.51 (2H, m), 1.11-1.19 (1H, m), 1.37 (1H, s), 1.56-1.73 (4H, m), 1.78-1.84 (4H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.84 (2H, d), 4.19-4.25 (1H, m), 5.98 (1H, d), 8.59 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 342 ; HPLC t_R = 1.32 分鐘

中間物 154

(Z)-4-環丙基-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸乙酯



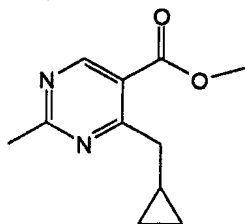
藉由關於中間物 1 所使用之相同方法，製自 4-環丙基-3-酮基丁酸乙酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.10-0.15 (2H, m), 0.45-0.51 (2H, m), 1.00-1.11 (1H, m), 1.30 (3H, t), 2.60 (2H, d), 2.83-3.20 (6H, m), 4.21 (2H, q), 7.66 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 226$; HPLC $t_R = 1.53$ 分鐘。

中間物 155

4-(環丙基甲基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯



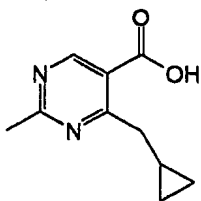
藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自 (Z)-4-環丙基-2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸乙酯；

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.19-0.25 (2H, m), 0.36-0.42 (2H, m), 1.06-1.15 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.97 (2H, d), 3.86 (3H, s), 8.97 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 207$; HPLC $t_R = 1.70$ 分鐘。

中間物 156

4-(環丙基甲基)-2-甲基嘧啶-5-羧酸

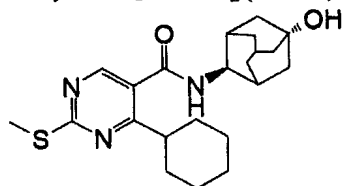


藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 155；

^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.30-0.35 (2H, m), 0.46-0.51 (2H, m), 1.22-1.28 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.13 (2H, d), 9.21 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 193$; HPLC $t_R = 1.13$ 分鐘。

實例 195

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲硫基)嘓啶-5-甲醯胺



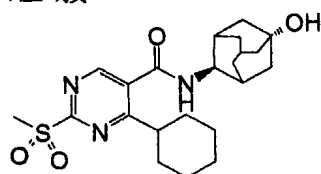
藉由關於實例 46 所使用之相同方法，製自中間物 158；

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18-1.28 (3H, m), 1.31-1.37 (2H, m), 1.49-1.78 (13H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.88-2.97 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.40 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.41 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 402$; HPLC $t_R = 2.29$ 分鐘。

中間物 174

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲磺基)嘓啶-5-甲醯胺



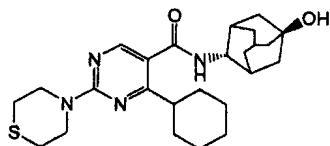
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 195；

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20-1.31 (3H, m), 1.35-1.39 (2H, m), 1.54-1.88 (15H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.99-4.04 (1H, m), 4.43 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.87 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 434 ; HPLC t_R = 1.87 分鐘。

實例 196

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺



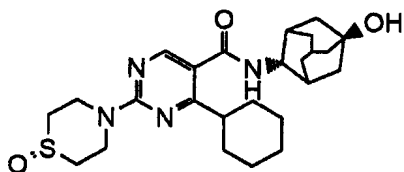
藉由關於實例 46 所使用之相同方法，製自中間物 174；

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.34 (5H, m), 1.44-1.53 (2H, m), 1.60-1.76 (11H, m), 1.91-2.03 (5H, m), 2.58-2.60 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.90 (1H, t), 4.07-4.10 (4H, m), 4.38 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 457 ; HPLC t_R = 2.56 分鐘。

實例 197

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(1-氧化硫代嗎福啉-4-基)嘧啶-5-甲醯胺



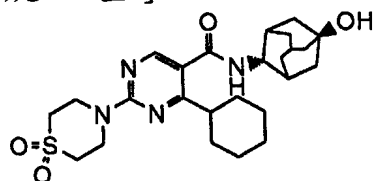
藉由關於實例 36 所使用之相同方法，製自實例 196；

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.34 (5H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.60-1.77 (11H, m), 1.91-2.06 (5H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.90-3.98 (3H, m), 4.38 (1H, s), 4.45-4.51 (2H, m), 8.11 (1H, d), 8.26 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 473 ; HPLC t_R = 1.69 分鐘。

實例 198

4-環己基-2-(1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺



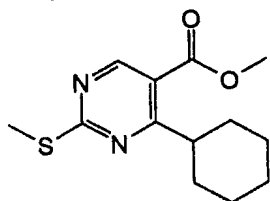
藉由關於實例 37 所使用之相同方法，製自實例 196；

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.34 (5H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.61-1.77 (11H, m), 1.90-2.04 (5H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.09-3.17 (4H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.20-4.27 (4H, m), 4.39 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.28 (1H, s)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 489；HPLC t_R = 1.98 分鐘。

中間物 157

4-環己基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸甲酯

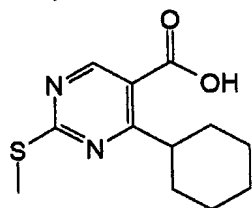


藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 61；

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 267；HPLC t_R = 3.11 分鐘。

中間物 158

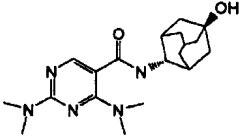
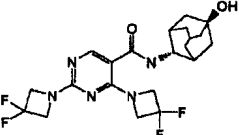
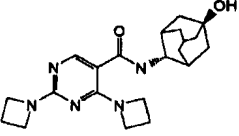
4-環己基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸



藉由關於中間物 29 所使用之相同方法，製自中間物 157；

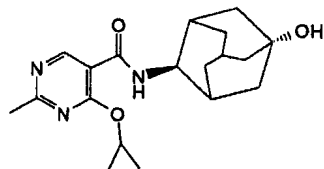
m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 253；HPLC t_R = 2.51 分鐘。

