



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201412751 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102130132

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : **C07D519/00 (2006.01)**

**A61K31/437 (2006.01)**

**A61K31/4545 (2006.01)**

**A61K31/5377 (2006.01)**

**A61P3/10 (2006.01)**

(30)優先權：2012/08/22 美國

61/692,018

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：愛普卡 詹姆士 M APGAR, JAMES M. (US)；亞拉沙潘 艾索克 ARASAPPAN, ASHOK (US)；陳平 CHEN, PING (US)；封丹青 FENG, DANQING (US)；古德利 艾琳 GUIDRY, ERIN (US)；喜克斯 傑奎林 HICKS, JACQUELINE (US)；科克 亞曼特 KEKEC, AHMET (TR)；拉維特 肯尼斯 LEAVITT, KENNETH (US)；李賓 LI, BING (US)；沙伯特 伊亞蘇 SEBHAT, IYASSU (GB)；衛藍 WEI, LAN (CA)；威肯尼 羅伯特 WILKENING, ROBERT (US)；吳志才 WU, ZHICAI (US)；比圖 泰斯菲 BIFTU, TESFAYE (US)；邁可克雷肯 洛伊 MCCracken, TROY (US)；錢曉霞 QIAN, XIAOXIA (CN)

(74)代理人：陳長文

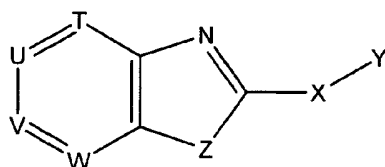
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 345 頁

(54)名稱

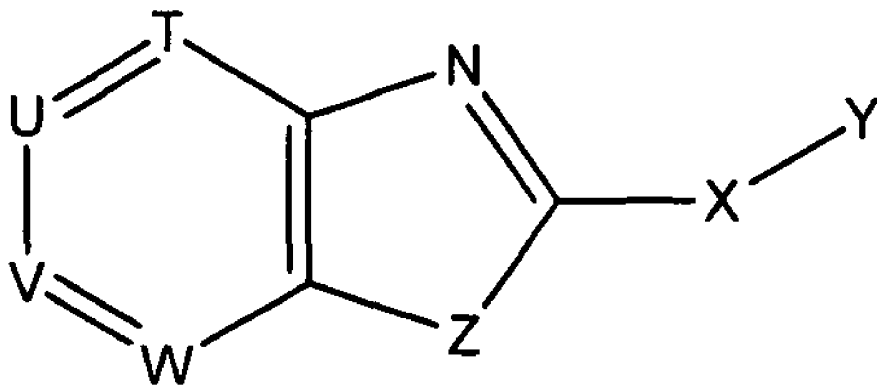
作為 AMP-活化蛋白質激酶活化劑之新穎氮雜苯并咪唑六氫呋喃并 [3,2-b] 呋喃衍生物  
NOVEL AZABENZIMIDAZOLE HEXAHYDROFURO[3,2-B]FURAN DERIVATIVES USEFUL AS  
AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE ACTIVATORS

(57)摘要

本發明係關於新穎之結構式(I)化合物，其係 AMP-蛋白質激酶之活化劑且可用於治療、預防及阻抑由 AMPK-活化蛋白質激酶介導之疾病。本發明化合物可用於治療 2 型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖症、高膽固醇血症及高血壓。



(I)



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201412751 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：102130132

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : **C07D519/00 (2006.01)**

**A61K31/437 (2006.01)**

**A61K31/4545 (2006.01)**

**A61K31/5377 (2006.01)**

**A61P3/10 (2006.01)**

(30)優先權：2012/08/22 美國

61/692,018

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：愛普卡 詹姆士 M APGAR, JAMES M. (US)；亞拉沙潘 艾索克 ARASAPPAN, ASHOK (US)；陳平 CHEN, PING (US)；封丹青 FENG, DANQING (US)；古德利 艾琳 GUIDRY, ERIN (US)；喜克斯 傑奎林 HICKS, JACQUELINE (US)；科克 亞曼特 KEKEC, AHMET (TR)；拉維特 肯尼斯 LEAVITT, KENNETH (US)；李賓 LI, BING (US)；沙伯特 伊亞蘇 SEBHAT, IYASSU (GB)；衛藍 WEI, LAN (CA)；威肯尼 羅伯特 WILKENING, ROBERT (US)；吳志才 WU, ZHICAI (US)；比圖 泰斯菲 BIFTU, TESFAYE (US)；邁可克雷肯 洛伊 MCCracken, TROY (US)；錢曉霞 QIAN, XIAOXIA (CN)

(74)代理人：陳長文

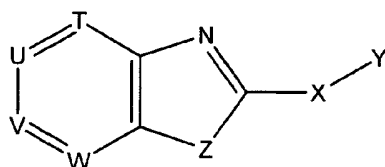
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 345 頁

(54)名稱

作為 AMP-活化蛋白質激酶活化劑之新穎氮雜苯并咪唑六氫呋喃并 [3,2-b] 呋喃衍生物  
NOVEL AZABENZIMIDAZOLE HEXAHYDROFURO[3,2-B]FURAN DERIVATIVES USEFUL AS  
AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE ACTIVATORS

(57)摘要

本發明係關於新穎之結構式(I)化合物，其係 AMP-蛋白質激酶之活化劑且可用於治療、預防及阻抑由 AMPK-活化蛋白質激酶介導之疾病。本發明化合物可用於治療 2 型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖症、高膽固醇血症及高血壓。



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

作為AMP-活化蛋白質激酶活化劑之新穎氮雜苯并咪唑六氫呋喃并[3,2-b]呋喃衍生物

NOVEL AZABENZIMIDAZOLE HEXAHYDROFURO[3,2-B]FURAN DERIVATIVES USEFUL AS AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE ACTIVATORS

## ● 【先前技術】

糖尿病之特徵在於在口服葡萄糖耐受測試期間在禁食狀態中或投與葡萄糖後血漿葡萄糖之含量升高(高血糖症)。在1型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病(IDDM)中，患者產生極少或不產生胰島素，胰島素係調節葡萄糖利用之激素。在2型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)中，胰島素仍係由胰臟中之胰島細胞產生。2型糖尿病患者對胰島素在刺激包含肌肉、肝及脂肪組織在內之主要胰島素敏感組織中之葡萄糖及脂質代謝中之效應具有抗性。該等患者通常具有正常胰島素含量，且可能患有高胰島素血症(血漿胰島素含量升高)，此乃因其藉由使胰島素之分泌量增加對胰島素有效性之降低進行補償(Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24增刊2:S29-31, 2000)。胰島素抗性並非主要由胰島素受體之數目減少引起，而是由尚未完全瞭解的胰島素受體結合後缺陷造成。此對胰島素響應之缺乏導致肌肉中胰島素介導的葡萄糖之攝取、氧化及儲存不足，且導致脂肪組織中胰島素介導的脂肪分解之阻遏不足以及肝中葡萄糖產生及分泌之抑制不足。最終，患者可能因無法對胰島素抗性進行適當補償而變成糖尿病患者。在人類中，胰島內之 $\beta$ 細胞最初藉由增加胰島素輸出對胰島



素抗性進行補償。因 $\beta$ 細胞質量之增加不足(或實際上減少)引起之2型糖尿病之發作表觀上歸因於相對於非糖尿病性胰島素抗性個體之 $\beta$ 細胞凋亡增加(Butler等人, *Diabetes* 52:102-110, 2003)。

持久或不受控之高血糖症伴隨有發病率及死亡率之增加及提前。異常葡萄糖穩態通常直接及間接與肥胖症、高血壓及脂質、脂蛋白及載脂蛋白代謝之改變及其他代謝性及血液動力學疾病相關。2型糖尿病患者處於顯著增加的大血管及微血管併發症(包含動脈粥樣硬化、冠心病、中風、外周血管疾病、高血壓、腎病、神經病變及視網膜病)之風險下。因此，在糖尿病之臨床管控及治療中，對葡萄糖穩態、脂質代謝、肥胖症及高血壓之有效治療性控制至關重要。

具有胰島素抗性之患者通常展現若干種症狀，其共同稱為X症候群或代謝症候群。根據一種廣泛使用之定義，患有代謝症候群之患者之特徵在於具有三種或三種以上選自以下五種症狀之群之症狀：(1)腹型肥胖症；(2)高三酸甘油酯血症；(3)低高密度脂蛋白膽固醇(HDL)；(4)高血壓；及(5)禁食葡萄糖升高，若患者亦為糖尿病患者，則其可在2型糖尿病之特徵範圍內。該等症狀各自在臨床上定義於Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III或ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH公開案第01-3670號中。代謝症候群患者無論是否患有或罹患明顯糖尿病，其皆處在罹患伴隨2型糖尿病發生之大血管及微血管併發症(例如動脈粥樣硬化及冠心病)之增加風險下。

業內存在若干種對2型糖尿病之可用治療，該等治療中之每一者皆具有其自身限制及潛在風險。運動及減少飲食攝取之熱量通常顯著改良糖尿病病況且係2型糖尿病及與胰島素抗性相關之糖尿病前期病況之常用推薦第一線治療。人們對此治療之順從性通常極差，此乃因

人們長期形成了久坐之生活方式及消耗過量食物，尤其含有大量脂肪及碳水化合物之食物。對糖尿病之藥理學治療主要集中於三個病理生理學領域：(1) 肝葡萄糖產生(雙胍，例如苯乙雙胍(phenformin)及二甲雙胍(metformin))，(2) 胰島素抗性(PPAR激動劑，例如羅格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、恩格列酮(englitazone)、巴格列酮(balaglitazone)、MCC-555、萘格列酮(netoglitazone)、T-131、LY-300512、LY-818及吡格列酮(pioglitazone))，(3) 胰島素分泌(磺醯脲類，例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列吡啶(glipizide)及格列美脲(glimepiride))；(4) 腸促胰島素激素模擬物(GLP-1衍生物及類似物，例如依澤那肽(exenatide)及利拉魯肽(liraglutide))；及(5) 腸促胰島素激素降解之抑制劑(DPP-4抑制劑，例如西他列汀(sitagliptin))。

許多對糖尿病之當前治療具有不期望副作用。苯乙雙胍及二甲雙胍可引起乳酸酸中毒、噁心/嘔吐及腹瀉。二甲雙胍具有比苯乙雙胍低之副作用且廣泛用於2型糖尿病之處方治療。當前市售PPAR  $\gamma$ 激動劑在減少血漿葡萄糖及血紅素A1C方面中度有效，且並未顯著改良脂質代謝或脂質特徵(lipid profile)。即使葡萄糖含量較低，磺醯脲及相關胰島素促分泌素仍可引起胰島素分泌，從而導致低血糖症，其在嚴重情形下可致死。因此，必須小心控制胰島素促分泌素之投與。業內仍需要藉助新穎作用機制起作用且展現較少副作用之糖尿病之治療。

AMP-活化蛋白質激酶(AMPK)已識別為幫助維持響應環境及營養應力之能量平衡之碳水化合物及脂肪酸代謝之調控劑。有證據表明，AMPK之活化藉由減少葡萄糖生成及脂質新生(脂肪酸及膽固醇合成)並藉由增加脂肪酸氧化及骨骼肌葡萄糖攝取來對脂質及葡萄糖代謝產生眾多有益效應。藉助AMPK之磷酸化對ACC之抑制使脂肪酸合成減少及脂肪酸氧化增加，同時藉助AMPK之磷酸化對HMG-CoA還原酶

之抑制使膽固醇合成減少(Carling, D.等人, FEBS Letters 223:217 (1987))。

在肝中, AMPK活化引起脂肪酸及膽固醇合成減少, 從而抑制肝葡萄糖產生並增加脂肪酸氧化。已顯示, AMP-活化蛋白質激酶經由甘油-3-磷酸酯醯基轉移酶調控肝及肌肉中之三醯基甘油合成及脂肪酸氧化(Muoio, D. M.等人, Biochem. J. 338:783 (1999))。已顯示, AMPK之另一受質肝細胞核因子-4 $\alpha$ 參與1型成熟發作型糖尿病(Leclerc, I.等人, Diabetes 50:1515 (2001))。人們認為, 經由AMPK活化調控之其他過程包含刺激骨骼肌中之葡萄糖轉運及調控肝中脂肪酸及葡萄糖代謝之關鍵基因(Hardie, D. G.及Hawley, S. A., Bioessays 23: 1112 (2001); Kemp, B. E.等人, Biochem. Soc. Transactions 31:162 (2003); Musi, N.及Goodyear, L. J., Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders 2:119 (2002); Lochhead, P. A.等人, Diabetes 49:896 (2000); 及Zhou, G.等人, J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001))。

活體內研究已證實, 在齧齒類動物肥胖症及2型糖尿病之模型中, 急性及慢性投與AICAR (AMPK活化劑)二者之下列有益效應: 1) 改良胰島素抗性糖尿病(ob/ob)小鼠之葡萄糖穩態; 2) 降低ob/ob及db/db小鼠之血糖濃度且投與8週後血糖減少35%; 及3) 減少展示胰島素抗性症候群特徵之大鼠之代謝紊亂且降低其血壓(Bergeron, R.等人, Diabetes 50:1076 (2001); Song, S. M.等人, Diabetologia 45:56 (2002); Halseth, A. E.等人, Biochem.及Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002); 及Buhl, E. S.等人, Diabetes 51: 2199 (2002))。向Zucker (fa/fa)肥胖大鼠投與AICAR 7週之進一步研究可減少血漿三酸甘油酯及游離脂肪酸、增加HDL膽固醇並使葡萄糖代謝正常化, 如藉由口服葡萄糖耐受測試所分析(Minokoshi, Y.等人, Nature 415, 339 (2002))。

顯性陰性AMPK在轉基因小鼠骨骼肌中之表現已證實AICAR對刺激葡萄糖轉運之效應依賴於AMPK活化(Mu, J.等人, *Molecular Cell* 7, 1085 (2001))。

最新數據亦表明, AMPK活化在抗糖尿病藥物二甲雙胍之葡萄糖及脂質降低效應中有所涉及。已顯示, 糖尿病藥物二甲雙胍可活化活體內高濃度之AMPK (Zhou, G.等人, *J. of Clin. Invest.* 108: 1167 (2001); Musi, N.等人*Diabetes* 51: 2074 (2002))。

基於該等研究, 預期肝中AMPK之活體內活化可減少肝葡萄糖輸出、改良總體葡萄糖穩態、減少脂肪酸及膽固醇合成並增加脂肪酸氧化。預期刺激骨骼肌中之AMPK可增加葡萄糖攝取及脂肪酸氧化且因此改良葡萄糖穩態並改良胰島素作用。最後, 所引起之能量消耗增加可導致體重減少。亦已報導AMPK活化可使血壓降低。

脂肪酸合成增加係許多腫瘤細胞之特徵, 因此經由AMPK活化來減少脂肪酸之合成亦可用作癌症療法。AMPK之活化亦可用於治療腦缺血事件(Blazquez, C.等人, *J. Neurochem.* 73: 1674 (1999)); 預防來自活性含氧物之損傷(Zhou, M.等人, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E622 (2000)); 並改良局部循環系統(Chen, Z.-P.等人AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. *FEBS Letters* 443: 285 (1999))。

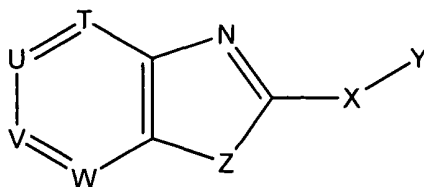
活化AMPK之化合物可藉由改良葡萄糖及脂質代謝並藉由減輕體重用於治療2型糖尿病、肥胖症、高血壓、血脂異常、癌症及代謝症候群以及心血管疾病, 例如心肌梗塞及中風。業內需要適於用作人類醫藥之具有藥物代謝動力學及藥物效應動力學特性之有效AMPK活化劑。

苯并咪唑化合物揭示於WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 93/07124; WO 95/29897; WO

98/39342 ; WO 98/39343 ; WO 00/03997 ; WO 00/14095 ; WO 01/53272 ; WO 01/53291 ; WO 02/092575 ; WO 02/40019 ; WO 03/018061 ; WO 05/002520 ; WO 05/018672 ; WO 06/094209 ; US 6,312,662 ; US 6,489,476 ; US 2005/0148643 ; DE 3 316 095 ; JP 6 298 731 ; EP 0 126 030 ; EP 0 128 862 ; EP 0 129 506及EP 0 120 403中。  
AMPK 活 化 劑 揭 示 於 WO 08/006432 ; WO 05/051298 ; WO 05/020892 ; US 2007/015665 ; US 2007/032529 ; US 2006/287356及US 2005/038068中。氮雜苯并咪唑化合物揭示於WO 2012/33149中。

### 【發明內容】

本發明係關於新穎的結構式I之苯并咪唑衍生物：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽。結構式I化合物及其鹽係AMP-活化蛋白質激酶(AMPK)之活化劑且用於治療、預防並阻抑由AMP-活化蛋白質激酶之活化介導之疾病、病症及病況。作為AMPK活化劑，結構式I化合物可用於治療2型糖尿病、胰島素抗性、高血糖症、血脂異常、脂質病症、肥胖症、高血壓、代謝症候群及動脈粥樣硬化。

本發明亦係關於包括本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。本發明亦係關於在有需要之個體中藉由投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防因應AMP-活化蛋白質激酶之活化之病症、疾病及病況之方法。本發明亦係關於本發明化合物用於製造可用來治療因應AMP-活化蛋白質激酶之活化之疾病、病症及病況之藥劑的用途。本發明亦係關於藉由投與本發明化合物與治療有效量之可用於治療該疾病、病症及病況之另一藥劑之組合來治療該等疾

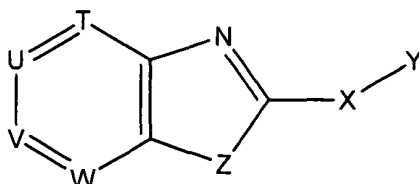
病、病症及病況。本發明進一步關於用於製備本發明化合物之製程。

### 【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

本發明係關於新穎的結構式I之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

T係選自由以下組成之群： $CR^3$ 、N及N-氧化物；

U係選自由以下組成之群： $CR^1$ 、N及N-氧化物；

V係選自由以下組成之群： $CR^2$ 、N及N-氧化物；

W係選自由以下組成之群： $CR^4$ 、N及N-氧化物，

前提係T、U、V及W中之至少一者為N或N-氧化物；

X係選自：

- (1)  $-CH_2-$ ，
- (2)  $-CHF-$ ，
- (3)  $-CF_2-$ ，
- (4)  $-S-$ ，
- (5)  $-O-$ ，
- (6)  $-O-CH_2-$ ，
- (7)  $-O-CH_2CH_2-$ ，
- (8)  $-NH-$ ，
- (9)  $-C(O)-$ ，
- (10)  $-NHC(O)-$ ，

(11)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  ,

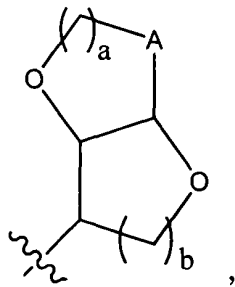
(12)  $-\text{NHSO}_2-$  ,

(13)  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  , 及

(14)  $-\text{CO}_2-$  ,

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：羥基、鹵素、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基，且其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自以下之取代基取代： $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基；

Y係選自：



其中A係選自： $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NC}_{1-6}$ 烷基、O及S，且其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代；

Z係選自：

(1)  $\text{NR}^5$  ,

(2)  $-\text{S}-$  , 及

(3)  $-\text{O}-$  ;

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係各自獨立地選自：

(1) 氫 ,

(2) 鹵素 ,

(3)  $\text{CN}$  ,

(4)  $\text{CF}_3$  ,

- (5)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (6)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基，
- (7)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 環烷基，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-芳基，
- (10)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-雜芳基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 環烯基，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-芳基，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-雜芳基，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (15)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 烯基，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-芳基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-雜芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (28)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-芳基，



- (31)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-雜芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基，
- (33)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-芳基，
- (37)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-雜芳基，
- (38)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基，
- (39)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基，
- (40)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-雜芳基，
- (41)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (42)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (43)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (44)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (45)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -O-芳基，
- (46)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-烷基，
- (47)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基，
- (48)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-雜芳基，
- (49)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (50)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (51)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (52)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，及
- (53)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基，

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷

基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，

前提係 $R^1$ 與 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：

氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地不存在或選自：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (4)  $-C_{2-6}$ 烯基，
- (5)  $-C_{2-6}$ 炔基，
- (6)  $-C_{3-10}$ 環烷基，
- (7)  $-C_{3-10}$ 環烯基，
- (8) 芳基，
- (9) 雜芳基，
- (10)  $-CN$ ，
- (11)  $-CF_3$ ，
- (12)  $-OH$ ，
- (13)  $-OC_{1-6}$ 烷基，
- (14)  $-NH_2$ ，
- (15)  $-NHC_{1-6}$ 烷基，
- (16)  $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ ，
- (17)  $-SC_{1-6}$ 烷基，
- (18)  $-SOC_{1-6}$ 烷基，
- (19)  $-SO_2C_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基，

(22)  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$  烷基，及

(23)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$  烷基；

$\text{R}^5$  係選自：

(1) 氫，

(2)  $-\text{C}_{1-6}$  烷基，

(3)  $-\text{C}_{1-6}$  烯基，

(4)  $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$ ，

(5)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ，及

(6)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基；

每一  $\text{R}^a$  係獨立地選自由以下組成之群：

(1)  $-(\text{CH}_2)_m$ -鹵素，

(2) 側氧基，

(3)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ，

(4)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，

(5)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ ，

(6)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ ，

(7)  $-\text{C}_{1-6}$  烷基，

(8)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，

(9)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$ ，

(10)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}_{1-6}$  烷基，

(11)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ，

(12)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ ，

(13)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，

(14)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$  烷基，

(15)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$  環烷基，

(16)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$  雜環烷基，

- (17)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，
- (28)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{3-7}$ 環烷基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (31)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (33)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -芳基，
- (37)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (38)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (39)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (40)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (41)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (42)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，

- (43)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (44)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (45)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)$ -芳基，
- (46)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (47)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)$ -雜芳基，
- (48)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (49)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ，
- (50)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，
- (51)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，
- (52)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ ，
- (53)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOH}$ ，
- (54)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$ ，
- (55)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$ ，
- (56)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (57)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (58)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 雜環烷基，
- (59)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 雜環烯基，
- (60)  $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基，及
- (61)  $-(\text{CH}_2)_m$ 雜芳基，

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、-

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個OH取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個-OH取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基；

每一 $\text{R}^b$ 係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2)  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，
- (3)  $-\text{C}_{1-6}\text{烯基}$ ，
- (4)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{環烷基}$ ，
- (5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{環烯基}$ ，
- (6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}\text{雜環烷基}$ ，
- (7)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}\text{雜環烯基}$ ，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_n\text{芳基}$ ，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_n\text{雜芳基}$ ，
- (10) 側氧基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_t\text{-鹵素}$ ，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_s\text{-OH}$ ，
- (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$ ，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{H}$ ，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烯基}$ ，

- (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$  ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$  ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOH}$  ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$  ,  
 (26)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{R}^i$  ,  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_q\text{C(O)}\text{N(R}^e)_2$  ,  
 (28)  $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{N(R}^e)_2$  ,  
 (29)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,  
 (32)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$  ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,  
 (34)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{R}^g$  ,  
 (35)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{R}^i$  ,  
 (36)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{CO}_2\text{R}^i$  ,  
 (37)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{CON(R}^g)_2$  ,  
 (38)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{N(R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$  ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (40)  $=\text{N(OH)}$  , 及  
 (41)  $=\text{N(OC}_{1-6}\text{烷基)}$  ,

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，或

其中兩個 $\text{R}^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員

環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^e$ 之取代基取代；

每一 $R^e$ 係獨立地選自：

- (1) 鹵素，
- (2) 側氧基，
- (3)  $-(CH_2)_rOH$ ，
- (4)  $-(CH_2)_rN(R^e)_2$ ，
- (5)  $-(CH_2)_rCN$ ，
- (6)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (7)  $-CF_3$ ，
- (8)  $-C_{1-6}$ 烷基-OH，
- (9)  $-OCH_2OC_{1-6}$ 烷基，
- (10)  $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 烷基，
- (11)  $-OCH_2$ 芳基，
- (12)  $-(CH_2)_rSC_{1-6}$ 烷基，
- (13)  $-(CH_2)_rC(O)R^f$ ，
- (14)  $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$ ，
- (15)  $-(CH_2)_rCO_2H$ ，
- (16)  $-(CH_2)_rCO_2R^f$ ，
- (17)  $-(CH_2)_rC_{3-7}$ 環烷基，
- (18)  $-(CH_2)_rC_{2-6}$ 雜環烷基，
- (19)  $-(CH_2)_r$ 芳基，及
- (20)  $-(CH_2)_r$ 雜芳基，

其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 環烷基及雜芳基，且其中



烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-CN、-N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基及雜芳基；

每一R<sup>e</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) -C<sub>1-6</sub>烷基，及
- (3) -O-C<sub>1-6</sub>烷基，

其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：-OH、側氧基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

每一R<sup>j</sup>係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C<sub>1-6</sub>烷基，
- (3) C<sub>3-6</sub>環烷基，
- (4) -C(O)R<sup>i</sup>，
- (5) -CO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>，及
- (6) -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>，

其中烷基及環烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：-OH、側氧基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

每一R<sup>f</sup>及R<sup>i</sup>係獨立地選自：

- (1) -C<sub>1-6</sub>烷基，
- (2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烷基，
- (1) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基，
- (2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烷基，

(3)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 雜環烯基，

(4)  $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基，及

(5)  $-(\text{CH}_2)_r$ 雜芳基，

其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 及雜芳基；

a為1或2；

b為1或2；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1、2、3或4；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2、3或4；

r為0、1或2；

s為0、1、2、3或4；

t為0、1、2、3或4；且

u為0、1、2、3或4。

在本發明之一實施例中，T係選自由以下組成之群： $\text{CR}^3$ 、N及N-氧化物；U係選自由以下組成之群： $\text{CR}^1$ 、N及N-氧化物；V係選自由以下組成之群： $\text{CR}^2$ 、N及N-氧化物；且W係選自由以下組成之群： $\text{CR}^4$ 、N及N-氧化物，前提係T、U、V及W中之至少一者為N或N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，T係選自由以下組成之群： $-\text{CR}^3-$ 、N及N-氧化物。在一類此實施例中，T係 $-\text{CR}^3-$ 。在另一類此實施例中，T係選自由以下組成之群：N及N-氧化物。在另一類此實施例中，T為

N。在另一類此實施例中，T為N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，U係選自由以下組成之群： $-\text{CR}^1-$ 、N及N-氧化物。在一類此實施例中，U係 $-\text{CR}^1-$ 。在另一類此實施例中，U係選自由以下組成之群：N及N-氧化物。在另一類此實施例中，U為N。在另一類此實施例中，U係選自由以下組成之群：N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，V係選自由以下組成之群： $-\text{CR}^2-$ 、N及N-氧化物。在一類此實施例中，V係 $-\text{CR}^2-$ 。在另一類此實施例中，V係選自由以下組成之群：N及N-氧化物。在另一類此實施例中，V係N。在另一類此實施例中，V係N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，W係選自由以下組成之群： $-\text{CR}^4-$ 、N及N-氧化物。在一類此實施例中，W係選自由以下組成之群： $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，W係選自由以下組成之群：N及N-氧化物。在另一類此實施例中，W為N。在另一類此實施例中，W為N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，T、V及W中之一者係N或N-氧化物。

在本發明之另一實施例中，T、V及W中之一者係N或N-氧化物，且U為 $-\text{CR}^1-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，T及W中之一者為N或N-氧化物，U係 $\text{CR}^1$ 且V係 $\text{CR}^2$ ，前提係若W為N或N-氧化物則 $\text{R}^1$ 係選自氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基及 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基，且若T為N或N-氧化物則 $\text{R}^2$ 係選自氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基及 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基。

在本發明之另一實施例中，T及W中之一者係N或N-氧化物，U係 $\text{CR}^1$ 且V係 $\text{CR}^2$ ，前提係若W為N或N-氧化物則 $\text{R}^1$ 係鹵素，且若T為N或N-氧化物則 $\text{R}^2$ 係鹵素。

在本發明之另一實施例中，T係N或N-氧化物；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係-

$\text{CR}^2-$ ；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在一類此實施例中，T係N或N-氧化物；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係鹵素；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，T係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係鹵素；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，T係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係鹵素；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。

在另一類此實施例中，T係N或N-氧化物；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係氫、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN或鹵素；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，T係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係氫、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN或鹵素；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，T係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 、CN、F或Cl；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在另一類此實施例中，T係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係氫、 $-\text{CH}_3$ 、CN或Cl；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。

在本發明之另一實施例中，T及V係N或N-氧化物；U係 $-\text{CR}^1-$ ；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。在一類此實施例中，T及V係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；且W係 $-\text{CR}^4-$ 。

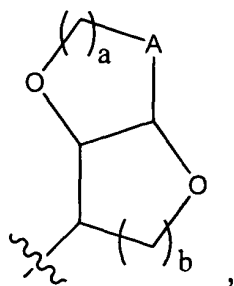
在本發明之另一實施例中，T及W係N或N-氧化物；U係 $-\text{CR}^1-$ ；且V係 $-\text{CR}^2-$ 。在一類此實施例中，T及W係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；且V係 $-\text{CR}^2-$ 。在一類此實施例中，T及W係N；U係 $-\text{CR}^1-$ ；且V係 $-\text{CR}^2-$ ，其中 $\text{R}^2$ 係鹵素。

在本發明之另一實施例中，X係選自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 及 $-\text{CO}_2-$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：羥基、鹵素、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基，且其中每一NH未經取代或經1個選自以下之取代基取代： $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基。在一類此實施例中，X係選

自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{NH}-$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：羥基、鹵素、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基。在另一類此實施例中，X係選自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{NH}-$ 。

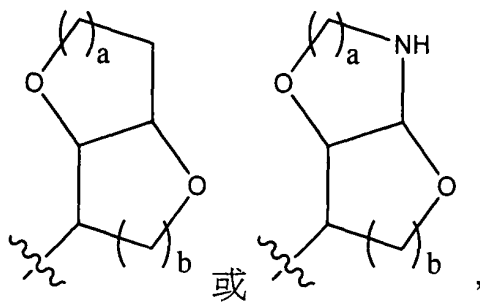
在本發明之另一實施例中，X係選自： $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NH}-$ 。在本發明之另一實施例中，X係 $-\text{O}-$ 。在本發明之另一實施例中，X係 $-\text{S}-$ 。在本發明之另一實施例中，X係 $-\text{NH}-$ 。在此類實施例之子類中，X係 $-\text{O}-$ 。

在本發明之另一實施例中，Y係選自：



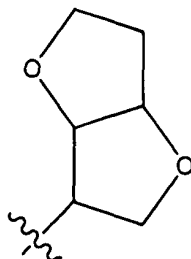
其中A係選自： $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NC}_{1-6}$ 烷基、O及S，且其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，Y係選自：



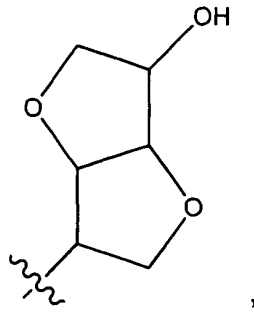
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，Y係選自：



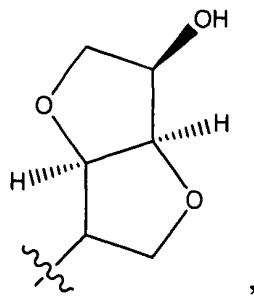
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在一類此實施例中，Y係：



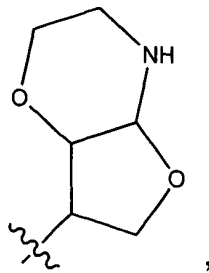
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在另一類此實施例中，Y係：



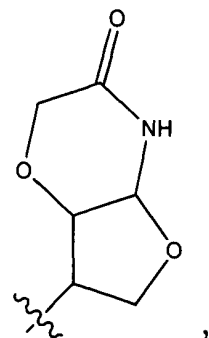
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，Y係：



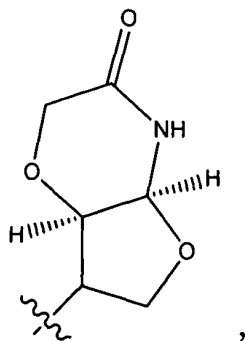
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在一類此實施例中，Y係：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在另一類此實施例中，Y係：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，Z係選自： $NR^5$ 、-S-及-O-。在一類此實施例中，Z係 $NR^5$ 。在另一類此實施例中，Z係-S-。在另一類此實施例中，Z係-O-。

在本發明之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、CN、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯

基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。

在本發明之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳



基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。在一類此實施例中， $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、鹵素、 $-CN$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基。在另一類此實施例中， $R_1$ 及 $R_2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自： $F$ 及 $Cl$ 。在此類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係 $Cl$ 。

在本發明之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳



基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。在一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、鹵素、 $-CN$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基。在另一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自： $F$ 及 $Cl$ 。在此類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係 $Cl$ 。

在本發明之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷

基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及- $C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。在一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。

在另一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基及 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基，其中每一 $CH_2$ 未經取代

或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $\text{R}^a$ 之取代基取代，前提係 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。

在本發明之另一實施例中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{4-10}$ 環烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、芳基、芳基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基、芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基、芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $\text{R}^a$ 之取代基取代，前提係 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：Cl。

在本發明之另一實施例中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、二氫吡咯并-吡啶、四氫異喹啉、環己烯、環戊烯、吡咯啉、六氫吡啶、六氫吡啶、氮雜環庚烷、3,6-二氫硫代吡喃、2,5-二氫噻吩、苯基、苯基- $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、苯基- $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、苯基- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、苯基-環己基、苯基-環丙基、苯基-環丁基、苯基-環己烯、苯基- $\text{C}_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、苯基-二氫硫代吡喃、聯苯、苯基-四氫異喹啉、苯基-氧雜環丁烷、苯基-硫雜環丁烷、苯基-吡啶啉、苯基-嗎啉、苯基-氮雜環丁

烷、苯基-吡咯啉、苯基-六氫吡啶、苯基-六氫吡啉、苯基-四氫吡喃、苯基-四氫噻喃、苯基-氮雜環庚烷、苯基-硫嗎啉、苯基-吡啶啉、苯基-噁啶啉、苯基-環丁基二氧戊環、苯基-蔡、苯基-異喹啉、苯基-吡咯、苯基-咪唑、苯基-吡唑、苯基-四唑、苯基-嘧啶、苯基-噻唑啉、苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡唑、苯并異噁唑、噻唑并[4,5-c]吡啶、苯并二噁烷、吡咯、呋喃、嘧啶、噻吩、噻唑啉、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶、吡啶-吡咯啉、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡唑-苯基、吡啶-吡唑、吡啶-噁啶啉、吡啶-六氫吡啶及吡啶-六氫吡啶，其中烷基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、鹵素、-CN及- $C_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、F、Cl、CN及 $CH_3$ 。在一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自氫、Cl、CN及 $CH_3$ 。在另一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：Cl。

在本發明之另一子類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、 $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者

係選自：F及Cl。在本發明之另一子類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、二氫吡咯并-吡啶、苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、聯苯、苯基-蔡、苯基-異喹啉、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡啶、苯并異噁唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡啶-苯基及吡啶-吡啶，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。

在本發明之另一子類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、苯基-2,6-二氮雜螺[3,3]庚烷、苯基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷、苯基-2,7-二氮雜螺[3,5]壬烷、苯基4,5-二氫-1*H*-咪唑、聯苯、苯基-蔡、苯基-異喹啉、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡啶、苯并異噁唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡啶-苯基、吡啶-吡啶，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自：F及Cl。

在本發明之另一類此實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係Cl。在此類實施例之另一子類中， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：鹵素、

芳基-C<sub>2</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代，前提係R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之至少一者且僅一者係Cl。在此類實施例之另一子類中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係各自獨立地選自：鹵素、苯基-C<sub>2</sub>炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶及聯苯，其中炔基、雜環烷基及苯基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代，前提係R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>中之至少一者且僅一者係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-10</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-10</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基及-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>苯基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-

OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $\text{R}^a$ 之取代基取代，且 $\text{R}^2$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基及 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^1$ 係獨立地選自： $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基- $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，



其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且 $R^2$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。在一類此實施例中， $R^2$ 係選自氫、鹵素、 $-CN$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基。在另一類此實施例中， $R^2$ 係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $R^2$ 係選自：F及Cl。在此類實施例之另一子類中， $R^2$ 係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自： $-(CH_2)_p C_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_p C_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $-(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、-

OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代，且R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：氫、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基及-C<sub>2-6</sub>炔基。在一類此實施例中，R<sup>2</sup>係選自氫、鹵素、-CN及-C<sub>1-6</sub>烷基。在另一類此實施例中，R<sup>2</sup>係選自鹵素。在此類實施例之子類中，R<sup>2</sup>係選自：F及Cl。在此類實施例之另一子類中，R<sup>2</sup>係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：C<sub>4-10</sub>環烯基、C<sub>2-10</sub>雜環烷基、C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基、芳基-C<sub>1-8</sub>烷基、芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、芳基-C<sub>3-7</sub>環烯基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代，且R<sup>2</sup>係選自氫、鹵素、-CN及-C<sub>1-6</sub>烷基。在一類此實施例中，R<sup>2</sup>係選自鹵素。在此子類實施例之子類中，R<sup>2</sup>係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中，R<sup>2</sup>係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：二氫吡咯并吡啶、四氫異喹啉、環己烯、環戊烯、吡咯啉、六氫吡啶、六氫吡啶、氮雜環庚烷、3,6-二氫硫代吡喃、2,5-二氫噻吩、苯基、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、苯基-環己基、苯基-環丙基、苯基-環丁基、苯基-環己烯、苯基-C<sub>2</sub>炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、苯基-二氫硫代吡喃、聯苯、苯基-四氫異喹啉、苯基-氧雜環丁烷、苯基-硫雜環丁烷、苯基-吡啶啉、苯基-嗎啉、苯基-氮雜環丁烷、苯基-吡咯啉、苯基-六氫吡啶、苯基-六氫吡啶、苯基-四氫吡喃、苯基-四氫噻喃、苯基-氮雜環庚

烷、苯基-硫嗎啉、苯基-吡啶啉、苯基-噁啶啉、苯基-環丁基二氧戊環、苯基-萘、苯基-異喹啉、苯基-吡咯、苯基-咪唑、苯基-吡啶、苯基-四唑、苯基-嘧啶、苯基-噻啶啉、苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁啶、吡啶、苯并異噁啶、噻啶并[4,5-c]吡啶、苯并二噁烷、吡咯、呋喃、嘧啶、噻吩、噻啶啉、4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶、吡啶-吡咯啉、吡啶-嗎啉、噻啶-苯基、吡啶-苯基、異噁啶-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡啶-苯基、吡啶-吡啶、吡啶-噁啶啉、吡啶-六氫吡啶及吡啶-六氫吡啶，其每一烷基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^2$ 之取代基取代，且 $R^2$ 係選自氫、鹵素、-CN及- $C_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中， $R^2$ 係選自氫、F、Cl、CN及 $CH_3$ 。在另一類此實施例中， $R^2$ 係選自氫、Cl、CN及 $CH_3$ 。在另一類此實施例中， $R^2$ 係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^2$ 係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中， $R^2$ 係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：氫、鹵素、CN、 $CF_3$ 、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基、- $C_{2-6}$ 炔基、- $(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、- $(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、- $(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、- $(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、- $(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、- $(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、- $(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、- $(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、- $(CH_2)_p$ 芳基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、- $(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、- $(CH_2)_p$ 芳基-芳基、- $(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、- $(CH_2)_p$ 雜芳基、- $(CH_2)_p$

雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $-(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及- $C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自： $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環

烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基及-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>苯基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。

在本發明之另一類此實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-芳基及-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-雜芳基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。

在本發明之另一子類此實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。在本發明之另一子類此實施例中，每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：二氫吡咯并-吡啶、苯基-C<sub>2</sub>炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、聯苯、苯基-萘、苯基-異喹啉、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡啶、苯并異噁唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、

噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噻唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡唑-苯基及吡啶-吡唑，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。在本發明之另一子類此實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑、苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑、苯基4,5-二氫-1*H*-咪唑、聯苯、苯基-萘、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噻唑、吡唑、苯并異噻唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噻唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡唑-苯基、吡啶-吡唑，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。在本發明之另一類此實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：芳基- $C_2$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡唑及聯苯，其中炔基、雜環烷基及苯基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：氫、鹵素、-CN、- $CF_3$ 、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基及- $C_{2-6}$ 炔基。在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：鹵素。在本發明之另一實施例中，每一 $R^1$ 係獨立地選自：Cl及F。在一類此實施例中， $R^1$ 係Cl。在另一類此實

施例中， $R^1$ 係F。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、CN、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_p C_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_p C_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且 $R^1$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基- $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基-芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $-(CH_2)_{1-3}-O$ -芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基-芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基及 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且 $R^1$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基。在一類此實施例中， $R^1$ 係選



自氫、鹵素、-CN及-C<sub>1-6</sub>烷基。在另一類此實施例中，R<sup>1</sup>係選自鹵素。在此類實施例之子類中，R<sup>1</sup>係選自：F及Cl。在此類實施例之另一子類中，R<sup>1</sup>係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>2</sup>係獨立地選自：氫、鹵素、CN、CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-10</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-10</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基及-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>苯基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自

$R^a$ 之取代基取代，且 $R^1$ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基及-C<sub>2-6</sub>炔基。在一類此實施例中， $R^1$ 係選自氫、鹵素、-CN及-C<sub>1-6</sub>烷基。在另一類此實施例中， $R^1$ 係選自鹵素。在此類實施例之子類中， $R^1$ 係選自：F及Cl。在此類實施例之子類中， $R^1$ 係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>4-10</sub>環烯基、C<sub>2-10</sub>雜環烷基、C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基、芳基-C<sub>1-8</sub>烷基、芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、芳基-C<sub>3-7</sub>環烯基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且 $R^1$ 係選自氫、鹵素、-CN及-C<sub>1-6</sub>烷基。在一類此實施例中， $R^1$ 係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中， $R^1$ 係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、二氫吡咯并-吡啶、四氫異喹啉、環己烯、環戊烯、吡咯啉、六氫吡啶、六氫吡啶、氮雜環庚烷、3,6-二氫硫代吡喃、2,5-二氫噻吩、苯基、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH、苯基-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、苯基-環己基、苯基-環丙基、苯基-環丁基、苯基-環己烯、苯基-C<sub>2</sub>炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、苯基-二氫硫代吡喃、聯苯、苯基-四氫異喹啉、苯基-氧雜環丁烷、苯基-硫雜環丁烷、苯基-吡啶啉、苯基-嗎啉、苯基-氮雜環丁烷、苯基-吡咯啉、苯基-六氫吡啶、苯基-六氫吡啶、苯基-四氫吡喃、苯基-四氫噻喃、苯基-氮雜環庚烷、苯基-硫嗎啉、苯基-吡啶啉、苯基-噁啉啉、苯基-環丁基二氧戊環、苯基-蔡、苯基-異喹啉、苯基-

吡咯、苯基-咪唑、苯基-吡唑、苯基-四唑、苯基-噻啉、苯基-噻唑啉、苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡唑、苯并異噁唑、噻唑并[4,5-c]吡啶、苯并二噁烷、吡咯、呋喃、噻啉、噻吩、噻唑啉、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶、吡啶-吡咯啉、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、噻啉-苯基、呋喃-苯基、吡唑-苯基、吡啶-吡唑、吡啶-噻啉、吡啶-六氫吡啶及吡啶-六氫吡啶，其中烷基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且 $R^1$ 係選自氫、鹵素、-CN及 $-C_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中， $R^1$ 係選自氫、F、Cl、CN及 $CH_3$ 。在另一類此實施例中， $R^1$ 係選自氫、Cl、CN及 $CH_3$ 。在另一類此實施例中， $R^1$ 係選自鹵素。在此子類實施例之子類中， $R^1$ 係選自：F及Cl。在此子類實施例之另一子類中， $R^1$ 係Cl。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、CN、 $CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 環烷基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-芳基、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 環烯基-雜芳基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基- $-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基- $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基- $-C_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基- $-C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基- $-C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-8}$ 炔基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 芳基- $-C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $-C_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $-C_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基、 $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基-

烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基及-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>苯基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，R<sup>2</sup>係獨立地選自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-10</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>3-7</sub>環烷基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-10</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>1-8</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-7</sub>環烯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-雜芳基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>3-7</sub>

環烯基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-C<sub>2-6</sub>炔基-C<sub>2-7</sub>雜環烯基及-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>苯基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。

在本發明之另一類此實施例中，R<sup>2</sup>係獨立地選自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>芳基-雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-芳基及-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>雜芳基-雜芳基，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NHC<sub>1-6</sub>烷基及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，且其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。在此實施例之子類中，R<sup>2</sup>係獨立地選自：C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-8</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烯基、芳基-芳基、芳基-雜芳基、雜芳基、雜芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基、雜芳基-芳基及雜芳基-雜芳基，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。在此實施例之另一子類中，R<sup>2</sup>係獨立地選自：二氫吡咯并-吡啶、苯基-C<sub>2</sub>炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶、苯基-二氫咪唑、聯苯、苯基-萘、苯基-異喹啉、吡啶、吡啶、氮雜吡啶、異噁唑、吡啶、苯并異噁唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、噻唑-苯基、呋喃-苯基、吡啶-苯基及吡啶-吡啶，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代。在本發

明之另一子類此實施例中， $R^2$ 係獨立地選自：4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、苯基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷、苯基-2,7-二氮雜螺[3,5]壬烷、苯基4,5-二氫-1H-咪唑、聯苯、苯基-萘、吡啶、吲哚、氮雜吲哚、異噁唑、吡啶、苯并異噁唑、吡啶-吡咯啶、吡啶-嗎啉、噻唑-苯基、吡啶-苯基、異噁唑-苯基、嘧啶-苯基、呋喃-苯基、吡啶-苯基、吡啶-吡啶，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、苯基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一類此實施例中， $R^2$ 係獨立地選自：芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。在此類實施例之子類中， $R^2$ 係獨立地選自：芳基- $C_2$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基、芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基及芳基-芳基，其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。在此類實施例之另一子類中， $R^2$ 係獨立地選自：苯基- $C_2$ 炔基-六氫吡啶、苯基-二氫吡咯并吡啶及聯苯，其中炔基、雜環烷基及苯基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：氫、鹵素、-CN、- $CF_3$ 、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基及- $C_{2-6}$ 炔基。在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：鹵素。在本發明之另一實施例中，每一 $R^2$ 係獨立地選自：Cl及F。在一類此實施例中， $R^2$ 係Cl。在另一類此實施例中， $R^2$ 係F。

在本發明之另一實施例中， $R^3$ 及 $R^4$ 係各自獨立地選自：氫、鹵素、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基、- $C_{2-6}$ 炔基、- $C_{3-10}$ 環烷基、- $C_{3-10}$ 環烯基、芳基、雜芳基、-CN、- $CF_3$ 、-OH、- $OC_{1-6}$ 烷基、- $NH_2$ 、- $NHC_{1-6}$ 烷

基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^3$ 係獨立地選自：氫、鹵素、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $-\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-\text{C}_{3-10}\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-10}\text{環烯基}$ 、芳基、雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 。

在本發明之另一實施例中， $\text{R}^3$ 係選自氫、鹵素及 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在一類此實施例中， $\text{R}^3$ 係氫。在一類此實施例中， $\text{R}^3$ 係鹵素。在本發明之另一類此實施例中， $\text{R}^3$ 不存在。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^4$ 不存在或獨立地選自：氫、鹵素、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $-\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-\text{C}_{3-10}\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-10}\text{環烯基}$ 、芳基、雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 。

在本發明之另一實施例中， $\text{R}^4$ 係選自氫、鹵素及 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在一類此實施例中， $\text{R}^4$ 係氫。在一類此實施例中， $\text{R}^4$ 係鹵素。在本發明之另一類此實施例中， $\text{R}^4$ 不存在。

在本發明之另一實施例中， $\text{R}^5$ 係選自：氫、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烯基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在一類此實施例中， $\text{R}^5$ 係選自：氫、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$ 。在此類實施例之子類中， $\text{R}^5$ 係選自：氫、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在此類實施例之另一子類中， $\text{R}^5$ 係氫。在此類實施例之另一子類中， $\text{R}^5$ 係選自： $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在此類實施例之另一子類中， $\text{R}^5$ 係 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在此類實施例之另一子類中， $\text{R}^5$ 係 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

類中， $R^5$ 係選自： $-(CH_2)_uOH$ 。在此類實施例之另一子類中， $R^5$ 係- $CH_2OH$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^a$ 係獨立地選自由以下組成之群： $-(CH_2)_m$ -鹵素、側氧基、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mNO_2$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-(CH_2)_mOCF_3$ 、 $O-(CH_2)_m-OC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)CO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -芳基、 $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mO-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_m-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_m-C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_m$ -芳基、 $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_m$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mSO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NH$ -芳基、 $-(CH_2)_mSO_2NH$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mNHSO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mNHSO_2-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mNHSO_2-C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mNHSO_2$ -芳基、 $-(CH_2)_mNHSO_2NH$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-(CH_2)_m-C_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-(CH_2)_m-C_{2-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-(CH_2)_m-C_{2-7}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_mN(R^j)$ -芳基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-(CH_2)_m$ -芳基、 $-(CH_2)_mN(R^j)$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mN(R^j)-(CH_2)_m$ -雜芳基、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCO_2H$ 、 $-(CH_2)_mOCOH$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOCOR^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_m$ 芳基及 $-(CH_2)_m$ 雜芳基，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基



取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群： $-(\text{CH}_2)_m$ -鹵素、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}\text{雜環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}\text{雜環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{2-7}\text{雜環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{2-7}\text{雜環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{NH}$ -雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{2-7}\text{雜環烷基}$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-C}_{2-7}$  雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-雜芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$  環烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_m$  芳基及  $-(\text{CH}_2)_m$  雜芳基，其中每一  $\text{CH}_2$  未經取代或經 1 或 2 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$  苯基、雜芳基及  $\text{CH}_2$  雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經 1 個、2 個或 3 個  $-\text{OH}$  取代之  $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$  苯基、雜芳基及  $\text{CH}_2$  雜芳基。在一類此實施例中，每一  $\text{CH}_2$  未經取代，且烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經 1 個、2 個或 3 個  $-\text{OH}$  取代之  $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  及  $-\text{C}_{3-7}$  環烷基。

在本發明之另一實施例中，每一  $\text{R}^a$  係獨立地選自由以下組成之群： $-(\text{CH}_2)_m\text{-鹵素}$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-雜芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-(CH}_2)_m\text{-C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烯基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{芳基}$ 及 $-(\text{CH}_2)_m\text{雜芳基}$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$  烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$  烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群： $-(\text{CH}_2)_m\text{-鹵素}$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$  雜環烯基及  $-(\text{CH}_2)_m$  雜芳基，其中每一  $\text{CH}_2$  未經取代或經 1 或 2 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$  苯基、雜芳基及  $\text{CH}_2$  雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經 1 個、2 個或 3 個  $-\text{OH}$  取代之  $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$  苯基、雜芳基及  $\text{CH}_2$  雜芳基。

在本發明之另一實施例中，每一  $\text{R}^a$  係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$  芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$  雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{OCOR}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{2-7}$  雜環烷基、 $-\text{SO}_2-$  芳基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  雜環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  雜環烯基、芳基及  $-(\text{CH}_2)_m$  雜芳基，其中  $\text{R}^a$  未經取代或經 1 個、2 個、3 個或 4 個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經 1-5 個  $\text{OH}$  取代之  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、

CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、視情況經1個、2個或3個-OH取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基及-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。在一類此實施例中，每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、苯基、CH<sub>2</sub>苯基、雜芳基及CH<sub>2</sub>雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、視情況經1個、2個或3個-OH取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、苯基、CH<sub>2</sub>苯基、雜芳基及CH<sub>2</sub>雜芳基。在另一類此實施例中，其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OH、-CN、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OH、-CN、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CO<sub>2</sub>H及-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>a</sup>係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、側氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>j</sup>)C(O)R<sup>f</sup>、-N(R<sup>j</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>3-7</sub>環烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>2-7</sub>雜環烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>雜

環烷基、 $-C_{2-6}$ 雜環烯基及 $-(CH_2)_m$ 雜芳基，其中烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C_{1-6}烷基$ 、經1-5個 $OH$ 取代之 $-C_{1-6}烷基$ 、 $-OC_{1-6}烷基$ 、鹵素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-OH$ 取代之 $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}烷基$ 及 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^a$ 係獨立地選自由以下組成之群： $F$ 、 $Cl$ 、側氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_2OH)_2(CH_3)$ 、 $-C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(OH)(CF_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(OH)CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O$ -環丙基、 $OCH_2$ -環丙基、 $-O$ -氮雜環丁烷、 $-OCH_2$ -六氫吡啶、 $O(CH_2)_2$ 六氫吡啶、 $-OCH_2$ -嗎啉、 $-O(CH_2)_2$ 嗎啉、 $-O(CH_2)_3$ 嗎啉、 $OCH_2$ -氧雜環丁烷、 $-OCH_2$ -四氫吡喃、 $-O$ -苯基、 $-O-CH_2$ 苯基、 $O(CH_2)_2$ 吡啶、 $-O(CH_2)_2$ 吡啶、 $-O(CH_2)_2$ 咪唑、 $-O(CH_2)_2$ 三唑、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCO_2H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ 環丙基、 $-SO_2$ -六氫吡啶、 $-SO_2$ -苯基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2$ -嗎啉、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3CO_2H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、環丙基、環丁基、苯基、4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、六氫吡啶、吡咯啶、六氫吡啶、嗎啉、氧雜環丁烷、吡咯啶酮、四氫吡喃、吡咯啶、

吡啶、嘧啶、咪唑、吡唑、四唑、 $-\text{CH}_2$ -四唑、 $-\text{CH}_2$ -咪唑、噁二唑、三唑、 $-\text{CH}_2$ -三唑、嗒啡酮、噁唑、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2- $\alpha$ ]咪唑、咪唑并[1,2- $\alpha$ ]吡啶、噻唑、 $-\text{CH}_2$ -噻唑、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -六氫吡啶，其中 $\text{R}^a$ 未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在一類此實施例中， $\text{R}^a$ 未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在另一類此實施例中， $\text{R}^a$ 未經取代。

在一類此實施例中，每一 $\text{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群： $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、側氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ 環丙基、 $-\text{SO}_2$ -六氫吡啶、 $-\text{SO}_2$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、環丙基、4,6-二氫吡咯并[3,4- $c$ ]吡唑、六氫吡啶、吡咯啉、六氫吡啶、嗎啉、氧雜環丁烷、吡咯啉酮、四氫吡喃、吡咯啉、吡啶、嘧啶、咪唑、吡唑、四唑、 $-\text{CH}_2$ -四唑、 $-\text{CH}_2$ -咪唑、噁二唑、三唑、嗒啡酮、噁唑、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2- $\alpha$ ]咪唑、咪唑并[1,2- $\alpha$ ]吡啶及噻唑，其中烷基、環烷基、雜環烷

基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 。在一類此實施例中，烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-(\text{CH}_2)\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}\text{雜環烷基}$ 及 $-(\text{CH}_2)_m\text{雜芳基}$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基。在一類此實施例中，每一 $\text{CH}_2$ 未經取代且烷基、環烷基、雜環烷基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1-5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及



SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>a</sup>係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>雜環烷基及-雜芳基，其中烷基、環烷基、雜環烷基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、視情況經1個、2個或3個-OH取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基及-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>a</sup>係獨立地選自由以下組成之群：F、-CN、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基、嗎啉及咪唑，其中烷基、環烷基、雜環烷基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、視情況經1個、2個或3個-OH取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基及-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。在一類此實施例中，每一R<sup>a</sup>係獨立地選自由以下組成之群：F、-CN、-CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、環丙基、嗎啉及咪唑，其中環烷基、雜環烷基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、經1-5個OH取代之-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、視情況經1個、2個或3個-OH取代之-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基及-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_nC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_nC_{3-10}$ 環烯基、 $-(CH_2)_nC_{2-10}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_nC_{2-10}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_n$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ 雜芳基、側氧基、 $-(CH_2)_nCF_3$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_t$ -鹵素、 $-(CH_2)_s-OH$ 、 $-(CH_2)_nNO_2$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_nN(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_nNHCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_nOC_{1-6} \text{ 烯基}$ 、 $-(CH_2)_nCOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^i$ 、 $-(CH_2)_qC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_qCO_2N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^e)C(O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_nN(R^e)SO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_nSO_2N(R^e)R^g$ 、 $-(CH_2)_nSO_2N(R^e)C(O)R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2N(R^e)CO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nSO_2N(R^e)CON(R^g)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(R^e)SO_2R^i$ 、 $-(CH_2)_nN(R^e)C(O)N(R^g)_2$ 、 $=N(OH)$ 及 $=N(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ ，

其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素及 $-NH_2$ ，其中每一 $NH$ 未經取代或經1個選自 $R^e$ 之取代基取代，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^e$ 之取代基取代，或其中兩個 $R^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^e$ 之取代基取代。在一類此實施例中，兩個 $R^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員雜環烷基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^e$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_nC_{3-10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_n$ 芳基、側氧基、 $-(CH_2)_s-OH$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNHCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(CH_2)_nOC_{1-6} \text{ 烯基}$

基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 及 $=\text{N}(\text{OH})$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，或其中兩個 $\text{R}^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代。在一類此實施例中，兩個 $\text{R}^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員雜環烷基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代。在另一類此實施例中，每一 $\text{R}^b$ 係獨立地選自： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 及 $=\text{N}(\text{OH})$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^b$ 係獨立地選自： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{3-10}$ 環烷基、 $-\text{芳基}$ 、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 及 $=\text{N}(\text{OH})$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，或其中兩個 $\text{R}^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3

至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代。在一類此實施例中，兩個 $R^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員雜環烷基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代。在另一類此實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烯基、 $-C_{3-10}$ 環烷基、-芳基、側氧基、 $-(CH_2)_s-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCO_2H$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_nCO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R^i$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-(CH_2)_qC(O)N(R^e)_2$ 及 $=N(OH)$ ，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素及 $-NH_2$ ，其中每一 $NH$ 未經取代或經1個選自 $R^c$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代。

在另一實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自： $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、環丙基、苯基、側氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCO_2H$ 、 $-OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 及 $=N(OH)$ ，其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素及 $-NH_2$ ，其中每一 $NH$ 未經取代或經1個選自 $R^c$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代，或其中兩個 $R^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代。在一類此實施例中，兩個 $R^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員雜環烷基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個

選自 $R^c$ 之取代基取代。在另一類此實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、環丙基、苯基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 及 $=\text{N}(\text{OH})$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $R^c$ 之取代基取代，且其中烷基、烯基、環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^c$ 之取代基取代。在本發明之另一類此實施例中，每一 $R^b$ 係獨立地選自： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、環丙基、苯基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 及 $=\text{N}(\text{OH})$ 。

在本發明之另一實施例中， $R^b$ 係 $-(\text{CH}_2)_s-\text{OH}$ 。在一類此實施例中， $R^b$ 係 $\text{OH}$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^c$ 係獨立地選自：鹵素、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基及 $-(\text{CH}_2)_r$ 雜芳基，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個

選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基。在一類此實施例中，每一 $\text{R}^{\text{c}}$ 係獨立地選自：側氧基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基。在此類實施例之子類中，每一 $\text{R}^{\text{c}}$ 係獨立地選自：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{f}}$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^{\text{c}}$ 係獨立地選自：鹵素、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^{\text{f}}$ ，其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{h}})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。

在本發明之另一實施例中，每一 $\text{R}^{\text{c}}$ 係獨立地選自：鹵素、側氧基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^c$ 係獨立地選自：鹵素、側氧基及 $-C_{1-6}$ 烷基。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^e$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 係獨立地選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。在一類此實施例中， $R^e$ 、 $R^g$ 及 $R^h$ 各自為氫。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^e$ 係獨立地選自：

氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。在一類此實施例中，每一 $R^e$ 係氫。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^g$ 係獨立地選自：

氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。在一類此實施例中，每一 $R^g$ 係氫。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^h$ 係獨立地選自：

氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。在一類此實施例中，每一 $R^h$ 係氫。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^j$ 係獨立地選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C(O)R^i$ 、 $-CO_2R^i$ 及 $-SO_2R^i$ ，其中烷基及環烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{烷基})$ 及 $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。

基)<sub>2</sub>。在一類此實施例中，每一R<sup>j</sup>係獨立地選自：氫及C<sub>1-6</sub>烷基，其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：-OH、側氧基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>。在此類實施例之子類中，每一R<sup>j</sup>係獨立地選自：氫、-CH<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>f</sup>及R<sup>i</sup>係獨立地選自：-C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>芳基及-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>雜芳基，其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基及雜芳基。在一類此實施例中，每一R<sup>f</sup>及R<sup>i</sup>係獨立地選自：-C<sub>1-6</sub>烷基。在此類實施例之子類中，每一R<sup>f</sup>及R<sup>i</sup>係獨立地選自：-CH<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

在本發明之另一實施例中，每一R<sup>f</sup>係獨立地選自：C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>芳基及-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>雜芳基，其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基及雜芳基。在一類此實施例中，每一R<sup>f</sup>係獨立地選自：-C<sub>1-6</sub>烷基及-C<sub>3-7</sub>雜環烷基。在此類實施例之子類中，每一R<sup>f</sup>係獨立地選自：-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及六氫吡啶。在另一類此實施例中，每一R<sup>f</sup>係獨立地選自：-C<sub>1-6</sub>烷基。在此類實施例之子類中，每一R<sup>f</sup>係獨立地選自：-CH<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。



在另一類此實施例中，每一 $R^f$ 係獨立地選自： $-C_{1-6}$ 烷基。在此類實施例之子類中，每一 $R^f$ 係獨立地選自： $-CH_3$ 及 $-CH_2CH_3$ 。

在本發明之另一實施例中，每一 $R^i$ 係獨立地選自： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_rC_{4-7}$ 環烷基、 $-(CH_2)_rC_{4-7}$ 環烯基、 $-(CH_2)_rC_{3-7}$ 雜環烷基、 $-(CH_2)_rC_{3-7}$ 雜環烯基、 $-(CH_2)_r$ 芳基及 $-(CH_2)_r$ 雜芳基，其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 環烷基及雜芳基。在一類此實施例中，每一 $R^i$ 係獨立地選自： $-C_{1-6}$ 烷基。在此類實施例之子類中，每一 $R^i$ 係獨立地選自： $-CH_3$ 及 $-CH_2CH_3$ 。

在本發明之另一實施例中， $a$ 係1或2。在一類此實施例中， $a$ 係1。在另一類此實施例中， $a$ 係2。

在本發明之另一實施例中， $b$ 係1或2。在一類此實施例中， $b$ 係1。在另一類此實施例中， $b$ 係2。

在本發明之另一實施例中， $n$ 係0、1、2、3或4。在一類此實施例中， $n$ 係1、2或3。在另一類此實施例中， $n$ 係0、1或2。在另一類此實施例中， $n$ 係0。在另一類此實施例中， $n$ 係1。在另一類此實施例中， $n$ 係2。

在本發明之另一實施例中， $m$ 係0、1、2、3或4。在一類此實施例中， $m$ 係0、1、2或3。在另一類此實施例中， $m$ 係1、2或3。在另一類此實施例中， $m$ 係0、1或2。在另一類此實施例中， $m$ 係0或1。在另一類此實施例中， $m$ 係0。在另一類此實施例中， $m$ 係1。

在本發明之另一實施例中， $p$ 係0、1、2或3。在一類此實施例中， $p$ 係1、2或3。在另一類此實施例中， $p$ 係0、1或2。在另一類此實施例中， $p$ 係0或2。在另一類此實施例中， $p$ 係0。在另一類此實施例

中，p係1。在另一類此實施例中，p係2。

在本發明之另一實施例中，q係0、1、2、3或4。在一類此實施例中，q係1、2或3。在另一類此實施例中，q係0、1或2。在另一類此實施例中，q係1或2。在另一類此實施例中，q係0。在另一類此實施例中，q係1。在另一類此實施例中，q係2。

在本發明之另一實施例中，r係0、1或2。在一類此實施例中，r係0或1。在另一類此實施例中，r係0。在另一類此實施例中，r係1。在另一類此實施例中，r係2。

在本發明之另一實施例中，s係0、1、2、3或4。在一類此實施例中，s係0、1、2或3。在一類此實施例中，s係0、1或2。在另一類此實施例中，s係0或1。在另一類此實施例中，s係1或2。在另一類此實施例中，s係0或2。在另一類此實施例中，s係0。在另一類此實施例中，s係1。在另一類此實施例中，s係2。在另一類此實施例中，s係3。

在本發明之另一實施例中，t係0、1、2、3或4。在一類此實施例中，t係0、1、2或3。在一類此實施例中，t係0、1或2。在另一類此實施例中，t係0或1。在另一類此實施例中，t係1或2。在另一類此實施例中，t係0或2。在另一類此實施例中，t係0。在另一類此實施例中，t係1。在另一類此實施例中，t係2。在另一類此實施例中，t係3。

在本發明之另一實施例中，u係0、1、2、3或4。在一類此實施例中，u係0、1、2或3。在一類此實施例中，u係0、1或2。在另一類此實施例中，u係0或1。在另一類此實施例中，u係1或2。在另一類此實施例中，u係0或2。在另一類此實施例中，u係0。在另一類此實施例中，u係1。在另一類此實施例中，u係2。在另一類此實施例中，u係3。在另一類此實施例中，u係4。

本發明之另一實施例係關於結構式I化合物，其中：

T係N；

U係- $\text{CR}^1$ -；

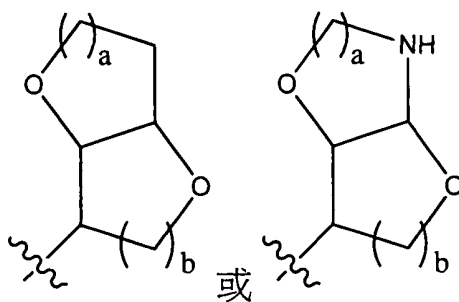
V係- $\text{CR}^2$ -；

W係- $\text{CR}^4$ -；

X係選自：

- (1)  $-\text{CH}_2-$ ，
- (2)  $-\text{S}-$ ，
- (3)  $-\text{O}-$ ，
- (4)  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，及
- (5)  $-\text{NH}-$ ；

Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代；

Z係 $\text{NR}^5$ ；

每一 $\text{R}^1$ 係獨立地選自：

- (1)  $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (2) 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (3) 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (4) 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (5) 芳基-芳基，
- (6) 芳基-雜芳基，
- (7) 雜芳基，

(8) 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，

(9) 雜芳基-芳基，及

(10) 雜芳基-雜芳基，

其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代；

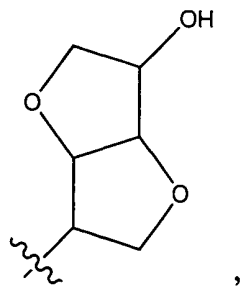
$R^2$ 係選自鹵素；

$R^4$ 係氫；且

$R^5$ 係選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-(CH_2)_uOH$ ；

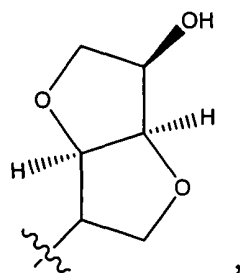
或其醫藥上可接受之鹽。

在一類此實施例中，Y係：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在另一類此實施例中，Y係：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

本發明之另一實施例係關於結構式I化合物，其中：

T係N；

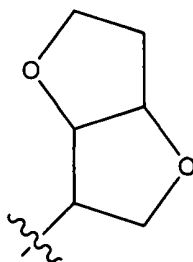
U係 $-CR^1-$ ；

V係 $-CR^2-$ ；

W係 $-CR^4-$ ；

X係-O-；

Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代；

Z係 $NR^5$ ；

每一 $R^1$ 係獨立地選自：

- (1) 芳基- $C_2$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (2) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，及
- (3) 芳基-芳基，

其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，

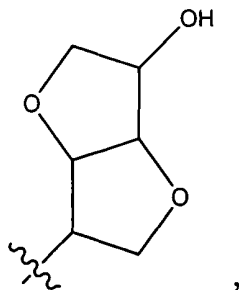
$R^2$ 係鹵素；

$R^4$ 係氫；且

$R^5$ 係氫；

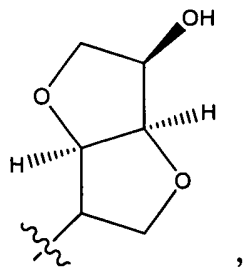
或其醫藥上可接受之鹽。

在一類此實施例中，Y係：



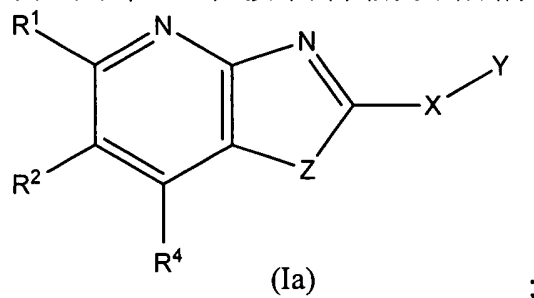
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代。

在另一類此實施例中，Y係：



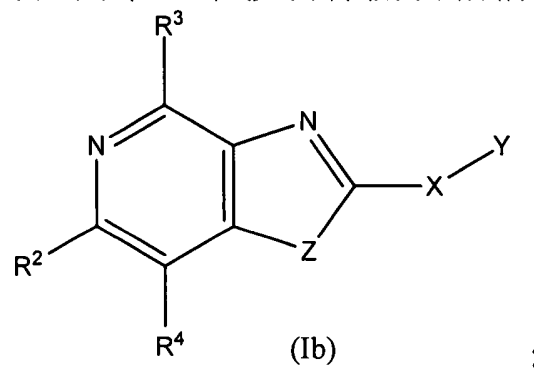
其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自R<sup>b</sup>之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ia化合物：



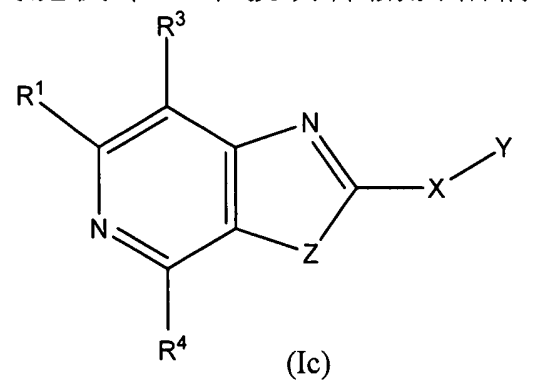
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ib化合物：



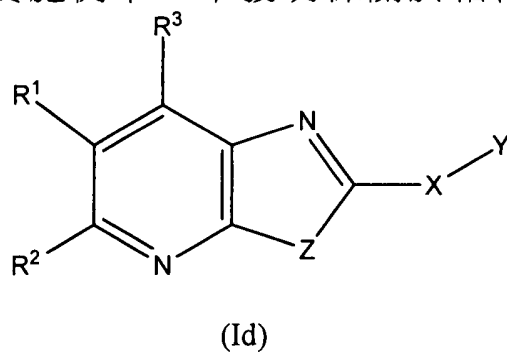
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ic化合物：



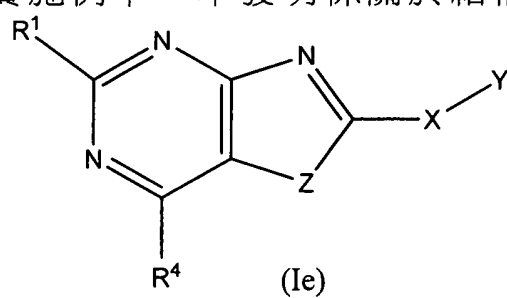
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Id化合物：



