

**發明專利說明書** 200530238

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93131193

※申請日期：97.10.14

※IPC 分類：C07D<sup>487/04</sup>,A61K<sup>31/4985</sup>A61P<sup>1/04, 7/06, 27/02, 29/00</sup>

9/00, 35/00, 3/00

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑并吡啶酪胺酸激酶抑制劑

IMIDAZOPYRAZINE TYROSINE KINASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商OSI醫藥有限公司

OSI PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

尼爾 吉布森

GIBSON, NEIL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州梅米爾市南瑟密斯路58號110室

58 SOUTH SERVICE ROAD, SUITE 110, MELVILLE, NY 11747,

U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 14 人)

姓名：(中文/英文)

1. 派屈希雅 安娜 貝克  
BECK, PATRICIA ANNE2. 卡拉 西莎里歐  
CESARIO, CARA3. 馬修 寇克斯  
COX, MATTHEW

4. 董漢清  
DONG, HAN-QING
5. 肯尼斯 佛爾曼  
FOREMAN, KENNETH
6. 馬克 約瑟夫 莫維希爾  
MULVIHILL, MARK JOSEPH
7. 安東尼 英諾森索 尼格洛  
NIGRO, ANTHONY INNOCENZO
8. 莉迪雅 莎洛盧  
SAROGLOU, LYDIA
9. 阿諾 G 史坦尼格  
STEINIG, ARNO G.
10. 孫滢川  
SUN, YINGCHUAN
11. 翁慶華  
WENG, QINGHUA
12. 道格拉斯 華納  
WERNER, DOUGLAS
13. 羅賓 威爾基斯  
WILKES, ROBIN
14. 強納森 威廉斯  
WILLIAMS, JONATHAN

**國 籍：**(中文/英文)

- |                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| 1.2.5.6.7.12.均美國 | U.S.A.                     |
| 3.8.13.14.均英國    | UNITED KINGDOM             |
| 4.10.11.中國大陸     | PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA |
| 9.德國             | GERMANY                    |

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年10月15日；60/511,712

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎之咪唑并吡啶，其鹽，與含其之組合物。特定言之，本發明係有關作為新穎酪胺酸激酶抑制劑之咪唑并吡啶，其可於動物體內，包括人體內，抑制酪胺酸激酶，供治療與/或預防多種疾病與病症，如：癌症。

磷醯基轉移酶為一種可轉移一種受質中含磷基團形成另一種受質之大型酵素家族。激酶為一種具有催化磷醯基轉移功能之酵素。該磷酸化反應通常為自ATP之磷酸根轉移成蛋白質受質之轉移反應。幾乎所有激酶均包含類似之250-300個胺基酸催化功能部位。至少已判別出400種之蛋白質激酶，構成結構上相關之磷醯基轉移酶之最大亞群，負責控制細胞內多種訊號轉導過程。蛋白質激酶可依其所磷酸化之受質(例如：蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸，等等)分類。已知蛋白質激酶序列基序通常分別相對應於此等激酶家族。脂質激酶(例如：PI3K)構成另一組結構上類似蛋白質激酶之激酶族群。

### 【先前技術】

出現在許多多肽中之"激酶功能部位"具有多種功能。此等多肽包括例如：穿膜受體、與多肽結合之細胞內受體、位於細胞質之多肽、位於核中之多肽與位於亞細胞結構之多肽。蛋白質激酶之活性可由多種機轉控制，且任一種蛋白質均可能受一種以上機轉控制。此等機轉包括例如：自體磷酸化作用、其他激酶之轉磷酸化作用、蛋白質-蛋白質

交互作用、蛋白質-脂質交互作用、蛋白質-聚核苷酸交互作用、配位體結合性及轉譯後修飾作用。

標靶蛋白質之磷酸化作用係因應多種不同細胞外訊號(激素、神經遞質、生長與分化因子，等等)、細胞循環過程、環境或營養壓力，等等產生。蛋白質與脂質激酶藉由添加磷酸根至如蛋白質或脂質之標靶上，來調節多種不同細胞過程。此等細胞過程包括例如：增生、生長、分化、新陳代謝、細胞循環過程、細胞凋亡、活動性、轉錄作用、轉譯作用與其他訊號過程。激酶會催化磷酸化反應，作為調控或調節標靶蛋白質之生物功能之分子開關。因此，蛋白質與脂質激酶可在訊號途徑中活化標靶蛋白質或去除標靶蛋白質之活性，或調控(直接或間接)標靶蛋白質之活性。此等標靶蛋白質可包括例如：新陳代謝酵素、調節性蛋白質、受體、細胞結構性蛋白質、離子通道或幫浦或轉錄因子。

蛋白質激酶之部份列表包括abl、AKT、bcr-abl、B1k、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1r、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ron、tie、tie2、TRK、Yes與Zap70。因此，蛋白質激酶代表一種在多種細胞過程中之調節作用中扮演中心角色，同時控制

細胞功能之大型蛋白質家族。因蛋白質磷酸化控制作用缺陷而無法控制之訊號已涉及多種疾病與病症，包括例如：發炎、癌症、過敏/氣喘、免疫系統疾病與病症、中樞神經系統(CNS)疾病與病症、心血管疾病、皮膚病與新血管形成。

最初發現蛋白質激酶可作為醫藥目標之動機係受到許多種病毒致癌基因會編碼具有構成性酵素活性之結構上經修飾之細胞蛋白質激酶所刺激。一項早期實例為勞氏肉瘤病毒(RSV)或鳥類肉瘤病毒(ASV)，其會在感染之雞中造成高度惡性之同型腫瘤或肉瘤。隨後因多種不同機轉而無法調節蛋白質激酶活性，而涉及多種重要人類病變之病理生理學，包括例如：癌症、CNS病症與免疫相關疾病。選擇性蛋白質激酶抑制劑之發展可阻斷因蛋白質激酶活性異常而引起之疾病病理與/或症狀，因此成為重要之醫療目標。

蛋白質酪胺酸激酶(PTKs)為催化細胞蛋白質中專一性酪胺酸殘基之磷酸化作用之酵素。受質蛋白質(經常指酵素本身)之此等轉譯後修飾作用即作為調節細胞增生、活化或分化作用之分子開關(可參見 Schlessinger 與 Ullrich 1992, Neuron 9:383-391)。許多種疾病中觀察到PTK活性異常或過高，包括良性與惡性增生病變及因免疫系統不適當活化所引起之疾病(例如：自體免疫病變)、異種移植排斥及移植物對抗宿主之疾病。此外，內皮細胞專一性受體PTKs如：KDR與Tie-2會媒介新血管形成過程，因此涉及支援癌症與其他涉及血管增生化不當之疾病之發展(例如：糖尿病視網膜病變、因老化造成斑變性之脈絡膜新血管增生化、乾癬、關

節炎、早產之視網膜病變、幼兒血管瘤)。

酪胺酸激酶可呈受體型(具有細胞外、穿膜與細胞內功能部位)或非受體型(全部在細胞內)。受體酪胺酸激酶(RTKs)包括大型之穿膜受體家族，其中有至少19種具有不同生物活性之不同RTK亞群。RTK家族包括對多種細胞型態之生長與分化具有重要性之受體(Yarden與Ullrich, *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478, 1988; Ullrich 與 Schlessinger, *Cell* 61:243-254, 1990)。RTKs之內因性功能為在結合配位體時活化，造成受體與多重細胞受質磷酸化，然後產生多種細胞反應(Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61:203-212)。因此，RTK所媒介之訊號轉導作用係由與專一性生長因子(配位體)之細胞外交互作用所啟動，然後典型地進行受體二聚化，刺激內因性蛋白質酪胺酸激酶活性與受體轉磷酸化反應。因此形成細胞內訊號轉導分子之結合位置，進而與多種可促進適當細胞反應(如：細胞分裂、分化、代謝效應及細胞外微環境變化)之細胞質訊號分子形成複合物(參見Schlessinger與Ullrich, 1992, *Neuron* 9:1-20)。

具有SH2(sre同系物-2)或磷酸酪胺酸結合(PTB)功能部位之蛋白質會以高度親和性結合活化之酪胺酸激酶受體與其受質，增多訊號進入細胞中。這兩種功能部位均可辨識磷酸酪胺酸(Fant1等人，1992, *Cell* 69:413-423; Songyang等人，1994, *Mol. Cell. Biol.* 14:2777-2785; Songyang等人，1993, *Cell* 72:767-778與Koch等人，1991, *Science* 252:668-678; Shoelson, *Curr Opin. Chem. Biol.* (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, *Curr Opin. Struct. Biol.* (1997), 7(6), 835-838)。現已知幾種與RTKs結合之細胞內受質蛋白質。其

分成兩大類:(1)具有催化性功能部位之受質;與(2)缺乏此等功能部位,但可作為適應物且與催化性活性分子結合之受質(Songyang等人, 1993, Cell 72:767-778)。受體或蛋白質與其受質之SH2或PTB功能部位之間交互作用之專一性係由緊鄰磷酸酪胺酸殘基周圍之胺基酸殘基決定。例如:SID功能部位與磷酸酪胺酸殘基周圍之胺基酸序列對特定受體之結合親和性之間差異性與其受質磷酸化圖形所出現之差異性呈相關性(Songyang等人, 1993, Cell 72:767-778)。觀察結果發現,各受體酪胺酸激酶之功能不僅由其表現型態與配位體利用性決定,亦由受特定受體所活化之下游訊號轉導途徑之排列及彼等刺激之作用時間及作用時效長短來決定。因此,磷酸化作用提供可決定專一性生長因子受體及分化因子受體所維持之訊號途徑選擇性之重要調節步驟。

已知有數種受體酪胺酸激酶,如:FGFR-1、PDGFR、Tie-2與c-Met,及其所結合之生長因子會影響新血管形成作用,但其中有些因子可能會間接促進新血管形成作用(Mustonen與Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995)。其中一種受體酪胺酸激酶稱為"胎兒肝激酶1"(FLK-1),為RTKs之III亞型之成員。人類FLK-1亦稱為"含激酶嵌插功能部位之受體"(KDR)(Terman等人, Oncogene 6:1677-83, 1991)。其亦稱為"血管內皮細胞生長因子受體2"(VEGFR-2),因為其與血管內皮細胞生長因子(VEGF)具有高度親和性。鼠科FLK-1/VEGFR-2亦稱為NYK(Oelrichs等人, Oncogene 8(1):11-15, 1993)。有多項研究(如彼等由上述Millauer等人之文獻提出者)顯示, VEGF

與 FLK-1/KDR/VEGFR-2 為一對在血管內皮細胞之增生作用(血管增生化作用)與血管之形成與萌發(新血管形成作用)上扮演重要角色之配位體-受體。因此，VEGF 在刺激正常與病態新血管形成作用上扮演某種角色 (Jakeman 等人，Endocrinology 133:848-859, 1993; Kolch 等人，Breast Cancer Research and Treatment 36: 139-155, 1995; Ferrara 等人，Endocrine Reviews 18(1); 4-25, 1997; Ferrara 等人，Regulation of Angiogenesis (L D. Goldberg 與 E. M. Rosen 編輯)，209-232, 1997)。此外，VEGF 已涉及控制及加強血管通透性 (Connolly 等人，1. Biol. Chem. 264: 20017-20024, 1989; Brown 等人，Regulation of Angiogenesis (LD. Goldberg 與 E.M. Rosen 編輯)，233-269, 1997)。

另一種與 FLK-1/KDR 有關之 III 亞型 RTK (DeVries 等人，Science 255:989-991, 1992; Shibuya 等人，Oncogene 5:519-524, 1990) 為 "鱈狀酪胺酸激酶-1" (Fit-1)，亦稱為 "血管內皮細胞生長因子受體 1" (VEGFR-1)。FLK-1/KDR/VEGFR-2 與 Flt-1/VEGPR-1 亞群之成員主要表現在內皮細胞上。此等亞群成員受到配位體之 VEGF 家族成員專一性刺激 (Klagsbum 與 D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259-270, 1996)。VEGF 與 Flt-1 之結合親合性高於 FLK-1/KDR，且會使血管內皮細胞發生有絲分裂 (Terman 等人，1992，如上述文獻；Mustonen 等人，如上述文獻；DeVries 等人，如上述文獻)。咸信 Flt-1 為血管發展期間之內皮組織構成作用所必需。Flt-1 表現作用與小白鼠胚胎初期血管發展有關，及與傷口癒合期間之新血管增生化有關 (Mustonen 與 Alitalo，如上述文獻)。Flt-1 在單核細

胞、破骨細胞與成骨細胞中之表現，及在成人組織如：腎小球之表現顯示此受體尚有其他與細胞生長無關之功能 (Mustonen與 Alitalo，如上述文獻)。

胎盤生長因子(P1GF)之胺基酸序列與VEGF序列具有顯著同質性(Park等人，1. Biol. Chem. 269:25646-54, 1994; Maglione等人，Oncogene 8:925-31, 1993)。以VEGF而言，不同P1GF物種來自mRNA之交替接合作用，且蛋白質呈二聚體型(Park等人，如上述文獻)。P1GF-1及P1GF-2對Flt-1具有高度結合親和性，P1GF-2亦傾向與神經纖維網素-1結合(Migdal等人 1. Biol.Chem. 273 (35):22272-22278)，但不會與FLK-1/KDR結合(Park等人，如上述文獻)。

已知當含有低濃度VEGF時，P1GF可加強VEGF對內皮細胞之血管通透性及有絲分裂效果(主要基於形成二聚體)(Park等人，如上述文獻)。

成信VEGF-B透過調控尿激酶型血纖維蛋白溶酶原活化劑與血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑1，而在調節細胞外母質降解、細胞附著及移動上扮演某種角色(Pepper等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1998), 95(20):11709-11714)。

VEGF-C亦可結合KDR/VEGFR-2，於活體外刺激內皮細胞增生與移動，於活體內模式中刺激新血管形成(Lymboussaki等人，Am. J Pathol. (1998), 153(2):395-403; Witzembichler等人，Am. J. Pathol (1998), 153(2), 381-394)。VEGF-C之轉殖基因過度表現僅造成淋巴血管增生及腫大，而血管則不受影響。不同於VEGF，VEGF-C之表現不受缺氧誘發(Ristimaki

等人，J. Biol. Chem. (1998), 273(14), 8413-8418)。

結構上類似 VEGF-C 之 VEGF-D 據稱會結合及活化至少兩種 VEGFRs，即 VEGFR-3/Flt-4 與 KDR/VEGFR-2。其最初係呈 c-fos 誘發之有絲分裂原選殖出，最主要表現在肺與皮膚之間葉細胞中 (Achen 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1998), 95(2), 548-553 與其中之參考文獻)。VEGF、VEGF-C 與 VEGF-D 據稱可於 Miles 活體內分析法中，當注射至皮膚組織中時，可誘發提高血管通透性 (PCT/US97 14696; WO98/07832, Witzembichler 等人，如上述文獻)。此等配位體在表現此等配位體之組織中調控血管過高通透性與內皮反應時之生理角色與重要性仍未確定。

Tie-2 (TEK) 為最近發現涉及重要新血管形成過程 (如：血管分支、萌發、再造、成熟與穩定) 之內皮細胞專一性 RTKs 之家族之成員。Tie-2 為最先判別出其促效劑配位體 (例如：刺激受體自體磷酸化與訊號轉導之新血管生成素 (Angiopoietin)1 ("Ang1"))，與拮抗劑配位體 (例如：新血管生成素 2 ("Ang2")) 之哺乳動物 RTK。最新之模式顯示，Ang1 配位體對 Tie-2 激酶之刺激作用直接涉及新血管之分支、萌發與向外生長，且內皮周邊之補充與交互作用支持該等細胞對維持血管完整性及誘發靜止上之重要性。Tie-2 缺乏 Ang1 之刺激作用或 Tie-2 自體磷酸化作用受到血管消退位置大量產生之 Ang2 之抑制作用可能造成血管結構流失及減少與母質之接觸，造成內皮細胞死亡，尤其當缺乏生長/存活刺激時。近來，已在人類關節炎關節之滑膜血管翳中發

現Tie-2之表現顯著向上調節，此點符合其在不當之新血管增生中之角色，表示Tie-2在類風濕關節炎發展中扮演某種角色。已知產生Tie-2之構成性活化型之點突變與人類靜脈變形病變有關。因此，Tie-2抑制劑適用於治療此等病變，及其他新血管增生不當之情況。

非受體酪胺酸激酶代表一種缺乏細胞外及穿膜序列之細胞酵素(參見Bohlen, 1993, Oncogene 8:2025-2031)。已判別出超過24種之非受體酪胺酸激酶，包括11個亞群(Src、Frk、Btk、Csk、Ab1、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack與LIMK)。非受體酪胺酸激酶之Src亞群係由最多數PTKs組成，包括Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr與Yrk。Src亞群酵素與致癌性及免疫反應有關。

P1k-1為一種絲胺酸/蘇胺酸激酶，係細胞循環發展之重要調節劑。其在組合有絲分裂紡錘體裝置及其動力學功能上扮演重要角色。P1k-1與相關激酶亦極度涉及其他細胞循環調節劑，如：依賴環素(cyclin)之激酶，之活化及去活化作用。高度之P1k-1表現與細胞增生活性有關。其經常在不同來源之惡性腫瘤中發現。P1k-1之抑制劑應可藉由瓦解涉及有絲分裂紡錘體及不當活化之依賴環素之激酶之過程，來阻斷細胞增生作用。

Cdc2 (cdk1)/環素B為另一種絲胺酸/蘇胺酸激酶酵素，其屬於依賴環素(cyclin)之激酶(cdks)家族。此等酵素涉及不同細胞循環發展階段之間之重要變遷。咸信，無控制之細胞增生(係癌症之特徵)與此等細胞中cdk活性提高有關。喪

失對cdk調節作用之控制時，經常造成過度增生性疾病與癌症 (Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter與 Pines, Cell, 79 : 573-582 (1994))。以cdc2/環素B激酶抑制劑抑制癌細胞中提高之cdk活性時，可壓抑增生作用且可恢復細胞循環發展之正常控制。

惡性細胞與一或多種細胞循環元素失去控制有關。此等元素之範圍為細胞表面受體之轉錄與轉譯之調節劑，包括似胰島素生長因子、胰島素生長因子-1(IGF-1)與胰島素生長因子-2 (IGF-2)。[M.J, Ellis, "似胰島素生長因子網與乳癌 (The Insulin-Like Growth Factor Network and Breast Cancer)", 乳癌，分子遺傳學，病原學與療法 (Breast Cancer, Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics), Humana Press 1999]。胰島素生長因子系統係由配位體家族、胰島素生長因子結合性蛋白質與受體組成。

IGF-1系統之主要生理角色為促進正常生長與再生，且過度表現之IGF-1R會啟動有絲分裂作用，促進依賴配位體之形成贅瘤之轉形作用。此外，IGF-1R在建立及維持惡性表型上扮演重要角色。

IGF-1R係呈雜聚體，其中包含數個二硫橋鍵。酪胺酸激酶催化位置與ATP結合位置均位在 $\beta$ -亞單位之細胞質部份中。不同於表皮生長因子(EGF)受體，IGF-1R仍未曾發現突變之致癌型。然而，已證實數種致癌基因會影響IGF-1與IGF-1R表現。已知IGF-1R表現下降與對轉形作用之抗性之

間具有相關性。細胞曝露到IGF-1R RNA之反義mRNA時，可防止數種人類腫瘤細胞株於軟洋菜中之生長。

細胞凋亡為普遍存在之生理過程，用於消除多細胞生物體中受傷或不要之細胞。成信無法調節之細胞凋亡涉及許多種人類疾病之病原學。細胞凋亡失敗會涉及多種癌症，及自體免疫病變。反之，細胞凋亡提高則與多種涉及細胞損失之疾病有關，如：神經變性病變與AIDS。因此，細胞凋亡之調節劑即成為重要之醫療目標。現已知腫瘤存活之主要模式為逃避細胞凋亡。IGF-1R於活體外與活體內中，均取消發展成細胞凋亡。亦發現IGF-1R含量下降至低於野生型含量時，會於活體內引起腫瘤細胞之細胞凋亡。IGF-1R瓦解造成細胞凋亡之能力似乎在正常之非腫瘤形成性細胞中下降。

不當之高蛋白質激酶活性涉及許多種因細胞功能異常所引起之疾病。其可能因與突變，酵素過度表現或不當活化有關，使激酶失去正常控制機轉；或因產生過多或過少之細胞素或生長因子亦參與激酶之訊號上游或下游之轉導作用，而直接或間接發病。所有此等情況下，選擇性抑制激酶之作用可能應具有有利效果。

1型似胰島素生長因子受體(IGF-1R)為穿膜RTK，主要與IGF-1結合，但亦會與IGF-II及胰島素呈低親和力結合。IGF-1與其受體之結合造成受體寡聚合、活化酪胺酸激酶、使分子間受體進行自體磷酸化及細胞受質進行磷酸化(主要受質為IRS1與Shc)。配位體活化之IGF-1R會誘發正常細

胞之有絲分裂活性，在異常生長中扮演重要角色。

有數項臨床報告提出 IGF-1 途徑於人類腫瘤發展中之重要角色：1) 多種腫瘤(乳房、結腸、肺、肉瘤)經常發現過度表現之 IGF-1R，且經常與侵略性之表型有關。2) 高濃度之循環中 IGF1 與攝護腺癌、肺癌及乳房癌危險性呈極強烈相關性。此外，IGF-1R 係活體內及活體外建立與維持轉形表型所必需 (Baserga R. *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, 1-6)。IGF-1R 之激酶活性係下列幾種致癌基因之轉形活性所必需：EGFR、PDGFR、SV40T、抗原、活化 Ras、Raf 與 v-Src。正常纖維母細胞中 IGF-1R 之表現會誘發新生贅瘤之表型，然後於活體內形成腫瘤。IGF-1R 之表現在不依賴固著之生長中扮演重要角色。IGF-1R 亦可保護細胞免於化療-、輻射-與細胞素-所誘發之細胞凋亡。反之，以顯著陰性 IGF-1R 抑制內因性 IGF-1R 時，發現三螺旋之形成或反義表現媒體可於活體外及動物模式之腫瘤生長中壓抑轉形活性。

已發現多種酪胺酸激酶(不論 RTK 或非受體酪胺酸激酶)均涉及與多種病原性病變有關之細胞訊號途徑，包括癌症、乾癬與其他過度增生性病變或過度免疫反應。因此，許多研究仍在探討涉及媒介或維持病症之激酶之抑制劑，以供治療此等疾病。此等激酶研究實例包括，例如：(1) 於癌症中抑制 c-Src (Brickell, *Critical Reviews in Oncogenesis*, 3:401-406 (1992); Courtneidge, *Seminars in Cancer Biology*, 5:236-246 (1994)、raf (Powis, *Pharmacology & Therapeutics*, 62:57-95 (1994)) 及依賴環素 (cyclin) 之激酶 (CDKs) 1、2 與 4 (Pines, *Current Opinion in Cell Biology*,

4:144-148 (1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, 7:773-780 (1995); Hunter與 Pines, *Cell*. 79:573-582 (1994))，(2)於術後再狹窄中抑制 CDK2 或 PDGF-R 激酶 (Buchdunger 等人，*Proceedings of the National Academy of Science USA*, 92:2258-2262 (1995))，(3)於阿茲海默氏症中抑制 CDK5 與 GSK3 激酶 (Hosoi 等人，*Journal of Biochemistry (Tokyo)*, 117:741-749 (1995); Aplin 等人，*Journal of Neurochemistry*, 67:699-707 (1996))，(4)於骨質疏鬆症中抑制 c-Src 激酶 (Tanaka 等人，*Nature*, 383:528-531 (1996))，(5)於 2 型糖尿病中抑制 GSK-3 激酶 (Borthwick 等人，*Biochemical & Biophysical Research Communications*, 210:738-745 (1995))，(6)於發炎中抑制 p38 激酶 (Badger 等人，*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279:1453-1461 (1996))，(7)於涉及新血管形成作用中抑制 VEGF-R 1-3 及 TIE-1 與 2 激酶 (Shawver 等人，*Drug Discovery Today*, 2:50-63 (1997))，(8)於病毒感染中抑制 UL97 激酶 (He 等人，*Journal of Virology*, 71:405-411 (1997))，(9)於骨骼及造血疾病中抑制 CSF-1R 激酶 (Myers 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:421-424 (1997)) 與 (10)於自體免疫疾病及移植排斥中抑制 Lck 激酶 (Myers 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:417-420 (1997))。

某些激酶之抑制劑可能適用於治療激酶未調節不當之疾病，但仍係維持疾病狀態所必需。此時，抑制激酶活性將可治癒或緩和此等疾病。例如：許多種病毒，如：人類乳頭狀瘤病毒，會破壞細胞循環，驅使細胞進入細胞循環之 S-期 (Vousden, *FASEB Journal*, 7:8720879 (1993))。在病毒感染後，

抑制必要之S-期起始活性如：CDK2，阻止細胞進入DNA合成時，可阻止細胞複製而瓦解病毒生命循環。此相同原理可用於保護體內正常細胞受到細胞循環專一性化療劑之毒性影響(Stone等人，Cancer Research, 56:3199-3202 (1996); Kohn等人，Journal of Cellular Biochemistry, 54:44-452 (1994))。抑制CDK 2或4將阻止正常細胞發展進入循環，並限制細胞毒性劑在S-期、G2或有絲分裂中之毒性。

此外，CDK2/環素E活性亦可調節NF-kB。抑制CDK2活性會刺激依賴NF-kB之基因表現，此過程係透過與p300共活化劑之交互作用所媒介(Perkins等人，Science, 275:523-527 (1997))。NF-kB調節涉及發炎反應之基因(如：造血性生長因子、化學激動素與白血球附著分子)(Baeuerle與Henkel, Annual Review of Immunology, 12:141-179 (1994))，且可能涉及壓抑細胞中細胞凋亡訊號(Beg與Baltimore, Science, 274:782-784 (1996)；Wang等人，Science, 274:784-787 (1996)；Van Antwerp等人，Science, 274:787-789 (1996))。因此，抑制CDK2可能藉由涉及NF-kB之機轉來壓抑細胞毒性藥物所誘發之細胞凋亡，因此適用於需要NF-kB調節作用之疾病中。

激酶抑制作用之另一項有用實例為真菌感染：麴菌病為免疫系統受損之患者常見之感染(Armstrong, Clinical Infectious Diseases, 16: 1-7 (1993))。抑制麴菌激酶Cdc2/CDC28或Nim A(Osmani等人，EMBO Journal. 10:2669-2679 (1991); Osmani等人，Cell. 67:283-291 (1991))可能壓制真菌或造成死亡，有效治療此等感染。

因此需要判別可藉由調控受體與非受體酪胺酸及絲胺酸/蘇胺酸激酶之活性，而專一性抑制訊號轉導與細胞增生之有效小型化合物，以調節及調控異常或不當細胞增生、分化或新陳代謝。特定言之，有利之作法應為判別專一性抑制酪胺酸激酶功能之方法與化合物，因為該酪胺酸激酶係新血管形成過程或血管形成過高通透性造成水腫、腹水、滲液、滲出物與大分子外滲及母質沉積，及相關病變所必需。

基於PTKs對控制、調節與調控細胞增生作用及與異常細胞增生有關之疾病與病變之重要性，許多人曾試圖採用多種方法判別受體及非受體酪胺酸激酶抑制劑，包括利用突變配位體(美國專利案No. 4,966,849)、可溶性受體與抗體(國際專利公告案No. WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:10705-09; Kim等人，1993, Nature 362:841-844)、RNA配位體(Jellinek等人，Biochemistry 33:1045056; Takano等人，1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella等人，1992. Exp. Cell Res. 199:56-62; Wright等人，1992, 1. Cellular Phys. 152:448-57)與酪胺酸激酶抑制劑(國際專利公告案Nos. WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808；美國專利案No. 5,330,992; Mariani等人，1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268)。

最近，已試圖判別可作為酪胺酸激酶抑制劑之小分子。一般已說明雙-、單環、二環或雜環芳基化合物(國際專利公告案No. WO 92/20642)與伸乙烯基-氮雜吡啶衍生物(國際專利公告案No. WO 94/14808)為酪胺酸激酶抑制劑。苯乙烯基

化合物(美國專利案No. 5,217,999)、經苯乙烯基取代之吡啶基化合物(美國專利案No. 5,302,606)、某些喹啉衍生物(EP申請案No. 0566266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4); 475-478)、硒基吡啶與硒化物(國際專利公告案No. WO 94/03427)、三環多元羥基化合物(國際專利公告案No. WO 92/21660)與苯甲基膦酸化合物(國際專利公告案No. WO 91/15495)已說明為用於治療癌症之酪胺酸激酶抑制劑。苯胺基喹啉(PCT WO 97/34876)與喹啉衍生物化合物(國際專利公告案No. WO 97/22596; 國際專利公告案No. WO 97/42187)已說明為新生血管形成與血管通透性之抑制劑。雙(吡啶馬來醯亞胺)化合物已說明為抑制特定PKC絲胺酸/蘇胺酸激酶同型之化合物, 該等激酶之訊號轉導功能與VEGF相關疾病中血管通透性改變有關(國際專利公告案Nos. WO 97/40830與WO 97/40831)。

IGF-1R在細胞分化、發展與新陳代謝上具有重要角色, 且其活化狀態在致癌性及壓抑細胞凋亡上扮演重要角色。已知IGF-1R過度表現在許多種癌細胞株中(IGF-1R過度表現與肢端肥大病及攝護腺癌有關)。反之, 向下調節IGF-1R表現則可抑制腫瘤發生並提高腫瘤細胞之細胞凋亡。

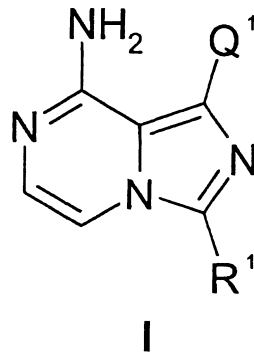
國際專利公告案Nos. WO 03/018021與WO 03/018022說明治療IGF-1R相關病變之嘧啶類。國際專利公告案Nos. WO 02/102804與WO 02/102805說明環木質聚糖, 及以環木質聚糖作為IGF-1R抑制劑; 國際專利公告案No. WO 02/092599說明用於治療對抑制IGF-1R酪胺酸激酶有反應之吡咯并嘧啶類; 國際專利公告案No. WO 01/72751說明作

為酪胺酸激酶抑制劑之吡咯并嘧啶類。國際專利公告案No. WO 00/71129說明激酶之吡咯并三吡啶類抑制劑；國際專利公告案No. WO 97/28161說明吡咯并[2,3-d]嘧啶類與其作為酪胺酸激酶抑制劑之用途。

Parrizas等人說明於活體內及於活體外均具有IGF-1R抑制劑活性之酪胺酸激酶抑制劑(tyrphostins) (Endocrinology, 138:1427-1433 (1997))，國際專利公告案No. WO 00/35455說明以雜芳基-芳基脲類作為IGF-1R抑制劑。國際專利公告案No. WO 03/048133說明作為IGF-1R之調節劑之嘧啶衍生物。國際專利公告案No. WO 03/024967說明對激酶蛋白質具有抑制效果之化合物。國際專利公告案No. WO 03/068265說明治療過度增生性病徵之方法與組合物。國際專利公告案No. WO 00/17203說明作為蛋白質激酶抑制劑之吡咯并嘧啶類。日本專利公告案No. JP 07/133280說明一種希吩(cephem)化合物、其製法與抗微生物組合物。A. Albert等人，Journal of the Chemical Society, 11; 1540-1547 (1970)說明蝶啶試驗及4-位置未經取代之蝶啶、由吡啶經由3,4-二氫蝶啶合成之方法。A. Albert等人，Chem. Biol. Ptendines Proc. Int. Symp., 4th, 4: 1-5 (1969)說明一種由吡啶經由3,4-二氫蝶啶合成4-位置未經取代之蝶啶之方法。

### 【發明內容】

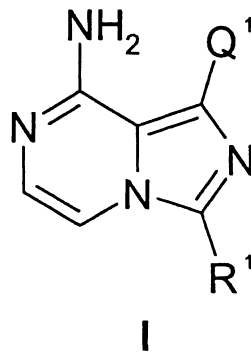
本發明係有關式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。式I化合物可抑制IGF-1R酵素，因此適用於治療及/或預防多種對抑制IGF-1R有反應之疾病與病症。本發明化合物適用為絲胺酸/蘇胺酸與酪胺酸激酶之抑制劑。特定言之，本發明化合物適用為對過度增生性病變，尤指癌症具有重要性之酪胺酸激酶抑制劑。

#### 【實施方式】

本發明係有關式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>、雜芳基<sup>1</sup>、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

$R^1$ 為烷基、環烷基、雙環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環烷基，其中任一者可視需要經

一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

$G^1$  與  $G^{41}$  獨立為鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3(R^{3a})_{ji}$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{ji}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-(C=S)OR^2$ 、 $-(C=O)SR^2$ 、 $-NR^2(C=NR^3)NR^{2a}R^{3a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)OR^{2a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)SR^{3a}$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $-O(C=O)SR^2$ 、 $-S(C=O)OR^2$ 、 $-S(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫、 $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  炔基、 $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基、 $C_{2-10}$  炔基、雜環基、 $-C_{0-10}$  烷基、雜環基、 $-C_{2-10}$  烯基或雜環基、 $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{jia}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{jia}R^{222}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-(C=S)OR^{222}$ 、 $-(C=O)SR^{222}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$ 、 $-O(C=O)OR^{222}$ 、 $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $-O(C=O)SR^{222}$ 、 $-S(C=O)OR^{222}$  或  $-S(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或  $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基、 $-C_{0-10}$  烷基、芳基、 $-C_{2-10}$  烯基或芳基、 $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j2a}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j2a}R^{222}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、

$\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{333}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{222}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或雜芳基  
 $-\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任  
 一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j3a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{222}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{333}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{222}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；

$\text{G}^{11}$  為鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}(\text{R}^{3a1})_{j4}$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{21}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{NR}^{2a1}\text{R}^{3a1}$ 、 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{OR}^{2a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{NR}^{31})\text{SR}^{3a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{21}$ 、  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{21}\text{OR}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $\text{C}_{2-10}$   
 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{2-10}$   
 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$   
 烷基硫  $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烯基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烷基  $\text{C}_{2-10}$ 烯基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{2-10}$ 烯基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、  
 環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜環基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基

或雜環基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j4a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>222a1</sup>R<sup>333a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>222a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>333a1</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>、-P(O)OR<sup>2221</sup>OR<sup>3331</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；

或芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j5a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j5a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j5a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>222a1</sup>R<sup>333a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>222a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>333a1</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>、-P(O)OR<sup>2221</sup>OR<sup>3331</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；

或雜芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或雜芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j6a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j6a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j6a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>222a1</sup>R<sup>333a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>222a1</sup>、

$-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{OR}^{3331}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；

或  $\text{G}^{111}$  與其所附接之碳共同形成經  $\text{R}^5$  與  $\text{G}^{111}$  取代之雙鍵；

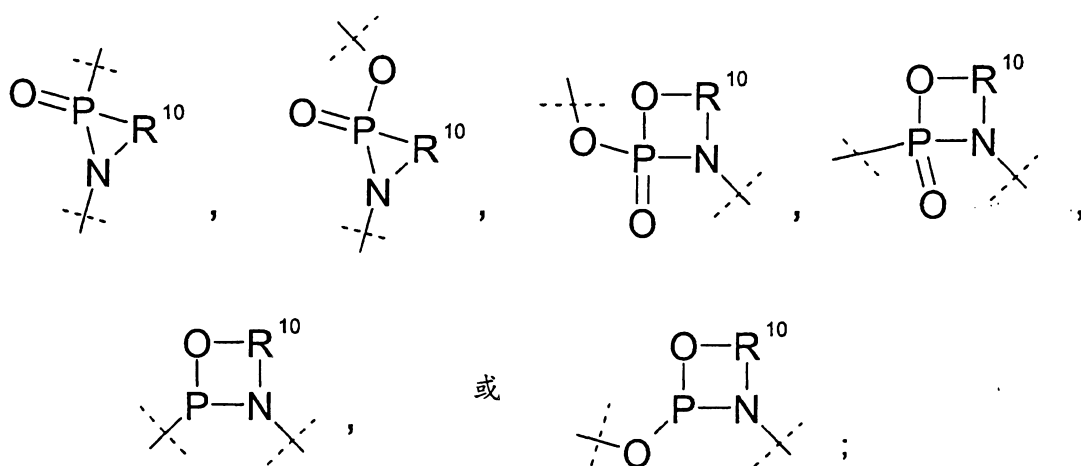
$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{222}$ 、 $\text{R}^{222a}$ 、 $\text{R}^{333}$ 、 $\text{R}^{333a}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{2a1}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{R}^{3a1}$ 、 $\text{R}^{2221}$ 、 $\text{R}^{222a1}$ 、 $\text{R}^{3331}$  與  $\text{R}^{333a1}$  獨立等於  $\text{C}_{0-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$   
 烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{2-10}$   
 烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$   
 烷基硫  $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{2-10}$  炔基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烯基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烷基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基  $\text{C}_{2-10}$  炔基、  
 環  $\text{C}_{3-8}$  烯基  $\text{C}_{2-10}$  炔基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$  烷基、雜環基- $\text{C}_{2-10}$  烯基  
 或雜環基- $\text{C}_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經一或多個  $\text{G}^{111}$   
 取代基取代；或芳基- $\text{C}_{0-10}$  烷基、芳基- $\text{C}_{2-10}$  烯基或芳基- $\text{C}_{2-10}$   
 炔基、雜芳基- $\text{C}_{0-10}$  烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$  烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$   
 炔基，其中任一者可視需要經一或多個  $\text{G}^{111}$  取代基取代；或  
 若  $-\text{NR}^2\text{R}^3(\text{R}^{3a})_{j1}$  或  $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j1a}$  或  $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j2a}$   
 或  $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j3a}$  或  $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$  或  
 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j5a}$  或  $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$  中， $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  或  
 $\text{R}^{222}$  與  $\text{R}^{333}$  或  $\text{R}^{2221}$  與  $\text{R}^{3331}$  與其所附接之氮原子共同形成  
 3-10 員飽和環、不飽和環、雜環系飽和環或雜環系不飽和  
 環時，其中該環可視需要經一或多個  $\text{G}^{111}$  取代基取代；

$\text{X}^1$  與  $\text{Y}^1$  獨立為  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j7}-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^7)-$ 、  
 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^7)-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^7)-$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^7)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NHR}^7)-$ 、



-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-CH(R<sup>7</sup>)SON(C(O)R<sup>7</sup>)-、-CH(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(C(O)R<sup>7</sup>)-、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SON(R<sup>7</sup>)-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-、-CH(R<sup>7</sup>)C(O)O-、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)P(OR<sup>8</sup>)O-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)P(OR<sup>8</sup>)-、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)P(O)(OR<sup>8</sup>)O-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)P(O)(OR<sup>8</sup>)-、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>7</sup>)P(OR<sup>8</sup>)O-、-CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>7</sup>)P(OR<sup>8</sup>)-、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>7</sup>)P(O)(OR<sup>8</sup>)O- 或 -CH(R<sup>7</sup>)N(C(O)R<sup>7</sup>)P(OR<sup>8</sup>)-；

或 X<sup>1</sup>與 Y<sup>1</sup>獨立代表下列結構式：



R<sup>10</sup>與氧磷醯胺或磷醯胺共同形成5-、6-或7-員芳基、雜芳基或雜環基環系；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>與 G<sup>111</sup>獨立為 C<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基 C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基 C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基 C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷基硫 C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫 C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷基硫 C<sub>2-10</sub>炔基、環 C<sub>3-8</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烯基、環 C<sub>3-8</sub>烷基 C<sub>1-10</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烯基 C<sub>1-10</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烷基 C<sub>2-10</sub>烯基、環 C<sub>3-8</sub>烯基 C<sub>2-10</sub>烯基、環 C<sub>3-8</sub>烷基 C<sub>2-10</sub>炔基、環 C<sub>3-8</sub>烯基 C<sub>2-10</sub>炔基、雜環基-C<sub>0-10</sub>烷基、雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基或雜環基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之取代基取

代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{87}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{77}\text{OR}^{87}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ ；或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{87}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{77}\text{OR}^{87}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{87}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、

-O(C=O)SR<sup>77</sup>、-S(C=O)OR<sup>77</sup>、-P(O)OR<sup>77</sup>OR<sup>87</sup>或-S(C=O)NR<sup>77</sup>R<sup>87</sup>；或R<sup>5</sup>與R<sup>6</sup>與其所附接之碳原子共同形成3-10員飽和或不飽和環，其中該環可視需要經R<sup>69</sup>取代，或R<sup>5</sup>與R<sup>6</sup>與其所附接之碳原子共同形成3-10員飽和或不飽和雜環，其中該雜環可視需要經R<sup>69</sup>取代；

R<sup>7</sup>與R<sup>8</sup>獨立為H、鹼基、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基，其中任一者可視需要經一或多個G<sup>111</sup>取代基取代；

R<sup>4</sup>為H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個G<sup>41</sup>取代基取代；

R<sup>69</sup>為鹵基、-OR<sup>78</sup>、-SH、-NR<sup>78</sup>R<sup>88</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>78</sup>、-CONR<sup>78</sup>R<sup>88</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j8</sub>R<sup>78</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>78</sup>R<sup>88</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>2-10</sub>炔基、環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、環C<sub>3-8</sub>炔基C<sub>1-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基C<sub>1-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>炔基C<sub>2-10</sub>烯基、環C<sub>3-8</sub>烯基C<sub>2-10</sub>炔基、環C<sub>3-8</sub>炔基C<sub>2-10</sub>炔基、環C<sub>3-8</sub>炔基C<sub>2-10</sub>烯基、雜環基-C<sub>0-10</sub>烷基、雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基或雜環基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-OR<sup>778</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>778</sup>R<sup>888</sup>或-NR<sup>778</sup>R<sup>888</sup>取代基取代；或芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-OR<sup>778</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、

$C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或雜芳基  $-C_{0-10}$  烷基、雜芳基  $-C_{2-10}$  烯基或雜芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或單 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基、單 (芳基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基、二 (芳基) 胺基  $C_{1-6}$  烷基或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-C_{1-6} \text{ 烷基}-\text{芳基}$ ，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或若為  $-NR^{78}R^{88}$  時， $R^{78}$  與  $R^{88}$  可與其所附接之氮原子共同形成 3-10 員飽和環、不飽和環、雜環狀飽和環或雜環狀不飽和環，其中該環可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；  
 $R^{77}$ 、 $R^{78}$ 、 $R^{87}$ 、 $R^{88}$ 、 $R^{778}$  與  $R^{888}$  獨立為  $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{2-10}$  炔基、

環 $C_{3-8}$ 烯基 $C_{2-10}$ 炔基、雜環基- $C_{0-10}$ 烷基、雜環基- $C_{2-10}$ 烯基或雜環基- $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷基羰基、 $C_{2-10}$ 烯基羰基、 $C_{2-10}$ 炔基羰基、 $C_{1-10}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-10}$ 烷氧基羰基 $C_{1-10}$ 烷基、單 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、單(芳基)胺基羰基、二(芳基)胺基羰基或 $C_{1-10}$ 烷基(芳基)胺基羰基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $-SO_2N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ 或 $-N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ ；或芳基- $C_{0-10}$ 烷基、芳基- $C_{2-10}$ 烯基或芳基- $C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-O(C_{0-4}烷基)$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、鹵 $C_{1-10}$ 烷基、鹵 $C_{2-10}$ 烯基、鹵 $C_{2-10}$ 炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、 $-CON(C_{0-4}烷基)(C_{0-10}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ 或 $-N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ ；或雜芳基- $C_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $C_{2-10}$ 烯基或雜芳基- $C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-O(C_{0-4}烷基)$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、鹵 $C_{1-10}$ 烷基、鹵 $C_{2-10}$ 烯基、鹵 $C_{2-10}$ 炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、 $-CON(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ 或 $-N(C_{0-4}烷基)(C_{0-4}烷基)$ ；或單 $(C_{1-6}烷基)$ 胺基 $C_{1-6}烷基$ 、二 $(C_{1-6}烷基)$ 胺基 $C_{1-6}烷基$ 、單(芳基)胺基 $C_{1-6}烷基$ 、二(芳基)胺基 $C_{1-6}烷基$ 或 $-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}烷基-芳基$ ，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-O(C_{0-4}烷基)$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、鹵 $C_{1-10}$ 烷基、鹵 $C_{2-10}$ 烯基、鹵 $C_{2-10}$

炔基、-COOH、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、-CON( $C_{0-4}$ 烷基)( $C_{0-4}$ 烷基)、  
-SO<sub>2</sub>N( $C_{0-4}$ 烷基)( $C_{0-4}$ 烷基)或-N( $C_{0-4}$ 烷基)( $C_{0-4}$ 烷基)；與

n、m、j1、j1a、j2a、j3a、j4、j4a、j5a、j6a、j7與j8各  
獨立等於0、1或2。

本發明一方面，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接  
受之鹽中，R<sup>1</sup>為環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基或雜環基，  
其中任一者可視需要經一或多個G<sup>11</sup>取代基取代，其他代號  
則如式I之說明。

本發明第二方面，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可  
接受之鹽中，R<sup>1</sup>為環烷基，其可視需要經一或多個G<sup>11</sup>取代  
基取代，其他代號則如式I之說明。

此第二方面之具體實施例中，一種由式I代表之化合物或  
其醫藥上可接受之鹽中，R<sup>1</sup>為環烷基，其可視需要經一或  
多個G<sup>11</sup>取代基取代；Q<sup>1</sup>為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1  
至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代；

G<sup>1</sup>為鹵基、-OR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>2</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、  
-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)OR<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、  
NR<sup>2</sup>S(O)<sub>j1</sub>R<sup>3</sup>、-O(C=O)OR<sup>2</sup>、-O(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、  
C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>1-10</sub>烷基、  
環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、或雜環基-C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>  
烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基  
取代：氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、  
-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、  
NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、

$\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j_1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 、或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ 或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，  
 其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j_2a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下  
 列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j_3a}\text{R}^{333}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 或 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化  
 合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要  
 經一或多個 $\text{G}^{11}$ 取代基取代； $\text{Q}^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任  
 一者經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代；

$\text{G}^1$ 為鹵基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、  
 $\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{j_1}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、  
 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、  
 環 $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環 $\text{C}_{3-8}$ 烯基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$   
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基

取代：氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個 $\text{G}^{11}$ 取代基取代； $\text{Q}^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代；

至少一個該 $\text{G}^1$ 取代基為 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

$\text{X}^1$ 與 $\text{Y}^1$ 各獨立為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^7$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j7}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；其中 $\text{Q}^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代；

至少一個該 $\text{G}^1$ 取代基為 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

$\text{X}^1$ 與 $\text{Y}^1$ 各獨立為 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個 $\text{G}^{11}$ 取代基取代； $\text{Q}^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$  與  $Y^1$  獨立為  $-O-$  或  $-CH_2-$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為環烷基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為 H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個  $G^{41}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為環烷基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個  $G^{41}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為環烷基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為環烷基，其係經一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

$G^{11}$  為  $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}(R^{31a})_{j4}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、雜環基  $-C_{0-10}$  烷基或雜環基  $-C_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$  或  $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或芳基  $-C_{0-10}$  烷基、芳基  $-C_{2-10}$  烯基或芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j5a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、

$\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或雜芳基  
 $-\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基或雜芳基 $-\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任  
 一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、  
 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；

其他代號如上式I之說明。



此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為環烷基，其係經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；

$\text{G}^{11}$ 為 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、  
 環 $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環 $\text{C}_{3-8}$ 烯基、或雜環基 $-\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基 $-\text{C}_{2-10}$   
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基  
 取代：鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{2221a1}\text{R}^{3331a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{2221a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{3331a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；



其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$  為順式-或反式-環丁基，其 3-位置經  $\text{G}^{11}$  取代；

$\text{G}^{11}$  為  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHCH}_3$ 、  
 $-\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHAc}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、  
 $\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}$   或  $-\text{CH}_2-\text{N}$  ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$  為順式-或反式-環己基，其 4-位置經  $\text{G}^{11}$  取代；

$\text{G}^{11}$  為  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHCH}_3$ 、  
 $-\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHAc}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、  
 $\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{NHMe}$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}$   或  
 $-\text{CH}_2-\text{N}$  ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

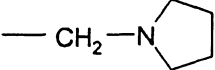
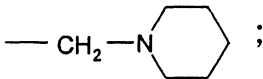
$Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代；至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ； $n$ 與 $m$ 均為1；

$X^1$ 為-O-；

$Y^1$ 為-CH<sub>2</sub>-；

$R^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{41}$ 取代基取代；

$R^1$ 為順式-或反式-環己基，其4-位置經 $G^{11}$ 取代；

$G^{11}$ 為-OH、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHAc、-NH(CO)NHCH<sub>3</sub>、-NH(CO)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、 或 ；

其他代號如上式I之說明。

此第二方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代；至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ； $n$ 與 $m$ 均為1；



$X^1$ 為-O-；

$Y^1$ 為-CH<sub>2</sub>-；

$R^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{41}$ 取代基取代；

$R^1$ 為順式-或反式-環丁基，其3-位置經 $G^{11}$ 取代；

$G^{11}$ 為-OH、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHAc、-NH(CO)NHCH<sub>3</sub>、

-NH(CO)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、  
 -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 CONHCH<sub>3</sub>、 $\text{---CH}_2\text{---N}$   或  $\text{---CH}_2\text{---N}$   ；

其他代號如上式I之說明。

本發明第三方面，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，R<sup>1</sup>為芳基，其可視需要經一或多個G<sup>11</sup>取代基取代，其他代號如上式I之說明。

此第三方面之具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，R<sup>1</sup>為芳基，其可視需要經一或多個G<sup>11</sup>取代基取代；Q<sup>1</sup>為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代；

G<sup>1</sup>為鹵基、-OR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>2</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)OR<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、  
 NR<sup>2</sup>S(O)<sub>j1</sub>R<sup>3</sup>、-O(C=O)OR<sup>2</sup>、-O(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、  
 C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>1-10</sub>烷基、  
 環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、或雜環基-C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>  
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基  
 取代：氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、  
 NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、  
 NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j1a</sub>R<sup>333</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup> 或  
 -O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；或芳基-C<sub>0-10</sub>烷基，  
 其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
 -CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、

$-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；  
 或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $\text{G}^{11}$ 取代基取代； $\text{Q}^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代；

$\text{G}^1$ 為鹵基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、  
 $\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{j1}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、  
 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、  
 環 $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環 $\text{C}_{3-8}$ 烯基、或雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$   
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化

合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$ 與 $Y^1$ 各獨立等於 $-O-$ 、 $-NR^7$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-S(O)_j-$ 或 $-C(O)-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$ 與 $Y^1$ 各獨立為 $-O-$ 或 $-CR^5R^6-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$ 與 $Y^1$ 各獨立為 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為芳基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為 H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之  $G^{41}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為芳基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個獨立之  $G^{41}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為芳基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$  為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個獨立之  $G^{41}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$R^1$  為環烷基，其係經一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

$G^{11}$  為  $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}(R^{31a})_{j4}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、  
 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、  
 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、  
 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、雜  
 環基  $-C_{0-10}$  烷基或雜環基  $-C_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經  
 下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、  
 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、  
 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$  或  $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或芳基  $-C_{0-10}$   
 烷基、芳基  $-C_{2-10}$  烯基或芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需  
 要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j5a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j5a}R^{3331}$ 、  
 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、  
 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$  或  
 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或雜芳基  $-C_{0-10}$  烷基、雜芳基  $-C_{2-10}$  烯  
 基或雜芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多  
 個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、

$-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$\text{R}^1$  為環烷基，其係經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代；

$\text{G}^{11}$  為  $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$  烷基、  
 環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基、或雜環基  $-\text{C}_{0-10}$  烷基或雜環基  $-\text{C}_{2-10}$   
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基  
 取代：鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化

合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$R^1$  為苯基，其可視需要經一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

此第三方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$Q^1$  為芳基<sup>1</sup>，其係經 1 至 5 個  $G^1$  取代基取代；至少一個該  $G^1$  取代基為  $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$  為  $-O-$ ；

$Y^1$  為  $-\text{CH}_2-$ ；

$R^4$  為芳基，其可視需要經一或多個  $G^{41}$  取代基取代；

$R^1$  為苯基，其係經一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

其他代號如上式 I 之說明。

本發明第四方面，一種由式 I 代表之化合物或其鹽中， $R^1$  為雜環基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代，其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$  為雜環基，其可視需要經一或多個  $G^{11}$  取代基取代； $Q^1$  為芳基<sup>1</sup> 或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

$G^1$  為鹵基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{j_1}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{1-10}$  烷基、

環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、或雜環基- $C_{0-10}$ 烷基或雜環基- $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j1a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基- $C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j2a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或雜芳基- $C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j3a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為雜環基，其可視需要經一或多個 $G^1$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

$G^1$ 為鹵基、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、

$\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{j1}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$  烷基、  
 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{1-10}$  烷基、  
 環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基、或雜環基  $-\text{C}_{0-10}$  烷基或雜環基  $-\text{C}_{2-10}$   
 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基  
 取代：氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化  
 合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$  為雜環基，其可視需要  
 經一或多個  $\text{G}^{11}$  取代基取代； $\text{Q}^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任  
 一者經 1 至 5 個獨立之  $\text{G}^1$  取代基取代；

至少一個該  $\text{G}^1$  取代基為  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

$\text{X}^1$  與  $\text{Y}^1$  各獨立為  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j7}-$  或  $-\text{C}(\text{O})-$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化  
 合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$  為雜環基，其可視需要  
 經一或多個  $\text{G}^{11}$  取代基取代； $\text{Q}^1$  為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任  
 一者經 1 至 5 個獨立之  $\text{G}^1$  取代基取代；

至少一個該  $\text{G}^1$  取代基為  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

$\text{X}^1$  與  $\text{Y}^1$  各獨立為  $-\text{O}-$  或  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化

合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為雜環基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$X^1$ 與 $Y^1$ 各獨立為 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為雜環基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$ 為H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $R^1$ 為雜環基，其可視需要經一或多個 $G^{11}$ 取代基取代； $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$ 為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化

合物或其醫藥上可接受之鹽中， $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；

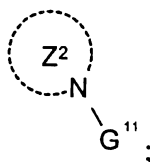
至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；

$R^4$ 為芳基或雜芳基，其可視需要經一或多個 $G^{41}$ 取代基取代；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

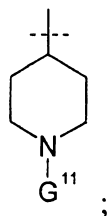
$R^1$ 為如下結構式代表之雜環基：



其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$R^1$ 為如下結構式代表之雜環基：



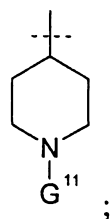
其中 $G^{11}$ 為 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $-S(O)_{j1}R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫、 $C_{1-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、或雜環基、 $-C_{0-10}$ 烷基或雜環基、 $-C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列

一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

$\text{R}^1$  為如下結構式代表之雜環基：



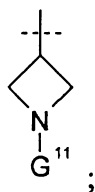
其中  $\text{G}^{11}$  為  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j1}\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基、或雜環基

-C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j1a</sub>R<sup>333</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>或-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；

其他代號如上式I之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中，

R<sup>1</sup>為如下結構式代表之雜環基：

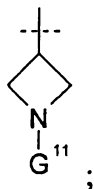


其中 G<sup>11</sup> 為 -C(O)R<sup>2</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-S(O)<sub>j1</sub>R<sup>3</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基 C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫 C<sub>1-10</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烯基、或雜環基 -C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j1a</sub>R<sup>333</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>或-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；或芳基-C<sub>0-10</sub>烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、

$\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  
 雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代  
 基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、  
 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

此第四方面之另一項具體實施例中，一種由式 I 代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽中， $\text{R}^1$  為如下結構式代表之雜環基：



其中  $\text{G}^{11}$  為  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_{j1}\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、  
 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基、或雜環基  
 $-\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列  
 一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j1a}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  
 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；

其他代號如上式 I 之說明。

本發明化合物包括由式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 $Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；或