下列實例係以類似實例 21 之方式，使用中間物 42 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	199	2,4-雙(二甲胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (1H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.12-2.22 (3H, m), 2.99 (6H, s), 3.17 (6H, s), 4.12-4.20 (1H, m), 6.40 (1H, d), 8.30 (1H, s)	m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 360 ; HPLC t_R = 1.52 分鐘
	200	2,4-雙-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (1H, s), 1.55-1.61 (2H, m), 1.67-1.83 (6H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.16-2.22 (3H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.42 (8H, t), 5.96 (1H, d), 8.18 (1H, s)	m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 456 ; HPLC t_R = 1.87 分鐘
	201	2,4-雙(一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (499.803 MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.58 (3H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 1.75-1.79 (4H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.13-2.20 (3H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 4.06-4.14 (9H, m), 5.95 (1H, d), 8.12 (1H, s)	m/z (ESI+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 384 ; HPLC t_R = 1.49 分鐘

實例 202

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 161；

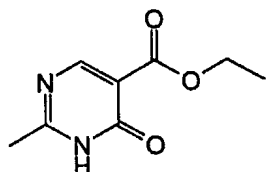
^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (1H, s), 1.46 (6H, d), 1.59 (2H,

d), 1.75-1.84 (6H, m), 1.94 (2H, d), 2.21 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.26 (1H, d), 5.73 (1H, 五重峰), 7.96 (1H, d), 9.17 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 346$; HPLC $t_R = 1.74$ 分鐘。

中間物 174

2-甲基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯



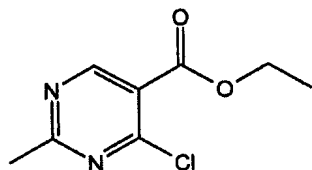
於室溫及氮氣下，將2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(9.35毫升，46.25毫莫耳)逐滴添加至乙醇(50毫升)中之乙醯亞胺鹽胺鹽酸鹽(4.37克，46.25毫莫耳)與乙醇鈉(17.27毫升，46.25毫莫耳)內，歷經5分鐘期間。將所形成之溶液在60°C下攪拌6小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於EtOAc(50毫升)中。藉過濾收集沉澱物，以EtOH(10毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得2-甲基-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯(4.17克，49.5%)，為乳黃色固體，使用之而無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.23 (3H, t), 2.21 (3H, s), 4.09-4.17 (2H, q), 8.31 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 183$; HPLC $t_R = 0.78$ 分鐘。

中間物 159

4-氯基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯



將氯化磷醯(50毫升，23.33毫莫耳)添加至2-甲基-6-酮基

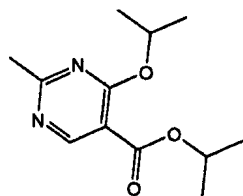
-1,6-二氫嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 174, 4.25 克, 23.33 毫莫耳)中。使不溶性混合物回流 30 分鐘。產物可溶於 POCl_3 中, 然而起始物質卻不能。在真空下移除過量 POCl_3 。使混合物蒸發至乾涸, 並再溶於 EtOAc (100 毫升) 中, 且以水 (75 毫升) 與飽和鹽水 (75 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 溶離梯度液為異己烷中之 10 至 30% EtOAc 。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得 4-氯基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯 (2.70 克, 57.7%), 為無色油。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3H, t), 2.78 (3H, s), 4.44 (2H, q), 9.05 (1H, s)

m/z (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+ = 201$; HPLC $t_R = 2.17$ 分鐘。

中間物 160

4-異丙氧基-2-甲基嘧啶-5-羧酸異丙酯



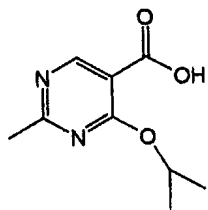
將 4-氯基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物 159, 186 毫克, 0.93 毫莫耳)、異丙醇 (3549 微升, 46.36 毫莫耳) 及鈉雙(三甲基矽烷基)胺 (927 微升, 0.93 毫莫耳) 於氮氣下混合, 並將反應物在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物以 EtOAc (40 毫升) 稀釋, 且以水 (10 毫升) 與飽和鹽水 (10 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗產物, 使用之而無需進一步純化。因其為混合物, 且具有弱發色團,

將其立即使用於下一步驟中；

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 225$ ；HPLC $t_R = 1.98$ 分鐘，33% (乙酯與異丙基醚加上異丙酯與乙醚)， $(M+H)^+ = 239$ ；HPLC $t_R = 2.24$ 分鐘，67% (異丙酯)

中間物 161

4-異丙氧基-2-甲基嘧啶-5-羧酸

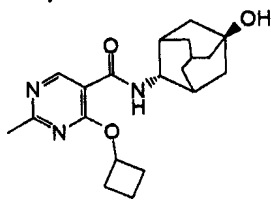


藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 160；
 ^1H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (6H, d), 2.69 (3H, s), 5.73 (1H, 五重峰), 9.13 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M-H)^- = 195$ ；HPLC $t_R = 0.93$ 分鐘

實例 203

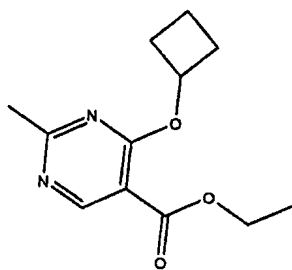
4-環丁氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 163；
 ^1H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (1H, s), 1.60 (2H, d), 1.70-1.85 (7H, m), 1.90-1.99 (3H, m), 2.13-2.25 (5H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.63 (3H, s), 4.27 (1H, d), 5.46 (1H, 五重峰), 7.95 (1H, d), 9.16 (1H, s)
 m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 358$ ；HPLC $t_R = 1.94$ 分鐘。

