I666209

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I666209 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：107126935 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/04 (2006.01)***

(30)優先權：2009/06/17 美國 61/187,713

2009/12/18 美國 61/287,781

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：查瑞弗森保羅 CHARIFSON,PAUL (US)；克拉克麥可 P CLARK,MICHAEL P. (US)；班達瑞吉烏保 K BANDARAGE,UPUL K. (US)；畢斯爾朗迪 S BETHIEL,RANDY S. (US)；寇特約翰 J COURT,JOHN J. (US)；鄧紅波 DENG,HONGBO (CN)；戴維斯艾歐納 DAVIES,IOANA (RO)；杜菲約翰 P DUFFY,JOHN P. (US)；法默路克 J FARMER,LUC J. (CA)；高淮 GAO,HUAI (CN)；顧文鑫 GU,WENXIN (CN)；約伯迪蘭 H JACOBS,DYLAN H. (US)；甘迺迪約瑟夫 M KENNEDY,JOSEPH M. (US)；萊迪鮑爾馬克 W LEDEBOER,MARK W. (US)；李弗布萊恩 LEDFORD,BRIAN (US)；馬泰思法蘭西斯 MALTAIS,FRANCOIS (US)；裴洛拉艾曼紐 PEROLA,EMANUELE (IT)；王天沈 WANG,TIANSHENG (US)；華納梅克 M 伍茲 WANNAMAKER,M. WOODS (US)；畢恩藍道 BYRN,RANDAL (US)；周易 ZHOU,YI (US)；林超 LIN,CHAO (US)；江明 JIANG,MIN (US)；瓊斯史蒂芬 JONES,STEVEN (US)；葛曼尤蘇拉 A GERMANN,URSULA A. (CH)；索利圖洛法蘭西斯柯 G SALITURO,FRANCESCO G. (US)；鄺安 大宜 KWONG,ANN DAK-YEE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2005/095400A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：73 項 圖式數：115 共 805 頁

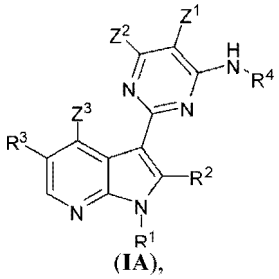
(54)名稱

流感病毒複製之抑制劑

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

(57)摘要

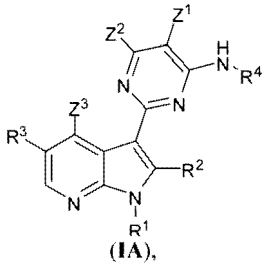
在生物試樣或病患中抑制流感病毒複製、在生物試樣或病患中降低流感病毒之量及在病患中治療流感之方法，係包括對該生物試樣或病患投予有效量之以結構式 **(I)**表示之化合物：



(IA),

或其藥學上可接受之鹽，其中結構式 **(IA)**之意義係如本文中所述。化合物係以結構式 **(IA)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中結構式 **(IA)**之意義係如本文中所述。醫藥組合物係包含有效量之此種化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

Methods of inhibiting the replication of influenza viruses in a biological sample or patient, of reducing the amount of influenza viruses in a biological sample or patient, and of treating influenza in a patient, comprises administering to said biological sample or patient an effective amount of a cmopoumd represented by Structural Formula (I)：



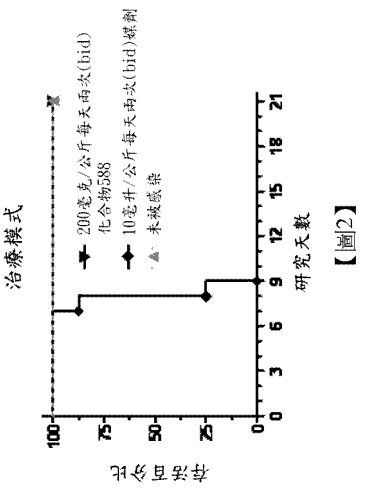
(IA),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (IA) are as described herein. A compound is represented by Structural Formula (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (IA) are as described herein. A pharmaceutical composition comprises an effective amount of such a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

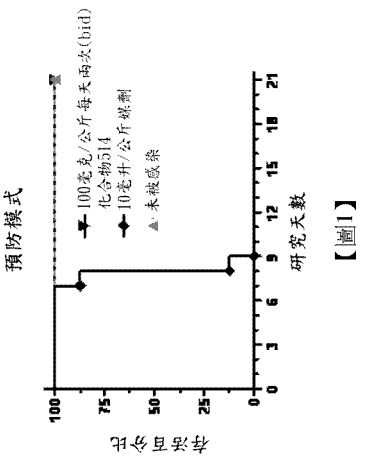
指定代表圖：

符號簡單說明：

無



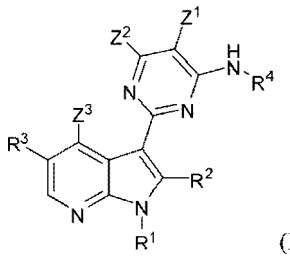
【圖2】



【圖1】

C214963DA.pdf

特徵化學式：



(IA)

成家禽中之毀壞性爆發，或導致人類流感大流行。類型A病毒在三種流感類型中為最有毒性人類病原，且會造成最嚴重疾病。A型流感病毒可被細分成不同血清型，以對此等病毒之抗體回應為基礎。已在人類中被確認，藉由已知人類大流行死亡數目定序之血清型係為：H1N1 (其係在1918年造成西班牙流感)、H2N2 (其係在1957年造成亞洲流感)、H3N2 (其係在1968年造成香港流感)、H5N1 (在2007-08年流感季節之一次大流行威脅)、H7N7 (其具有不尋常人畜共生可能性)、H1N2 (在人類與豬中之域內流行病)、H9N2、H7N2、H7N3及H10N7。

流感病毒B種屬具有一個物種，B型流感病毒。B型流感幾乎只感染人類，且比流感A較為不常見。已知容易感染B型流感傳染病之唯一其他動物為海豹。此類型之流感會在比類型A 2-3倍較緩慢之速率下突變，及因此於基因上係較不多樣，只具有一種B型流感血清型。由於此缺乏抗原多樣性之結果，故對B型流感之一種程度之免疫係經常在年輕時獲得。但是，B型流感係充份地突變，以致永久性免疫為不可能。此抗原變化之經降低速率，結合其受到限制之宿主範圍(抑制橫越物種抗原變換)，係確保B型流感之大流行不會發生。

流感病毒C種屬具有一個物種，C型流感病毒，其會感染人類與豬，且可能會造成嚴重疾病與地方流行病。但是，流感C係比其他類型較不常見，且通常似乎會造成兒童中之溫和疾病。

A、B及C型流感病毒於結構上係極為類似。病毒粒子為80-120毫微米直徑，且通常大致上為球形，惟絲狀形式可存在。關於病毒不尋常的是，其基因組不為單一片段之核酸；反而，其含有七或八個片段之分段負股RNA。流感A基因組係使11種蛋白質編碼：血球凝集素(HA)、神經胺酸苷酶(NA)、核蛋白(NP)、M1、M2、NS1、NS2

(NEP)、PA、PB1、PB1-F2及PB2。

HA與NA為在病毒粒子外部之大糖蛋白。HA為外源凝集素，其會媒介病毒之結合至標的細胞及病毒基因組之進入標的細胞中，而NA係涉及子代病毒自受感染細胞之釋出，其方式是使會結合成熟病毒粒子之糖類分裂。因此，此等蛋白質已成為關於抗病毒藥物之標的。再者，其係為抗體可因其產生之抗原。A型流感病毒係被分類成亞型，以對HA與NA之抗體回應為基礎，形成例如H5N1中之H與N區別之基準(見上文)。

流感係產生由於生產率損失及有關聯之醫療處理所致之直接成本，以及預防措施之間接成本。在美國，流感係負責每年超過一百億美金之總成本，然而已估計未來大流行可造成數千億元之直接與間接成本。預防成本亦很高。全世界政府已花費數十億美元準備與計劃可能H5N1禽流感大流行，伴隨著與購買藥物及疫苗，以及發展關於改善邊界控制之災害演習與策略有關聯之成本。

關於流感之現行治療選擇包括接種疫苗，及使用抗病毒藥物之化學療法或化學預防法。經常對高危險群(譬如兒童與年長者，或在患有氣喘、糖尿病或心臟疾病之人們中)建議使用流感疫苗之接種疫苗以抵抗流感。但是，可能被接種疫苗而仍然獲得流感。疫苗係於各季節針對數種特定流感品系再調配，但不可能包含針對該季節會活性地感染全世界人們之所有品系。對於製造者係花約六個月以調配與製造處理季節性流行病所需要之數百萬份劑量；有時，新的或被忽略之品系係在該期間變得顯著，且會感染人們，

雖然其已被接種疫苗(如因H3N2 Fujian流感，在2003-2004年流感季節)。亦可能就在接種疫苗之前被感染，並伴隨著假定該疫苗會預防之品系而生病，因疫苗係花約兩週以變得有效。

再者，此等流感疫苗之有效性係為可改變。由於病毒之高突變率，故特定流感疫苗通常給予不超過數年之保護。為當年調配之疫苗在隔年可能為無效，因為流感病毒係隨著時間快速地變化，且不同品系變成優勢。

而且，由於RNA校讀酵素之不存在，故流感vRNA之RNA依賴性RNA聚合酶係大致上每1萬個核苷酸造成單一核苷酸插入錯誤，其係為流感vRNA之大約長度。因此，幾乎每種新製造之流感病毒為突變—抗原漂移。若超過一種病毒株已感染同一細胞，則基因組之分離成vRNA之八種個別片段係允許vRNA之混合或重組。在病毒遺傳學上所形成之快速改變係產生抗原變換，且允許病毒感染新宿主物種，及快速地克服保護性免疫。

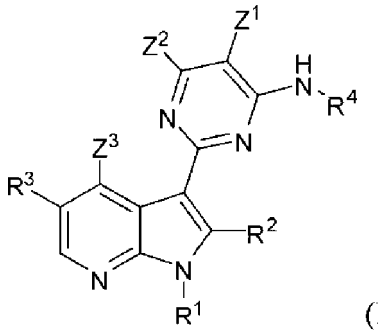
抗病毒藥物亦可用以治療流感，其中神經胺酸苷酶抑制劑係為特別有效，但病毒可發展對標準抗病毒藥物之抗藥性。

因此，仍需要關於治療流感傳染病之藥物，譬如關於具有擴大治療窗口及/或降低對病毒力價之敏感性之藥物。

【發明內容】

本發明一般而言係關於治療流感之方法，抑制流感病毒複製之方法，降低流感病毒量之方法，針對此種方法可採用之化合物與組合物。

於一方面，本發明係針對一種在生物試樣中或在病患中抑制流感病毒複製之方法。於一項具體實施例中，此方法包括對該生物試樣或病患投予有效量之以結構式**(IA)**表示之化合物：



(IA),

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1為-R*、-F、-Cl、-CN、-OR*、-CO_2R*、-NO_2或-CON(R*)$_2$；

Z^2為-R*、-OR*、-CO_2R*、-NR*$_2$或-CON(R*)$_2$；

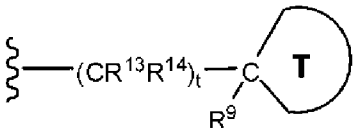
Z^3為-H、-OH、鹵素(例如-Cl或-Br)、-NH_2；-NH(C_1-C_4烷基)；-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或C_1-C_6烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)；

R^1為-H或C_1-C_6烷基；

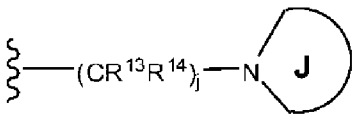
R^2為-H；-F；-NH_2；-NH(C_1-C_4烷基)；-N(C_1-C_4烷基)$_2$；-C=N-OH；環丙基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-OCH_3及-CH_3；或C_1-C_4烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)；且

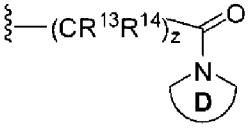
R^3為-H、-Cl、-F、-OH、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-CN或C_1-C_4脂族，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^4為：

i)  ，其中環**T**為視情況被J^A之一或多種情況取代

之C_3-C_{10}非芳族碳環，或視情況被J^B之一或多種情況取代之3-10員非芳族雜環，或環**T**與R^9係視情況形成視情況被J^A之一或多種情況取代之非芳族C_5-C_{10}員碳環，或視情況被J^B之一或多種情況取代之5-10員非芳族雜環；

ii)  ，其中環**J**為視情況被J^B之一或多種情況取代之3-10員非芳族雜環；或

iii)  ，其中環**D**為視情況被J^{D1}之一或多種情況取代之4-10員非芳族雜環；且

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成4-8員環(例如螺環或稠合環)，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-

、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2NR'$-、-P(O)(OR)O-、-$OP(O)(OR^a)O$-、-$P(O)_2O$-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；

Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-

、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2-、-NRSO_2NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR[a])O-、-$P(O)_2$O-或-CO_2SO_2-；

R^5為：i) -H；ii)C_1-C_6脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_{10}非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-10員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代；或

R^5與Q^1一起係視情況形成4-8員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；且

R^6與R^7係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基，或視情況R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代；

R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視

情況被甲基之一或多種情況取代；

R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況R'與R^5和彼等所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代；

R*係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_3-C_8非芳族碳環、5-6員非芳族雜環、苯基、5-6員雜芳基、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)；其中在-O(C_1-C_6烷基)與-C(O)(C_1-C_6-烷基)中之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立且視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；或iii) C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係獨立且視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；且

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(=NR)R^c、-C(=NR)NR^bR^c、-NRC(=NR)NR^bR^c、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)- R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)- $NRCO_2R^b$、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$、-$NRSO_2NR^cR^b$、-P(O)(OR^a)$_2$、-OP(O)(OR^a)$_2$、-$P(O)_2OR^a$及-

$CO_2SO_2R^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成4-8-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；

各J^{E1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

R^a係獨立為：i) C_1-C_6脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳族碳環、4-8員非芳族雜環、5-10員雜芳基及6-10員碳環族芳基；其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該碳環、雜環、雜芳基及碳環族芳基，係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代；

ii) C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代；或

iii) 5-10員雜芳基或6-10員碳環族芳基，其每一個係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代；且

R^b與R^c係各獨立為R^a或-H；或視情況，R^b與R^c和彼等所連接之氮原子一起係各獨立地形成5-7員非芳族雜環，視情況被J^{E1}之一或多

種情況取代；

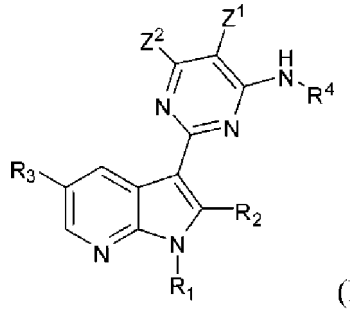
p係獨立為1, 2, 3或4；

t為0, 1或2；

j為1或2；且

z為1或2。

於另一項具體實施例中，此方法包括對該生物試樣或病患投予有效量之以結構式(**I**)表示之化合物：



(**I**)，

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為-H；

R^2為-H、$-CH_3$、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)或$-N(C_1\text{-}C_4$烷基)$_2$；

R^4為：i) $C_3\text{-}C_{10}$非芳族碳環，視情況被J^A之一或多種情況取代；ii) 4-10員非芳族雜環，視情況被J^B之一或多種情況取代；或iii) $C_1\text{-}C_6$脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C；$C_3\text{-}C_8$非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^A之一或多種情況取代；及5-10員雜芳基或4-10員非芳族雜環，各視情況且獨立地被J^B之一或多種情況取代；

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及$Q^1\text{-}R^5$；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；

J^C係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR'R^5$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)NR'R^5$、-C(O)-

$NRC(O)OR^5$、$-NRC(O)NRC(O)OR^5$、$-NRC(O)R^5$、$-NRC(O)NR'R^5$、$-NRCO_2R^5$、$-OC(O)NR'R^5$、$-S(O)R^5$、$-SO_2R^5$、$-SO_2NR'R^5$、$-NRSO_2R^5$及$-NRSO_2NR'R^5$；

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、$-CO_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-

、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2$-、$-SO_2NR'$-、$-NRSO_2$-或$-NRSO_2NR'$-或$-(CR^6R^7)_p-Y^1$-；

Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、$-CO_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-

、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2$-、$-SO_2NR'$-、$-NRSO_2$-或$-NRSO_2NR'$-；

R^5為：i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-8員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代。視情況，R^5與Q^1一起係視情況形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRC(O)OR^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$、$-NRSO_2NR^cR^b$及$-P(O)(OR^a)_2$-，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，

且經稠合至彼等所連接之個別環；及

各Z^1, Z^2, R^3, R^6, R^7, R, R', R*, J^{E1}, R^a, R^b, R^c及p係獨立如上文關於結構式**(IA)**所述。

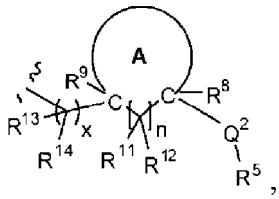
於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在生物試樣中或在病患中降低流感病毒量之方法。此方法包括對該生物試樣或病患投予有效量之以個別且獨立地如上文所述之結構式**(I)**或結構式**(IA)**表示之化合物。

於又再另一項具體實施例中，本發明係針對一種在病患中治療或預防流感之方法，其包括對該病患投予有效量之以個別且獨立地如上文所述之結構式**(I)**或結構式**(IA)**表示之化合物。

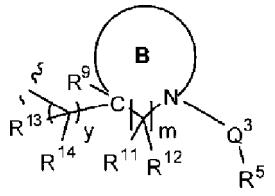
於又再另一項具體實施例中，本發明係針對以結構式**(IA)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為-H、C_1-C_6烷基、-$S(O)_2$-R"或-C(O)OR"；或者，R^1為-H或C_1-C_6烷基；

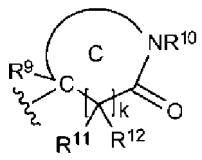
R^4為：



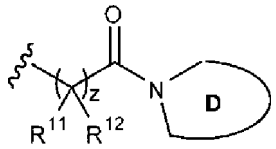
，



，



或



；其中：

環**A**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_{10}非芳族碳環，或視情況進一步被J^B之一或多種情況取代之雜環；

環**B**與**C**係各獨立為視情況且獨立地進一步被J^B之一或多種情況取代之4-10員非芳族雜環；

環**D**為視情況被J^{D1}之一或多種情況取代之4-10員非芳族雜環；或環**A**與R^8視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^9視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，環**A**與R^{11}視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，其中各碳環係視情況進一步被J^A之一或多種情況取代，且其中各雜環係視情況進一步被J^B之一或多種情況取代；及

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-$NRSO_2$NR-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-$P(O)_2$O-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；

Q^3係獨立為鍵結、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)- NR-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；

R"係獨立為：i) C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或ii) C_3-C_6碳環族基團、5-6員雜芳基或苯基，各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、硝基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6-羥烷基、C_2-C_6-烷氧烷基、C_1-C_6-胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6-羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

各Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11},

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c及p係獨立如上文關於抑制流感病毒複製之方法之結構式**(IA)**所述；

當環**A**與**B**為3-6-員時，n與m係各獨立為0或1；或當環**A**與**B**為7-10-員時，n與m係各獨立為0, 1或2；

k為0, 1或2；

x與y係各獨立為0, 1或2；

z為1或2；且

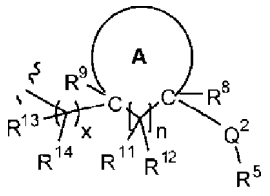
其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團；且

其條件是，若各Q^2與Q^3係獨立為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團。

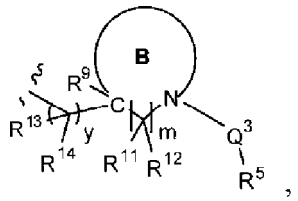
於又再另一項具體實施例中，本發明係針對以結構式**(I)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：結構式**(I)**之變數之意義均如下文所述：

R^1為-H、C_1-C_6烷基、-$S(O)_2$-R"或-C(O)OR"；或者，R^1為-H或C_1-C_6烷基。

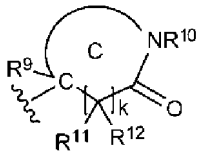
R^4為：



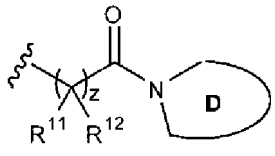
，



，



或



；

環**A**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_8非芳族碳環，或視情況進一步被J^B之一或多種情況取代之雜環；

環**B**與**C**係各獨立為視情況且獨立地進一步被J^B之一或多種情況取代之4-8員非芳族雜環；

環**D**為視情況被J^{D1}之一或多種情況取代之4-8員非芳族雜環；

R"係獨立為：i) C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或ii) C_3-C_6碳環族基團、5-6員雜芳基或苯基，各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、硝基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6-羥烷基、C_2-C_6-烷氧烷基、C_1-C_6-胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6-羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

各Z^1, Z^2, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c及p係獨立如上文關於抑制流感病毒複製之方法之結構式(**I**)所述；

當環**A**與**B**為4-6-員時，n與m係各獨立為0或1；或當環**A**與**B**為7-8員時，n與m係各獨立為0, 1或2；

k為0, 1或2；

x與y係各獨立為0, 1或2；

z為1或2；

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為未經取代之C_1-C_6脂族基團；且

其條件是，若各Q^2與Q^3係獨立為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團。

於又再另一項具體實施例中，本發明係針對一種醫藥組合物，其包含以結構式**(I)**或結構式**(IA)**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，其中結構式**(I)**與**(IA)**之變數之意義係個別且獨立地如上文關於本發明化合物所述。

本發明亦提供關於在生物試樣或病患中抑制流感病毒複製之本文中所述化合物之用途，其係用於在生物試樣或病患中降低流感病毒之量，或在病患中治療流感。

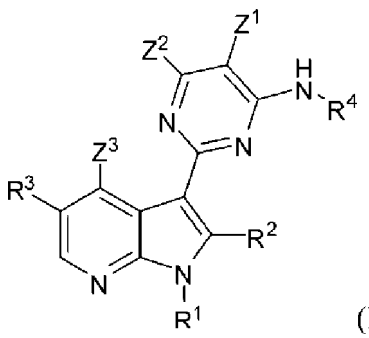
亦於本文中提供者為關於製造藥劑以在病患中治療流感之本文中所述化合物之用途，其係用於在生物試樣中或在病患中降低流感病毒之量，或在生物試樣或病患中抑制流感病毒之複製。

本發明之詳細說明

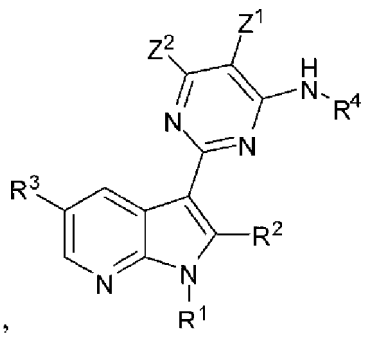
所揭示化合物之用途

本發明之一方面通常係關於使用本文中所述之化合物或藥學上可接受之鹽，或包含此種化合物或其藥學上可接受鹽之藥學上可接受之組合物，以在生物試樣中或在病患中抑制流感病毒複製，在生物試樣中或在病患中降低流感病毒之量(降低病毒力價)，及在病患中治療流感。

於一項具體實施例中，本發明一般係關於使用以結構式**(I)**或結構式**(IA)**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上文所指定之任何用途：



(IA),



(I) 。

結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數係獨立如下述：

Z^1為-R*、-F、-Cl、-CN、-OR*、-CO_2R*、-NO_2或-CON(R*)$_2$。明確言之，Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-CONH(C_1-C_6烷基)及-CON(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-CH_2NH_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH(CH_3)、-C(O)N(CH_3)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。明確言之，Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、C_1-C_4烷基或-CN。明確言之，Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。明確言之，Z^1為-H、-F或-CN。明確言之，Z^1為-H或-F。

Z^2為-R*、-OR*、-CO_2R*、-NR^*_2或-CON(R*)$_2$。明確言之，Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，Z^2為-H、C_1-C_6烷基或-O(C_1-C_6烷基)，其中各烷基係視情況且獨立地經取代。明確言之，Z^2為-H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

在結構式**(IA)**中之Z^3為-H、-OH、鹵素、-NH_2；-NH(C_1-C_4烷基)；-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或C_1-C_6烷基，其係視情況被一

或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。明確言之，Z^3為-H、-O(C_1-C_4烷基)或C_1-C_6烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。明確言之，Z^3為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。明確言之，Z^3為-H。

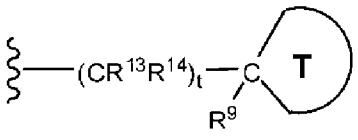
R^1為-H或C_{1-6}烷基。明確言之，R^1為-H。

R^2為-H；-F；-NH_2；-NH(C_1-C_4烷基)；-N(C_1-C_4烷基)$_2$；-C=N-OH；環丙基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-OCH_3及-CH_3；或C_1-C_4烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。明確言之，R^2為-H、-CH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。明確言之，R^2為-H、-F、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。明確言之，R^2為-H或-CH_3。

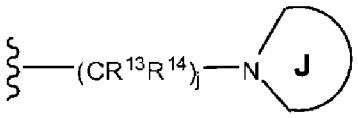
R^3為-H、-Cl、-F、-OH、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-CN或C_1-C_4脂族，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，R^3為-H、-Cl、-F、-CF_3、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-O(C_1-C_4烷基)、-CN、-C_1-C_4鹵烷基、-OH或-C_1-C_4脂族。明確言之，R^3為-H、-Cl、-F、-CF_3、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-O(C_1-C_4烷基)、-CHCH(CH_3)、-$CHCH_2$、-CN、-CH_2CF_3、-CH_2F、-CHF_2、-OH或-C_1-C_4烷基。明確言之，R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷

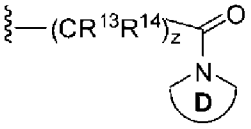
基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。明確言之，R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。明確言之，R^3為-H、-Cl或-F。明確言之，R^3為-Cl。明確言之，R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-CH_3、-C_2H_5、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。明確言之，R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3、-C_2H_5、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。明確言之，R^3為-F或-Cl。

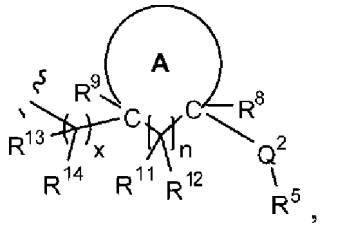
R^4為：i) C_3-C_{10}非芳族碳環，視情況被J^A之一或多種情況取代；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C；C_3-C_8非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^A之一或多種情況取代；及5-10員雜芳基或4-10員非芳族雜環，各視情況且獨立地被J^B之一或多種情況取代；或iii) 4-10員非芳族雜環，視情況被J^B之一或多種情況取代。明確言之，R^4為i)視情況經取代之C_3-C_{10}碳環；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，其係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取代之4-10員非芳族雜環；或iii)視情況經取代之4-10員非芳族雜環。明確言之，以R^4表示之C_1-C_6脂族基團係被-OR^5、-SR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO_2R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)-NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-$NRCO_2R^5$、-OC(O)NR'R^5、-SOR^5、-SO_2R^5、-SO_2NR'R^5-、N(R)SO_2R^5、-$NRSO_2$NR'R^5、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取代之4-10員非芳族雜環取代。更明確言之，R^4為：

i)  ，其中環**T**（包括下文所述之環**A**，**B**及**C**）為視情況被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_{10}非芳族碳環，

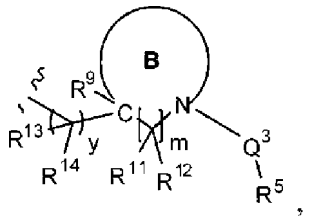
或視情況被J^B之一或多種情況取代之3-10員非芳族雜環，或環**T**與R^9視情況形成視情況被J^A之一或多種情況取代之非芳族C_5-C_{10}員碳環，或視情況被J^B之一或多種情況取代之5-10員非芳族雜環；

ii)  ，其中環**J**為視情況被J^B之一或多種情況取代之3-10員非芳族雜環；或

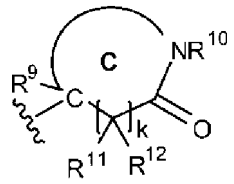
iii)  ，其中環**D**為視情況被J^{D1}之一或多種情況取代之4-10員非芳族雜環。更明確言之，R^4為：



(A)，

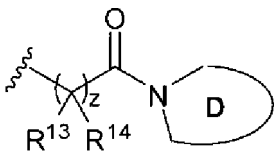


(B)



(C)

或



(D)。

R^5為：i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_{10}非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-10員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代。明確言之，R^5為：i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環或6-10員碳環族芳

基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-8員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代。視情況，R^5與各Q^1, Q^2及Q^3一起係視情況且獨立地形成4-8員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。應明瞭的是，以R^5與Q^1所形成之非芳族環可採用Q^1之一部份。在一些具體實施例中，R^5與Q^2及R^8一起係視情況且獨立地形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。

明確言之，R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代；或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。明確言之，R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基，視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iii) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。明確言之，R^5係獨立為i) -H；或ii) C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基，視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代。

R^6與R^7係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基，或視情況R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。或者，R^6與R^7係各獨立為-H或C_1-C_4烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)OH、-(CO)-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、

C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基，或視情況R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。明確言之，R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8與Q^2及R^5一起係視情況且獨立地形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。

各R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8與Q^2及R^5一起係視情況且獨立地形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。明確言之，各R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8與Q^2及R^5一起係視情況且獨立地形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。

視情況，R^9與環**T**係形成視情況被J^A之一或多種情況取代之非芳族C_5-C_{10}員碳環，或視情況被J^B之一或多種情況取代之5-10員非芳族雜環。

明確言之，各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、

C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$；且各R^9係獨立為-H或C_1-C_4烷基，更特別是-H、-CH_3或-CH_2CH_3。

R^{10}係獨立為-H；或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基、C_2-C_6烷氧基烷氧基、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；其中關於以R^{10}表示之C_1-C_6烷基之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。明確言之，R^{10}係獨立為-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基或C_1-C_6氰基烷基。明確言之，R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO-(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基。

R^{11}, R^{12}, R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷

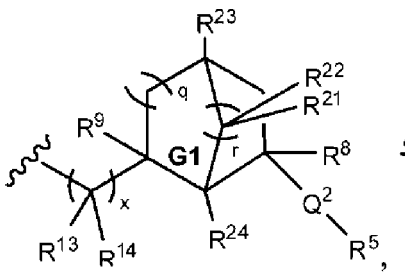
環，視情況被甲基之一或多種情況取代。明確言之，R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或C_1-C_4烷基；且R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或C_1-C_4烷基，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。明確言之，R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3；且R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、-CH_3或-CH_2CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

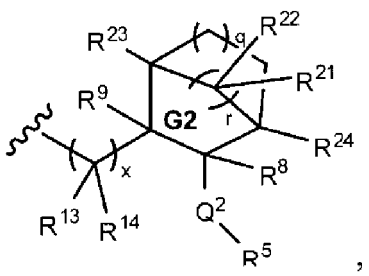
視情況R^{11}與環**A**係形成經橋接之環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