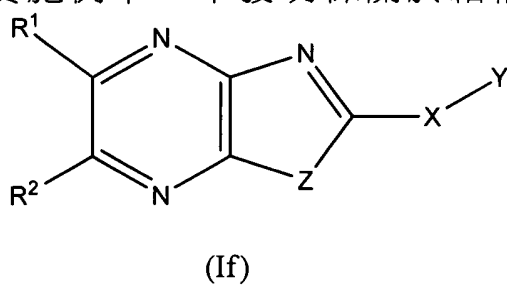
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ie化合物：



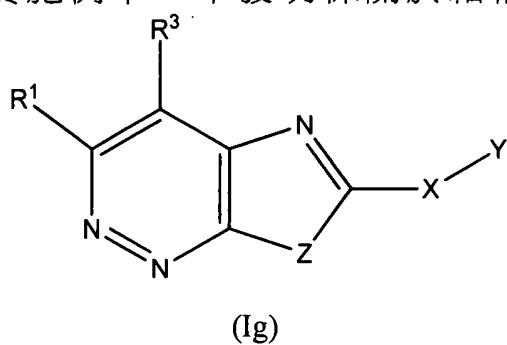
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式If化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

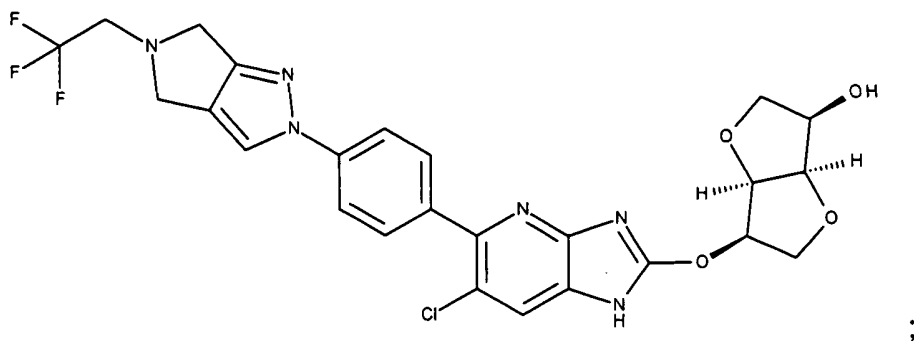
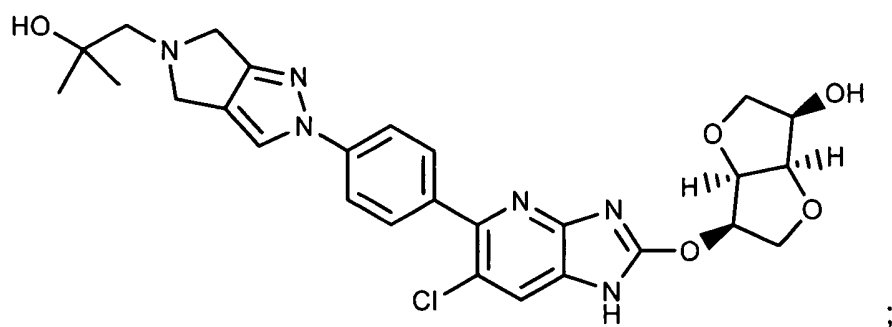
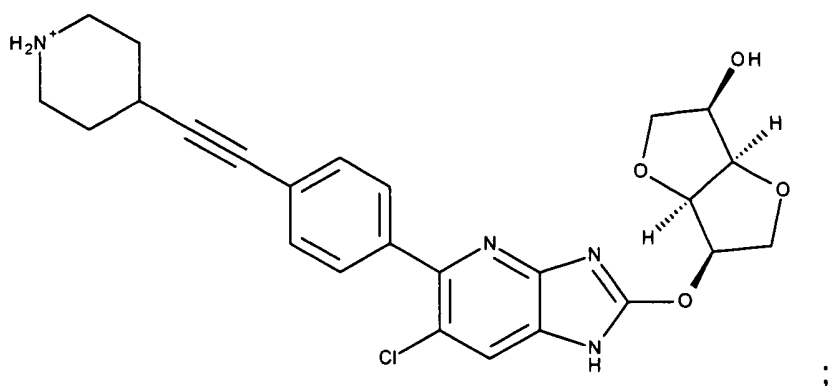
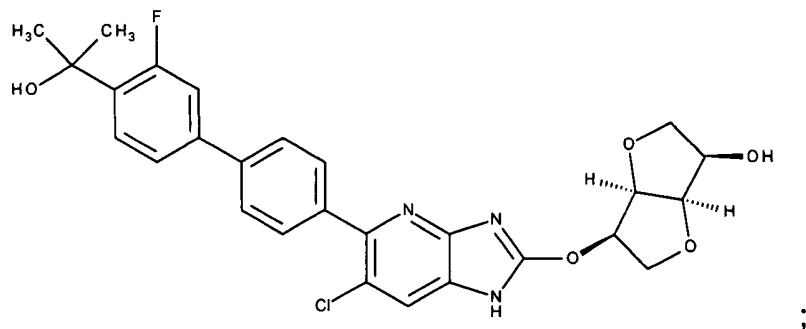
在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ig化合物：



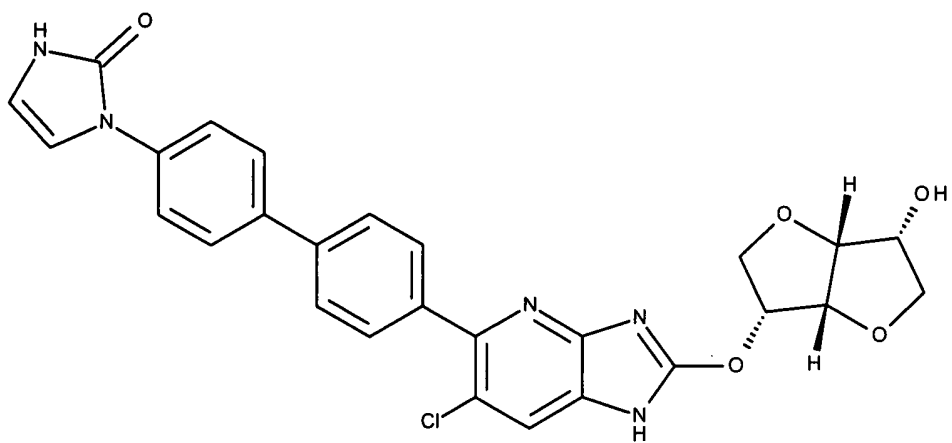
或其醫藥上可接受之鹽。

結構式I化合物包含結構式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If及Ig之化合物及其醫藥上可接受之鹽、水合物及溶劑合物。

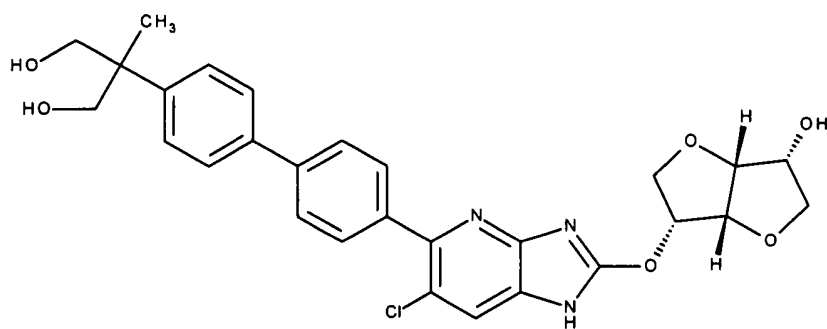
闡釋但非限制性地，可用作AMP-蛋白質激酶活化劑之本發明化合物之實例係以下化合物：



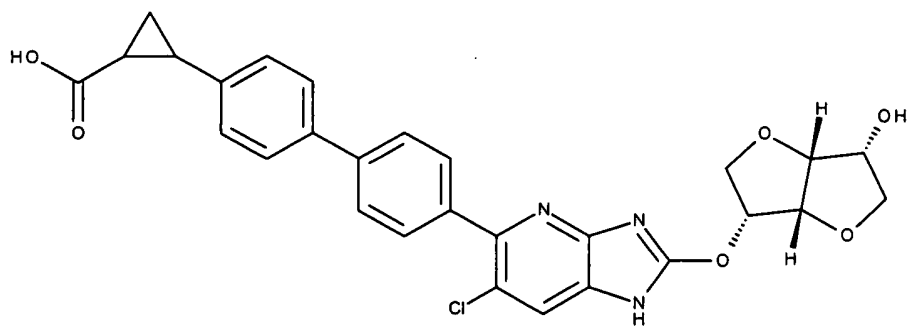




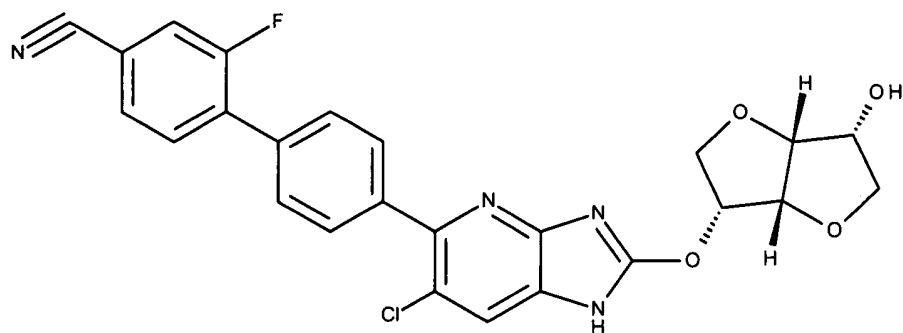
;



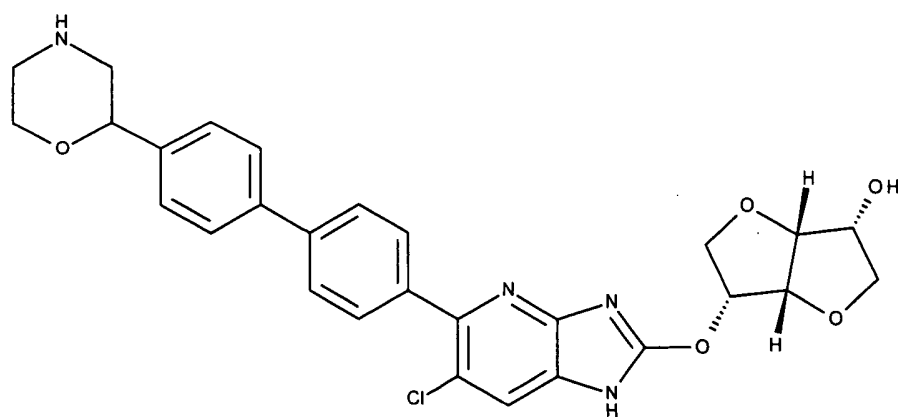
;



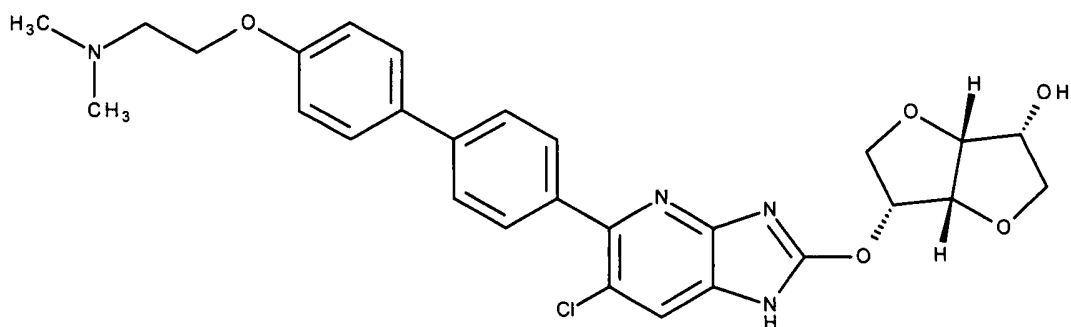
;



;



及



;

及其醫藥上可接受之鹽。

「烷基」以及具有前綴「alk」之其他基團(例如烷氧基、烷醯基)意指可為直鏈或具支鏈或其組合之最多10個碳之碳鏈。烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-及第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及諸如此類。

「烯基」意指含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或具支鏈或其組合之最多10個碳之碳鏈。烯基之實例包含乙烯基、烯丙基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及諸如此類。在本發明之一實施例中，烯基係乙烯基。

「炔基」意指含有至少一個碳-碳三鍵且可為直鏈或具支鏈或其組合之最多10個碳之碳鏈。在一實施例中，C<sub>2-8</sub>炔基意指含有一個碳-碳三鍵之2至8個碳之碳鏈。炔基之實例包含乙炔基、丙炔基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及諸如此類。在本發明之一實施例中，炔基係乙炔基。在另一實施例中，炔基係丙炔基。

「環烷基」意指單環或二環、螺或橋接飽和碳環，其各自具有3

至14個碳原子。環烷基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及十氫萘基及諸如此類。在本發明之一實施例中，環烷基係選自環戊基及環己基。在本發明之另一實施例中，環烷基係選自環丙基、環戊基及環己基。在本發明之另一實施例中，環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「環烯基」意指非芳香族單環或二環、螺或橋接碳環，其各自具有3至14個碳原子且含有至少一個雙鍵。環烷基之實例包含環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、十氫萘基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基及諸如此類。在本發明之一實施例中，環烯基係選自：環戊烯及環己烯。

「雜環烷基」意指非芳香族單環、二環、螺或橋接飽和碳環，其各自具有2至14個碳原子且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子。在一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基意指非芳香族單環或二環、螺或橋接飽和碳環，其具有2至10個碳原子且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子。

在另一實施例中， $C_{2-6}$ 雜環烷基意指非芳香族單環或二環、螺或橋接飽和碳環，其具有2至6個碳原子且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子。在另一實施例中， $C_{3-7}$ 雜環烷基意指非芳香族單環或二環、螺或橋接飽和碳環，其具有3至7個碳原子且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子。雜環烷基之實例包含四氫呋喃基、氮雜環丁基、全氫氮呋基、二氫呋喃基、二噁烷基、噁烷基、嗎啉基、1,4-二噁烷基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、1,3-二氧戊環基、亞咪唑啶基、咪唑啉基、吡咯啉基、吡咯啶基、吡喃基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、氧硫雜環戊基、二硫戊環基、1,3-二噻烷基、氧雜噻烷基、硫嗎啉基、二氧離子基異噻唑啶基、氮雜環庚基、二氮雜二環[3.2.1]-辛烷及六氫吡啶基。雜環烷基

環可在環碳及/或環氮上經取代。在本發明之一實施例中，雜環烷基係選自氮雜環庚烷、氮雜環丁烷、六氫吡啶、六氫吡啶、吡咯啉、吡啶、噁啉、1,3-噁啉-2,4-二酮、氧雜環丁烷、硫嗎啉、四氫噻唑、1,3-四氫噻唑-2,4-二酮、硫雜環丁烷、環丁基二氧戊環、四氫異噻啉、咪啉及乙內醯脲及諸如此類。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係選自：嗎啉、吡咯啉、六氫吡啶及六氫吡啶。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係吡咯啉。

在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基係具有2至10個碳原子且含有1或2個選自O之雜原子之非芳香族單環、二環、螺或橋接碳環。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係雙脫水-甘露醇。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係1,4:3,6-雙脫水-甘露醇。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係1,4:3,6-雙脫水-D-甘露醇。在本發明之另一實施例中，雜環烷基係六氫呋喃并[3,2-b]呋喃。在一類此實施例中，雜環烷基係2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃。

在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基係吡咯啉或嗎啉。在另一實施例中， $C_{2-6}$ 雜環烷基係4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、六氫吡啶、吡咯啉、六氫吡啶、嗎啉、氧雜環丁烷、吡咯啉酮或四氫吡喃。在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基係4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶。在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基係六氫吡啶。在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烷基係4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶、2,6-二氮雜螺[3,3]庚烷、3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷或2,7-二氮雜螺[3,5]壬烷。

「雜環烯基」意指各自具有2至14個碳原子、含有至少一個雙鍵且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子之芳香族單環、二環、螺或橋接環。雜環烯基之實例包含1,2,4-噁二唑-5-酮、1,2,4-噻二唑-5-酮、1,2,4-三唑-3-酮及1,2,3,6-四氫吡啶、二氫-1,3,4-噁二唑及[1,6]-二氫吡啶及諸如此類。在本發明之一實施例中，

雜環烯基係二氫-1,3,4-噁二唑。在本發明之另一實施例中，雜環烯基係[1,6]-二氫吡啶。在本發明之另一實施例中，雜環烯基係[1,6]-二氫吡啶、二氫-1,3,4-噁二唑、四氫噻喃、二氫噻吩及二氫咪唑。

在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烯基係具有2至10個碳原子且含有1個、2個或3個選自N及NH之雜原子之非芳香族二環碳環。在一類此實施例中，雜環烯基係二氫吡咯并[3,4-c]吡唑。在另一類此實施例中，雜環烯基係4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑。

在另一實施例中， $C_{2-6}$ 雜環烯基係具有2至6個碳原子且含有1或2個選自N及NH之雜原子之非芳香族二環碳環。在一類此實施例中，雜環烯基係二氫咪唑或四氫嘧啶。在另一類此實施例中，雜環烯基係2,5-二氫-1H-咪唑或1,4,5,6-四氫嘧啶。在另一類此實施例中，雜環烯基係二氫咪唑。在另一類此實施例中，雜環烯基係2,5-二氫-1H-咪唑。在另一類此實施例中，雜環烯基係四氫嘧啶。在另一類此實施例中，雜環烯基係1,4,5,6-四氫嘧啶。

在另一實施例中， $C_{2-6}$ 雜環烯基係吡咯啉。在另一實施例中， $C_{2-10}$ 雜環烯基係二氫咪唑或苯基4,5-二氫-1H-咪唑。

「芳基」意指含有5-14個碳原子之單環、二環或三環系統，其中該等環中之至少一者係芳香族。因此，芳基包含芳香環稠合至非芳香環(例如環烷基環或環烯基環)之環系統。芳基之實例包含苯基、萘、聯苯、茚烷及5,6,7,8-四氫萘及諸如此類。在本發明之一實施例中，芳基係苯基、萘、聯苯、茚烷及5,6,7,8-四氫萘。在本發明之另一實施例中，芳基係苯基、萘、茚烷及5,6,7,8-四氫萘。在一類此實施例中，芳基係苯基及萘。在另一類此實施例中，芳基係苯基。在另一類此實施例中，芳基係萘。

「雜芳基」意指含有5-14個碳原子且含有1個、2個、3個、4個或5個選自N、NH、O及S之雜原子之單環、二環或三環系統，其中該等

含有雜原子之環中之至少一者係芳香環。因此，雜芳基包含含有雜原子之芳香環稠合至非芳香環(例如環烷基環、環烯基環、雜環烷基環或雜環烯基環)之環系統，且亦包含芳基環稠合至含有雜原子之非芳香環(例如雜環烷基環或雜環烯基環)之環系統。雜芳基之實例包含：吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻唑、噻吩、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、吲哚、吲唑、呋唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噻吩、苯并異噻唑、噁唑、呋喃、苯并噁唑、異噁唑、吲哚啉、異吲哚啉、四唑、咪唑、噁二唑、噻二唑、三唑、苯并噻唑、苯并吡唑、咪唑并吡啶、苯并二氧雜環戊烯、二氫吡啶、二氫吡咯并吡啶、二氫苯并噁吡、苯并二氧雜環戊烯、苯并二氧雜環己烯、吡咯并吡啶、三唑并吡啶、二氫吡啶并噁吡、二氫苯并噁吡、二氫吲哚、二氫異吲哚、二氫苯并咪唑、二氫喹啉、四氫喹啉、四氫環戊并吲哚、四氫喹啉及四氫吡啶。在本發明之一實施例中，雜芳基係選自：咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻唑、噻吩、二氫吡咯并吡唑、四氫吡唑并吡啶、喹啉、嗒吡酮、噁唑、四唑、噁二唑、三唑、吡咯、苯并噁唑、噻唑并吡啶、苯并二噁烷、呋喃、氮雜吲哚、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、吲哚、吲唑、呋唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并[b]噻吩、苯并[d]異噁唑、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、苯并[1,4]二氧雜環己烯、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1,6-二氫-吡啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、3,4-二氫吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡、3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡、2,3-二氫-1H-吲哚、2,3-二氫-1H-異吲哚、2,3-二氫苯并咪唑、1,2-二氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫環戊并[b]吲哚、1,2,3,4-四氫喹啉及1,2,3,6-四氫吡啶。在本發明之另一實施例中，雜芳基係四唑。在另一實施例中，雜芳基係選自：吡唑、吡啶、嘧啶、異噁唑、咪唑、噁唑、三唑、四唑、噁二唑、噻唑、噻二唑及苯并噁唑。在本發明之另一實施例中，雜芳基係

四唑。在另一實施例中，雜芳基係噻唑、吡啶、異噁唑、嘧啶、呋喃或吡唑。在另一實施例中，雜芳基係吡啶、嘧啶、咪唑、吡唑、四唑、噁二唑、三唑、嗒吡酮、噁唑、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2- $\alpha$ ]咪唑、咪唑并[1,2- $\alpha$ ]吡啶或噻唑。在另一實施例中，雜芳基係異喹啉。在另一實施例中，雜芳基係吡啶、吡咯、氮雜吡咯、異噁唑、吡唑或苯并異噁唑。

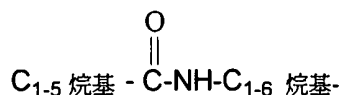
在本發明之另一實施例中，二氫吡咯并吡唑係4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑。

在本發明之另一實施例中，二氫咪唑係4,5-二氫-1*H*-咪唑。

「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。在本發明之一實施例中，鹵素係選自氟、氯及溴。在本發明之另一實施例中，鹵素係選自氟及氯。在本發明之另一實施例中，鹵素係氟。在本發明之另一實施例中，鹵素係氯。

當任一變量(例如R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>等)在任一成份中或在式I中出現一次以上時，則其每次出現時之定義與每次其他出現時其定義無關。同樣，取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許存在。貫穿取代基變量中之鍵之波形線表示附接點。

根據整個本發明所用之標準命名法，首先闡述指定側鏈之末端部分，然後朝向連接點闡述相鄰之官能基。例如，C<sub>1-5</sub>烷基羰基胺基C<sub>1-6</sub>烷基取代基等效於：



在本發明化合物選取中，熟習此項技術者將意識到，應遵照熟知之化學結構連接及穩定性原則選取各種取代基(即R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>等)。

術語「經取代」應視為包含多個藉助已命名取代基之取代度。在揭示或主張多個取代基部分之情形下，經取代化合物可獨立地經一

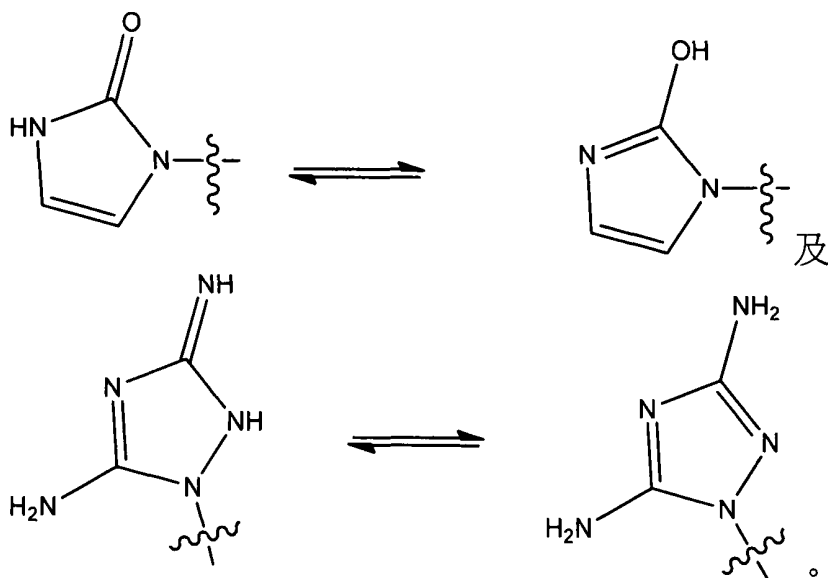
或多個所揭示或主張之取代基部分(單個或複數個)取代。獨立地經取代意指(兩個或更多個)取代基可相同或不同。

式I化合物可含有一或多個不對稱中心並因此可以外消旋物及外消旋混合物、單一鏡像異構體、非鏡像異構體混合物及個別非鏡像異構體形式存在。本發明欲涵蓋式I化合物之所有該等異構體形式。

某些本文所闡述之化合物含有烯烴雙鍵，且除非另有說明，否則其意欲包含E與Z幾何異構體二者。

互變異構體定義為經歷質子自化合物之一個原子快速遷移至該化合物之另一原子的化合物。某些本文所闡述之化合物可以具有不同氫附接點之互變異構體形式存在。該實例可為酮與其烯醇形式，稱為酮-烯醇互變異構體。個別互變異構體及其混合物皆涵蓋於式I化合物中。

互變異構體之實例包含(但不限於)：



在通式I之化合物中，各原子可展現其自然同位素豐度，或可以人工方式使一或多種原子富含具有相同原子序數但原子量或質量數不同於在自然界中主要發現之原子質量或質量數的特定同位素。本發明意欲包含結構式I化合物之所有適宜同位素變體。例如，氫(H)之不同同位素形式包含氕(<sup>1</sup>H)及氘(<sup>2</sup>H)。氕係發現於自然界中之主要氫同位



素。富含氘可提供某些治療優點，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物樣品之標準的化合物。結構式I之同位素富集化合物可在無需過多實驗時藉由彼等熟習此項技術者熟知之習用技術或藉由類似於彼等闡述於本文反應圖及實例中者之製程使用適當的同位素富集試劑及/或中間體來製備。

可藉由(例如)自適宜溶劑(例如MeOH或乙酸乙酯或其混合物)分段結晶將式I化合物分離成鏡像異構體之非鏡像異構體對。由此獲得之鏡像異構體可藉由習用方式(例如藉由使用光學活性胺作為解析藥劑或在對掌性HPLC管柱上)分離成個別立體異構體。

另一選擇為，通式I化合物之任何立體異構體皆可藉由立體特異性合成法使用已知構型之光學純起始材料或試劑獲得。

此外，本發明化合物之一些結晶形式可以多晶型物存在且同樣意欲包含於本發明中。此外，一些本發明化合物可與水或一般有機溶劑形成溶劑合物。該等溶劑合物涵蓋於本發明之範疇內。

通常較佳投與本發明化合物作為鏡像異構純調配物。可藉由眾多習用方法中之任一者將外消旋混合物分離成其個別鏡像異構體。該等習用方法包含對掌性層析、用對掌性輔助物衍生然後藉由層析或結晶分離以及非鏡像異構鹽之分段結晶。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指自包含無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內之醫藥上可接受之無毒鹼或酸製備之鹽。源自無機鹼之鹽包含鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。源自醫藥上可接受之無毒有機鹼之鹽包括一級、二級以及三級胺、經取代胺(包括天然存在之經取代胺)、環狀胺以及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙

醇胺、乙二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類之鹽。術語「醫藥上可接受之鹽」進一步包含可用作改變溶解度或水解特徵之劑型或可用於持續釋放或前藥調配物中之所有可接受之鹽，例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳糖酸鹽、苯磺酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、蘋果酸鹽、碳酸氫鹽、馬來酸鹽、硫酸氫鹽、苦杏仁酸鹽、酒石酸氫鹽、甲磺酸鹽、硼酸鹽、甲基溴化物、溴化物、甲基硝酸鹽、依地酸鈣(calcium edetate)、甲基硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、黏酸鹽、碳酸鹽、萘磺酸鹽、氯化物、硝酸鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、N-甲基葡萄糖胺、檸檬酸鹽、銨鹽、二鹽酸鹽、油酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、草酸鹽、乙二磺酸鹽、巴莫酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、依託酸鹽、棕櫚酸鹽、乙磺酸鹽、泛酸鹽、富馬酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、葡庚糖酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽、水楊酸鹽、麩胺酸鹽、硬脂酸鹽、乙醇醯基對胺基苯基砷酸鹽(glycolylarsanilate)、硫酸鹽、己基間二苯酚鹽(hexylresorcinate)、次乙酸鹽、哈胺、琥珀酸鹽、氫溴酸鹽、鞣酸鹽、鹽酸鹽、酒石酸鹽、羥基萘酸鹽、茶氯酸鹽、碘化物、甲苯磺酸鹽、異硫代羥酸鹽、三乙基碘化物、乳酸鹽、雙羥萘酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。

將理解，如本文所使用，對式I化合物之提及亦意欲包含醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物係AMP-活化蛋白質激酶之活化劑。本發明之治療方法包括活化AMPK-活化蛋白質激酶並治療AMPK-活化蛋白質激酶介導之疾病之方法，該方法係藉由向需要該治療之患者投與治療有效量之活化AMPK-活化蛋白質激酶之無毒本發明化合物來實施。

AMP-活化蛋白質激酶(AMPK)係由催化亞單位 $\alpha$ 及調控亞單位 $\beta$ 及 $\gamma$ 構成之異源三聚體酶。存在兩個編碼 $\alpha$ 及 $\beta$ 亞單位之亞型( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ )二者之基因及三個編碼 $\gamma$ 亞單位之亞型( $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 及 $\gamma 3$ )之基因，從而形成12種可能的異源三聚體組合。 $\alpha 2$ 亞型主要發現於骨骼肌及心肌AMPK中； $\alpha 1$ 及 $\alpha 2$ 亞型皆發現於肝AMPK中；而在胰島 $\beta$ -細胞中， $\alpha 1$ 亞型AMPK佔優勢。特定而言，結構式I化合物係AMP-活化蛋白質激酶之至少一個異源三聚體亞型之活化劑。

「活化劑」係增加完全磷酸化之AMPK之活性(下游受質之磷酸化)或增加AMPK之磷酸化的化合物。

本發明化合物在治療及預防因應AMP-活化蛋白質激酶之活化之疾病、病症及病況中有效。作為AMPK活化劑，本發明化合物可用於治療2型糖尿病、胰島素抗性、高血糖症、肥胖症、高胰島素血症、葡萄糖耐受不良、動脈粥樣硬化、代謝症候群、高血壓、高肝葡萄糖輸出、高血糖濃度、非酒精性脂肪性肝炎、對局部缺血及再灌注損傷之保護及脂質病症，例如血脂異常、血漿三酸甘油酯含量升高、游離脂肪酸含量升高、膽固醇含量升高、高低密度脂蛋白(LDL)含量及低高密度脂蛋白(HDL)含量。本發明化合物亦可用於治療癌症、低氧及糖皮質素誘導之細胞凋亡。本發明化合物亦可藉由治療或預防骨骼肌質量之損失(包含(但不限於)衰老引起之骨骼肌質量損失)用於治療肌肉減少症。

可藉由向需要治療或預防以下疾病之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽來治療一或多種以下疾病：(1)非胰島素依賴性糖尿病(2型糖尿病)；(2)高血糖症；(3)代謝症候群；(4)肥胖症；(5)高膽固醇血症；(6)高三酸甘油酯血症(富含三酸甘油酯之脂蛋白含量升高)；(7)混合性或糖尿病性血脂異常；(8)低HDL膽固醇；(9)高LDL膽固醇；(10)動脈粥樣硬化；(11)動脈粥樣硬化，(12)高血壓及

(13)肌肉減少症。

在本發明之一實施例中，式I化合物可藉由向需要治療以下疾病之患者投與治療有效量用於治療一或多種以下疾病：(1) 2型糖尿病；(2)高血糖症；(3)代謝症候群；(4)肥胖症；(5)高膽固醇血症及(6)高血壓。

結構式I化合物亦可用於製造用來治療一或多種上述疾病之藥劑。

該等化合物亦可有效降低患有葡萄糖耐受不良及/或處於糖尿病前期病況中之糖尿病患者及非糖尿病患者之葡萄糖及脂質。該等化合物可藉由調節通常在該等患者中出現之血清葡萄糖含量波動來改善通常在糖尿病或糖尿病前期患者中出現之高胰島素血症。該等化合物亦可有效治療或降低胰島素抗性。該等化合物可有效治療或預防妊娠糖尿病。

本文所闡述之化合物、組合物、方法及藥劑亦可有效：a) 降低與代謝症候群相關之不良後遺症之風險，b) 降低罹患動脈粥樣硬化之風險，c) 延遲動脈粥樣硬化之發作及/或d) 降低動脈粥樣硬化後遺症之風險。動脈粥樣硬化之後遺症包含心絞痛、跛行、心臟病、中風及其他。藉由將高血糖症保持在控制下，該等化合物亦可有效延遲或預防血管再狹窄及糖尿病性視網膜病。

本發明化合物亦可用於改良或恢復 $\beta$ -細胞功能，且可用於治療1型糖尿病並延遲或預防2型糖尿病患者需要胰島素療法。

經本發明化合物治療之其他可能結果可為：1) 減少脂肪酸合成；2) 增加脂肪酸氧化及酮生成；3) 減少膽固醇合成、脂質生成及三酸甘油酯合成；4) 降低血糖含量及濃度；5) 改良葡萄糖穩態；6) 使葡萄糖代謝正常化；7) 降低血壓；8) 增加HDL；9) 減少LDL；10) 減少血漿三酸甘油酯；11) 減少游離脂肪酸；12) 減少肝葡萄糖

輸出；13) 改良胰島素作用；14) 降低血壓；15) 改良胰島素敏感性；16) 阻抑肝葡萄糖輸出；17) 抑制脂質新生；18) 刺激肌肉葡萄糖攝取；19) 藉由胰臟 $\beta$ 細胞調節胰島素分泌；20) 減少體重；21) 增加骨骼肌質量；及22) 預防骨骼肌質量損失。

本發明化合物可有效治療一或多種以下疾病：(1) 2型糖尿病(亦稱為非胰島素依賴性糖尿病或NIDDM)，(2)高血糖症，(3)葡萄糖耐受不良，(4) 胰島素抗性，(5)肥胖症，(6)脂質病症，(7)血脂異常，(8)高脂血症，(9)高三酸甘油酯血症，(10)高膽固醇血症，(11)低HDL含量，(12)高LDL含量，(13)動脈粥樣硬化及其後遺症，(14)血管再狹窄，(15)腹型肥胖症，(16)視網膜病，(17)代謝症候群，(18)高血壓(high blood pressure，高血壓(hypertension))及(19)胰島素抗性。

本發明之一態樣提供用於治療及控制以下疾病之潛在方法：混合性或糖尿病性血脂異常、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、低HDL含量、高LDL含量、高脂血症及/或高三酸甘油酯血症，該等方法包括向需要該治療之患者單獨投與治療有效量之式I化合物或與膽固醇生物合成抑制劑、尤其諸如以下等HMG-CoA還原酶抑制劑一起投與：洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞伐他汀(rivastatin)、伊伐他汀(itavastatin)或ZD-4522。式I化合物亦可有利地與其他脂質降低藥物組合使用，例如膽固醇吸收抑制劑(例如固醇酯、硬脂醇糖苷(例如替喹胺(tiqueside)及氮雜環丁酮(例如依折麥布(ezetimibe)))、ACAT抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe))、CETP抑制劑(例如安塞曲匹(anacetrapib)、托塞曲匹(torcetrapib)及彼等闡述於公開申請案 WO2005/100298、WO2006/014413及WO2006/014357中者)、菸酸及菸酸受體激動劑、膽酸鉗合劑、微粒體三酸甘油酯轉運抑制劑及膽酸再攝取抑制劑。該

等組合治療可有效用於治療或控制一或多種選自由以下組成之群之相關病況：高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、高脂血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常、高LDL及低HDL。

本發明亦提供藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防2型糖尿病之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防糖尿病相關病症之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療及預防糖尿病前期個體之糖尿病的潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防肥胖症之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防肥胖症相關病症之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療及預防超重個體之肥胖症的潛在方法及藥劑。該等化合物亦可用於治療肥胖症相關病症。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防高血糖症之潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防胰島素抗性之潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防脂質病症之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合

投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防血脂異常相關病症及脂質病症相關病症之潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防動脈粥樣硬化之潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防高血壓之潛在方法及藥劑。本發明亦係關於藉由單獨或組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療及預防高血壓前期個體之高血壓的潛在方法及藥劑。

本發明亦係關於藉由單獨或與治療有效量之已知可用於治療該病況之另一藥劑組合投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防代謝症候群之潛在方法及藥劑。

Y為六氫呋喃并[3,2-b]呋喃衍生物之本發明化合物出人意料之益處在於與Y為苯基之類似化合物相比，對重組CYP2C9或CYP2C8同功酶之抑制減少。特定而言，Y為六氫呋喃并[3,2-b]呋喃衍生物之本發明化合物出人意料之益處在於與Y為苯甲酸之類似化合物相比，對重組CYP2C9或CYP2C8同功酶之抑制減少。

重組CYP同功酶之抑制係藉由使用探針受質來量測，該探針受質在藉由人類肝微粒體氧化後轉化成藉由LC-MS/MS監測之代謝物。使用NADPH或NADPH再生系統作為微粒體催化循環之電子供體。實施不含抑制劑之對照培育來評估100%活性。酶之活性係在多個測試化合物濃度存在下評估。使用標準具體酶抑制劑作為陽性對照。生成抑制曲線並計算所測試化合物之IC<sub>50</sub>值。

CYP抑制劑與藉助該酶進行代謝之醫藥劑之共投與可導致醫藥劑之循環濃度升高。此可引起不良事件。

此外，與化合物(其中T係CR<sup>3</sup>，U係CR<sup>1</sup>，V係CR<sup>2</sup>且W係CR<sup>4</sup>)相比，本發明化合物(其中T、U、V及W中之至少一者係N或N-氧化物)出人意料之益處在於與人類血漿蛋白之結合減少。活體內之藥理學活性與未結合至血漿蛋白之藥物之濃度相關。血漿蛋白藉助其高濃度控制血漿及與血漿平衡之隔室中未結合至血漿蛋白之藥物之濃度，從而有效地減弱活體內之藥物效能(參見Trainor, G.L. (2007), Expert Opin. Drug Discov. 2(1), 51-64)。較高濃度之未結合至血漿蛋白之藥物使活體內藥理學活性增加。因其效能增加及其在血漿中之未結合分數較高，故預期本發明化合物在血漿暴露減少下展現葡萄糖降低功效。

如本文所使用，術語「糖尿病」包含胰島素依賴性糖尿病(即IDDM，亦稱為1型糖尿病)及非胰島素依賴性糖尿病(即NIDDM，亦稱為2型糖尿病)二者。1型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病係胰島素絕對缺失之結果，胰島素係調控葡萄糖利用之激素。2型糖尿病或胰島素非依賴性糖尿病(即非胰島素依賴性糖尿病)通常發生在胰島素含量正常或甚至升高之情形下且似乎係組織無法適當因應胰島素之結果。大多數2型糖尿病亦伴有肥胖。本發明組合物可用於治療1型及2型糖尿病二者。術語「與肥胖症相關之糖尿病」係指由肥胖症引起或源自肥胖症之糖尿病。該等組合物可能對治療2型糖尿病尤其有效。本發明組合物亦可用於治療及/或預防妊娠糖尿病。

糖尿病之特徵在於具有大於或等於126 mg/dl之禁食血漿葡萄糖含量。糖尿病個體具有大於或等於126 mg/dl之禁食血漿葡萄糖含量。糖尿病前期個體係患有糖尿病前期者。糖尿病前期之特徵在於具有大於或等於110 mg/dl且小於126 mg/dl之不良禁食血漿葡萄糖(FPG)含量；或葡萄糖耐受不良；或胰島素抗性。糖尿病前期個體係具有以下可使罹患糖尿病之風險增加之特徵之個體：不良禁食葡萄糖(禁食血漿葡萄糖(FPG)含量大於或等於110 mg/dl且小於126 mg/dl)；或葡萄



糖耐受不良(2小時血漿葡萄糖含量 $\geq 140$  mg/dl且 $< 200$  mg/dl)；或胰島素抗性。

糖尿病之治療係指投與本發明化合物或組合來治療糖尿病個體。治療之一個結果可為降低葡萄糖含量升高之個體中之葡萄糖含量。治療之另一結果可為降低胰島素含量升高之個體中之胰島素含量。治療之另一結果可為降低血漿三酸甘油酯升高之個體中之血漿三酸甘油酯。治療之另一結果係降低LDL膽固醇含量較高之個體中之LDL膽固醇。治療之另一結果可為增加HDL膽固醇含量較低之個體中之HDL膽固醇。治療之另一結果係增加胰島素敏感性。治療之另一結果可為增強葡萄糖耐受不良之個體中之葡萄糖耐受。治療之又一個結果可為降低胰島素抗性增加或胰島素含量升高之個體中之胰島素抗性。糖尿病(特定而言與肥胖症相關之糖尿病)之預防係指投與本發明化合物或組合來預防有需要之個體之糖尿病發作。需要預防糖尿病之個體係超重或肥胖之糖尿病前期個體。

術語「糖尿病相關病症」應理解為意指與糖尿病相關、由其引起或源自其之病症。糖尿病相關病症之實例包含視網膜損傷、腎臟疾病及神經損傷。

如本文所使用之術語「動脈粥樣硬化」涵蓋在醫學相關領域中實踐之醫師認可並瞭解之血管疾病及病況。動脈粥樣硬化性心血管疾病、冠心病(亦稱為冠狀動脈疾病或局部缺血性心臟病)、腦血管疾病及外周血管疾病皆係動脈粥樣硬化之臨床表現且因此涵蓋於術語「動脈粥樣硬化」及「動脈粥樣硬化性疾病」中。可投與包括治療有效量之抗肥胖劑與治療有效量之抗高血壓劑之組合來預防或降低冠心病事件、腦血管事件或間歇性跛行發病或復發之潛在風險。冠心病事件意欲包含CHD死亡、心肌梗塞(即心臟病)及冠狀動脈血管重建術程序。腦血管事件意欲包含局部缺血或出血性中風(亦稱為腦血管病變)及短

暫性缺血發作。間歇性跛行係外周血管疾病之臨床表現。如本文所使用之術語「動脈粥樣硬化性疾病事件」意欲涵蓋冠心病事件、腦血管事件及間歇性跛行。先前已經歷一或多種非致死性動脈粥樣硬化性疾病事件者意欲係彼等存在該事件復發潛能者。術語「動脈粥樣硬化相關病症」應理解為意指與動脈粥樣硬化相關、由其引起或源自其之病症。

如本文所使用之術語「高血壓」包含本態性或原發性高血壓，其中原因未知或高血壓歸因於一種以上之原因(例如心臟及血管二者之變化)；及原因已知之繼發性高血壓。繼發性高血壓之原因包含(但不限於)肥胖症；腎臟疾病；激素失調；使用某些藥物，例如口服避孕藥、皮質類固醇、環孢素及諸如此類。術語「高血壓(hypertension)」涵蓋高血壓(high blood pressure，其中收縮壓及舒張壓值皆升高( $\geq 140$  mmHg/ $\geq 90$  mmHg))及孤立性收縮期高血壓(其中僅收縮壓升高至大於或等於140 mm Hg，而舒張壓小於90 mm Hg)。正常血壓可定義為收縮壓小於120 mm Hg且舒張壓小於80 mm Hg。高血壓個體係患有高血壓之個體。高血壓前期個體係血壓介於120 mm Hg/80 mm Hg與139 mm Hg/89 mm Hg之間之個體。治療之一結果係降低患有高血壓之個體之血壓。高血壓之治療係指投與本發明之化合物及組合來治療高血壓個體之高血壓。高血壓相關病症之治療係指投與本發明之化合物或組合來治療高血壓相關病症。高血壓或高血壓相關病症之預防係指向高血壓前期個體投與本發明組合來預防高血壓或高血壓相關病症之發作。本文中之高血壓相關病症係與高血壓相關、由其引起或源自其。高血壓相關病症之實例包含(但不限於)：心臟病、心臟衰竭、心臟病、腎衰竭及中風。

血脂異常及脂質病症係包含多種病況之脂質代謝病症，該等病況之特徵在於一或多種脂質(即，膽固醇及三酸甘油酯)及/或載脂蛋白

(即，載脂蛋白A、B、C及E)及/或脂蛋白(即，由該脂質及該載脂蛋白形成之允許脂質在血液中循環之大分子複合物，例如LDL、VLDL及IDL)之濃度異常。高脂血症與脂質、LDL及VLDL膽固醇及/或三酸甘油酯之異常高濃度相關。血脂異常之治療係指向血脂異常個體投與本發明組合。血脂異常之預防係指向血脂異常前期個體投與本發明組合。血脂異常前期個體係高於正常脂質含量但尚未血脂異常之個體。

術語「血脂異常相關病症」及「脂質病症相關病症」應理解為意指與血脂異常或脂質病症相關、由其引起或源自其之病症。血脂異常相關病症及脂質病症相關病症之實例包含(但不限於)：高脂血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低高密度脂蛋白(HDL)含量、高血漿低密度脂蛋白(LDL)含量、動脈粥樣硬化及其後遺症、冠狀動脈或頸動脈疾病、心臟病及中風。

如本文所使用之術語「肥胖症」係身體脂肪過量之病況。肥胖症之操作型定義係基於身體質量指數(BMI)，其係以體重/以米計身高之平方( $\text{kg}/\text{m}^2$ )來計算。「肥胖症」係指藉此原本健康之個體具有大於或等於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之身體質量指數(BMI)之病況或藉此患有至少一種並存病之個體具有大於或等於 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之BMI之病況。「肥胖個體」係身體質量指數(BMI)大於或等於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之原本健康之個體或BMI大於或等於 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 且患有至少一種並存病之個體。超重個體係具有肥胖症風險之個體。「具有肥胖症風險之個體」係BMI為 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 至小於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之原本健康之個體或BMI為 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 至小於 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 且患有至少一種並存病之個體。

與肥胖症相關之風險增加在亞洲人中以較小身體質量指數(BMI)發生。在亞洲國家(包含日本)中，「肥胖症」係指患有至少一種需要減輕體重或將藉由減輕體重改良之肥胖症引起或肥胖症相關之並存病且具有大於或等於 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之BMI的個體之病況。在亞洲國家(包含日

本)中，「肥胖個體」係指患有至少一種需要減輕體重或藉由減輕體重改良之肥胖症引起或肥胖症相關之並存病且具有大於或等於25 kg/m<sup>2</sup>之BMI的個體。在亞太地區，「具有患肥胖症之風險的個體」係具有大於23 kg/m<sup>2</sup>至小於25 kg/m<sup>2</sup>之BMI的個體。

如本文所使用，術語「肥胖症」意欲涵蓋肥胖症之所有上述定義。

肥胖症引起或肥胖症相關之並存病包含(但不限於)糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病-2型、與肥胖症相關之糖尿病、葡萄糖耐受不良、禁食葡萄糖受損、胰島素抗性症候群、血脂異常、高血壓、與肥胖症相關之高血壓、高尿酸血症、痛風、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心絞痛、睡眠呼吸暫停症候群、匹克維克氏症候群(Pickwickian syndrome)、脂肪肝；腦梗塞、腦血栓、短暫性缺血發作、矯形外科病症、關節炎畸形、腰痛、月經病及不育症。特定而言，並存病包含：高血壓、高脂血症、血脂異常、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、睡眠呼吸暫停及其他肥胖症相關病況。

肥胖症及肥胖症相關病症之治療係指投與本發明化合物來減輕或維持肥胖個體之體重。治療之一個結果可為，相對於即將投與本發明化合物之前肥胖個體之體重，該個體之體重有所減輕。治療之另一結果可為，防止先前因飲食、運動或藥物療法而損失之體重之體重恢復。治療之另一結果可為降低肥胖症相關疾病之發病率及/或嚴重性。該治療可適當地減少個體之食物或熱量攝取，包含減少全部食物攝取或減少飲食之具體組份(例如碳水化合物或脂肪)攝取；及/或抑制營養素吸收；及/或抑制代謝率之降低；及減輕有需要之患者之體重。該治療亦可改變代謝率(例如，增大代謝率)，而非僅抑制代謝率之降低或亦抑制代謝率之降低；及/或最小化通常由體重減輕引起之代謝抗性。

肥胖症及肥胖症相關病症之預防係指投與本發明化合物來減少或維持有患肥胖症風險之個體的體重。預防之一個結果可為，相對於即將投與本發明化合物之前有患肥胖症風險之個體的體重，該個體之體重有所減輕。預防之另一結果可為防止先前因飲食、運動或藥物療法而損失之體重之體重恢復。預防之另一結果可為，若在有患肥胖症風險之個體肥胖症發作之前投與該治療，則可防止肥胖症發生。預防之另一結果可為，若在有患肥胖症風險之個體肥胖症發作之前投與該治療，則可降低肥胖症相關病症之發病率及/或嚴重性。此外，若在已肥胖個體中著手治療，則該治療可預防諸如(但不限於)以下等肥胖症相關病症之發生、進展或嚴重性：動脈硬化、II型糖尿病、多囊卵巢病、心血管疾病、骨關節炎、皮膚病、高血壓、胰島素抗性、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症及膽石病。

本文中之肥胖症相關病症與肥胖症相關、由其引起或源自其。肥胖症相關病症之實例包含飲食過量及暴食症、高血壓、糖尿病、血漿胰島素濃度升高及胰島素抗性、血脂異常、高脂血症、子宮內膜癌、乳癌、前列腺癌及結腸癌、骨關節炎、阻塞型睡眠呼吸暫停、膽石症、膽石、心臟病、心律異常及心律不整、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、冠心病、猝死、中風、多囊卵巢病、顱咽管瘤、普威二氏症候群(Prader-Willi Syndrome)、弗利希氏症候群(Frohlich's syndrome)、GH缺陷型個體、正常變異身材矮小、特納氏症候群(Turner's syndrome)及顯示代謝活性降低或靜態能量消耗減少(以總脫脂質量之百分比表示)之其他病理學病況，例如患有急性淋巴細胞性白血病之兒童。肥胖症相關病症之其他實例係代謝症候群(亦稱為X症候群)、胰島素抗性症候群、性功能及生殖功能障礙(例如不育症、男性低性腺功能症及女性多毛症)、胃腸動力障礙(例如肥胖症相關之胃食道逆流症)、呼吸障礙(例如肥胖症-換氣不足症候群(匹克維克氏症候

群))、心血管病症、發炎(例如脈管系統之全身性發炎)、動脈硬化、高膽固醇血症、高尿酸血症、下背疼痛、膽囊疾病、痛風及腎癌。

式I化合物亦可用於治療或預防貓及狗之肥胖症及肥胖症相關病症。因此，術語「哺乳動物」包含諸如貓及狗等伴侶動物。

術語「代謝症候群」(亦稱為X症候群)在Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III或ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH申請案第01-3670號. E.S. Ford等人, JAMA, 第287 (3)卷, 2002年1月16日, 第356-359頁中有所定義。簡言之, 若一人患有三種或更多種以下病症則該人定義為患有代謝症候群: 腹型肥胖症、高三酸甘油酯血症、低HDL膽固醇、高血壓及高禁食血漿葡萄糖。該等之標準在ATP-III中予以定義。代謝症候群之治療係指向患有代謝症候群之個體投與本發明組合。代謝症候群之預防係指向患有兩種定義代謝症候群之病症之個體投與本發明組合。患有兩種定義代謝症候群之病症之個體係已罹患兩種定義代謝症候群之病症但尚未罹患三種或更多種定義代謝症候群之病症的個體。

術語「投與(administration of及/或administering a)」化合物應理解為意指向有治療需要之個體或哺乳動物提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

為實踐本發明治療方法之結構式I化合物之投與係藉由向需要該治療或防護之哺乳動物投與有效量之結構式I化合物來實施。本發明方法對防護性投與之需要係經由使用熟知風險因子來確定。個別化合物之有效量係由受理該病例之醫師或獸醫在最終分析中確定, 但端視諸如以下等因子而定: 欲治療之確切疾病、該疾病及來自患者所患疾病之其他疾病或病況之嚴重程度、患者可能同時需要之其他藥物及治

療之所選投與途徑及醫師判斷之其他因子。

本發明化合物在該等疾病或病症中之用途可展示於已在文獻中報導之動物疾病模型中。

當然，式I化合物之防護或治療劑量之量值將隨欲治療病況嚴重程度之性質及隨特定式I化合物及其投與途徑而變化。其亦會依照個體患者之年齡、體重及反應而變化。通常，日劑量範圍以單一劑量或分開劑量介於約0.001 mg至約100 mg/kg體重哺乳動物、較佳介於0.01 mg至約50 mg/kg、且最佳0.1至10 mg/kg範圍內。另一方面，在一些情形下可能需要使用超出該等限值之劑量。

對於採用靜脈內投與之組合物而言，適宜劑量範圍係約0.001 mg至約100 mg，在一實施例中係約0.01 mg至約50 mg，且在另一實施例中係0.1 mg至10 mg式I化合物/kg體重/天。

在採用口服組合物之情形下，適宜劑量範圍係(例如)約0.01 mg至約1000 mg式I化合物/天。在一實施例中，範圍係約0.1 mg至約10 mg/天。對於口服投與而言，組合物較佳係以含有下列量之活性成份(根據欲治療患者之症狀調節劑量)之錠劑形式來提供：0.01 mg至1,000 mg，較佳0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、12.5、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750或1000毫克。

本發明之另一態樣提供包括式I化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。如在醫藥組合物中之術語「組合物」意欲涵蓋包括活性成份與組成載劑之惰性成份(醫藥上可接受之賦形劑)之產品，以及任一直接或間接由該等成份中之任兩者或更多者之組合、複合或凝聚而產生，或由該等成份中之一或多者之離解產生，或由該等成份中之一或多者之其他類型反應或相互作用產生的產品。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由混合式I化合物、其他活性成份及醫藥上可接受之賦

形劑製造之任一組合物。

可採用任何適宜投與途徑來為哺乳動物、尤其人類或伴侶動物(例如狗或貓)提供有效劑量之本發明化合物。例如，可採用口服、經直腸、局部、非經腸、經眼睛、經肺及經鼻投與途徑及諸如此類。劑型包含錠劑、口含錠、分散劑、懸浮液、溶液、膠囊、乳霜、軟膏、氣溶膠及諸如此類。

本發明之醫藥組合物包括式I化合物作為活性成份或其醫藥上可接受之鹽，且亦可含有醫藥上可接受之載劑及視情況其他治療成份。

「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。該等組合物包含適於口服、經直腸、局部、非經腸(包含皮下、肌內及靜脈內)、經眼睛(眼用)、經肺(氣溶膠吸入)或經鼻投與之組合物，但在任何給定情形下，最適宜途徑將端視所治療病況之性質及嚴重程度以及活性成份之性質而定。該等組合物可方便地以單位劑型呈現且可藉由製藥領域中熟知之任何方法來製備。

對於吸入投與而言，本發明化合物係以氣溶膠噴霧呈現形式自加壓包裝或噴霧劑或作為可調配粉末方便地遞送，且該粉末組合物可藉助吹入粉末吸入器裝置吸入。用於吸入之較佳遞送系統係計量劑量吸入(MDI)氣溶膠，其可在適宜推進劑(例如碳氟化合物或烴)中調配成式I化合物之懸浮液或溶液；及乾燥粉末吸入(DPI)氣溶膠，其可調配成含或不含其他賦形劑之式I化合物之乾燥粉末。

式I化合物之適宜局部調配物包含經皮裝置、氣溶膠、乳霜、溶液、軟膏、凝膠、洗液、撒布劑及諸如此類。含有本發明化合物之局部醫藥組合物通常包含約0.005重量%至5重量%之活性化合物與醫藥上可接受之媒劑之混合物。可用於投與本發明化合物之經皮皮膚貼片包含彼等熟習此項技術者已知之彼等。



在實際應用中，可根據習用醫藥複合技術將作為活性成份之式I化合物與醫藥載劑組合成均勻混合物。載劑可採用多種形式，此端視期望投與(例如，口服或非經腸(包含靜脈內))之製劑形式而定。在口服劑型組合物之製備中可採用任何常用醫藥介質，在諸如懸浮液、酏劑及溶液等口服液體製劑之情形下可採用(例如)水、二醇、油、醇、矯味劑、防腐劑、著色劑及諸如此類；或在諸如粉劑、膠囊及錠劑等口服固體製劑之情形下可採用諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩解劑及諸如此類等載劑，其中固體口服製劑比液體製劑更佳。因錠劑及膠囊易於投與，故其係最有利的口服劑量單元形式，在該情形下，顯然可採用固體醫藥載劑。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來包衣。

除上文所闡釋之常見劑型外，式I化合物亦可藉由諸如彼等闡述於以下美國專利中之受控釋放構件及/或遞送裝置投與：美國專利第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；第3,630,200號及第4,008,719號。

適於口服投與之本發明醫藥組合物可以以下形式呈現：離散單元，例如膠囊(包含定時釋放及持續釋放調配物)、藥丸、扁囊劑、粉劑、膠囊或錠劑，其各自含有預定量之活性成份；粉劑或顆粒或存於水性液體、非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液，包含酏劑、酊劑、溶液、懸浮液、糖漿及乳液。該等組合物可藉由任何製藥方法製備，但所有方法皆包含使活性成份與載劑結合之步驟，該載劑構成一種或多種必需成份。通常，該等組合物係藉由以下方式製備：使活性成份與液體載劑或精細固體載劑或二者均一且均勻地混合，且隨後(若需要)將該產品形成期望外觀。例如，錠劑可藉由壓製或模製視情況使用一種或多種輔助成份來製備。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓縮自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成份來製

備，該活性成份視情況可與黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合。可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末化合物之混合物來製備模製錠劑。合意地，每一錠劑、扁囊劑或膠囊含有約0.01至1,000 mg、尤其0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750及1,000毫克活性成份(根據欲治療患者之症狀調節劑量)。

本發明化合物之其他適宜投與方式包含在具或不具閉塞下注射、靜脈內濃注或輸注、腹膜內、皮下、肌內、鼻內及局部。

本發明例示包括上文所闡述之任一化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。本發明亦例示藉由組合上文所闡述之任一化合物與醫藥上可接受之載劑製造之醫藥組合物。本發明闡釋製造醫藥組合物之製程，該製程包括組合上文所闡述之任一化合物與醫藥上可接受之載劑。

該劑量可以單次日劑量投與，或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。此外，基於選擇投與之個別化合物之特性，該劑量可以較不頻繁方式投與，例如每週一次、每週兩次、每月一次等。當然，對於較不頻繁投與而言，單位劑量將相應地較大。

當經由鼻內途徑、經皮途徑、藉由直腸或陰道栓劑或經由連續靜脈內溶液投與時，劑量投與在整個劑量方案中當然將為連續而非間歇性的。

以下為式I化合物之代表性醫藥劑型之實例：

| 可注射懸浮液(肌內) | mg/mL | 錠劑            | mg/錠劑 |
|------------|-------|---------------|-------|
| 式I化合物      | 10    | 式I化合物         | 25    |
| 甲基纖維素      | 5.0   | 微晶纖維素         | 415   |
| Tween 80   | 0.5   | 帕維酮(Povidone) | 14.0  |

|                 |     |       |      |
|-----------------|-----|-------|------|
| 苧醇              | 9.0 | 預膠凝澱粉 | 43.5 |
| 苯紫氯銨            | 1.0 | 硬脂酸鎂  | 2.5  |
| 注射用水補足至1 mL之總體積 |     |       | 500  |

| 膠囊    | mg/膠囊 | 氣溶膠        | 每罐      |
|-------|-------|------------|---------|
| 式I化合物 | 25    | 式I化合物      | 24 mg   |
| 乳糖粉末  | 573.5 | 卵磷脂，NF液體濃度 | 1.2 mg  |
| 硬脂酸鎂  | 1.5   | 三氯氟甲烷，NF   | 4.025 g |
|       | 600   | 二氯二氟甲烷，NF  | 12.15 g |

式I化合物可與用於治療/預防/阻抑或改善式I化合物可有效之疾病、病症或病況之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由一定途徑並以此途徑常用量與式I化合物同時或依序投與。當式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，含有該等其他藥物及式I化合物之醫藥組合物較佳。因此，本發明醫藥組合物包含彼等除式I化合物外亦含有一或多種其他活性成份者。可與式I化合物組合之其他活性成份之實例包含(但不限於)：其他抗糖尿病劑、抗血脂異常劑及抗高血壓劑、抗肥胖劑以及厭食劑，該等其他活性成份可單獨投與或以相同醫藥組合物中投與。

本發明亦提供用於治療或預防AMPK-活化蛋白質激酶(AMPK)介導之疾病之方法，該方法包括向需要該治療或具有罹患AMPK介導之疾病風險之患者投與一定量的AMPK活化劑及一定量的一或多種活性成份，以使其一起提供有效緩解。

在本發明之又一態樣中提供包括AMPK活化劑及一或多種活性成份以及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

因此，本發明之又一態樣提供AMPK活化劑及一或多種活性成份之用途，其用於製造用來治療或預防AMPK介導之疾病之藥劑。在本發明之又一或替代態樣中提供包括AMPK活化劑及一或多種活性成份

作為組合製劑之產品，其同時、單獨或依序用於治療或預防AMPK介導之疾病。該組合製劑可係呈(例如)雙包裝形式。

應瞭解，對於糖尿病、肥胖症、高血壓、代謝症候群、血脂異常、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症之潛在治療或預防，本發明化合物可與有效治療該病症之另一醫藥劑結合使用。

本發明亦提供用於治療或預防以下疾病之潛在方法：糖尿病、肥胖症、高血壓、代謝症候群、血脂異常、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症，該方法包括向需要該治療之患者投與一定量的本發明化合物及一定量的有效威脅該病症之另一醫藥劑，以使其一起提供有效緩解。

本發明亦提供用於治療或預防以下疾病之潛在方法：糖尿病、肥胖症、高血壓、代謝症候群、血脂異常、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症，該方法包括向需要該治療之患者投與一定量的本發明化合物及一定量的可治療威脅該特定病況之另一醫藥劑，以使其一起提供有效緩解。

可單獨投與或以相同醫藥組合物與本文所闡述之式之化合物組合投與之其他活性成份的實例包含(但不限於)：

(1) 二肽基肽酶-IV (DPP-4)抑制劑(例如，西他列汀、阿格列汀(alogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、維達列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、特力利汀(teneligliptin)、奧瑞列汀(omarigliptin))；

(2) 胰島素敏化劑，包含(i) PPAR $\gamma$  激動劑，例如格列酮類(例如吡格列酮、AMG131、MBX2044、米格列酮(mitoglitazone)、洛貝格列酮(lobeglitazone)、IDR-105、羅格列酮及巴格列酮)及其他PPAR配體，包含(1) PPAR $\alpha/\gamma$ 雙重激動劑 (例如，ZYH2、ZYH1、GFT505、西格列紫(chiglitazar)、莫格列紫(muraglitazar)、阿格列紫(aleglitazar)、索格列紫(sodelglitazar)及那格列紫(naveglitazar))；(2)

PPAR $\alpha$ 激動劑，例如非諾貝特酸(fenofibric acid)衍生物(例如，吉非貝齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、菲諾貝特、苯紮貝特(bezafibrate))，(3) 選擇性PPAR $\gamma$ 調節劑(SPPAR $\gamma$ M)，(例如，彼等揭示於WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408及WO 2004/066963中者)；及(4) PPAR $\gamma$ 部分激動劑；(ii) 雙胍，例如二甲雙胍及其醫藥上可接受之鹽，特定而言，鹽酸二甲雙胍及其延長釋放調配物，例如Glumetza™、Fortamet™及GlucophageXR™；及iii) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑(例如，ISIS-113715及TTP814)；

(3) 胰島素或胰島素類似物(例如，地特胰島素(insulin detemir)、麩離胰島素(insulin glulisine)、德麩胰島素(insulin degludec)、甘精胰島素(insulin glargine)、離脯胰島素(insulin lispro)、SBS1000以及胰島素及胰島素類似物之口服及可吸入調配物)；

(4) 瘦素及瘦素衍生物及激動劑；

(5) 糊精及糊精類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide))；

(6) 磺醯脲及非磺醯脲胰島素促分泌素(例如甲苯磺丁脲、格列本脲(glyburide)、格列吡啶、格列美脲、米替列奈(mitiglinide)、美格替耐(meglitinides)、那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide))；

(7)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，糖祿錠、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol))；

(8) 升糖素受體拮抗劑(例如，NOXG15、LY2409021)；

(9) 腸促胰島素模擬物，例如GLP-1、GLP-1類似物、衍生物及模擬物；及GLP-1受體激動劑(例如，杜拉麩肽(dulaglutide)、司美魯肽(semaglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、依澤那肽、利拉魯肽、利西拉肽(lixisenatide)、他司魯肽(taspoglutide)、GSK2374697、

ADX72231、RG7685、NN9924、ZYOG1、CJC-1131及BIM-51077，包含鼻內、經皮及其每週一次調配物)及調酸催素及調酸催素類似物及衍生物；

(10) LDL膽固醇降低劑，例如(i) HMG-CoA還原酶抑制劑(例如辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、克裏伐他汀(crivastatin)、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀及瑞舒伐他汀)，(ii) 膽酸螯合劑(例如，考來替蘭(colestilan)、考來替德(colestimide)、鹽酸考來維侖(colesevalam hydrochloride)、考來替泊(colestipol)、考來烯胺(cholestyramine)及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物)，(iii) 膽固醇吸收抑制劑，例如依折麥布，及(vi) 醯基CoA:膽固醇醯基轉移酶抑制劑(例如阿伐麥布)；

(11) 提升HDL之藥物(例如，菸酸及菸鹼酸受體激動劑及其延長釋放形式；MK-524A，其係菸酸延長釋放劑及DP-1拮抗劑MK-524之組合)；

(12) 抗肥胖症化合物；

(13) 意欲用於發炎病況之藥劑，例如阿司匹林(aspirin)、非類固醇抗發炎藥物或NSAID、糖皮質激素及選擇性環氧合酶-2或COX-2抑制劑；

(14) 抗高血壓劑，例如ACE抑制劑(例如，賴諾普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)、喹那普利(quinapril)及坦度普利(tandolapril))、A-II受體阻斷劑(例如，氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)及依普羅沙坦(eprosartan))、腎素抑制劑(例如，阿利吉侖(aliskiren))、 $\beta$ 阻斷劑及鈣通道阻斷劑；

(15) 葡萄糖激酶活化劑(GKA)(例如，AZD6370)；

(16) 1型11 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，彼等揭示於美國專利第6,730,690號及第LY-2523199號中者)；

(17) CETP抑制劑(例如，安塞曲匹、艾塞曲匹(evacetrapib)及托塞曲匹)；

(18) 果糖 1,6-二磷酸酶抑制劑(例如，彼等揭示於美國專利第 6,054,587 號；第 6,110,903 號；第 6,284,748 號；第 6,399,782 號及第 6,489,476 號中者)。

(19) 乙醯基CoA羧化酶-1或2 (ACC1或ACC2)抑制劑；

(20) AMP-活化蛋白質激酶(AMPK)活化劑，例如MB1055、ETC 1002；

(21) 其他G-蛋白偶合受體激動劑：(i) GPR-109，(ii) GPR-119 (例如，MBX2982、APD597、GSK1292263、HM47000及PSN821)，及 (iii) GPR-40 (例如，TAK875、MR 1704、TUG 469、TUG499、ASP 4178)；

(22) SSTR3拮抗劑(例如，彼等揭示於WO 2009/001836中者)；

(23) 神經介素U受體激動劑(例如，彼等揭示於WO 2009/042053 中者，包含(但不限於)神經介素S (NMS))；

(24) SCD抑制劑；

(25) GPR-105拮抗劑(例如，彼等揭示於WO 2009/000087中者)；

(26) SGLT 抑制劑 (例如，ASP1941、SGLT-3、艾帕格列淨 (empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、BI-10773、PF-04971729、瑞格列淨(remogloflozin)、TS-071、托格列淨(tofogliflozin)、依格列淨(ipragliflozin)及LX-4211)；

(27) 醯基輔酶A:二醯基甘油醯基轉移酶1及2 (DGAT-1及DGAT-2) 抑制劑；

(28) 脂肪酸合成酶抑制劑；

(29) 醯基輔酶A:單醯基甘油醯基轉移酶1及2 (MGAT-1及MGAT-2)抑制劑；

(30) TGR5 受體激動劑(亦稱為GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131及M-BAR)；

(31) 迴腸膽酸轉運體抑制劑；

(32) PACAP、PACAP模擬物及PACAP受體3激動劑；

(33) PPAR激動劑；

(34) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑；

(35) IL-1b抗體(例如，XOMA052及卡那奴單抗(canakinumab))；

(36) 甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)及其快速釋放調配物；

(37) GPR 120激動劑(例如KDT501)。

與本發明化合物組合使用之其他適宜醫藥劑包含(但不限於)：

(a) 抗糖尿病劑，例如(1) PPAR $\gamma$ 激動劑，例如格列酮類(例如環格列酮(ciglitazone)；達格列酮(darglitazone)；恩格列酮；依塞格列酮(isaglitazone) (MCC-555)；吡格列酮(ACTOS)；羅格列酮(AVANDIA)；曲格列酮；利格列酮(rivoglitazone)；BRL49653；CLX-0921；5-BTSD、GW-0207、LG-100641、R483及LY-300512及諸如此類以及揭示於WO97/10813、97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/000685及03/027112中之化合物及SPPARMS(選擇性PPAR  $\gamma$ 調節劑)，例如T131 (Amgen)、FK614 (Fujisawa)、蔡格列酮及美塔格列生(metaglidasen)；(2) 雙胍類，例如丁二胍(buformin)；二甲雙胍及苯乙雙胍及諸如此類；(3) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑，例如ISIS 113715、A-401674、A-364504、IDD-3、IDD 2846、KP-40046、KR61639、MC52445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC29796、TTP-277BC1及彼等揭示於WO



04/041799 、 04/050646 、 02/26707 、 02/26743 、 04/092146 、 03/048140 、 04/089918 、 03/002569 、 04/065387 、 04/127570 及 US 2004/167183 中之藥劑；(4) 磺醯脲類，例如乙酸己脲(acetohexamide)；氯磺丙脲(chlorpropamide)；特泌胰(diabinese)；格列本脲(glibenclamide)；格列吡啶；格列本脲；格列美脲；甲磺吡脲(gliclazide)；格列戊脲(glipentide)；格列奎酮(gliquidone)；格列索脲；妥拉磺脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲及諸如此類；(5) 氯茴苯酸類，例如瑞格列奈、美格列奈(GLUFAST)及那格列奈及諸如此類；(6)  $\alpha$ 糖苷水解酶抑制劑，例如糖祿錠；脂解素(adiposine)；卡格列波糖(camiglibose)；乙格列酯(emiglitate)；米格列醇；伏格列波糖；普那米星-Q (pradimicin-Q)；沙波司他丁(salbostatin)；CKD-711；MDL-25,637；MDL-73,945及MOR 14及諸如此類；(7)  $\alpha$ -澱粉酶抑制劑，例如澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(trestatin)及A1-3688及諸如此類；(8) 胰島素促分泌素，例如利諾格列(linogiride)、那格列奈、米替列奈(GLUFAST)、ID1101 A-4166及諸如此類；(9) 脂肪酸氧化抑制劑，例如氯莫克舍(clomoxir)及乙莫克舍(etomoxir)及諸如此類；(10) A2拮抗劑，例如咪格列唑(midaglizole)；伊格列啉(isaglidole)；德格列啉(deriglidole)；咪唑克生(idazoxan)；乙羅克生(earoxan)及氟洛克生(fluparoxan)及諸如此類；(11) 胰島素或胰島素模擬物，例如biota、LP-100、諾和銳(novarapid)、地特胰島素、離脯胰島素、甘精胰島素、鋅胰島素懸浮液(緩慢的及超慢的)；Lys-Pro胰島素、GLP-1 (17-36)、GLP-1 (73-7) (胰島素促生肽)；GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>)依澤那肽/促胰島素分泌素-4、依澤那肽LAR、林麩肽(Linaglutide)、AVE0010、CJC 1131、BIM51077、CS 872、THO318、BAY-694326、GP010、ALBUGON (融合至白蛋白之GLP-1)、HGX-007 (Epac激動劑)、S-23521及揭示於WO 04/022004、WO 04/37859中之化合物及諸如此

