



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I515187 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100146391

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D403/06 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/16 歐洲專利局

10195468.3

(71)申請人：健生科學愛爾蘭無限公司(愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：庫伊曼斯 路威格 COOYMANS, LUDWIG PAUL (BE)；丹敏 山繆 (BE)；胡麗
麗 HU, LILI (NL)；喬克斯 提姆 JONCKERS, TIM HUGO MARIA (BE)；拉波伊
森 皮耶 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；塔里 阿德拉
TAHRI, ABDELLAH (BE)；凡德維 山卓琳 VENDEVILLE, SANDRINE MARIE
HELENE (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 01/95910A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 88 頁

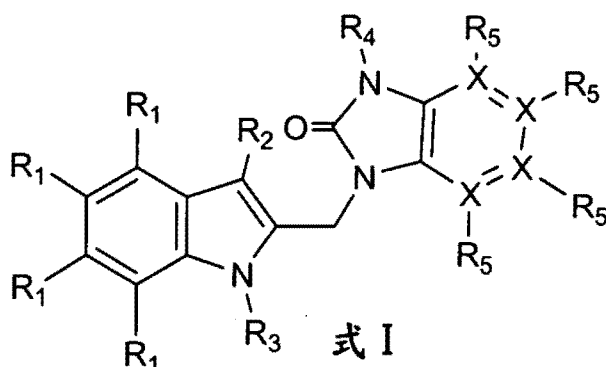
(54)名稱

作為呼吸道融合病毒抗病毒劑之吡啶類

INDOLES AS RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS ANTIVIRAL AGENTS

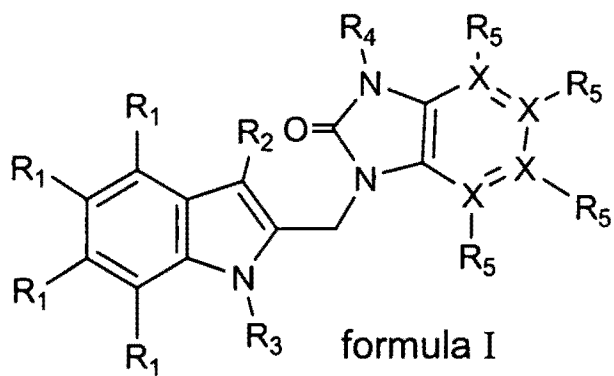
(57)摘要

對 RSV 複製具有抑制活性及具有式 I 之吡啶、



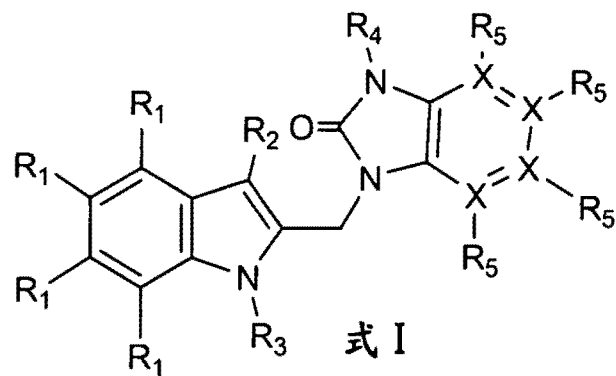
其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯合物或立體化學異構物形式；包含這些化合物作為
活性成份之組成物，及用於製備這些化合物和組成物之方法。

Indoles having inhibitory activity on RSV replication and having the formula I



the prodrugs, N-oxides, addition salts, quaternary amines, metal complexes and stereochemically isomeric forms thereof; compositions containing these compounds as active ingredient and processes for preparing these compounds and compositions.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100146391

C07D403/06 (2006.01)

※ 申請日：100.12.15

※ IPC 分類：

C07D405/14 (2006.01)

C07D421/04 (2006.01)

A61K31/4187 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

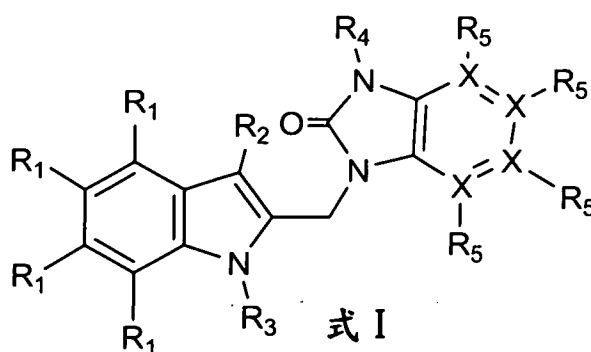
作為呼吸道融合病毒抗病毒劑之吲哚類

INDOLES AS RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

ANTIVIRAL AGENTS

二、中文發明摘要：

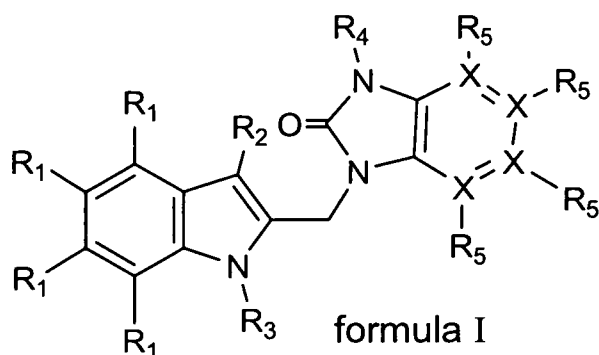
對 RSV 複製具有抑制活性及具有式 I 之吲哚、



其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯合物或立體化學異構物形式；包含這些化合物作為活性成份之組成物，及用於製備這些化合物和組成物之方法。

三、英文發明摘要：

Indoles having inhibitory activity on RSV replication and having the formula I



the prodrugs, N-oxides, addition salts, quaternary amines, metal complexes and stereochemically isomeric forms thereof; compositions containing these compounds as active ingredient and processes for preparing these compounds and compositions.

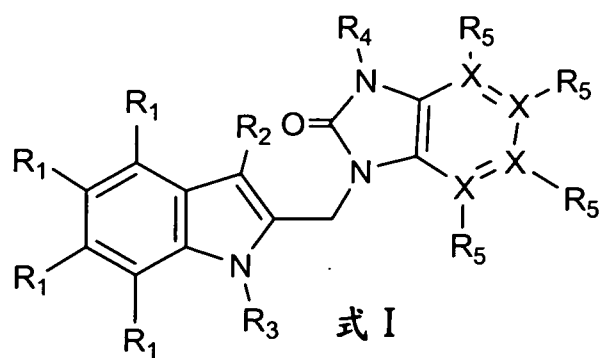
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有抗病毒活性，特別是對呼吸道融合病毒(RSV)之複製具有抑制活性之引哂。本發明進一步係關於製備這些引哂、包含這些化合物之組成物，及此等化合物於治療呼吸道融合病毒感染之用途。

【先前技術】

人類 RSV 或呼吸道融合病毒為一大的 RNA 病毒，副黏液病毒科，肺炎病毒亞科以及牛 RSV 病毒之成員。人類 RSV 造成全世界各年齡層人之一系列呼吸道疾病。其為嬰兒和兒童期下呼吸道疾病之主因。超過一半的嬰兒在其出生第一年遭逢 RSV，及幾乎所有的嬰兒在其出生前二年內遭逢 RSV。幼兒感染可能會造成持續多年的肺損傷及可能造成日後的慢性肺疾病(慢性哮喘、氣喘)。較大的兒童和成人常會因 RSV 感染而罹患(嚴重)一般的感冒。在老年階段，易感染性再度增加，且 RSV 已涉及許多老年人肺炎之爆發，造成重大死亡率。

被特定亞型的病毒感染並不會使你在下個冬季免於後來遭相同亞型之 RSV 分離株感染。因此，儘管僅存有二種亞型 A 和 B，RSV 之再感染仍為常見的。

目前僅有三種已核准用於對抗 RSV 感染之藥物。第一種為利巴韋林(ribavirin)，一種核苷類似物，係用於住院兒童之嚴重 RSV 感染的噴霧治療。噴霧之給藥

路徑、毒性(致畸性之風險)、成本和高變性功效限制了其用途。其他二種藥 RespiGam[®](RSV-IG)和 Synagis[®](帕利珠單抗(palivizumab))，為多株抗體和單株抗體免疫刺激劑，希望係以預防的方式來使用。二種皆非常昂貴並需要非經腸給藥。

其他企圖開發安全和有效的 RSV 疫苗迄今皆失敗。不活化疫苗無法防禦疾病，且事實上在某些案例中，在後續的感染期間增加了疾病。活性減毒疫苗已有嘗試但成果有限。顯然，需要一有效、無毒及給藥容易之抗 RSV 複製的藥物。能以經口給藥提供抗 RSV 複製之藥物應為特佳的。

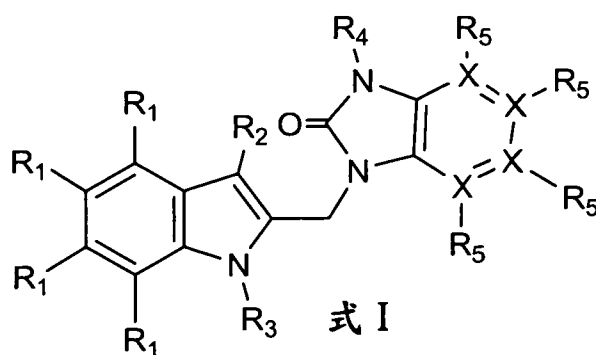
WO 01/95910 為一標題為「咪唑并吡啶和咪唑并嘧啶抗病毒劑」之參考文獻，其事實上係關於苯并咪唑抗病毒劑。文中，提出化合物具有抗病毒活性，而帶有超過從 0.001 μM 高至 50 μM 之廣泛範圍的 EC_{50} 值(其無法正常地表現所欲的生物活性)。另一參考文獻為 WO 03/053344，係關於具相同的活性範圍之經取代 2-甲基-苯并咪唑 RSV 抗病毒劑。另外相同活性範圍之化合物的相關背景參考文獻為 WO 02/26228，其係關於苯并咪唑酮抗病毒劑。一就結構-活性關係之參考文獻，有關 5-經取代苯并咪唑化合物之 RSV 抑制作用為 X.A. Wang 等人，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598。

欲提供具抗病毒活性之新藥物。特言之，所欲的係

提供具 RSV 複製抑制活性之新藥物。另外，欲修正化合物結構，使其得以取得先前技術之較強區域中抗病毒生物活性之量級(亦即在上述所提之至高 50 μ M 範圍的基礎上)，及較佳地以約最佳活性之範圍，更佳地甚至比本項技術中所揭示的化合物更強的活性範圍。進一步欲找出具有口服抗病毒活性之化合物。

【發明內容】

為了能更佳地說明一或多個前述需求，本發明在一方面提出以式 I 表示之抗病毒吡啶化合物、其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯合物或立體化學異構物形式；



其中各 X 獨立地為 C 或 N；

R₁ 係由下列之群族中選出：H、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆ 烷氧基、N(R₆)₂、CO(R₇)、CH₂NH₂、CH₂OH、CN、C(=NOH)NH₂、C(=NOCH₃)NH₂、C(=NH)NH₂、CF₃、OCF₃ 及 B(OH)₂；B(O-C₁-C₆ 烷基)₂；

R₂ 係由下列組成之群族中選出：H、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆ 烷氧基和 CO(R₇)；

R_3 為 $-(CR_8R_9)_n-R_{10}$;

R_4 係由下列組成之群族中選出：H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 SO_2-R_8 、 CH_2CF_3 、 SO_2CH_3 或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環；

當 X 為 C 時則有 R_5 存在係，且係由下列組成之群族中選出：H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $CO(R_7)$ 、 CF_3 和鹵素；

當 X 為 N 時 R_5 不存在；

R_6 係由下列組成之群族中選出：H、 C_1 - C_6 烷基、 $COOCH_3$ 和 $CONHSO_2CH_3$ ；

R_7 係由下列組成之群族中選出：OH、O(C_1 - C_6 烷基)、 NH_2 、 $NHSO_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $NHSO_2NHCH_3$ 、 $NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $NHSO_2(C_3-C_7 \text{ 環烷基})$ 和 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 NR_8R_9 、 NR_9R_{10} ；

n 為從 2 至 6 之整數；

R_8 和 R_9 各自獨立地係選自 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基，或 R_8 和 R_9 共同形成一個 4 至 6 員脂系環，其視需要含有一或多個由 N、S、O 之群族中選出之雜原子；

R_{10} 係由下列組成之群族中選出：H、 C_1 - C_6 烷基、OH、CN、F、 CF_2H 、 CF_3 、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $CONR_8R_9$ 、 $COOR_8$ 、 $CONR_8SO_2R_9$ 、 $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ 、 NR_8R_9 、 NR_8COOR_9 、 $OCOR_8$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 SO_2R_8 或或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環。

在較佳的實施例中， R_7 係由下列組成之群族中選出： OH 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 NH_2 、 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ 環烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ ；

R_8 和 R_9 各自獨立地係選自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基，

或 R_8 和 R_9 共同形成一個 4 至 6 員脂系環，其視需要含有一個由 N 、 S 、 O 之群族中選出之雜原子；

R_{10} 係由下列組成之群族中選出： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 OH 、 CN 、 F 、 CF_2H 、 CF_3 、 CONR_8R_9 、 COOR_8 、 $\text{CONR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{CON}(\text{R}_8)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8\text{R}_9)$ 、 NR_8R_9 、 NR_8COOR_9 、 OCOR_8 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_8 或或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環。

較佳地， R_4 係由下列組成之群族中選出： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{SO}_2\text{-R}_8$ ，或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環。

在另一方面，本發明係關於前述化合物於溫血動物，較佳地人類中，治療 RSV 感染之用途。又在另一方面，本發明係提出於有此需要之對象中治療病毒性 RSV 感染之方法，其包括投予該對象一有效量之上述定義化合物。又在另一方面，本發明係在於上述定義之化合物用於製造治療 RSV 感染之醫藥品之用途。

在另一方面，本發明係關於包括上述定義化合物和醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

又在另一方面，本發明係提供製備上述定義化合物之方法。

本發明之詳細說明

式 I 之分子，一反先前技術，在一邊(如圖示在化學式的左邊)具有一經取代之吡啶基團。本發明，廣義上來說，係以這些經取代吡啶化合物一般具有有利的 RSV 抑制活性之正確判斷的認知為基礎。再者，這些化合物能接近前述參考文獻可取得的範圍之較高區域(亦即 EC₅₀ 值之下限)的抗 RSV 活性。特言之，以這些化合物為基礎，分子結構可顯露出，就生物活性而言，甚至更勝於參考文獻的化合物。

本發明將就特定的實施例及有關特定實例進一步說明，但本發明不限於此，但僅受限於申請專利範圍。當術語「包括」用於本說明書和申請專利範圍中時，其不應排除其他元素或步驟。除非另有其他說明，否則在使用不明確或確定的物件中當提及一單數名詞例如「一」時，則此名詞係包括多數個該名詞。

術語「前藥」，如本文全文中所用係指藥理學上可接受的衍生物，例如酯類和醯胺類，以使得所產生之衍生物的轉化產物為如式(I)化合物所定義之具活性的藥物。Goodman 和 Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “Biotransformation of Drugs”, p. 13-15)描述之前藥係併入作為參考。前藥的特徵為良好的水溶解度和生物可利

用性，及在活體內容易代謝成具活性的抑制劑。

如文中所用 C_1 - C_6 烷基作為基團或基團之部分，係定義為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈的飽和烴基例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、戊基、己基、2-甲基丁基及其類似基。

C_1 - C_{10} 烷基作為基團或基團之部分，係定義為具有 1 至 10 原子之直鏈或支鏈的飽和烴基，例如 C_{1-6} 烷基所定義之基團及庚基、辛基、壬基、2-甲基己基、2-甲基庚基、癸基、2-甲基壬基及其類似基。

文中所用之術語「 C_2 - C_{10} 烯基」，作為基團或基團之部分，係指包括具有至少一個雙鍵，及較佳地具有一個雙鍵和 2 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈的不飽和烴基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、戊烯-1-基、戊烯-2-基、己烯-1-基、己烯-2-基、己烯-3-基、2-甲基丁烯-1-基、庚烯-1-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、2-甲基己烯-1-基、辛烯-1-基、辛烯-2-基、辛烯-3-基、辛烯-4-基、2-甲基庚烯-1-基、壬烯-1-基、壬烯-2-基、壬烯-3-基、壬烯-4-基、壬烯-5-基、2-甲基辛烯-1-基、癸烯-1-基、癸烯-2-基、癸烯-3-基、癸烯-4-基、癸烯-5-基、2-甲基壬烯-1-基及其類似基；每當 C_2 - C_{10} 烯基基團連接一雜原子時，其較佳地係經由飽和的碳原子來連接。

C_1 - C_6 烷氧基，作為基團或基團之部分，係定義為 O - C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基獨立地具有上述賦予之意

義。

C_3 - C_7 環烷基一般為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

術語「 $-(CR_8R_9)_n$ 」用於文中係定義為 n 個重複的 CR_7R_8 亞基團，其中這些亞基團係具獨立定義。

術語鹵素一般為氟、氯、溴和碘。

應注意，用於定義中任何分子基團上之各基的位置可在此基團之任何處，只要其為化學上穩定的即可。

除非另有指出，否則用於變數定義中之各基包括所有可能的異構物。例如戊基包括 1-戊基、2-戊基和 3-戊基。

當任何的變數在任何結構中出現一次以上時，各定義為獨立的。

每當用於下文時，術語「式(I)化合物」或「本發明化合物」或類似術語係指包括通式(I)之化合物、其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯合物和立體化學異構物形式。