中間物 162

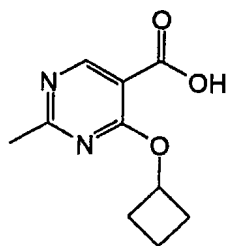
4-環丁氧基-2-甲基嘧啶-5-羧酸乙酯



藉由關於中間物 160 所使用之相同方法，製自中間物 159；
 m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 237；HPLC t_R = 2.18 分鐘。

中間物 163

4-環丁氧基-2-甲基嘧啶-5-羧酸

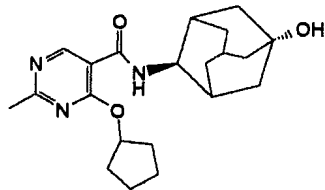


藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 162；
 ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.81 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m),
 2.21-2.32 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.68 (3H, s), 5.47 (1H, 五重峰),
 9.09 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 209；HPLC t_R = 1.18 分鐘。

實例 204

4-環戊氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

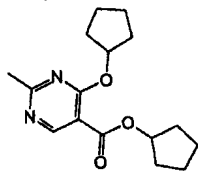


藉由關於實例 4 所使用之相同方法，製自中間物 165；
 ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (1H, s), 1.59 (2H, d), 1.66-1.91
 (12H, m), 1.94 (2H, d), 2.06-2.16 (2H, m), 2.17-2.26 (3H, m), 2.64 (3H, s),
 4.25 (1H, d), 5.79 (1H, 七重峰), 7.84 (1H, d), 9.15 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 372$; HPLC $t_R = 2.04$ 分鐘。

中間物 164

4-(環戊氧基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸環戊酯

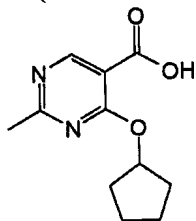


藉由關於中間物 160 所使用之相同方法，製自中間物 159；

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 291$; HPLC $t_R = 2.94$ 分鐘

中間物 165

4-(環戊氧基)-2-甲基嘓啶-5-羧酸



藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 164；

^1H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67-1.96 (6H, m), 2.02-2.13 (2H, m),

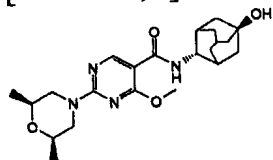
2.69 (3H, s), 5.81 (1H, 七重峰), 9.10 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M-H)^- = 221$; HPLC $t_R = 1.33$ 分鐘

實例 205

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啶-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并

[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘓啶-5-甲醯胺

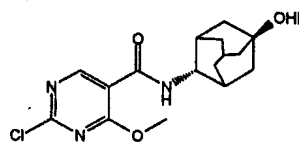


使 2-氯-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并 [3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘓啶-5-甲醯胺 (中間物 166, 0.215 克, 0.64 毫莫耳) 與順式-2,6-二甲基嗎福啶 (0.157 毫升, 1.27 毫莫耳) 懸浮於 THF (4 毫升)

中，並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 50°C，歷經 30 分鐘，及冷卻至室溫。將反應混合物以 EtOAc (20 毫升) 稀釋，且以飽和 NH₄Cl (10 毫升) 與飽和鹽水 (10 毫升) 相繼洗滌。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉製備型 HPLC 純化 (Waters XBridge 製備型 C18 OBD 管柱，5 μ 矽膠，50 毫米直徑，150 毫米長度)，使用水 (含有 0.5% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得 2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并 [3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺 (0.047 克，17.73%)，為白色固體。 ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, d), 1.43 (2H, d), 1.63-1.65 (4H, m), 1.69-1.72 (4H, m), 2.00 (2H, s), 2.05 (1H, s), 2.56-2.62 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.94 (1H, t), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, s), 4.55 (2H, d), 7.63-7.65 (1H, m), 8.61 (1H, s) m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 417; HPLC t_R = 1.90 分鐘。

中間物 166

2-氯-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并 [3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺

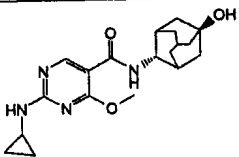
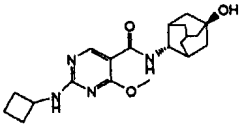


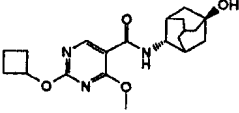
於 0°C 及氮氣下，將甲醇鈉 (0.050 克，0.92 毫莫耳) 以一份添加至 2,4-二氯-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺 (中間物 42，0.3 克，0.88 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內。將所形成之懸浮液攪拌 6 小時。將反應混合物以 EtOAc (75 毫

升)稀釋，並以 0.1M HCl (25 毫升)、水 (25 毫升)及飽和鹽水 (25 毫升)相繼洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗製 2-氯-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺 (0.250 克，84%) 產物，為黃色固體。直接使用於下一步驟中，無需進一步純化。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (2H, d), 1.62-1.65 (5H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.98 (1H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, s), 8.03 (1H, d), 8.64 (1H, d)
 m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 338; HPLC t_R = 1.62 分鐘。

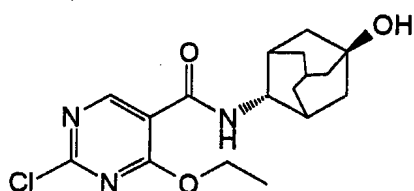
下列實例係以類似實例 205 之方式，使用中間物 166 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	^1H NMR δ	MS m/e MH^+
	206	2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.48-0.56 (2H, m), 0.69 (2H, d), 1.44 (2H, d), 1.64 (4H, d), 1.71 (4H, d), 2.00-2.05 (3H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.16 (2H, d), 3.95 (2H, d), 4.43 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.81-7.91 (1H, m), 8.55 (1H, s)	m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 359; HPLC t_R = 1.72 分鐘
	207	2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺	^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (2H, d), 1.62-1.69 (11H, m), 1.99 (4H, s), 2.04 (2H, s), 2.24 (2H, s), 3.96 (2H, d), 4.01 (2H, s), 4.42 (1H, s), 7.61 (1H, d), 8.53 (1H, s)	m/z (ES^+) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 373; HPLC t_R = 1.92 分鐘