類；(12) 非四氫噻唑二酮，例如JT-501及法格列酮(farglitazar) (GW-2570/GI-262579)及諸如此類；(13) PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 雙重激動劑，例如AVE 0847、CLX-0940、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LBM 642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO 5129、SB 219994、TAK-559、TAK-654、677954 (GlaxoSmithkline)、E-3030 (Eisai)、LY510929 (Lilly)、AK109 (Asahi)、DRF2655 (Dr. Reddy)、DRF8351 (Dr. Reddy)、MC3002 (Maxocore)、TY51501 (ToaEiyo)、法格列酮、那格列紫、莫格列紫、培格列紫(peliglitazar)、替格列紫(tesaglitazar) (GALIDA)、瑞格列紫(reglitazar) (JT-501)、西格列紫及彼等揭示於WO 99/16758、WO 99/19313、WO 99/20614、WO 99/38850、WO 00/23415、WO 00/23417、WO 00/23445、WO 00/50414、WO 01/00579、WO 01/79150、WO 02/062799、WO 03/033481、WO 03/033450、WO 03/033453中者；及(14) 胰島素、胰島素模擬物及其他胰島素敏感藥物；(15) VPAC2受體激動劑；(16) GLK調節劑，例如PSN105、RO 281675、RO 274375及彼等揭示於WO 03/015774、WO 03/000262、WO 03/055482、WO 04/046139、WO 04/045614、WO 04/063179、WO 04/063194、WO 04/050645中者及諸如此類；(17) 類視色素調節劑，例如彼等揭示於WO 03/000249中者；(18) GSK 3 $\beta$ /GSK 3抑制劑，例如4-[2-(2-溴苯基)-4-(4-氟苯基-1H-咪唑-5-基)吡啶、CT21022、CT20026、CT-98023、SB-216763、SB410111、SB-675236、CP-70949、XD4241及彼等揭示於WO 03/037869、03/03877、03/037891、03/024447、05/000192、05/019218中之化合物及諸如此類；(19) 肝糖磷酸化酶(HGLPa)抑制劑，例如AVE 5688、PSN 357、GPi-879、彼等揭示於WO 03/037864、WO 03/091213、WO 04/092158、WO 05/013975、WO 05/013981、US 2004/0220229及JP 2004-196702中者及諸如此類；(20)

ATP消耗促進劑，例如彼等揭示於WO 03/007990中者；(21) PPAR  $\gamma$ 激動劑與二甲雙胍之固定組合，例如AVANDAMET；(22) PPAR泛激動劑，例如GSK 677954；(23) GPR40 (G-蛋白偶合受體40)，亦稱為SNORF 55，例如BG 700及彼等揭示於WO 04/041266、04/022551、03/099793中者；(24) GPR119 (G-蛋白偶合受體119，亦稱為RUP3；SNORF 25)，例如RUP3、HGPRBMY26、PFI 007、SNORF 25；(25) 腺苷受體2B拮抗劑，例如ATL-618、ATl-802、E3080及諸如此類；(26) 肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑，例如ST 1327及ST 1326及諸如此類；(27) 果糖1,6-二磷酸酶抑制劑，例如CS-917、MB7803及諸如此類；(28) 升糖素拮抗劑，例如AT77077、BAY 694326、GW 4123X、NN2501及彼等揭示於WO 03/064404、WO 05/00781、US 2004/0209928、US 2004/029943中者及諸如此類；(30) 葡萄糖-6-磷酸抑制劑；(31) 磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)抑制劑；(32) 丙酮酸脫氫酶激酶(PDK)活化劑；(33) RXR激動劑，例如MC1036、CS00018、JNJ 10166806及彼等揭示於WO 04/089916、US 6759546中者及諸如此類；(34) SGLT抑制劑，例如AVE 2268、KGT 1251、T1095/RWJ 394718；(35) BLX-1002；(36)  $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制劑；(37) 升糖素受體激動劑；(38) 葡糖激酶活化劑；(39) GIP-1；(40) 胰島素促分泌素；(41) GPR-40激動劑，例如TAK-875、5-[4-[[[(1R)-4-[6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基]苯基]異噻唑-3-醇1-氧化物、5-(4-((3-(2-甲基-6-(3-羥基丙氧基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)甲氧基)-苯基)異噻唑-3-醇1-氧化物及5-[4-[[3-[4-(3-胺基丙氧基)-2,6-二甲基苯基]苯基]-甲氧基]苯基]異噻唑-3-醇1-氧化物)以及彼等揭示於WO 11/078371中者。

(b) 抗血脂異常劑，例如(1) 膽酸鉗合劑，例如考來烯胺、考來

維樂(colesevelem)、考來替泊、交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物；Colestid®；LoCholest®及Questran®及諸如此類；(2) HMG-CoA還原酶抑制劑，例如阿托伐他汀、伊伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀(ZD-4522)及其他他汀，尤其辛伐他汀；(3) HMG-CoA合成酶抑制劑；(4) 膽固醇吸收抑制劑，例如FMVP4 (Forbes Medi-Tech)、KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical)、FM-VA12 (Forbes Medi-Tech)、FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech)、固醇酯、 $\beta$ -植甾醇、硬脂醇糖苷(例如替喹胺)；及氮雜環丁酮，例如依折麥布及彼等揭示於WO 04/005247中者及諸如此類；(5) 醯基輔酶A-膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，例如阿伐麥布、依魯麥布(eflucimibe)、帕替麥布(pactimibe) (KY505)、SMP 797 (Sumitomo)、SM32504 (Sumitomo)及彼等揭示於WO 03/091216中者及諸如此類；(6) CETP抑制劑，例如安塞曲匹、JTT 705 (Japan Tobacco)、托塞曲匹、CP 532,632、BAY63-2149 (Bayer)、SC 591、SC 795及諸如此類；(7) 鯊烯合成酶抑制劑；(8) 抗氧化劑，例如普羅布考(probucol)及諸如此類；(9) PPAR $\alpha$ 激動劑，例如苧氯貝特(beclofibrate)、苯紫貝特、環丙貝特、氯貝特、依託貝特(etofibrate)、菲諾貝特、格卡比尼(gemcabene)及吉非貝齊、GW 7647、BM 170744 (Kowa)、LY518674 (Lilly)、GW590735 (GlaxoSmithkline)、KRP-101 (Kyorin)、DRF10945 (Dr. Reddy)、NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche)、ST1929 (Sigma Tau)、MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceutical)、格卡比尼鈣、其他纖維酸衍生物(例如Atromid®、Lopid®及Tricor®及彼等揭示於US 6,548,538中者)及諸如此類；(10) FXR受體調節劑，例如GW 4064 (GlaxoSmithkline)、SR 103912、QRX401、LN-6691 (Lion Bioscience)及彼等揭示於WO 02/064125、WO 04/045511中者及諸如此類；(11)

LXR 受體調節劑，例如 GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137 及 XTCO179628 (X-Cepto Therapeutics/Sanyo) 及彼等揭示於 WO 03/031408、WO 03/063796、WO 04/072041 中者及諸如此類；(12) 脂蛋白合成抑制劑，例如菸酸；(13) 腎素血管收縮素系統抑制劑；(14) PPAR  $\delta$  部分激動劑，例如彼等揭示於 WO 03/024395 中者；(15) 膽酸再吸收抑制劑，例如 BARI 1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706 及諸如此類；及膽酸螯合劑，例如考來維侖 (WELCHOL/CHOLESTAGEL)、考來替泊、考來烯胺及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物，(16) PPAR $\delta$  激動劑，例如 GW 501516 (Ligand, GSK)、GW 590735、GW-0742 (GlaxoSmithkline)、T659 (Amgen/Tularik)、LY934 (Lilly)、NNC610050 (Novo Nordisk) 及彼等揭示於 WO97/28149、WO 01/79197、WO 02/14291、WO 02/46154、WO 02/46176、WO 02/076957、WO 03/016291、WO 03/033493、WO 03/035603、WO 03/072100、WO 03/097607、WO 04/005253、WO 04/007439 及 JP10237049 中者及諸如此類；(17) 三酸甘油酯合成抑制劑；(18) 微粒體三酸甘油酯轉運 (MTTP) 抑制劑，例如英普他派 (implitapide)、LAB687、JTT130 (Japan Tobacco)、CP346086 及彼等揭示於 WO 03/072532 中者及諸如此類；(19) 轉錄調節劑；(20) 鯊烯環氧酶抑制劑；(21) 低密度脂蛋白 (LDL) 受體誘導劑；(22) 血小板凝聚抑制劑；(23) 5-LO 或 FLAP 抑制劑；及 (24) 菸酸受體激動劑，包含 HM74A 受體激動劑；(25) PPAR 調節劑，例如彼等揭示於 WO 01/25181、WO 01/79150、WO 02/79162、WO 02/081428、WO 03/016265、WO 03/033453 中者；(26) 菸酸結合鉻，如揭示於 WO 03/039535 中者；(27) 揭示於 WO 03/040114 中之經取代酸衍生物；(28) 輸注之 HDL，例如 LUV/ETC-588 (Pfizer)、APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer)、ETC-642 (Pfizer)、ISIS301012、D4F (Bruin

Pharma)、合成三聚體ApoA1、靶向泡沫細胞之Bioral Apo A1及諸如此類；(29) IBAT抑制劑，例如BARI143/HMR145A/ HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer)、S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca)、AK105 (Asah Kasei)及諸如此類；(30) Lp-PLA2抑制劑，例如SB480848 (GlaxoSmithkline)、659032 (GlaxoSmithkline)、677116 (GlaxoSmithkline)及諸如此類；(31) 侵襲脂質組合物之其他藥劑，包含ETC1001/ESP31015 (Pfizer)、ESP-55016 (Pfizer)、AGI1067 (AtheroGenics)、AC3056 (Amylin)、AZD4619 (AstrZeneca)；及

(c) 抗高血壓劑，例如，(1) 利尿劑，例如噻嗪類，包含氯噻酮、氯噻嗪、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、氫氟甲噻、吲達帕胺(indapamide)及氫氯噻嗪；環利尿劑，例如布美他尼(bumetanide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、呋塞米(furosemide)及托拉塞米(torsemide)；保鉀利尿劑，例如阿米洛利(amiloride)及胺苯喋啶(triamterene)；及醛固酮拮抗劑，例如螺內酯、依普利酮(epirenone)及諸如此類；(2)  $\beta$ -腎上腺素能阻斷劑，例如醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、卡替洛爾(carteolol)、卡維地洛(carvedilol)、塞利洛爾(celiprolol)、艾司洛爾(esmolol)、茛諾洛爾(indenolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、奈必洛爾(nebivolol)、噴布洛爾(penbutolol)、吲哚洛爾(pindolol)、心得安(propanolol)、索他洛爾(sotalol)、特他洛爾(tertatolol)、替利洛爾(tilisolol)及噻嗎洛爾(timolol)及諸如此類；(3) 鈣通道阻斷劑，例如胺氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、苜普地爾(bepridil)、西尼地平(cinaldipine)、氯維地平(clevidipine)、地爾硫卓(diltiazem)、依福

地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、戈洛帕米(gallopamil)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、來米地平(lemildipine)、樂卡地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、馬尼地平(manidipine)、普拉地平(pranidipine)及維拉帕米(verapamil)及諸如此類；(4) 血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑，例如貝那普利(benazepril)、卡托普利、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(losinopril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利、喹普利拉(quinaprilat)、雷米普利、培哌普利(perindopril)、培角普利(perindopril)、喹利普利(quanipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(tenocapril)、群多普利(trandolapril)及佐芬普利(zofenopril)及諸如此類；(5) 中性內肽酶抑制劑，例如奧馬曲拉(omapatrilat)、坎沙曲(cadoxatril)及埃卡多曲(ecadotril)、法西多曲(fasidotril)、山帕曲拉(sampatrilat)、AVE7688、ER4030及諸如此類；(6) 內皮縮血管肽拮抗劑，例如特澤辛坦(tezosentan)、A308165及YM62899及諸如此類；(7) 血管擴張劑，例如肼屈嗪(hydralazine)、可樂定(clonidine)、米諾地爾(minoxidil)及菸鹼醇、菸酸或其鹽及諸如此類；(8) 血管緊張素II受體拮抗劑，例如坎地沙坦、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、普拉沙坦(prazosantan)、他索沙坦(tasosantan)、替米沙坦、縴沙坦及EXP-3137、FI6828K及RNH6270及諸如此類；(9)  $\alpha/\beta$ -腎上腺素能阻斷劑，例如尼普地洛(nipradilol)、阿羅洛爾(arotinolol)及胺磺洛爾(amosulalol)及諸如此類；(10)  $\alpha_1$ 阻斷劑，例如特拉唑嗪(terazosin)、烏拉地爾(urapidil)、哌唑嗪(prazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、曲馬唑嗪(trimazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、萘哌地爾(naftopidil)、吲哚拉明(indoramin)、

WHIP164 及 XEN010 及諸如此類；(11)  $\alpha 2$  激動劑，例如洛非西定(lofexidine)、噻美尼定(tiamenidine)、莫索尼定(moxonidine)、利美尼定(rilmenidine)及胍那苳(guanabenz)及諸如此類；(12) 醛固酮抑制劑及諸如此類；(13) 血管生成素-2-結合劑，例如彼等揭示於 WO 03/030833 中者；及

(d) 抗肥胖劑，例如(1) 5HT (血清素)轉運子抑制劑，例如帕羅西汀(paroxetine)、氟西汀(flouxetine)、芬氟拉明(fenfluramine)、氟伏沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)及伊米帕明(imipramine)及彼等揭示於 WO 03/00663 中者以及血清素/去腎上腺素再攝取抑制劑，例如西布曲明(sibutramine) (MERIDIA/REDUCTIL)及多巴明(dopamine)攝取抑制劑/去甲腎上腺素攝取抑制劑，例如鹽酸瑞大法新(radafaxine hydrochloride)、353162 (GlaxoSmithkline)及諸如此類；(2) NE (去甲腎上腺素) 轉運子抑制劑，例如 GW 320659、地昔帕明(despiramine)、他舒普侖(talsupram)及諾米芬新(nomifensine)；(3) CB1 (大麻-1受體)拮抗劑/反向激動劑，例如泰倫那班(taranabant)、利莫那班(rimonabant) (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、AVE1625 (Sanofi-Aventis)、BAY 65-2520 (Bayer)、SLV 319 (Solvay)、SLV326 (Solvay)、CP945598 (Pfizer)、E-6776 (Esteve)、O1691 (Organix)、ORG14481 (Organon)、VER24343 (Vernalis)、NESS0327 (Sassari大學/Cagliari大學)及彼等揭示於美國專利第4,973,587號、第5,013,837號、第5,081,122號、第5,112,820號、第5,292,736號、第5,532,237號、第5,624,941號、第6,028,084號及第6,509,367號；及 WO 96/33159、WO97/29079、WO98/31227、WO 98/33765、WO98/37061、WO98/41519、WO98/43635、WO98/43636、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO 01/09120、WO 01/58869、WO 01/64632、WO 01/64633、WO



01/64634、WO 01/70700、WO 01/96330、WO 02/076949、WO 03/006007、WO 03/007887、WO 03/020217、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027069、WO 03/027076、WO 03/027114、WO 03/037332、WO 03/040107、WO 04/096763、WO 04/111039、WO 04/111033、WO 04/111034、WO 04/111038、WO 04/013120、WO 05/000301、WO 05/016286、WO 05/066126及EP-658546中者及諸如此類；(4) 格那啉(ghrelin)激動劑/拮抗劑，例如BVT81-97 (BioVitrum)、RC1291 (Rejuvenon)、SRD-04677 (Sumitomo)、未醯基化之格那啉(TheraTechnologies)及彼等揭示於WO 01/87335、WO 02/08250、WO 05/012331中者及諸如此類；(5) H<sub>3</sub> (組胺H<sub>3</sub>)拮抗劑/反向激動劑，例如噻普醯胺(thioperamide)、N-(4-戊烯基)胺基甲酸3-(1H-咪唑-4-基)丙基酯)、可洛班普(clobenpropit)、碘代酚班普(iodophenpropit)、依莫普昔凡(imoproxifan)、GT2394 (Gliatech)及A331440以及彼等揭示於WO 02/15905中者；及O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]胺基甲酸酯(Kiec-Kononowicz, K.等人，Pharmazie, 55:349-55 (2000)), piperidine-containing histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonists (Lazewska, D.等人，Pharmazie, 56:927-32 (2001)、二苯甲酮衍生物及相關化合物(Sasse, A.等人，Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001))、經取代之N-苯基胺基甲酸酯(Reidemeister, S.等人，Pharmazie, 55:83-6 (2000))及普昔凡(proxifan)衍生物(Sasse, A.等人，J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000))及以組胺H<sub>3</sub>受體調節劑，例如彼等揭示於WO 03/024928及WO 03/024929中者；(6) 黑色素聚集激素1受體(MCH<sub>1</sub>R)拮抗劑，例如T-226296 (Takeda)、T71 (Takeda/Amgen)、AMGN-608450、AMGN-503796 (Amgen)、856464 (GlaxoSmithkline)、A224940 (Abbott)、A798 (Abbott)、ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals)、GW803430

(GlaxoSmithkine) 、 NBI-1A (Neurocrine Biosciences) 、 NGX-1 (Neurogen) 、 SNP-7941 (Synaptic) 、 SNAP9847 (Synaptic) 、 T-226293 (Schering Plough) 、 TPI-1361-17 (Saitama Medical School/California Irvine 大學) 及彼等揭示於 WO 01/21169 、 WO 01/82925 、 WO 01/87834 、 WO 02/051809 、 WO 02/06245 、 WO 02/076929 、 WO 02/076947 、 WO 02/04433 、 WO 02/51809 、 WO 02/083134 、 WO 02/094799 、 WO 03/004027 、 WO 03/13574 、 WO 03/15769 、 WO 03/028641 、 WO 03/035624 、 WO 03/033476 、 WO 03/033480 、 WO 04/004611 、 WO 04/004726 、 WO 04/011438 、 WO 04/028459 、 WO 04/034702 、 WO 04/039764 、 WO 04/052848 、 WO 04/087680 及日本專利申請案第 JP 13226269 號、第 JP 1437059 號、第 JP2004315511 號中者及諸如此類；(7) MCH2R (黑色素聚集激素 2R) 激動劑/拮抗劑；(8) NPY1 (神經肽 Y Y1) 拮抗劑，例如 BMS205749 、 BIBP3226 、 J-115814 、 BIBO 3304 、 LY-357897 、 CP-671906 及 GI-264879A ；及彼等揭示於美國專利第 6,001,836 號及 WO 96/14307 、 WO 01/23387 、 WO 99/51600 、 WO 01/85690 、 WO 01/85098 、 WO 01/85173 及 WO 01/89528 中者；(9) NPY5 (神經肽 Y Y5) 拮抗劑，例如 152,804 、 S2367 (Shionogi) 、 E-6999 (Esteve) 、 GW-569180A 、 GW-594884A (GlaxoSmithkline) 、 GW-587081X 、 GW-548118X ； FR 235,208 ； FR226928 、 FR 240662 、 FR252384 ； 1229U91 、 GI-264879A 、 CGP71683A 、 C-75 (Fasgen) LY-377897 、 LY366377 、 PD-160170 、 SR-120562A 、 SR-120819A, S2367 (Shionogi) 、 JCF-104 及 H409/22 及彼等揭示於美國專利第 6,140,354 號、第 6,191,160 號、第 6,258,837 號、第 6,313,298 號、第 6,326,375 號、第 6,329,395 號、第 6,335,345 號、第 6,337,332 號、第 6,329,395 及第 6,340,683 號及 EP-01010691 、 EP-01044970 及 FR252384 以及 PCT 申請案第 WO 97/19682 號、第 WO

97/20820號、第WO 97/20821號、第WO 97/20822號、第WO 97/20823號、第WO 98/27063號、第WO 00/107409號、第WO 00/185714號、第WO 00/185730號、第WO 00/64880號、第WO 00/68197號、第WO 00/69849號、第WO 01/09120號、第WO 01/14376號、第WO 01/85714號、第WO 01/85730號、第WO 01/07409號、第WO 01/02379號、第WO 01/02379號、第WO 01/23388號、第WO 01/23389號、第WO 01/44201號、第WO 01/62737號、第WO 01/62738號、第WO 01/09120號、第WO 02/20488號、第WO 02/22592號、第WO 02/48152號、第WO 02/49648號、第WO 02/051806號、第WO 02/094789號、第WO 03/009845號、第WO 03/014083號、第WO 03/022849號、第WO 03/028726號、第WO 05/014592號、第WO 05/01493號以及Norman等人，J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)中之化合物；(10) 瘦素，例如重組人類瘦素(PEG-OB, Hoffman La Roche)及重組甲二磺醯基人類瘦素(Amgen)；(11) 瘦素衍生物，例如彼等揭示於專利第5,552,524號；第5,552,523號；第5,552,522號；第5,521,283號及WO 96/23513；WO 96/23514；WO 96/23515；WO 96/23516；WO 96/23517；WO 96/23518；WO 96/23519以及WO 96/23520中者；(12) 類鴉片拮抗劑，例如納美芬(nalmefene) (Revex®)、3-甲氧基那曲酮(methoxynaltrexone)、納洛酮(naloxone)及那曲酮以及彼等揭示於WO 00/21509中者；(13) 食慾激素拮抗劑，例如SB-334867-A (GlaxoSmithkline)及彼等揭示於WO 01/96302、01/68609、02/44172、02/51232、02/51838、02/089800、02/090355、03/023561、03/032991、03/037847、04/004733、04/026866、04/041791、04/085403中者及諸如此類；(14) BRS3 (鈴蟾素受體亞型3)激動劑；(15) CCK-A (膽囊收縮素-A)激動劑，例如AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623、PD170292、PD 149164、SR146131、

SR125180、布他濱地(butabindide)及彼等揭示於US 5,739,106中者；

(16) CNTF (毛狀神經營養因子)，例如 GI-181771 (Glaxo-SmithKline)；SR146131 (Sanofi Synthelabo)；布他濱地及 PD170,292、PD 149164 (Pfizer)；(17) CNTF衍生物，例如阿索開(axokine) (Regeneron)及彼等揭示於WO 94/09134、WO 98/22128及WO 99/43813中者；(18) GHS (生長激素促分泌素受體)激動劑，例如 NN703、海沙瑞林(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429及L-163,255及彼等揭示於美國專利第6358951號、美國專利申請案第2002/049196號及第2002/022637號以及WO 01/56592及WO 02/32888中者；(19) 5HT<sub>2c</sub> (血清素受體 2c)激動劑，例如 APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals)、ATH88651 (Athersys)、ATH88740 (Athersys)、BVT933 (Biovitrum/GSK)、DPCA37215 (BMS)、IK264；LY448100 (Lilly)、PNU 22394；WAY 470 (Wyeth)、WAY629 (Wyeth)、WAY161503 (Biovitrum)、R-1065、VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348及彼等揭示於美國專利第3,914,250號及PCT申請案 01/66548、02/36596、02/48124、02/10169、02/44152；02/51844、02/40456、02/40457、03/057698、05/000849中者及諸如此類；(20) Mc3r (黑皮質素3受體)激動劑；(21) Mc4r (黑皮質素4受體)激動劑，例如 CHIR86036 (Chiron)、CHIR915 (Chiron)；ME-10142 (Melacure)、ME-10145 (Melacure)、HS-131 (Melacure)、NBI72432 (Neurocrine Biosciences)、NNC 70-619 (Novo Nordisk)、TTP2435 (Transtech)及彼等揭示於PCT申請案 WO 99/64002、00/74679、01/991752、01/0125192、01/52880、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/068387、02/068388、

02/067869 、 02/081430 、 03/06604 、 03/007949 、 03/009847 、 03/009850 、 03/013509 、 03/031410 、 03/094918 、 04/028453 、 04/048345 、 04/050610 、 04/075823 、 04/083208 、 04/089951 、 05/000339及EP 1460069及US 2005049269及JP2005042839中者及諸如此類；(22) 單胺再攝取抑制劑，例如西布曲明(sibutramine) (Meridia®/Reductil®)及其鹽及彼等化合物揭示於美國專利第4,746,680號、第4,806,570號及第5,436,272號以及美國專利申請案第2002/0006964號及WO 01/27068及WO 01/62341中者；(23) 血清素再攝取抑制劑，例如右芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟西汀及彼等美國專利第6,365,633號及WO 01/27060及WO 01/162341中者；(24) GLP-1 (升糖素樣肽1)激動劑；(25) 妥品美(Topiramate) (Topimax®)；(26) 植物藥物化合物57 (CP 644,673)；(27) ACC2 (乙醯基-CoA羧化酶-2)抑制劑；(28)  $\beta$ 3 ( $\beta$ 腎上腺素受體3)激動劑，例如瑞非貝隆(rabeprazole)/AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda)、CL-316,243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals)、GW 427353 (鹽酸索拉勃隆(solabegron hydrochloride))、曲卡君(Trecadrine)、Zeneca D7114、N-5984 (Nisshin Kyorin)、LY-377604 (Lilly)、KT07924 (Kissei)、SR 59119A及彼等揭示於美國專利第5,705,515號、第US 5,451,677號以及WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526、WO98/32753、WO 01/74782、WO 02/32897、WO 03/014113、WO 03/016276、WO 03/016307、WO 03/024948、WO 03/024953、WO 03/037881、WO 04/108674中者及諸如此類；(29) DGAT1 (二醯基甘油醯基轉移酶1)抑制劑；(30) DGAT2 (二醯基甘油醯基轉移酶2)抑制劑；(31) FAS (脂肪酸合成酶)抑制劑，例如淺藍菌素(Cerulenin)及C75；(32) PDE (磷酸二酯酶)抑制劑、例如茶鹼(theophylline)、配妥

西菲林(pentoxifylline)、敏喘寧(zaprinast)、西地那非(sildenafil)、氨利酮(amrinone)、米利酮(milrinone)、西洛他胺(cilostamide)、咯利普蘭(rolipram)及西洛司特(cilomilast)以及彼等闡述於WO 03/037432、WO 03/037899中者；(33) 甲狀腺激素 $\beta$ 激動劑，例如KB-2611(KaroBioBMS)及彼等揭示於WO 02/15845中者以及日本專利申請案第JP 2000256190號；(34) UCP-1 (未偶合蛋白1)、UCP-2或UCP-3活化劑，例如植烷酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB)及視黃酸以及彼等揭示於WO 99/00123中者；(35) 醯基-雌激素，例如油醯基-雌酮，揭示於del Mar-Grasa, M.等人，Obesity Research, 9:202-9 (2001)中；(36) 糖皮質素受體拮抗劑，例如CP472555 (Pfizer)、KB 3305及彼等揭示於WO 04/000869、WO 04/075864中者及諸如此類；(37) 11 $\beta$  HSD-1 (11- $\beta$ 羥基類固醇脫氫酶1型)抑制劑，例如BVT 3498 (AMG 331)、BVT 2733、3-(1-金剛烷基)-4-乙基-5-(乙基硫)-4H-1,2,4-三唑、3-(1-金剛烷基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑、3-金剛烷基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-十氫-1,2,4-三唑并[4,3-a][11]輪烯及彼等揭示於WO 01/90091、01/90090、01/90092、02/072084、04/011410、04/033427、04/041264、04/027047、04/056744、04/065351、04/089415、04/037251中之化合物及諸如此類；(38) SCD-1 (硬脂醯基-CoA去飽和酶-1)抑制劑；(39) 二肽基肽酶IV (DPP-4)抑制劑，例如異亮胺酸噻唑啉、纈胺酸吡咯啉、西他列汀(Januvia)、沙格列汀、阿格列汀、NVP-DPP728、LAF237 (維達列汀)、P93/01、TSL 225、TMC-2A/2B/2C、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444、GSK 823093、E 3024、SYR 322、TS021、SSR 162369、GRC 8200、K579、NN7201、CR 14023、PHX 1004、PHX 1149、PT-630、SK-0403以及揭示於WO 02/083128、WO 02/062764、WO 02/14271、

WO 03/000180、WO 03/000181、WO 03/000250、WO 03/002530、  
WO 03/002531、WO 03/002553、WO 03/002593、WO 03/004498、  
WO 03/004496、WO 03/005766、WO 03/017936、WO 03/024942、  
WO 03/024965、WO 03/033524、WO 03/055881、WO 03/057144、  
WO 03/037327、WO 04/041795、WO 04/071454、WO 04/0214870、  
WO 04/041273、WO 04/041820、WO 04/050658、WO 04/046106、  
WO 04/067509、WO 04/048532、WO 04/099185、WO 04/108730、  
WO 05/009956、WO 04/09806、WO 05/023762、US 2005/043292及EP  
1 258 476中之化合物；(40) 脂酶抑制劑，例如四氫利潑斯汀  
(tetrahydrolipstatin) (奧利司他 (orlistat)/XENICAL)、ATL962  
(Alizyme/Takeda)、GT389255 (Genzyme/Peptimmune) Triton WR1339、  
RHC80267、利潑斯汀、茶皂素(teasaponin)及磷酸二乙基傘形酮基酯  
(diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-  
3176、纈基內酯、埃斯特星(eateracin)、抑脂酶免疫酮  
(ebelactone)A、抑脂酶免疫酮B及RHC 80267以及彼等揭示於WO  
01/77094、WO 04/111004及美國專利第4,598,089號、4,452,813號、第  
5,512,565號、第5,391,571號、第5,602,151號、第4,405,644號、第  
4,189,438號及第4,242,453號中者及諸如此類；(41) 脂肪酸轉運子抑  
制劑；(42) 二羧酸酯轉運子抑制劑；(43) 葡萄糖轉運子抑制劑；及  
(44) 磷酸酯轉運子抑制劑；(45) 厭食劑二環化合物，例如1426  
(Aventis)及1954 (Aventis)以及揭示於WO 00/18749、WO 01/32638、  
WO 01/62746、WO 01/62747及WO 03/015769中之化合物；(46) 肽  
YY及PYY激動劑，例如PYY336 (Nastech/Merck)、AC162352 (IC  
Innovations/Curis/Amylin)、TM30335/TM30338 (7TM Pharma)、  
PYY336 (Emisphere Technologies)、聚乙二醇化肽YY3-36、彼等揭示  
於WO 03/026591、04/089279中者及諸如此類；(47) 脂質代謝調節

劑，例如山楂酸、吉柯二醇(erythrodil)、熊果酸熊果醇、樺木酸、樟腦及諸如此類及揭示於WO 03/011267中之化合物；(48) 轉錄因子調節劑，例如彼等揭示於WO 03/026576中者；(49) Mc5r (黑皮質素5受體)調節劑，例如彼等揭示於WO 97/19952、WO 00/15826、WO 00/15790、US 20030092041中者及諸如此類；(50) 腦源性神經營養因子(BDNF), (51) Mc1r (黑皮質素1受體調節劑，例如LK-184 (Proctor & Gamble) 及諸如此類；(52) 5HT6 拮抗劑，例如 BVT74316 (BioVitrum)、BVT5182c (BioVitrum)、E-6795 (Esteve)、E-6814 (Esteve)、SB399885 (GlaxoSmithkline)、SB271046 (GlaxoSmithkline)、RO-046790 (Roche)及諸如此類；(53) 脂肪酸轉運蛋白4 (FATP4)；(54) 乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑，例如CP640186、CP610431、CP640188 (Pfizer)；(55) C末端生長激素片段，例如AOD9604 (Monash大學/Metabolic Pharmaceuticals)及諸如此類；(56) 調酸催素；(57) 神經肽FF受體拮抗劑，例如彼等揭示於WO 04/083218中者及諸如此類；(58) 糊精激動劑，例如Symlin/普蘭林肽 /AC137 (Amylin)；(59) 火地亞屬(Hoodia)及亞羅漢屬(trichocaulon)提取物；(60) BVT74713及其他腸道脂質食欲阻抑劑；(61) 多巴明激動劑，例如安非他酮(bupropion) (威博雋(WELLBUTRIN)/GlaxoSmithkline)；(62) 唑尼沙胺(zonisamide)(ZONEGRAN/Dainippon/Elan)及諸如此類；及

(e) 適於與本發明化合物組合使用之厭食劑包含(但不限於)，阿米雷司(aminorex)、安非克諾(amphechloral)、安非他命(amphetamine)、苳非他命(benzphetamine)、氯芬他命(chlorphentermine)、氯苳雷司(clobenzorex)、氯福雷司(cloforex)、氯胺雷司(clominorex)、氯特胺(clortermine)、環西德瑞(cyclexedrine)、右芬氟拉明、右旋安非他命(dextroamphetamine)、二乙胺苯酮



(diethylpropion)、二苯甲哌啶乙醇(diphenmethoxidine)、N-乙基安非他命、芬布酯(fenbutrazate)、芬氟拉明、非尼雷司(fenisorex)、芬普雷司(fenproporex)、氟多雷司(fludorex)、氟胺雷司(fluminorex)、糠基甲基安非他命、左旋苯丙胺(levamfetamine)、左法哌酯(levophacetoperane)、氯苯咪唑啉(mazindol)、美芬雷司(mefenorex)、甲胺苯丙酮(metamfepramone)、甲基安非他命、去甲偽麻黃鹼(norpseudoephedrine)、噴托雷司(pentorex)、苯二甲嗎(phendimetrazine)、苯甲嗎(phenmetrazine)、芬他命(phentermine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、匹西雷司(picilorex)及西布曲明；及醫藥上可接受之其鹽。一類尤其適宜之厭食劑係鹵代安非他命衍生物，包含氯芬他命、氯福雷司、氯特胺、右芬氟拉明、芬氟拉明、匹西雷司及西布曲明；及醫藥上可接受之其鹽。與本發明化合物組合使用之特定鹵代安非他命衍生物包含：芬氟拉明及右芬氟拉明及醫藥上可接受之其鹽。

與本發明化合物組合使用之具體化合物包含：辛伐他汀、美伐他汀(mevastatin)、依折麥布、阿托伐他汀、西他列汀、二甲雙胍、西布曲明、奧利司他、曲那賽(Qnexa)、妥品美、那曲酮、苯丙胺(bupriopion)、芬他命及氯沙坦、含有氫氯噻唑(hydrochlorothiazide)之絡舒坦。與本發明化合物組合使用之具體CB1拮抗劑/反向激動劑包含：彼等闡述於WO03/077847中者，其包含：N-[3-(4-氯苯基)-2(S)-苯基-1(S)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-嘧啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(3-氰基苯基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺及其醫藥上可接受之鹽；以及彼等WO05/000809中者，其包含以下化合物：3-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-亞基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈、1-{1-[1-

(4-氯苯基)戊基]氮雜環丁-3-基}-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇。3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯甲腈、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯甲腈、3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯甲腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-氰基苯基)(4-氰基苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈及5-((4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)噻吩-3-甲腈及其醫藥上可接受之鹽；以及：3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氟苯基]-2-氟-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)(4-氯苯基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氰基苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氟苯基]-2-氟-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)(4-氰基苯基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氰基苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氰基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1H-四唑、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1-甲基-1H-四唑、5-(3-{1-

[1-(二苯基甲基)氮雜環丁-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-2-甲基-2H-四唑、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氟基苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、3-[(4-氟基苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苯甲腈、5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}(4-氯苯基)甲基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氯苯基)[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氟基苯基)[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氯苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氯苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氟基苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氟基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-氯苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈、5-[3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、5-[3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、4-

{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}-苯甲腈及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之具體NPY5拮抗劑包含：3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、3-側氧基-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)螺-[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺-[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、反-3'-側氧基-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[環己烷-1,1'(3'H)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反-3'-側氧基-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[環己烷-1,1'(3'H)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反-3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮雜異-苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-側氧基螺[7-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-3-側氧基-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-側氧基螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-3-側氧基-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反-3-側氧基-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺及其醫藥上可接受之鹽及酯。

與本發明化合物組合使用之具體ACC-1/2抑制劑包含：1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；新戊酸(5-{1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-6-基}-2H-四唑-2-基)甲基酯；5-{1'-[(8-環丙基-4-甲氧基喹

啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-6-基}菸鹼酸；1'-(8-甲氧基-4-嗎啉-4-基-2-萘甲醯基)-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及1'-[(4-乙氧基-8-乙基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及其醫藥上可接受之鹽及酯。

與本發明化合物組合使用之具體MCH1R拮抗劑化合物包含：1-{4-[(1-乙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(4-氟苄基)氧基]-1-{4-[(1-異丙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、1-[4-(氮雜環丁-3-基氧基)苯基]-4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-乙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-丙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮及4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-乙基氮雜環丁-2-基]甲氧基}苯基)吡啶-2(1H)-酮或其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之具體DP-IV抑制劑係選自Januvia、7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嘧。特定而言，式I化合物有利地與7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嘧及其醫藥上可接受之鹽組合。

與本發明化合物組合使用之具體H3 (組胺H3)拮抗劑/反向激動劑包含：彼等闡述於WO05/077905中者，其包含：3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-乙基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2,5-二甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶

基)氧基]苯基}-2-甲基-5-三氟甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-5-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-5-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-7-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-8-氟-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮、

3-{4-[(1-環戊基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、2,5-二甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-5-三氟甲基-4(3H)-喹唑啉酮、5-氟-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑啉酮、5-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、7-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、5-氟-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2S)-

2-甲基吡咯啉-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之具體CCK1R激動劑包含：3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡啶基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡啶基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡啶基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡啶基)-1-萘甲酸及3-(4-{[1-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧己環-6-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡啶基)-1-萘甲酸；及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之具體MC4R激動劑包含：1) (5S)-1'-{[(3R,4R)-1-第三丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)六氫吡啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；2) (5R)-1'-{[(3R,4R)-1-第三丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)-六氫吡啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；3) 2-(1'-{[(3S,4R)-1-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-5-基)-2-甲基丙腈；4) 1'-{[(3S,4R)-1-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啉-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；5) N-[(3R,4R)-3-({3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-1'H,5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-4-(2,4-二氟苯基)-環戊基]-N-甲基四氫-2H-吡喃-4-胺；6) 2-[3-氯-1'-({(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-4-[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]-環戊基}-羰基)-2-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-腈；及其醫藥上可接受之鹽。

適宜神經激肽-1 (NK-1)受體拮抗劑可有利地與本發明之AMP-激酶活化劑一起使用。本發明中所使用之NK-1受體拮抗劑於業內全面闡述。本發明中所使用之具體神經激肽-1受體拮抗劑包含：(±)-(2R3R,2S3S)-N-{[2-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]甲基}-2-苯基六氫吡啶-3-胺；2-(R)-(1-(R)-(3,5-雙(三氟甲基)-苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-側氧基-1H,4H-1,2,4-三唑并)甲基)嗎啉；艾潑皮坦(aperpitant)；CJ17493；GW597599；GW679769；R673；RO67319；R1124；R1204；SSR146977；SSR240600；T-2328；及T2763.；或其醫藥上可接受之鹽。

術語「治療有效量」意指將使組織、系統、動物或人類發出研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師正尋求之生物或醫學反應之結構式I化合物之量。本發明針對病症之新穎治療方法為彼等熟習此項技術者已知。術語「哺乳動物」包含人類及諸如狗及貓等伴侶動物。

可改變式I化合物對第二活性成份之重量比且應端視每一成份之有效劑量而定。通常，應使用每一種成份之有效劑量。因此，例如，當式I化合物與DPIV抑制劑組合時，則式I化合物對DPIV抑制劑之重量比通常將介於約1000:1至約1:1000、較佳約200:1至約1:200範圍內。式I化合物與其他活性成份之組合通常亦將在上述範圍內，但在每一情形下，應使用每一種活性成份之有效劑量。

本發明之結構式I化合物可根據下列反應圖、中間體及實例之程序使用適當材料來製備且可藉由下列具體實例來進一步例示。此外，藉由利用含於本文中之揭示內容所闡述之程序，熟習此項技術者可容易地製備本文所主張之本發明之其他化合物。然而，不應認為各實例中所闡釋之化合物構成本發明之唯一類別。該等實例進一步闡釋製備本發明化合物之細節。彼等熟習此項技術者可容易地理解，可使用下列製備型程序之條件及方法之已知變化形式來製備該等化合物。本發



明化合物通常係以其醫藥上可接受之鹽形式分離，例如彼等先前於上文中闡述者。許多文件中有記載，對胺及羧酸官能基使用保護基團來促進期望反應並最小化不期望反應。移除保護基團所需要之條件參見標準教科書，例如Greene, T及Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons公司，New York, NY, 1991。CBZ及BOC係有機合成中常用的保護基團，且其移除條件為彼等熟習此項技術者已知。除非另有說明，否則所有溫度皆為攝氏度。藉由電噴霧離子質譜法量測質譜(MS)。

製備本發明化合物之描述中所使用之縮寫：ACN係乙腈；AcOH係乙酸；aq或aq.係水溶液；Boc<sub>2</sub>O係第三丁氧基羰基酐；n-BuLi係正丁基鋰；C係碳；CPME係環戊基甲基醚；CV係管柱體積；DAST係(二乙胺基)三氟化硫；DBU係1,8-二氮雜二環[5.4.0]-十一-7-烯；DIBAL-H係二異丁基氫化鋁；DCE係二氯乙烷；DCM係二氯甲烷；DEAD係偶氮二甲酸二乙基酯；DIAD係偶氮二甲酸二異丙基酯；DIEA及DIPEA係二異丙基乙胺；DMA係二甲基縮醛；DMAc係二甲基乙醯胺；DMAP係4-(二甲基胺基)吡啶；DME係1,2-二甲氧基乙烷；DMF係二甲基甲醯胺；DMSO係二甲基亞砜；dppf DCM錯合物係1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵二氯甲烷錯合物；DPPP係二苯基膦基丙烷；EDC係*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺；Et<sub>2</sub>O係二乙醚；EtOAc係乙酸乙酯；dppf係1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵；EtOH係乙醇；Et<sub>3</sub>N係三乙胺；h係小時；HATU係*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基六氟磷酸鎘鹽；Hex或hex係己烷；HOBT係1-羥基苯并三唑；HPLC係高壓液相層析；ISCO R<sub>f</sub>係使用Teledyne ISCO RediSep®管柱經由中壓液相層析測定之R<sub>f</sub>；異二縮甘露醇係1,4:3,6-二-無水-甘露醇；KOAc係乙酸鉀；L係公升；LC/MS及LC-MS係液相層析/質譜；KOTMS係三甲基矽醇鉀；LAH係氫化鋰鋁；M係莫耳濃

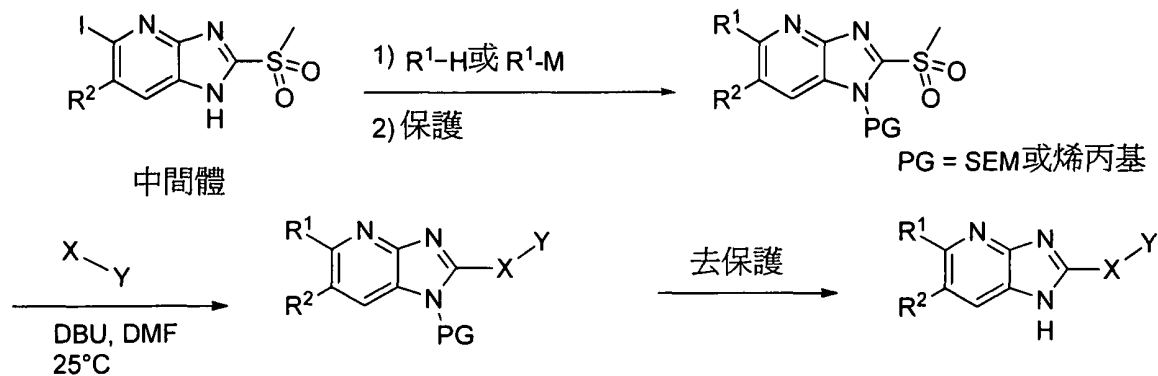
度；ml及mL係毫升；Me係甲基，MeCN係乙腈；MeI係碘甲烷；MeMgBr係甲基溴化鎂；MeOH係甲醇；MgBr係溴化鎂；min係分鐘；mmol係毫莫耳；m-CPBA係間氯/苯甲酸；MPLC係中壓液相層析；MS係分子篩；MTBE係第三丁基甲基醚；N係正常；NaOAc係乙酸鈉；NBS係N-溴琥珀醯胺；NIS係N-碘代琥珀醯胺；Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>係叁(二亞苺基丙酮)-二鈀(0)；[PdCl<sub>2</sub>(dppf)]CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>或PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM係1,1'-雙(二苺基磷基)-二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物；PPh<sub>3</sub>係三苺基磷；PhSiH係苺基矽烷；wt %係重量%；psi係磅/平方英吋；RT、r.t.及rt係室溫；Rt係滯留時間；羅謝爾鹽(Rochelles' Salt)係酒石酸鉀鈉；RuPhos係2-二環己基-磷基-2',6'-二異丙氧基聯苺；sat、sat'd或sat.係飽和；SEM係2-(三苺基矽烷基)-乙氧基苺基；SEM-Cl及SEMCl係氯化2-(三苺基矽烷基)-乙氧基苺基；TBABr係四丁基溴化銨；TBAF係四丁基氟化銨；TBSCl及TBDMSCl係第三丁基二苺基矽烷；TEA係三乙胺；TESCl係氯三乙基矽烷；TFA係三氟乙酸；THF係四氫呋喃；TMS係三苺基矽烷基；苺苺磺醯基-Cl係對苺苺磺醯氯；及XPhos係2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苺。

微波(MW)反應係在密封反應瓶中在指示固定溫度下在指定反應時間內保持恆定以單一模式操作Biotage Emrys最佳化器來實施。中壓液相層析(MPLC)純化係藉助經35-60微米矽膠預包裝之Teledyne ISCO RediSep®正相管柱來實施。LC-MS系統含有以陽離子模式操作且接受0.1 mL/min流速之Applied Bio系統API150EX MS與接受0.1 mL/min流速之Shimadzu UV檢測器。除非有說明，否則LC條件為溶劑A =存於乙腈中之0.05% TFA；溶劑B =存於水中之0.05% TFA；流速= 10 mL/min；管柱：Chromolith Performance RP-18e, 100×4.6 mm。除非有說明，否則<sup>1</sup>H NMR係在CD<sub>3</sub>OD中在500 MHz下獲得且光譜係以單位δ來記錄。C、H、N微量分析係由Robertson Microlit Laboratories公

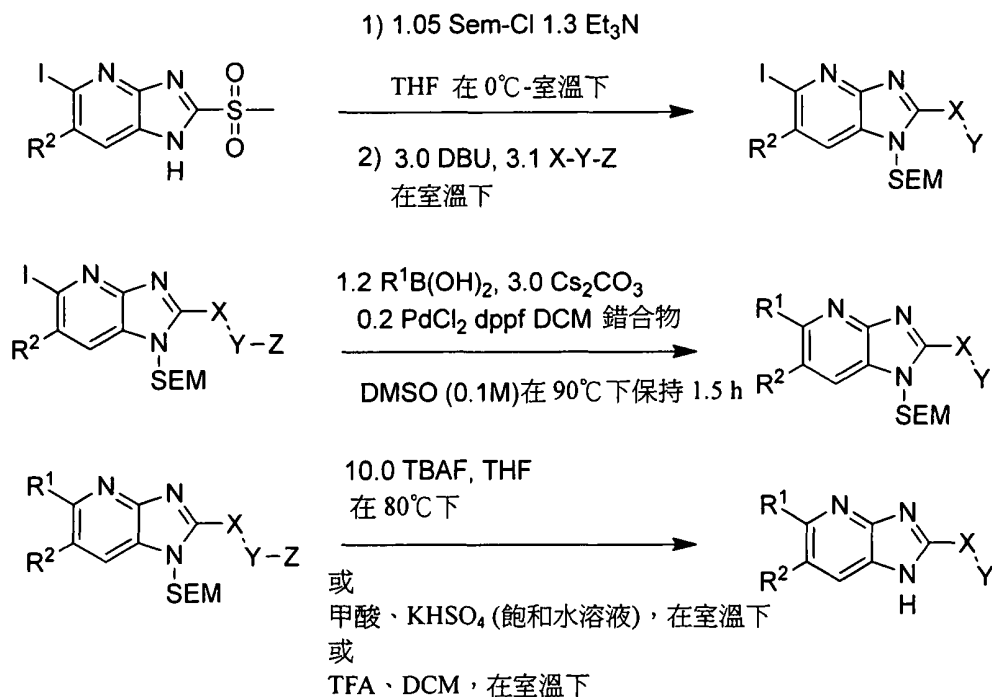
司，Madison, NJ來實施。

下列反應圖闡釋可用於合成本發明所闡述之結構式I化合物之方法。除非另有說明，否則所有取代基係如上文所定義。可採用若干基於有機合成文獻中已知之合成轉化之策略來製備通式I化合物。

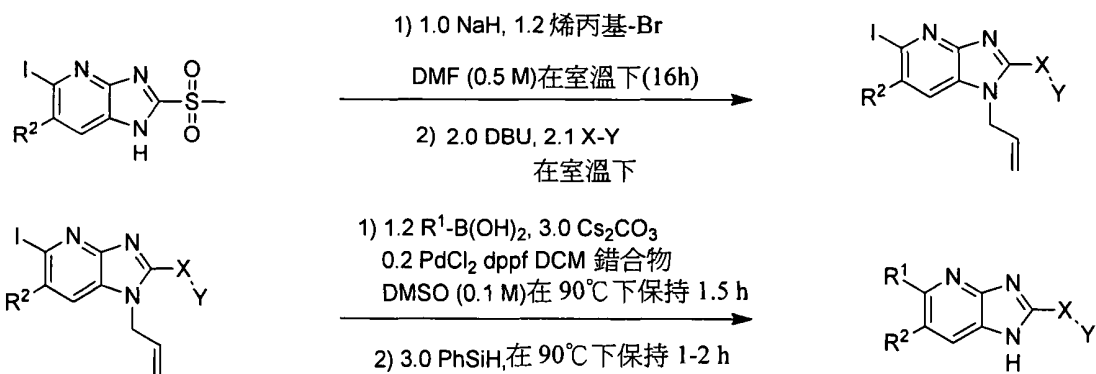
### 一般反應圖



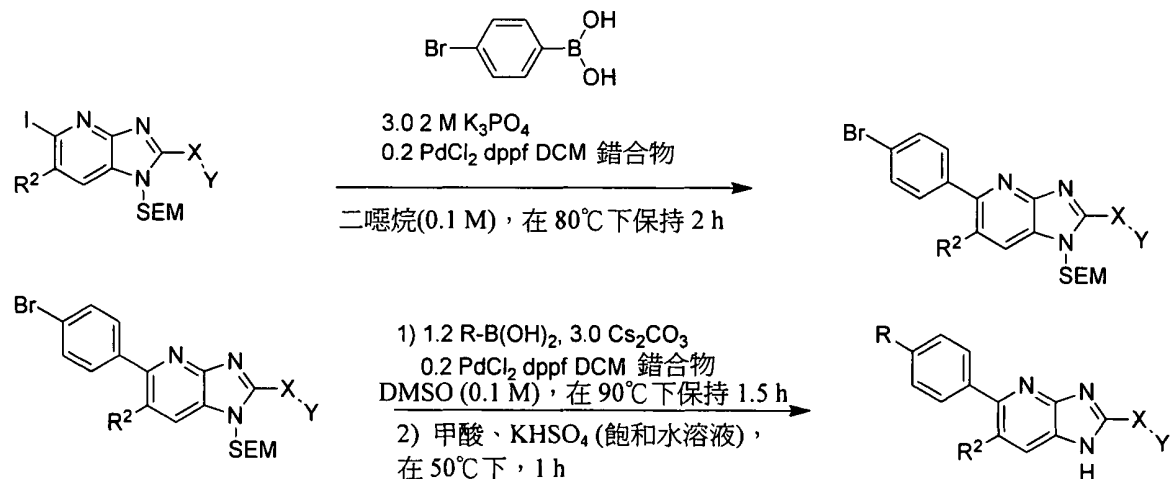
### 反應圖 1



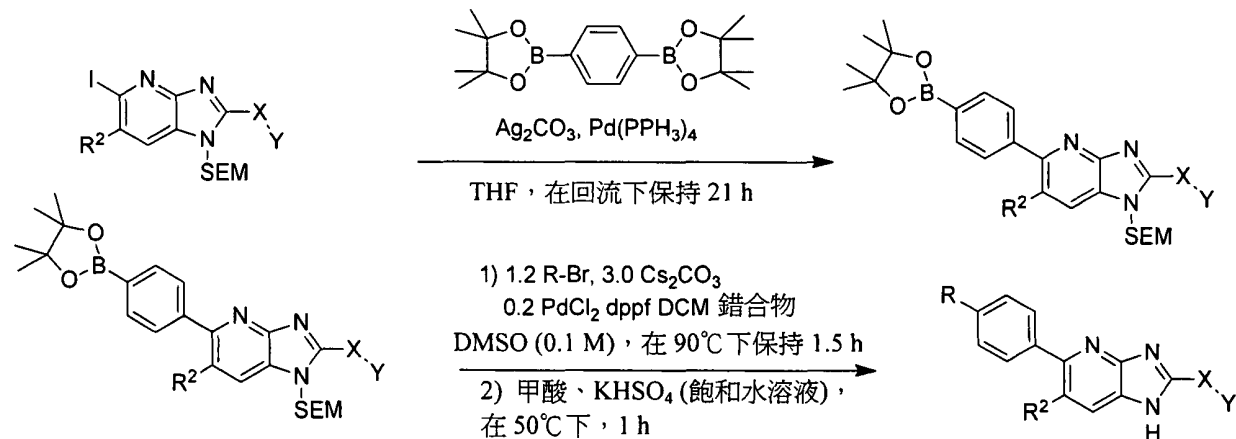
### 反應圖 2



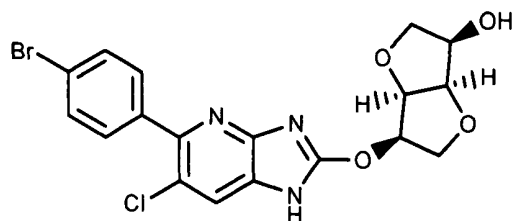
反應圖3



反應圖4



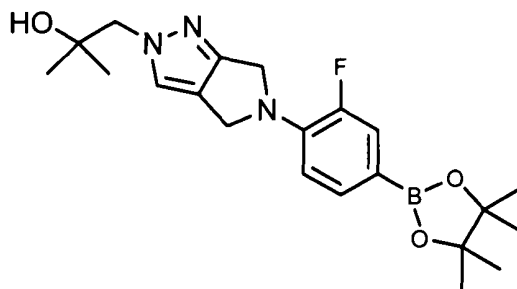
中間體1



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-溴苯基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 用以下物質裝填

燒瓶：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴苯基)-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(270.1 mg, 0.463 mmol)、甲酸(1.5 ml, 39.1 mmol)及飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液(0.15 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h，然後在40℃下攪拌23 h。在冰浴中冷卻反應混合物。經由添加5 N NaOH水溶液(8.0 ml, 40 mmol)將反應混合物之pH調節至14。將反應混合物升溫至室溫。10 min後，經由添加2 N HCl水溶液將反應混合物之pH調節至8。將反應混合物於EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物，該化合物未經進一步純化即使用。LC-MS：C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為450.99、452.99，觀測值為m/e：452.05、454.02 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.15 / 2 min)。

## 中間體2



## 1-[5-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-2-醇

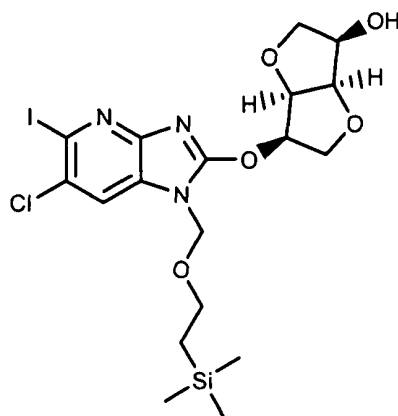
步驟A 1-[5-(4-氯-2-氟-苯基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-2-醇。將1-溴-4-氯-2-氟苯(0.28 ml, 2.243 mmol)及氯(2-二環己基-膦基-2',6'-二-異-丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]Pd(II)以及氯(2-二環己基膦基-2',6'-二-異-丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]-Pd(II)、甲基-第三丁基醚加成物(68.2 mg, 0.094 mmol, Strem)添加至1-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-鎗-2-基)-2-甲基-丙-2-醇、2,2,2-三氟乙酸鹽(314.1 mg, 1.064 mmol)及第三丁醇鈉(411.9 mg, 4.29

mmol)存於THF (10.0 ml)中之攪拌懸浮液。將反應混合物脫氣並置於氮氣下然後加熱至80℃。17 h後，將反應混合物冷卻至室溫，然後於EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得深色殘餘物。利用24 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-70% EtOAc /己烷梯度對殘餘物實施急驟層析以提供呈琥珀色殘餘物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O之計算值為309.1，觀測值為m/e：310.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.20 / 2 min)。

步驟B 1-[5-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-2-醇。

將Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> (7.7 mg, 0.034 mmol)添加至1-(5-(4-氯-2-氟苯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2(4H)-基)-2-甲基丙-2-醇(35.7 mg, 0.115 mmol)、雙(戊醯)二硼(53.2 mg, 0.209 mmol)、乙酸鉀(50.0 mg, 0.509 mmol)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(9.7 mg, 0.020 mmol)存於二噁烷(1.2 ml)中之攪拌懸浮液。將反應混合物脫氣並置於氮氣下然後加熱至80℃。2小時後，將反應混合物冷卻至室溫，然後於EtOAc與水(30 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 20 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得深琥珀色殘餘物。將此材料溶解於EtOAc中且裝載至500微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用60% EtOAc /己烷顯影該矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽(R<sub>f</sub> = 0.5)且用EtOAc (80 ml)萃取。在減壓下蒸發溶劑以獲得琥珀色油狀標題化合物。LC-MS：C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>之計算值為401.23，觀測值為m/e：402.17 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.25 / 2 min)。

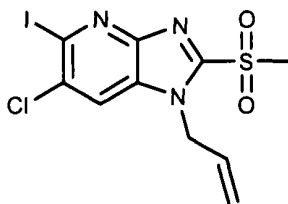
中間體3



**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-碘-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

將SEMCl (3.42 ml, 19.30 mmol)添加至6-氯-5-碘-2-甲基磺醯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(6 g, 16.78 mmol)及DBU (7.59 ml, 50.3 mmol)存於DMF (100 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1 h後，將1,4:3,6-雙脫水-D-甘露醇(7.36 g, 50.3 mmol)添加至反應混合物中，且在室溫下持續攪拌過夜。用EtOAc (200 ml)稀釋反應混合物且用水(2 × 100 ml)洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾，且在減壓下蒸發。在65i管柱上純化所得殘餘物，用20-50% EtOAc/庚烷溶析。在減壓下蒸發產物流份以獲得呈無色糖漿形式之標題化合物。LC-MS：C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為553.03，觀測值為m/e：554.27 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.29 / 4 min)。

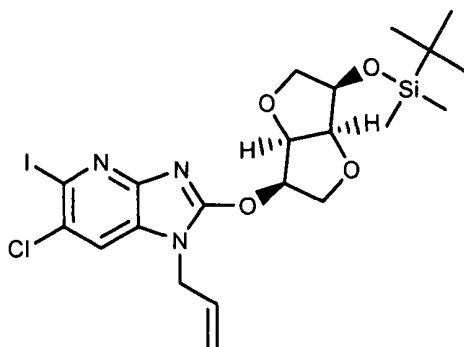
**中間體4**



**1-烯丙基-6-氯-5-碘-2-甲基磺醯基-咪唑并[4,5-b]吡啶** 將N,N-二異丙基乙胺(0.69 ml, 3.95 mmol)及烯丙基溴化物(0.32 ml, 3.70 mmol)添加至6-氯-5-碘-2-甲基磺醯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.0824 g, 3.03 mmol)存於THF (12.0 ml)中之攪拌懸浮液。在60℃下將反應混合物加

熱18 h，然後冷卻至室溫。將反應混合物於EtOAc (50 ml)與鹽水(50 ml)之間分配。用鹽水(1 × 50 ml)洗滌有機層。用EtOAc (1 × 50 ml)萃取合併之水層。合併有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得黃色泡沫狀標題化合物。此材料係烯丙基位向異構體之混合物且未經進一步純化即使用。LC-MS：C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S之計算值為396.91，觀測值為m/e：397.89 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.12及1.17 / 2 min)。

### 中間體5



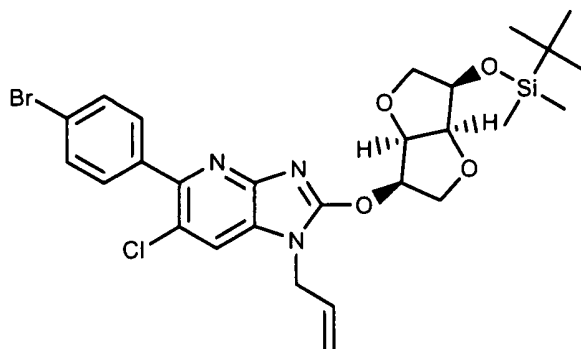
**[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷**

用1,4:3,6-雙脫水-D-甘露醇(12.45 g, 92 mmol)、DBU (2.77 ml, 18.41 mmol)及DMF (90 ml)裝填250-mL三頸圓底燒瓶。在室溫下在攪拌的同時，經2.25 h將1-烯丙基-6-氯-5-碘-2-甲基磺醯基-咪唑并[4,5-b]吡啶存於DMF (30 ml)中之溶液逐滴添加至反應混合物中。用EtOAc及水稀釋反應混合物。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。將粗反應混合物溶解於DMF (75 ml)中且裝填咪唑(2.089 g, 30.7 mmol)及TBS-Cl (3.47 g, 23.01 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h，然後用EtOAc及水稀釋。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮。利用220 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用10-30% EtOAc /己烷梯度對殘餘物實施急驟層析以提供白色固體狀期望產物。LC-MS：C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si之計算值為577.07，觀



測值為 $m/e$  : 578.21 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.38 / 2 min)。

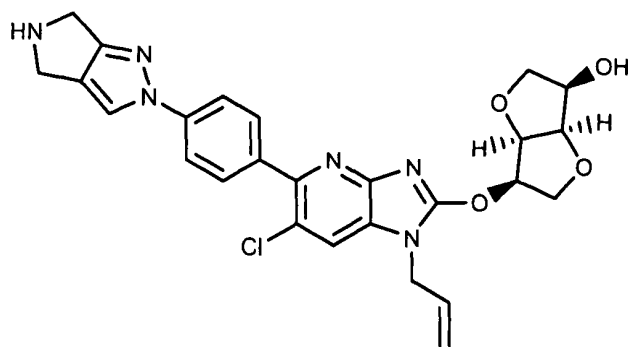
### 中間體6



**[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-5-(4-溴苯基)-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷**

將四(三苯基膦)鈣 (204.6 mg, 0.177 mmol) 添加至 [(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷 (1.0083 g, 1.745 mmol)、4-溴苯基酮酸 (385.9 mg, 1.922 mmol) 及磷酸三鉀 (1.1412 g, 5.38 mmol) 存於二噁烷 (14.0 ml) 及水 (3.5 ml) 中之攪拌懸浮液。將反應混合物脫氣 (3×) 並置於氮氣下然後於 100°C 下加熱 16 h。將反應混合物冷卻至室溫且於 EtOAc (150 ml) 與水 (150 ml) 之間分配。用萃取 EtOAc (2 × 75 ml) 水層。合併有機層，用鹽水 (1 × 75 ml) 洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得黃色泡沫。利用 80 g 二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>® 管柱並採用 0-30% EtOAc / 己烷梯度然後使用 30% EtOAc / 己烷對泡沫實施急驟層析以提供黃色泡沫狀標題化合物。LC-MS : C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si 之計算值為 605.11、607.11，觀測值為  $m/e$  : 606.20、608.16 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.47 / 2 min)。

### 中間體7



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：2-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-1-烯丙基-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯。

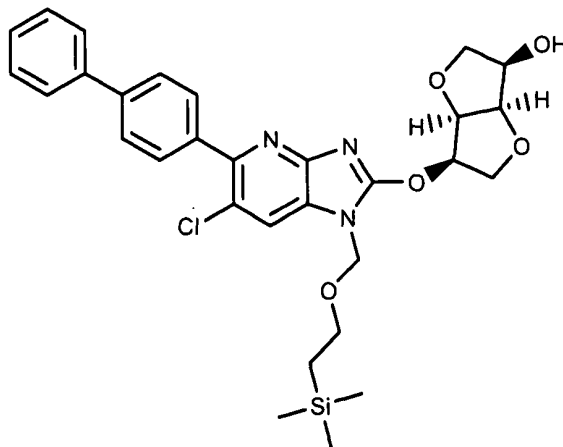
用以下物質裝填瓶：[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-5-(4-溴苯基)-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(508.1 mg, 0.837 mmol)、4,6-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(213.1 mg, 1.018 mmol)、磷酸三鉀(603.1 mg, 2.84 mmol)及碘化銅(I) (33.2 mg, 0.174 mmol)。

將瓶抽空並用氮(3×)回填。反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(53 μl, 0.335 mmol)及二噁烷(1.6 ml)添加至瓶中以獲得淡藍色懸浮液，將該淡藍色懸浮液邊攪拌邊在100℃下加熱24 h。將反應混合物冷卻至室溫且於EtOAc (100 ml)與水(100 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淺綠色殘餘物。利用40 g 二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-40% EtOAc /己烷梯度然後使用40% EtOAc /己烷對殘餘物實施急驟層析以提供白色泡沫狀期望產物。LC-MS：C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si之計算值為734.3，觀測值為m/e：735.34 (M+H)<sup>+</sup> (Rt

1.47 / 2 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇。將TFA (3.2 ml, 41.5 mmol) 添加至2-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-1-烯丙基-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(477.4 mg, 0.649 mmol)存於DCM (3.2 ml)中之攪拌溶液。反應混合物為淡黃色溶液，將其在室溫下攪拌3天。在減壓下蒸發反應混合物以獲得淺黃色油狀物。利用40 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-10% (10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH) / DCM梯度然後使用10% (10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH) / DCM對油狀物實施急驟層析以提供自乙醇及苯凍乾後呈灰白色固體狀之標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算值為520.16，觀測值為m/e：521.15 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.00 / 2 min)。

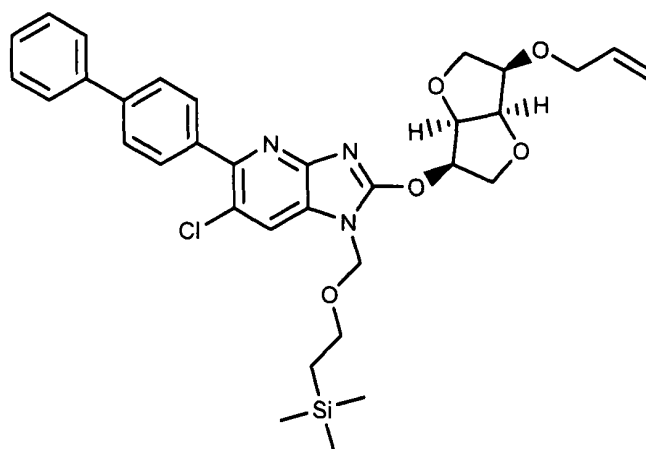
#### 中間體8



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將LiOH (1.3 ml, 3.90 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氧化鈮(II)二氯甲烷錯合物(107.7 mg, 0.132 mmol)添加至

(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴苯基)-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(776.2 mg, 1.332 mmol)及苯基硼酸(201.9 mg, 1.656 mmol)存於二噁烷(10.5 ml)及水(1.3 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後於80℃下加熱20 h。將反應混合物冷卻至室溫且於EtOAc (100 ml)與水(100 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。利用40 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-70% EtOAc /己烷梯度然後使用70% EtOAc /己烷藉由急驟層析純化此材料。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為579.2，觀測值為m/e：580.24 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.36 / 2 min)。

### 中間體9

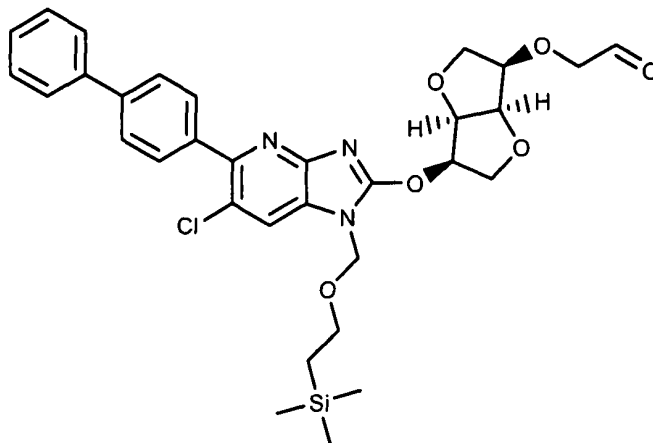


2-[[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-烯丙基氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷

將烯丙基碘化物(130 μl, 1.422 mmol)及氫化鈉(16.0 mg, 0.400 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫-呋

喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(82.8 mg, 0.143 mmol)存於DMF (1.4 ml)中之攪拌溶液。在室溫下將反應混合物攪拌3 h。將反應混合物於EtOAc (75 ml)、水(20 ml)與2 N HCl (10 ml)之間分配。用水(2 × 30 ml, 向每次洗滌中添加鹽水以破壞乳液)及鹽水(1 × 20 ml)洗滌有機層, 經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。利用4 g二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-40% EtOAc /己烷梯度然後使用40% EtOAc /己烷對殘餘物實施急驟層析以提供淡黃色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為619.23, 觀測值為m/e: 620.32 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.43 / 2 min)。

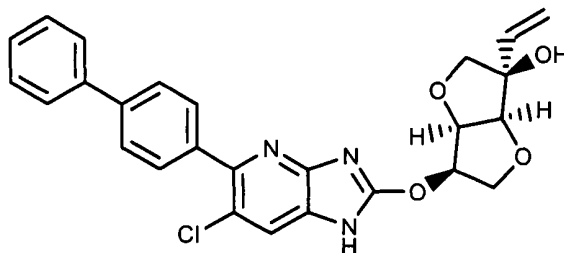
#### 中間體10



2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醛 將過碘酸鈉(53.4 mg, 0.250 mmol)添加至2-[[[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-烯丙基氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(68.9 mg, 0.111 mmol)及氯化釕(III)水合物(1.9 mg, 8.43 μmol)存於乙腈(0.95 ml)及水(0.16 ml)中之攪拌懸浮液。在室溫下將反應混合物攪拌4 h。添加額外過碘酸鈉(31.8 mg, 0.149 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌2 h, 然後在冰箱中過夜。將反應

混合物升溫至室溫，然後於EtOAc (40 ml)與飽和硫代硫酸鈉水溶液 (30 ml)之間分配。形成無法分離之乳液，經由Celite™墊過濾。再分配兩相濾液並用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 15 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中且裝載至兩個500微米20 cm × 20 cm 矽膠板上，使用10% MeOH / DCM顯影該等矽膠板。收集含有期望產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑且自乙醇及苯凍乾所得殘餘物以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si之計算值為621.21，觀測值為m/e: 622.31 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.34 / 2 min)。

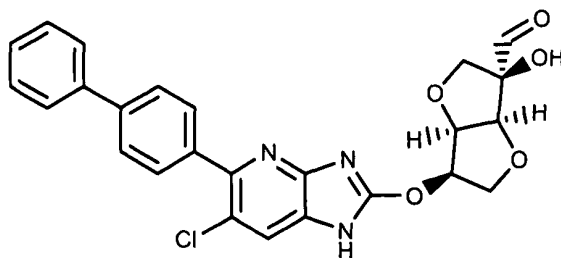
#### 中間體11



**(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-乙烯基-3,3a,5,6a-四氫-2H-咪喃并[3,2-b]咪喃-6-醇** 將 (3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫咪喃并[3,2-b]咪喃-6-酮 (75.4 mg, 0.168 mmol) 存於 THF (1.6 ml) 中之攪拌懸浮液脫氣(3×)並在冰浴中冷卻至0℃後置於氮氣下。將乙烯基溴化鎂(1.6 ml, 1.600 mmol)緩慢添加至反應混合物中。在0℃下將反應混合物攪拌20 min，然後在室溫下攪拌1.5 h。經由移液管將反應混合物添加至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 ml)中，然後於EtOAc (40 ml)與水(20 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 20 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得黃色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材