應了解，某些式(I)化合物可含有一或多個對掌中心並以立體化學異構物形式存在。

術語「立體化學異構物形式」如上文所用係定義為式(I)化合物可能具有之所有可能的化合物，其係由相同原子藉由相同鍵合工序鍵結所製成，但具有不同的三維結構無法相互轉換。

除非另有提及或指出，否則化合物之化學名稱係涵

蓋該化合物可能具有的所有可能的立體化學異構物形式之混合物。該混合物可含有該化合物之基本分子結構的所有非對映異構物及/或鏡像異構物。本發明化合物之所有立體化學異構物形式，純形式或彼此之混合物係希望涵蓋在本發明之範圍內。

文中所提及之化合物和中間物之純的立體異構物形式係定義為實質上無該化合物或中間物之相同基本分子結構的其他鏡像異構物或非對映異構物形式之異構物。特言之，術語「立體異構上純的」係有關具有至少 80% 立體異構物過量值(亦即最少 90% 的一種異構物及最多 10% 之另一種可能的異構物)至高 100% 立體異構物過量值(亦即 100% 的一種異構物且無另一種異構物)之化合物或中間物，更特言之，具有 90% 至高達 100% 的立體異構物過量值，甚至更特言之，具有 94% 至高達 100% 的立體異構物過量值，及最特別地，具有 97% 至高達 100% 的立體異構物過量值。術語「鏡像異構上純的」及「非對映異構上純的」，應以類似的方式理解，但個別具有相關的鏡像異構物過量值，所指混合物之非對映異構物量值。

本發明化合物和中間物之純的立體異構物形式可藉由應用技術中已知的製程來製得。例如，鏡像異構物可藉由帶有光學活性的酸或鹼之其非對映異構物鹽類的選擇性結晶，彼此分離。其實例有酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸和樟腦磺酸。另外，鏡像

異構物可藉由層析技術使用對掌固定相來分離。該純的立體化學異構物形式亦可由適當起始物之對應的純立體化學異構物形式來衍生，其前提為此反應發生為立體專一性的。較佳地，若特定的立體異構物為所欲的，則該化合物應以立體專一性的製備方法來合成。這些方法有利地應運用鏡像異構上純的起始物。

式(I)之非對映異構性外消旋物可藉由習用的方法來分離。可有利地使用之適合的物理分離法有，例如選擇性結晶和層析，例如管柱層析。

對於某些式(I)化合物、其前藥、N-氧化物、鹽類、溶劑化物、四級胺或金屬錯合物及用於其製備之中間物，絕對立體化學組態並非以實驗測定。熟習本項技術者能使用技術中已知的方法，例如 X-光繞射來測定此等化合物之絕對立體化學組態。

本發明亦希望包括所有出現在本發明化合物原子中之同位素。同位素包括該等具有相同原子數但質量數不同之原子。例如通用實例(不限於)，氫之同位素包括氕和氘。碳之同位素包括 C-13 和 C-14。

對於治療用途，式(I)化合物之鹽類為該等其中反離子為醫藥上可接受之鹽類。然而，非醫藥上可接受的酸和鹼之鹽類亦可適用，例如用於製備或純化醫藥上可接受的化合物。所有的鹽類，無論是否為醫藥上可接受的，係包括在本發明之範圍內。

如上文所提之醫藥上可接受的酸和鹼加成鹽係指

包括式(I)化合物能形成之具治療活性、無毒的酸和鹼加成鹽形式。醫藥上可接受的酸加成鹽可藉由將鹼形式以此適合的酸處理而方便製得。適合的酸包括，例如無機酸，例如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似的酸；或有機酸例如乙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(亦即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、馬來酸、延胡索酸、蘋果酸(亦即羥丁二酸)、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸(cyclamic acid)、柳酸、對氨基柳酸、帕莫酸及類似酸。

反之，該鹽形式可藉由以適合的鹼處理轉變成游離鹼形式。

含有酸性質子之式(I)化合物亦可藉由以適合的有機和無機鹼處理，轉變為其無毒的金屬或胺加成鹽。適合的鹼鹽形式包括，例如銨鹽、鹼金屬和鹼土金屬鹽類，例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽及其類似物，含有機鹼之鹽類，例如苺星(benzathine)、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺(hydrabamine)，及胺基酸之鹽類，例如精胺酸、離胺酸及其類似物。

術語加成鹽，如上文所用亦包括式(I)化合物以及其鹽類所能形成的溶劑化物。此等溶劑化物有，例如水合物、醇合物及其類似物。

術語「四級胺」，如上文所用係定義為式(I)化合物藉由式(I)化合物之鹼性氮和適合的四級化劑，例如視需

要經取代之烷基鹵化物或芳烷基鹵化物，例如碘甲烷或苯甲基碘間之反應，所能形成的四級銨鹽。其他具有良好離去基團之反應物亦可使用，例如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯及對甲苯磺酸烷基酯。四級胺具有帶正電之氮。醫藥上可接的反離子包括氯、溴、碘、三氟乙酸基和乙酸基。所選的反離子可使用離子交換樹脂導入。

本發明化合物之 *N*-氧化物形式係指包括其中一或數個氮原子氧化成所謂的 *N*-氧化物之式(I)化合物。

應了解，式(I)化合物可具有金屬鍵結、螯合、錯合性質，及因此可以金屬錯合物或金屬螯合物存在。此等式(I)化合物之金屬化衍生物係希望包括在本發明之範圍內。

某些式(I)化合物亦可以其互變異構物的形式存在。雖然此等形式在上述化學式中並未明確指出，但係希望包括在本發明之範圍內。

應了解，本發明化合物，就前述式 I 之左邊和右邊部分，提出廣泛的各種修改。

在無損於本發明整體範圍下，特定實施例係更詳細討論如下。

在一較佳的實施例中， R_1 係由下列組成之群族中選出：H、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 和 OCF_3 。在另一較佳的實施例中，位於 $N-R_3$ 對位之 R_1 係由 H、鹵素組成之群族中選出，且所有其他的 R_1 皆為 H。在另外較佳

的實施例中，鹵素為溴或氯。

在另外較佳的實施例中， R_3 包括 $-(CR_8R_9)_n$ 鏈，其中 R_8 和 R_9 較佳地為 H 且 n 為 2-4。較佳地 R_{10} 係由係由下列組成之群族中選出： OH 、 F 、 CF_2H 、 CF_3 、 SO_2R_8 和 CN 。 R_8 較佳地為甲基。

在一較佳的實施例中， R_4 為 C_3 - C_7 環烷基，更佳地環丙基。

在一較佳的實施例中，及更佳地配合其他較佳的實施例，一個 X 為 N，及其他 X' 為 C。在一最佳的實施例中，為 N 的 X 係位於 N- R_4 之對位。

較佳地最多一個 R_5 係由下列組成之群族中選出： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、鹵素。最佳地，所有的 R^5 皆為 H。

較佳的化合物為下表 1 所列之化合物。最佳的為編號 1、2 和 3 之化合物。

式 I 化合物可藉由下述方法，使用有機化學技術中已知的合成方法，或熟習本項技術者熟悉的修飾和衍生作用來製備。用於本文之起始物可從市面購得或可藉由本項技術者已知的習用方法，例如標準參考書籍中所揭示的方法來製備。較佳的方法包括(但不限於)下述之方法。

在任何下列合成順序期間，可能必須及/或希望保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。其可藉由習用的保護基團來達成，例如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts,

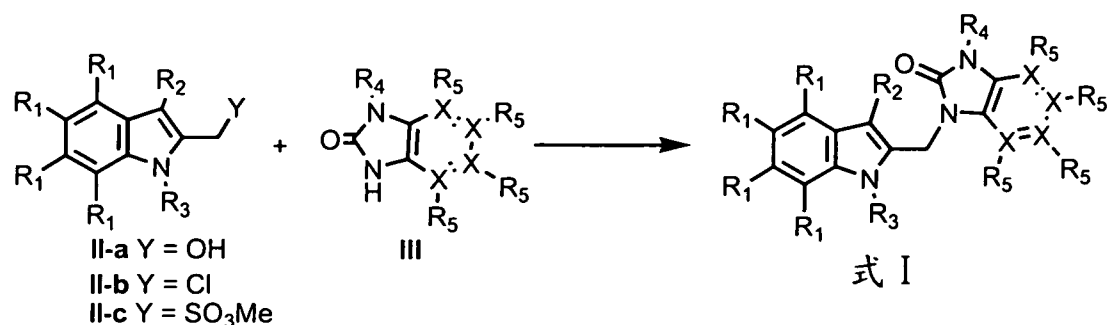
Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999 中所述之保護基團，該文係以引用的方式併入。

式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽類，可根據下文所論述的反應流程來製備。除非另有指出，否則流程中之取代基係如上所定義。產物之分離和純化係以一般化學技術者所知之標準製程來進行。

流程 1 係說明製備式 I 化合物之方法，其中 R_1 至 R_5 和 X 係如上所定義。

有關流程 1，式 I 化合物可藉由將 2-羥基亞甲基吡啶 II-a 與 N^3 -經取代 2-側氧基-咪唑并吡啶，或與 N^3 -經取代 2-側氧基-咪唑苯 III，以本項技術已知的方法，例如光延反應(Mitsunobu reaction)，其係使用氮雜二異丙基二羧酸酯及三苯基磷於適合的溶劑例如 DMF 或 THF 中偶合，加以合成。另外，式 I 化合物可藉由置換 Y，其為鹵化物，較佳地氯 II-b，或磺酸例如甲磺酸 II-c，在鹼例如氫化鈉、碳酸鉀或碳酸鈉之存在下，於適合的溶劑例如 DMF 或 THF 中製備。

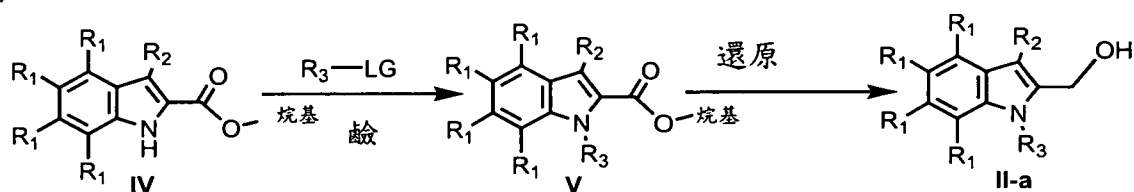
流程 1



製備化合物 II-a

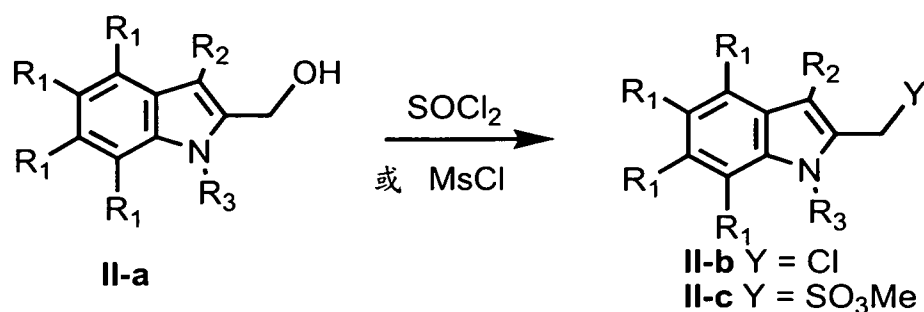
用於本發明之起始物 IV 係從市面上購得，或可(但不限於)以本項技術已知的方法，例如賴塞爾特合成(Reissert synthesis)或費雪合成(Fischer synthesis)來合成，將此等吲哚與 R_3 -LG(其中 LG 為一離去基，例如鹵化物，較佳地溴，或磺酸基)，在鹼例如氫化鈉、碳酸鉀或碳酸鈉之存在下，於適合的溶劑例如 DMF 或 THF 中反應，得到化合物 V (流程 2)。化合物 V 之烷基酯轉變為醇 II-a 係以金屬氫化物例如氫化鋰鋁或硼氫化鈉，於適合的溶劑例如 THF、甲醇或乙醇中進行。

流程 2



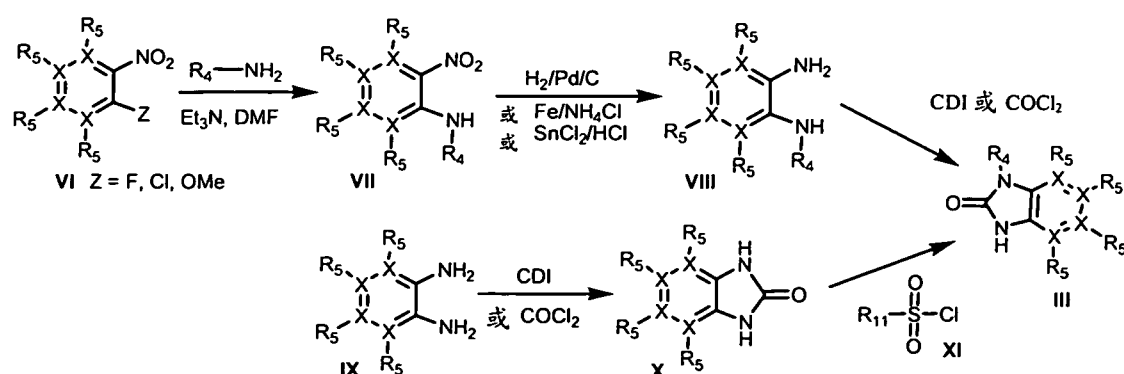
將醇 II-a 以亞硫醯氯處理，得到 2-氯甲基吲哚 II-b。另外，醇 II-a 可藉由與甲磺醯氯，在有機鹼例如三乙胺或二異丙基乙基胺之存在下，於適合的溶劑例如二氯甲烷中反應轉變為中間物 II-c(流程 3)。

流程 3



化合物 **III** 可使用流程 4 中所述之製程來合成。硝基吡啶或硝基芳基 **VI** 之 Z(其為鹵化物，較佳地氟，或烷氧基，較佳地甲氧基)係以胺於適合的溶劑例如 THF 或 DMF 中，在有機鹼例如三乙胺或二異丙基乙基胺之存在下置換，得到化合物 **VII**。硝基基團還原成胺 **VIII** 可以催化的方式，使用氫氣在催化劑例如鈀或鉑之存在下，於適合的溶劑例如甲醇中來進行，或以化學計量的方式，使用鐵，在氯化銨或氯化錫的存在下，於濃鹽酸的存在下進行。將生成的二胺 **VIII** 使用 CDI、光氣(phosgene)或三光氣(triphosgene)，於溶劑例如乙腈或 THF 中環化，得到 *N*³-經取代之苯并咪唑酮 **III**。另外，式 **III** 之化合物可以市售的二苯胺 **IX** 為起始物，將其藉由 CDI、光氣或三光氣環化，得到式 **X** 之中間物。**X** 之尿素氮的烷化或磺醯化可以市售的醇，藉由光延反應，或藉由置換式 **XI** 化合物中的氯來進行，得到式 **III** 化合物。

流程 4



式(I)化合物可依照技術中已知的三價氮轉變成其 *N*-氧化物形式之製程，轉變為對應的 *N*-氧化物形式。該 *N*-氧化物反應一般可藉由將式(I)起始物與適當的有機或無機過氧化物反應來進行。適當的無機過氧化物包括，例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當的有機過氧化物包括，例如過氧苯甲酸、經鹵基取代之過氧苯甲酸，例如 3-氯過氧苯甲酸，過氧烷酸，例如過氧乙酸，烷基氫過氧化物，例如第三丁基氫過氧化物。適合的溶劑有，例如水、低級醇，例如乙醇及其類似物、烴類例如甲苯、酮類例如 2-丁酮、鹵化烴例如二氯甲烷及此等溶劑之混合物。

式(I)化合物之純的立體化學異構物形式可應用技術中已知的製程來製得。非對映異構物可藉由物理性方法例如選擇性結晶和層析技術，例如逆流分布、液相層析及其類似技術來分離。

如上文所述的方法製備之式(I)化合物一般為鏡像異構物之外消旋混合物，其可依照技術中已知的解析製程相互分離。充分鹼性或酸性之式(I)外消旋化合物可藉由與個別適合的對掌性酸、對掌性鹼反應，轉變為對應的非對映異構性鹽類形式。該非對映異構性鹽形式隨後可藉由例如選擇性或分步結晶分離，及鏡像異構物可藉由鹼或酸從其中游離出。另一種分離式(I)化合物之非對映異構物形式的方法包括液相層析，特別是使用對掌固定相之液相層析。該純的立體化學異構物形式亦可由對

應的適當起始物之純立體化學異構物形式來衍生，其前提為此反應發生為立體專一性的。較佳地，若特定的立體異構物為所欲的，則該化合物應以立體專一性的製備方法來合成。這些方法有利地應運用鏡像異構上純的起始物。

在另一方面，本發明係關於包括治療上有效量之如文中所述式(I)化合物，或文中所述之式(I)化合物之任何亞群的化合物及醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。在本內文中治療上有效量為在受感染的對象或處於感染風險之對象中，足以預防性對抗、安定或降低病毒感染，特別是 RSV 病毒感染之量。又在另一方面，本發明係關於製備如文中所述之醫藥組成物之方法，其係包括將醫藥上可接受載劑與治療上有效量之如文中所述的式(I)化合物，或如文中所述的式(I)化合物之任何亞群的化合物密切混合。