	208	2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ³ ,7]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41 (2H, d), 1.62-1.66 (5H, m), 1.67-1.80 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.05-2.14 (2H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 3.94 (1H, t), 4.02 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.12-5.19 (1H, m), 7.80 (1H, d), 8.61 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 374 ; HPLC t _R = 1.95 分鐘
---	-----	---	--	--

中間物 167

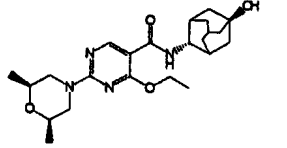
2-氯基-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1³,7]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺



藉由關於中間物 2 所使用之相同方法，製自中間物 42；

m/z (ES-) M⁻ = 350 ; HPLC t_R = 1.83 分鐘。

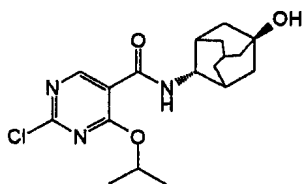
下列實例係以類似實例 205 之方式，使用中間物 167 與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	209	2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-4-乙氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 (3H, d), 1.26 (3H, s), 1.49 (3H, t), 1.56 (2H, d), 1.66 (1H, s), 1.75-1.82 (7H, s), 1.92-1.95 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.64 (2H, dd), 3.58-3.66 (2H, m), 4.22-4.26 (1H, m), 4.52 (2H, q), 7.75 (1H, d), 8.95 (1H, s)	m/z (ESI+) (M+H) ⁺ = 431 ; HPLC t _R = 2.11 分鐘

	210	2-(環丙胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.48-0.52 (2H, m), 0.66-0.69 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.35-1.47 (2H, m), 1.64 (4H, d), 1.72 (4H, d), 2.00 (2H, s), 2.04 (1H, s), 2.77 (1H, d), 3.98 (1H, t), 4.43 (1H, s), 4.52 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.78-7.90 (1H, m), 8.58 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 373 ; HPLC t _R = 1.51 分鐘
	211	4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.39 (3H, t), 1.44 (2H, d), 1.62-1.65 (4H, m), 1.70-1.73 (4H, m), 1.99 (2H, s), 2.04 (1H, s), 3.16 (1H, d), 3.97 (1H, t), 4.43 (1H, s), 4.45 (2H, q), 4.53 (2H, t), 4.75 (2H, t), 4.90 (1H, s), 7.66 (1H, d), 8.58 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 389 ; HPLC t _R = 1.45 分鐘
	212	2-(環丁基胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35-1.45 (5H, m), 1.55-1.65 (5H, m), 1.70-1.82 (5H, m), 1.99 (4H, s), 2.04 (1H, s), 2.23 (2H, s), 3.97 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, m), 7.65 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.55 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 387 ; HPLC t _R = 2.13 分鐘
	213	2-(環丁基氧基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1 ^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺	¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37-1.41 (4H, m), 1.44 (1H, s), 1.64 (5H, d), 1.70 (2H, s), 1.75-1.78 (3H, m), 1.82 (1H, d), 2.02 (3H, s), 2.07-2.12 (2H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 3.96 (1H, d), 4.43 (1H, s), 4.49 (2H, t), 5.10-5.17 (1H, m), 7.80 (1H, d), 8.67 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 388 ; HPLC t _R = 2.12 分鐘

中間物 168

2-氯-N-[(2r,5s)-5-羧基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺

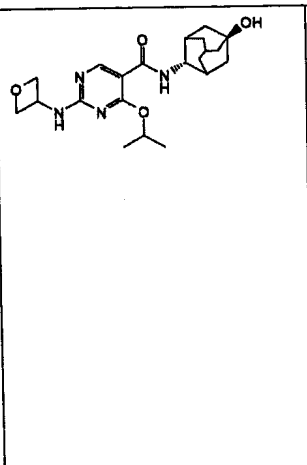
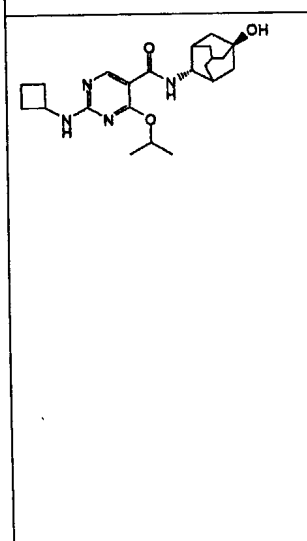
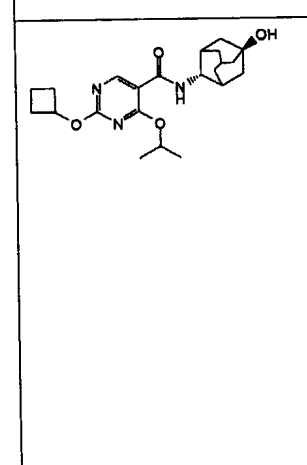


藉由關於中間物2所使用之相同方法，製自中間物42；

m/z (ES+) (M+H)⁺ = 366；HPLC t_R = 2.01 分鐘。

下列實例係以類似實例205之方式，使用中間物168與適當起始物質製成：

結構	實例	名稱	¹ H NMR δ	MS m/e MH ⁺
	214	2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.13,7]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.14 (6H, d), 1.38 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.45-1.48 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.71 (4H, s), 2.00 (2H, s), 2.05 (1H, s), 2.57-2.63 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.43 (1H, s), 4.50 (2H, s), 5.46-5.52 (1H, m), 7.66 (1H, d), 8.65 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 445； HPLC t_R = 2.17 分鐘
	215	2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.13,7]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.44-0.56 (2H, m), 0.66-0.70 (2H, m), 1.39 (6H, s), 1.47 (2H, d), 1.64 (4H, d), 1.72 (4H, d), 1.99 (2H, s), 2.05 (1H, s), 2.75 (1H, s), 3.98 (1H, t), 4.43 (1H, s), 5.53 (1H, s), 7.66-7.68 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.60 (1H, d)	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 387； HPLC t_R = 1.96 分鐘