其中 $Q^1$ 為雜芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；或

$Q^1$ 為芳基<sup>1</sup>，其中任一者經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代；或

其中 $G^1$ 為鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-S(O)_{ji}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧基 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷氧基 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷基硫 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷基硫 $C_{2-10}$ 炔基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 烷基 $C_{1-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基 $C_{1-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基 $C_{2-10}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 烯基 $C_{2-10}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 烷基 $C_{2-10}$ 炔基、環 $C_{3-8}$ 烯基 $C_{2-10}$ 炔基、雜環基 $-C_{0-10}$ 烷基、雜環基 $-C_{2-10}$ 烯基或雜環基 $-C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j1a}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j1a}R^{222}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j1a}R^{333}$ 、 $-(C=S)OR^{222}$ 、 $-(C=O)SR^{222}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、

$-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、  
芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j2a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{222}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j2a}\text{R}^{333}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{222}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或  
雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}(\text{R}^{333a})_{j3a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{222}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、  
 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j3a}\text{R}^{333}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{222}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222a}\text{R}^{333a}$ 、  
 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{OR}^{222a}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{SR}^{333a}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{222}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{222}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或

其中  $\text{G}^1$  為鹵基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、  
 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ 、  
 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{ji}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、

$-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{2-10}$ 烯基、環  $C_{3-8}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基、環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{1-10}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{2-10}$ 烯基、環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{2-10}$ 烯基或雜環基  $-C_{0-10}$ 烷基或雜環基  $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、 $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或  $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基  $-C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j2a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或雜芳基  $-C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j3a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或

其中  $G^1$  為鹵基、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{1-10}$ 烷

基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{1-10}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基、雜環基、 $C_{0-10}$ 烷基或雜環基  $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、 $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或  $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基  $C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j2a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或雜芳基  $C_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j3a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或

其中  $G^1$  為鹵基、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{1-10}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基或雜環基  $C_{0-10}$ 烷基或雜環基  $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或

$-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$  ; 或

其中  $X^1$  與  $Y^1$  各獨立為  $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{j7}-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、  
 $-N(C(O)OR^7)-$ 、 $-N(C(O)R^7)-$ 、 $-N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、  
 $-CH(NR^7)-$ 、 $-CH_2N(C(O)R^7)-CH_2N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH_2N(SO_2R^7)-$ 、  
 $-CH(NHR^7)-$ 、 $-CH(NHC(O)R^7)-$ 、 $-CH(NHSO_2R^7)-$ 、 $-CH(NHC(O)OR^7)-$ 、  
 $-CH(OC(O)R^7)-$ 、 $-CH(OC(O)NHR^7)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、  
 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、  
 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、  
 $-N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-N(C(O)R^7)S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、  
 $-N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-S(O)N(R^7)C(O)-$ 、  
 $-S(O)_2N(R^7)C(O)-$ 、 $-OS(O)N(R^7)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)S(O)O-$ 、  
 $-N(R^7)S(O)_2O-$ 、 $-N(R^7)S(O)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2C(O)-$ 、 $-SON(C(O)R^7)-$ 、  
 $-SO_2N(C(O)R^7)-$ 、 $-N(R^7)SON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)-$ 、 $-C(O)O-$ 、  
 $-CH(R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)_2-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH(R^7)O-$ 、 $-CH(R^7)S-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)C(=NOR^7)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)CH(OR^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)-$ 、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-CH(R^7)OC(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)NR^7C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$ 、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、  
 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)N(R^7)C(O)-$ 、  
 $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)OS(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)OS(O)_2N(R^7)-$ 、

-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)O-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>O-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)C(O)-、  
-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-CH(R<sup>7</sup>)SON(C(O)R<sup>7</sup>)-、-CH(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(C(O)R<sup>7</sup>)-、  
-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SON(R<sup>7</sup>)-、-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-或 -CH(R<sup>7</sup>)C(O)O-；或

其中 Q<sup>1</sup> 經該 1 至 5 個獨立之 G<sup>1</sup> 取代基取代，其中至少一個該 G<sup>1</sup> 取代基為 -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；及其中 X<sup>1</sup> 與 Y<sup>1</sup> 各獨立為 -O-、-NR<sup>7</sup>-、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、-S(O)<sub>j7</sub>-或 -C(O)-，其中 n 與 m 均為 1 且 j7 為 1 或 2；或

其中 Q<sup>1</sup> 經該 1 至 5 個獨立之 G<sup>1</sup> 取代基取代，其中至少一個該 G<sup>1</sup> 取代基為 -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；及其中 X<sup>1</sup> 與 Y<sup>1</sup> 各獨立為 -O- 或 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 n 與 m 均為 1；或

其中 R<sup>1</sup> 為環烷基、雙環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環烷基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>1</sup> 為環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或雜環基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>1</sup> 為環烷基或雜環基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>1</sup> 為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>1</sup> 為雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>1</sup> 為芳基、雜芳基、芳烷基或雜芳烷基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 G<sup>11</sup> 取代基取代；或

其中 $R^1$ 芳基或雜芳基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代；或

其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}(R^{31a})_{j4}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、或雜環基- $C_{0-10}$ 烷基或雜環基- $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或芳基- $C_{0-10}$ 烷基、芳基- $C_{2-10}$ 烯基或芳基- $C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j5a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j5a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或雜芳基- $C_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $C_{2-10}$ 烯基或

雜芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>3331a</sup>)<sub>j6a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j6a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j6a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>2221a</sup>R<sup>3331a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>2221a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>3331a</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；或

其中 G<sup>11</sup> 為 -OR<sup>21</sup>、-NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、-C(O)R<sup>21</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、-CONR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)OR<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>S(O)<sub>j4</sub>R<sup>31</sup>、-O(C=O)OR<sup>21</sup>、-O(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烷基、環 C<sub>3-8</sub>烯基、雜環基-C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>3331a</sup>)<sub>j4a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>2221a</sup>R<sup>3331a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>2221a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>3331a</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；或

其中 R<sup>4</sup> 為 H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 G<sup>41</sup> 取代基取代；或

其中 R<sup>4</sup> 為烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯

基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代；或

其中 $R^4$ 為烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代；或其中 $Q^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代，至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；其中 $n=1$ 與 $X^1$ 為 $3-(-O-)$ ， $m=1$ 與 $Y^1$ 為 $-(-CH_2-)$ ， $R^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代；或

其中 $R^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代；或

其中 $R^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代；或

其中 $R^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代；或

其中 $R^1$ 為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代；或

其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、雜環基- $C_{0-10}$ 烷基或雜環基- $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{3331a})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、

$\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或

其中  $\text{Q}^1$  為苯基，其係經 1 至 5 個獨立之  $\text{G}^1$  取代基取代，至少一個該  $\text{G}^1$  取代基為  $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；其中  $n=1$  與  $\text{X}^1$  為  $4-(\text{-O-})$ ， $m=1$  與  $\text{Y}^1$  為  $-(\text{-CH}_2\text{-})$ ， $\text{R}^4$  為芳基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{41}$  取代基取代；或

其中  $\text{R}^1$  為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代；或

其中  $\text{R}^1$  為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代；或

其中  $\text{R}^1$  為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代；或

其中  $\text{R}^1$  為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代；或

其中  $\text{G}^{11}$  為  $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、  
 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$  烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、

$-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或

其中 $\text{Q}^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代，至少一個該 $\text{G}^1$ 取代基為 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；其中 $n=1$ 與 $\text{X}^1$ 為3-(-O-)， $m=0$ ， $\text{R}^4$ 為 $(\text{C}_0-\text{C}_8)$ 烷基或環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{41}$ 取代基取代；或

其中 $\text{R}^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；或

其中 $\text{R}^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；或

其中 $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；或

其中 $\text{R}^1$ 為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代；或

其中 $\text{G}^{11}$ 為 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、  
 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、環 $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環 $\text{C}_{3-8}$ 烯基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、

-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>3331a1</sup>)<sub>j4a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、  
 -CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、  
 NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、  
 NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、  
 -NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>2221a1</sup>R<sup>3331a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>2221a1</sup>、  
 -NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>3331a1</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、  
 -O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；或

其中R<sup>4</sup>為(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；或

其中R<sup>4</sup>為H或甲基；或

其中R<sup>4</sup>為H或甲基；或

其中Q<sup>1</sup>為苯基，其係經1至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代，至少一個該G<sup>1</sup>取代基為-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；其中n=1與X<sup>1</sup>為3-(-O-)，m=0，R<sup>4</sup>為芳基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>41</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中G<sup>11</sup>為-OR<sup>21</sup>、-NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、-C(O)R<sup>21</sup>、  
 -CONR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)OR<sup>31</sup>、  
 NR<sup>21</sup>(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>S(O)<sub>j4</sub>R<sup>31</sup>、-O(C=O)OR<sup>21</sup>、  
 -O(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、雜

環基-C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基-C<sub>2-10</sub>烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j4a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>222a1</sup>R<sup>333a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>222a1</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>333a1</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；或

其中R<sup>4</sup>為苯基，其可視需要經G<sup>41</sup>取代；或

其中Q<sup>1</sup>為苯基，其係經1至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代，至少一個該G<sup>1</sup>取代基為-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；其中n=1與X<sup>1</sup>為3-或4-(-NH-)，m=1與Y<sup>1</sup>為-(-SO<sub>2</sub>-)，R<sup>4</sup>為芳基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>41</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中R<sup>1</sup>為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代；或

其中G<sup>11</sup>為-OR<sup>21</sup>、-NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、-C(O)R<sup>21</sup>、-CONR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)OR<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>21</sup>S(O)<sub>j4</sub>R<sup>31</sup>、-O(C=O)OR<sup>21</sup>、-O(C=O)NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、雜

環基 -C<sub>0-10</sub>烷基或雜環基 -C<sub>2-10</sub>烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>3331a</sup>)<sub>j4a</sub>、-C(O)R<sup>2221</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2221</sup>、-CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>2221</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)OR<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、NR<sup>2221</sup>S(O)<sub>j4a</sub>R<sup>3331</sup>、-(C=S)OR<sup>2221</sup>、-(C=O)SR<sup>2221</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)NR<sup>2221a</sup>R<sup>3331a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)OR<sup>2221a</sup>、-NR<sup>2221</sup>(C=NR<sup>3331</sup>)SR<sup>3331a</sup>、-O(C=O)OR<sup>2221</sup>、-O(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>、-O(C=O)SR<sup>2221</sup>、-S(C=O)OR<sup>2221</sup>或-S(C=O)NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>；或

其中 R<sup>1</sup> 為順式-或反式-環丁基，其 3-位置經 G<sup>11</sup> 取代；其中 G<sup>11</sup> 為 -OH、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHAc、-NH(CO)NHCH<sub>3</sub>、-NH(CO)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>—N<sub>4</sub> 或 —CH<sub>2</sub>—N<sub>6</sub>；或

其中 R<sup>1</sup> 為順式-或反式-環己基，其 4-位置經 G<sup>11</sup> 取代；其中 G<sup>11</sup> 為 -OH、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHAc、-NH(CO)NHCH<sub>3</sub>、-NH(CO)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>—N<sub>4</sub> 或 —CH<sub>2</sub>—N<sub>6</sub>；或

其中式 I 化合物係選自由下列各物組成之群中：

[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺]，

1-(3-苯甲基氧苯基)-3-苯基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺，

3-苯甲基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺，

- 1-(3-苯甲基氧苯基)-3-萘-1-基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 1-(3-苯甲基氧苯基)-3-萘-2-基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環戊基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環己基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環庚基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(四氫-呋喃-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁醇，
- 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，
- 順式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺，
- 反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺，
- 順式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇，
- 反式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇，
- 順式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮，
- 反式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮，
- 順式-3-(4-胺基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并

[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-3-(4-胺基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并  
[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶  
-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺，或

反式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶  
-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺；或

其他代號如上式I之說明。

本發明包括一種抑制蛋白質激酶活性之方法，其包括投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種抑制IGF-1R活性之方法，其包括投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種抑制蛋白質激酶活性之方法，其中該蛋白質激酶之活性會影響過度增生性病變，其包括投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種抑制蛋白質激酶活性之方法，其中該蛋白質激酶之活性會影響新血管形成作用、血管通透性、免疫反應、細胞凋亡、腫瘤生長或發炎，其包括投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患IGF-1R活性所媒介病症之患者之方法，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患過度增生病變患者之方法，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性會影響新血管形成作用、血管通透性、免疫反應、細胞凋亡、腫瘤生長或發炎，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶為蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶或蛋白質酪胺酸激酶，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為一種或多種潰瘍，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為一種或多種潰瘍，且該潰瘍係由細菌或病毒感染所引起；或該潰瘍係莫倫潰瘍(Mooren ulcer)；或該潰瘍為潰瘍性結腸炎之症狀，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之

患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為萊姆病、敗血病或單純泡疹、帶狀泡疹、人類免疫缺乏症病毒、副痘病毒、原生蟲或弓形蟲體感染，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為萊姆病、敗血病或單純泡疹、帶狀泡疹、人類免疫缺乏症病毒、副痘病毒、原生蟲或弓形蟲體感染，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為希-林病(Hippel Lindau disease)、天泡瘡、乾癬、柏哲氏症(Paget's disease)或多囊性腎病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為纖維變性、結節病、硬化、甲狀腺炎、黏多症症候群、歐斯勒-委伯-林道症(Osler-Weber-Rendu disease)、慢性阻塞性肺病、氣喘、滲液、腹水、胸膜滲漏、肺水腫、腦水腫或燒傷後水腫、創傷、輻射、中風、缺氧或絕血，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為卵巢過度刺激症候群、子癲前期、月經頻多、或子宮內膜異位，

該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為慢性發炎、全身性紅斑、腎小球腎炎、滑膜炎、發炎性腸部疾病、克隆氏症、腎小球腎炎、類風濕關節炎與骨關節炎、多發性硬化或移植物排斥，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為鐮刀狀細胞貧血，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為眼睛疾病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為眼睛疾病，其中該眼睛疾病為眼睛或斑水腫、眼睛新血管增生化疾病、鞏膜炎、放射狀角膜切割術、葡萄膜炎、玻璃體炎、近視、眼凹、慢性視網膜剝離、雷射治療後併發症、結膜炎、斯塔加特病 (Stargardt's disease)、伊爾氏症 (Eales disease)、視網膜病變或斑變性，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為心血管疾病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為動脈粥樣硬化、術後再狹窄、絕血/再灌流傷害、血管阻塞、靜脈變形或頸總動脈阻塞性疾病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為癌症，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為癌症，其中該癌症為固體腫瘤、肉瘤、纖維肉瘤、骨瘤、黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、畸胎瘤、造血性惡性病或惡性水腹，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為癌症，其中該癌症為卡波西氏肉瘤、霍金森氏症、淋巴瘤、脊髓瘤或白血病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化

合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為克勞-福克氏徵候群(Crow-Fukase (POEMS) syndrome)或糖尿病，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為克勞-福克氏徵候群(Crow-Fukase (POEMS) syndrome)或糖尿病，其中糖尿病為與胰島素有關之糖尿病青光眼、糖尿病視網膜病變或微小血管新形成作用，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，其中該蛋白質激酶活性涉及T-細胞活化作用、B-細胞活化作用、肥大細胞去粒化、單核細胞活化作用、訊號轉導、細胞凋亡、加強發炎反應或其組合，該方法包括對該患者投與醫療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明包括一種組合物，其包括根據式I化合物或其醫藥上可接受之鹽；與醫藥上可接受之載劑。

本發明包括一種組合物，其包括根據式I化合物或其醫藥上可接受之鹽；與抗新生贅瘤劑、抗腫瘤劑、抗新血管形成劑或化療劑。

本發明包括一種組合物，其包括根據式I化合物或其醫藥

上可接受之鹽；與細胞毒性癌症醫療劑。

本發明包括一種組合物，其包括根據式I化合物或其醫藥上可接受之鹽；與抑制新血管形成之癌症醫療劑。

本發明包括一種治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之方法，該方法包括對該患者投與醫療有效量醫藥組合物，其包括根據式I化合物或其醫藥上可接受之鹽；與醫藥上可接受之載劑。

除非另有說明，否則化合物部份基團名稱之連接法係以最右邊之部份基團為名稱。亦即以末端部份基團開始稱呼取代基名稱，接著為任何橋連部份基團，最後為連接部份基團。例如：雜芳基硫C<sub>1-4</sub>烷基具有一雜芳基利用硫連接C<sub>1-4</sub>烷基，後者再連接帶有取代基之化學物質。

本文所採用例如："C<sub>0-4</sub>烷基"意指具有0-4個碳，亦即0、1、2、3或4個碳之直鏈或分支組態。當該烷基為末端基團時，沒有碳之烷基為氫。當烷基為橋連(連接)基時，沒有碳之烷基為一直接鍵結。

本發明所有具體實施例中，術語"烷基"包括分支與直鏈烷基。典型烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、正庚基、異辛基、壬基、癸基、十一碳基、十二碳基、十四碳基、十六碳基、十八碳基、二十碳基，等等。

術語"鹵基"指氟、氯、溴或碘。

術語"鹵烷基"指經一或多個鹵基取代之烷基，例如：氯甲基、2-溴乙基、3-碘丙基、三氟甲基、全氟丙基、8-氯壬

基，等等。

術語"環烷基"指環狀脂系環結構，其可視需要經烷基、羥基與鹵基取代，如：環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基、2-羥基環戊基、環己基、4-氯環己基、環庚基、環辛基，等等。

術語"烷基羧基氧烷基"指酯部份基團，例如：乙醯氧甲基、正丁醯氧乙基，等等。

術語"炔基羧基"指炔基酮基官能基，例如：丙炔醯基，等等。

術語"羥基烷基"指經一或多個羥基取代之烷基，例如：羥基甲基、2,3-二羥基丁基，等等。

術語"烷基磺醯基烷基"指經烷基磺醯基部份基團取代之烷基，例如：甲磺醯基甲基、異丙基磺醯基乙基，等等。

術語"烷基磺醯基"指經烷基取代之磺醯基部份基團。例如：甲磺醯基、正丙基磺醯基，等等。

術語"乙醯基胺基烷基"指經醯胺部份基團取代之烷基，例如：乙醯基胺基甲基，等等。

術語"乙醯基胺基烯基"指經醯胺基部份基團取代之烯基，例如：2-(乙醯基胺基)乙烯基，等等。

術語"烯基"指具有1或2個烯系鍵之直鏈或分支鏈烯系不飽和烴基，例如：乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丙烯基、2-戊烯基，等等。

術語"鹵烯基"指經一或多個鹵基取代之烯基。

術語"環烯基"指具有1或2個烯系鍵之環狀脂系環結構，

其可視需要經烷基、羥基與鹵基取代，如：甲基環丙烯基、三氟甲基環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基，等等。

術語"炔基"指具有1或2個炔系鍵之直鏈或分支之不飽和烴基，例如：乙炔基、炔丙基，等等。

術語"鹵炔基"指經一或多個鹵基取代之炔基。

術語"烷基羰基"指烷基酮基官能基，例如：乙醯基、正丁醯基，等等。

術語"烯基羰基"指烯基酮基官能基，例如：丙烯醯基，等等。

術語"芳基"指苯基或萘基，其可視需要經取代。典型芳基取代基包括(但不限於)：苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2,4-二溴苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三氯苯基、4-甲氧基苯基、萘基、2-氯萘基、2,4-二甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基與2-碘-4-甲基苯基。

術語"芳基<sup>1</sup>"指可視需要經取代之苯基。典型芳基<sup>1</sup>取代基包括(但不限於)：苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、3-硝基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2,4-二溴苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三氯苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基與2-碘-4-甲基苯基。

術語"雜芳基"指包含1、2、3或4個雜原子，較佳為1或2個獨立選自氧、氮與硫之雜原子之經取代或未經取代之5-或6-員不飽和環，或包含至多10個原子之雙環系不飽和環系，其中包含1個選自氧、氮與硫之雜原子。雜芳基實例包括(但不限於)：2-、3-或4-吡啶基、吡嗪基、2-、4-或5-嘧啶基、嗒吡基、三唑基、四唑基、咪唑基、2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、吡咯基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并呋喃基、與苯并噻吩基。雜環可視需要經至多2個取代基取代。

術語"雜芳基<sup>1</sup>"指包含1、2、3或4個雜原子，較佳為1或2個獨立選自氧、氮與硫之雜原子之經取代或未經取代之5-或6-員不飽和環。雜芳基<sup>1</sup>實例包括(但不限於)：2-、3-或4-吡啶基、吡嗪基、2-、4-或5-嘧啶基、嗒吡基、三唑基、四唑基、咪唑基、2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、吡咯基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基與噻二唑基。雜環可視需要經至多2個取代基取代。

術語"芳基-烷基"或"芳基烷基"用於說明具有如上述定義芳基部份形成芳基-烷基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烷基。芳基-烷基實例包括(但不限於)：可視需要經取代之苯甲基、苯乙基、苯丙基與苯丁基，如：4-氯苯甲基、2,4-二溴苯甲基、2-甲基苯甲基、2-(3-氯苯基)乙基、2-(4-甲基苯基)乙基、2-(4-(三氟甲基)苯基)乙基、2-(2-甲氧基苯基)乙基、2-(3-硝基苯基)乙基、2-(2,4-二氯苯基)乙基、

2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、3-苯基丙基、3-(3-氯苯基)丙基、3-(2-甲基苯基)丙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基、3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基、3-(2,4-二氯苯基)丙基、4-苯基丁基、4-(4-氯苯基)丁基、4-(2-甲基苯基)丁基、4-(2,4-二氯苯基)丁基、4-(2-甲基基苯基)丁基與10-苯基癸基。

術語"芳基-環烷基"或"芳基環烷基"用於說明附接環烷基之芳基，例如：苯基環戊基，等等。

術語"芳基-烯基"或"芳基烯基"用於說明具有如上述定義芳基部份形成芳基-烯基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烯基，例如：苯乙烯基(2-苯基乙烯基)、苯丙烯基，等等。

術語"芳基-炔基"或"芳基炔基"用於說明具有如上述定義芳基部份形成芳基-炔基部份基團之橋連部份之分支或直鏈炔基，例如：3-苯基-1-丙炔基，等等。

術語"芳基-氧"或"芳基氧"用於說明附接橋連氧原子之末端芳基。典型芳基-氧基包括苯氧基、3,4-二氯苯氧基，等等。

術語"芳基-氧烷基"或"芳基氧烷基"用於說明經芳基-氧基取代之烷基，例如：五氟苯氧甲基，等等。

術語"雜芳基-氧"或"雜芳基氧"或"雜芳氧基"用於說明附接橋連氧原子之末端雜芳基。典型雜芳基-氧基包括4,6-二甲氧基嘓啶-2-基氧，等等。

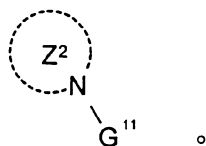
術語"雜芳烷基"、"雜芳基烷基"或"雜芳基-烷基"用於說明具有如上述定義雜芳基部份形成雜芳基烷基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烷基，例如：3-呋喃基甲基、噻吩

基、糠基，等等。

術語"雜芳烯基"、"雜芳基烯基"或"雜芳基-烯基"用於說明具有如上述定義雜芳基部份形成雜芳基烯基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烯基，例如：3-(4-吡啶基)-1-丙烯基。

術語"雜芳炔基"、"雜芳基炔基"或"雜芳基-炔基"用於說明具有如上述定義雜芳基部份形成雜芳基炔基部份基團之橋連部份之分支或直鏈炔基，例如：4-(2-噻吩基)-1-丁炔基。

術語"雜環基"指包含1、2或3個雜原子，較佳為1或2個獨立選自氧、氮與硫之雜原子之經取代或未經取代之5或6員飽和環或指包含至多10個原子，其中包含1個選自氧、氮與硫之雜原子且包含雜原子之環為飽和環之雙環系。雜環基實例包括(但不限於)：四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl)、吡咯啶基、六氫吡啶基、4-吡喃基、四氫吡喃基、硫茂烷基、嗎啉基、六氫吡啶基、二氧茂烷基、二噁烷基、吡啶基、5-甲基-6-色滿基與



術語"雜環基烷基"或"雜環基-烷基"用於說明具有如上述定義雜環基部份形成雜環基烷基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烷基，例如：3-六氫吡啶甲基，等等。

術語"雜環基烯基"或"雜環基-烯基"用於說明具有如上述定義雜環基部份形成雜環基烯基部份基團之橋連部份之分支或直鏈烯基，例如：2-嗎啉-1-丙烯基。

術語"雜環基炔基"或"雜環基-炔基"用於說明具有如上述

定義雜環基部份形成雜環基炔基部份基團之橋連部份之分支或直鏈炔基，例如：2-吡咯啉基-1-丁炔基。

術語"羧基烷基"包括附接羧基(-COOH)之如上述定義分支與直鏈烷基。

術語"羧基烯基"包括附接羧基(-COOH)之如上述定義分支與直鏈烯基。

術語"羧基炔基"包括附接羧基(-COOH)之如上述定義分支與直鏈炔基。

術語"羧基環烷基"指附接如上述定義環狀脂系環結構之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烯基"指附接如上述定義環狀脂系環結構且具有1或2個烯系鍵之羧基(-COOH)。

術語"環烷基烷基"或"環烷基-烷基"指附接烷基之如上述定義環烷基，例如：環丙基甲基、環己基乙基，等等。

術語"環烷基烯基"或"環烷基-烯基"指附接烯基之如上述定義環烷基，例如：環己基乙烯基、環庚基烯丙基，等等。

術語"環烷基炔基"或"環烷基-炔基"指附接炔基之如上述定義環烷基，例如：環丙基炔丙基、4-環戊基-2-丁炔基，等等。

術語"環烯基烷基"或"環烯基-烷基"指附接烷基之如上述定義環烯基，例如：2-(環戊烯-1-基)乙基，等等。

術語"環烯基烯基"或"環烯基-烯基"指附接烯基之如上述定義環烯基，例如：1-(環己烯-3-基)烯丙基，等等。

術語"環烯基炔基"或"環烯基-炔基"指附接炔基之如上述

定義環烯基，例如：1-(環己烯-3-基)炔丙基，等等。

術語"羧基環烷基烷基"指附接如上述定義環烷基烷基中環烷基環部份之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烷基烯基"指附接如上述定義環烷基烯基中環烷基環部份之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烷基炔基"指附接如上述定義環烷基炔基中環烷基環部份之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烯基烷基"指附接如上述定義環烯基烷基中環烯基環部份之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烯基烯基"指附接如上述定義環烯基烯基中環烯基環部份之羧基(-COOH)。

術語"羧基環烯基炔基"指指附接如上述定義環烯基炔基中環烯基環部份之羧基(-COOH)。

術語"烷氧基"包括附接橋連氧原子之分支與直鏈末端烷基。典型烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基，等等。

"鹵烷氧基"指經一或多個鹵基取代之烷氧基，例如：氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、全氟異丁氧基，等等。

術語"烷氧烷氧烷基"指經烷氧基部份基團取代之烷基，該烷氧基部份基團則再經第二個烷氧基部份基團取代，例如：甲氧甲氧基甲基、異丙氧甲氧乙基，等等。

術語"烷基硫"包括附接橋連硫原子之分支與直鏈烷基，例如：甲基硫。

術語"鹵烷基硫"指經一或多個鹵基取代之烷基硫基團，

例如：三氟甲基硫。

術語"烷氧烷基"指經烷氧基取代之烷基，例如：異丙氧甲基。

術語"烷氧烯基"指經烷氧基取代之烯基，例如：3-甲氧基烯丙基。

術語"烷氧炔基"指烷氧基取代之炔基，例如：3-甲氧基炔丙基。

術語"烷氧羰基烷基"指經烷氧基羰基取代之直鏈或分支烷基，例如：乙氧羰基甲基、2-(甲氧基羰基)丙基，等等。

術語"烷氧羰基烯基"指經烷氧基羰基取代之如上述定義之直鏈或分支烯基，例如：4-(乙氧羰基)-2-丁烯基，等等。

術語"烷氧羰基炔基"指經烷氧基羰基取代之如上述定義之直鏈或分支炔基，例如：4-(乙氧羰基)-2-丁炔基，等等。

術語"鹵烷氧烷基"指經鹵烷氧基取代之如上述定義之直鏈或分支烷基，例如：2-氯乙氧甲基、三氟甲氧基甲基，等等。

術語"鹵烷氧烯基"指經鹵烷氧基取代之如上述定義之直鏈或分支烯基，例如：4-(氯甲氧基)-2-丁烯基，等等。

術語"鹵烷氧炔基"指經鹵烷氧基取代之如上述定義之直鏈或分支炔基，例如：4-(2-氯乙氧基)-2-丁炔基，等等。

術語"烷基硫烷基"指經烷基硫基團取代之如上述定義之直鏈或分支烷基，例如：甲基硫甲基、3-(異丁基硫)庚基，等等。

術語"烷基硫烯基"指經烷基硫基團取代之如上述定義之

直鏈或分支烯基，例如：4-(甲基硫)-2-丁烯基，等等。

術語"烷基硫炔基"指經烷基硫基團取代之如上述定義之直鏈或分支炔基，例如：4-(乙基硫)-2-丁炔基，等等。

術語"鹵烷基硫烷基"指經鹵烷基硫基團取代之如上述定義之直鏈或分支烷基，例如：2-氯乙基硫甲基、三氯甲基硫甲基，等等。

術語"鹵烷基硫烯基"指經鹵烷基硫基團取代之如上述定義之直鏈或分支烯基，例如：4-(氯甲基硫)-2-丁烯基，等等。

術語"鹵烷基硫炔基"指經鹵烷基硫基團取代之如上述定義之直鏈或分支炔基，例如：4-(2-氯乙基硫)-2-丁炔基，等等。

術語"二烷氧磷醯基烷基"指附接五價磷原子之兩個直鏈或分支烷氧基，其包括一附接烷基之氧代基取代基，例如：二乙氧磷醯基甲基。

術語"寡聚物"指低分子量聚合物，其數量平均分子量典型地低於約5000克/莫耳，且其聚合度(每條鏈之單體平均數)高於1，典型地等於或小於約50。

本文說明之化合物包含一或多個不對稱中心，因此可能產生非對映異構物與光學異構物。本發明包括所有此等可能之非對映異構物及其消旋混合物、其相當純之解析之對映異構物、所有可能之幾何異構物與其醫藥上可接受之鹽。上式I並未出示任何位置之明確立體化學。本發明包括所有式I之立體異構物及其醫藥上可接受之鹽。此外，亦包

括立體異構物之混合物及單離之明確立體異構物。用於製備此等化合物之合成過程中，或於採用習此相關技藝之人士已知之消旋化或差向異構化過程中，此等製程之產物均可能為立體異構物之混合物。

本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含式I化合物與醫藥上可接受之載劑組合。

較佳者，該組合物係由醫藥上可接受之載劑與無毒性醫療有效量之如上述式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)組成。

此外，此較佳具體實施例中，本發明包括用於抑制激酶而治療疾病之醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑與無毒性醫療有效量之式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)。

術語"醫藥上可接受之鹽"指該鹽係由醫藥上可接受之無毒性鹼或酸類製成。當本發明化合物為酸性時，其相應鹽宜由醫藥上可接受之無毒性鹼製成，包括無機鹼與有機鹼。衍生自此等無機鹼之鹽包括鋁、銨、鈣、銅(與亞銅)、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳(與亞錳)、鉀、鈉、鋅，等等之鹽類。特別佳為銨、鈣、鎂、鉀與鈉之鹽類。衍生自醫藥上可接受之無毒性有機鹼之鹽包括一級、二級與三級胺類，及環狀胺類與經取代之胺類如：天然與合成之經取代胺類之鹽類。其他可形成鹽之醫藥上可接受之無毒性有機鹼包括離子交換樹脂，如，例如：精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N',N'-二苯甲基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基

六氫吡啶、葡胺、葡糖胺、組胺酸、哈胺青黴素、異丙基胺、離胺酸、甲基葡胺、嗎啉、六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙基胺、三甲基胺、三丙基胺、三甲醇胺基甲烷，等等。

當本發明化合物為鹼性時，其相應鹽宜由醫藥上可接受之無毒性酸製備，包括無機與有機酸類。此等酸類包括例如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟樹磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、富馬酸、葡糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸，等等。較佳為檸檬酸、氫溴酸、甲酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸與酒石酸。特別佳為甲酸與鹽酸。

本發明醫藥組合物包含作為活性成分之式I所代表之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)、醫藥上可接受之載劑與可視需要選用之其他醫療性成分或輔藥。該組合物包括適合經口、直腸、局部與非經腸式(包括經皮下、肌內、與靜脈內)投藥之組合物，但任何情況下之最適合途徑仍需依特定宿主、所投與活性成分治療之病症性質與嚴重性而定。該醫藥組合物宜製成單位劑型，且可採用製藥學相關技藝已知之任何方法製備。

實際上，由式I代表之本發明化合物或其前藥或代謝物或其醫藥上可接受之鹽可作為活性成分，與醫藥載劑，依據習知製藥化合技術形成均勻混合物。載劑可依投藥法(例如：經口或非經腸式，包括經靜脈內)所需製劑型式，呈多

種不同型式。因此，本發明醫藥組合物可製成適合口服之分離單位，如：膠囊、扁囊劑或錠劑，其各包含預定量之活性成分。此外，該組合物可呈粉末、粒劑、溶液、含於水性液體中之懸浮液、可呈非水性液體、水包油性乳液或油包水性液體乳液。除了上述一般劑型外，式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可呈控制釋出之方式與/或傳送裝置投藥。該組合物可依任何製藥方法製備。通常，此等方法包括使活性成分與構成一種或多種必要成份之載劑組合。通常，組合物之製法為均勻混合物活性成分與液體載劑或細碎之固體載劑或兩者。產物隨後即可形成所需製劑。

因此，本發明醫藥組合物可包括醫藥上可接受之載劑與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。式I化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與一種或多種其他醫療活性化合物共同包含在醫藥組合物中。

所使用之醫藥載劑可為例如：固體、液體或氣體。固體載劑實例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明膠、洋菜、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂與硬脂酸。液態載劑實例為糖漿、花生油、橄欖油與水。氣態載劑實例包括二氧化碳與氮氣。

製備口服劑型組合物時，任何合宜之醫藥媒劑均可使用。例如：水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑，等等，均可用於形成口服液體製劑，如：懸浮液、醃劑與溶液；亦可使用載劑如：澱粉、糖類、微晶纖維素、

稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等來形成口服用固體製劑，如：粉劑、膠囊與錠劑。由於錠劑與膠囊方便投藥，因此為較佳口服劑量單位，其中則使用固態醫藥載劑。錠劑可視需要依標準水性或非水性技術包覆包衣。

包含本發明組合物之錠劑可採用壓縮或模製法製備，其可視需要選用一或多種附屬成分或輔藥製備。壓縮錠劑可於合適機器中，使用呈自由流動型式之活性成分如：粉末或顆粒，可視需要與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或勻散劑壓縮製成。模製錠劑可於合適機器中，使用經惰性液體稀釋劑濕化之粉末狀化合物之混合物製備。各錠劑最好包含約0.05毫克至約5克活性成分，各扁囊劑或膠囊最好包含約0.05毫克至約5克活性成分。

例如：供人類口服用之調配物可包含約0.5毫克至約5克活性成分，與適當且合宜用量之載劑材料混合，後者可占總組合物約5至約95%。單位劑型通常包含約1毫克至約2克活性成分，典型為25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、800毫克或1000毫克。

適合非經腸式投藥之醫藥組合物可製成含於水中之活性化合物之溶液或懸浮液。合適界面活性劑包括如，例如：羥基丙基纖維素。勻散劑亦可於甘油、液態聚乙二醇與其混合物中製備。此外，可添加防腐劑來防止有害之微生物生長。

適合注射用之本發明醫藥組合物包括無菌水性溶液或勻散液。此外，組合物可呈當場用於製備此等無菌注射溶液或勻散液之無菌粉末。所有情況下，最終注射劑型必需無菌，且必需呈有效之液態，以方便針筒注射。醫藥組合物必需在製造與保存條件下安定；因此最好應防腐對抗如：細菌與真菌之微生物污染。載劑可為溶劑或包含例如：水、乙醇、多元醇(例如：甘油、丙二醇與液態聚乙二醇)、植物油與其適當混合物之勻散介質。

本發明醫藥組合物可呈適合局部施用之型式，如，例如：氣霧劑、乳霜、油膏、洗液、灑粉劑，等等。此外，組合物可呈適合穿皮式裝置用之型式。此等調配物可利用式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽，經由習知製法製成。例如：乳霜或油膏製法為混合親水性材料與水，及約5重量%至約10重量%化合物，製成具有所需堅實度之乳霜或油膏。

本發明醫藥組合物可呈適合直腸投藥之型式，其中載劑為固體。最好由此混合物形成單位劑型栓劑。合適載劑包括可可奶油與相關技藝上常用之其他材料。栓劑製法宜先混合組合物與軟化或融化之載劑，然後於模型中低溫冷卻與成型。

除了上述載劑成分外，上述醫藥調配物亦可適當包含一種或多種其他載劑成分，如：稀釋劑、緩衝劑、調味劑、結合劑、界面活性劑、稠化劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)，等等。此外，可包括其他可使調配物與計畫接受投藥者之血液呈等張性之輔劑。包含式I化合物或其醫藥上可

接受之鹽之組合物亦可製成粉末或液體濃縮型。

通常，每天約0.01毫克/公斤體重至約150毫克/公斤體重之劑量即適用於治療上述病症，或每位患者每天使用約0.5毫克至約7克。例如：發炎、癌症、過敏/氣喘、免疫系統疾病與病症、中樞神經系統(CNS)疾病與病症、心血管疾病、皮膚病與新血管形成作用均可藉由每天投與約0.01至50毫克化合物/公斤體重，或每位患者每天使用約0.5毫克至約3.5克，即可有效治療。

然而咸了解，任何特定患者之明確劑量將依多種因素決定，包括年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速度、藥物組合及進行治療之特定疾病嚴重性而異。

本文說明之化合物包含一或多個不對稱中心，因此可能產生非對映異構物與光學異構物。本發明包括所有此等可能之非對映異構物及其消旋混合物、其相當純之解析之對映異構物、所有可能之幾何異構物與其醫藥上可接受之鹽。上式I並未出示任何位置之明確立體化學。本發明包括所有式I之立體異構物及其醫藥上可接受之鹽。此外，亦包括立體異構物之混合物及單離之明確立體異構物。用於製備此等化合物之合成過程中，或於採用習此相關技藝之人士已知之消旋化或差向異構化過程中，此等製程之產物均可能為立體異構物之混合物。

本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含式I化合物與醫藥上可接受之載劑組合。

較佳者，該組合物係由醫藥上可接受之載劑與無毒性醫療有效量之如上述式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)組成。

此外，此較佳具體實施例中，本發明包括用於抑制酪胺酸激酶酵素，造成細胞增生、生長、分化、新陳代謝、細胞循環過程、細胞凋亡、活動性、轉錄作用、磷酸化作用、轉譯作用與其他訊號過程而治療疾病之醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑與無毒性醫療有效量之式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)。

術語"醫藥上可接受之鹽"指該鹽係由醫藥上可接受之無毒性鹼或酸類製成。當本發明化合物為酸性時，其相應鹽宜由醫藥上可接受之無毒性鹼製成，其包括無機鹼與有機鹼。衍生自此等無機鹼之鹽包括鋁、銨、鈣、銅(與亞銅)、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳(與亞錳)、鉀、鈉、鋅，等等之鹽類。特別佳為銨、鈣、鎂、鉀與鈉之鹽類。衍生自醫藥上可接受之無毒性有機鹼之鹽包括一級、二級與三級胺類，及環狀胺類與經取代之胺類如：天然與合成之胺類之鹽類。其他可形成鹽之醫藥上可接受之無毒性有機鹼包括離子交換樹脂，如，例如：精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N',N'-二苯甲基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、葡胺、葡糖胺、組胺酸、哈胺青黴素、異丙基胺、離胺酸、甲基葡胺、嗎啉、六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙基胺、三甲基胺、三丙基

胺、三甲醇胺基甲烷，等等。

當本發明化合物為鹼性時，其相應鹽宜由醫藥上可接受之無毒性酸製備，包括無機與有機酸類。此等酸類包括例如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟樹磺酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、富馬酸、葡糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸，等等。較佳為檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸與酒石酸。

本發明醫藥組合物包含作為活性成分之式I所代表之化合物(或其醫藥上可接受之鹽)、醫藥上可接受之載劑與可視需要選用之其他醫療性成分或輔藥。該組合物包括適合經口、直腸、局部與非經腸式(包括經皮下、肌內與靜脈內)投藥之組合物，但任何情況下之最適合途徑仍需依特定宿主、所投與活性成分治療之病症性質與嚴重性而定。該醫藥組合物宜製成單位劑型，且可採用製藥學相關技藝已知之任何方法製備。

實際上，由式I代表之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可作為活性成分，與醫藥載劑，依據習知製藥化合技術形成均勻混合物。載劑可依投藥法(例如：經口或非經腸式，包括經靜脈內)所需製劑型式，呈多種不同型式。因此，本發明醫藥組合物可製成適合口服之分離單位，如：膠囊、扁囊劑或錠劑，其各包含預定量之活性成分。此外，該組合物可呈粉末、粒劑、溶液、含於水性液體中之懸浮液、

可呈非水性液體、水包油性乳液、或油包水性液體乳液。除了上述一般劑型外，式I代表之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可呈控制釋出之方式與/或傳送裝置投藥。該組合物可依任何製藥方法製備。通常，此等方法包括使活性成分與構成一種或多種必要成份之載劑組合。通常，組合物之製法為均勻混合物活性成分與液體載劑或細碎之固體載劑或兩者。產物隨後即可形成所需製劑。

因此，本發明醫藥組合物可包括醫藥上可接受之載劑與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。式I化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與一或多種其他醫療活性化合物共同包含在醫藥組合物中。

所使用之醫藥載劑可為例如：固體、液體或氣體。固體載劑實例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明膠、洋菜、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂與硬脂酸。液態載劑實例為糖漿、花生油、橄欖油與水。氣態載劑實例包括二氧化碳與氮氣。

製備口服劑型組合物時，任何合宜之醫藥媒劑均可使用。例如：水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑，等等，均可用於形成口服製劑，如：懸浮液、醃劑與溶液；亦可使用載劑如：澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等來形成口服用固體製劑，如：粉劑、膠囊與錠劑。由於錠劑與膠囊方便投藥，因此為較佳口服劑量單位，其中則使用固態醫藥載劑。錠劑可視需要依標準水性或非水性技術包覆包

衣。

包含本發明組合物之錠劑可採用壓縮或模製法製備，其可視需要選用一或多種附屬成分或輔藥製備。壓縮錠劑可於合適機器中，使用呈自由流動型式之活性成分如：粉末或顆粒，可視需要與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、界面活性劑或勻散劑壓縮製成。模製錠劑可於合適機器中，使用經惰性液體稀釋劑濕化之粉末狀化合物之混合物製備。各錠劑最好包含約0.05毫克至約5克活性成分，各扁囊劑或膠囊最好包含約0.05毫克至約5克活性成分。

例如：供人類口服用之調配物可包含約0.5毫克至約5克活性成分，與適當且合宜用量之載劑材料混合，後者可占總組合物約5至約95%。單位劑型通常包含約1毫克至約2克活性成分，典型為25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、800毫克或1000毫克。

適合非經腸式投藥之醫藥組合物可製成含於水中之活性化合物之溶液或懸浮液。合適界面活性劑包括如，例如：羥基丙基纖維素。勻散劑亦可於甘油、液態聚乙二醇與其混合物中製備。此外，可添加防腐劑來防止有害之微生物生長。

適合注射用之本發明醫藥組合物包括無菌水性溶液或勻散液。此外，組合物可呈當場用於製備此等無菌注射溶液或勻散液之無菌粉末。所有情況下，最終注射劑型必需無菌，且必需呈有效之液態，以方便針筒注射。醫藥組合物

必需在製造與保存條件下安定；因此最好應防腐對抗如：細菌與真菌之微生物污染。載劑可為溶劑或包含例如：水、乙醇、多元醇(例如：甘油、丙二醇與液態聚乙二醇)、植物油與其適當混合物之勻散介質。

本發明醫藥組合物可呈適合局部施用之型式，如，例如：氣霧劑、乳霜、油膏、洗液、灑粉劑，等等。此外，組合物可呈適合穿皮式裝置用之型式。此等調配物可利用式I代表之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，經由習知製法製成。例如：乳霜或油膏製法為混合親水性材料與水，及約5重量%至約10重量%化合物，製成具有所需堅實度之乳霜或油膏。

本發明醫藥組合物可呈適合直腸投藥之型式，其中載劑為固體。最後由此混合物形成單位劑型栓劑。合適載劑包括可可奶油與相關技藝上常用之其他材料。栓劑製法宜先混合組合物與軟化或融化之載劑，然後於模型中低溫冷卻與成型。

除了上述載劑成分外，上述醫藥調配物亦可適當包含一種或多種其他載劑成分，如：稀釋劑、緩衝劑、調味劑、結合劑、界面活性劑、稠化劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)，等等。此外，可包括其他可使調配物與計畫接受投藥者之血液呈等張性之輔劑。包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之組合物亦可製成粉末或液體濃縮型。

通常，每天約0.01毫克/公斤體重至約150毫克/公斤體重之劑量即適用於治療上述病症，或每位患者每天使用約0.5

毫克至約7克。例如：發炎、癌症、過敏/氣喘、免疫系統疾病與病症、中樞神經系統(CNS)疾病與病症、心血管疾病、皮膚病與新血管形成作用均可藉由每天投與約0.01至50毫克化合物/公斤體重，或每位患者每天使用約0.5毫克至約3.5克，即可有效治療。

然而咸了解，任何特定患者之明確劑量將依多種因素決定，包括年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速度、藥物組合及進行治療之特定疾病嚴重性而異。

### 生物分析法

本發明實例：式I化合物作為似胰島素生長因子-1受體(IGF-1R)抑制劑之效力係採用多種活體外醫藥分析法證實。採用根據本發明化合物進行下列分析法及其個別方法。式I化合物所擁有之活性可於活體內證實。

#### 活體外酪胺酸激酶分析法

式I化合物之IGF-1R抑制性可於酪胺酸激酶分析法中，採用含有表現在Sf9細胞中之人類IGF-1R之細胞質激酶功能部位之純化GST融合蛋白質進行。於預塗覆1微克/孔受質聚-麩胺酸-酪胺酸(4:1比例)之Immulon-4 96孔板(Thermo Labsystems)中，在最終體積90微升含有1-100 nM(依比活性而異)之激酶緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.4, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 1%甘油, 200 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>與2 mM DTT)中進行。添加最終濃度100 μM之ATP開始酵素反應。於室溫下培養30分鐘後，分析板經含0.02% Tween-20

之 2 mM 咪唑緩衝之生理食鹽水洗滌。然後由分析板與已與辣根過氧化酶(HRP)共軛之抗磷酸酪胺酸小白鼠單株抗體 PY-20 (Calbiochem)，於含 3% 牛血清白蛋白(BSA)、0.5% Tween-20 與 200  $\mu\text{M}$   $\text{Na}_3\text{VO}_4$  之磷酸鹽緩衝之生理食鹽水(PBS)中稀釋成 167 毫微克/毫升下，於室溫下培養 2 小時。經  $3 \times 250 \mu\text{L}$  洗滌後，與 100  $\mu\text{l}$ /孔 ABTS (Kirkegaard & Perry Labs, Inc.) 於室溫下培養 30 分鐘，檢測結合之抗磷酸酪胺酸抗體。添加 100  $\mu\text{l}$ /孔 1% SDS 中止反應，由分析板讀數機於 405/490 nm 下測定與磷酸酪胺酸相關之訊號。

實例 1-21 顯示對 IGF-1R 之抑制作用。實例 1-21 出示生物化學分析法中抑制 IGF-1R 之效力與活性之  $\text{IC}_{50}$  值低於 15  $\mu\text{M}$ 。較佳者， $\text{IC}_{50}$  值低於 5  $\mu\text{M}$ 。更有利者， $\text{IC}_{50}$  值低於 1  $\mu\text{M}$ 。甚至更有利者， $\text{IC}_{50}$  值低於 200 nM。

最佳實例為選擇性抑制 IGF-1R。

#### 以細胞為主之自體磷酸酪胺酸分析法

接種穩定表現全長度人類 IGF-1R 之 NIH 3T3 細胞至 96 孔板中，每孔含 0.1 毫升補充 10% 胎牛血清(FCS)之杜氏最基本培養(Dulbecco's minimal essential medium (DMEM))， $1 \times 10^4$  個細胞/孔。第 2 天時，培養基換成限制培養基(含 0.5% FCS 之 DMEM) 培養 2 小時，添加於 100% 二甲亞砜(DMSO)中稀釋之化合物至細胞中，化合物之濃度有 6 種，各進行 2 重複(20、6.6、2.2、0.74、0.25 與 0.082  $\mu\text{M}$ )，於 37°C 再培養 2 小時。於 37°C 下添加重組體人類 IGF-1(100 毫微克/毫升)15 分鐘後，排除培養基，細胞經 PBS(磷酸鹽緩衝之生理食鹽水)洗滌一次後，以

補充 150 mM NaCl、1.5 mM MgCl、1 mM EDTA 與新鮮蛋白酶及磷酸酶抑制劑 [10 微克/毫升抗纖維蛋白溶酶肽、25 微克/毫升抗蛋白酶肽、1 mM 苯基甲磺醯氟 (PMSF) 與 200  $\mu$ M Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>] 之冷 TGH 緩衝液 (1% Triton-100, 10% 甘油, 50 mM HEPES [pH 7.4]) 溶解細胞。取溶胞物移至塗覆 10 毫微克/孔 IGF-1R 抗體 (Calbiochem, Cat#GR31L) 之 96 孔微滴定板 (Corning CoStar #3922) 中, 於 40°C 下培養一夜。以 TGH 緩衝液洗滌後, 分析板與已與辣根過氧化酶 (HRP) 共軛之抗磷酸酪胺酸小白鼠單株抗體 pY-20, 於室溫下培養 2 小時。添加 Super Signal ELISA Femto 最大敏感性受質 (Pierce) 檢測自體磷酸酪胺酸, 於 Wallac Victor<sup>2</sup> 1420 Multilabel Counter 計數器上讀取化學發光度。採用 ExcelFit 程式畫出化合物之 IC<sub>50</sub> 曲線。

下列實例在上述分析法中抑制 IGF-1R 之效力與活性之 IC<sub>50</sub> 值在 100  $\mu$ M-約 8 nM 之間, 其相對於胰島素受體之優先選擇性應在 1 至 15 倍之範圍內。該選擇性較佳為 5 倍, 甚至更佳選擇性為 10 倍。較佳 IC<sub>50</sub> 值低於 5  $\mu$ M。更有利之 IC<sub>50</sub> 值低於 1  $\mu$ M, 甚至更有利之 IC<sub>50</sub> 值低於 200 nM。胰島素受體自體磷酸酪胺酸分析法基本上係依上述以細胞為主之 IGF-1R 分析法進行, 但其中改用胰島素 (10 nM) 作為活化配位體, 以胰島素受體抗體作為表現內因性人類胰島素受體 HepG2 細胞之捕捉抗體。

## 實驗

下列反應圖 1-13 及下列實例出示如何合成本發明化合

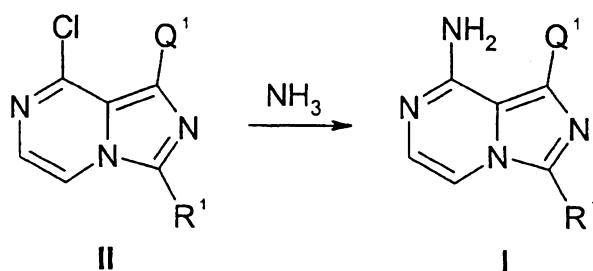
物，且採用下列縮寫：Me為甲基，Et為乙基，<sup>i</sup>Pr或iPr為異丙基，n-Bu為正丁基，t-Bu為第三丁基，Ac為乙醯基，Ph為苯基，4Cl-Ph或(4Cl)Ph為4-氯苯基，4Me-Ph或(4Me)Ph為4-甲基苯基，(p-CH<sub>3</sub>O)Ph為對甲氧基苯基，(p-NO<sub>2</sub>)Ph為對硝基苯基，4Br-Ph或(4Br)Ph為4-溴苯基，2-CF<sub>3</sub>-Ph或(2CF<sub>3</sub>)Ph為2-三氟甲基苯基，DMAP為4-(二甲基胺基)吡啶，DCC為1,3-二環己基碳化二亞胺，EDC為1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，HOBt為1-羥基苯并三唑，HOAt為1-羥基-氮雜苯并三唑，CDI為1,1'-羰基-二咪唑，NMO為4-甲基嗎啉N-氧化物，DEAD為偶氮二羧酸二乙酯，DIAD為偶氮二羧酸二異丙基酯，DBAD為偶氮二羧酸二-第三丁酯，HPFC為高效急驟層析法，rt為室溫，min為分鐘，h為小時且Bn為苯甲基。

因此，下列為適用於形成IGF-1R抑制實例之中間物化合物。

本發明式I化合物與用於合成本發明化合物之中間物係依據下列方法製備。當製備式I化合物時，採用如下列反應圖1所示之方法A：

方法A：

反應圖1

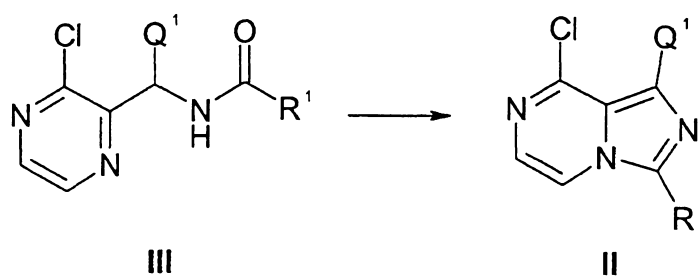


其中 $Q^1$ 與 $R^1$ 如上述式I化合物之定義。

式I化合物之典型製法中，由式II化合物與氨，於合適溶劑中反應。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇類，如：甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇，等等；與氯化溶劑，如：二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為異丙醇。上述製法係於約 $-78^\circ C$ 至約 $120^\circ C$ 之溫度間進行。較佳者，該反應係於 $80^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之間進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。

反應圖I中式II化合物係依下列反應圖2所示製備。

反應圖2

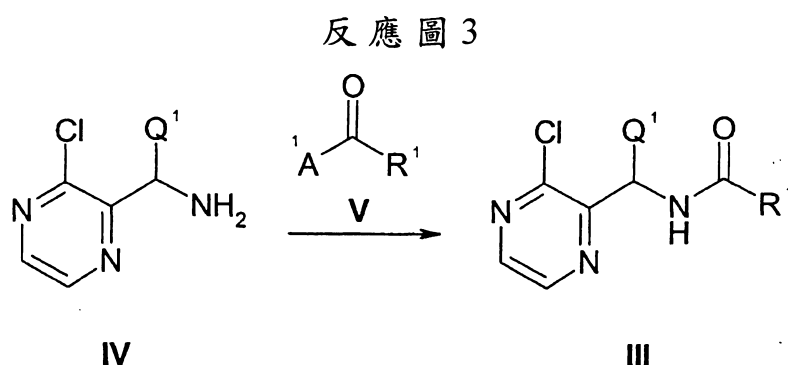


其中 $Q^1$ 與 $R^1$ 如上述式I化合物之定義。

式II化合物之典型製法中，由式III中間物經 $POCl_3$ ，於合適溶劑中，在合適反應溫度下處理。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等；及氯化溶劑，如：二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿

(CHCl<sub>3</sub>)。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為二氯甲烷。上述製法係於約-78°C至約120°C之溫度間進行。較佳者，該反應係於40°C至約70°C之間進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較少量。