因此，本發明化合物或其任何實施例可調配成各種給藥目的之醫藥形式。就適當的組成物可引用的為通常用於全身性給藥之組成物。就製備本發明之醫藥組成物，係將一有效量之特定的化合物，視需要另外的鹽形式或金屬錯合物作為活性成份，與醫藥上可接受載劑組合成緊密的混合物，該載劑依照投予所欲之製備物形式可採取各種形式。這些醫藥組成物所欲的為適合(特別是)口服、直腸、經皮或以非經腸注射給藥之單一劑型。例如，在製備口服劑型之組成物中，任何常見的醫藥媒

劑皆可使用，例如在口服液體製備物例如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液和溶液之情況下為水、甘油、油脂、醇類及其類似物；或例如在散劑、丸劑、膠囊和錠劑之情況下為固體載劑，例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、結著劑、崩解劑及其類似物。因為其給藥容易，所以錠劑代表最有利的口服單位劑型，在此情況下顯然係使用固體載劑。就非經腸組成物，雖然可包括例如幫助溶解之其他的成份，但載劑通常包括(至少大部分)無菌水。可製備可注射溶液，例如，其中該載劑係包括食鹽水溶液、葡萄糖溶液或食鹽水和葡萄糖溶液之混合物。亦可製備可注射懸浮液，就此情況可使用適合的液體載劑、懸浮劑及其類似物。亦可包括其在使用前可被即刻轉變為液體形式製備物之固體形式的製備物。在適合經皮給藥的組成物中，載劑視需要包括促穿透劑及/或適合的濕潤劑，視需要與較小比例之適合的任何天然添加劑組合，其中該添加劑對皮膚不會引起顯著的有害效應。

本發明之化合物亦可經口吸入或吹入，藉由經由此方式給藥之技術中所用的方法和調配物來給藥。因此，一般而言，本發明之化合物可以溶液、懸浮液或乾粉的形式投至肺部，以溶液為較佳。任何開發用於經口吸入或吹入來遞送溶液、懸浮液或乾粉之系統皆適合本發明化合物之投藥。

因此，本發明亦提供適合以吸入或吹入經由口部給藥之醫藥組成物，其包括式(I)化合物及醫藥上可接受載

劑。較佳地，本發明化合物係經由吸入噴霧化或氣霧化劑量之溶液來給藥。

將前述的醫藥組成物調配成容易給藥和劑量一致的單位劑型為特別有利。如文中所用，單位劑型係指適合用作單一劑量之物理上離散單位，各單位含有經計算產生所欲治療效果之預定量的活性成份結合所需的醫藥載劑。此等單位劑型之實例有錠劑(包括刻痕或膜衣錠)、膠囊、丸劑、栓劑、散袋劑、片劑、可注射溶液或懸浮液及其類似物，和其分開多層劑。

式(I)化合物顯現抗病毒性質。可使用本發明化合物和方法治療之病毒感染包括由正-和副黏液病毒，及特別是人類和牛呼吸道融合病毒(RSV)所引起的感染。再者，許多的本發明化合物具有抗 RSV 突變株之活性。另外，許多的本發明化合物顯示有利的藥物動力學特徵並在生物可利用性上具引人的特質，其包括可接受的半衰期、AUC 和峰值及無不良的現象，例如起作用不夠快和組織保留。

本發明化合物之活體外抗 RSV 病毒活性係如說明書實驗部分所述來試驗並亦可於病毒產量減少分析中驗證。本發明化合物之活體內抗 RSV 病毒活性可如 Wyde 等人 (Antiviral Research (1998), 38, 31-42) 中所述，於試驗模型中使用棉花大鼠來驗證。

由於其抗病毒特性，特別是其抗 RSV 特性，式(I)化合物或其任何實施例、其前藥、*N*-氧化物、加成鹽、

四級胺、金屬錯合物及立體化學異構物形式皆可用於治療受到病毒感染，特別是 RSV 感染之個體，及用於預防這些感染。一般而言，本發明化合物可用於治療受病毒感染，特別是呼吸道融合病毒感染之溫血動物。

本發明或其任何實施例之化合物因此可用做醫藥。該作為醫藥之用途或治療方法係包括將一有效對抗病毒感染(特別是 RSV 感染)相關症狀之量，全身性投予感染病毒之對象或易受病毒感染之對象。

本發明亦關於本發明或其任何實施例之化合物於製造醫藥品供治療或預防病毒感染，特別是 RSV 感染之用途。

本發明進一步係關於治療被病毒感染，或處於病毒感染，特別是 RSV 感染風險之溫血動物之方法，該方法包括投予一抗病毒上有效量之文中所述的式(I)化合物，或文中所述的式(I)化合物之任何亞群的化合物。

一般而言，預計每日的抗病毒有效量應從 0.01 mg/kg 至 500 mg/kg 體重，更佳地從 0.1 mg/kg 至 50 mg/kg 體重。適合的係將所需劑量以二、三、四或多次的亞劑量於一整天以適當的時間間隔給藥。該亞劑量可調配成單位劑型，例如每單位劑型含 1 至 1000 mg，及特別是 5 至 200 mg 的活性成份。

如熟習本項技術者所熟知的，給藥之精確劑量和頻率係依照所用之特定式(I)化合物、所欲治療之特定症狀、所欲治療特定症狀之嚴重度、年齡、體重、性別、

病症的範圍及特定病患之一般的身體狀況以及個體可能進行的其他醫療而定。再者，顯然依照治療對象之反應及/或依照開立本發明化合物處方之醫師的評估，該有效每日劑量可減少或增加。上文所提及之每日有效量範圍因此僅為指導準則。

又，可使用另外的抗病毒劑和式(I)化合物之組合物作為醫藥。因此，本發明亦關於含(a)式(I)化合物，及(b)另外的抗病毒化合物之產品，作為同時、分開或連續用於抗病毒治療之組合的製備物。不同的藥物可與醫藥上可接受載劑共同組合於單一製備物中。例如，本發明化合物可與干擾素 β 或腫瘤凋亡因子- α 組合，以用於治療或預防 RSV 感染。

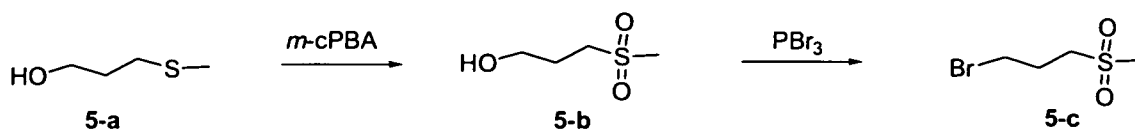
【實施方式】

本發明將於下文就有關下列非限定實例加以說明。

實例 1

中間物之合成

所有合成目標式 I 化合物所需的之中間物係如下列流程 5 至流程 9 所述來合成。



流程 5：合成 1-溴-3-(甲基磺醯基)丙烷 5-c

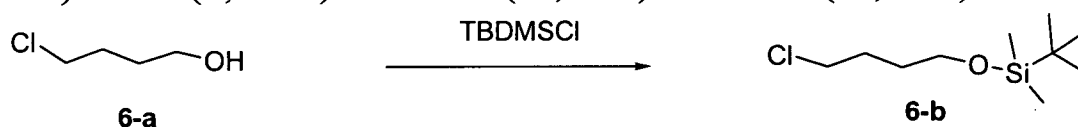
步驟 1：合成 3-(甲基磺醯基)丙-1-醇 5-b

將醇 5-a (200 g, 1900 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (2000

ml)。將混合物冷卻至 0°C。批次加入 *m*-CPBA 85% 之水中溶液(970 g, 5700 mmol, CAS 937-14-4)，將溫度保持在 0 至 5°C 間。加入後，讓混合物升溫至 25°C 並攪 15 h。將混合物經由矽藻土墊過濾。將濾液以快速管柱純化(溶離劑：石油醚：乙酸乙酯 = 3:1 及然後乙酸乙酯：甲醇 = 10:1)，得到中間物 **5-b** (75 g, 29%)。

步驟 2：合成 1-溴-3-(甲基磺基)丙烷 **5-c**

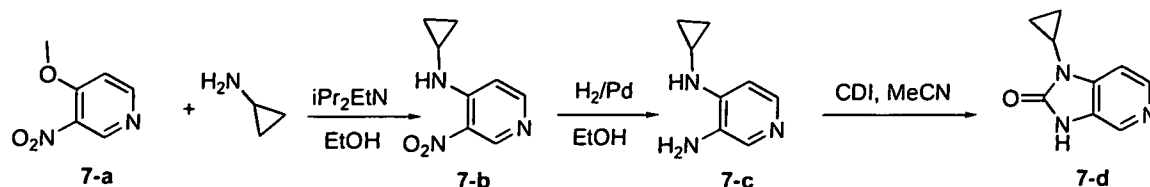
將中間物 **5-b** (75 g, 543 mmol) 溶於 CH₂Cl₂ (750 ml)。將混合物冷卻至 0°C。逐滴加入三溴化磷(53.6 mL, 570 mmol)，將溫度保持在 0 至 5°C 間。加入後，讓混合物升溫至 25°C 並攪拌 15 h。將混合物倒入冰-水中。將分離的有機層以鹽水(2 x 1500 mL)清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並於真空下蒸發，得到標題化合物 **5-c** (77 g, 71%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.25 – 2.40 (m, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.1-3.2 (m, 2H) 3.5-3.6 (m, 2H)。



流程 6：合成第三丁基(4-氯甲氧基)二甲基矽烷 **6-b**

於室溫將醇 **6-a** (100 g, 920 mmol) 溶於 CH₂Cl₂ (1000 ml)。將混合物冷卻至 0°C，然後加入咪唑(81.5, 1200 mmol)和 TBDMSCl (152 g, 1010 mmol)。將生成混合物於室溫攪拌 4 小時然後過濾。將濾液連續以 10% HCl 和鹽水清洗。將生成的溶液以 MgSO₄ 乾燥，過濾然後濃縮，得到標題化合物 **6-b** (100 g, 50%) 為無色油

狀物。



流程 7：合成 1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮
7-d

步驟 1：合成 *N*-環丙基-3-硝基吡啶-4-胺 7-b

將 4-甲氧基-3-硝基吡啶 7-a (CAS 31872-62-5) (200 g, 1300 mmol)、環丙基胺 (185.5 g, 3250 mmol) 和二異丙基乙基胺 (336 g, 2600 mmol) 之無水乙醇 (800 mL) 溶液回流 3 小時。將混合物冷卻至 0°C。以過濾收集固體。以冷乙醇 (150 mL) 清洗濾餅。將固體乾燥得到標題化合物 7-b (167 g, 72% 產率) 為白色粉末。

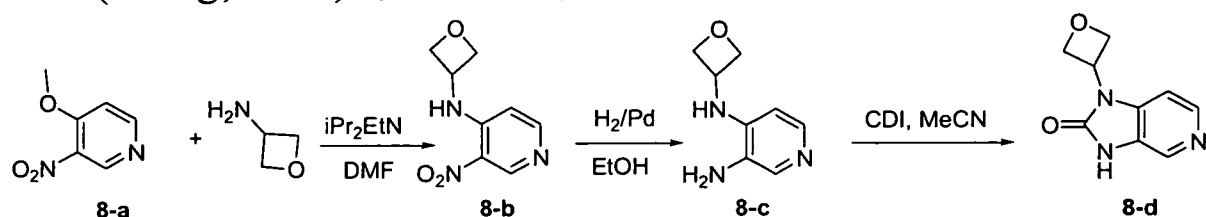
步驟 2：合成 *N*⁴-環丙基吡啶-3,4-二胺 7-c

將中間物 7-b (167 g, 932 mmol) 於乙醇 (1400 mL) 中之溶液於 20°C 以濕式 10% Pd/C (34 g) 作為催化劑，氫化 (50 Psi) 至隔夜。吸入 H₂ (3 eq) 後，將催化劑濾出並蒸發濾液。將殘餘物以甲基第三丁基醚清洗，得到標題化合物 7-c (133 g, 95%) 為黃色粉末。

步驟 3：合成 1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮
7-d

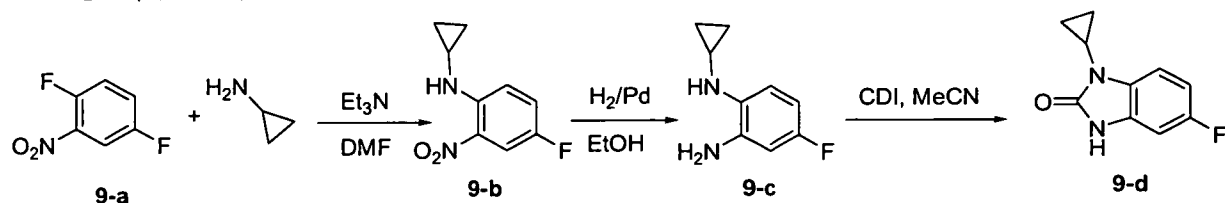
將羰基二咪唑 (151.8 g, 936 mmol) 於 0°C 加到中間物 7-c (133 g, 891.4 mmol) 之 CH₃CN (1800 mL) 溶液中。

讓反應混合物升溫至 10°C 並攪拌 1 小時。以過濾收集固體並以 CH₃CN (200 mL) 清洗，得到標題化合物 **7-d** (101 g, 65%) 為白色粉末。



流程 8：合成 1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **8-d**

化合物 **8-d** 係以與化合物 **7-d** 同樣的方式，使用 3-胺基氧雜環丁作為起始物所製備。



流程 9：合成 1-環丙基-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2(3*H*)-酮 **9-d**

步驟 1：合成 *N*-環丙基-4-氟-2-硝基苯胺 **9-b**

將 1,4-二氟-2-硝基苯 **9-a** (CAS 364-74-9) (15 g, 94.3 mmol) 溶於 DMF (500 mL)。加入環丙胺 (7 mL, 100 mmol)，接著加入三乙胺 (30 mL, 217 mmol)。將生成的混合物於室溫攪拌至隔夜。將混合物倒入水中並以二氯甲烷萃取，以 MgSO₄ 乾燥及濃縮。將橙色固體以管柱層析使用二氯甲烷和甲醇純化，得到中間物 **9-b** (16 g, 86%)

為橙色固體。

$m/z = 197 (M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.63 - 0.68 (m, 2 H), 0.88 - 0.95 (m, 2 H), 2.54 - 2.55 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H)

步驟2：合成 N^1 -環丙基-4-氟苯-1,2-二胺 **9-c**

將中間物 **12-b** (16 g, 82 mmol) 於乙醇 (200 mL) 中之溶液於室溫以濕式 10% Pd/C (34 g) 作為催化劑，氫化至隔夜。吸入 H_2 (3 eq) 後，將催化劑濾出並蒸發濾液。將殘餘物以乙醇清洗，得到標題化合物 **9-c** (12.8 g, 94%) 為白色固體。 $m/z = 167 (M+H)^+$ 。

步驟3：合成 1-環丙基-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2(3*H*)-酮 **9-d**

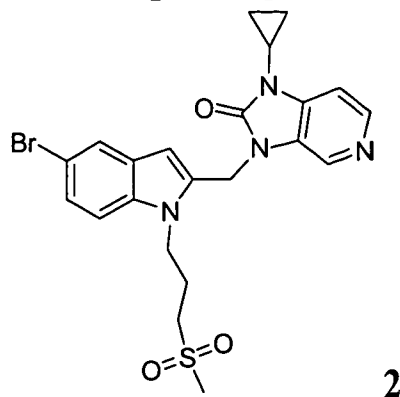
將羰基二咪唑 (13.15 g, 81 mmol) 於 0°C 加到中間物 **9-c** (12.8 g, 77.3 mmol) 之 CH_3CN (150 mL) 溶液中。讓反應升溫至室溫並攪拌 4 小時。移除溶劑，然後將殘餘物以管柱層析使用 CH_2Cl_2 /甲醇純化，得到淡棕色固體，將其以乙醚濕磨，得到化合物 **9-d** (7.4 g, 50%) 為白色固體。 $m/z = 193 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.99 - 1.08 (m, 2 H) 1.08 - 1.20 (m, 2 H) 2.89 (m, 1 H) 6.75 - 6.84 (m, 1 H) 6.87 (dd, $J=8.53, 2.51$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.53, 4.27$ Hz, 1 H) 10.33 (br. s., 1 H)

實例 2

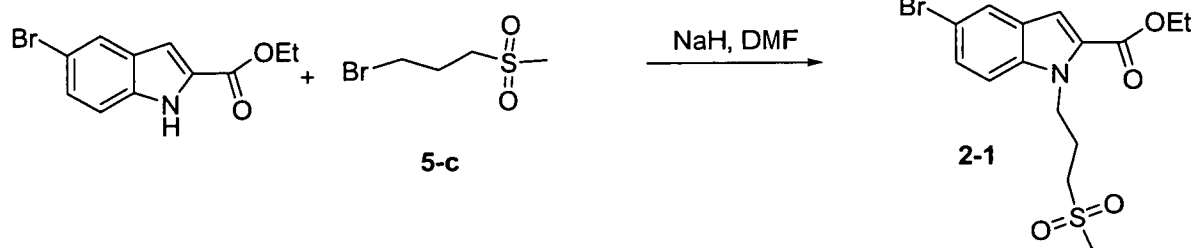
合成 3-((5-溴-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)甲