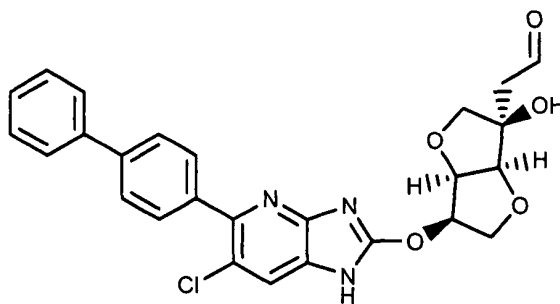
料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA溶析。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{26}H_{22}ClN_3O_4$ 之計算值為475.13，觀測值為m/e：476.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.21 / 2 min)。

### 中間體12



**(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-甲醛** 將過碘酸鈉(21.9 mg, 0.102 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-乙烯基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇(23.4 mg, 0.049 mmol)及氯化釔(III)水合物(1.0 mg, 4.44 μmol)存於乙腈(0.42 ml)及水(0.07 ml)中之攪拌懸浮液。在室溫下將反應混合物攪拌4 h，然後於EtOAc (20 ml)與飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 10 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc / MeOH中且裝載至500微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用5% MeOH / DCM將該矽膠板顯影兩次。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈無色殘餘物形式之標題化合物。LC-MS： $C_{25}H_{20}ClN_3O_5$ 之計算值為477.11，觀測值為m/e：478.05 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.15 / 2 min)。

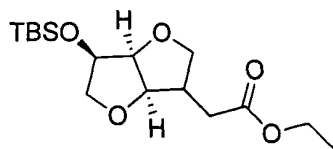
### 中間體13



**2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙醛**

將氯化釕(III)水合物(3.7 mg, 0.016 mmol)及過碘酸鈉(121.7 mg, 0.569 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aS)-6-烯丙基-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇(122.5 mg, 0.250 mmol)存於乙腈(2.14 ml)及水(0.36 ml)中之攪拌溶液。在室溫下將反應混合物攪拌3 h，然後於EtOAc (75 ml)與飽和硫代硫酸鈉水溶液(40 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將此材料溶解於EtOAc中且裝載至三個500微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用10% MeOH / DCM顯影該等矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑且自乙醇及苯凍乾所得殘餘物以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為491.12，觀測值為m/e：492.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.18 / 2 min)。

**中間體14**

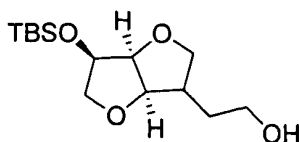


**2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙酸乙酯。** 將Et<sub>3</sub>N (0.677 ml, 4.86 mmol)及二甲基矽烷基三氟-甲烷磺酸第三丁基酯(0.967 ml, 4.21 mmol)添加至of2-



((3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙酸乙酯(700 mg, 3.24 mmol)存於DCM (5 ml)中之冷卻(0°C)攪拌混合物，且在0°C至室溫下將反應物攪拌過夜。添加水(50 mL)且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取混合物。用碳酸氫鈉水溶液(飽和，50 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠Biotage™ 40S上之管柱層析純化殘餘物，用0-15% EtOAc/己烷溶析以獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>) : 4.56 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.18 (dd, 2H), 4.12 (t, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13(d, 6H)。

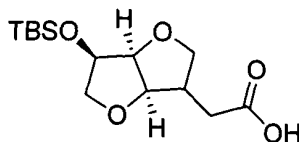
#### 中間體15



**2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙醇.**

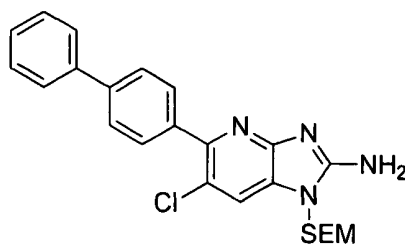
將LiAlH<sub>4</sub> (1.077 ml, 1.077 mmol)添加至2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙酸乙酯(178 mg, 0.539 mmol)存於THF (5 ml)中之冷卻(0°C)攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌2 h。用1 N NaOH (1 mL)驟冷反應混合物，攪拌10分鐘，經由Celite™過濾並用EtOAc (50 mL)洗滌。用鹽水(20 mL)洗滌溶液，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥且濃縮至乾燥以獲得標題化合物。LC-MS : C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si之計算值為288.18，觀測值為m/e : 289.21 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)。

#### 中間體16



**2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙酸** 將LiOH (0.652 g, 27.2 mmol)添加至2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙酸乙酯(1.5 g, 4.54 mmol)存於THF (5 ml)/水(5 ml)中之攪拌混合物，且在室溫下將混合物攪拌過夜。添加鹽酸水溶液(1 M, 80 mL)且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和，50 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠Biotage<sup>TM</sup> 40S上之管柱層析純化所得殘餘物，用0-65% EtOAc/己烷溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為302.15，觀測值為m/e：325.17 (M+Na)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)。

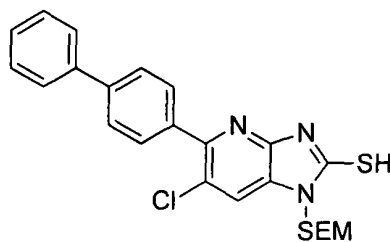
#### 中間體17



**5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺** 將DBU (0.204 ml, 1.354 mmol)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-2-(甲基磺醯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(232 mg, 0.451 mmol)及乙酸鉍(348 mg, 4.51 mmol)存於DMF (2 ml)中之攪拌混合物，且在室溫下將混合物攪拌過夜。添加水(30 mL)且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和，20 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化所得殘餘物，用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析。濃縮合併之流份，溶解於MeOH中，用NH<sub>4</sub>OH中和，濃縮，再溶解於MeOH中，經由矽膠墊過濾，用DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH(10:1:0.1)洗滌並乾燥以獲得標題化合物。LC-

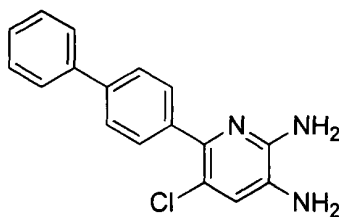
MS : C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>OSi之計算值為450.16，觀測值為m/e：451.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.25 / 2 min)。

### 中間體18



**5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇** 將硫化鈉(65.6 mg, 0.840 mmol)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-2-(甲基磺醯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(144 mg, 0.280 mmol)存於DMF (2 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌3 h。添加水(30 mL)並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和，30 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠Biotage<sup>TM</sup> 25S上之管柱層析純化所得殘餘物，用0-30% EtOAc/己烷溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>OSSi之計算值為467.13，觀測值為m/e：468.12 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.38 / 2 min)。

### 中間體19



### 6-([1,1'-聯苯]-4-基)-5-氯吡啶-2,3-二胺

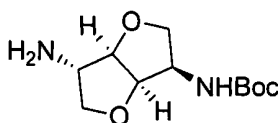
**步驟A：6-([1,1'-聯苯]-4-基)-5-氯-2-硝基吡啶-3-胺** 將LiOH (5.73 ml, 17.19 mmol)添加至4-聯苯醌酸(1.498 g, 7.57 mmol)、5-氯-6-碘-2-硝基吡啶-3-胺(2.0595 g, 6.88 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(0.562 g, 0.688 mmol)存於二噁烷(15

ml)/水(4 ml)中之攪拌混合物且在80°C下在N<sub>2</sub>下將混合物攪拌2 h。將混合物冷卻，然後添加氯化銨水溶液(飽和，100 mL)且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和，80 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠Biotage™ 40M上之管柱層析純化所得殘餘物，用0-20% EtOAc/己烷溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>之計算值為325.06，觀測值為m/e：326.09 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.28 / 2 min)。

#### 步驟B：6-([1,1'-聯苯]-4-基)-5-氯吡啶-2,3-二胺

將氯化銨(632 mg, 11.82 mmol)及鐵(1320 mg, 23.64 mmol)添加至6-([1,1'-聯苯]-4-基)-5-氯-3-硝基吡啶-2-胺(550 mg, 1.688 mmol)存於水(2 ml)/乙醇(2 mL)中之攪拌混合物且在60°C下將混合物攪拌3 h。經由Celite™過濾混合物，用乙酸乙酯(100 mL)沖洗。添加水(80 mL)且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和，80 mL)洗滌合併之有機流份，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠Biotage™ 40S上之管柱層析純化所得殘餘物，用0-60% EtOAc/己烷溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>之計算值為295.09，觀測值為m/e：296.12 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.09 / 2 min)。

#### ●中間體20



#### N-[(3S,3aR,6R,6aR)-3-氨基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]胺基甲酸第三丁基酯

步驟A：(3R,3aS,6S,6aS)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二基雙(4-甲基苯磺酸鹽) 在0°C下邊攪拌邊將對甲苯磺醯氯(2722 g, 14.28 mol)逐份添加至異山梨醇(869 g, 5.95 mol)存於吡啶(5000 mL)中之溶液。在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜後，邊攪拌邊將混合物傾倒

至冰水(5000 mL)中，且用DCM (4000 mL×3)萃取。相繼用水(3000 mL×3)、1 N HCl水溶液(3000 mL×3, pH=6)及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3000 mL×2)洗滌合併之有機層，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。經由真空移除溶劑後，添加乙醇(1000 mL)。過濾所得沈澱，且用乙醇洗滌以獲得白色固體狀期望產物。

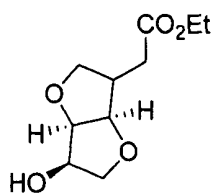
步驟B：(3R,3aR,6S,6aR)-3,6-二疊氮基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃在130°C下將(3R,3aS,6S,6aS)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二基雙(4-甲基苯磺酸鹽) (19.5 g, 42.90 mmol)及疊氮化鈉(16.9 g, 0.26 mol)存於DMF (150 mL)中之混合物加熱過夜。將混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋，且用DCM (300 mL×3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，且經由真空蒸發。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc = 10:1)純化所得殘餘物以獲得黃色油狀期望化合物。

步驟C：(3R,3aR,6S,6aR)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二胺 在40 psi下在高壓釜中將(3R,3aR,6S,6aR)-3,6-二疊氮基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃(2.5 g, 12.74 mmol)及5%活性碳載鈀(0.25 g)存於甲醇(300 mL)中之混合物氫化過夜。藉由過濾移除觸媒且蒸發溶劑以獲得期望產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟D：N-[(3S,3aR,6R,6aR)-3-胺基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]胺基甲酸第三丁基酯 在0°C下邊攪拌邊將Boc<sub>2</sub>O (116.6 g, 0.54 mol)存於DCM (500 mL)中之溶液逐滴添加至(3R,3aR,6S,6aR)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二胺(115 g, 0.54 mol)及三乙胺(108 g, 1.07 mol)存於DCM (1500 mL)中之溶液。添加後，在環境溫度下將反應混合物攪拌過夜。將水(2000 mL)添加至反應混合物中，且用DCM (2000 mL×3)萃取混合物。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH = 20:1)純化殘餘物以獲得淺黃色固體，將該淺黃色固體自EtOAc/己烷(1:3)重結晶以提

供白色固體狀標題化合物。

## 中間體21



### 2-[(3aR,6R,6aR)-6-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯

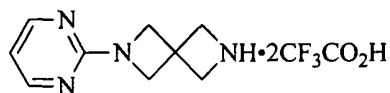
步驟A：(2E)-2-[(3R,3aS,6aR)-3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-亞基]乙酸乙酯 用以下物質裝填

● 20 mL 樣品瓶：(3R,3aS,6aS)-3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮(400 mg, 1.548 mmol)、2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(521 mg, 2.322 mmol)及THF (5 ml)。用氮沖洗瓶且在冰浴中冷卻。然後向混合物中緩慢添加60%氫化鈉(93 mg, 2.3 mmol)且在室溫下將所得反應混合物攪拌6 h。將反應物於水(10 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間分配。用乙酸乙酯(3× 10 ml)萃取水層。經MgSO<sub>4</sub>乾燥合併之有機相，過濾且濃縮。然後藉由MPLC (40 g矽膠，存於己烷中之0%至20%乙酸乙酯)純化所得殘餘物以提供呈E/Z異構體混合物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為，[M+H]<sup>+</sup>計算值：328.17，實驗值：329.2，R<sub>t</sub> = 2.24及2.31 min (E與Z之混合物，4 min運行)。

步驟B：2-[(3aR,6R,6aR)-6-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯 用以下物質裝填 20 mL 容器：(2E)-2-[(3R,3aS,6aR)-3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-亞基]乙酸乙酯(45 mg, 0.137 mmol)、氯化鎳六水合物(32.6 mg, 0.137 mmol)及乙醇(1 mL)。緩慢添加硼氫化鈉(51.8 mg, 1.37 mmol)且在室溫下將混合物攪拌1 h。用水(0.5 mL)驟冷反應物且

於水(4 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間分配。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取水層。經MgSO<sub>4</sub>乾燥合併之有機相，過濾且濃縮以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>之計算值為，[M+Na]<sup>+</sup>計算值：239.1，實驗值：239.1, R<sub>t</sub> = 0.22 min (4 min運行)。

## 中間體22



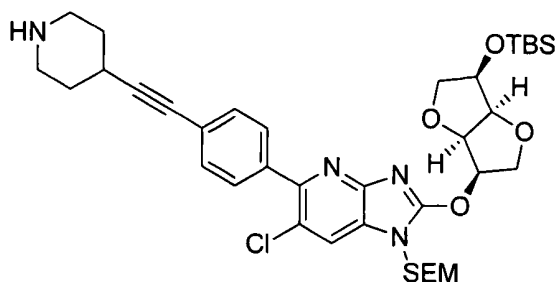
### 6-嘧啶-2-基-6-氮雜螺[3.3]庚烷TFA鹽

步驟A：2-嘧啶-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸第三丁基酯  
用以下物質裝填2 L圓底燒瓶：2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸第三丁基酯(64.3 g, 0.32 mol)、碳酸鉍(317.0 g, 0.97 mol)、2-氯嘧啶(45.5 g, 0.4 mol)及DMF (759.0 mL)。將反應混合物於100°C-105°C下加熱20 min。將反應混合物冷卻至環境溫度，用水(759.0 mL)及EtOAc (759.0 mL)稀釋。用水(2 × 500.0 mL)及鹽水(500.0 mL)洗滌有機層。經硫酸鈉乾燥有機層且經由Celite™過濾。在減壓下濃縮濾液。對矽膠上之所得粗產物實施管柱層析，用EtOAc及庚烷(50-100%)溶析以提供期望產物。

步驟B：6-嘧啶-2-基-6-氮雜螺[3.3]庚烷TFA鹽 用三氟乙酸(153.0 mL)裝填1 L圓底燒瓶且將混合物冷卻至0°C-5°C。添加2-嘧啶-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸第三丁基酯(51.0 g, 0.19 mol)並在0°C-5°C下攪拌反應混合物直至出現溶解。然後將反應混合物升溫至20°C-25°C且攪拌60 min。濃縮反應混合物，與DCM (2 × 50.0 mL)共沸，且用DCM (150.0 mL)稀釋。將此溶液緩慢添加至MTBE之充分攪拌溶液(600.0 mL)中。將所得漿液加熱至35°C-40°C以獲得自由流動之灰白色固體。將漿液冷卻至<15°C且過濾以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.39 (d, *J* = 5.03 Hz, 2 H), 6.77 (t, *J* = 5.03 Hz, 1

H), 4.35 (s, 4 H), 4.32 (s, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 162.5, 158.2, 111.2, 60.0, 55.3, 36.0; LC/MS:  $m/z$  = 177  $[\text{M}]^+$ 。

### 中間體23



2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(六氫吡啶-4-基乙炔基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

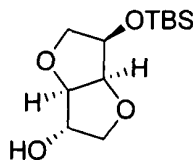
步驟A：4-(((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙炔基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 在氮氣氛下向配備有回流冷凝器之圓底燒瓶添加5-(4-溴苯基)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(436 mg, 0.625 mmol)、4-乙炔基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(157 mg, 0.750 mmol)、CuI (9.5 mg, 0.049 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0.100 mmol)。然後添加三乙胺(4.0 mL)。將反應混合物冷卻至-78°，抽空且置於惰性氮氣氛下。然後將混合物升溫至室溫，並於50°C下加熱17 h。將混合物冷卻至室溫，且然後經由Celite<sup>TM</sup>過濾並用乙酸乙酯沖洗直至濾液呈無色。在減壓下濃縮濾液。利用Biotage<sup>TM</sup> 50G SNAP柱並採用線性梯度：20管柱體積之存於1:1己烷/DCM中之0-30% EtOAc對所得殘餘物實施急驟矽膠層析，以提供在減壓下濃縮後呈無色澄清油狀之期望產物。LC-MS：C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為824.38，觀測值為m/e：825.60 (M+H)<sup>+</sup>



(Rt 3.32 / 4 min)。

步驟B：2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(六氫吡啶-4-基乙炔基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 在室溫下向4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙炔基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(147 mg, 0.178 mmol)存於無水DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液添加三氟乙酸(0.2 mL)。在室溫下將反應物攪拌2 h，且然後傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(40 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，且然後在減壓下濃縮以提供無色油狀標題化合物。LC-MS：C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為724.32，觀測值為m/e：725.32 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.56 / 4 min)。

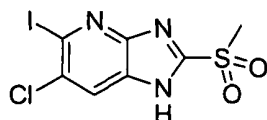
#### 中間體24



(3S,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 在室溫下在氮氣下經10 min向三苯基膦(542 mg, 2.066 mmol)、苯甲酸(252 mg, 2.066 mmol)及(3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(538 mg, 2.066 mmol)存於無水THF (8.0 mL)中之攪拌溶液逐滴添加DIAD (0.40 mL, 418 mg, 2.066 mmol)。在室溫下攪拌16 h後，在減壓下濃縮混合物。對所得殘餘物實施層析，其中使用Biotage<sup>TM</sup> 50 g (2 × 25 g，串聯)矽膠柱，用20管柱體積之存於1:1己烷/DCM中之0-50% EtOAc溶析。合併含有期望產物之流份且在減壓下濃縮。將所得無色油狀物溶解於

MeOH (10 mL)中，且添加5 N NaOH水溶液(2.0 mL, 10.0 mmol)。在室溫下攪拌20 h後，將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，且然後在減壓下濃縮以提供白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{12}H_{24}O_4Si$  260.14之計算值為，觀測值為 $m/e$ ：261.17 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 0.42/4 min)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.49 (t,  $J$  = 4.5Hz, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 4.3Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (dd,  $J$  = 10.0, 3.5Hz, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 10.0Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J$  = 8.5, 6.0Hz, 1H), 3.50 (t,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。

## ● 中間體25



### 6-氯-5-碘-2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

步驟A 5, 6-二氯-3-硝基吡啶-2-胺。向5-氯-3-硝基吡啶-2-胺(16 g, 92 mmol)存於AcOH (70 mL)中之溶液添加N-氯琥珀醯亞胺(14.8 g 111 mmol)。在80°C下將混合物過夜攪拌3 h，冷卻至室溫，用MeOH (30 mL)稀釋並過濾。用AcOH、水洗滌固體殘餘物，且然後乾燥以提供白色固體狀期望產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS： $C_5H_3Cl_2N_3O_2$ 之計算值為208.0，觀測值為 $m/e$ ：208.07 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.48/5 min)。

步驟B 5-氯-6-碘-3-硝基吡啶-2-胺。向5,6-二氯-3-硝基吡啶-2-胺(15 g, 72.1 mmol)存於AcOH (70 mL)中之溶液添加氯化鈉(43.2 g 149.9 mmol)。在90°C下將混合物攪拌2 h，冷卻至室溫，用水(70 mL)稀釋並過濾。用水洗滌固體殘餘物，且然後在真空下乾燥以提供淡黃色固體狀期望產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS： $C_5H_3ClIN_3O_2$ 之計算值為299.45，觀測值為 $m/e$ ：299.94 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt

2.18/5 min)。

**步驟C 5-氯-6-碘吡啶-2,3-二胺。** 向5-氯-6-碘-3-硝基吡啶-2-胺 (18.9 g, 63.1 mmol)存於EtOH (100 mL)中之懸浮液添加氯化錫(II)二水合物(57 g, 252 mmol)。在70°C下將混合物加熱0.5 h。將反應物升溫至室溫且用150 mL水與60 g KF之漿液處理並攪拌0.5 h。然後將混合物於乙酸乙酯(300 mL)與水(300 mL)之間分配。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鎂乾燥且經由100 g矽膠墊過濾。濃縮濾液且在真空下乾燥以獲得灰白色固體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS： $C_5H_5ClIN_3$ 之計算值為269.47，觀測值為 $m/e$ ：269.99 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.35/5 min)。

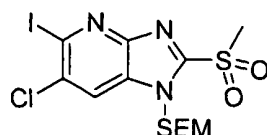
**步驟D 6-氯-5-碘-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮。** 將DMAP (15.4 g, 126 mmol)添加至5-氯-6-碘吡啶-2,3-二胺(17 g, 63.1 mmol)之THF (200 mL)溶液。然後在氮氣下經由添加漏斗逐滴添加硫光氣(4.9 mL, 63.1 mmol)且在室溫下攪拌1 h。然後將混合物於乙酸乙酯(500 mL)與2 N HCl (100 mL)之間分配。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鎂乾燥且濃縮以獲得白色粉末狀期望產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS： $C_6H_3ClIN_3S$ 之計算值為311.5，觀測值為 $m/e$ ：311.91 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.69/5 min)。

**步驟E 6-氯-5-碘-2-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶。** 在室溫下將6-氯-5-碘-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮(11.0 g, 35.3 mmol)及KOH (2.38 g, 42.4 mmol)存於乙醇(200 mL)中之懸浮液攪拌0.5 h。然後添加碘甲烷(2.2 mL, 35.3 mmol)且在室溫下將反應物攪拌1 h。在真空中移除乙醇且將所得殘餘物於乙酸乙酯(250 mL)與2 N HCl (50 mL)之間分配。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鎂乾燥，經由100 g矽膠墊過濾且濃縮以獲得白色固體狀期望產物。LC-MS： $C_7H_5ClIN_3S$ 之計算值為325.56，觀測值為 $m/e$ ：325.88 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$

2.05/5 min)。

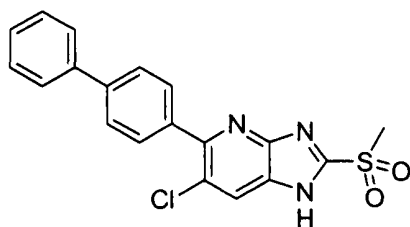
步驟F **6-氯-5-碘-2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶**。將過硫酸氫鉀(Oxone, 20.8 g, 33.8 mmol)添加至6-氯-5-碘-2-(甲基磺基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(5.0 g, 15.4 mmol)之乙腈(100 mL)/水(100 mL)懸浮液中且在室溫下將反應物攪拌18 h。經由燒結玻璃漏斗過濾懸浮液且將濾液於乙酸乙酯與飽和硫酸氫鈉之間分配。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鎂乾燥且濃縮以提供白色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即用於後續步驟中。LC-MS： $C_7H_5ClIN_3O_2S$ 之計算值為357.56，觀測值為 $m/e$ ：357.07 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.36/4 min) <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm)(DMSO- $d_6$ ): 8.44 (1 H, s), 3.53 (3 H, s)。

#### 中間體26



**6-氯-5-碘-2-(甲基磺醯基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-咪唑并[4,5-b]吡啶** 在0°C下在氮氣氛下將SEM-Cl (2.48 mL, 14 mmol)添加至中間體25 (5.0 g, 14 mmol)及三乙胺( 2.92 mL, 21 mmol)存於THF (100 mL)中之溶液中。經30 min將反應物升溫至室溫。將反應物於乙酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間分配。用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥並濃縮。利用Biotage<sup>TM</sup> 100G SNAP柱並採用線性梯度：0-20% EtOAc/己烷且然後使用20-100% EtOAc/己烷對所得殘餘物實施急驟層析；提供澄清油狀標題化合物。LC-MS： $C_{13}H_{19}ClIN_3O_3SSi$ 之計算值為487.8，觀測值為 $m/e$ ：428.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 2.54/4 min)。

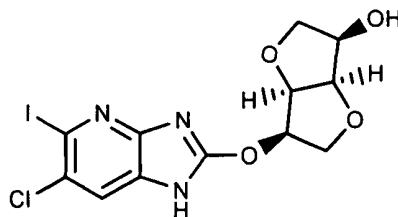
#### 中間體27



### 5-(聯苯-4-基)-6-氯-2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

將中間體25 (50 g, 140 mmol)、4-聯苯醯酸(33.2 g, 168 mmol)及磷酸三鉀(89 g, 212.3 mmol)溶解於THF (500 mL)及水(50 mL)中，然後充N<sub>2</sub> 20 min。對乙酸鈣(3.14g, 14.0 mmol)及正丁基二金剛烷基膦(Catacxium A, 10 g, 28 mmol)存於THF (30 mL)中之溶液充N<sub>2</sub> 20分鐘，且然後添加至中間體25、聯苯醯酸及鹼之混合物中。將反應物於45℃下加熱18 h。對存於THF (30 mL)中之又一等份乙酸鈣(3.14g, 14.0 mmol)及正丁基二金剛烷基膦(Catacxium A, 10 g, 28 mmol)充N<sub>2</sub> 20分鐘且添加至反應混合物中。在45℃下保持24 h後，將反應物冷卻至室溫且用EtOAc及鹽水稀釋。濃縮有機層且與THF/MTBE一起研磨以提供黃褐色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S之計算值為383.05；觀測值為m/e：383.9 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.01/4 min)。

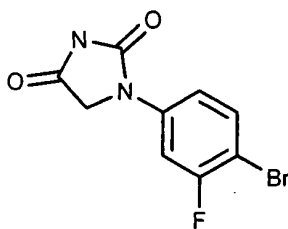
### 中間體28



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[(6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將三氟乙酸(70.0 mL, 909 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-碘-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(14.99 g, 27.1 mmol)存於二氯甲烷(70 mL)中之攪拌溶液。反應混合物為琥珀色溶液，將其在室溫下攪拌。3小時後，在減壓下

濃縮反應混合物以獲得琥珀色油狀物。添加甲醇(50 ml)且在室溫下攪拌所得溶液。約5分鐘後，使產物結晶且沈澱以獲得白色懸浮液。將二氯甲烷(50 ml)添加至反應混合物中。藉由真空過濾自反應混合物收集結晶產物且在真空下乾燥過夜以獲得白色結晶固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{12}H_{11}ClIN_3O_4$ 之計算值為422.95，觀測值為m/e：424.0 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.92 / 2 min)。

### 中間體29

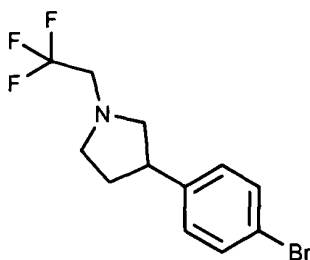


#### 1-(4-溴-3-氟-苯基)咪唑啉-2,4-二酮

步驟A：2-(4-溴-3-氟-苯胺基)乙酸乙酯 將4-溴-3-氟-苯胺(120 g, 0.63 mol)及二異丙基乙胺(162 g, 1.26 mol)存於乙腈(1.0 L)中之攪拌溶液加熱至60℃且在2 h內逐滴添加溴乙酸乙基酯(105 g, 0.63 mol)。在此溫度下將反應混合物攪拌12 h且然後蒸發至乾燥。將水添加至殘餘物中且過濾固體。自石油醚及乙酸乙酯(5:1)結晶，提供白色固體狀期望產物。

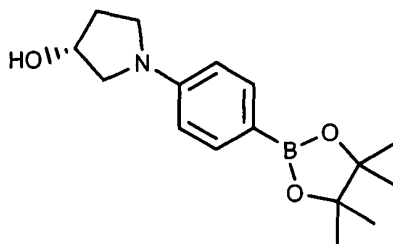
步驟B：1-(4-溴-3-氟-苯基)咪唑啉-2,4-二酮 向2-(4-溴-3-氟-苯胺基)乙酸乙酯(86 g, 0.31 mol)存於乙酸(1.5 L)及水(100 mL)中之溶液添加氰酸鉀(50 g, 0.6 mol)存於水(200 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌12 h且然後蒸發至乾燥。然後將1.5 L 25% HCl添加至殘餘物中且將混合物於回流下加熱3 h。冷卻至室溫後，過濾固體且乾燥以獲得標題化合物。LC-MS： $C_9H_6BrFN_2O_2$ 之計算值為271.96，觀測值為m/e：273.35 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 3.44 / 6.5 min)。

### 中間體30



**3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉** 將二異丙基乙胺(0.26 ml, 1.489 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(0.13 ml, 0.902 mmol)添加至3-(4-溴苯基)吡咯啉2,2,2-三氟乙酸酯(254.5 mg, 0.748 mmol)存於二噁烷(3.0 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物加熱至80℃。17小時後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發以獲得黃色殘餘物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且裝載至5 g二氧化矽固體裝載柱上。使用ISCO R<sub>f</sub>及12 g二氧化矽管柱(CV = 16.8 ml)純化殘餘物。如下溶析管柱：100%二氯甲烷(3 CV)、0-3% MeOH /二氯甲烷梯度(17 CV)、3% MeOH /二氯甲烷(10 CV)、3%-5% MeOH /二氯甲烷梯度(15 CV)、5% MeOH /二氯甲烷(5 CV)，30 ml / min。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得黃色油狀標題化合物。LC-MS： $C_{12}H_{13}BrF_3N$ 之計算值為307.02, 309.02，觀測值為m/e：308.05, 310.05 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.02 / 2 min)。

#### 中間體31

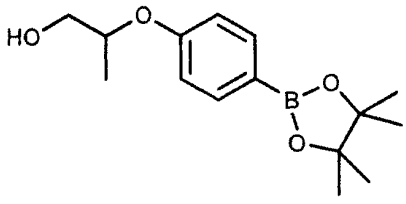
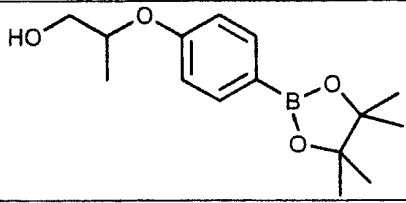
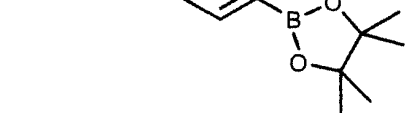


**(3R)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡咯啉-3-醇**

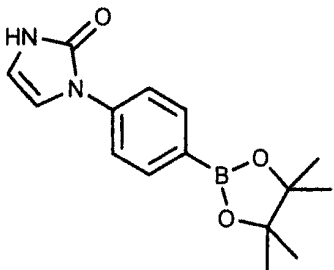
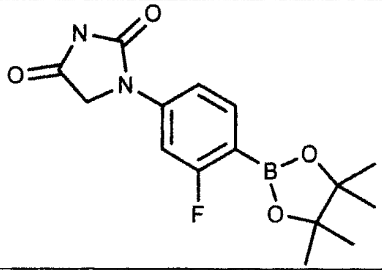
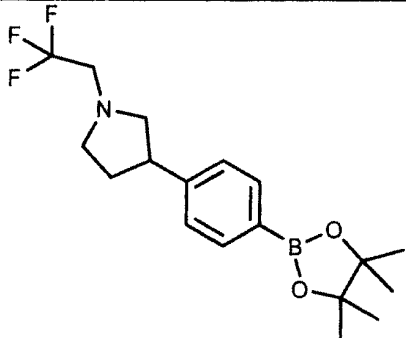
將乙酸鈮(II) (31.1 mg, 0.139 mmol)添加至(3R)-1-(4-溴苯基)吡咯啉-3-醇(211.5 mg, 1.070 mmol)、雙(戊醯)二硼(438.1 mg, 1.725 mmol)、乙酸鉀(326.8 mg, 3.33 mmol)及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(113.1 mg, 0.237 mmol)存於二噁烷(10.5 ml)中之攪

拌懸浮液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至100℃。4小時後將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物於EtOAc (75 ml)與水(50 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得深色殘餘物。將此材料溶解於DCM中且裝載至5 g 二氧化矽固體裝載柱上。使用ISCO R<sub>f</sub>及24 g gold 二氧化矽管柱(CV = 35.9 ml)純化殘餘物。如下溶析管柱：100% 己烷(1 CV)，0-40% EtOAc / 己烷梯度(20 CV)，40% EtOAc / 己烷(5 CV)，35 ml / min。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈白色殘餘物形式之標題化合物。LC-MS：  
 $C_{16}H_{24}BNO_3$ 之計算值為289.18，觀測值為m/e：290.22 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.15 / 2 min)。

表18. 根據中間體31中之方法製備之中間體指出條件之微小變化。

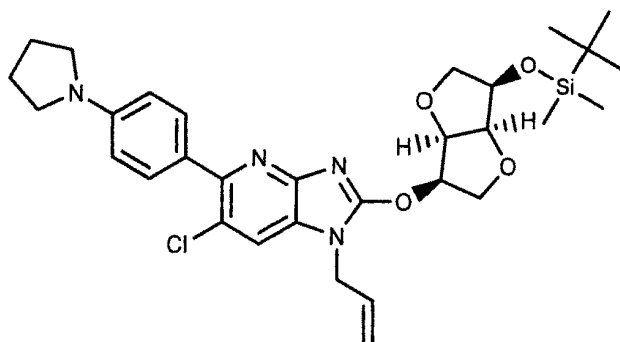
| 中間體編號 | 結構                                                                                  | HPLC-質譜m/e | 注釋                               | 條件                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 32    |  | 279.32     | 源自較快速溶析<br>離開對掌性AS-H<br>管柱之異構體。* | 第二代<br>XPHOS前觸媒<br>110℃<br>環戊基甲基<br>醚 |
| 33    |  | 279.16     | 源自較緩慢溶析<br>離開對掌性AS-H<br>管柱之異構體。* | 第二代<br>XPHOS 前<br>觸媒                  |
| 34    |  | 265.21     |                                  | 第二代<br>XPHOS前觸<br>媒                   |



|    |                                                                                    |        |  |                             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|-----------------------------|
| 35 |   | 287.22 |  | 第二代<br>XPHOS前觸<br>媒<br>80°C |
| 36 |   | 321.27 |  | 第二代<br>XPHOS前觸<br>媒         |
| 37 |  | 356.19 |  |                             |

\*對掌性分離係在溴-苯基起始材料上實施。

### 中間體38

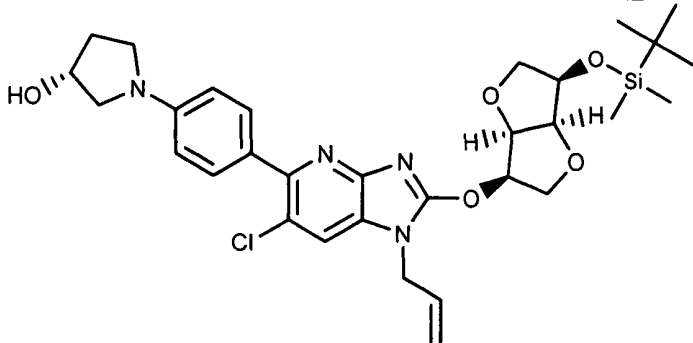


[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(4-吡咯啶-1-基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷

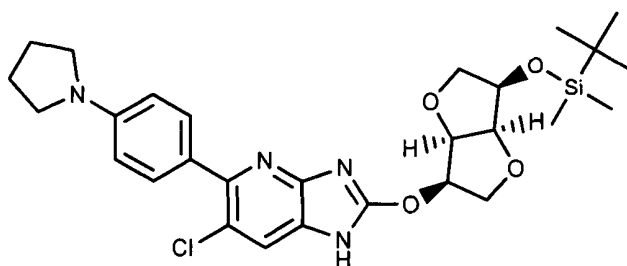
將1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(17.1 mg, 0.021 mmol)添加至[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧

基-第三丁基-二甲基-矽烷(99.8 mg, 0.173 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)吡咯啉(59.6 mg, 0.218 mmol)及磷酸三鉀(225.0 mg, 1.060 mmol)存於二噁烷(1.38 ml)及水(0.35 ml)中之攪拌懸浮液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。15小時後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物於EtOAc (40 ml)與水(40 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。將此殘餘物溶解於DCM中，裝載至5 g二氧化矽固體裝載柱上並使用ISCO R<sub>f</sub>及4 g二氧化矽管柱(CV = 4.8 ml)純化。如下溶析管柱：100%己烷(5 CV)，0-30% EtOAc /己烷梯度(70 CV)，30% EtOAc /己烷(21 CV)，18 ml / min。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈黃色殘餘物形式之標題化合物。LC-MS：C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si之計算值為596.26，觀測值為m/e：597.39 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.34 / 2 min)。

表19. 根據中間體38中之方法製備之中間體

| 中間體編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜m/e |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 39    |  | 613.50     |

中間體40

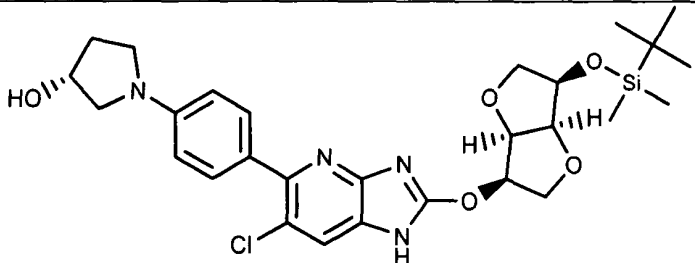


[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-吡咯啉-1-基苯基)-1H-咪唑并

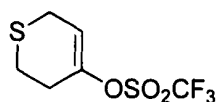
[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷

在4 ml瓶中合併1,4-雙(二苯基磷基)丁烷(5.9 mg, 0.014 mmol)、乙酸鈮(II) (4.0 mg, 0.018 mmol)及乙醇(0.17 ml)。將觸媒混合物脫氣(3×)並置於氮氣下。觸媒混合物為琥珀色懸浮液，將其在室溫下攪拌。將硼氫化鈉(19.0 mg, 0.502 mmol)添加至[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(4-吡咯啶-1-基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(50.3 mg, 0.084 mmol)存於乙醇(0.67 ml)中之攪拌溶液。反應混合物為經脫氣(3×)並置於氮氣下之黃色懸浮液。在室溫下攪拌40分鐘後，經由注射器將觸媒混合物轉移至反應混合物中。將反應混合物脫氣(2×)並置於氮氣下。3.5小時後，將反應混合物過濾且在減壓下蒸發。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化所得殘餘物，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱並用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 14分鐘，然後使用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗5分鐘。合併產物流份，冷凍，且凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{28}H_{37}ClN_4O_4Si$ 之計算值為556.23，觀測值為m/e：557.29 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.24 / 2 min)。

表20. 根據中間體40中之方法製備之中間體

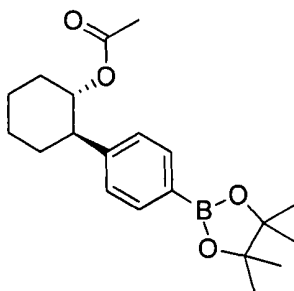
| 中間體編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜m/e |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 41    |  | 573.32     |

中間體42



三氟甲烷磺酸3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基酯 在0℃下在氮氣下經5分鐘向二異丙胺(4.86 ml, 3.45 g, 34.1 mmol)存於無水THF (48.0 ml)中之攪拌溶液逐滴添加2.5 M正丁基鋰存於己烷(13.63 ml, 34.1 mmol)中之溶液。將混合物冷卻至-78°且經10分鐘逐滴添加二氫-2H-硫代吡喃-4(3H)-酮(3.77 g, 32.4 mmol)存於無水THF (36.0 ml)中之溶液。在-78℃下攪拌15分鐘後，經10分鐘分5份添加固體狀1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(12.75 g, 35.7 mmol)。移除乾冰浴且在室溫下將混合物攪拌18小時。用二乙醚(200 ml)稀釋混合物，用1 N NaOH水溶液(150 ml)洗滌，用鹽水(100 ml)洗滌，然後經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層且在高真空下乾燥18小時以提供紅色油狀標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H)。

#### 中間體43



#### 反-外消旋-乙酸2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環己基酯

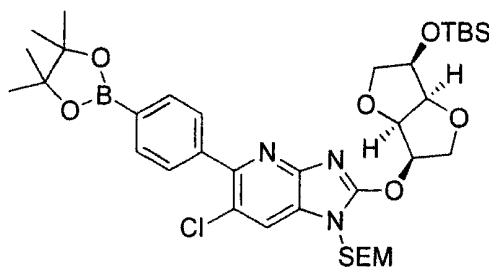
步驟A：反-外消旋-2-苯基環己基乙酸酯 在室溫下在氮氣下向反-外消旋-2-苯基環己醇(4.63 g, 26.3 mmol)及三氟甲烷磺酸錫(II) (219 mg, 0.525 mmol)存於無水DCM (100 ml)中之攪拌溶液一次性添加乙酸酐(3.72 ml, 4.02 g, 39.4 mmol)。在室溫下將混合物攪拌18小時。將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(200 ml)中。用DCM (2 × 200 ml)萃取混合物。用鹽水(70 ml)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮以提供淺黃色油狀期望產物。LC-MS：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

之計算值為218.29，觀測值為 $m/e$ ：219.33 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  0.93 / 2 min)。

步驟B：反-外消旋-乙酸2-(4-碘苯基)環己基酯 在0℃下在氮氣下經5分鐘向反-外消旋-乙酸2-苯基環己基酯(5.60 g, 25.7 mmol)存於TFA (50 ml)中之攪拌溶液逐份添加N-碘琥珀醯亞胺(5.77 g, 25.7 mmol)。將混合物升溫且在室溫下攪拌3小時。在減壓下濃縮混合物。使用經15管柱體積之存於己烷中之0-20%乙酸乙酯溶析之80 g矽膠柱對所得油狀物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮以提供黃色油狀期望產物。LC-MS： $C_{14}H_{17}IO_2$ 之計算值為344.19，觀測值為 $m/e$ ：345.33 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  2.60 / 4 min)。

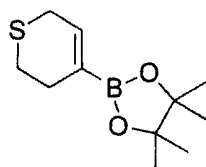
步驟C：反-外消旋-乙酸2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環己基酯 在氮氣下將反-外消旋-乙酸2-(4-碘苯基)環己基酯(8.14 g, 23.65 mmol)、乙酸鉀(6.96 g, 70.9 mmol)及雙(戊醯)二硼(6.31 g, 24.83 mmol)置於無水DMSO (30.0 ml)中。將反應燒瓶抽空，然後填充氮(3×)，然後添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈮(II) (0.865 g, 1.182 mmol)。將反應瓶抽空，然後再填充氮(3×)，然後在80℃下將混合物攪拌4.5小時。將混合物冷卻至室溫，且傾倒至水(200 ml)中，然後用二乙醚(2 × 200 ml)萃取。用鹽水(80 ml)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。使用經15管柱體積之存於己烷中之5%-10%乙酸乙酯溶析之80 g矽膠柱對所得深色油狀物實施層析。在減壓下濃縮期望產物流份以提供白色固體狀期望產物。LC-MS： $C_{20}H_{29}BO_4$ 之計算值為344.25，觀測值為 $m/e$ ：344.00 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  2.87 / 4 min)。

中間體44



2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶在室溫下在氮氣下向(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(1.059 g, 1.681 mmol)存於無水DMF (12.0 ml)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.35 ml, 0.255 g, 2.52 mmol)及DMAP (0.021 g, 0.168 mmol)。將混合物冷卻至0℃且一次性添加TBSCl (0.304 g, 2.017 mmol)。在室溫下將混合物攪拌18小時，然後在50℃下攪拌4小時。將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 75 ml)萃取。用鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。使用經20管柱體積之存於己烷中之0-100%乙酸乙酯溶析之40 g矽膠柱對所得深色油狀物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮以提供無色澄清油狀期望產物。LC-MS： $C_{36}H_{55}BClN_3O_7Si_2$ 之計算值為744.27，觀測值為m/e：745.48 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.00 / 2 min)。

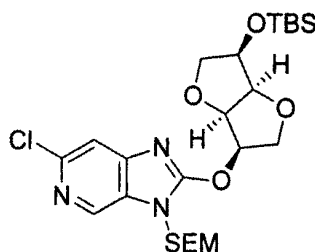
#### 中間體45



2-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉將1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(219.0 mg, 0.268 mmol)添加至三氟甲烷磺酸3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基酯

(中間體42, 666.1 mg, 2.68 mmol)、雙(戊醯)二硼(1.022 g, 40.02 mmol)及乙酸鉀(790.0 mg, 8.05 mmol)存於脫氣之10%存於二噁烷中之水(3.3 mL)中之懸浮液中。在100℃下將混合物攪拌20 h, 然後冷卻至室溫且添加至攪拌EtOAc (70 mL) /水(25 mL)中。分離有機層且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 並在減壓下蒸發。利用40 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>S之計算值為226.12, 觀測值為m/e: 227.10 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.47 / 2.0 min)。

#### 中間體46



2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基)氧基)-6-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

步驟A: 6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-硫酮 在100℃下在正常功率下在Biotage Initiator中將6-氯吡啶-3,4-二胺(500 mg, 3.48 mmol)、1,1'-硫代羰基二咪唑(1.24 g, 6.97 mmol)及三乙胺(0.49 mL, 3.48 mmol)存於無水DMF (15.0 mL)中之攪拌混合物微波加熱1 h。然後在減壓下蒸發反應混合物, 且用DCM (200 mL)萃取所得殘餘物並在10℃下靜置過夜。過濾混合物且用冷DCM (2 × 20 mL)洗滌固體以提供標題化合物(該等固體是否係產物?其是否經乾燥?)。LC-MS: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>S之計算值為184.98, 觀測值為m/e: 186.07 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.62 / 2.0 min)。

步驟B: 6-氯-2-(甲基硫)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶 向6-氯-1H-咪

唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-硫酮(1.49 g, 8.03 mmol)及氫氧化鉀(540 mg, 9.63 mmol)存於無水EtOH (49.7 mL)中之攪拌溶液添加碘甲烷(0.50 mL, 8.03 mmol)。在室溫下將反應溶液攪拌3.5 h，且然後於EtOAc (64 mL)與2 N HCl (11.3 mL)之間分配。分離水層，且藉由添加飽和NaHCO<sub>3</sub>將pH調節至稍鹼性pH，然後用EtOAc (100 mL)萃取。合併之有機層提供標題化合物-藉由濃縮如何提供？。LC-MS：C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>S之計算值為199.00，觀測值為m/e：200.04 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.12 / 2.0 min)。

步驟C：6-氯-2-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶 向6-氯-2-(甲基硫)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(954.0 mg, 4.78 mmol)存於50% CH<sub>3</sub>CN /水(61.4 mL)中之攪拌溶液添加過單硫酸氫鉀(過硫酸氫鉀，6.46 g, 10.51 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌15 h，然後過濾且將濾液添加至EtOAc (1.27 L) /水(0.70 L)之攪拌混合物中。分離水層並用EtOAc (0.25 L)反萃取。在減壓下蒸發合併之有機層以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S之計算值為230.99，觀測值為m/e：231.98 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.72 / 2.0 min)。

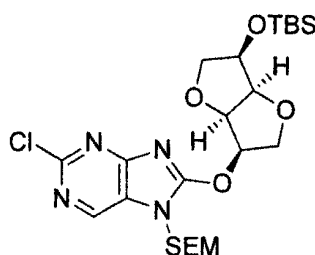
步驟D：6-氯-2-(甲基磺醯基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶 向6-氯-2-(甲基磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(847 mg, 3.66 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(5.11 mL, 29.20 mmol)存於無水DMF (25.0 mL)中之攪拌溶液添加氯化2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(3.24 mL, 18.28 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌18 h，然後添加至EtOAc (1.4 L)中且用飽和NH<sub>4</sub>Cl (0.3 L)洗滌。分離水層並用EtOAc (0.3 L)反萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。利用40 g 二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-30% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SSi之計算值為361.07，觀測值為m/e：362.31 (M+H)<sup>+</sup>



(Rt 1.32 / 2.0 min)。

步驟E：2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶 向6-氯-2-(甲基磺醯基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(100 mgs, 0.276 mmol)及(3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(72.0mg, 0.276 mmol)存於無水DMF (2.3 mL)中之攪拌溶液添加二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 0.06mL, 0.42 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌20 h，然後在減壓下蒸發。利用24 g二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-90% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為541.22，觀測值為m/e：542.08 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.74 / 2.0 min)。

中間體47



8-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-2-氯-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤

步驟A：2-氯-8-(甲基硫)-7H-嘌呤 向2-氯-7H-嘌呤-8(9H)-硫酮(2.00 g, 10.72 mmol)及氫氧化鉀(722 mg, 12.86 mmol)存於無水EtOH (66.4 mL)中之攪拌溶液添加碘甲烷(0.67 mL, 10.72 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應溶液攪拌4 h，然後於EtOAc (85 mL)與2 N HCl (15 mL)之間分配並沉降過夜。向含有固體材料之水層添加更多水(60 mL)。過濾混合物以提供標題化合物-該產物是否係固體？其是否乾

燥?。LC-MS：C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CIN<sub>4</sub>S之計算值為199.99，觀測值為m/e：200.99 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.99 / 1.8 min)。

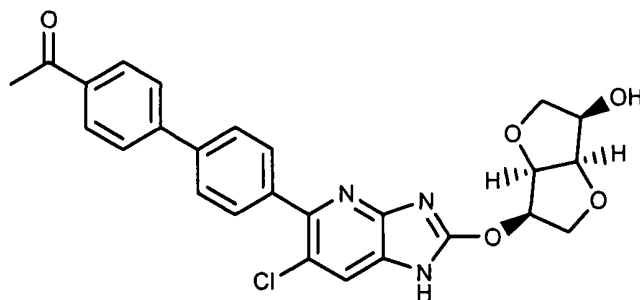
步驟B：2-氯-8-(甲基磺醯基)-7H-嘌呤 向2-氯-8-(甲基硫)-7H-嘌呤(700.0 mg, 3.49 mmol)存於50% CH<sub>3</sub>CN / 水(44.8 mL)中之攪拌溶液添加過單硫酸氫鉀(過硫酸氫鉀，4.72 g, 7.68 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌17 h，然後過濾且將濾液添加至EtOAc (1 L) / 水(0.56 L)之攪拌混合物中。分離水層並用EtOAc (0.2 L)反萃取。在減壓下蒸發合併之有機層以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S之計算值為231.98，觀測值為m/e：233.11 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.58 / 2.0 min)。

步驟C：2-氯-8-(甲基磺醯基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤 向2-氯-8-(甲基磺醯基)-7H-嘌呤(570mg, 2.45 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(3.42 mL, 19.60 mmol)存於無水DMF (16.7 mL)中之攪拌溶液添加氯化2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(2.17 mL, 12.25 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌20 h，然後添加至EtOAc (1.0 L)中且用飽和NH<sub>4</sub>Cl (0.2 L)洗滌。分離水層並用EtOAc (0.2 L)反萃取。合併有機層且在減壓下蒸發。利用24 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-40% EtOAc / 己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi之計算值為362.06，觀測值為m/e：385.30 (M+23)<sup>+</sup> (Rt 1.33 / 2.0 min)。

步驟D：8-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-2-氯-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤 向2-氯-8-(甲基磺醯基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤(182 mg, 0.50 mmol)及(3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(131.0 mg, 0.50 mmol)存於無水DMF (4.1 mL)中之攪拌溶液添加二氮雜二環[5.4.0]十

一-7-烯(DBU, 0.11 mL, 0.75 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將反應物攪拌16 h且然後在減壓下蒸發。利用24 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-75% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為542.21，觀測值為m/e：543.53 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.54 / 2.0 min)。

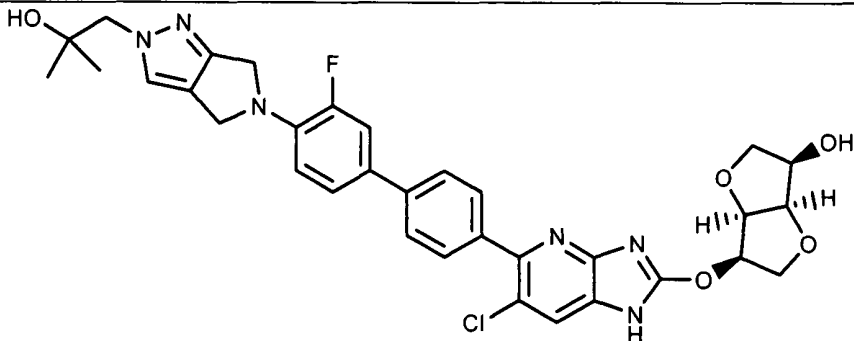
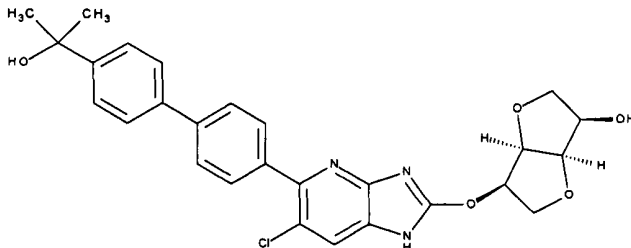
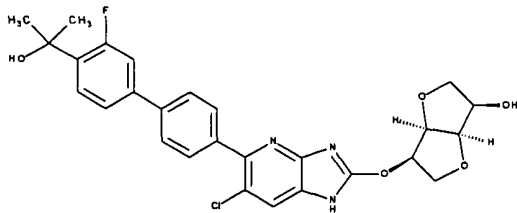
### 實例1



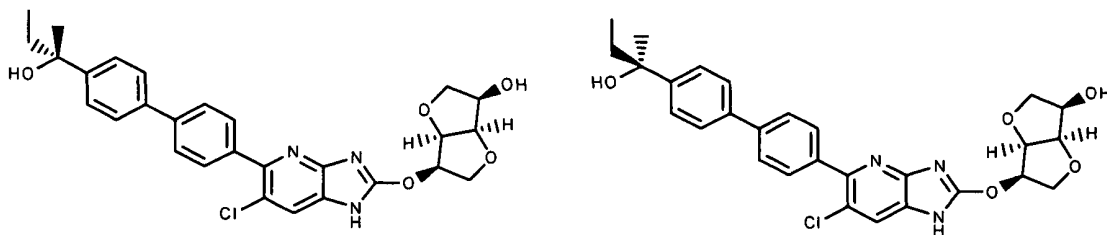
**1-[4-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]苯基]乙酮** 將LiOH (0.41 ml, 1.230 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(41.8 mg, 0.051 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-溴苯基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3-醇(225.2 mg, 0.497 mmol)及4-乙醯基苯基硼酸(100.3 mg, 0.612 mmol)存於二噁烷(4.0 ml)及水(0.59 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後於80℃下加熱18 h。然後將反應混合物於EtOAc (50 ml)與水(50 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 50 ml)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得黃色固體。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化固體，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併所需流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為

491.12, 觀測值為  $m/e$ : 492.10 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.14 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 8.11 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.82 (m, 4H), 5.55 (qt,  $J$  = 5 Hz, 1H), 4.97 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (t,  $J$  = 4.8, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 5.8,  $J$  = 10.3, 1H), 4.11 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 10.3, 1H), 3.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H) 2.65 (s, 3H)。

表1. 根據實例1中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                          | HPLC-質譜 $m/e$ |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 2    |          | 647.26        |
| 3    | 對掌性<br> | 508.00        |
| 4    | 對掌性<br> | 525.88        |

實例5及實例6

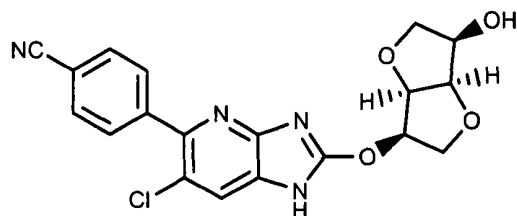


**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[4-(1-羥基-1-甲基-丙基)苯基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

將1-[4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]苯基]乙酮(55.6 mg, 0.113 mmol)存於THF (2.3 ml)中之灰白色攪拌懸浮液脫氣(3×)並置於氮氣下，然後在冰浴中冷卻至0℃。將存於二乙醚中之3.0 M乙基溴化鎂(0.38 ml, 1.140 mmol)逐滴添加至反應混合物中，以獲得綠色懸浮液。幾分鐘後，自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。2小時後，將反應混合物吸取至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30 ml)中。將所得兩相懸浮液於EtOAc (30 ml)與水(10 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 20 ml)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得綠色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈無色殘餘物形式之外消旋產物，藉由製備型HPLC Chiralpak AD™分離該外消旋物，用溶析30%異丙醇/庚烷以9 mL/分鐘溶析。收集來自較快速溶析峰之流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物之異構體A。LC-MS：C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為521.17，觀測值為m/e：522.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 hz, 2H), 5.54 (qt, Hz = 5.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.8 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 4.9 Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 6.9 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

收集來自較緩慢溶析峰之流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物之異構體 B。LC-MS： $C_{28}H_{28}ClN_3O_5$ 之計算值為521.17，觀測值為m/e：522.22 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4, 2H), 5.54 (qt, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.7 Hz, J = 10.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 4.9, J = 10.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 6.9 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

### 實例7



**4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯甲腈**

步驟A：4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲腈。將LiOH (0.43 ml, 1.290 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(43.2 mg, 0.053 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-碘-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(284.9 mg, 0.514 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(143.1 mg, 0.625 mmol)存於二噁烷(4.2 ml)及水(0.60 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後於80℃下加熱1.5小時。然後將反應混合物冷卻且於EtOAc (50 ml)與水(50 mL)之間分

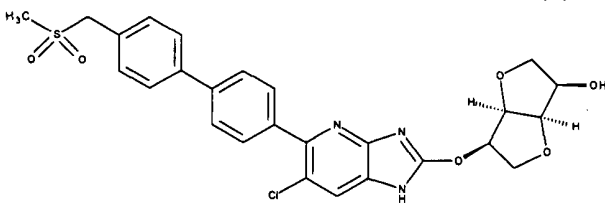
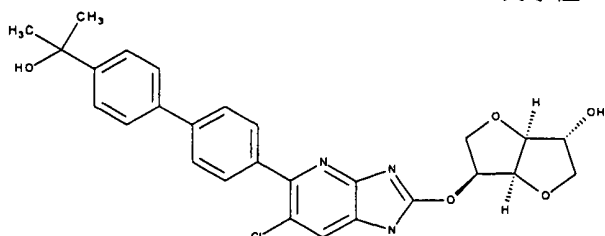
配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 50 ml)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。利用12 g 二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-60% EtOAc /己烷梯度然後使用60% EtOAc /己烷對殘餘物實施急驟層析以提供呈黃色殘餘物形式之標題化合物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為528.16，觀測值為m/e：529.22 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.34 / 4 min)。

步驟B：4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯甲腈。

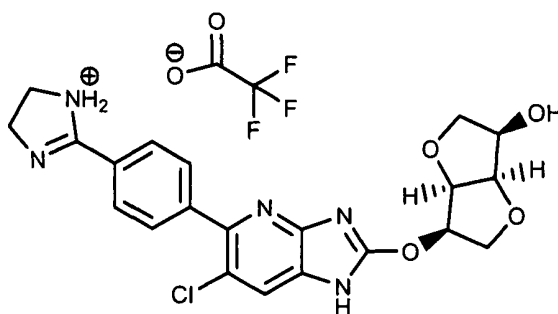
用以下物質裝填燒瓶：4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯甲腈(209.8 mg, 0.397 mmol)、甲酸(3.6 ml, 94 mmol)及飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液(0.4 ml)。將反應混合物於40℃下加熱16 h。然後將反應混合物冷卻至室溫，隨後在冰浴中冷卻至0℃。將NaOH水溶液(5.3 ml, 200.7 mmol)之50重量%溶液添加至反應混合物中，自冰浴移除並升溫至室溫後將其固化。用THF (2.0 ml)及水(10.0 ml)稀釋反應混合物以獲得pH為14之渾濁兩相混合物，在室溫下將該混合物攪拌30 min。藉由添加2 N HCl水溶液將pH調節至5。將反應混合物於EtOAc (50 ml)與水(20 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淺粉色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為398.08，觀測值為m/e：399.09 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.07 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.84 (s, 1H), 7.84 (qt, J = 8.3 Hz, 4H), 5.54 (qt, J = 5.3

Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 5.6 Hz, J = 10.2, 1H), 4.11 (dd, J = 4.7 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.0 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H)。

表2. 根據實例7中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                             | HPLC-質譜m/e |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8    | <p>對掌性</p>   | 541.81     |
| 9    | <p>對掌性</p>  | 508.13     |

### 實例10



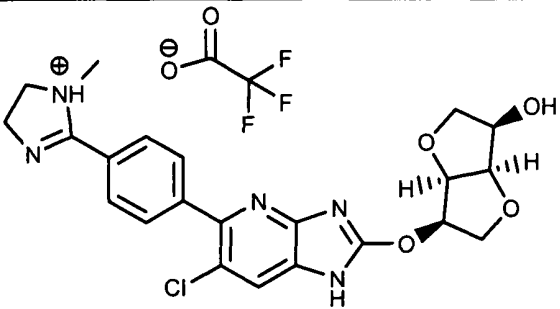
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

用以下物質裝填瓶：4-[2-[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯甲腈(24.8 mg, 0.062 mmol)、伸乙基二胺(0.5 ml, 7.46 mmol)及二硫化碳(5  $\mu$ l, 0.083 mmol)。將反應混合物於50℃下加熱19 h。將反應混合物冷卻至室溫，然後在減壓下濃縮至約0.1 mL。藉由

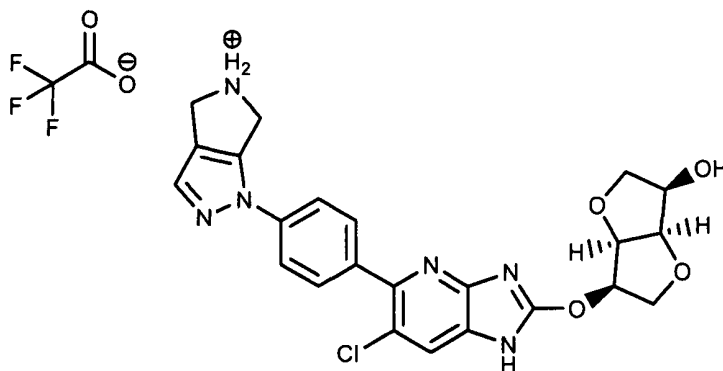


製備型反相HPLC (C-18)純化經濃縮反應混合物，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用0-30%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用30%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>之計算值為441.12，觀測值為m/e：442.19 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.25 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.95 (s, 4H), 7.85 (s, 1H), 5.54 (qt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 5.7 Hz, J = 10.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.11 (dd, J = 4.7 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 6.8 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H)。

表3. 根據實例10中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜m/e |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 11   |  | 456.19     |

#### 實例12



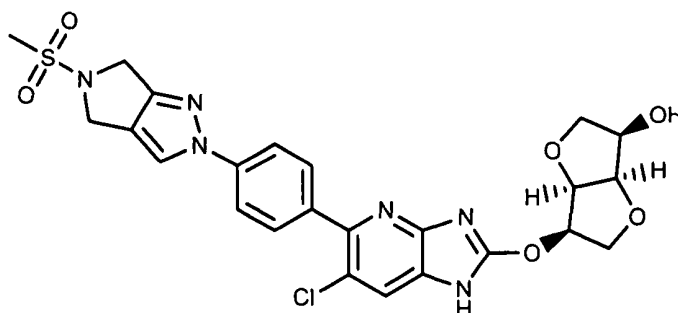
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-(5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇2,2,2-三氟乙酸酯

步驟A 1-[4-[2-[[**(3R,3aR,6R,6aR)**-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯。用以下物質裝填瓶：**(3R,3aR,6R,6aR)**-6-[5-(4-溴苯基)-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(501.8 mg, 0.861 mmol)、4,6-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(240.3 mg, 1.148 mmol)、磷酸三鉀(581.6 mg, 2.74 mmol)及碘化銅(I) (37.2 mg, 0.195 mmol)。將反應物抽空(3×)並用氮回填。將反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(55  $\mu$ l, 0.348 mmol)及二噁烷(1.7 ml)添加至瓶中以獲得渾濁懸浮液，將該懸浮液於100℃下加熱24 h。然後將反應混合物冷卻至室溫且於EtOAc (100 ml)與水(100 ml)之間分配。用EtOAc (2  $\times$  50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1  $\times$  30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡綠色殘餘物。利用40 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-100% EtOAc / 己烷梯度對殘餘物實施急驟層析以提供兩種吡啶連接之位向異構體之淡琥珀色泡沫狀混合物。LC-MS： $C_{34}H_{43}ClN_6O_7Si$ 之計算值為710.27，觀測值為m/e：711.29 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.30 / 2 min)

步驟B：**(3R,3aR,6R,6aR)**-6-((6-氯-5-(4-(5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇2,2,2-三氟乙酸酯。將TFA (2.5 ml, 32.4 mmol)添加至**(3R,3aR,6R,6aR)**-6-((6-氯-5-(4-(5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇2,2,2-三氟乙酸酯(358.9 mg, 0.505 mmol)存於DCM (2.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下將反應混合物攪拌1.5 h。然後在減壓下蒸發反應混合物且將所得殘餘物溶解於DCM / MeOH中並蒸發若干次以獲得黃色固體。使用兩個500微米20 cm  $\times$  20 cm矽膠板藉由薄層層析純化固體，

使用15% (10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH) / DCM顯影該等矽膠板。收集含有較快速溶析異構體之二氧化矽並用15% (10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH) / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得灰白色固體。藉由製備型反相HPLC (C-18)進一步純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用10-50%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用50%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算值為480.13，觀測值為m/e：481.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.94 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.56 (qt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 5.7 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 4.8 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H)。

### 實例13



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(5-甲基磺基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：2-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯。

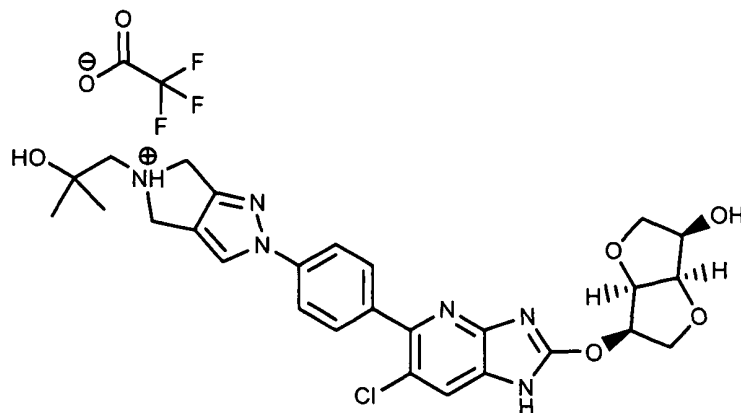
用以下物質裝填瓶：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴苯基)-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(501.8 mg, 0.861 mmol)、基4,6-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(240.3 mg, 1.148 mmol)、磷酸三鉀(581.6 mg, 2.74 mmol)及碘化銅(I) (37.2 mg, 0.195 mmol)。將瓶抽空(3×)並用氮回填。將反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(55  $\mu$ l, 0.348 mmol)及二噁烷(1.7 ml)添加至瓶中以獲得渾濁懸浮液，將該懸浮液於100℃下加熱24 h。將反應混合物冷卻至室溫且於EtOAc (100 ml)與水(100 ml)之間分配。用EtOAc (2  $\times$  50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1  $\times$  30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡綠色殘餘物。利用40 g 二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-100% EtOAc / 己烷梯度對殘餘物實施急驟層析以提供兩種吡啶連接之位向異構體之淡琥珀色泡沫狀混合物。LC-MS：C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Si之計算值為710.27，觀測值為m/e：711.29 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.30 / 2 min)

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇；2,2,2-三氟乙酸酯。將TFA (2.5 ml, 32.4 mmol)添加至2-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(358.9 mg, 0.505 mmol)存於DCM (2.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下將反應混合物攪拌1.5 h。然後在減壓下蒸發反應混合物。將所得殘餘物溶解於DCM / MeOH中且在減壓下蒸發若干次以獲得黃色固體。該固體未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算值為480.13，觀測值為m/e：481.16 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.95 / 2 min)

步驟C：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(5-甲基磺醯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇。將三乙胺(30  $\mu$ l, 0.215 mmol)及甲烷磺醯氯(4.5  $\mu$ l, 0.058 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇、2,2,2-三氟乙酸酯(29.1 mg, 0.049 mmol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌懸浮液。10 min後，將1,4-二噁烷(0.5 ml)添加至反應混合物中。音波處理後，反應混合物為黃色懸浮液。再攪拌10 min後，在減壓下蒸發反應混合物。將DMF (0.5 ml)、三乙胺(30  $\mu$ l, 0.215 mmol)及甲烷磺醯氯(4.5  $\mu$ l, 0.058 mmol)添加至所得殘餘物中以獲得黃色精細懸浮液，在室溫下攪拌該懸浮液。30 min後，將EtOAc (2 ml)添加至反應混合物中，從而形成沈澱。過濾反應混合物且將濾液於EtOAc (30 ml)與水(30 ml)之間分配。用水(2  $\times$  10 ml)及鹽水(1  $\times$  10 ml)洗滌有機濾液，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得白色殘餘物。添加THF (1.0 ml)，然後添加三甲基矽醇化鉀(41.6 mg, 0.324 mmol)。反應混合物為淡黃色懸浮液，將其在室溫下攪拌。20小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得黃色/白色固體。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S之計算值為558.11，觀測值為m/e：559.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.06 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 8.43 (s, 1H), 7.98 (寬單峰, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.48 (qt, J = 5.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.10-4.17

(m, 2H), 3.91 (dd,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.43 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H)。

#### 實例14



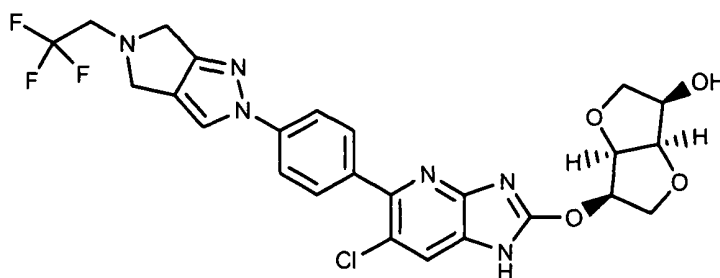
● (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[5-(2-羥基-2-甲基-丙基)-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇；2,2,2-三氟乙酸酯

步驟A：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-[5-(2-羥基-2-甲基-丙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇。將氧化異丁烯(17  $\mu$ l, 0.191 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(83.4 mg, 0.160 mmol)存於二噁烷(0.64 ml)中之攪拌溶液。反應混合物為加熱至80°C之淡黃色溶液。3天後，再添加氧化異丁烯(8  $\mu$ l, 0.090 mmol)。再攪拌16 h後，將反應混合物冷卻至室溫。然後用MeOH / DCM稀釋反應混合物且裝載至兩個500微米20 cm  $\times$  20 cm矽膠板上，使用10% (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  / MeOH) / DCM將該等矽膠板顯影兩次。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  / MeOH) / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈黃色殘餘物形式之期望產物。LC-MS： $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_5$ 之計

算值為592.22，觀測值為 $m/e$ ：593.25 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.00 / 2 min)

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[5-(2-羥基-2-甲基-丙基)-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-鎗-2-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇；2,2,2-三氟乙酸酯。用以下物質裝填瓶：乙酸鈣(II) (0.8 mg, 3.56  $\mu$ mol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(2.4 mg, 5.63  $\mu$ mol)及乙醇(0.1 ml)。將此觸媒混合物脫氣(3 $\times$ )並置於氮氣下。混合物為琥珀色懸浮液，將其在室溫下攪拌15 min。將硼氫化鈉(6.8 mg, 0.180 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-[5-(2-羥基-2-甲基-丙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(15.3 mg, 0.026 mmol)存於乙醇(0.2 ml)及DCM (0.05 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3 $\times$ )並置於氮氣下。經由注射器將觸媒混合物轉移至硼氫化鈉混合物中。在室溫下攪拌3 h後，將反應混合物過濾且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>之計算值為552.19，觀測值為 $m/e$ ：553.22 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  0.96 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 8.26 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (qt,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.98 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (寬單峰, 2H), 4.62 (寬單峰, 2H), 4.48 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.91 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