反應圖2中式III化合物係依下列反應圖3所示製法製備：



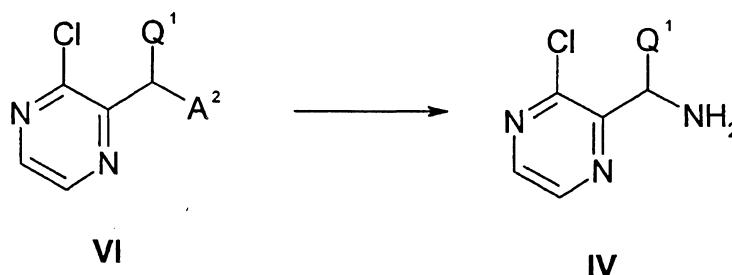
其中Q<sup>1</sup>與R<sup>1</sup>如上述式I化合物之定義，且A<sup>1</sup>=OH、烷氧基或脫離基，如：氯或咪唑。

式III化合物之典型製法中，由式IV化合物與式V化合物於合適醯胺偶合條件下反應。合適條件包括(但不限於)：由式IV與V化合物(當A<sup>1</sup>=OH時)經偶合試劑如：DCC或EDC，併用DMAP、HOBt、HOAt，等等處理。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，如：氯仿或二氯甲烷。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為二氯甲烷。上述製法係於約0°C至約80°C之溫度間進行。較佳者，該反應係

於22°C之間進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。此外，其他適用於轉化RNH<sub>2</sub>形成CONHR之反應條件亦可參見Larock, R. C.之高級有機轉形反應(Comprehensive Organic Transformations)，第2版；Wiley與Sons; New York, 1999, pp 1941-1949。

反應圖3中式IV化合物係依下列反應圖4所示製法製備：

反應圖4



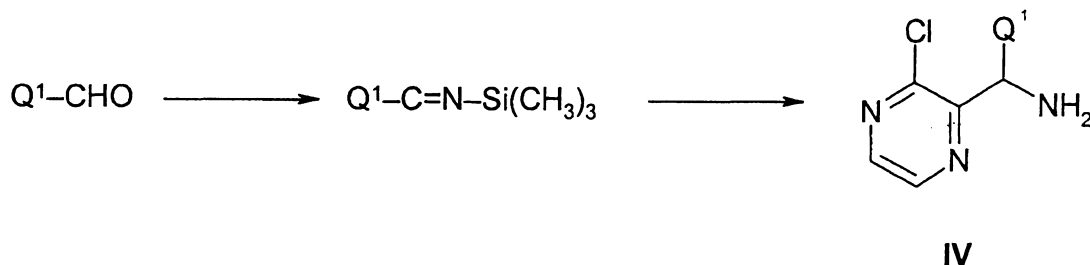
其中Q<sup>1</sup>如上述式I化合物之定義，且A<sup>2</sup>=酰醯亞胺基或N<sup>3</sup>。

式IV化合物之典型製法中，由式VI化合物於合適反應條件下，於合適溶劑中反應。當A<sup>2</sup>=酰醯亞胺基時，合適條件包括由式VI，經肼，於合適溶劑中處理。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，如：氯仿或二氯甲烷；醇類溶劑，如：甲醇與乙醇。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為乙醇。上述製法係於約0°C至約80°C之溫度間進行。較佳者，該反應係於22°C之間進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可

在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。

反應圖3中式IV化合物亦可依下列反應圖4a所示製法製備：

反應圖4a



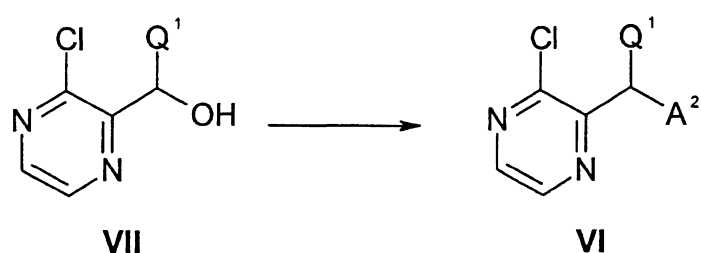
其中 $Q^1$ 如上述式I化合物之定義。

式IV化合物之典型製法中，由醛 $Q^1-CHO$ 於合適反應條件下，於合適溶劑中，與六甲基二矽氮化鋰反應，產生N-TMS亞胺 $Q^1-C=N-Si(CH_3)_3$ 。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等。較佳溶劑為THF。上述製法係於約 $-78^\circ\text{C}$ 至約 $20^\circ\text{C}$ 之溫度間進行。較佳溫度為約 $0^\circ\text{C}$ 。所得亞胺 $Q^1-C=N-Si(CH_3)_3$ 再冷卻至約 $-78^\circ\text{C}$ ，經鋰化2-氯吡啶，於合適反應條件下，於合適溶劑中處理，產生式IV化合物。鋰化2-氯吡啶可由2-氯吡啶經鹼如：四甲基六氫吡啶鋰化物(Li-TMP)處理製得。四甲基六氫吡啶鋰化物可由四甲基六氫吡啶與正丁基鋰於 $-78^\circ\text{C}$ 下反應，加溫至 $0^\circ\text{C}$ 下製得。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：醚類，如：四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等。若需要時，可添加極性溶劑如：六甲基磷醯胺(HMPA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(DMPU)，

等等。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為 THF。上述製法係於約  $-80^{\circ}\text{C}$  至約  $20^{\circ}\text{C}$  之溫度間進行。較佳者，該反應係於  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$  下進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。

反應圖 4 中式 VI 化合物係依下列反應圖 5 所示製法製備：

反應圖 5



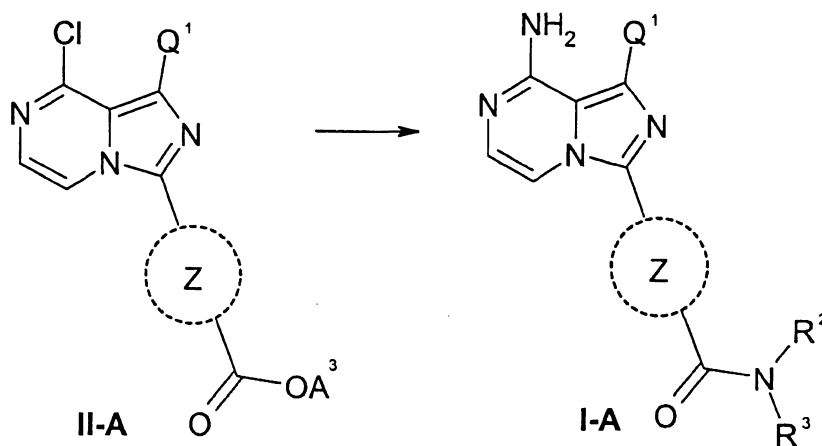
其中  $Q^1$  如上述式 I 化合物之定義，且  $A^2 =$  酞醯亞胺基或  $N^3$ 。

式 VI 化合物 (當  $A^2 =$  酞醯亞胺基時) 之典型製法中，由式 VII 化合物與酞醯亞胺，於典型米茲諾 (Mitsunobu) 條件下，於合適溶劑中，於合適反應物之存在下反應。適用於上述製法之溶劑包括 (但不限於)：醚類，如：四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚，等等；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )；氯化溶劑，如：二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 或氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ )。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為 THF。適用於上述製法之反應物包括 (但不限於)：三苯基磷，等等，與偶氮二羧酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。所需反應物為三苯基磷與 DIAD。上述製法可於約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$  之溫度間進行。較佳者，該反應係於  $22^{\circ}\text{C}$

下進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。通常，每當量式VII化合物使用一當量三苯基膦、DIAD與酞醯亞胺。式VII化合物係依已知製程(Plé, N. 等人, *Tetrahedron*, 1998, 54, 9701-9710)，由醛Q'-CHO製備。此外，可由式VII化合物與Ts<sub>2</sub>O、Ms<sub>2</sub>O、Tf<sub>2</sub>O、TsCl、MsCl或SOCl<sub>2</sub>反應，其中使羥基轉化成通離基如：其個別之甲苯磺酸根、甲磺醯酸根、三氟甲磺酸根、或鹵素如：氯，然後再與胺同等物如：NH(Boc)<sub>2</sub>、酞醯亞胺或疊氮化物反應。依已知方法轉化胺同等物，如：於酸性條件下(NH(Boc)<sub>2</sub>)，以胼(酞醯亞胺)，依反應圖4所示處理，或以三苯基膦/水(疊氮化物)處理，產生反應圖4所示之所需胺。

式I-A化合物(式I中R<sup>1</sup>=Z-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>之化合物)係依下列反應圖6所示製法製備：

反應圖 6

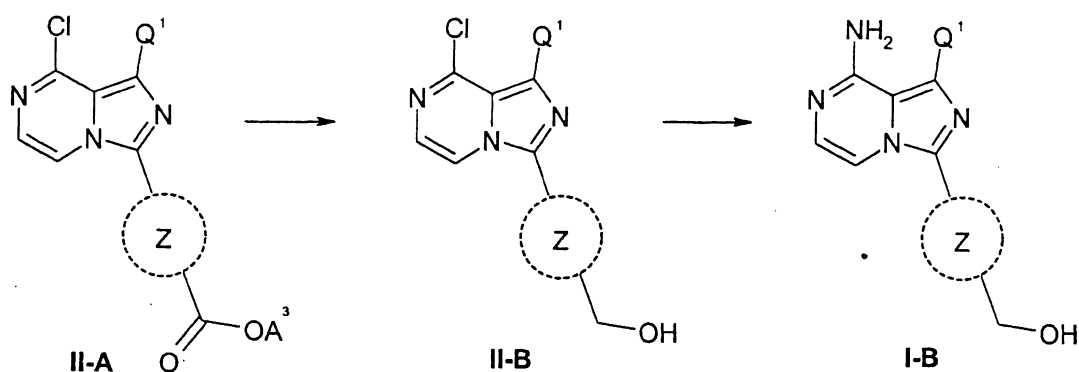


其中Q<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>如上述式I化合物之定義，且A<sup>3</sup>=氫或烷基如：甲基或乙基。

式 I-A 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-\text{CONR}^2\text{R}^3$  之化合物), 當  $A^3$ =烷基, 且  $R^2$  與  $R^3$  均為 H 時, 其典型製法為由式 II-A 化合物與氨, 於合適溶劑中反應, 產生式 I-A 化合物。適用於上述製法之溶劑包括 (但不限於): 醚類, 如: 四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚, 等等; 二甲基甲醯胺 (DMF); 二甲亞砜 (DMSO); 乙腈; 醇類, 如: 甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇, 等等; 與氯化溶劑, 如: 二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 或氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ )。若需要時, 可使用此等溶劑之混合物, 然而較佳溶劑仍為異丙醇。上述製法係於約  $-78^\circ\text{C}$  至約  $120^\circ\text{C}$  之溫度間進行。較佳者, 該反應係於  $80^\circ\text{C}$  至約  $100^\circ\text{C}$  下進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行, 但若需要時, 亦可在較高或較低壓下進行。實質上, 最好使用等莫耳量之反應物, 但若需要時, 亦可使用較高量或較低量。此外, 式 I-A 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-\text{CONR}^2\text{R}^3$  之化合物) 之典型製法中, 由式 II-A 化合物 (式 II 中  $R^1=Z-\text{CO}_2\text{A}^3$  之化合物) 與  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  反應後, 與銨於合適溶劑中反應。當  $A^3$ =H 時, 採用反應圖 3 所述之典型偶合反應製程 (由  $\text{CO}_2\text{H}$  經  $\text{SOCl}_2$  或草醯氯處理後, 與  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  反應, 轉化成  $\text{COCl}$ , 或由  $\text{CO}_2\text{H}$  與  $\text{HNR}^2\text{R}^3$  經 EDC 或 DCC, 併用 DMAP、HOBT 或 HOAt, 等等處理, 轉化成  $\text{COCl}$ ), 使羧酸轉形成醯胺。當  $A^3$ =烷基如: 甲基或乙基時, 由該酯經  $\text{Al}(\text{NR}^2\text{R}^3)$  處理, 使  $\text{CO}_2\text{A}^3$  轉化成  $\text{CO}(\text{NR}^2\text{R}^3)$ 。然後, 以氨處理, 產生式 I-A 化合物。

式 II-B 化合物 (式 II 中  $R^1=Z-\text{CH}_2\text{OH}$  之化合物) 與 I-B 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-\text{CH}_2\text{OH}$  之化合物) 係依下列反應圖 7 所示製法製備:

反應圖 7



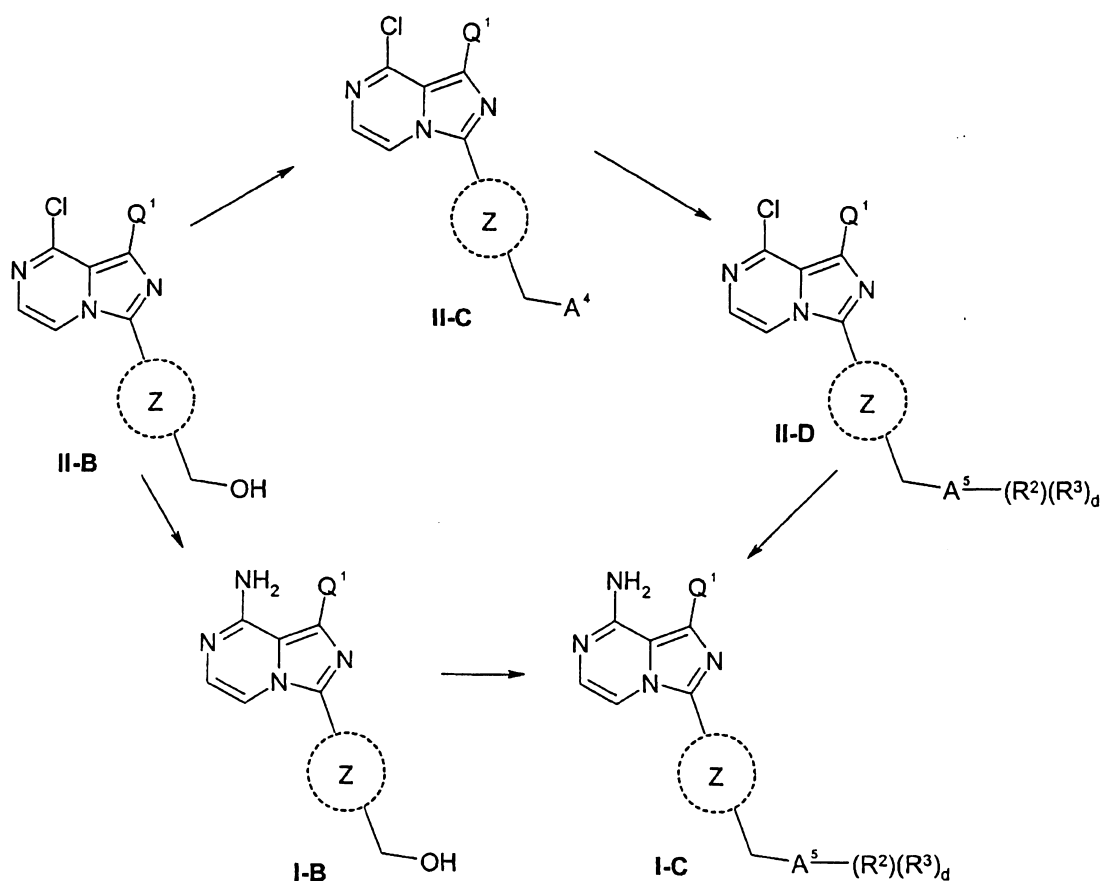
其中  $Q^1$  如上述式 I 化合物之定義，且  $A^3$  = 氫或烷基如：甲基或乙基。

式 I-B 化合物 (式 I 中  $R^1 = Z-CH_2OH$  之化合物) 之典型製法中，由式 II-A 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z-CO_2A^3$  之化合物) 經合適還原劑如：氫化鋰鋁，於合適溶劑中，如：THF 中處理，產生式 II-B 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z-CH_2OH$  之化合物)。然後，由式 II-B 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z-CH_2OH$  之化合物) 經氨，於合適溶劑中處理，產生式 I-B 化合物 (式 I 中  $R^1 = Z-CH_2OH$  之化合物)。適用於上述製法之溶劑包括 (但不限於)：醚類，如：四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚，等等；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇類，如：甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇，等等；與氯化溶劑，如：二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為異丙醇。上述製法係於約  $-78^\circ C$  至約  $120^\circ C$  之溫度間進行。較佳者，該反應係於  $80^\circ C$  至約  $100^\circ C$  下進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用

等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。

式 II-B 化合物 (式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)、II-C 化合物 (式 II 中  $R^1=Z-CH_2A^4$  之化合物)、II-D 化合物 (式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)、I-B 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物) 與 I-C 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物) 係依下列反應圖 8 所示製法製備：

反應圖 8



其中  $Q^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義； $A^4$  = 合適脫離基，如：OTs、OMs、OTf 或鹵基如：氯、溴或碘； $d=0$  或 1；且  $A^5=N$ 、O 或 S。

式 I-C 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物) 之典型製

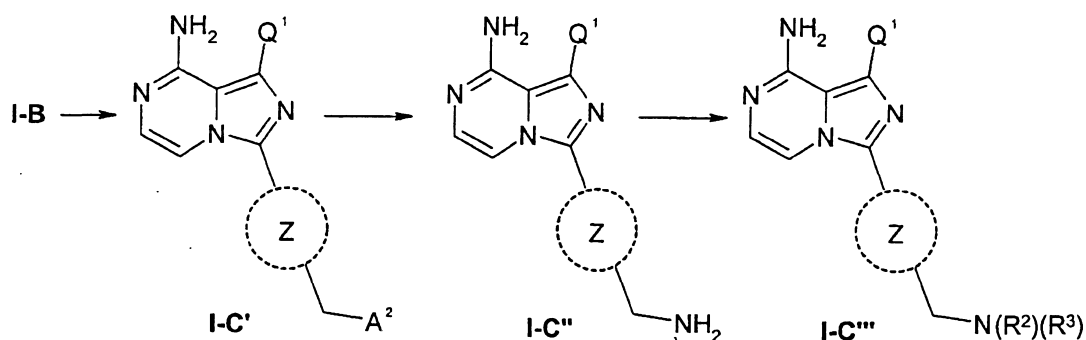
法中，由 II-B 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)之羥基轉化成合適脫離基  $A^4$  如：Cl 或 OTs、OMs 或 OTf，其係與  $SOCl_2$  或  $Ts_2O$ 、 $Ms_2O$  或  $Tf_2O$  反應，產生式 II-C 化合物(式 II 中  $R=Z-CH_2A^4$  之化合物)。由式 II-C 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2A^4$  之化合物)與  $HA^5(R^2)(R^3)_d$  反應，產生式 II-D 化合物(式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)。隨後由式 II-D 化合物(式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)與氨，於合適溶劑如：異丙醇或甲醇中反應，產生式 I-C 化合物(式 I 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)。此外，由式 II-B 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)依上述反應圖 7 所述，轉化成式 I-B 化合物(式 I 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)。式 I-B 化合物(式 I 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)進一步反應轉化成式 I-C 化合物(式 I 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)之反應係依上述轉化式 II-B 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)形成式 II-C 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2A^4$  之化合物)，及進一步使式 II-C 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2A^4$  之化合物)轉化成式 II-D 化合物(式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)(淨轉化 OH 形成  $A^5(R^2)(R^3)_d$ )之製程進行。此外，式 II-B 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)可直接轉化成式 II-D 化合物(式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)，其係由式 II-B 化合物經多種不同烷化劑，或使用苯酚，經由米茲諾反應處理，產生式 II-D 化合物(式 II 中  $R^1=Z-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)，其中  $A^5=O$ ， $d=0$  及  $R^2=$  烷基或芳基。

式 I-C' 化合物(式 I 中  $R^1=Z-CH_2-A^2$  之化合物)、I-C'' 化合物

(式 I 中  $R^1=Z-CH_2-NH_2$ ) 與 I-C''' 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$ )

係依下列反應圖 8a 所示製法製備：

反應圖 8a



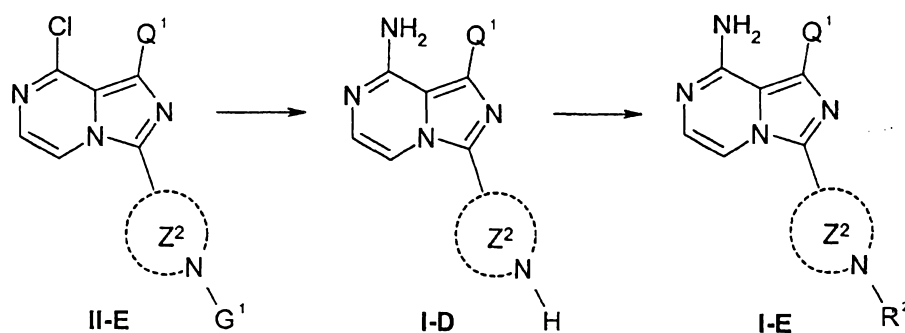
其中  $Q^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義，且  $A^2$  = 酞醯亞胺基。

式 I-C' 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2-A^2$  之化合物)、I-C'' 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2-NH_2$  之化合物) 與 I-C''' 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$  之化合物) 之典型製法中，由式 I-B 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物) 之羥基轉化成  $A^2$  酞醯亞胺基，其係依反應圖 5 所述轉化式 VII 化合物形成式 VI 化合物之方法進行。式 I-C' 於反應圖 4 說明之條件下反應，產生式 I-C'' 化合物。式 I-C'' 化合物與 (但不限於) 多種不同烷化劑、多種不同醛/酮類於還原性胺化條件下反應，與多種不同醯化劑如：乙酸酐、苯甲醯氯反應，或與羧酸於 EDC 或 DCC 及 HOBT 或 HOAT 之存在下反應，或與磺酸化劑如：Ts<sub>2</sub>O 或 MeSO<sub>2</sub>Cl 反應，產生式 I-C''' 化合物。例如：式 I-C''' 化合物 (式 I 中  $R^1=Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$  之化合物) 之典型製法中，由式 I-C'' 化合物經合適醯化劑，於合適鹼之存在下，於合適溶劑中處理。適用於上述製法之溶劑包括 (但不限於)：醚類，如：

四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚，等等；與氯化溶劑，如：二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要時，可使用此等溶劑之混合物，然而較佳溶劑仍為氯仿。適用於上述製法之溶劑包括(但不限於)：三烷基胺如：二異丙基乙胺、三乙基胺或與三烷基胺結合之樹脂，如：PS-DIEA。較佳鹼為PS-DIEA。若合適醃化劑為乙酸酐時，可轉化式I-C''化合物形成式I-C'''中 $\text{R}^2=\text{H}$ 與 $\text{R}^3=\text{COCH}_3$ 之化合物。上述製法係於約 $-78^\circ\text{C}$ 至約 $120^\circ\text{C}$ 之溫度間進行。較佳者，該反應係於 $0^\circ\text{C}$ 至約 $20^\circ\text{C}$ 之間進行。上述製備本發明化合物之方法最好在約常壓下進行，但若需要時，亦可在較高或較低壓下進行。實質上，最好使用等莫耳量之反應物，但若需要時，亦可使用較高量或較低量。

式I-D化合物(式I中 $\text{R}^1=\text{Z}^2\text{-H}$ 且 $\text{Z}^2$ 為含有附接H之氮原子之雜環基環之化合物)與式I-E化合物(式I中 $\text{R}^1=\text{Z}^2\text{-R}^2$ 且 $\text{Z}^2$ 為含有附接 $\text{R}^2$ 之氮原子之雜環基環之化合物)係依下列反應圖9所示製法製備：

反應圖9

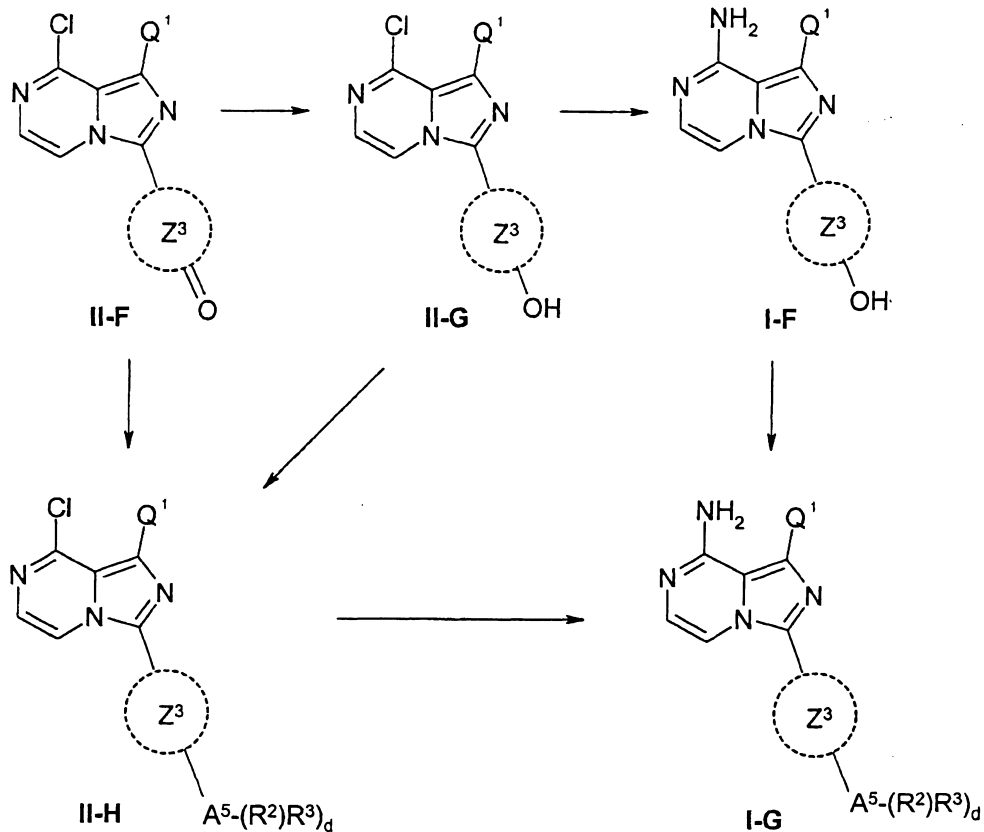


其中 $\text{Q}^1$ 與 $\text{R}^2$ 如上述式I化合物之定義， $\text{G}^1$ 為 $\text{C}(=\text{O})\text{A}^6$ 或 $\text{CO}_2\text{A}^6$ ，且 $\text{A}^6$ =烷基、芳基或芳烷基。

式 I-E 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^2-R^2$  且  $Z^2$  為含有附接  $R^2$  之氮原子之雜環基環之化合物) 之典型製法中, 係由式 II-E 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^2-G^1$  且  $Z^2$  為含有附接  $G^1$  之氮原子之雜環基環之化合物) 經可脫除  $G^1$  之保護基形成 H 之合適試劑處理, 因此產生式 I-D 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^2-H$  且  $Z^2$  為含有附接 H 之氮原子之雜環基環之化合物)。例如: 由式 II-E 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^2-G^1$  且  $Z^2$  為含有附接  $G^1$  之氮原子之雜環基環之化合物), 當  $G^1$  為  $C(=O)CF_3$  時, 以氨, 於甲醇中處理, 產生式 I-D 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^2-H$  且  $Z^2$  為含有附接 H 之氮原子之雜環基環之化合物)。可由式 I-D 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^2-H$  且  $Z^2$  為含有附接 H 之氮原子之雜環基環之化合物) 進行多種條件處理, 包括 (但不限於): 還原性胺化反應、烷化反應與芳基 (雜芳基) 化反應與醯化反應, 產生醯胺、脲類、胍類、胺甲酸酯類、硫代胺甲酸酯類與多種不同經取代之氮加合物, 使 NH 淨轉化成  $NR^2$ 。

式 II-G 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^3-OH$  之化合物)、II-H 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)、I-F 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3-OH$  之化合物) 與 I-G 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物) 係依下列反應圖 10 所示製法製備:

反應圖 10

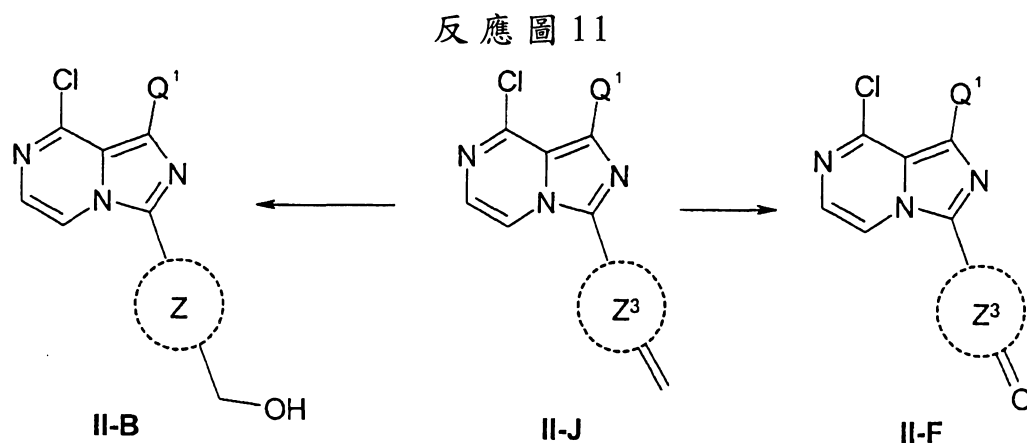


其中  $Q^1$ 、 $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義； $d=0$  或  $1$ ；及  $A^5=N$ 、 $O$  或  $S$ 。

式 I-F 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3\text{-OH}$  之化合物) 與 I-G 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3\text{-A}^5\text{(R}^2\text{)(R}^3)_d$  之化合物) 之典型製法中，進行下列轉形反應：由 II-F 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3\text{-C=O}$  之化合物) 經合適還原劑，於合適溶劑中，如：使用氫硼化鈉，於甲醇中還原，產生式 II-G 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^3\text{-OH}$  之化合物)。式 II-G 化合物 (式 II 中  $R^1=Z^3\text{-OH}$  之化合物) 於甲醇中經氨處理，產生式 I-F 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3\text{-OH}$  之化合物)。此外，可由式 II-F 化合物 (式 I 中  $R^1=Z^3\text{-C=O}$  之化合物) 與多種不同胺類，於還原性胺化條件下 ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$  與  $\text{HA}^5\text{(R}^2\text{)(R}^3)_d$ ，其中  $d=0$ ， $A^5=N$ ，且  $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義) 反應，產生式 II-H 化合物

(式 II 中  $R^1=Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物，其中  $d=0$ ， $A^5=N$ ，且  $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義)。隨後由式 II-H 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物，其中  $d=0$ ， $A^5=N$ ，且  $R^2$  與  $R^3$  如上述式 I 化合物之定義)與氨，於甲醇中反應，產生式 I-G 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$  之化合物)。此外，由式 II-G 合成式 II-H 之方法及由式 I-F 合成 I-G 之方法可依據反應圖 8 中所說明分別轉形 II-B 形成 II-D 及轉形 I-B 形成 I-C 之方法進行。

式 II-F 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3=O$  之化合物)與 II-B 化合物(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)係依下列反應圖 11 所示製法製備：



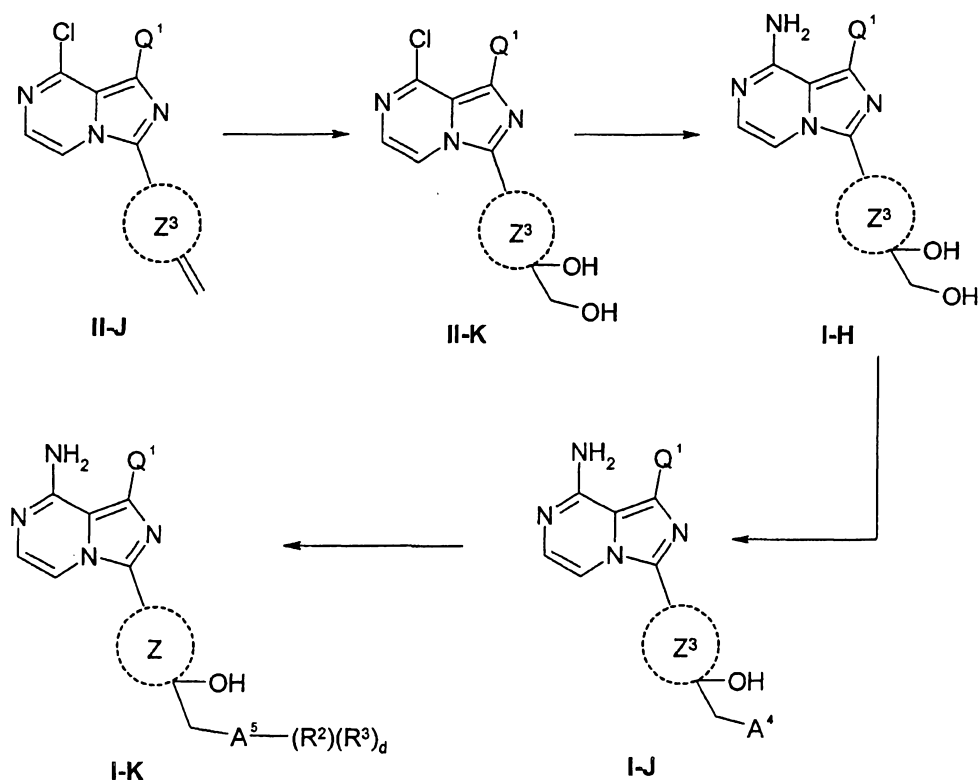
其中  $Q^1$  如上述式 I 化合物之定義。

式 II-F 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3=O$  之化合物)之典型製法中，係由式 II-J 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3=CH_2$  之化合物)於合適氧化條件下處理，使環外亞甲基部份基團轉化成其個別酮(參見實例一節中 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁酮(式 II-F 中  $Z^3=3$ -環丁基且  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物))。此外，式 II-B(式 II 中  $R^1=Z-CH_2OH$  之化合物)之製

法可由式II-J化合物(式II中 $R^1=Z^3=CH_2$ 之化合物),於合適氫硼化-氧化條件下反應(參見實例一節中{3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}甲醇)。應注意,式II-B化合物(式II中 $R^1=Z^3-CH_2OH$ 之化合物)可於合適氧化條件下,如:彼等說明於實例65(a)中之反應條件下處理,產生式II-A化合物(式II中 $R^1=Z-CO_2A^3$ 之化合物)。

式I-H化合物(式I中 $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$ 之化合物)、式I-J化合物(式I中 $R^1=Z^3-OH(CH_2A^4)$ 之化合物)與式I-K化合物(式I中 $R^1=Z^3-OH(CH_2A^5(R^2)(R^3)_d$ 之化合物)係依下列反應圖12所示製法製備:

反應圖 12



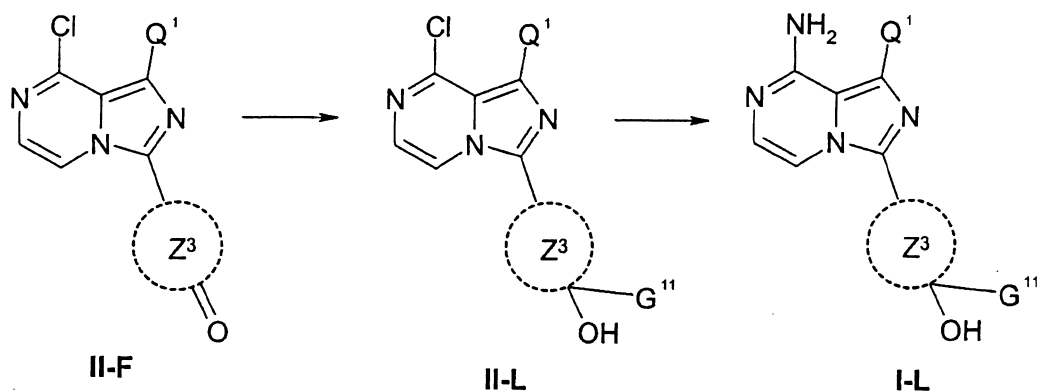
其中 $Q^1$ 、 $R^2$ 與 $R^3$ 如上述式I化合物之定義;  $A^4$ =合適脫離基如: OTs、OMs或OTf;  $d=0$ 或 $1$ ; 且 $A^5=N$ 、 $O$ 或 $S$ 。

式I-H化合物(式I中 $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$ 之化合物)、I-J化合

物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2A^4)$  之化合物)與 I-K 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2A^5)(R^2)(R^3)_d$  之化合物)之典型製法中，由式 II-J 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3-CH_2$ )之環外烯烴系部份基團與合適之二羥基化劑如：四氧化鐵，於 NMO 之存在下，在合適溶劑如：THF 中反應，產生式 II-K 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$  之化合物)，為順式與反式異構物之混合物。式 II-K 化合物(式 II 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$  之化合物)於氬解條件下，於合適溶劑如：異丙醇中，於密閉加壓容器中，在  $110^\circ\text{C}$  下反應，產生式 I-H 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$  之化合物)。式 I-H 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2OH)$  之化合物)之一級羥基與  $Ts_2O$ 、 $Ms_2O$  或  $Tf_2O$ ，於合適鹼如：二異丙基胺或吡啶與溶劑如：THF 或二氯甲烷之存在下，轉化成合適脫離基  $A^4$ ，如：OTs、OMs 或 OTf，產生式 I-J 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2A^4)$  之化合物)。由式 I-J 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2A^4)$  之化合物)與  $HA^5(R^2)(R^3)_d$ ，於合適溶劑如：THF 或二氯甲烷中反應，產生式 I-K 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(CH_2A^5)(R^2)(R^3)_d$  之化合物)。

式 I-L 化合物(式 I 中  $R^1=Z^3-OH(G^{11})$  之化合物)係依下列反應圖 13 所示製法製備：

反應圖 13



其中  $Q^1$  與  $G^{11}$  如上述式 I 化合物之定義。

式 I-L 化合物 (式 I 中  $R^1 = Z^3 - OH(G^{11})$  之化合物) 之典型製法中，係由式 II-F 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z^3 = O$ ) 之酮部份基團與合適親核性劑如：MeMgBr 或 MeLi，於合適溶劑如：THF 中反應，產生式 II-L 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z^3 - OH(G^{11})$  之化合物)，為順式與反式之混合物。由式 II-L 化合物 (式 II 中  $R^1 = Z^3 - OH(G^{11})$  之化合物) 於前述氨解之條件下，於密閉加壓容器中，於  $110^\circ\text{C}$  下反應，產生式 I-L 化合物 (式 I 中  $R^1 = Z^3 - OH(G^{11})$  之化合物)。

習此相關技藝之人士咸了解，有時候上述一個製法中，一個與官能基相同或具有與官能基相同活性但已經修飾之取代基必需先進行保護，然後再脫除保護基，產生所需產物，並避免副反應。或者，可採用本發明說明之另一種製法，以避免與官能基競爭反應。合適保護基及其添加與脫除方法可參見下列參考文獻："有機合成法之保護基 (Protective Groups in Organic Syntheses)", T. W. Green 與 P. G. M. Wutz, John Wiley 與 Sons, 1989。

下列實例係供說明，並無意限制本發明之範圍。

**分析性HPLC條件：**

除非另有說明，否則所有HPLC分析法均於Micromass系統上，採用XTERRA MS C18 5  $\mu$  4.6 $\times$ 50 mm管柱進行，於254 nm下檢測。下表A出示移動相、流速與壓力。

表 A

時間 (分鐘)	% CH <sub>3</sub> CN	0.01% HCOOH 之H <sub>2</sub> O溶液%	流速 (毫升/分鐘)	壓力 (psi)
0.00	5	95	1.3	400
4.00	100	0	1.3	400
5.50	100	0	1.3	400
6.00	5	95	1.3	400
7.00	5	95	1.3	400

**半製備性HPLC條件：**

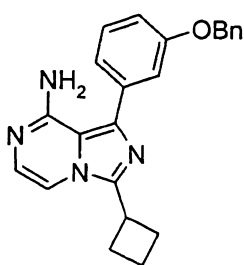
若指明"經 Gilson HPLC 純化"時，所需化合物係採用製備性/半製備性 Gilson HPLC 操作台，使用 Phenomenex Luna 5  $\mu$  C18 (2) 60 $\times$ 21 20 MM 5  $\mu$  管柱與 Gilson 215 液體操作器 (806 測壓模式，811C 動力混合器，於 254 nm 下檢測) 純化。表 B 出示梯度、流速、時間與壓力。

表 B

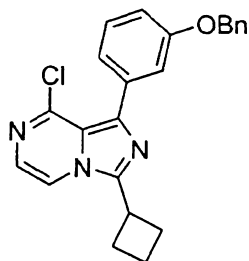
時間 (分鐘)	% CH <sub>3</sub> CN	0.01% HCOOH 之H <sub>2</sub> O溶液%	流速 (毫升/分鐘)	壓力 (psi)
0.00	5	95	15	1000
15.00	60	40	15	1000
15.10	100	0	15	1000
19.00	100	0	15	1000
20.00	5	95	15	1000

實例 1：[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺](式 I 中 R<sup>1</sup>=環丁基與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)：於含 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中 R<sup>1</sup>=環丁基與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)(47.0 毫

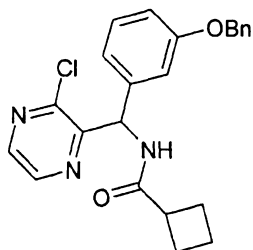
克，0.12毫莫耳)之甲醇溶液(1.0 mL)之密封管中添加3.0毫升7 N NH<sub>3</sub>之MeOH溶液，加熱至110°C 48小時。反應真空濃縮，溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，使用HPFC以2克Jones矽膠管柱(30% EtOAc: Hex)純化，產生所需產物之灰白色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.99-2.18 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.81 (q, 1H, J=8.6 Hz), 5.15 (s, 4H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.24-7.52 (m, 8H); MS (ES) 371.30 (M+1), 372.31 (M+2), 373.31 (M+3)。



a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶 (式II中R<sup>1</sup>=環丁基與Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)：取環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(100.0毫克，0.25毫莫耳)溶於POCl<sub>3</sub>(0.8毫升)與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.2毫升)中，於45°C下攪拌24小時。反應混合物真空濃縮，產生黃色油狀物，溶於EtOAc，以冷飽和NaHCO<sub>3</sub>中和。水層經EtOAc(3x)萃取，合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生所需產物之黃色膠狀物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.18-2.21 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.82 (q, 1H, J=8.5 Hz), 5.14 (s, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 9H); MS (ES) 390.21 (M+1), 392.20 (M+3), 393.21 (M+4)。



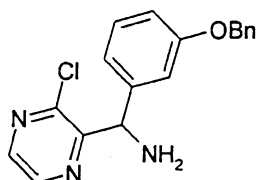
b) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基-甲基)醯胺(式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物):取環丁烷羧酸(21.2毫克, 0.2毫莫耳)、EDC(61.0 毫克, 0.3)與HOBt(32.5毫克, 0.2毫莫耳)溶於 $CH_2Cl_2$ (1.0毫升)中, 於室溫下攪拌10分鐘。添加C-(3-苯甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺(式 IV 中  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)(69.0毫克, 0.2毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ 溶液(1.0毫升)至反應混合物中, 於室溫下反應24小時。經HPFC, 使用5克Jones矽膠管柱(30% EtOAc: Hex)純化, 產生所需產物之黃色固體;  $^1H$ NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.57 (s, 1H), 1.87-2.13 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 3H), 3.06 (q, 1H, J=8.5 Hz), 5.05 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.20-7.58 (m, 5H), 8.31 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.53 (d, 1H, J=2.5 Hz); MS (ES) 408.26 (M+1), 410.26 (M+3), 411.27(M+4)。



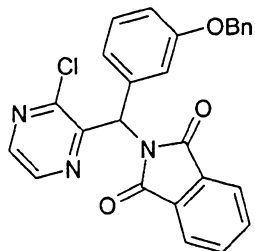
c) C-(3-苯甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺(式 IV 中  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物); 取2-[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)甲基]-異吲哚-1,3-二酮(式 VI 中  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)

與  $A^2$ = 酞醯亞胺基之化合物)(2.76克, 6.05毫莫耳)溶於 EtOH(12毫升)與  $CH_2Cl_2$ (4毫升)中, 添加  $N_2H_4$  (0.57毫升, 18.16毫莫耳), 於室溫下反應16小時。濾出所形成白色沉澱, 以 EtOAc 洗滌。取濾液與有機洗液真空濃縮, 經 HPFC 使用 100克 Jones 矽膠管柱 (50% EtOAc: Hex 至 5% MeOH:  $CH_2Cl_2$ ) 純化, 產生所需產物之紅色油狀物;  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.04 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.85-6.98 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 8.26 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz); MS (ES) 326.25 (M+1), 328.23 (M+3), 329.24 (M+4)。此化合物之另一種製法如下: 在含 3-苯甲基氧苯甲醛(式  $Q^1-CHO$  中  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)(1.00克, 4.71毫莫耳)之無水 THF (5毫升)溶液(以冰/水冷卻)中添加 LiHMDS (1 M THF 溶液; 4.8毫升, 4.8毫莫耳)。於  $0^\circ C$  下30分鐘後, 取含(3-苯甲基氧亞苯甲基)-三甲基矽烷基胺(式  $Q^1-C=N-Si(CH_3)_3$  中  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)之此溶液經  $CO_2$ (固體)/丙酮冷卻。取含 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(0.90毫升, 0.75克, 5.3毫莫耳)之無水 THF(10毫升)溶液經  $CO_2$ (固體)/丙酮冷卻, 添加 nBuLi (2.5 M 之己烷溶液; 2.2毫升, 5.5毫莫耳)。冷卻槽換成冰/水15分鐘, 然後再冷卻溶液至  $-78^\circ C$ 。15分鐘後, 添加 2-氯吡啶(0.39毫升, 0.50克, 4.4毫莫耳)。30分鐘後, 經由導管轉移(3-苯甲基氧亞苯甲基)-三甲基矽烷基胺(如上述)至鋰化氯吡啶 2 中, 混合物於  $-78^\circ C$  下攪拌 2.5 小時, 於  $0^\circ C$  下 0.5 小時。加水與 EtOAc 中止反應。混合物經寅氏鹽過濾, 分層, 水層經 EtOAc(4x 30毫升)萃取, 合併之 EtOAc 萃液經水與鹽水洗滌, 經硫酸

鎂脫水。粗產物吸附在Hydromatrix上，經矽膠層析 [Jones Flashmaster, 50克/150毫升卡管，以己烷：EtOAc 4:1 (1-44) → 1:1 (45-64) → EtOAc (65-97) 溶離]，產生目標化合物之橙色泡沫狀物。

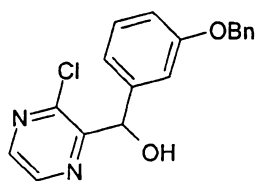


d) 2-[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吡啶-1,3-二酮 (式 VI 中  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  與  $A^2 = \text{酞醯亞胺基}$  之化合物)：取 (3-氯-吡啶-2-基)-(3-苯甲基氧-苯基)-甲醇 (2.00 克，6.12 毫莫耳)、三苯基磷 (1.80 克，6.70 毫莫耳) 與 酞醯亞胺 (986 毫克，6.70 毫莫耳) 溶於室溫下之 THF (20.0 毫升) 中。在反應混合物中滴加 DIAD (1.30 毫升，6.70 毫莫耳)，於室溫下反應 24 小時 (TLC 分析法 (20% EtOAc-Hex))。粗產物經 HPFC，使用 100 克 Jones 矽膠管柱 (20% EtOAc:Hex) 純化，產生所需產物之淺黃色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.02' (s, 2H), 6.41 (brs, 1H), 6.87-6.97 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 2H), 8.34 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.55 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz)。



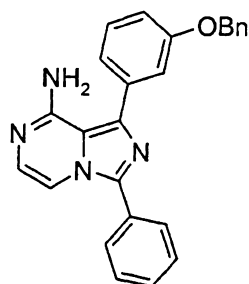
e) (3-氯-吡啶-2-基)-(3-苯甲基氧-苯基)-甲醇 [式 VII 中  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物]：取含 2 M n-BuLi 之環己烷溶液

之 THF(20 毫升)溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，添加 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(1.8 毫升，10.48 毫莫耳)。反應瓶離開冷卻槽，使之回升  $0^{\circ}\text{C}$  15 分鐘，然後冷卻回  $-78^{\circ}\text{C}$ ，滴加 2-氯吡啶(1.0 克，8.73 毫莫耳)。反應 15 分鐘，於  $-78^{\circ}\text{C}$  下慢慢添加 10.0 毫升 3-苯甲基氧苯甲醛(2.0 克，9.60 毫莫耳)之 THF 溶液。反應 2 小時(TLC 分析法(30% EtOAc:Hex))，以濃 HCl (2.0 毫升)與  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 毫升)中止反應。以 4 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水層/THF 層中粗產物。有機層合併，以 1x  $\text{H}_2\text{O}$ 、1x 鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，與真空濃縮，產生粗產物之褐色油狀物。以高效急驟層析法(HPFC)，使用 70 克 Jones 矽膠管柱(30% EtOAc:Hex)純化，產生所需產物之淺黃色固體； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.01 (s, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.23-7.41 (m, 6H), 8.36 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.54 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz); MS (ES) 327.16 (M+1), 329.16 (M+3)。

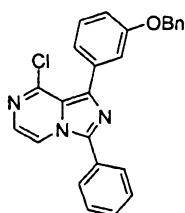


實例 2：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-苯基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式 I 中  $\text{R}^1$ =苯基與  $\text{Q}^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 說明之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $\text{R}^1$ =環丁基與  $\text{Q}^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $\text{R}^1$ =苯基與  $\text{Q}^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；白色固體， $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.12 (s, 2H), 6.12 (bs, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.25-7.55 (m,

10H), 7.70 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.0 Hz)。

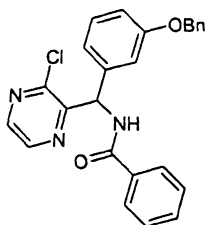


a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1$ =苯基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1$ =環丁基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之製法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺改用N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)甲基]苯醯胺(式III中 $R^1$ =苯基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；黃色固體， $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.12 (s, 2H), 6.98 (ddd, 1H, J=1.2, 2.8, 8.2 Hz), 7.21-7.43 (m, 8H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, J=5.2 Hz)。

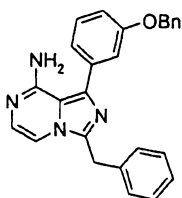


b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)甲基]苯醯胺(式III中 $R^1$ =苯基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式III中 $R^1$ =環丁基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中苯甲酸改用環丁烷羧酸替代； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400

MHz)  $\delta$  5.02 (s, 2H), 6.58 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.21-7.49 (m, 9H), 7.85 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.63 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 9.23 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz)。

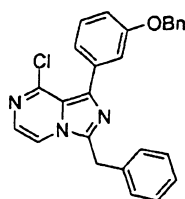


實例 3：3-苯甲基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I 中  $R^1$ =苯甲基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 3-苯甲基-1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =苯甲基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；白色固體； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  4.40 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.08 (bs, 2H), 7.03 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 7.08 (ddd, 1H,  $J=1.2, 2.8, 8.2$  Hz), 7.19-7.49 (m, 13H), 7.57 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz)。

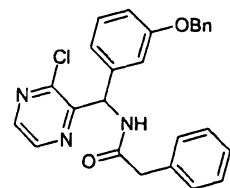


a) 3-苯甲基-1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =苯甲基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但

其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺改用N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基-甲基)-2-苯基乙醯胺(式III中 $R^1$ =苯甲基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；黃色固體； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.12 (s, 2H), 6.98 (ddd, 1H,  $J=1.2$  Hz, 2.8 Hz, 8.2 Hz), 7.21-7.43 (m, 8H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.37 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz)。

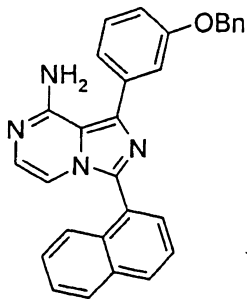


b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基-甲基)-2-苯基乙醯胺(式III中 $R^1$ =苯甲基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式III中 $R^1$ =環丁基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用苯基乙酸替代環丁烷羧酸。

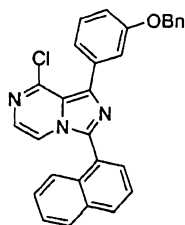


實例4：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-萘-1-基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式I中 $R^1$ =萘-1-基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例1之製法製備，但其中1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1$ =環丁基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-萘-1-基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1$ =萘-1-基與 $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；白色固體； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,

400 MHz)  $\delta$  5.20 (s, 2H), 6.27 (bs, 2H), 7.05 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 7.13 (m, 1H), 7.21 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 7.33-7.51 (m, 8H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.09 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 8.16 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz)。

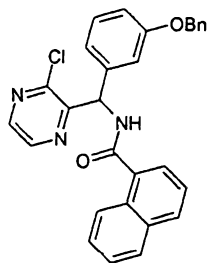


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-萘-基-咪唑并[1,5-a]吡啶 (式 II 中  $R^1$ =萘-1-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物) 係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶 (式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物) 之合成法製備，但其中環丁烷酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基] 醯胺改用萘-1-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基] 醯胺 (式 II 中  $R^1$ =萘-1-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物) 替代；MS (ES) 462.46 (M+1), 464.46 (M+3)。

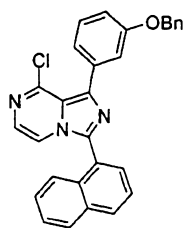


b) 萘-1-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基] 醯胺 (式 II 中  $R^1$ =萘-1-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物) 係依據上述環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基] 醯胺 (式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物) 之合

成法製備，但其中改用1-萘甲酸替代環丁烷羧酸；白色固體； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.12 (s, 2H), 6.72 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 6.98 (dd, 1H,  $J=2.4$  Hz, 8.3 Hz), 7.06 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.12 (bs, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 7.53-7.57 (m, 4H), 7.65 (d, 1H,  $J=7.0$  Hz), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 8.73 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz)。

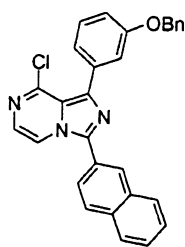


實例 5：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-萘-2-基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺 (式 I 中  $R^1=$ 萘-2-基與  $Q^1=$ Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 說明之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉 (式 II 中  $R^1=$ 環丁基與  $Q^1=$ Ph-(3-OBn)之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-萘-2-基-咪唑并[1,5-a]吡啉 (式 II 中  $R^1=$ 萘-2-基與  $Q^1=$ Ph-(3-OBn)之化合物)替代；白色固體； $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.18 (s, 2H), 6.18 (bs, 2H), 7.11-7.47 (m, 9H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.9-8.10 (m, 5H), 8.44 (s, 2H)。

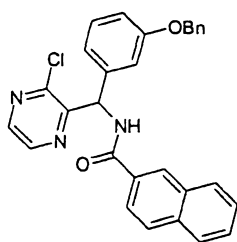


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-萘-2-基-咪唑并[1,5-a]吡

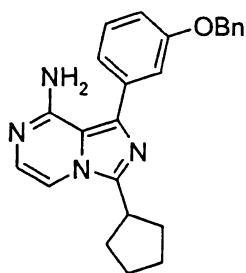
吡啶 (式 II 中  $R^1$ =萘-2-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶 (式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基] 醯胺改用萘-2-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺 (式 II 中  $R^1$ =萘-2-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 462.49 (M+1), 464.48 (M+3)。



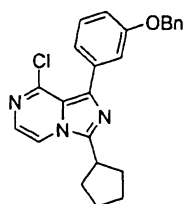
b) 萘-2-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺 (式 II 中  $R^1$ =萘-2-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基] 醯胺 (式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用 2-萘甲酸替代環丁烷羧酸；灰白色固體， $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  5.12 (s, 2H), 6.70 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz), 6.89-7.09 (m, 3H), 7.29-7.44 (m, 6H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97-8.11 (m, 4H), 8.50 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 8.58 (s, 1H), 8.72 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz)。



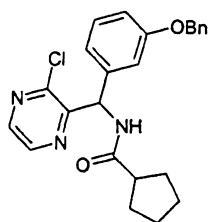
實例 6：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環戊基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I 中  $R^1$ =環戊基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環戊基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環戊基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 385.5 (M+1)。