環**A**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_{10}非芳族碳環，或視情況進一步被J^B之一或多種情況取代之3-10員非芳族雜環。明確言之，環**A**為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環狀或雜環狀環。明確言之，環**A**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_8非芳族碳環。明確言之，

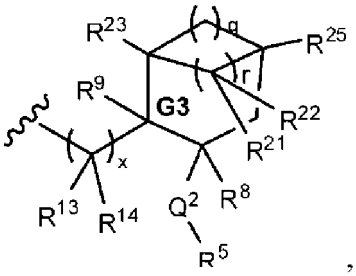
環**A**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之非芳族4-7或5-7員碳環。環**A**之特殊實例為視情況經取代之環己基或環戊基環。

視情況，環**A**與R^8形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^9視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，環**A**與R^{11}視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，其中各碳環係視情況進一步被J^A之一或多種情況取代，且其中各雜環係視情況進一步被J^B之一或多種情況取代。在一些具體實施例中，經橋接之環係各獨立為6-10員。舉例之經橋接環包括：

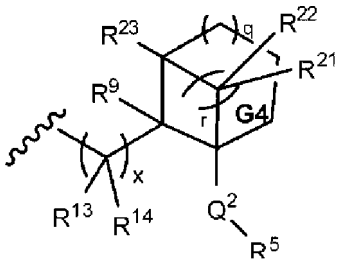


，


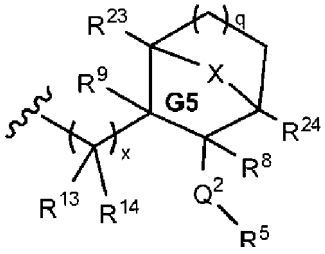
，



，



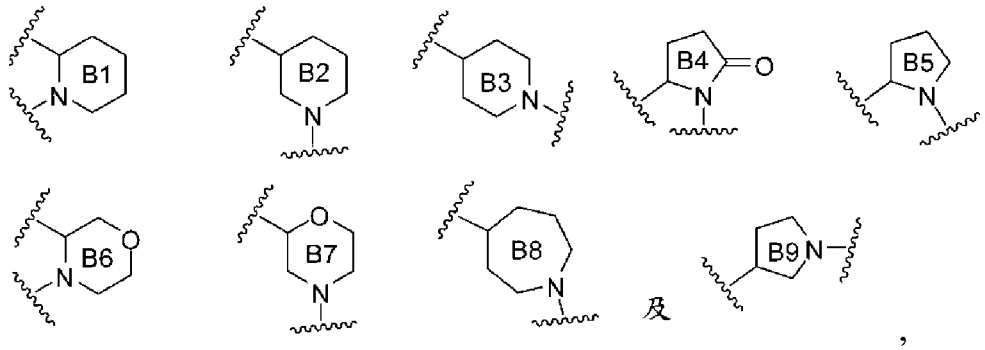
或



，

其中各環**G1-G4**係獨立為5-10員非芳族橋接碳環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代，且環**G5**為5-10員非芳族橋接雜環，視情況進一步被J^B之一或多種情況取代；R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；X為-O-、-S-或-NR^g-；R^g為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；q為0, 1或2；x為0, 1或2；r為1或2。經橋接環之另一個實例係包括金剛烷基環。

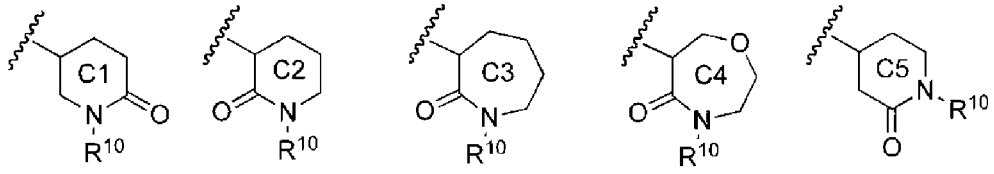
環**B**為4-10員非芳族雜環，其係視情況進一步被J^B之一或多種情況取代。明確言之，環**B**為4-8員。明確言之，環**B**為4-7或5-7員。環**B**之特殊實例包括：



，

其中各環**B1-B9**係視情況經取代。

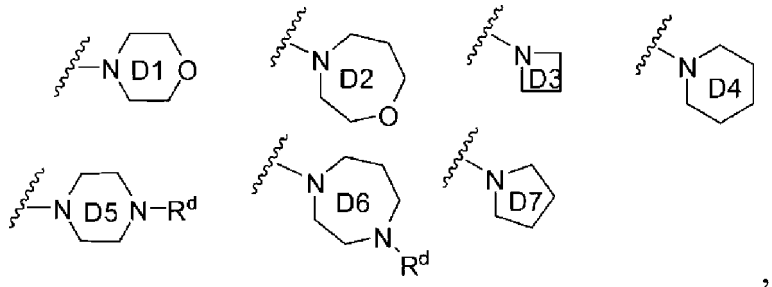
環**C**為4-10員非芳族雜環，其係視情況進一步被J^B之一或多種情況取代。明確言之，環**C**為4-8員。明確言之，環**C**為4-7或5-7員。環**C**之特殊實例包括：



，

其中各環**C1-C5**係視情況且獨立地經取代。

環**D**為4-10員非芳族雜環，其係視情況被J^{D1}之一或多種取代基情況取代。明確言之，環**D**為4-8員。明確言之，環**D**為4-7或5-7員。環**D**之特殊實例包括：



，

其中各環**D1-D7**係視情況經取代。

明確言之，各環**A-D**為獨立地及視情況經取代之4-8或4-7員環。

各Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-

、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2NR'$-、-P(O)(OR)O-、-$OP(O)(OR^a)O$-、-$P(O)_2O$-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR'-、$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明

確言之，各Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O、-NHC(O)NHC(O)O-、-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-、-NHC(O)-、-N(CH_3)-C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。

各Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-NRSO_2NR-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、-CO_2SO_2-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1

。明確言之，各Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR'-、NRSO_2NR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-O-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-NRSO_2-、-SO_2NR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、NRSO_2-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-NR'-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-SO_2NR'-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OCONR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OCONR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-O-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-

$N(CH_3)C(O)$-、-NHC(O)NR'-、-$N(CH_3)C(O)NR'$-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)$- CO_2-、-OC(O)NR'-、-$NHSO_2$-、-$N(CH_3)SO_2$-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$- Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-CO_2-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)C(O)$-、-NHC(O)NR'-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)$- CO_2-、-OC(O)NR'-、-$NHSO_2$-、-$N(CH_3)SO_2$-、-SO_2NH-、-$SO_2N(CH_3)$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-NR'-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)C(O)$-、-NHC(O)NR'-、-$N(CH_3)C(O)NR'$-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)CO_2$-、-OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^2係獨立為-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)C(O)$-、-NHC(O)NR'-、-$N(CH_3)C(O)NR'$-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)CO_2$-、-OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$- Y^1-。

各Q^3係獨立為鍵結、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-$SO_2N(R)$-、-C(O)-NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^3係獨立為鍵結、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)-NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$- Y^1-。明確言之，各Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-$C(O)N(CH_3)$-、-SO_2-、-SO_2NH-、-$SO_2N(CH_3)$-、-C(O)NHC(O)O-、-$C(O)N(CH_3)C(O)O$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-C(O)NHC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，各Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-或-$(CR^6R^7)_p$- Y^1-。

視情況，Q^2與Q^3和R^5一起係個別且獨立地可形成5-7員非芳族環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。應明瞭的是，以R^5與Q^2所形成之非芳族環可採用Q^2之一部份。亦應明瞭的是，以R^5與Q^3所形成

之非芳族環可採用Q^3之一部份。

各Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-NRSO_2NR-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-$P(O)_2$O-或-CO_2SO_2-。明確言之，各Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2-、-NRSO_2NR'-、-NRC(O)- NRC(O)O-或-C(O)NRC(O)O-。明確言之，各Y^1係獨立為鍵結、-O-、-NR'-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-NRC(O)NHC(O)O-或-C(O)NHC(O)O-。明確言之，各Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)-NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NH-、SO_2N(CH_3)-、-NHSO_2NH-、-N(CH_3)SO_2- NH-、-N(CH_3)SO_2N(CH_3)-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O-、-NHC(O)NHC(O)O-或-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-。明確言之，各Y^1係獨立為鍵結、-O-、-NR'-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)- NR'-、-C(O)NHC(O)O-或-NHC(O)NHC(O)O-。

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成4-8員環(例如螺環或稠合環)，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。明確言之，各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：

鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。以J^A或J^B所形成之5-7-員環可為芳族或非芳族。以J^A或J^B所形成之5-7-員環可視情況經稠合至彼等所連接之環。在一些具體實施例中，此5-7-員環可視情況為藉由個別兩個成對J^A與兩個成對J^B所形成之螺環。

J^C係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-OR^5、-SR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)R^5$、-CO_2R^5、-$OC(O)R^5$、-$C(O)NR'R^5$、-$C(O)$-$NRC(O)OR^5$、-$NRC(O)NRC(O)OR^5$、-$NRC(O)R^5$、-$NRC(O)NR'R^5$、-$NRCO_2R^5$、-$OC(O)NR'R^5$、-$S(O)R^5$、-SO_2R^5、-$SO_2NR'R^5$、-$NRSO_2R^5$、

-$NRSO_2NR'R^5$及-$P(O)(OR^a)_2$-。明確言之，J^C係獨立選自下列組成之組群：-OR^5、-SR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)R^5$、-CO_2R^5、-$OC(O)R^5$、-$C(O)NR'R^5$、-$C(O)NRC(O)OR^5$、-$NRC(O)NRC(O)OR^5$、-$NRC(O)R^5$、-$NRC(O)NR'R^5$、-$NRCO_2R^5$、-$OC(O)NR'R^5$、-$S(O)R^5$、-SO_2R^5、-$SO_2NR'R^5$、-$NRSO_2R^5$及-$NRSO_2NR'R^5$。明確言之，J^C係選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-OR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)R^5$、-CO_2R^5、-$OC(O)R^5$、-$C(O)NR'R^5$、-$C(O)NRC(O)OR^5$、-$NRC(O)R^5$、-$NRC(O)NR'R^5$、-$NRCO_2R^5$及-$OC(O)NR'R^5$。明確言之，J^C係選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-OR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)R^5$、-CO_2R^5、-$OC(O)R^5$、-$C(O)NR'R^5$及-$NRC(O)R^5$。明確言之，J^C係選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-OR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)NR'R^5$及-$NRC(O)R^5$。明確言之，J^C係選自下列組成之組群：-OR^5、-$NR'R^5$、-$C(O)NR'R^5$及-$NRC(O)R^5$。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、

R^a、-OR^b、-SR^b、-$S(O)R^a$、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-$C(O)R^b$、-$C(=NR)R^c$、-$C(=NR)NR^bR^c$、-$NRC(=NR)NR^bR^c$、-$C(O)OR^b$、-$OC(O)R^b$、-$NRC(O)R^b$、-$C(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)OR^b$、-$OCO-NR^bR^c$、-$C(O)NRCO_2R^b$、-$NRC(O)NRC(O)OR^b$、-$C(O)NR(OR^b)$、-$SO_2-NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$、-$NRSO_2NR^cR^b$、-$P(O)(OR^a)_2$、-$OP(O)(OR^a)_2-$、-$P(O)_2(OR^a)$及-$CO_2SO_2R^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成4-8-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。明確言之，各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-$S(O)R^a$、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$OC(O)R^b$、-$NRC(O)R^b$、-$C(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)OR^b$、-$OCONR^bR^c$、-$C(O)-NRCO_2R^b$、-$NRC(O)NRC(O)OR^b$、-$C(O)NR(OR^b)$、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$及-$NRSO_2NR^cR^b$。

視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。應明瞭的是，各J^{C1}與J^{D1}之意義之選擇係為會造成安定或化學上可行化合物之形成者。例如，在碳原子上之各J^{C1}與J^{D1}之適當意義係獨立包括鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-$S(O)R^a$、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$OC(O)R^b$、-$NR^bC(O)R^b$、-$C(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)OR^b$、-$OCONR^bR^c$、-$C(O)NRCO_2R^b$、-$NRC(O)NRC(O)OR^b$、-$C(O)NR(OR^b)$、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$及-$NRSO_2NR^cR^b$；而在氮原子上之J^{D1}之適當意義係包括R^a、-SO_2R^a、-$SO_2N(R)R^b$、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NR^bR^c$、-$C(O)-NRCO_2R^b$及-$C(O)NR(OR^b)$。在碳原

子上之各J^{C1}與J^{D1}之特殊實例係獨立包括鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-$S(O)R^a$、-SO_2R^a、-NHR^c、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$OC(O)R^b$、-$NHC(O)R^b$、-$C(O)$- NHR^c、-$NHC(O)NHR^c$、-$NHC(O)OR^b$及-$OCONHR^c$、-$N(CH_3)R^c$、-$N(CH_3)C(O)R^b$、-$C(O)N(CH_3)R^c$、-$N(CH_3)C(O)NHR^c$、-$N(CH_3)C(O)$- OR^b、-$OCON(CH_3)R^c$、-$C(O)NHCO_2R^b$、-$C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、-$NHC(O)$- $NHC(O)OR^b$、-$N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、-$C(O)NH(OR^b)$-、$C(O)N(CH_3)$- (OR^b)、-$NHSO_2R^b$、-SO_2NHR^b、-$SO_2N(CH_3)R^b$及-$N(CH_3)SO_2R^b$。在氮原子上之各J^{D1}之特殊實例係獨立包括R^a、-SO_2R^a、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$C(O)NHR^c$、-$C(O)N(CH_3)R^c$、-$C(O)NHCO_2R^b$、-$C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、-$C(O)NH(OR^b)$-及-$C(O)N(CH_3)(OR^b)$。在碳原子上之各J^{C1}與J^{D1}之更特殊實例係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-$O(C_1$-C_4烷基)、-NH_2、-$NH(C_1$-C_4烷基)、-$N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-$C(O)(C_1$-C_4烷基)、-$OC(O)(C_1$-C_4烷基)、-$C(O)O(C_1$-C_4烷基)、C_3-C_6環烷基及-CO_2H，其中各該烷基(例如以C_1-C_4烷基、-$O(C_1$-C_4烷基)、-NH_2、-$NH(C_1$-C_4烷基)、-N- $(C_1$-C_4烷基$)_2$、-$C(O)(C_1$-C_4烷基)、-$OC(O)(C_1$-C_4烷基)、-$C(O)$- $O(C_1$-C_4烷基)及C_3-C_6環烷基表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-$NH(C_1$-C_4烷基)、-$N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-$C(O)(C_1$-C_4烷基)、-$OCO(C_1$-C_4烷基)、-CO_2H、-$CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。在氮原子上之各J^{D1}之更特殊實例係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-$C(O)(C_1$-C_4烷基)、-$C(O)O(C_1$-C_4烷基)及C_3-C_6環(烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-$NH(C_1$-C_4烷基)、-$N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-$C(O)(C_1$-C_4烷基)、-

OCO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各J^{E1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各J^{E1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)-(C_1-C_6-烷基)、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。應明瞭的是，適當J^{E1}之選擇係為會造成安定或化學上可行化合物之形成者。例如，在碳原子上之適當取代基係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)

及C_1-C_4烷氧基。例如，在氮原子上之適當取代基係獨立包括C_1-C_6烷基、-C(O)NH-(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)及-C(O)-O(C_1-C_6烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。明確言之，R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_1-C_6烷氧基烷氧基。明確言之，R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$及-O(C_1-C_6烷基)。明確言之，R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基(例如-CH_3或-CH_2CH_3)。

視情況R'與R^5和彼等所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。明確言之，非芳族雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷

基）、-NHC(O)(C_1-C_6烷基）、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基）及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基）、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基）、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，非芳族雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基）、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基）、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基）、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R*係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_3-C_8非芳族碳環、5-6員非芳族雜環、苯基、5-6員雜芳基、-O(C_1-C_6烷基）及-C(O)(C_1-C_6-烷基）；其中各該烷基(例如以-O(C_1-C_6烷基)與-C(O)(C_1-C_6烷基)表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中各該C_3-C_8非芳族碳環、5-6員非芳族雜環、苯基及5-6員雜芳基係獨立地且視情況被J^{E1}之一或多種情況取代；或iii) C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係獨立地且視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。明確言之，各R*係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥

基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4胺基烷氧基、C_1-C_4氰基烷氧基、C_1-C_4羥烷氧基及C_2-C_4烷氧基烷氧基；或iii) 3-7員碳環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_4胺基烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4胺基烷氧基、C_1-C_4氰基烷氧基、C_1-C_4羥烷氧基及C_2-C_4烷氧基烷氧基。明確言之，各R*為i) -H、ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；或iii) 3-7員碳環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_6烷基，其中各烷基視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R^a係獨立為：i) C_1-C_6脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳族碳環、4-8員非芳族雜環、5-10員雜芳基及6-10員碳環族芳基；其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-

OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該碳環、雜環、雜芳基及碳環族芳基係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代；ii) C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代；iii) 5-10員雜芳基或6-10員碳環族芳基，其每一個係視情況且獨立地被J^{E1}之一或多種情況取代。

或者，各R^a係獨立為：i) C_1-C_6脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳族碳環、6-10員碳環族芳基、4-8員非芳族雜環及5-10員雜芳基；其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、非芳族雜環及雜芳基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)，各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵

素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；ii) C_3-C_8非芳族碳環族基團或4-8員非芳族雜環族基團，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；或iii) 5-10員雜芳基或6-10員碳環族芳基，其每一個係視情況且獨立地被鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)之一或多種情況取代，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

明確言之，R^a係獨立為：i) C_1-C_6脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素；氰基；羥基；酮基；-NH_2；-NH(C_1-C_6烷基)；-N(C_1-C_6烷基)$_2$；-C(O)O(C_1-C_6-烷

基)；-OC(O)(C_1-C_6-烷基)；-CO_2H；-O(C_1-C_6烷基)；-C(O)(C_1-C_6-烷基)；及C_3-C_7非芳族碳環族基團、苯基、4-7員非芳族雜環族基團或5-6員雜芳基，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)；ii) C_3-C_7非芳族碳環族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)；iii) 4-7員非芳族雜環族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)；iv) 5-6員雜芳基或苯基，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)。在R^a之意義中所引述之各烷基，包括其取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO-(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

明確言之，以R^a表示之視情況經取代C_1-C_6脂族基團為視情況經取代之C_1-C_6烷基。

R^b與R^c係各獨立為R^a或-H；或視情況，R^b與R^c和彼等所連接之氮原子一起(例如以-NR^bR^c、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c或-O$CONR^bR^c$表示)係各獨立地形成非芳族5-7員雜環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。關於以R^b與R^c所形成雜環之適當特定取代基係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6-烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基、C_2-C_6烷氧基烷氧基及-C(O)(C_1-C_6-烷基)。關於以R^b與R^c所形成雜環之特定適當取代基係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4羥烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)及-CO_2H。

應明瞭的是，關於以R^b與R^c所形成雜環之適當取代基之選擇係為會造成安定或化學上可行化合物之形成者。例如，在碳原子上之適當取代基係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6-胺基烷氧基、C_1-C_6-氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基、C_2-C_6-烷氧基烷氧基、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)-(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)-N-(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)C(O)-(C_1-C_6烷基)。於另一項實例中，在碳原子上之適當取代基係獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-

C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_2-C_4羥烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)及-CO_2H。例如，在氮原子上之適當取代基係獨立包括C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6氰基烷基、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-C(O)- O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)及-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$。於另一項實例中，在氮原子上之適當取代基係獨立包括C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_2-C_4羥烷氧基、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)及-CO_2H。

各R^d係獨立為-H、C_1-C_6烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中各該烷基部份基團係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各R^d係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

p係獨立為1, 2, 3或4。明確言之，p係獨立為1或2。

k, n及m係各獨立為0, 1或2。或者，當環**A**與**B**為3-6-員時，n與m係各獨立為0或1；且k係獨立為0, 1或2；而當環**A**與**B**為7-8-員時，n與m係各獨立為0, 1或2；且k係獨立為0, 1或2。

x與y係各獨立為0, 1或2。

z為1或2。

結構式**(I)**與**(IA)**之第二組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第三組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^4為i)視情況經取代之C_3-C_{10}碳環；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，其係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取代之4-10員非芳族雜環；或iii)視情況經取代之4-10員非芳族雜環。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第四組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第五組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NHMe或-NMe_2。

R^4為i)視情況經取代之C_3-C_{10}碳環；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，其係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取

代之4-10員非芳族雜環；或iii)視情況經取代之4-10員非芳族雜環。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第六組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-$NH(CH_3)$或-$N(CH_3)_2$。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第七組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F或-Cl。

R^4為i)視情況經取代之C_3-C_{10}碳環；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，其係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取代之4-10員非芳族雜環；或iii)視情況經取代之4-10員非芳族雜環。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**I**之第八組變數係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F或-Cl。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第九組變數係如下述：

R^2為-H。

R^3為-H或-Cl。

R^4為i)視情況經取代之C_3-C_{10}碳環；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，其係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：J^C、視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環及視情況經取代之4-10員非芳族雜環；或iii)視情況經取代之4-10員非芳族雜環。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十組變數係如下述：

R^2為-H。

R^3為-H或-Cl。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十一組變數係如下述：

各R^2, R^3及R^4係獨立如結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十組變數中所述。

Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$；且Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)

及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十二組變數係如下述：

各R^2, R^3及R^4係獨立如結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十組變數中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十三組變數係如下述：

各R^2, R^3及R^4係獨立如結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十組變數中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十四組變數係如下述：

各R^2, R^3及R^4係獨立如結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十組變數中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

在結構式**(I)**與**(IA)**之第十五組變數中，結構式**(I)**與**(IA)**之變數(惟R*, R及R'除外)之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四組變數中所述；且在可應用之情況下：

各R*係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；或iii) 3-7員碳環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_6烷基，其中各烷基係視情況且獨立地被一

或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$及-O(C_1-C_6烷基)；或視情況R'與R^5和彼等所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十六組變數係如下述：

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之環。

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2-或-NRSO_2NR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)NRCO_2R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-NRSO_2R^b及-NR$SO_2NR^cR^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接

之個別環。

結構式**(I)**與**(IA)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四組變數所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十七組變數係如下述：

R^1為-H。

R^2為-H、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-NH_2$。或者，R^2為-H或$-CH_2OH$。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Z^3為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

其餘變數均如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之任何組別中所述，按可應用方式。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十八組變數係如下述：

R^1為-H。

R^2為-H或$-CH_2OH$。

R^3為-H、-F或-Cl。或者，R^3為-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2與Z^3為-H。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之任何組別中所述。

結構式**(I)**與**(IA)**之第十九組變數係如下述：

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；v)視情況經取代之苯基；vi)視情況經取代之5-6員雜芳基環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環；且

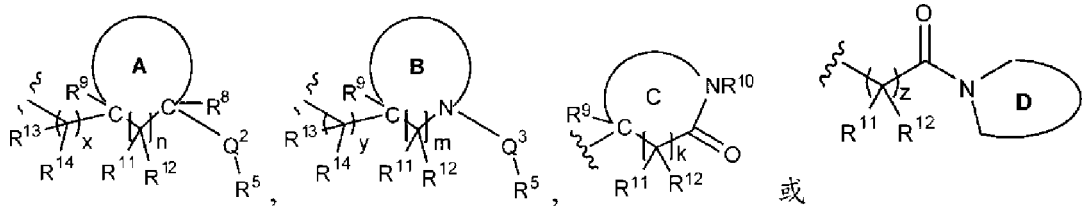
該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、-NRCO_2(C_1-C_4烷基)、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之C_3-C_7非芳族碳環、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-7員非芳族雜環；及視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之苯基；且

其中以R^5表示之各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2及Z^3係各獨立如上文第十七或第十八組變數中所述。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之任何組別中所述。

在一些具體實施例中，結構式**(IA)**與**(I)**之變數係個別且獨立地如前文在變數之任何組別中所述，其條件是：R^4為：



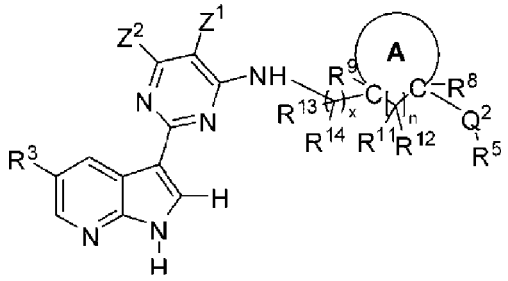
；

當環**A**與**B**為3-6-員時，n與m係各獨立為0或1；或當環**A**與**B**為7-10-員時，n與m係各獨立為0, 1或2；且

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團；且

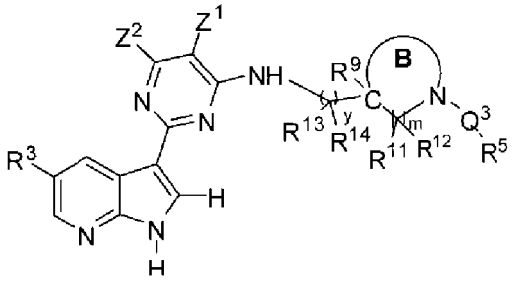
其條件是，若各Q^2與Q^3係獨立為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團。

於另一項具體實施例中，本發明係針對使用以下文所描繪結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之任一個表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上文所述之任何用途：

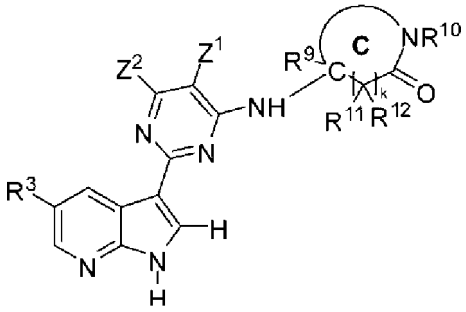


；

(II)

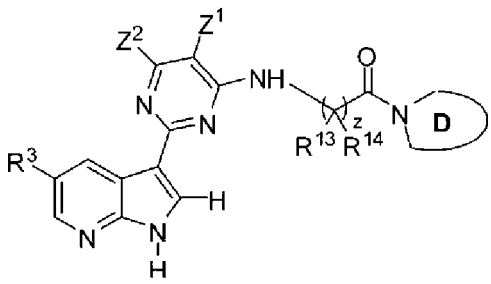


(III)



及

(IV)



(V)

。

結構式**II-V**之第一組變數係如下述：

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。明確言之，R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。明確言之，R^3為-H、-Cl或-F。明確言之，R^3為-Cl。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

式**II-V**之環**A-D**之定義，包括特定變數，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述，其中各環**A-D**係獨立為視情況經取代之4-7員環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之第二組變數係如下述：

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之第三組變數係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之第四組變數係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl或-F。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之第五組變數係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl、-F、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，

其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

結構式**II**、**III**、**IV**及**V**之第六組變數係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

R^3為-H、-Cl或-F。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

在結構式**II-V**之第七組變數中，關於結構式**II-V**之變數(惟R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}除外)之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一、第二、第三或第四組變數所述；且

R^6與R^7係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-C_1-C_4烷基。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

在結構式**II-V**之第八組變數中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一組變數所述。

其條件是，當Q^2-R^5為-OR^5或-NR'R^5時，環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代。

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。於一項具體實施例中，C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；-OR^b；-

SR^b；-$S(O)R^a$；-SO_2R^a；-NR^bR^c；-$C(O)R^b$；-$C(O)OR^b$；-$OC(O)R^b$；-$NRC(O)R^b$；-$C(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)OR^b$；-$OCONR^bR^c$；-$C(O)NRCO_2R^b$；-$NRC(O)NRCO_2R^b$；-$C(O)NR(OR^b)$；-$SO_2NR^cR^b$；-$NRSO_2R^b$；及-$NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在結構式**II-V**之第九組變數中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**II-V**之第十組變數係如下述：

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之環。

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、

-$NRSO_2NR$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、

-$NRSO_2NR$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Q^3係獨立為鍵結、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-SO_2-

N(R)-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

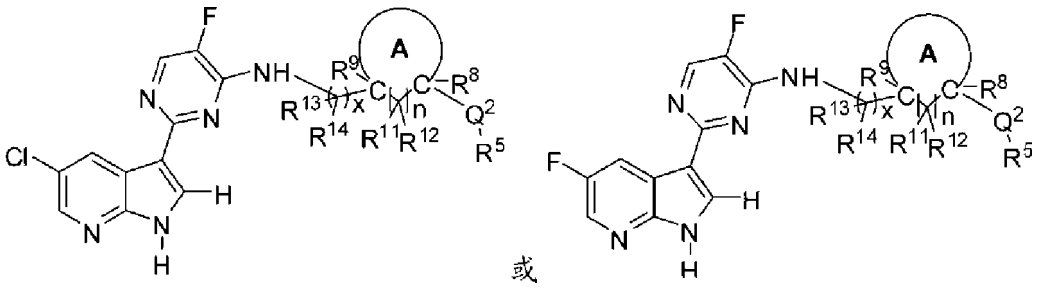
R^5為：i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-8員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-$OC(O)R^b$、-$NRC(O)R^b$、-$C(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)NR^bR^c$、-$NRC(O)OR^b$、-$OCONR^bR^c$、-$C(O)NRCO_2R^b$、-$NRC(O)NRC(O)OR^b$、-$C(O)NR(OR^b)$、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$及-$NRSO_2NR^cR^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

環**A**為視情況且獨立地進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_8非芳族碳環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九組變數所述。

於另一項具體實施例中，本發明係針對使用以下文結構式**XI(A)**或**XI(B)**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上文所述之任何用途。



XI(A) 或 XI(B)

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第一組變數係如下述：

環**A**為5-7員非芳族碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**A**為5-7員非芳族碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**A**為5-7員碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮

基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第二組變數係如下述：

環**A**, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第一組變數中所述。

變數x為0或1，且變數n為0或1。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘其他變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第三組變數係如下述：

環**A**, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第二組變數中所述。

Q^2為-O-、-NR'-、-CO-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR-、-$NRCO_2$-、-OCONR'-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，Q^2為-O-、-NH-、-$N(CH_3)$-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-$C(O)N(CH_3)$-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)$C(O)-、-NHC(O)NR'-、-$N(CH_3)$- C(O)NR'-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)CO_2$-、-OC(O)NR'-、-$NHSO_2$-、-$N(CH_3)SO_2$-、-SO_2NH-、-$SO_2N(CH_3)$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第四組變數係如下述：

環**A**, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第三組變數中所述。

R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團(例如C_1-C_6-烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a-、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、

$-OC(O)R^b$ 、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-C(O)NHR^c$ 、 $-NHC(O)NHR^c$ 、 $-NHC(O)OR^b$ 、 $-OCONHR^c$ 、 $-NHC(O)NHC(O)OR^b$ 、 $-N(CH_3)R^c$ 、 $-N(CH_3)C(O)R^b$ 、 $-C(O)N(CH_3)R^c$ 、 $-N(CH_3)C(O)NHR^c$ 、 $-N(CH_3)C(O)OR^b$ 、 $-OCON(CH_3)-R^c$ 、 $-C(O)NHCO_2R^b$ 、 $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$ 、 $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$ 、 $-NHSO_2R^b$ 、 $-SO_2NHR^b$ 、 $-SO_2N(CH_3)R^b$ 及 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第五組變數係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第四組變數中所述。