## 實例15



**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[5-(2,2,2-三氟乙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

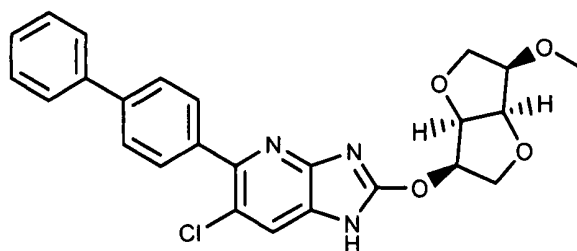
步驟A：**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-[5-(2,2,2-三氟乙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**。將2-碘-1,1,1-三氟乙烷(12.5  $\mu$ l, 0.127 mmol)添加至**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**(59.9 mg, 0.115 mmol)存於二噁烷(0.46 ml)中之攪拌溶液。反應混合物為加熱至80℃之淡黃色溶液。2天後，將*N,N*-二異丙基乙胺(40  $\mu$ l, 0.229 mmol)、三氟甲烷-磺酸2,2,2-三氟乙基酯(34  $\mu$ l, 0.236 mmol)及額外二噁烷(0.2 ml)添加至反應混合物中。再攪拌18小時後，將反應混合物冷卻至室溫。在減壓下蒸發反應混合物以獲得深琥珀色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈琥珀色殘餘物形式之期望產物。LC-MS： $C_{28}H_{26}ClF_3N_6O_4$ 之計算值為602.17，觀測值為*m/e*：603.19 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (*Rt* 1.20 / 2 min)。

步驟B：**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[5-(2,2,2-三氟乙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**。用以下物質裝填4 mL



瓶：乙酸鈣(II) (2.6 mg, 0.012 mmol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(3.0 mg, 7.03  $\mu$ mol)及乙醇(0.1 ml)。將此觸媒混合物脫氣(3 $\times$ )且在氮氣下攪拌 15 min。將硼氫化鈉 (3.5 mg, 0.093 mmol) 添加至 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[1-烯丙基-6-氯-5-[4-[5-(2,2,2-三氟乙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]苯基]咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(9.5 mg, 0.016 mmol)存於乙醇(0.15 ml)及DCM (0.05 ml)中之攪拌溶液。將硼氫化鈉混合物脫氣(3 $\times$ )並置於氮氣下。經由注射器將觸媒混合物轉移至硼氫化鈉反應混合物中。所得反應混合物為深色懸浮液，將其在室溫下攪拌。3小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得黑色殘餘物。藉由製備型反相 HPLC (C-18)純化殘餘物，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>之計算值為562.13，觀測值為m/e：563.14 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.12 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.57 (qt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H) 4.26 (s, 4H), 4.18 (dd, J = 5.6 Hz, J = 10.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 4.7 Hz, J = 10.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (qt, J = 9.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H)。

#### 實例16



2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-甲氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]

**呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶**

步驟A：2-[[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-甲氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷。將碘甲烷(40  $\mu$ l, 0.640 mmol)及氫化鈉(7.7 mg, 0.193 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(35.6 mg, 0.061 mmol)存於DMF (0.2 ml)中之攪拌溶液。在室溫下將反應混合物攪拌4小時。然後將反應混合物於EtOAc (40 ml)、水(10 ml)與2 N HCl (10 ml)之間分配。用水(2  $\times$  20 ml)及鹽水(1  $\times$  10 ml)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡琥珀色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中且裝載至500微米20 cm  $\times$  20 cm矽膠板上，使用70% EtOAc / 己烷顯影該矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽並用EtOAc (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈無色殘餘物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為593.21，觀測值為m/e：594.24 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.40 / 2 min)。

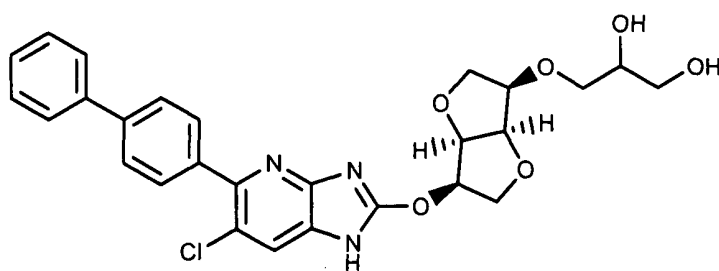
步驟B：2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-甲氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶。將TFA (0.7 ml, 9.09 mmol)添加至2-[[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-甲氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷存於DCM (0.7 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得無色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合

物。LC-MS： $C_{25}H_{22}ClN_3O_4$ 之計算值為463.13，觀測值為m/e：464.16 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.21 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 8.10 (s, 1H), 7.78 (ab qt, J = 8.2 Hz, J = 11.5 Hz, 4H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.62 (qt, J = 5.0 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 4.4 Hz, J = 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 5.4 Hz, 10.6 Hz, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)。

表4. 根據實例16中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構 | HPLC-質譜m/e |
|------|----|------------|
| 17   |    | 492.22     |
| 18   |    | 490.19     |

### 實例19



3-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]丙烷-1,2-二醇

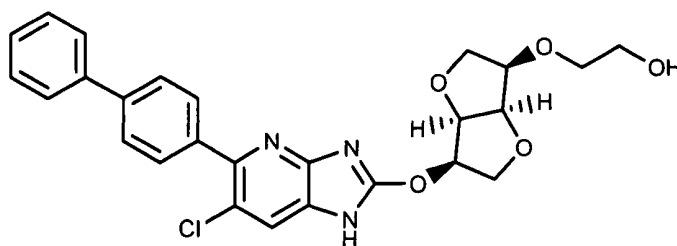
步驟A：3-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫

咪唑并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]丙烷-1,2-二醇。將過碘酸鈉(53.4 mg, 0.250 mmol)添加至 2-[[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-烯丙基氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪唑并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(68.9 mg, 0.111 mmol)及氯化釷(III)水合物(1.9 mg, 8.43  $\mu$ mol)存於乙腈(0.95 ml)及水(0.16 ml)中之攪拌懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物。4小時後，將額外過碘酸鈉(31.8 mg, 0.149 mmol)添加至反應混合物中。再2小時後，將反應混合物置於冰箱中過夜。自冰箱移除反應混合物且升溫至室溫，然後於EtOAc (40 ml)與飽和硫代硫酸鈉水溶液(30 ml)之間分配。形成無法分離之乳液，經由Celite™墊過濾。再分配兩相濾液且用EtOAc (2  $\times$  20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1  $\times$  15 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中且裝載至兩個500微米20 cm  $\times$  20 cm矽膠板上，使用10% MeOH / DCM顯影該等矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈無色殘餘物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si之計算值為653.23，觀測值為m/e：654.36 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.33 / 2 min)

步驟B：3-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪唑并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]丙烷-1,2-二醇。將TFA (0.25 ml, 3.24 mmol)添加至 3-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪唑并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]丙烷-1,2-二醇(6.1 mg, 9.32  $\mu$ mol)存於DCM (0.25 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。2.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物。將三甲基矽醇化鉀(9.2 mg, 0.072 mmol)添加至殘餘物存於THF (0.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1.5小時

後，將額外三甲基矽醇化鉀(18.2 mg, 0.142 mmol)添加至反應混合物中。再1.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得淡琥珀色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>之計算值為523.15，觀測值為m/e: 524.22 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.98 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.59 (qt, J = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.13-4.17 (m, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.54-3.81 (m, 6H)。

#### 實例20



**2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醇**

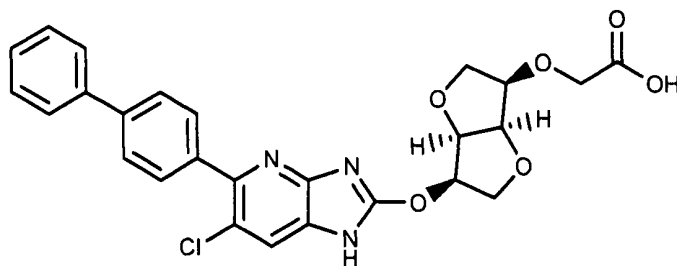
步驟A: 2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醇。將硼氫化鈉(3.1 mg, 0.082 mmol)添加至2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醛(11.1 mg, 0.018 mmol)存於已在冰浴中冷卻至0℃之MeOH (0.3 ml)中之攪拌溶液。1.5小時後，自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。在減壓下蒸發反應混合物以獲得呈白色殘

餘物形式之期望產物。LC-MS： $C_{32}H_{38}ClN_3O_6Si$ 之計算值為623.22，觀測值為 $m/e$ ：624.37 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.35 / 2 min)

步驟B：2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醇。

將TFA (0.25 ml, 3.24 mmol)添加至來自先前步驟之殘餘物存於DCM (0.25 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。2小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得無色殘餘物。將三甲基矽醇化鉀 (30.6 mg, 0.239 mmol)添加至殘餘物存於THF (0.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得白色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{26}H_{24}ClN_3O_5$ 之計算值為493.14，觀測值為 $m/e$ ：494.18 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.18 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 7.95 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 4H), 7.70 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.58 (qt,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.01 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.13-4.16 (m, 3H), 4.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 4H)。

### 實例21



2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]

吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙酸

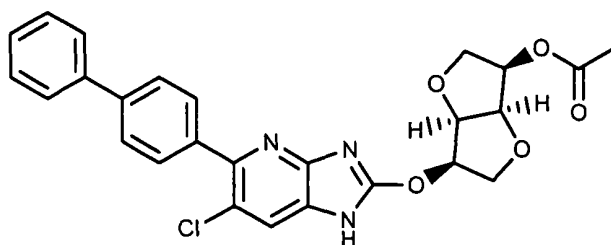
步驟A：2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙醛(13.8 mg, 0.022 mmol)存於四氯化碳(0.12 ml)、乙腈(0.09 ml)及水(0.15 ml)中之兩相攪拌混合物。在室溫下攪拌反應混合物。3小時後，將反應物於EtOAc (30 ml)與水(30 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 20 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中且裝載至500微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用94:5:1 DCM / MeOH / AcOH溶劑混合物將該矽膠板顯影兩次(每次顯影皆使用新鮮溶劑)。收集含有產物條帶之二氧化矽並用90:9:1 DCM / MeOH / AcOH溶劑混合物(80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈無色殘餘物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si之計算值為637.2，觀測值為m/e：638.33 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.35 / 2 min)

步驟B：2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]乙酸。

將TFA (0.5 ml, 6.49 mmol)添加至來自先前步驟之殘餘物存於DCM (0.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。3.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得黃色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100% 乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。

合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{26}H_{22}ClN_3O_6$ 之計算值為507.12，觀測值為 $m/e$ ：508.17 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.18 / 2 min)； $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 7.96 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.71 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.57 (qt,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.99 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.67 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (ab qt,  $J$  = 16.7 Hz,  $J$  = 50.4 Hz, 2H), 4.13-4.25 (m, 3H), 4.01 (dd,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H)。

## 實例22



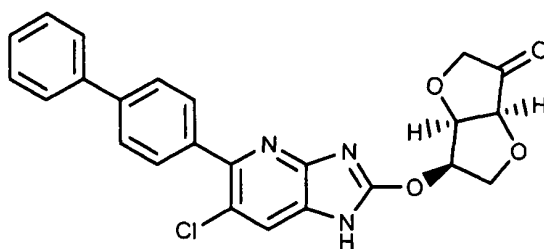
**[(3R,3aR,6R,6aR)-乙酸3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]酯**

步驟A：[(3R,3aR,6R,6aR)-乙酸3-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]酯。將三乙胺(22  $\mu$ l, 0.158 mmol)及乙醯氯(10  $\mu$ l, 0.141 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(44.5 mg, 0.077 mmol)存於DCM (0.77 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。3.5小時後，將額外三乙胺(22  $\mu$ l, 0.158 mmol)及乙醯氯(10  $\mu$ l, 0.141 mmol)添加至反應混合物中。再18.5小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得呈琥珀色殘餘物形式之期望產物。LC-MS： $C_{32}H_{36}ClN_3O_6Si$ 之計算值為621.21，觀測值為 $m/e$ ：622.30 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 1.40 / 2 min)



步驟B：[(3R,3aR,6R,6aR)-乙酸3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]酯。將TFA (0.5 ml, 6.49 mmol)添加至來自先前步驟之殘餘物存於DCM (0.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得琥珀色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為491.12，觀測值為m/e：492.20 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.22 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.55 (qt, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (qt, J = 6.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 5.9 Hz, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 7.2 Hz, J = 9.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。

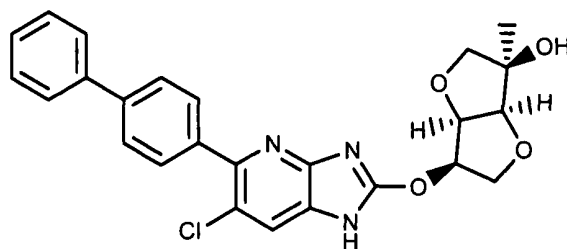
### 實例23



(3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮 在250 ml燒瓶中合併(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(5.00 g, 11.11 mmol)與存於DCM中之0.3 M戴斯-馬丁過碘烷(49.0 ml, 14.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。5.5小時後，將額外存於DCM (18.0 ml)中

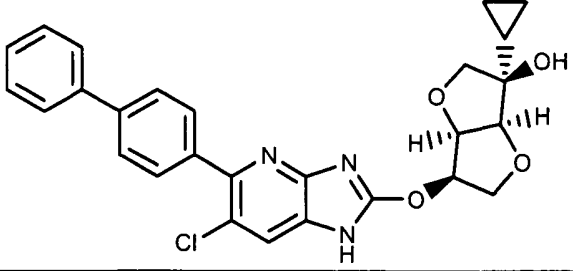
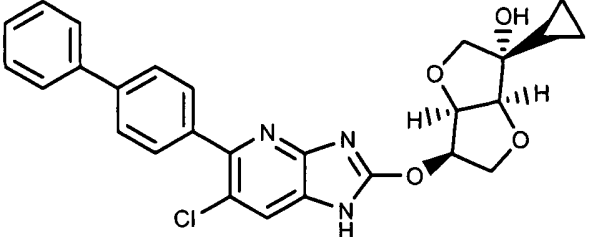
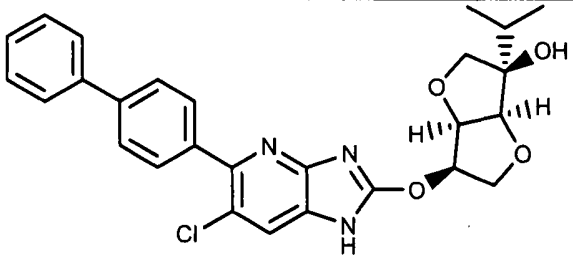
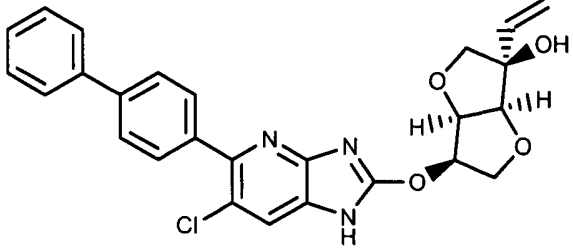
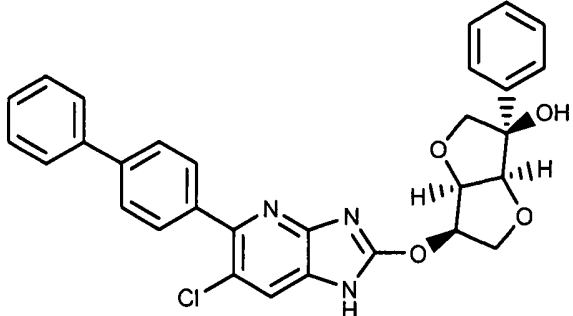
之戴斯-馬丁過碘烷(2.3407 g, 5.52 mmol)添加至反應混合物中。再20小時後，將額外存於DCM (9.0 ml)中之戴斯-馬丁過碘烷(1.01 g, 2.38 mmol)添加至反應混合物中。再5小時後，將額外戴斯-馬丁過碘烷(566.7 mg, 1.34 mmol)添加至反應混合物中。再16小時後，將反應混合物於EtOAc (400 ml)與水(200 ml)之間分配。白色固體沈澱以獲得白色稠懸浮液，經由Celite™墊過濾該懸浮液。分離兩相濾液。用EtOAc (2 × 50 ml)洗滌所過濾之固體。將額外EtOAc (50 ml)添加至每一洗滌液中，然後用每一EtOAc洗滌液萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 50 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得黃色殘餘物。將所過濾固體懸浮於DCM / MeOH (約300 ml)中。將存於水(100 ml)中之硫代硫酸鈉(4.72 g, 29.85 mmol)添加至懸浮液中，於1 L錐形瓶中攪拌該懸浮液。將5 N NaOH (10.0 ml, 50.0 mmol)添加至懸浮液中，此使得固體快速溶解。分離兩相混合物。用濃HCl水溶液將水層酸化至pH 5，從而產生白色沈澱。將飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至水層中以溶解沈澱，然後用DCM (3 × 100 ml)萃取水層。合併有機層，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 × 50 ml)及鹽水(1 × 50 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，與來自第一處理之材料合併，且在減壓下蒸發以獲得黃色泡沫。利用220 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-90% EtOAc / 己烷梯度藉由急驟層析純化泡沫。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：  
 $C_{24}H_{18}ClN_3O_4$ 之計算值為447.1，觀測值為m/e：448.15 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.55 (qt, J = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 5.7 Hz, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 5.1 Hz, J = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H)。

## 實例24

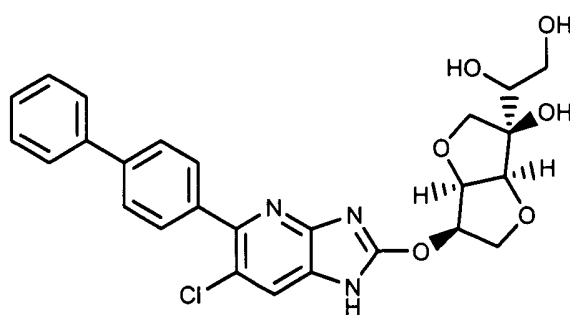


**(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-甲基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇** 將 (3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮 (21.4 mg, 0.048 mmol) 存於 THF (0.5 ml) 中之攪拌溶液脫氣(3×)並在冰浴中冷卻至 0°C 後置於氮氣下。將存於二乙醚中之 3.0 M 甲基溴化鎂 (0.16 ml, 0.480 mmol) 添加至反應混合物中。20 分鐘後，自浴移除反應混合物且升溫至室溫。1 小時後，經由移液管將反應混合物轉移至飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) 中，然後於 EtOAc (30 ml) 與水 (15 ml) 之間分配。用 EtOAc (2 × 20 ml) 萃取水層。合併有機層，用鹽水 (1 × 15 ml) 洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。藉由製備型反相 HPLC (C-18) 純化此材料，其中使用 30 × 150 mm Sunfire™ 管柱且用 20-80% 乙腈/水 + 0.05% TFA 梯度溶析，然後用 80% 乙腈/水 + 0.05% TFA 沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 之計算值為 463.13，觀測值為 m/e: 464.12 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.19 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 8.00 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.60 (qt, J = 5.1 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H)。

表5. 根據實例24中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜m/e |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 25   |    | 490.17     |
| 26   |    | 490.16     |
| 27   |    | 492.22     |
| 28   |  | 476.18     |
| 29   |  | 526.22     |

## 實例30

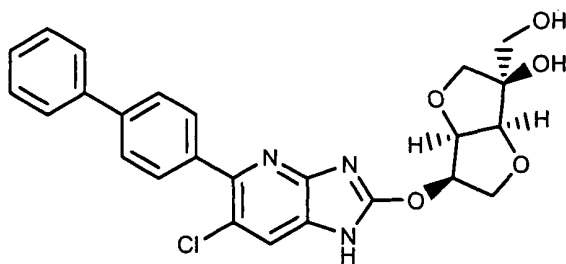


1-[(3R,3aR,6S,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡

**啉-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙烷-1,2-二醇**

將過碘酸鈉(21.9 mg, 0.102 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基]氧基]-6-乙炔基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇(23.4 mg, 0.049 mmol)及氯化鈮(III)水合物(1.0 mg, 4.44  $\mu$ mol)存於乙腈(0.42 ml)及水(0.07 ml)中之攪拌懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物。4小時後，將反應混合物於EtOAc (20 ml)與飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 ml)之間分配。用EtOAc (2  $\times$  20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1  $\times$  10 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc / MeOH中且裝載至500微米20 cm  $\times$  20 cm矽膠板上，使用5% MeOH / DCM將該矽膠板顯影兩次。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑且自乙醇及苯凍乾所得殘餘物以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：  
 $C_{26}H_{24}ClN_3O_6$ 之計算值為509.14，觀測值為m/e：510.12 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.15 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.84 (寬單峰，1H), 7.72-7.76 (m, 4H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.51 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H，次要異構體) 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H，主要異構體), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H，次要異構體) 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H，主要異構體), 4.26 (dd, J = 6.5 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 6.7 Hz, J = 9.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H，主要異構體), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H，次要異構體), 3.80-3.84 (m, 1H，主要異構體), 3.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H，主要異構體), 3.71-3.76 (m, 2H，次要異構體), 3.60-3.65 (m, 2H)。

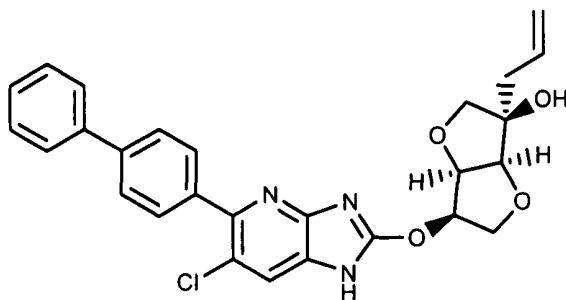
**實例31**



(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-(羥基甲基)-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇

將硼氫化鈉(1.3 mg, 0.034 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-甲醛(5.4 mg, 0.011 mmol)存於已在冰浴中冷卻至0℃之甲醇(0.5 ml)中之攪拌溶液。1.5小時後，將額外硼氫化鈉(3.0 mg, 0.079 mmol)添加至反應混合物中。再1.5小時後，將額外硼氫化鈉(2.8 mg, 0.074 mmol)添加至反應混合物中。另一小時後，將反應混合物置於冰箱中過夜。在早上，自冰箱移除反應混合物且置於冰浴中。將額外硼氫化鈉(3.2 mg, 0.085 mmol)添加至反應混合物中。1.5小時後，自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。藉由製備型反相HPLC (C-18)直接純化殘餘物，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為479.12，觀測值為m/e：480.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.86 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 4H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (qt, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 5.6 Hz, J = 10.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 5.1 Hz, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H)。

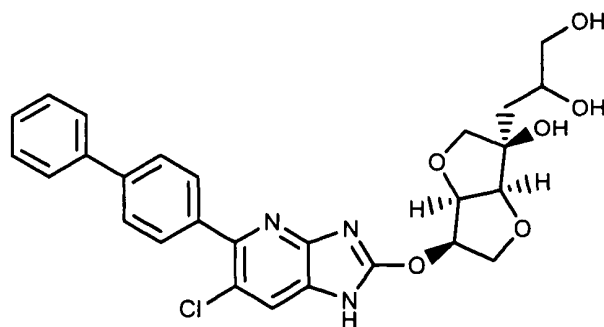
### 實例32



**(3R,3aR,6R,6aS)-6-烯丙基-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇**

將(3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮(314.3 mg, 0.702 mmol)存於THF (7.0 ml)中之攪拌懸浮液脫氣(3×)並在冰浴中冷卻至0℃後置於氮氣下。經6分鐘將存於醚中之1.0 M烯丙基溴化鎂(1.4 ml, 1.400 mmol)逐滴添加至反應混合物中。1小時後，自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。經由移液管將反應混合物轉移至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 ml)中，然後於EtOAc (100 ml)與水(50 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡黃色殘餘物。利用40 g二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>®管柱並採用0-80% EtOAc /己烷梯度藉由急驟層析純化殘餘物。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈無色殘餘物形式之標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為489.15，觀測值為m/e：490.19 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.23 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.81 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 4H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.90-5.99 (m, 1H), 5.53 (qt, J = 5.5 Hz, J = 10.8 Hz, 1H), 5.14 (寬雙峰，J = 12.9 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 3H), 3.67 (abqt, J = 8.5 Hz, J = 24.6 Hz, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H)。

### 實例33



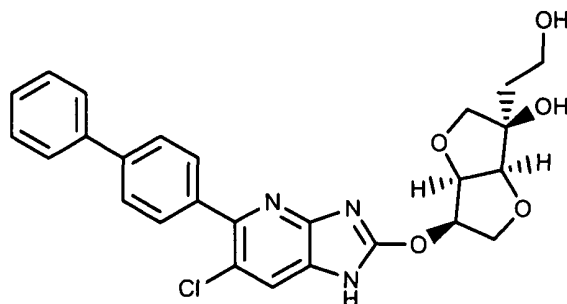
**3-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]丙烷-1,2-二醇**

將氯化釕(III)水合物(3.7 mg, 0.016 mmol)及過碘酸鈉(121.7 mg, 0.569 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aS)-6-烯丙基-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇(122.5 mg, 0.250 mmol)存於乙腈(2.14 ml)及水(0.36 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。3小時後，將反應混合物於EtOAc (75 ml)於飽和硫代硫酸鈉水溶液(40 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得無色殘餘物。將此材料溶解於EtOAc中且裝載至三個500微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用10% MeOH / DCM顯影該等矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽並用10% MeOH / DCM (80 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑且自乙醇及苯凍乾所得殘餘物以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>之計算值為523.15，觀測值為m/e：524.24 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.83 (s, 1H), 7.11-7.76 (m, 4H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H主要及次要異構體), 4.97-5.00 (m, 1H主要及次要異構體), 4.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H次要異構體), 4.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H主要異構體), 4.12-4.22 (m, 2H主要及次要異構體), 3.99-4.02 (m, 1H主要及次要



異構體), 3.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H主要異構體), 3.69-3.74 (m, 1H主要異構體, 2H次要異構體), 3.45-3.49 (m, 2H, 主要及次要異構體), 1.77-1.83 (m, 1H, 主要及次要異構體) 1.67-1.73 (m, 1H, 主要及次要異構體)。

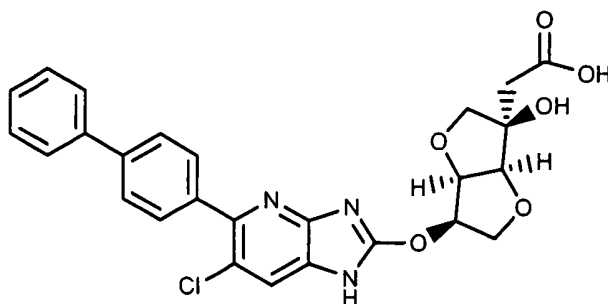
#### 實例34



**(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-(2-羥基乙基)-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-醇**  
 在冰浴中將 2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙醛(12.9 mg, 0.026 mmol)存於甲醇(0.5 ml)中之攪拌懸浮液冷卻至0℃。將硼氫化鈉(3.5 mg, 0.093 mmol)添加至反應混合物中，有氣體逸出。將反應混合物升溫至室溫過夜。第二天，藉由製備型反相 HPLC (C-18)直接純化反應混合物，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為493.14，觀測值為m/e：494.24 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.17 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.97 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.58 (qt,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.71 (abqt,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 21.2$

Hz, 2H), 1.85 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H)。

### 實例35

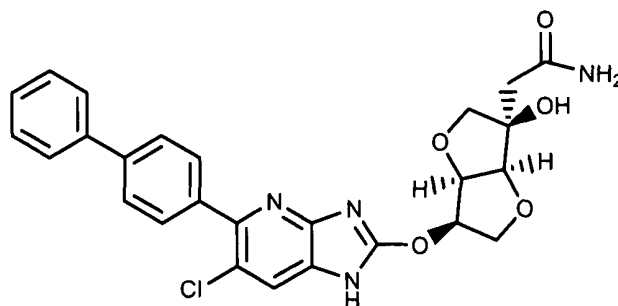


**2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙酸**

將過碘酸鈉(41.5 mg, 0.194 mmol)及氯化釕(III)水合物(1.5 mg, 6.65  $\mu$ mol)添加至2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙醛(32.4 mg, 0.066 mmol)存於四氯化碳(0.2 ml)、乙腈(0.2 ml)及水(0.26 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。6小時後，將反應混合物置於冰箱中過夜。在早上，自冰箱移除反應混合物且升溫至室溫。4小時後，將反應混合物於EtOAc (40 ml)與水(40 ml)之間分配。用EtOAc (2  $\times$  20 ml)萃取水層。合併有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得灰白色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>之計算值為507.12，觀測值為m/e：508.21 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.17 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.97 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.58 (qt,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.99 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.15-

4.21 (m, 2H), 3.83 (abqt,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 69.3$  Hz, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H)。

### 實例36

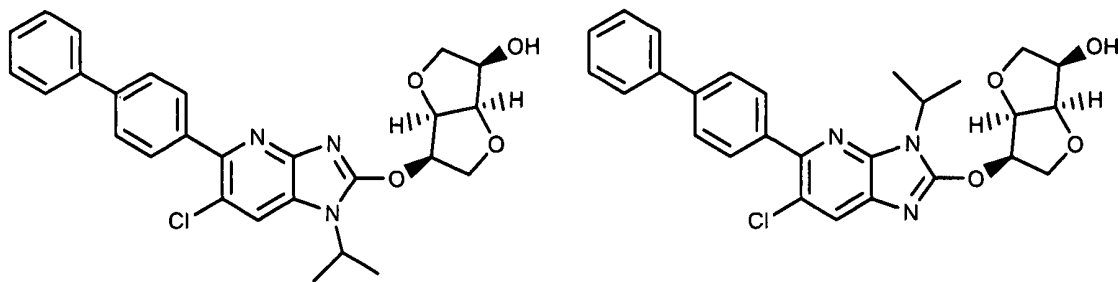


### 2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙醯胺

將三乙胺(7  $\mu$ l, 0.050 mmol)添加至2-[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-6-羥基-3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]乙酸(7.7 mg, 0.015 mmol)存於1,2-二甲氧基乙烷(0.3 ml)中之攪拌溶液。在冰浴中將反應混合物冷卻至0°C，然後添加氯甲酸乙酯(4.5  $\mu$ l, 0.047 mmol)。1小時後，向反應物中吹入氨達5分鐘。自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。40分鐘後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得白色殘餘物。合併1,2-二甲氧基乙烷(0.4 ml)及三乙胺(0.14 ml, 1.00 mmol)與殘餘物且在冰浴中將所得懸浮液冷卻至0°C。將氯甲酸乙酯(0.09 ml, 0.937 mmol)逐滴添加至反應混合物中。半小時後，向反應物中吹入氨達5分鐘。自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。20分鐘後，將三甲基矽醇鉀(23.2 mg, 0.181 mmol)添加至反應混合物中。40分鐘後，將額外三甲基矽醇鉀(50.8 mg, 0.396 mmol)添加至反應混合物中。再1小時後，將5 N NaOH (0.2 ml, 1.000 mmol)添加至反應混合物中。1.5小時後，將MeOH (0.5 ml)添加至反應混合物中。16小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得白色固

體。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化固體，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$ 之計算值為506.14，觀測值為 $m/e$ ：507.21 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 7.87 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 4H), 7.71 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.57 (qt,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 5.01 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 2H), 3.76 (abqt,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 22.4 Hz, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H)。

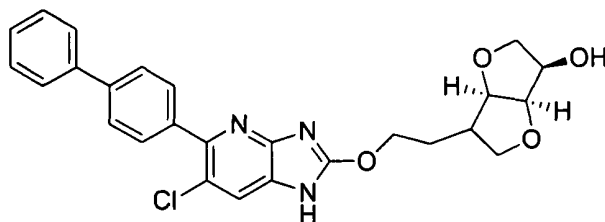
### 實例37



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-1-異丙基-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及  
 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-3-異丙基-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將  
 (3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮(27.8 mg, 0.062 mmol)存於THF (0.6 ml)中之攪拌溶液脫氣(3×)並在冰浴中冷卻至0℃後置於氮氣下。將存於2-甲基四氫呋喃中之2.9 M異丙基溴化鎂(0.22 ml, 0.638 mmol)緩慢添加至反應混合物中。10分鐘後，自冰浴移除反應混合物且升溫至室溫。1.5小時後，經由移液管將反應混合物轉移至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15 ml)中且將所得混合物於EtOAc (30 ml)與水(15 ml)

之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 15 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡黃色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併產物流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得白色固體狀標題化合物之混合物。LC-MS：  
 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為491.16，觀測值為m/e：492.19 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.25 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.86 (s, 1H次要異構體), 7.66-7.75 (m, 7H主要異構體, 6H次要異構體), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H次要及主要異構體), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H次要及主要異構體), 5.60 (qt, J = 5.8 Hz, J = 11.4 Hz, 1H主要異構體), 5.52-5.57 (m, 1H次要異構體), 5.07-5.10 (m, 1H次要異構體), 4.99 (t, J = 5.1 Hz, 1H主要異構體), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H主要異構體), 4.35-4.40 (m, 1H次要異構體), 4.30-4.34 (m, 1H主要異構體), 4.25 (dd, J = 6.1 Hz, J = 9.7 Hz, 1H主要及次要異構體), 4.14-4.21 (m, 1H次要異構體), 4.09 (dd, J = 5.7 Hz, J = 9.8 Hz, 1H主要及次要異構體), 3.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H主要及次要異構體), 3.83-3.89 (m, 1H, 主要及次要異構體), 3.63 (t, J = 8.5 Hz, 1H主要異構體), 3.56-3.59 (m, 1H次要異構體), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 6H主要異構體), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 6H次要異構體)。

### 實例38

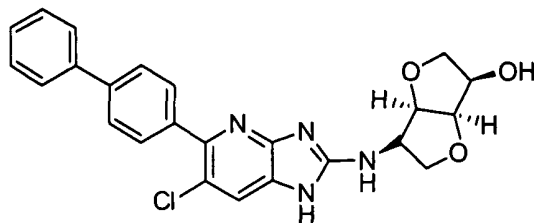
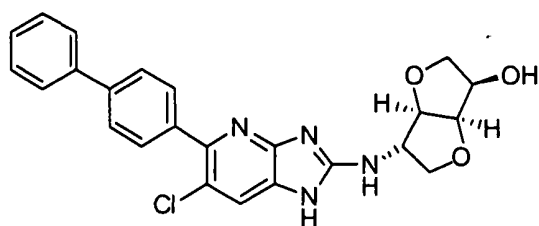


(3R,3aR,6aR)-6-(2-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)乙基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：5-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)六-氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 將2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呋(0.019 ml, 0.128 mmol)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-2-(甲基磺醯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(52.6 mg, 0.102 mmol)及2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六-氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙醇(38.4 mg, 0.133 mmol)存於DMF (1 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌過夜。添加水(20 mL)且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取混合物。用鹽水(飽和, 20 mL)洗滌合併之有機流份, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型TLC純化所得殘餘物, 用EtOAc / 異己烷(1:1)溶析以獲得標題化合物。LC-MS: C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為721.31, 觀測值為m/e: 722.39 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.58 / 2 min)。

步驟B：3R,3aR,6aR)-6-(2-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)乙基)六-氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將TFA (0.746 μl, 9.69 μmol)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(2-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六-氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)乙氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(7 mg, 9.69 μmol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌過夜。濃縮反應混合物且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化所得殘餘物, 用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析, 以獲得標題化合物。LC-MS: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為477.15, 觀測值為m/e: 500.26 (M+Na)<sup>+</sup> (Rt 1.19 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.79-7.69 (m, 7H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)。

## 實例39a及39b



(3R,3aR,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)胺基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：5-([1,1'-聯苯]-4-基)-N-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(次要) 及 5-([1,1'-聯苯]-4-基)-N-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺 將異丙醇鈦(IV) (0.039 ml, 0.133 mmol)添加至 5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(30 mg, 0.067 mmol)及(3aS,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3(2H)-酮(25.8 mg, 0.100 mmol)存於DCE (1 ml)中之攪拌混合物且在60℃下將混合物攪拌15 min。然後添加NaCNBH<sub>4</sub> (16.72 mg, 0.266 mmol)且在60℃下將反應混合物攪拌30 min。冷卻混合物，用乙酸乙酯(40 mL)/鹽水(飽和，30 mL)稀釋，在室溫下攪拌5 min。經由Celite™過濾反應混合物。(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥有機相，過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型TLC純化所得殘餘物，用EtOAc / 異己烷(1:2)溶析以獲得2種標題異構體。次要：LC-MS：C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為692.30，觀測值為m/e：693.45 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.40 / 2 min)；且主要：LC-MS：C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為692.30，觀測值為m/e：693.41 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.45 / 2 min)；

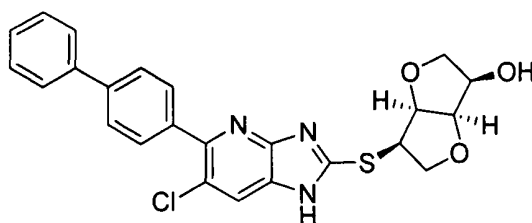
步驟B(a)：(3R,3aR,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)胺基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(次要異構體)將TFA (0.1 mL)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-N-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(次要異構體)(3.2 mg, 4.61  $\mu$ mol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌過夜。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化所得殘餘物，用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析，以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之計算值為448.13，觀測值為m/e：449.16 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.10 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.72 (m, 5H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 4.61 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H)。

(3R,3aR,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)胺基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(主要異構體)

步驟B(b)：將TFA (0.1 mL)添加至5-([1,1'-聯苯]-4-基)-N-((3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(主要異構體)(20 mg, 0.029 mmol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌過夜。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物，用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之計算值為448.13，觀測值為m/e：449.15 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.18 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.88-7.34 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H)。

#### 實例40





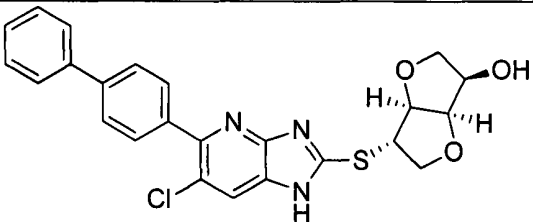
**(3R,3aR,6R,6aS)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

步驟A：**5-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(((3R,3aS,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)硫)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶** 將三苯基膦(34.1 mg, 0.130 mmol)及DEAD (0.021 ml, 0.130 mmol)添加至**5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇**(30.4 mg, 0.065 mmol)及**(3S,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**(25.4 mg, 0.097 mmol)存於THF (1 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌過夜。在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型TLC純化所得殘餘物，用EtOAc / 異己烷 (2:8)溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SSi<sub>2</sub>之計算值為709.26，觀測值為m/e：710.42 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.59 / 2 min)；

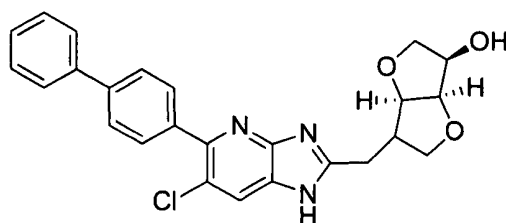
步驟B：**(3R,3aR,6R,6aS)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇** 將TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)添加至**5-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(((3R,3aS,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)硫)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶**(5.2 mg, 7.32 μmol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌混合物且在室溫下將混合物攪拌6 h。然後在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化所得殘餘物，用乙腈 / 水 + 0.1% TFA溶析，以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S之計算值為465.09，觀測值為m/e：466.14 (M+H)<sup>+</sup>

(Rt 1.20 / 2 min) ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.99 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 6H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 4H), 4.36 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.61 (m, 1H)。

表6. 根據實例40中之方法製備之化合物

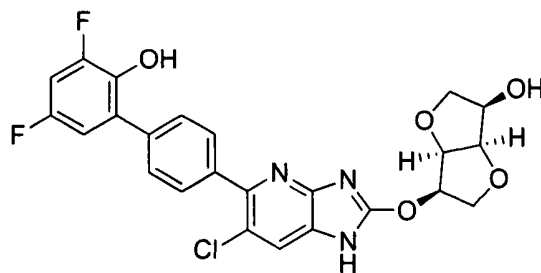
| 實例編號 | 結構                                                                                 | HPLC-質譜m/e |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 41   |  | 466.07     |

#### 實例42



(3R,3aR,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將亞磷酸三苯基酯(0.034 ml, 0.129 mmol)添加至6-([1,1'-聯苯]-4-基)-5-氯吡啶-2,3-二胺(31.9 mg, 0.108 mmol)及(3R,3aR,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(6 mg, 0.013 mmol)存於吡啶(0.5 ml)中之混合物且將混合物置於200°C下微波反應器中15 min。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型TLC純化所得殘餘物，用DCM/MeOH (20:1)溶析，且然後藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析，以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>之計算值為447.13，觀測值為m/e：448.15 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.13 / 2 min) ;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.23 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 6H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.90 (m, 1H)。

## 實例44



**(3S)-6-[[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-羥基-苯基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

步驟A：(3S)-6-[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-甲氧基-苯基)苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將LiOH (0.15 ml 3 M水溶液，0.45 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(16.3 mg, 0.020 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-溴苯基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(105.6 mg, 0.181 mmol)及(3,5-二氟-2-甲氧基-苯基)酮酸(52.5 mg, 0.279 mmol)存於二噁烷(1.45 ml)及水(0.21 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。18小時後，用反應混合物EtOAc (40 ml)稀釋，用水(3 × 20 ml)、鹽水(15 mL)洗滌且經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得油狀物。在製備型二氧化矽板(2 × 1000u 65% EtOAc/己烷)上純化油狀物並用EtOAc溶析以獲得油狀標題化合物。LC-MS：C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si之計算值為645.19，觀測值為m/e：646.16 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.38 / 2 min)。

步驟B：(3S)-6-[[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-甲氧基-苯基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

在燒瓶中合併(3S)-6-[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-甲氧基-苯基)苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六-氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(36.8 mg, 0.057 mmol)、甲

酸(0.6 ml, 15.6 mmol)與飽和水溶液KHSO<sub>4</sub> (0.05 ml)。邊攪拌邊將黃色溶液加熱至40℃。22小時後，將反應混合物冷卻至室溫，然後在冰浴中冷卻至0℃。然後將5 N NaOH (3 ml)添加至反應混合物中且將混合物升溫至室溫。用THF (2.0 ml)稀釋反應混合物以獲得渾濁混合物。20分鐘後，添加2 NHCl水溶液(1.1 mL)。將反應混合物於EtOAc (35 ml)與水(20 ml)之間分配，然後用鹽水(1 × 10 ml)洗滌有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得固體狀產物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為515.11，觀測值為m/e：516.10 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.22 / 2 min)。

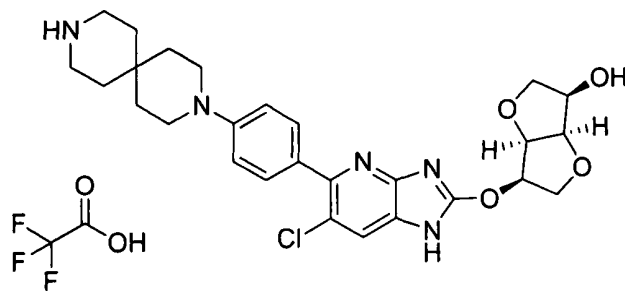
步驟C：(3S)-6-[[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-羥基-苯基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇在140℃油浴中將(3S)-6-[[6-氯-5-[4-(3,5-二氟-2-甲氧基-苯基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(5.2 mg, 0.01 mmol)及氯化鋰(45.0 mg, 1.06 mmol)存於DMF (0.5 mL)中之混合物加熱20小時且然後在150℃下再加熱3.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後使用100%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併所需流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為501.09，觀測值為m/e：502.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.83 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 4H), 6.93-6.98 (m, 2H), 5.55 (qt, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.60 (t, 1H)。

表7. 根據實例44中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構 | HPLC-質譜m/e |
|------|----|------------|
|------|----|------------|

|    |  |        |
|----|--|--------|
| 45 |  | 515.11 |
| 46 |  | 484.19 |
| 47 |  | 502.04 |
| 48 |  | 562.23 |

## 實例49



(3S)-6-[[6-氯-5-[4-(3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇；  
2,2,2-三氟乙酸

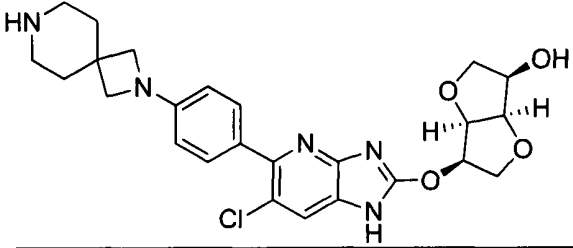
步驟A：3-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并-[3,2-b]咪喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯 在氮氣下將Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3.4 mg, 0.0037 mmol)及正丁基二金剛烷基膦

(catacxiu)(3.4 mg, 0.012 mmol, Aldrich)之混合物於二噁烷(0.25 mL)中合併，且在室溫下攪拌35分鐘。然後添加(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-溴苯基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(67 mg, 0.115 mmol)及3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯2,2,2-三氟乙酸(52.7 mg, 0.143 mmol)存於二噁烷(1.5 mL)中之溶液，然後添加2 M磷酸三鉀水溶液(0.5 mL, 1.0 mmol)。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下，然後加熱至105℃。17小時後，用EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物，用水(20 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，獲得油狀產物。在製備型二氧化矽板(2 × 1000u製備型tlc，用EtOAc顯影並溶析)上純化該油狀物，獲得固體狀標題化合物。C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Si 755.35，觀測值為m/e：756.16 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.22 / 2 min)。

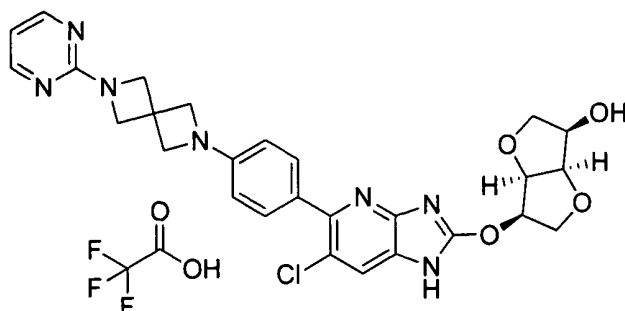
步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 2,2,2-三氟乙酸 在燒瓶中合併3-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯(43.9 mg, 0.058 mmol)、甲酸(1.5 mL)與飽和KH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液(0.2 mL)。在室溫下攪拌該黃色溶液。18小時後，將反應混合物於EtOAc (35 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)之間分配，且用額外EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(1 × 10 mL)洗滌合併之有機相，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發成黃色油狀物。將油狀物溶解於MeOH (1 mL)中，且添加3 N NaOH水溶液(6滴)。5分鐘後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱並用20-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈/水+ 0.05% TFA沖

洗。合併所需流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾，獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>之計算值為525.21，觀測值為m/e：526.02 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.88 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 5.55 (qt, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.25 (m, 2H)及1.85 (m, 4H)。

表8. 根據實例49中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                 | HPLC-質譜m/e |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 50   |  | 498.17     |

#### 實例51



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(6-嘧啶-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇2,2,2-三氟乙酸

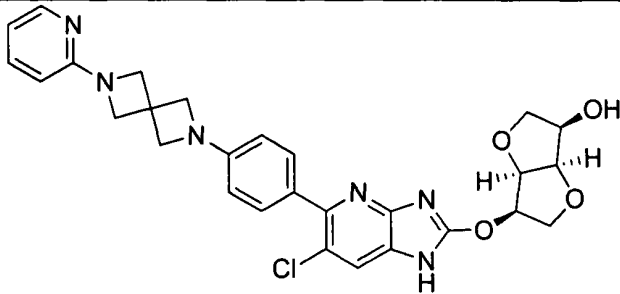
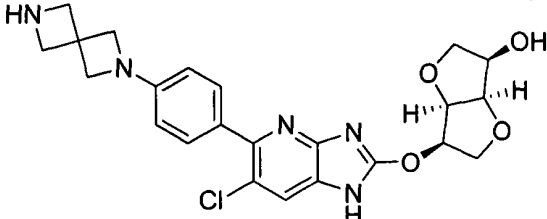
步驟A：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-[4-(6-嘧啶-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將RuPHOS 吶啉前觸媒(9.4 mg, 0.013 mmol, Strem)、6-嘧啶-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸(58 mg, 0.20 mmol)、磷酸三鉀(129 mg, 0.608 mmol)及(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-溴苯基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啖-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(80 mg, 0.137 mmol)存於二噁烷(1.0 ml)中之混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。22小時後，用EtOAc (20 ml)稀釋反應混合物，用水(20 ml)、鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得油狀物。在製備型二氧化矽板(1 × 1000u，用5% MeOH/DCM顯影並溶析)上純化油狀物以獲得呈位向異構體混合物形式之標題化合物。  
C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>Si 677.25，觀測值為m/e：678.30 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.07 / 2 min)。

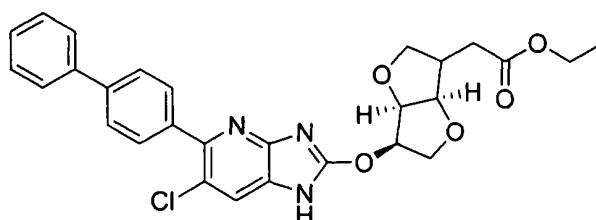
步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(6-噻啖-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啖-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 2,2,2-三氟乙酸 在室溫下攪拌(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-(6-噻啖-2-基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啖-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(54.3 mg, 0.08 mmol)存於TFA (0.5 mL)及DCM (0.5 mL)中之混合物。2小時後，蒸發反應混合物以獲得油狀物。將油狀物溶解於MeOH (1 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-100% 乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。合併所需流份，在減壓下蒸發，且自乙醇及苯凍乾以獲得固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>之計算值為547.17，觀測值為m/e：548.35 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.70 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 8.44 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 5.58 (qt, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 4.16 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.60 (t, 1H)。

表9. 根據實例51中之方法製備之化合物



| 實例編號 | 結構                                                                                 | HPLC-質譜m/e |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 52   |  | 547.34     |
| 53   |  | 470.29     |

## 實例54

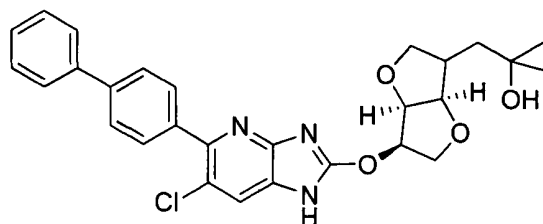


2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯

步驟A：2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯 在室溫下將2-[[6-氯-2-甲基磺醯基-5-(4-苯基苯基)咪唑并-[4,5-b]吡啶-1-基]-甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(357 mg, 0.694 mmol)、2-[(3aR,6R,6aR)-6-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯(180 mg, 0.832 mmol)及DBU (150  $\mu$ L, 0.995 mmol)存於DMF (1.0 ml)中之混合物攪拌1小時。用EtOAc (200 ml)稀釋反應混合物，用水(5 x 30 ml)、鹽水(1 x 10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得呈異構體混合物形式之標題化合物。C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si 649.24，觀測值為m/e：650.28 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.09及1.17 / 2 min)。

步驟B：2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯 在室溫下攪拌2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯(34 mg, 0.052 mmol)存於TFA (0.5 mL)及DCM (0.5 mL)中之混合物。1小時後，將反應混合物蒸發成油狀物，溶解於EtOH (1 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱並用20-100% 乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後用100%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為519.16，觀測值為m/e：520.22 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 0.74 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.87 (s, 1H), 7.75 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 5.57 (qt, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.10 (dd, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (dd, 1H)及1.27 (t, 3H)。

#### 實例55



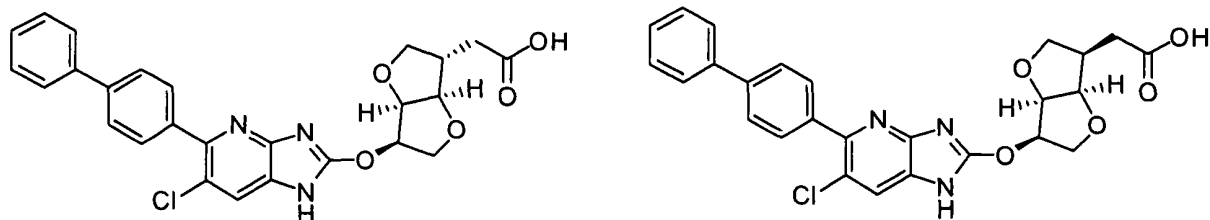
1-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]-2-甲基-丙-2-醇

步驟A：1-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]-2-甲基-丙-2-醇 將甲基溴化鎂(存於醚中之3 M) (0.308 mL, 0.923 mmol)快速添加至2-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯

基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯(100 mg, 0.154 mmol)存於THF (0.5 mL)中之冰冷混合物。在冰浴中將黃色溶液攪拌1小時，然後添加EtOAc (30 mL)及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)，且分離有機相，用鹽水(1×10 mL)洗滌，(MgSO<sub>4</sub>)乾燥，過濾且在減壓下濃縮以製造黃色油狀物。藉由製備型二氧化矽板(1×1000u製備型tlc，用EtOAc顯影，用10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶析)純化油狀物以獲得標題化合物。C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si 635.26，觀測值為m/e：636.31 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.04及次要1.11 / 2 min)。

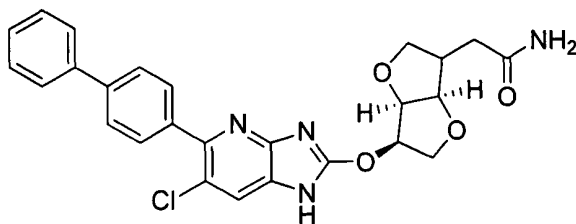
**步驟B：1-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]-2-甲基-丙-2-醇** 在室溫下攪拌1-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]-2-甲基-丙-2-醇(66 mg, 0.104 mmol)存於TFA (0.5 mL)及DCM (1.0 mL)中之混合物。1.5小時後，在減壓下濃縮反應混合物以獲得油狀物。將油狀物溶解於EtOH (1 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。主要異構體LC-MS：C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為505.18，觀測值為m/e：506.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.16 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.87 (s, 1H), 7.75 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 5.56 (qt, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.51 (dd, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.95 (dd, 1H), 1.58 (dd, 1H)及1.25 (s, 3H)。

#### 實例56及實例57



**2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸** 在室溫下將2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯(4.4 mg, 0.0085 mmol)及3 M氫氧化鈉(2.8  $\mu$ L, 0.085 mmol)存於乙醇(0.5 ml)中之混合物攪拌20分鐘。然後藉由製備型反相HPLC (C-18)純化反應混合物，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水溶析以獲得主要及次要異構體，凍乾該等異構體以獲得標題化合物。次要異構體：LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為491.12，觀測值為m/e：492.22 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.11 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.88 (s, 1H), 7.75 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 5.56 (qt, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.13 (dd, 2H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.72 (dd, 1H), 2.71 (m, 1H)及2.44-2.33 (m, 2H)。主要異構體：LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為491.12，觀測值為m/e：492.20 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.12 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.94 (s, 1H), 7.76 (ABq, 4H), 7.72 (d, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.12 (dd, 2H), 4.08-4.00 (m, 3H), 3.53 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.59 (m, 1H)及2.49 (dd, 1H)。

### 實例58

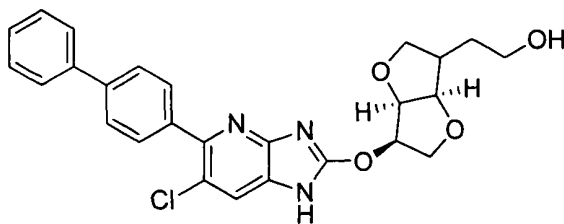


**2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙醯胺**

**步驟 A：** 2-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙醯胺 將濃縮氫氧化鉍(0.15 mL)添加至2-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙酸乙酯(41.1 mg, 0.063 mmol)存於乙醇(0.5 mL)中之溶液。在50度油浴中將溶液攪拌29小時。冷卻至室溫後，添加額外濃縮氫氧化鉍(0.3 mL)且在50度油浴中將混合物再加熱24小時。在真空下移除溶劑以獲得標題化合物。C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si 620.22，觀測值為m/e：621.38 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.98 / 2 min)。

**步驟 B：** 2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙醯胺 將2-[(3aR,6R,6aS)-6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]乙醯胺溶解於TFA (0.5 mL)及DCM (0.5 mL)中且在室溫下攪拌2小時。蒸發反應混合物以獲得油狀物。將油狀物溶解於甲醇(0.5 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。主要異構體 LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為490.14，觀測值為m/e：491.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.53 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.94 (s, 1H), 7.76 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 5.58 (qt, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.54 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H)及2.38 (dd, 1H)。

## 實例59



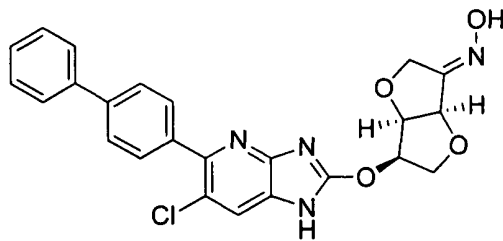
**2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]乙醇**

步驟A：2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]乙醇 將氯化鋰(2 mg, 0.047 mmol)及硼氫化鈉(90 mg, 2.38 mmol)添加至2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]乙酸乙酯(133 mg, 0.205 mmol)存於乙醇(2.0 mL)中之溶液。2.5小時後，添加額外硼氫化鈉(34 mg, 0.9 mmol)且將混合物再攪拌20小時。將混合物於乙酸乙酯(20 mL)/ 1 N HCl水溶液(4.5 mL)與水(5 mL)之間分配。用鹽水(1 × 5 mL)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。在製備型矽膠板(1 × 1000u製備型tlc -用5%甲醇/ DCM顯影並用10%甲醇/ DCM溶析)上純化粗殘餘物以獲得標題化合物。C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si 607.23，觀測值為m/e：次要異構體608.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.98 / 2 min)及主要異構體608.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.04 / 2 min)。

步驟B：2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]乙醇 將2-[(3aR,6R,6aS)-6-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]乙醯胺(84.6 mg, 0.139 mmol)溶解於TFA (0.5 mL)及DCM

(1.0 mL)中且在室溫下將反應物攪拌1小時。然後將反應混合物蒸發成油狀物，溶解於甲醇(0.5 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。主要異構體LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為477.15，觀測值為m/e：478.26 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.10 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.87 (s, 1H), 7.75 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 5.56 (qt, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04-3.96 (m, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.54 (dd, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)及1.77 (m, 2H)。

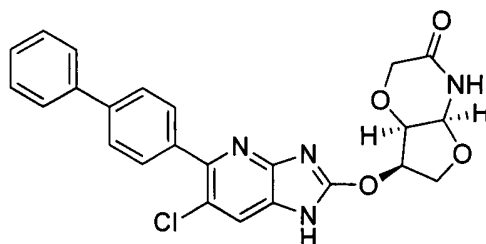
### 實例60



**(3R,3aS,6aR)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮** 在室溫下將(3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮(88 mg, 0.196 mmol)及脛基胺鹽酸鹽(39.5 mg, 0.568 mmol)存於吡啶(0.5 mL)中之混合物攪拌2小時。然後蒸發反應混合物以獲得泡沫，將該泡沫溶解於甲醇(2 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水溶析以獲得標題化合物。主要脛立體異構體LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為462.11，觀測值為m/e：463.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.20 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.94 (s, 1H), 7.76 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.27 (dd, 2H)及4.08 (dd,

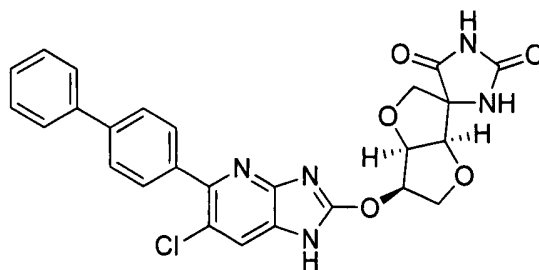
1H)。(含有少量次要手立體異構體)。

### 實例61



(4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基]氧基]-4a,6,7,7a-四氫-4*H*-呋喃并[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮 將 (3*R*,3a*S*,6a*R*)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-*b*]呋喃-6-酮肟(20 mg, 0.043 mmol)溶解於吡啶中且在冰浴中冷卻。一次性添加甲苯磺醯氯(21.2 mg, 0.11 mmol)且在冰浴中將混合物攪拌1小時。將混合物升溫至室溫且添加額外甲苯磺醯氯(17 mg, 0.09 mmol)。2小時後，將溶液於60度水浴中放置1.5小時且然後冷卻至室溫。蒸發反應混合物以獲得泡沫，將該泡沫溶解於甲醇(2 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為462.11，觀測值為*m/e*：463.95 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.25 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.93 (s, 1H), 7.78及7.73 (ABq, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.63 (ABq, 2H), 4.50 (dd, 2H)及4.45 (dd, 1H)。

### 實例62



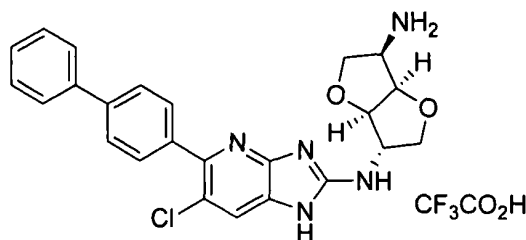
(3*R*,3a*S*,6a*R*)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-



**基]氧基]螺[3,3a,5,6a-四氫-2H-呋喃并[3,2-b]呋喃-6,5'-咪唑啉]-2',4'-二酮**

在室溫下將(3R,3aR,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,6a-四氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-酮(91 mg, 0.203 mmol)、碳酸銨(39.0 mg, 0.406 mmol)及氰化鉀(14.6 mg, 0.224 mmol)存於甲醇(0.4 ml)中之混合物攪拌22小時。將混合物於40度油浴中再放置23小時。然後將反應混合物於乙酸乙酯(30 mL)與水(20 mL)之間分配，用鹽水(1 × 5 mL)洗滌，MgSO<sub>4</sub>，過濾且蒸發以獲得殘餘物。將殘餘物溶解於二甲基亞砜中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱並用20-80%乙腈/水溶析以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之計算值為517.12，觀測值為m/e：518.19 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.17 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.94 (s, 1H), 7.76 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.26 (dd, 2H), 4.19 (dd, 1H), 4.11 (d, 1H)及3.95 (d, 1H)。

**實例63**



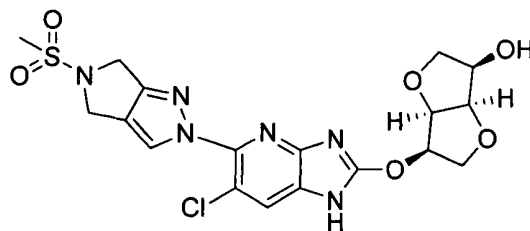
**(3R,3aR,6S,6aR)-N6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二胺2,2,2-三氟乙酸**

步驟A：N-[(3S,3aR,6R,6aR)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]胺基甲酸第三丁基酯 將DBU (18.3 μL, 0.122 mmol)添加至2-[[6-氯-2-甲基磺醯基-5-(4-苯基苯基)咪唑并[4,5-

b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(50 mg, 0.097 mmol)及N-[(3S,3aR,6R,6aR)-3-胺基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并-[3,2-b]呋喃-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(72.6 mg, 0.297 mmol)存於DMF (0.39 mL)中之混合物。18小時後，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(5 × 20 mL)洗滌。分離有機層，用鹽水(1 × 10 mL)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。然後在製備型矽膠板(1 × 1000u-用30% EtOAc/己烷顯影並用EtOAc溶析)上純化粗反應混合物以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為677.28，觀測值為m/e：次要異構體678.31 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.34 / 2 min)及主要異構體608.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.04 / 2 min)。

步驟B：(3R,3aR,6S,6aR)-N6-[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二胺2,2,2-三氟乙酸 將N-[(3S,3aR,6R,6aR)-3-[[6-氯-5-(4-苯基苯基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.1 mg, 0.0016 mmol)溶解於TFA (0.2 mL)及DCM (0.5 mL)中且在室溫下攪拌1小時。然後蒸發反應混合物以獲得油狀物，將該油狀物溶解於甲醇(0.5 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。主要異構體LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>之計算值為447.15，觀測值為m/e：448.24 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.96 / 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.82 (s, 1H), 7.76 (ABq, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.52 (br d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.96 (m, 1H)及3.82 (dd, 1H)。

#### 實例64



**(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(5-甲基磺醯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

步驟A：[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷2,2,2-三氟乙酸將(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(25  $\mu$ L, 0.158 mmol)、碘化銅(I) (4.0 mg, 0.021 mmol)、磷酸三鉀(69.7 mg, 0.328 mmol)、4,6-二氫-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(42.7 mg, 0.204 mmol)及[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(84 mg, 0.145 mmol)存於二噁烷(1.0 ml)中之混合物脫氣(3 $\times$ )並置於氮氣下然後加熱至100 $^{\circ}$ C。6小時後，用EtOAc (30 ml)稀釋反應混合物，用水(20 ml)、鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得油狀物。在製備型二氧化矽板(1  $\times$  1000u，用1:1 EtOAc/己烷顯影)上純化油狀物。將所得固體(86.4 mg, 0.131 mmol)溶解於TFA (1.0 mL)及DCM (1.0 mL)中且在室溫下攪拌。1小時後，蒸發反應混合物以獲得油狀物，自甲醇及苯凍乾該油狀物以獲得固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si之計算值為558.22，觀測值為m/e：559.27 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.15 / 2 min)。

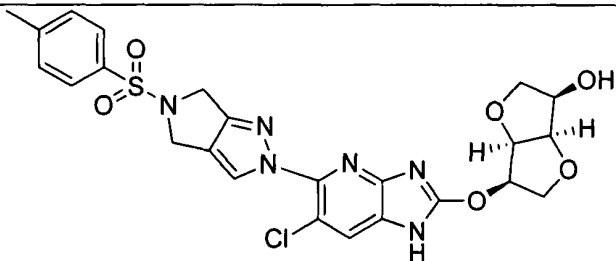
步驟B：[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(5-甲基磺醯基-4,6-二氫吡咯并-[3,4-c]吡啶-2-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-

**2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷** 將三乙胺(91  $\mu$ L, 0.653 mmol)添加至[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并-[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷2,2,2-三氟乙酸(86.4 mg, 0.128 mmol)及甲磺醯氯(16  $\mu$ L, 0.205 mmol)存於DCM (1.0 ml)中之冰冷混合物。20分鐘後，用EtOAc (30 ml)、水(20 ml)及2 N HCl (2 mL)稀釋反應混合物。用鹽水(10 mL)洗滌EtOAc層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得油狀物。在製備型二氧化矽板(2  $\times$  1000u，用1:1 EtOAc/己烷顯影)上純化油狀物以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>SSi之計算值為636.20，觀測值為m/e：637.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.35 / 2 min)。

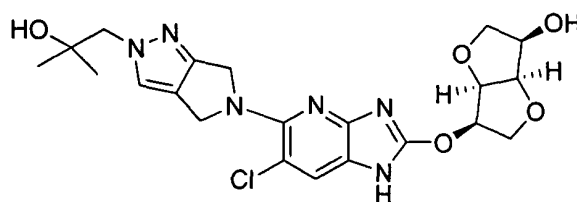
**步驟C：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(5-甲基磺醯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇** 在氮氣下將乙酸鈹(2.5 mg, 0.011 mmol)及DPPP (1.6 mg, 0.0039 mmol)存於乙醇(0.1 mL)中之混合物攪拌20分鐘。將所得深色懸浮液添加至硼氫化鈉(18 mg, 0.476 mmol)及[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[1-烯丙基-6-氯-5-(5-甲基磺醯基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(50.6 mg, 0.079 mmol)存於乙醇(0.9 mL)中之混合物。在室溫下在氮氣氛下將反應物攪拌2.5小時。然後直接在製備型二氧化矽板(1  $\times$  1000u，用5% MeOH/DCM顯影)上純化反應混合物。將所得固體溶解於存於THF中之1 M TBAF (0.1 mL, 0.1 mmol)中且在室溫下攪拌1小時。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(10 mL)洗滌。用鹽水(1  $\times$  5 mL)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。將所得固體溶解於甲醇(1.0 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30  $\times$  150

mm Sunfire™管柱並用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S之計算值為482.08，觀測值為m/e：483.12 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.97/ 2 min)；<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.47 (dd, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H)及3.02 (s, 3H)。

表10. 根據實例64中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                 | HPLC-質譜m/e |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 65   |  | 559.18     |

#### 實例66



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]-吡啶-5-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

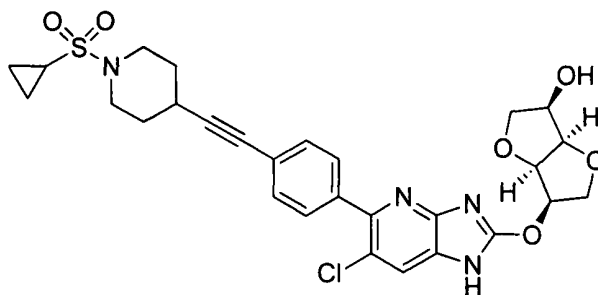
步驟A：1-[5-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-1-烯丙基-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-2-醇 將Ruphos吲哚啉前觸媒(12.6 mg, 0.017 mmol, Strem)、1-(5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-甲基-丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸(102 mg, 0.346 mmol)、磷酸三鉀(184 mg, 0.865 mmol)及[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六

氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(100 mg, 0.173 mmol)存於二噁烷(1.0 ml)中之混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至110℃。18小時後，將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (30 ml)稀釋，用水(20 ml)、鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得油狀物。在製備型二氧化矽板(1 × 1000u，用EtOAc顯影並溶析)上純化油狀物以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為630.28，觀測值為m/e：631.27 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.36 / 2 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 在氮氣氛下在50度油浴中將四(三苯基磷)鈰(0) (3.7 mg, 0.003 mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸(10.2 mg, 0.066 mmol)及1-[5-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基]氧基]-1-烯丙基-6-氯-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]-2-甲基-丙-2-醇(20.6 mg, 0.033 mmol)存於乙醇(0.5 ml)中之混合物加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫且直接在製備型二氧化矽板(1 × 1000u，用5% MeOH/ DCM顯影)上純化。將所得固體(18 mg, 0.030 mmol)溶解於存於THF中之1 M TBAF (0.1 mL, 0.1 mmol)中且在室溫下攪拌3小時。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋混合物且用水(10 mL)洗滌。用鹽水(1 × 5 mL)洗滌有機層，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。將所得固體溶解於甲醇(1.0 mL)中且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+0.05% TFA梯度溶析。凍乾所需流份以獲得固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>之計算值為476.16，觀測值為m/e：477.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.01/ 2 min) <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CD<sub>3</sub>OD): 7.66 (s, 1H), 7.45

(s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 6H), 3.90 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H)及1.20 (s, 6H)。