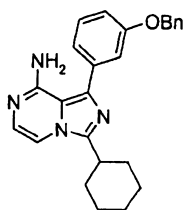
a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環戊基咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環戊基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]醯胺改用環戊烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]-醯胺(式 II 中  $R^1$ =環戊基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 404.2 (M+1)，406.2 (M+3)。



b) 環戊烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 II 中  $R^1$ =環戊基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用環戊烷羧酸替代環丁烷羧酸；MS (ES) 422.2 (M+1), 424.2 (M+3)。

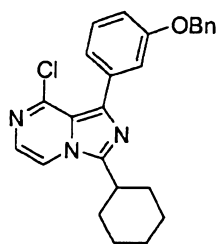


實例 7：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環己基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式 I 中  $R^1$ =環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 之製法，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環己基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $R^1$ =環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 399.3 (M+1)。

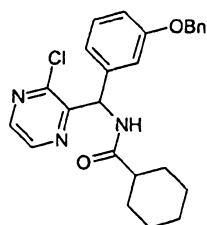


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環己基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $R^1$ =環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II

中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺改用環己基羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 II 中  $R^1$ =環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 418.2 (M+1), 420.2 (M+3)。

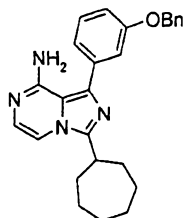


b) 環己烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 II 中  $R^1$ =環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用環己烷羧酸替代環丁烷羧酸；MS (ES) 436.2 (M+1), 438.2 (M+3)。

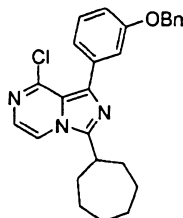


實例 8：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環庚基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式 I 中  $R^1$ =環庚基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式 II 中  $R^1$ =環丁基與

$Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)改用1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環庚基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1 = \text{環庚基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)替代; MS (ES) 413.3 (M+1)。

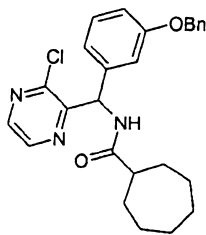


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環庚基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1 = \text{環庚基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)係依據上述1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $R^1 = \text{環丁基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)之合成法製備,但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺改用環庚基羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式II中 $R^1 = \text{環庚基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)替代; MS (ES) 432.2 (M+1), 434.2 (M+3)。

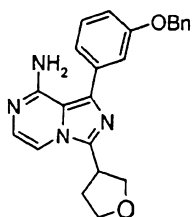


b) 環庚烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式II中 $R^1 = \text{環庚基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式III中 $R^1 = \text{環丁基}$ 與 $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$ 之化合物)之合成法製備,但其中改用環庚烷羧酸替代環丁烷羧酸; MS (ES)

450.2 (M+1), 452.2 (M+3)。

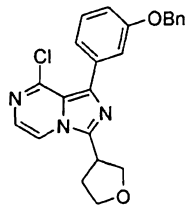


實例 9：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(四氫-咪喃-3-基)-咪唑并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺 (式 I 中  $R^1$ = 四 氫 咪 喃 -3- 基 與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 1 之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并 [1,5-a] 吡 啶 (式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(四氫咪喃-3-基)-咪唑并 [1,5-a] 吡 啶 (式 II 中  $R^1$ =四氫咪喃-3-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 387.5 (M+1)。

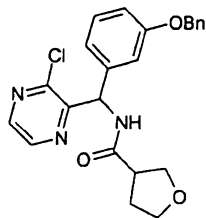


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(四氫咪喃-3-基)-咪唑并 [1,5-a] 吡 啶 (式 II 中  $R^1$ =四氫咪喃-3-基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并 [1,5-a] 吡 啶 (式 II 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基] 醯胺改用四氫咪喃-3-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺 (式 II 中  $R^1$ =四氫咪喃

-3-基與  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物) 替代；MS (ES) 406.2 (M+1), 408.2 (M+3)。

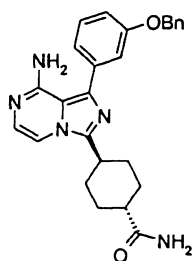


b) 四氫呋喃-3-羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡唑-2-基)-甲基]-醯胺 (式 II 中  $R^1 = 3\text{-四氫呋喃基}$  與  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物) 係依據上述環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡唑-2-基)-甲基] 醯胺 (式 III 中  $R^1 = \text{環丁基}$  與  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物) 之合成法製備，但其中改用四氫呋喃-3-羧酸替代環丁烷羧酸；MS (ES) 424.2 (M+1), 426.2 (M+3)。



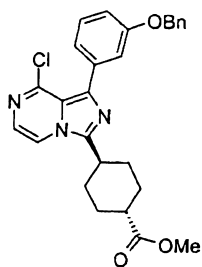
實例 10：反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a] 吡唑-3-基]-環己烷羧酸醯胺 (式 I-A 中  $Z = \text{環己基}$ ， $C(=O)NR^2R^3 = 4\text{-反式}-C(=O)NH_2$  與  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物) 之製法如下：取含反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并 [1,5-a] 吡唑-3-基] 環己烷羧酸甲酯 (式 II-A 中  $Z = \text{環己基}$ ， $CO_2A^3 = 4\text{-反式}-CO_2Me$ ，與  $Q^1 = \text{Ph}-(3\text{-OBn})$  之化合物) (150 毫克，0.32 毫莫耳) 之 0.2 M 2-丙醇溶液之 15 毫升密封管冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，添加氬 30 秒。加熱反應至  $110^\circ\text{C}$  4 天，之後在反應混合物中添加 EtOAc 與飽和  $NaHCO_3$ 。EtOAc 層經飽和  $NaHCO_3$

(3x)與鹽水(1x)洗滌，有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生所需產物之灰白色固體。取乾燥產物在無水下經矽膠層析法，以2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離純化。所得白色固體使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CN與己烷再結晶，產生標題化合物之白色粉末；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.57-1.66 (m, 4H), 1.86-1.88 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.02 (bs, 2H), 6.70 (bs, 2H), 7.03 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.07 (ddd, 1H, J=0.8, 2.4, 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.40 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, J=4.8 Hz); MS (ES) 442.5 (M+1)。

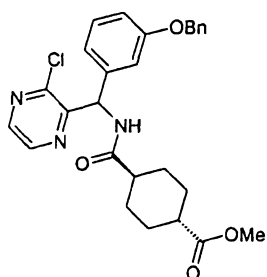


a) 反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯(式II-A中Z=環己基，CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup>=4-反式-CO<sub>2</sub>Me與Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)係依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式II中R<sup>1</sup>=環丁基與Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]醯胺(式III中R<sup>1</sup>=環丁基與Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)改用反式-4-[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]-胺甲醯基}-環己烷羧酸甲酯(式III中R<sup>1</sup>=反式-4-環己烷羧酸甲酯與Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 476.2 (M+1), 478.2

(M+3)。

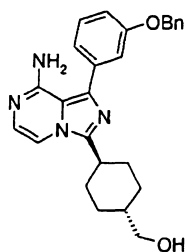


b) 反式-4-{[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡唑-2-基)-甲基]-胺甲鹽基}-環己烷羧酸甲酯(式 III 中  $R^1$ =反式-4-環己烷羧酸甲酯與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡唑-2-基)-甲基]鹽胺(式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用反式-環己烷-1,4-二羧酸單甲酯替代環丁烷羧酸；MS (ES) 494.3 (M+1), 496.3 (M+3)。

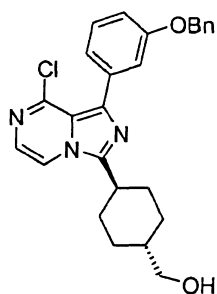


實例 11：反式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡唑-3-基]-環己基}-甲醇(式 I-B 中 Z=環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡唑-3-基]-環己烷羧酸鹽胺之合成法製備，但其中改用反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡唑-3-基]-環己烷羧酸甲酯(式 II-A 中 Z=環己基， $CO_2A^3$ =4-反式- $CO_2Me$ 與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用

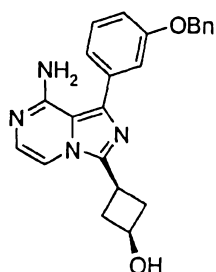
{4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(式 II-B 中 Z=環己基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物) 替代;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.21 (ddd, 2H, J=25.2 Hz, 12.8 Hz, 3.6 Hz), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.91 (ddd, 2H, J=29.6 Hz, 13.2 Hz, 3.6 Hz), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 2.93 (tt, 1H, J=11.6 Hz, 4.0 Hz), 3.56 (d, 2H, J=6.0 Hz), 5.11 (bs, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1.2 Hz), 7.07 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H); MS (ES) 429.5 (M+1)。



a) 反式 - {4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(式 II-B 中 Z=環己基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物): 取含反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環己烷羧酸甲酯(800 毫克, 1.68毫莫耳)之 0.2M THF 溶液冷卻至  $-78^\circ C$ , 分批添加  $LiAlH_4$ (63.8 毫克, 1.68毫莫耳); 反應容器離開  $-78^\circ C$  冷卻槽, 使之回升室溫。2小時後, 在反應混合物中添加 EtOAc、 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  與矽膠, 真空濃縮成黃色固體。此產物經矽膠層析法, 以 EtOAc 溶離純化, 產生所需產物之黃色固體; MS (ES) 448.2 (M+1), 450.2 (M+3)。

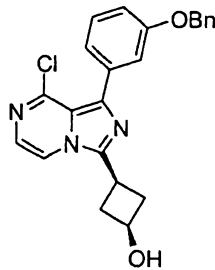


實例 12：順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁醇(式 I-F 中  $Z^3$ =順式-3-環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)：取 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁醇(式 II-G 中  $Z^3$ =順式-3-環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)(84.0 毫克，0.2 毫莫耳)置入密封管中，添加 3.0 毫升 7 N  $NH_3$  之 MeOH 溶液，加熱至  $110^\circ C$  60 小時。反應真空濃縮，溶於  $CH_2Cl_2$  中，使用 HPFC，經 5 克 Jones 矽膠管柱(2% MeOH:  $CH_2Cl_2$ )純化，產生所需產物之灰白色固體； $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.45-2.51 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.31 (q, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.39 (q, 1H,  $J=7.0$  Hz), 5.03 (brs, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.23-7.52 (m, 9H); MS (ES) 387.3 (M+1), 389.3 (M+3)。



a) 順式-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁醇(式 II-G 中  $Z^3$ =順式-3-環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)：取含 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]

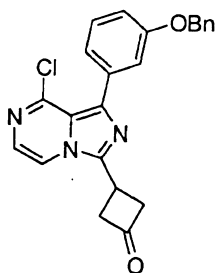
吡啶-3-基]-環丁酮(式 II-F 中  $Z^3$ =順式-3-環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)(80.0 毫克, 0.2 毫莫耳)之甲醇- $CH_2Cl_2$ 溶液(1.0 毫升)冷卻至  $0^\circ C$ , 添加 MP-氫硼化物(200.0 毫克, 2.0 當量)。使反應混合物回升室溫 24 小時。濾出與樹脂結合之還原劑, 以 EtOAc 洗滌。合併之濾液真空濃縮成所需產物之淡黃色固體;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.61-2.68 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.36 (q, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.42 (q, 1H,  $J=7.3$  Hz), 5.15 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 9H), 7.56 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz); MS (ES) 407.2 (M+1), 409.2 (M+3)。



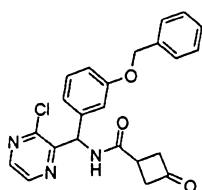
b) 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁酮(式 II-F 中  $Z^3$ =3-環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物): 取 3-氧代基-環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 III 中  $R^1$ =3-環丁酮與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)(614.0 毫克, 1.5 毫莫耳)溶於  $POCl_3$  (8.0 毫升)與  $CH_2Cl_2$  (2.0 毫升)中, 於  $55^\circ C$  下攪拌 24 小時。反應混合物真空濃縮成黃色固體, 溶於冷 EtOAc 中, 以冷的飽和  $NaHCO_3$  中和。水層經 EtOAc (3 x) 萃取, 合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經 HPFC 使用 20 克 Jones 矽膠管柱 (50% EtOAc:Hex 至 1% MeOH:  $CH_2Cl_2$ ) 純化後, 自熱 EtOH 中再結

晶，產生所需產物之淡黃色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.61-3.68 (m, 2H), 3.86-3.95 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 9H), 7.61 (d, 1H, J=5.0 Hz); MS (ES) 404.2 (M+1), 406.2 (M+3)。或者，3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁酮可由1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶(實例 44b)，依下列方法製備：在含1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶(100毫克，0.25毫莫耳)之THF(3毫升)與水(1毫升)溶液中添加NMO(0.1毫升，0.5毫莫耳，50%水溶液)與K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (5毫克，0.013毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌一夜。TLC顯示反應已完成。以Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (160毫克，1.25毫莫耳)中止反應後，以EtOAc (40毫升)與水(5毫升)稀釋，以鹽水(20毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮，產生3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基甲基-環丁醇之黃色固體(100毫克)。LC-MS (ES, Pos.): m/z 436/438 (3/1) [MH<sup>+</sup>]。取含3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基甲基-環丁醇之THF(3毫升)與水(1毫升)溶液冷卻至0℃，添加過碘酸鈉(64毫克，0.3毫莫耳)。使所得混合物在2小時內慢慢回升室溫。TLC顯示反應已完成。混合物經EtOAc(40毫升)與水(5毫升)稀釋，以鹽水(20毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法(己烷：EtOAc=50:50->30:70)純化，產生標題化合物之黃色固體(70毫克，兩步驟之產率70%)；LC-MS (ES, Pos.): m/z 404/406 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ

3.60-3.67 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.81-3.94 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 9H), 7.59 (d, J=4.9 Hz, 1H)。

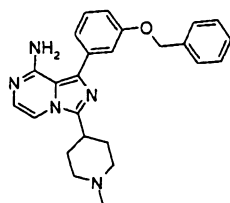


c) 3-氧代基-環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 III 中  $R^1=3$ -環丁酮與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物): 取 3-氧代基-環丁烷羧酸(184.2 毫克, 1.8 毫莫耳)、EDC(529.1 毫克, 2.8 毫莫耳)與 HOBt (281.8 毫克, 1.8 毫莫耳)溶於  $CH_2Cl_2$ (18.0 毫升)中, 於室溫下攪拌 10 分鐘。添加含 C-(3-苯甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺(600.0 毫克, 1.8 毫莫耳)之  $CH_2Cl_2$  溶液(1.0 毫升)至反應混合物中, 於室溫下攪拌 24 小時。經 HPFC 使用 20 克 Jones 矽膠管柱(30% EtOAc:Hex 至 50% EtOAc:Hex)純化, 產生所需產物之白色固體;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.07-3.22 (m, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.55 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.89-6.96 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 5H), 8.35 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.50 (d, 1H, J=2.5 Hz); MS (ES) 422.2 (M+1), 424.2 (M+3)。



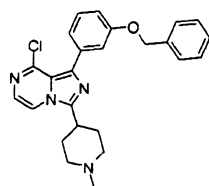
實例 13 : 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(1-甲基-六氫吡啶-4-

基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I 中  $R^1=4-N$ -甲基六氫吡啶與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)係依據上述實例 1 之製法製備，但其中 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1=$ 環丁基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)改用 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1=4-N$ -甲基六氫吡啶與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)替代；白色固體，經 Gilson HPLC 純化，產生所需產物之甲酸鹽，為無色膠狀物； $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  2.24-2.27 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 7.05-7.49 (m, 10H), 7.65 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz); MS (ES) 414.3 (M+1)。

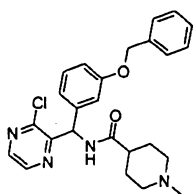


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1=4-N$ -甲基六氫吡啶與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)係依據上述 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(式 II 中  $R^1=$ 環丁基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)之合成法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]醯胺改用 1-甲基-六氫吡啶-4-羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]-醯胺(式 III 中  $R^1=4-N$ -甲基六氫吡啶與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)替代；黃色油狀物；MS (ES) 433.2

(M+1), 435.2 (M+3)。

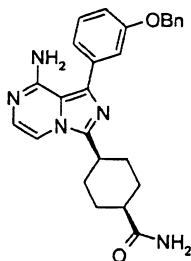


b) 1-甲基-六氫吡啶-4-羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(式 III 中  $R^1=4-N$ -甲基六氫吡啶與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)係依據上述環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式 III 中  $R^1=$ 環丁基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)之合成法製備，但其中改用 1-甲基-六氫吡啶-4-羧酸替代環丁烷羧酸； $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.25-2.33 (brm, 10H), 2.95 (brs, 2H), 5.02 (s, 1H), 6.50 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.87-6.94 (m, 3H), 7.19-7.38 (m, 5H), 8.33 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 8.50 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), MS (ES) 451.2 (M+1), 453.2 (M+3)。

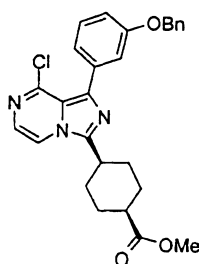


實例 14：順式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺(式 I-A 中  $Z=$ 環己基， $C(=O)NR^2R^3=4$ -順式- $C(=O)NH_2$ 與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)係依據上述實例 10 之製法製備，但其中反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環己烷羧酸甲酯(式 II-A 中  $Z=$ 環己基， $CO_2A^3=4$ -反式- $CO_2Me$ 與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)改用順式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并

[1,5-a]吡啶-3-基]環己烷羧酸甲酯(化合物式II-A中Z=環己基， $\text{CO}_2\text{A}^3=4\text{-順式-CO}_2\text{Me}$ 與 $\text{Q}^1=\text{Ph-(3-OBn)}$ 之化合物)替代；MS (ES) 442.4 (M+1)。

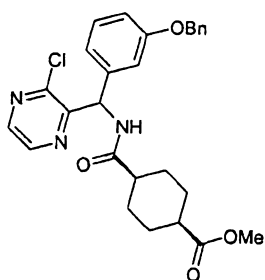


a) 順式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基-環己烷羧酸甲酯(式II-A中Z=環己基， $\text{CO}_2\text{A}^3=4\text{-順式-CO}_2\text{Me}$ 與 $\text{Q}^1=\text{Ph-(3-OBn)}$ 之化合物)係依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶(式II中 $\text{R}^1$ =環丁基與 $\text{Q}^1=\text{Ph-(3-OBn)}$ 之化合物)之製法製備，但其中環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式III中 $\text{R}^1$ =環丁基與 $\text{Q}^1=\text{Ph-(3-OBn)}$ 之化合物)改用順式-4-{[3-苯甲基氧-苯基]-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基}-胺甲醯基]-環己烷羧酸甲酯(式III中 $\text{R}^1$ =反式-4-環己烷羧酸甲酯與 $\text{Q}^1=\text{Ph-(3-OBn)}$ 之化合物)替代；MS (ES) 476.2 (M+1), 478.2 (M+3)。

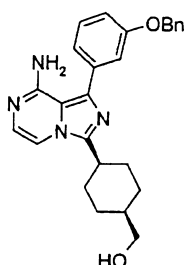


b) 順式-4-{((3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基)-

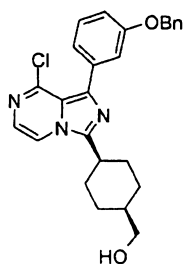
胺甲醯基}-環己烷羧酸甲酯(式 III 中  $R^1$ =順式-4-環己烷羧酸甲酯與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述環丁烷羧酸 [(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺(式 III 中  $R^1$ =環丁基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中改用順式-環己烷-1,4-二羧酸單甲酯替代環丁烷羧酸，MS (ES) 494.3 (M+1), 496.3 (M+3)。



實例 15：順式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-環己基}-甲醇(式 I-B 中 Z=環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺之合成法製備，但其中順式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-環己烷羧酸甲酯(式 II-A 中 Z=環己基， $CO_2A=4$ -順式- $CO_2Me$ 與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)改用 {4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-環己基}-甲醇(式 II-B 中 Z=環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn)之化合物)替代；MS (ES) 429.2 (M+1)。

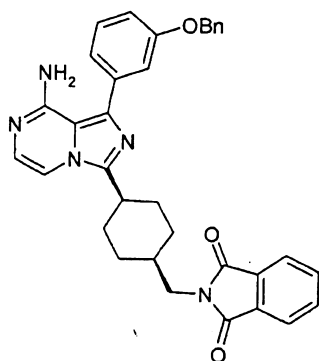


a) 順式-{4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(式II-B中Z=環己基與 $Q^1=Ph-(3-OBn)$ 之化合物)係依據上述反式-{4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(式II-B中Z=反式-1,4-環己基與 $Q^1=Ph-(3-OBn)$ 之化合物)之合成法製備，但其中反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯改用順式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯替代；MS (ES) 448.2 (M+1), 450.2 (M+3)。

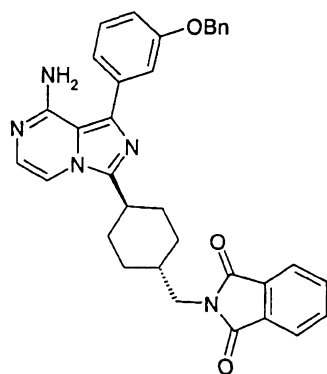


實例16：順式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮(式I-C'中Z=順式-1,4-環己基， $A^2=$ 酞醯亞胺基與 $Q^1=Ph-(3-OBn)$ 之化合物)之製法如下：取順式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(式I-B中Z=順式-1,4-環己基與 $Q^1=Ph-(3-OBn)$ 之化合物)(175 毫克，0.41毫

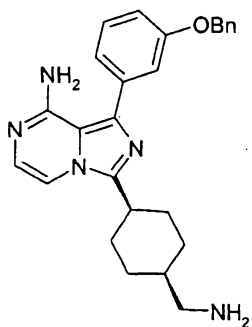
莫耳)、酞醯亞胺(72毫克, 0.49毫莫耳)及與樹脂結合之三苯基膦(PS-Ph<sub>3</sub>P [Argonaut, 2.33毫莫耳/克])(263毫克)溶於2毫升THF中, 蒸發, 置於氮蒙氣下, 添加DIAD (97微升, 0.49毫莫耳)。攪拌16小時後, 反應混合物經棉填料管過濾, 以6X EtOAc洗滌, 真空濃縮與經矽膠管柱層析法純化(30% EtOAc/己烷至70% EtOAc/己烷之梯度), 產生所需產物之泡沫狀黃色固體; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 558.5 (M+1)。



實例 17: 反式-2-(4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(式 I-C' 中 Z=4-反式-環己基, A<sup>2</sup>=酞醯亞胺基與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述實例 16 之製法製備, 但其中順式-{4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇改用反式-{4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇替代; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 558.4 [MH<sup>+</sup>]。

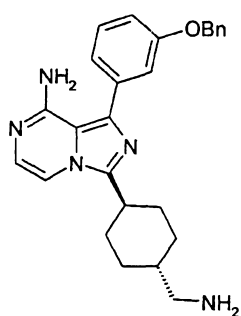


實例 18：順式-3-(4-氨基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I-C" 中 Z=順式-1,4-環己基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)之製法如下：取含順式-2-{4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮(式 I-C' 中 Z=順式-1,4-環己基， $A^2=$ 醯醯亞胺基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)(490 毫克，0.92 毫莫耳)之乙醇溶液，添加過量胍(10 微升)，於室溫下攪拌 16 小時。溶液經多孔玻璃漏斗過濾，固體經 EtOH(4x)洗滌。濾液真空濃縮，粗產物經高壓急驟層析法(HPFC)純化(添加乾物， $CH_2Cl_2$  至 2% 約 7 N  $NH_3$  之 MeOH/ $CH_2Cl_2$  溶液梯度)，產生所需產物之白色泡沫狀固體； $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.66-1.72 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 3H), 2.75 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz), 3.10-3.13 (m, 1H), 5.10 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 6H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 428.4 [ $MH^+$ ]。



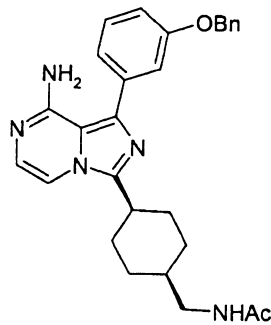
實例 19：反式-3-(4-氨基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I-C" 中 Z=反式-1,4-環己基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)係依據上述順式-3-(4-氨基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I-C" 中 Z=順式-1,4-環己基與  $Q^1=Ph-(3-OBn)$  之化合物)之合

成法製備，但其中順式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮(式 I-C' 中 Z=順式-1,4-環己基， $A^2$ =酞醯亞胺基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn) 之化合物)改用反式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮(式 I-C' 中 Z=反式-1,4-環己基， $A^2$ =酞醯亞胺基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn) 之化合物)替代； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (ddd, 2H,  $J=25.2$  Hz, 12.8 Hz, 3.6 Hz), 1.31-1.52 (m, 3H), 1.88 (ddd, 2H,  $J=29.6$  Hz, 13.2 Hz, 3.6 Hz), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 2.62 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 2.93 (tt, 1H,  $J=11.6$  Hz, 4.0 Hz), 5.02 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.01 (ddd, 1H,  $J=8.0$  Hz, 2.8 Hz, 1.2 Hz), 7.04 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H); MS (ES) 428.5 (M+1)。



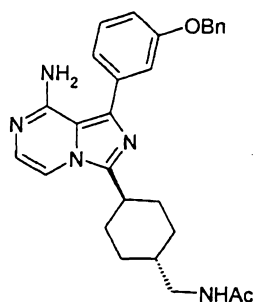
實例 20：順式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺(式 I-C''' 中 Z=順式-1,4-環己基， $R^2$ =H， $R^3$ =C(=O)CH<sub>3</sub>與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn) 之化合物)之製法如下：取順式-3-(4-胺基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(式 I-C'' 中 Z=順式-1,4-環己基與  $Q^1$ =Ph-(3-OBn) 之化合物)(10.8毫克，0.03毫

莫耳)溶於0.3毫升氯仿中，添加PS-DIEA(10毫克，0.04毫莫耳)後，添加乙酸酐(2.1微升，0.02毫莫耳)，攪拌0.5小時。溶液經棉填料管過濾，固體經氯仿(4x)洗滌。濾液真空濃縮，粗產物經矽膠層析法純化(2%約7 N NH<sub>3</sub>之MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)，產生所需產物之泡沫狀白色固體；MS (ES) 470.5 (M+1)。



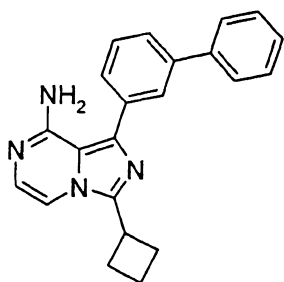
實例 21：反式-N-{4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺(式 I-C''' 中 Z=反式-1,4-環己基，R<sup>2</sup>=H，R<sup>3</sup>=C(=O)CH<sub>3</sub>與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)係依據上述順式-N-{4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺(式 I-C''' 中 Z=順式-1,4-環己基，R<sup>2</sup>=H，R<sup>3</sup>=C(=O)CH<sub>3</sub>與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)之合成法製備，但其中順式-3-(4-氨基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式 I-C'' 中 Z=順式-1,4-環己基與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)改用反式-3-(4-氨基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺(式 I-C'' 中 Z=反式-1,4-環己基與 Q<sup>1</sup>=Ph-(3-OBn)之化合物)替代；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (ddd, 2H, J=25.2 Hz, 12.8 Hz, 3.6 Hz), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.85 (ddd, 2H, J=29.6 Hz, 13.2 Hz, 3.6

Hz), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.08-2.12 (m, 2H), 2.90 (tt, 1H, J=11.6 Hz, 4.0 Hz), 3.20 (dd, 2H, J=6.4 Hz, 6.4 Hz), 5.07 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.49 (m, 1H), 7.02 (ddd, 1H, J=8.0 Hz, 2.8 Hz, 1.2 Hz), 7.04 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H); MS (ES) 470.5 (M+1)。

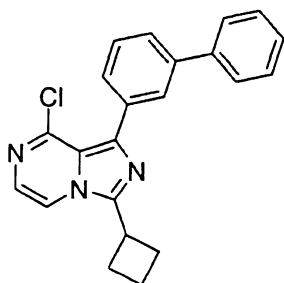


下列實例係依據實例 1-22 之說明製備，除非另有說明。

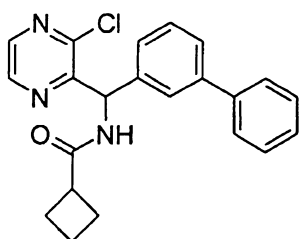
實例 22：1-聯苯-3-基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備，白色固體，MS (ES) 341.38 (M+1)。



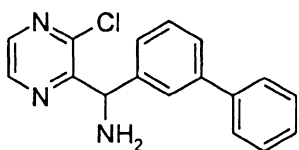
a) 1-聯苯-3-基-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉：依據 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉之製法製備，黃色固體，MS (ES) 360.36 (M+1)。



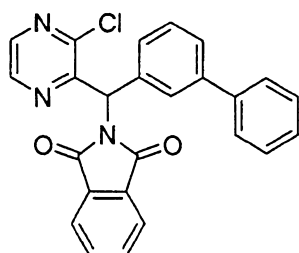
b) 環丁烷羧酸[聯苯-3-基-(3-氯吡啶-2-基)甲基]醯胺：  
 依據環丁烷羧[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]  
 醯胺之製法製備，灰白色油狀物，MS (ES) 378.37 (M+1)。



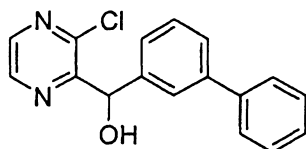
c) C-聯苯-3-基-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺：依據C-(3-苯  
 甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺之製法製備，橙色  
 油狀物，MS (ES) 296.18 (M+1), 279.18 (M-17)。



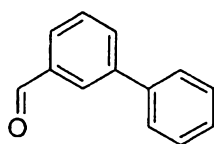
d) 2-[聯苯-3-基-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮：  
 依據2-[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚  
 -1,3-二酮之製法製備，橙色油狀物，MS (ES) 426.92 (M+1)。



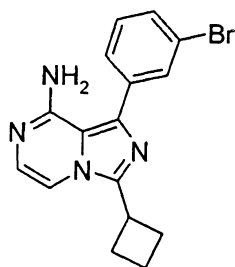
e) 聯苯-3-基-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇：依據(3-氯-吡啶-2-基)-(3-苯甲基氧-苯基)-甲醇之製法製備，橙色油狀物，MS (ES) 297.11 (M+1), 278.13 (M-17)。



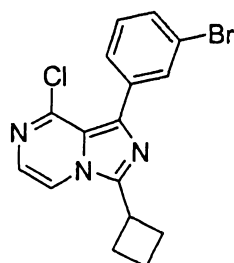
f) 聯苯-3-甲醛：由3-溴-苯甲基醛與苯基二羥硼酸，使用 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、4:1 DMF:H<sub>2</sub>O(詳細說明參見實例24-26中鈴木反應類似物(Suzuki analogues)之一般合成法)，依據下列參考文獻中說明之標準鈴木反應(Suzuki)偶合法製備：Strongin, R.M.等人 Org. Lett., 2000, 20, 3201-3204；澄清油狀物，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.38-7.51 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.87 (dd, 2H, J=2.8 Hz, 8.4 Hz), 8.11-8.12 (m, 1H), 10.0 (s, 1H); MS (ES) 183.28 (M+1)。



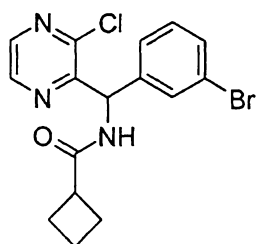
實例 23：1-(3-溴-苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，淡粉紅色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.02-2.21 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 4H), 3.81 (p, 1H, J=8.8 Hz), 5.03 (bs, 2H), 7.07 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.13 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.88 (d, 1H, J=1.6 Hz)。



a) 1-(3-溴苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶：依據 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶之製法製備，黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.04-2.22 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.84 (p, 1H, J=8.8 Hz), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H)。

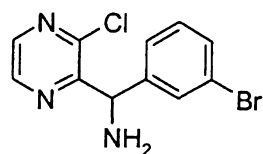


b) 環丁烷羧酸[(3-溴苯基)-(3-氯吡啶-2-基)甲基]醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，白色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.83-2.02 (m, 2H), 2.13-2.29 (m, 4H), 3.09 (p, 1H, J=8.8 Hz), 6.53 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 1H, J=2.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=2.8 Hz)。

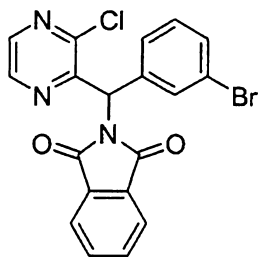


c) C-(3-溴苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺：依據 C-(3-苯

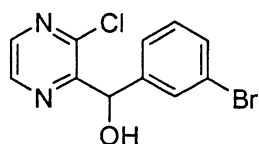
甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺之製法製備，橙色油狀物， $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.54 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.31 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.51-7.53 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.31 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz), 8.56 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz)。



d) 2-[(3-溴苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮：依據2-[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮之製法製備，橙色油狀物， $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.84 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.74-7.86 (m, 6H), 8.37 (dd, 1H,  $J=1.2$  Hz, 2.6 Hz), 8.48 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz)。



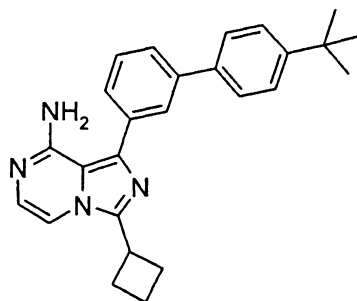
e) (3-溴苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇：依據(3-氯-吡啶-2-基)-(3-苯甲基氧-苯基)-甲醇之製法製備，淡黃色固體， $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.66 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.98 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 3H), 8.40 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.57 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz)。



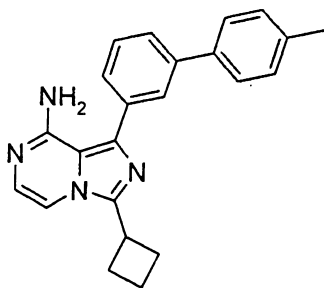
## 鈴木反應類似物實例 24-26 之一般合成法

反應前，先以經 N<sub>2</sub> 沖刷 4:1 DMF:H<sub>2</sub>O 溶液 45 分鐘。取 1-(3-溴-苯基)-3-環丁基咪唑并 [1,5-a] 吡啉-8-基胺 (1.0 當量)、合適之二羧硼酸 (1.1 當量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.25 當量) 與 PS-Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 當量) 於足量 4:1 DMF:H<sub>2</sub>O 中中和成漿狀物，產生 0.25 M 溶液。攪拌加熱反應混合物至 90°C 一夜，冷卻，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋，經寅氏鹽過濾，再以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌樹脂。濾液真空濃縮，再溶於 DCM 中，經層析法純化 (Jones Flashmaster Personal, 50:50 己烷:EtOAc 至 100% EtOAc)，產生所需咪唑并吡啉實例 24-26。

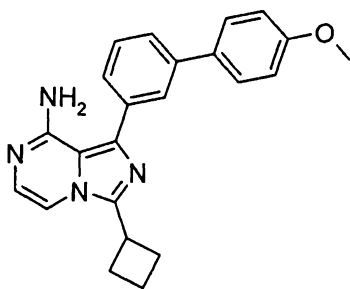
實例 24：1-(4'-第三丁基聯苯-3-基)-3-環丁基咪唑并 [1,5-a] 吡啉-8-基胺：淡褐色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.34 (s, 9H), 2.02-2.21 (m, 2H), 2.45-2.68 (m, 4H), 3.83 (p, 1H, J=8.8 Hz), 5.18 (bs, 2H), 7.06 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.50-7.65 (m, 7H), 7.89 (d, 1H, J=1.6 Hz)。



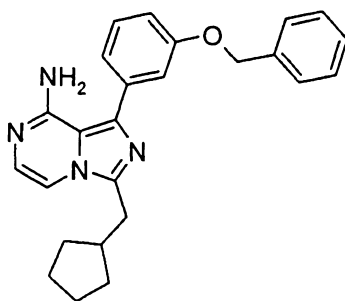
實例 25：3-環丁基-1-(4'-甲基聯苯-3-基)-咪唑并 [1,5-a] 吡啉-8-基胺：灰白色固體，MS (ES) 355.37 (M+1)。



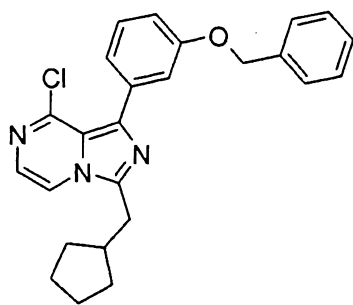
實例 26：3-環丁基-1-(4'-甲氧基聯苯-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：白色固體，MS (ES) 371.21 (M+1)。



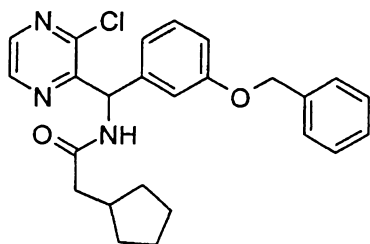
實例 27：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-環戊基甲基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備，澄清油狀物，MS (ES) 399.20 (M+1)。



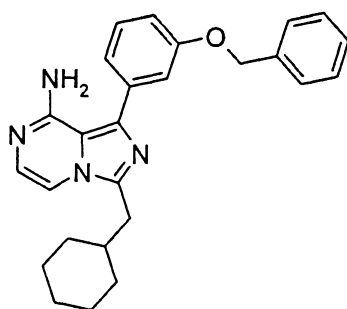
a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-環戊基甲基咪唑并[1,5-d]吡啉：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉之製法製備，黃色油狀物，MS (ES) 418.37 (M+1)。



b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-2-環戊基-乙醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，白色固體，MS (ES) 436.32 (M+1)。

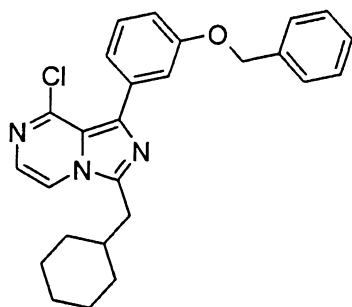


實例 28：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-環己基甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依據 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，白色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.07-1.27 (m, 5H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.86 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.02 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=2.0 Hz, 4.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 7H)。

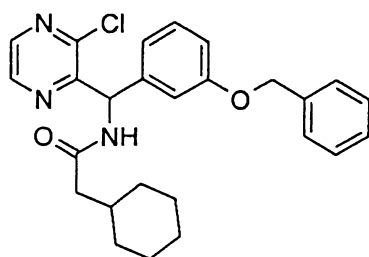


a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-環己基甲基咪唑并[1,5-a]

吡啶：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶之製法製備，黃色油狀物， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.08-1.26 (m, 5H), 1.66-1.73 (m, 5H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.92 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 5.14(s, 2H), 7.03 (dd, 1H,  $J=2.0$  Hz, 7.8 Hz), 7.29-7.41 (m, 6H), 7.44-7.46 (m, 2H), 8.32 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz)。

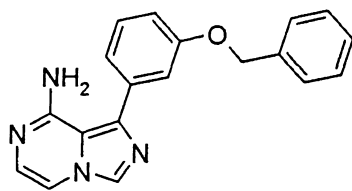


b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-2-環己基-乙醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，白色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.88-0.97 (m, 2H), 1.09-1.29 (m, 3H), 1.63-1.82 (m, 6H), 2.11 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 5.02 (s, 2H), 6.55 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.03 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 6H), 8.32 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 8.49 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz)。

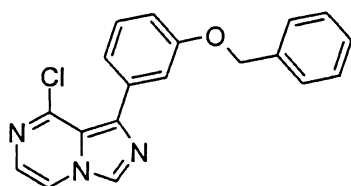


實例 29：1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，白色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.09

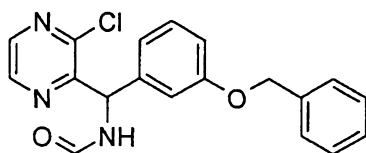
(bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 8H), 8.11 (s, 1H)。



a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶之製法製備，黃色油狀物，MS (ES) 336.06 (M+1)。

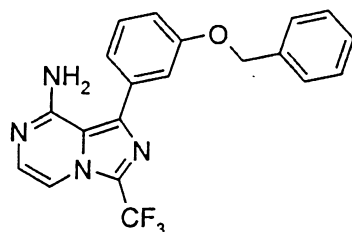


b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-甲醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，白色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.03 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 8.29 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.51 (d, 1H, J=2.0 Hz)。

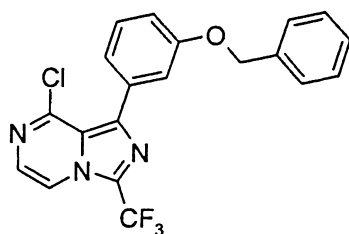


實例 30：1-(3-苯甲基氧苯基)-3-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，粉紅色固體，<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.15 (s, 2H), 5.25 (bs, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H),

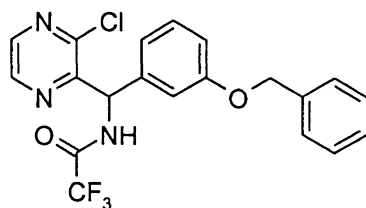
7.34-7.45 (m, 6H), 7.54 (d, 1H, J=4.8 Hz)。



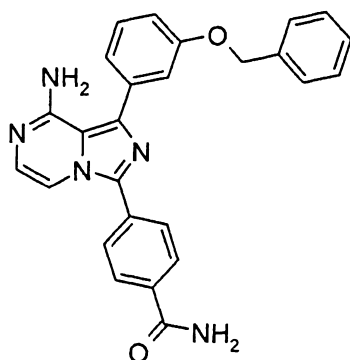
a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶之製法製備，黃色油狀物， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.14 (s, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.28-7.46 (m, 8H), 7.59 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J=5.2 Hz)。



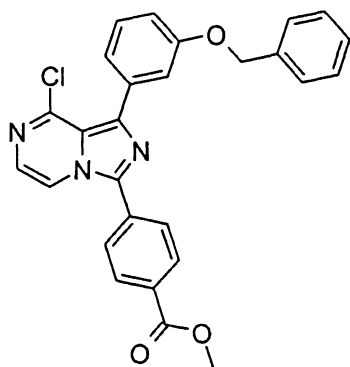
b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-2,2,2-三氟乙醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，白色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.03 (s, 2H), 6.46 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.92-6.96 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 8.16 (d, 1H, J=6.4 Hz), 8.40 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.55 (d, 1H, J=2.4 Hz)。



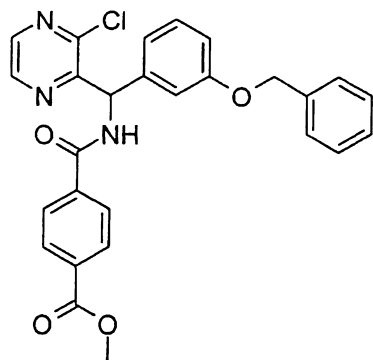
實例 31：4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯醯胺：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備，黃色固體，<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5.20 (s, 2H), 6.23 (bs, 2H), 7.12 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 8.2 Hz), 7.16 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.32-7.50 (m, 8H), 7.85 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.07 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.14 (bs, 1H)。



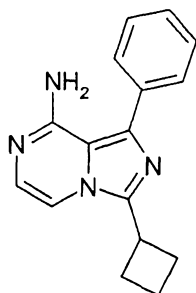
a) 4-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯甲酸甲酯：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉之製法製備，黃色固體，MS (ES) 469.90 (M+1)。



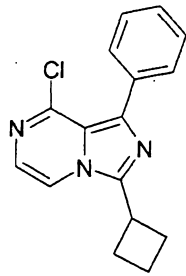
b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啉-2-基)-甲基]-對酞酸甲酯：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]醯胺之製法製備，黃色固體，MS (ES) 490.01 (M+2)。



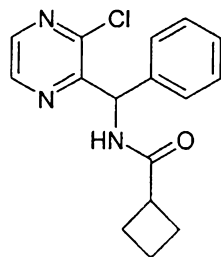
實例 32：3-環丁基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：使氣態  $\text{NH}_3$  凝縮至加壓管中冷卻 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 之含 8-氯-3-環丁基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啉 (602.9 毫克，2.125 毫莫耳) 之  $\text{NH}_3/i\text{-PrOH}$  (2M, 15 毫升) 溶液中，直到體積加倍為止。管子密封後，加熱至  $110^\circ\text{C}$  2 天。真空排除過量  $\text{NH}_3/i\text{-PrOH}$ ，殘質經  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×30 毫升) 萃取，合併有機層，以鹽水 (3×30 毫升) 洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。所得產物 (670 毫克) 自 EtOAc 中再結晶，產生 393.3 毫克 (70%，1.488 毫莫耳) 標題化合物之淺粉紅色晶體。取母液真空濃縮至約 50%，再自 EtOAc 中再結晶一次，再產生 38.4 毫克 (7%，0.145 毫莫耳) 標題化合物之粉紅色晶體，經 HPLC 測得純度 >99%；mp.  $164\text{-}166^\circ\text{C}$ ， $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.98-2.09 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.82 (quint,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.02 (s, br,  $-\text{NH}_2$ ), 7.05 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H)。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz, DEPT135):  $\delta$  18.87 (-), 26.94 (2C,-), 31.48 (+), 106.61 (+), 113.93 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.43 (+), 128.08 (+), 128.81 (2C, +), 129.67 (2C, +), 134.87 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 135.32 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 143.90 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 151.75 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ )。MS (ES+):  $m/z$  265.2 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。



a) 8-氯-3-環丁基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶：取含環丁烷羧酸[(3-氯吡啶-2-基)-苯基甲基]-醯胺(710毫克，2.35毫莫耳)與 $\text{POCl}_3$ (15毫升，25克，163毫莫耳)之混合物於氮蒙氣下加熱至 $55^\circ\text{C}$  21小時。真空蒸發 $\text{POCl}_3$ ，添加 $\text{NH}_3$ 之*i*-PrOH(2 M, 15毫升)冷溶液，直到pH呈鹼性為止，採用旋轉蒸發法排除過量溶劑。粗產物懸浮在EtOAc與 $\text{dH}_2\text{O}$ 之間，分層，水層經EtOAc(4×50mL)萃取。合併之有機層經 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液(2×50毫升)與鹽水(1×50毫升)洗滌，經無水 $\text{MgSO}_4$ 脫水，與過濾。取樣經矽膠填料，使用10% EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250毫升)過濾純化，濾液真空濃縮，產生602.9毫克(90%，2.125毫莫耳)標題化合物，其中包含約0.5當量還原之DIAD與 $<0.06$ 當量環丁烷羧酸[(3-氯吡啶-2-基)-苯基甲基]-醯胺(4)之金黃色固體； $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.00-2.11 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.85 (quint,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.50 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H)。MS (ES+);  $m/z$  284.1/286.1 (100/55) [ $\text{MH}^+$ ]。



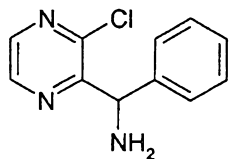
b) 環丁烷羧酸[(3-氯吡啶-2-基)-苯基甲基]-醯胺：取含 C-(3-氯吡啶-2-基)-C-苯基甲基胺 (610.7 毫克, 2.780 毫莫耳)、DMAP (17 毫克, 0.139 毫莫耳) 與 (iPr)<sub>2</sub>EtN (726 微升, 539 毫克, 4.17 毫莫耳) 之無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 溶液, 冷卻至 0°C, 於氮蒙氣下添加環丁烷羧基氯 (350 微升, 363 毫克, 3.058 毫莫耳), 離開冷卻槽, 反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物加蒸餾水中止反應, 溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 毫升), 以 (各 1×30 毫升) 0.25 M 檸檬酸 (pH 2-3)、dH<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液與鹽水洗滌, 經無水 MgSO<sub>4</sub> 脫水, 與過濾。取樣經矽膠填料, 使用 10% EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 毫升) 過濾純化, 濾液真空濃縮, 產生標題化合物之金黃色固體; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.80-2.02 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 3.09 (quint, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H)。



c) C-(3-氯吡啶-2-基)-C-苯基甲基胺：在含 2-[(3-氯吡啶-2-基)-苯基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (7.70 克, 22 毫莫耳) (含約

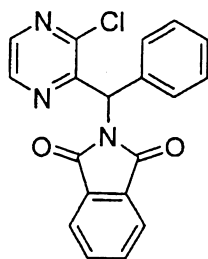
0.77當量還原之DIAD)之EtOH (10毫升)與共溶劑 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15毫升)之溶液中添加N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (10毫升, 7.91克, 0.172 mol), 於室溫與氮蒙氣下攪拌反應溶液1天。懸浮液過濾, 橙色固體經CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌數次, 濾液真空濃縮。殘質懸浮在HCl(2M)/EtOAc之間, EtOAc層棄不要。水層使用NaOH調成鹼性pH, 以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×60毫升)萃取, 以鹽水(2×50毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾與濃縮, 產生2.1923克(45%; 9.9795毫莫耳)標題化合物, 其包含約0.1當量還原之DIAD, 為褐色油狀物; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.24 (s, br, 2H), 5.56 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 203.2/205.2 (100/73) [MH<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>]。

C-(3-氯吡啶-2-基)-C-苯基甲基胺鹽酸鹽(2HCl): 在含C-(3-氯吡啶-2-基)-C-苯基甲基胺(1.582克, 7.20毫莫耳)之1,4-二噁烷(≤5毫升)溶液中添加HCl(2毫升, 7.55毫莫耳, 4 M 1,4-二噁烷溶液), 靜置約5分鐘。反應混合物過濾, 固體經1,4-二噁烷洗滌數次, 產生標題化合物之黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR測得樣本中包含約0.1當量1,4-二噁烷; <sup>1</sup>H NMR (d-MeOH, 400 MHz) δ 5.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1H)。

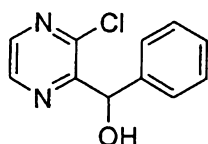


d) 2-[(3-氯吡啶-2-基)-苯基甲基]異吲哚-1,3-二酮: 依據2-[(3-苯基氧-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-

二酮之製法製備，黃色油狀物，MS (ES) 350.04 (M+1)。



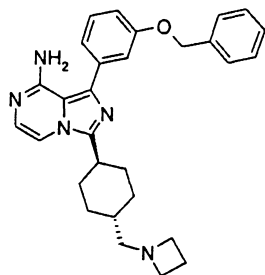
e) (3-氯吡啶-2-基)-苯基甲醇:依據(3-氯-吡啶-2-基)-(3-苯甲基氧-苯基)-甲醇之製法製備，黃色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.62 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.04 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.29-7.36 (m, 5H), 8.37 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.56 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz)。



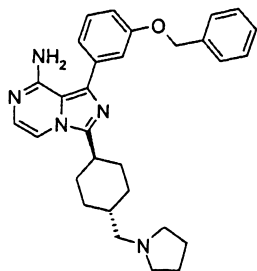
**實例 33 與 34 之一般製法：**在含反式-甲苯-4-磺酸 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲酯(200毫克，0.34毫莫耳)之 THF 溶液(3毫升)之密封管中添加吡啶(8.92毫莫耳，510毫克)，於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 24 小時。反應混合物真空濃縮，分溶於 EtOAc 與飽和  $\text{NaHCO}_3$  之間。有機層經飽和  $\text{NaHCO}_3$ (2x)、水(1x)、鹽水(1x)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，過濾與濃縮成黃色油狀物。粗產物經矽膠管柱層析法純化 [Jones Flashmaster, 5克/25毫升卡管，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 2% 約 7 N  $\text{NH}_3$  之  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液溶離]，產生反式-3-(4-吡啶-1-基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之白色固體(130毫克，82%)。

**實例 33：**(反式-3-(4-吡啶-1-基甲基-環己基)-1-(3-苯甲

基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：MS (ES+): m/z 468.1。

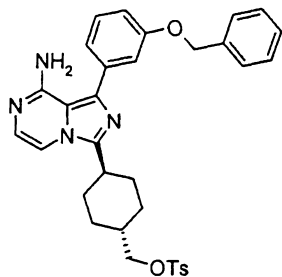


實例34：反式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-吡咯啉-1-基甲基-環己基)-1咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：MS (ES+); m/z 482.3。

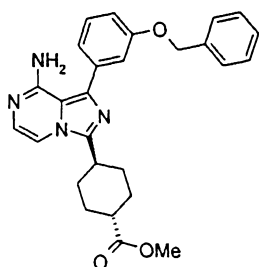


a) 反式-甲苯-4-磺酸 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲酯：取含反式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}-甲醇(2.00克，4.67毫莫耳)之吡啶溶液(23毫升)冷卻至 $-20^{\circ}\text{C}$ ，添加 $\text{Ts}_2\text{O}$ (1.52克，4.67毫莫耳)。使反應回升室溫，攪拌16小時。混合物真空濃縮成黃褐色泡沫狀物，分溶於 $\text{CHCl}_3$ 與水之間。有機層經1 M NaOH(2x)、水(1x)、鹽水(1x)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與濃縮，產生黃褐色泡沫狀物。粗產物經矽膠管柱層析法純化[Jones Flashmaster, 50克/150毫升卡管，以50% EtOAc/己烷至5% MeOH/EtOAc溶離]，產生反式-甲苯-4-磺酸 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲酯之黃褐色泡沫狀物(1.90克，

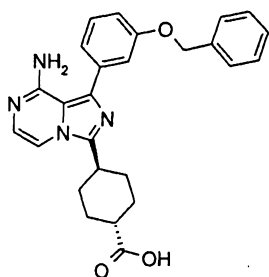
70%) ; MS (BS+): m/z 583.1 。



實例 35：反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯：取含反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯 (4.00克，8.4毫莫耳)之異丙醇溶液(42毫升)之密封管，冷卻至-78°C。使氮通入溶液中2分鐘；試管加蓋，加熱至110°C 1天。反應混合物真空濃縮，分溶於EtOAc與水之間。有機層經水(2x)、鹽水(1x)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與濃縮成黃色油狀物。粗產物經矽膠管柱層析法純化 [Jones Flashmaster，20克/70毫升卡管，以50% EtOAc/己烷至2% 約7 N NH<sub>3</sub>之MeOH/EtOAc溶液溶離]，產生反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯之黃褐色泡沫狀物(1.50克，39%)；回收反式-4-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯(1.20克，30%)；MS (ES+): m/z 457.1 。



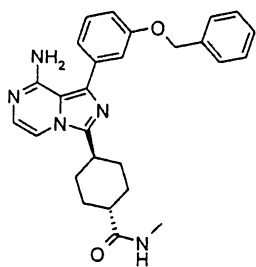
實例 36：(反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸):取含反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯(1.50克, 3.28毫莫耳)之 THF 溶液(11毫升), 添加 10 M NaOH (1.64毫升, 16.42毫莫耳); 添加最少量之甲醇, 使反應混合物均質化。於室溫下攪拌此反應 2 小時。反應混合物濃縮成固體, 以 2 M HCl 酸化至 pH 5。所得沉澱過濾, 以水洗滌, 於 50°C 之真空烘箱中乾燥一夜, 產生酸反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸之灰白色固體(1.10克, 76%); MS (ES+); m/z 443.1。



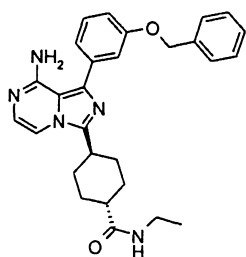
實例 37 與 38 之一般製法：在含酸反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(100毫克, 0.23毫莫耳)與甲基胺鹽酸鹽(153毫克, 2.26毫莫耳)之 DMF 溶液(2毫升)之密封管中依序添加 DIEA (394微升, 2.26毫莫耳)、0.6 M HOAt 之 DMF 溶液(377微升, 0.23毫莫耳)與 EDC (65毫克, 0.34毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物濃縮成固體, 溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 添加矽石, 濃縮成褐色固體。粗產物經矽膠管柱層析法純化 [Jones Flashmaster, 20克/70毫升卡管, 以 2% 約 7 N NH<sub>3</sub> 之 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液至 5% 約 7 N NH<sub>3</sub> 之 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液溶