基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 2



2

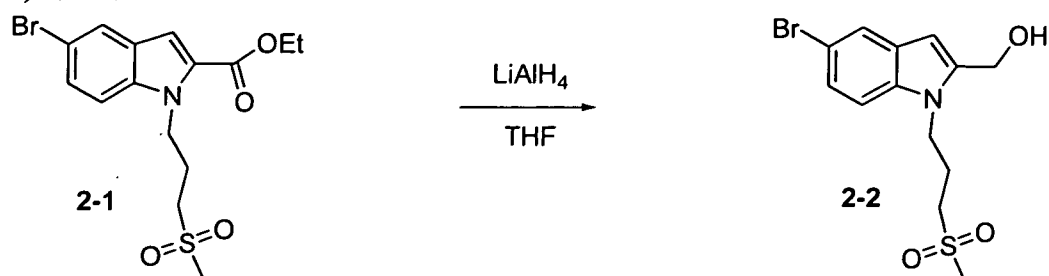
步驟 1：合成 5-溴-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯 2-1



將5-溴-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯(CAS 16732-70-0) (2.3 g, 8.6 mmol)溶於DMF(50 mL)。將混合物於室溫下攪拌，然後加入氫化鈉之60%礦物油懸浮液(0.52 g, 12.8 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌1小時，然後加入1-溴-3-(甲基磺醯基)丙烷**5-c** (2.6 g, 12.8 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌至隔夜。將混合物倒入冰/水溶液中並以乙酸乙酯萃取。將有機層以MgSO₄乾燥及濃縮，得到棕色粗油狀物。將粗產物以管柱層析使用二氯甲烷/甲醇純化，得到標題化合物**2-1** (3.2 g, 96%)為白色固體。

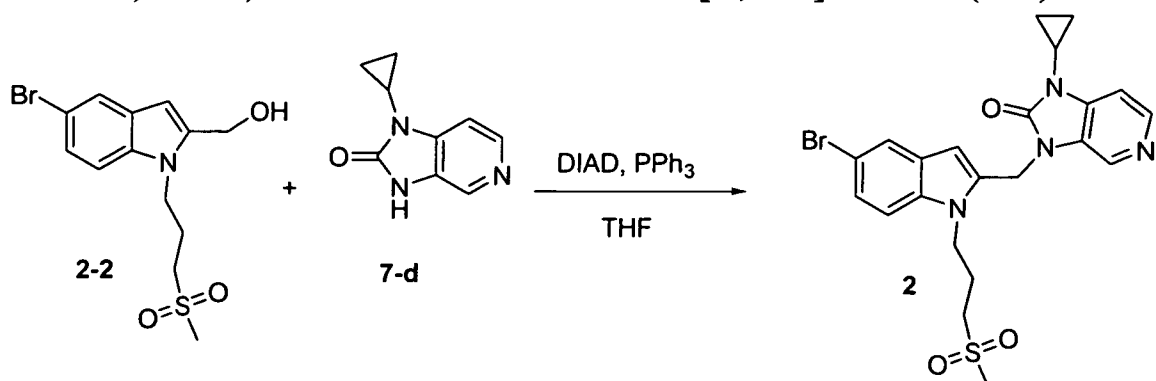
$m/z = 389$ (M+H)⁺.

步驟 2：合成(5-溴-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇 2-2



於中間物2-1 (3.2 g, 8.24 mmol)之THF (100 mL)溶液中在室溫加入氫化鋁鋁(2M之THF溶液, 5.2 mL, 10.4 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌至隔夜。將反應混合物加入乙酸乙酯和乙醇進行驟冷。將生成的混合物倒入冰/水溶液中，然後於矽藻土過濾。以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取水層。將組合的有機萃取液以鹽水(100 mL)清洗，以MgSO₄乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑純化。收集產物2-2(2.5 g, 88%)為白色固體。 $m/z = 347$ (M+H)⁺。

步驟 3：合成 3-((5-溴-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 2

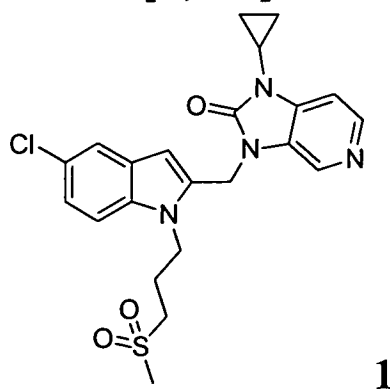


於經攪拌的中間物 **2-2** (0.5 g, 1.3 mmol)、三苯基膦 (0.37 g, 1.4 mmol) 和吡啶并苯并咪唑酮 **7-d** (0.34 g, 2 mmol) 之無水 THF (30 mL) 溶液中，於室溫逐滴加入 DIAD (94%, 0.71 mL, 1.36 mmol)。將反應混合物攪拌至隔夜。待反應完全後，將混合物濃縮至乾。將殘餘物以管柱層析以乙酸乙酯/CH₂Cl₂ 然後 CH₂Cl₂/甲醇溶離進行純化，得到標題化合物 **2** (458 mg, 70%) 為白色固體。
 $m/z = 504 (M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.99 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.93 - 2.99 (m, 1 H), 3.00 - 3.07 (m, 2 H), 4.37 - 4.48 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.30 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)

實例 3

化合物 **1**、**5**、**6** 和 **8** 係以與化合物 **2** 同樣之方式所製備。

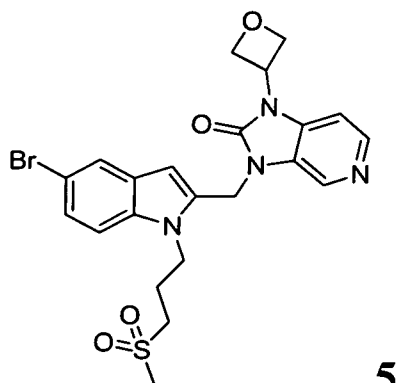
3-((5-氯-1-(3-(甲基磺基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **1**



$m/z = 460 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.02 - 1.10 (m, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.98 - 3.03 (m, 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 2 H), 4.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)

3-((5-溴-1-(3-(甲基磺酰基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮
5

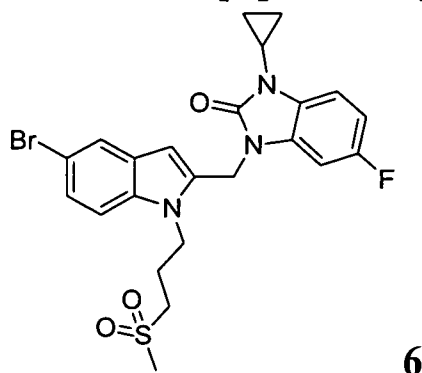


5

$m/z = 520 (\text{M}+\text{H})^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.92 (ddd, $J=15.2, 7.8, 7.7$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 4.38 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 4.97 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 5.07 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.56 (tdd, $J=7.8, 7.8, 6.3, 6.1$ Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.28 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.41 - 8.57 (m, 1 H)

3-((5-溴-1-(3-(甲基磺酰基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-環丙基-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2(3*H*)-酮 6

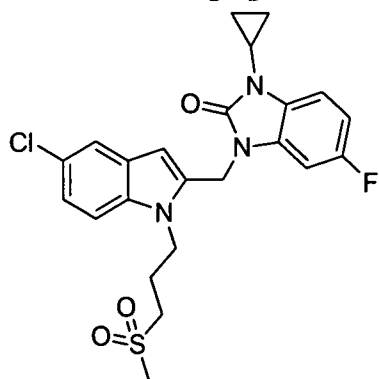


6

$m/z = 521 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.92 (m, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.76 - 6.84 (m, 1 H), 6.87 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)

3-((5-氯-1-(3-(甲基磺酰基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-環丙基-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2(3*H*)-酮 8



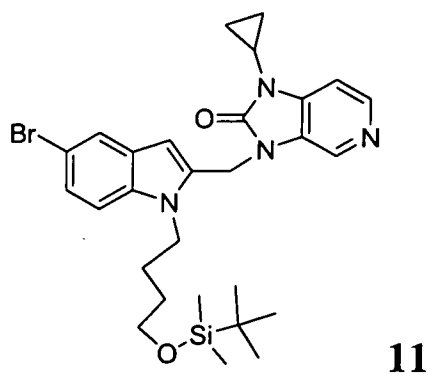
8

$m/z = 477 (M+H)^+$.

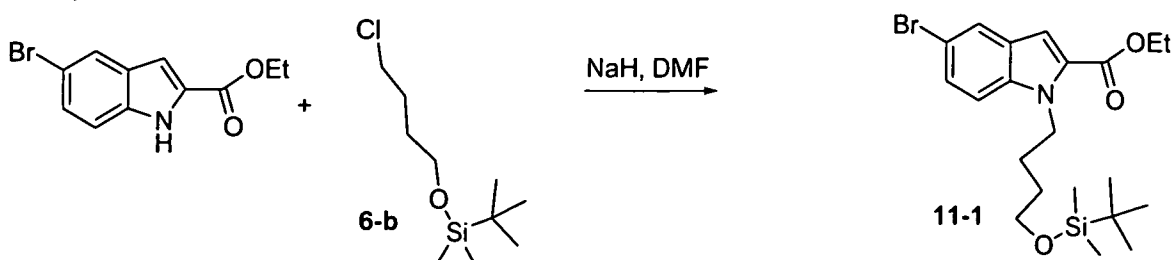
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.17 (m, 2 H), 2.11-2.17 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.39 - 4.46 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.77 - 6.84 (m, 1 H), 6.88 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.7, 4.4$ Hz, 1 H), 7.17 (m, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.56 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H)

實例 4

合成 3-((5-溴-1-(4-(第三丁基二甲基矽氧基)丁基)-1*H*-吡啶-2-基)-甲基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **11**



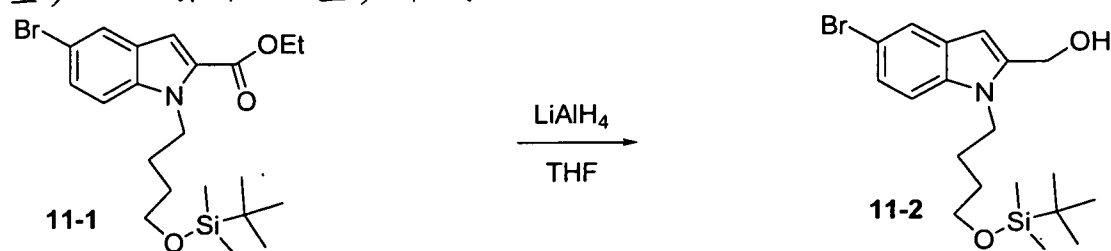
步驟 1：合成 5-溴-1-(4-(第三丁基二甲基矽氧基)丁基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯 **11-1**



將市售的 5-溴-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯 (CAS

16732-70-0)(3 g, 11 mmol)溶於DMF(50 mL)。將混合物於室溫下攪拌，然後加入氫化鈉之60%礦物油懸浮液(0.49 g, 12.3 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌1小時，然後加入第三丁基(4-氯丁氧基)二甲基矽烷**6-b**(2.5 g, 11.2 mmol)。將生成的混合物於60°C攪拌5天。讓混合物冷卻至室溫，然後倒入冰水溶液中並以乙酸乙酯萃取。將有機層以MgSO₄乾燥及濃縮，得到橙色油狀物。將粗產物以管柱層析使用二氯甲烷/庚烷純化，得到標題化合物**11-1** (3.93 g, 77%)為無色油狀物。 $m/z = 455$ (M+H)⁺.

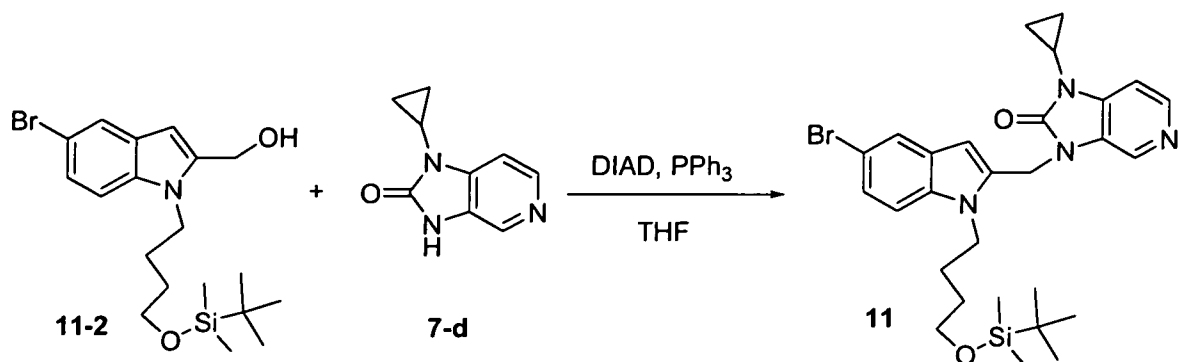
步驟 2：合成(5-溴-1-(4-(第三丁基二甲基矽氧基)丁基)-1*H*-吲哚-2-基)-甲醇 **11-2**



於經攪拌的中間物**11-1** (3.93 g, 6.72 mmol)之THF(100 mL)溶液中於-78°C加入氫化鋰鋁之1M的THF溶液(8 mL, 8 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌4小時。將反應混合物加入乙酸乙酯和乙醇進行驟冷。將混合物倒入冰水溶液中，然後將生成的混合物於矽藻土上過濾。以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取水層。將組合的有機萃取液以鹽水(100 mL)清洗，以MgSO₄乾燥，過濾並於減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析使用二氯甲烷/甲醇

作為溶離劑純化。收集中間物 **11-2** 為無色油狀物 (2.68 g, 96%)。 $m/z = 413 (M+H)^+$ 。

步驟 3：合成 3-((5-溴-1-(4-(第三丁基二甲基矽氧基)丁基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **11**

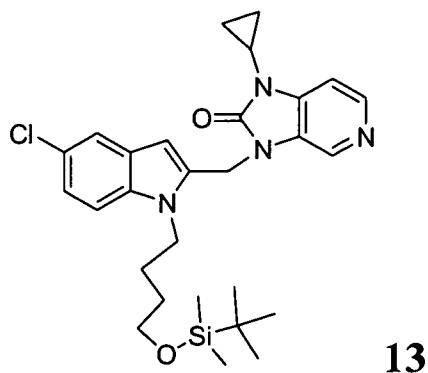


於經攪拌的中間物 **11-2** (0.77 g, 1.86 mmol)、三苯基磷 (0.54 g, 2.05 mmol) 和吡啶并苯并咪唑酮 **7-d** (0.34 g, 2 mmol) 之無水 THF (30 mL) 溶液中，於室溫逐滴加入 DIAD (94%, 0.38 mL, 1.96 mmol)。將反應混合物攪拌至隔夜。待反應完全後，將混合物濃縮至乾。將殘餘物以管柱層析以乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 然後 CH_2Cl_2 /甲醇溶離進行純化，得到標題產物 **11** (1.06 g, 61%) 為無色油狀物。 $m/z = 570 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -0.02 (s, 6 H), 0.79 - 0.83 (m, 9 H), 0.88 - 0.96 (m, 2 H), 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.36 - 1.58 (m, 4 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 3.51 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 4.24 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=2.0$

Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H)

實例 5

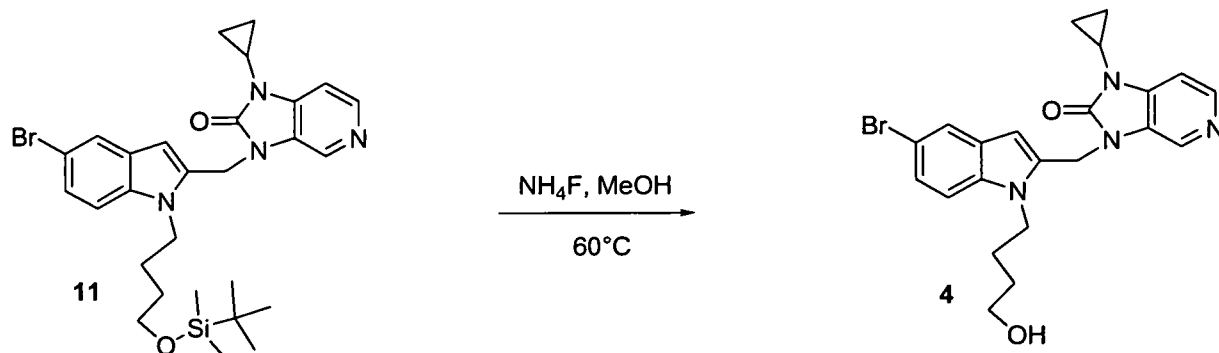
合成 3-((5-氯-1-(4-(第三丁基二甲基矽氧基)丁基)-1*H*-
吲哚-2-基)乙基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶
-2(3*H*)-酮 **13**



化合物 **13** 係以與化合物 **11** 同樣的方式，以市售的
吲哚為起始物所製備。 $m/z = 526$ ($M+H$)⁺.