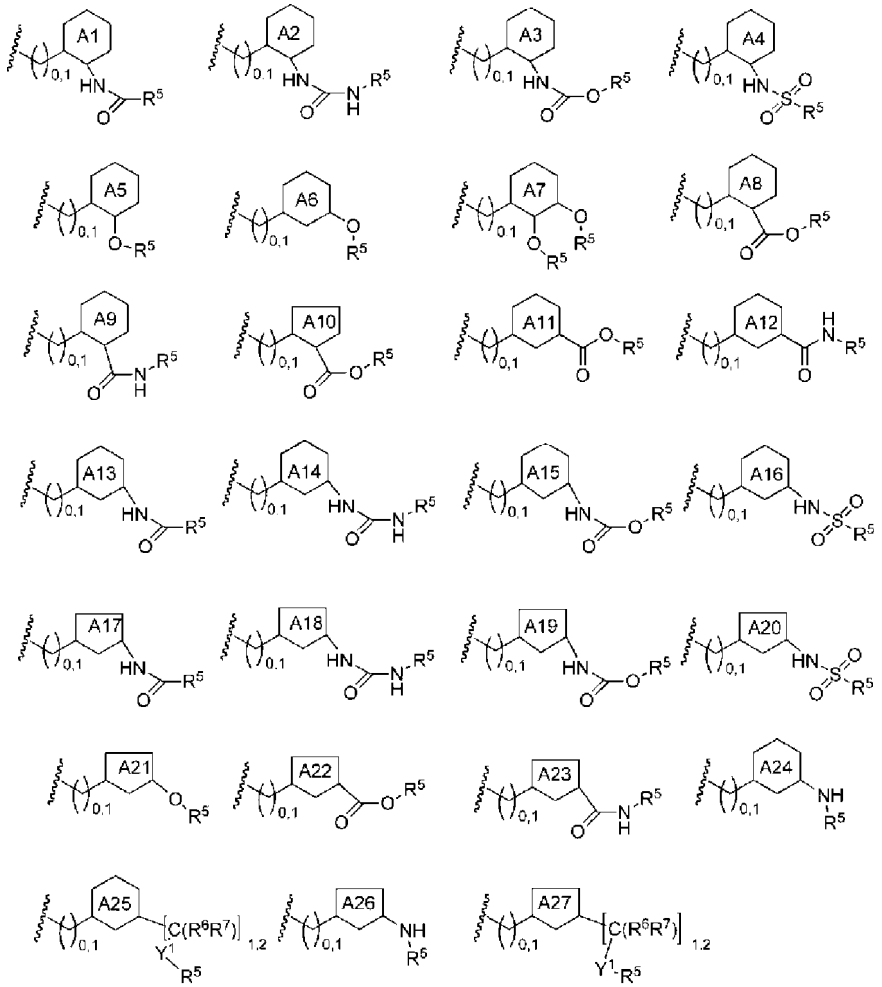
環**A**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$及$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第六組變數係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第五組變數中所述。

基團-[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-環A-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一：



其中各環**A1-A27**係獨立地且視情況進一步被一或多個取代基取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第一組變數中之環**A**所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第七組變數係如下述：

基團-[$CR^{13}R^{14}]_x$-環**A**-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12},

R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第六組變數中所述。

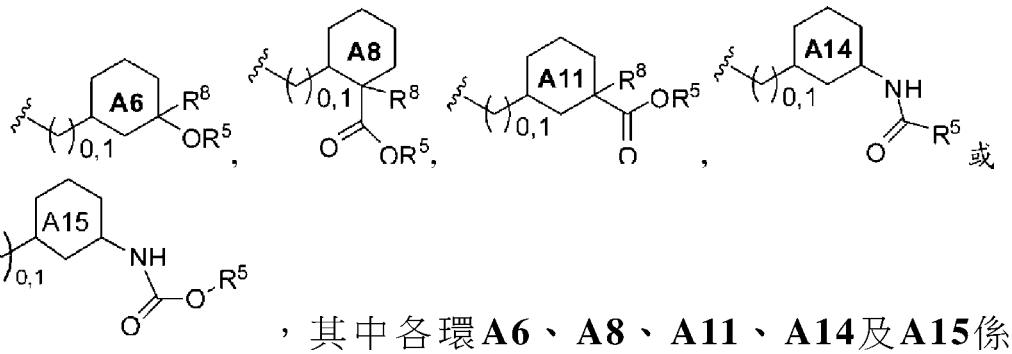
各R^5係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或iii) C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；其中關於以R^5表示之脂族基團、碳環、雜環、苯基及雜芳基之取代基之各該烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；而其中關於以R^5表示之C_1-C_6-脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第八組變數係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第七組變數中所述。

基團-[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-環**A**-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一



，其中各環**A6**、**A8**、**A11**、**A14**及**A15**係視情況且獨立地進一步經取代。

R^8係獨立為鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第九組變數係如下述：

基團-[$CR^{13}R^{14}]_x$-環**A**-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第八組變數中所述。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環。以R^5表示之各該烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-

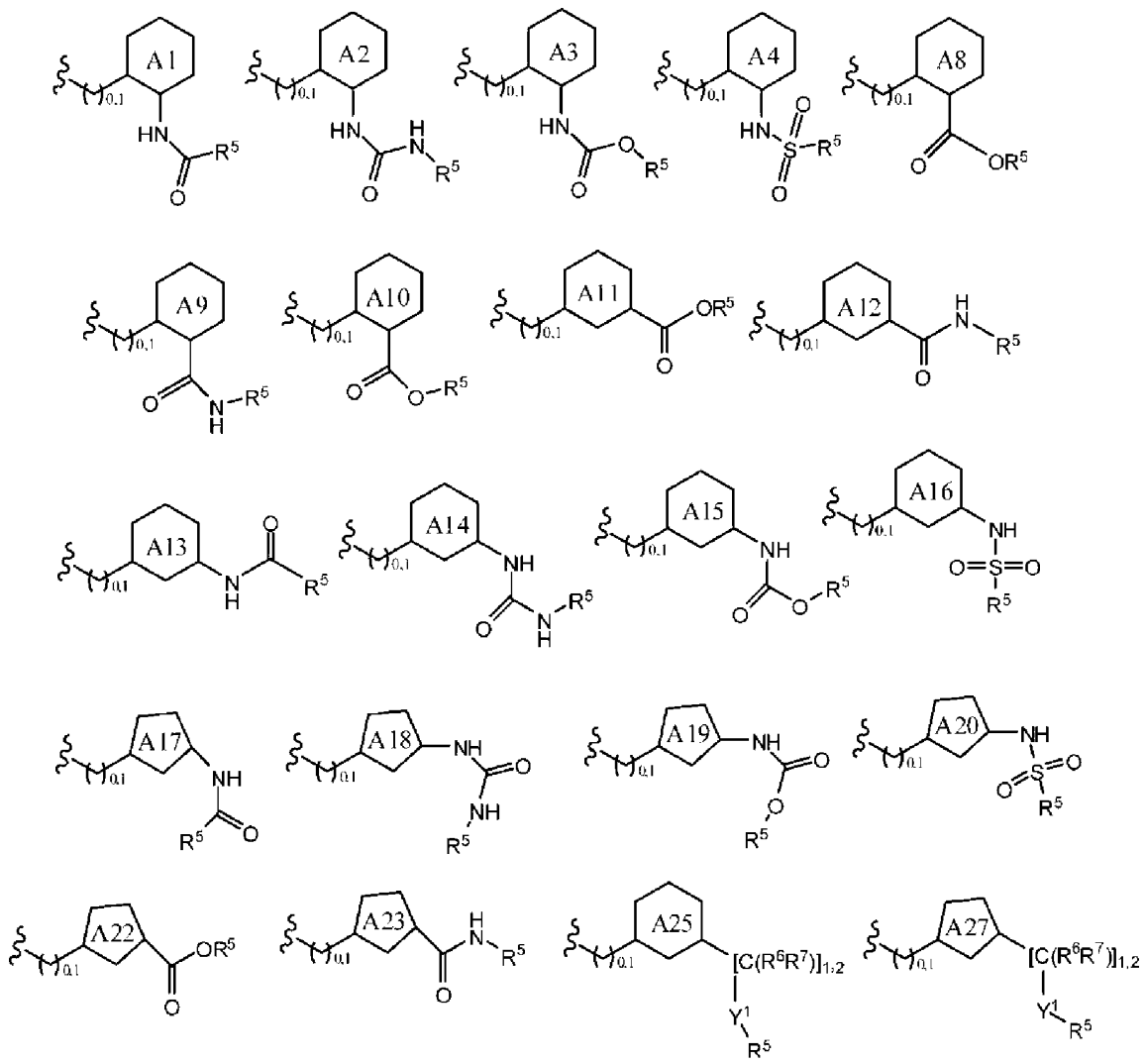
$N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、-$OCO(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$CO(C_1\text{-}C_4$烷基)、-CO_2H、-$CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基)、$C_1\text{-}C_4$烷氧基、視情況經取代之$C_3\text{-}C_7$非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環。以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之$C_1\text{-}C_6$烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$C_1\text{-}C_4$烷基、-$O(C_1\text{-}C_4$烷基)、-NH_2、-$NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、-$C(O)(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$OC(O)\text{-}(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$C(O)O(C_1\text{-}C_4$烷基)及-$CO_2H$，其中各該烷基(例如以$C_1\text{-}C_4$烷基、-$O(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、-$C(O)(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$OC(O)(C_1\text{-}C_4$烷基)及-$C(O)O(C_1\text{-}C_4$烷基)表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-$NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、-$OCO(C_1\text{-}C_4$烷基)、-$CO(C_1\text{-}C_4$烷基)、-CO_2H、-$CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基)及$C_1\text{-}C_4$烷氧基。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第十組變數係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第七組變數中所述。

基團-$[(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}]$-環**A**-$Q^2$-$R^5$係獨立選自下文所描繪者之一：



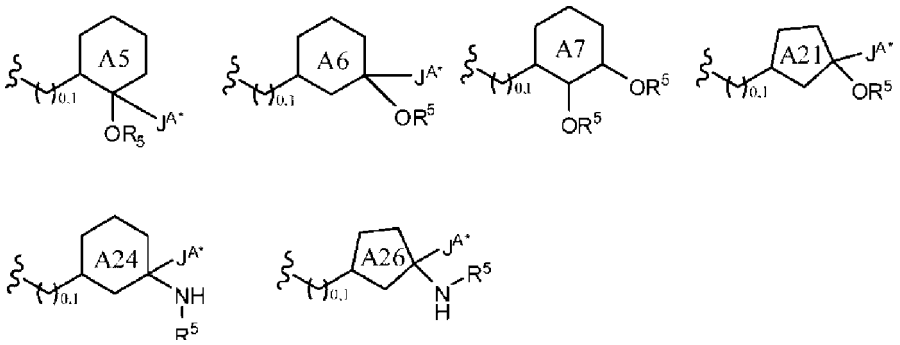
其中各環**A1-A4**、**A7-A20**、**A22**、**A23**、**A25**及**A27**係獨立地且視情況進一步經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第一組變數中之環**A**所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第十一組變數係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第七組變數中所述。

基團-$[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-環**A**-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一：



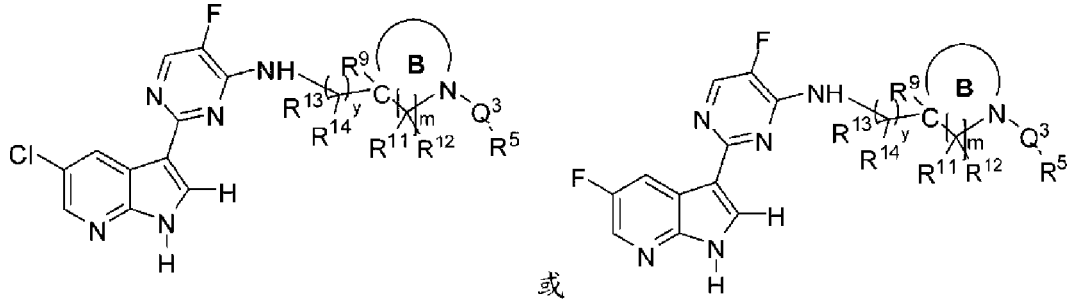
其中各環**A5-A7**、**A21**、**A24**及**A26**係獨立地且視情況進一步經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第一組變數中之環**A**所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第十二組變數中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之第十三組變數中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第十六組變數中或在結構式**II-V**之第十組變數中所述。

於另一項具體實施例中，本發明係針對使用以下文結構式**XII(A)**或**XII(B)**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上文所述之任何用途：



(XIIA) 或 **(XIIB)**,

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第一組變數係如下述：

環**B**為4-7員非芳族雜環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^9為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第二組變數係如下述：

環**B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第一組變數中所述。

變數y = 0或1。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第三組變數係如下述：

環**B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}與R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第二組變數中所述。

Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)-NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2N(CH_3)-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所

述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第四組變數係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}與R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第三組變數中所述。

R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團(例如C_1-C_6-烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-SOR^a、-SO_2R^a、-NHR^c、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^b$、-$OC(O)R^b$、-$NHC(O)R^b$、-$C(O)NHR^c$、-$NHC(O)NHR^c$、-$NHC(O)OR^b$、-$OCONHR^c$、-$NHC(O)NHC(O)OR^b$、-$N(CH_3)R^c$、-$N(CH_3)C(O)R^b$、-$C(O)N(CH_3)R^c$、-$N(CH_3)C(O)NHR^c$、-$N(CH_3)C(O)OR^b$、-$OCON(CH_3)$- R^c、-$C(O)NHCO_2R^b$、-$C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、-$N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、-$NHSO_2R^b$、-SO_2NHR^b、-$SO_2N(CH_3)R^b$及-$N(CH_3)SO_2R^b$。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第五組變數係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第四組變數中所述。

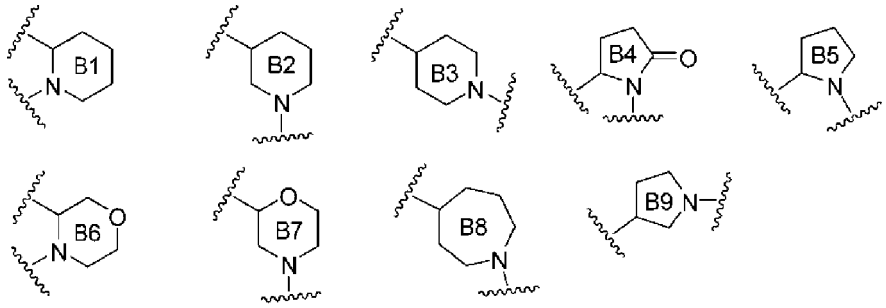
環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第六組變數係如下述：

Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第五組變數中所述。

環**B**係獨立選自下文所描繪結構之一：



其中各環**B1-B9**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-

OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各環**B1**至**B9**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第七組變數係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第六組變數中所述。

各R^5係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或iii) C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；其中關於以R^5表示之脂族基團、碳環、雜環、苯基及雜芳基之取代基之各該

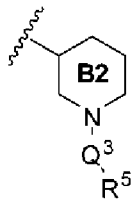
烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；而其中關於以R^5表示之C_1-C_6-脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第八組變數係如下述：

Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}與R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第七組變數中所述。

基團(環**B**)-Q^3-R^5為



其中環**B2**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第九組變數係如下述：

基團(環**B**)-Q^3-R^5, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第八組變數中所述。

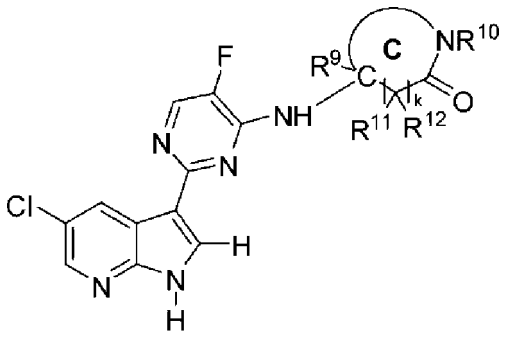
R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環，其中該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環。以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之C_1-C_6烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)-(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第十組變數中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第十一組變數中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第十六組變數中或在結構式**II-V**之第十組變數中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般係針對使用以下文結構式**XIII**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽，以供上文所述之任何用途。



(XIII)。

結構式**XIII**之第一組變數係如下述：

環**C**為5-7員非芳族雜環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)- N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷

基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**C**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**C**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^9為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XIII**之第二組變數係如下述：

環**C**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIII**之第一組變數中所述。

R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XIII**之第三組變數係如下述：

R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIII**之第一組變數中所述。

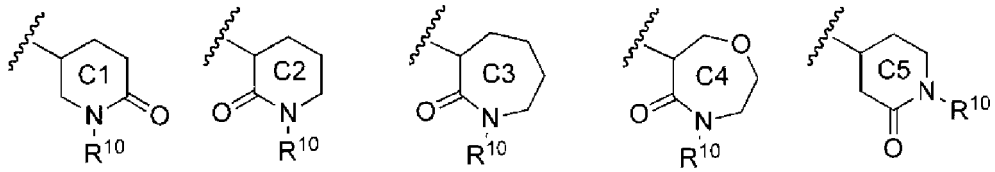
環**C**為5-7員非芳族雜環族基團，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XIII**之第四組變數係如下述：

R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIII**之第二組變數中所述。

環**C**係獨立選自：

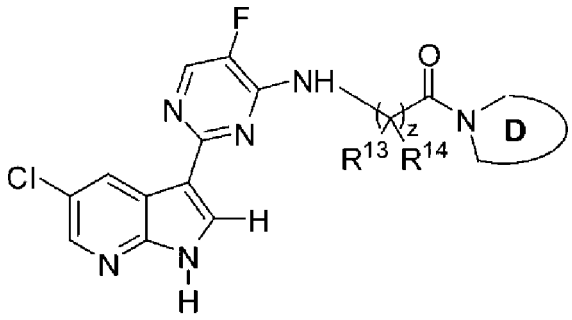


其中各環**C1-C5**係視情況且獨立地經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XIV**之第一組變數中之環**C**所述。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

在結構式**XIII**之第五組變數中，關於結構式**XIII**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般係針對使用以下文結構式**XIV**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上文所述之任何用途。



(XIV) 。

結構式**XIV**之第一組變數係如下述：

環**D**為4-7員非芳族雜環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)- N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)- (C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**D**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷

基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**D**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

結構式**XIV**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

結構式**XIV**之第二組變數係如下述：

關於環**D**, R, R', R^6, R^7, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIV**之第一組變數中所述。

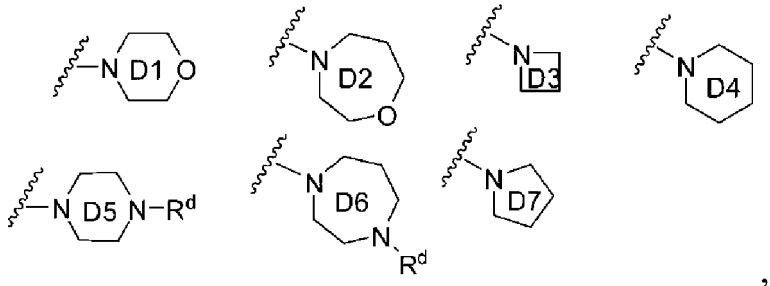
數值z為1。

結構式**XIV**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

結構式**IV**之第三組變數係如下述：

關於z, R, R', R^6, R^7, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIV**之第二組變數中所述。

環**D**係獨立選自下列組成之組群



，

其中各環**D1-D7**係視情況且獨立地經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XIV**之第一組變數中之環**D**所述。

各R^d係獨立為-H、C_1-C_6烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中各該烷基部份基團係視情況且獨立地被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各R^d係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XIV**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數所述。

在結構式**XIV**之第四組變數中，關於結構式**XIV**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(I)**與**(IA)**之第一組變數中所述。

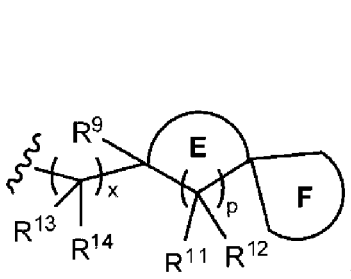
於另一項具體實施例中，結構式**I-IV**與**XI-XIV**之化合物及其藥學上可接受之鹽係獨立如上文所述；且其條件是，在合適之情況下，若Y^1為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為未經取代之C_1-C_6脂族基團。明確言之，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取

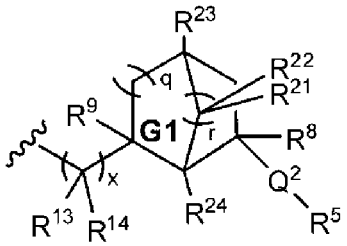
代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；及視情況經取代之5-10員雜芳基。明確言之，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NR-\ CO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

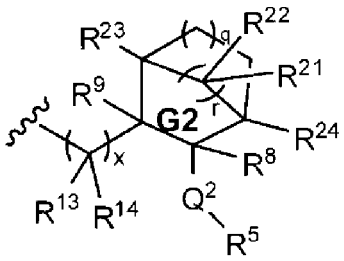
於又再另一項具體實施例中，結構式**IA-IV**與**XI-XIV**之化合物及其藥學上可接受之鹽係獨立如上文所述；且其條件是，在合適之情況下，若Q^2為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團；且其條件是，若Q^3為鍵結，則R^5既不為-H，亦不為C_1-C_6脂族基團。明確言之，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。明確言之，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；或視情況經取代之4-8員非芳族雜環。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中下式之各變數係獨立如上文所述；且其中：

R^4為：



，


或


。

環**E**為C_4-C_8非芳族碳環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

環**F**為4-8員非芳族雜環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。

各環**G1**與**G2**係獨立為5-10員非芳族橋接碳環，視情況被J^A之一或多種情況取代。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環；其中以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之C_1-C_6烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)- (C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-

C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

R^{21}, R^{22}, R^{23}及R^{24}係各獨立為-H、鹵素、-OH或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

p與q係各獨立為0, 1或2。

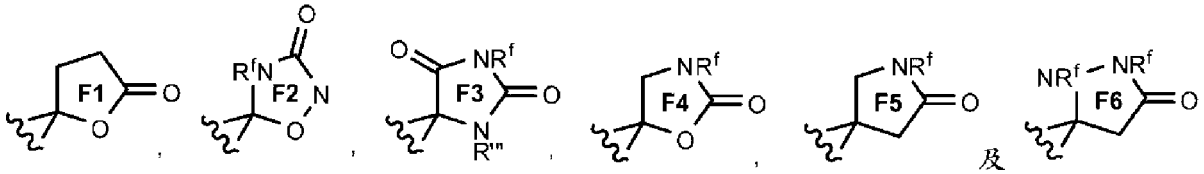
x為0, 1或2。

r為1或2。

結構式**I**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**I**之第一至第十五組變數之任一個中所述。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(I)**表示之化合物或其藥

學上可接受之鹽係獨立如上文在先前段落中所述；且環**F**係選自環**F1-F6**之任一個：



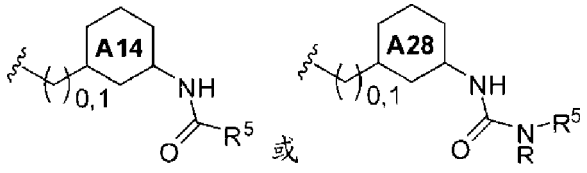
；

各環**F1-F6**係視情況且獨立地經取代；且

各R^f係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(XIA)**或**(XIB)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽均如上述；且

基團-$[C(R^{13}R^{14})]_x$-環**A**-Q^2-R^5係獨立為：



；其中：

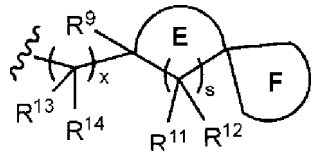
各環**A14**與**A28**係視情況且獨立地進一步經取代；且

結構式**(XIA)**與**(XIB)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(XIA)**與**(XIB)**之第一至第十一組變數之任一個中所述。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(XIA)**或**(XIB)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽係獨立如上文在先前段落中所述；且R^5為視情況經取代之C_1-C_6烷基；視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。明確言之，R^5為視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形

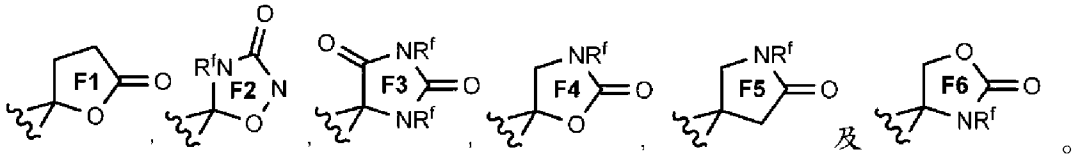
成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。

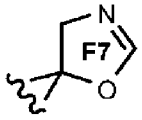
於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：  。

環**E**為C_4-C_{10}非芳族碳環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

環**F**為4-8員非芳族雜環，視情況被J^{E1}之一或多種情況取代。環**F**之特殊實例包括：



另外之實例包括  。各環**F1-F7**係視情況且獨立地經取代。關於環**F** (包括環**F1-F7**)之舉例取代基係包括鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

R^f係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

s為0, 1或2。

x為0, 1或2。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(I)**或**(IA)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中：

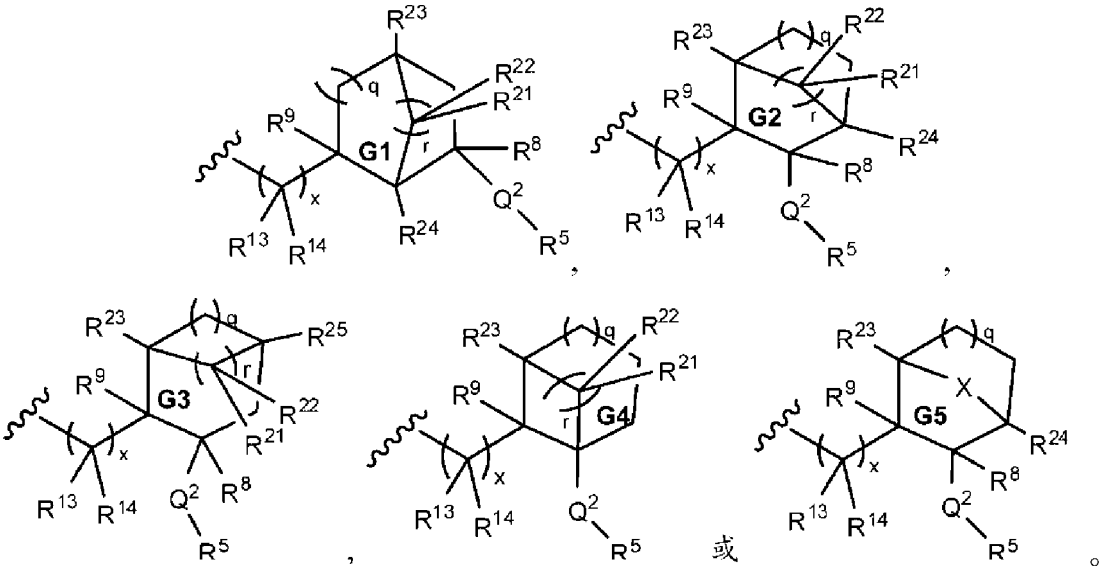
環**E**為C_4-C_8非芳族碳環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

其他變數係個別且獨立地如先前段落中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：



各環**G1-G4**係獨立為5-10員非芳族橋接環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

環**G5**為5-10員非芳族橋接環，視情況進一步被J^B之一或多種情況取代。

X為-O-、-S-或-NR^g-。

R^8與R^9係各獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。明確言之，R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)- N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)- (C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

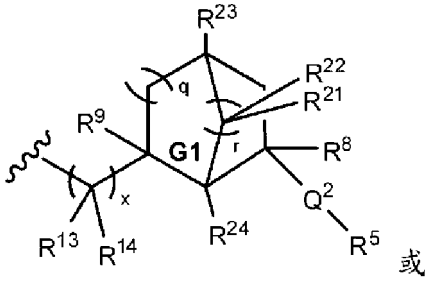
R^g為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

q為0, 1或2；x為0, 1或2；且r為1或2。

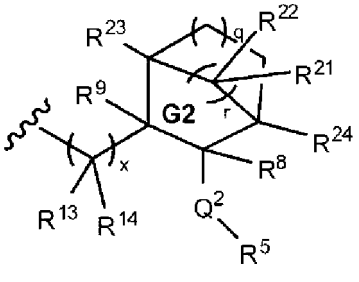
其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**、其藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：



或



，

其中環**G1**與**G2**係個別且獨立地為5-10員非芳族橋接環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{21}, R^{22}, R^{23}及R^{24}係各獨立為-H、鹵素、-OH或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-
、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2NR'-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。或者，Q^2係獨立為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-
、-OC(O)NR-、-$CO_2S O_2$-、-P(O)$_2$O-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。或者，Q^2係獨立為-O-或-CO_2-。

在一些具體實施例中，環**E**與**G** (包括**G1-G5**)係視情況且獨立地進一步被J^A(對於碳環)或J^B(對於雜環)之一或多種情況取代，其中各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5，且其中：

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-

、-NRC(O)NR-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO$_2$-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$NR'-、-NRSO$_2$NR'-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-；且Y^{1}係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO$_2$-、-SO$_2$NR'-、-NRSO$_2$-或-NRSO$_2$NR'-。

或者：Q^{1}係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-

、-NRC(O)NR-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO$_2$-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$NR'-、-NRSO$_2$NR'-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-；且Y^{1}係獨立為-O-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO$_2$-或-OC(O)NR-。

於又再另一項具體實施例中，Q^{1}與Y^{1}係各獨立如上文在先前段落中所述，且：

R^{5}係獨立為i) -H；ii) C$_1$-C$_6$-脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C$_3$-C$_8$非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代；且

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-OCONHR^c、-NHC(O)NHC(O)OR^b、-N(CH$_3$)R^c、-N(CH$_3$)C(O)R^b、-C(O)N(CH$_3$)R^c、-N(CH$_3$)C(O)NHR^c、-N(CH$_3$)C(O)OR^b、-

$OCON(CH_3)$- R^c 、 $-C(O)NHCO_2R^b$ 、 $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$ 、 $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$ 、 $-NHSO_2R^b$ 、 $-SO_2NHR^b$ 、 $-SO_2N(CH_3)R^b$ 及 $-N(CH_3)SO_2R^b$ 。

在一些特殊具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**表示，其中：

R^1 為-H。

R^2 為 -H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 或 $-NH_2$ 。明確言之， R^2 為 -H 或 $-CH_2OH$ 。

R^3 為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。或者，R^3 為-H、-F或-Cl。

Z^1 為-H、-F或-Cl。

Z^2 為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Z^3 為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

R^5 為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；v)視情況經取代之苯基；vi)視情況經取代之5-6員雜芳基環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環；且

該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$ 、 $-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、$-NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之C_3-C_7非芳族碳環、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-7員

非芳族雜環；及視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之苯基；且

其中以R^5表示之各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

其餘變數，包括R^4，其包括以環**E**與**F**表示之螺環，或以環**G1**-**G5**表示之橋接環，係個別且獨立地如前述四項具體實施例之任一項中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係藉由結構式**(IA)**或**(I)**所呈現，其中變數之意義係個別且獨立地如前述具體實施例中所述，惟：

Z^2為-H；

Z^3為-H；

R^5係獨立為：i) -H，或ii) C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、4-8員非芳族雜環、苯基及5-6員雜芳基；