離]，產生反式-4-(8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基)-環己烷羧酸甲基醯胺之灰白色固體(60毫克，57%)。

實例 37：(反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲基醯胺；MS (ES+): m/z 456.3。



實例 38：4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸乙基醯胺：MS (ES+): m/z 470.4。

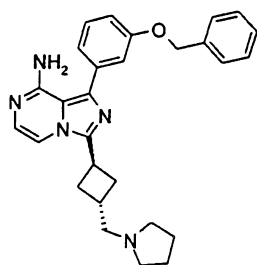


#### 一般還原性胺化法：

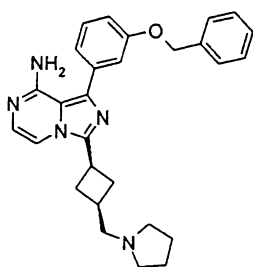
取 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁烷甲醛(225毫克，565毫莫耳)溶於二氯乙烷(DCE)(4.0毫升)中後，添加與樹脂結合之BH(OAc)<sub>3</sub>(562毫克，1.129毫莫耳)、AcOH(70微升，1.186毫莫耳)與吡咯啉(0.14毫升，1.694毫莫耳)。於室溫下攪拌24小時後，過濾樹脂，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌，濾液合併與真空濃縮。油狀粗產物經矽膠管柱層析法純化(2-5% 7 N NH<sub>3</sub>之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)，產

生所需化合物。極性較高之點為順式異構物，為主要異構物。

實例 39：反式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依一般還原性胺化反應條件進行；<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.75 (brs, 4H), 2.35 (brs, 2H), 2.66 (brm, 9H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.94 (brs, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.98-6.99 (m, 3H), 7.20-7.42 (m, 8H); MS (ES<sup>+</sup>): 454.15 (M+1), 455.15 (M+2), 456.17 (M+3);

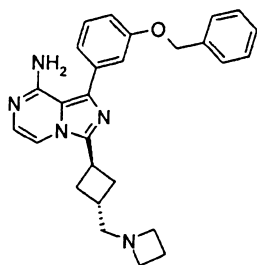


實例 40：順式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依一般還原性胺化反應條件進行；<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88-1.91 (m, 4H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.64-2.82 (m, 9H), 3.73-3.90 (m, 1H), 5.20 (brs, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.35-7.57 (m, 8H); MS (ES<sup>+</sup>): 454.11 (M+1), 455.06 (M+2), 456.20 (M+3);

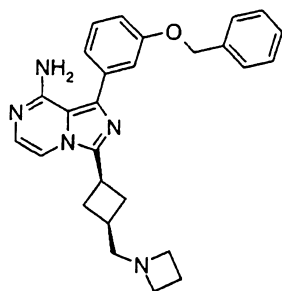


實例 41：反式-3-(3-吡咯啉-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依一般還原性胺化反

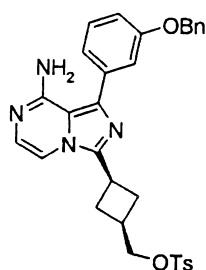
應條件進行；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.07-2.11 (m, 2H), 2.20-2.44 (m, 2H), 2.51 (brm, 1H), 2.63-2.71 (m, 4H), 3.25 (t, 4H, J=7.04 Hz), 3.71-3.75 (m, 1H), 5.00 (brs, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.98-6.99 (m, 3H), 7.20-7.42 (m, 8H)。



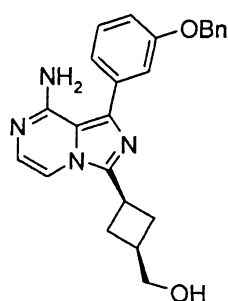
實例 42：順式-3-(3-吡啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲氧基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依一般還原性胺化反應條件進行；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98-2.02 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 4H), 3.12 (t, 4H, J=7.0 Hz), 3.52-3.57 (m, 1H), 4.98 (brs, 4H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.16-7.45 (nl, 8H), MS (ES<sup>+</sup>): 440.08 (M+1), 441.08 (M+2), 442.13 (M+3)。或者，順式-3-(3-吡啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲氧基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺可依下列製法製備：在含甲苯-4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁基甲酯 (15 毫克，0.027 毫莫耳) 之 THF (3 毫升) 溶液之密封管中添加吡啶 (0.04 毫升，0.54 毫莫耳)，密封，於 50°C 下加熱一夜。混合物濃縮，殘質經乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×10 毫升) 與鹽水 (2×10 毫升) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮，產生白色固體。



實例 43：甲 苯 -4-磺 酸 3-[8-胺 基 -1-(3-苯 甲 基 氧 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶 -3-基]環 丁 基 甲 酯：於 -20°C 與 氬 蒙 氣 下，在 含 {3-[8-胺 基 -1-(3-苯 甲 基 氧 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶 -3-基]環 丁 基}甲 醇 (23 毫 克，0.057 毫 莫 耳)之 無 水 二 氯 甲 烷 (3 毫 升)溶 液 中 添 加 吡 啶 (0.1 毫 升)與 Ts<sub>2</sub>O (21 毫 克，0.063 毫 莫 耳)。混 合 物 慢 慢 回 升 至 室 溫。加 水 (1 毫 升)中 止 反 應，以 乙 酸 乙 酯 (20 毫 升)稀 釋，以 飽 和 NaHCO<sub>3</sub>水 溶 液 (10 毫 升)與 鹽 水 (2×10 毫 升)洗 滌，經 無 水 硫 酸 鈉 脫 水。濾 液 減 壓 濃 縮，粗 產 物 經 矽 膠 管 柱 層 析 法 純 化 (以 EtOAc:MeOH=98:2 → 96:4 溶 離)，產 生 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體。經 層 析 法 排 除 部 份 反 式 異 構 物，使 順 式 與 反 式 異 構 物 之 比 例 提 高 至 8:1；MS (ES, Pos.): m/z 555 [MH<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.27-2.35 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.07 (d, J=6.7 Hz, 2H), 5.01 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H), 7.02-7.85 (m, 15H)。分 析 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S.1/3H<sub>2</sub>O 計 算 值：C, 66.41; H, 5.51; N, 9.99。實 測 值：C, 66.43; H, 5.44; N, 10.07。

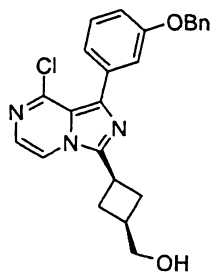


實例 44：{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}甲醇：取含{3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}甲醇(40毫克，0.095毫莫耳)之5毫升2 N NH<sub>3</sub>/<sup>i</sup>PrOH溶液冷卻至-78℃，添加NH<sub>3</sub>氣體1分鐘。在此密封管上加裝鐵弗龍O型環，密封，於110℃下加熱一夜。混合物冷卻至室溫，打開蓋子。溶液減壓濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法純化(以100%乙酸乙酯->EtOAc:<sup>i</sup>PrOH=80:20溶離)，產生標題化合物之白色固體，為順式與反式異構物之混合物。MS (ES, Pos.): m/z 401 [MH<sup>+</sup>]<sup>6</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.37-2.44 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 3H), 3.65-3.82 (m, 3H), 5.03 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2H), 7.01-7.46 (m, 11H)。



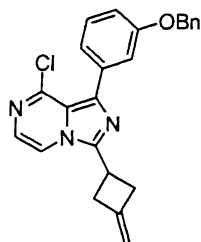
a) {3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}甲醇：於0℃與氮蒙氣下，在含1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉(345毫克，0.86毫莫耳)之無水THF(5毫升)溶液中滴加9-BBN(2.6毫升，1.3毫莫耳，0.5 M THF溶液)。使溫度慢慢回升至室

溫一夜。此時TLC顯示反應已完成。冷卻混合物至0°C，添加2毫升1 N NaOH水溶液與0.4 毫升30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液，所得混合物於0°C下攪拌10分鐘後，於室溫下30分鐘。所得白色固體過濾，濾液經乙酸乙酯(60毫升)稀釋，以鹽水(3×20毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，濾液減壓濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法純化(以100%乙酸乙酯溶離)，產生標題化合物之黃色黏稠油狀物，為順式與反式異構物之混合物。MS (ES, Pos.): m/z 420/422 (3/1) [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.32 (br s, 1H), 2.60-2.85 (m, 5H), 3.88-4.11 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.48-7.69 (m, 9H), 7.77 (d, J=5.0 Hz, 1H)。

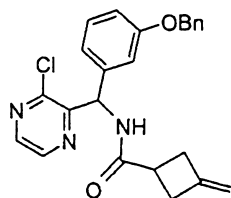


b) 1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶: 取含3-亞甲基環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)甲基]醯胺(190毫克, 0.45毫莫耳)與POCl<sub>3</sub>(2毫升)之混合物於55°C與氮蒙氣下加熱一夜。混合物減壓濃縮，殘質冷卻至0°C，以2N NH<sub>3</sub>/<sup>i</sup>PrOH調至pH>10中止反應，濾出固體，以二氯甲烷洗滌。濾液濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法純化(以己烷: EtOAc=80:20→60:40溶離)，產生標題產物之黃色固體; MS (ES, Pos.): m/z 402/404 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.26-3.44 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 4.94

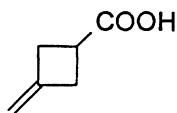
(m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.07 (ddd,  $J=8.2, 2.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 9H), 7.54 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)。



c) 3-亞甲基環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)甲基]醯胺：在含C-(3-苯甲基氧苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)甲基胺鹽酸鹽(724毫克，2.0毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液中添加 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.7毫升，10.0毫莫耳)，此時固體溶解。在反應中添加3-亞甲基環丁烷羧酸(560毫克，5.0毫莫耳)、EDC(1.15克，6.0毫莫耳)與HOBt(270毫克，2.0毫莫耳)，所得混合物於室溫下攪拌一夜。混合物經乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2×20毫升)與鹽水(2×20毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，濾液減壓濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法純化(以己烷： $\text{EtOAc}=80:20 \rightarrow 60:40$ 溶離)，產生標題產物之淡黃色黏稠油狀物；MS (ES, Pos.):  $m/z$  420/422 (3/1)  $[\text{MH}^+]$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.85-3.09 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.55 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 3H), 7.08 (br d, 1H, NH), 7.21-7.41 (m, 6H), 8.33 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H)。



d) 3-亞甲基環丁烷羧酸：在含3-亞甲基環丁烷腈(10.0克，107.4毫莫耳)之乙醇(100毫升)與水(100毫升)溶液中添加氫氧化鉀(28.0克，430毫莫耳，純度85%)；所得混合物回流8小時。減壓排除乙醇，冷卻溶液至0°C，以濃HCl酸化至pH=1。混合物經乙醚(4×100毫升)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉脫水。真空濃縮，產生所需產物之無色油狀物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.91-3.18 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 1H), 4.83 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 32.95, 35.30, 107.14, 143.77, 181.02 ppm。

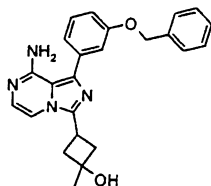


#### 一般格林納反應法(Grignard Reaction)：

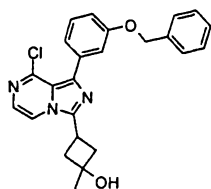
取3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁酮(100毫克，248莫耳)溶於惰性蒙氣下之無水THF(1.0毫升)中，冷卻至-78°C。慢慢添加含MeMgBr(40微升，322莫耳)之甲苯：THF(75:25)溶液至冷卻溶液中。於室溫下反應24小時後，冷卻至0°C，以NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液中止反應，水層經EtOAc(2x)洗滌。有機層合併，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。油狀粗產物經矽膠管柱層析法純化[Jones Flashmaster, 10克/70毫升卡管，以2-5%((7 N NH<sub>3</sub>)-MeOH溶液)：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液溶離]，產生3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-甲基-環丁醇之褐色固體。

實例45：3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡

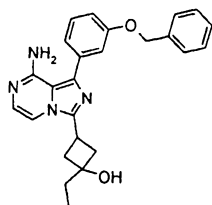
吡啶-3-基]-1-甲基-環丁醇：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，淡褐色晶體， $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 3H), 2.49-2.64 (m, 4H), 3.27-3.32 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.96-7.38 (m, 11H); MS (ES<sup>+</sup>): 401.34 (M+1), 402.41 (M+2), 403.43 (M+3)。



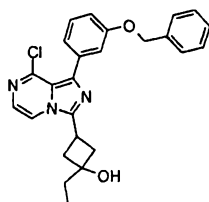
a) 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-甲基-環丁醇係依據一般格林納反應法製備：MS (ES<sup>+</sup>): 420.35 (M+1), 422.35 (M+3), 423.47 (M+4)。



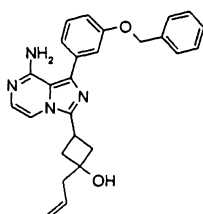
實例 46：3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-乙基-環丁醇：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備，淡黃色膠狀物 (7.9毫克，22%)，淡褐色晶體， $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.66 (q, 2H, J=7.4 Hz), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.26-7.38 (m, 8H); MS (ES<sup>+</sup>): 415.27 (M+1), 416.34 (M+2), 417.40 (M+3)。



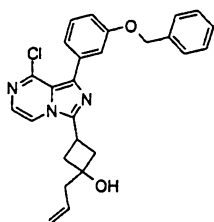
a) 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-乙基-環丁醇係依據一般格林納反應法製備：淡黃色膠狀物(38毫克, 36%)， $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J=7.36$  Hz), 1.68 (q, 2H,  $J=7.36$  Hz), 2.54-2.69 (m, 4H), 3.31-3.39 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 9H), 7.50 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz); MS (ES<sup>+</sup>): 434.08 (M+1), 436.09 (M+3), 437.05 (M+4)。



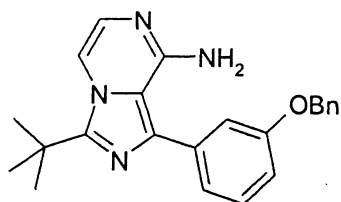
實例 47：1-烯丙基-3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁醇：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備，淡黃色泡沫狀物(8.2毫克, 34%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.13-5.18 (m, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.05 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.26-7.38 (m, 8H); MS (ES<sup>+</sup>): 427.28 (M+1), 428.34 (M+2), 429.38 (M+3)。



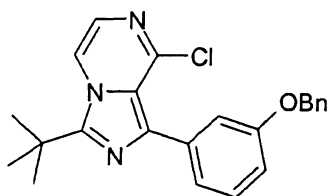
a) 1-烯丙基-3-[1-(3-苯甲氧基-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁醇係依據一般格林納反應法製備：淡黃色膠狀物(25毫克，23%)， $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 2.49-2.68 (m, 4H), 3.29-3.33 (m, 1H), 5.06 (brs, 4H), 5.84 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 9H), 7.50 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz); MS (ES<sup>+</sup>): 446.08 (M+1), 448.07 (M+3), 449.05 (M+4)。



實例 48：1-(3-苯甲氧基苯基)-3-第三丁基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：使氣態  $\text{NH}_3$  凝縮至加壓管中冷卻(乾冰/丙酮)之含 1-(3-苯甲氧基苯基)-3-第三丁基-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉(61.8毫克，0.158毫莫耳)之  $i\text{PrOH}$ (2毫升)溶液中，直到體積加倍為止。管子密封後，加熱至  $110^\circ\text{C}$  (槽溫)一夜。此期間封口出現漏洞，LC顯示轉化約 50%；因此，再依前述凝縮氨氣及加熱試管。粗產物經製備性 TLC 純化(1000  $\mu\text{m}$  矽膠層，20×20公分板)，以 1%  $\text{MeOH}$  之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液溶離一次，以己烷： $\text{EtOAc}$  3:1 溶離 3 次。得到標題化合物之淺黃色固體，HPLC 顯示純度 >95%； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.57 (s, 9H), 5.06 (brs, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  373.1 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。

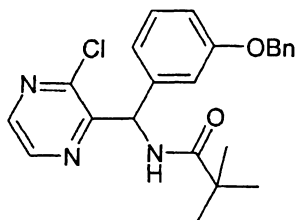


a) 1-(3-苯甲基氧苯基)-3-第三丁基-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶：取含 $\text{POCl}_3$  (3毫升，5克，33毫莫耳)與N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-2,2-二甲基丙醯胺(109毫克，0.266毫莫耳)之混合物加熱至 $55^\circ\text{C}$  6天。蒸發 $\text{POCl}_3$ ，添加含 $\text{NH}_3$ 之 $i\text{PrOH}$  (2 M，5毫升)冷溶液，懸浮液過濾，固體經 $i\text{PrOH}$ 洗滌。使合併之濾液與洗液中所含粗產物吸附在Hydromatrix上，經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster，10克/70毫升卡管，以己烷：EtOAc 10:1 (1-22)→5:1 (23-40)溶離]，產生標題化合物之黃色油狀物，會慢慢固化； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz)  $\delta$  1.59 (s, 9H), 5.13 (s, 2H), 7.03 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 7H), 7.46 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  392.1/394.0 (12/4) [ $\text{MH}^+$ ]。



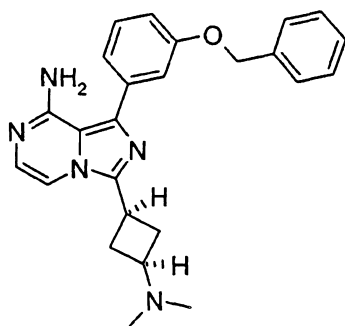
b) N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-2,2-二甲基丙醯胺：取含粗產物 C-(3-苯甲基氧苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺(444毫克，最高1.36毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)之溶液經冰/水冷卻，添加 $\text{NEt}_3$ (210微升，152毫克，1.51毫莫耳)、DMAP(8毫克，0.07毫莫耳)與特戊醯氯(185微升，181毫克，1.50毫莫耳)，然後離開冷卻槽，反應溶液於周溫下

攪拌4.5小時。再加特戊醯氯(90微升, 88毫克, 0.73毫莫耳)與NEt<sub>3</sub>(100微升, 73毫克, 0.72毫莫耳), 亦再過2.5小時後, 於周溫下攪拌溶液一夜。反應混合物溶於EtOAc(35毫升)中, 以稀釋之HCl、水、NaHCO<sub>3</sub>溶液與鹽水洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。粗產物經矽膠層析 [Jones Flashmaster, 50克/150毫升卡管, 以己烷: EtOAc 10:1 (1-17) → 3:1(18-41) → 2:1 (42-56) 溶離], 產生標題化合物之橙色油狀物; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.21 (s, 9H), 5.03 (s, 2H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 1H) 6.86-6.90 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 6H), 8.32 (d, J=2.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J=2.4 Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 410.1/412.1 (100/36) [MH<sup>+</sup>], 309.1/311.1 (32/12) [MH<sup>+</sup> - tBuCONH<sub>2</sub>]。

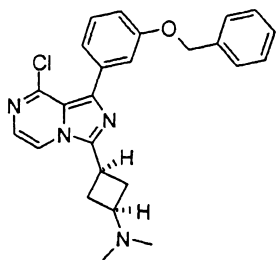


實例 49: 順式-1-[3-(苯甲基氧苯基)-3-[3-(二甲基氨基)環丁基]咪唑并[1,5-a]吡啉-8-胺: 取含於15毫升密封管中含順式-[3-(8-氯-1-苯基-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基)-環丁基]-二甲基-胺(0.21毫莫耳, 90毫克)之淡黃色異丙醇溶液(5.0毫升)冷卻至-78°C。使氮氣通入溶液中90秒;管子加蓋, 加熱至114°C 10小時。密封管冷卻至室溫, 然後再於打開蓋子之前再冷卻至-78°C。反應混合物經布氏漏斗過濾排除NH<sub>4</sub>Cl鹽, 所殘留固體經EtOAc (15毫升×2)與MeOH(15毫升×2)洗滌。合併之濾液濃縮, 產生淡黃色黏性化合物(90毫克), 經串聯質譜之HPLC純化(梯度: 5%至60% CH<sub>3</sub>CN之水溶液,

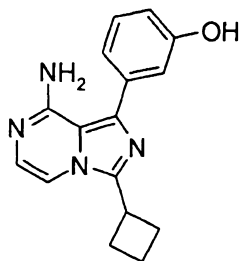
pH 9, 6分鐘)。得到標題化合物之灰白色固體，純度 >95%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J=24 Hz, 2H), 3.41 (p, J=8.0 Hz, 1H), 2.80 (p, J=8.0 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 414 (100) [MH<sup>+</sup>]。



a) 順式-[3-(8-氯-1-苯基-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基)-環丁基]-二甲基-胺：在含3-{1-[3-(苯甲基氧)苯基]-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}環丁酮之DCE溶液中添加二甲基胺(0.37毫莫耳，0.19毫升)後，添加觸媒量AcOH(7微升)。混合物於室溫下攪拌30分鐘後，添加與樹脂結合之三乙醯氧基氫硼化鈉(0.5毫莫耳，240毫克)。於室溫下攪拌反應混合物16小時後，經布氏漏斗過濾溶液，排除樹脂。濾液濃縮，所得油狀物溶於DCM(15毫升)中，以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×15毫升)與鹽水(2×15毫升)洗滌。溶劑經硫酸鈉脫水，減壓濃縮。得到標題化合物之黃色黏性油狀物；MS (ES<sup>+</sup>): m/z 433 (100) [MH<sup>+</sup>]。

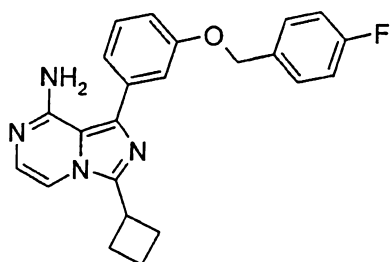


實例 50：3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚：取含1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(1.82克，4.92毫莫耳)之4 M HCl溶液之二噁烷(20毫升)溶液於密封管中加熱至75°C 1.5小時。使反應冷卻至室溫，傾析二噁烷，褐色膠狀殘質於冰浴中冷卻至0°C，添加7 N NH<sub>3</sub>之MeOH溶液，直到呈鹼性為止。反應混合物真空濃縮，與EtOAc及CHCl<sub>3</sub>磨製，濾出NH<sub>4</sub>Cl鹽過濾。濾液真空濃縮，經急驟矽膠層析法純化(8% MeOH之CHCl<sub>3</sub>溶液)，產生灰白色固體；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.84-1.99 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 4H), 3.86-4.00 (m, 1H), 6.08 (brs, 2H), 6.81 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 8.0 Hz), 6.95-7.06 (m, 3H), 7.30 (t, 1H, J=8.4 Hz); 7.41 (d, 1H, J=5.2 Hz), 9.63 (brs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 281.39 [MH<sup>+</sup>]。

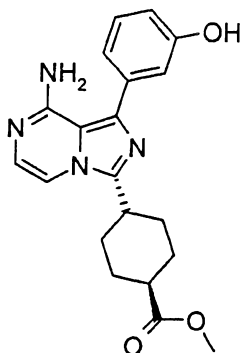


實例 51：3-環丁基-1-[3-(4-氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取含3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚(50毫克，0.179毫莫耳)與K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27毫克，0.197毫莫耳)之無水DMF(2毫升)溶液，添加1-溴甲

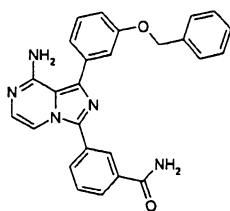
基-4-氟-苯(7)(24微升, 0.197毫莫耳), 於40°C下攪拌12小時。反應混合物分溶於CHCl<sub>3</sub>與H<sub>2</sub>O之間, 分層。水層再經CHCl<sub>3</sub>(3X)萃取, 合併之有機溶離份經H<sub>2</sub>O(1X)、鹽水(1X)洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。粗產物混合物經MDP純化, 產生淡黃褐色/蠟狀固體; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 2.44-2.55 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 1H), 5.06 (brs, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.98-7.15 (m, 5H); 7.20-7.34 (m, 3H), 7.35-7.47 (m, 3H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 389.14。



實例 52: 反式-4-[8-胺基-1-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環己烷羧酸甲酯: 取含反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲酯(50毫克, 0.110毫莫耳)之4M HCl之二噁烷(2毫升)溶液, 於油浴中加熱至75°C約2小時。使反應混合物冷卻至室溫, 傾析二噁烷, 反應混合物經7N NH<sub>3</sub>之MeOH溶液(約2毫升)中止反應。此粗產物混合物真空濃縮, 產生79毫克灰白色固體(含NH<sub>4</sub>Cl鹽)。粗產物經急驟矽膠層析法純化(10% 7N NH<sub>3</sub>之MeOH之CHCl<sub>3</sub>溶液), 產生灰白色固體; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.51-1.78 (m, 4H), 1.95-2.08 (m, 4H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.06 (brs, 2H), 6.76-6.89 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.29 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J=5.1 Hz), 9.62 (brs, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z

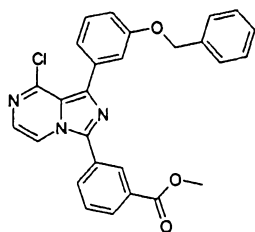
367.26 [MH<sup>+</sup>].

實例 53：3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯醯胺：使氣態 NH<sub>3</sub> 凝縮至加壓管中冷卻 (-78°C) 之含 3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]苯甲酸甲酯 (102 毫克，0.216 毫莫耳) 之 NH<sub>3</sub>/iPrOH (2M，3 毫升) 溶液中，直到體積加倍為止。管子密封後，加熱至 110°C 2 天。真空排除過量 NH<sub>3</sub>/iPrOH，粗產物溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，吸附在 Hydromatrix 上，經矽膠層析法純化 [Jones Flashmaster，5 克/25 毫升卡管，以 MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1% → 5% 溶離]，產生標題化合物之灰白色固體；<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 5.18 (s, 2H), 6.30 (s, br, -NH<sub>2</sub>), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.25-7.58 (m, 9H), 7.67 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 436.0 (100) [MH<sup>+</sup>].



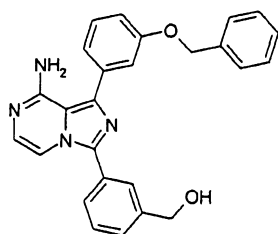
a) 3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯甲酸甲酯：取含 N-[(3-苯甲基氧苯基)-(3-氯吡啉-2-

基)-甲基]-異酞酸甲酯(610毫克, 1.25毫莫耳)之THF(5毫升)溶液冷卻至0°C, 於氮蒙氣下添加含KOtBu(1.6毫升, 1M, 1.6毫莫耳), 離開冷卻槽, 於室溫下攪拌反應混合物5分鐘。添加時, 溶液顏色由黃色轉呈褐色。減壓蒸發THF, 添加POCl<sub>3</sub>(10毫升, 17克, 109毫莫耳), 反應混合物於55°C下渦轉2天。真空排除POCl<sub>3</sub>, 添加NH<sub>3</sub>/iPrOH冷溶液(2M, 10毫升), 蒸發排除過量溶劑。殘質溶於EtOAc(4×30毫升)中, 以NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(2×20毫升)與鹽水(1×20毫升)洗滌, 經無水MgSO<sub>4</sub>脫水, 過濾, 與真空濃縮。粗產物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 吸附在Hydromatrix上, 經矽膠層析純化[Jones Flashmaster, 50克/150毫升卡管, 以EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1%→5%溶離], 產生264毫克(45%, 0.562毫莫耳)標題化合物之黃色固體; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.97 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.08 (ddd, J=8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.43 (m, 7H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 469.8/471.9 (100/39) [MH<sup>+</sup>]



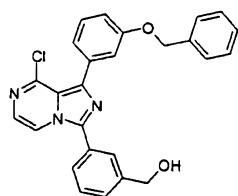
實例 54: {3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯基}-甲醇:使氣態NH<sub>3</sub>凝縮至加壓管中冷卻(-78°C)之含{3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]苯基}-甲醇(366毫克, 0.829毫莫耳)之NH<sub>3</sub>/iPrOH(2M,

5 毫升) 溶液中，直到體積加倍為止。管子密封後，加熱至 110°C 19 小時。真空排除過量 NH<sub>3</sub>/iPrOH，殘質溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 與水之間，分層，水層經 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×30 毫升) 萃取。合併之有機層經鹽水(3×30 毫升) 洗滌，經無水 MgSO<sub>4</sub> 脫水，與過濾。粗產物經矽膠填料過濾，以 5% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 毫升) 溶離純化，真空濃縮，產生 311.5 毫克 (89%, 0.737 毫莫耳) 標題化合物之黃色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.80 (s, 2H), 5.09 (s, -NH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.11 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 5H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 423.0 (100) [MH<sup>+</sup>]。

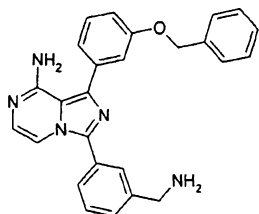


a) {3-[1-(3-苯甲基氧苯)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯基}-甲醇：取含 3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯甲酸甲酯(552 毫克，1.17 毫莫耳)之 THF(25 毫升) 溶液冷卻至 0°C，於氮蒙氣下添加 1 M LiAlH<sub>4</sub> (880 微升，797 毫克，0.880 毫莫耳)，反應溶液渦轉 2 小時。添加時，反應混合物由黃色轉呈深綠色。以酒石酸鉀鈉飽和水溶液(25 毫升) 中止反應，以 EtOAc (3×20 毫升) 萃取，以鹽水(1×40 毫升) 洗滌，經硫酸鎂脫水與過濾。粗產物經矽膠填料過濾純化[以 EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (400 毫升) 溶離]與濃縮，產生

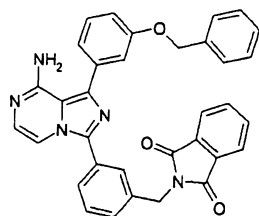
366.3 毫克 (71%, 0.829 毫莫耳) 標題化合物之黃色固體;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.82 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 7H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 441.9/443.9 (100/38) [ $\text{MH}^+$ ].



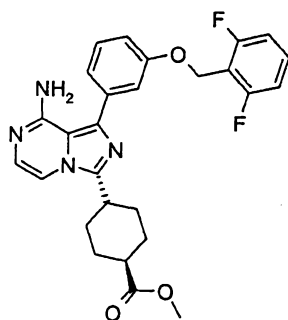
實例 55: 3-(3-胺基甲基苯基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并 [1,5-a] 吡啉-8-基胺: 在含 2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并 [1,5-a] 吡啉-3-基]-苯甲基}-異吲哚-1,3-二酮 (328 毫克, 0.594 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 毫升) 溶液中添加  $\text{N}_2\text{H}_4$  (56 微升, 57 毫克, 1.78 毫莫耳), 反應於室溫與氮蒙氣下渦轉 17 小時。再加  $\text{N}_2\text{H}_4$  (40 微升, 41 毫克, 1.27 毫莫耳) 與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升), 繼續渦轉 3 天。懸浮液過濾, 固體經  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  徹底洗滌, 濾液真空濃縮。粗產物 (273 毫克) 經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster, 5 克/25 毫升卡管, 以  $\text{MeOH}$  (7 N  $\text{NH}_3$ ):  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5%  $\rightarrow$  10% 溶離], 產生 107.4 毫克 (43%, 0.255 毫莫耳) 標題化合物之黃色固體, 其包含 0.18 當量 DMF。收集混合溶離份, 再產生 67.4 毫克 (最高 16%, 0.159 毫莫耳) 標題化合物之黃色固體, 其包含 0.8 當量 DMF;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.88 (s, br,  $-\text{NH}_2$ ), 3.97 (s, 2H), 5.15 (s, 4H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 9H), 7.51 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 422.0 (14) [ $\text{MH}^+$ ].



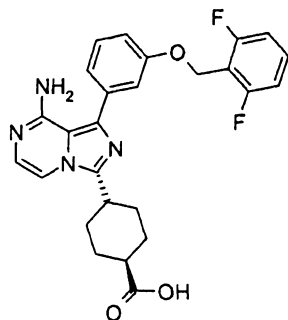
實例 56：2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-苯甲基}-異吲哚-1,3-二酮：取含 {3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-d]吡啉-3-基]-苯基}-甲醇 (312 毫克，0.737 毫莫耳)、異吲哚-1,3-二酮 (130 毫克，0.885 毫莫耳) 與 PS-PPh<sub>3</sub> (承載量 2.12 毫莫耳/克；696 毫克，1.47 毫莫耳) 之無水 THF (15 毫升) 溶液/懸浮液，冷卻至 0°C，於氮蒙氣下滴加 DIAD (218 微升，224 毫克，1.11 毫莫耳)。10 分鐘後，離開冷卻槽，於室溫下攪拌反應混合物 3 天。經多孔玻璃 (孔率 M) 濾出樹脂，以大量 THF 洗滌後，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌。濾液濃縮，吸附在 Hydromatrix 上，粗產物 (0.6843 克) 經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster，20 克/70 毫升卡管，以 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5% → 3% 溶離]，產生標題化合物之黃色固體。<sup>1</sup>H NMR 測得樣本中包含約 0.3 當量還原之 DIAD；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.94 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.07 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.86 (dd, J=5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 552.3 (100) [MH<sup>+</sup>]。



實例 57：4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氯-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸甲酯：依據 3-環丁基-1-[3-(4-氯-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備；MS (ES+): M/Z 493.16 [MH<sup>+</sup>]。

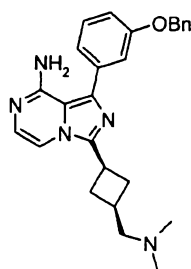


實例 58：4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸：採用合成反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸時之皂化反應處理 4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸甲酯，產生標題化合物；MS (ES+): M/Z 479.10 [MH<sup>+</sup>]。

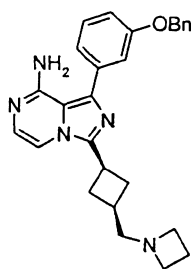


實例 59：順式-3-(3-二甲基胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲

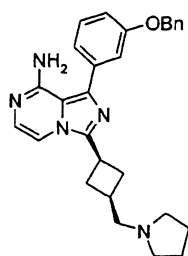
基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：在含順式-甲苯-4-磺酸3-[8-胺基4-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基甲酯(100毫克，0.18毫莫耳)之THF(3毫升)溶液之密封管中添加二甲基胺溶液(1.8毫升，3.6毫莫耳，2.0 M THF溶液)，密封，於50°C下加熱一夜。混合物濃縮，殘質經乙酸乙酯(40毫升)稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×15毫升)與鹽水(2×15毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮，殘質再結晶，產生白色固體；LC-MS (ES, Pos.): M/Z 428 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.23 (s, 6H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.42 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.61-2.69 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 4.98 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 3H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 6H)。



實例 60：順式-3-(3-(吡丁啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據3-(3-二甲基胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備，但其中二甲基胺改用吡丁啶替代，LC-MS (ES, Pos.): M/Z 440 [MH<sup>+</sup>]。

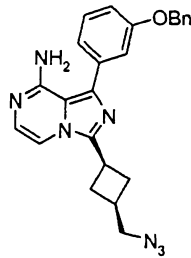


實例 61：順式-3-(3-吡咯啉-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據 3-(3-二甲基胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-d]吡啉-8-基胺之製法製備，但其中二甲基胺改用吡咯啉替代，LC-MS (ES, Pos.): M/Z 454 [MH<sup>+</sup>]。

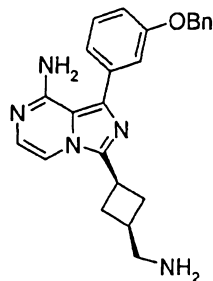


實例 62：順式-3-(3-疊氮基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取含順式-甲苯-4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基甲酯(100毫克，0.18毫莫耳)之DMF(2毫升)溶液，添加疊氮化鈉(35毫克，0.54毫莫耳)，所得混合物於室溫下攪拌一夜。混合物加水(5毫升)稀釋，以乙酸乙酯(3×10毫升)萃取，合併之有機相經水(2×10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，濾液減壓濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化(以100%乙酸乙酯溶離)，產生標題化合物之白色固體；LC-MS (ES, Pos.); m/z 426 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.36-2.44 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 3H), 3.37 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H),

5.14 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>-與 -NH<sub>2</sub>), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 8H)。

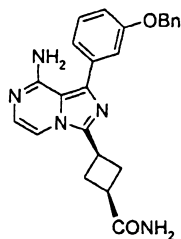


實例 63：順式-3-(3-胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取順式-3-(3-疊氮基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(35毫克，0.082毫莫耳)加熱溶於乙醇(5毫升)中，混合物冷卻至室溫，添加林達觸媒(Lindlar catalyst)(30毫克)。混合物於室溫下氫化一夜。LC-MS顯示反應已完成且乾淨。經寅氏鹽墊過濾排除觸媒，濾液濃縮，殘質經串聯質譜測定法純化，產生白色固體；LC-MS (ES, Pos.): M/Z 400 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2.17-2.24 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 3H), 2.79 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.98 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.15-7.47 (m, 10H)。

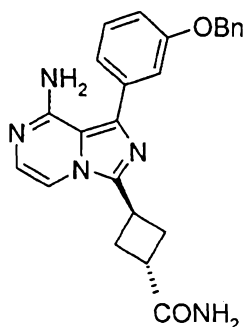


實例 64：順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁烷-羧酸醯胺：取含順式-3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁烷羧酸甲

酯(115毫克, 0.26毫莫耳)之4毫升<sup>i</sup>PrOH溶液冷卻至-78°C, 添加NH<sub>3</sub>氣2分鐘。在此密封管上加裝鐵弗龍O型環, 密封, 於110°C下加熱一夜。混合物冷卻至-78°C, 打開蓋子。混合物經EtOAc(30毫升)稀釋, 以鹽水(15毫升)洗滌, 經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮, 粗產物經串聯質譜測定法純化, 產生灰白色固體; LC-MS (ES, Pos.): M/Z 414 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2.65-2.73 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.99 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.10-7.48 (m, 10H)。



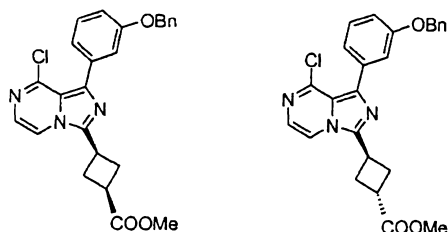
實例 65: 反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁烷羧酸醯胺: 標題化合物係依據上述順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁烷羧酸醯胺之製法製備, LC-MS (ES, Pos.): M/Z 414 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2.70-2.78 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.10-7.48 (m, 10H)。



a) 順式與反式-3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并

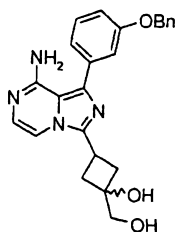
[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁烷羧酸甲酯:取含(COCl)<sub>2</sub> (3.17克, 2.2毫升, 25.0毫莫耳)之無水二氯甲烷(20毫升)溶液, 於-78°C與氮蒙氣下, 滴加含DMSO (3.90克, 50.0毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液。所得混合物於-78°C下攪拌30分鐘, 然後添加{3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁基}甲醇之二氯甲烷(15毫升)溶液。混合物於-78°C下攪拌30分鐘後, 以Et<sub>3</sub>N (17.5毫升, 125毫莫耳)中止反應, 使之慢慢回升室溫。混合物經二氯甲烷(100毫升)稀釋, 然後以水(30毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌, 經無水硫酸鈉脫水。TLC顯示反應已完成, 產生所需醛(反式異構物之極性低於順式)。蒸發, 產生粗產物之黃色油狀物, 直接用於下一個步驟。取含上述醛之無水甲醇(50毫升)溶液, 添加NIS (6.75克, 30毫莫耳)與碳酸鉀(4.14克, 30毫莫耳), 所得混合物於室溫與黑暗中攪拌一夜。TLC顯示反應幾乎完成。以20毫升水中止反應, 以乙酸乙酯(150毫升)稀釋後, 以飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×30毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮, 粗產物經矽膠管柱層析法純化(以己烷: EtOAc=70:30→60:40→50:50溶離), 分離兩種異構物。順式-3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁烷羧酸甲酯:黃色油狀物; LC-MS (ES, Pos.): M/Z 448/450 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.73-2.80 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.26-7.47 (m, 9H), 7.58 (d, J=5.0 Hz, 1H)。反式-3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡

吡啶-3-基]-環丁烷-羧酸羧酸甲酯:黃色油狀物; LC-MS (ES, Pos.): m/s 448/450 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.76-2.83 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.26-7.47 (m, 9H), 7.50 (d, J=4.9 Hz, 1H)。



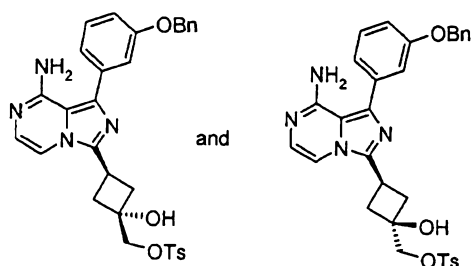
實例 66: 3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基甲基-環丁醇:在含1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶(1.0克, 2.5毫莫耳)之THF(21毫升)與水(7毫升)溶液中添加NMO(1.0毫升, 5.0毫莫耳, 50%水溶液)與K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>O<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (46毫克, 0.125毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌一夜。TLC顯示反應已完成。以Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1.60克, 12.5毫莫耳)中止反應, 加水(15毫升)溶解該鹽。分離有機相。水相經EtOAc (3×25毫升)萃取, 合併之有機相經鹽水(20毫升)洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 濾液減壓濃縮, 產生黃色固體, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)測得為兩種異構物之約3:2比例之混合物。LC-MS (ES, Pos.): M/Z 436/438 (3/1) [MH<sup>+</sup>]。取含上述二元醇(260毫克, 0.6毫莫耳)之5毫升<sup>i</sup>PrOH溶液冷卻至-78°C, 添加NH<sub>3</sub>氣1分鐘。在此密封管上加裝鐵弗龍O型環, 密封, 於110°C下加熱一夜。混合物冷卻至-78°C, 打開蓋子。混合物經二氯甲烷(30毫升)稀釋, 濾出該鹽, 濾液減壓濃縮, 粗產物經矽膠管柱層析法純化

(100% 乙酸乙酯 → EtOAc:MeOH=95:5 至 90:10)，得到標題化合物之淺色固體，為兩種異構物之約 3:2 比例之混合物；LC-MS (ES, Pos.): M/Z 417 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.54-2.80 (m, 4H), 2.80, 3.85 (2×m, 1H, 比例 2:3), 3.67, 3.71 (2×s, 2H, 比例 3:2), 5.06 (br s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.03-7.45 (m, 11H)。

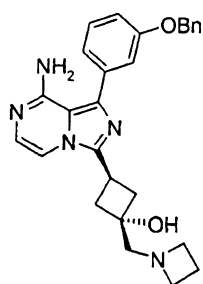


實例 67 與 68：順式-與反式-甲苯-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯：取含 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基甲基-環丁醇(500 毫克，1.2 毫莫耳)之無水二氯甲烷(10 毫升)與吡啶(3 毫升)溶液，於 -40°C 與氮蒙氣下添加含 Ts<sub>2</sub>O (470 毫克，1.44 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)溶液。使混合物慢慢回升室溫一夜。TLC 顯示反應已完成。加水(2 毫升)中止反應，以二氯甲烷(40 毫升)稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2×15 毫升)與鹽水(15 毫升)洗滌，經無水硫酸鈉脫水。濾液減壓濃縮，粗產物經矽膠管柱層析法純化(以己烷：EtOAc=50:50→30:70→100% 乙酸乙酯，然後 5% MeOH/EtOAc 溶離)，產生各純異構物。順式-甲苯-4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯：極性較低之異構物，淡黃色固體，LC-MS (ES, Pos.): M/Z 571 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.46 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H),

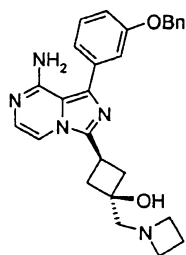
2.79-2.84 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.06 (br s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 8H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H)。反式-甲苯-4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯:淡黃色固體, LC-MS (ES, Pos.): M/Z 571 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.37 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.33-7.47 (m, 7H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 2H)。



實例 69：反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-吡啶-1-基甲基-環丁醇:在含反式-甲苯-4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯(100毫克, 0.18毫莫耳)之 THF(5毫升)溶液之密封管中添加吡啶(0.24毫升, 3.6毫莫耳), 密封, 於 50°C 下加熱一夜。混合物濃縮, 殘質經串聯質譜測定法純化, 產生標題化合物之白色固體; LC-MS (ES, Pos.): M/Z 456 [MH<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05-2.12 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 6H), 3.30 (t, J=7.0 Hz, 4H), 3.96 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H, -OH), 5.15 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>-與 -NH<sub>2</sub>), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.25-7.46 (m, 8H)。

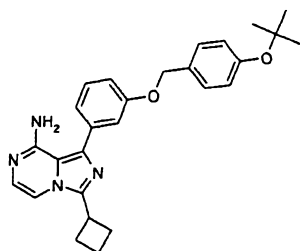


實例 70：順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-吡啶-1-基甲基-環丁醇：標題化合物係依據上述反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-1-吡啶-1-基甲基-環丁醇之製法製備，白色固體；LC-MS (ES, Pos.): M/Z 456 [MH<sup>+</sup>]; 1H MMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05-2.17 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.70 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.39 (t, J=7.0 Hz, 4H), 4.29 (br s, 1H, -OH), 5.10 (br s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 6H)。

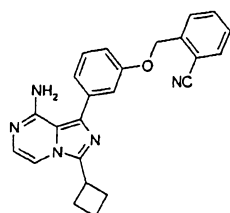


實例 71：1-[3-(4-第三丁氧基-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：在含 3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚 (200 毫克，0.71 毫莫耳) 之 DMF (3.5 毫升) 溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (348 毫克，1.07 毫莫耳)，於室溫下攪拌 30 分鐘。添加含 1-溴甲基-4-第三丁氧基-苯 (162 毫克，0.71 毫莫耳) 之 0.5 毫升 DMF 溶液至反應混合物中。15 小時後，由 LC/MS 分析得知反應已完成。產物為橙色/褐色固體。粗產物經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster, 5 克卡管，以 10%

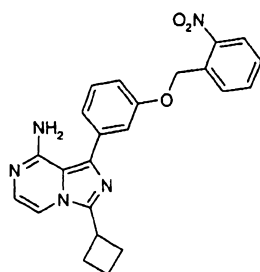
乙酸乙酯溶離]。產物自乙酸乙酯與己烷中再結晶，產生標題化合物之白色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.36 (s, 9H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.49 (brs, 2H), 7.01-7.04 (m, 3H), 7.05 (dd,  $J=4.00$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=5.02$  Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.29 (q,  $J=40$  Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.41 (t,  $J=16$  Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 443.04 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。



實例 72：2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苄氧基甲基]-苄基氘：取含 3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯酚 (500 毫克，1.78 毫莫耳) 之 DMF (8.9 毫升) 溶液，添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (871 毫克，2.68 毫莫耳)，於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 2-氘基苄基溴 (500 毫克，1.78 毫莫耳) 之 DMF 溶液至反應混合物中。於室溫下 24 小時後，反應混合物真空濃縮，經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster, 10 克卡管，以 50% EtOAc: 己烷至 100% EtOAc 溶離]。產物自  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  與己烷中再結晶，產生標題化合物之淡紅色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.02-2.06 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.33 (q,  $J=3.6$ , 1H), 7.40-7.64 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 395.99 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。

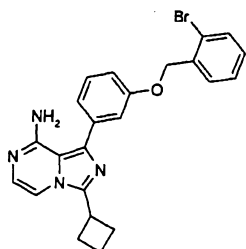


實例 73：3-環丁基-1-[3-(2-硝基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取含 3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚 (2.00 克，7.13 毫莫耳) 之 DMF (36.7 毫升) 溶液，添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.48 克，10.7 毫莫耳)，於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 2-硝基苯甲基溴 (1.54 克，7.13 毫莫耳) 之 DMF 溶液至反應混合物中。反應於室溫與氮蒙氣下進行 3.5 小時。TLC 分析法顯示反應已完成。產物經矽膠管柱層析法純化 (1-3%  $\text{NH}_3$  之  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液)。最終產物濃縮成黃色固體； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.00-2.08 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.11 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.42 (t,  $J=16.4$  Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.92 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 416.01 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。



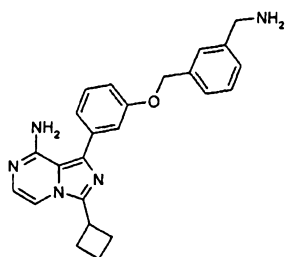
實例 74：1-[3-(2-溴-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取含 3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚 (100 毫克，0.36 毫莫耳) 之 DMF (1.8 毫

升)溶液，添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (174毫克，0.54毫莫耳)，於室溫下攪拌30分鐘。添加含2-溴苯甲基溴(89.2毫克，0.36毫莫耳)之DMF溶液至反應混合物中。反應混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌一夜。粗產物於高度真空下排除DMF 2小時。產物經矽膠管柱層析法純化(3%  $\text{NH}_3$ 之 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液)，產生標題化合物之褐色/紅色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.02-2.08 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.11 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.42 (t,  $J=16$  Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 450.81 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。

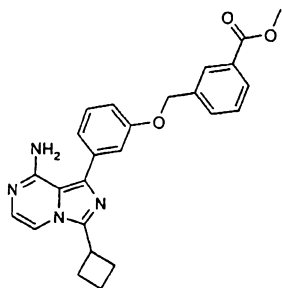


實例 75：1-[3-(3-(3-胺基甲基-苯甲基氧)-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取 2-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲基}-異吲哚-1,3-二酮(100毫克，0.19毫莫耳)溶於EtOH (0.76毫升)中，添加胍(60毫克，1.89毫莫耳)，於室溫下攪拌一夜。過濾白色沉澱，以EtOH洗滌。濾液真空濃縮，添加含矽膠之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，濃縮成固體。產物經矽膠層析[Jones Flashmaster，2克卡管，以約2% 7 N  $\text{NH}_3$   $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ]，單離出標題化合物之黃色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.84-1.92 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H),

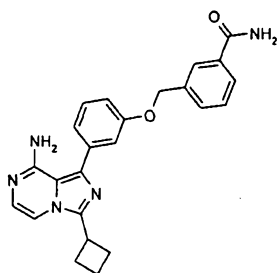
2.34-2.40 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.96 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 3H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 400.17 (100) [MH<sup>+</sup>].



實例 76：3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苄氧基甲基]苯甲酸甲酯：取含3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚(2.87克，10.2毫莫耳)之DMF溶液，添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.98克，15.3毫莫耳)，於室溫下攪拌30分鐘。添加含(3-溴甲基)苯甲酸甲酯(2.33克，10.2毫莫耳)之DMF溶液至反應混合物中。反應混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌一夜。粗產物於高度真空下排除殘留之DMF。產物再經矽膠管柱層析法純化(1% NH<sub>3</sub>之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)。產物自CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>與己烷中再結晶，產生標題化合物之白色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.00-2.07 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>)。m/z 429.18 (100) [MH<sup>+</sup>].

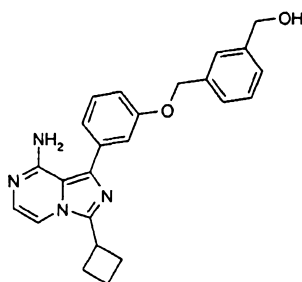


實例 77：3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯醯胺：取 3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]苯甲酸甲酯(150 毫克，0.35 毫莫耳)溶於含 2.0 毫升 7 N NH<sub>3</sub> 之 MeOH 溶液之密封管中，加熱至 60°C 一夜。LC/MS 分析法顯示反應未完成，因此通入 NH<sub>3</sub> 氣體至溶液中，反應於 100°C 下，在 100 毫升帕爾加壓瓶(Parr pressure vessel)中反應。產物經矽膠層析純化 [Jones Flashmaster，5 克卡管，以 2% NH<sub>3</sub> 之 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液溶離]，產生標題化合物之白色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.95 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.13 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.94 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 414.21 (100) [MH<sup>+</sup>]。



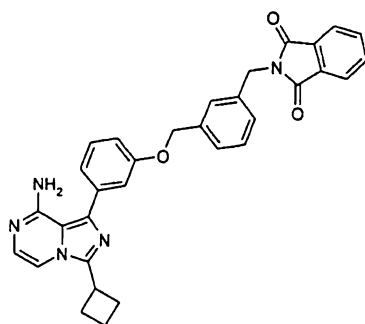
實例 78：{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-甲醇：取含 3-[3-(8-胺基-3-環丁基-

咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸甲酯(600毫克, 1.40毫莫耳)之THF溶液於丙酮/乾冰浴中冷卻至-78°C 5.0分鐘。以氮氣沖刷反應, 滴加1M氫化鋰鋁(LAH)(1.40毫升)。添加所有LAH後, 使溶液離開冷卻槽, 使之回升室溫(rt)。當溶液回溫後, 燒瓶周邊有沉澱形成。反應混合物中再添加乙酸乙酯、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O與矽膠。此溶液真空濃縮成固體, 經矽膠層析純化[Jones Flashmaster, 50克卡管, 以2% NH<sub>3</sub>之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液溶離], 產生標題化合物之白色固體; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.99-2.07 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.98 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 401.19 (100) [MH<sup>+</sup>]



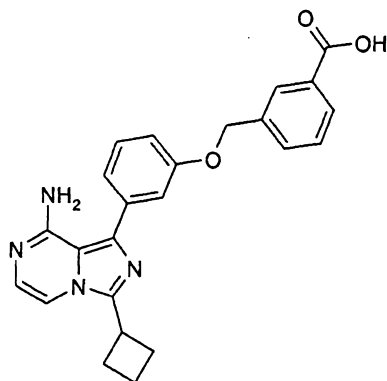
實例 79: 2-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-異吡啶-1,3-二酮: 添加酞醯亞胺(44毫克, 0.25毫莫耳)、PS-三苯基膦(169毫克, 0.37毫莫耳)與{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-甲醇(100毫克, 0.25毫莫耳)至無水 rbf 中, 溶於 THF (1.25 毫升) 中, 然後抽真空, 以氮氣沖刷 3 次。慢慢添加 DIAD (61 毫克, 0.30 毫莫耳) 至反應混合物中, 於室溫

下慢慢攪拌24小時。LC/MS分析法顯示反應幾乎完成，仍含有一些起始物，但主要為產物。因此添加0.2當量DIAD與酞醯亞胺，繼續反應。反應混合物經多孔玻璃過濾，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌多次。濾液濃縮成紅/褐色油狀物，經矽膠管柱層析法純化(1% NH<sub>3</sub>之MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)，產生標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.00-2.09 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.10 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 530.14 (100) [MH<sup>+</sup>]

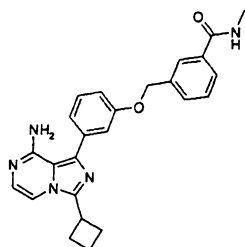


實例 80：3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸：在含5毫升THF之5毫升含3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸甲酯(600毫克，1.40毫莫耳)之甲醇溶液中添加5毫升10 N NaOH，反應混合物加熱至60°C。1小時後，使反應冷卻至室溫，使反應混合物之pH降至3-4。有白色沉澱形成，過濾，以己烷洗滌，產生標題化合物之白色粉末；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.90-1.97 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.36-2.56 (m, 4H), 3.60-3.79 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.84 (d, J=5.2 Hz, 1H),

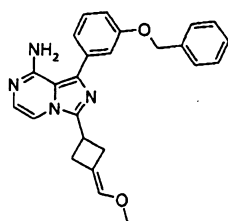
6.97-7.01 (m, 1H), 7.07 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H); MS (ES+): M/Z 415.15 (100) [MH<sup>+</sup>].