實例 6

合成 3-((5-溴-1-(4-羥丁基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1-環丙
基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **4**



將中間物 **11** (1.06 g, 1.14 mmol)溶於甲醇(30 mL)，
並加入氟化銨(0.172 g, 4.6 mmol)。將生成的混合物於
60°C 攪拌至隔夜。讓混合物冷卻至室溫，然後移除溶
劑。將殘餘物以管柱層析使用二氯甲烷/甲醇純化，得

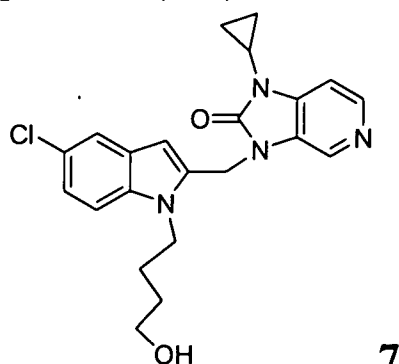
到產物為白色固體(323 mg, 62%)。 $m/z = 456 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 2 H), 1.03 - 1.13 (m, 2 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.99 (dt, $J=7.0, 3.4$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 4.23 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 4.40 (t, $J=5.0$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 7.23 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H)

實例 7

化合物 7、9、10、15 和 16 係以與化合物 4 同樣的方式，以對應市售的吲哚為起始物所製備。

3-((5-氯-1-(4-羥丁基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1-環丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 7



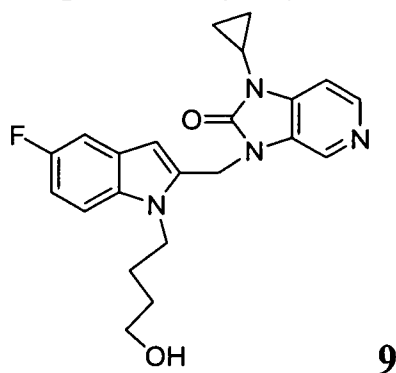
7

$m/z = 456 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 - 0.97 (m, 2 H), 1.03 - 1.14 (m, 2 H), 1.31 - 1.57 (m, 4 H), 2.99 (m, 1 H), 3.26 - 3.43 (m, 2 H), 4.23 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.40 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.46 (d,

$J=8.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H)

1-環丙基-3-((5-氟-1-(4-羥丁基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 9

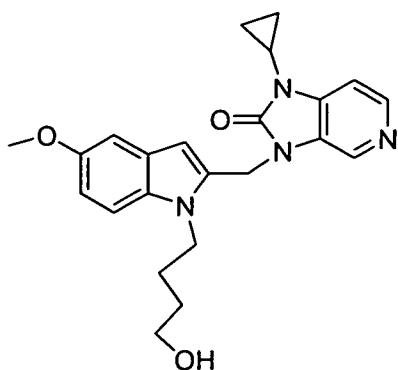


9

$m/z = 456$ (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.20 (m, 2 H), 1.54 - 1.74 (m, 4 H), 2.26 (br. s, 1 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.64 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.93 (td, $J=9.2, 2.5$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.24 (m, 3 H), 8.29 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)

1-環丙基-3-((1-(4-羥丁基)-5-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 10

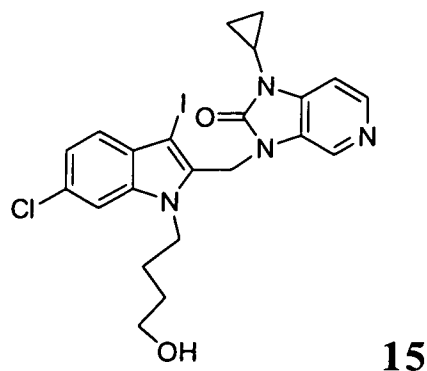


10

$m/z = 407 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.12 (m, 2 H), 1.30 - 1.50 (m, 4 H), 2.98 (dt, $J=7.0, 3.5$ Hz, 1 H), 3.27 - 3.29 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.17 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 4.39 (t, $J=5.0$ Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.76 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H)

3-((6-氯-1-(4-羟丁基)-3-碘-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **15**

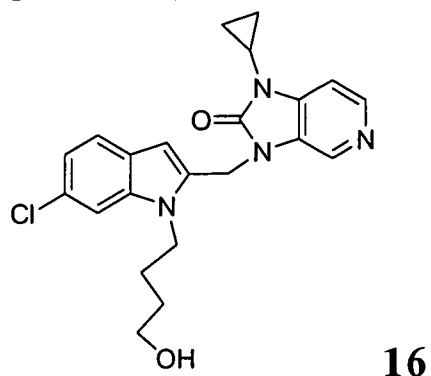


$m/z = 538 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 2 H), 1.05 - 1.13 (m, 2 H), 1.16 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.39 (m, 2 H), 2.99 (tt, $J=7.0, 3.7$ Hz, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 2 H), 4.14 - 4.28 (m, 2 H), 4.37 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 7.17 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J=5.1, 0.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H)

3-((6-氯-1-(4-羟丁基)-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1-环丙基

-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 16

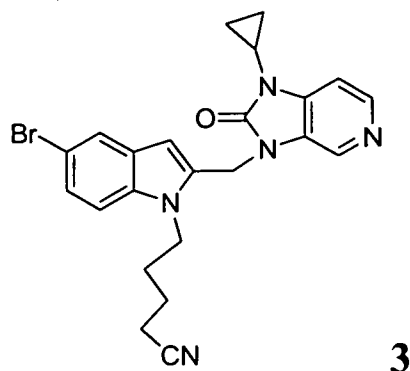


$m/z = 412 (M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.80 - 0.97 (m, 2 H), 1.00 - 1.19 (m, 2 H), 1.31 - 1.56 (m, 4 H), 2.87 - 3.10 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 4.41 (t, $J=5.0$ Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 7.01 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J=5.1, 0.6$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 8.23 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H)

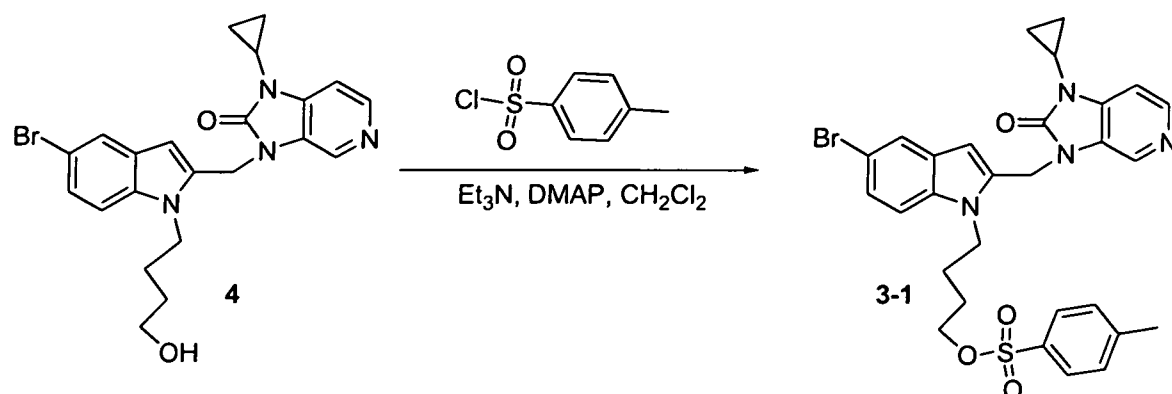
實例8

合成 5-((5-溴-2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吲哚-1-基)戊腈 3



步驟 1：合成 4-(5-溴-2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并

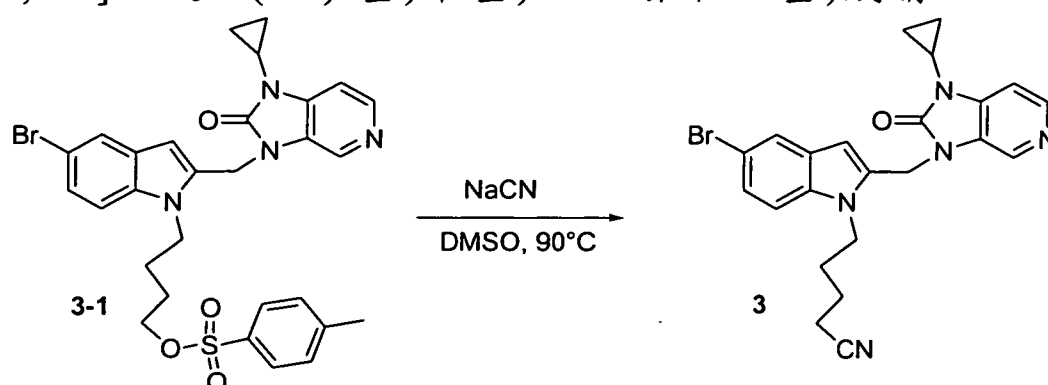
[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吲哚-1-基)丁基 4-甲基
苯磺酸酯 3-1



於化合物 4 (0.88 g, 1.95 mmol)之無水二氯甲烷(30 mL)溶液中，於室溫氮氣下加入三乙胺(0.81 mL, 5.83 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.07 g, 0.58 mmol)和 4-甲基苯-1-磺醯氯(0.445 g, 2.33 mmol)。將生成的混合物於氮氣下攪拌至隔夜。將反應混合物以二氯甲烷稀釋，然後以水清洗，以 MgSO_4 乾燥及濃縮。將殘餘物以管柱層析使用二氯甲烷和甲醇純化。分離出中間物 3-1 (760 mg, 65%)為白色泡沫。

$m/z = 610 (\text{M}+\text{H})^+$.

步驟 2：合成 5-((5-溴-2-(1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吲哚-1-基)戊腈 3

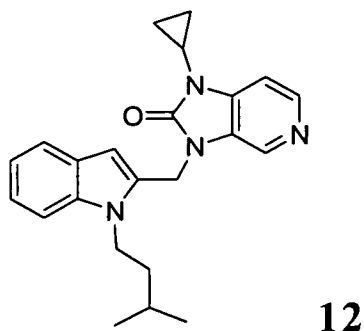


於中間物**3-1** (0.76 g, 1.25 mmol)之DMSO(30 mL)溶液中，加入氰化鈉(75 mg, 1.5 mmol)。將生成的混合物於90°C氮氣下攪拌至隔夜。讓反應混合物冷卻至室溫，然後倒入水/二氯甲烷中。將生成的混合物以二氯甲烷萃取，以MgSO₄乾燥及濃縮。將得到的殘餘物以管柱層析以二氯甲烷/甲醇溶離進行純化，得到標題化合物**3** (500 mg, 86%)為白色粉末。 $m/z = 465$ (M+H)⁺.

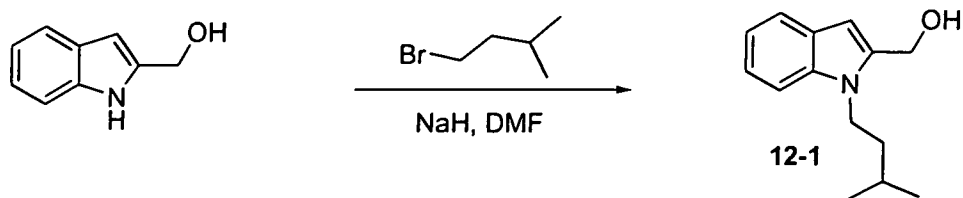
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.15 - 1.21 (m, 2 H), 1.64 - 1.72 (m, 2 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 2.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 4.28 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.28 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)

實例 9

合成 1-環丙基-3-((1-異戊基-1*H*-吡啶-2-基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 **12**

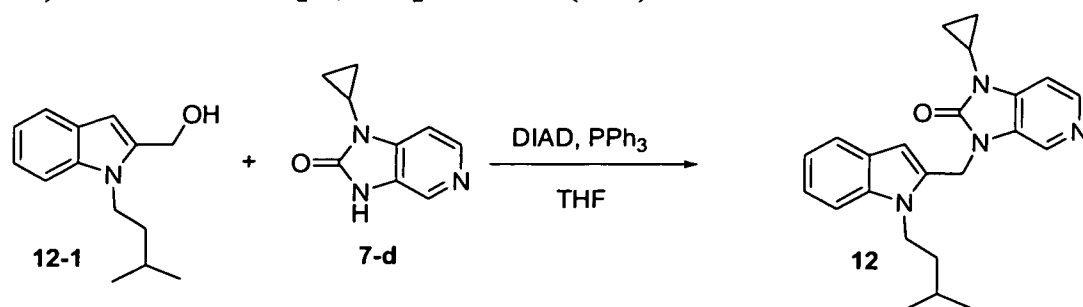


步驟 1：合成(1-異戊基-1*H*-吡啶-2 基)甲醇 **12-1**



將(1*H*-吲哚-2-基)甲醇(CAS 24621-70-3)(0.5 g, 3 mmol)溶於DMF (20 mL)並將混合物於室溫下攪拌。然後加入氫化鈉之60%礦物油懸浮液(0.13 g, 3.43 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌1小時，然後加入1-溴-3-甲基丁烷(CAS 107-82-4) (0.45 mL, 3.7 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌至隔夜。將混合物倒入冰/水溶液中並以乙酸乙酯萃取。將有機層以MgSO₄乾燥及濃縮，得到黑色油狀物。將粗產物以管柱層析使用二氯甲烷/乙酸乙酯純化，得到標題化合物12-1 (177 mg, 26%)為粉紅色固體。 $m/z = 218 (M+H)^+$ 。

步驟 2：合成 1-環丙基-3-((1-異戊基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2(3*H*)-酮 12



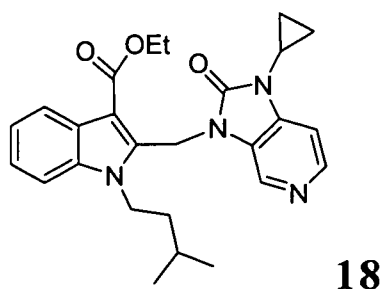
於經攪拌的中間物 12-1 (0.17 g, 0.79 mmol)、三苯基膦(0.23 g, 0.87 mmol)和吡啶并苯并咪唑酮 7-d (0.14 g, 0.83 mmol)之無水 THF (20 mL)溶液中，於室溫逐滴加入 DIAD (94%, 0.17 mL, 0.83 mmol)。將反應混合物於氮氣下攪拌至隔夜。待反應完全後，將混合物濃縮至

乾。將殘餘物以管柱層析以乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 然後 CH_2Cl_2 /甲醇溶離進行純化，得到標題化合物 **12** (68 mg, 22%) 為白色粉末。 $m/z = 375 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

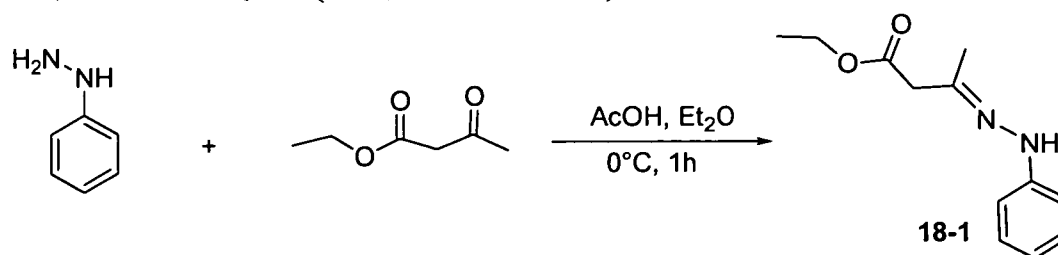
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 0.90 - 0.95 (m, 2 H), 1.04 - 1.12 (m, 2 H), 1.20 - 1.30 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.01 (td, $J=7.5$, 0.9 Hz, 1 H), 7.13 (ddd, $J=8.3$, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J=5.3$, 0.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 0 H), 7.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H)

實例 10

合成 2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)乙基)-1-異戊基-1*H*-吡啶-3-羧酸乙酯 **18**



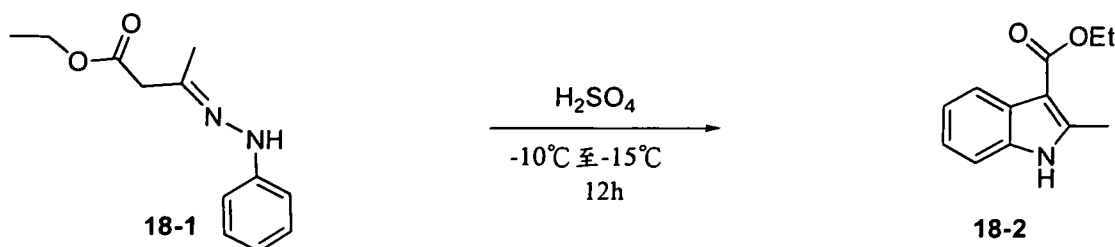
步驟 1：合成 3-(2-苯基亞肼基)丁酸乙酯 **18-1**



於苯基肼(125 g, 1150 mmol)和 3-氧丁酸乙酯(100 g, 770 mmol)之第三丁基二甲基醚(1000 mL)之溶液中加入

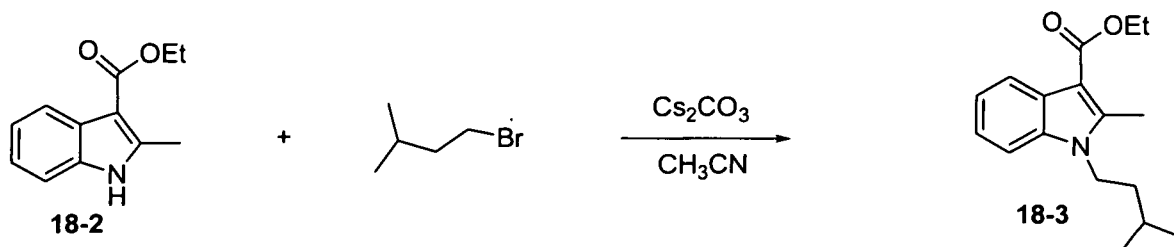
乙酸(2 mL)。將生成的混合物於 0°C 攪拌 1 h。於真空下蒸發溶劑。將殘餘物(220 g)直接用於下個步驟。