	216	N-[(2r,5s)-5-羥基 三環并[3.3.1.1^{3,7},7] 癸-2-基]-4-(1-甲 基乙氧基)-2-(環 氧丙烷-3-基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (3H, d), 1.38 (3H, s), 1.45-1.48 (2H, m), 1.63-1.65 (4H, m), 1.69 (4H, d), 1.99 (2H, s), 2.05 (1H, s), 3.97 (1H, t), 4.43 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.76 (2H, t), 4.88 (1H, s), 5.46 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 403 ; HPLC t_R = 1.63 分鐘
	217	2-(環丁基胺基)- N-[(2r,5s)-5-羥基 三環并[3.3.1.1^{3,7},7] 癸-2-基]-4-(1-甲 基乙氧基)嘧啶-5- 甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (4H, d), 1.39 (2H, s), 1.45-1.48 (2H, m), 1.63-1.63 (3H, m), 1.65 (2H, s), 1.68 (2H, d), 1.70 (3H, s), 1.99 (4H, s), 2.05 (1H, s), 2.23 (2H, s), 3.97 (1H, t), 4.27 (1H, d), 4.40- 4.43 (1H, m), 5.46-5.52 (1H, m), 7.65 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.53-8.57 (1H, m)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 401 ; HPLC t_R = 2.18 分鐘
	218	2-(環丁基氧基)- N-[(2r,5s)-5-羥基 三環并[3.3.1.1^{3,7},7] 癸-2-基]-4-(1-甲 基乙氧基)嘧啶-5- 甲醯胺	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35- 1.40 (6H, m), 1.45 (2H, d), 1.63 (3H, d), 1.66 (2H, s), 1.73 (4H, t), 2.02 (3H, s), 2.06-2.15 (2H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 3.16 (1H, d), 3.97 (1H, t), 4.43 (1H, s), 5.09-5.16 (1H, m), 5.44-5.50 (1H, m), 7.76 (1H, d), 8.70 (1H, s)	m/z (ES+) (M+H)⁺ = 402 ; HPLC t_R = 1.77 分鐘

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號：98113218

※ 申請日：98.4.21

※IPC 分類

一、發明名稱：(中文/英文)

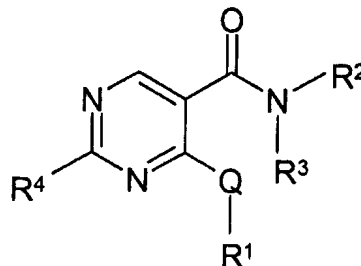
經取代之嘧啶-5-甲醯胺 281

SUBSTITUTED PYRIMIDIN-5-CARBOXAMIDES 281

C07D	239/42	2006.01
C07D	405/12	2006.01
C07D	403/04	2006.01
C07D	405/04	2006.01
C07D	413/04	2006.01
A61K	31/513	2006.01
A61K	31/506	2006.01

二、中文發明摘要：

式 (I) 化合物：

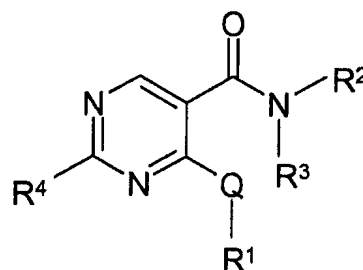


(I)

及其藥學上可接受之鹽，其中可變基團係被定義在文內；
本發明亦描述其在抑制 11 β HSD1 上之用途，製造彼等之方法，及包含彼等之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

A compound of formula (I):

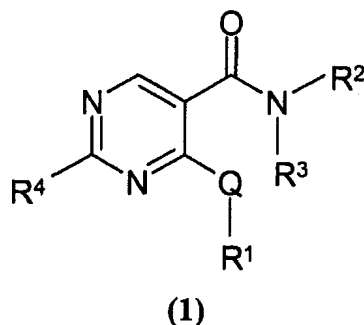


(I)

and pharmaceutically -acceptable salts thereof wherein the variable groups are defined within; their use in the inhibition of 11 β HSD1, processes for making them and pharmaceutical compositions comprising them are also described.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(1)化合物：



其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R⁸ 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₅ 環烷基及 C₃₋₅ 環烷基甲基(其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、雜環基、雜芳基、芳基、芳基 C₁₋₃ 烷基、雜芳基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₃ 烷基、雜環基 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 烯基及 C₃₋₇ 環烷基 C₂₋₃ 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C₁₋₃ 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基 S(O)_n- (其中 n 為 0, 1, 2 或 3)、R⁵CON(R^{5'})-、(R^{5'})(R^{5''})N-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)-、R^{5'}C(O)O-、R^{5'}OC(O)-、(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})-、R⁵SO₂N(R^{5''})-、(R^{5'})(R^{5''})NSO₂- 及 C₁₋₂ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C₁₋₃ 烷氧基(其中 R⁵ 為 C₁₋₃ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且 R^{5'}、R^{5''} 及 R^{5'''} 係獨立選自氫，與 C₁₋₃ 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₃ 烷

氧基、羧基及氰基，或 $R^{5'}$ 與 $R^{5''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為0,1或2，且該環係視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之環原子，係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^6 之取代基取代，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基）；

R^3 係選自氮、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基（其每一個係視情況被1,2或3個氰基原子取代）；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或

經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p$ -（其中 p 為0, 1, 2或3）、 $R^{13}CON(R^{13'})$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})N$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)$ -、 $R^{13'}C(O)O$ -、 $R^{13'}OC(O)$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})N-C(O)N(R^{13'''})$ -、 $R^{13}SO_2N(R^{13''})$ -、 $(R^{13'})(R^{13''})NSO_2$ -及 C_{1-2} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基（其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且 $R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原

子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q$ - (其中 q 為0, 1, 2或3)、 $R^{14}CON(R^{14'})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)$ -、 $R^{14'}C(O)O$ -、 $R^{14'}OC(O)$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})$ -、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})$ -、 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2$ - 及 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其