實例 81：3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苄氧基甲基]-N-甲基-苯醯胺：取含3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苄氧基甲基]-苯甲酸(100毫克，0.24毫莫耳)與甲基胺HCl(163毫克，2.41毫莫耳)之DMF(1.2毫升)溶液，添加DIEA(0.42毫升，2.41毫莫耳)、HOBt(37.0毫克，0.24毫莫耳)與EDC(69.0毫克，0.36毫莫耳)。使褐色反應混合物攪拌18小時。LC/MS分析法顯示反應幾乎完成。反應加熱至50°C，使之再反應18小時。真空排除DMF，產物經矽膠層析純化[Jones Flashmaster，5克卡管，以2% 7 N NH<sub>3</sub> MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液溶離]，產生標題化合物之粉紅色固體；<sup>1</sup>H MMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 1.99-2.07 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.01 (d, J=5.2 Hz, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.10 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H); MS (ES+): M/Z 428.17 (100) [MH<sup>+</sup>].

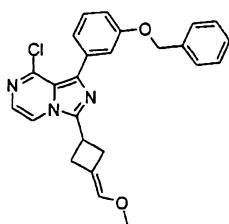


實例 82：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-甲氧基亞甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備；淡褐色泡沫狀物； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  3.27-3.29 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.85 (q, 1H,  $J=7.7$  Hz), 5.13 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.26-7.66 (m, 11H); MS (ES) 413.15 (M+1), 414.11 (M+2), 415.12 (M+3)。

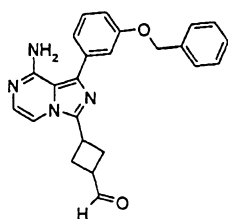


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(3-甲氧基亞甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉：於室溫下，在含  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$  (2.6 克，7.44 毫莫耳) 之苯 (37 毫升) 溶液中添加含第三戊酸鈉 (819.0 毫克，7.44 毫莫耳) 之苯 (9.0 毫升) 溶液。使該深紅色溶液於室溫下攪拌 10 分鐘，此時滴加含 3-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁酮之苯 (30.0 毫升) 溶液。反應混合物加熱至  $70^\circ\text{C}$  4 小時。以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液中止反應，以乙醚 (3x) 萃取。有機層經水 (1x)、鹽水 (1x) 洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經 HPFC 使用 50 克 Jones 矽膠管柱純化 (30% EtOAc:Hex)，產生所需產物之淡黃色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.29-3.33 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.90 (q,

1H, J=8.2 Hz), 5.14 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.26-7.66 (m, 11H); MS (ES)432.05 (M+1), 434.01 (M+3), 435.02 (M+4)。

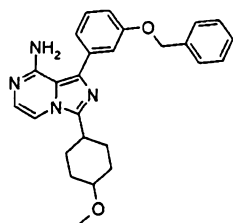


實例 83：3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁烷甲醛：在含1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-甲氧基亞甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(287.0毫克，0.696毫莫耳)之二氯甲烷溶液(6.0毫升)中添加CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(0.11毫升，1.392毫莫耳)，然後添加H<sub>2</sub>O(0.5毫升)。使反應混合物於室溫下反應1小時。之後添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(192.3毫克，1.392毫莫耳)之乙醇溶液(5.0毫升)至反應中，再於室溫下攪拌2小時。在水與EtOAc之間萃取反應混合物。有機層經鹽水(1x)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生所需產物之褐色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)(順式與反式異構物之混合物) δ 2.45-2.84 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.84-6.85 (m, 1H), 7.00-7.17 (m, 5H), 7.27-7.39 (m, 6H), 9.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS (ES)399.07 (M+1), 400.0 (M+2), 401.0 (M+3)。

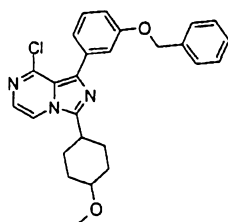


實例 84-A與 84-B：順式/反式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-甲氧基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依據1-(3-苯甲

基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備；84-A(順式-異構物)：灰白色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.59-2.11 (m, 5H), 2.12-2.21 (brm, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.56 (brs, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.92 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 7.09 (dd, 1H,  $J=0.9$  Hz), 7.20-7.52 (m, 9H); MS (ES)430.16 (M+1), 431.11 (M+2), 432.12 (M+3)。  
84-B(反式-異構物)：灰白色固體， $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.30-1.34 (m, 4H), 1.80-2.22 (brm, 6H), 2.85 (tt, 1H,  $J=3.6$  Hz), 3.18-3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.93 (d, 2H,  $J=5.4$  Hz), 7.19-7.38 (m, 9H)。

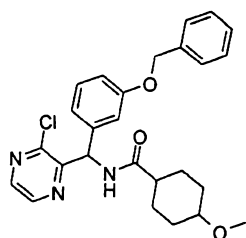


a) 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-(4-甲氧基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉之製法，使用4-甲氧基-環己烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基-醯胺(331.0毫克，0.71毫莫耳)、 $\text{POCl}_3$  (3.0毫升)製備；黃色油狀物；MS (ES)448.11 (M+1), 450.13 (M+3), 451.08 (M+4)。

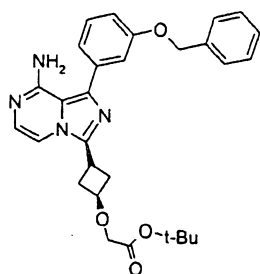


b) 4-甲氧基-環己烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯基)-(3-氯-吡啉-2-基)-甲基]-醯胺：依據環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-苯

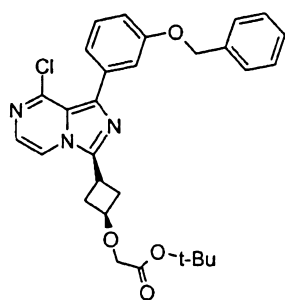
基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]醯胺之製法，使用4-甲氧基-環己烷羧酸(145.7毫克，0.92毫莫耳)、EDC(264.8毫克，1.38毫莫耳)、HOBt(141.1毫克，0.92毫莫耳)與C-(3-苯甲基氧-苯基)-C-(3-氯-吡啶-基)-甲基胺(300.0毫克，0.92毫莫耳)製備；使用5克Jones 矽膠管柱純化(30% EtOAc:Hex)，產生標題化合物之淡黃色固體； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.44-2.23 (m, 10H), 3.29 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.53 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.91-6.94 (m, 3H), 6.86-7.41 (m, 7H), 8.31 (t, 1H,  $J=3.0$  Hz), 8.53 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz); MS (ES) 466.41 (M+1), 468.38 (M+3), 469.45 (M+4)。



實例 85：順式-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁基}氧)乙酸第三丁酯：依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺之製法製備； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.48-7.31 (m, 7H), 7.26 (t,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.20 (td,  $J=1.2, 6.4$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=4, 8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.21 (p,  $J=6.8$  Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。MS (ES+): M/Z 501 (100)  $[\text{MH}^+]$ 。

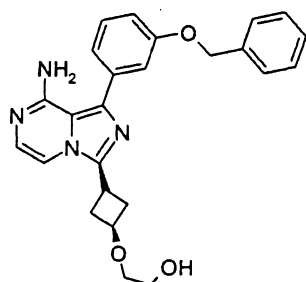


a) 順式 -({3-[8-氯-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}氧)乙酸第三丁酯:取順式-3-[1-(3-苯甲基氧苯基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁醇(1.58毫莫耳, 640毫克)溶於THF(8毫升)中, 冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 添加雙(三甲基矽烷基)胺化鈉(2.37毫莫耳, 2.37毫升)後, 分批添加溴乙酸第三丁酯(3.15毫莫耳, 0.47毫升)。反應混合物於 $-20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30分鐘, 於 $0^{\circ}\text{C}$ 下1小時後, 使之慢慢回升室溫, 攪拌16小時。反應混合物減壓濃縮, 溶於DCM中, 經水(3×15毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水。油狀粗產物經矽膠管柱層析法純化(Jones Flashmaster, 50克/150毫升卡管, 以EtOAc:己烷(2:3)溶離), 產生標題化合物之無色油狀物;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.46 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 7H), 7.04 (dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.25 (p,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

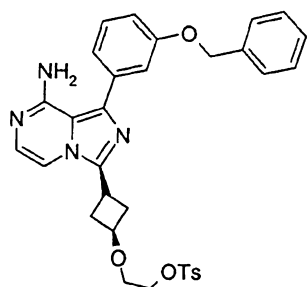


實例 86: 順式-2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁氧基}乙醇:取順式-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}氧)乙酸第三丁酯(0.4毫莫耳, 200毫克)溶於THF(2毫升)中, 於 $-78^{\circ}\text{C}$ 下添加 $\text{LiAlH}_4$ (4毫莫耳, 4毫升, 1 M THF溶液), 於室溫下

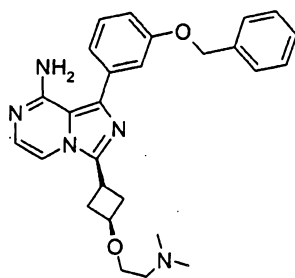
攪拌1小時後，加熱反應混合物至50°C 16小時。在混合物中  
 添加EtOAc，於室溫下攪拌10分鐘，然後添加Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O。  
 反應混合物通過寅氏鹽墊，減壓濃縮。油狀粗產物經矽膠  
 管柱層析法純化(Jones Flashmaster，20克/70毫升卡管，以  
 1-3% MeOH之DCM溶液溶離)，產生標題化合物之無色油狀  
 物；NMR <sup>1</sup>H MMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47 (td, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H),  
 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (td, J=1.2  
 Hz, 8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.17  
 (s, 2H), 4.16 (p, J=7.2 Hz, 1H), 3.66-3.65 (m, 2H), 3.51 (t, J=2.4 Hz, 2H),  
 3.50-3.43 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): M/Z  
 431 (100) [MH<sup>+</sup>]。



實例 87：順式-甲苯-4-磺酸 2-(3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯  
 基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁氧基)乙酯：依據上述甲苯  
 -4-磺酸 3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶  
 -3-基]環丁基甲酯之製法製備；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 7.85-7.76 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 9H), 7.21-7.06 (m, 4H), 6.81 (d, J=8.0 Hz,  
 1H), 5.19 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H),  
 2.84-2.80 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H)。MS (ES<sup>+</sup>): M/Z  
 585 (100) [MH<sup>+</sup>]。

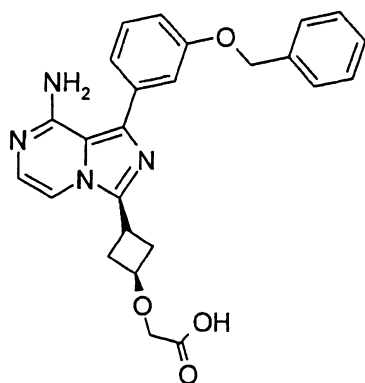


實例 88：順式 -1-(3-苯甲基氧苯基)-3-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)-環丁基]咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺：依據實例 33 與 34 說明之一般製法製備； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47-7.44 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.19 (td,  $J=0.8$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J=0.8$  Hz, 2.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.12 (q,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.61 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 458 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。

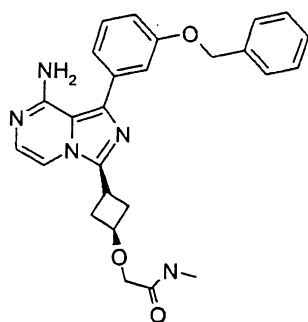


實例 89：順式 -{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁氧基}乙酸：取順式 -({3-[8-氯-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-d]吡啶-3-基]環丁基}氧)乙酸第三丁酯 (0.1 毫莫耳，50 毫克) 溶於 1 毫升 DCM 中，於冰浴中冷卻，此時添加  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.1 毫莫耳，15 微升) 與 1 毫升 TFA。使反應混合物在 1 小時期間回升室溫，再於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物經 10 毫升 DCM 稀釋，以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 毫升) 水

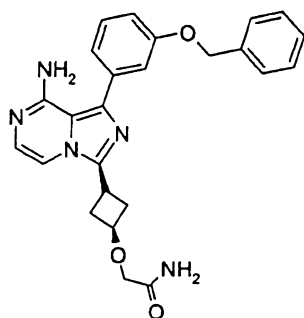
溶液中止反應。萃取水層中所需產物，反應雜質留在有機相中。水相經酸化至 pH 3 後，以 DCM (3×15 毫升) 洗滌。DCM 溶液經硫酸鈉脫水，與減壓濃縮。油狀粗產物未再純化即用於下一個步驟；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.96 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.25 (p, J=6.8 Hz, 1H), 3.50 (p, J=6.8 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 445 (1.00) [MH<sup>+</sup>]。



實例 90：順式-2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁氧基}-N-甲基乙醯胺：依據實例 37 說明之一般製法製備；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47-7.41 (m, 4H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.25 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 7.13 (td, J=1.2 Hz, 8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (p, J=8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.46 (p, J=8 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 458 (100) [MH<sup>+</sup>]。



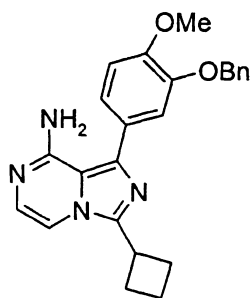
實例 91：順式-2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁氧基}乙醯胺係由順式-({3-[8-氯-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]環丁基}氧)乙酸第三丁酯，依據1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺之製法製備；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.21 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 5.74 (b, 1H), 5.19 (b, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.02 (p, J=0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.25 (p, J=2 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): M/Z 444 (100) [MH<sup>+</sup>]。



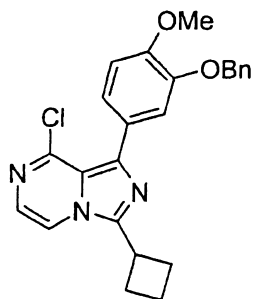
實例 92：1-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：取含1-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉(290毫克，87%，0.601毫莫耳)之<sup>i</sup>PrOH(5毫升)/DCM(4毫升)溶液於乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃，添加液態NH<sub>3</sub> 15分鐘。在密封管上加裝鐵弗龍洗滌器，密封，於110℃下加熱14小時。之後，蒸發過量NH<sub>3</sub>

與溶劑。殘留物質經矽膠層析法純化，產生標題化合物之褐色油狀物。一般方法(例如：TLC、HPLC等等)無法排除之雜質則利用SCX管柱排除(以7毫升DCM、7毫升MeOH與7毫升2 N NH<sub>3</sub>之MeOH溶液洗滌)；

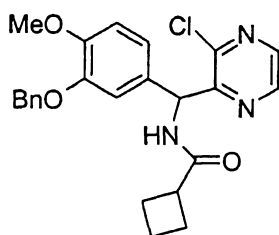
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.00-2.24 (m, 2H), 2.42-2.66 (m, 4H), 3.78 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 3.95 (s, 3H), 4.95 (brs, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=2.0與 8.0 Hz), 7.29-7.45 (m, 5 H); MS (ES): 401.1 (M+1)。



(a) 1-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶：取環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(308毫克，0.703毫莫耳)溶於POCl<sub>3</sub>(5毫升)中，於55°C下加熱17小時。之後真空排除過量POCl<sub>3</sub>，殘留之混合物經NH<sub>3</sub>(2 N <sup>i</sup>PrOH溶液)鹼化。濾出所形成之沉澱，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌，濾液經矽膠層析法純化，得到黃褐色固體之標題化合物(LC-MS測得純度87%)；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2.03-2.20 (m, 2H), 2.47-2.67 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.25-7.47 (m, 8 H); MS (ES): 420.0/422.1 (M/M+2)。

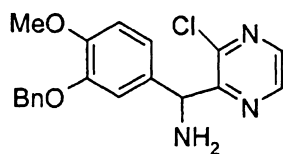


(b) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺:於室溫與氮蒙氣下,在含C-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺(290毫克,0.815毫莫耳)、環丁烷羧酸(156微升,2當量)與Et<sub>3</sub>N(342微升,3當量)之DMF(6毫升)溶液中添加EDC鹽酸鹽(469毫克,3當量)與HOBt單水合物(250毫克,2當量)。於室溫下攪拌24小時後,混合物倒至飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10毫升)與H<sub>2</sub>O(10毫升)中,以EtOAc(3×20毫升)萃取。萃液經水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌,經硫酸鎂脫水。真空濃縮後,得到褐色漿狀物(363毫克),經矽膠層析法純化,得到褐色漿狀物之環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.86-1.98 (m, 2H), 2.11-2.27 (m, 4H), 3.04 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.43 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.79-6.90 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 5H), 8.29 (d, 1H, J=2.8 Hz), 8.45 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES): 438.1/440.1 (M/M+2)。



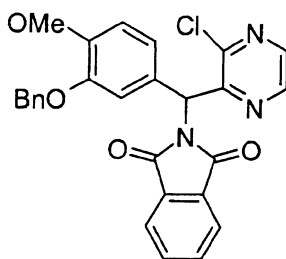
(c) C-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲

基胺：取含 2-[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (400 毫克，0.823 毫莫耳) 與  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (64.0 微升，3 當量) 之 EtOH (6 毫升)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 毫升) 混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌 65 小時。之後，濾出灰色固體，真空排除過量肼與溶劑，得到紅褐色油狀物之 C-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  3.84 (s, 3H), 4.96 & 5.00 (AB, 2H  $J=12.0$  Hz), 5.41 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.14 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz), 8.63 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 356.1/358.1 (M/M+2)。

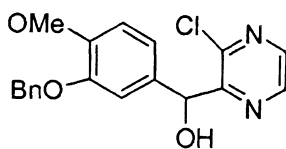


(d) 2-[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮：於  $0^\circ\text{C}$  與氮蒙氣下，以 5 分鐘時間滴加 DIAD (515 微升，1.1 當量) 至含 MS- $\text{PPh}_3$  (2.12 毫莫耳/克，1.24 克，1.1 當量)、(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇 (849 毫克，2.38 毫莫耳) 與酞醯亞胺 (385 毫克，1.1 當量) 之 THF 溶液 (14 毫升) 中。於室溫下攪拌 20 小時後，經矽膠層析法分離混合物，以濃度漸增之 400 毫升 10%、20%、30%、40% 與 50% EtOAc/己烷溶離，得到淡黃色油狀物之 2-[(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.87 (s, 3H), 5.08 & 5.14 (AB, 2H  $J=12.0$  Hz), 6.75 (s, 1H), 6.85 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.31 (d, 1H,  $J=2.4$

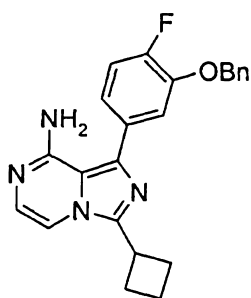
(Hz), 8.43 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES): 486.0/487.9 (M/M+2)。



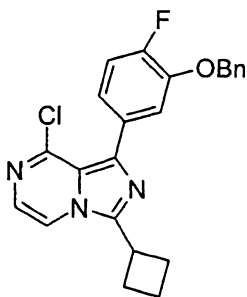
(e) 以5分鐘時間滴加(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(1775微升, 1.2當量)至含n-BuLi (2.5M環己烷溶液, 4.2毫升, 1.2當量)之THF (20毫升)溶液中, 於乾冰/丙酮浴中冷卻。反應瓶離開冷卻槽, 以15分鐘回升0°C後, 再冷卻回-78°C, 以5分鐘時間滴加氯吡啶(780微升, 8.733毫莫耳)。反應15分鐘後, 以10分鐘時間添加含3-苯甲基氧-4-甲氧基苯甲醛(2328毫克, 1.1當量)之THF (10毫升)溶液。2小時後, 反應混合物回升室溫, 添加HCl水溶液(1 N, 15毫升)。混合物經CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50毫升)萃取。合併之萃液經水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空濃縮後, 得到黑色油狀粗產物(3.163克), 經矽膠層析法純化(500毫升10%、30%、40%、50%與60% EtOAc/己烷), 得到褐色油狀物之(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.74 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.00 (d, 1H, J=6.0 Hz), 6.09 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 7H), 8.43 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES): 357.4/359.4 (M/M+2)。



實例 93：1-(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依實例 92 說明之一般胺解反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.98-2.24 (m, 2H), 2.44-2.66 (m, 4H), 3.78 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 5.22 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.20-7.46 (m, 8H); MS (ES): 389.1 (M+1)。

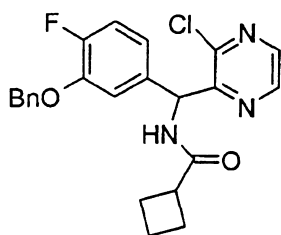


(a) 1-(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉：依實例 92-(a) 說明之一般環化反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.05-2.24 (m, 2H), 2.50-2.69 (m, 4 H), 3.84 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 5.21 (s, 2H), 7.15-7.49 (m, 9 H); MS (ES): 408.0/410.0 (M/M+2)。

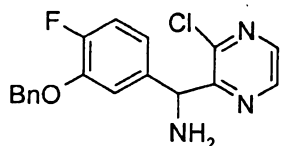


(b) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-(3-氯吡啉-2-基)-甲基]-醯胺：依實例 92-(b) 說明之一般醯胺形成反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.82-1.97 (m, 2H), 2.11-2.34 (m, 4H),

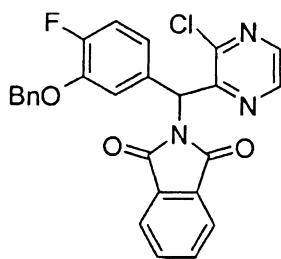
3.04 (quintet, 1H, J=8.0 Hz) ◦ 5.10 (s, 2H), 6.44 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 5 H), 8.31 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.46 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES): 426.0/428.0 (M/M+2) ◦



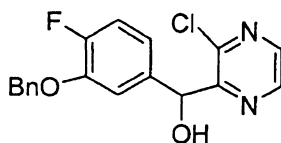
(c) C-(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺：依實例 92-(c)說明之一般一級胺形成反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 5.15 & 5.19 (AB, 2H J=12.0 Hz), 5.44 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5 H), 8.33 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.61 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES): 327.3/329.3 (M-16/M-16+2) ◦



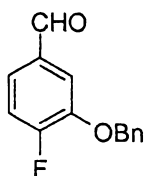
(d) 2-[(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮：依實例 92-(d)說明之一般米茲諾反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.07 & 5.12 (AB, 2H, J=11.6 Hz), 6.78 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H), 8.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.45 (d, 1H, J=2.8 Hz) ◦ MS (ES): 474.0/476.0 (M/M+2) ◦



(e) 3-苯甲基氧-4-氟苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇:依實例 92-(e)說明之一般鋰化反應法製備;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.58 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.00 & 5.04 (AB, 2H  $J=12.0$  Hz), 5.94 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 5 H), 8.36 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz), 8.53 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 327.1/329.1 (M-18/M-18+2)。

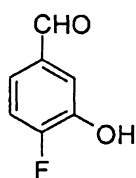


(f) 3-苯甲基氧-4-氟苯甲醛:取含苯甲基溴(1062微升, 1.050當量)、碳酸鉀(1500毫克, 1.274當量)、4-氟-3-羥基苯甲醛(1193毫克, 8.515毫莫耳)與丙酮(50毫升)之混合物於室溫下攪拌24小時。之後,添加水(40毫升)溶解無機固體,真空排除丙酮。混合物經乙酸乙酯(3×50毫升)萃取,合併之有機萃液經乙酸水溶液(5%, 40毫升)、水(2×40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌,經硫酸鎂脫水。真空濃縮後,得到褐色油狀物之3-苯甲基氧-4-氟苯甲醛;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.20 (s, 2H), 7.23-7.59 (m, 8 H), 9.89 (s, 1H)。

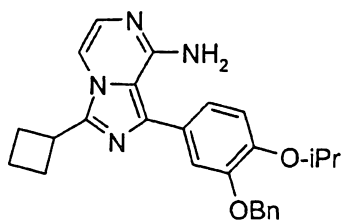


(g) 4-氟-3-羥基苯甲醛:於 $0^\circ\text{C}$ 與氮蒙氣下,以30分鐘時

間添加  $\text{BBr}_3$  (125 毫升, 3.383 當量, 1 M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液) 至含 4-氟-3-甲氧基苯甲醛 (5.695 克, 36.95 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 溶液中。於室溫下攪拌 19 小時後, 反應混合物慢慢倒至冰/水 (250 毫升) 中。分層後, 油相經  $\text{NaOH}$  水溶液 (2 N,  $2 \times 150$  毫升) 萃取。鹼性萃液經  $\text{HCl}$  水溶液 (37%) 酸化至  $\text{pH} < 2$ , 然後以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 200$  毫升) 萃取。有機萃液經鹽水 (100 毫升) 洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空濃縮後, 得到黃褐色固體之 4-氟-3-羥基苯甲醛;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.43-7.52 (m, 3H), 9.93 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H)。

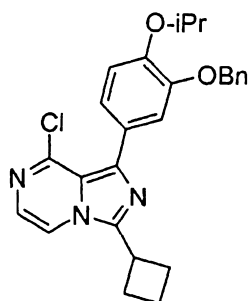


實例 94: 1-(3-苯甲氧基-4-異丙氧基苯基)-3-環丁基咪唑并 [1,5-a] 吡啉-8-基胺: 依實例 92 之一般胺解反應法製備;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.40 (d, 6 H,  $J=6.0$  Hz), 1.98-2.21 (m, 2H), 2.43-2.67 (m, 4H), 3.77 (quintet, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.60 (septet, 1H,  $J=6.1$  Hz), 4.88 (brs, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.00 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.29-7.45 (m, 5 H); MS (ES): 429.1 (M+1)。

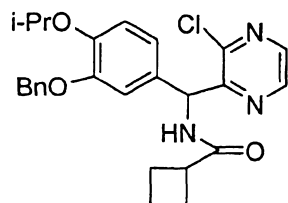


(a) 1-(3-苯甲氧基-4-異丙氧基苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并 [1,5-a] 吡啉: 全收量; 依實例 92-(a) 之一般環化反應法製

備； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.40 (d, 6 H,  $J=6.0$  Hz), 1.87-2.09 (m, 2H), 2.43-2.72 (m, 4H), 3.82 (quintet, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.61 (septet, 1H,  $J=6.1$  Hz), 5.19 (s, 2H), 7.03 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.24-7.47 (m, 9 H); MS (ES): 447.9/449.9 (M/M+2)。

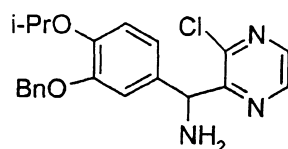


(b) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-異丙氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺：依實例 92-(b)之一般醯胺形成反應法製備；全收量； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.34 (d, 6 H,  $J=6.0$  Hz), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 4H), 3.05 (quintet, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.48 (septet, 1H,  $J=5.9$  Hz), 5.11 (s, 2H), 6.45 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.82-6.90 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 5 H), 8.31 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz), 8.45 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz)。MS (ES): 465.9/467.9 (M/M+2)。

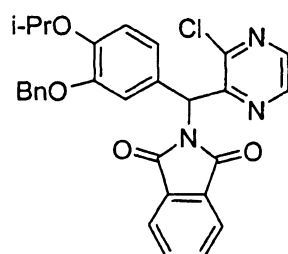


(c) C-(3-苯甲基氧-4-異丙氧苯基)-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺：依實例 92-(c)之一般一級胺形成反應法製備； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.34 (s, 6 H,  $J=6.0$  Hz), 4.48 (septet, 1H,  $J=6.2$  Hz), 5.10 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.33 (brs, 2H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.28-7.40 (m, 5 H), 8.24 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.49 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz); MS (ES): 384.0/386.0

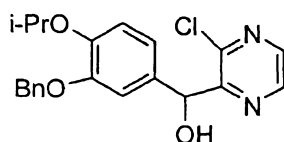
(M/M+2)。



(d) 2-[(3-苯甲基氧-4-異丙氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮:依實例92-(d)之一般米茲諾反應法製備;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.35 (d, 6 H,  $J=6.0$  Hz), 4.53 (septet, 1H,  $J=6$  H), 5.05 & 5.10 (AB, 2H  $J=12.0$  Hz), 6.75 (s, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.19-7.52 (m, 5 H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.31 (d, 1 H,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 513.9/515.9 (M/M+2)。

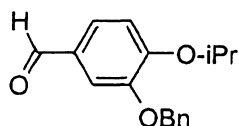


(e) (3-苯甲基氧-4-異丙氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇:依實例92-(e)之一般鋰化反應法製備;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.34 (d, 6 H,  $J=6.4$  Hz), 4.50 (septet, 1H,  $J=6.0$  Hz), 5.10 (AB, 2H  $J=12.4$  Hz), 5.91 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.84-6.86 (m, 4H), 7.26-7.39 (m, 5 H), 8.34 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.50 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 367.0/369.0 (M/M+2)。

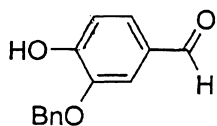


(f) 3-苯甲基氧-4-異丙氧基苯甲醛:取含3-苯甲基氧-4-羥

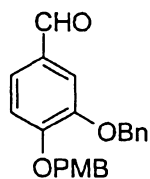
基苯甲醛(1297毫克, 5.683毫莫耳)與 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2777毫克, 1.5當量)之DMF(5毫升)混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌30分鐘, 然後添加2-溴丙烷(800微升, 1.5當量), 於 $75^\circ\text{C}$ 下攪拌一夜。反應混合物冷卻, 添加水(20毫升), 以EtOAc (4×20毫升)萃取。有機萃液經 $\text{H}_2\text{O}$ (3×20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空濃縮後, 得到褐色油狀物之3-苯甲基氧-4-異丙氧基苯甲醛, 未再純化即使用。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.43 (d, 6H,  $J=6.4$  Hz), 4.69 (septet, 1H,  $J=6.0$  Hz), 5.18 (s, 2H), 7.01 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.26-7.46 (m, 7H), 9.81 (s, 1H); MS (ES); 271.1 (M+1)。



(g) 3-苯甲基氧-4-羥基苯甲醛: 取含3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛(2593毫克, 7.443毫莫耳)之AcOH (20毫升)溶液加熱至回流( $150^\circ\text{C}$ )27小時。反應混合物真空濃縮, 殘質溶於EtOAc (20毫升)中。有機溶液經水(20毫升)與NaOH水溶液(0.5 N, 5×20毫升)洗滌。鹼性萃液合併, 以HCl (2 N)酸化至 $\text{pH}=2-3$ , 以EtOAc (2×30毫升)回萃取。有機溶液經 $\text{MgSO}_4$ 脫水, 過濾與濃縮, 產生3-苯甲基氧-4-羥基苯甲醛之褐色固體,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.18 (s, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.39-7.52 (m, 7H), 9.82 (s, 1H); MS (ES); 229.1 (M+1)。

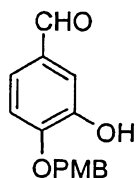


(h) 3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛：於室溫與氮蒙氣下，以15分鐘時間滴加苯甲基溴(5.84毫升，1.1當量)至含3-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛(11.5克，44.6毫莫耳)與碳酸鈉(8.73克，0.6當量)之DMF (75毫升)混合物。於室溫下攪拌70小時後，反應混合物倒至水(150毫升)中，然後以乙酸乙酯(200毫升)萃取。有機萃液經水(100毫升)、NaOH水溶液(0.5 M, 100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水。真空濃縮後，得到粗產物褐色固體之3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.83 (s, 3H), 5.18 (3, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (dd, 2H  $J=2$ 與 6.8 Hz), 7.04 (d, 2H  $J=8.0$  Hz), 7.33-7.47 (m, 9 H), 9.80 (s, 1H)。

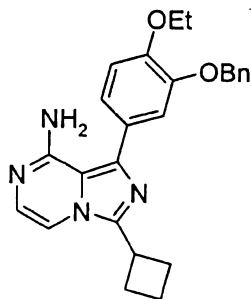


(1) 3-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛：於室溫與氮蒙氣下，以15分鐘時間，滴加4-甲氧基苯甲基氯(11.9克，1.05當量)至含3,4-二氫苯甲醛(10.0克，72.4毫莫耳)、 $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NI}$  (21.4克，0.8當量)與碳酸鈉(17.7克，0.75當量)之DMF (100毫升)混合物中。於室溫下攪拌67小時後，反應混合物倒至水(200毫升)中，以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取。有機萃液經HCl水溶液(0.5 M, 200毫升)、水(4×100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水。真空濃縮後，得到

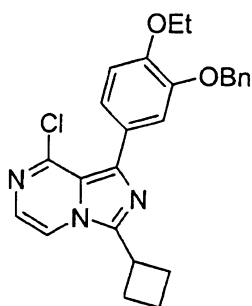
粗產物黃褐色固體(18.0克)，與乙酸乙酯/己烷(75毫升/150毫升)磨製，產生黃褐色固體之3-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯甲醛； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.84 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.78 (brs, 1H), 6.96 (d, 2H  $J=8.0$  Hz), 7.06 (d, 2H  $J=8.0$  Hz), 7.37 (d, 2H  $J=8.4$  Hz), 7.40-7.45 (m, 2H), 9.84 (s, 1H); MS (ES):259.2 (M+1)。



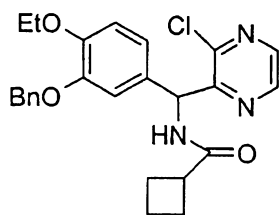
實例 95：1-(3-苯甲基氧-4-乙氧苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺：依實例 92 之一般胺解反應法製備； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.50 (t, 3 H,  $J=7.0$  Hz), 1.99-2.19 (m, 2H), 2.42-2.67 (m, 4H), 3.78 (quintet, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.19 (q, 2H,  $J=6.9$  Hz), 4.83 (brs, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.98-7.47 (m, 10 H); MS (ES): 415.1 (M+1)。



(a) 1-(3-苯甲基氧-4-乙氧苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉：全收量；依實例 92-(a) 之一般環化反應法製備； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.49 (t, 3 H,  $J=7.0$  Hz), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.48-2.70 (m, 4H), 3.82 (quintet, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.17 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz), 5.21 (s, 2H), 7.00 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.25-7.47 (m, 9 H); MS (ES): 433.9/435.9 (M/M+2)。

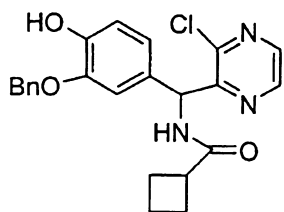


(b) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-乙氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺:取含環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-羥基苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(162毫克, 0.382毫莫耳)與 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (187毫克, 0.573毫莫耳)之DMF(2毫升)混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌30分鐘, 然後添加EtI(45.9微升, 0.573毫莫耳), 於 $50^\circ\text{C}$ 下攪拌加熱5小時。反應混合物冷卻, 添加水(15毫升), 以EtOAc(3×15毫升)萃取。有機萃液經水(3×15毫升)與鹽水(15毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水。真空濃縮, 得到褐色油狀物之3-環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-乙氧苯基)-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺, 未再純化即使用。經Gilson HPLC純化法得到更高純度樣本, 用於LC-MS與HPLC;  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.42 (t, 3 H,  $J=7.0$  Hz), 1.84-2.11 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 4H), 3.04 (quintet, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.04 (q, 2H  $J=6.9$ Hz), 5.11 (s, 2H), 6.43 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.78-6.88 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 5H), 8.29 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.44 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 451.9/453.9 (M/M+2)。



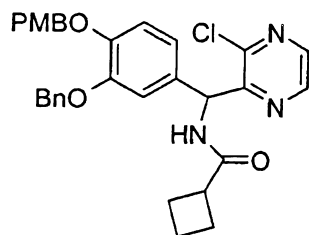
(c) 環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-4-羥基苯基)-(3-氯吡啶-2-

基)-甲基]-醯胺：取含環丁烷羧酸[[3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯基]-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(300毫克，0.551毫莫耳)之AcOH(10毫升)溶液加熱至回流(150°C)7小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於EtOAc(15毫升)中。有機溶液經飽和NaHCO<sub>3</sub>(10毫升)、H<sub>2</sub>O(2×10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮，產生褐色油狀物。油狀粗產物經矽膠純化(以200毫升2%、4%、6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)，得到淡黃色油狀物之環丁烷羧酸[[3-苯甲基氧-4-羥基苯基]-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.82-1.99 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 4 H), 3.07 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 5.10 (s, 2H), 5.64 (brs, 1H), 6.47 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.72 (dd, 1H, J=1.6 & 8.0 Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.30-7.38 (m, 5 H), 8.32 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.8 Hz); MS (ES): 423.9/425.9 (M/M+2)。

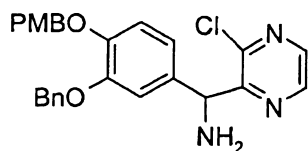


(d) 環丁烷羧酸[[3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯基]-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺：依實例92-(b)之一般醯胺形成反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.84-1.98 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 4H), 3.04 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 3.80 (d, 3H, J=1.2 Hz), 5.04 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.44 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.78 ~ 6.89 (m, 6H), 7.26-7.38 (m, 7H), 8.29 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.50 (d, 1H, J=2.4 Hz); MS (ES):

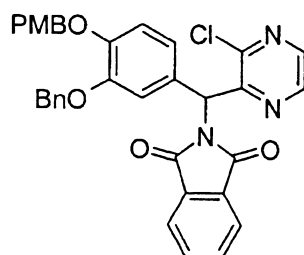
544.0/546.0 (M/M+2)。



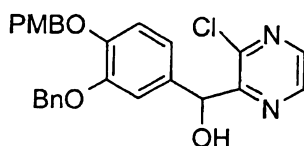
(e) C-[3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯基]-C-(3-氯吡啶-2-基)-甲基胺：依實例92-(c)之一般一級胺形成反應法製備；全收量； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.80 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 3H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 7H), 8.34 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.63 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz); MS (ES): 461.9/463.9 (M/M+2)。



(f) 2-[[3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吲哚-1,3-二酮：依實例92-(d)之一般米茲諾反應法製備； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.80 (s, 3H), 4.97-5.14 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.87-6.91 (m, 4H), 6.96 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 5 H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.31 (dd, 1H,  $J=0.8$  與 2.4 Hz), 8.43 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz); MS (ES): 592.0/594.0 (M/M+2)。

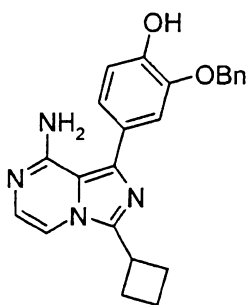


(g) [3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)苯基]-(3-氯吡啶-2-基)-甲醇：依實例92-(e)之一般鋰化反應法製備；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.80 (s, 4H), 4.49 (d, 1H, J=8.0 Hz), 5.06 (s, 2H), 5.10 & 5.14 (AB, 2H J=12.4 Hz), 5.91 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.82-6.88 (m, 5 H), 7.27-7.38 (m, 7H), 8.33 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.8 Hz); MS (ES): 444.9/446.9 (M-18/M-18+2)。

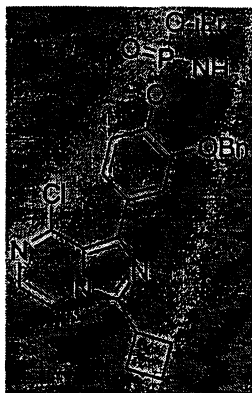


實例96：4-(8-氨基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-苯甲基氧苯酚：取氨基磷酸2-苯甲基氧-4-(8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯基酯異丙酯(300毫克，0.569毫莫耳)溶於2 N NH<sub>3</sub>之<sup>i</sup>PrOH溶液(3毫升)中，於乾冰/丙酮浴中添加液態NH<sub>3</sub>(1毫升)。上述混合物於密封管中密封，於110°C下加熱。攪拌14小時後，排除過量NH<sub>3</sub>與溶劑。添加THF(3毫升)後，於0°C與氮蒙氣下添加LiAlH<sub>4</sub>(88.0毫克，2.28毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌26小時。之後，反應混合物倒至AcOH水溶液(5%，15毫升)中，以EtOAc(3×20毫升)萃取。萃液經H<sub>2</sub>O(3×15毫升)、鹽水(15毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水。真空濃縮後，得到褐色油狀物(50毫克)，經TLC純化，以3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離，產生4-(8-氨基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-苯甲基氧苯酚之灰白色固體；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.96-2.22 (m, 2H), 2.44-2.68 (m, 4H), 3.80 (quintet, 1H, J=8.6 Hz), 5.06 (brs, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.05 (d,

1H, J=8.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=1.6 & 8.4 Hz), 7.25 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.35-7.44 (m, 5 H); MS (ES): 387.0 (M+1)。

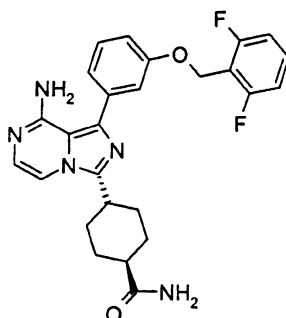


(a) 胺基磷酸 2-苯甲基氧-4-(8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯基酯異丙酯：依實例 92-(a) 之一般環化反應法，由環丁烷羧酸[[3-苯甲基氧-4-(4-甲氧基苯甲基氧)-苯基]-(3-氯吡啶-2-基)-甲基]-醯胺與  $\text{POCl}_3$  反應，以 2 N  $\text{NH}_3$  之  $^i\text{PrOH}$  溶液中止反應，產生標題化合物； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.31 (d, 3H, J=6.0 Hz), 1.35 (d, 3H, J=6.4 Hz), 2.01-2.26 (m, 2H), 2.47-2.69 (m, 4H), 3.02 (d, 2H J=4.0 Hz), 3.84 (quintet, 1H, J=8.4 Hz), 4.78 (septet, 1H, J=6.1 Hz), 5.17 (s, 2H), 7.27-7.53 (m, 10H); MS (ES): 526.9/528.9 (M/M+2)。

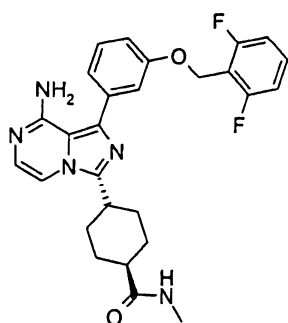


實例 97：4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-環己烷羧酸醯胺：依反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸

醯胺之製法處理 4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸甲酯，產生標題化合物；MS (ES+): M/Z 478.02 [MH<sup>+</sup>]。



實例 98：4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸甲基醯胺：採用合成(反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸甲基醯胺之醯胺偶合反應法，處理 4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基}-環己烷羧酸，產生標題化合物；MS (ES+): M/Z 492.12 [MH<sup>+</sup>]。



實例 99-293 中採用下列分析條件與設備：

NMR 光譜係於 27°C 下，在 Varian Mercury 400 分光計上，於 400 MHz 下操作，或於 Bruker AMX2 500 分光計上，於 500 MHz 下操作取得。流動注射樣本係於 Bruker BEST 系統上操作，其包括 Bruker AMX2 500 分光計、Gilson 215 自動取樣

機、導熱管與Bruker 4mm FI-SEI NMR探針。BEST系統係由XWIKNMR軟體V2.6控制。

分析性LC/MS:樣本於多路傳輸之LC/MS系統上分析，其包括Micromass LCT質譜儀(附接5頻道MUX界面)、Waters 1525二元HPLC幫浦、4個Jasco PU-1585幫浦、CTC HTS PAL自動取樣機(附接4個注射閥)、Waters 2488 UV檢測器與4個Waters Atlantis C18管柱(3.1×30毫米，3微米)。採用水/乙腈+0.1%甲酸梯度，循環時間6分鐘，流速0.85毫升/分鐘來溶離化合物。UV檢測器設定在220 nm。以MassLynx 4.0軟體控制系統。

串聯質譜之純化法:串聯質譜之純化系統包含Micromass Platform LC質譜儀、Waters 600 HPLC幫浦、Waters試劑處理器(Reagent Manager)、Waters 2700自動取樣機、Waters 996 PDA檢測器、Waters溶離份收集器II與Waters Xterra Prep MS C18管柱(19×50 mm)。化合物係利用可變之水/乙腈+0.1%甲酸梯度操作8分鐘溶離。流速為20毫升/分鐘。系統係以MassLynx與FractionLynx軟體V3.5控制。

串聯UV之純化法:串聯UV之純化法係於附接4個Waters Xterra Prep MS C18管柱(19×50 mm)之4頻道Biotage Parallex Flex系統上進行。化合物使用水/乙腈+0.1%甲酸梯度溶離，循環時間10分鐘，流速20毫升/分鐘。於220 nm與254 nm下進行UV檢測。該系統係由Biotage Parallex Flex軟體V2.9控制。

分析性LC/MS:化合物係採用LC/MS法，使用下列參數分析：

HPLC梯度：

溶劑A-HPLC級之水+0.1%甲酸

溶劑B-HPLC級乙腈+0.1%甲酸

流速0.85毫升/分鐘

0-0.3分鐘100% A

0.3-4.25分鐘100% A至10% A

4.25-4.40分鐘10% A至0% A

4.40-4.90分鐘保持在100% B

4.90-5-00分鐘0% A至100% A

5.00-6.00分鐘保持在100%A，供再平衡。

管柱：Waters Atlantis C18 3  $\mu$  2.1x30 mm，附接 Phenomenex Polar RP 4.0x2.0 mm前導管柱；UV檢測：220 nm；MS條件：掃描80-700 amu；樣本錐體電壓30 V；毛細管電壓3.2 KV；

採用下列儀器操作：

Waters 1525二元HPLC幫浦

4 x Jasco PU-1585幫浦

CTC HTS Pa1自動取樣機，附接4個注射閥

Waters 2488 UV檢測器

Micromass LCT，附接5頻道MUX界面

採用Masslynx V4.0取得數據

串聯質譜之純化法

Micromass Platform LC

Masslynx V3.5

Waters600 HPLC幫浦

Waters 試劑處理器

Waters 2700 自動取樣機

Waters 溶離份收集器 II

Waters 996 PDA 檢測器

流速 20 毫升/分鐘

乙腈/水+0.1% 甲酸，以 8 分鐘時間進行梯度溶離。

Waters Xterra Prep MS C18 管柱 19×50 mm

串聯 UV 之純化法

Biotage Parallex Flex 4 頻道 UV 製備性系統

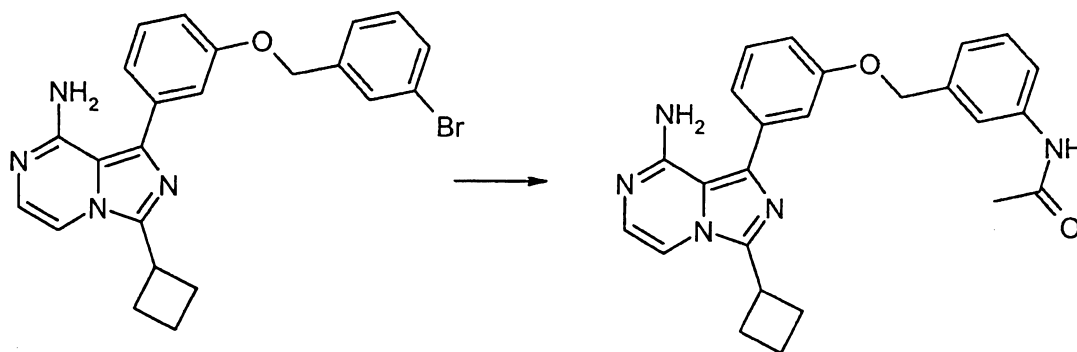
於 220 與 254 nm 下檢測 UV

Waters Xterra Prep MS C18 管柱 19×50 mm

乙腈/水+0.1% 甲酸，以 10 分鐘時間，由 95% 水溶液至 100% 有機溶液之梯度操作。

Flex 軟體 V2.9

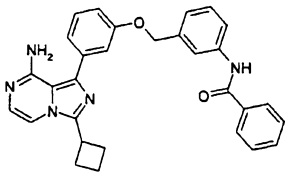
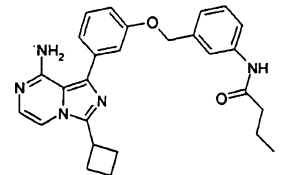
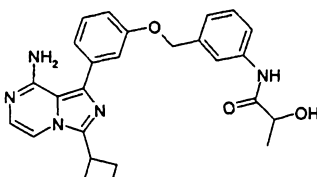
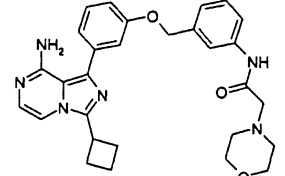
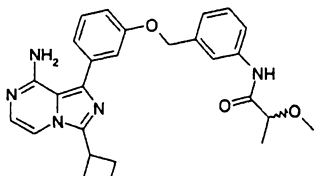
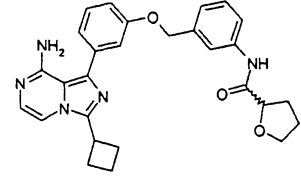
實例 99：N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]苯基}-乙醯胺



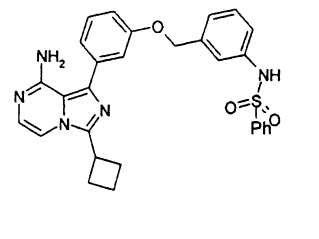
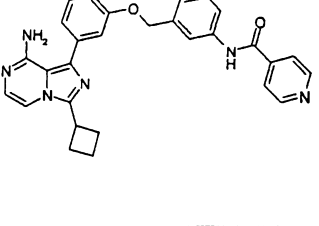
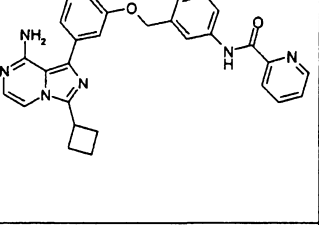
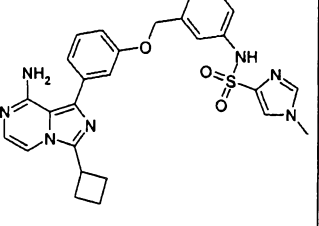
使氫氣通過 5 毫升之厚壁微波試管中含 1-[3-(3-溴苯甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]胺 (1.25 毫克，0.056 毫莫耳)、碳酸鉀 (15 毫克，0.109 毫莫耳)、碘化亞銅

(I)(10毫克，0.052毫莫耳)、乙醯胺(40毫克，0.68毫莫耳)與N,N'-二甲基乙二胺(5毫克，0.057毫莫耳)之二噁烷(0.5毫升)懸浮液。微波試管密封，使用CEM Discover微波爐，於最大功率250 W下加熱至170°C 2小時。反應混合物分溶於水(3毫升)與乙酸乙酯(3毫升)之間，水層再經乙酸乙酯(2×3ml)萃取。合併之有機萃液經水(2×3ml)與鹽水(3毫升)洗滌後，真空蒸發。蒸發後之殘質溶於甲醇中，加至1克SCX卡管上，以甲醇與甲醇/氨(濃氨水之甲醇溶液，3% v/v)溶離。合併含產物之溶離份，蒸發，產生N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙醯胺之灰白色固體(10毫克，0.023毫莫耳，42%，純度85%)。再經串聯製備性質譜之HPLC純化(有條件)，產生2之灰白色固體(6.3毫克，0.015毫莫耳，27%；(M+H)<sup>+</sup> m/z 428.2；滯留時間：2.87分鐘；<sup>1</sup>H-NMR (D4-MeOH) δ 7.72 (1H, br t), 7.53 (1H, br d, J=8 Hz), 7.49 (1H, t, J=8 Hz), 7.43 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.35 (1H, t, 7.8 Hz), 7.29 (1H, br t), 7.25-7.22 (2H,m), 7.17 (1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 7.01 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.21 (2H, s), 4.00 (1H, p, J=8.4 Hz), 2.55 (4H, m), 2.22 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.10-2.02 (1H, m)。

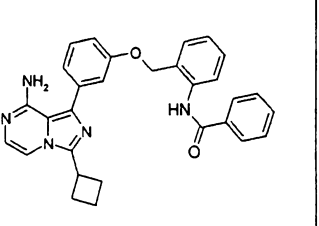
下列實例係依{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-乙醯胺之製法合成。

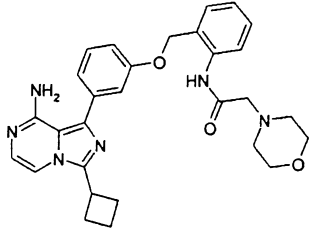
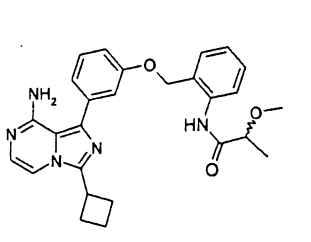
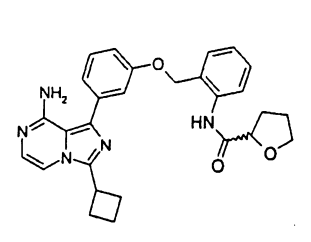
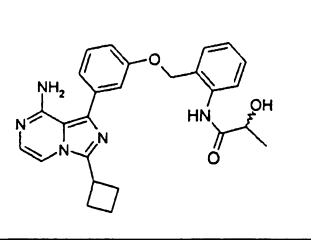
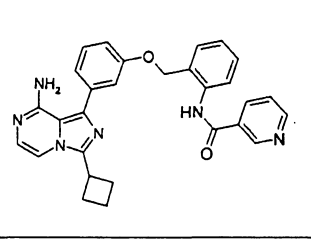
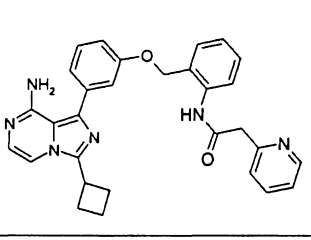
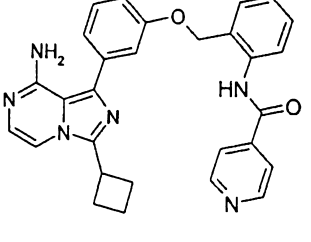
實例	結構式	名稱	(M+H) <sup>+</sup> m/z	質量	HPLC Rt
100		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-苯醯胺	490.2	13.1 毫克	3.21 分鐘
101		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-丁醯胺	456.2	10.2 毫克	3.09 分鐘
102		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-羥基-丙醯胺	458.2	7.5 毫克	2.74 分鐘
103		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-嗎啉-4-基-乙醯胺	513.3	22.8 毫克	2.52 分鐘
104		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-甲氧基-丙醯胺	472.2	17.1 毫克	2.94 分鐘
105		四氫呋喃-2-羧酸 {3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺	484.2	22.8 毫克	3.01 分鐘

實例	結構式	名稱	(M+H) <sup>+</sup> m/z	質量	HPLC Rt
106		吡咯啉-2-羧酸 {3-[3-(8-氨基-3-環 丁基-咪唑并[1,5-a] 吡啶-1-基)-苯氧基甲 基]-苯基}-醯胺	483.2	8.6 毫克	2.56 分鐘
107		N-{3-[3-(8-氨基-3- 環丁基-咪唑并 (1,5-a)吡啶-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-甲 磺醯胺	464.1	8.1 毫克	2.90 分鐘
108		N-{3-[3-(8-氨基-3- 環丁基-咪唑并 [1,5-a]吡啶-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-菸 醯胺	491.1	17.6 毫克	2.79 分鐘
109		N-{3-[3-(8-氨基-3- 環丁基-咪唑并 [1,5-a]吡啶-1-基)- 苯氧基甲基]-苯 基}-2-(2-氧代基-吡 咯啉-1-基)-乙醯胺	511.2	7.7 毫克	2.84 分鐘
110		N-{3-[3-(8-氨基-3- 環丁基-咪唑并 [1,5-a]吡啶-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2- 吡啶-4-基-乙醯胺	505.2	6 毫克	2.57 分鐘
111		N-{3-[3-(8-氨基-3- 環丁基-咪唑并 [1,5-a]吡啶-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2- 吡啶-2-基-乙醯胺	505.2	10.3 毫克	2.76 分鐘

實例	結構式	名稱	(M+H) <sup>+</sup> m/z	質量	HPLC Rt
112		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-苯磺醯胺	526.1	13.1 毫克	3.20 分鐘
113		N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-異菸醯胺	491.2	10.2 毫克	2.93 分鐘
114		吡啶-2-羧酸{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺	491.2	15.7 毫克	3.26 分鐘
115		1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺	530.1	2.1 毫克	2.87 分鐘