步驟 2：合成 2-甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 **18-2**



於 -10°C 激烈攪拌下將中間物 **18-1** (160 g) 批次加到濃 H₂SO₄ (800 ml) 中。將溶液於 -10°C 攪拌 1 h，及於 15°C 攪拌 2 h。將溶液倒入冰-水中及以第三丁基甲基醚萃取。移除溶劑後，以石油醚清洗固體。得到中間物 **18-2** (80 g, 70%)。

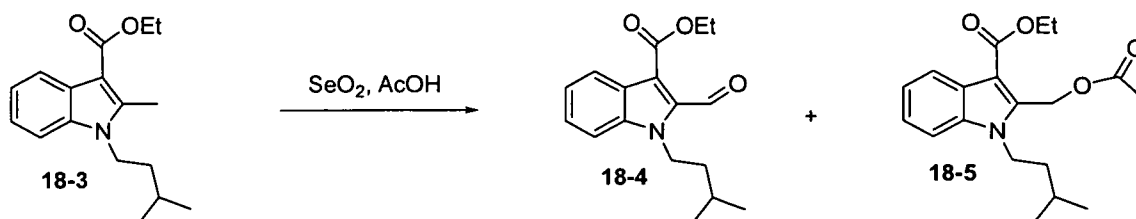
步驟 3：合成 1-異戊基-2-甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 **18-3**



於中間物 **18-2** (38 g, 187 mmol) 之 CH₃CN (1000 mL) 溶液中加入 1-溴-3-甲基丁烷 (94 ml, 747 mmol) 和 Cs₂CO₃ (121 g, 374 mmol)。將生成的混合物回流 2 小時。過濾固體並於真空下蒸發濾液。將殘餘物以高效液相層析純化 (C18, 溶離劑：CH₃OH/H₂O 從 15/85 至 45/55，含 0.1% TFA 作為緩衝劑)。收集純的溶離份並於真空下移除揮發物，及加入 NaHCO₃ 將水性溶液調整

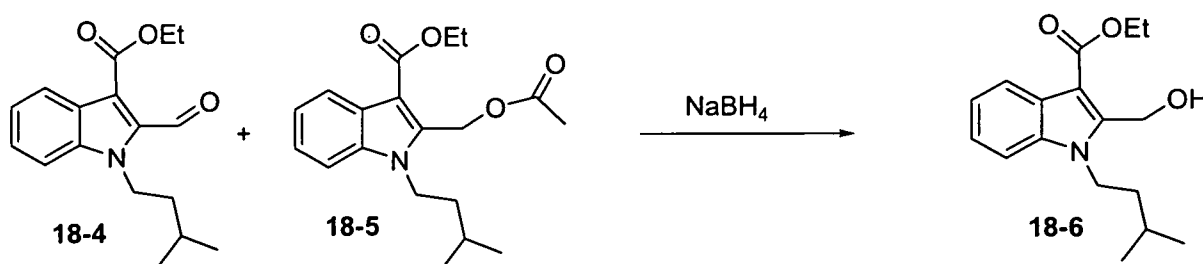
至 pH=8。以 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) 萃取殘餘物。將有機層以鹽水(100 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥。於真空下移除溶劑，得到目標中間物 **18-3** (20 g, 40%)。

步驟 4：合成 2-甲醯基-1-異戊基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 **18-4**



於中間物 **18-3** (9.8 g, 35.8 mmol) 之乙酸(150 mL)溶液中加入 SeO_2 (14 g, 71.6 mmol)。將生成的混合物回流 12 小時，然後冷卻至室溫。然後，加入水(200 mL)和 CH_2Cl_2 (200 mL)。將有機層以鹽水(150 mL)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥。於真空下移除溶劑。將殘餘物用於下個步驟無進一步純化。得到產物之混合物(10g, 70%的 **18-5** 和 10%的 **18-4**)。

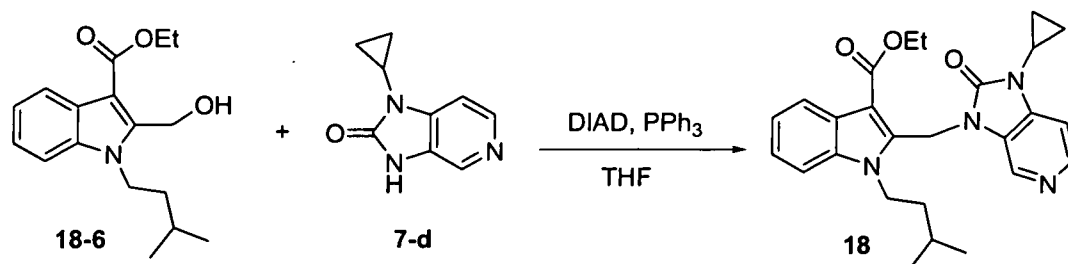
步驟 5：合成 2-(羥甲基)-1-異戊基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 **18-6**



將中間物 **18-4** 和 **18-5** (10 g) 之混合物溶於甲醇(100 mL)並冷卻至 -15°C 。批次加入 NaBH_4 (0.4 g, 10.4

mmol)。將混合物於 15°C 攪拌 0.5 h。加入飽和的 NaHCO₃。於真空下移除溶劑。加入 CH₂Cl₂(100 mL)和 H₂O(100 mL)。將有機層以鹽水(100 mL)清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥。將生成的殘餘物溶於甲醇(150 mL)。加入 K₂CO₃ (9.8, 71.6 mmol)。將混合物於 15°C 攪拌 2 h。加入 1N HCl 將 pH 調整至 4。以 CH₂Cl₂(200 mL)萃取混合物。將有機層以鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥。於真空下移除溶劑。將殘餘物以管柱純化(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=1:3)，得到中間物 **18-6** (3.63g, 35%，來自 **18-3**)為白色粉末。

步驟 6：合成 2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1-異戊基-1*H*-吲哚-3-羧酸乙酯 **18**

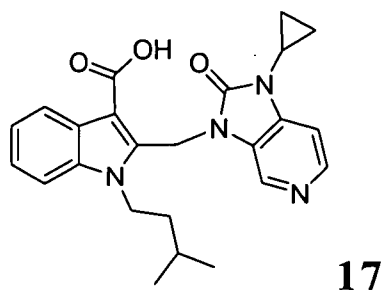


使用與製備化合物 **12** 相同之製程，合成化合物 **18**。 $m/z = 447$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.00 - 1.09 (m, 2 H), 1.10 - 1.24 (m, 4 H), 1.51 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 4.51 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 7.12 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 8.16 - 8.23 (m, 1 H), 8.27 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H)

實例 11

合成 2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1-異戊基-1*H*-吲哚-3-羧酸 **17**

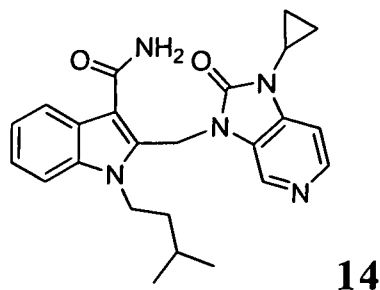


將化合物 **18** (0.5 g, 1 mmol) 溶於 THF (25 mL)，並加入溶於水 (5 mL) 之氫氧化鋰 (48 mg, 2 mmol)。將生成的混合物於 60°C 攪拌至隔夜。讓反應混合物冷卻至室溫，然後倒入水中。加入 1M 的鹽酸溶液，將反應混合物的 pH 調整至 pH=4。然後以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以 MgSO₄ 乾燥及濃縮。將殘餘物以管柱層析使用二氯甲烷和甲醇純化。分離出標題化合物 **17** (400 mg, 94%) 為白色粉末。 $m/z = 419$ (M+H)⁺。

¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 0.88 - 0.95 (m, 2 H), 0.97 - 1.14 (m, 4 H), 1.49 - 1.64 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.21 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 12.39 - 12.47 (m, 1 H)

實例 12

合成 2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1-異戊基-1*H*-吲哚-3-甲醯胺 **14**



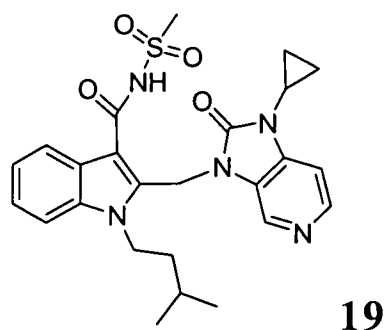
14

於化合物 17 (150 mg, 0.36 mmol)之無水乙腈(20 mL)溶液中，加入羰基二咪唑(CDI)(145 mg, 0.9 mmol)。將生成的混合物於 50°C 氮氣下攪拌至隔夜。中間物形成後(在酸與 CDI 間形成)，讓反應混合物冷卻至室溫。然後加入氨水溶液(448 mg, 3.5 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 2 小時。將沉澱濾出，然後連續以水和乙腈清洗。將生成的固體置於烘箱乾燥，得到化合物 14 (150 mg, 94%)為白色固體。 $m/z = 418 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (360 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 0.99 - 1.07 (m, 2 H), 1.11 - 1.22 (m, 3 H), 1.55 - 1.71 (m, 4 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 2 H), 5.82 (s, 2 H), 7.12 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.80 - 7.86 (m, 1 H), 8.28 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H)

實例 13

合成 2-((1-環丙基-2-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3(2*H*)-基)甲基)-1-異戊基-*N*-(甲基磺醯基)-1*H*-吲哚-3-甲醯胺 19



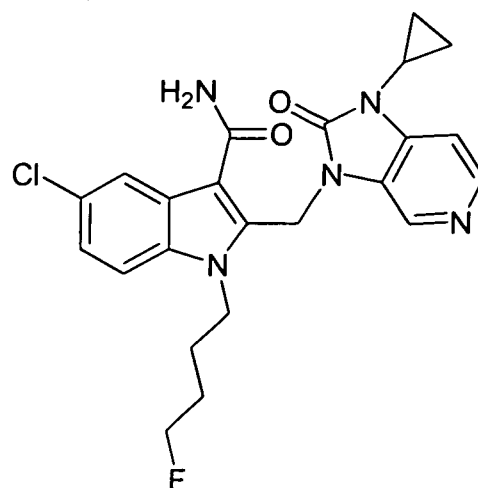
於化合物 17 (200 mg, 0.47 mmol)之無水乙腈(20 mL)溶液中，加入羰基二咪唑(CDI)(170 mg, 1.05 mmol)。將生成的混合物於 50°C 氮氣下攪拌至隔夜。中間物形成後(在酸與 CDI 間形成)，讓反應混合物冷卻至室溫。於反應混合物中加入甲磺醯胺(113.6 mg, 1.2 mmol)和 DBU (0.18 mg, 1.2 mmol)。將生成的混合物於室溫下攪拌 5 小時，然後於 50°C 攪拌 2 小時。讓反應混合物冷卻至室溫。然後加入乙酸(3 mmol)。將生成的混合物濃縮，然後將殘餘物溶於乙酸乙酯。將有機層以 MgSO_4 乾燥及濃縮。以管柱層析純化殘餘物，得到化合物 19 (120 mg, 50%)為白色固體。

$m/z = 496 (\text{M}+\text{H})^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 0.87 - 0.95 (m, 2 H), 1.00 - 1.17 (m, 4 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 4.14 - 4.26 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.33 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H)

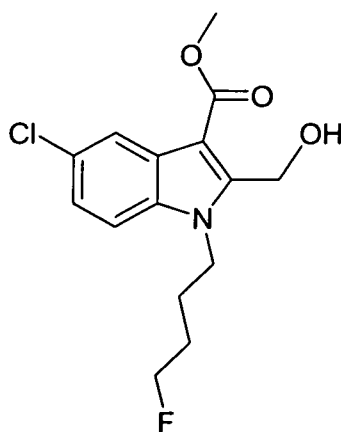
實例 14

合成 5-氯-2-((1-環丙基-2-側氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1-(4-氟丁基)-1H-吡啶-3-甲醯胺 P54



P54

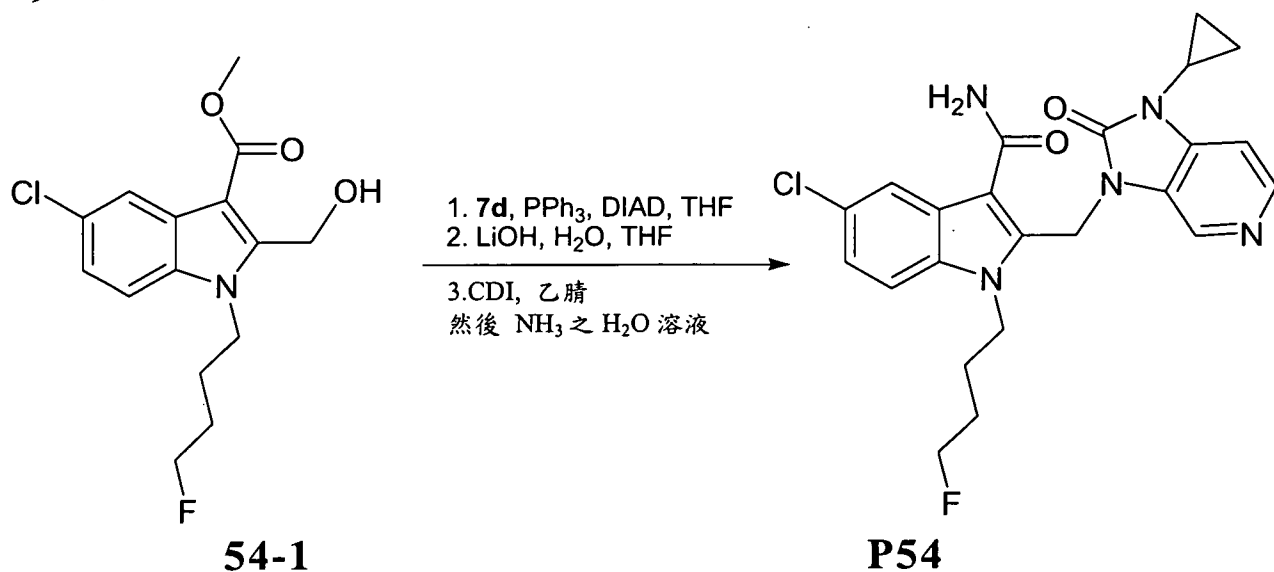
步驟 1：合成 5-氯-1-(4-氟丁基)-2-(羥甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 54-1



54-1

5-氯-1-(4-氟丁基)-2-(羥甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 54-1 係依照用於合成 18-6 (亦即步驟 3-5)之製程，以 5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(如 Angew. Chem. 2008, 47, 7230-7233 中所述加以製備)取代 18-2，及以 1-溴-4-氟丁烷取代 1-溴-3-甲基丁烷作為起始物所合成。

步驟 2



所欲的產物 **P54** 係依照合成 **P14** 所提出之步驟，以 **54-1** 取代 **18-6** 作為起始物所合成。 $m/z = 456 (M+H)^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.82 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.11 (m, 2 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.48 - 1.64 (m, 2 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 4.26 (s, 3 H) 4.39 (t, *J*=6.00 Hz, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 8.21 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H)

實例 15

化合物 1-19 及 P20-P81 之定性，及 RSV 抑制活性之試驗係如表 1-3 所示。

實例 16

衍生物 P82-P105 係根據上述方法及/或與本項技術中已知的方法組合來製備(表 4)。

通用實驗之詳細資料

HPLC-MS 分析係使用任一下列方法來進行：

方法1：

HPLC測量係使用包括幫浦、光二極體陣列偵測器(DAD)(使用220 nm波長)、管柱加熱器及下列所指定管柱之Agilent 1100模組來進行。來自管柱的液流係分開流至Agilent MSD Series G1946C和G1956A。MS偵測器配置有API-ES (大氣壓電噴灑游離)。質譜係從100掃描至1000所獲得。毛細管針電壓正離子化模式為2500 V，及負離子化模式為3000 V。裂解電壓為50 V。乾燥氣體溫度係以10 l/min之流速維持在350°C。逆相HPLC係於YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 mm管柱上，以0.8 ml/min之流速來進行。使用二個移動相(移動相A：含0.1% TFA之水；移動相B：含0.05% TFA之乙腈)。首先，100% A保持1分鐘。然後施用40% A及60% B之梯度於4分鐘內並保持2.5分鐘。使用2 mL之典型的注射體積。烘箱溫度為50°C。(MS極性：正)

方法2：

HPLC 測量係使用包括幫浦、光二極體陣列偵測器(DAD)(使用 220 nm 波長)、管柱加熱器及下列所指定管柱之 Agilent 1100 模組。來自管柱的液流係分開流至 Agilent MSD Series G1946C 和 G1956A。MS 偵測器配置有 API-ES (大氣壓電噴灑游離)。質譜係從 100 掃描至 1000 所獲得。毛細管針電壓正離子化模式為 2500 V，及負離子化模式為 3000 V。裂解電壓為 50 V。乾燥