### 實例67

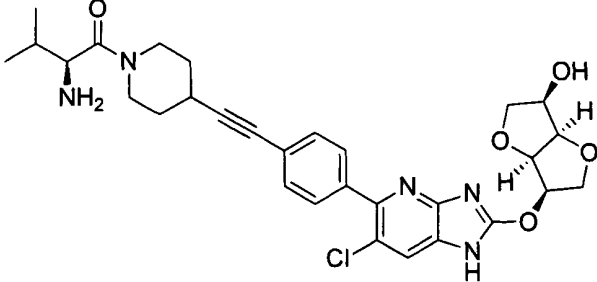
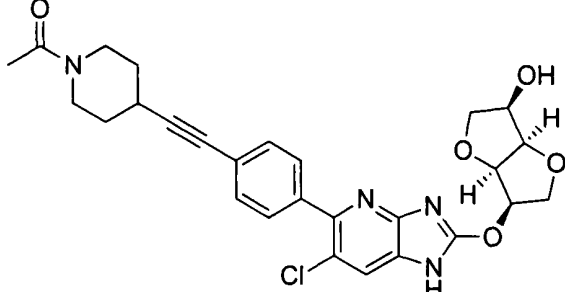
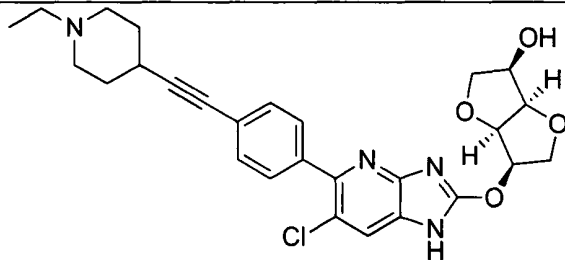
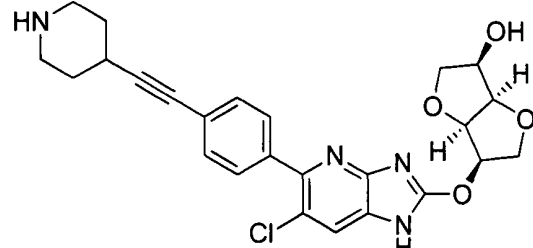


**(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-(4-((1-(環丙基磺酰基)六氫吡啶-4-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇**

向2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六-氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(六氫吡啶-4-基乙炔基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(33 mg, 0.045 mmol)存於無水二氯甲烷(1.00 mL)中之攪拌溶液添加DIEA (0.016 mL, 0.091 mmol)及環丙基磺酰氯(14.6 mg, 0.113 mmol)。2小時後，將混合物直接裝載至Biotage™ 10G矽膠SNAP柱上並採用線性梯度：25管柱體積之存於1:1己烷/DCM中之0-50% EtOAc。合併期望產物流份且在減壓下濃縮以提供無色油狀物。將所得無色油狀物溶解於甲酸(1.0 mL)中，然後添加飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液(0.25 mL)且在50℃下攪拌混合物。2小時後，將反應將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(120 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層以提供白色固體，將該白色固體溶解於甲醇(5 mL)中且然後用氫氧化鈉水溶液(3 N, 1.0 mL)處理。攪拌10分鐘後，用1 N HCl水溶液(3.0 mL)中和混合物，且傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(40 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 60 mL)萃取水性混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。將所得白色固體溶解於乙腈/水混合物中，冷卻至-78℃，且然後

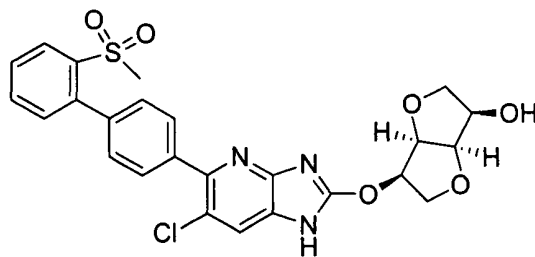
凍乾至乾燥以提供白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{28}H_{29}ClN_4O_6S$  之計算值為584.15，觀測值為 $m/e$ ：585.14 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.95 / 4 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ( $CD_3OD$ ): 7.78 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 4.3$ Hz, 2H), 5.52 (q,  $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.95 (t,  $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.45 (t,  $J = 5.0$ Hz), 4.27 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.03 (m, 4H)。

表11. 根據實例67中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜 $m/e$ |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 68   |   | 580.19        |
| 69   |  | 523.14        |
| 70   |  | 509.22        |
| 71   |  | 481.12        |



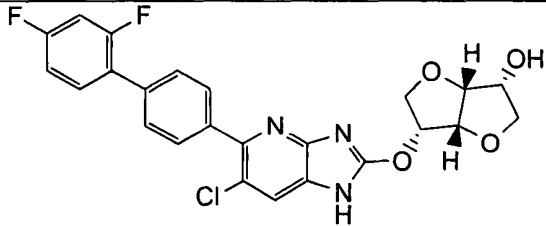
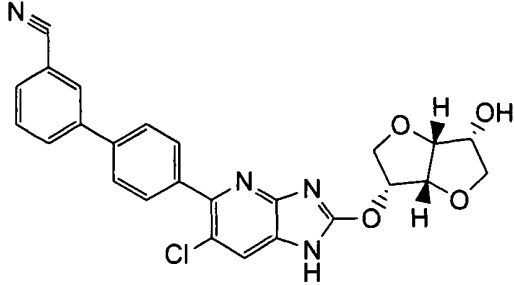
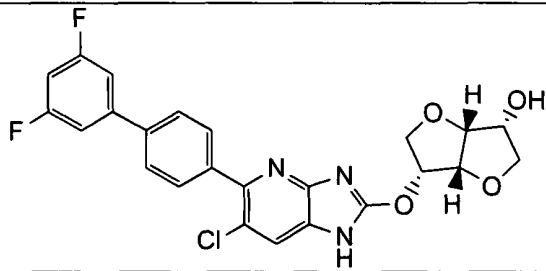
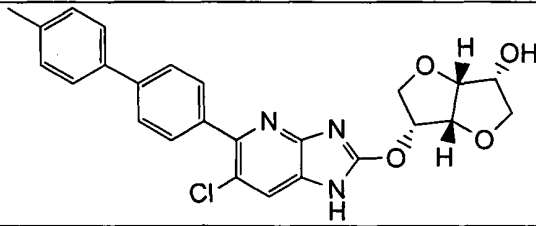
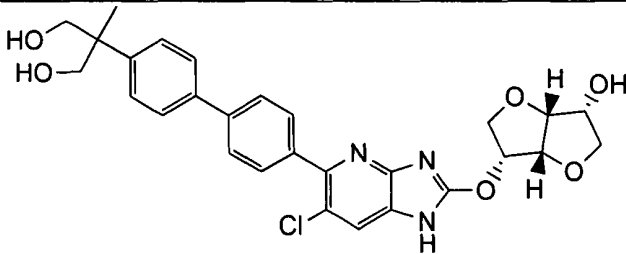
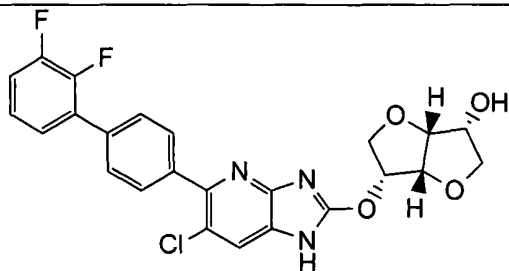
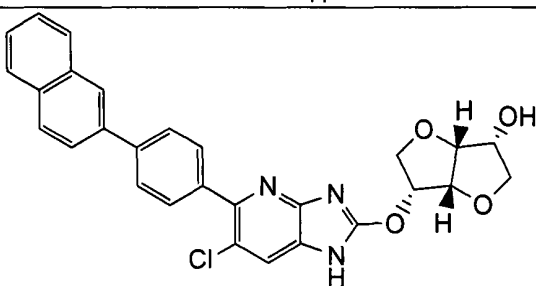
## 實例72

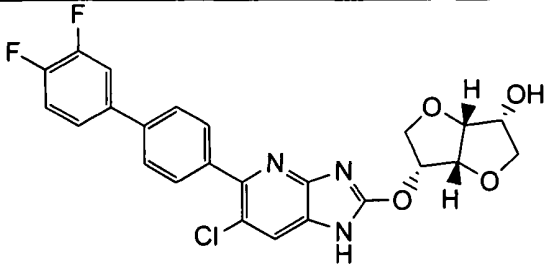
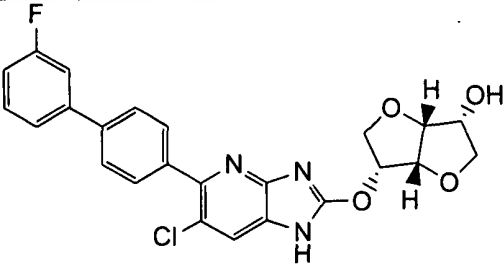
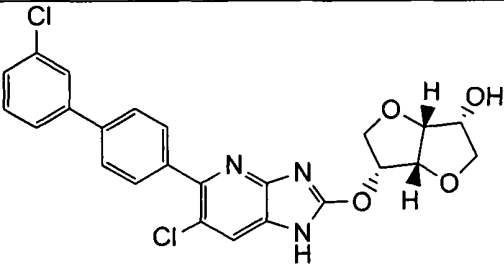
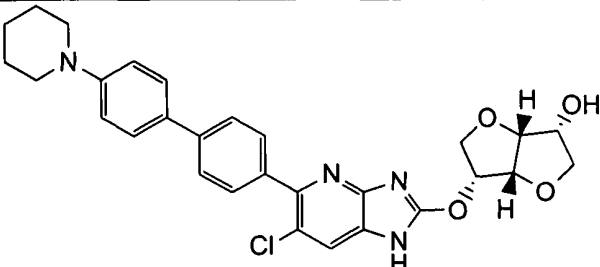
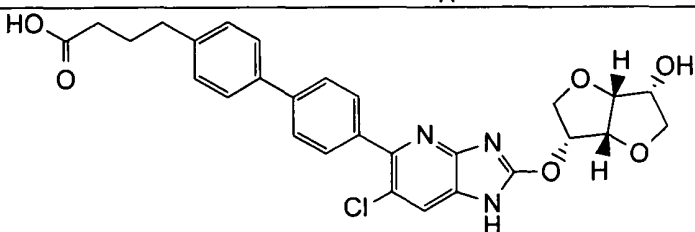
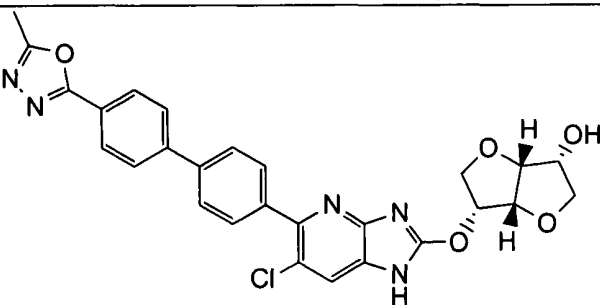
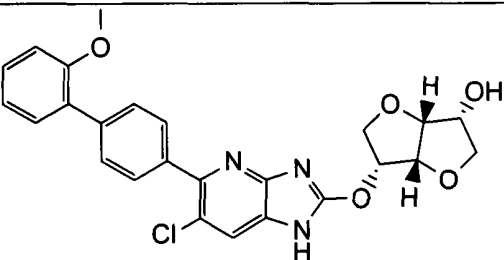


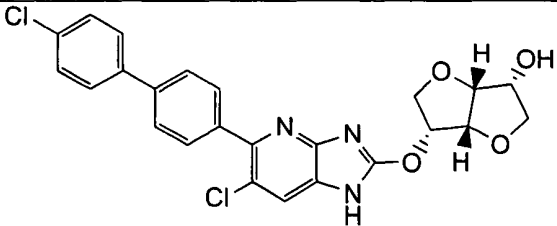
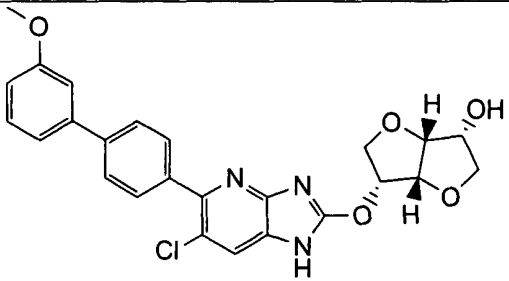
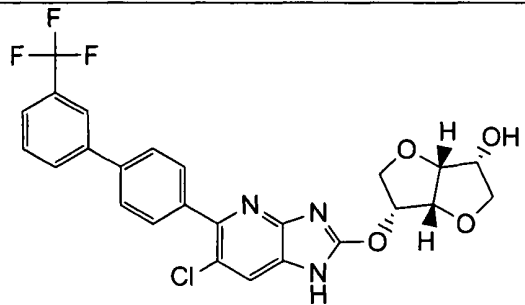
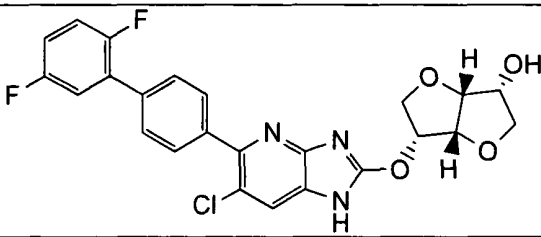
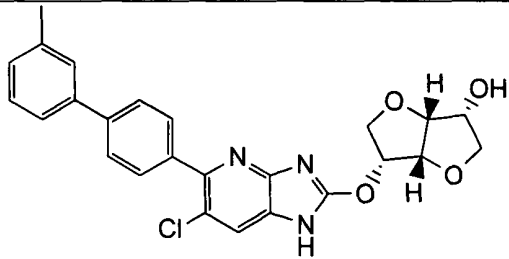
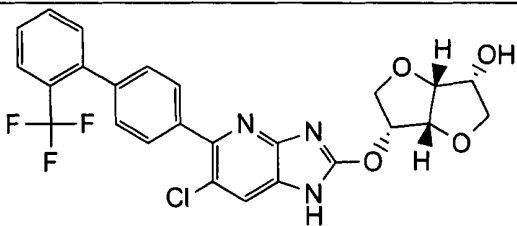
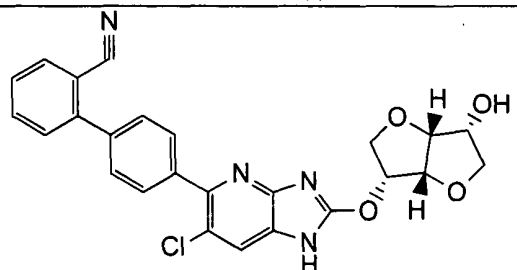
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(3',4'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向存於無水二甲基乙醯胺(0.4ml)中之(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并-[3,2-b]呋喃-3-醇(15.0 mg, 0.030mmol)及1-溴-2-(甲基磺醯基)-苯(8.47 mg, 0.036 mmol)通入N<sub>2</sub>且然後在N<sub>2</sub>流下添加氯[(三-第三丁基磷)-2-(2-胺基聯苯)]鈦(II) (3.08 mg, 0.006 mmol)及磷酸三鉀(0.09 ml, 0.09 mmol)。將混合物於80℃下加熱過夜。用0.5 ml DMA稀釋所得殘餘物，過濾且藉由質量定向(mass-directed)反相(用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析)純化以獲得標題產物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S之計算值為527.09，觀測值為m/e：528.09 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.62/2.00 min)。

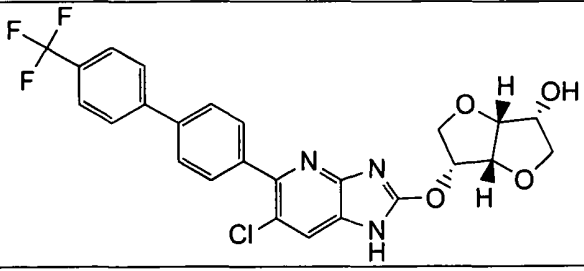
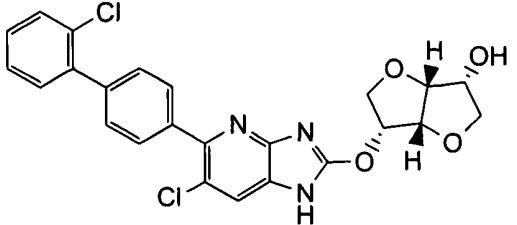
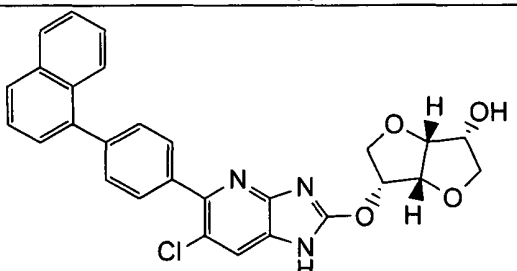
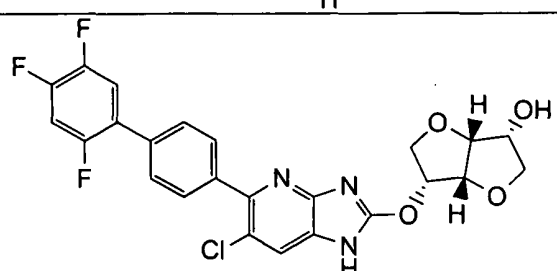
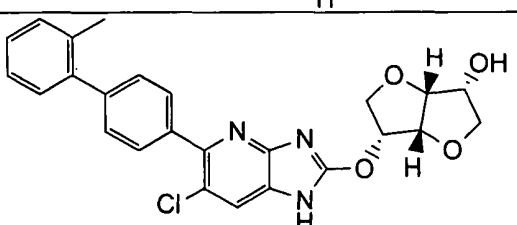
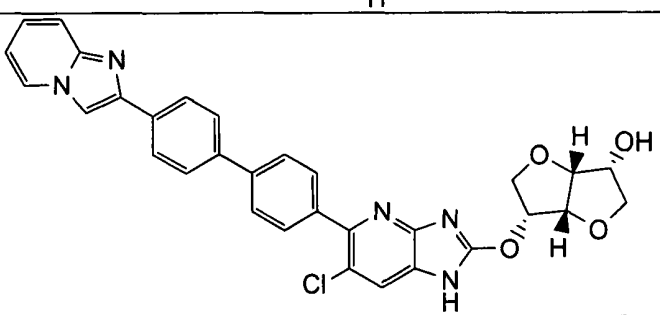
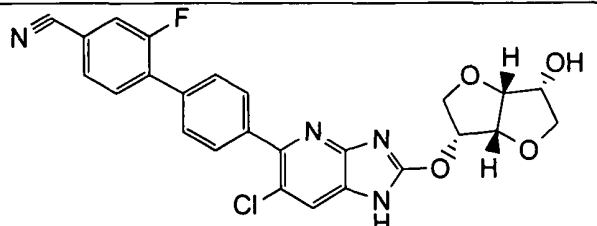
表12. 根據實例72中之方法製備之化合物

| 實例 | 結構 | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----|----|----------------------------|
| 73 |    | 532.13                     |
| 74 |    | 528.09                     |

|    |                                                                                      |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 75 |    | 486.1  |
| 76 |    | 475.11 |
| 77 |    | 486.1  |
| 78 |   | 464.13 |
| 79 |  | 538.17 |
| 80 |  | 486.1  |
| 81 |  | 500.13 |

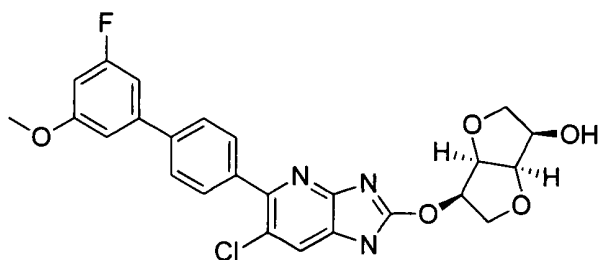
|    |                                                                                      |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 82 |    | 486.1  |
| 83 |    | 468.11 |
| 84 |    | 484.08 |
| 85 |   | 533.19 |
| 86 |  | 536.15 |
| 87 |  | 532.13 |
| 88 |  | 480.13 |

|    |                                                                                      |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 89 |    | 484.08 |
| 90 |    | 480.13 |
| 91 |    | 518.1  |
| 92 |   | 486.1  |
| 93 |  | 464.13 |
| 94 |  | 518.1  |
| 95 |  | 475.11 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 96  |    | 518.1  |
| 97  |    | 484.08 |
| 98  |    | 500.13 |
| 99  |   | 504.09 |
| 100 |  | 464.13 |
| 101 |  | 566.15 |
| 102 |  | 493.1  |

|     |  |        |
|-----|--|--------|
| 103 |  | 482.12 |
| 104 |  | 478.15 |
| 105 |  | 521.19 |

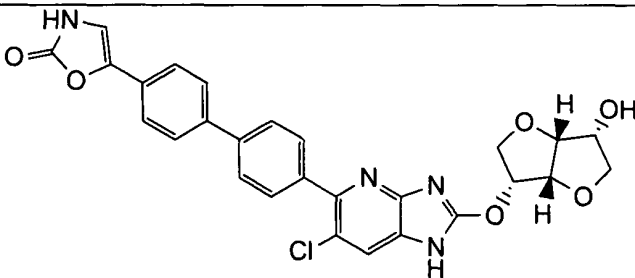
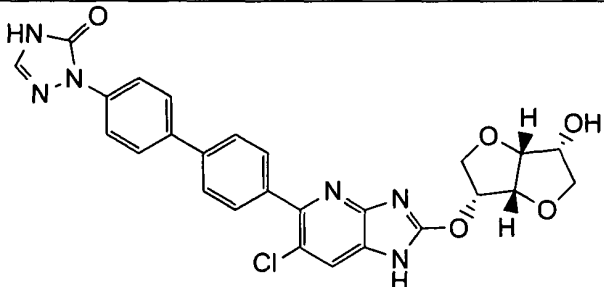
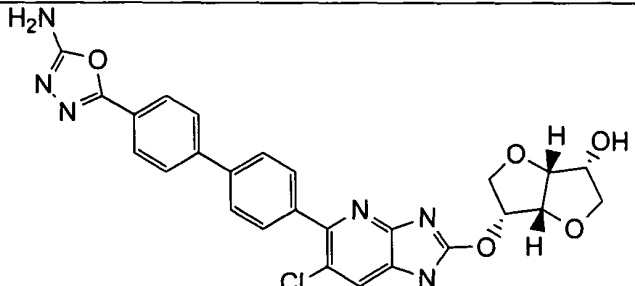
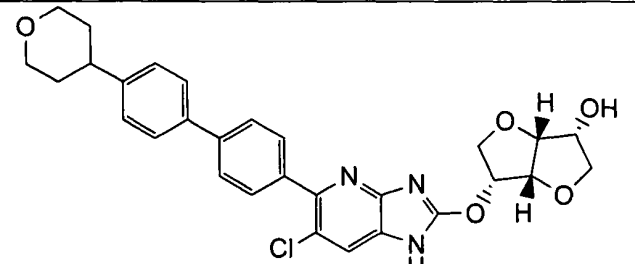
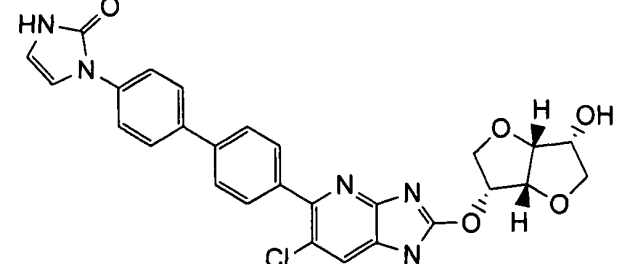
## 實例106

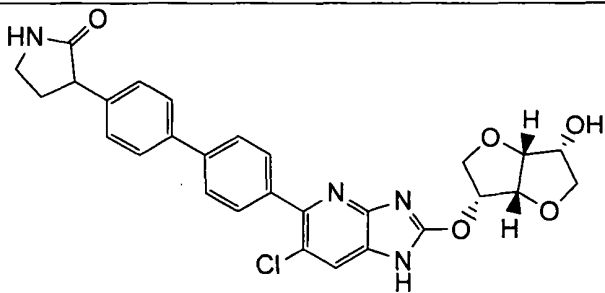
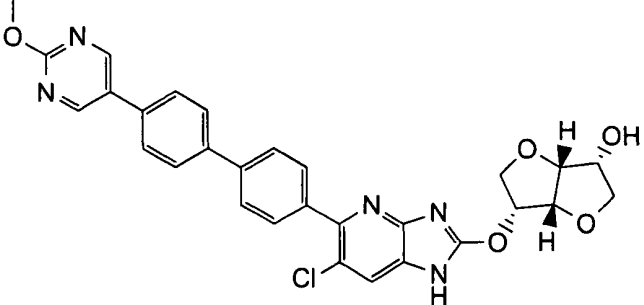
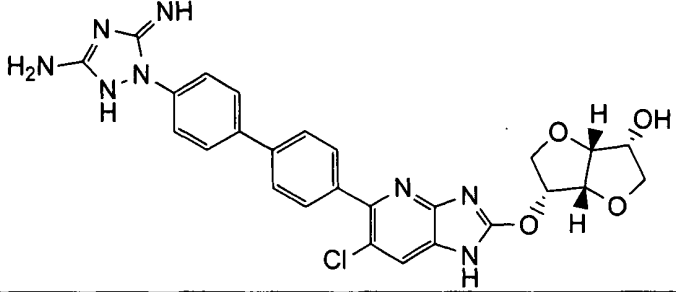
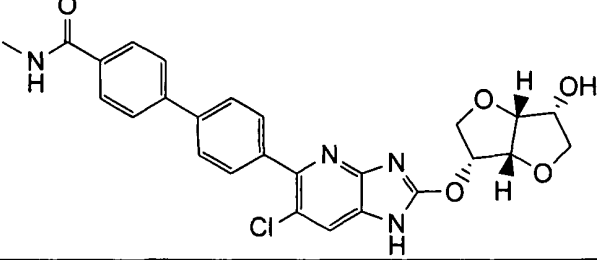
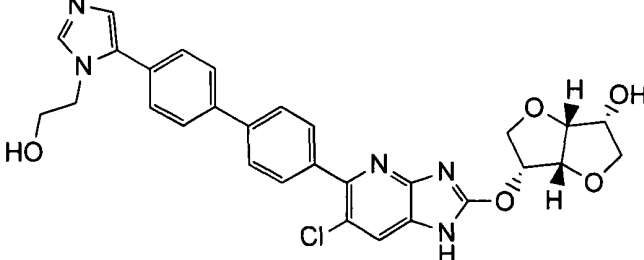
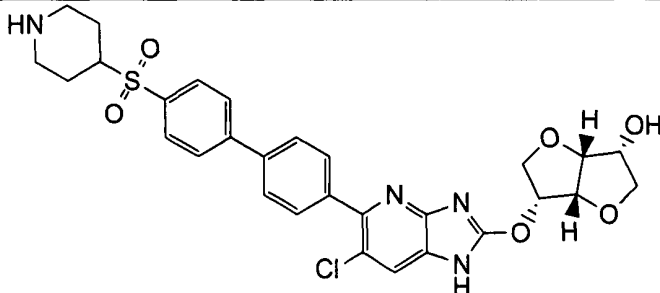


(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(3'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向存於無水二噁烷(0.4 ml)中之(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1-((2-(三甲基-矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(40mg, 0.063 mmol)及1-溴-3-氟-5-甲氧基苯(15.62 mg, 0.076 mmol)通入N<sub>2</sub>且然後在N<sub>2</sub>流下添加氯[(三-第三丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈹(II) (6.5 mg, 0.013 mmol)及磷酸三鉀(0.191 ml, 0.191 mmol)。將混合物於60℃下加熱過夜。然後用DCM萃取粗混合物。用水洗滌合併之有機萃取物且在減壓下蒸發。將1 mL 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>與TFA添加至所得殘餘物中且將溶液攪拌2 h。然後在減壓下蒸發溶劑以獲得琥珀色殘餘物。用1.5 ml

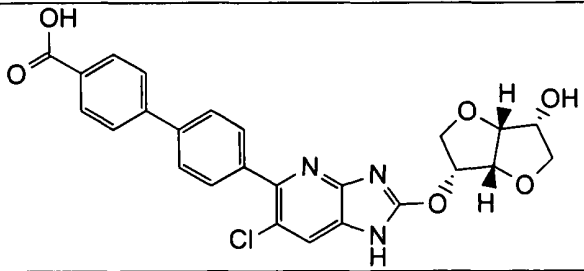
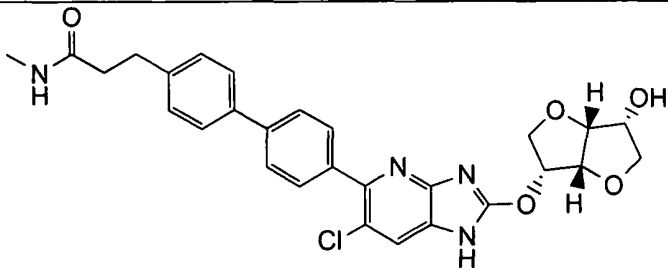
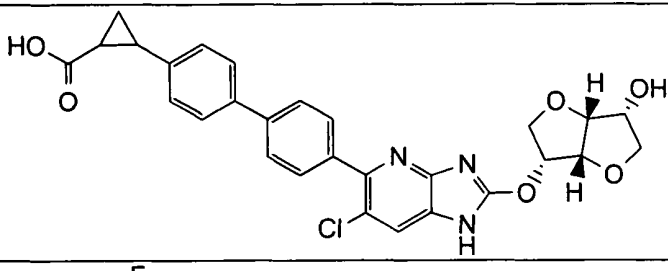
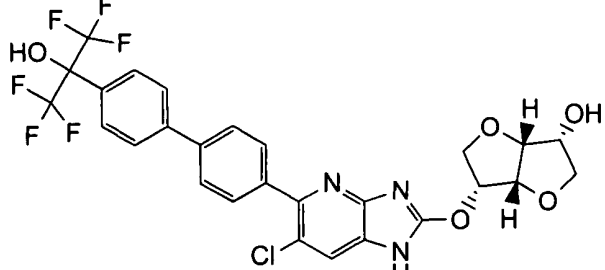
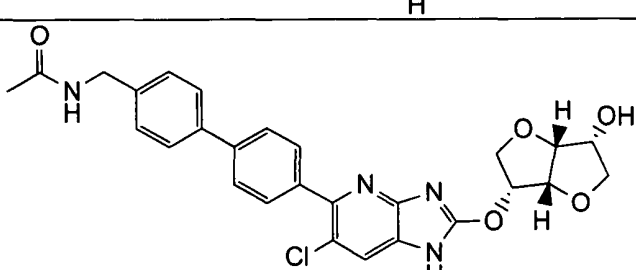
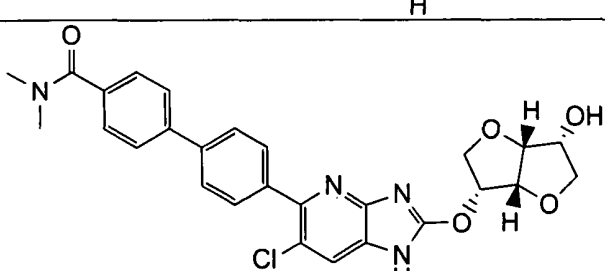
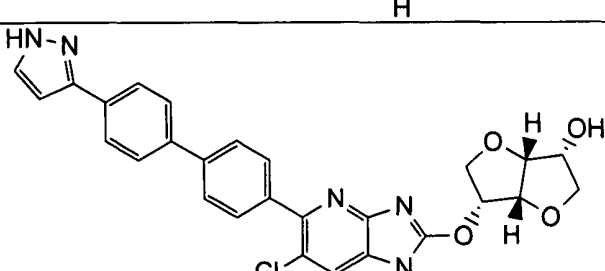
DMSO稀釋殘餘物，過濾且藉由質量定向反相管柱層析(用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析)純化以獲得標題產物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之計算值為497.12，觀測值為m/e：498.11 (M+H)<sup>+</sup> (RT 1.03 /2.00 min)。

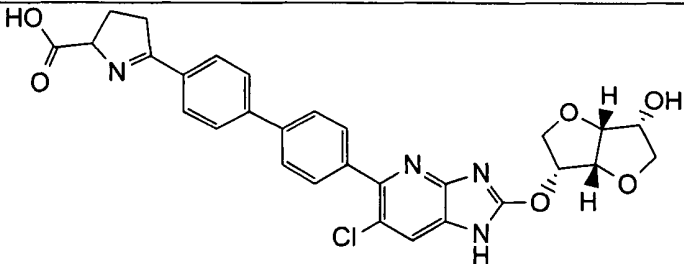
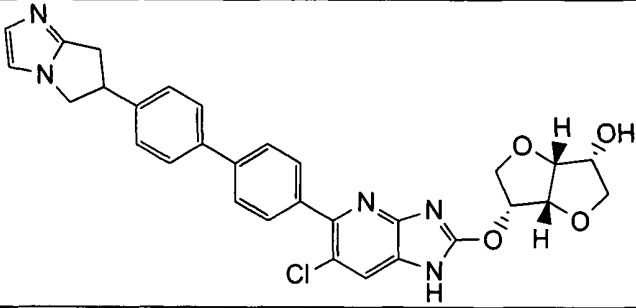
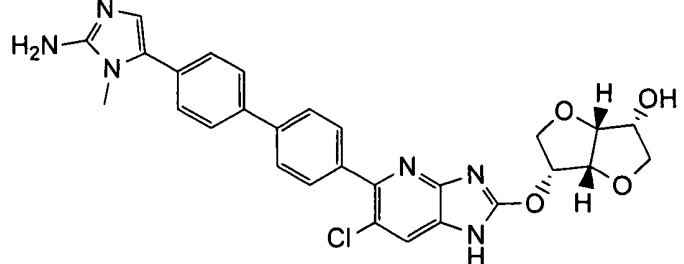
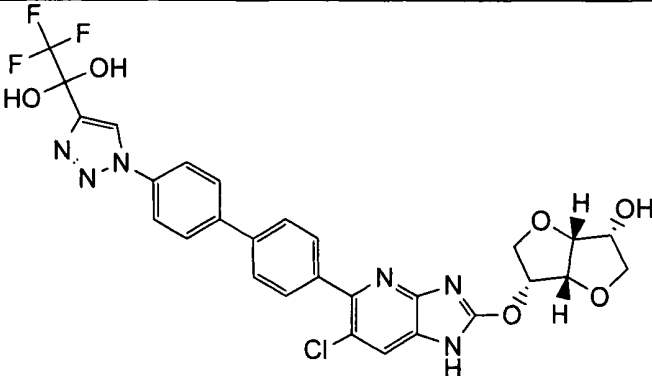
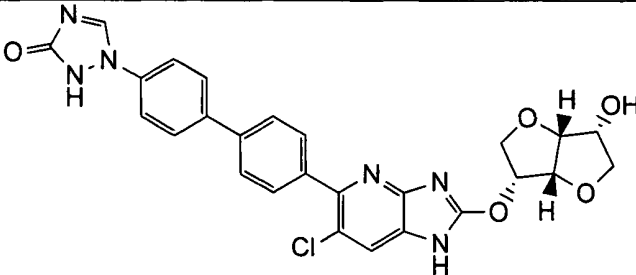
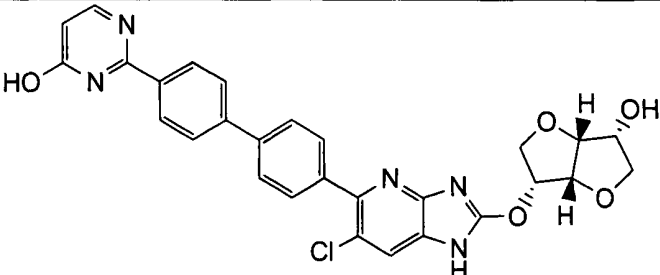
表13. 根據實例106中之方法製備之化合物

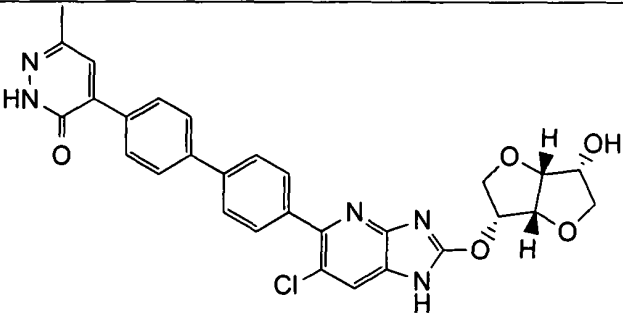
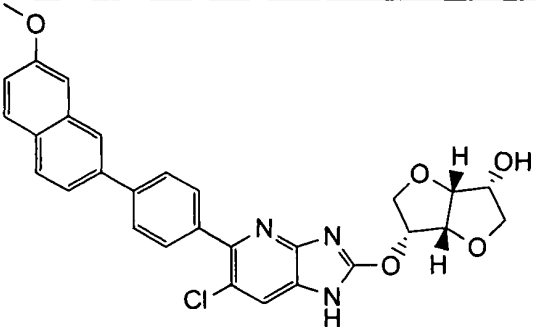
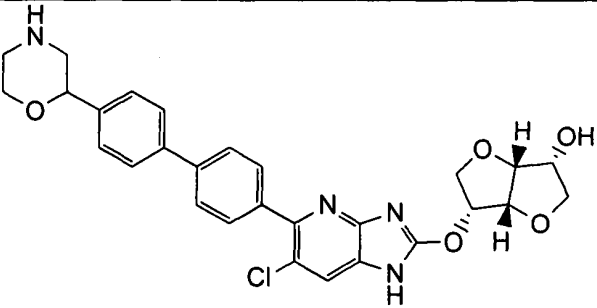
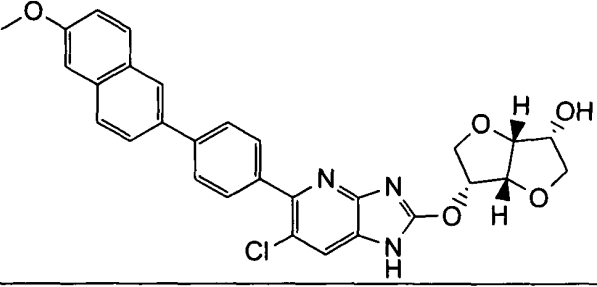
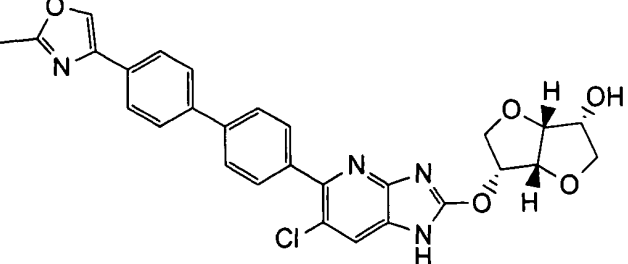
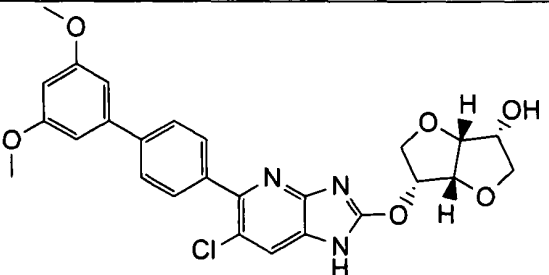
| 實例  | 結構                                                                                   | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 107 |    | 533.11                     |
| 108 |   | 533.13                     |
| 109 |  | 533.13                     |
| 110 |  | 534.17                     |
| 111 |  | 532.13                     |

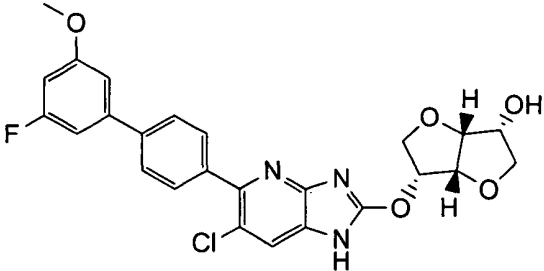
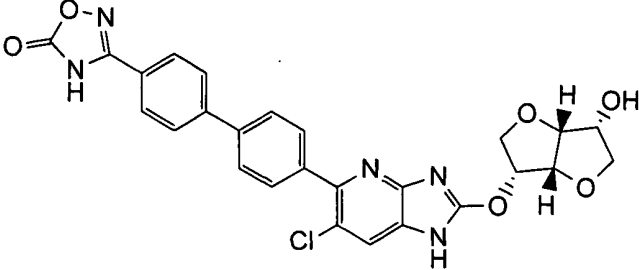
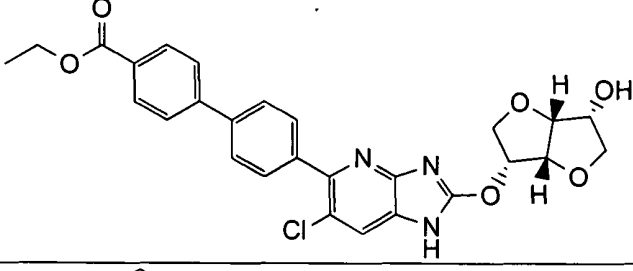
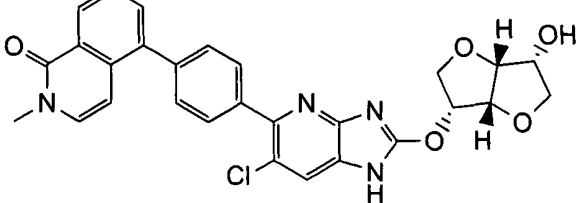
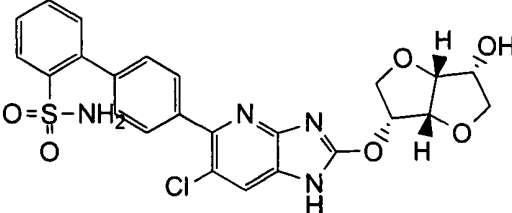
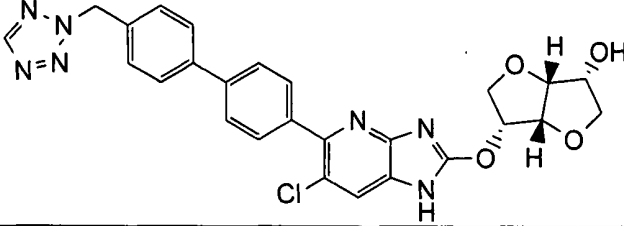
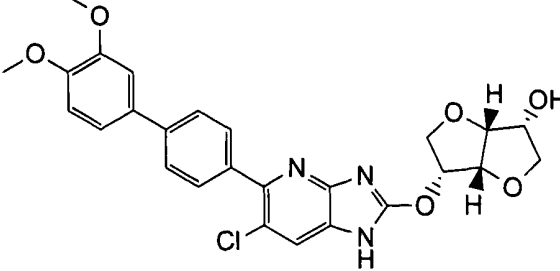
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 112 |    | 533.15 |
| 113 |    | 558.15 |
| 114 |   | 547.15 |
| 115 |  | 507.14 |
| 116 |  | 560.16 |
| 117 |  | 597.15 |

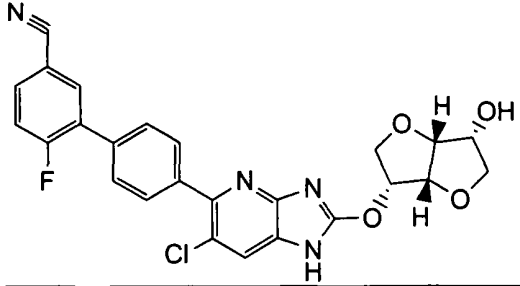
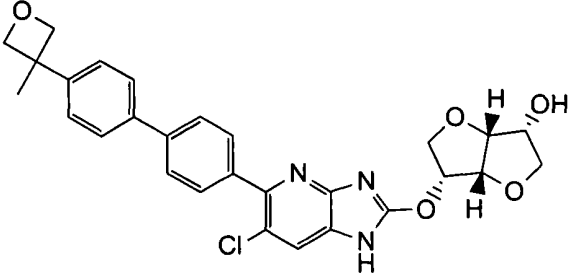
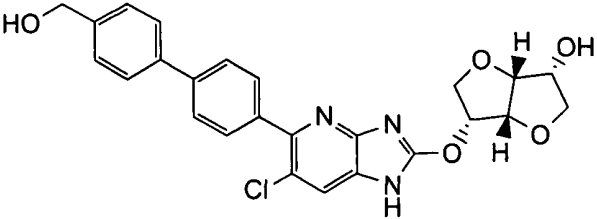
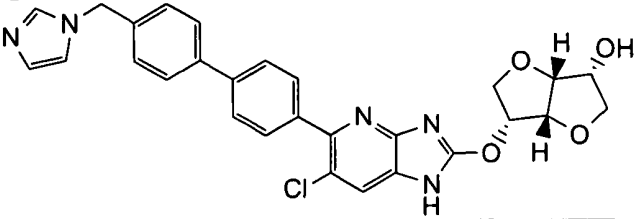
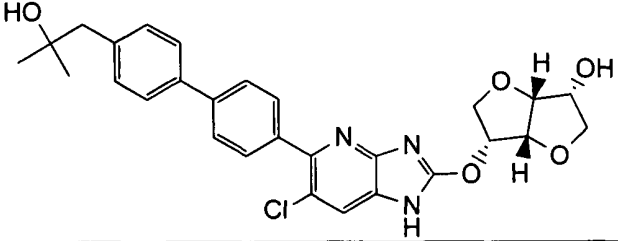
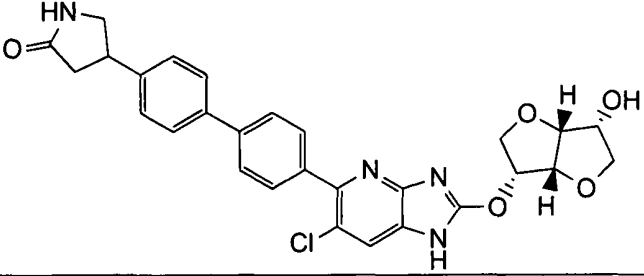
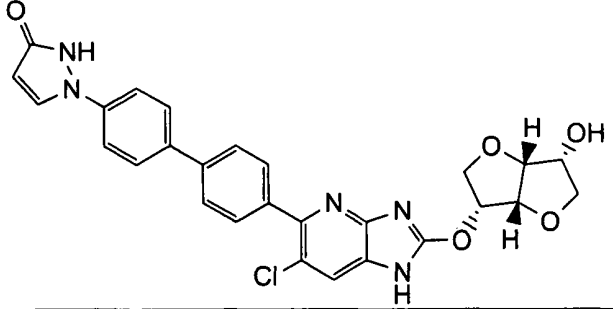


|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 118 |    | 494.1  |
| 119 |    | 535.17 |
| 120 |    | 534.14 |
| 121 |   | 616.1  |
| 122 |  | 521.15 |
| 123 |  | 521.15 |
| 124 |  | 516.14 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 125 |    | 561.15 |
| 126 |    | 556.17 |
| 127 |    | 545.16 |
| 128 |  | 631.12 |
| 129 |  | 533.13 |
| 130 |  | 544.13 |

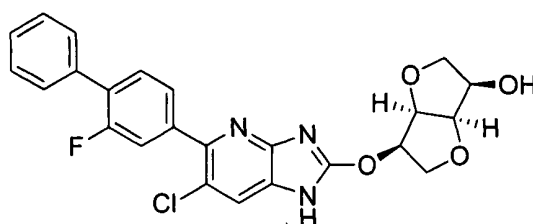
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 131 |    | 558.15 |
| 132 |    | 530.14 |
| 133 |   | 535.17 |
| 134 |  | 530.14 |
| 135 |  | 531.14 |
| 136 |  | 510.14 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 137 |    | 498.11 |
| 138 |    | 534.11 |
| 139 |    | 522.14 |
| 140 |   | 531.14 |
| 141 |  | 529.09 |
| 142 |  | 532.14 |
| 143 |  | 510.14 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 144 |    | 493.1  |
| 145 |    | 520.16 |
| 146 |    | 480.13 |
| 147 |   | 530.15 |
| 148 |  | 522.17 |
| 149 |  | 533.15 |
| 150 |  | 532.13 |

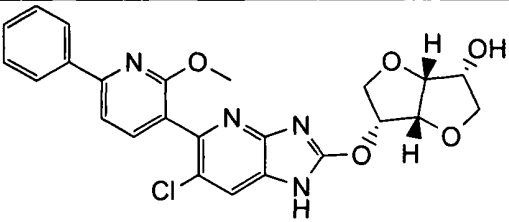
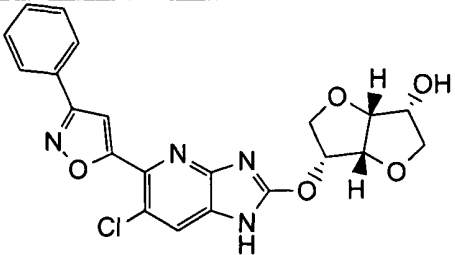
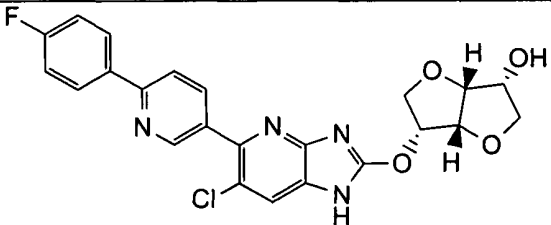
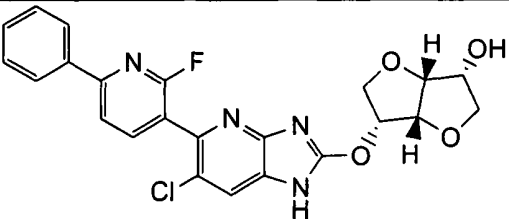
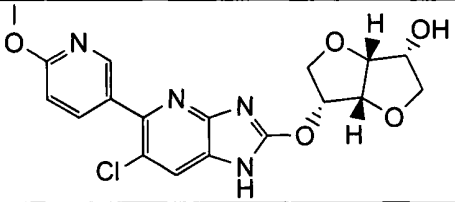
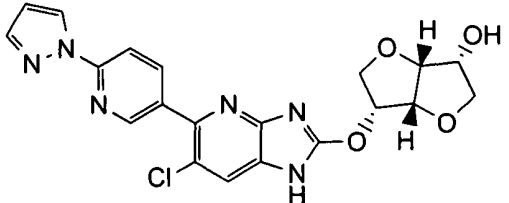
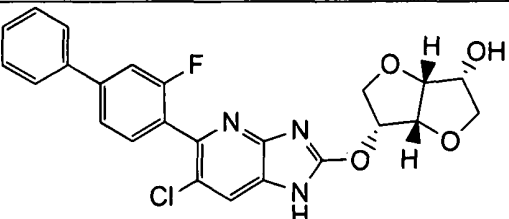
|     |  |        |
|-----|--|--------|
| 151 |  | 537.18 |
| 152 |  | 493.12 |

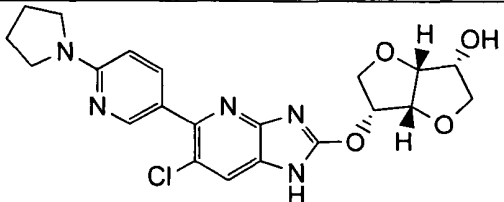
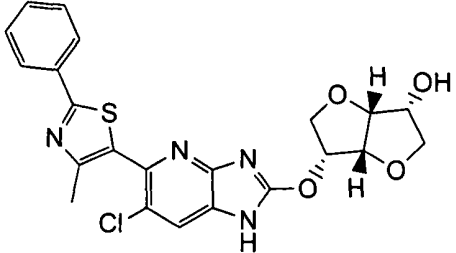
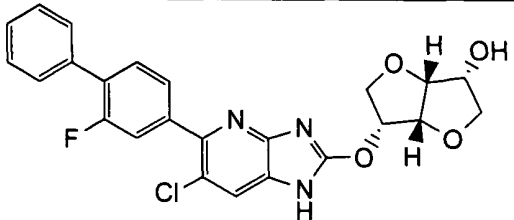
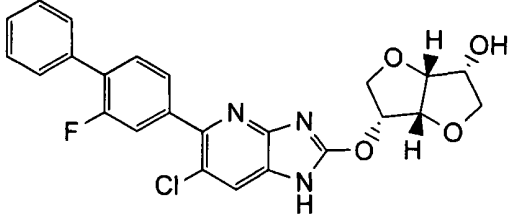
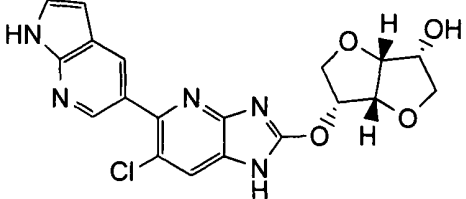
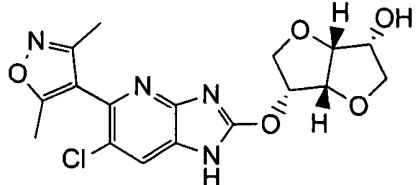
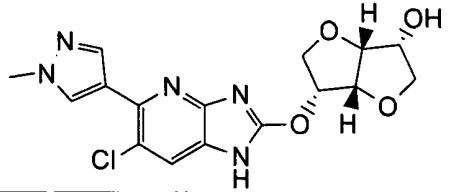
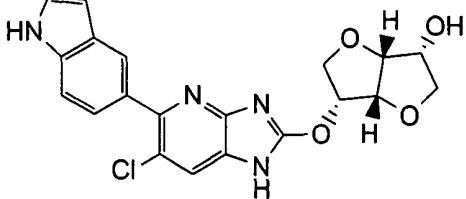
## 實例153



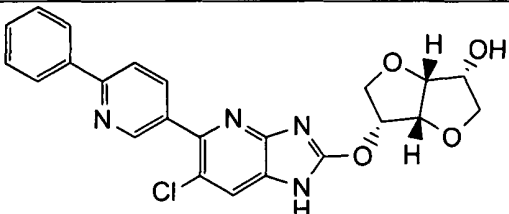
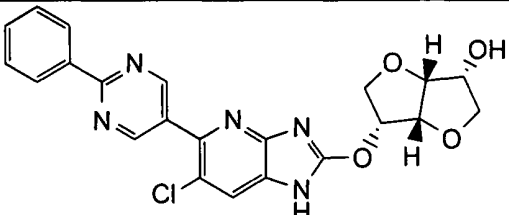
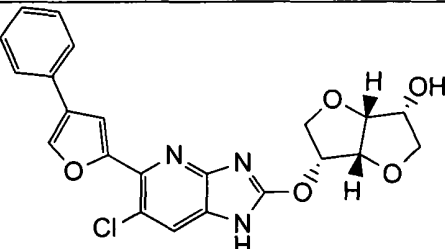
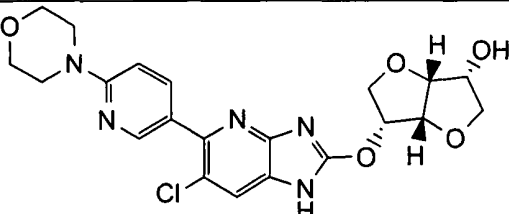
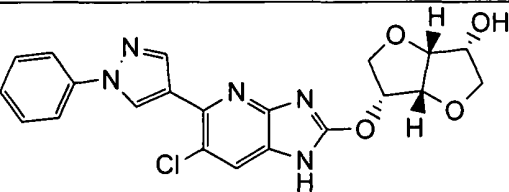
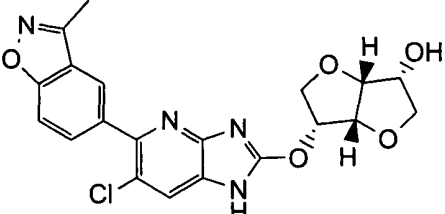
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (40 mg, 0.072 mmol) 及 (2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基) 酰胺 (18.72 mg, 0.087 mmol) 存於無水二噁烷 (0.4 ml) 中之混合物通入  $N_2$  且然後在  $N_2$  流下添加氯[(三-第三丁基磷)-2-(2-胺基聯苯)]鉍(II) (7.4 mg, 0.014 mmol) 及磷酸三鉀 (0.217 ml, 0.217 mmol)。在  $25^\circ C$  下將混合物攪拌過夜。用 DCM 萃取粗混合物且用水洗滌合併之有機萃取物並在減壓下蒸發。將 1 ml 1:1  $CH_2Cl_2$  與 TFA 添加至所得殘餘物中且將反應混合物攪拌 2 小時。然後在減壓下蒸發溶劑以獲得琥珀色殘餘物。用 1.5 ml DMSO 稀釋殘餘物，過濾且藉由質量定向反相管柱層析(用乙腈/水+ 0.1% TFA 溶析)純化以獲得標題產物。LC-MS:  $C_{24}H_{19}ClFN_3O_4$  之計算值為 467.10，觀測值為  $m/e$ : 468.11 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (RT 0.76 / 2.00 min)。

表14. 根據實例153中之方法製備之化合物

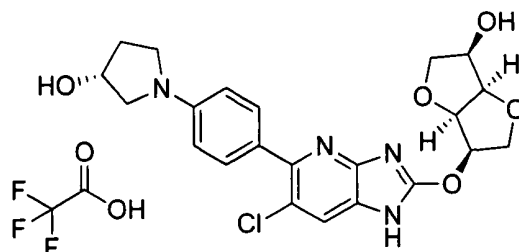
| 實例  | 結構                                                                                   | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 154 |    | 481.12                     |
| 155 |     | 441.09                     |
| 156 |   | 469.1                      |
| 157 |  | 469.1                      |
| 158 |   | 405.09                     |
| 159 |  | 441.1                      |
| 160 |  | 468.11                     |

|     |                                                                                     |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 161 |    | 444.14 |
| 162 |    | 471.08 |
| 163 |   | 468.11 |
| 164 |  | 468.11 |
| 165 |  | 414.09 |
| 166 |  | 393.09 |
| 167 |  | 378.09 |
| 168 |  | 413.09 |



|     |                                                                                     |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 169 |    | 451.11 |
| 170 |    | 452.11 |
| 171 |    | 440.09 |
| 172 |   | 460.13 |
| 173 |  | 440.11 |
| 174 |  | 429.09 |

## 實例175



(3R)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并  
[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯  
啉-3-醇; 2,2,2-三氟乙酸

將氫氧化鋰(9.0 ml, 27.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(798.5 mg, 0.978 mmol)添加至(3R)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡咯啉-3-醇(3.3251 g, 11.50 mmol)及(3R,3aR,6R,6aR)-6-[(6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(4.10 g, 9.68 mmol)存於二噁烷(78.0 ml)及水(10.0 ml)中之攪拌懸浮液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。3小時後，將反應混合物冷卻至室溫。將額外氫氧化鋰(0.7 ml, 2.1 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(10.2 mg, 0.012 mmol)添加至反應混合物中，將該混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。2.5 hr後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物於EtOAc (600 ml)與水(300 ml)之間分配。固體於反應混合物分配後沈澱且經由真空過濾移除。當其他固體在處理過程期間自水層及有機層沈澱時，視需要再過濾該兩層。用EtOAc萃取水層直至產物不在保留於水層中。合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得深綠色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料(裝載於DMSO中)，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用10-60% 乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 17分鐘，然後使用60%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗2分鐘。合併產物流份，冷凍，且凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>之計算值為458.14，觀測值為m/e: 459.1 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.14/ 4 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (500 MHz CD<sub>3</sub>OD): 7.96 (s, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 6.67-6.70 (m, 2 H), 5.58 (q, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.58 (tt, J = 4.7, 2.5 Hz, 1 H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.29 (ddd, J = 8.9, 6.8, 5.1 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1 H), 4.14 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.90 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.52-3.62 (m, 3 H), 3.45 (td, J = 8.7,

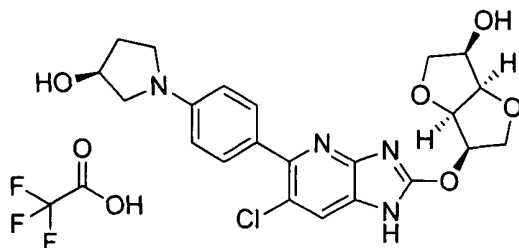
3.5 Hz, 1 H), 3.29-3.35 (寬多重峰, 1 H) 2.17-2.24 (m, 1 H), 2.05-2.10 (m, 1 H)。

表21. 根據實例175中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構 | HPLC-質譜m/e | 條件                                                                                |
|------|----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 176  |    | 448.20     | 源自較快速溶析異構體<br><b>Pd(dppf)Cl<sub>2</sub></b><br><b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b> |
| 177  |    | 448.1      | 源自較緩慢溶析異構體                                                                        |
| 178  |    | 418.00     |                                                                                   |
| 179  |    | 434.08     |                                                                                   |
| 180  |    | 455.98     |                                                                                   |
| 181  |    | 490.00     |                                                                                   |

|     |  |        |  |
|-----|--|--------|--|
| 182 |  | 458.09 |  |
| 183 |  | 488.00 |  |
| 184 |  | 444.17 |  |

## 實例185



(3S)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯啶-3-醇；2,2,2-三氟乙酸

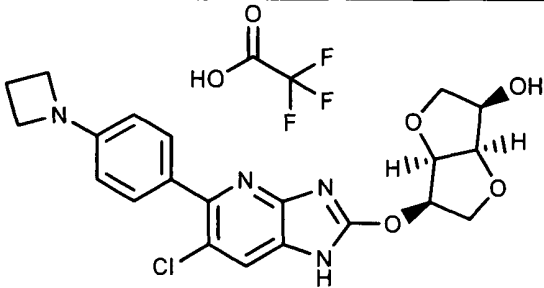
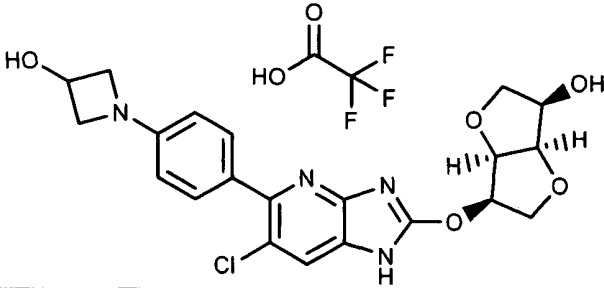
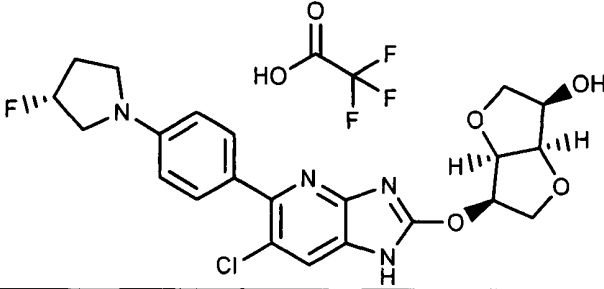
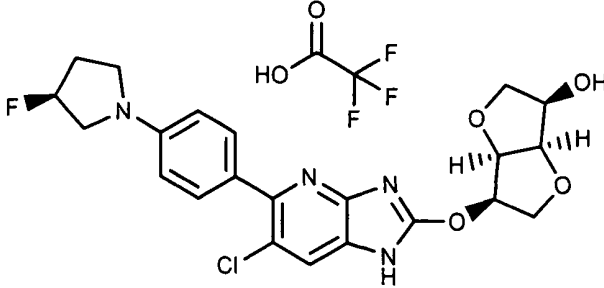
步驟A：(3S)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羟基-2,3,3a,5,6,6a-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯啶-3-醇。在40 ml瓶中合併2-(二-第三丁基-膦基)-1-苯基-1H-吡咯(21.2 mg, 0.074 mmol)與Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (62.3 mg, 0.068 mmol)，將該瓶抽空(3×)並置於氮氣下。將二噁烷(1.0 ml)添加至瓶中以獲得深色溶液，將其在室溫下攪拌。將磷酸三鉀(1.1 ml, 2.200 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴苯基)-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六

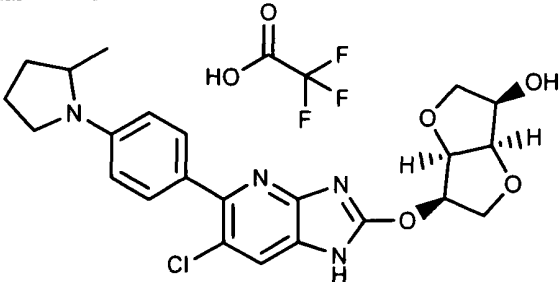
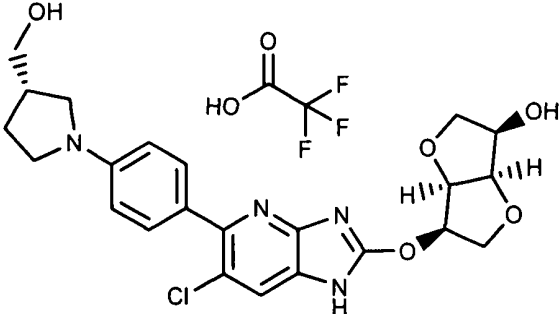
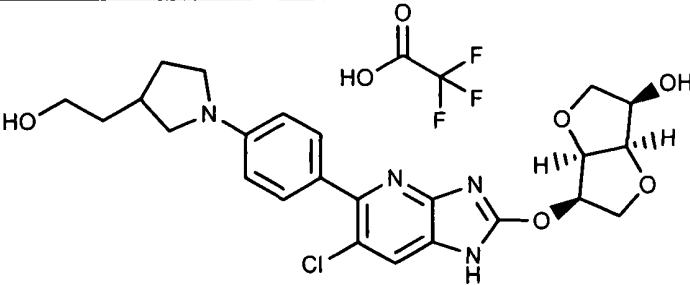
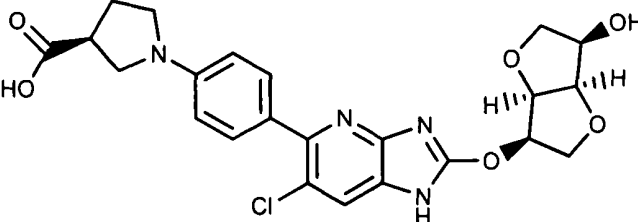
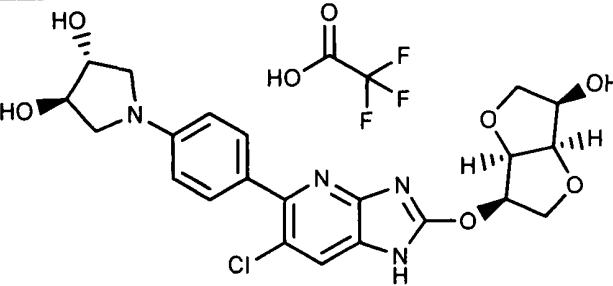
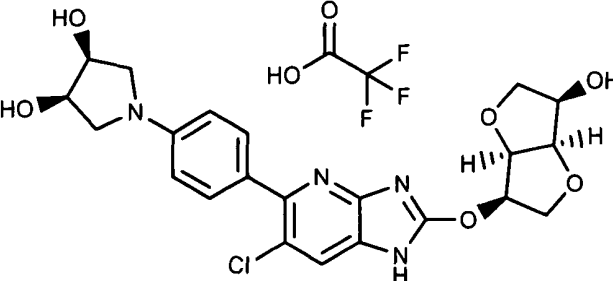
氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及(S)-3-羥基吡咯啉(101.2 mg, 1.162 mmol)存於二噁烷(3.0 ml)中之溶液。將觸媒溶液攪拌40分鐘，然後經由注射器將此兩相混合物轉移至觸媒溶液中。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至110℃。17小時後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物於EtOAc (100 ml)與水(100 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得琥珀色殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc中且裝載至三個1000微米20 cm × 20 cm矽膠板上，使用80% EtOAc / 己烷顯影該等矽膠板。收集含有產物條帶之二氧化矽並用EtOAc (125 ml)溶析。在減壓下蒸發溶劑以獲得呈琥珀色殘餘物形式之期望產物。LC-MS: C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si之計算值為588.22，觀測值為m/e: 589.14 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.42 / 2 min)。

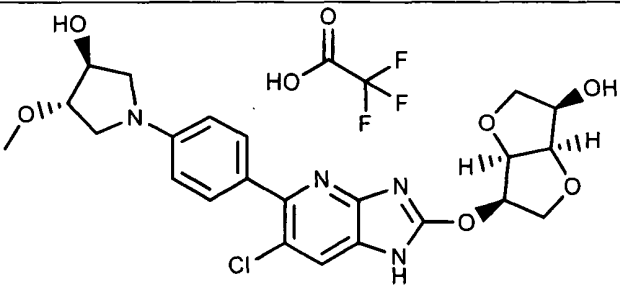
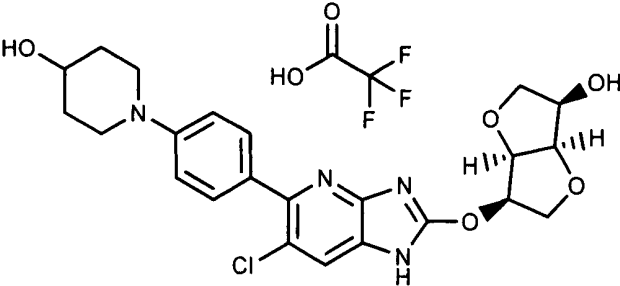
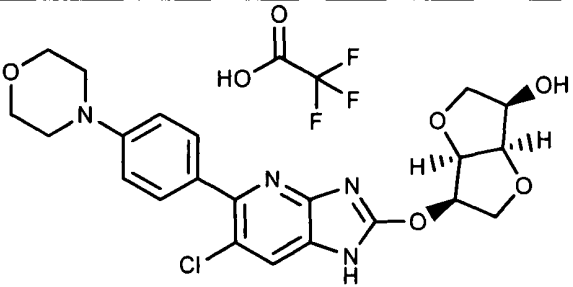
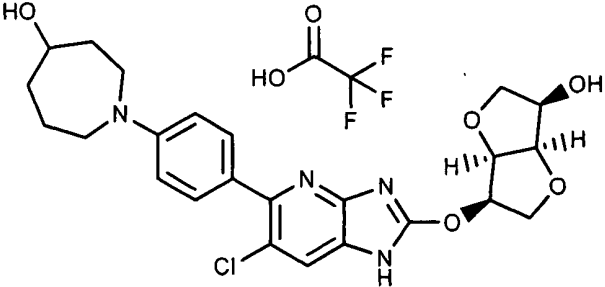
步驟B: (3S)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯啉-3-醇; 2,2,2-三氟乙酸。將三氟乙酸(1.2 ml, 15.58 mmol)添加至(3S)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-羥基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基]-6-氯-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯啉-3-醇(114.8 mg, 0.195 mmol)存於二氯甲烷(1.2 ml)中之攪拌溶液。反應混合物為琥珀色溶液，將其在室溫下攪拌。1.25小時後，在減壓下蒸發反應混合物以獲得琥珀色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物(裝載於MeOH中)，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用10-60%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 17分鐘，然後使用60%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗2分鐘。合併產物流份，冷凍，且凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>之計算值為458.14，觀測值為m/e: 459.1 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.88 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (500 MHz CD<sub>3</sub>OD): 8.04

(s, 1 H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 6.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 5.60 (q,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 4.97 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 4.56-4.59 (m, 1 H), 4.47 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 4.29 (ddd,  $J = 8.9, 6.8, 5.1$  Hz, 1 H), 4.13-4.19 (m, 2 H), 3.90 (dd,  $J = 8.3, 6.7$  Hz, 1 H), 3.52-3.61 (m, 3 H), 3.45 (td,  $J = 8.2, 3.3$  Hz, 1 H), 3.29-3.35 (寬多重峰, 1H), 2.16-2.23 (m, 1 H), 2.05-2.10 (m, 1 H)。

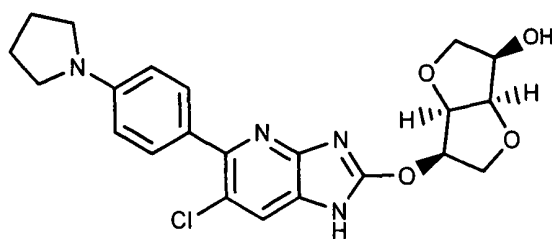
表22. 根據實例185中之方法製備之化合物

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                   | HPLC-<br>質譜m/e |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 186      |   | 429.1          |
| 187      |  | 445.1          |
| 188      |  | 461.16         |
| 189      |  | 460.19         |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 190 |    | 456.89 |
| 191 |    | 473.13 |
| 192 |   | 487.2  |
| 193 |  | 487.2  |
| 194 |  | 475.16 |
| 195 |  | 475.08 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 196 |    | 489.13 |
| 197 |    | 473.01 |
| 198 |   | 459.1  |
| 199 |  | 487.2  |

## 實例200



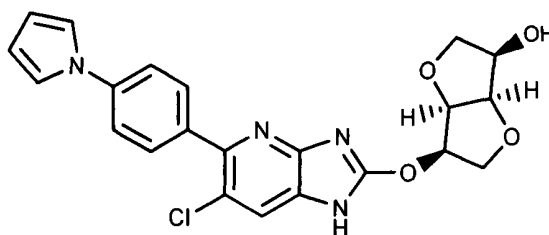
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-吡咯啉-1-基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