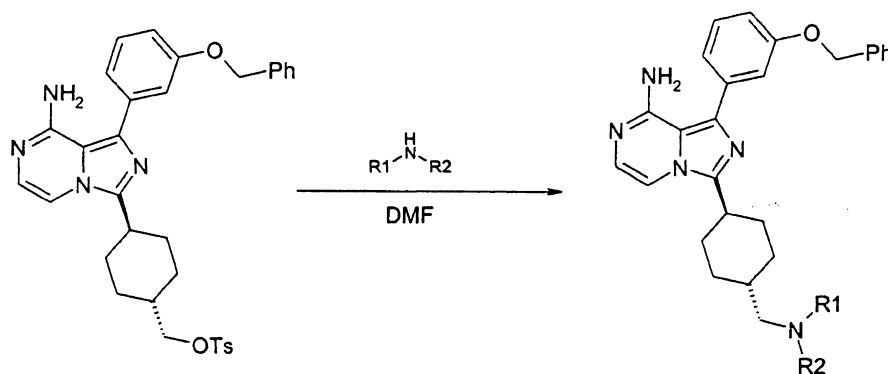
下列化合物係依相同方式，採用異構性1-[3-(2-溴苯甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺為起始物合成。

實例	結構式	名稱	(M+H) <sup>+</sup> m/z	質量	HPLC Rt
116		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-苯醯胺	490.2	14 毫克	3.01 分鐘

117		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-嗎啉-4-基-乙醯胺	513.2	14 毫克	2.57 分鐘
118		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-甲氧基-丙醯胺	472.2	14.9 毫克	2.87 分鐘
119		四氫呋喃-2-羧酸{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}醯胺	484.2	13.7 毫克	2.94 分鐘
120		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-羥基-丙醯胺	458.2	10 毫克	2.77 分鐘
121		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-菸醯胺	491.2	3.8 毫克	2.79 分鐘
122		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-吡啶-2-基-乙醯胺	505.2	7.5 毫克	2.67 分鐘
123		N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-異菸醯胺	491.2	11.4 毫克	2.72 分鐘

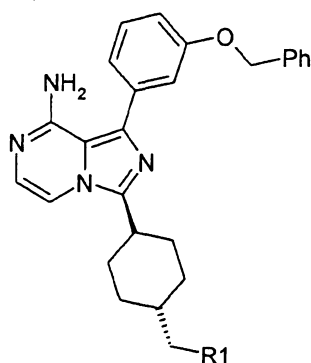
甲苯-4-磺酸 4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲酯及甲苯-4-磺酸 4-[8-氨基

-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-2-乙基-丁酯與胺之一般烷化反應法

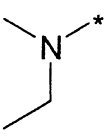
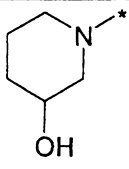
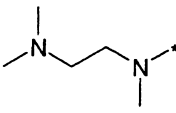
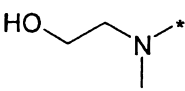
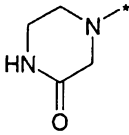
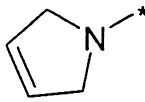
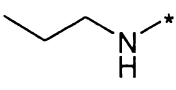
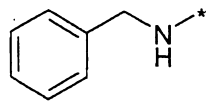


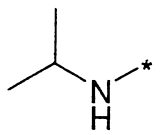
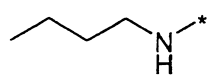
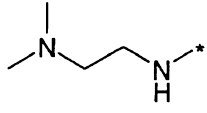
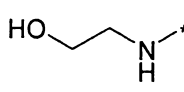
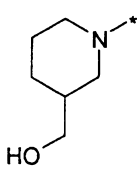
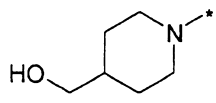
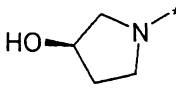
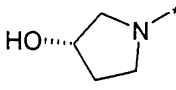
實例 124：1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-苯基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

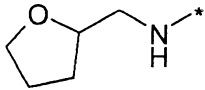
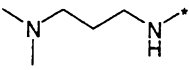
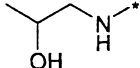
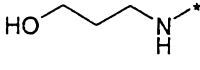
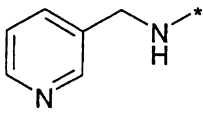
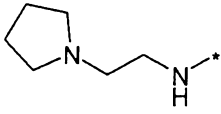
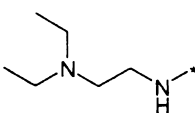
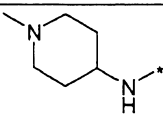
在含甲苯-4-磺酸 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲酯(29毫克, 0.05毫莫耳)之 DMF (0.5毫升)溶液中添加苯胺(23微升, 0.25毫莫耳)。反應於微波爐(200 W, 150°C, 10 m)中照射後, 蒸發至乾。反應粗產物溶於 MeOH (2毫升)中, 加至預先濕化之 MCX 卡管(6毫升/500毫克)上。卡管經 MeOH (10毫升)洗滌, 產物使用 1% NH<sub>3</sub>之 MeOH 溶液(15毫升)溶離。產物再經串聯質譜之 HPLC 純化, 產生 1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-苯基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺甲酸鹽(7.8毫克, 31%)之灰白色固體：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.36 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=5.5 Hz, 2.3 Hz), 7.08 (t, 2H, J=7.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.63 (d, 2H, J=7.4 Hz), 6.58 (t, 1H, J=7.4 Hz), 5.16 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (d, 2H, J=6.7 Hz), 2.06 (br. d, 4H, J=11.7 Hz), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 2H), 未觀察到 3H (NH<sub>2</sub>與 NH)；

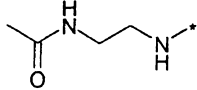
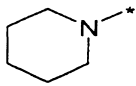
MS (ES+) m/z 504.24 [MH<sup>+</sup>] Rt 3.47 分鐘。

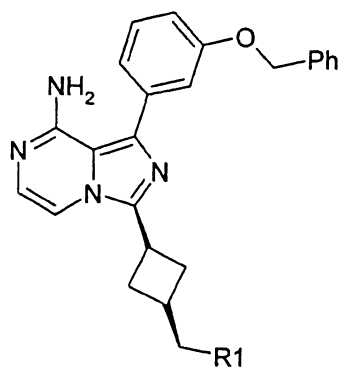
實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
124		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4- 苯 基 胺 基 甲 基- 環 己 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺	504.24	3.47 分鐘
125		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4- 嗎 啉 -4- 基 甲 基- 環 己 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺	498.24	2.69 分鐘
126		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4-(4- 甲 基 - 六 氫 吡 啶 -1- 基 甲 基)- 環 己 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺	511.37	2.47 分鐘
127		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4- 二 乙 基 胺 基 甲 基 - 環 己 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺	484.28	2.87 分鐘
128		1-{4-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 基]- 環 己 基 甲 基}- 六 氫 吡 啶 -4- 醇	512.2	2.52 分鐘
129		3-(4- 吡 啶 -1- 基 甲 基 - 環 己 基)-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)- 咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -8- 基 胺	510.29	2.90 分鐘

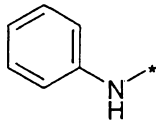



實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
130		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-{4-[(乙 基 - 甲 基 - 胺 基)- 甲 基]-環 己 基}-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啞 -8-基 胺	470.18	2.59 分 鐘
131		1-{4-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 [1,5-a] 吡 啞 -3-基]-環 己 基 甲 基}-六 氫 吡 啞 -3-醇	512.21	2.59 分 鐘
132		N-{4-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -3-基]-環 己 基 甲 基}-N,N',N'- 三 甲 基 -乙 -1,2-二 胺	513.23	2.54 分 鐘
133		2-({4-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -3-基]-環 己 基 甲 基}-甲 基 -胺 基)-乙 醇	486.18	2.59 分 鐘
134		4-{4-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -3-基]-環 己 基 甲 基}-六 氫 吡 啞 -2-酮	511.17	2.49 分 鐘
135		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[4-(2,5-二 氫 -吡 咯 -1-基 甲 基)-環 己 基]-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -8-基 胺	480.26	2.84 分 鐘
136		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4-丙 基 胺 基 甲 基 -環 己 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -8-基 胺	470.26	2.69 分 鐘
137		3-[4-( 苯 甲 基 胺 基 - 甲 基)-環 己 基]-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 -8-基 胺	518.25	2.74 分 鐘

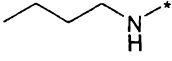
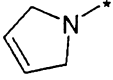
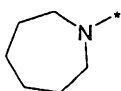
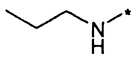
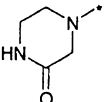
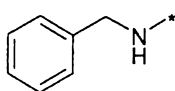
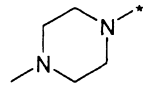
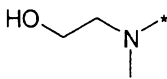
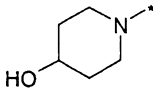
實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
138		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[4-( 異 丙 基 胺 基 - 甲 基)-環 己 基]-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-8-基 胺	470.26	2.69 分 鐘
139		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4-丁 基 胺 基 甲 基-環 己 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-8-基 胺	484.27	2.69 分 鐘
140		N-{4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-N',N'-二 甲 基-乙-1,2-二 胺	499.23	2.32 分 鐘
141		2-({4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-胺 基)-乙 醇	472.26	2.74 分 鐘
142		(1-{4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-六 氫 吡 啶-3-基)-甲 醇	526	2.95 分 鐘
143		(1-{4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-六 氫 吡 啶-4-基)-甲 醇	526.02	2.99 分 鐘
144		1-{4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-吡 咯 啶-3-醇	498.02	3.24 分 鐘
145		1-{4-[8-胺 基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啶-3-基]-環 己 基 甲 基}-吡 咯 啶-3-醇	497.99	2.94 分 鐘
146		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(4-{{(四 氫 呋 喃-2-	511.99	2.99 分 鐘

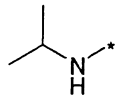
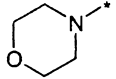
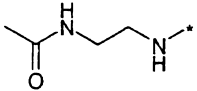
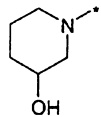
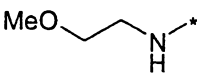
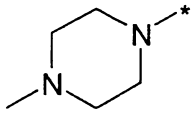
實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
		基甲基)-胺基]-甲基}- 環己基)-咪唑并[1,5-a] 吡啶-8-基胺		
147		N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲 基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a]吡啶-3-基]-環己 基甲基}-N',N'-二甲基- 丙-1,3-二胺	513.04	2.87 分鐘
148		1-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲 基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a]吡啶-3-基]-環己 基甲基)-胺基)-丙-2-醇	486.01	2.87 分鐘
149		3-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲 基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a]吡啶-3-基]-環己 基甲基)-胺基)-丙-1-醇	486	2.87 分鐘
150		1-(3-苯甲基氧-苯 基)-3-(4-[(吡啶-3-基甲 基)-胺基]-甲基)-環己 基)-咪唑并[1,5-a]吡 啶-8-基胺	518.99	2.82 分鐘
151		1-(3-苯甲基氧苯 基)-3-{4-[(2-吡咯啉-1- 基-乙基胺基)-甲基]-環 己基}-咪唑并[1,5-a]吡 啶-8-基胺	525.05	2.99 分鐘
152		N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲 基氧-苯基)-咪唑并 [1,5-a]吡啶-3-基]-環己 基甲基}-N',N'-二乙基- 乙-1,2-二胺	527.05	2.87 分鐘
153		1-(3-苯甲基氧-苯 基)-3-{4-[(1-甲基-六氫 吡啶-4-基胺基)-甲基]- 環己基}-咪唑并[1,5-a] 吡啶-8-基胺	524.97	2.62 分鐘

實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
154		N-[2-((4-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-胺基)-乙基]-乙醯胺	513.02	2.72 分鐘
155		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	496.34	2.69 分鐘

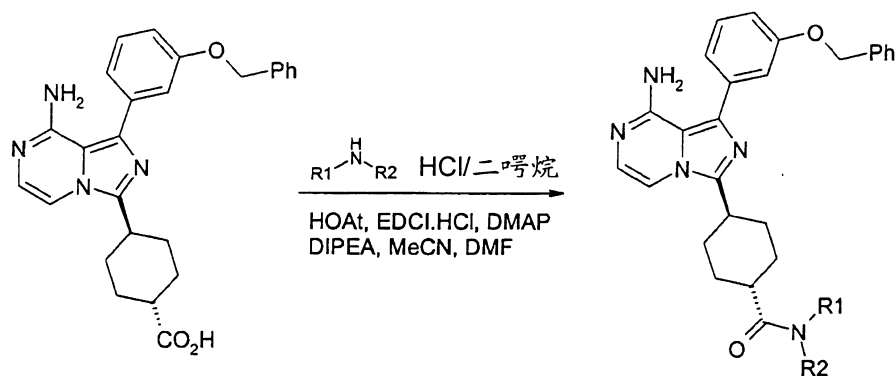


實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
156		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-苯基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	476.22	3.09 分鐘
157		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-{3-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-環丁基}-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	442.18	2.59 分鐘
158		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[3-(2-甲基-吡咯啶-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	468.26	2.64 分鐘
159		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	468.26	2.81 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
160		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(3-丁基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	456.23	2.72 分鐘
161		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[3-(2,5-二氫-吡咯-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	452.21	2.64 分鐘
162		3-(3-吡伴-1-基甲基-環丁基)-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	482.28	2.74 分鐘
163		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(3-丙基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	442.24	2.59 分鐘
164		4-{3-[8-胺基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-六氫吡啉-2-酮	483.18	2.49 分鐘
165		3-[3-( 苯 甲 基 胺 基 - 甲 基)-環丁基]-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	490.24	2.99 分鐘
166		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[3-(4- 甲 基 - 六 氫 吡 啉 - 1 - 基 甲 基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	483.19	2.37 分鐘
167		2-({3-[8-胺基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-甲基-胺基)-乙醇	458.24	2.57 分鐘
168		1-{3-[8-胺基-1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-六氫吡啉-4-醇	484.26	2.52 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
169		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[3-( 異 丙 基 胺 基 - 甲 基)-環 丁 基]-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啞 8-基 胺	442.25	2.82 分 鐘
170		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-(3-嗎 啉-4-基 甲 基 - 環 丁 基)-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 8-基 胺	470.24	2.62 分 鐘
171		N-[2-({3-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啞 -3-基]-環 丁 基 甲 基}-胺 基)-乙 基]-乙 醯 胺	485.24	2.72 分 鐘
172		1-{3-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啞 -3-基]-環 丁 基 甲 基}-六 氫 吡 啞 3-醇	484.24	2.49 分 鐘
173		2-({3-[8- 胺 基 -1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-咪 唑 并 [1,5-a]吡 啞 -3-基]-環 丁 基 甲 基}-胺 基)-乙 醇	458.23	2.54 分 鐘
174		1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3-[3-(4- 甲 基 - 六 氫 吡 啞 -1-基 甲 基)-環 丁 基]-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啞 8-基 胺	482.98	2.49 分 鐘

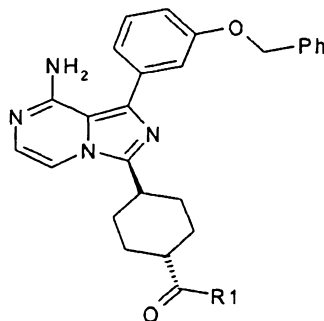
4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啞-3-基]-環己烷羧酸與胺之一般醯胺偶合法。



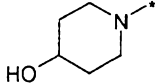
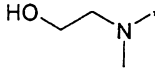
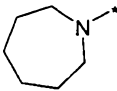
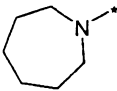
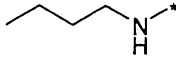
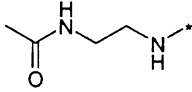
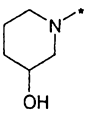
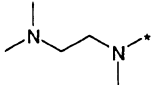
實例 175：4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺


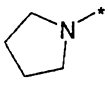
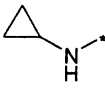
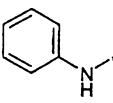
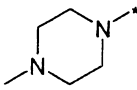
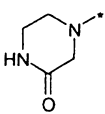
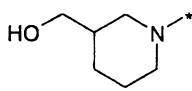
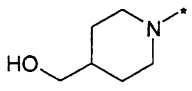
在含 2-(二甲基胺基)乙基胺(11.6 毫克, 0.1 毫莫耳)之 MeCN (0.4 毫升)攪拌溶液中添加 4 M HCl 之 1,4-二噁烷(0.1 毫升, 0.4 毫莫耳)溶液。於室溫下攪拌 1 小時後, 添加含 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(22 毫克, 0.05 毫莫耳)之 DMF (1 毫升)溶液後, 添加含 EDCI.HCl (14.3 毫克, 0.075 毫莫耳)、HOAt (10.2 毫克, 0.075 毫莫耳)與觸媒量 DMAP 之 DMF (0.5 ml)溶液。添加 DIPEA (0.087 毫升, 0.5 毫莫耳), 於室溫下攪拌反應一夜。反應混合物倒至飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(10 毫升)中, 以 EtOAc (2×10 毫升)萃取。合併之有機相經鹽水(3×10 毫升)洗滌, 脫水(MgSO<sub>4</sub>), 過濾與真空濃縮。粗產物產物經串聯質譜之 HPLC 純化, 產生 4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(2-二乙基胺基-乙基)-醯胺甲酸鹽(10.8 毫, 40%)之灰白色固體: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.37 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.15-7.13 (dd, 1H, J=5.3 Hz, 2.4 Hz), 6.99 (d, 1H, 5.5 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, J=6.1 Hz),

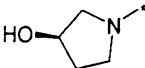
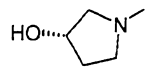
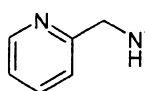
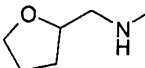
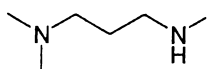
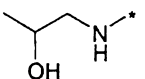
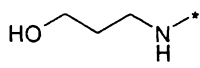
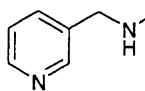
3.32-3.24 (m, 6H), 3.18 (t, 1H, J=10.0 Hz), 2.38 (t, 1H, J=8.4 Hz), 2.10 (dd, 2H, J=7.9 Hz, 2.4 Hz), 3.01 (dd, 2H, J=6.7 Hz, 2.7 Hz), 1.89-1.66 (m, 4H), 1.34 (t, 6H, J=7.4 Hz), 未觀察到 3H (NH<sub>2</sub> & NH); LCMS (ES+) m/z 541.01 [MH<sup>+</sup>], Rt 2.99 分鐘。

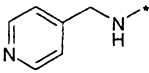
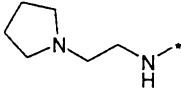

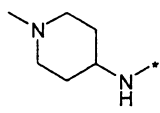
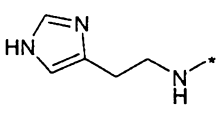
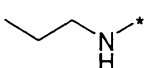
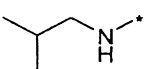


實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
175		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-二乙基胺基-乙基)醯胺	541.01	2.99 分鐘
176		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺	500.22	2.94 分鐘
177		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)醯胺	486.25	3.02 分鐘
178		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}嗎啉-4-基-甲酮	512.23	3.04 分鐘
179		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸苯甲基醯胺	532.26	3.36 分鐘

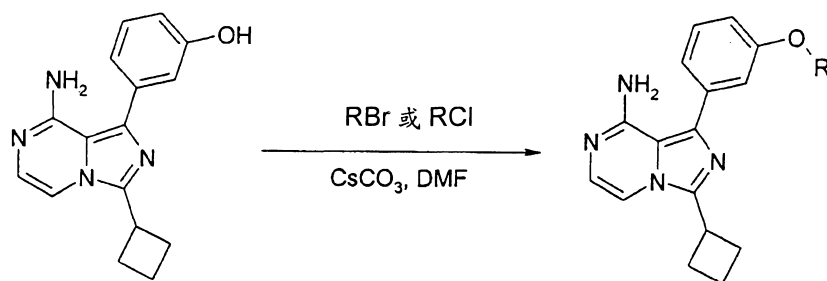
實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
180		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-甲酮	526.27	2.94 分鐘
181		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-甲基醯胺	500.16	2.97 分鐘
182		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡啶-1-基-甲酮	524.4	3.36 分鐘
183		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-六氫吡啶-1-基-甲酮	510.19	3.27 分鐘
184		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸丁基醯胺	498.2	3.45 分鐘
185		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-乙醯基氨基-乙基)-醯胺	527.21	2.94 分鐘
186		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基-六氫吡啶-1-基)-甲酮	526.2	2.97 分鐘
187		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-醯胺	527.26	2.87 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
188		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸乙基-甲基-醯胺	484.21	3.24 分鐘
189		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡咯啉-1-基-甲酮	496.22	3.09 分鐘
190		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸環丙基醯胺	482.21	3.20 分鐘
191		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸苯基醯胺	518.21	3.34 分鐘
192		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮	525.25	2.59 分鐘
193		4-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧基}-六氫吡啶-2-酮	525.22	2.89 分鐘
194		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮	539.94	3.45 分鐘
195		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮	539.97	3.26 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
196		(4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基)-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮	511.93	3.45 分鐘
197		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮	511.96	3.32 分鐘
198		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺	533.03	2.74 分鐘
199		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(四氫呋喃-2-基甲基)-醯胺	525.93	3.36 分鐘
200		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(3-二甲基胺基-丙基)-醯胺	527.02	3.20 分鐘
201		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-丙基)-醯胺	499.95	3.29 分鐘
202		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(3-羥基-丙基)-醯胺	499.94	3.45 分鐘
203		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基]-環己烷羧酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺	532.96	3.04 分鐘

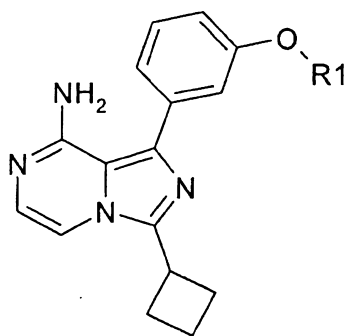
實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
204		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺	532.95	3.06 分鐘
205		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-吡咯啉-1-基-乙基)-醯胺	539.01	2.97 分鐘
206		{4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡啶-1-基-甲酮	482.22	2.99 分鐘
207		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺	539	3.17 分鐘
208		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-醯胺	535.98	3.09 分鐘
209		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸丙基醯胺	484.23	3.04 分鐘
210		4-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸異丁基-醯胺	498.28	3.21 分鐘

3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯酚與烷基鹵化物之一般酚系烷化反應法

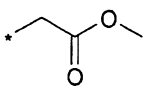

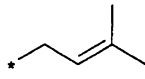
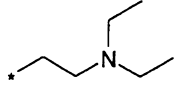
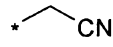
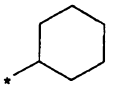
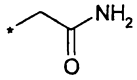
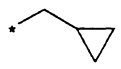
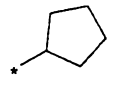
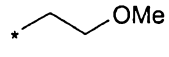
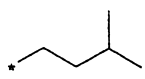
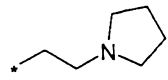


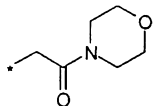
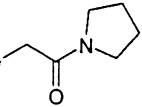
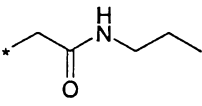
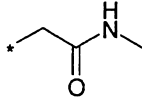
實例 211：2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-乙醇

在含 3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚 (28 毫克, 0.1 毫莫耳) 之無水 DMF (1 毫升) 溶液中添加碳酸鈉 (49 毫克, 0.1 毫莫耳), 然後添加 2-溴乙醇 (12.5 毫克, 0.1 毫莫耳) 之 DMF (0.5 毫升) 溶液。反應於 60°C 下攪拌一夜。反應倒至飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 毫升) 中, 以 EtOAc (2×10 毫升) 萃取。合併之有機相經水 (10 毫升) 與鹽水溶液 (3×10 毫升) 洗滌, 脫水 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾與真空濃縮。經串聯質譜之 HPLC 純化, 產生 2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-乙醇甲酸鹽 (4.0 毫克, 12%) 之灰白色固體：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J=10.3 Hz), 6.93 (d, 1H, J=5.8 Hz), 4.14 (t, 2H, J=4.9 Hz), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.92 (t, 2H, J=4.9 Hz), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 未觀察到 3H (NH<sub>2</sub> & OH); LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z 325.08 [MH<sup>+</sup>], Rt 2.39 分鐘。

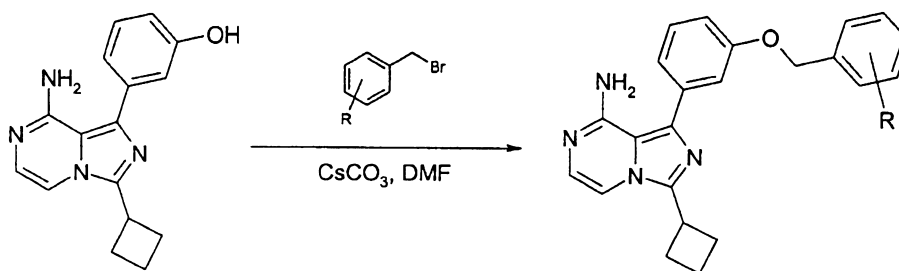


實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
211		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙醇	325.08	2.39 分鐘
212		3-環丁基-1-(3-苯乙基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	385.37	3.32 分鐘
213		3-環丁基-1-(3-異丁氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	337.31	3.01 分鐘
214		3-環丁基-1-[3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	408.34	2.15 分鐘
215		3-環丁基-1-[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	392.35	2.17 分鐘
216		3-環丁基-1-(3-環己基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	377.35	3.22 分鐘
217		3-環丁基-1-[3-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺	375.29	2.22 分鐘
218		[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙酸第三丁酯	395.16	2.99 分鐘
219		1-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-丁-2 酮	351.15	2.69 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
220		[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-乙酸甲酯	353.14	2.64 分鐘
221		3-環丁基-1-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	295.13	2.56 分鐘
222		3-環丁基-1-[3-(3-甲基-丁-2-烯基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	349.17	3.06 分鐘
223		3-環丁基-1-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	380.2	2.15 分鐘
224		[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-乙腈	320.15	2.64 分鐘
225		3-環丁基-1-(3-環己基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	363.17	3.24 分鐘
226		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-乙醯胺	338.05	2.54 分鐘
227		3-環丁基-1-(3-環丙基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	335.15	3.01 分鐘
228		3-環丁基-1-(3-環戊基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	349.11	2.97 分鐘
229		3-環丁基-1-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	339.11	2.79 分鐘
230		3-環丁基-1-[3-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	351.11	3.22 分鐘
231		3-環丁基-1-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	378.12	2.34 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
232		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-1-嗎啉-4-基-乙酮	408.15	2.65 分鐘
233		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮	392.15	2.89 分鐘
234		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-N-丙基-乙醯胺	380.15	2.72 分鐘
235		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基]-N-甲基-乙醯胺	352.11	2.65 分鐘

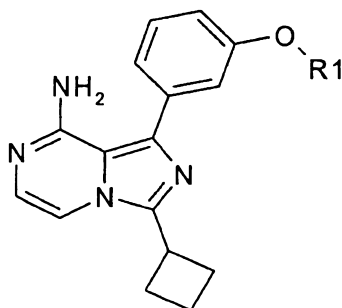
3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚與苯甲基鹵化物之一般酚系烷化法



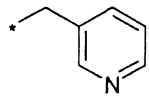
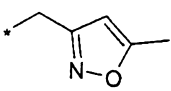
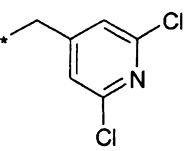
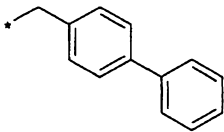
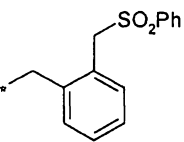
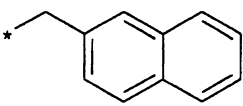
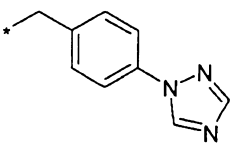
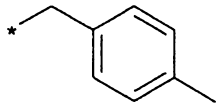
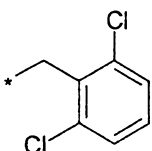
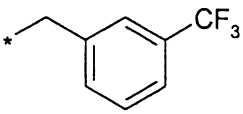
實例 236：3-環丙基-1-[3-(3-甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

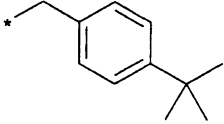
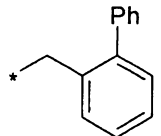
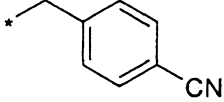
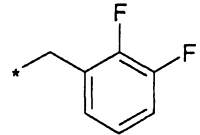
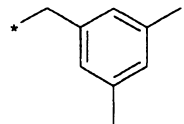
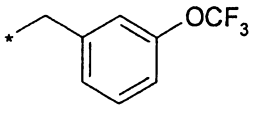
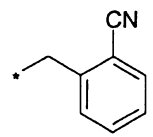
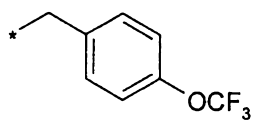
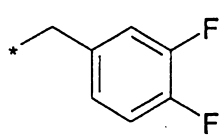
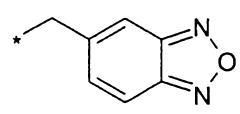
在含 3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯酚 (28 毫克, 0.1 毫莫耳) 之無水 DMF (1 毫升) 溶液中添加碳酸鈉 (49 毫克, 0.1 毫莫耳), 然後添加 3-甲氧基苯甲基溴 (20 毫克, 0.1 毫莫耳) 之 DMF (0.5 毫升) 溶液。反應於室溫下攪拌一夜。反應倒至飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 毫升) 中, 以 EtOAc (2×10 毫

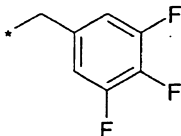
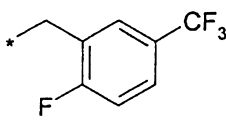
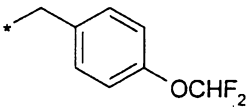
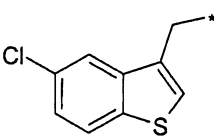
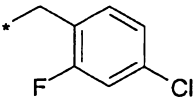
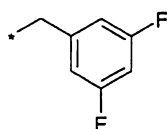
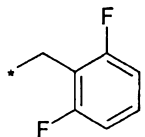
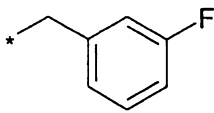
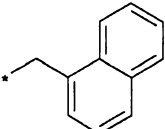
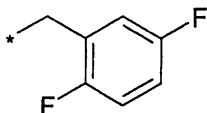
升)萃取。合併之有機相經水(10毫升)與鹽水溶液(3×10毫升)洗滌，脫水(MgSO<sub>4</sub>)，過濾與真空濃縮，產生3-環丁基-1-[3-(3-甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺(24.1毫克，60%)之褐色固體：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.90 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H, 受遮蔽), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)，未觀察到2H(NH<sub>2</sub>); LCMS (ES+) m/z 401.34 [MH<sup>+</sup>]，Rt 3.20分鐘。

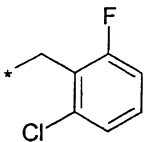
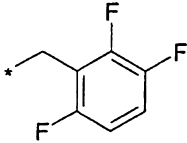
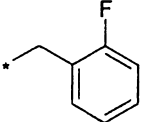
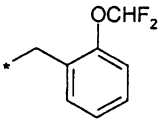
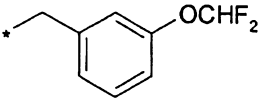
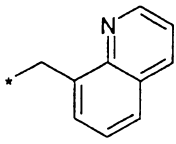
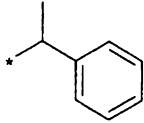
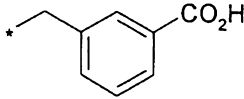
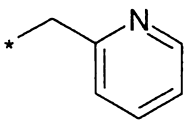
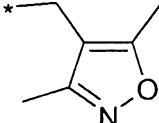


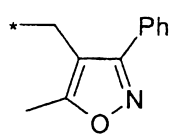
實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
236		3-環丁基-1-[3-(3-甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	401.34	3.20 分鐘
237		1-[3-(2-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	405.29	3.22 分鐘
238		1-[3-(3-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	405.29	3.14 分鐘
239		1-[3-(4-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	405.29	3.14 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
240		3-環丁基-1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	372.36	2.39 分鐘
241		3-環丁基-1-[3-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	376.33	2.74 分鐘
242		3-環丁基-1-[3-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	440.27	3.12 分鐘
243		1-[3-(聯苯-4-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	447.34	3.45 分鐘
244		1-[3-(2-苯磺酰基-苯甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	525.42	3.34 分鐘
245		3-環丁基-1-[3-(萘-2-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	421.31	3.42 分鐘
246		3-環丁基-1-[3-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	438.35	2.87 分鐘
247		3-環丁基-1-[3-(4-甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	385.36	2.90 分鐘
248		3-環丁基-1-[3-(2,6-二氯-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	439.27	3.39 分鐘
249		3-環丁基-1-[3-(3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	439.3	3.17 分鐘

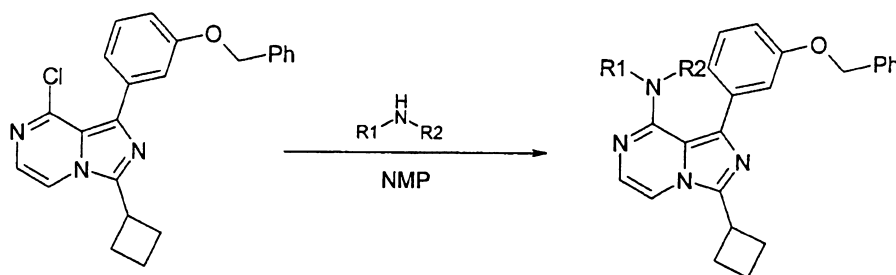
實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
250		1-(3-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	427.38	3.54 分鐘
251		1-[3-(聯苯-2-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	447.37	3.26 分鐘
252		4-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基氘	396.29	3.12 分鐘
253		3-環丁基-1-[3-(2,3-二氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	407.29	3.07 分鐘
254		3-環丁基-1-[3-(3,5-二甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	399.34	3.36 分鐘
255		3-環丁基-1-[3-(3-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	455.31	3.24 分鐘
256		2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基氘	396.31	3.14 分鐘
257		3-環丁基-1-[3-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	455.32	3.20 分鐘
258		3-環丁基-1-[3-(3,4-二氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	407.31	3.24 分鐘
259		1-[3-(苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	413.31	3.01 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
260		3-環丁基-1-[3-(3,4,5-三氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	425.3	3.37 分鐘
261		3-環丁基-1-[3-(2-氟-5-三氟甲基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	457.3	3.22 分鐘
262		3-環丁基-1-[3-(4-二氟甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	437.31	3.26 分鐘
263		1-[3-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	461.29	3.37 分鐘
264		1-[3-(4-氯-2-氟-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	423.27	3.36 分鐘
265		3-環丁基-1-[3-(3,5-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	407.27	3.09 分鐘
266		3-環丁基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	407.25	3.09 分鐘
267		3-環丁基-1-[3-(3-氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	389.34	3.27 分鐘
268		3-環丁基-1-[3-(萘-1-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	421.36	3.19 分鐘
269		3-環丁基-1-[3-(2,5-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	407.31	3.11 分鐘

實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
270		1-[3-(2-氯-6-氟-苯甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	423.33	3.07 分鐘
271		3-環丁基-1-[3-(2,3,6-三氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	425.34	3.07 分鐘
272		3-環丁基-1-[3-(2-氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	389.31	2.99 分鐘
273		3-環丁基-1-[3-(2-二氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	437.31	3.24 分鐘
274		3-環丁基-1-[3-(3-二氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	437.32	3.12 分鐘
275		3-環丁基-1-[3-(喹啉-8-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	422.26	2.95 分鐘
276		3-環丁基-1-[3-(1-苯基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	385.33	3.04 分鐘
277		3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸	415.34	2.90 分鐘
278		3-環丁基-1-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	372.18	2.49 分鐘
279		3-環丁基-1-[3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	390.22	2.87 分鐘

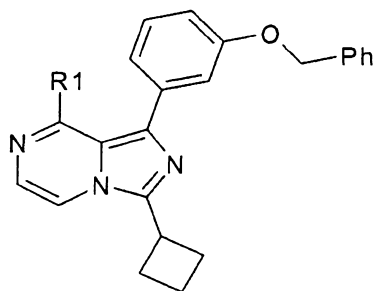
實例	R1	名稱	M+H <sup>+</sup>	HPLC Rt
280		3-環丁基-1-[3-(5-甲基-3-苯基-異呋唑-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺	452.19	3.07 分鐘

1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉與胺之一般S<sub>N</sub>Ar反應法

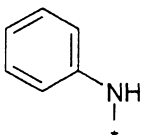

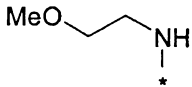
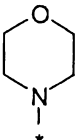

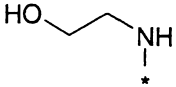


實例 281：[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-異丙基-胺

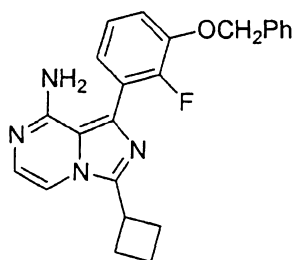
在含 1-(3-苯甲基氧-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉 (30 毫克, 0.075 毫莫耳) 之 NMP (0.4 毫升) 溶液中添加異丙胺 (44 毫克, 0.75 毫莫耳)。反應於微波爐 (200W, 150°C, 5 分鐘) 中照射後, 倒至水 (10 毫升) 上, 以 EtOAc (2×10 毫升) 萃取。合併之有機相經鹽水 (3×10 毫升) 洗滌, 脫水 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾與蒸發至乾。經串聯質譜之 HPLC 純化, 產生 [1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-異丙基-胺甲酸鹽 (11.0 毫克, 36%) 之無色固體: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.49 (d, 3H, J=8.2 Hz), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J=5.1 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.24-4.11 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.14 (d, 6H, J=6.7 Hz), 未觀察到 1H (NH); LCMS

(ES+) m/Z 413.21 [MH<sup>+</sup>], Rt 3.40 分鐘。

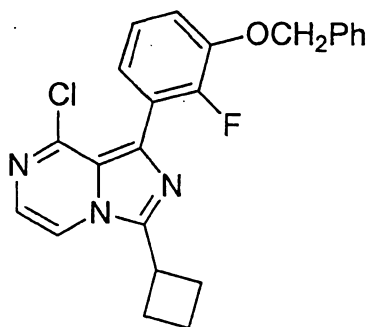
實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
281		[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-異 丙 基-胺	413.21	3.40 分鐘
282		[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-乙 基-胺	399.21	3.20 分鐘
283		烯 丙 基-[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-胺	411.19	3.19 分鐘
284		[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-丙-2- 炔 基-胺	409.22	3.47 分鐘
285		[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-丙 基-胺	413.21	3.40 分鐘
286		[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-環 丙 基 甲 基-胺	411.2	3.15 分鐘
287		苯 甲 基-[1-(3- 苯 甲 基 氧 - 苯 基)-3- 環 丁 基-咪 唑 并 [1,5-a] 吡 啶-8-基]-胺	461.22	3.54 分鐘

實例	R1	名稱	MH <sup>+</sup>	HPLC Rt
288		[1-(3-苯甲基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-苯基-胺	447.21	3.94 分鐘
289		[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-甲基-胺	385.35	2.99 分鐘
290		[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺	429.27	3.20 分鐘
291		1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-8-嗎啉-4-基-咪唑并[1,5-a]吡啉	441.22	3.56 分鐘
292		[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-二乙基-胺	427.27	3.54 分鐘
293		[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺	415.22	3.11 分鐘

實例 294：8-胺基-1-(3-苯甲基氧-2-氟苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啉：取含 1-(3-苯甲基氧-2-氟-苯基)-8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉(500 毫克，1.2 毫莫耳)之二氯甲烷置入帕爾加壓反應器中，於冰-鹽浴中冷卻，添加飽和 NH<sub>3</sub> 之 2-丙醇溶液(10 毫升)。加壓反應器於 125°C 下加熱一夜。反應冷卻至室溫，反應粗產物混合物蒸發，與二氯甲烷磨製與過濾。濾液蒸發至乾，經矽膠管柱層析法純化[溶離液 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 己烷(70:30)]，產生標題化合物(350 毫克，75%)；FAB-MS: m/z 388.9 (M+H)<sup>+</sup>。

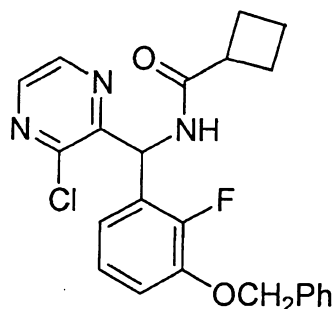


a) 1-(3-苯甲基氧-2-氟苯基)-8-氯-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶：取環丁烷羧酸[(3-苯甲基氧-2-氟-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-醯胺(0.850克，2毫莫耳)溶於 $\text{POCl}_3$ (6毫升)中，於 $55^\circ\text{C}$ 下加熱一夜。真空排除過量 $\text{POCl}_3$ 。殘質冷卻至 $0^\circ\text{C}$ ，添加飽和 $\text{NH}_3$ 之2-丙醇溶液(6毫升)。混合物於室溫下靜置一夜。分離之固體過濾，以二氯甲烷洗滌。濾液蒸發至乾，經矽膠管柱層析法，使用己烷：乙酸乙酯(60:40)為溶離液純化，產生標題化合物(615毫克，75%)。FAB-MS:  $m/z$  408.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

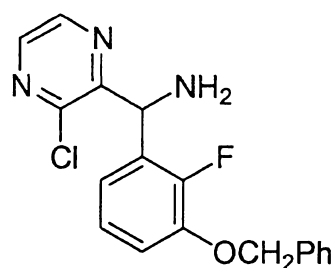


b) N-[(3-苯甲基氧-2-氟苯基)(3-氯吡啶-2-基)甲基]環丁基羧醯胺：於氮蒙氣下，在含C-(3-苯甲基氧-2-氟-苯基)-C-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基胺(1.1克，3.2毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液中添加二異丙基乙胺(1.1毫升，6.4毫莫耳)。反應混合物於冰浴中冷卻，一次添加全量環丁烷醯基氯(0.55毫升，4.8毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌一夜，加水(10毫升)中止反應。分離有機層，以10%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶

液洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾與濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法，使用己烷：乙酸乙酯(60:40)為溶離液純化，產生標題化合物(911毫克，67%)。FAB-MS:  $m/z$  426.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

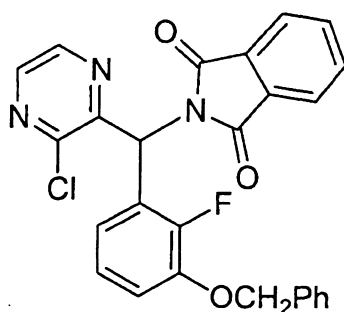


c) (3-苯甲基氧-2-氟苯基)(3-氯吡啶-2-基)胺甲烷:取含2-[(3-苯甲基氧-2-氟-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吡啶-1,3-二酮(1.63克，3.45毫莫耳)與胼(0.270毫升，8.6毫莫耳)之乙醇(30毫升)與二氯甲烷(10毫升)混合物於室溫與氮蒙氣下攪拌。65小時後，過濾分離酞胼-1,4-二酮固體，固體塊經二氯甲烷洗滌，濾液真空濃縮，得到包含所需標題化合物之紅色油狀物，靜置時會固化(1.0克，85%)。



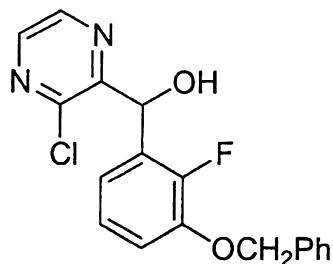
d) 2-[(3-苯甲基氧-2-氟-苯基)-(3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-異吡啶-1,3-二酮:於加裝 $\text{N}_2$ 入口與溫度計之250毫升三頸燒瓶中置入三苯基膦(3.28克，12.5毫莫耳)之THF(30毫升)溶液。混合物冷卻至0至5 $^{\circ}\text{C}$ ，以15分鐘時間慢慢添加DEAD(1.97毫升，12.5毫莫耳)，同時保持溫度在0-3 $^{\circ}\text{C}$ 下。再於相

同溫度下攪拌30分鐘。於0-5°C下，以10分鐘時間，在冷溶液中添加含(3-苯甲基氧-2-氟苯基)(3-氯吡啶-2-基)甲醇(1.96克，5.685毫莫耳)與酞醯亞胺(8，1.0克，6.8毫莫耳)之THF(30毫升)溶液。溫度慢慢回升室溫後，攪拌一夜。反應混合物真空濃縮，經管柱層析法使用己烷：乙酸乙酯(70:30)為溶離液純化。得到所需純產物。



e) (3-苯甲基氧-2-氟苯基)(3-氯吡啶-2-基)甲醇：於加裝 $N_2$ 入口與溫度計之100毫升三頸燒瓶中置入THF(28毫升)。冷卻至-40°C，添加2.5 Mn-BuLi之己烷溶液(11.52毫升，28.8毫莫耳)後，添加2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(4.84毫升，28.8毫莫耳)。使混合物之溫度上升至0°C，續於-5至0°C下攪拌30分鐘。混合物冷卻至-70°C，以15分鐘時間慢慢添加氯吡啶(1.28毫升，14.4毫莫耳)，續攪拌30分鐘。然後於-70°C下添加含3-苯甲基氧-2-氟苯甲醛(3.04克，13.2毫莫耳)之THF(7毫升)溶液，續於-70至-60°C下攪拌2小時。然後以1小時時間回升室溫。反應混合物經2 N HCl(6毫升)中止反應，於室溫下攪拌一夜。於旋轉蒸發器上蒸發排除大多數THF。添加乙酸乙酯(20毫升)至殘質中。分離有機層，以水(10毫升)洗滌，最後以鹽水(10毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，

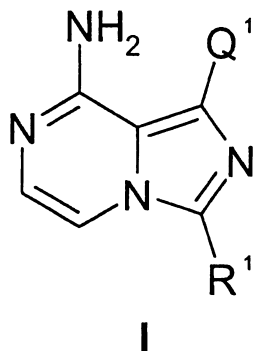
過濾與濃縮。所得粗產物殘質為4.4克。重覆上述反應4次，合併產物。經矽膠管柱層析法使用乙酸乙酯:己烷(30:70)為溶離液純化，得到標題化合物(3.8克，21%)。



f) 添加3-苯甲基氧-2-氟苯甲醛:3-羥基-2-氟苯甲醛(由Kirk等人J. Med. Chem. 1986, 29, 1982提出)(15克，107毫莫耳)至NaOH水溶液{(5.14克，128毫莫耳含於水(50毫升)中)，攪拌混合物5分鐘，使之完全溶解。添加含苯甲基溴(16.46克，96.3毫莫耳)之二氯甲烷(75毫升)溶液後，添加四丁基銨化碘(0.5克，1.35毫莫耳)，繼續激烈攪拌一夜。分離有機層，水層經二氯甲烷(100毫升)萃取。合併之有機層經5% NaOH水溶液(2×25毫升)與水(50毫升)與最後以鹽水(20毫升)洗滌。此溶液經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾與蒸發至乾。所得粗產物淡黃色固體自環己烷(150毫升)中結晶，產生標題化合物(16.5克，75%)，mp 88-89°C。

## 五、中文發明摘要：

本發明係有關如下式化合物

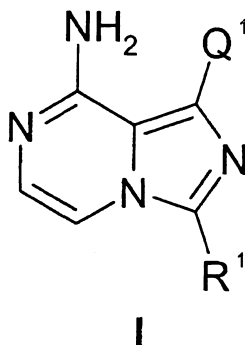


與其醫藥上可接受之鹽，其中 $Q^1$ 與 $R^1$ 如本文中定義，其可抑制IGF-1R酵素，適用於治療與/或預防多種可因抑制酪胺酸激酶而有反應之疾病與病症。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種由式I代表之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$Q^1$  為芳基<sup>1</sup>、雜芳基<sup>1</sup>、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經 1 至 5 個獨立之  $G^1$  取代基取代；

$R^1$  為烷基、環烷基、雙環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環烷基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之  $G^{11}$  取代基取代；

$G^1$  與  $G^{41}$  獨立為鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3(R^{3a})_{ji}$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{ji}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-(C=S)OR^2$ 、 $-(C=O)SR^2$ 、 $-NR^2(C=NR^3)NR^{2a}R^{3a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)OR^{2a}$ 、 $-NR^2(C=NR^3)SR^{3a}$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $-O(C=O)SR^2$ 、 $-S(C=O)OR^2$ 、 $-S(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$

烷基 C<sub>2-10</sub> 烯基、環 C<sub>3-8</sub> 烯基 C<sub>2-10</sub> 烯基、環 C<sub>3-8</sub> 烷基 C<sub>2-10</sub> 炔基、環 C<sub>3-8</sub> 烯基 C<sub>2-10</sub> 炔基、雜環基 -C<sub>0-10</sub> 烷基、雜環基 -C<sub>2-10</sub> 烯基或雜環基 -C<sub>2-10</sub> 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j1a</sub>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>jia</sub>R<sup>222</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>jia</sub>R<sup>333</sup>、-(C=S)OR<sup>222</sup>、-(C=O)SR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)OR<sup>222a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)SR<sup>333a</sup>、-O(C=O)OR<sup>222</sup>、-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-O(C=O)SR<sup>222</sup>、-S(C=O)OR<sup>222</sup> 或 -S(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或 -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；或芳基 -C<sub>0-10</sub> 烷基、芳基 -C<sub>2-10</sub> 烯基或芳基 -C<sub>2-10</sub> 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j2a</sub>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j2a</sub>R<sup>222</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j2a</sub>R<sup>333</sup>、-(C=S)OR<sup>222</sup>、-(C=O)SR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)OR<sup>222a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)SR<sup>333a</sup>、-O(C=O)OR<sup>222</sup>、-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-O(C=O)SR<sup>222</sup>、-S(C=O)OR<sup>222</sup> 或 -S(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或雜芳基 -C<sub>0-10</sub> 烷基、雜芳基 -C<sub>2-10</sub> 烯基或雜芳基 -C<sub>2-10</sub> 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j3a</sub>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j3a</sub>R<sup>222</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j3a</sub>R<sup>333</sup>、

$-(C=S)OR^{222}$ 、 $-(C=O)SR^{222}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、  
 $-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$ 、  
 $-O(C=O)OR^{222}$ 、 $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $-O(C=O)SR^{222}$ 、 $-S(C=O)OR^{222}$   
 或 $-S(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；

$G^{11}$  為鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}(R^{3a1})_{j4}$ 、  
 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4}R^{21}$ 、 $-SO_2NR^{21}R^{31}$ 、  
 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、  
 $-(C=S)OR^{21}$ 、 $-(C=O)SR^{21}$ 、 $-NR^{21}(C=NR^{31})NR^{2a1}R^{3a1}$ 、  
 $-NR^{21}(C=NR^{31})OR^{2a1}$ 、 $-NR^{21}(C=NR^{31})SR^{3a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、  
 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $-O(C=O)SR^{21}$ 、 $-S(C=O)OR^{21}$ 、 $-S(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、  
 $-P(O)OR^{21}OR^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧  
 基  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{2-10}$ 炔  
 基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫  $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$   
 烷基硫  $C_{2-10}$ 炔基、環  $C_{3-8}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基、環  $C_{3-8}$ 烷基  
 $C_{1-10}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{1-10}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{2-10}$ 烯基、  
 環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{2-10}$ 烯基、環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{2-10}$ 炔基、環  $C_{3-8}$ 烯基  
 $C_{2-10}$ 炔基、雜環基  $-C_{0-10}$ 烷基、雜環基  $-C_{2-10}$ 烯基或雜環基  
 $-C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之  
 取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、  
 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、  
 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、  
 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、

$-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{OR}^{3331}$   
 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或  
 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨  
 立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{OR}^{3331}$   
 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$   
 烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一  
 或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{2221}\text{OR}^{3331}$   
 或 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或 $\text{G}^{11}$ 與其所附接之碳共同形成經  
 $\text{R}^5$ 與 $\text{G}^{111}$ 取代之雙鍵；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{222}$ 、 $\text{R}^{222a}$ 、 $\text{R}^{333}$ 、 $\text{R}^{333a}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{2a1}$ 、  
 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{3a1}$ 、 $\text{R}^{2221}$ 、 $\text{R}^{222a1}$ 、 $\text{R}^{3331}$ 與 $\text{R}^{333a1}$ 獨立等於 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、  
 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基

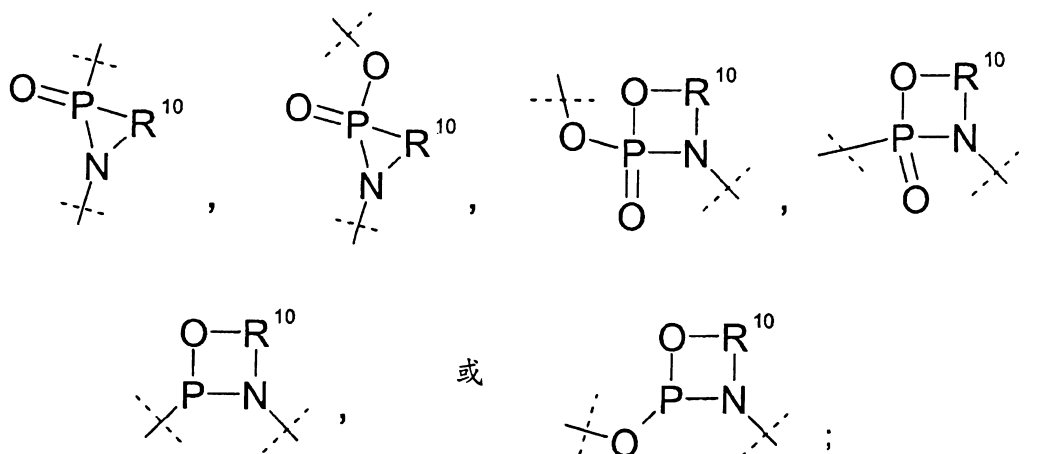
$C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、  
 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷  
 基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烷基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{1-10}$   
 烷基、環  $C_{3-8}$  烷基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$   
 烷基  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  炔基、雜環基- $C_{0-10}$  烷基、  
 雜環基- $C_{2-10}$  烯基或雜環基- $C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需  
 要經一或多個  $G^{111}$  取代基取代；或芳基- $C_{0-10}$  烷基、芳基  
 - $C_{2-10}$  烯基或芳基- $C_{2-10}$  炔基、雜芳基- $C_{0-10}$  烷基、雜芳基  
 - $C_{2-10}$  烯基或雜芳基- $C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經一  
 或多個  $G^{111}$  取代基取代；或若  $-NR^2R^3(R^{3a})_{j1}$  或  
 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j1a}$  或  $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{j2a}$  或  
 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j3a}$  或  $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j4a}$  或  
 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$  或  $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j6a}$  中， $R^2$  與  $R^3$   
 或  $R^{222}$  與  $R^{333}$  或  $R^{2221}$  與  $R^{3331}$  與其所附接之氮原子共同形  
 成 3-10 員飽和環、不飽和環、雜環系飽和環或雜環系不飽  
 和環時，其中該環可視需要經一或多個  $G^{111}$  取代基取代；

$X^1$  與  $Y^1$  獨立為  $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{j7}-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-N(C(O)OR^7)-$ 、  
 $-N(C(O)R^7)-$ 、 $-N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、 $-CH(NR^7)-$ 、  
 $-CH_2N(C(O)R^7)-$ 、 $-CH_2N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH_2N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH(NHR^7)-$ 、  
 $-CH(NHC(O)R^7)-$ 、 $-CH(NHSO_2R^7)-$ 、 $-CH(NHC(O)OR^7)-$ 、  
 $-CH(OC(O)R^7)-$ 、 $-CH(OC(O)NHR^7)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、  
 $-C(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、  
 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、  
 $-S(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-N(C(O)R^7)S(O)_2-$ 、