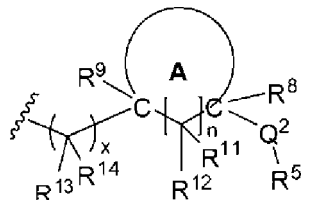
其中在以R^5表示之C_1-C_6-烷基之取代基中所引述之各該烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之

組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

其中在以R^5表示之C_1-C_6-烷基之取代基中所引述之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，各環**E**、**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各環**E**、**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：  。

環**A**為非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^8視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^9視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^{11}視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，其中各該碳環係獨立地且視情況被J^A之一或多種情況取代，且其中各碳環係獨立地且視情況被J^B之一或多種情況取代。

R^1為-H。

R^2為-H、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。明確言之，R^2為-H或-CH_2OH。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基(例如-CH_3或-C_2H_5)或C_{1-4}鹵烷基(例如-CF_3)。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Z^3為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Q^2係獨立為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-$P(O)_2O$-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Y^1為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-$P(O)_2O$-或-CO_2SO_2-。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之

C_3-C_7非芳族碳環；iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；v)視情況經取代之苯基；vi)視情況經取代之5-6員雜芳基環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環；且

該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、-NRCO_2(C_1-C_4烷基)、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之C_3-C_7非芳族碳環、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-7員非芳族雜環；及視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之苯基；

其中以R^5表示之各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_6烷氧基。

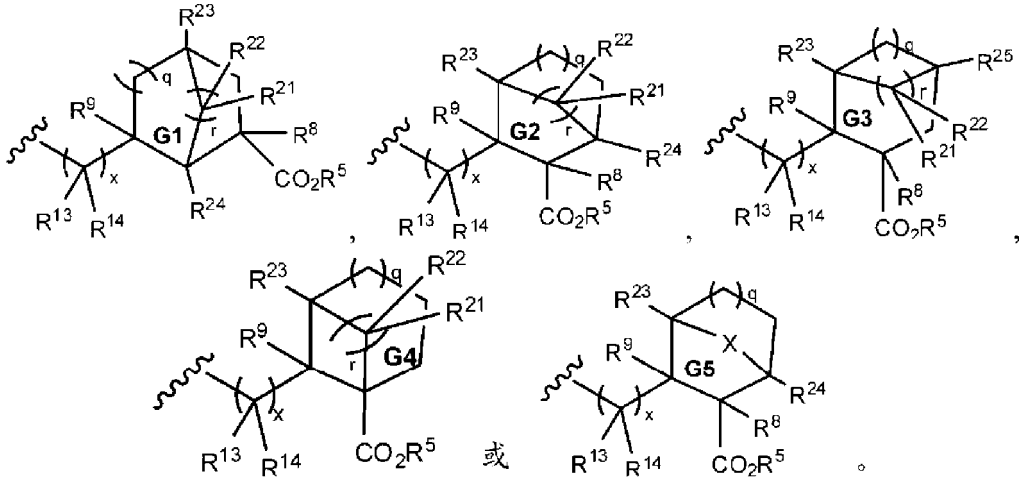
各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

n為0或1。

x為0或1。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為： 

各環**G1-G4**係獨立為5-10員非芳族橋接碳環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代，且環**G5**為5-10員非芳族橋接雜環，視情況進一步被J^B之一或多種情況取代。

X為-O-、-S-或-NR^g-。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基

或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)-(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

R^g為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

q為0, 1或2。

r為1或2。

其餘變數係個別且獨立地如上文在先前述段落中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中變數係個別且獨立地如上文在先前段落中所述，惟下文所述者除外：

R^1為-H。

R^2為-H。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H。

Z^3為-H。

X為-O-。

R^5為-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之苯基。

各R^8係獨立為-H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-

C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基或-O(C_1-C_4烷基)。

各R^9, R^{13}及R^{14}係獨立為-H或C_1-C_4烷基。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基及-O(C_1-C_6烷基)。明確言之，R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

各環**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_4烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_4烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**I-V**（後文指稱結構式**I-IV**係包括結構式**I**、**IA**、**II**、**III**、**IV**及**V**)與**XI(A)-XIV**（後文指稱結構式**XI(A)-XIV**係包括結構式**XIA**、**XIB**、**XIIA**、**XIIB**、**XIII**及**XIV**)之任一個表示，其中，於其中變數之意義係獨立如前文在任何具體實施例中所述，惟R^3為C_{1-6}烷基，譬如甲基或乙基。

於又再另一項具體實施例中，本發明係針對利用任何化合物，選自圖3、4、5、6、7及8中所描繪之化合物，或其藥學上可接受之鹽，以供上述任何用途。

在一些具體實施例中，化合物係以結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個表示，且變數係各獨立如圖1-8之化合物中所描繪。

於又再另一項具體實施例中，本發明係針對利用具體實施例之任一項中所述之化合物，包括關於上述結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之變數之各種組合，或其藥學上可接受之鹽，以供上述任何用途，其條件是，當R^3為-Cl，Z^1為-F，且Z^2為-H時，則R^4不為2-NH_2-環己基。

於又再另一項具體實施例中，本文中所述之化合物或其藥學上可接受之鹽可用以在生物試樣(例如受感染之細胞培養物)中或在人類中降低病毒力價(例如在病患中之肺臟病毒力價)。

於本文中使用之"流感病毒所媒介之症狀"、"流感傳染病"或"流感"術語，係可交換使用，以意指因被流感病毒感染所造成之疾病。

流感為一種因流感病毒所造成而會影響鳥類與哺乳動物之傳染病。流感病毒為族群正黏病毒科之RNA病毒，其包括五個種屬：流感病毒A、流感病毒B、流感病毒C、傳染性鮭魚貧血病毒(Isavirus)及托高土(Thogoto)病毒。流感病毒A種屬具有一個物種，A型流感病毒，其可被細分成不同血清型，以對此等病毒之抗體回應為基礎：H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3及H10N7。流感病毒B種屬具有一個物種，B型流感病毒。B型流感幾乎只感染人類，且比流感A較為不常見。流感病毒C種屬具有一個物種，流感病毒C病毒，其會感染人類與豬，且可能會造成嚴重病症與地方流行病。但是，流感病毒C係比其他類型較不常見，且通常似乎會造成兒童中之溫和疾病。

在本發明之一些具體實施例中，流感或流感病毒係與流感病毒A或B有關聯。在本發明之一些具體實施例中，流感或流感病毒係與流感病毒A有關聯。在本發明之一些特殊具體實施例中，流感病毒A為H1N1、H2N2、H3N2或H5N1。

在人類中，流感之常見病徵為急冷、發熱、咽炎、肌肉疼痛、嚴重頭痛、咳嗽、虛弱及一般不適。在更嚴重情況中，流感會造成肺炎，其可為致命性，特別是在幼小兒童與年長者中。雖然其經常係與一般感冒混淆，但流感係為遠更嚴重疾病，且係因不同類型病毒所造成。流感可產生噁心與嘔吐，尤其是在兒童中，但此等病徵係更顯示

無關聯胃腸炎之特徵，其有時係被稱為"胃流感"或"24-小時流感"。

流感之病徵可十分突然地在感染後一至二天開始。最初病徵通常為急冷或急冷感覺，但發熱在早期感染中亦為常見，具有體溫範圍為38-39℃(大約100-103℉)。許多人係生病如此嚴重以致臥床休息數天，伴隨著痠痛與疼痛在其整個身體中，在其背部與雙腳中係為更嚴重。流感之病徵可包括：身體痠痛，尤其是關節與喉嚨，極端寒冷與發熱、疲勞、頭痛、刺激性流淚，變紅之眼睛、皮膚(尤其是臉部)、嘴巴、喉嚨及鼻子，腹痛(在具有B型流感之兒童中)。流感之病徵為非專一性，與許多病原("似流感"病症)重疊。通常需要實驗室數據以確認診斷。

"疾病"、"病症"及"症狀"術語可於此處交換地使用，以指稱流感病毒所媒介之醫學或病理學症狀。

於本文中使用之"病患"與"病人"術語，可交換使用。"病患"與"病人"兩術語，係指動物(例如鳥，譬如雞、鵪鶉或火雞，或哺乳動物)，特別是"哺乳動物"，包括非靈長類動物(例如乳牛、豬、馬、綿羊、兔子、天竺鼠、大白鼠、貓、狗及老鼠)與靈長類動物(例如猴子、黑猩猩及人類)，及更特別是人類。於一項具體實施例中，病患為非人類動物，譬如農場動物(例如馬、乳牛、豬或綿羊)或寵物動物(例如狗、貓、天竺鼠或兔子)。於一項較佳具體實施例中，病患為"人類"。

於本文中使用之"生物試樣"一詞，係包括但不限於細胞培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

於本文中使用之"感染多重度"或"MOI"係為感染劑(例如噬菌體或病毒)對感染標的(例如細胞)之比例。例如，當指稱一組以感染病毒粒

子接種之細胞時，感染多重度或MOI係為藉由經沉積於井中之感染病毒粒子數目除以存在於該井中之標的細胞數目所定義之比例。

於本文中使用之"流感病毒複製之抑制"一詞，包括降低病毒複製之量(例如降低達至少10%)與病毒複製之完成遏制(意即在病毒複製之量上100%降低)兩者。在一些具體實施例中，流感病毒之複製係被抑制達至少50%，至少65%，至少75%，至少85%，至少90%或至少95%。

流感病毒複製可藉此項技藝中已知之任何適當方法度量。例如，在生物試樣(例如受感染之細胞培養物)中或在人類中之流感病毒力價(例如在病患中之肺臟病毒力價)可被度量。更明確言之，關於細胞為基礎之檢測，於各情況中，細胞係於活體外培養，病毒係於試劑存在或不存在下被添加至培養物中，且在適當長度之時間後，評估病毒依賴性終點。關於典型檢測，可使用Madin-Darby犬科動物腎臟細胞(MDCK)與標準組織培養物修改之流感品系A/Puerto Rico/8/34。可使用於本發明中之第一種類型之細胞檢測係依受感染標的細胞之死亡而定，其係為一種稱為細胞病變作用(CPE)之過程，其中病毒感染會造成細胞資源之耗盡與細胞之最後溶胞作用。在第一種類型之細胞檢測中，於微滴定板井中之低分率之細胞係受到感染(典型上為1/10至1/1000)，該病毒係被允許進行經過數回合複製，歷經48-72小時，然後，細胞死亡之量係使用細胞ATP含量上之降低而度量，相較於未被感染之對照組。可於本發明中採用之第二種類型之細胞檢測係依病毒專一RNA分子在受感染細胞中之繁殖而定，其中RNA含量係直接地使用分枝鏈DNA雜合作用方法(bDNA)度量。在第二種類型之細胞檢測中，低數目之細胞最初係於微滴定板之井中被感染，該病毒係被允許在受感染細胞中複製，且擴散至細胞之其他範圍，然後使細胞溶解，

且度量病毒RNA含量。此項檢測係於早期停止，通常在18-36小時之後，同時所有標的細胞仍然存活著。病毒RNA係以下述方式定量，雜合至經固定至檢測板之井之特定寡核苷酸探針，然後藉由以經連結至報告子酵素之其他探針進行雜合作用而放大信號。

於本文中使用之"病毒力價(titer)(或滴定度(titre))"係為病毒濃度之一種度量方式。力價測試可採用連續稀釋，以自固有地僅以正或負評估之分析程序獲得大概定量資訊。力價係相應於仍然產生正讀數之最高稀釋因子；例如，在最初8種序列兩倍稀釋液中之正讀數係轉化成1:256之力價。特殊實例為病毒力價。為測定力價，故製備數種稀釋液，譬如10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, ..., 10^{-8}。仍然會感染細胞之病毒之最低濃度係為病毒力價。

於本文中使用之"治療"、"治療作業"及"進行治療"術語，係指治療與預防處理兩者。例如，治療處理包括降低或改善流感病毒所媒介症狀之進展、嚴重性及/或延續時間，或改善由於一或多種療法(例如一或多種治療劑，譬如本發明之化合物或組合物)之投藥所造成流感病毒所媒介症狀之一或多種病徵(特別是一或多種可識別病徵)。在特殊具體實施例中，治療處理包括改善流感病毒所媒介症狀之至少一種可度量物理參數。在其他具體實施例中，治療處理包括抑制流感病毒所媒介症狀之進展，以物理方式藉由例如可識別病徵之安定化作用，以生理學方式藉由例如物理參數之安定化作用，或兩者。在其他具體實施例中，治療處理包括流感病毒所媒介感染之降低或安定化作用。抗病毒藥物可被使用於社區環境中，以治療已經具有流感之人們，而降低病徵之嚴重性及降低其生病之天數。

"化學療法"一詞係指利用藥療法，例如小分子藥物(而非"疫苗")以治療病症或疾病。

於本文中使用之"預防"或"預防用途"及"預防治療"術語，係指任何醫療或公共衛生程序，其目的係為預防而非治療或治癒疾病。於本文中使用之"預防"、"預防作業"及"進行預防"術語，係指降低獲得或發展特定症狀之危險，或在並未生病但已經或可能接近具有該疾病之人們之病患中，降低或抑制該症狀之復發。"化學預防法"一詞係指利用藥療法，例如小分子藥物(而非"疫苗")以預防病症或疾病。

於本文中使用之預防用途係包括在其中已檢出爆發之狀況中之用途，以在其中處於嚴重流感併發症高危險下之一大群人係與彼此密切接觸生活之地方(例如在醫院病房、托兒所、監獄、看護所等)中預防接觸傳染或感染之擴散。其亦包括在以下個體群中之用途，該個體群係需要保護以防止流感，但其在接種疫苗之後並未獲得保護(例如歸因於弱免疫系統)，或當疫苗對於彼等係為無法取得時，或當其係由於副作用而不能夠獲得疫苗時。其亦包括在接種疫苗之後兩週期間之用途，因為在該期間內，疫苗仍然無效。預防用途亦可包括治療伴隨著流感而並未生病或不被認為是處於關於併發症高危險下之人們，以對和彼等密切接觸之高危險人員(例如保健工作者、看護所工作者等)降低被流感感染及將流感傳給此等人員之機會。

根據美國CDC，流感"爆發"係被定義為在48至72小時期間內發生之急性發熱呼吸道病症(AFRI)之突然增加，於彼此緊密接近之一組人中(例如在支援性居處安排場所之相同區域中，於相同家庭中等)，超過正常背景發生率，或當被分析之個體群中之任何病患對流感測試為陽性時。藉任何測試方法之經確認流感之一個病例係被認為是爆發。

"群集"係被定義為在48至72小時期間內發生之AFRI之三個或更多個病例之組群，於彼此緊密接近之一組人中(例如在支援性居處安排場所之相同區域中，於相同家庭中等)。

於本文中使用之"指標病例"、"初次病例"或"第一號感染者"係為流行病學研究之個體群試樣中之最初病患。當一般性地使用以指稱流行病學研究中之此種病患時，該術語並未用大寫。當該術語係用以在特定研究上之報告內指稱特定人員替代該人員之名稱時，該術語係被大寫成第一號感染者(Patient Zero)。科學家經常搜尋指標病例以測定疾病如何擴散，及在爆發之間何種帶病源會控制疾病。應注意的是，指標病例為顯示爆發存在之第一個病患。可發現較早期病例，並分類為第一期、第二期、第三期等。

於一項具體實施例中，本發明之方法係為對具有由於被流感病毒感染所造成併發症傾向之病患(特別是人類)之預防或"先取"措施。於本文中使用之"先取"一詞，如在例如先取用途、"先取方式"等中，係為在其中"指標病例"或"爆發"已被確認之狀況中之預防用途，以預防感染在社區或個體群之其餘部份中之擴散。

於另一項具體實施例中，本發明之方法係被應用為對社區或個體群成員(特別是人類)之"先取"措施，以預防感染之擴散。

於本文中使用之"有效量"係指足以引出所要生物回應之量。於本發明中，所要之生物回應係為抑制流感病毒之複製，降低流感病毒之量，或降低或改善流感病毒感染之嚴重性、延續時間、進展或展開，預防流感病毒感染之進展，預防與流感病毒感染有關聯病徵之復發、發展、展開或進展，或增強或改善抵抗流感傳染病之另一種所使用療法之預防或治療作用。經投予病患之化合物之精確量係依投藥模式、感染之類型與嚴重性，及依病患特徵，譬如一般健康狀態、年齡、性別、體重及對藥物之容許度而定。熟練技師係能夠依此等及其他因素而決定適當劑量。當與其他抗病毒劑共同投藥時，例如當與抗-流感藥物共同投藥時，第二種藥劑之"有效量"係依所使用藥物之類型而

定。對於經許可之藥劑，適當劑量係為已知，且可由熟練技師，根據病患之症狀、被治療症狀之類型及本文中所述被使用化合物之量作調整。在未明確地指出量之情況中，應假定為有效量。例如，本文中所述之化合物可針對治療或預防治療而以大約0.01至100毫克/公斤體重/天間之劑量範圍投予病患。

一般而言，劑量服用法可根據多種因素作選擇，包括被治療之病症與病症之嚴重性；所採用特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；所採用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；病患之腎與肝功能；及所採用之特定化合物或其鹽、治療之延續時間；與所採用特定化合物合併或同時使用之藥物，及醫學技藝上習知之類似因素。熟練技師可容易地決定及開立所需要本文中所述化合物之有效量，以治療、預防、抑制(完全或部份)或遏制疾病之進展。

本文中所述化合物之劑量，其範圍可涵蓋從約0.01至約100毫克/公斤體重/天、約0.01至約50毫克/公斤體重/天、約0.1至約50毫克/公斤體重/天或約1至約25毫克/公斤體重/天之間。應明瞭的是，每天總量可以單一劑量投予，或可以多次服藥投予，譬如一天兩次(例如每12小時)、一天三次(例如每8小時)或一天四次(例如每6小時)。

關於治療處理，本文中所述之化合物可在例如病徵(例如鼻塞、咽喉炎、咳嗽、痠痛、疲勞、頭痛及急冷/出汗)展開之48小時內(或在40小時或低於2天或低於1.5天內，或在24小時內)，被投予病患。治療處理可持續歷經任何適當延續時間，例如歷經5天、7天、10天、14天等。關於在社區爆發期間之預防治療，本文中所述之化合物可在例如指標病例中之病徵展開之2天內，被投予病患，且可持續歷經任何適當延續時間，例如歷經7天、10天、14天、20天、28天、35天、42

天等。

各種類型之投藥方法可於本發明中採用，且係於下文在其標題為"投藥方法"之段落中詳細描述。

組合療法

有效量可在本發明之方法或醫藥組合物中達成，採用結構式**I-V**(例如結構式**I, IA, II, III, IV**及**V**)與**XI(A)-XIV** (例如結構式**XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII**及**XIV**)之任一個之化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)，單獨或併用另一種適當治療劑，例如抗病毒劑或疫苗。當採用"組合療法"時，有效量可使用第一種量之結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物(例如水合物)，與第二種量之另一種適當治療劑(例如抗病毒劑或疫苗)而達成。

於本發明之另一項具體實施例中，結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物，及該其他治療劑，係各以有效量投予(意即若單獨投予，則各以治療上有效之量)。於另一項具體實施例中，結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物，及該其他治療劑，係各以單獨不會提供治療作用之量(亞治療劑量)投予。於又再另一項具體實施例中，結構式**I-V**與**XI(A)- XIV**之任一個之化合物可以有效量投予，而該其他治療劑係以亞治療劑量投予。於又另一項具體實施例中，結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物可以亞治療劑量投予，而該其他治療劑例如適當癌症-治療劑係以有效量投予。

於本文中使用之"併用"或"共同投藥"術語可交換地使用，以指使用一種以上之療法(例如一或多種預防及/或治療劑)。此等術語之使用並未限制其中將療法(例如預防及/或治療劑)投予病患之順序。

共同投藥係涵蓋以基本上同時方式投予共同投藥之化合物之第

一種與第二種量，譬如在單一醫藥組合物中，例如具有固定比例之第一種與第二種量之膠囊或片劑，或對於每一個在多個、個別膠囊或片劑中。此外，此種共同投藥亦涵蓋以相繼方式，以任一順序利用各化合物。

於一項具體實施例中，本發明係針對關於在生物試樣或病患中抑制流感病毒複製，或關於在病患中治療或預防流感病毒感染，使用結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**中任一個之本發明化合物或醫藥組合物之組合治療方法。因此，本發明之醫藥組合物亦包括含有本發明流感病毒複製之抑制劑且併用會顯示抗-流感病毒活性之抗病毒化合物者。

本發明之化合物與組合物之使用方法亦包括將以下之化學療法，其具有結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物或組合物，或具有本發明化合物或組合物與另一種抗病毒劑及接種疫苗之組合，和流感疫苗合併。

當共同投藥係涉及第一種量之任何結構式**I-V**與**XI(A)- XIV**之化合物與第二種量之另一種治療劑之個別投予時，此等化合物係在時間上足夠接近地投予以具有所要之治療效果。例如，在可造成所要治療效果之各投藥間之期間，其範圍可涵蓋從數分鐘至數小時，且可考量各化合物之性質決定，譬如功效、溶解度、生物利用率、血漿半生期及動力學作用形態。例如，結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**之任一個之化合物及第二種治療劑可以任何順序，在彼此之約24小時內，在彼此之約16小時內，在彼此之約8小時內，在彼此之約4小時內，在彼此之約1小時內，或在彼此之約30分鐘內投予。

更明確言之，第一種療法(例如預防或治療劑，譬如本發明之化合物)可在對病患投予第二種療法(例如預防或治療劑，譬如抗癌劑)之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6

小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週前)，共同地，或之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週後)投予。

應明瞭的是，共同投予第一種量之結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**中任一個之化合物與第二種量之另一種治療劑之方法，可造成經增強或增效之治療作用，其中合併之作用係大於由於個別投予第一種量之結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**中任一個之化合物與該第二種量之其他治療劑所造成之相加作用。

於本文中使用之"增效"一詞係指本發明化合物與另一種療法(例如預防或治療劑)之組合，其係比療法之相加作用更有效。療法之組合(例如預防或治療劑之組合)之增效作用可允許使用一或多種療法之較低劑量，及/或對病患較不頻繁投予該療法。利用療法(例如預防或治療劑)之較低劑量及/或較不頻繁地投予該療法之能力，可降低伴隨著對病患投予該療法之毒性，而不會降低該療法在預防、處理或治療病症上之功效。此外，增效作用可造成藥劑在預防、處理或治療病症上之經改良功效。最後，療法之組合(例如預防或治療劑之組合)之增效作用可避免或降低伴隨著單獨使用任一種療法之不利或不想要之副作用。

當使用結構式**I-V**與**XI(A)-XIV**中任一個之本發明化合物之組合療法係併用流感疫苗時，此兩種治療劑可被投予，以致在各投藥間之期間可為較長(例如數天、數週或數個月)。

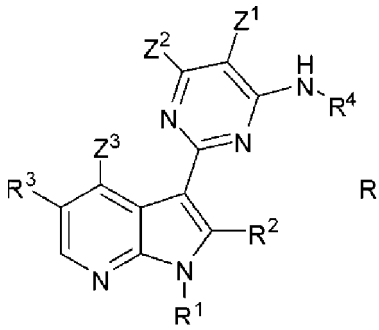
增效作用之存在可使用關於評估藥物交互作用之適當方法測定。適當方法包括例如S形-Emax方程式(Holford, N.H.G.與Scheiner,

L.B., Clin. Pharmacokinet. 6：429-453 (1981))、Loewe相加作用方程式(Loewe, S.與Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114：313-326 (1926))及中間作用方程式(Chou, T.C.與Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22：27-55 (1984))。上文所指之各方程式可伴隨著實驗數據應用，以產生相應圖表，以幫助評估藥物組合之作用。與上文所指方程式有關聯之相應圖表係個別為濃度-作用曲線、等效圖曲線及組合指數曲線。

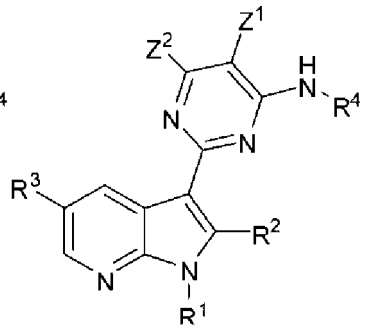
可與本文中所述化合物共同投藥之特殊實例，包括神經胺酸苷酶抑制劑，譬如歐西塔米爾(oseltamivir)(Tamiflu®)與贊那米爾(Zanamivir)(Rlenza®)，病毒離子通道(M2蛋白質)阻斷劑，譬如金剛胺(Symmetrel®)與金剛烷乙胺(Flumadine®)，及在WO 2003/015798中所述之抗病毒藥物，包括由日本Toyama化學所發展之T-705 (亦參閱Ruruta等人，抗病毒研究，82：95-102 (2009), "T-705 (法匹拉韋(flavipiravir))及相關化合物：RNA病毒感染之新穎廣效抑制劑")。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物可與傳統流感疫苗共投藥。

本發明化合物

本發明之另一方面通常係關於一些化合物。於一項具體實施例中，本發明一般係關於以結構式**(IA)**或**(I)**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽：



(IA)



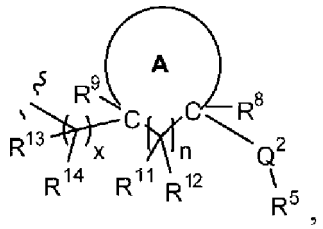
(I)

關於本發明化合物之結構式**(I)**與**(IA)**之變數之第一個亞組係如下

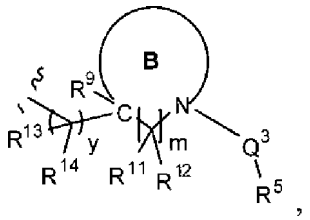
述：

R^1為-H、C_1-C_6烷基、-$S(O)_2$-R"或-C(O)OR"。明確言之，R^1為-H或$S(O)_2$-R"。明確言之，R^1為-H或-$S(O)_2$-(苯基)，其中苯基係視情況被一或多個選自C_1-C_6烷基與C_1-C_6鹵烷基所組成之組群取代。更明確言之，苯基係視情況被一或多個選自-CH_3與-CF_3(例如在其對位上)所組成之組群取代。明確言之，R^1為-H或C_{1-6}烷基。明確言之，R^1為-H。

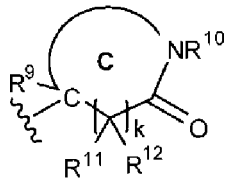
R^4為：



(A)，

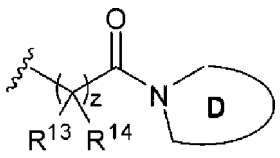


(B)，



(C)

或



(D)。

R"係獨立為：i) C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或ii) C_3-C_6碳環族基團、5-6員雜芳基或苯基，各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、硝基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。明確言

之，R"係獨立為視情況經取代之5-6員雜芳基或視情況經取代之苯基。明確言之，R"係獨立為苯基，視情況被一或多個獨立選自C_1-C_6烷基與C_1-C_6鹵烷基所組成組群之取代基取代。

Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, 環**A-D**, R*, R, R', R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}及J^{E1}之意義，包括特定意義及供其使用之取代基，係個別且獨立地如前文在關於本發明方法之結構式**(IA)**與**(I)**之第一組變數中所述。

數值p係獨立為1, 2, 3或4。明確言之，p係獨立為1或2。

當環**A**與**B**為3-6-員時，n與m係各獨立為0或1；且k係獨立為0, 1或2。或者，當環**A**與**B**為7-10-員時，n與m係各獨立為0, 1或2；且k係獨立為0, 1或2。

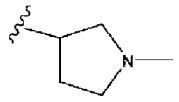
數值x與y係各獨立為0, 1或2。

數值z為1或2。

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5既非-H，亦非未經取代之C_1-C_6脂族基團。明確言之，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。明確言之，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NR-CO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2N(R)R^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NRR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之

原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。明確言之，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；或視情況經取代之4-8員非芳族雜環。

或者，其條件是，若環**A**與**B**係個別且獨立為5-或6員，R^1與R^2為-H，R^3為-Cl，Z^2為-H，且Z^1為-F，則Q^2-R^5與Q^3-R^5係個別不為-H；且其條件是，環**B**-Q^3-R^5部份基團不為N-甲基-3-四氫吡咯基（  ）。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第二個亞組係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**I**之變數之第三個亞組係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第四個亞組係如下述：

R^2為-H或-CH_3。

R^3為-H、-F或-Cl。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第五個亞組係如下述：

R^2為-H。

R^3為-H或-Cl。

R^4係選自上文所描繪之式**A-D**。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第六個亞組係如下述：

各R^2、R^3及R^4係獨立如結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組、第二個亞組、第三個亞組、第四個亞組或第五個亞組中所述。

Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$；且Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷

基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第七個亞組係如下述：

各R^2、R^3及R^4係獨立如結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組、第二個亞組、第三個亞組、第四個亞組或第五個亞組中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN；且Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第八個亞組係如下述：

各R^2、R^3及R^4係獨立如結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組、第二個亞組、第三個亞組、第四個亞組或第五個亞組中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如上文關於變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第九個亞組係如下述：

各R^2、R^3及R^4係獨立如結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組、第二個亞組、第三個亞組、第四個亞組或第五個亞組中所述。

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

在關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十個亞組中，結構式**(IA)**與**(I)**之變數，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第

七、第八或第九個亞組所述；且在合適之情況下：

各R*係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；或iii) 3-7員碳環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_6烷基，其中各烷基係獨立且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$及-O(C_1-C_6烷基)；或視情況R'與R^5和彼等所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代；且

R"係獨立為苯基，視情況被一或多個獨立選自C_1-C_6烷基與C_1-C_6鹵烷基所組成組群之取代基取代。

在關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十一個亞組中，結構式**(IA)**與**(I)**之變數，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十個亞組所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；

視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十二個亞組中，結構式**(IA)**與**(I)**之變數，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十一個亞組所述；且當Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十三個亞組係如下述：

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之環。

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、$-CO_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-

NRC(O)- NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-$OCONR^bR^c$、-C(O)NRCO_2R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$及-$NRSO_2NR^cR^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

結構式**(IA)**與**(I)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二個亞組所述。

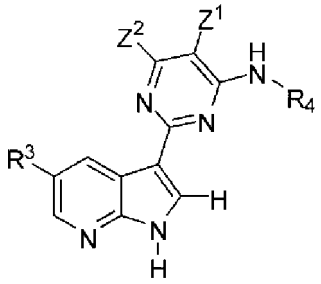
在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十四個亞組中，變數之意義係獨立如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之第十七組變數中所述。

在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十五個亞組中，變數之意義係獨立如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之第十八組變數中所述。

在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十六個亞組中，變數之意義係獨立如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之第十九組變數中所述。

在一些具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中R^1為-H或C_{1-6}烷基，且其中其餘變數之意義係獨立如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之任一個亞組中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般係關於以結構式**VI**表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽。



(**VI**)。

關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第一個亞組係如下述：

Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-CONH(C_1-C_6烷基)及-CON(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基(例如以C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)及-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**VI**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第二個亞組係如下述：

Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷

基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

結構式**VI**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第三個亞組係如下述：

Z^1為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$。明確言之，R^3為-H、-Cl或-F。明確言之，R^3為Cl。