氣體溫度係以 10 l/min 之流速維持在 350°C。逆相 HPLC 係於 YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 mm 管柱上，以 0.8 ml/min 之流速來進行。使用二個移動相(移動相 A：含 0.1% TFA 之水；移動相 B：含 0.05% TFA 之乙腈)。首先，90% A 和 10% B 保持 0.8 分鐘。然後施用 20% A 和 80% B 之梯度於 3.7 分鐘內並保持 3 分鐘。使用 2 mL 之典型的注射體積。烘箱溫度為 50°C。(MS 極性：正) 方法3：

管柱：XTerra MS C18 2.5 μ , 4.6 x 50 mm, 移動相 A：10mM NH₄OOCH+ 0.1% HCOOH之H₂O溶液，移動相B：MeOH，於50°C管柱溫度下，使用1.5 mL/min的流速操作。梯度條件：t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 3.5 min, 5% A, 95% B; t = 5.5 min, 5% A, 95% B; t = 5.6 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 65% A, 35% B。

方法4：

管柱：SunFire C18 3.5 μ 4.6x100mm, 移動相 A：10mM NH₄OOCH+ 0.1% HCOOH 之 H₂O 溶液，移動相 B：MeOH，於 50°C 管柱溫度下，使用 1.5 mL/min 的流速操作。梯度條件：t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 5% A, 95% B; t = 9.6 min, 5% A, 95% B; t = 9.8 min: 65% A, 35% B; t = 12 min, 65% A, 35% B。

NMR 光譜係以 ¹H 於 400 MHz 下操作，記錄在 Bruker Avance 400 光譜儀上。化學位移係以 ppm 表示，及 J 值係以 Hz 表示。多重度係使用下列縮寫來表示：d

為雙重峰，t 為三重峰，m 為多重峰，等等。薄層層析 (TLC) 係於塗覆矽膠 (Silicagel 60 F₂₅₄) (Merck KGaA) 之 5×10 cm 薄鋁板上進行。

抗病毒活性

黑色 96-孔透明底微量滴定盤 (荷蘭阿姆斯特丹康寧 (Corning) 公司)，使用客製化機器人系統，以雙重複填入溶最終體積 50 μ l 培養基 [無酚紅 RPMI 培養基、10% FBS、0.04% 健大黴素 (gentamycin) (50 mg/mL) 和 0.5% DMSO] 之連續 4-倍稀釋的化合物。然後使用多點分配器 (Thermo Scientific, Erembodegem, Belgium)，於各孔加入 100 μ l 溶於培養基之 HeLa 細胞懸浮液 (5×10^4 細胞/mL)，接著加入 50 μ l 溶於培養基之 rgRSV224 (MOI = 0.02) 病毒。rgRSV224 為包括一額外 GFP 基因之工程病毒 (Hallak 等人, 2000) 及為 NIH (Bethesda, MD, USA) 所核准。在各試驗中包括培養基、病毒-感染和未-感染對照組。細胞係在 37°C 於 5% CO₂ 大氣壓下培養。病毒暴露 3 天後，藉由 MSM 雷射顯微鏡 (Tibotec, Beerse, Belgium) 測量細胞中 GFP 表現來定量病毒之複製。EC₅₀ 係定義為 50% GFP 表現之抑制濃度。同樣，將化合物於一套白色 96-孔微量滴定盤 (Corning) 中培養 3 天，使用 ATPlite 套組 (PerkinElmer, Zaventem, Belgium)，根據製造商之說明，藉由測量細胞中 ATP 含量來測定 HeLa 細胞中化合物的細胞毒性。CC₅₀ 係定義為 50% 細胞毒性之濃度。

参考文献

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 740, 10508-10513 (2000).

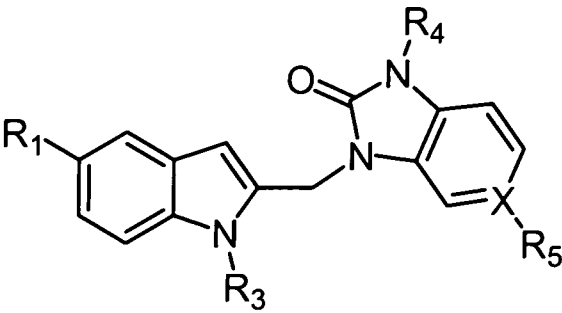


表 1

N°	R ₁	R ₃	R ₄	X-R ₅	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
1	Cl			N	0.000286	>9.83603
2	Br			N	0.000288	>9.83603
3	Br			N	0.000452	>9.83603
4	Br			N	0.001117	48.65192
5	Br			N	0.001564	>9.83603
6	Br			C-F	0.001605	>9.83603
7	Cl			N	0.00224	47.59376

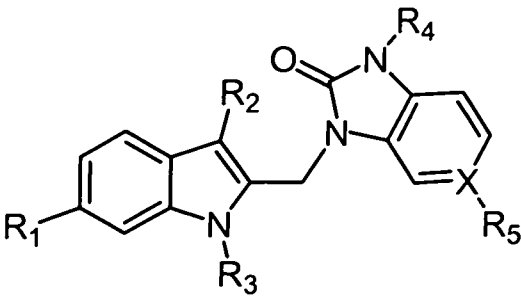


表 2

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	毒性 CC ₅₀ (μM)
14	H	CONH ₂			N	0.004507	>24.5901
15	Cl	I			N	0.076685	>9.83603
16	Cl	H			N	0.123894	>9.83603
17	H	CO ₂ H			N	0.159012	>98.3603
18	H	CO ₂ Et			N	3.009193	32.11663
19	H	CONH SO ₂ Me			N	3.209445	>9.83603

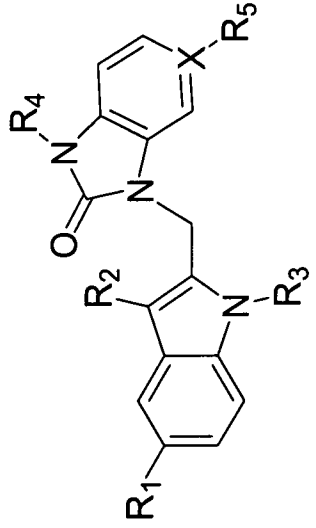
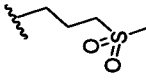
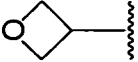
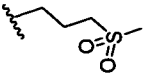
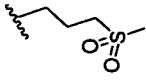
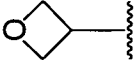
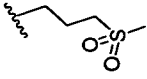
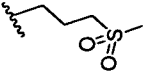
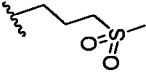
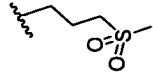
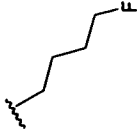
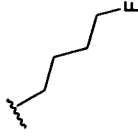


表 3

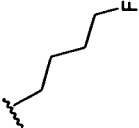
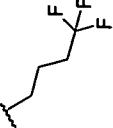
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P20	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.91 - 0.97 (m, 2 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 4 H) 3.14 (t, <i>J</i> =8.30 Hz, 2 H) 4.38 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.01 (td, <i>J</i> =9.22, 2.63 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.51 (dd, <i>J</i> =9.03, 4.52 Hz, 1 H) 8.24 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)	0.004066	15206
P21	Br	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.06 (m, 2 H) 1.10 - 1.20 (m, 2 H) 2.11 (quin, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 2.89 - 3.06 (m, 3 H) 4.42 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.97 - 7.37 (m, 6 H) 7.70 (d, <i>J</i> =1.25 Hz, 1 H)	0.003877	6322

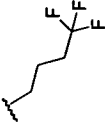
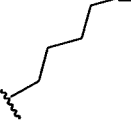
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P22	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.14 (t, <i>J</i> =8.00 Hz, 2 H) 4.38 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H) 4.96 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.07 (t, <i>J</i> =6.53 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.50 - 5.63 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.01 (td, <i>J</i> =9.22, 2.38 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =9.79, 2.51 Hz, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 2 H) 8.30 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)	0.023809	>4200
P23	CF ₃	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.08 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.07 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 4.49 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H) 7.40 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.47 (dd, <i>J</i> =8.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 8.42 (br. s., 1 H)	0.007366	6557
P24	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.91 (m, <i>J</i> =15.31, 7.91 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.14 (t, <i>J</i> =7.30 Hz, 2 H) 4.38 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H) 4.96 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.07 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 3 H) 8.29 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)	0.032617	>3065

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P25	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 1.03 - 1.12 (m, 2 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.00 (dt, <i>J</i> =6.96, 3.42 Hz, 1 H) 3.14 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 4.37 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.02 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H) 7.15 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 1 H) 7.27 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.50 (t, <i>J</i> =8.41 Hz, 2 H) 8.23 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)	0.009136	>10945
P26	F	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.02 - 1.07 (m, 2 H) 1.92 (m, <i>J</i> =7.53, 7.53 Hz, 2 H) 2.89 - 3.02 (m, 4 H) 3.14 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 4.39 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.95 - 7.12 (m, 3 H) 7.17 - 7.30 (m, 3 H) 7.50 (dd, <i>J</i> =8.91, 4.39 Hz, 1 H)	0.022641	2270
P27	F	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 1.01 - 1.06 (m, 2 H) 1.94 (quin, <i>J</i> =7.72 Hz, 2 H) 2.87 - 3.04 (m, 4 H) 3.14 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 4.39 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.91 (quintin, <i>J</i> =8.78, 8.78, 8.78, 8.78, 2.51, 2.51, 2.51, 2.51 Hz, 1 H) 7.00 (td, <i>J</i> =9.16, 2.51 Hz, 1 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.38 Hz, 1 H) 7.21 (dd, <i>J</i> =8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =9.79, 2.51 Hz, 1 H) 7.51 (dd, <i>J</i> =8.91, 4.39 Hz, 1 H)	0.036014	664

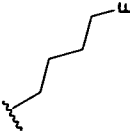
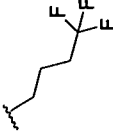
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P28	H	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 1.91 (m, <i>J</i> =15.25, 7.81, 7.81 Hz, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 4 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 4.39 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.07 (td, <i>J</i> =7.50, 1.00 Hz, 1 H) 7.14 (m, <i>J</i> =7.65, 7.65 Hz, 1 H) 7.23 (m, <i>J</i> =7.00, 7.00 Hz, 2 H) 7.48 (dd, <i>J</i> =7.78, 4.52 Hz, 2 H)	0.348289	184
P29	F	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.83 - 0.98 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 2 H) 1.44 - 1.78 (m, 4 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 4.26 (t, <i>J</i> =6.78 Hz, 2 H) 4.41 (dt, <i>J</i> =47.18, 5.30 Hz, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 6.98 (t, <i>J</i> =8.28 Hz, 1 H) 7.27 (m, <i>J</i> =4.27 Hz, 2 H) 7.46 (dd, <i>J</i> =8.66, 3.64 Hz, 1 H) 8.23 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H)	0.013779	2149
P30	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.22 (m, 2 H), 1.58 - 1.81 (m, 4 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 4.24 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 4.33 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.45 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 7.08 - 7.22 (m, 3 H), 7.54 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H)	0.000733	24457

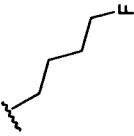
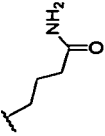
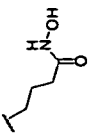
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P31	Br	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.83 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.13 (m, 2 H), 1.57 - 1.73 (m, 2 H), 2.17 - 2.35 (m, 2 H), 2.83 - 2.97 (m, 1 H), 4.27 - 4.41 (m, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 6.96 - 7.12 (m, 2 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	0.012131	3446
P32	Br	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.81 - 0.97 (m, 2 H), 1.01 - 1.13 (m, 2 H), 1.56 - 1.77 (m, 2 H), 2.16 - 2.39 (m, 2 H), 2.86 - 3.04 (m, 1 H), 4.17 - 4.44 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 7.18 - 7.35 (m, 2 H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.82 (m, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)	0.00034	53514
P33	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.04 - 1.11 (m, 2 H), 1.88 (quin, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H), 2.55 (t, <i>J</i> =7.30 Hz, 2 H), 3.00 (tt, <i>J</i> =6.90, 3.64 Hz, 1 H), 4.31 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)	0.000266	190625

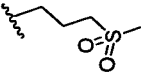
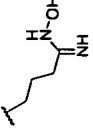
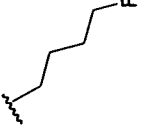
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P34	F	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 - 0.95 (m, 2 H) 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.57 - 1.74 (m, 2 H) 2.93 (tt, <i>J</i> =6.68, 3.36 Hz, 1 H) 4.28 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 4.39 (dt, <i>J</i> =47.43, 6.00 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 6.91 - 7.04 (m, 2 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.44 (dd, <i>J</i> =8.78, 4.27 Hz, 1 H)	0.250865	>398
P35	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 1.03 - 1.10 (m, 2 H) 1.84 (quin, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 2.54 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 2.95 (tt, <i>J</i> =6.93, 3.48 Hz, 1 H) 4.31 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.03 (td, <i>J</i> =7.50, 1.00 Hz, 0 H) 7.09 (td, <i>J</i> =7.65, 1.00 Hz, 1 H) 7.13 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =7.65, 0.63 Hz, 1 H) 7.26 (dd, <i>J</i> =7.78, 0.75 Hz, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H)	0.003138	5353
P36	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.02 (m, <i>J</i> =3.51, 1.51 Hz, 2 H), 1.18 (m, <i>J</i> =5.77 Hz, 2 H), 1.77 (s, 2 H), 2.01 - 2.23 (m, 2 H), 2.91 (tdd, <i>J</i> =6.96, 6.96, 3.64, 3.51 Hz, 1 H), 4.29 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 3 H), 7.56 (d, <i>J</i> =0.75 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)	0.000796	44701

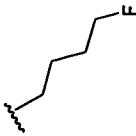
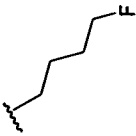
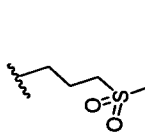
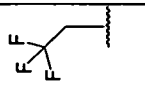
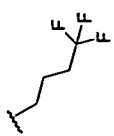
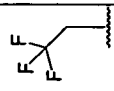
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P37	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.97 - 1.05 (m, 2 H), 1.14 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.9 Hz, 2 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 2.88-2.92 (m, 1 H), 4.25 - 4.36 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.87 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H)	0.035934	1683
P38	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 2.01 - 2.19 (m, 2 H), 2.89-2.92 (m, 1 H), 4.31 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.97 - 7.13 (m, 3 H), 7.15 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 2 H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H)	0.05736	768
P39	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.09 - 1.18 (m, 2 H), 1.60 - 1.77 (m, 4 H), 2.89-2.92 (m, 1 H), 4.25 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 4.31 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 4.43 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 6.78 (ddd, <i>J</i> =9.7, 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 6.83 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.12 - 7.16 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	0.042078	>1869

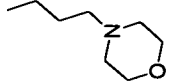
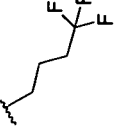
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P40	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 2 H) 1.00 - 1.11 (m, 2 H) 1.93 (m, J=7.28, 7.28 Hz, 2 H) 2.88 - 3.01 (m, 4 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 4.39 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.98 - 7.28 (m, 5 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H)	0.002943	>29923
P41	F	H			C-O CH ₃	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.93 (m, 2 H) 0.99 - 1.06 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 2.92 (dt, J=6.90, 3.33 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 4.38 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.67 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.99 (td, J=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=9.79, 2.51 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=9.03, 4.52 Hz, 1 H)	0.063421	886
P42	Cl	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.17 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 2.9-2.95 (m, 1 H), 4.26 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.31 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.42 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 6.96 - 7.23 (m, 6 H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	0.039716	>2517
P43	CN	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H) 1.15 - 1.23 (m, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.66, 1.63	0.049625	1011

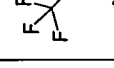
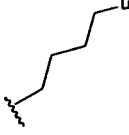
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
						Hz, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =1.00 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)		
P44	Cl	H			C-C ONH Me	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 1.13 - 1.20 (m, 2 H) 1.64 - 1.80 (m, 4 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 2.99 (d, <i>J</i> =4.77 Hz, 3 H) 4.29 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 4.32 - 4.37 (m, 1 H) 4.46 (t, <i>J</i> =5.65 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 6.00 (br. s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.19 (t, <i>J</i> =9.50 Hz, 2 H) 7.45 (dd, <i>J</i> =8.28, 1.51 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =1.76 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 1 H)	0.00198	9160
P45	Br	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 2.25 - 2.39 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 4.30 - 4.37 (m, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.61 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.59 (d, <i>J</i> =0.50 Hz, 1 H)	0.000326	90696
P46	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.96 - 1.06 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.73 - 1.84 (m, 2 H) 2.06 - 2.21 (m, 2 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 4.32 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.61 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H)	0.010295	6945