每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷鹽基及 C_{1-4} 烷磺鹽基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基；

R^6 , R^7 , R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氟基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中 a 為 0 至 2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16'''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和 5- 或 6-員環，視情況含有 1, 2 或 3 個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲鹽基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲鹽基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r-$ 及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_rC_{1-4}$ 烷基(其中 r 係獨立選自 0, 1

及2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自C₁₋₄烷基、C₂₋₄烷醯基及C₁₋₄烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基]；

R¹⁶係獨立選自C₁₋₃烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基；R^{16'}、R^{16''}及R^{16'''}係獨立選自氫，與C₁₋₃烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C₁₋₄烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽；

其條件是：

- i) 當-QR¹為N-(3-氯基-4-甲氧基苄基)胺基時，則-NR²R³不為N-(4-羥基環己基)胺基；與
- ii) 當-QR¹為2-氯苯基、4-氯基苯基或3-甲基苯基時，則R⁴不為嗎福啉基、四氫吡咯基、4-甲基六氫吡啶基、環己基甲胺基、2-甲氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基或環丙基甲胺基；

且排除：

2-[(2,4-二氯苯基)胺基]-N-(四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基]-4-(三氟甲基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-(二甲胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

2-(二甲胺基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-N-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[2-(4-甲氧基)苯基]胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[4-(4-甲氧基)苯基]胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[4-(4-甲氧基)苯基]胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[3-(4-甲氧基)苯基]胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

2-乙基-4-甲基-N-[(4-氫-2-呋喃基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[(4-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-乙基-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[(3-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-(4-乙基-1-六氫吡咩基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(2-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲基-2-(4-嗎福啉基)-N-[2-(1-四氫吡咯基) 乙基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-[(苯基 甲基) 胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-[[(3-甲氧苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-(2-苯并呋唑基 胺基)-N-環己基-N,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-乙基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(環己胺基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β) 2-(二甲胺基)-4-甲氧基-N-(八氫-1-甲基

-3,5-甲烷基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-(甲硫基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-4-甲氧基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

(3 α ,3a β ,5 α ,6 β ,6a β)-4-乙氧基-2-甲基-N-(八氫-1-甲基-3,5-甲烷基環戊并[b]吡咯-6-基)-5-嘧啶甲醯胺；

(R)-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-4-(1-甲基乙氧基)-5-嘧啶甲醯胺；

2-胺基-N-(1-乙基-3-四氫吡咯基)-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

外向-2-胺基-N-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

(S)-4-乙氧基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-2-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-5-嘧啶甲醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-丙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲

醯胺；

N-[(1-丁基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶甲

醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲

醯胺；

4-乙氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲

醯胺；

4-甲氧基-2-甲基-N-[(1-甲基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲

醯胺；

N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-4-甲氧基-2-(1-甲基乙基)-5-嘧啶甲醯胺；

4-乙氧基-2-乙基-N-[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-甲基-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙基-2-甲基-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-乙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-丙氧基-2-胺基-5-嘧啶甲

醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-異丙氧基-2-胺基-5-嘧啶

甲醯胺；

N-(N-乙基四氫吡咯-2-基甲基)-4-甲氧基-2-甲胺基-5-嘧啶
甲醯胺；

N-(環己基)-4-甲基-2-六氫吡啶-1-基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環辛基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環丙基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2,4-二甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(4-甲基-1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-(1-四氫吡咯基)-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環戊基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-(甲硫基)-4-丙基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環己基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-4-甲基-2-[(苯基甲基)胺基]-5-嘧啶甲醯胺；

N-環庚基-2-[[(2-氟苯基) 甲基] 胺基]-4-甲基-5-嘧啶甲醯
胺；及

N-環丙基-2-(甲硫基)-4-苯基-5-嘧啶甲醯胺。

2. 如請求項1之式(1)化合物，其中：

Q 為 O、S、N(R⁸) 或單鍵；

R^8 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氟基原子取代)；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、雜芳基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氟基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_n$ - (其中 n 為0, 1, 2或3)、 $R^5 CON(R^{5'})$ -、 $(R^{5'})(R^{5''})N$ -、 $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$ -、 $R^{5'}C(O)O$ -、 $R^{5'}OC(O)$ -、 $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$ -、 $R^5 SO_2 N(R^{5''})$ -、 $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$ -及 C_{1-2} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基(其中 R^5 為 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個獨立選自羥基、鹵基及氟基之取代基取代；且

$R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 及 $R^{5'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氟基，或 $R^{5'}$ 與 $R^{5''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氟基]，其條件是，當 Q 為單鍵時， R^1 不為甲基；或

R^1 與 R^8 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及

硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^9 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^2 係選自 C_{3-7} 環烷基 $(CH_2)_m-$ 與 C_{6-12} 多環烷基 $(CH_2)_m-$ （其中 m 為0, 1或2，且該環係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^6 之取代基取代，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基）；

R^3 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基（其每一個係視情況被1,2或3個氟基原子取代）；

R^2 與 R^3 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個獨立選自 R^7 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_p-$ (其中 p 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{13}CON(R^{13'})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})N-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)-$ 、 $R^{13'}C(O)O-$ 、 $R^{13'}OC(O)-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NC(O)N(R^{13''''})-$ 、 $R^{13}SO_2N(R^{13''})-$ 、 $(R^{13'})(R^{13''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基 (其中 R^{13} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{13'}$ 、 $R^{13''}$ 及 $R^{13''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{13'}$ 與 $R^{13''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基、雜環基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基 [其每一個係視情況在可採用之碳原子上被

1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0, 1, 2 或 3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $R^{14'}C(O)O-$ 、 $R^{14'}OC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)N(R^{14'''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ 及 C_{1-2} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基 (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-7 員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基 (其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個氟原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環 (視情況含有 1 或 2 個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯

基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；

R^6 , R^7 , R^9 及 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 、 $R^{16}CO-$ 、 $R^{16}C(O)O-$ 、 $R^{16}CON(R^{16'})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})N-$ 、 $R^{16}S(O)_a-$ ，其中 a 為 0 至 2， $R^{16'}OC(O)-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NSO_2-$ 、 $R^{16}SO_2N(R^{16''})-$ 、 $(R^{16'})(R^{16''})NC(O)N(R^{16'''})-$ 、苯基及雜芳基[其中苯基與雜芳基係視情況經稠合至苯基、雜芳基或飽和或部份飽和 5- 或 6-員環，視情況含有 1, 2 或 3 個獨立選自氮、氧及硫之雜原子，且所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷胺基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺甲醯基、二- $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)胺甲醯基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_r-$ 及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_rC_{1-4}$ 烷基 (其中 r 係獨立選自 0, 1 及 2)，及視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷醯基及 C_{1-4} 烷磺醯基之取代基取代，其每一個係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基]；

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；
 $R^{16'}$ 、 $R^{16''}$ 及 $R^{16'''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4}

烷氧基、羧基及氰基)；

或其藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之式(1)化合物，其中：

Q為單鍵；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^2 為金剛烷基，視情況被1,2或3個獨立選自 R^6 之取代基取代；

R^3 為氫；

R^4 係選自氫、 R^{10} 、 $-SR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 及 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基 C_{1-3} 烷基、雜芳基 C_{1-3} 烷基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-2} 烷基，視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、羧基及 C_{1-3} 烷氧基；且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^{11} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基及 C_{3-7} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 烯基以及 C_{3-7} 環烷基 C_{2-3} 炔基

[其每一個係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-3} 烷基、羥基、鹵基、酮基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為0, 1, 2或3)、 $R^{14}CON(R^{14'})-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})NC(O)-$ 、 $(R^{14'})(R^{14''})N-C(O)N(R^{14''''})-$ 、 $R^{14}SO_2N(R^{14''})-$ 及 $(R^{14'})(R^{14''})NSO_2-$ (其中 R^{14} 為 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個獨立選自羥基、鹵基及氰基之取代基取代；且

$R^{14'}$ 、 $R^{14''}$ 及 $R^{14''''}$ 係獨立選自氫，與 C_{1-3} 烷基，視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羧基及氰基，或 $R^{14'}$ 與 $R^{14''}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成4-7員飽和環)，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代]；且

R^{12} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 環烷基及 C_{3-5} 環烷基甲基(其每一個係視情況被1, 2或3個氟基原子取代)；或

R^{11} 與 R^{12} 和彼等所連接之氮原子一起形成飽和單、雙環狀或經橋接之環系統，視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子，且視情況經稠合至飽和、部份飽和或不飽和單環狀環(視情況含有1或2個獨立選自氮、氧及硫之其他環雜原子)，其中所形成之環系統係視情況在可採用之碳原子上被1, 2或3個獨立選自 R^{15} 之取代基取代，且視情況在可採用之氮上被獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烷醯基之取代基取代；

R^6 與 R^{15} 係獨立選自羥基、鹵基、酮基、羧基、氰基、三氟甲基、 R^{16} 、 $R^{16}O-$ 及 $R^{16}CO-$ ，

R^{16} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基，視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，
取代基獨立選自羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基及氰基；
或其藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項 1 之化合物，其係選自下列：

4-環丙基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶
-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯
胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧
啶-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-
甲醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲
醯胺；

4-第三-丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基-4-丙基硫基-嘧
啶-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙基硫基嘧啶-5-甲
醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-嘧啶-5-甲
醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-甲基-嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-環丙基-2-嗎福啉基-嘓啖-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-第三-丁基-2-嗎福啉-4-基嘓啖-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-4-甲基-2-嗎福啉-4-基嘓啖-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2,4-雙(丙基硫基)嘓啖-5-甲醯胺；

2-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

4-二甲胺基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

{(3S)-1-[5-(環己基胺甲醯基)-4-(丙基硫基)嘓啖-2-基]六氫吡啖-3-基}醋酸；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-甲胺基-2-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

4-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-4-丙基硫基嘓啖-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡咩-1-基)-N-(2-金剛烷基)-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡咩-1-基)-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

N-(2-金剛烷基)-2-[4-(二甲基胺甲醯基)六氫吡咩-1-基]-4-丙基硫基-嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基-4-丙氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(3S)-氧伍園-3-基]胺基嘧啶-5-甲醯胺

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2,4-二嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺

4-環丙基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡烷-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡烷-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺

4-環丙基-2-(2,6-二甲基嗎福啉-4-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-((2s,5r)-5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(一氮四環-1-基)-4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊基胺基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福
啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福
啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-(二甲胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶
-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡嘧啶-1-基]-N-[(2r,5s)-5-
羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥
基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基胺基)嘧
啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲
基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-哌喃-4-
基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-2-甲基丙
基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺
基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥乙基)胺基]
嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡嘧
啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-2-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基}胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-{[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]胺基}嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環戊氧基)-4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丙基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

(4-環丙基-2-嗎福啉基嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮

1-(4-(4-環丙基-5-(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-羰基)嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(4-環丙基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)嘧啶-5-基)(3-(吡啶-3-基)四氫吡咯-1-基)甲酮；

4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(1-酮基-1,4-噻吡烷-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(1,1-二酮基-1,4-噻吡烷-4-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-胺基-4-環丁基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-一氮四環-1-基-4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(二甲胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(異丙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-1,1-二甲

基乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環戊基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-[(1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-[(1,1-二氧化四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-2-(環戊氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-異丙氧基嘧啶-5-

甲 醯 胺 ；

4-環 丁 基 -2-(環 丁 基 氧 基)-N-[(2r,5s)-5-羥 基 金 剛 烷 -2-基]嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 丁 基 -N-[(2r,5s)-5-羥 基 金 剛 烷 -2-基]-2-(環 氧 丙 烷 -3-基 氧 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-丙 -2-基 氧 基 嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