結構式**VI**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第四個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第五個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三或第四個亞組中所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Q^2-R^5為$-OR^5$或$-NR'R^5$，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代；且

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第六個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在第五個亞組中所述；且當Q^3為-C(O)-時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；-

$NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第七個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三或第四個亞組中所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第八個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第七個亞組中所述；且

當Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-$

$C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第九個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三或第四個亞組中所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Q^2-R^5為$-OR^5$或$-NR'R^5$，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代；

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；及

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

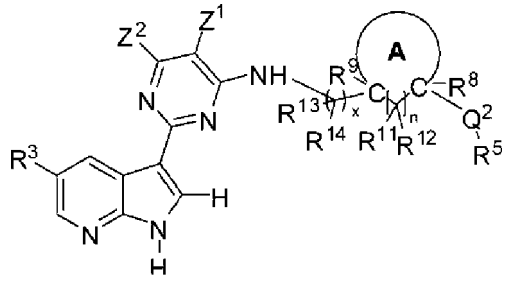
在關於本發明化合物之結構式**VI**之變數之第十個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第九個亞組中所述；且

當Q^3為-C(O)-或Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}

之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；-OR^b；-SR^b；-$S(O)R^a$；-SO_2R^a；-NR^bR^c；-$C(O)R^b$；-$C(O)OR^b$；-$OC(O)R^b$；-$NRC(O)R^b$；-$C(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)OR^b$；-$OCONR^bR^c$；-$C(O)NRCO_2R^b$；-$NRC(O)NRCO_2R^b$；-$C(O)NR(OR^b)$；-$SO_2NR^cR^b$；-$NRSO_2R^b$；及-$NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

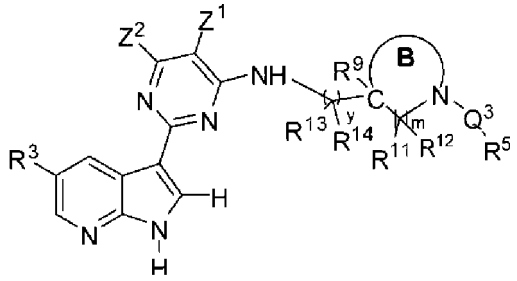
在結構式**VI**之變數之第十一個亞組中，關於結構式**VI**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十三個亞組中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般係關於以結構式**II, III, IV**及**V**之任一個表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽：

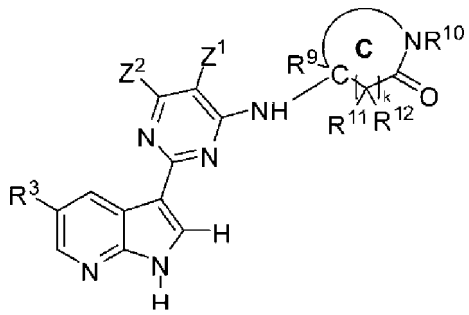


(II)

；

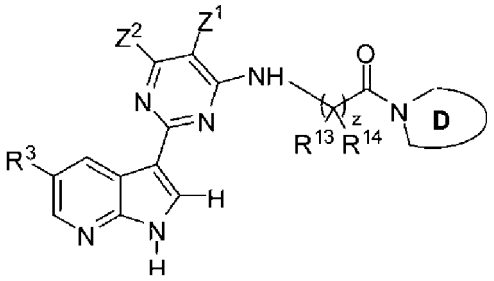


(III)



(IV)

及



(V)

；

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第一個亞組係

如下述：

各Q^2係獨立為-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

各Q^3係獨立為-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基(例如-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。明確言之，R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。明確言之，R^3為-H、-Cl或-F。明確言之，R^3為-Cl。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

式**II-V**之環**A-D**之定義，包括特定變數，係個別且獨立地如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之第一組變數所述，其中各環**A-D**係獨立為視情況經取代之4-7員環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第二個亞組係

如下述：

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第三個亞組係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第四個亞組係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl或-F。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第五個亞組係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl、-F、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**II, III, IV**及**V**之變數之第六個亞組係如下述：

Z^1為-H、-F或-CN。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨

立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

R^3為-H、-Cl或-F。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一個亞組所述。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第七個亞組中，關於結構式**II-V**之變數(惟R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}除外)之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一、第二、第三或第四個亞組中所述。

R^6與R^7係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-C_1-C_4烷基。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-C_1-C_4烷基，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第八個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第九個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八個亞組所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Q^2-R^5為-OR^5或-$NR'R^5$，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代；且

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第十個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第九個亞組所述；且在合適之情況下：

當Q^3為-C(O)-時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；-OR^b；-SR^b；-S(O)R^a；-SO_2R^a；-NR^bR^c；-C(O)R^b；-C(O)OR^b；-OC(O)R^b；-NRC(O)R^b；-C(O)NR^bR^c；-NRC(O)NR^bR^c；-NRC(O)OR^b；-$OCONR^bR^c$；-

$C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第十一個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八個亞組所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第十二個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第十一個亞組所述；且在合適之情況下：

當Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；-

$NRSO_2R^b$；及-$NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第十三個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八個亞組所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Q^2-R^5為-OR^5或-$NR'R^5$，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代；

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

其條件是，若Q^2與Q^3係個別且獨立為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**II-V**之變數之第十四個亞組中，關於結構式**II-V**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如上文關於結構式**II-V**之變數之第十三個亞組所述；且在合適之情況下：

當Q^3為-C(O)-或Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非

芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；-OR^b；-SR^b；-$S(O)R^a$；-SO_2R^a；-NR^bR^c；-$C(O)R^b$；-$C(O)OR^b$；-$OC(O)R^b$；-$NRC(O)R^b$；-$C(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)OR^b$；-$OCONR^bR^c$；-$C(O)NRCO_2R^b$；-$NRC(O)NRCO_2R^b$；-$C(O)NR(OR^b)$；-$SO_2NR^cR^b$；-$NRSO_2R^b$；及-$NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

結構式**II-V**之變數之第十五個亞組係如下述：

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A與兩個J^B個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之環。

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、-$NRSO_2NR$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、-$NRSO_2NR$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

Q^3係獨立為鍵結、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-$SO_2N(R)$-

、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

R^5為：i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取

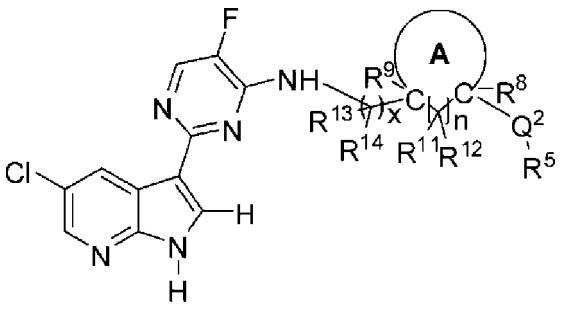
代；iii) C_3-C_8非芳族碳環或6-10員碳環族芳基，各視情況且獨立地被J^{C1}之一或多種情況取代；或iv) 4-8員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRC(O)OR^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$及$-NRSO_2NR^cR^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

環**A**為視情況且獨立地進一步被J^A之一或多種情況取代之C_3-C_8非芳族碳環。

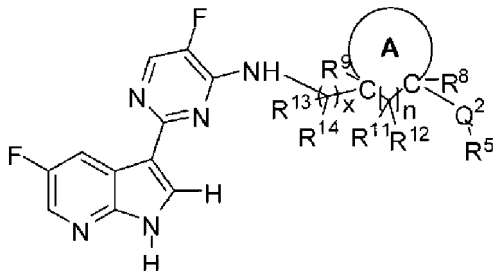
結構式**II-V**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**II-V**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四個亞組所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般係關於結構式**XI(A)**或**XI(B)**化合物，或其藥學上可接受之鹽。



(XIA)

或



(XIB)

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個亞組係

如下述：

各Q^2係獨立為-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)- NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

環**A**為5-7員非芳族碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**A**為5-7員非芳族碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**A**為5-7員碳環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷

基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

各R^9係獨立為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

其條件是，若Q^2-R^5為-OR^5或-NR'R^5，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第二個亞組係如下述：

環A, Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個亞組中所述。

變數x為0或1，且變數n為0或1。

結構式**XI(A)**或**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個

亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第三個亞組係如下述：

環A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第二個亞組中所述。

Q^2為-O-、-NR'-、-CO-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OCONR'-、-$NRSO_2$-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。明確言之，Q^2為-O-、-NH-、-$N(CH_3)$-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-$C(O)N(CH_3)$-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)C(O)$-、-NHC(O)-
NR'-、-$N(CH_3)C(O)NR'$-、-$NHCO_2$-、-$N(CH_3)CO_2$-、-OC(O)NR'-、-$NHSO_2$-、-$N(CH_3)SO_2$-、-SO_2NH-、-$SO_2N(CH_3)$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第四個亞組係如下述：

環A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第三個亞組中所述，

R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6-烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi)

5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a-$、$-SO_2R^a$、$-NHR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^c$、$-NHC(O)NHR^c$、$-NHC(O)OR^b$、$-OCONHR^c$、$-NHC(O)NHC(O)OR^b$、$-N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)R^b$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)NHR^c$、$-N(CH_3)C(O)OR^b$、$-OCON(CH_3)-R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、$-NHSO_2R^b$、$-SO_2NHR^b$、$-SO_2N(CH_3)R^b$及$-N(CH_3)SO_2R^b$。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第五個亞組係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第四個亞組中所述。

環**A**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$及$-CO_2(C_1$-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：H、鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

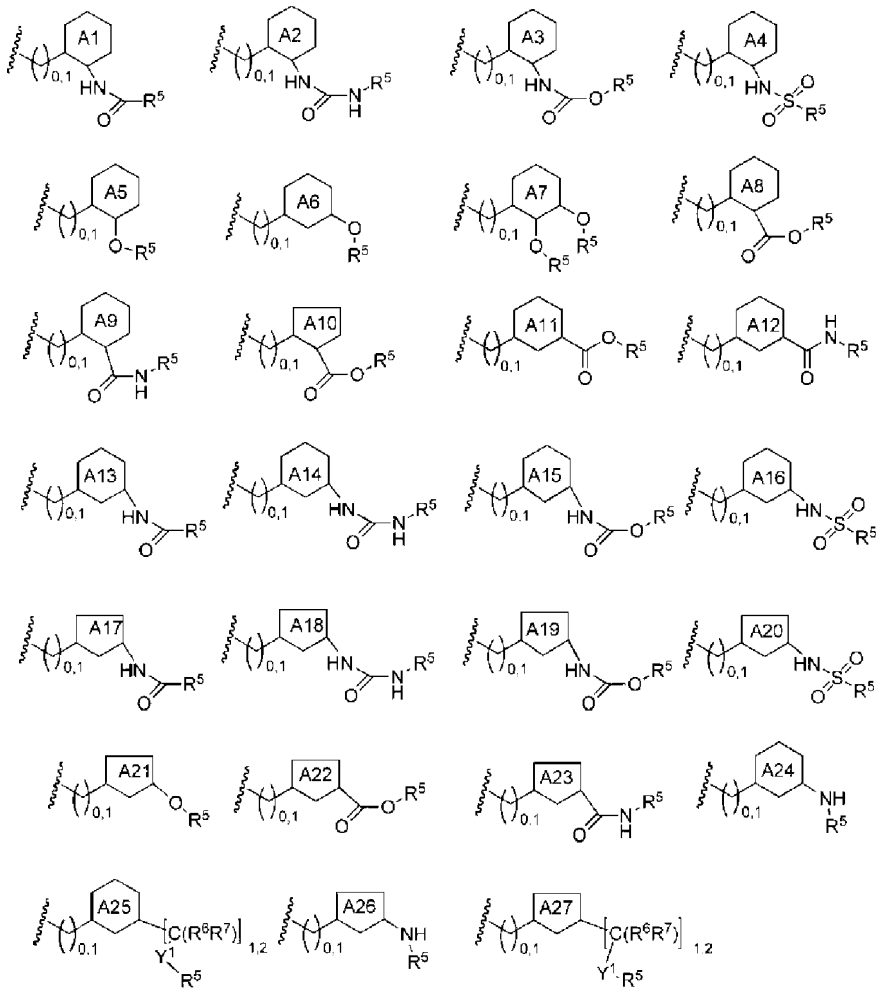
其條件是，若Q^2-R^5為-OR^5或-$NR'R^5$，則環**A**係進一步被J^A之一或多種情況而非-H取代。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第六個亞組係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第五個亞組中所述。

基團-$[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-環**A**-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一



其中各環**A1-A27**係獨立地且視情況進一步被一或多個取代基取代。

明確言之，環**A5, A6, A21, A24**及**A26**係各獨立地進一步被取代基之一或多種情況而非-H取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個亞組中之環**A**所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第七個亞組係如下述：

基團-[$CR^{13}R^{14}$]x-環**A**-Q^2-R^5, 環A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第六個亞組中所述。

各R^5係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或iii) C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；其中關於以R^5表示之脂族基團、碳環、雜環、苯基及雜芳基之取代基之各該烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-

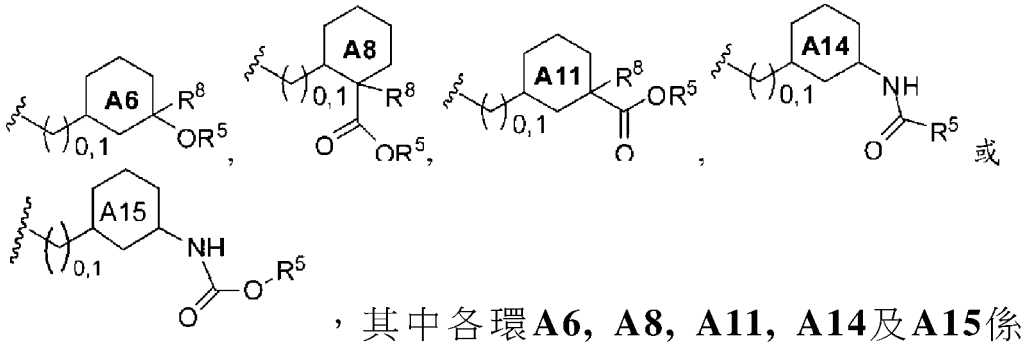
$CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基)及$C_1\text{-}C_4$烷氧基；且其中關於以R^5表示之$C_1\text{-}C_6$-脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$C_1\text{-}C_4$烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-CO(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基)及$C_1\text{-}C_4$烷氧基。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第八個亞組係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第七個亞組中所述。

基團$-[(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}]$-環**A**-$Q^2$-$R^5$係獨立選自下文所描繪者之一



，其中各環**A6, A8, A11, A14**及**A15**係視情況且獨立地進一步經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個亞組中之環**A**所述。

各R^8係獨立為鹵素、氰基、羥基、$C_1\text{-}C_4$烷基、$C_1\text{-}C_4$鹵烷基、$C_1\text{-}C_4$羥烷基、$C_2\text{-}C_4$烷氧烷基、$-O(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)或$-N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第九個亞組係如下述：

基團-$[CR^{13}R^{14}]_x$-環**A**-Q^2-R^5，環A，Q^2，R，R'，R^6，R^7，R^8，R^9，R^{11}，R^{12}，R^{13}，R^{14}，x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第八個亞組中所述。

各R^5係獨立為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環，其中該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環。以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之C_1-C_6烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

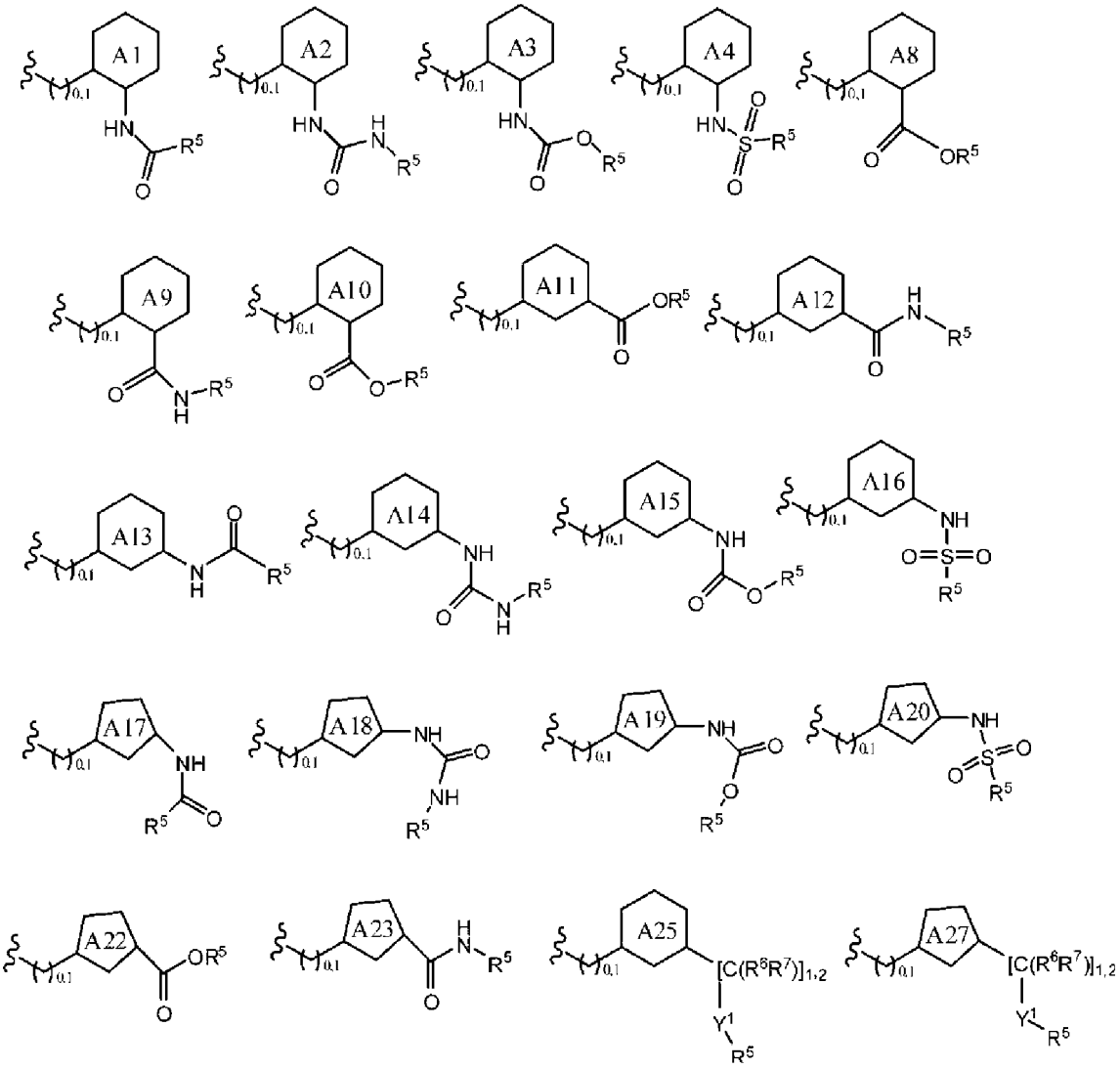
結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶

條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十個亞組係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第七個亞組中所述。

基團-$[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-環**A**-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一：



其中各環**A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25**及**A27**係獨立地且視情況進一步經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第

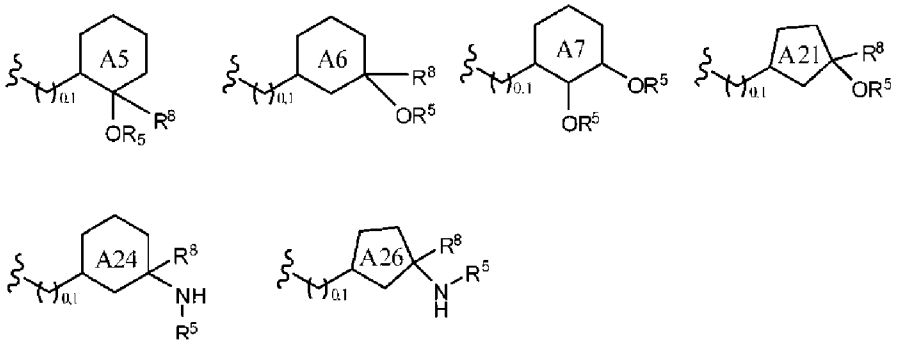
一個亞組中之環**A**所述。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十一個亞組係如下述：

Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x及n之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第七個亞組中所述。

基團-[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-環**A**-Q^2-R^5係獨立選自下文所描繪者之一：



其中各環**A5-A7, A21, A24**及**A26**係獨立地且視情況進一步經取代。適當取代基係如上文關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一個亞組中之環**A**所述。

各R^8係獨立為鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

結構式**XI(A)**與**XI(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十二個亞

組中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十三個亞組中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一個亞組中所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

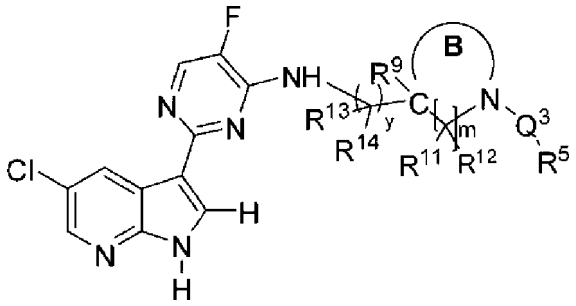
其條件是，若Q^2為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

在關於本發明化合物之結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十四個亞組中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十三個亞組中所述；且在合適之情況下：

當Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；-

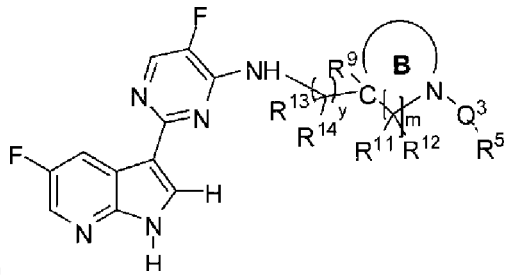
$C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之第十五個亞組中，關於結構式**XI(A)**與**XI(B)**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十三個亞組中，在結構式**(VI)**之變數之第十一個亞組中，或在結構式**(II)-(V)**之變數之第十五個亞組中所述。於另一項具體實施例中，本發明一般而言係關於結構式**XII(A)**或**XII(B)**化合物或其藥學上可接受之鹽。



(XIIA)

或



(XIIB),

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第一個亞組係如下述：

各Q^3係獨立為$-C(O)-$、$-CO_2-$、$-C(O)NR'-$、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-C(O)NRC(O)O-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

環**B**為4-7員非芳族雜環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-NHC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)C(O)(C_1$-C_6烷基)及$-CO_2R^b$；其中各該烷基與烯基

係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^9為-H或-CH_3。

R^{11}與R^{12}係各獨立為-H或-CH_3。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

其條件是，若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳

基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。明確言之，C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；-OR^b；-SR^b；-$S(O)R^a$；-SO_2R^a；-NR^bR^c；-$C(O)R^b$；-$C(O)OR^b$；-$OC(O)R^b$；-$NRC(O)R^b$；-$C(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)NR^bR^c$；-$NRC(O)OR^b$；-$OCONR^bR^c$；-$C(O)NRCO_2R^b$；-$NRC(O)NRCO_2R^b$；-$C(O)NR(OR^b)$；-$SO_2NR^cR^b$；-$NRSO_2R^b$；及-$NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第二個亞組係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}之意義。包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第一個亞組中所述。

變數y = 0或1。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第三個亞組係如下述：

環**B**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意

義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第二個亞組中所述。

Q^3係獨立為-C(O)-、$-CO_2-$、-C(O)NH-、$-C(O)N(CH_3)-$、-C(O)-NHC(O)O-、$-C(O)N(CH_3)C(O)O-$、$-SO_2-$、$-SO_2NH-$、$-SO_2N(CH_3)-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第四個亞組係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第三個亞組中所述。

R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6脂族基團(例如C_1-C_6-烷基或C_2-C_6烯基)，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代。

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NHR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^c$、$-NHC(O)NHR^c$、$-NHC(O)OR^b$、$-OCONHR^c$、$-NHC(O)NHC(O)OR^b$、$-N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)R^b$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)NHR^c$、$-N(CH_3)C(O)OR^b$、$-OCON(CH_3)-R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、$-NHSO_2R^b$、$-SO_2NHR^b$、$-SO_2N(CH_3)R^b$及-

$N(CH_3)SO_2R^b$。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第五個亞組係如下述：

Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第四個亞組中所述。

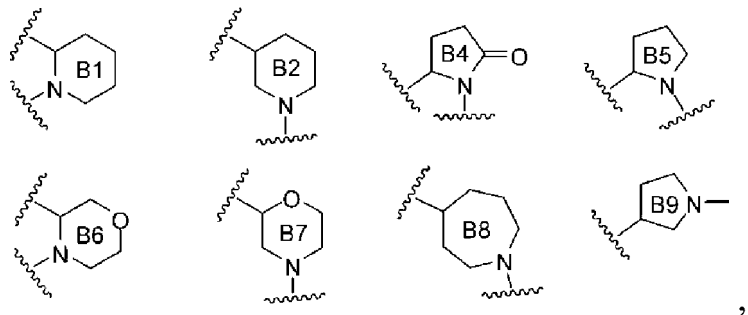
環**B**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第六個亞組係如下述：

Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第五個亞組中所述。

環**B**係獨立選自下文所描繪結構之一：



，

其中各環**B1**、**B2**及**B4-B9**係為視情況且獨立地經取代。適當取代基係獨立如上文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中之環**B**所述。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第七個亞組係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第六個亞組中所述。

各R^5係獨立為：i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或iii) C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；其中關於以R^5表示之脂族基團、碳環、雜環、苯基及雜芳基之取代基之各該

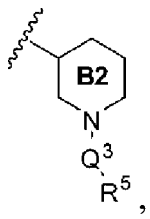
烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中關於以R^5表示之C_1-C_6-脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第八個亞組係如下述：

Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第七個亞組中所述。

基團-[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-環**B**-Q^2-R^5：



其中環**B2**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷

氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第九個亞組係如下述：

環**B**, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}及y之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第八個亞組中所述。

各R^5係獨立為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環，其中該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環。以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之C_1-C_6烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XII(A)**與**XII(B)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之第十組變數中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第十一個亞組中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一個亞組中所述；且在合適之情況下：

其條件是，若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；且

其條件是，若Q^3為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

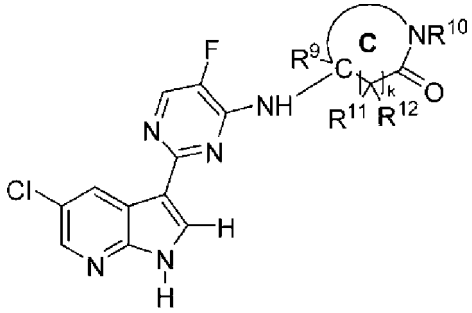
在關於本發明化合物之結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第十二個亞組中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第十一個亞組中所述；且在合適之情況下：

當Y^1為鍵結時，以R^5表示之C_1-C_6脂族基團係被J^{C1}之一或多種情況取代，其中J^{C1}係獨立選自：視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視

情況經取代之6-10-員碳環族芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；視情況經取代之5-10員雜芳基；$-OR^b$；$-SR^b$；$-S(O)R^a$；$-SO_2R^a$；$-NR^bR^c$；$-C(O)R^b$；$-C(O)OR^b$；$-OC(O)R^b$；$-NRC(O)R^b$；$-C(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)NR^bR^c$；$-NRC(O)OR^b$；$-OCONR^bR^c$；$-C(O)NRCO_2R^b$；$-NRC(O)NRCO_2R^b$；$-C(O)NR(OR^b)$；$-SO_2NR^cR^b$；$-NRSO_2R^b$；及$-NRSO_2NR^cR^b$；或視情況兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起係獨立地形成5-7-員環，其係視情況被J^{E1}之一或多種情況取代，且經稠合至彼等所連接之個別環。

在結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之第十三個亞組中，關於結構式**XII(A)**與**XII(B)**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第十三個亞組中，在結構式**VI**之變數之第十一個亞組中，或在結構式**II-V**之變數之第十五個亞組中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般而言係關於結構式**XIII**化合物或其藥學上可接受之鹽：



(XIII)。

關於本發明化合物之結構式**XIII**之變數之第一個亞組係如下述：

環**C**為5-7員非芳族雜環，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-NHC(O)-(C_1$-C_6烷基)、-

$N(C_1\text{-}C_6$烷基$)C(O)(C_1\text{-}C_6$烷基$)$及$\text{-}CO_2R^b$；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$\text{-}NH_2$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_6$烷基$)$、$\text{-}N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、$\text{-}OCO(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}CO(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}CO_2H$、$\text{-}CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基$)$及$C_1\text{-}C_4$烷氧基。明確言之，環**C**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、$C_1\text{-}C_4$烷基、$\text{-}O(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}NH_2$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}N(C_1\text{-}C_4$烷基$)_2$、$\text{-}C(O)(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}CO_2H$及$\text{-}CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基$)$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$\text{-}NH_2$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_6$烷基$)$、$\text{-}N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、$\text{-}OCO(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}CO(C_1\text{-}C_4$烷基$)$、$\text{-}CO_2H$、$\text{-}CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基$)$及$C_1\text{-}C_4$烷氧基。明確言之，環**C**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、$\text{-}NH_2$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_2$烷基$)$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_2$烷基$)_2$、$C_1\text{-}C_2$烷基、$C_1\text{-}C_2$鹵烷基、$C_1\text{-}C_2$羥烷基、$C_2\text{-}C_4$烷氧烷基、$C_1\text{-}C_2$烷氧基、$C_1\text{-}C_2$羥烷氧基、$C_1\text{-}C_2$鹵烷氧基、$C_2\text{-}C_4$烷氧基烷氧基、$\text{-}CO_2H$及$\text{-}CO_2(C_1\text{-}C_4$烷基$)$。

R^6與R^7係各獨立為$\text{-}H$或$\text{-}CH_3$，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^9為$\text{-}H$或$\text{-}CH_3$。

R^{11}與R^{12}係各獨立為$\text{-}H$或$\text{-}CH_3$。

各R與R'係獨立為$\text{-}H$或$C_1\text{-}C_6$烷基。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XIII**之變數之第二個亞組係如下述：

環**C**, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別

且獨立地如前文在結構式**XIII**之變數之第一個亞組中所述。

R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XIII**之變數之第三個亞組係如下述：

R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIII**之變數之第二個亞組中所述。

環**C**為5-7員非芳族雜環族基團，視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，

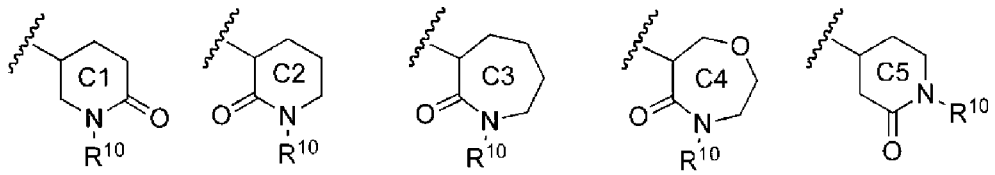
其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XIII**之變數之第四個亞組係如下述：

R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}及R^{12}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIII**之變數之第三個亞組中所述。