$-N(R^7)S(O)N(R^7)-$  、  $-N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$  、  $-C(O)N(R^7)C(O)-$  、  
 $-S(O)N(R^7)C(O)-$  、  $-S(O)_2N(R^7)C(O)-$  、  $-OS(O)N(R^7)-$  、  $-OS(O)_2N(R^7)-$  、  
 $-N(R^7)S(O)O-$  、  $-N(R^7)S(O)_2O-$  、  $-N(R^7)S(O)C(O)-$  、  $-N(R^7)S(O)_2C(O)-$  、  
 $-SON(C(O)R^7)-$  、  $-SO_2N(C(O)R^7)-$  、  $-N(R^7)SON(R^7)-$  、  $-N(R^7)SO_2N(R^7)-$  、  
 $-C(O)O-$  、  $-N(R^7)P(OR^8)O-$  、  $-N(R^7)P(OR^8)-$  、  $-N(R^7)P(O)(OR^8)O-$  、  
 $-N(R^7)P(O)(OR^8)-$  、  $-N(C(O)R^7)P(OR^8)O-$  、  $-N(C(O)R^7)P(OR^8)-$  、  
 $-N(C(O)R^7)P(O)(OR^8)O-$  、  $-N(C(O)R^7)P(OR^8)-$  、  $-CH(R^7)S(O)-$  、  
 $-CH(R^7)S(O)_2-$  、  $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$  、  $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$  、  $-CH(R^7)C(O)-$  、  $-CH(R^7)S-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$  、  $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$  、  $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)C(=NOR^7)-$  、  $-CH(R^7)C(O)-$  、  $-CH(R^7)CH(OR^7)-$  、  
 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)C(O)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)S(O)-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2-$  、  $-CH(R^7)OC(O)N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)C(O)N(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)NR^7C(O)O-$  、  $-CH(R^7)S(O)N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$  、  $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)C(O)-$  、  $-CH(R^7)S(O)N(R^7)C(O)-$  、  
 $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)C(O)-$  、  $-CH(R^7)OS(O)N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)OS(O)_2N(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)O-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2O-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)S(O)C(O)-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2C(O)-$  、  $-CH(R^7)SON(C(O)R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)SO_2N(C(O)R^7)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)SON(R^7)-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)SO_2N(R^7)-$  、  $-CH(R^7)C(O)O-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)P(OR^8)O-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)P(OR^8)-$  、  $-CH(R^7)N(R^7)P(O)(OR^8)O-$  、  
 $-CH(R^7)N(R^7)P(O)(OR^8)-$  、  $-CH(R^7)N(C(O)R^7)P(OR^8)O-$  、

$-\text{CH}(\text{R}^7)\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^7)\text{P}(\text{OR}^8)-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^7)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)\text{O}-$  或  
 $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^7)\text{P}(\text{OR}^8)-$ ；

或  $\text{X}^1$  與  $\text{Y}^1$  獨立代表下列結構式：



$\text{R}^{10}$  與氧磷醯胺或磷醯胺共同形成 5-、6-或 7-員芳基、  
 雜芳基或雜環基環系；

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  與  $\text{G}^{111}$  獨立為  $\text{C}_{0-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、  
 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基  
 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{2-10}$  烯基、  
 $\text{C}_{1-10}$  烷基硫  $\text{C}_{2-10}$  炔基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烷基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基  $\text{C}_{1-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基  $\text{C}_{2-10}$  烯  
 基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基  $\text{C}_{2-10}$  炔基、環  $\text{C}_{3-8}$   
 烯基  $\text{C}_{2-10}$  炔基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$  烷基、雜環基- $\text{C}_{2-10}$  烯基或雜  
 環基- $\text{C}_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之  
 取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、  
 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j_{\text{Sa}}}\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、  
 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j_{\text{Sa}}}\text{R}^{87}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、

$-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{77}\text{OR}^{87}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ ；或芳基  
 $-\text{C}_{0-10}$ 烷基、芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一  
 者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{77}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、  
 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{87}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、  
 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、  
 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{77}\text{OR}^{87}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基  
 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下  
 列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{77}$ 、  
 $-\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{77}$ 、 $-\text{CONR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{77}$ 、  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{87}$ 、 $\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{87}$ 、  
 $\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_{j5a}\text{R}^{87}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{77}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{NR}^{78}\text{R}^{88}$ 、  
 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{OR}^{78}$ 、 $-\text{NR}^{77}(\text{C}=\text{NR}^{87})\text{SR}^{78}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{77}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{77}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{77}\text{OR}^{87}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{77}\text{R}^{87}$ ；或  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  與其所附接之碳原子共同形成  
 3-10員飽和或不飽和環，其中該環可視需要經  $\text{R}^{69}$  取代，  
 或  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  與其所附接之碳原子共同形成 3-10員飽和或不  
 飽和雜環，其中該雜環可視需要經  $\text{R}^{69}$  取代；

$\text{R}^7$  與  $\text{R}^8$  獨立為 H、醯基、烷基、烯基、芳基、雜芳基、  
 雜環基或環烷基，其中任一者可視需要經一或多個  $\text{G}^{111}$   
 取代基取代；

$R^4$  為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個  $G^{41}$  取代基取代；

$R^{69}$  為 鹵基、 $-OR^{78}$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{78}R^{88}$ 、 $-CO_2R^{78}$ 、 $-CONR^{78}R^{88}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_jR^{78}$ 、 $-SO_2NR^{78}R^{88}$ 、 $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  炔基  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  炔基、雜環基  $-C_{0-10}$  烷基、雜環基  $-C_{2-10}$  烯基或雜環基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氟基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$  取代基取代；或芳基  $-C_{0-10}$  烷基、芳基  $-C_{2-10}$  烯基或芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氟基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或雜芳基  $-C_{0-10}$  烷基、雜芳基  $-C_{2-10}$  烯基或雜芳基  $-C_{2-10}$  炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氟基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或單 ( $C_{1-6}$  烷

基)胺基  $C_{1-6}$  烷基、二( $C_{1-6}$  烷基)胺基  $C_{1-6}$  烷基、單(芳基)胺基  $C_{1-6}$  烷基、二(芳基)胺基  $C_{1-6}$  烷基或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-C_{1-6}$  烷基-芳基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、 $-OR^{778}$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、鹵  $C_{1-10}$  烷基、鹵  $C_{2-10}$  烯基、鹵  $C_{2-10}$  炔基、 $-COOH$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $-CONR^{778}R^{888}$ 、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；或若為  $-NR^{78}R^{88}$  時， $R^{78}$  與  $R^{88}$  可與其所附接之氮原子共同形成 3-10 員飽和環、不飽和環、雜環狀飽和環或雜環狀不飽和環，其中該環可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $-SO_2NR^{778}R^{888}$  或  $-NR^{778}R^{888}$ ；

$R^{77}$ 、 $R^{78}$ 、 $R^{87}$ 、 $R^{88}$ 、 $R^{778}$  與  $R^{888}$  獨立為  $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烷基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烷基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烷基  $C_{2-10}$  炔基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  炔基、雜環基- $C_{0-10}$  烷基、雜環基- $C_{2-10}$  烯基或雜環基- $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基羰基、 $C_{2-10}$  烯基羰基、 $C_{2-10}$  炔基羰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基  $C_{1-10}$  烷基、單  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基、二  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基、單(芳基)胺基羰基、二(芳基)胺基羰基或  $C_{1-10}$  烷基(芳基)胺基羰基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、羥基、硝基、 $C_{1-10}$  烷氧基、

-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)或-N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)；或芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O(C<sub>0-4</sub>烷基)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、鹵C<sub>1-10</sub>烷基、鹵C<sub>2-10</sub>烯基、鹵C<sub>2-10</sub>炔基、-COOH、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、-CON(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)或-N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)；或雜芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或雜芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O(C<sub>0-4</sub>烷基)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、鹵C<sub>1-10</sub>烷基、鹵C<sub>2-10</sub>烯基、鹵C<sub>2-10</sub>炔基、-COOH、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、-CON(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)或-N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)；或單(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基C<sub>1-6</sub>烷基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基C<sub>1-6</sub>烷基、單(芳基)胺基C<sub>1-6</sub>烷基、二(芳基)胺基C<sub>1-6</sub>烷基或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氰基、硝基、-O(C<sub>0-4</sub>烷基)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、鹵C<sub>1-10</sub>烷基、鹵C<sub>2-10</sub>烯基、鹵C<sub>2-10</sub>炔基、-COOH、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、-CON(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)或-N(C<sub>0-4</sub>烷基)(C<sub>0-4</sub>烷基)；與

n、m、j1、j1 a、j2a、j3a、j4、j4a、j5a、j6a、j7與j8各獨立等於0、1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中Q<sup>1</sup>為芳基<sup>1</sup>或雜芳基<sup>1</sup>，其任一

- 者可視需要經一或多個獨立之 $G^1$ 取代基取代。
3. 如請求項2之化合物，其中 $Q^1$ 為雜芳基<sup>1</sup>，其任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^1$ 取代基取代。
  4. 如請求項3之化合物，其中 $Q^1$ 為芳基，其任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^1$ 取代基取代。
  5. 如請求項1之化合物，其中 $G^1$ 為鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-S(O)_{ji}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷基硫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷基硫、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷基硫、 $C_{2-10}$ 炔基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 炔基、 $C_{1-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、 $C_{1-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 烯基、環 $C_{3-8}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 炔基、環 $C_{3-8}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、雜環基- $C_{0-10}$ 烷基、雜環基- $C_{2-10}$ 烯基或雜環基- $C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}(R^{333a})_{jla}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{jia}R^{222}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-(C=S)OR^{222}$ 、 $-(C=O)SR^{222}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})OR^{222a}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})SR^{333a}$ 、 $-O(C=O)OR^{222}$ 、 $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $-O(C=O)SR^{222}$ 、 $-S(C=O)OR^{222}$ 或 $-S(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或 $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基- $C_{0-10}$ 烷基、芳基- $C_{2-10}$ 烯基或芳基

-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j2a</sub>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j2a</sub>R<sup>222</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j2a</sub>R<sup>333</sup>、-(C=S)OR<sup>222</sup>、-(C=O)SR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)OR<sup>222a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)SR<sup>333a</sup>、-O(C=O)OR<sup>222</sup>、-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-O(C=O)SR<sup>222</sup>、-S(C=O)OR<sup>222</sup>或-S(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>；或雜芳基-C<sub>0-10</sub>烷基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>烯基或雜芳基-C<sub>2-10</sub>炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j3a</sub>、-C(O)R<sup>222</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>222</sup>、-CONR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>j3a</sub>R<sup>222</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)OR<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、NR<sup>222</sup>S(O)<sub>j3a</sub>R<sup>333</sup>、-(C=S)OR<sup>222</sup>、-(C=O)SR<sup>222</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)NR<sup>222a</sup>R<sup>333a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)OR<sup>222a</sup>、-NR<sup>222</sup>(C=NR<sup>333</sup>)SR<sup>333a</sup>、-O(C=O)OR<sup>222</sup>、-O(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>、-O(C=O)SR<sup>222</sup>、-S(C=O)OR<sup>222</sup>或-S(C=O)NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>。

6. 如請求項1之化合物，其中G<sup>1</sup>為鹵基、-OR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>2</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)OR<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>2</sup>S(O)<sub>ji</sub>R<sup>3</sup>、-O(C=O)OR<sup>2</sup>、-O(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、C<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基硫C<sub>2-10</sub>烯基、環C<sub>3-8</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基、環C<sub>3-8</sub>烷基C<sub>1-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烯基C<sub>1-10</sub>烷基、環C<sub>3-8</sub>烷基

$C_{2-10}$  烯基、環  $C_{3-8}$  烯基  $C_{2-10}$  烯基、雜環基- $C_{0-10}$  烷基或雜環基- $C_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{jia}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或  $-(X^1)_n(Y^1)_m-R^4$ ；或芳基- $C_{0-10}$  烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j2a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ ；或雜芳基- $C_{0-10}$  烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{222}$ 、 $-NR^{222}R^{333}$ 、 $-C(O)R^{222}$ 、 $-CO_2R^{222}$ 、 $-CONR^{222}R^{333}$ 、 $-SO_2NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)R^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)OR^{333}$ 、 $NR^{222}(C=O)NR^{222}R^{333}$ 、 $NR^{222}S(O)_{j3a}R^{333}$ 、 $-NR^{222}(C=NR^{333})NR^{222a}R^{333a}$  或  $-O(C=O)NR^{222}R^{333}$ 。

7. 如請求項 1 之化合物，其中  $G^1$  為鹵基、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $NR^2(C=O)R^3$ 、 $NR^2(C=O)OR^3$ 、 $NR^2(C=O)NR^2R^3$ 、 $NR^2S(O)_{ji}R^3$ 、 $-O(C=O)OR^2$ 、 $-O(C=O)NR^2R^3$ 、 $C_{0-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基硫  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烷基、環  $C_{3-8}$  烯基或雜環基- $C_{0-10}$  烷基或雜環基- $C_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：氧代

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j\text{ia}}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222\text{a}}\text{R}^{333\text{a}}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；或芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j\text{2a}}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222\text{a}}\text{R}^{333\text{a}}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基，其可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j\text{3a}}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222\text{a}}\text{R}^{333\text{a}}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 。

8. 如請求項1之化合物，其中其中  $\text{G}^1$  為鹵基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_{j\text{i}}\text{R}^3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基硫  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基或雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{222}$ 、 $-\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{222}$ 、 $-\text{CONR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ 、 $\text{NR}^{222}\text{S}(\text{O})_{j\text{ia}}\text{R}^{333}$ 、 $-\text{NR}^{222}(\text{C}=\text{NR}^{333})\text{NR}^{222\text{a}}\text{R}^{333\text{a}}$  或  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{222}\text{R}^{333}$ ；或  $-(\text{X}^1)_n(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ 。

9. 如請求項1之化合物，其中 $X^1$ 與 $Y^1$ 獨立為 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{j7}-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-N(C(O)OR^7)-$ 、 $-N(C(O)R^7)-$ 、 $-N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、 $-CH(NR^7)-$ 、 $-CH_2N(C(O)R^7)-$ 、 $-CH_2N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH_2N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH(NHR^7)-$ 、 $-CH(NHC(O)R^7)-$ 、 $-CH(NHSO_2R^7)-$ 、 $-CH(NHC(O)OR^7)-$ 、 $-CH(OC(O)R^7)-$ 、 $-CH(OC(O)NHR^7)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OR^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-S(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-N(C(O)R^7)S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-C(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-S(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)C(O)-$ 、 $-OS(O)N(R^7)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)S(O)O-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2O-$ 、 $-N(R^7)S(O)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2C(O)-$ 、 $-SON(C(O)R^7)-$ 、 $-SO_2N(C(O)R^7)-$ 、 $-N(R^7)SON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)_2-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH(R^7)O-$ 、 $-CH(R^7)S-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^7)-$ 、 $-CH(R^7)C(=NOR^7)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)CH(OR^7)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-CH(R^7)OC(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)NR^7C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)S(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)S(O)_2N(R^7)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)OS(O)N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)OS(O)_2N(R^7)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^7)S(O)O-$ 、

-CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>O- 、 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)C(O)- 、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>C(O)- 、 -CH(R<sup>7</sup>)SON(C(O)R<sup>7</sup>)- 、  
 -CH(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(C(O)R<sup>7</sup>)- 、 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SON(R<sup>7</sup>)- 、  
 -CH(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-或 -CH(R<sup>7</sup>)C(O)O- 。

10. 如請求項1之化合物，其中Q<sup>1</sup>經該1至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代，其中至少一個該G<sup>1</sup>取代基為-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；及其中X<sup>1</sup>與Y<sup>1</sup>獨立為-O-、-NR<sup>7</sup>-、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、-S(O)<sub>j</sub>-或-C(O)-，其中n與m均為1且j為1或2。
11. 如請求項1之化合物，其中Q<sup>1</sup>經該1至5個獨立之G<sup>1</sup>取代基取代，其中至少一個該G<sup>1</sup>取代基為-(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>；及其中X<sup>1</sup>與Y<sup>1</sup>獨立為-O-或-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中n與m均為1。
12. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基、雙環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環烷基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代。
13. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基或雜環基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代。
14. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基或雜環基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代。
15. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代。
16. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為雜環基，其可視需要經一或多個獨立之G<sup>11</sup>取代基取代。
17. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為芳基、雜芳基、芳烷基或

雜芳烷基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。

18. 如請求項1之化合物，其中 $R^1$ 芳基或雜芳基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。

19. 如請求項1之化合物，其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}(R^{31a})_{j4}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、或雜環基 $-C_{0-10}$ 烷基或雜環基 $-C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ ；或芳基 $-C_{0-10}$ 烷基、芳基 $-C_{2-10}$ 烯基或芳基 $-C_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j5a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j5a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j5a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、

$-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ ；或雜芳基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基或雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j6a}\text{R}^{3331}$ 、  
 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  
 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 。

20. 如請求項 1 之化合物，其中  $G^{11}$  為  $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、  
 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、  
 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、  
環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基、雜環基- $\text{C}_{0-10}$ 烷基或雜環基- $\text{C}_{2-10}$ 烯基，其中  
任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、  
氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{333a1})_{j4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、  
 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、  
 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{222a1}\text{R}^{333a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{222a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{333a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、

$-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 。

21. 如請求項1之化合物，其中 $\text{R}^4$ 為H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{41}$ 取代基取代。
22. 如請求項10之化合物，其中 $\text{R}^4$ 為烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{41}$ 取代基取代。
23. 如請求項11之化合物，其中 $\text{R}^4$ 為烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、環烯基或雜環烯基，其中任一者可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{41}$ 取代基取代。
24. 如請求項1之化合物，其中 $\text{Q}^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $\text{G}^1$ 取代基取代，至少一個該 $\text{G}^1$ 取代基為 $-(\text{X}^1)_n-(\text{Y}^1)_m-\text{R}^4$ ；其中 $n=1$ 與 $\text{X}^1$ 為 $3-(-\text{O}-)$ ， $m=1$ 與 $\text{Y}^1$ 為 $-(\text{CH}_2-)$ ， $\text{R}^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{41}$ 取代基取代。
25. 如請求項24之化合物，其中 $\text{R}^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代。
26. 如請求項25之化合物，其中 $\text{R}^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代。
27. 如請求項26之化合物，其中 $\text{R}^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代。
28. 如請求項27之化合物，其中 $\text{R}^1$ 為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之 $\text{G}^{11}$ 取代基取代。
29. 如請求項27之化合物，其中 $\text{G}^{11}$ 為 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、

$-C(O)R^{21}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、  
 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、  
 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、  
 環 $C_{3-8}$ 烯基、雜環基- $C_{0-10}$ 烷基或雜環基- $C_{2-10}$ 烯基，其中  
 任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵  
 基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{333a1})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、  
 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、  
 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、  
 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 。

30. 如請求項1之化合物，其中 $Q^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代，至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；其中 $n=1$ 與 $X^1$ 為4-(-O-)， $m=1$ 與 $Y^1$ 為(-CH<sub>2</sub>-)， $R^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代。
31. 如請求項30之化合物，其中 $R^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
32. 如請求項31之化合物，其中 $R^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
33. 如請求項32之化合物，其中 $R^1$ 為環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
34. 如請求項33之化合物，其中 $R^1$ 為環丁基、環戊基或環己

基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。

35. 如請求項33之化合物，其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j_4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、雜環基 $-C_{0-10}$ 烷基或雜環基 $-C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{3331a})_{j_{4a}}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j_{4a}}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j_{4a}}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{2221a}R^{3331a}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{2221a}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{3331a}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 。
36. 如請求項1之化合物，其中 $Q^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代，至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；其中 $n=1$ 與 $X^1$ 為 $3-(-O-)$ ， $m=0$ ， $R^4$ 為 $(C_0-C_8)$ 烷基或環烷基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代。
37. 如請求項36之化合物，其中 $R^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
38. 如請求項37之化合物，其中 $R^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
39. 如請求項38之化合物，其中 $R^1$ 為環烷基，其可視需要經

一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。

40. 如請求項39之化合物，其中 $R^1$ 為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。

41. 如請求項39之化合物，其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、雜環基 $-C_{0-10}$ 烷基或雜環基 $-C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{3331a1})_{j4a}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j4a}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j4a}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{222a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{333a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 。

42. 如請求項36之化合物，其中 $R^4$ 為 $(C_0-C_6)$ 烷基。

43. 如請求項41之化合物，其中 $R^4$ 為 $(C_0-C_6)$ 烷基。

44. 如請求項36之化合物，其中 $R^4$ 為H或甲基。

45. 如請求項43之化合物，其中 $R^4$ 為H或甲基。

46. 如請求項1之化合物，其中 $Q^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代，至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；其中 $n=1$ 與 $X^1$ 為 $3-(-O-)$ ， $m=0$ ， $R^4$ 為芳基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{41}$ 取代基取代。

47. 如請求項46之化合物，其中 $R^1$ 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
48. 如請求項46之化合物，其中 $R^1$ 為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
49. 如請求項48之化合物，其中 $R^1$ 為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之 $G^{11}$ 取代基取代。
50. 如請求項48之化合物，其中 $G^{11}$ 為 $-OR^{21}$ 、 $-NR^{21}R^{31}$ 、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-CONR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)R^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)OR^{31}$ 、 $NR^{21}(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $NR^{21}S(O)_{j_4}R^{31}$ 、 $-O(C=O)OR^{21}$ 、 $-O(C=O)NR^{21}R^{31}$ 、 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烷基、環 $C_{3-8}$ 烯基、雜環基- $C_{0-10}$ 烷基或雜環基- $C_{2-10}$ 烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}R^{3331}(R^{3331a1})_{j_{4a}}$ 、 $-C(O)R^{2221}$ 、 $-CO_2R^{2221}$ 、 $-CONR^{2221}R^{3331}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j_{4a}}R^{2221}$ 、 $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)R^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)OR^{3331}$ 、 $NR^{2221}(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $NR^{2221}S(O)_{j_{4a}}R^{3331}$ 、 $-(C=S)OR^{2221}$ 、 $-(C=O)SR^{2221}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})NR^{2221a1}R^{3331a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})OR^{2221a1}$ 、 $-NR^{2221}(C=NR^{3331})SR^{3331a1}$ 、 $-O(C=O)OR^{2221}$ 、 $-O(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 、 $-O(C=O)SR^{2221}$ 、 $-S(C=O)OR^{2221}$ 或 $-S(C=O)NR^{2221}R^{3331}$ 。
51. 如請求項46之化合物，其中 $R^4$ 為苯基，其可視需要經 $G^{41}$ 取代。
52. 如請求項1之化合物，其中 $Q^1$ 為苯基，其係經1至5個獨立之 $G^1$ 取代基取代，至少一個該 $G^1$ 取代基為 $-(X^1)_n-(Y^1)_m-R^4$ ；其中 $n=1$ 與 $X^1$ 為3-或4- $(-NH-)$ ， $m=1$ 與 $Y^1$

為  $(-\text{SO}_2-)$ ， $\text{R}^4$  為芳基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{41}$  取代基取代。



53. 如請求項 52 之化合物，其中  $\text{R}^1$  為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代。



54. 如請求項 53 之化合物，其中  $\text{R}^1$  為環烷基或雜環基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代。

55. 如請求項 54 之化合物，其中  $\text{R}^1$  為環丁基、環戊基或環己基，其可視需要經一或多個獨立之  $\text{G}^{11}$  取代基取代。

56. 如請求項 54 之化合物，其中  $\text{G}^{11}$  為  $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_{j4}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}_{0-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烷基、環  $\text{C}_{3-8}$  烯基、雜環基  $-\text{C}_{0-10}$  烷基或雜環基  $-\text{C}_{2-10}$  烯基，其中任一者可視需要經下列一或多個獨立之取代基取代：鹵基、氧代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}(\text{R}^{3331a1})_{j4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{CONR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{2221}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $\text{NR}^{2221}\text{S}(\text{O})_{j4a}\text{R}^{3331}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{OR}^{2221}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{NR}^{2221a1}\text{R}^{3331a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{OR}^{2221a1}$ 、 $-\text{NR}^{2221}(\text{C}=\text{NR}^{3331})\text{SR}^{3331a1}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{SR}^{2221}$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{2221}$  或  $-\text{S}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{2221}\text{R}^{3331}$ 。

57. 如請求項 56 之化合物，其中  $\text{R}^1$  為順式-或反式-環丁基，其 3-位置經  $\text{G}^{11}$  取代；其中  $\text{G}^{11}$  為  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 CONHCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>—N或—CH<sub>2</sub>—N。

58. 如請求項56之化合物，其中R<sup>1</sup>為順式-或反式-環己基，其  
 4-位置經G<sup>11</sup>取代；其中G<sup>11</sup>為-OH、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -NHAc、-NH(CO)NHCH<sub>3</sub>、-NH(CO)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHAc、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe、-CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 CONHCH<sub>3</sub>、—CH<sub>2</sub>—N或—CH<sub>2</sub>—N。

59. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：

[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基  
 胺]，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-苯甲基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-萘-1-基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-萘-2-基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基  
 胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環戊基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基  
 胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環己基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基  
 胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環庚基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基  
 胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(四氫-呋喃-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡

吡啶-8-基胺，

反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁醇，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺，

反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸醯胺，

順式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇，

反式-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-甲醇，

順式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮，

反式-2-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-異吲哚-1,3-二酮，

順式-3-(4-胺基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-3-(4-胺基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺，或

反式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡

吡-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽。

60. 一種如請求項1之化合物於製造供抑制蛋白質激酶活性之藥物之用途。
61. 如請求項60之用途，其中該蛋白質激酶為IGF-IR。
62. 如請求項60之用途，其中該蛋白質激酶活性會造成過度增生性病變。
63. 如請求項60之用途，其中該蛋白質激酶活性會影響新血管形成作用、血管通透性、免疫反應、細胞凋亡、腫瘤生長或發炎。
64. 一種以如請求項1之化合物於製造供治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之藥物之用途。
65. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶為IGF-IR。
66. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為過度增生性病變。
67. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性會影響新血管形成作用、血管通透性、免疫反應、細胞凋亡、腫瘤生長或發炎。
68. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶為蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶或蛋白質酪胺酸激酶。
69. 如請求項64之用途，其中蛋白質激酶活性所媒介病症為一或多種潰瘍。
70. 如請求項69之用途，其中該潰瘍係由細菌或病毒感染所引起；或該潰瘍係莫倫潰瘍(Mooren ulcer)；或該潰瘍為

潰瘍性結腸炎之症狀。

71. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為萊姆病、敗血病或單純疱疹、帶狀疱疹、人類免疫缺乏症病毒、副痘病毒、原生蟲或弓形蟲體感染。
72. 如請求項64之用途，其中該該蛋白質激酶活性所媒介病症為希-林病(Hippel Lindau disease)、天泡瘡、乾癬、柏哲氏症(Paget's disease)或多囊性腎病。
73. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為纖維變性、結節病、硬化、甲狀腺炎、黏多症徵候群、歐斯勒-委伯-林道症(Osler-Weber-Rendu disease)、慢性阻塞性肺病、氣喘、滲液、腹水、胸膜滲漏、肺水腫、腦水腫或燒傷後水腫、創傷、輻射、中風、缺氧或絕血。
74. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為卵巢過度刺激徵候群、子癲前期、月經頻多或子宮內膜異位。
75. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為慢性發炎、全身性紅斑、腎小球腎炎、滑膜炎、發炎性腸部疾病、克隆氏症、腎小球腎炎、類風濕關節炎與骨關節炎、多發性硬化或移植物排斥。
76. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為鐮刀狀細胞貧血。
77. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為眼睛疾病。
78. 如請求項77之用途，其中該眼睛疾病為眼睛或斑水腫、

- 眼睛新血管增生化疾病、鞏膜炎、放射狀角膜切割術、葡萄膜炎、玻璃體炎、近視、眼凹、慢性視網膜剝離、雷射治療後併發症、結膜炎、斯塔加特病(Stargardt's disease)、伊爾氏症(Eales disease)、視網膜病變或斑變性。
79. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為心血管疾病。
80. 如請求項79之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為動脈粥樣硬化、術後再狹窄、絕血/再灌流傷害、血管阻塞、靜脈變形或頸總動脈阻塞性疾病。
81. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為癌症。
82. 如請求項81之用途，其中該癌症為固體腫瘤、肉瘤、纖維肉瘤、骨瘤、黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、畸胎瘤、造血性惡性病或惡性水腹。
83. 如請求項82之用途，其中該癌症為卡波西氏肉瘤、霍金森氏症、淋巴瘤、脊髓瘤或白血病。
84. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性所媒介病症為克勞-福克氏徵候群(Crow-Fukase(POEMS)syndrome)或糖尿病。
85. 如請求項84之用途，其中該糖尿病為與胰島素有關之糖尿病青光眼、糖尿病視網膜病變或微小血管新形成作用。
86. 如請求項64之用途，其中該蛋白質激酶活性涉及T-細胞活化作用、B-細胞活化作用、肥大細胞去粒化、單核細胞

活化作用、訊號轉導、細胞凋亡、加強發炎反應或其組合。

87. 一種組合物，其包括如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；與醫藥上可接受之載劑。

88. 一種組合物，其包括如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；與抗新生贅瘤劑、抗腫瘤劑、抗新血管形成劑或化療劑。

89. 一種組合物，其包括如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；與細胞毒性癌症醫療劑。

90. 一種組合物，其包括根據如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；與抑制新血管形成之癌症醫療劑。

91. 一種如請求項87之組合物於製造供治療罹患蛋白質激酶活性所媒介病症之患者之藥物之用途。

92. 一種化合物，其選自由下列各物組成之群中：

反式-N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-乙醯胺，

1-聯苯-3-基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-溴-苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(4'-第三丁基聯苯-3-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-環丁基-1-(4'-甲基聯苯-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-環丁基-1-(4'-甲氧基聯苯-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧苯基)-3-環戊基甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧苯基)-3-環己基甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-(3-苯甲基氧苯基)-3-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯醯胺，

3-環丁基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

(反式-3-(4-吡啶-1-基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-吡咯啶-1-基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸甲酯，

(反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸，

(反式-4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸甲基醯胺，

4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸乙基醯胺，

反式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-吡咯啶-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-吡咯啉-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-3-(3-吡啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-(3-吡啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

甲苯-4-磺酸3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁基甲酯，

{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁基}甲醇，

3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-甲基-環丁醇，

3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-乙基-環丁醇，

1-烯丙基-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁醇，

1-(3-苯甲基氧苯基)-3-第三丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-1-[3-(苯甲基氧)苯基]-3-[3-(二甲基胺基)環丁基]咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯酚，

3-環丁基-1-[3-(4-氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-4-[8-胺基-1-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-

基]環己烷羧酸甲酯，

3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-  
苯醯胺，

{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-  
苯基}-甲醇，

3-(3-胺基甲基苯基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡  
啶-8-基胺，

2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-  
基]-苯甲基}-異吲哚-1,3-二酮，

4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]  
吡啶-3-基}-環己烷羧酸甲酯，

4-{8-胺基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]  
吡啶-3-基}-環己烷羧酸，

順式-3-(3-二甲基胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-  
咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-(3-吡啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-  
咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-(3-吡咯啶-1-基甲基環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-  
咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-(3-疊氮基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑  
并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-(3-胺基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲基氧苯基)-咪唑并  
[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶

-3-基]-環丁烷-羧酸醯胺，

反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶

-3-基]-環丁烷羧酸醯胺，

3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基甲基-環丁醇，

順式-甲苯-4-磺酸3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯，

反式-甲苯-4-磺酸3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-羥基-環丁基甲酯，

反式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-吡啶-1-基甲基-環丁醇，

順式-3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-吡啶-1-基甲基-環丁醇，

1-[3-(4-第三丁氧基-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧甲基]-苯基氧，

3-環丁基-1-[3-(2-硝基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-[3-(2-溴-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

1-[3-(3-胺基甲基-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧甲

基]-苯甲酸甲酯，

3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯醯胺，

{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-甲醇，

2-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲基}-異吲哚-1,3-二酮，

3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸，

3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-N-甲基-苯醯胺，

1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-甲氧基亞甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁烷甲醛，

順式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-甲氧基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

反式-1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-甲氧基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，

順式-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環丁基}氧)乙酸第三丁酯，

順式-2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁氧基}乙醇，

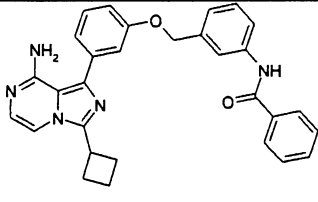
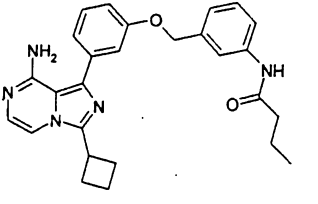
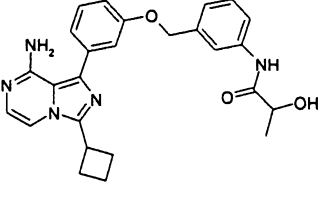
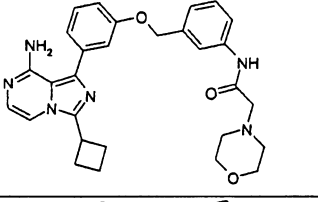
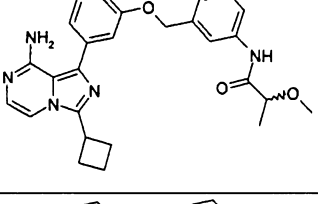
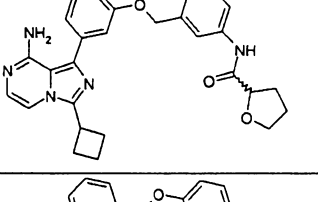
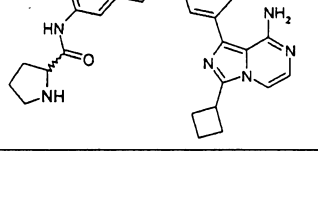
順式-甲苯-4-磺酸 2-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑

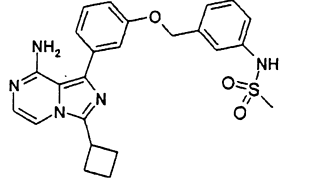
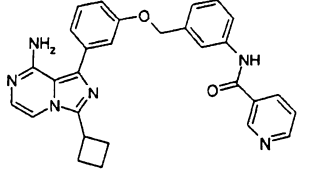
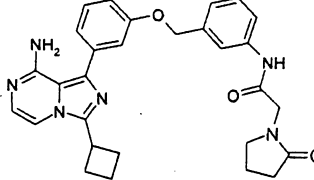
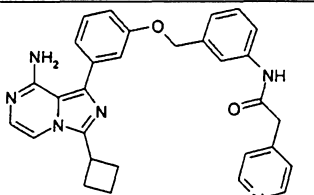
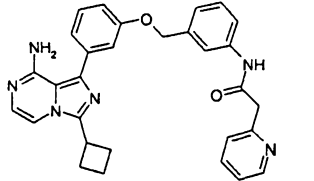
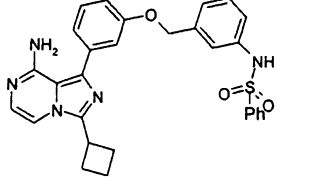
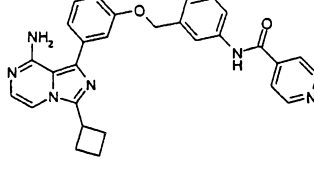
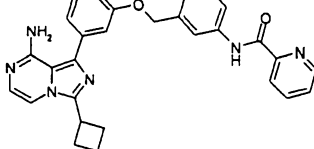
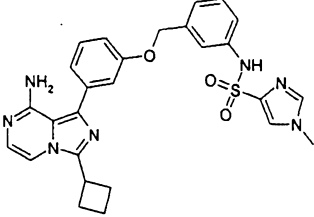
并[1,5-a]吡啶-3-基]環丁氧基}乙酯，  
 順式-1-(3-苯甲基氧苯基)-3-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)-環  
 丁基]咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺，  
 順式-{3-[8-氨基-1-(3-苯甲基-氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶  
 -3-基]-環丁氧基}乙酸，  
 順式-2-{3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶  
 -3-基]環丁氧基}-N-甲基乙醯胺，  
 順式-2-{3-[8-氨基-1-(3-苯甲基氧-苯基)咪唑并[1,5-a]吡  
 啶-3-基]環丁氧基}乙醯胺，  
 1-(3-苯甲基氧-4-甲氧基苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡  
 啶-8-基胺，  
 1-(3-苯甲基氧-4-氟苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-  
 基胺，  
 1-(3-苯甲基氧-4-異丙氧基苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]  
 吡啶-8-基胺，  
 1-(3-苯甲基氧-4-乙氧基苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡  
 啶-8-基胺，  
 4-(8-氨基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-苯甲基氧  
 苯酚，  
 4-{8-氨基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]  
 吡啶-3-基}-環己烷羧酸醯胺，  
 4-{8-氨基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]  
 吡啶-3-基]-環己烷羧酸甲基醯胺，  
 N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧

基甲基]-苯基}-乙醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽。

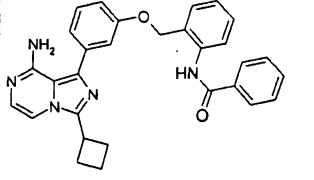
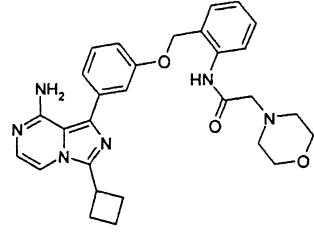
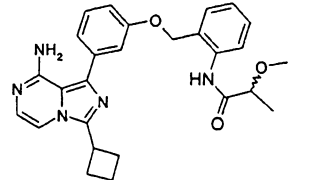
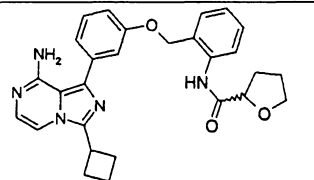
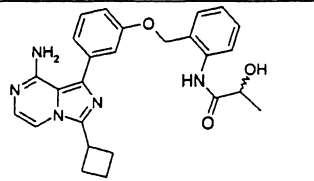
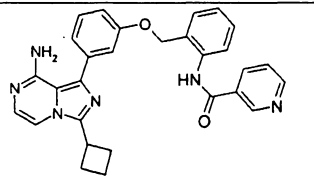
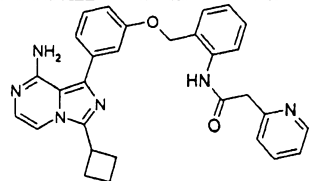
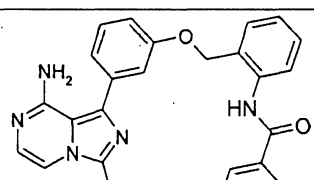
93. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：

結構式	名稱
	N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-苯醯胺
	N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-丁醯胺
	N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-羥基-丙醯胺
	N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-嗎啉-4-基-乙醯胺
	N-{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-甲氧基-丙醯胺
	四氫咪喃-2-羧酸{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺
	吡咯啉-2-羧酸{3-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺

結構式	名稱
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-甲磺醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-菸醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-(2-氧代基-吡咯啉-1-基)-乙醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-吡啶-4-基-乙醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-2-吡啶-2-基-乙醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-苯磺醯胺
	N-{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-異菸醯胺
	吡啶-2-羧酸{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺
	1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸{3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-醯胺

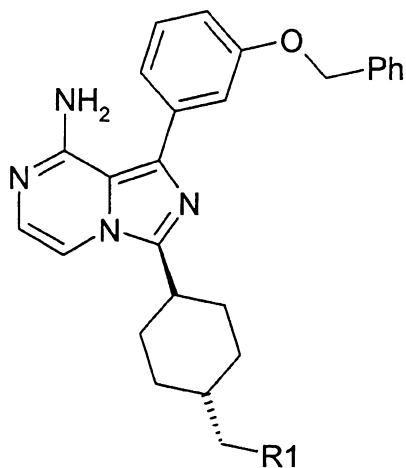
或其醫藥上可接受之鹽。

94. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：

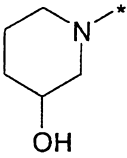
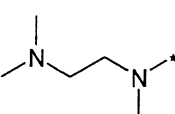
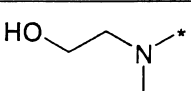
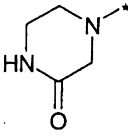
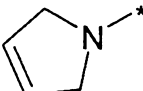
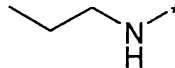
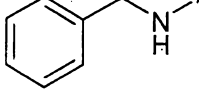
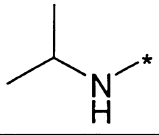
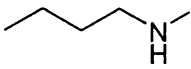
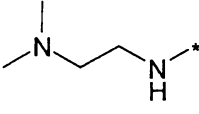
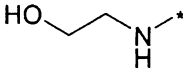
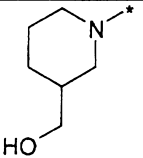
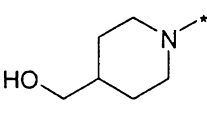
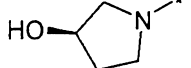
結構式	名稱
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-苯醯胺
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2-嗎啉-4-基-乙醯胺
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2-甲氧基-丙醯胺
	四氫呋喃-2-羧酸{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并 [1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}醯胺
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2-羥基-丙醯胺
	咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯基}-菸醯 胺
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-2-吡啶-2-基-乙醯胺
	N-{2-[3-(8-氨基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)- 苯氧基甲基]-苯基}-異菸醯胺

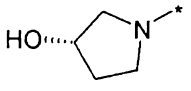
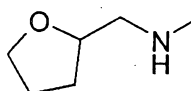
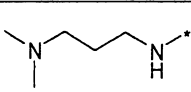
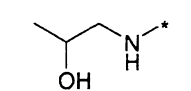
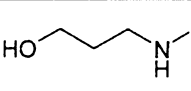
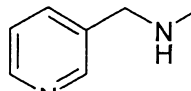
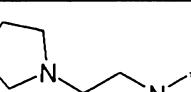
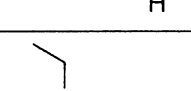
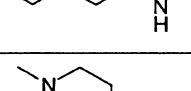
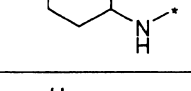
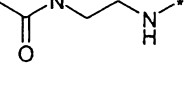
或其醫藥上可接受之鹽。

95. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：



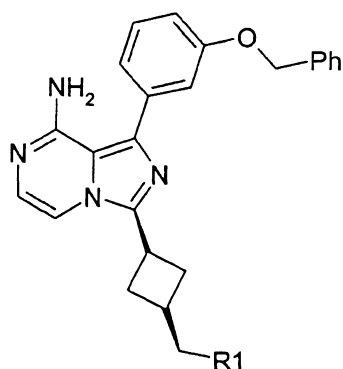
R1	名稱
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-苯基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-嗎啉-4-基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-環己基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-二乙基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基甲基}-六氫吡啶-4-醇
	3-(4-吡啶-1-基甲基-環己基)-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-{4-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-環己基}-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

R1	名稱
	1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-六氫吡啶-3-醇
	N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-N,N,N'-三甲基-乙-1,2-二胺
	2-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-氨基)-乙醇
	4-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-六氫吡啶-2-酮
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[4-(2,5-二氫-吡咯-1-基甲基)-環己基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-丙基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-[4-(苯甲基胺基-甲基)-環己基]-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[4-(異丙基胺基-甲基)-環己基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-丁基胺基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺
	2-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-胺基)-乙醇
	(1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-六氫吡啶-3-基)-甲醇
	(1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-六氫吡啶-4-基)-甲醇
	1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-吡咯啶-3-醇

R1	名稱
	1-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-吡咯啉-3-醇
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-{{(四氫呋喃-2-基甲基)-胺基}-甲基}-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-N',N'-二甲基-丙-1,3-二胺
	1-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-胺基)-丙-2-醇
	3-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-胺基)-丙-1-醇
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-{{(吡啶-3-基甲基)-胺基}-甲基}-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-{4-[(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-甲基]-環己基}-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	N-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-N',N'-二乙基-乙-1,2-二胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-{4-[(1-甲基-六氫吡啶-4-基胺基)-甲基]-環己基}-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	N-[2-({4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基甲基}-胺基)-乙基]-乙醯胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-環己基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺

或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。

96. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：

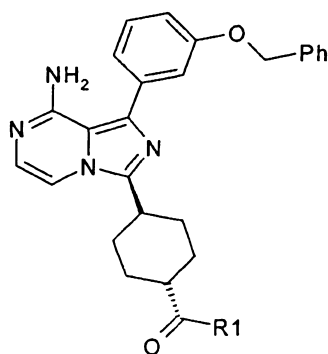


R1	名稱
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-(3-苯基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-{3-[(乙基-甲基-胺基)-甲基]-環丁基}-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-[3-(2-甲基-吡咯啉-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-(3-六氫吡啶-1-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-(3-丁基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-[3-(2,5-二氫-吡咯-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-(3-吡伴-1-基甲基-環丁基)-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-(3-丙基胺基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	4-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-六氫吡啶-2-酮
	3-[3-(苯甲胺基-甲基)-環丁基]-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	2-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-甲基-胺基)-乙醇
	1-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-六氫吡啶-4-醇

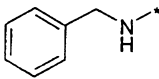
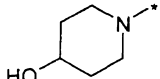
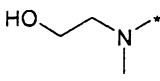
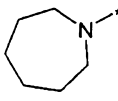
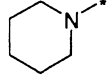
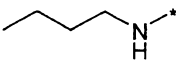
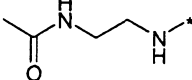
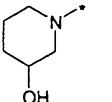
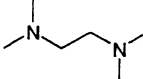

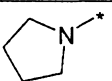
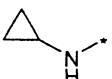
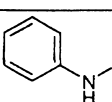
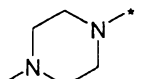
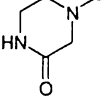
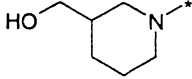
R1	名稱
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[3-(異丙基胺基-甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-(3-嗎啉-4-基甲基-環丁基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	N-[2-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-胺基)-乙基]-乙醯胺
	1-{3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-六氫吡啶-3-醇
	2-({3-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環丁基甲基}-胺基)-乙醇
	1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

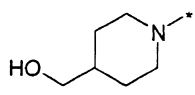
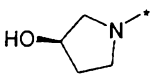
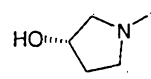
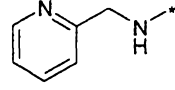
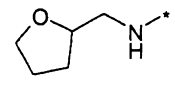
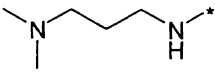
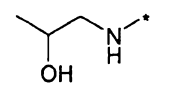
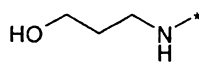
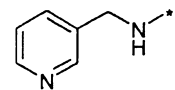
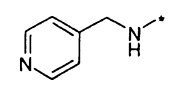
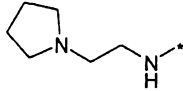

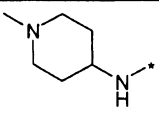
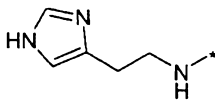
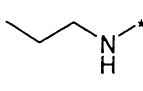
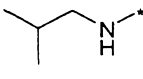
或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。

97. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：



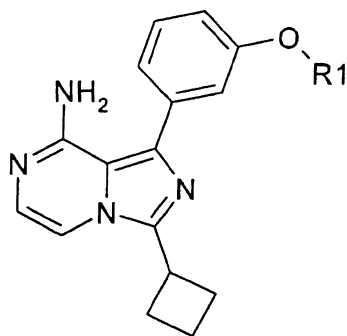
R1	名稱
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(2-二乙基胺基-乙基)醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啉-3-基]-環己基}嗎啉-4-基-甲酮

R1	名稱
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸苯甲基醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-甲基醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡啶-1-基-甲酮
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-六氫吡啶-1-基-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸丁基醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-乙醯基胺基-乙基)-醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基-六氫吡啶-1-基)-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸乙基-甲基-醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡咯啶-1-基-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸環丙基醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸苯基醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮
	4-{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧基}-六氫吡啶-2-酮
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

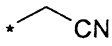
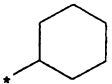
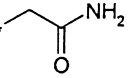
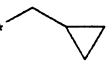
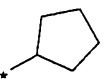
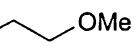
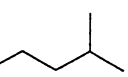
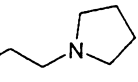
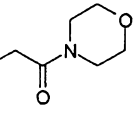
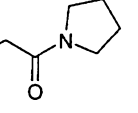
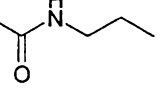
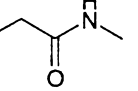
R1	名稱
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(4-羥基甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮
	(4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基)-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(四氫呋喃-2-基甲基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(3-二甲基胺基-丙基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-羥基-丙基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(3-羥基-丙基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基]-環己烷羧酸(吡啶-3-基甲基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(吡啶-4-基甲基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(2-吡咯啉-1-基-乙基)-醯胺
	{4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己基}-吡啶-1-基-甲酮
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸丙基醯胺
	4-[8-胺基-1-(3-苯甲基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-環己烷羧酸異丁基-醯胺

或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。

98. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：

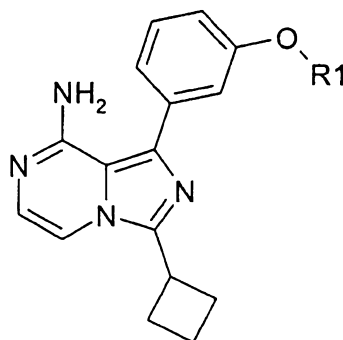


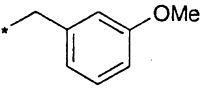
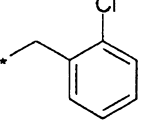
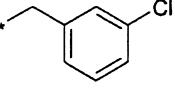
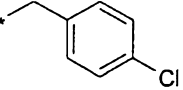
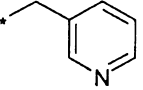
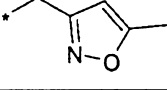
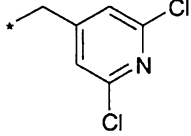
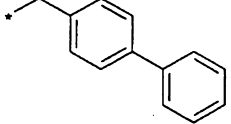
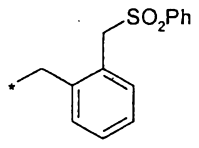
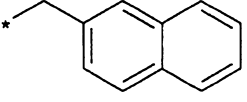
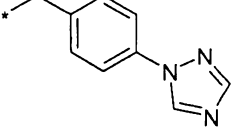
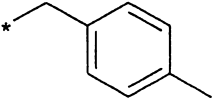
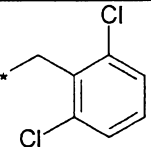
R1	名稱
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙醇
	3-環丁基-1-(3-苯乙基氧-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-(3-異丁氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-(3-環己基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙酸第三丁酯
	1-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-丁-2 酮
	[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙酸甲酯
	3-環丁基-1-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-甲基-丁-2-烯基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺

R1	名稱
	[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙腈
	3-環丁基-1-(3-環己基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-乙醯胺
	3-環丁基-1-(3-環丙基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-(3-環戊基甲氧基-苯基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-1-嗎啉-4-基-乙酮
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-1-吡咯啉-1-基-乙酮
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-N-丙基-乙醯胺
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基]-N-甲基-乙醯胺

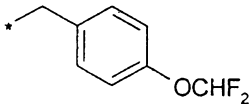
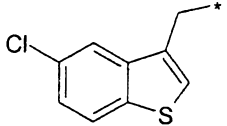
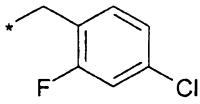
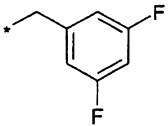
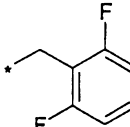
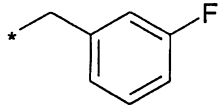
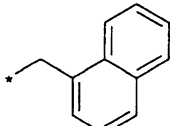
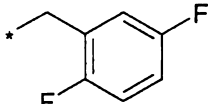
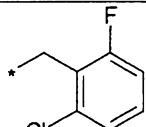
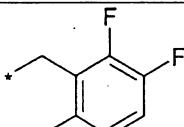
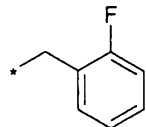
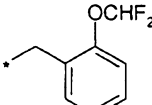
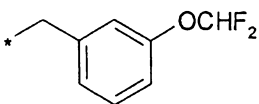
或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。

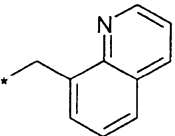
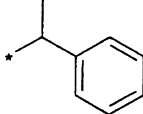
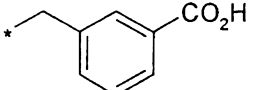
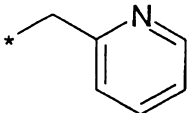
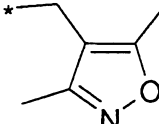
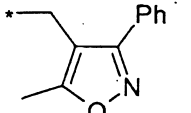
99. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：



R1	名 稱
	3-環丁基-1-[3-(3-甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-[3-(2-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-[3-(3-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-[3-(4-氯-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2,6-二氯-吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-[3-(聯苯-4-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	1-[3-(2-苯磺酰基-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(喹-2-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(4-甲基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2,6-二氯-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

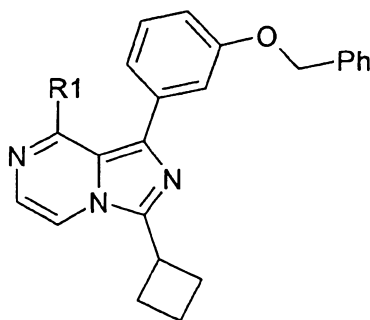
R1	名稱
	3-環丁基-1-[3-(3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-(3-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-[3-(聯苯-2-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	4-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯基氰
	3-環丁基-1-[3-(2,3-二氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3,5-二甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	2-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-苯基氰
	3-環丁基-1-[3-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3,4-二氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-[3-(苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3,4,5-三氟-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-氟-5-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺

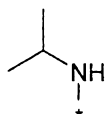
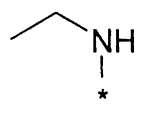
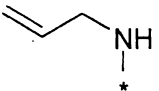
R1	名稱
	3-環丁基-1-[3-(4-二氟甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-[3-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲氧基)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-[3-(4-氯-2-氟-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3,5-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2,6-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(萘-1-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2,5-二氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	1-[3-(2-氯-6-氟-苯甲基氧)-苯基]-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2,3,6-三氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-氟-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(2-二氟甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3-二氟甲氧基-苯甲基氧)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺

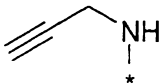
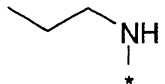
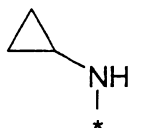
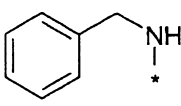
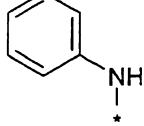

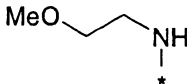
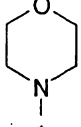
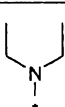
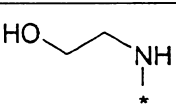
R1	名稱
	3-環丁基-1-[3-(喹啉-8-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(1-苯基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-[3-(8-胺基-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)-苯氧基甲基]-苯甲酸
	3-環丁基-1-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺
	3-環丁基-1-[3-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基胺

或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。

100. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群中：



R1	名稱
	[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-異丙基-胺
	[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-乙基-胺
	烯丙基-[1-(3-苯甲基氧-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-胺

R1	名稱
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-丙-2-炔基-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-丙基-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-環丙基甲基-胺
	苯甲基-[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-苯基-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-甲基-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺
	1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-8-嗎啉-4-基-咪唑并[1,5-a]吡啉
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-二乙基-胺
	[1-(3-苯甲氧基-苯基)-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡啉-8-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺

或其醫藥上可接受之鹽，其中\*為附接點。