在瓶中合併[(3R,3aR,6R,6aS)-3-[[6-氯-5-(4-吡咯啉-1-基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(31.8 mg, 0.057 mmol)與存於



THF中之1.0 M四丁基氟化銨(0.6 ml, 0.600 mmol)。反應混合物為淺琥珀色溶液，將其在室溫下攪拌。3.5小時後，將反應混合物於EtOAc (40 ml)與水(40 ml)之間分配。用EtOAc (2 × 20 ml)及幾毫升鹽水萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 20 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以獲得淡黃色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物(裝載於DMSO / MeOH中)，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用20-80%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 17分鐘，然後使用80%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗2分鐘。合併產物流份，冷凍，且凍乾以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為442.14，觀測值為m/e: 443.19 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.09 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (500 MHz CD<sub>3</sub>OD): 8.01 (s, 1 H), 7.54-7.56 (m, 2 H), 6.72-6.74 (m, 2 H), 5.59 (q, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.27-4.31 (m, 1 H), 4.13-4.19 (m, 2 H), 3.88-3.91 (m, 1 H), 3.60 (dd, J = 9.1, 7.6 Hz, 1 H), 3.37-3.40 (m, 4 H), 2.08-2.10 (m, 4 H)。

#### 實例201

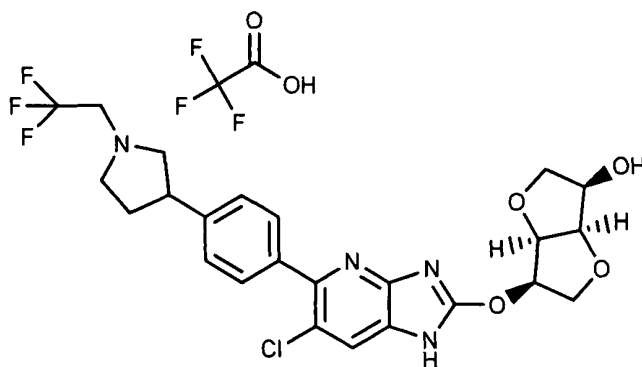


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-(4-吡咯-1-基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

在40 ml瓶中合併(3R)-1-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aS)-6-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基]氧基]-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]苯基]吡咯啶-3-醇(229.7 mg, 0.401 mmol)與存於THF中之1.0 M四丁基氟化銨(4.2 ml, 4.20 mmol)。反應

混合物為琥珀色溶液，將其在室溫下攪拌。1.25小時後，將反應混合物於EtOAc (100 ml)與水(50 ml)之間分配。分離水層，且用EtOAc (2 × 50 ml)萃取水層。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得黃色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化此材料(裝載於DMSO / MeOH中)，其中使用30 × 150 mm Sunfire™管柱且用10-60%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 17分鐘，然後使用60%乙腈/水+ 0.05% TFA沖洗2分鐘。合併產物流份，冷凍，且凍乾以獲得淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為438.11，觀測值為m/e: 439.18 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.14 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (500 MHz CD<sub>3</sub>OD): 7.87 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 6.33 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 5.57 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.28-4.32 (m, 1 H), 4.18 (dd, J = 10.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 9.0, 7.6 Hz, 1 H)。

#### 實例202



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇; 2,2,2-三氟乙酸(較快速溶析異構體)

步驟A: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-

基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將2.0 M磷酸三鉀水溶液(0.6 ml, 1.200 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(25.2 mg, 0.031 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-碘-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(147.1 mg, 0.266 mmol)及3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉(94.6 mg, 0.266 mmol)存於二噁烷(2.1 ml)中之攪拌溶液。將反應混合物脫氣(3×)並置於氮氣下然後加熱至80℃。18小時後，將反應混合物冷卻至室溫，然後於EtOAc (50 ml)與水(50 ml)之間分配。分離水層且用EtOAc (2 × 50 ml)萃取。合併有機層，用鹽水(1 × 30 ml)洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下蒸發以獲得黃色殘餘物。將殘餘物溶解於DCM中，裝載至5 g二氧化矽固體裝載柱上，且藉由如下溶析使用ISCO R<sub>f</sub>及12 g二氧化矽管柱(CV = 16.8 ml)純化：100%己烷(5 CV)，0-70% EtOAc /己烷梯度(50 CV)，70% EtOAc /己烷(35 CV)，30 ml / min。合併產物流份且在減壓下蒸發以獲得呈黃色殘餘物形式之期望產物。LC-MS：C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為654.23，觀測值為m/e：655.32 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.37 / 2 min)。

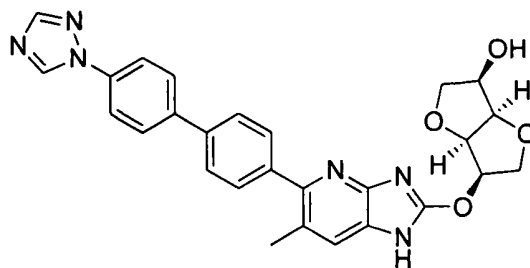
步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-氯-5-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]苯基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基]-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇；2,2,2-三氟乙酸(較快速溶析異構體) 使用以下方法分離來自先前步驟之外消旋產物材料：AD 20×250 mm管柱，15% MeOH (0.05% NH<sub>4</sub>OH) / CO<sub>2</sub>，70 ml/min，100巴，210 nm，35℃，將樣品裝載於MeOH中。合併含有較快速溶析異構體之流份且蒸發以獲得呈無色殘餘物形式之(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

之較快速溶析異構體。將三氟乙酸 (0.5 ml, 6.49 mmol) 添加至 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-氯-5-[4-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-3-基]苯基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(較快速溶析異構體, 8.8 mg, 0.013 mmol)存於DCM (0.5 ml)中之攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物。1.5小時後, 在減壓下蒸發反應混合物以獲得紫色殘餘物。藉由製備型反相HPLC (C-18)純化殘餘物(裝載於MeOH中), 其中使用30 × 100 mm Sunfire™管柱且用10-90%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析(20 ml / min) 10分鐘。合併產物流份, 冷凍, 且凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS:  $C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_4$ 之計算值為524.14, 觀測值為m/e: 525.31 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.69 / 2 min); <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (400 MHz CD<sub>3</sub>OD): 7.72 (s, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 5.44 (q, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.18 (ddd, J = 8.9, 6.8, 5.1 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1 H), 3.89-4.02 (寬多重峰, 2 H), 3.80 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.65-3.75 (寬多重峰, 1 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 3.49 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.41-3.51 (寬多重峰, 2 H), 3.21-3.31 (寬多重峰, 1 H), 2.42-2.50 (m, 1 H), 2.08-2.18 (m, 1 H)。

表23. 根據實例202中之方法製備之化合物

| 實例<br>Number | 結構 | HPLC-<br>質譜m/e | 注釋             |
|--------------|----|----------------|----------------|
| 203          |    | 525.33         | 源自較緩慢溶析<br>異構體 |

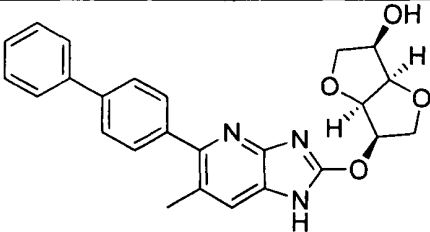
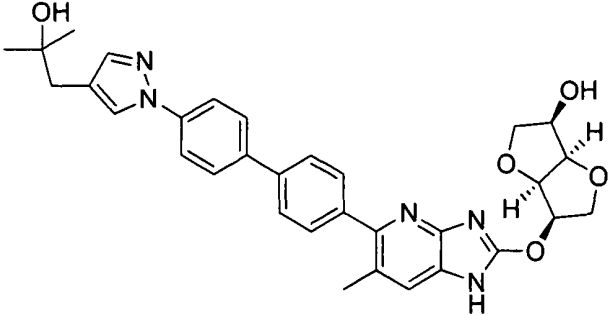
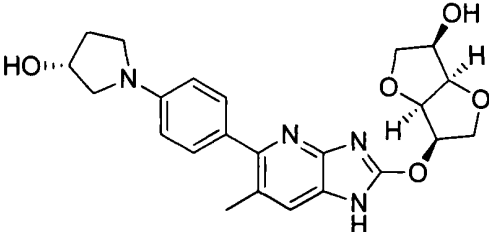
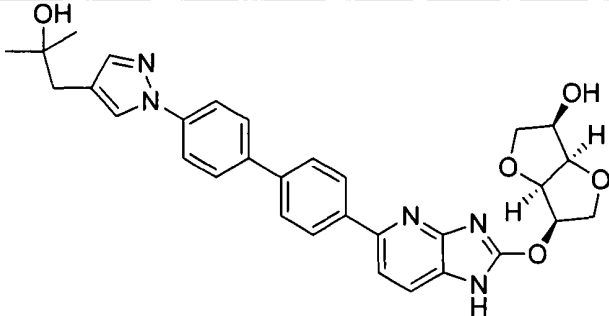
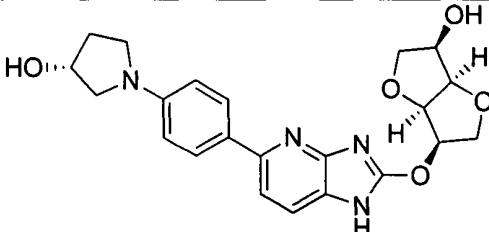
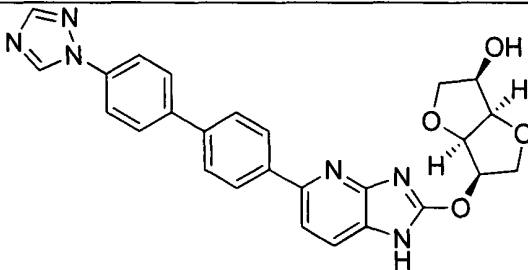
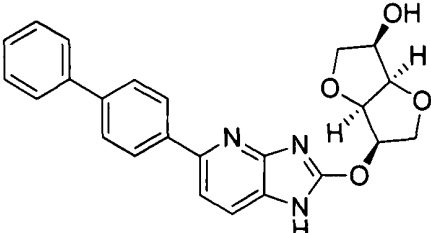
## 實例204



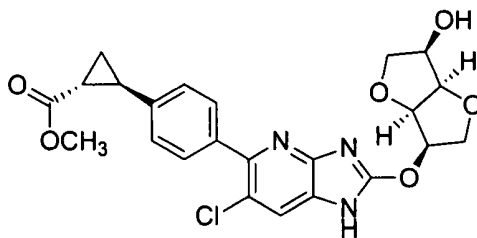
(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((5-(4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將甲基酮酸(174 mg, 2.90 mmol)、(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((5-(4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(150 mg, 0.290 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II)(86 mg, 0.116 mmol)以固體形式添加至微波管中，然後添加經脫氣1,4-二噁烷(2 mL)及2 M碳酸鉀水溶液(1741  $\mu$ L, 3.48 mmol)。將管密封且在微波中於140℃下加熱30分鐘。移除反應物之有機相且在減壓下蒸發。將粗混合物於DMSO (2 mL)中稀釋且藉由製備型反相HPLC (C-18)純化，其中使用30  $\times$  150 mm Sunfire™管柱並用5%-100%乙腈/水+ 0.05% TFA梯度溶析，然後使用100%乙腈+ 0.05% TFA沖洗。合併所需流份，在減壓下蒸發，且自水/乙腈凍乾以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{27}H_{24}N_6O_4$ 之計算值為496.19，觀測值為m/e：497.24 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 0.79 / 2.5 min)；<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):

表24. 根據實例204中之方法製備之化合物

| 實例<br>編號 | 結構 | HPLC-<br>質譜m/e |
|----------|----|----------------|
|----------|----|----------------|

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 205 |     | 430.22 |
| 206 |    | 568.24 |
| 207 |     | 439.51 |
| 208 |   | 554.29 |
| 209 |   | 425.49 |
| 210 |  | 483.18 |
| 211 |   | 416.22 |

## 實例212



(1R,2R)-2-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)環丙烷甲酸甲基酯 在氮氣下將(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-溴苯基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(60 mg, 0.103 mmol)、三氟((1R,2R)-2-(甲氧基羰基)環丙基)硼酸鉀(30 mg, 0.146 mmol)及碳酸銨(101 mg, 0.309 mmol)置於二噁烷(1.0 ml)及水(0.1 ml)中。在乾冰/丙酮浴中冷卻。然後將氯-(2-二環己基磷基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鉀(II) (16 mg, 0.022 mmol)添加至冷凍混合物中。移除冰浴且在90℃下將混合物攪拌4.5小時。然後將混合物冷卻至室溫，傾倒至水(25 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。使用經15管柱體積之存於1:1己烷/DCM中之0-100%乙酸乙酯溶析之12 g矽膠柱對所得黃色油狀物實施層析。合併含有期望產物之流份且在減壓下濃縮。將所得黃色油狀物溶解於DCM (1.0 ml)及TFA (1.0 ml)中。在室溫下將混合物攪拌2小時。將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(70 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 70 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。使用經15管柱體積之存於DCM中之0-10%甲醇溶析之12 g矽膠柱對所得黃色油狀物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮。將所得油性膜溶解於乙腈/水中，在-78℃下冷凍，且凍乾至乾燥以提供白色固體狀標題化合物。LC-MS: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>之計算值為471.12，觀測值為m/e: 471.98 (M+H)<sup>+</sup>

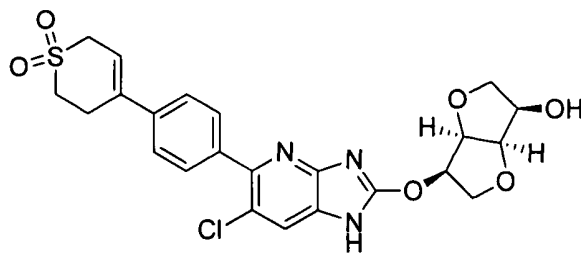
(Rt 1.12及3.04 / 4 min)。

表25. 根據實例212中之方法製備之化合物

| 實例  | 結構 | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 213 |    | 374.01                     |
| 214 |    | 413.99                     |
| 215 |    | 457.97                     |
| 216 |    | 471.97                     |
| 217 |    | 454.03                     |
| 218 |    | 444.01                     |

實例219



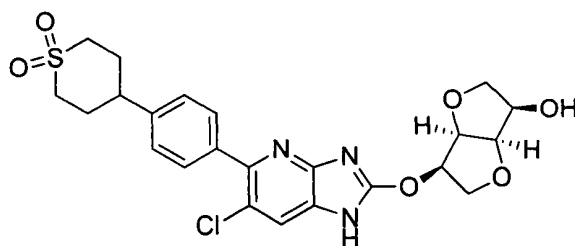


1,1-二氧化4-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3,6-二氫-2H-硫代吡喃 在室溫下在氮氣下向(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(98 mg, 0.166 mmol)存於DCM (5.0 ml)中之攪拌溶液添加m-CPBA (77% w/w, 37 mg, 0.166 mmol)。1小時後，添加更多m-CPBA (98 mg, 0.166 mmol)。30分鐘後，將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(25 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 40 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。使用經20管柱體積之存於DCM中之0-10%甲醇溶析之24 g矽膠柱對所得油狀物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於乙腈/水中，在-78℃下冷凍，且凍乾至乾燥以提供白色固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S之計算值為503.09，觀測值為m/e：503.95 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 2.58 / 4 min)。

表26. 根據實例219中之方法製備之化合物

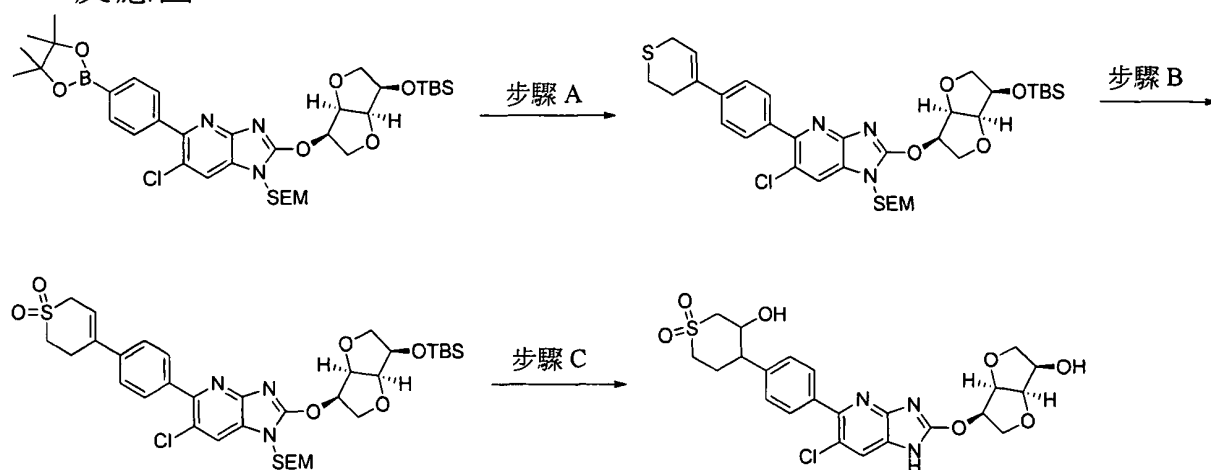
| 實例  | 結構 | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|----|----------------------------|
| 220 |    | 487.95<br>(在反應期間形成之中間體)    |

#### 實例221

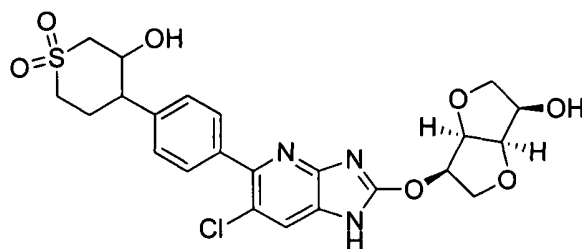


1,1-二氧化4-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)四氫-2H-硫代吡喃 在氮氣下將1,1-二氧化4-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3,6-二氫-2H-硫代吡喃(5 mg, 0.010 mmol)置於甲醇(1.0 ml)中。添加幾滴DCM來溶解固體。然後添加10% Pd(C) (10 mg, 9.92  $\mu$ mol)且抽成微真空，然後引入氫氣(3 $\times$ )。在室溫下在1氫氣氣氛下將反應混合物攪拌1.5小時，然後過濾且在減壓下濃縮。使用經10管柱體積之存於DCM中之0-10%甲醇溶析之20 g矽膠柱對所得殘餘物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮以提供白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{23}H_{24}ClN_3O_6S$ 之計算值為505.09，觀測值為m/e：505.98 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (Rt 2.58 / 4 min)。

反應圖5



## 實例222



1,1-二氧化4-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-羥基六氫吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3-羥基四氫-2H-硫代吡喃

步驟A：2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶在氮氣下將2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500 mg, 0.672 mmol)、三氟甲烷磺酸3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基酯(250 mg, 10.8 mmol)及1 M磷酸三鉀水溶液(2.02 ml, 2.02 mmol)置於二噁烷(7.0 ml)中。在乾冰/丙酮浴中冷卻，抽成高真空，然後引入氮(3×)。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (55 mg, 0.067 mmol)添加至冷凍混合物中，抽成高真空，然後引入氮(3×)。移除冰浴且在80℃下將混合物攪拌6小時。將混合物冷卻至室溫且傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)中。用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取混合物，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。使用經20管柱體積之存於己烷中之0-40%EtOAc溶析之40 g矽膠柱對所得深色油狀物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮以提供白色固體狀期望產物。

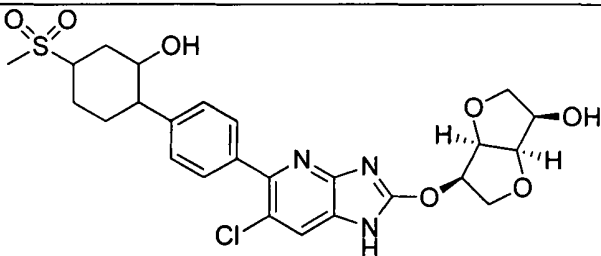
步驟B：1,1-二氧化4-(4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫吡喃并[3,2-b]吡喃-3-基)氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3,6-二氫-2H-

硫代吡喃 在室溫下在氮氣下經1.5小時向2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-5-(4-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(389 mg, 0.543 mmol)存於DCM (5.00 ml)中之攪拌溶液逐份添加m-CPBA (77% w/w, 282 mg, 1.629 mmol)。2小時後，將混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。使用經20管柱體積之存於己烷中之0-100%EtOAc溶析之40 g矽膠柱對所得油狀物實施層析。合併含有期望產物之流份且在減壓下濃縮。將所得油狀物溶解於乙腈/水中，在-78℃下冷凍，且凍乾至乾燥以提供白色固體狀期望產物。LC-MS：C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SSi<sub>2</sub>之計算值為747.26，觀測值為m/e：748.32 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.58 / 2 min)。

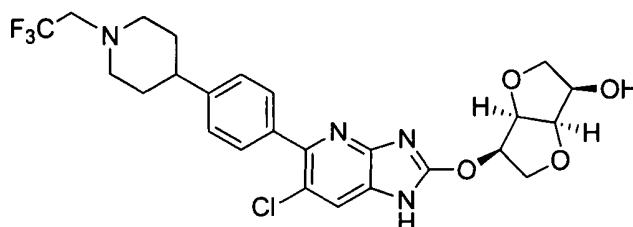
步驟C：1,1-二氧化4-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3-羥基四氫-2H-硫代吡喃 在室溫下在氮氣下向1,1-二氧化4-(4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3,6-二氫-2H-硫代吡喃(50 mg, 0.067 mmol)存於無水THF (0.7 ml)中之攪拌溶液添加存於THF中之1 M二硼烷(0.08 ml, 0.08 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3小時，然後添加額外等份之存於THF中之1 M二硼烷(0.16 ml, 0.16 mmol)。將混合物攪拌17小時，然後添加5 M NaOH水溶液(20 μl, 0.100 mmol)與30%過氧化氫水溶液(10 μl, 11 mg, 0.100 mmol)之預混合溶液。20小時後，將混合物傾倒至飽和硫代亞硫酸鈉水溶液(20 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。使用經20管柱體積之存於己烷中之0-100%乙酸乙酯溶析之12 g矽膠柱對所得油狀

物實施層析。合併期望產物流份且在減壓下濃縮。將所得油性膜溶解於DCM (1.0 ml)及TFA (1.0 ml)中。將混合物攪拌17小時，然後在減壓下濃縮。使用經存於水(含有0.05% TFA)中之10-90%乙腈溶析之Gilson反相製備型HPLC對所得膜實施層析。合併期望產物流份，在-78℃下冷凍，且凍乾至乾燥以獲得白色固體狀標題化合物。LC-MS： $C_{23}H_{24}ClN_3O_7S$ 之計算值為521.10，觀測值為m/e：522.28 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.58 / 2 min)。

表27. 根據實例222中之方法製備之化合物

| 實例  | 結構                                                                                  | 確切質量<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 223 |  | 550.47                     |

## 實例224

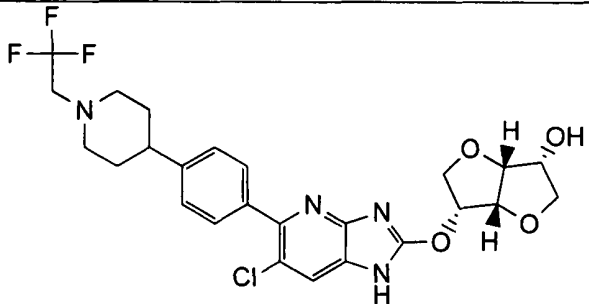
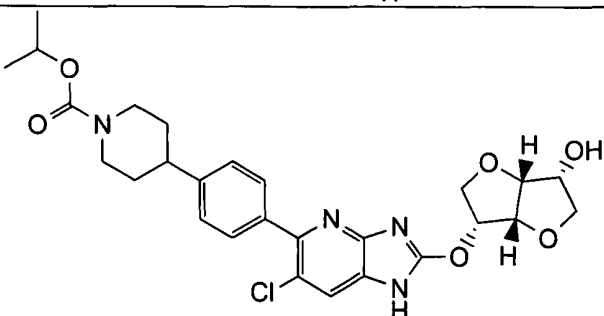
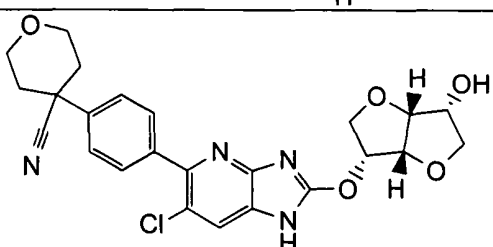
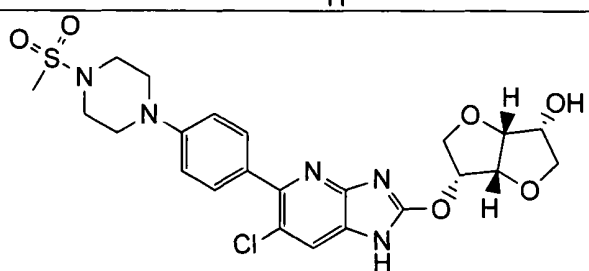
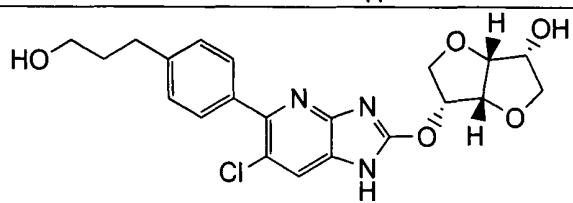


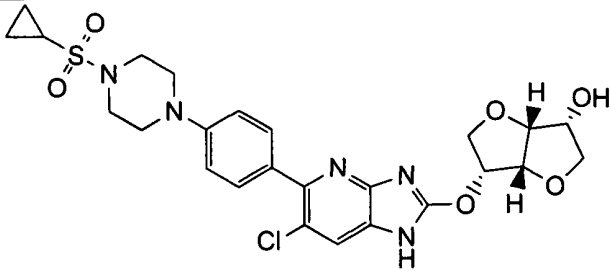
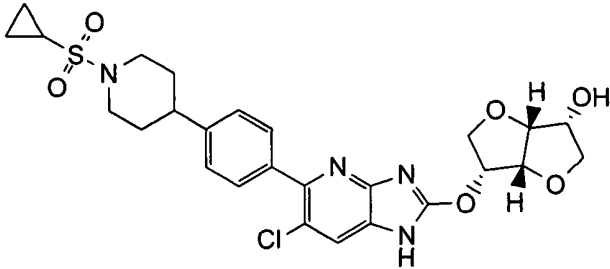
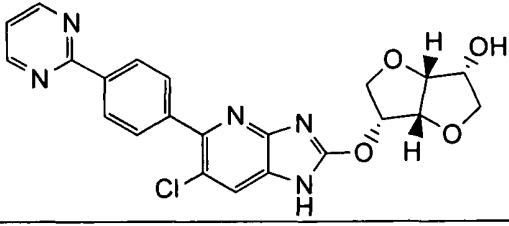
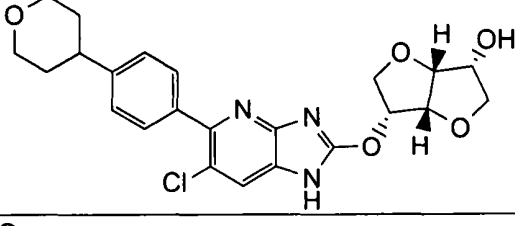
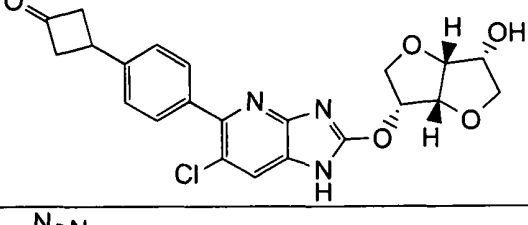
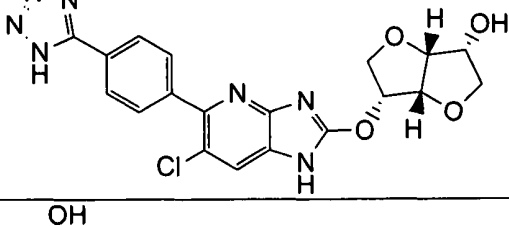
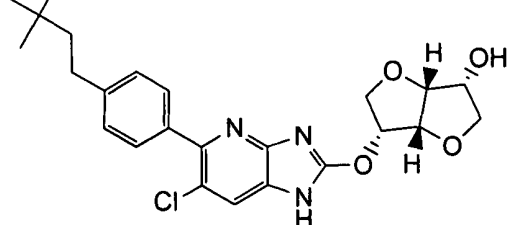
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

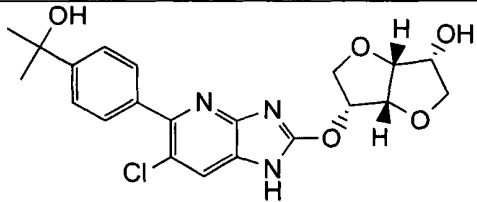
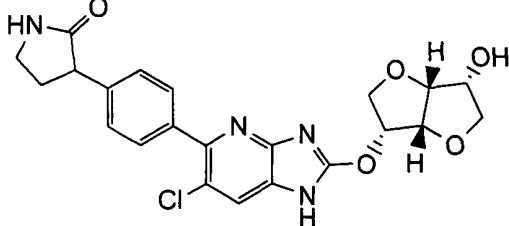
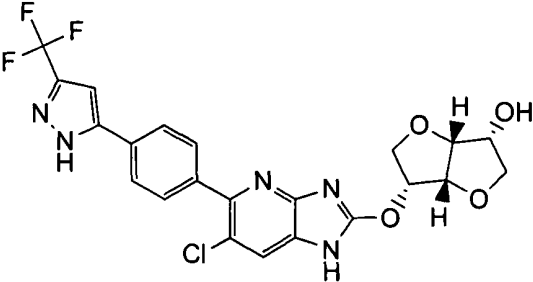
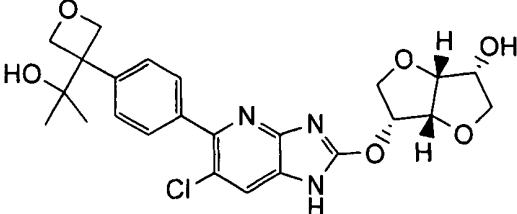
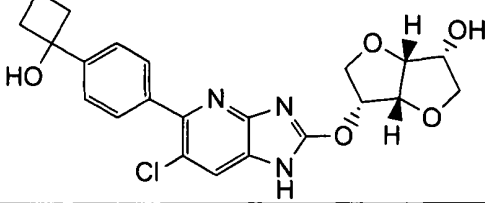
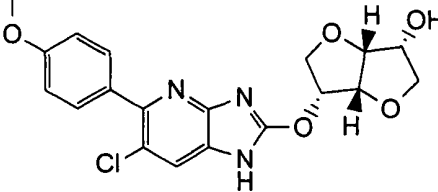
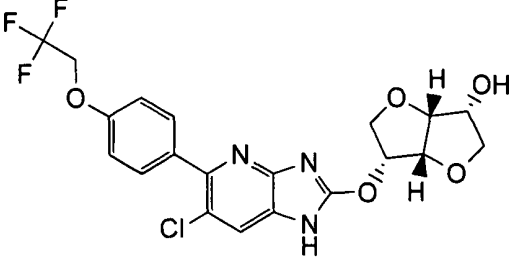
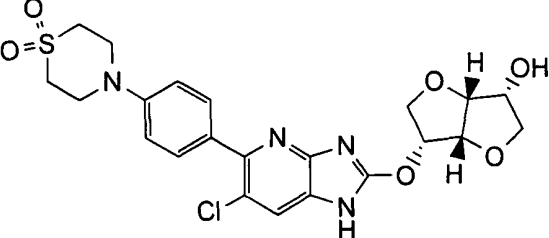
向(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(30 mg, 0.071 mmol)及(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基)苯基)硼酸(24.4 mg, 0.085 mmol)存於DMF (0.4 ml)中之混合物通入N<sub>2</sub>且然後在N<sub>2</sub>流下添加氯[(三-第三丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈹(II) (7.4 mg, 0.014 mmol)及磷酸三鉀(0.212 ml, 0.212

mmol)。在60℃下將混合物攪拌過夜。用1.5 ml DMSO稀釋殘餘物，過濾且藉由質量定向反相管柱層析(用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析)純化以獲得標題產物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>計算值為538.16，觀測值為m/e：539.16 (M+H)<sup>+</sup> (RT 0.82 /2.00 min)。

表28. 根據實例224中之方法製備之化合物

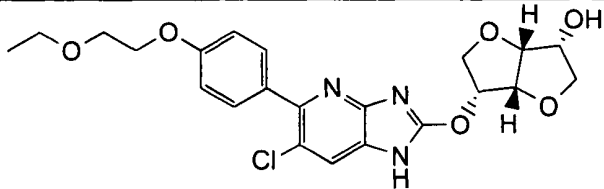
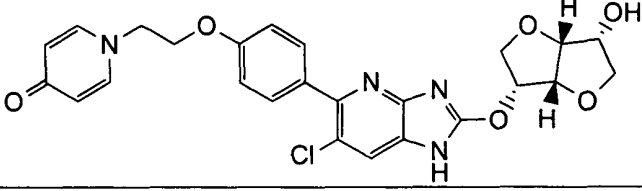
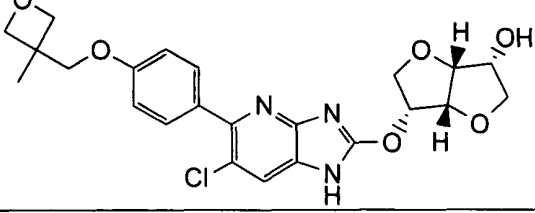
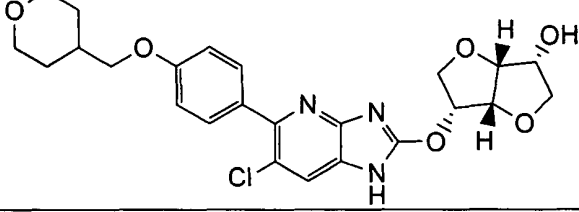
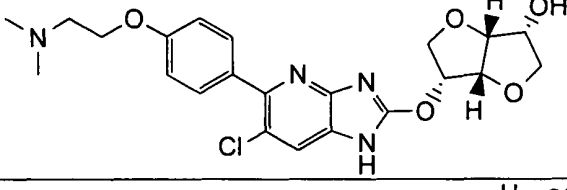
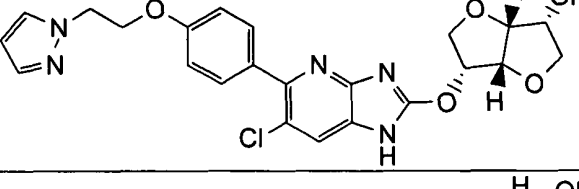
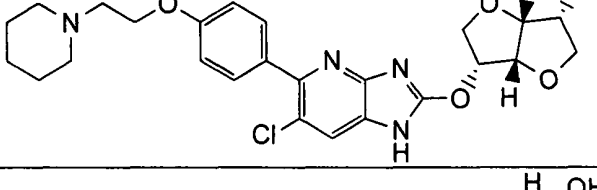
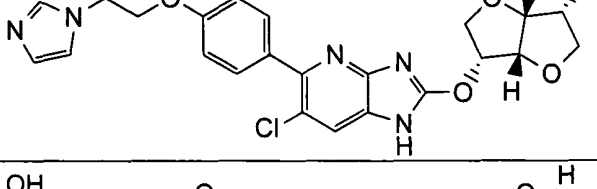
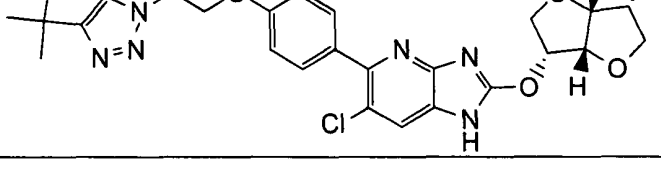
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 225 |    | 539.16 |
| 226 |   | 543.19 |
| 227 |  | 483.14 |
| 228 |  | 536.13 |
| 229 |  | 432.13 |

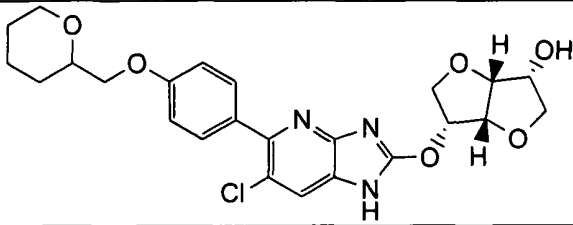
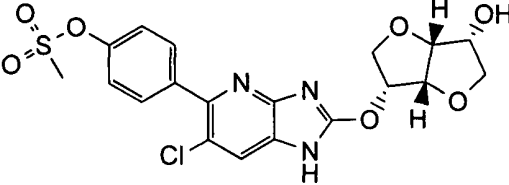
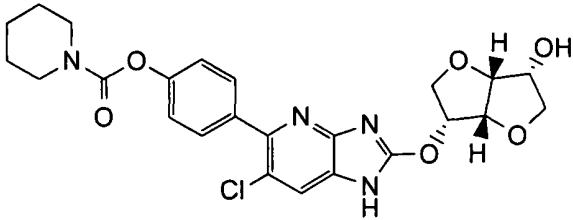
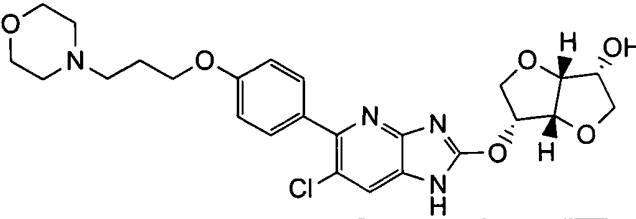
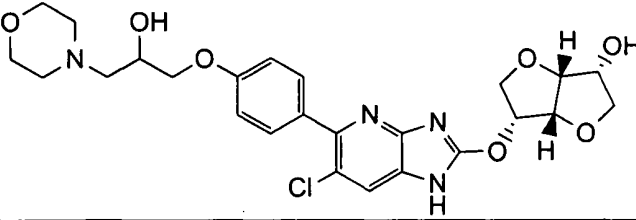
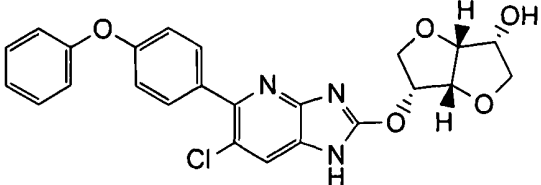
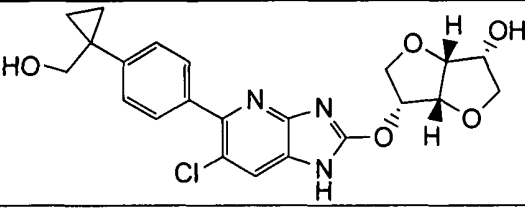
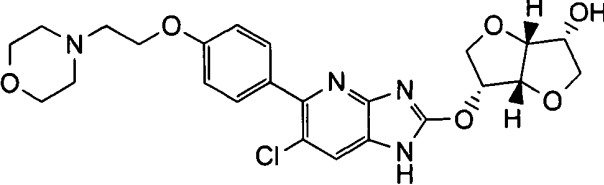
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 230 |    | 562.15 |
| 231 |    | 561.15 |
| 232 |    | 452.11 |
| 233 |   | 458.14 |
| 234 |  | 442.11 |
| 235 |  | 442.1  |
| 236 |  | 460.16 |

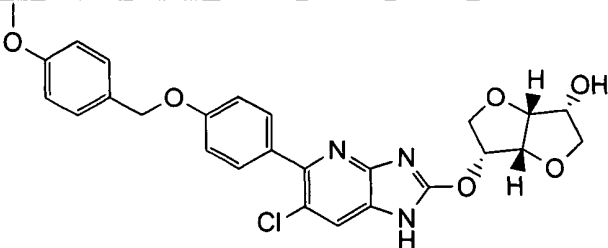
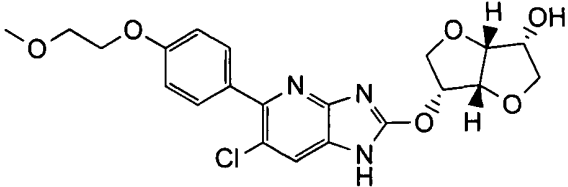
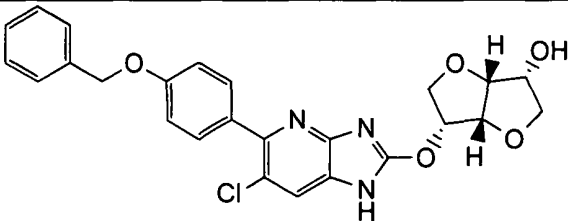
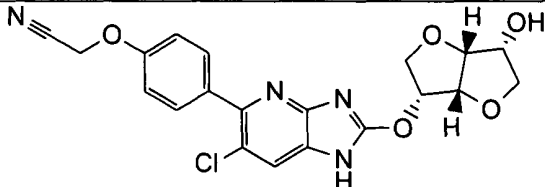
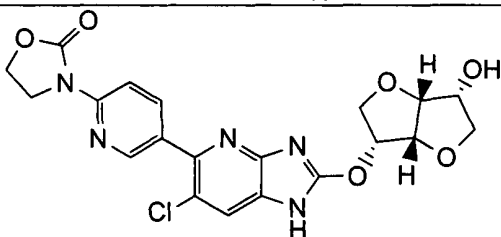
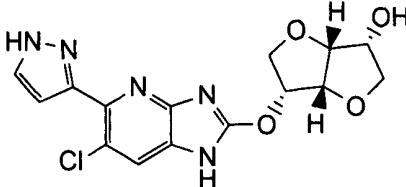
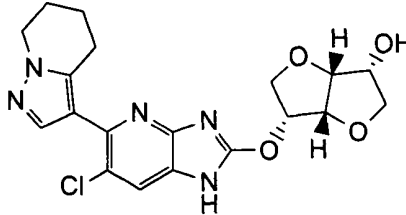
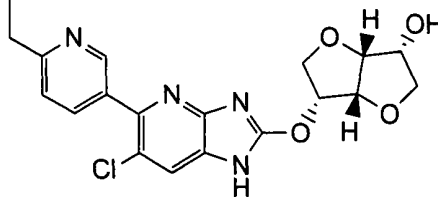
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 237 |    | 432.13 |
| 238 |    | 457.12 |
| 239 |    | 508.09 |
| 240 |   | 488.15 |
| 241 |  | 444.13 |
| 242 |   | 404.09 |
| 243 |  | 472.08 |
| 244 |  | 507.1  |

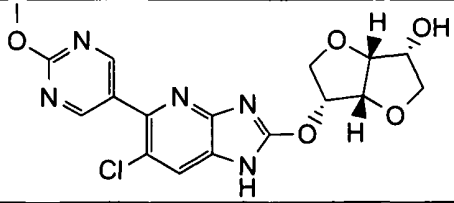
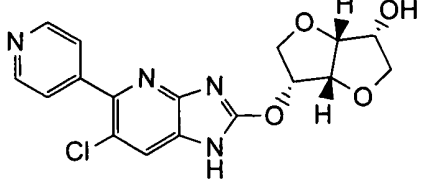
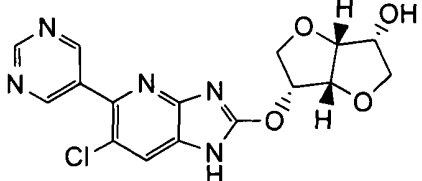
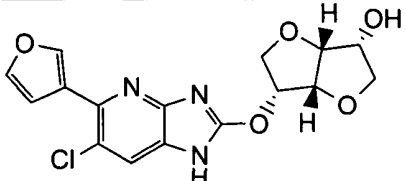
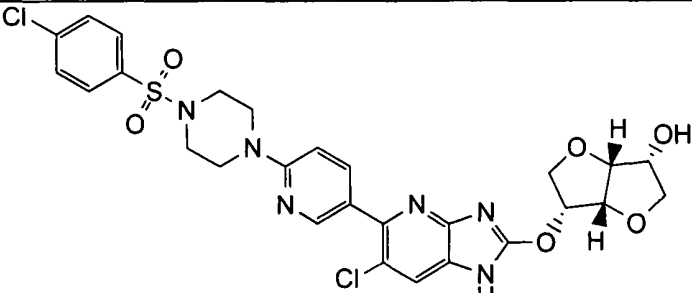
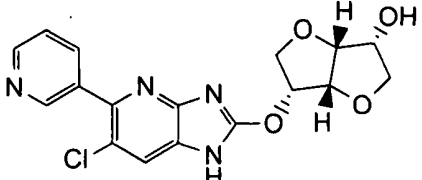
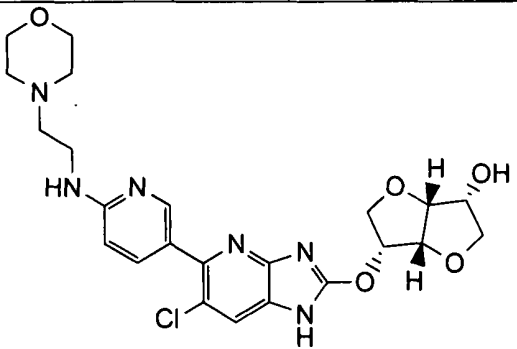
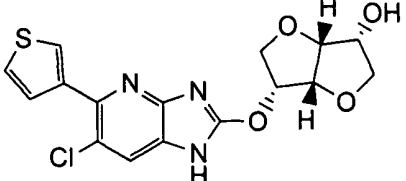


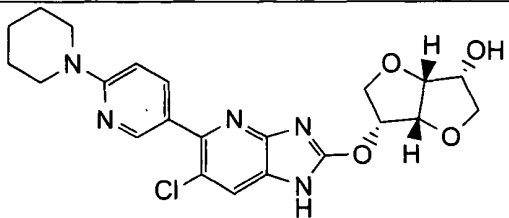
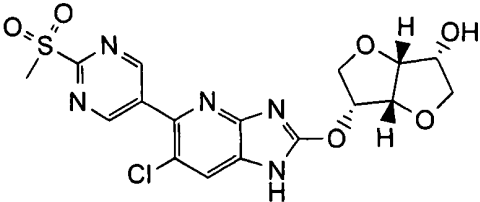
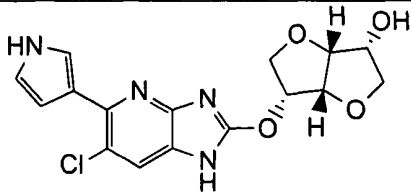
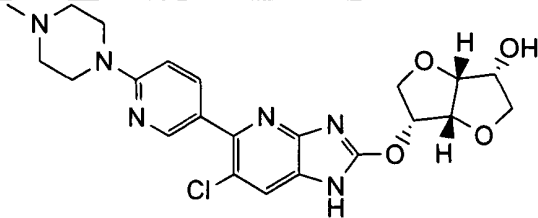
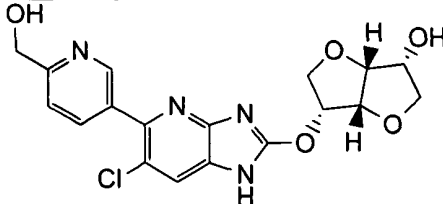
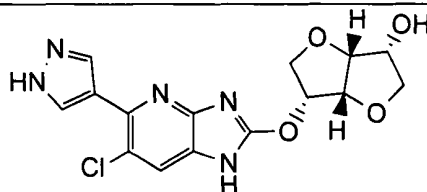
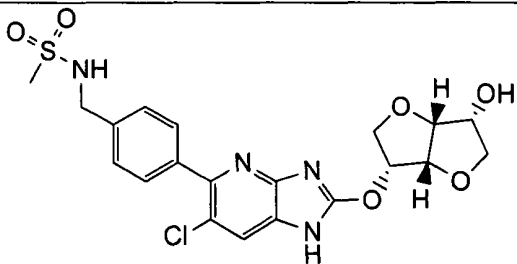
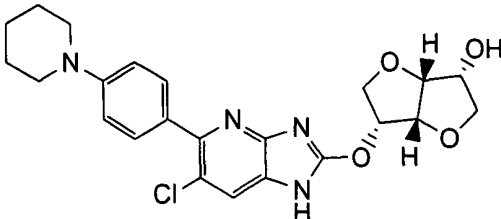
|     |  |        |
|-----|--|--------|
| 245 |  | 422.11 |
| 246 |  | 460.13 |
| 247 |  | 438.1  |
| 248 |  | 439.11 |
| 249 |  | 472.17 |
| 250 |  | 487.17 |
| 251 |  | 436.1  |
| 252 |  | 444.13 |

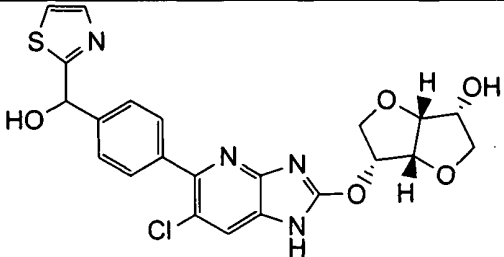
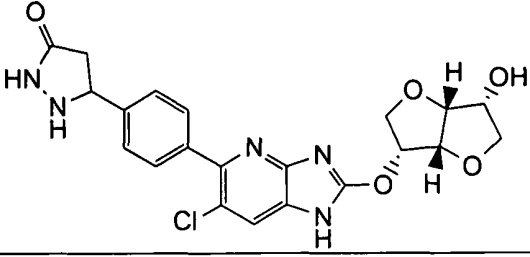
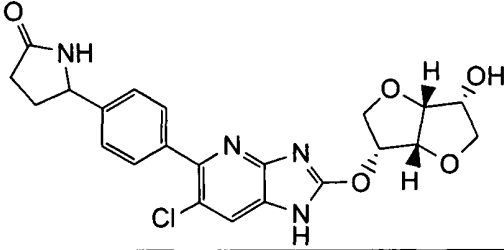
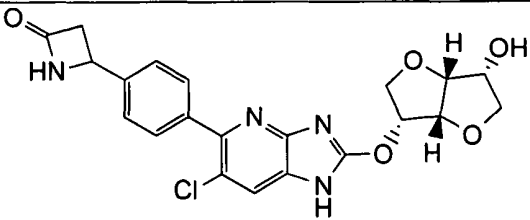
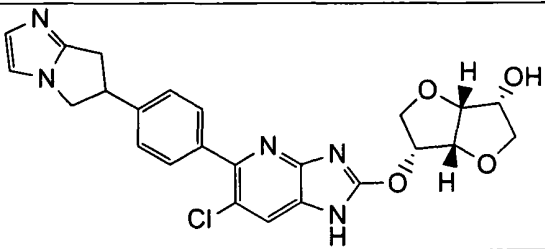
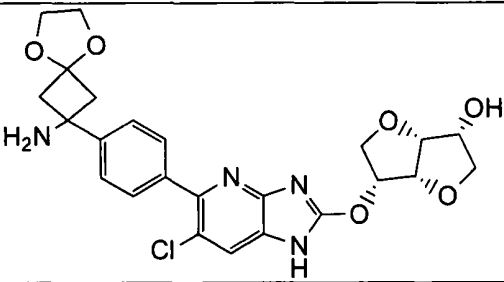
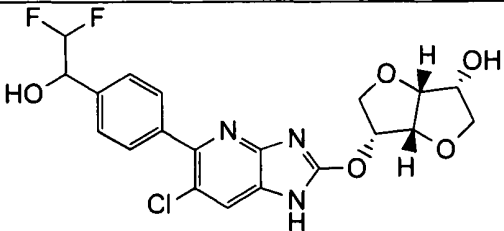
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 253 |    | 462.14 |
| 254 |    | 511.13 |
| 255 |    | 474.14 |
| 256 |    | 488.15 |
| 257 |  | 461.15 |
| 258 |  | 484.13 |
| 259 |  | 501.18 |
| 260 |  | 484.13 |
| 261 |  | 543.17 |

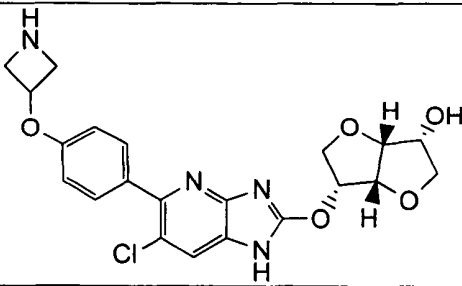
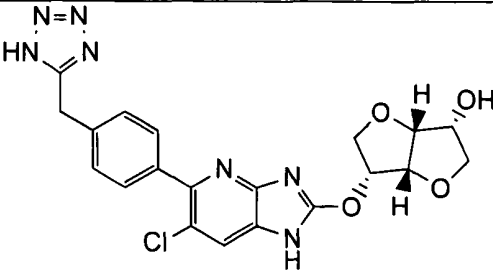
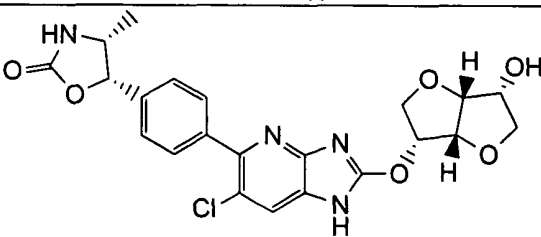
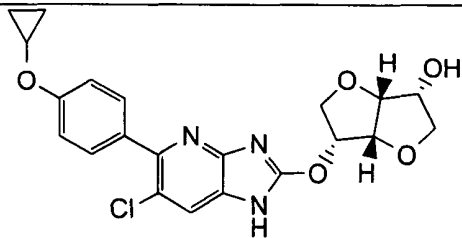
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 262 |    | 488.15 |
| 263 |    | 468.05 |
| 264 |    | 501.15 |
| 265 |   | 517.18 |
| 266 |  | 533.17 |
| 267 |  | 466.11 |
| 268 |  | 444.13 |
| 269 |  | 503.16 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 270 |    | 510.14 |
| 271 |    | 448.12 |
| 272 |    | 480.13 |
| 273 |   | 429.09 |
| 274 |  | 460.1  |
| 275 |   | 364.07 |
| 276 |   | 418.12 |
| 277 |   | 403.11 |

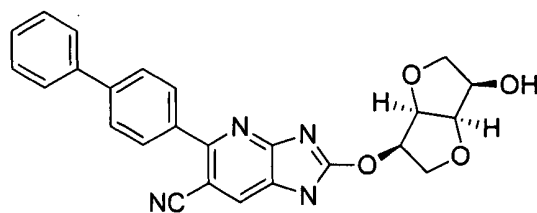
|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 278 |     | 406.08 |
| 279 |     | 375.08 |
| 280 |     | 376.07 |
| 281 |     | 364.06 |
| 282 |   | 633.1  |
| 283 |   | 375.08 |
| 284 |  | 503.17 |
| 285 |   | 380.04 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 286 |    | 458.15 |
| 287 |    | 454.05 |
| 288 |     | 363.08 |
| 289 |    | 473.16 |
| 290 |   | 405.09 |
| 291 |   | 364.07 |
| 292 |  | 481.09 |
| 293 |  | 457.16 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 294 |    | 487.08 |
| 295 |    | 458.11 |
| 296 |    | 457.12 |
| 297 |   | 443.1  |
| 298 |  | 480.14 |
| 299 |  | 501.15 |
| 300 |  | 454.09 |

|     |                                                                                    |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 301 |   | 445.12 |
| 302 |  | 456.11 |
| 303 |  | 473.11 |
| 304 |  | 430.11 |

## 實例305

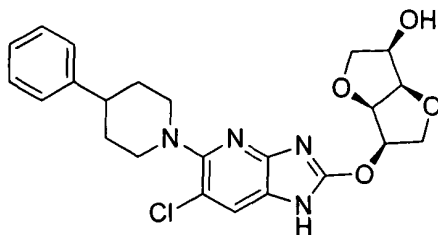


5-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 用硫酸(6.76 mg, 0.069 mmol)處理PdOAc<sub>2</sub> (15.48 mg, 0.069 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵(32.7 mg, 0.069 mmol)存於DMAc (0.25 ml)中之混合物且在80℃下攪拌30 min。然後將(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-([1,1'-聯苯]-4-基)-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(中間體8, 40 mg, 0.069 mmol)



及二氰基鋅(9.71 mg, 0.083 mmol)存於DMAc (0.25 ml)中之溶液添加至反應物中並將反應物於120度下加熱16 h。用0.7 ml DMF稀釋殘餘物，過濾且藉由質量定向反相管柱(用乙腈/水+ 0.1% TFA溶析)層析純化以獲得標題化合物。LC-MS：C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為440.15，觀測值為m/e：441.15 (M+H)<sup>+</sup> (RT 0.58 / 2.00 min)。

### 實例306



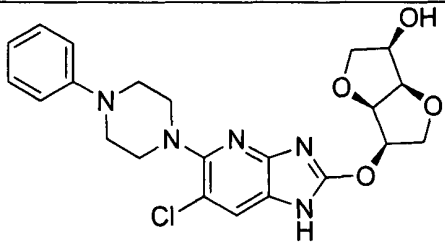
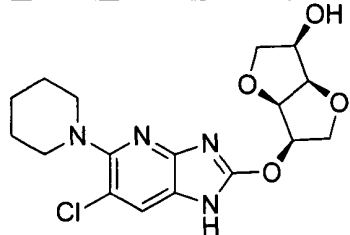
(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

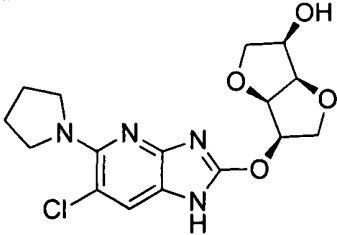
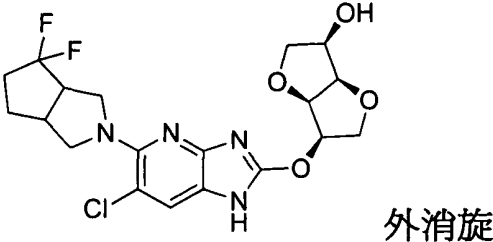
步驟A：(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 用以下物質裝填2打蘭(dram)瓶：(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)-乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(中間體3, 300 mg, 0.542 mmol)、4-苯基六氫吡啶(96 mg, 0.596 mmol)、L-脯氨酸(12.47 mg, 0.108 mmol)、碘化亞銅(10.32 mg, 0.054 mmol)、碳酸鉀(150 mg, 1.083 mmol)及DMSO (1354 μl)。在氮氣下將反應瓶置於設定為70℃之加熱組中且然後於90℃下加熱16小時。將反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用鹽水洗滌有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。使用甲醇/二氯甲烷經由矽膠層析純化所得殘餘物以提供橙色蠟質固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為586.24，觀測值為m/e：587.44 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.41 / 2 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-(((6-氯-5-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-1H-

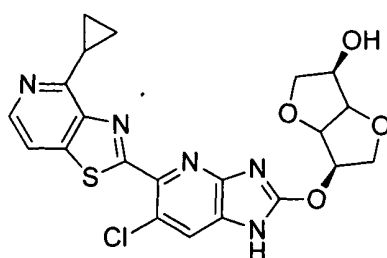
咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(77 mg, 0.131 mmol)存於二氯甲烷(2 mL)中之室溫溶液添加三氟乙酸(2 mL)。4小時後濃縮反應物且用乙酸乙酯及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀釋。然後用乙酸乙酯萃取此混合物，且用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並濃縮。然後使用乙腈/水之線性梯度且用0.16% TFA緩衝以25 mL/min之流速經由反相HPLC 19×50 mm Waters Sunfire C18管柱(5μ粒徑)純化此材料。濃縮所需流份以獲得白色黏性固體狀標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為456.16，觀測值為m/e：457.33 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.08 / 2 min)。<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO): 7.76 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 5.38 (q, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.40 (t, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.85 (m, 4H)。

表29. 根據實例306中之方法製備之化合物

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                  | HPLC-<br>質譜m/e |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 307      |  | 458.32         |
| 308      |  | 380.93         |

|     |                                                                                   |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 309 |  | 367.03 |
| 310 |  | 442.95 |

## 實例311



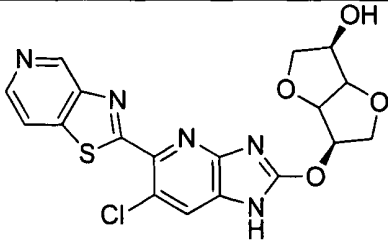
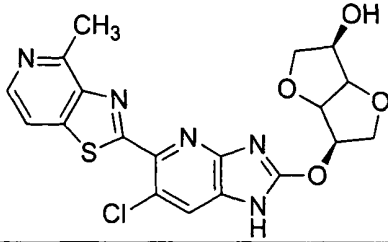
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-環丙基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：2-(2-(((3R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-4-環丙基噻唑并[4,5-c]吡啶 將四(三苯基膦)鈰(200.0 mg, 0.173 mmol)添加至[(3R,3aR,6R,6aS)-3-(1-烯丙基-6-氯-5-碘-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基-2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-6-基]氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(500.0mg, 0.865 mmol, 中間體5)、4-環丙基噻唑并[4,5-c]吡啶(183.0 mg, 1.038 mmol)、碳酸鉍(1.409 g, 4.33 mmol)及碘化銅(I)(99.0 mg, 0.519 mmol)存於脫氣DMF (3.2 mL)中之攪拌懸浮液。將反應混合物置於氮氣下，然後於100℃下加熱3 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加至EtOAc (80 ml)中。過濾混合物且用EtOAc (2 × 30 mL)洗滌固體。在減壓下蒸發濾液。利用40 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提

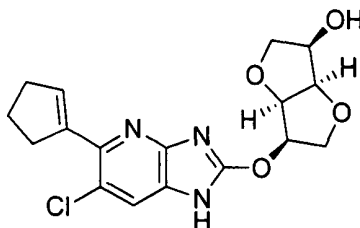
供標題化合物。LC-MS： $C_{27}H_{32}ClN_5O_4SSi$ 之計算值為585.16，觀測值為 $m/e$ ：586.17 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.18 / 1.8 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(4-環丙基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向2-(2-(((3R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-4-環丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶(20.0 mg, 0.034 mmol)溶解於無水THF (0.3 mL)中之溶液添加存於THF中之1 M TBAF (0.07 mL, 0.070 mmol)且在室溫下攪拌19 h。在減壓下蒸乾反應溶液。利用4 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-15% MeOH / DCM梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS： $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$ 之計算值為471.08，觀測值為 $m/e$ ：472.01 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  1.02 / 1.8 min)。

表30. 根據實例311中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                  | HPLC-質譜 $m/e$ |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 312  |  | 431.88        |
| 313  |  | 445.91        |

#### 實例314

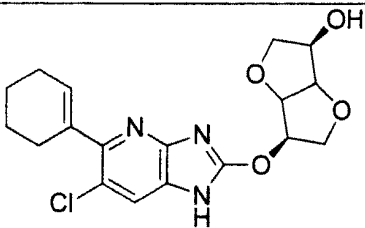


(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(環戊-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

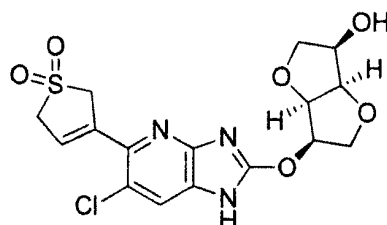
步驟A：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(環戊-1-烯-1-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將四(三苯基磷)鈰(41.7 mg, 0.036 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(中間體3, 100.0 mg, 0.181 mmol)、環戊-1-烯-1-基酮酸(30.3 mg, 0.270 mmol)及磷酸三鉀(115.0 mg, 0.542 mmol)存於脫氣之20%存於二噁烷中之水(1.85 mL)中之攪拌懸浮液中。將反應混合物置於N<sub>2</sub>下，然後於85℃下加熱10 h。將反應混合物冷卻至室溫。抽出下部水層並丟棄。在減壓下蒸發剩餘反應混合物。利用12 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc /己烷梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為493.18，觀測值為m/e：494.23 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.67 / 2.0 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(環戊-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向存於無水DCM (0.55 mL)中之(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(環戊-1-烯-1-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(15 mg, 0.030 mmol)添加TFA (0.55 mL, 7.13 mmol)。在室溫下將溶液攪拌54 h。在減壓下蒸發反應溶液。利用4 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-20% (存於MeOH中之1% NH<sub>4</sub>OH) /DCM梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為363.10，觀測值為m/e：364.11 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.20 / 2.0 min)。

表31. 根據實例314中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構                                                                                | HPLC-質譜m/e |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 315  |  | 378.13     |

## 實例316



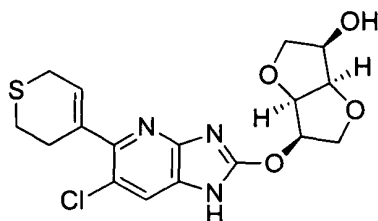
1,1-二氧化3-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2,5-二氫噻吩

步驟A：1,1-二氧化3-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2,5-二氫噻吩 向(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(中間體3, 100.0mg, 0.181 mmol)、1,1-二氧化2,5-二氫噻吩(環丁烯砜(sulfolene), 22.4 mg, 0.190 mmol)、乙酸鈣(II) (2.0 mg, 9.0  $\mu$ mol)及三乙胺(0.03 mL, 0.226 mmol)存於無水甲苯(0.3 mL)中之懸浮液添加TBABr (58.2 mg, 0.181 mmol)。在室溫下在N<sub>2</sub>下將混合物攪拌12天。將混合物添加至EtOAc (50 mL)中，過濾，且在減壓下蒸發濾液。利用12 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc /己烷梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SSi之計算值為543.13，觀測值為m/e：544.16 (M+H)<sup>+</sup> (R<sub>t</sub> 1.30 / 2.0 min)。參考文獻：Harrington及DiFoire, *Tetrahedron Letters*，第28卷，第5期，495-498, 1987。

步驟B：1,1-二氧化3-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃

并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2,5-二氫噻吩向存於無水DCM (0.2 mL)中之1,1-二氧化3-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2,5-二氫噻吩(24 mg, 0.044 mmol)添加TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)。在室溫下將溶液攪拌18 h。將反應溶液添加至飽和NaHCO<sub>3</sub> (11 mL)中且用EtOAc (2 × 14 mL)萃取。合併有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發濾液。利用4 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-15% MeOH / DCM梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S之計算值為413.04，觀測值為m/e：413.95 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.61 / 2.0 min)。

#### 實例317



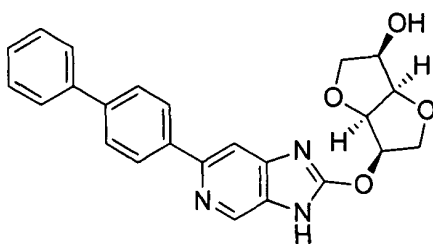
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)-乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 將四(三苯基磷)鈰(41.7 mg, 0.036 mmol)添加至(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(中間體3, 100.0mg, 0.181 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(中間體45, 61.2 mg, 0.270 mmol)及磷酸三鉀(115.0 mg, 0.542 mmol)存於脫氣之20%存於二噁烷中之水

(1.85 mL)中之攪拌懸浮液中。將反應混合物置於N<sub>2</sub>下且在85℃下加熱10 h。將反應混合物冷卻至室溫。抽出下部水層並丟棄。在減壓下蒸發剩餘反應混合物。利用12 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc / 己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si之計算值為525.15，觀測值為m/e：526.17 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.64 / 2.0 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇向存於無水DCM (0.45 mL)中之(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(74 mg, 0.141 mmol)添加TFA (0.45 mL, 5.84 mmol)。在室溫下將溶液攪拌18 h。將反應溶液添加至飽和NaHCO<sub>3</sub> (35 mL)中且用EtOAc (2 × 45 mL)萃取。合併有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發濾液。利用12 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-10% MeOH / DCM梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S之計算值為395.07，觀測值為m/e：395.90 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.84 / 2.0 min)。

### ● 實例318



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-([1,1'-聯苯]-4-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：6-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-3-((2-(三甲基

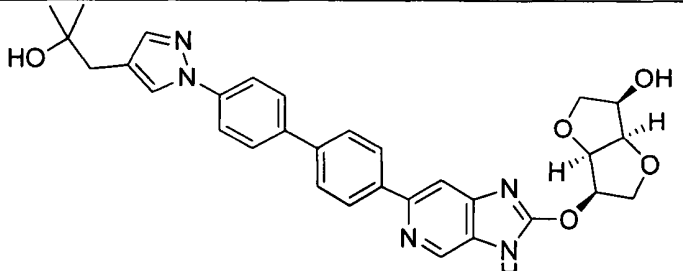


矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶 將四(三苯基磷)鈰(42.6 mg, 0.037 mmol)添加至2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(中間體46, 100.0 mg, 0.184 mmol)、4-聯苯醌酸(54.8 mg, 0.277 mmol)及磷酸三鉀(117.0 mg, 0.553 mmol)存於脫氣之20%存於二噁烷中之水(1.44 mL)中之攪拌懸浮液中。在85°C下在N<sub>2</sub>下攪拌反應混合物。2 h後，添加更多四(三苯基磷)鈰(42.6 mg, 0.037 mmol)。在85°C下在N<sub>2</sub>下將反應混合物再加熱7 h，然後冷卻至室溫且抽出下部水層並丟棄。將剩餘反應混合物添加至EtOAc (50 mL)中，過濾，且用EtOAc (2 × 15 mL)洗滌所得固體。在減壓下蒸發濾液。利用24 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-100% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為659.32，觀測值為m/e：660.13 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.58 / 2.0 min)。

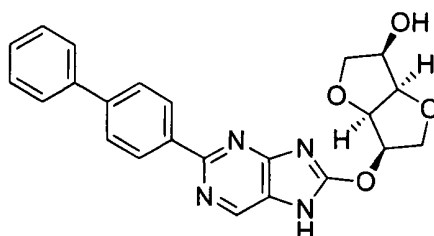
步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-([1,1'-聯苯]-4-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向存於無水DCM (1.23 mL)中之6-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(26.0 mg, 0.039 mmol)添加TFA (0.91 mL, 11.82 mmol)。在室溫下將溶液攪拌52 h。在減壓下蒸發反應溶液。在EtOAc (35 mL)中萃取殘餘物且用1 N NaOH (6.0 mL, 6 mmol)及水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且在減壓下蒸發以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之計算值為415.15，觀測值為m/e：416.16 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.34 / 2.0 min)。

表32. 根據實例318中之方法製備之化合物

| 實例編號 | 結構 | HPLC-質譜m/e |
|------|----|------------|
|------|----|------------|

|     |                                                                                    |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 319 |  | 554.09 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|

## 實例320



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((2-([1,1'-聯苯]-4-基)-7H-嘌呤-8-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

步驟A：2-([1,1'-聯苯]-4-基)-8-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤 將四(三苯基膦)鈰(21.3 mg, 0.018 mmol)添加至8-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基-矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-2-氯-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤(中間體47, 50.0mg, 0.092 mmol)、4-聯苯醌酸(27.3 mg, 0.138 mmol)及磷酸三鉀(58.6 mg, 0.276 mmol)存於脫氣之20%存於二噁烷中之水(0.72 mL)中之攪拌懸浮液中。在85℃下在N<sub>2</sub>下將反應混合物攪拌2.5 h，然後添加更多四(三苯基膦)鈰(21.3 mg, 0.018 mmol)。在85℃下在N<sub>2</sub>下將反應混合物再加熱3.5 h且然後冷卻至室溫。抽出下部水層並丟棄。將剩餘反應混合物添加至EtOAc (25 mL)中，且過濾。用EtOAc (2 × 10 mL)洗滌所得固體。在減壓下蒸發濾液以獲得殘餘物。利用12 g二氧化矽RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-80% EtOAc /己烷梯度對所得殘餘物實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>之計算值為660.32，觀測值為m/e：