環**C**係獨立選自：



其中各環**C1-C5**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4

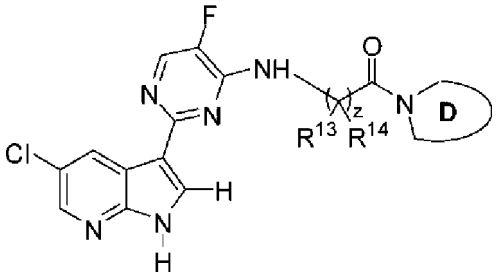
烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個獨立取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

明確言之，各環**C1-C5**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

結構式**XIII**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

在關於本發明化合物之結構式**XIII**之第五組變數中，關於結構式**XIII**之變數之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

於另一項具體實施例中，本發明一般而言係關於以下文結構式**XIV**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽：



(XIV) 。

關於本發明化合物之結構式**XIV**之變數之第一個亞組係如下述：

環**D**為4-7員非芳族雜環，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)- N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)- (C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基與烯基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**D**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，環**D**係視情況進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，其係形成環丙烷環。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起，

其係形成環丙烷環。

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基。

結構式**XIV**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

關於本發明化合物之結構式**XIV**之變數之第二個亞組係如下述：

關於環**D**, R, R', R^6, R^7, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIV**之變數之第一個亞組中所述。

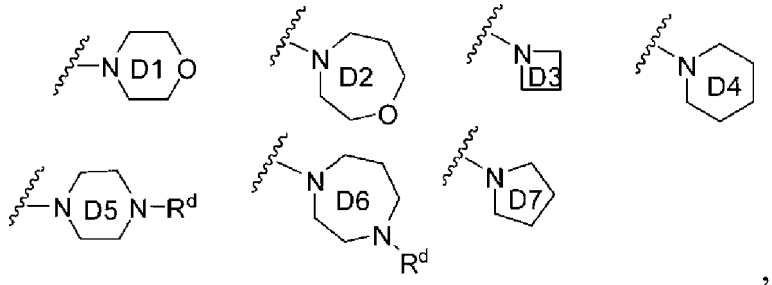
變數z為1。

結構式**XIV**之所有其他變數，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

關於本發明化合物之結構式**IV**之變數之第三個亞組係如下述：

關於Z, R, R', R^6, R^7, R^{13}及R^{14}之意義，包括特定意義，係個別且獨立地如前文在結構式**XIV**之變數之第二個亞組中所述。

環**D**係獨立選自下列組成之組群



，

其中各環**D1-D7**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-

C_4烷氧基。

明確言之，各環**D1-D7**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_2$烷基$)$、$-NH(C_1-C_2$烷基$)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$及$-CO_2(C_1-C_4$烷基$)$。

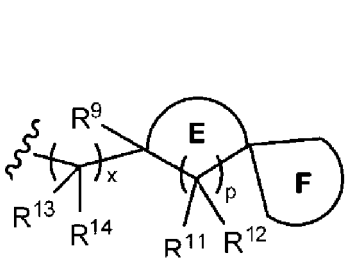
各R^d係獨立為-H、C_1-C_6烷基或$-C(O)(C_1-C_6$烷基$)$，其中各該烷基部份基團係視情況且獨立地被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基$)$、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基$)$、$-CO(C_1-C_4$烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基$)$及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各R^d係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基$)$、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基$)$、$-CO(C_1-C_4$烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基$)$及C_1-C_4烷氧基。

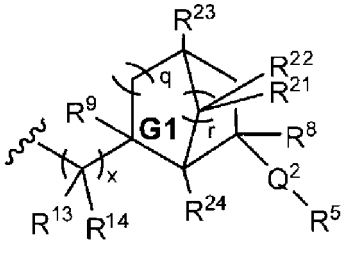
結構式**XIV**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文關於結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組所述。

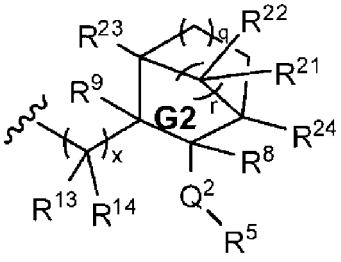
在關於本發明化合物之結構式**XIV**之變數之第四個亞組中，關於結構式**XIV**之變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(IA)**與**(I)**之變數之第一個亞組中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中該化學式之各變數係獨立如上文所述；且其中：

R^4為：



，


或


。

環**E**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_4-C_8非芳族碳環。

環**F**為視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-8員非芳族雜環。

各環**G1**與**G2**係獨立為視情況被J^A之一或多種情況取代之5-10員非芳族橋接碳環。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環及視情況經取代之4-7員非芳族雜環；其中以R^5表示之各該碳環與雜環，及所引述關於以R^5表示之C_1-C_6烷基之取代基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)- (C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-

C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

R^{21}, R^{22}, R^{23}及R^{24}係各獨立為-H、鹵素、-OH或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

p與q係各獨立為0, 1或2。

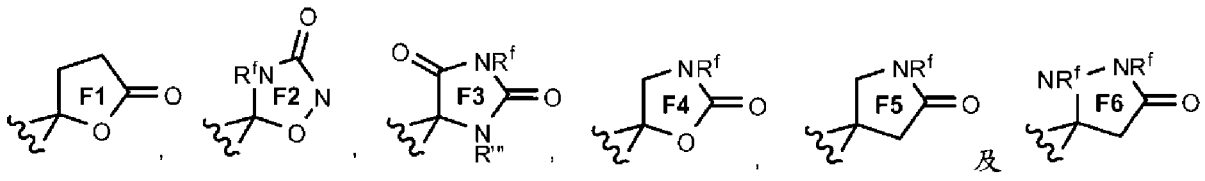
x為0, 1或2。

r為1或2。

結構式**I**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**I**之第一至第十五組變數之任一個中所述。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(I)**表示之化合物或其藥

學上可接受之鹽係獨立如上文在先前段落中所述；且環**F**係選自環**F1-F6**之任一個：



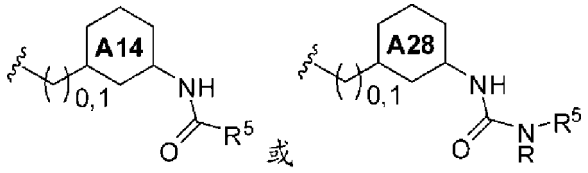
；

各環**F1-F6**視情況且獨立地經取代；且

各R^f係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(XIA)**或**(XIB)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽均如上述；且

基團-$[C(R^{13}R^{14})]_x$-環**A**-Q^2-R^5係獨立為：



；其中：

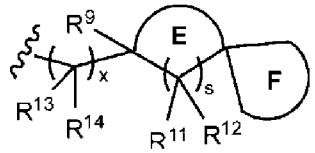
各環**A14**與**A28**係視情況且獨立地進一步經取代；且

結構式**(XIA)**與**(XIB)**之其餘變數之意義，包括特定意義及其附帶條件，係個別且獨立地如前文在結構式**(XIA)**與**(XIB)**之第一至第十一組變數之任一個中所述。

於又再另一項具體實施例中，以結構式**(XIA)**或**(XIB)**表示之化合物或其藥學上可接受之鹽係獨立如上文在先前段落中所述；且R^5為視情況經取代之C_1-C_6烷基；視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；或視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。明確言之，R^5為視情況經取代之4-7員非芳族雜環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形

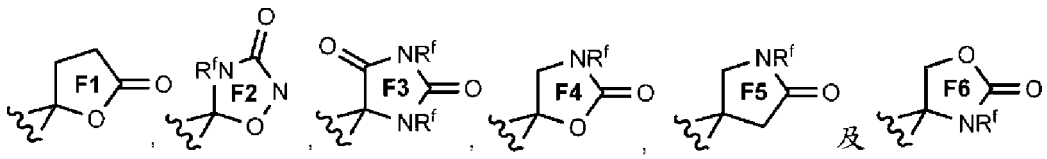
成5-7員視情況經取代之非芳族雜環。

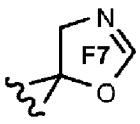
於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：  。

環**E**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_4-C_{10}非芳族碳環。

環**F**為視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-8員非芳族雜環。環**F**之特殊實例包括：



其他實例包括  。各環**F1-F7**視情況且獨立地經取代。關於環**F** (包括環**F1-F7**)之舉例取代基，包括鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

R^f係獨立為-H或C_1-C_6烷基，視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

s為0, 1或2。

x為0, 1或2。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(I)**或**(IA)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中：

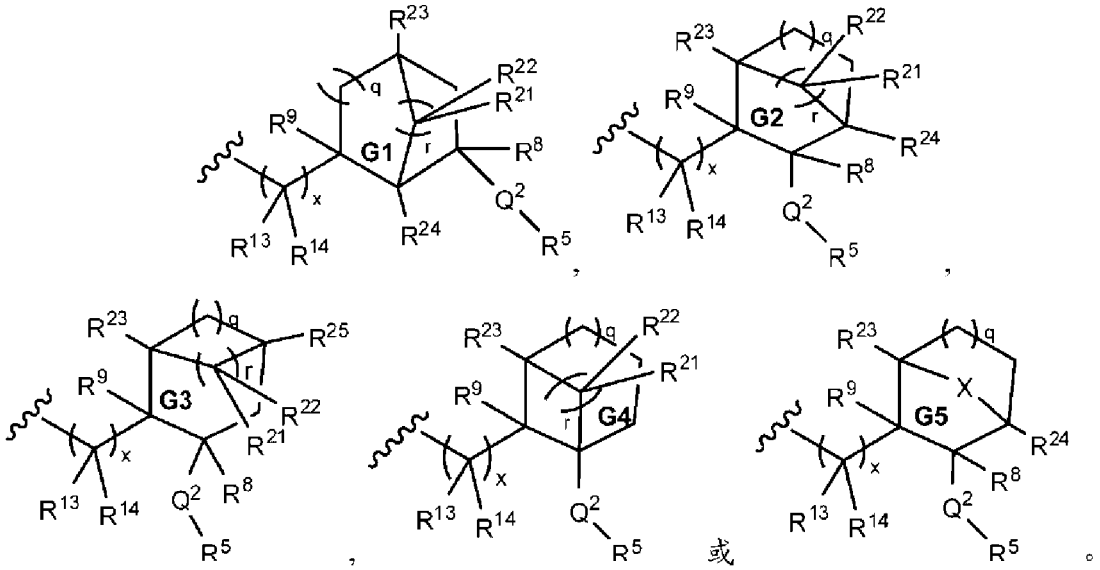
環**E**為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之C_4-C_8非芳族碳環。

R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

其他變數係個別且獨立地如先前段落中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：



各環**G1-G4**係獨立為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之5-10員非芳族橋接環。

環**G5**為視情況進一步被J^B之一或多種情況取代之5-10員非芳族橋接環。

X為-O-、-S-或-NR^g-。

R^8與R^9係各獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，視情況被甲基之一或多種情況取代。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。明確言之，R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)- N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)- (C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

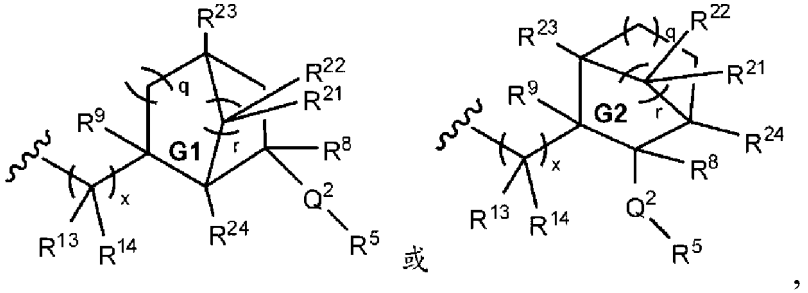
R^g為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

q為0, 1或2；x為0, 1或2；且r為1或2。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**、其藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為：



，

其中環**G1**與**G2**係個別且獨立為5-10員非芳族橋接環，視情況進一步被J^A之一或多種情況取代。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{21}, R^{22}, R^{23}及R^{24}係各獨立為-H、鹵素、-OH或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2係獨立為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-CO_2SO_2-、-$P(O)_2O$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2係獨立為-O-或-CO_2-。

在一些具體實施例中，環**E**與**G** (包括**G1-G5**)係視情況且獨立地進一步被J^A(對於碳環)或J^B(對於雜環)之一或多種情況取代，其中各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5，且其中：

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1係獨立為鍵

結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2$NR'-。

或者：Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1係獨立為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-或-OC(O)NR-。

於又再另一項具體實施例中，Q^1與Y^1係各獨立如上文在先前段落中所述，且：

R^5係獨立為i) -H；ii) C_1-C_6-脂族基團，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iii) C_3-C_8非芳族碳環，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；iv)苯基，視情況被J^{C1}之一或多種情況取代；v) 4-8員非芳族雜環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代，或vi) 5-6員雜芳基環，視情況被J^{D1}之一或多種情況取代；且

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-OCONHR^c、-NHC(O)NHC(O)OR^b、-N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)R^b、-C(O)N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)NHR^c、-N(CH_3)C(O)OR^b、-OCON(CH_3)-R^c、-C(O)NHCO_2R^b、-C(O)N(CH_3)CO_2R^b、-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b、-NHSO_2R^b、-SO_2NHR^b、-SO_2N(CH_3)R^b及-N(CH_3)SO_2R^b。

在一些特殊具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**表示，其中：

R^1為-H。

R^2為-H、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。明確言之，R^2為-H或-CH_2OH。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Z^3為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；v)視情況經取代之苯基；vi)視情況經取代之5-6員雜芳基環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環；且

該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、-$NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之C_3-C_7非芳族碳環、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-7員非芳族雜環；及視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之苯基；且

其中以R^5表示之各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵

素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

其餘變數，包括R^4，其包括以環**E**與**F**表示之螺環，或以環**G1-G5**表示之橋接環，係個別且獨立地如前述四項具體實施例之任一項中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係藉由結構式**(IA)**或**(I)**所呈現，其中變數之意義係個別且獨立地如前述具體實施例中所述，惟：

Z^2為-H；

Z^3為-H；

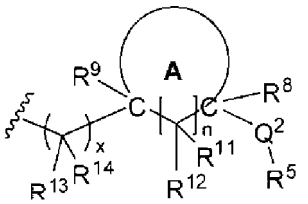
R^5係獨立為：i) -H，或ii) C_1-C_6-烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、4-8員非芳族雜環、苯基及5-6員雜芳基；

其中在以R^5表示之C_1-C_6-烷基之取代基中所引述之各該烷基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

其中在以R^5表示之C_1-C_6-烷基之取代基中所引述之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，各環**E**、**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。明確言之，各環**E**、**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為： 

。

環**A**為非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^8視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^9視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，或環**A**與R^{11}視情況形成非芳族5-10員橋接碳環或雜環，其中各該碳環係獨立地且視情況被J^A之一或多種情況取代，及其中各碳環係獨立地且視情況被J^B之一或多種情況取代。

R^1為-H。

R^2為-H、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-NH_2$。明確言之，R^2為-H或$-CH_2OH$。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基(例如$-CH_3$或$-C_2H_5$)或C_{1-4}鹵烷基(例如$-CF_3$)。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Z^3為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

Q^2係獨立為-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、$-OP(O)(OR^a)O-$、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

Y^1為-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、$-OP(O)(OR^a)O-$、$-P(O)_2O-$或$-CO_2SO_2-$。

R^5為：i) -H；ii)視情況經取代之C_1-C_6烷基；iii)視情況經取代之C_3-C_7非芳族碳環；iv)視情況經取代之4-7員非芳族雜環；v)視情況經

取代之苯基；vi)視情況經取代之5-6員雜芳基環；或視情況，與R及其所連接之氮原子一起形成5-7員視情況經取代之非芳族雜環；且

該以R^5表示之烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、-NRCO_2(C_1-C_4烷基)、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之C_3-C_7非芳族碳環、視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之4-7員非芳族雜環；及視情況被J^{E1}之一或多種情況取代之苯基；

其中以R^5表示之各該碳環、雜環、苯基及雜芳基，係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

各R^8與R^9係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

R^{11}, R^{12}, R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_6烷氧基。

各J^A與J^B係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-

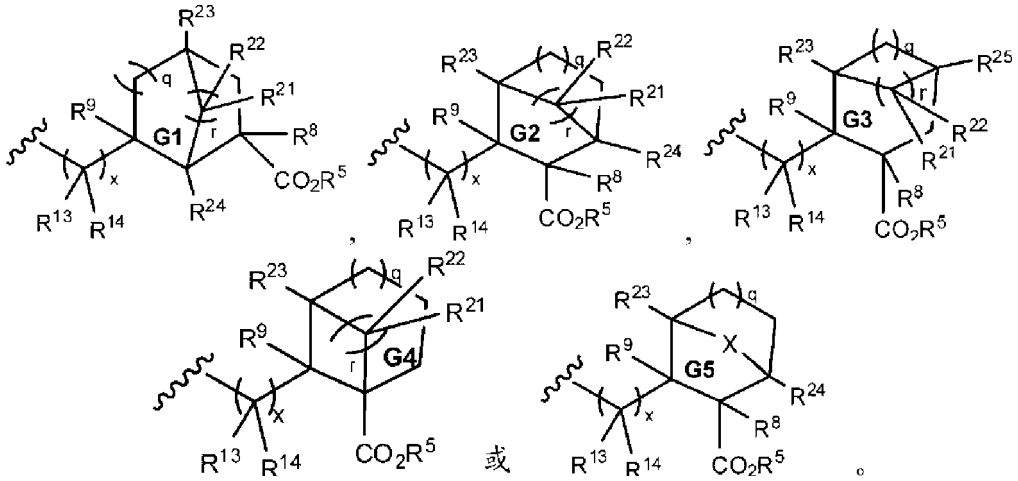
C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

n為0或1。

x為0或1。

其餘變數係個別且獨立地如前文在關於結構式**(IA)**與**(I)**之任一組變數中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^4為： 

。

各環**G1-G4**係獨立為視情況進一步被J^A之一或多種情況取代之5-10員非芳族橋接碳環，且環**G5**為視情況進一步被J^B之一或多種情況取代之5-10員非芳族橋接雜環。

X為-O-、-S-或-NR^g-。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列

組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)-(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

R^g為-H或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、氧羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

q為0, 1或2。

r為1或2。

其餘變數係個別且獨立地如上文在先前段落中所述。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**(IA)**或**(I)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中變數係個別且獨立地如上文在先前段落中所述，惟下文所述者除外：

R^1為-H。

R^2為-H。

R^3為-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。或者，R^3為-H、-F或-Cl。

Z^1為-H、-F或-Cl。

Z^2為-H。

Z^3為-H。

X為-O-。

R^5為-H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之苯基。

各R^8係獨立為-H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基或-O(C_1-C_4烷基)。

各R^9, R^{13}及R^{14}係獨立為-H或C_1-C_4烷基。

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基及-O(C_1-C_6烷基)。明確言之，R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

各環**G1-G5**係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_4烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_4烷氧基。

於又再另一項具體實施例中，化合物係以結構式**I-VI** (後文指稱結構式**I-VI**係包括結構式**I, IA, II, III, IV, V, VI**)與**XI(A)-XIV** (後文指稱結構式**XI(A)-XIV**係包括結構式**XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII**及**XIV**)之任一個表示，其中，於其中變數之意義係獨立如前文在關於本發明化合物之任何具體實施例中所述，惟R^3為C_{1-6}烷基，譬如甲基或乙基。

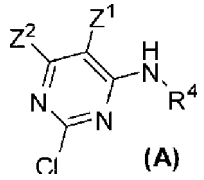
於又再另一項具體實施例中，本發明係針對圖3-5中所描繪之任一種化合物，或其藥學上可接受之鹽。

於又再另一項具體實施例中，本發明係針對圖6中所描繪之任一種化合物，或其藥學上可接受之鹽。於又再另一項具體實施例中，本發明係針對圖7中所描繪之任一種化合物，或其藥學上可接受之鹽。於又再另一項具體實施例中，本發明係針對圖8中所描繪之任一種化合物，或其藥學上可接受之鹽。

在一些具體實施例中，結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數係個別且獨立地如圖3-8之化合物中所描繪。

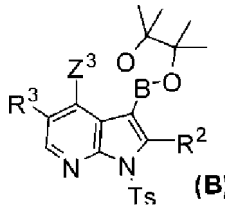
個別且獨立地如上文關於本發明之方法所述，前述本發明化合物可在生物試樣中或在病患中作為流感病毒複製之抑制劑使用。此等化合物亦可在生物試樣中或在病患中用於降低流感病毒之量(病毒力價)。其亦可在生物試樣中或在病患中用於治療與預防治療因流感病毒所造成之感染。

本發明亦提供製備本發明化合物之方法。於一項具體實施例中，此方法係針對製備以結構式(**IA**)表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽。此等方法包括使化合物**A**：



(A)

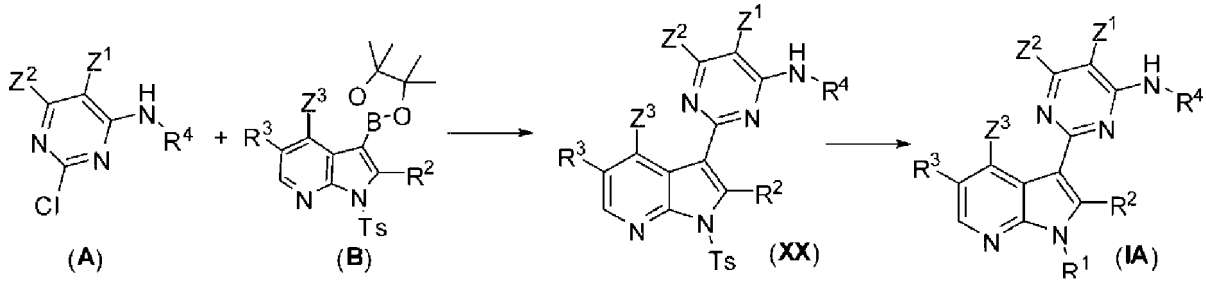
與化合物**B**：



(B)

反應而形成以結構式(**XX**)表示之化合物之步驟，如下文圖式A中所示：

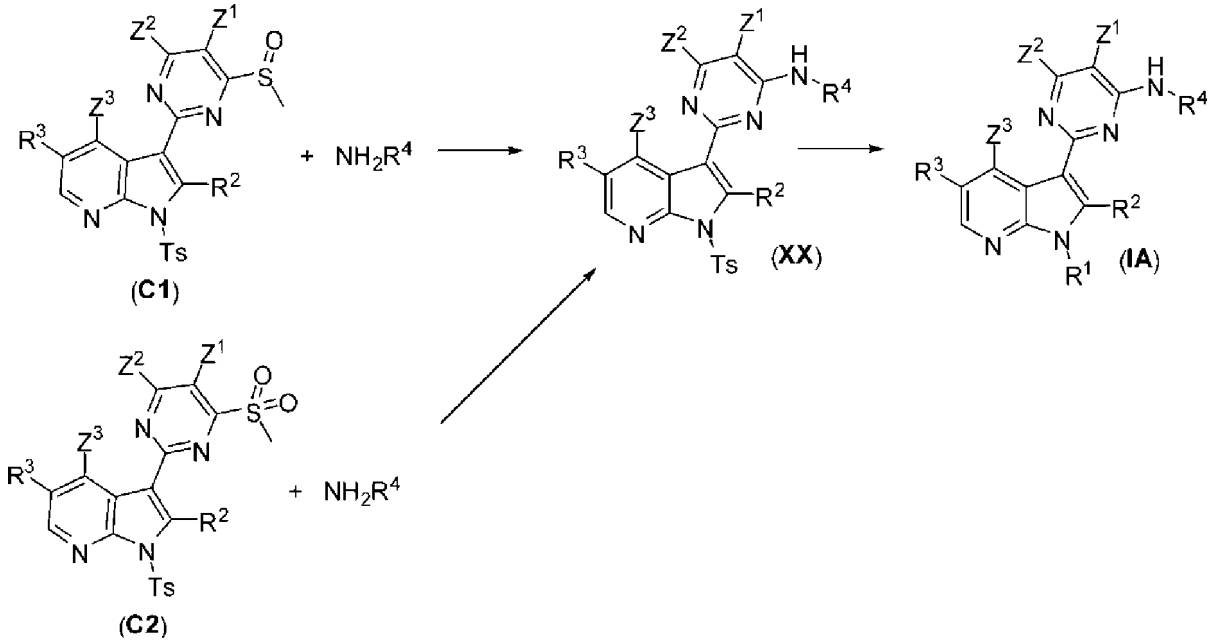
圖式A



結構式(**IA**)與(**XX**)及化合物(**A**)與(**B**)之變數係獨立如上述具體實施例之任一項中所定義。Ts為甲苯磺醯基。可採用此項技藝中已知關於二氧硼伍圜與氯-嘧啶之偶合之任何適當反應條件，例如在WO 2005/095400與WO 2007/084557中，以供化合物(**A**)與(**B**)間之反應。例如，在化合物(**A**)與(**B**)間之反應可於$Pd(PPh_3)_4$存在下進行。特定舉例之條件係被描述於下文例証中(例如，一般圖式5A、6A、7、11、14、16、31、32、33、40、44、49、51、52、58、60、61、62、63、64、66、67、68、69、70、76)。

於另一項具體實施例中，此等方法包括使化合物**C1**或**C2**，與NH_2R^4反應而形成以結構式(**XX**)表示之化合物之步驟，如下文圖式**B**中所示：

圖式B



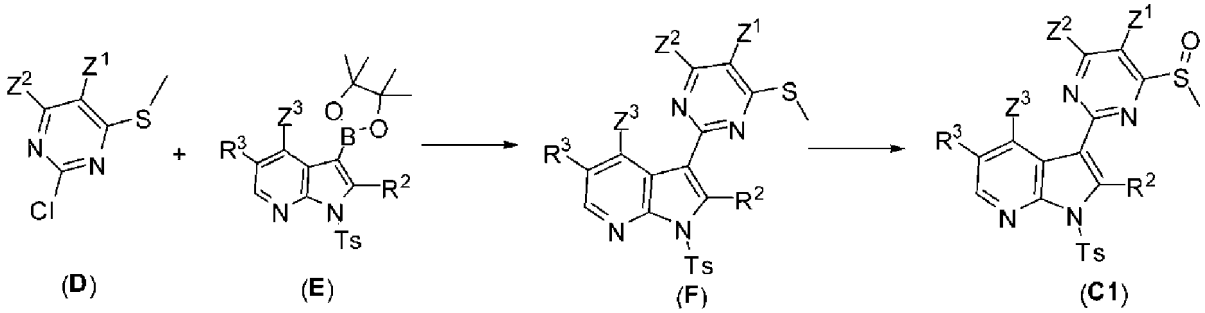
結構式(**IA**)與(**XX**)、化合物(**C1**)與(**C2**)及NH_2R^4之R^4之變數係獨立如上述具體實施例之任一項中所定義。Ts為甲苯磺醯基。可採用此項技藝中已知關於胺與亞磺醯基之偶合之任何適當反應條件，例如在WO 2005/095400與WO 2007/084557中，以供化合物(**C1**)和(**C2**)與NH_2R^4之反應。特定舉例之條件係被描述於下文例証中(例如，一般圖式13、15、19、20、23、30、39、41、42、44、45、50、53、54、65、72、73、74及77)。

關於圖式**A**與**B**之上述方法係視情況且獨立地進一步包括使結構式(**XX**)化合物之Ts基團去除保護，以形成結構式(**IA**)化合物。此項技藝中已知關於使Ts基團去除保護之任何適當條件，可於本發明中採用。特定舉例之條件係被描述於下文例証中。脫-甲苯磺醯化作用可產生其中R^1為-H之結構式(**IA**)化合物。若需要，則R^1位置可藉此項技

藝中已知之任何適當方法烷基化，以形成其中R^1為C_{1-6}烷基之結構式(**IA**)化合物。

化合物(**A**)、(**B**)、(**C1**)、(**C2**)及NH_2R^4可藉此項技藝中已知之任何適當方法製成。特定舉例之合成方法係於下文例証中所述。例如，化合物(**C1**)可按圖式C中所述製成：在化合物(**D**)與(**E**)間之反應，例如於$Pd(PPh_3)_4$存在下，可產生化合物(**F**)。然後，可使化合物(**F**)在適當條件下氧化，例如經由以間-氯過苯甲酸處理，以形成化合物(**C**)(參閱，例如在關於一般圖式44之例証中所述之詳細實驗細節)。

圖式C



定義與一般術語

對本發明之目的而言，化學元素係根據元素週期表，CAS版本，化學與物理手冊，第75版確認。此外，有機化學之一般原理係被描述於"有機化學", Thomas Sorrell, 大學科學圖書公司, Sausolito：1999，與"March氏高等有機化學", 第5版, 編輯者：Smith, M.B.與March, J., John Wiley & Sons, New York：2001中，其全部內容均據此併入供參考。

如本文中所述，本發明化合物可視情況被一或多個取代基取代，譬如一般於下文所示者，或如以本發明之特定種類、亞種類及類別為例。應明瞭的是，"視情況經取代"措辭可與"經取代或未經取代"措辭交換地使用。一般而言， "經取代"一詞，無論是否被"視情況"一詞置於前，係指在特定結構中之一或多個氫基團被所指定取代基之

基團置換。除非另有指出，否則視情況經取代之基團可具有取代基在該基團之各可取代位置處。當在特定結構中之超過一個位置可被超過一個選自特定基團之取代基取代時，該取代基在各位置處可為相同或不同。當"視情況經取代"一詞係先行於一個清單時，此術語係指該清單中之所有後續可取代基團。若取代基或結構不被確認或定義為"視情況經取代"，則該取代基或結構係為未經取代。例如，若X為視情況經取代之C_1-C_3烷基或苯基；則X可為視情況經取代之C_1-C_3烷基或視情況經取代之苯基。同樣地，若"視情況經取代"一詞係接著一個清單，則該術語亦指在先前清單中之所有可取代基團，除非另有指出。例如：若X為C_1-C_3烷基或苯基，其中X係視情況且獨立地被J^X取代，則C_1-C_3烷基與苯基兩者可視情況被J^X取代。正如此項技藝中具有一般技術者所明瞭，基團譬如H、鹵素、NO_2、CN、NH_2、OH或OCF_3不為可取代基團。

於本文中使用之"至高達"措辭，係指零或等於或小於該措辭後數目之任何整數。例如，"至高達3"係意謂0，1，2及3之任一個。如本文中所述，原子之特定數目範圍係包括於其中之任何整數。例如，具有1-4個原子之基團可具有1, 2, 3或4個原子。

本發明所設想到之取代基之選擇及取代基之組合係為會造成安定或化學上可行化合物之形成者。於本文中使用之 "安定"一詞，係指當接受允許其製造、偵測且特別是其回收、純化及供一或多種本文中所揭示之目的使用之條件時，不會實質上改變之化合物。在一些具體實施例中，安定化合物或化學上可行之化合物係為當被保持在40℃或較低之溫度下，於水份或其他化學反應條件不存在下，歷經至少一週時，不會實質上改變者。只有會造成安定結構之取代基之選擇與組合係意欲被涵蓋在內。此種選擇與組合係為一般熟諳此項技藝者所明