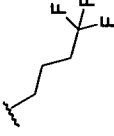
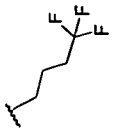
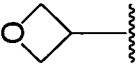
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P47	H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.96 - 1.07 (m, 2 H) 1.13 - 1.21 (m, 2 H) 1.65 - 1.71 (m, 3 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H) 2.86 - 3.01 (m, 1 H) 4.28 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 4.34 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.45 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 7.11 (dd, J=7.78, 0.75 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.21 (td, J=7.65, 1.00 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)	0.01496	3489
P48	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 1.00 (m, 2 H) 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 2.25 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 4.16 - 4.34 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	0.045859	>2180
P49	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 - 0.99 (m, 2 H) 1.03 - 1.12 (m, 2 H) 1.58 - 1.75 (m, 2 H) 2.03 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 3.01 (tt, J=6.93, 3.61 Hz, 1 H) 4.10 - 4.33 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.14 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.73 (br. s., 1 H) 10.21 (br. s, 1 H)	0.011416	1657

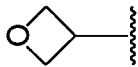
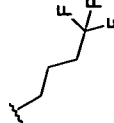
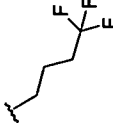
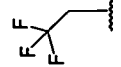
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P50	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.99 - 2.11 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.03 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 4.36 - 4.44 (m, 2 H) 4.51 (q, <i>J</i> =8.50 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 1 H) 6.96 (dd, <i>J</i> =8.28, 2.26 Hz, 1 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =8.53, 4.27 Hz, 1 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.24 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 1 H)	0.004804	5176
P51	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.13 - 1.25 (m, 2 H) 1.28 - 1.39 (m, 2 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.27 (t, <i>J</i> =7.00 Hz, 2 H) 3.16 - 3.32 (m, 1 H) 4.39 - 4.57 (m, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.39 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.75 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.49 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H)	0.002627	5942
P52	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.52 - 1.71 (m, 4 H) 4.27 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 2 H) 4.33 (t, <i>J</i> =5.50 Hz, 1 H) 4.45 (t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1 H) 4.90 (q, <i>J</i> =9.29 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.14 (dd, <i>J</i> =8.66, 2.13 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H)	0.003139	20952

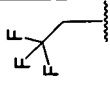
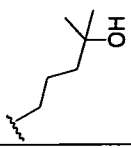
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P53	Cl	CO OH			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 - 0.96 (m, 2 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.25 - 1.37 (m, 2 H) 1.50 - 1.67 (m, 2 H) 2.88 - 3.00 (m, 1 H) 4.22 - 4.33 (m, 3 H) 4.40 (t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1 H) 5.75 (br. s, 2 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H)	0.024737	>4042
P54	Cl	CO NH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.82 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.11 (m, 2 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.48 - 1.64 (m, 2 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 4.26 (s, 3 H) 4.39 (t, <i>J</i> =6.00 Hz, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H)	0.0000528	>603587
P55	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.88 - 2.02 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.15 (t, <i>J</i> =8.00 Hz, 2 H) 4.38 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 4.89 (q, <i>J</i> =9.00 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H)	<0.000157	>258982
P57	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 - 1.80 (m, 2 H) 2.18 - 2.37 (m, 2 H) 4.33 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H) 4.90 (q, <i>J</i> =9.29 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =1.76	0.0000641	93005

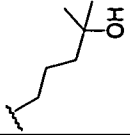
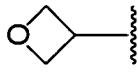
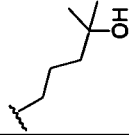
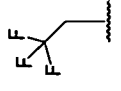
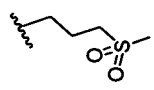
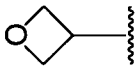
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
						Hz, 1 H) 8.31 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H)		
P58	Cl	H			N	¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.03 - 1.13 (m, 2 H), 1.70 (quin, J=6.6 Hz, 2 H), 2.12 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 4 H), 2.99 (m, J=6.8, 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.57 (br. s., 4 H), 4.28 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 7.12 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H)	0.005796	7416
P59	Cl	CO OH			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90 (br. s., 2 H), 1.09 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.46 (br. s., 2 H), 2.25 (dd, J=16.6, 10.8 Hz, 2 H), 2.93 (br. s., 1 H), 4.32 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 7.19 - 7.37 (m, 2 H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.20 - 8.26 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H)	0.007162	>13962
P60	Cl	CO OH			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.13 (m, 2 H), 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.48 - 1.74 (m, 2 H), 2.91-3.0 (m, 1 H), 4.21 - 4.35 (m, 3 H), 4.40 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 6.84 - 6.94 (m, 1 H), 6.98 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=1.5 Hz,	0.154159	277

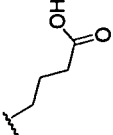
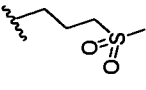
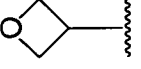
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
						1 H), 12.51 - 13.63 (m, 1 H)		
P61	Cl	CO NH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 - 0.93 (m, 2 H), 1.04 - 1.13 (m, 2 H), 1.40 (br s., 2 H), 2.18-2.22 (m, 2 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 4.28 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2 H), 5.63 (s, 2 H), 7.21 - 7.34 (m, 2 H), 7.5-7.75 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)	<0.000153	>245019
P62	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.86 - 2.04 (m, 2 H) 2.39 (t, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.35 (t, <i>J</i> =7.80 Hz, 2 H) 4.53 (q, <i>J</i> =8.50 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.68 (s, 1 H) 7.06 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.21 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =1.76 Hz, 1 H) 8.40 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)	0.000539	81459
P63	Cl	CO NH ₂			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 - 0.94 (m, 2 H), 1.02 - 1.11 (m, 2 H), 1.18 - 1.31 (m, 2 H), 1.44 - 1.64 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 3 H), 4.37 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 6.85 - 6.95 (m, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.6 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1	0.001113	>89869

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
						H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1 H)		
P64	Cl	CO NH Me			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (m, 2 H), 1.09 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 2.11 - 2.28 (m, 3 H), 2.84 - 2.98 (m, 4 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.22 - 7.33 (m, 1 H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.15 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H)	0.006416	>3896
P65	Cl	CO NH ₂			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.83 - 0.93 (m, 2 H) 1.00 - 1.15 (m, 2 H) 1.30 - 1.46 (m, 2 H) 2.05 - 2.24 (m, 2 H) 2.83 - 2.93 (m, 1 H) 4.28 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 5.57 (s, 2 H) 6.84 - 6.95 (m, 1 H) 7.20 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=9.29, 2.26 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=1.51 Hz, 1 H)	0.001103	>45348
P66	Cl	H			N	NMR : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 4.24 - 4.31 (m, 2 H) 4.34 (t, J=5.65 Hz, 1 H) 4.45 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 5.07 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.53 - 5.62 (m, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=5.27 Hz, 1 H)	0.00125	21581

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
						7.56 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H)		
P67	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.63 - 1.78 (m, 2 H) 2.20 - 2.36 (m, 2 H) 4.28 - 4.40 (m, 2 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 5.06 (t, J=6.50 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.51 - 5.62 (m, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.48 - 7.61 (m, 3 H) 8.30 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H)	0.00125	>85461
P68	Cl	CO NH 環 丙 基			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.67 (br. s., 2 H), 0.73 (m, 2 H), 0.89 (m, 2 H), 1.08 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 4.28 (m, J=7.0 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.20 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 8.23 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 8.41 (br. s., 1 H)	0.012589	249
P69	Cl	CO NH Me			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 - 1.59 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.80 - 3.01 (m, 3 H) 4.29 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.90 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 5.67 (s, 2 H) 7.30 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.07 - 8.22 (m, 1 H) 8.28 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H)		

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P70	Cl	CO NH ₂			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 - 1.54 (m, 2 H) 2.07 - 2.26 (m, 2 H) 4.28 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 4.90 (q, J=9.03 Hz, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 7.30 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.51 - 7.81 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 8.28 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H)		
P71	CN	H			C-H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.04 - 1.11 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.92 (tt, J=6.84, 3.45 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.03 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.09 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.66, 1.38 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.00 Hz, 1 H)		
P72	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ ppm 0.98 - 1.07 (m, 2 H), 1.12 (s, 6 H), 1.17 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.65 (m, J=8.0 Hz, 2 H), 2.94 (tdd, J=7.0, 7.0, 3.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.21 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)	0.001585	24273

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P73	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.11 (s, 5 H), 1.36 - 1.49 (m, 2 H), 1.66 (m, <i>J</i> =7.78, 7.78 Hz, 2 H), 4.19 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 5.04 - 5.18 (m, 4 H), 5.25 (s, 2 H), 5.53 - 5.70 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.80 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H)	0.003162	15070
P74	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.12 (s, 6 H), 1.36 - 1.49 (m, 2 H), 1.55 - 1.71 (m, 2 H), 4.17 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 4.51 (q, <i>J</i> =8.53 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =8.30, 2.00 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H)	0.003162	15708
P75	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.94 (br. s., 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 4.39 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H), 4.90 - 5.02 (m, 2 H), 5.07 (t, <i>J</i> =6.53 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.55 (m, <i>J</i> =6.40, 6.40 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.91 - 7.06 (m, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> =8.91, 1.38 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 3 H)		

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅	¹ H NMR	WT 活性 EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ /EC ₅₀
P79	Cl	H			C-F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.94 (m, 2 H) 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 2 H) 2.55 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 2.86 - 3.01 (m, 1 H) 4.31 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.92 (dq, <i>J</i> =9.00, 2.50 Hz, 1 H) 7.15 (td, <i>J</i> =9.29, 2.26 Hz, 2 H) 7.22 (dd, <i>J</i> =8.53, 4.77 Hz, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H)		
P80	Cl	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.82 - 0.96 (m, 2 H) 1.00 - 1.12 (m, 2 H) 1.46 - 1.67 (m, 2 H) 1.88 - 2.05 (m, 2 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 4.19 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.09 (dd, <i>J</i> =8.53, 1.76 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 8.23 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H)		
P81	Cl	H			C-H			

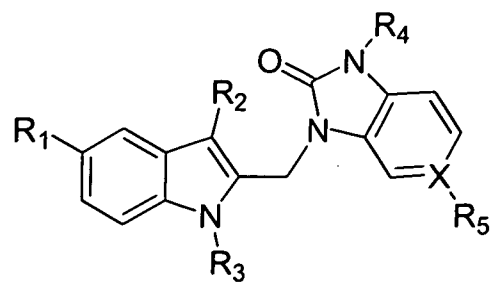
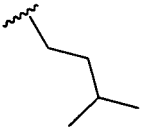


表 4

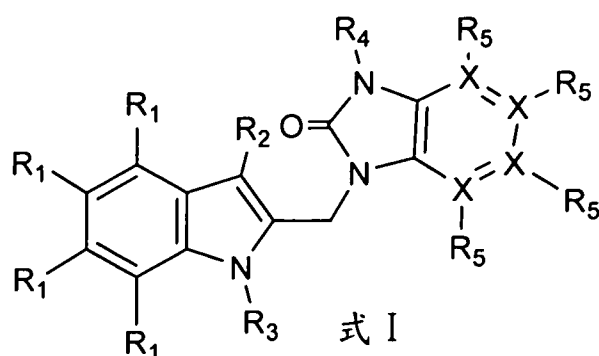
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅
P82 P83 P84	Cl	CONH ₂			N CH CF
P85 P86 P87	Cl	CONH ₂			N CH CF
P88 P89 P90	Cl	CONH ₂			N CH CF
P91 P92 P93	Cl	CONH ₂			N CH CF
P94 P95 P96	Cl	CONH ₂			N CH CF
P97 P98 P99	Cl	CONH ₂			N CH CF
P100 P101 P102	Cl	CONH ₂			N CH CF

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-R ₅
P103 P104 P105	Cl	CONH ₂			N CH CF

七、申請專利範圍：

104 年 7 月 15 日修(更)正本

1. 一種式(I)之化合物，



其 N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯合物或立體化學異構物形式；

其中各 X 獨立地為 C 或 N；

R₁ 係由下列之群族中選出：H、鹵素、C₁-C₆ 烷氧基、CF₃ 及 OCF₃；

R₂ 係由下列組成之群族中選出：H、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆ 烷氧基和 CO(R₇)；

R₃ 為 -(CR₈R₉)_n-R₁₀；

R₄ 係由下列組成之群族中選出：H、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₂-C₁₀ 烯基、SO₂-R₈、CH₂CF₃、SO₂CH₃ 或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環；

當 X 為 C 時則有 R₅ 存在，且係由下列組成之群族中選出：H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₁-C₆ 烷氧基、CO(R₇)、CF₃ 和鹵素；

當 X 為 N 時 R₅ 不存在；

R_7 係由下列組成之群族中選出： OH 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 NH_2 、 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ 環烷基})$ 和 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ 、 NR_8R_9 、 NR_9R_{10} ；

n 為從 2 至 6 之整數；

R_8 和 R_9 各自獨立地係選自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基，或 R_8 和 R_9 共同形成一個 4 至 6 員脂系環，其視需要含有一或多個由 N 、 S 、 O 之群族中選出之雜原子；

R_{10} 係由下列組成之群族中選出： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 OH 、 CN 、 F 、 CF_2H 、 CF_3 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、 CONR_8R_9 、 COOR_8 、 $\text{CONR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{CON}(\text{R}_8)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8\text{R}_9)$ 、 NR_8R_9 、 NR_8COOR_9 、 OCOR_8 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_8 或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

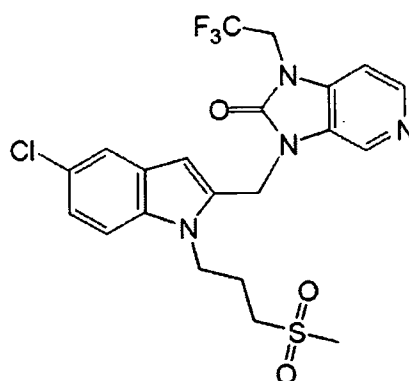
R_4 係由下列組成之群族中選出： H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{SO}_2\text{-R}_8$ 或含一氧原子之 4 至 6 員飽和環。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R_1 係由 H 、鹵素組成之群族中選出。

4. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中在N-R₃對位上之R₁係由H、鹵素組成之群族中選出，且所有其他的R₁皆為H。
5. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₁係由溴和氯組成之群族中選出。
6. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₂係由H、鹵素和CO(R₇)組成之群族中選出。
7. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₂係由H、I和CONH₂組成之群族中選出。
8. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₃包括-(CR₈R₉)_n鏈，其中R₈和R₉為H，且n為2-4。
9. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₁₀係由下列組成之群族中選出：F、CF₃、OH、CN和SO₂R₈，其中R₈為甲基。
10. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R₄為C₃-C₇環烷基或CH₂CF₃。
11. 如前述申請專利範圍第1或2項之化合物，其中在N-R₄

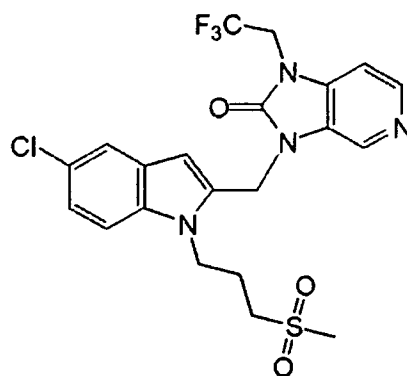
對位之 X 為 C，且在該 X 上的 R₅ 為 F。

12. 如前述申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中一個 X 為 N，而其他的 X 為 C，該 N 係在 N-R₄ 的對位上。
13. 如前述申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中最多一個 R₅ 係由下列組成之群族中選出：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆- 烷氧基、鹵素和 CN，而其他的 R₅ 皆為 H。
14. 如前述申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中所有的 R₅ 皆為 H。
15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為



其 N-氧化物、加成鹽、四級胺或金屬錯合物。

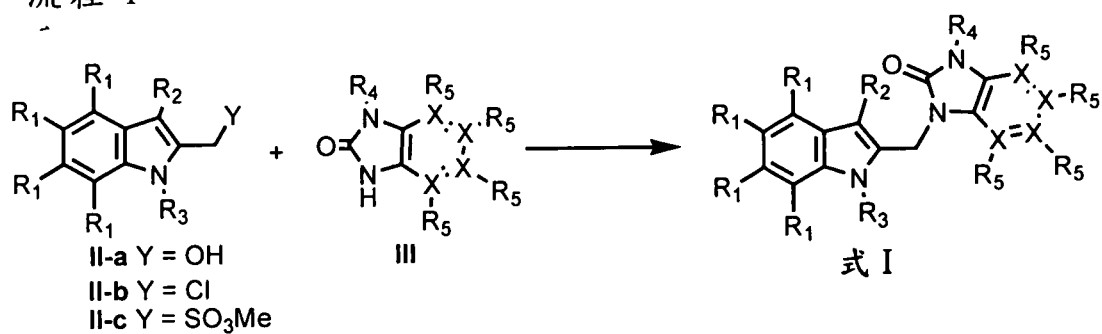
16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中該化合物為



17. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，係用作為醫藥。
18. 一種醫藥組成物，係包括醫藥上可接受載劑及作為活性成份治療上有效量之如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物。
19. 一種製備如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物之方法，該方法包括將醫藥上可接受載劑與治療上有效量之如申請專利範圍第 1 至 16 項任一項中之化合物充分混合。
20. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物，係用作抑制 RSV 複製之醫藥品。
21. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物之方法，該方法包括將由 II-a、II-b 和 II-c 組成之族群中選出的化合物與化合物 III，依照下列流程 1 偶合，產生式(I)之衍生物，其中所有的取代基 R 和 X 具

有如申請專利範圍第 1 項之意義。

流程 1



22. 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物於製造供抑制 RSV 複製之醫藥品之用途。