661.61 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 1.85 / 2.0 min)。

步驟B：(3R,3aR,6R,6aR)-6-((2-([1,1'-聯苯]-4-基)-7H-嘌呤-8-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 向存於無水DCM (1.8 mL)中之2-([1,1'-聯苯]-4-基)-8-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-嘌呤(38.0 mg, 0.057 mmol)添加TFA (1.33 mL, 17.25 mmol)。在室溫下將溶液攪拌22 h。將反應溶液冷卻至0℃且添加1 N NaOH (18.2 mL, 18.2 mmol)及EtOAc (60 mL)。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。利用12 g二氧化矽 RediSep R<sub>f</sub>® Gold管柱並採用0-15% MeOH / DCM梯度實施急驟層析以提供標題化合物。LC-MS：C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之計算值為416.15，觀測值為m/e：417.36 (M+H)<sup>+</sup> (Rt 0.93 / 2.0 min)。

表33. 根據實例320中之方法製備之化合物

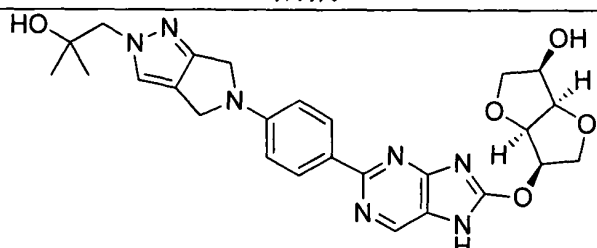
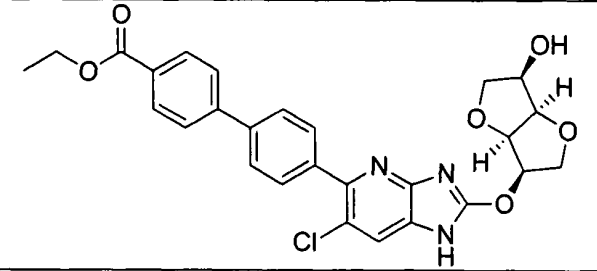
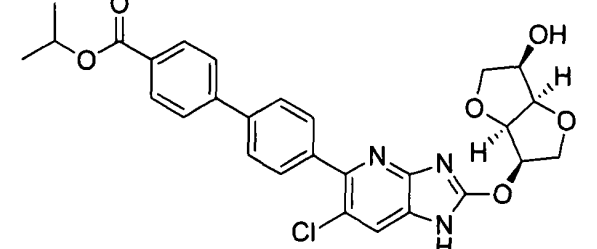
| 實例編號 | 結構                                                                                   | HPLC-質譜m/e |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 321  |  | 520.15     |

表34.根據實例1中之方法製備之化合物

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 322 |  | 522.19 |
| 323 |  | 536.24 |

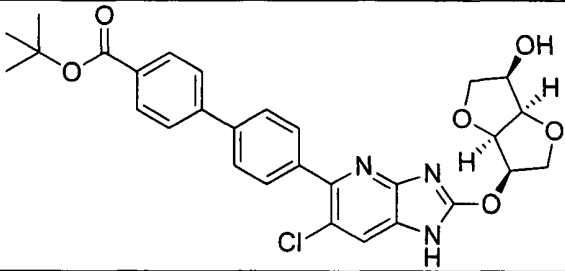
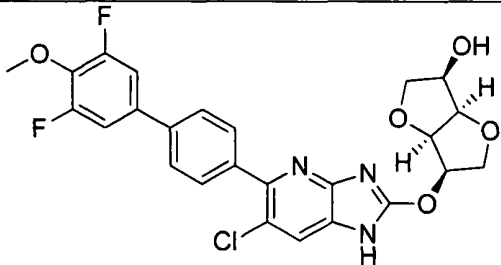
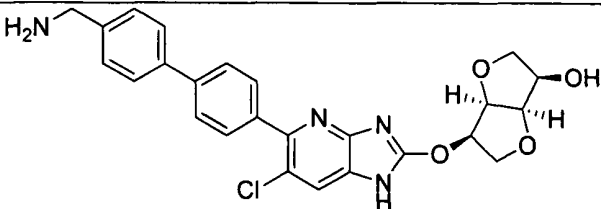
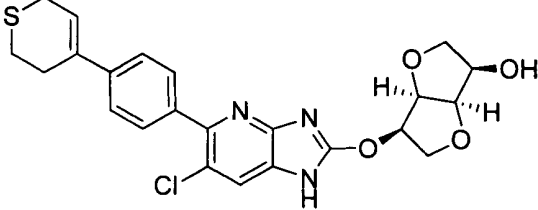
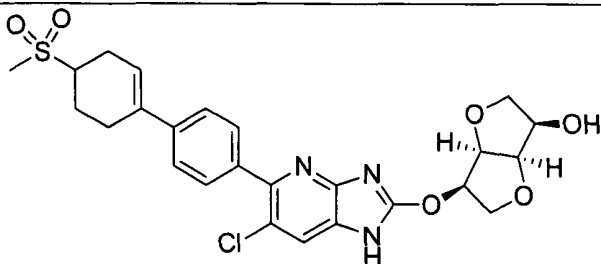
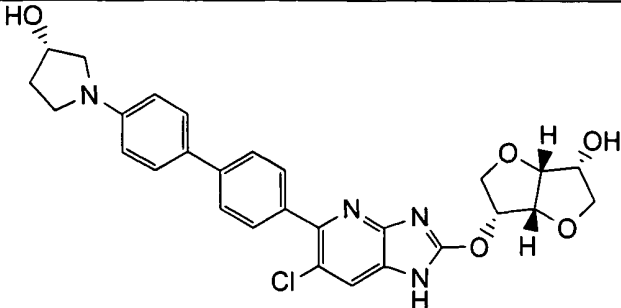
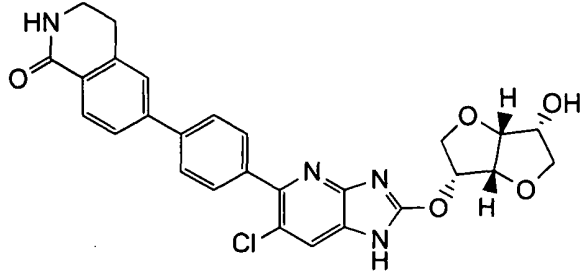
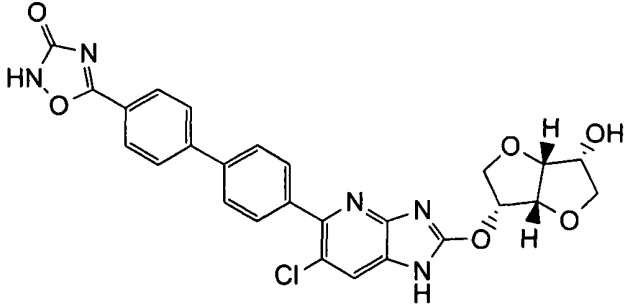
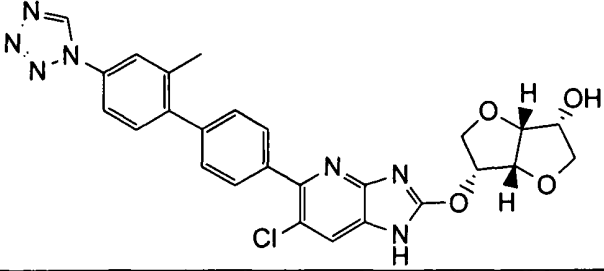
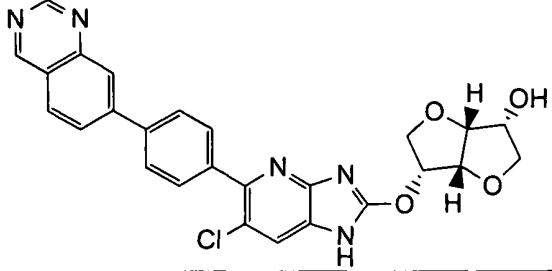
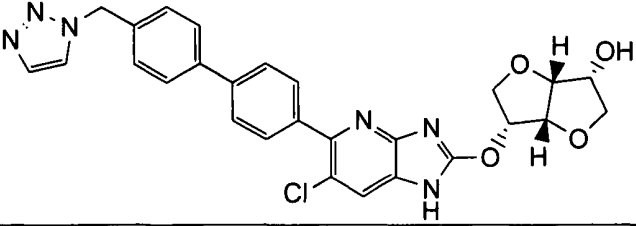
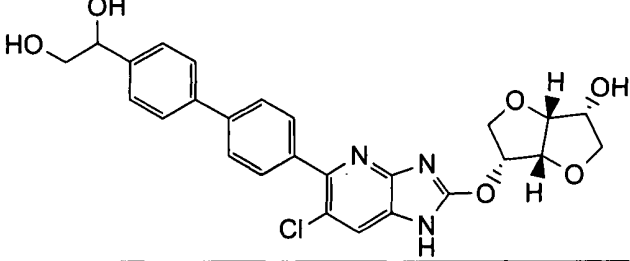
|     |                                                                                    |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 324 |  | 550.02 |
| 325 |   | 516.15 |

表35. 根據實例106中之方法製備之化合物

| 實例  | 結構                                                                                   | 確切質量[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 326 |   | 479.15                 |
| 327 |  | 471.8                  |
| 328 |  | 532.02                 |
| 329 |  | 535.17                 |

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 330 |    | 519.14 |
| 331 |    | 534.27 |
| 332 |   | 532.14 |
| 333 |  | 502.12 |
| 334 |  | 531.15 |
| 335 |  | 510.14 |

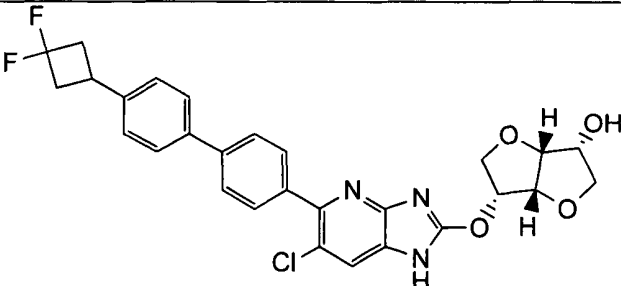
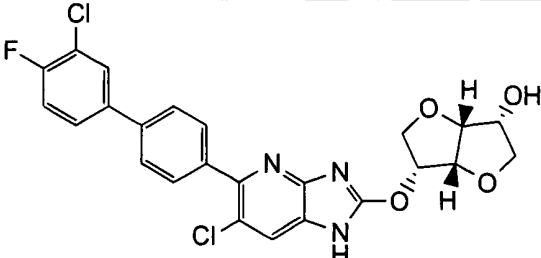
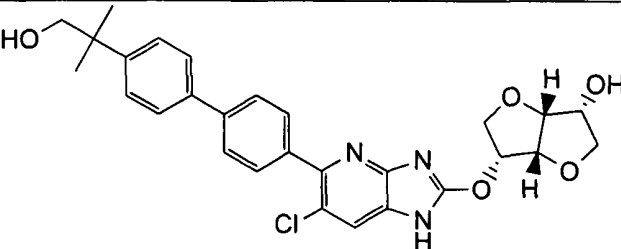
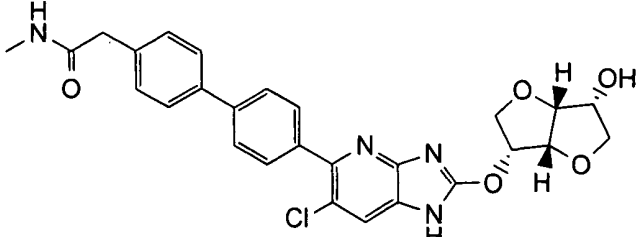
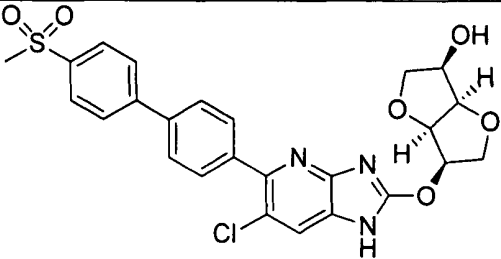
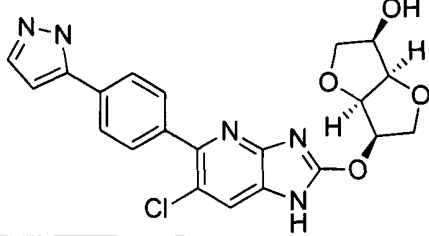
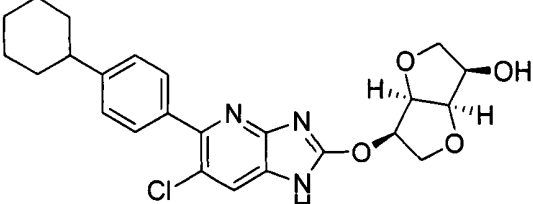
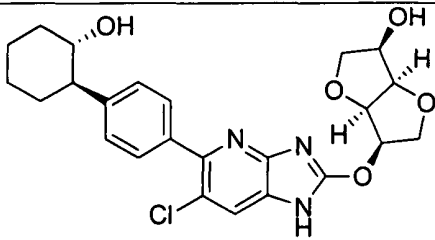
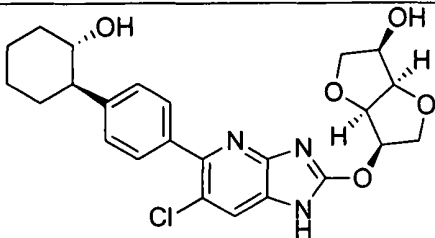
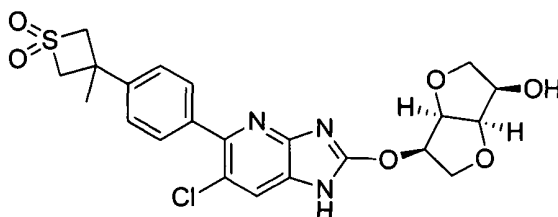
|     |                                                                                     |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 336 |   | 540.14 |
| 337 |   | 502.07 |
| 338 |   | 522.17 |
| 339 |  | 521.15 |

表36. 根據實例153中之方法製備之化合物

|     |                                                                                      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 340 |   | 526.96 |
| 341 |   | 438.98 |
| 342 |  | 456.05 |

|     |                                                                                   |                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 343 |  | 472.04<br>(較緩慢溶析非鏡<br>像異構體) |
| 344 |  | 472.05<br>(較緩慢溶析非鏡<br>像異構體) |

## 實例345



1,1-二氧化3-(4-(6-氯-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-3-甲基硫雜環丁烷

**步驟A** 在0℃下在N<sub>2</sub>氣氛下向存於二氯甲烷(25 ml)中之2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(1226 mg, 5 mmol))添加三乙胺(4.18 ml, 30 mmol)、p-TsCl (2145 mg, 11.25 mmol)及少量DMAP晶體。經16小時將反應混合物升溫至室溫，且然後用EtOAc (150 ml)及飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(150 ml)稀釋。分離有機層，用EtOAc (100 ml)萃取水層。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(250 ml)、鹽水(250 ml)洗滌合併之有機層，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾且濃縮。藉由Isco™系統、120 g gold柱、85 ml流速、0/100 (2 min)至30/70 (15 min)至30/70 (20 min) 100/0 (32 min -總運行時間)之EtOAc/己烷純化所得粗材料。濃縮含有產物之合併流份以獲得白色固體狀2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二基雙(4-甲基苯磺酸鹽)。

**步驟B** 在N<sub>2</sub>氣氛下在厚壁試管中向2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-

1,3-二基雙(4-甲基苯磺酸鹽) (540 mg, 0.976 mmol, 來自步驟A)存於DMF (10 ml)中之溶液一次性添加硫化鈉(90 mg, 1.153 mmol)。將反應物於100°C下加熱4小時，然後冷卻至室溫，用水(50 ml)稀釋，且用EtOAc (2 × 50 ml)萃取。用水(75 ml)、鹽水(75 ml)洗滌合併之有機層，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並濃縮。將所得粗3-(4-溴苯基)-3-甲基硫雜環丁烷用於下一步驟中。

步驟C. 在0°C下在N<sub>2</sub>氣氛下邊劇烈攪拌邊向存於二氯甲烷(10 ml)中之粗3-(4-溴苯基)-3-甲基硫雜環丁烷(200 mg, 來自步驟B)一次性添加mCPBA (507 mg, 70%)。經5 hr將反應物緩慢升溫至室溫，然後用EtOAc (50 ml)稀釋且藉由添加10%硫代硫酸鈉水溶液(25 ml)及飽和碳酸氫鈉溶液(25 ml)驟冷。分離水層，且用EtOAc (50 ml)萃取。用10%硫代硫酸鈉水溶液(25 ml) /飽和碳酸氫鈉溶液(25 ml)之混合物洗滌合併之有機層，然後用鹽水(50 ml)洗滌，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾且濃縮。將所得粗1,1-二氧化3-(4-溴苯基)-3-甲基硫雜環丁烷用於下一步驟中。

步驟D 向存於厚壁試管中之頻哪醇二硼酸酯(250 mg, 0.986 mmol)、乙酸鉀(242 mg, 2.466 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物(67 mg, 0.082 mmol)添加1,1-二氧化3-(4-溴苯基)-3-甲基硫雜環丁烷(226 mg, 來自步驟C)存於DMF (5 ml)中之溶液。用N<sub>2</sub>沖洗試管，然後蓋住管口且於90°C下加熱4小時。然後將反應物冷卻至室溫且用EtOAc (30 ml)及水(20 ml)稀釋。分離水層且用EtOAc (25 ml)萃取。用水(50 ml)洗滌合併之有機層，(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥，過濾並濃縮。藉由Isco™系統、40 g gold柱、40 ml流速、梯度-0/100 (1 min)至50/50 (19 min)至50/50 (21 min -總運行時間)之EtOAc/己烷純化所得粗材料。合併含有產物之流份且濃縮以提供白色固體狀1,1-二氧化3-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)硫雜環丁烷。



**步驟 E** 用  $N_2$  沖洗 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-氯-5-碘-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氧基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (100 mg, 0.236 mmol)、LiOH (29.7 mg, 0.708 mmol) 及  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  加成物 (38.6 mg, 0.047 mmol) 存於厚壁管中之溶液。然後添加水 (0.5 ml)，隨後添加 1,1-二氧化 3-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)硫雜環丁烷 (114 mg，來自步驟 D) 存於二噁烷 (3.5 ml) 中之溶液。用  $N_2$  沖洗試管，且置於預加熱  $72^\circ C$  熱油浴中並於  $80^\circ C$  下加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫且用 EtOAc (30 ml) 及水 (20 ml) 稀釋。分離水層，且用 EtOAc (25 ml) 萃取。(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由 Isco™ 系統、24 g gold 柱、30 ml 流速、梯度 -40/60 (1 min) 至 100/0 (15 min) 至 100/0 (19 min - 總運行時間) 之 EtOAc/己烷純化所得粗材料。合併含有產物之流份且濃縮以獲得灰白色固體狀標題化合物。LC-MS：觀測值為  $m/e$ ：492.37 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $R_t$  0.85 / 2 min)。

#### 生物實例 1

#### AMPKSAMSF (活體外 AMPK 活化分析)

自桿狀病毒表現系統獲得重組人類 AMPK 複合物 1 (含有  $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ ) 或 AMPK 複合物 7 (含有  $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ )。重組病毒係根據製造商之說明書，藉由在草地貪夜蛾 (*spodoptera frugiperda*) 21 細胞中共同轉染 AMPK/pBacPak9 純系與 Baculogold 桿狀病毒 DNA (Pharming) 來產生。每一輪病毒擴增過程係在含有 10% 血清之 Grace's 培養基中實施 5 天。採用已經過三輪擴增之病毒來進行所有蛋白質製造程序。為表現 AMPK 複合物，由含有血清之儲備溶液使用 SF900II 培養基進行連續稀釋，並維持在 90 rpm 及  $27^\circ C$  下之搖瓶中，使 sf21 細胞適應不含血清之培養基 (SF900 II, Invitrogen)。重組 AMPK 酶複合物係在不含血清之條件下在 sf21 細胞中，藉由三重感染而產生，其中每一亞單位對應一種重組病毒。在對數期 ( $1 \times 10^6$  個細胞/ml) 以約 5 之感染複數 (multiplicity

of infection)感染細胞。用病毒感染72小時後，藉由在 $10,000 \times g$ 下離心15分鐘收穫細胞。將來自2公升培養物之昆蟲細胞碎片再懸浮於50 ml溶胞緩衝液(20 mM Tris-HCl、50 mM NaCl、50 mM NaF、30 mM Na PPi、0.25 M蔗糖、10 mM  $ZnCl_2$ 、2 mM DTT、0.4 mg/ml毛地黃皂苷)中且在乾冰乙醇浴中經過兩個冷凍-解凍溶胞循環。藉由在 $10,000 \times g$ 下離心移除不溶性材料且使用聚乙二醇(PEG)讓上清液分層。使用Blue-Sepharose步驟(Zhou等人, J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001)進一步純化在2.5%與6% PEG之間沈澱之蛋白質部份。

在384孔板中以30  $\mu$ l體積進行活體外AMPK活化分析。在微量滴定板中，添加15  $\mu$ l存於分析緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.3)、5 mM  $MgCl_2$ 、3 mM DTT、0.01% Brij 35及CamK激酶，以活化AMPK)中之2 $\times$ 酶至含有DMSO或化合物之孔中，來彙集酶反應物。藉由在分析緩衝液中添加15  $\mu$ l含有200  $\mu$ M ATP及3.0  $\mu$ M螢光標記之SAMS (5-FAM-HMRSAMSGHLHLVKRR-COOH)之2 $\times$ 受質混合物來起始反應。在25 $^{\circ}$ C下培育45分鐘後，藉由添加70  $\mu$ l終止緩衝液(100 mM HEPES (pH 7.3)、40 mM EDTA、0.015% Brij 35)來終止反應。使用Caliper EZ Reader LabChip微流體讀數器來分析磷酸化之5-FAM SAMS產物。藉由計算受質及產物之峰高度並報告產物/(產物+受質)峰比率來確定產物轉化率。10點滴定數據係以相對於最大AMP活化作用之%表示。使用4參數擬合法繪製結果，且將反映50%最大活化作用之反曲點作為 $EC_{50}$ 。所選化合物之最大AMP活化%提供於下表中。

在使用重組人類AMPK複合物1 (含有 $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ )或AMPK複合物7 (含有 $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ )之活體外AMPK活化分析中測試包含實例1-174之化合物在內之本發明化合物，且發現該等化合物具有大於50%之人類AMPK複合物1 (含有 $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ )或AMPK複合物7 (含有 $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ )之最大AMP活化及小於50微莫耳濃度之 $EC_{50}$ 值。發現在使用重組人類AMPK複合物1

或AMPK複合物7之活體外AMPK活化分析中，本發明之較佳化合物具有小於0.1微莫耳濃度之EC<sub>50</sub>值。

所選化合物之最大AMP活化

| 實例編號 | 人類AMPK複合物7<br>之最大AMP活化% | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------|-------------------------|-----------------------|
| 14   | 276                     | 29                    |
| 18   | 72                      | 6                     |
| 71   | 420                     | 10                    |
| 73   | 357                     | 4                     |
| 79   | 337                     | 2                     |
| 86   | 314                     | 4                     |
| 87   | 285                     | 3                     |
| 102  | 304                     | 5                     |
| 105  | 268                     | 5                     |
| 125  | 350                     | 6                     |
| 126  | 303                     | 3                     |
| 127  | 281                     | 4                     |
| 128  | 286                     | 2                     |
| 129  | 305                     | 1                     |
| 130  | 291                     | 2                     |
| 131  | 289                     | 3                     |
| 133  | 359                     | 1                     |
| 138  | 333                     | 4                     |
| 142  | 337                     | 2                     |
| 145  | 348                     | 8                     |
| 146  | 354                     | 4                     |
| 147  | 348                     | 4                     |
| 149  | 322                     | 2                     |
| 150  | 322                     | 1                     |
| 151  | 323                     | 2                     |

## 生物實例2

在db/+小鼠中藉助AMPK活化劑之乙醯基CoA羧化酶之磷酸化：

爲分析AMPK活化劑增加肝及骨骼肌中乙醯基CoA羧化酶(ACC)之磷酸化之潛能，在媒劑及化合物處理之小鼠組織中比較磷酸化之ACC (p-ACC)/總ACC含量，其中在評估之前2 h或7 h時向db/+小鼠投配AMPK活化劑。簡言之，利用氣體麻醉來麻醉小鼠，其中所投與之1%-4%異氟烷經由鼻錐體(nose cone)起作用。一旦麻醉，即移除肝及骨骼肌(腓腸肌)樣品，速凍於液氮中並均質化。使用Meso Scale Discovery之多陣列分析套組分析均質物之蛋白質濃度且分析等量蛋白質之總ACC (p-ACC)含量及磷酸化之ACC (p-ACC)含量。MSD分析板含有塗覆有抗生蛋白鏈菌素之電極表面。蛋白樣品結合至抗生蛋白鏈菌素。初級ACC或p-ACC特異性抗體結合至蛋白質且經MSD SULFO-TAG標記之二級抗體則結合至初級抗體。MSD板之電極表面因應電刺激且使SULFO-TAG標記結合至ACC及p-ACC以發射與p-ACC或總ACC存在量成比例之光信號。測定每一樣品之p-ACC/總ACC含量之比率且與彼等經媒劑對照處理者之比率相比，經AMPK活化劑處理之小鼠的p-ACC/總ACC含量之比率顯著升高(顯著升高闡述爲 $p < 0.05$ 之差異)。

## 生物實例3

在db/+小鼠中AMPK活化劑對脂肪酸合成(FAS)之抑制：

爲測定AMPK活化劑對肝中脂肪酸合成(FAS)之效應，如Sakurai T、Miyazawa S、Shindo Y及T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974年9月19日；360 (3):275-88)所闡述測定口服預投配化合物對納入肝三酸甘油酯中之 $^3\text{H}$ 量之效應。簡言之，在時間= -8 h向小鼠(db/+, Jackson Laboratory, Maine)經口投配AMPK活化劑。然後在時間= -1 h時，向小鼠注射0.5 ml含有0.2 mCi  $^3\text{H}$ 水/100 g體重之0.15 M NaCl。在

0時，經由頸椎脫位殺死小鼠且收穫肝用於FAS分析。為分析肝之FAS，在90℃下在4 M KOH / 50%乙醇溶液中將肝之樣品加熱5小時。然後用己烷萃取肝之鹼性水解產物且用10 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>酸化至pH <2。然後再用己烷自酸化水解產物萃取肝之脂肪酸，用熱空氣流乾燥，然後再懸浮於閃爍流體中，並在β計數器上計數。基於納入肝三酸甘油酯中之<sup>3</sup>H量計算每克肝合成之脂肪酸的量。經AMPK活化劑處理之小鼠中合成的<sup>3</sup>H放射性標記之脂肪酸量顯著小於對照小鼠中合成的<sup>3</sup>H放射性標記之脂肪酸量。

#### 生物實例4

**在小鼠中使用AMPK活化劑之療法之活體內研究(葡萄糖耐受測試)：**

同時用有效劑量之AMPK-活化蛋白質激酶活化劑處理DIO小鼠。

材料及方法：使用C57BL/6NT雄性小鼠(Taconic，開始投與藥物時為16-18週齡)。任意給予小鼠水及高脂肪飲食D12492 (Research Diet公司)。將其保持在動物室中，將動物室在檢疫及1週適應時段期間維持在23 ± 2 °C溫度、55 ± 15 %相對濕度及12-hr光照-黑暗循環(7:00-19:00)下。然後藉由在9 AM及5 PM每天口服管飼兩次向動物投與媒劑(5 ml/kg存於蒸餾水中之0.5%甲基纖維素)。9天後，觀察穩定體重。第二天(第-1天)，將小鼠禁食4小時且尾部取血來測定葡萄糖及胰島素含量。基於血漿葡萄糖、胰島素含量及體重將動物分組(n=8)。在開始化合物投配之前記錄第0天之體重及料箱中之食物。藉由管飼以30 mg/kg (5 ml/kg)之劑量每天兩次經12天向一組口服投與媒劑同時向第二組投與本發明之AMPK-活化蛋白質激酶活化劑。每隔一天量測體重及食物攝取。第5天時，將動物禁食4小時以量測早上投配後之血漿葡萄糖及胰島素含量。第12天時，量測體重及食物攝取且動物接受其最後早上投配。再將小鼠禁食4小時，收集設定時間點(t = 0 min)下之血液，且然後藉由口服右旋糖(2 g/kg)來攻擊。測定在右旋

糖攻擊後20分鐘及90分鐘時採集之尾部血液之血漿葡萄糖及胰島素含量。使用 $t = 0$ 至 $t = 90 \text{ min}$ 之血漿葡萄糖及胰島素偏移特徵來對每一處理之曲線下面積(AUC)進行積分。自經D7012飼餵之C57BL/6NT小鼠正規化AUC數據產生每一處理之抑制%值。在口服葡萄糖 耐受 測試期間在 $0.1 \text{ mg/kg}$ 至 $100 \text{ mg/kg}$ 範圍內之口服投配後，本發明之較佳化合物顯著降低第12天之葡萄糖及/或胰島素AUC。

#### 生物實例5

##### 飲食誘導之肥胖(DIO)小鼠中之急性食物攝取研究：一般程序

在該等研究中使用DIO成年小鼠。在飼養所條件(受控濕度及溫度，24小時中12小時進行光照)下適應至少2天後，自齧齒類動物籠移除食物(D12492 (Research Diet公司)。經口、腹膜內、皮下或靜脈內投與本發明之AMPK活化劑或媒劑，然後將已知量之食物返回至籠。投配與食物提供之間之最佳間隔係基於化合物之半衰期，該半衰期係基於該化合物之腦濃度最高時。在若干間隔下量測食物剩餘。以在每一時間間隔內已食用食物之克數/克體重計算食物攝取且比較AMPK活化劑之食欲阻抑效應與媒劑之效應。經AMPK活化劑處理之小鼠之食物攝取顯著小於對照小鼠之食物攝取。

#### 生物實例6

##### 飲食誘導之肥胖(DIO)小鼠中之慢性體重減輕研究：一般程序

在該等研究中使用DIO成年小鼠。斷乳後或剛斷乳時，使大鼠或小鼠因過量攝入含有比例高於對照飲食之脂肪及蔗糖之飲食而肥胖。用於誘導肥胖症之飲食為Research Diets D12451飼料(45%脂肪)。使齧齒類動物攝取飼料直至其比對照飲食大鼠顯著較重且具有較高比例之身體脂肪，通常9週。使齧齒類動物藉由經口、腹膜內、皮下或靜脈內接受注射(1至4次/天)或連續輸注本發明之AMPK活化劑或媒劑。每天或更頻繁量測食物攝取及體重。以在每一時間間隔內已食用食物

之克數/克體重計算食物攝取且比較本發明之AMPK活化劑之食欲阻抑及體重損失效應與媒劑之效應。經AMPK活化劑處理之小鼠之體重損失顯著大於對照小鼠之體重損失。

#### 生物實例7

##### 對三酸甘油酯之分析

在該等研究中使用DIO成年小鼠。斷乳後或剛斷乳時，使大鼠或小鼠因過量攝入含有比例高於對照飲食之脂肪及蔗糖之飲食而肥胖。用於誘導肥胖症之飲食為Research Diets D12451飼料(45%脂肪)。使齧齒類動物攝取飼料直至其比對照飲食大鼠顯著較重且具有較高比例之身體脂肪，通常9週。使齧齒類動物藉由經口、腹膜內、皮下或靜脈內接受注射(1至4次/天)或連續輸注本發明之AMPK活化劑或媒劑。每天或更頻繁量測食物攝取及體重。以在每一時間間隔內已食用食物之克數/克體重計算食物攝取且比較本發明之AMPK活化劑之食欲阻抑及體重損失效應與媒劑之效應。經AMPK活化劑處理之小鼠之體重損失顯著大於對照小鼠之體重損失。

#### 生物實例8

##### 對低HDL及/或高LDL之分析

在該等研究中使用DIO成年小鼠。斷乳後或剛斷乳時，使大鼠或小鼠因過量攝入含有比例高於對照飲食之脂肪及蔗糖之飲食而肥胖。用於誘導肥胖症之飲食為Research Diets D12451飼料(45%脂肪)。使齧齒類動物攝取飼料直至其比對照飲食大鼠顯著較重且具有較高比例之身體脂肪，通常9週。使齧齒類動物藉由經口、腹膜內、皮下或靜脈內接受注射(1至4次/天)或連續輸注本發明之AMPK活化劑或媒劑。每天或更頻繁量測食物攝取及體重。以在每一時間間隔內已食用食物之克數/克體重計算食物攝取且比較本發明之AMPK活化劑之食欲阻抑及體重損失效應與媒劑之效應。經AMPK活化劑處理之小鼠之體重損

失顯著大於對照小鼠之體重損失。

生物實例9

### 對肌肉減少症之分析

在該等研究中使用DIO成年小鼠。斷乳後或剛斷乳時，使大鼠或小鼠因過量攝入含有比例高於對照飲食之脂肪及蔗糖之飲食而肥胖。用於誘導肥胖症之飲食為Research Diets D12451飼料(45%脂肪)。使齧齒類動物攝取飼料直至其比對照飲食大鼠顯著較重且具有較高比例之身體脂肪，通常9週。使齧齒類動物藉由經口、腹膜內、皮下或靜脈內接受注射(1至4次/天)或連續輸注本發明之AMPK活化劑或媒劑。每天或更頻繁量測食物攝取及體重。以在每一時間間隔內已食用食物之克數/克體重計算食物攝取且比較本發明之AMPK活化劑之食欲阻抑及體重損失效應與媒劑之效應。經AMPK活化劑處理之小鼠之體重損失顯著大於對照小鼠之體重損失。

申請專利範圍之範疇不應受實例中所闡釋之較佳實施例限制，但應給出與作為整體之說明書一致之最廣泛解釋。

儘管已參照本發明某些特定實施例闡述並闡釋了本發明，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可在不背離本發明範疇下對本發明作出各種改變、修改及替換。例如，對欲用上文所指示之本發明化合物治療之任何適應症，亦可根據欲治療哺乳動物之不同反應性採用除上文所闡釋之特定劑量外之有效劑量。同樣地，所觀察到之具體藥理學反應可根據並端視所選特定活性化合物或是否存在醫藥載劑以及所採用之調配物類型及投與方式而定，且根據本發明之目的及實踐，該等預期結果差別或差異亦涵蓋於本發明中。

### 【符號說明】

無



## 發明摘要

※ 申請案號：102130132

※ 申請日：

102.8.22

※IPC 分類：C07D519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

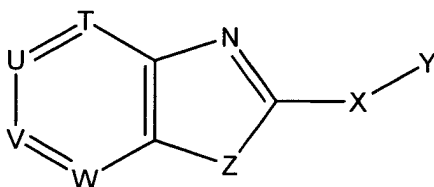
## 【發明名稱】

作為AMP-活化蛋白質激酶活化劑之新穎氮雜苯并咪唑六氫呋喃  
并[3,2-b]呋喃衍生物

NOVEL AZABENZIMIDAZOLE HEXAHYDROFURO[3,2-  
B]FURAN DERIVATIVES USEFUL AS AMP-ACTIVATED  
PROTEIN KINASE ACTIVATORS

## 【中文】

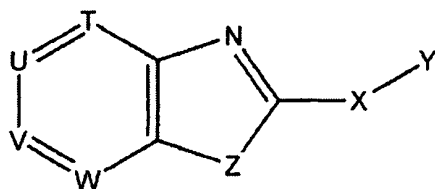
本發明係關於新穎之結構式(I)化合物，其係AMP-蛋白質激酶之活化劑且可用於治療、預防及阻抑由AMPK-活化蛋白質激酶介導之疾病。本發明化合物可用於治療2型糖尿病、高血糖症、代謝症候群、肥胖症、高膽固醇血症及高血壓。



(I)

## 【英文】

Novel compounds of the structural formula (I) are activators of AMP-protein kinase and may be useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the AMPK-activated protein kinase. The compounds of the present invention may be useful in the treatment of Type 2 diabetes, hyperglycemia, metabolic syndrome, obesity, hypercholesterolemia, and hypertension.

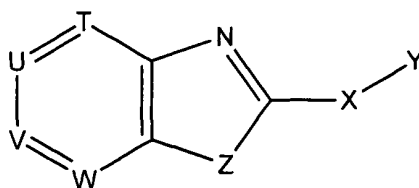


(I)



## 申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有結構式I：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

T係選自由以下組成之群： $\text{CR}^3$ 、N及N-氧化物；

U係選自由以下組成之群： $\text{CR}^1$ 、N及N-氧化物；

V係選自由以下組成之群： $\text{CR}^2$ 、N及N-氧化物；

W係選自由以下組成之群： $\text{CR}^4$ 、N及N-氧化物，

前提係T、U、V及W中之至少一者為N或N-氧化物；

X係選自：

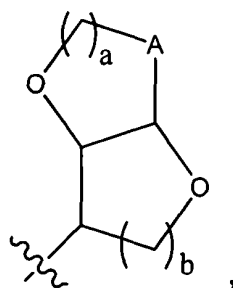
- (1)  $-\text{CH}_2-$ ，
- (2)  $-\text{CHF}-$ ，
- (3)  $-\text{CF}_2-$ ，
- (4)  $-\text{S}-$ ，
- (5)  $-\text{O}-$ ，
- (6)  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，
- (7)  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，
- (8)  $-\text{NH}-$ ，
- (9)  $-\text{C}(\text{O})-$ ，
- (10)  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ，
- (11)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ，
- (12)  $-\text{NHSO}_2-$ ，

(13)  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ，及

(14)  $-\text{CO}_2-$ ，

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：羥基、鹵素、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基，且其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自以下之取代基取代： $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基；

Y係選自：



其中A係選自： $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NC}_{1-6}$ 烷基、O及S，且其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代；

Z係選自：

(1)  $\text{NR}^5$ ，

(2)  $-\text{S}-$ ，及

(3)  $-\text{O}-$ ；

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係各自獨立地選自：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3)  $\text{CN}$ ，

(4)  $\text{CF}_3$ ，

(5)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(6)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基，

- (7)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 環烷基，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-芳基，
- (10)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-雜芳基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 環烯基，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-芳基，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-雜芳基，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (15)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 烯基，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-芳基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-雜芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (28)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-芳基，
- (31)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-雜芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基，

- (33)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-芳基，
- (37)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-雜芳基，
- (38)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基，
- (39)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基，
- (40)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-雜芳基，
- (41)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (42)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (43)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (44)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (45)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -O-芳基，
- (46)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-烷基，
- (47)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基，
- (48)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-雜芳基，
- (49)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (50)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (51)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (52)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，及
- (53)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基，

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $\text{R}^a$ 之取代基取代，

前提係  $R^1$  及  $R^2$  中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基及 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地不存在或選自：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (4)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基，
- (5)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基，
- (6)  $-\text{C}_{3-10}$ 環烷基，
- (7)  $-\text{C}_{3-10}$ 環烯基，
- (8) 芳基，
- (9) 雜芳基，
- (10)  $-\text{CN}$ ，
- (11)  $-\text{CF}_3$ ，
- (12)  $-\text{OH}$ ，
- (13)  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基，
- (14)  $-\text{NH}_2$ ，
- (15)  $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，
- (16)  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，
- (17)  $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基，
- (18)  $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基，
- (19)  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (22)  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，及
- (23)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基；

$R^5$ 係選自：

- (1) 氫，
- (2)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3)  $-C_{1-6}$ 烯基，
- (4)  $-(CH_2)_uOH$ ，
- (5)  $-CH_2CO_2H$ ，及
- (6)  $-CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基；

每一 $R^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：

- (1)  $-(CH_2)_m$ -鹵素，
- (2) 側氧基，
- (3)  $-(CH_2)_mOH$ ，
- (4)  $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ ，
- (5)  $-(CH_2)_mNO_2$ ，
- (6)  $-(CH_2)_mCN$ ，
- (7)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (8)  $-(CH_2)_mCF_3$ ，
- (9)  $-(CH_2)_mOCF_3$ ，
- (10)  $-O-(CH_2)_m-OC_{1-6}$ 烷基，
- (11)  $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ ，
- (12)  $-(CH_2)_mN(R^j)CO_2R^f$ ，
- (13)  $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ ，
- (14)  $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ 烷基，
- (15)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{3-7}$ 環烷基，
- (16)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{2-7}$ 雜環烷基，
- (17)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -芳基，
- (18)  $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$ -雜芳基，



- (19)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，
- (28)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{3-7}$ 環烷基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (31)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (33)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -芳基，
- (37)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (38)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (39)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (40)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (41)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (42)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (43)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (44)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烯基，

- (45)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-芳基}$  ,
- (46)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-(CH}_2)_m\text{-芳基}$  ,
- (47)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-雜芳基}$  ,
- (48)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{-(CH}_2)_m\text{-雜芳基}$  ,
- (49)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$  ,
- (50)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$  ,
- (51)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$  ,
- (52)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$  ,
- (53)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOH}$  ,
- (54)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$  ,
- (55)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$  ,
- (56)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$  ,
- (57)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}\text{環烯基}$  ,
- (58)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}\text{雜環烷基}$  ,
- (59)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}\text{雜環烯基}$  ,
- (60)  $-(\text{CH}_2)_m\text{芳基}$  , 及
- (61)  $-(\text{CH}_2)_m\text{雜芳基}$  ,

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1至5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1至5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵

素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基；

每一 $\text{R}^b$ 係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (3)  $-\text{C}_{1-6}$ 烯基，
- (4)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 環烷基，
- (5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}$ 環烯基，
- (6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (7)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基，
- (10) 側氧基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_t$ -鹵素，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$ ，
- (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$ ，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{H}$ ，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烯基}$ ，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$ ，

- (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$  ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOH}$  ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$  ,  
 (26)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{R}^i$  ,  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_q\text{C(O)}\text{N(R}^e)_2$  ,  
 (28)  $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{N(R}^e)_2$  ,  
 (29)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,  
 (32)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$  ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,  
 (34)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{R}^g$  ,  
 (35)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{R}^i$  ,  
 (36)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{CO}_2\text{R}^i$  ,  
 (37)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N(R}^e)\text{CON(R}^g)_2$  ,  
 (38)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{N(R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$  ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)\text{C(O)}\text{N(R}^g)_2$  ,  
 (40)  $=\text{N(OH)}$  , 及  
 (41)  $=\text{N(OC}_{1-6}\text{烷基)}$  ,

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代： $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、鹵素及 $-\text{NH}_2$ ，其中每一 $\text{NH}$ 未經取代或經1個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^e$ 之取代基取代，或

其中兩個 $\text{R}^b$ 取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該

環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^e$ 之取代基取代；

每一 $R^e$ 係獨立地選自：

- (1) 鹵素，
- (2) 側氧基，
- (3)  $-(CH_2)_rOH$ ，
- (4)  $-(CH_2)_rN(R^e)_2$ ，
- (5)  $-(CH_2)_rCN$ ，
- (6)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (7)  $-CF_3$ ，
- (8)  $-C_{1-6}$ 烷基-OH，
- (9)  $-OCH_2OC_{1-6}$ 烷基，
- (10)  $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 烷基，
- (11)  $-OCH_2$ 芳基，
- (12)  $-(CH_2)_rSC_{1-6}$ 烷基，
- (13)  $-(CH_2)_rC(O)R^f$ ，
- (14)  $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$ ，
- (15)  $-(CH_2)_rCO_2H$ ，
- (16)  $-(CH_2)_rCO_2R^f$ ，
- (17)  $-(CH_2)_rC_{3-7}$ 環烷基，
- (18)  $-(CH_2)_rC_{2-6}$ 雜環烷基，
- (19)  $-(CH_2)_r$ 芳基，及
- (20)  $-(CH_2)_r$ 雜芳基，

其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 環烷基及雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取

代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、-OH、-CN、-N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基及雜芳基；

每一R<sup>e</sup>、R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) -C<sub>1-6</sub>烷基，及
- (3) -O-C<sub>1-6</sub>烷基，

其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：-OH、側氧基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

每一R<sup>i</sup>係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) C<sub>1-6</sub>烷基，
- (3) C<sub>3-6</sub>環烷基，
- (4) -C(O)R<sup>i</sup>，
- (5) -CO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>，及
- (6) -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>，

其中烷基及環烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：-OH、側氧基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)及-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

每一R<sup>f</sup>及R<sup>i</sup>係獨立地選自：

- (1) -C<sub>1-6</sub>烷基，
- (2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烷基，
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>4-7</sub>環烯基，
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烷基，
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>3-7</sub>雜環烯基，

(8)  $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基，及

(9)  $-(\text{CH}_2)_r$ 雜芳基，

其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 及雜芳基；

a為1或2；

b為1或2；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1、2、3或4；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2、3或4；

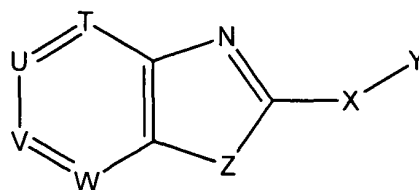
r為0、1或2；

s為0、1、2、3或4；

t為0、1、2、3或4，且

u為0、1、2、3或4。

2. 如請求項1之化合物，其具有結構式I：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

T係選自由以下組成之群： $\text{CR}^3$ 、N及N-氧化物；

U係選自由以下組成之群： $\text{CR}^1$ 、N及N-氧化物；

V係選自由以下組成之群： $\text{CR}^2$ 、N及N-氧化物；

W係選自由以下組成之群： $\text{CR}^4$ 、N及N-氧化物，  
前提係T、U、V及W中之至少一者為N或N-氧化物；

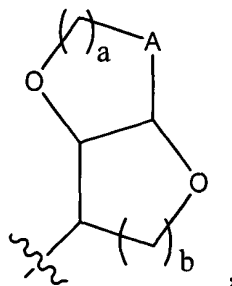
X係選自：

- (1)  $-\text{CH}_2-$ ，
- (2)  $-\text{CHF}-$ ，
- (3)  $-\text{CF}_2-$ ，
- (4)  $-\text{S}-$ ，
- (5)  $-\text{O}-$ ，
- (6)  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，
- (7)  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，
- (8)  $-\text{NH}-$ ，
- (9)  $-\text{C}(\text{O})-$ ，
- (10)  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ，
- (11)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ，
- (12)  $-\text{NHSO}_2-$ ，
- (13)  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ，及
- (14)  $-\text{CO}_2-$ ，

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：羥基、鹵素、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基，且其中每一NH未經取代或經1個選自以下之取代基取代： $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{COC}_{1-6}$ 烷基、苯基及 $-\text{CH}_2$ 苯基；

Y係選自：





其中A係選自： $\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NC}_{1-6}$ 烷基、O及S，且其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代；

Z係選自：

- (1)  $\text{NR}^5$ ，
- (2) -S-，及
- (3) -O-；

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係各自獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3)  $\text{CN}$ ，
- (4)  $\text{CF}_3$ ，
- (5)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (6)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基，
- (7)  $-\text{C}_{2-6}$ 炔基，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 環烷基，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-芳基，
- (10)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 環烷基-雜芳基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 環烯基，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-芳基，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 環烯基-雜芳基，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，

- (15)  $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 烯基，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{1-8}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-芳基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-8}$ 炔基-雜芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (28)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-芳基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_p$ 芳基-雜芳基，
- (31)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (33)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基- $\text{C}_{2-10}$ 雜環烯基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-芳基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_p$ 雜芳基-雜芳基，
- (37)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基，
- (38)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基，
- (39)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-雜芳基，
- (40)  $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- $\text{C}_{3-7}$ 環烷基，

- (41)  $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{3-7}$ 環烯基，
- (42)  $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烷基，
- (43)  $-C_{2-6}$ 烯基- $C_{2-7}$ 雜環烯基，
- (44)  $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基，
- (45)  $-C_{2-6}$ 炔基-烷基，
- (46)  $-C_{2-6}$ 炔基-芳基，
- (47)  $-C_{2-6}$ 炔基-雜芳基，
- (48)  $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烷基，
- (49)  $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{3-7}$ 環烯基，
- (50)  $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烷基，
- (51)  $-C_{2-6}$ 炔基- $C_{2-7}$ 雜環烯基，及
- (52)  $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基，

其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、苯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，

前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基及 $-C_{2-6}$ 炔基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立地不存在或選自：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3)  $-C_{1-6}$ 烷基，
- (4)  $-C_{2-6}$ 烯基，
- (5)  $-C_{2-6}$ 炔基，
- (6)  $-C_{3-10}$ 環烷基，

- (7)  $-\text{C}_{3-10}$ 環烯基，
- (8) 芳基，
- (9) 雜芳基，
- (10)  $-\text{CN}$ ，
- (11)  $-\text{CF}_3$ ，
- (12)  $-\text{OH}$ ，
- (13)  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基，
- (14)  $-\text{NH}_2$ ，
- (15)  $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，
- (16)  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，
- (17)  $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基，
- (18)  $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基，
- (19)  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (22)  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，及
- (23)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^5$ 係選自：

- (1) 氫，
- (2)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (3)  $-\text{C}_{1-6}$ 烯基，
- (4)  $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$ ，
- (5)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ，及
- (6)  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；

每一 $\text{R}^a$ 係獨立地選自由以下組成之群：

- (1)  $-(\text{CH}_2)_m$ -鹵素，

- (2) 側氧基，
- (3)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ，
- (4)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，
- (5)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ ，
- (6)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ ，
- (7)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$ ，
- (10)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OC}_{1-6}$ 烷基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ ，
- (12)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2\text{R}^f$ ，
- (13)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$ ，
- (14)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$ 烷基，
- (15)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (16)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (17)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (18)  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (19)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ 烷基，
- (20)  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (21)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (22)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (23)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (24)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -芳基，
- (25)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -雜芳基，
- (26)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，
- (27)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ 烷基，

- (28)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{3-7}$ 環烷基，
- (29)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHC}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (30)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -芳基，
- (31)  $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (32)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基，
- (33)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{-C}_{3-7}$ 環烷基，
- (34)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{-C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (35)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -芳基，
- (36)  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{NH}$ -雜芳基，
- (37)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-C}_{1-6}$ 烷基，
- (38)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-C}_{3-7}$ 環烷基，
- (39)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-C}_{2-7}$ 雜環烷基，
- (40)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-C}_{2-7}$ 雜環烯基，
- (41)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-芳基}$ ，
- (42)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)-雜芳基}$ ，
- (43)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)R}^f$ ，
- (44)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)N(R}^j)_2$ ，
- (45)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N(R}^j\text{)C(O)N(R}^j)_2$ ，
- (46)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ ，
- (47)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOH}$ ，
- (48)  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$ ，
- (49)  $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$ ，
- (50)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
- (51)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 環烯基，
- (52)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 雜環烷基，
- (53)  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 雜環烯基，

(54)  $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基，及

(55)  $-(\text{CH}_2)_m$ 雜芳基，

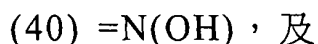
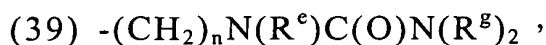
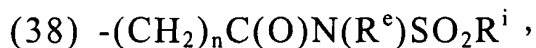
其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、側氧基、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1至5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、經1至5個 $\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、視情況經1個、2個或3個 $-\text{OH}$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基、 $\text{CH}_2$ 苯基、雜芳基及 $\text{CH}_2$ 雜芳基；

每一 $\text{R}^b$ 係獨立地選自：

- (1) 氫，
- (2)  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，
- (3)  $-\text{C}_{1-6}\text{烯基}$ ，
- (4)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{環烷基}$ ，
- (5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-10}\text{環烯基}$ ，
- (6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}\text{雜環烷基}$ ，
- (7)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{2-10}\text{雜環烯基}$ ，
- (8)  $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基，
- (9)  $-(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基，
- (10) 側氧基，
- (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ，

- (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$  ,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_t$ -卤素 ,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_s\text{-OH}$  ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$  ,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$  ,
- (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$  ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$  ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{H}$  ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$  ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-6}\text{烯基}$  ,
- (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{COC}_{1-6}\text{烷基}$  ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$  ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCOH}$  ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$  ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$  ,
- (27)  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$  ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$  ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^g)_2$  ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^g)_2$  ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,
- (32)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$  ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$  ,
- (34)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{R}^g$  ,
- (35)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})\text{R}^i$  ,
- (36)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2\text{R}^i$  ,
- (37)  $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{CON}(\text{R}^g)_2$  ,





其中每一CH<sub>2</sub>未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、鹵素及-NH<sub>2</sub>，其中每一NH未經取代或經1個選自R<sup>e</sup>之取代基取代，且其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個選自R<sup>e</sup>之取代基取代，或

其中兩個R<sup>b</sup>取代基及其附接之碳可形成3至6員環烷基環、3至6員環烯基環、3至6員雜環烷基環或3至6員雜環烯基環，其中該環未經取代或經1個、2個、3個或4個選自R<sup>e</sup>之取代基取代；

每一R<sup>e</sup>係獨立地選自：

- (1) 鹵素，
- (2) 側氧基，
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH，
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>，
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN，
- (6) -C<sub>1-6</sub>烷基，
- (7) -CF<sub>3</sub>，
- (8) -C<sub>1-6</sub>烷基-OH，
- (9) -OCH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基，
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基，
- (11) -OCH<sub>2</sub>芳基，
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SC<sub>1-6</sub>烷基，
- (13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>f</sup>，

- (14)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$  ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$  ,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$  ,
- (17)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 環烷基 ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 雜環烷基 ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基 , 及
- (20)  $-(\text{CH}_2)_r$ 雜芳基 ,

其中每一 $\text{CH}_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基，且其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基；

每一 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 係獨立地選自：

- (1) 氫 ,
- (2)  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 , 及
- (3)  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,

其中烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、側氧基、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

每一 $\text{R}^j$ 係獨立地選自：

- (1) 氫 ,
- (2)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (3)  $\text{C}_{3-6}$ 環烷基 ,
- (4)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$  ,

(5)  $-\text{CO}_2\text{R}^i$ ，及

(6)  $-\text{SO}_2\text{R}^i$ ，

其中烷基及環烷基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、側氧基、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

每一 $\text{R}^f$ 及 $\text{R}^i$ 係獨立地選自：

(1)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(2)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{4-7}$ 環烷基，

(10)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{4-7}$ 環烯基，

(11)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 雜環烷基，

(12)  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 雜環烯基，

(13)  $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基，及

(14)  $-(\text{CH}_2)_r$ 雜芳基，

其中烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基未經取代或經1個、2個、3個或4個選自以下之取代基取代：側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基及雜芳基；

a為1或2；

b為1或2；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1、2、3或4；

p為0、1、2或3；

q為0、1、2、3或4；

r為0、1或2；

s為0、1、2、3或4；

t為0、1、2、3或4；且

u為0、1、2、3或4。

3. 如請求項1或2之化合物，其中T係N或N-氧化物；U係- $\text{CR}^1$ -；V係- $\text{CR}^2$ -；且W係- $\text{CR}^4$ -；或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項1或2之化合物，其中T係N；U係- $\text{CR}^1$ -；V係- $\text{CR}^2$ -；且W係- $\text{CR}^4$ -；或其醫藥上可接受之鹽。
5. 如請求項1或2之化合物，其中X係選自：

(1)  $-\text{CH}_2-$ ，

(2)  $-\text{S}-$ ，

(3)  $-\text{O}-$ ，

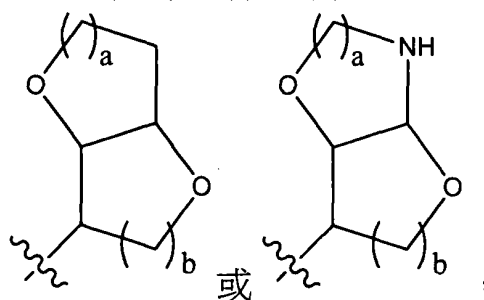
(4)  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，及

(5)  $-\text{NH}-$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

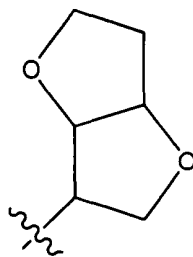
6. 如請求項1或2之化合物，其中X係 $-\text{O}-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如請求項1或2之化合物，其中Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $\text{R}^b$ 之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。

8. 如請求項1或2之化合物，其中Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。

9. 如請求項1或2之化合物，其中Z係 $NR^5$ ；或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項1或2之化合物， $R^1$ 及 $R^2$ 係各自獨立地選自：

- (1) 鹵素，
- (2)  $-(CH_2)_pC_{2-10}$ 雜環烷基，
- (3)  $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (4)  $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (5)  $-(CH_2)_p$ 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基，
- (6)  $-(CH_2)_p$ 芳基-芳基，
- (7)  $-(CH_2)_p$ 芳基-雜芳基，
- (8)  $-(CH_2)_p$ 雜芳基，
- (9)  $-(CH_2)_p$ 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (10)  $-(CH_2)_p$ 雜芳基-芳基，及
- (11)  $-(CH_2)_p$ 雜芳基-雜芳基，

其中每一 $CH_2$ 未經取代或經1或2個選自以下之取代基取代：鹵素、 $CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基及 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，前提係 $R^1$ 及 $R^2$ 中之至少一者且僅一者係選自鹵素；或其醫藥上可接受之鹽。

11. 如請求項1或2之化合物，其中每一 $R^1$ 係獨立地選自：

- (1)  $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (2) 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (3) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (4) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基，
- (5) 芳基-芳基，
- (6) 芳基-雜芳基，
- (7) 雜芳基，
- (8) 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (9) 雜芳基-芳基，及
- (10) 雜芳基-雜芳基，

其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代；且

$R^2$ 係選自鹵素；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如請求項1或2之化合物，其中每一 $R^1$ 係獨立地選自：

- (1) 芳基- $C_2$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (2) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，及
- (3) 芳基-芳基，

其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代，且

$R^2$ 係選自鹵素；

或其醫藥上可接受之鹽。

13. 如請求項1或2之化合物，其中 $R^3$ 係氫或不存在； $R^4$ 係氫；且 $R^5$ 係選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-(CH_2)_uOH$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

14. 如請求項1或2之化合物，其中 $R^3$ 係氫或不存在； $R^4$ 係氫；且 $R^5$ 係

氫；或其醫藥上可接受之鹽。

15. 如請求項1或2之化合物，其中 $R^3$ 係氫或不存在； $R^4$ 係氫； $R^5$ 係氫；且 $R^2$ 係鹵素；或其醫藥上可接受之鹽。

16. 如請求項1之化合物，其中：

T係N；

U係 $-CR^1-$ ；

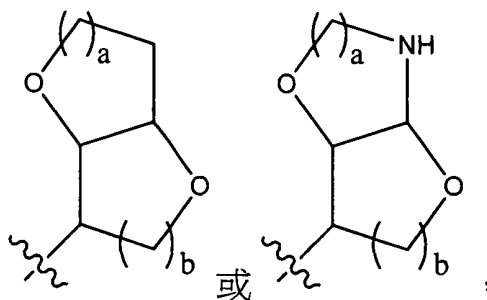
V係 $-CR^2-$ ；

W係 $-CR^4-$ ；

X係選自：

- (1)  $-CH_2-$ ，
- (2)  $-S-$ ，
- (3)  $-O-$ ，
- (4)  $-O-CH_2CH_2-$ ，及
- (5)  $-NH-$ ；

Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取代；

Z係 $NR^5$ ；

每一 $R^1$ 係獨立地選自：

- (1)  $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (2) 芳基- $C_{2-8}$ 炔基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，

- (3) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (4) 芳基- $C_{2-10}$ 雜環烯基，
- (5) 芳基-芳基，
- (6) 芳基-雜芳基，
- (7) 雜芳基，
- (8) 雜芳基- $C_{2-10}$ 雜環烷基，
- (9) 雜芳基-芳基，及
- (10) 雜芳基-雜芳基，

其中炔基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自 $R^a$ 之取代基取代；

$R^2$ 係選自鹵素；

$R^4$ 係氫；且

$R^5$ 係選自：氫、 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-(CH_2)_uOH$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

17. 如請求項1之化合物，其中：

T係N；

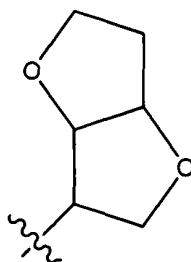
U係 $-CR^1-$ ；

V係 $-CR^2-$ ；

W係 $-CR^4-$ ；

X係-O-；

Y係選自：



其中Y未經取代或經1個、2個、3個或4個選自 $R^b$ 之取代基取



代；

Z係NR<sup>5</sup>；

每一R<sup>1</sup>係獨立地選自：

- (1) 芳基-C<sub>2</sub>炔基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基，
- (2) 芳基-C<sub>2-10</sub>雜環烷基，及
- (3) 芳基-芳基，

其中炔基、雜環烷基及芳基各自未經取代或經1個、2個、3個或4個獨立地選自R<sup>a</sup>之取代基取代，

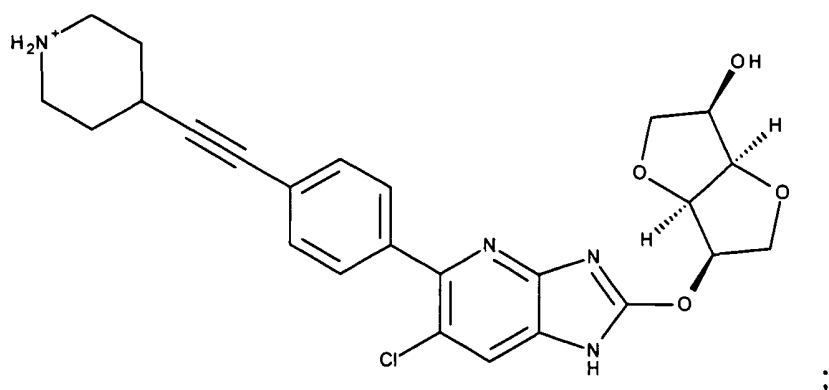
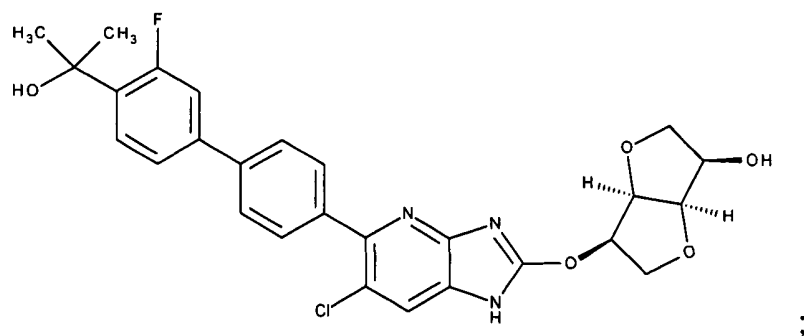
R<sup>2</sup>係鹵素；

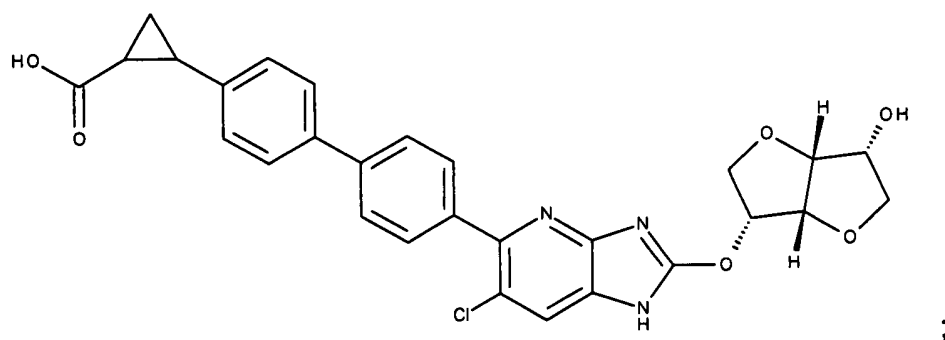
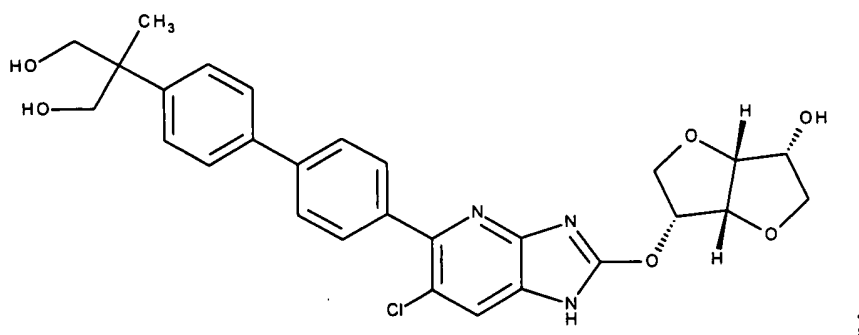
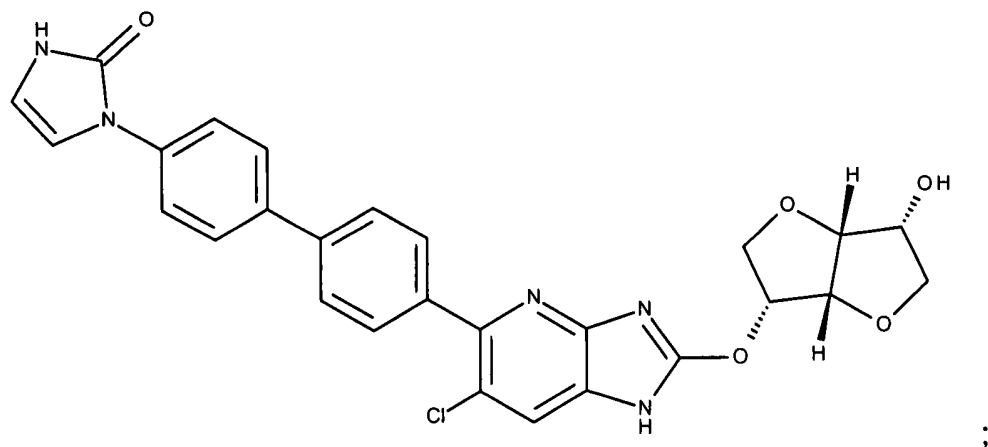
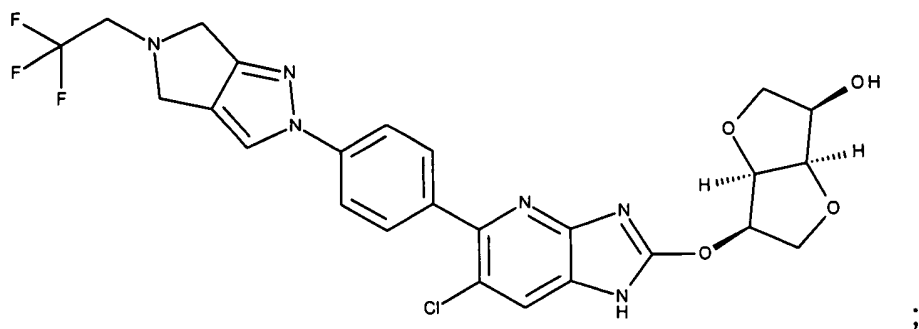
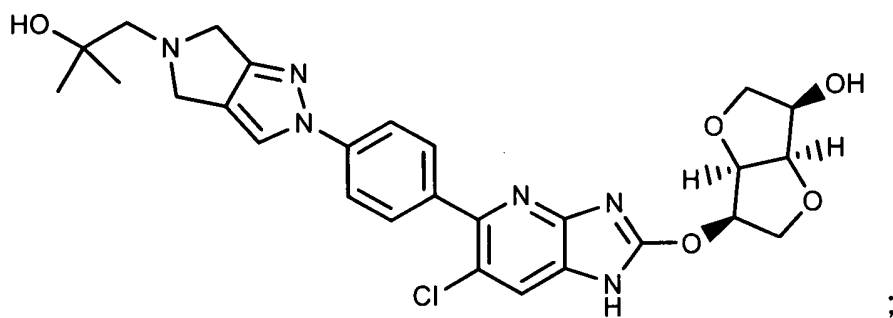
R<sup>4</sup>係氫；且

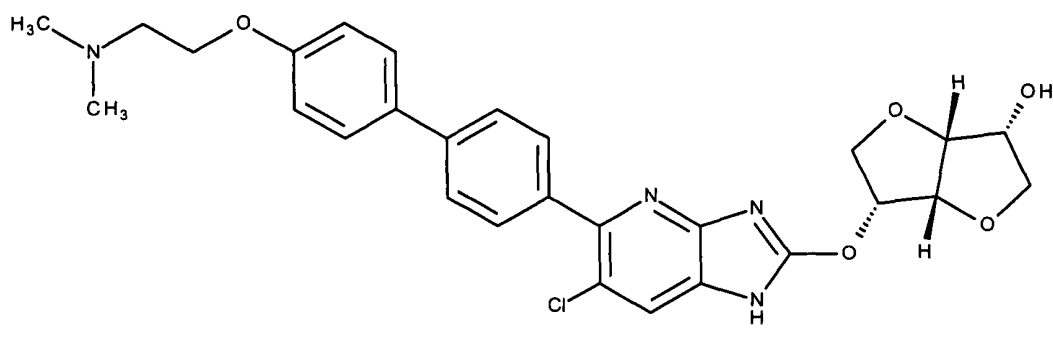
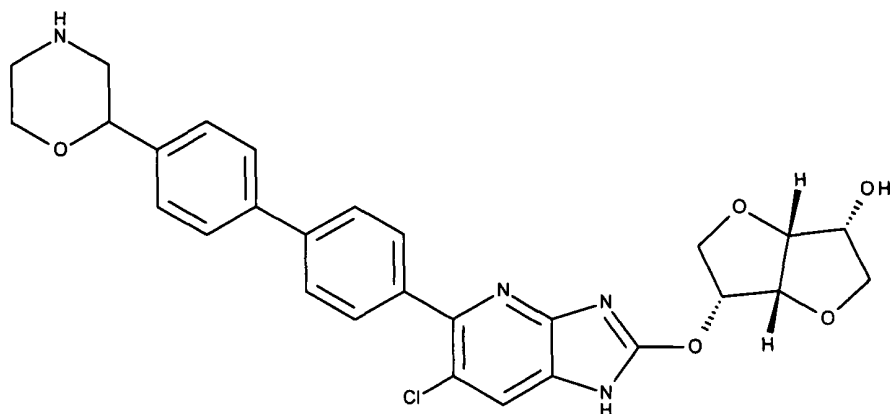
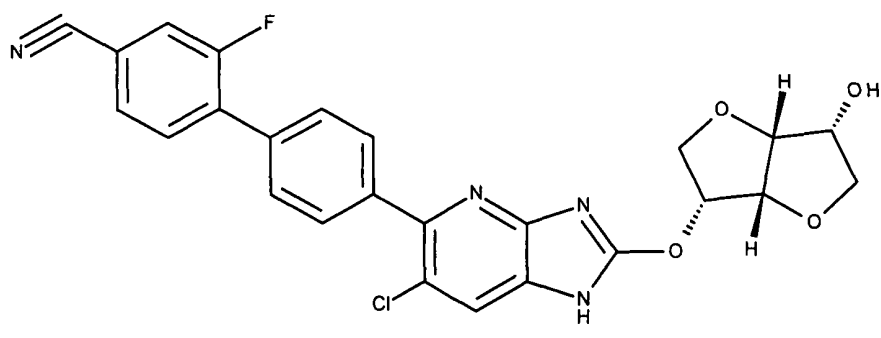
R<sup>5</sup>係氫；

或其醫藥上可接受之鹽。

18. 如請求項1之化合物，其選自：







或其醫藥上可接受之鹽。

19. 一種組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。
20. 一種組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，以及選自辛伐他汀(simvastatin)、依折麥布(ezetimibe)及西他列汀(sitagliptin)之化合物；及醫藥上可接受之載劑。
21. 一種如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備可用於為有需要之哺乳動物治療對AMP-活化蛋白質激酶活化作用有反應之病症、病況或疾病之藥劑。

22. 如請求項21之用途，其中該病症、病況或疾病係2型糖尿病。
23. 一種如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療2型糖尿病之藥劑。
24. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。
25. 一種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療2型糖尿病之藥劑。
26. 一種式I化合物，其用作活性醫藥成份。

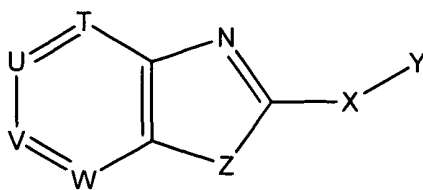
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)