瞭，且可被測得而無需過度實驗。

於本文中使用之"脂族"或"脂族基團"術語，係意謂直鏈(意即未分枝)或分枝狀烴鏈，其係為完全飽和，或含有一或多個不飽和單位，但為非芳族。除非另有指明，否則脂族基團含有1-20個脂族碳原子。在一些具體實施例中，脂族基團含有1-10個脂族碳原子。在其他具體實施例中，脂族基團含有1-8個脂族碳原子。於又再其他具體實施例中，脂族基團含有1-6個脂族碳原子，而在又其他具體實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。脂族基團可為線性或分枝狀，經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。特殊實例包括但不限於甲基、乙基、異丙基、正-丙基、第二-丁基、乙烯基、正-丁烯基、乙炔基與第三-丁基及乙炔。

於本文中使用之"烷基"一詞，係意謂飽和直鏈或分枝鏈烴。於本文中使用之"烯基"一詞，係意謂包含一或多個雙鍵之直鏈或分枝鏈烴。於本文中使用之"炔基"一詞，係意謂包含一或多個參鍵之直鏈或分枝鏈烴。於本文中使用之各"烷基"、"烯基"或"炔基"可視情況如下文所提出經取代。在一些具體實施例中，"烷基"為C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基。在一些具體實施例中，"烯基"為C_2-C_6烯基或C_2-C_4烯基。在一些具體實施例中，"炔基"為C_2-C_6炔基或C_2-C_4炔基。

"環脂族" (或"碳環"或"碳環基"或"碳環族")一詞，係指僅含有環系統之非芳族碳，其可為飽和或含有一或多個不飽和單位，具有三至十四個環碳原子。在一些具體實施例中，碳原子數為3至10。在其他具體實施例中，碳原子數為4至7。在又其他具體實施例中，碳原子數為5或6。此術語包括單環狀、雙環狀或多環狀稠合、螺或橋接碳環系統。此術語亦包括多環狀環系統，其中碳環可"經稠合"至一或多個非芳族碳環狀或雜環狀環或一或多個芳族環或其組合，其中連接之基團

或點係在碳環上。"經稠合"之雙環狀環系統包含兩個環，其係共用兩個鄰接環原子。橋接雙環狀基團包含兩個環，其係共用三或四個相鄰環原子。螺雙環狀環系統係共用一個環原子。環脂族基團之實例包括但不限於環烷基與環烯基。特殊實例包括但不限於環己基、環丙烯基及環丁基。

於本文中使用之"雜環" (或"雜環基"或"雜環族"或"非芳族雜環")一詞，係指非芳族環系統，其可為飽和或含有一或多個不飽和單位，具有三至十四個環原子，其中一或多個環碳係被譬如N、S或O之雜原子置換，且在此系統中之每一個環含有3至7個成員。在一些具體實施例中，非芳族雜環狀環包含至高三個選自N、S及O之雜原子在此環內。在其他具體實施例中，非芳族雜環狀環包含至高兩個選自N、S及O之雜原子在此環系統內。在又其他具體實施例中，非芳族雜環狀環包含至高兩個選自N與O之雜原子在此環系統內。此術語包括單環狀、雙環狀或多環狀稠合、螺或橋接雜環系統。此術語亦包括多環狀環系統，其中雜環可經稠合至一或多個非芳族碳環狀或雜環狀環或一或多個芳族環或其組合，其中連接之基團或點係在雜環上。雜環之實例包括但不限於六氫吡啶基、六氫吡咔基、四氫吡咯基、四氫吡唑基、四氫咪唑基、一氮七圜烷基、二氮七圜烷基、三氮七圜烷基、一氮八圜基、二氮八圜基、三氮八圜基、四氫喏唑基、異四氫喏唑基、噻唑啶基、異噻唑啶基、氧氮八圜基、氧氮七圜烷基、硫氮七圜基、硫氮八圜基、苯并咪唑酮基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、四氫硫苯基，嗎福啉基，包括例如3-嗎福啉基、4-嗎福啉基、2-硫代嗎福啉基、3-硫代嗎福啉基、4-硫代嗎福啉基，1-四氫吡咯基、2-四氫吡咯基、3-四氫吡咯基、1-四氫化六氫吡咔基、2-四氫化六氫吡咔基、3-四氫化六氫吡咔基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六

氫吡啶基、1-二氫吡唑基、3-二氫吡唑基、4-二氫吡唑基、5-二氫吡唑基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2-噻唑啶基、3-噻唑啶基、4-噻唑啶基、1-四氫咪唑基、2-四氫咪唑基、4-四氫咪唑基、5-四氫咪唑基、二氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫伍圜基、苯并二硫陸圜基、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮基及1,3-二氫-咪唑-2-酮基。

"芳基" (或"芳基環"或"芳基團")一詞，單獨或作為較大部份基團之一部份使用，如在"芳烷基"、"芳烷氧基"、"芳氧基烷基"或"雜芳基"中，係指碳環狀或雜環狀芳族環系統兩者。"芳基"一詞可與"芳基環"或"芳基團"術語交換使用。

"碳環狀芳族環"基團僅具有碳環原子(典型上為六至十四個)，且包括單環狀芳族環，譬如苯基與稠合多環狀芳族環系統，其中兩個或多個碳環狀芳族環係彼此稠合。實例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基。亦包含在術語"碳環狀芳族環"或"碳環狀芳族"之範圍內者，當其在本文中使用時，係為一種基團，其中芳族環係"經稠合"至一或多個非芳族環(碳環狀或雜環狀)，譬如在氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基中，其中連接之基團或點係在芳族環上。

術語"雜芳基"、"雜芳族"、"雜芳基環"、"雜芳基團"、"芳族雜環"或"雜芳族基團"，單獨或作為較大部份基團之一部份使用，譬如在"雜芳烷基"或"雜芳基烷氧基"中，係指具有五至十四個成員之雜芳族環基團，包括單環狀雜芳族環與多環狀芳族環，其中單環狀芳族環係稠合至一或多個其他芳族環。雜芳基具有一或多個環雜原子。亦包含在術語"雜芳基"之範圍內者，當其在本文中使用時，係為一種基團，其中芳族環係"經稠合"至一或多個非芳族環(碳環狀或雜環狀)，其中

連接之基團或點係在芳族環上。於本文中使用之雙環狀6,5雜芳族環例如係為經稠合至第二個五員環之六員雜芳族環，其中連接之基團或點係在六員環上。雜芳基之實例包括吡啶基、吡吩基、嘧啶基、嗒吩基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基或噻二唑基，包括例如2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-嗒吩基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-三唑基、5-三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、吖唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吖啶基、苯并異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡吩基、1,3,5-三吩基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

於本文中使用之"環"、"環狀"、"環狀基團"或"環狀部份基團"，係包括單-、雙-及三-環狀環系統，包括環脂族、雜環脂族、碳環族芳基或雜芳基，其每一個已於先前經定義。

於本文中使用之"雙環狀環系統"包括8-12 (例如9、10或11)員結構，其係形成兩個環，其中此兩個環具有至少一個原子共用(例如2個原子共用)。雙環狀環系統包括雙環脂族(例如雙環烷基或雙環烯基)、雙環雜脂族、雙環狀碳環族芳基及雙環狀雜芳基。

於本文中使用之"橋接雙環狀環系統"係指雙環狀雜環脂族環系統

或雙環狀環脂族環系統，其中此等環係經橋接。橋接雙環狀環系統之實例包括但不限於金剛烷基、正萜烷基、雙環并[3.2.1]辛基、雙環并[2.2.2]辛基、雙環并[3.3.1]壬基、雙環并[3.2.3]壬基、2-氧-雙環并[2.2.2]辛基、1-氮-雙環并[2.2.2]辛基、3-氮雙環并[3.2.1]辛基及2,6-二氧-三環并[3.3.1.03,7]壬基。橋接雙環狀環系統可視情況被一或多個取代基取代，取代基譬如烷基(包括羧基烷基、羥烷基及鹵烷基，譬如三氟甲基)、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、碳環族芳基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧基、雜環烷基氧基、(碳環族芳基)氧基、雜芳基氧基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、芳醯基、雜芳醯基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷羰基氧基、胺基羰基、烷羰基胺基、環烷基羰基胺基、(環烷基烷基)羰基胺基、(碳環族芳基)羰基胺基、芳烷基羰基胺基、(雜環烷基)羰基胺基、(雜環烷基烷基)羰基胺基、雜芳基羰基胺基、雜芳烷基羰基胺基、氰基、鹵基、羥基、醯基、巯基、烷硫基、亞磺醯基、脲、硫脲、胺磺醯基、磺胺醯胺、酮基或胺甲醯基。

於本文中使用之"橋基"係指一個鍵結或原子，或連接分子之兩個不同部份之原子之未分枝鏈。經過橋基所連接之兩個原子(通常但未必總是兩個三級碳原子)係被表示成"橋頭"。

於本文中使用之"螺"一詞，係指具有一個原子(通常為四級碳)作為兩個環間之唯一共用原子之環系統。

"環原子"一詞係為譬如C、N、O或S之原子，其係在芳族基團、環烷基或非芳族雜環之環中。

在芳族基團中之"可取代環原子"為經結合至氫原子之環碳或氮原子。該氫可視情況被適當取代基置換。因此，"可取代環原子"一詞，不包括當兩個環係經稠合時所共用之環氮或碳原子。此外，"可取代

環原子"不包括當結構係描繪其已經連接至氫以外之部份基團時之環碳或氮原子。

"雜原子"一詞係意謂一或多個氧、硫、氮、磷或矽(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在四氫吡咯基中)或NR^+(如在N-取代之四氫吡咯基中))。

於本文中使用之視情況經取代之芳烷基可在烷基與芳基兩個部份上經取代。除非另有指出，否則於本文中使用之視情況經取代之芳烷基，係視情況在芳基部份上經取代。

在一些具體實施例中，脂族或雜脂族基團或非芳族雜環可含有一或多個取代基。在脂族或雜脂族基團或非芳族雜環之飽和碳上之適當取代基係選自上文所列示者，例如在J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}及J^{E1}之定義中。其他適當取代基包括經列示為適用於碳環族芳基或雜芳基之不飽和碳者，且另外包括下列：=O、=S、$=NNHR^*$、$=NN(R^*)_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHCO_2$(烷基)、$=NNHSO_2$(烷基)或$=NR^*$，其中各R^*係獨立選自氫或視情況經取代之C_{1-6}脂族。在R^*之脂族基團上之選用取代基係選自NH_2、$NH(C_{1-4}$脂族)、$N(C_{1-4}$脂族$)_2$、鹵素、C_{1-4}脂族、OH、$O(C_{1-4}$脂族)、NO_2、CN、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$脂族)、O(鹵基C_{1-4}脂族)或鹵基(C_{1-4}脂族)，其中R^*之各前述C_{1-4}脂族基團係為未經取代。

在一些具體實施例中，於非芳族雜環之氮上之選用取代基係包括上文所使用者，例如在J^B, J^{D1}及J^{E1}之定義中。其他適當取代基包括$-R^+$、$-N(R^+)_2$、$-C(O)R^+$、$-CO_2R^+$、$-C(O)C(O)R^+$、$-C(O)CH_2C(O)R^+$、$-SO_2R^+$、$-SO_2N(R^+)_2$、$-C(=S)N(R^+)_2$、$-C(=NH)-N(R^+)_2$或$-NR^+SO_2R^+$；其中R^+為氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族、視情況經取代之苯基、視情況經取代之-O(Ph)、視情況經取代之$-CH_2$(Ph)、視情況

經取代之-$(CH_2)_{1-2}$(Ph)；視情況經取代之-CH=CH(Ph)；或未經取代之5-6員雜芳基或雜環，具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子，或R^+於相同取代基或不同取代基上之兩個獨立存在處和各R^+基團所結合之原子一起採用，係形成5-8-員雜環基、碳環族芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。在R^+之脂族基團或苯環上之選用取代基係選自NH_2、$NH(C_{1-4}$脂族)、$N(C_{1-4}$脂族$)_2$、鹵素、C_{1-4}脂族、OH、$O(C_{1-4}$脂族)、NO_2、CN、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$脂族)、O(鹵基C_{1-4}脂族)或鹵基(C_{1-4}脂族)，其中R^+之各前述C_{1-4}脂族基團係為未經取代。

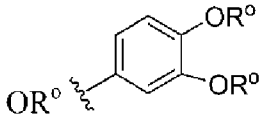
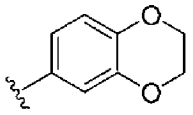
在一些具體實施例中，碳環族芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或雜芳基(包括雜芳烷基與雜芳基烷氧基等)可含有一或多個取代基。在碳環族芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適當取代基係選自上文所列示者，例如在J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}及J^{E1}之定義中。其他適當取代基包括：鹵素；$-R^o$；$-OR^o$；$-SR^o$；1,2-亞甲二氧基；1,2-伸乙二氧基；視情況被R^o取代之苯基(Ph)；視情況被R^o取代之-O(Ph)；視情況被R^o取代之-$(CH_2)_{1-2}$(Ph)；視情況被R^o取代之-CH=CH(Ph)；$-NO_2$；-CN；$-N(R^o)_2$；$-NR^oC(O)R^o$；$-NR^oC(S)R^o$；$-NR^oC(O)N(R^o)_2$；$-NR^oC(S)N(R^o)_2$；$-NR^oCO_2R^o$；$-NR^oNR^oC(O)R^o$；$-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$；$-NR^oNR^oCO_2R^o$；$-C(O)C(O)R^o$；$-C(O)CH_2C(O)R^o$；$-CO_2R^o$；$-C(O)R^o$；$-C(S)R^o$；$-C(O)N(R^o)_2$；$-C(S)N(R^o)_2$；$-OC(O)N(R^o)_2$；$-OC(O)R^o$；$-C(O)N(OR^o)R^o$；$-C(NOR^o)R^o$；$-S(O)_2R^o$；$-S(O)_3R^o$；$-SO_2N(R^o)_2$；$-S(O)R^o$；$NR^oSO_2N(R^o)_2$；$-NR^oSO_2R^o$；$-N(OR^o)R^o$；$-C(=NH)-N(R^o)_2$；或-$(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^o$；其中R^o之各獨立存在處係選自氫、視情況經取代之C_{1-6}脂族、未經取代之5-6員雜芳基或雜環、苯基、-O(Ph)或-

$CH_2(Ph)$，或R^o在相同取代基或不同取代基上之兩個獨立存在處和各R^o基團所結合之原子一起採用，係形成5-8-員雜環基、碳環族芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環，其中該雜芳基或雜環基環具有1-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子。在R^o之脂族基團上之選用取代基係選自NH_2、$NH(C_{1-4}$脂族)、$N(C_{1-4}$脂族$)_2$、鹵素、C_{1-4}脂族、OH、$O(C_{1-4}$脂族)、NO_2、CN、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$脂族)、O(鹵基C_{1-4}脂族)或鹵基C_{1-4}脂族、CHO、$N(CO)(C_{1-4}$脂族)、$C(O)N(C_{1-4}$脂族)，其中R^o之各前述C_{1-4}脂族基團係為未經取代。

在環氮上經取代，且在環碳原子上連接至此分子其餘部份之非芳族含氮雜環狀環，係被稱為經N取代。例如，N烷基六氫吡啶基係在六氫吡啶基環之二、三或四位置上被連接至此分子之其餘部份，且於環氮上被烷基取代。非芳族含氮雜環狀環，譬如吡咯基，其係在環氮上經取代，且於第二個環氮原子上連接至此分子之其餘部份，係被稱為經N'取代之-N-雜環。例如，N'醯基N-吡咯基係在一個環氮原子上被連接至此分子之其餘部份，且於第二個環氮原子上被醯基取代。

於本文中使用之"不飽和"一詞係意謂部份基團具有一或多個不飽和單位。

如上文所詳述，在一些具體實施例中，R^o(或R^+，或同樣地於本文中定義之任何其他變數)之兩個獨立存在處可與各變數所結合之原子一起採用，以形成5-8-員雜環基、碳環族芳基或雜芳基環或3-8-員環烷基環。當R^o(或R^+，或同樣地於本文中定義之任何其他變數)之兩個獨立存在處係與各變數所結合之原子一起採用時所形成之舉例環，係包括但不限於下列：a) R^o(或R^+，或同樣地於本文中定義之任何其他變數)之兩個獨立存在處，其係結合至相同原子，且係與該原子一起採用，以形成環，例如$N(R^o)_2$，其中R^o之兩個存在處係與氮原子一

起採用，以形成六氫吡啶-1-基、六氫吡𠯿-1-基或嗎福啉-4-基；與b) R^o(或R^+，或同樣地於本文中定義之任何其他變數)之兩個獨立存在處，其係結合至不同原子，且係與此等原子之兩個一起採用，以形成環，例如其中苯基係被OR^o之兩個存在處取代  ，R^o之此兩個存在處係與彼等所結合之氧原子一起採用，以形成稠合6-員含氧環：  。應明瞭的是，多種其他環可在R^o(或R^+，或同樣地於本文中定義之任何其他變數)之兩個獨立存在處係與各變數所結合之原子一起採用時形成，且上文詳述之實例並非意欲成為限制。

在一些具體實施例中，烷基或脂族鏈可視情況被另一個原子或基團插入。這意謂烷基或脂族鏈之亞甲基單位係視情況被該其他原子或基團置換。此種原子或基團之實例係包括但不限於列示於Q^1, Y^1, Q^2及Q^3之定義中者。其他實例包括-NR-、-O-、-S-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO_2NR-、-NRSO_2-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO_2NR-、-SO-或-SO_2-，其中R係如上文定義。

於本文中使用之"胺基"係指-NR^XR^Y，其中各R^X與R^Y係獨立為-H、C_1-C_6脂族、C_{3-7}非芳族碳環、5-6員碳環族芳基或雜芳基或4-7員非芳族雜環，其每一個係獨立地於本文中定義，且係視情況經取代。關於碳環、碳環族芳基、雜芳基及雜環之適當取代基係各獨立包括鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH-(C_1-C_6烷基)及-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況

且獨立地被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)與$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)及C_1-C_4烷氧基。關於C_1-C_6脂族(包括C_1-C_6烷基)之適當取代基係包括鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-O(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)OH$、$-C(O)O(C_1-C_6$烷基)、$-OC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-NHC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-NHC(O)-O(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)NH(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、苯基、5-6員雜芳基、5-6員非芳族雜環及C_3-C_7碳環，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)及C_1-C_4烷氧基，且其中各該苯基、雜芳基、雜環及碳環係視情況且獨立地被一或多個上文關於以R^X與R^Y表示之碳環、碳環族芳基、雜芳基及雜環所述之取代基取代。在一些具體實施例中，各R^X與R^Y係獨立為-H、視情況經取代之C_{1-6}脂族基團或視情況經取代之C_{3-8}非芳族碳環。在一些具體實施例中，各R^X與R^Y係獨立為-H或視情況經取代之C_{1-6}脂族基團。在一些具體實施例中，各R^X與R^Y係獨立為-H或C_{1-6}烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)及C_1-C_4烷氧基。胺基之實例包括$-NH_2$、脂族胺基、烷胺基、二烷胺基或芳胺基。於本文中使用之"脂族胺基"係指$-NR^XR^Y$，其中R^X為視情況如上述經取代之C_{1-6}脂族基團；且R^Y為-H或視情況如上述經取代之C_{1-6}脂族基團。於本文中使用之"烷胺基"係指$-NHR^X$，其中R^X為視情況如上述經取代之C_{1-6}烷基。

於本文中使用之"二烷胺基"係指-NR^XR^Y，

其中各R^X與R^Y係獨立為視情況如上述經取代之C_{1-6}烷基。於本文中使用之"芳胺基"係指-NR^XR^Y，其中R^X為5-6員碳環族芳基或雜芳基，且R^Y為-H或5-6員碳環族芳基或雜芳基，其中各該碳環族芳基與雜芳基係獨立地且視情況如上述經取代。當"胺基"一詞不為末端基團(例如烷羰基胺基)時，其係以-NR^X-表示。R^X具有如上文所定義之相同意義。於一項具體實施例中，胺基為-NH_2或脂族胺基。於另一項具體實施例中，胺基為-NH_2、烷胺基或二烷胺基。於又再另一項具體實施例中，胺基為-NH_2或芳胺基。於又再另一項具體實施例中，胺基為-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，

其中各烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

於本文中使用之"醯胺基"係涵蓋"胺基羰基"與"羰基胺基"兩者。此等術語，當單獨或連同另一個基團一起使用時，當使用於末端時，係指醯胺基，譬如N(R^XR^Y)-C(O)-或R^YC(O)-N(R^X)-，而當使用於內部時，為-C(O)N(R^X)-或-N(R^X)- C(O)-，其中R^X與R^Y係定義於上文。醯胺基之實例包括烷基醯胺基(譬如烷羰基胺基或烷羰基胺基或烷胺基羰基)、(雜環脂族)醯胺基、(雜芳烷基)醯胺基、(雜芳基)醯胺基、(雜環烷基)烷基醯胺基、芳基醯胺基、芳烷基醯胺基、(環烷基)烷基醯胺基或環烷基醯胺基。在一些具體實施例中，醯胺基為-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)或-C(O)NH(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥

基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。在一些具體實施例中，醯胺基為-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)或-C(O)- NH(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO- (C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

於本文中使用之"脲"基團，當使用於末端時，係指結構-NR^X-CO-NR^YR^Z，且"硫脲"基團係指結構-NR^X-CS-NR^YR^Z，而當使用於內部時，為-NR^XCO-NR^Y-或-NR^X-CS-NR^Y-，其中R^X, R^Y及R^Z係各獨立如上文定義。

於本文中使用之"醯基"係指甲醯基或R^X-C(O)- (譬如-烷基-C(O)-，亦被稱為"烷羰基")，其中R^X與"烷基"已於先前經定義。乙醯基與三甲基乙醯基為醯基之實例。

於本文中使用之"羧基"，當作為末端基團使用時，係指-COOH、-$COOR^X$、-OC(O)H、OC(O)R^X；或當作為內部基團使用時，為-OC(O)-或-C(O)O-，其中R^X係如上文定義。

"羥"或"羥基"或"醇部份基團"術語係指-OH。

於本文中使用之"烷氧羰基"，其係被羧基一詞所涵蓋，單獨或連同另一個基團一起使用，係指譬如(烷基-O)-C(O)-之基團。

於本文中使用之"羰基"係指-C(O)-。

於本文中使用之"酮基"係指=O。

於本文中使用之"烷氧基"或"烷硫基"術語，係指如前文定義之烷基，其係經過氧("烷氧基"，例如-O-烷基)或硫("烷硫基"，例如-S-烷

基)原子而被連接至分子。

於本文中使用之"鹵素"、"鹵基"及"鹵(hal)"術語，係意謂F、Cl、Br或I。

於本文中使用之"氰基"或"腈"術語，係指-CN或-C≡N。

術語"烷氧烷基"、"烷氧基烯基"、"烷氧基脂族"及"烷氧基烷氧基"，係意謂視情況被一或多個烷氧基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。

術語"鹵烷基"、"鹵烯基"、"鹵基脂族"及"鹵烷氧基"，係意謂視情況被一或多個鹵原子取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。此術語包括全氟化烷基，譬如-CF_3與-CF_2CF_3。

術語"氰基烷基"、"氰基烯基"、"氰基脂族"及"氰基烷氧基"，係意謂視情況被一或多個氰基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基。在一些具體實施例中，氰基烷基為(NC)-烷基-。

術語"胺基烷基"、"胺基烯基"、"胺基脂族"及"胺基烷氧基"，係意謂視情況被一或多個胺基取代之烷基、烯基、脂族或烷氧基，其中胺基係如上文定義。在一些具體實施例中，胺基脂族為被一或多個-NH_2基團取代之C1-C6脂族基團。在一些具體實施例中，胺基烷基係指結構(R^XR^Y)N-烷基-

，其中各R^X與R^Y係獨立如上文定義。在一些特殊具體實施例中，胺基烷基為被一或多個-NH_2基團取代之C1-C6烷基。在一些特殊具體實施例中，胺基烯基為被一或多個-NH_2基團取代之C1-C6烯基。在一些具體實施例中，胺基烷氧基為-O(C1-C6烷基)，其中烷基係被一或多個-NH_2基團取代。

術語"羥烷基"、"羥脂族"及"羥烷氧基"，係意謂視情況被一或多個-OH基團取代之烷基、脂族或烷氧基。

術語"烷氧烷基"、"烷氧基脂族"及"烷氧基烷氧基"，係意謂視情況被一或多個烷氧基取代之烷基、脂族或烷氧基。例如，"烷氧烷基"係指烷基，譬如(烷基-O)-烷基-，其中烷基係如上文定義。

"羧基烷基"一詞係意謂被一或多個羧基取代之烷基，其中烷基與羧基均如上文定義。

在一些具體實施例中，於上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)- XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b及R^c)之描述中所引述之各胺基，係獨立為-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-NH(C_3-C_6碳環)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或-N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_6碳環)，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b及R^c)之描述中所引述之各羧基，係獨立為-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)O(C_3-C_6碳環)、-OC(O)(C_3-C_6碳環)或-CO_2H，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b及R^c)之描述中所引述之各醯胺基，係獨立為-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_3-C_6碳環)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)-(C_3-C_6碳環)、-C(O)NH(C_3-C_6碳環)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_6碳環)或-C(O)NH_2，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被

一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^8, R^9及R")之描述中所引述之各胺基烷基，係獨立為被一或多個胺基取代之C_1-C_6烷基，取代基獨立選自下列組成之組群：-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)及-N(C_1-C_4烷基)$_2$；且在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R'及R")之描述中所引述之各胺基烷氧基，係獨立為-O(C1-C6烷基)，其中烷基係被一或多個胺基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)及-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

在一些具體實施例中，在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)- XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b及R^c)之描述中所引述之各胺基，係獨立為-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*,R^a, R^b及R^c)之描述中所引述之各羧基，係獨立為-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)或-CO_2H，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*,R^a, R^b

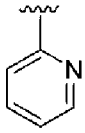
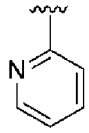
及R^c)之描述中所引述之各醯胺基，係獨立為-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)- C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$或-C(O)NH_2，其中該烷基與碳環基團係各視情況且獨立地被一或多個取代基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^8, R^9及R")之描述中所引述之各胺基烷基，係獨立為被一或多個胺基取代之C_1-C_6烷基，取代基獨立選自下列組成之組群：-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)及-N(C_1-C_4烷基)$_2$；且在上文關於結構式**I-VI**與**XI(A)-XIV**之變數(例如R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R'及R")之描述中所引述之各胺基烷氧基，係獨立為-O(C1-C6烷基)，其中烷基係被一或多個胺基取代，取代基獨立選自下列組成之組群：-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)及-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

於本文中使用之"保護基"與"保護性基團"術語係為可交換，且係指在具有多個反應位置之化合物中，用以暫時阻斷一或多個所要官能基之作用劑。在某些具體實施例中，

保護基具有一或多個或特別是全部下述特徵：a)以良好產率選擇性地添加至官能基，以獲得經保護之受質，意即b)對於在一或多個其他反應性位置上發生之反應係為安定的；及c)可以良好產率選擇性地被不會攻擊經再生、去除保護官能基之試劑移除。正如熟諳此藝者所明瞭，在一些情況中，試劑不會攻擊化合物中之其他反應性基團。在其他情況中，試劑亦可與化合物中之其他反應性基團反應。保護基之實例係詳述於Greene, T. W., Wuts, P.G在"有機合成上之保護基", 第三版, John Wiley & Sons, New York：1999 (及此書籍之其他版本)中，其

全部內容均據此併於本文供參考。於本文中使用之"氮保護基"一詞，係指用以暫時阻斷多官能性化合物中之一或多個所要氮反應性位置之作用劑。較佳氮保護基亦具有關於上文保護基所舉例之特徵，且某些舉例之氮保護基亦詳述於Greene, T.W., Wuts, P.G "有機合成上之保護基", 第三版, John Wiley & Sons, New York：1999中之第7章，其全部內容均據此併於本文供參考。

於本文中使用之"可置換之部份基團"或"脫離基"術語，係指一種基團，其係與如本文定義之脂族或芳族基團有關聯，且係接受藉由親核性攻擊而被親核基團置換。

除非另有指出，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對掌異構、非對映異構、幾何、構形及旋轉)形式。例如，對各不對稱中心之R與S組態、(Z)與(E)雙鍵異構物及(Z)與(E)構形異構物係被包含在本發明中，除非只特別畫出此等異構物之其中一個。正如熟諳此藝者所明  畫出之取代基亦表示  。

因此，本發明化合物之單一立體化學異構物，以及對掌異構、非對映異構、順/反、構形及旋轉混合物，係在本發明之範圍內。

除非另有指出，否則本發明化合物之所有互變異構形式係在本發明之範圍內。

此外，除非另有指出，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括僅於一或多個同位素上富含原子存在下不同之化合物。例如，具有本發明結構，惟氫被氘或氚置換或碳被^{13}C-或^{14}C-富含之碳置換之化合物，係在本發明之範圍內。例如，具有-D在相應於R^2之位置上之結構式**I-V** (例如，結構式**I, IA, II, III**及**IV**)與**XI(A)-XIV** (例如，結構式**XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII**及**XIV**)之化合物，亦在本發明之範圍

內。此種化合物可在生物學檢測中，作為例如分析工具或探測物使用。此種化合物，尤其是氘類似物，亦可於治療上有用。

"鍵結"與"不存在"術語可交換使用，以表示基團係為不存在。

本發明化合物係於此處藉由其化學結構及/或化學名稱定義。在化合物係藉由化學結構與化學名稱兩者指稱，而化學結構與化學名稱衝突之情況下，化學結構係為化合物身分之決定。

藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠合物、前體藥物及其他衍生物

本文中所述之化合物可以自由態形式存在，或在適當情況下作成鹽。為藥學上可接受之鹽係特別令人感興趣，因其可用於投予下文所述之化合物，以供醫療目的。不為藥學上可接受之鹽可用於製造方法中，以供單離與純化目的，且於一些情況中，供使用於分離本發明化合物之立體異構形式或其中間物。

於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"一詞係指化合物之鹽，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當副作用，譬如毒性、刺激、過敏性回應等，且伴隨著合理利益/風險比。

藥學上可接受之鹽係為此項技藝中所習知。例如，S. M. Berge等人係在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細地描述藥學上可接受之鹽，其係併於本文供參考。本文中所述化合物之藥學上可接受之鹽類包括衍生自適當無機與有機酸及鹼者。此等鹽可在化合物之最後單離與純化期間當場製成。

在本文中所述之化合物含有鹼性基團或足夠鹼性生物電子等排體之情況下，酸加成鹽可以下述方式製成，1)使呈其自由態鹼形式之經純化化合物與適當有機或無機酸反應，與2)單離經如此形成之鹽。實際上，酸加成鹽可為一種較方便使用形式，且使用此鹽係相當於使

用自由態鹼性形式。

藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為以無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，或以有機酸類，譬如醋酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸，或利用此項技藝中所使用之其他方法譬如離子交換所形成之胺基之鹽。其他藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳酸生物酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。

在本文中所述之化合物含有羧基或足夠酸性生物電子等排體之情況下，鹼加成鹽可以下述方式製成，1)使呈其酸形式之經純化化合物與適當有機或無機鹼反應，與2)單離經如此形成之鹽。實際上，使用鹼加成鹽可為較方便，且使用此鹽形式本性上係相當於使用自由態酸形式。衍生自適當鹼之鹽，包括鹼金屬(例如鈉、鋰及鉀)、鹼土金屬(例如鎂與鈣)、銨及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。本發明亦設想到本文中所揭示化合物之任何鹼性含氮基團之四級化作用。水或油可溶性或可分散產物可藉此種四級化作用獲得。