2-環 丁 基 氧 基 -4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -2-環 戊 氧 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-(環 氧 丙 烷 -3-基 氧 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-[(2s,5r)-5-羥 基 金 剛 烷 -2-基]-2-硫 代 嗎 福 啉 -4-基 嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-(1-酮 基 -1,4-噻 吡 烷 -4-基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -2-(1,1-二 酮 基 -1,4-噻 吡 烷 -4-基)-N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-甲 氧 基 嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-甲 胺 基 嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -2-[(2S,6R)-2,6-二 甲 基 嗎 福 啉 -4-基]-N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)嘧 啶 -5-甲 醯 胺 ；

4-環 戊 基 -N-(5-羥 基 -2-金 剛 烷 基)-2-[(1S,4S)-2-氧 -5-氮 雙 環 并

[2.2.1]庚-5-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(3S)-3-甲基嗎福啉-4-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(2S,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(3-酮基-4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-(環戊基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(一氫四環-1-基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧

啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-二甲胺基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡嘧啶-1-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啉-5-甲醯胺；

2-胺基-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-2-[(1,1-二酮基硫陸圈-4-基)胺基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(2-羥乙基胺基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(氧陸圈-4-基胺基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[3-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[3R)-氧伍圈-3-基]胺基]嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(4-甲磺醯基六氫吡嘧啶-1-基)嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[[3S)-氧伍圈-3-基]胺基]嘧啉-5-甲醯胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-[2-(羥甲基)嗎福啉-4-基]嘓啖-5-甲醢胺；

4-環戊基-2-(3,3-二氟一氮四園-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

4-環戊基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]嘓啖-5-甲醢胺；

4-環戊基-2-({2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]乙基}胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘓啖-5-甲醢胺；

4-環戊基-2-環丙基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-丙-2-基嘓啖-5-甲醢胺-2-(1-胺基環丙基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

2-(胺基甲基)-4-環戊基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘓啖-5-甲醢胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基嘓啖-5-甲醢胺；

2-(環丙胺基)-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

4-(3,3-二氟環丁基)-2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

2-環丁基氧基-4-(3,3-二氟環丁基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘓啖-5-甲醢胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)-4-(氧伍圓-2-基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(氧伍圓-2-基)-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2R)-氧伍圓-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2R)-氧伍圓-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圓-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍圓-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-(氧陸園-4-基胺基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲硫基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲胺基-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]-2-(丙-2-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]-2-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2R)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-[(2S)-氧伍園-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環戊基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-4-(1-甲基環丙基)-2-嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

(Z)-3-二甲胺基-2-(1-甲基環丙烷羰基)-N-(5-苯基甲氧基-2-金剛烷基)丙-2-烯醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-苯基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2-氯苯基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環戊基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-丁基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

N-[(2s,5r)-5-羥基金剛烷-2-基]-4-異丁基-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(2,2-二甲基丙基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-(環丙基甲基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-硫代嗎福啉-4-基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]-2-(1-氧化硫代嗎福啉-4-基)嘧啶-5-甲醯胺；

4-環己基-2-(1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基)-N-[(2r,5s)-5-羥基金剛烷-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(二甲胺基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(3,3-二氟一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2,4-雙(一氮四環-1-基)-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基-4-丙-2-基氧基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環丁基氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

4-環戊氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-甲氧基嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-4-乙氧基-N-(5-羥基-2-金剛烷基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基氧基)-4-乙氧基-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]嘧啶-5-甲醯胺；

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉-4-基]-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丙胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；

N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)-2-(環氧丙烷-3-基胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

2-(環丁基胺基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺；及

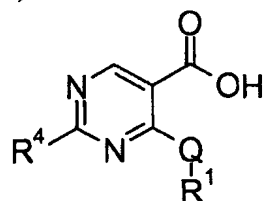
2-(環丁基氧基)-N-[(2r,5s)-5-羥基三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基]-4-(1-甲基乙氧基)嘧啶-5-甲醯胺。

5. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
6. 如請求項1之式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療處理溫血動物譬如人類之方法中。
7. 如請求項1之式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽，其係作

為藥劑使用。

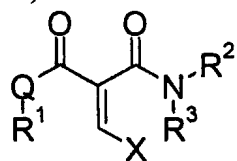
8. 一種如請求項1之式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生11 β HSD1抑制作用。
9. 一種在需要治療之溫血動物譬如人類中產生11 β HSD1抑制作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項1之式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽。
10. 一種製備式(1)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，此方法(其中可變基團除非另有指明否則均如請求項1中之定義)包括：

i) 使下式化合物：



或其反應性衍生物與式HNR²R³胺反應；

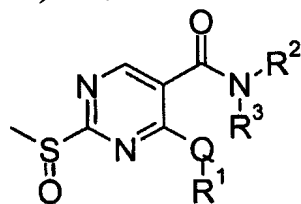
ii) 使下式化合物：



與R⁴-NH₂一起反應，其中X為二烷胺基或低

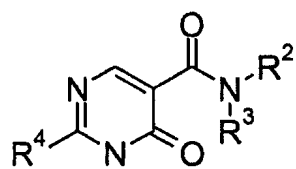
碳烷氧基；

iii) 當R⁴為-SR¹⁰時，使下式化合物：



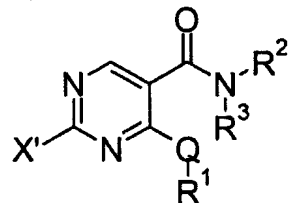
與適當親核劑反應，以使-SOMe轉化成-R⁴；

iv) 使下式化合物之經活化衍生物：



與式 Q-R¹ 親核劑反應；

v) 使下式化合物：



，其中 X' 為鹵基，與親核劑 R⁴ 反應；

然後，若必要或需要則：

i) 使式 (1) 化合物轉化成另一種式 (1) 化合物；

ii) 移除任何保護基；

iii) 解析對掌異構物；

iv) 形成其藥學上可接受之鹽。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：