鹼性加成鹽包括藥學上可接受之金屬與胺鹽。適當金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂及鋁。鈉與鉀鹽通常為較佳。其他藥學上可接受之鹽，當適當時，包括無毒性銨、四級銨及胺陽離子，其係使用抗衡離子譬如鹵根、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根而形成。適當無機鹼加成鹽係製自金屬鹼，其包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅等。適當胺鹼加成鹽係製自胺類，其係被頻繁地使用於醫藥化學中，因其低毒性及對醫療用途之可接受性。氨、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、六氫吡啩、參(羥甲基)-胺基甲烷、氫氧化四甲基銨、三乙胺、二苄胺、麻黃胺、脫氫松香胺、N-乙基六氫吡啶、苄胺、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、鹼性胺基酸、二環己基胺等。

其他酸與鹼，雖然本身並非藥學上可接受的，但可被採用於製備可作為中間物使用之鹽，以獲得本文中所述之化合物及其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽。

應明瞭的是，本發明包括不同藥學上可接受鹽之混合物/組合，以及呈自由態形式之化合物與藥學上可接受鹽之混合物/組合。

除了本文中所述之化合物以外，此等化合物之藥學上可接受之溶劑合物(例如水合物)與籠合物亦可被採用於組合物中，以治療或預防本文所確認之病症。

於本文中使用之"藥學上可接受之溶劑合物"一詞，係為由一或多個藥學上可接受之溶劑分子締合至本文中所述化合物之一所形成之溶劑合物。溶劑合物一詞包括水合物(例如半水合物、單水合物、二水

合物、三水合物、四水合物等)。

於本文中使用之"水合物"一詞，係意謂本文中所述之化合物或其鹽，其進一步包含藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量之水。

於本文中使用"籠合物"一詞，係意謂呈晶格形式之本文中所述之化合物或其鹽，其含有具有賓分子(例如溶劑或水)被捕獲在內之間隙(例如凹槽)。

除了本文中所述之化合物以外，此等化合物之藥學上可接受之衍生物或前體藥物，亦可被採用於組合物中，以治療或預防本文所確認之病症。

"藥學上可接受之衍生物或前體藥物"包括本文中所述化合物之任何藥學上可接受之酯、酯之鹽或其他衍生物或其鹽，其在投予接受者時係能夠直接或間接提供本文中所述之化合物，或其具抑制活性之新陳代謝產物或殘留物。特別有利之衍生物或前體藥物係為當此種化合物被投予病患時，增加化合物之生物利用率(例如藉由允許經口投予之化合物更易於被吸收至血液中)，或其會加強母體化合物傳輸至生物隔室(例如腦部或淋巴系統)，相對於母體物種。

當於本文中使用時，且除非另有指出，否則"前體藥物"一詞係意謂化合物之衍生物，其可在生物學條件(活體外或活體內)下水解、氧化或以其他方式反應，以提供本文中所述之化合物。前體藥物可僅於此種反應在生物學條件下時才變得活性，或其可在其未反應之形式中具有活性。意欲被涵蓋在本發明內之前體藥物實例，包括但不限於本發明化合物之類似物或衍生物，其包含生物可水解之部份基團，

譬如生物可水解醯胺類、生物可水解酯類、生物可水解胺基甲酸酯類、生物可水解碳酸酯類、生物可水解脲類及生物可水解磷酸鹽類似

物。前體藥物之其他實例包括本文中所述化合物之衍生物，其包含-NO、-NO_2、-ONO或-ONO_2部份基團。前體藥物典型上可使用習知方法製備，譬如由**BURGER氏醫藥化學與藥物發現**(1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編著，第5版)所述者。

"藥學上可接受之衍生物"為加成物或衍生物，其在投予有需要之病患時係能夠直接或間接提供如本文中其他情況下所述之化合物或其新陳代謝產物或殘留物。藥學上可接受衍生物之實例包括但不限於酯類與此種酯類之鹽。

本文中所述化合物之藥學上可接受之前體藥物包括而不限於酯類、胺基酸酯類、磷酸酯類、金屬鹽類及磺酸酯類。

醫藥組合物

本文中所述之化合物可被調配成醫藥組合物，其進一步包含藥學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。於一項具體實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含上述本發明化合物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。於一項具體實施例中，本發明為一種醫藥組合物，其包含有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑、佐劑或媒劑。藥學上可接受之載劑包括例如醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑，適當地針對所意欲之投藥形式作選擇並與習用醫藥實務一致。

"有效量"包括"治療上有效量"與"預防上有效量"。"治療上有效量"一詞係指在被流感感染之病患中，有效治療及/或改善流感病毒感染之量。"預防上有效量"一詞係指有效防止及/或實質上減少流感病毒感染爆發之機會或大小之量。有效量之特殊實例係描述於上文標題為所揭示化合物之用途之段落中。

藥學上可接受之載劑可含有惰性成份，其不會不適當地抑制化

合物之生物學活性。藥學上可接受之載劑在投予病患時應為生物可相容，例如無毒性、非炎性、非致免疫性，或無其他不想要之反應或副作用。可採用標準醫藥配方技術。

於本文中使用之藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑，分散液或懸浮液助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑等，按適合所要之特定劑量形式而定。Remington氏醫藥科學，第十六版, E. W. Martin (Mack出版公司(Easton, Pa.), 1980)，係揭示用於調配藥學上可接受組合物之各種載劑與其已知之製備技術。除非達到任何習用載劑媒質係與本文中所述之化合物不相容之程度，譬如因產生任何不期望生物學作用或者以有害方式與藥學上可接受組合物之任何其他成份交互作用，否則其使用係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。於本文中使用之措辭"副作用"係涵蓋療法(例如預防或治療劑)之不想要與不利作用。副作用總是不想要的，但不想要之作用未必是不利的。來自療法(例如預防或治療劑)之不利作用可能會有害或令人不舒服或危險。副作用包括但不限於發熱、發冷、迷睡、胃腸毒性(包括胃與腸潰瘍及糜爛)、噁心、嘔吐、神經毒性、毒腎性、腎毒性(包括一些症狀，譬如乳頭壞死與慢性組織間隙腎炎)、肝毒性(包括高血清肝酶含量)、毒害骨髓性(包括白血球減少、骨髓抑制、血小板減少症及貧血)、口乾、金屬味道、妊娠之延長、虛弱、倦睡、疼痛(包括肌肉疼痛、骨頭疼痛及頭痛)、毛髮掉落、衰弱、眩暈、錐體外病徵、靜坐不能、心血管失調及性機能障礙。

可充作藥學上可接受載劑之一些物質實例，包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(譬如人類血清白蛋白)、緩衝物質(譬如twin 80、磷酸鹽、甘胺酸、花楸酸或花楸酸

鉀)、飽和植物脂肪酸類之部份甘油酯混合物、水、鹽或電解質(譬如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉或鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚丙烯酸酯、蠟類、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合體、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羊毛脂，糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，譬如可可豆脂與栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；二醇類；譬如丙二醇或聚乙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇，及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性可相容潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑及與抗氧化劑，亦可存在於組合物中，根據配方設計師之判斷。

投藥方法

上述化合物與藥學上可接受之組合物可以經口方式、直腸方式、非經腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、局部方式(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、面頰方式，作成口腔或鼻噴霧劑或其類似物，依被治療感染之嚴重性而定，投予人類及其他動物。

供口服投藥之液體劑型，包括但不限於藥學上可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫

呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、U.S.P.林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，係被使用於製備可注射劑。

可注射配方可經滅菌，例如經過留住細菌之濾器過濾，或藉由摻入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在使用之前被溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

為延長本文中所述化合物之作用，經常期望減緩來自皮下或肌內注射之化合物之吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。於是，化合物之吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之化合物形式之延遲吸收，係經由使化合物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。可注射積貯形式係經由形成化合物在生物可降解聚合體(譬如聚內交酯-聚乙交酯)中之微膠囊基質而製成。依化合物對聚合體之比例及所採用特定聚合體之性質而定，化合物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例，包括聚(原酸酯類)與聚(酐類)。積貯可注射配方亦經由使化合物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳劑中而製成。

供直腸或陰道投藥用之組合物係特別為栓劑，其可經由將本文中所述之化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，該載劑譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道腔穴中熔解，並釋出活性化合物。

供口服投藥之固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，性化合物係與至少一種惰性、藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，譬如甘油，d)崩解劑，譬如瓊脂--瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶解阻滯劑，譬如石蠟，f)吸收加速劑，譬如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，譬如高嶺土與膨土，及i)潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

亦可採用類似型式之固體組合物，在軟與硬充填明膠膠囊中作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型，可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝上習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，

且亦可為一種組合物，其只會或優先地在腸道之某一部份釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。亦可採用類似型式之固體組合物，在軟與硬充填明膠膠囊中作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

活性化合物亦可呈微包覆形式，具有一或多種如上述之賦形劑。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型，可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層、釋出控制塗層及醫藥調配技藝上習知之其他塗層。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑互混，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。如同正常實施一般，此種劑型亦可包含其他不為惰性稀釋劑之物質，例如製藥片用潤滑劑及其他製藥片用助劑，譬如硬脂酸鎂與微晶性纖維素。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其只會或優先地在腸道之某一部份釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

供本文中所述化合物局部或經皮投藥之劑型，包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸藥或貼藥。活性成份係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑及可能需要之任何必須防腐劑或緩衝劑互混。眼藥配方、滴耳液及眼藥水，亦意欲涵蓋在本發明之範圍內。此外，本發明係意欲涵蓋利用經皮貼藥，其具有提供化合物之受控傳輸至身體之附加優點。此種劑型可經由使化合物溶解或分配於適當媒質中而製成。亦可使用吸收增強劑以增加化合物越過皮膚之通量。此速率可藉由提供速率控制薄膜或經由使化合物分散於聚合體基質或凝膠中而加以控制。

本文中所述之組合物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰部、陰道或經由植入儲器投藥。於本文中使用之"非經腸"一詞，包括但不限於皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或灌注技術。明確言之，此等組合物係以口服、腹膜腔內或靜脈內方式投藥。

本文中所述組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。

此等懸浮液可根據此項技藝中已知之技術，使用適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二-酸甘油酯。脂肪酸類，譬如油酸及其甘油酯衍生物，可用於製備可注射劑，其係為天然藥學上可接受之油類，譬如橄欖油或蓖麻油，尤其是呈其聚氧乙基化變型。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，譬如羧甲基纖維素，或常用於調配藥學上可接受之劑型包括乳化液與懸浮液之類似分散劑。常用於製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他常用界面活性劑，譬如Tween、Span，及其他乳化劑或生物利用率增強劑，亦可用於調配目的。

本文中所述之醫藥組合物可以任何口服上可接受之劑型經口投予，包括但不限於膠囊、片劑、含水懸浮液或溶液。在供口服使用之片劑情況中，常用載劑包括但不限於乳糖與玉米澱粉。典型上亦添加潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式供口服投藥，可使用之稀釋劑包括乳糖與乾燥之玉米澱粉。當需要含水懸浮液以供口服使用時，係將活性成份與乳化及懸浮劑合併。若需要，亦可添加某些增甜、矯味或著色劑。

或者，本文中所述之醫藥組合物可以供直腸投藥之栓劑形式投藥。其可經由將藥劑與適當無刺激性賦形劑混合而製成，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將熔解於直腸中，以釋出藥物。此種物質包括但不限於可可豆脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本文中所述之醫藥組合物亦可以局部方式投藥，尤其是當治療

標的包括可容易地藉由局部塗敷接近之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下方腸道之疾病。適當局部配方係容易地針對各此等區域或器官製成。

供下方腸道用之局部塗敷可以直腸栓劑配方(參閱上文)或以適當灌腸劑配方達成。亦可使用局部經皮貼藥。

對局部應用而言，醫藥組合物可被調配在適當軟膏中，其含有被懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性成份。供本發明化合物局部投藥用之載劑，包括但不限於礦油、液體石蠟油、白色石蠟油、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化用蠟及水。或者，可將醫藥組合物調配在適當洗劑或乳膏中，其含有被懸浮或溶解於一或多種藥學上可接受載劑中之活性成份。適當載劑包括但不限於礦油、單硬脂酸花楸聚糖酯、聚花楸酸酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二醇、苄醇及水。

對眼科用途而言，醫藥組合物可被調配成在等滲、經pH調整之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或特別地作成在等滲、
經pH調整之無菌鹽水中之溶液，使用或未使用防腐劑，譬如氯化苄烷氧銨。或者，對眼科用途而言，醫藥組合物可被調配在軟膏中，譬如石蠟油。

醫藥組合物亦可藉由鼻氣溶膠或吸入投藥。此種組合物係根據醫藥調配技藝中所習知之技術製成，且可被製成在鹽水中之溶液，採用苄醇或其他適當防腐劑、為加強生物利用率之吸收促進劑、氟碳類及/或其他習用促溶或分散劑。

供使用於本發明方法中之化合物可被調配在單位劑型中。"單位劑型"一詞係指適合作為單一劑量供接受治療之病患用之物理上分立單位，其中各單位含有經計算以產生所要治療效果之預定量活性物

質，視情況伴隨著適當醫藥載劑。單位劑型可為單一日服劑量或多重日服劑量之一(例如每天約1至4或更多次)。當使用多重日服劑量時，單位劑型對各劑量可為相同或不同。

【圖式簡單說明】

圖1為一圖表，顯示關於預防研究，其中化合物**514** (100毫克/公斤)或只有媒劑(0.5%甲基纖維素/0.5% Tween 80)之首次劑量係在感染前2小時，藉由口腔灌食法(10毫升/公斤)投予，並持續每日兩次，歷經5天，Balb/c老鼠(4-5週大)隨著時間之存活百分比。

圖2為一圖表，顯示關於治療處理研究，其中化合物**588** (200毫克/公斤)或只有媒劑係在感染後24小時，藉由口腔灌食法投予，並持續每日兩次，歷經10天，Balb/c老鼠(4-5週大)隨著時間之存活百分比。

圖3-8為顯示本發明之一些特定化合物之表。

【實施方式】

本申請案係主張關於2009年6月17日提出申請之美國臨時申請案號61,187,713與2009年12月18日提出申請之美國臨時申請案號61/287,781之優先權。此等申請案之整體陳述內容均併於本文供參考。

舉例

化合物之製備

於本文中所揭示之化合物，包括結構式**I-VI** (例如結構式**I**、**IA**、**II**、**III**、**IV**、**V**及**VI**)及**XI(A)-XIV** (例如結構式**XIA**、**XIB**、**XIIA**、**XIIB**、**XIII**及**XIV**)化合物，可藉此項技藝中已知之任何適當方法製成，例如WO 2005/095400與WO 2007/ 084557。例如，在圖3-8中所描繪之化合物可藉此項技藝中已知之任何適當方法，例如WO

2005/095400與WO 2007/084557，及藉由下文所述之舉例合成而製成。特定言之，在圖8中所描繪之化合物可按WO 2005/095400與WO 2007/084557中所述製成。某些舉例之結構式**I-VI**及**XI(A)-XIV**化合物之合成係描述於下文。一般而言，結構式**I-VI**及**XI(A)-XIV**化合物可按此等合成中所示製成，視情況使用任何所需要之適當修改。

一般分析方法

於本文中使用之RT (分鐘)一詞，係指與化合物有關聯之LCMS滯留時間，以分鐘表示。除非另有指出，否則所採用以獲得經報告滯留時間之方法係如下述：

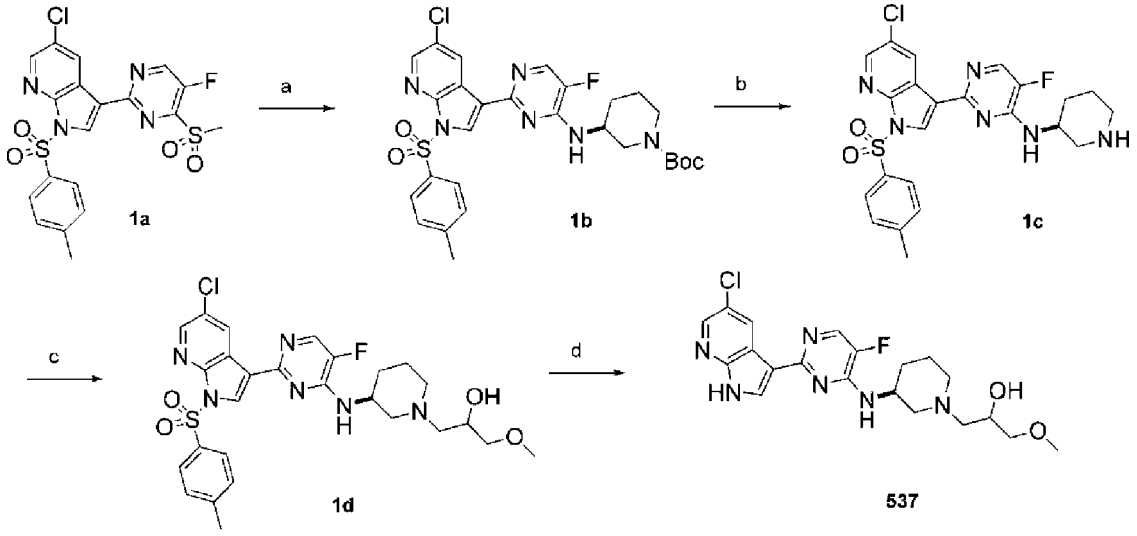
管柱：YMC-Pack Pro Cig，50毫米x 4.6毫米內徑

梯度液：10-95%甲醇/H_2O。流率：1.5毫升/分鐘。UV-vis偵測。

關於化合物之合成與特徵鑒定之操作法

結構式**I-VI** (例如，結構式**I**、**IA**、**II**、**III**及**IV**)與**XI(A)-XIV** (例如結構式**XIA**、**XIB**、**XIIA**、**XIIB**、**XIII**及**XIV**)之某些舉例化合物之合成係描述於下文。某些特定化合物之NMR與質譜數據係摘錄於表1-5中。

一般圖式1



(a) (S)-1-Boc-3-胺基六氫吡啶, $^{i}Pr_2NEt$, DMF, 90℃；(b) TFA, CH_2Cl_2(c) 2-(甲氧

基甲基)環氧乙烷, EtOH, 微波, 140℃ (d) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃

(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1b)之形成

於5-氯基-3-(5-氟基-4-甲磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (3.5克，7.5毫莫耳)與(3S)-3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.8克，9.0毫莫耳)在DMF (32毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(2.6毫升，15.1毫莫耳)。將反應混合物在90℃下加熱75分鐘。使混合物冷卻至室溫，並於飽和NH_4Cl水溶液中稀釋，且以EtOAc萃取。將有機相以鹽水洗滌(3次)，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空下濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0%-10% MeOH/ CH_2Cl_2)，而得所要之產物**1b**，為白色固體。

LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.5, (M-1) 599.6。

(S)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(1c)之形成

於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**1b** (2.1克，3.5毫莫耳)在CH_2Cl_2(30毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(20毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌75分鐘後，使混合物在真空下濃縮。將粗製殘留物以EtOAc稀釋，並以1N氫氧化鈉溶液中和。分離水相，且再一次以EtOAc萃取。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空下濃縮，而得所要之產物(**1c**)，為淡黃色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.76 (d, J = 2.5, Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.1, 11.8 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.67-2.60 (m,

1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H)及1.63-1.50 (m, 2H) ppm. LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.5, (M-1) 499.5。

1-((S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(1d)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (0.20克，0.40毫莫耳)在乙醇中之溶液內，添加2-(甲氧基甲基)環氧乙烷(0.04毫升，0.40毫莫耳)。將反應混合物在微波反應器中於140℃下加熱5分鐘。使反應物蒸發至乾涸，並使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-10% MeOH：CH_2Cl_2)，而得所要之產物(**1d**)。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (d, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.44-2.26 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)及1.23 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.4 (M+1) 589.6。

1-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(537)之形成

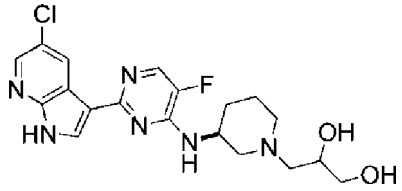
於1-[(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-六氫吡啶基]-3-甲氧基-丙-2-醇**1d** (0.15克，0.24毫莫耳)在THF中之溶液內，添加1N LiOH溶液。將反應混合物在微波反應器中於120℃下加熱5分鐘。以水稀釋反應混合物，並將水相以EtOAc萃取(兩次)。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空下濃縮。使所形成之固體藉矽膠層析純化(5-20%

MeOH：CH_2Cl_2)，而得所要之產物(**537**)，為白色固體。

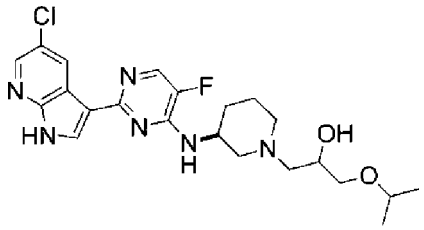
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO DMSO)δ12.35 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44-2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)及1.23-1.15 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 1.6 (M+1) 435.5。

可以如**537**之相同方式製成之於其他類似物係描述於下文：



525



551

3-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇(525)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H)及1.45 (m, 1H) ppm。

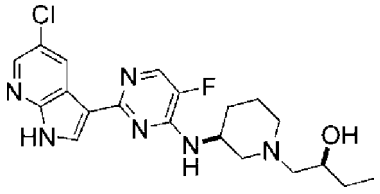
LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.5。

1-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-異丙氧基丙-2-醇(551)

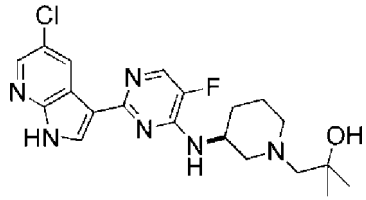
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz,

1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43-2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 1H)及1.10-0.99 (m, 6H)。

LCMS RT = 1.7 (M+1) 463.4, (M-1) 461.5。



538



546

(S)-1-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丁-2-醇(538)

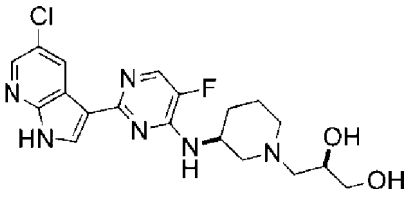
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84-3.55 (m, 2H), 3.40-2.80 (m, 3H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 2H)及0.96-0.85 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.6。

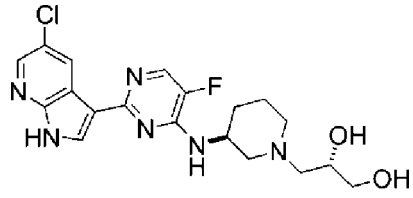
(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(546)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ9.60 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.75- 2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H)及1.27 (s, 6H) ppm。

LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.5。



588



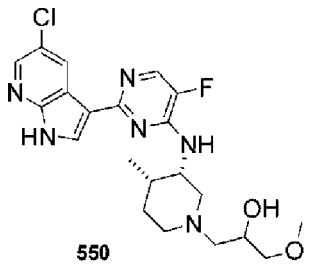
587

(R)-3-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇(588)

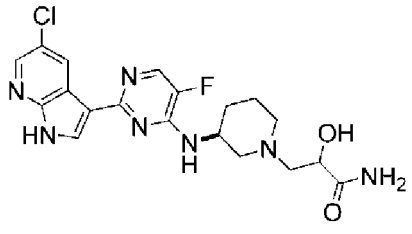
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.37 (ddd, J = 12.8, 5.2, 5.2 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H)及1.46-1.43 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.5 (M+1) 421.4. LCMS RT = 1.6 (M+1) 419.3。

(S)-3-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇(587)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 2H)及1.49-1.39 (m, 1H) ppm。



550



603

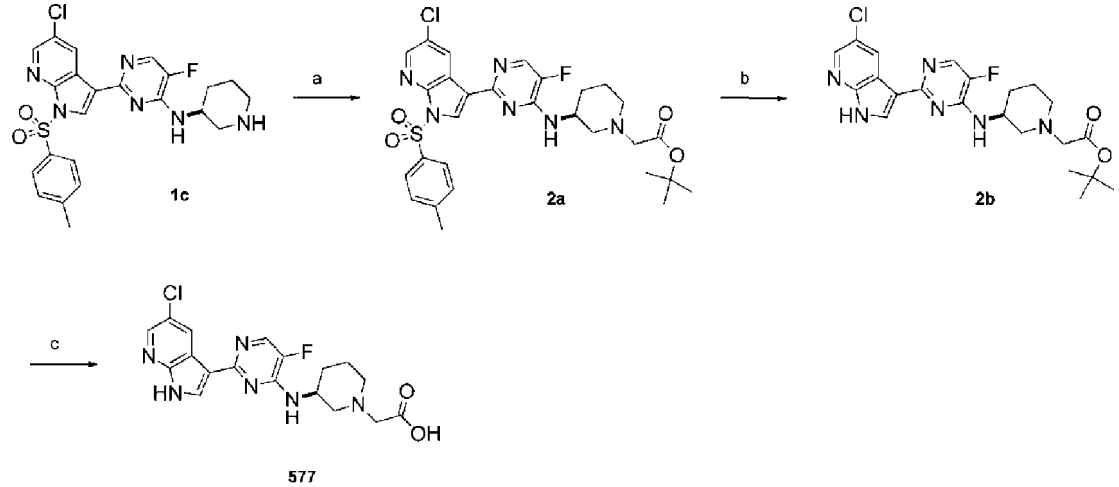
1-((3S,4S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(550)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88-2.42 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H)及0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS RT = 1.6 (M+1) 449.5。

3-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2-羥基丙醯胺(603)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 3.5, 7.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.71 (s, 3H)及1.51-1.44 (m, 2H) ppm。

一般圖式2



(a) 溴基醋酸第三-丁酯, Na_2CO_3, DMF (b) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃, 10分鐘 (c) TFA, CH_2Cl_2

(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2a)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (0.25克，0.50毫莫耳)在DMF中之溶液內，添加溴基醋酸第三-丁酯(0.08毫升，0.55毫莫耳)與Na_2CO_3(0.11克，0.99毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。以飽和NaCl水溶液稀釋所形成之濃厚白色沉澱物，並以水洗滌。使白色固體溶於CH_2Cl_2中，且使溶液脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物經由矽膠層析純化(0%-5% MeOH/CH_2Cl_2)，而得所要之產物**2a**，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99- 1.93 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H)及1.36 (s, 9H) ppm。

LCMS RT = 2.8 (M+1) 615.6, (M-1) 613.6。

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙酸第三-丁酯(2b)之形成

於2-[(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-六氫吡啶基]醋酸第三-丁酯**2a** (0.27克，0.44毫莫耳)在THF中之溶液內，添加1N LiOH溶液。將反應混合物在微波中於120度下加熱10分鐘。以鹽水稀釋反應混合物，以EtOAc，接著以20%異丙醇/CH_2Cl_2萃取。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使用所形成之產物**2b**，無需進一

步純化。

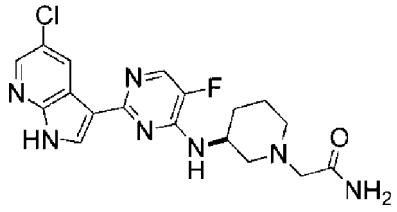
LCMS RT = 2.0 (M+1) 461.5。

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙酸(577)之形成

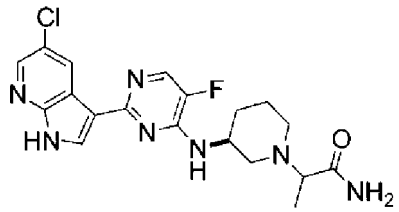
於2-[(3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-六氫吡啶基]醋酸第三-丁酯**2b** (0.12克，0.26毫莫耳)在CH_2Cl_2(4毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(4毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，及在真空中濃縮。將粗製殘留物以5% MeOH/CH_2Cl_2稀釋，並過濾所形成之白色沉澱物，且以CH_2Cl_2洗滌，而得所要之產物**577**，為三氟醋酸鹽。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H)及1.69-1.60 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1.9 (M+1) 405.4。

可以如**577**之相同方式製成之其他類似物：



567



583

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙醯胺(567)

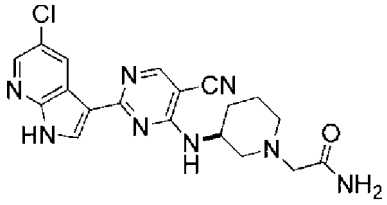
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H),

2.98-2.75 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H)及1.53-1.42 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 2.1 (M+1) 404.4, (M-1) 402.5。

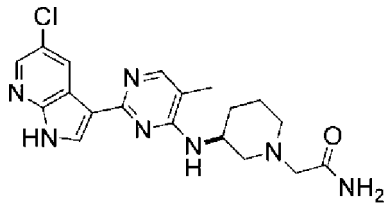
2-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丙醯胺(583)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 5.0, 6.5 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.15-2.35 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H)及1.60-1.65 (m, 3H) ppm。

LCMS (M+1) 418.4。



654



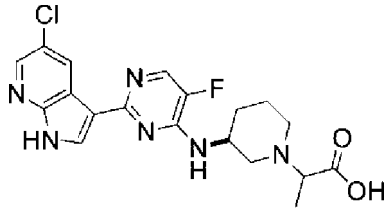
620

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙醯胺(654)

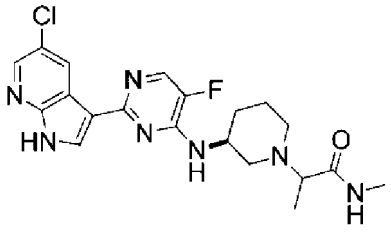
LCMS RT = 2.9 (M+1) 411.4, (M-1) 409.4。

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙醯胺(620)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 400.4, (M-1) 398.3。



573



606

2-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

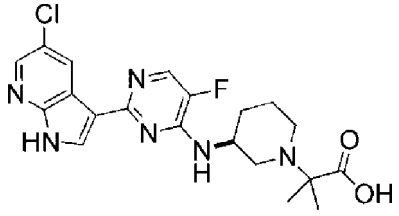
胺基)六氫吡啶-1-基)丙酸(573)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.51 (s, 1H), 10.28-10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H)及1.52 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm。

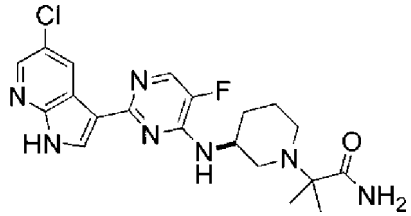
2-((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-N-甲基丙醯胺(606)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 2H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.40-2.14 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H)及1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm。

LCMS (M+1) 432.2。



590



598

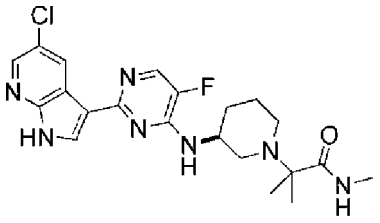
(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙酸(590)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.90 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.25 (d, J = 4.9 Hz, 6H) ppm. LCMS (M+1) 433.4。

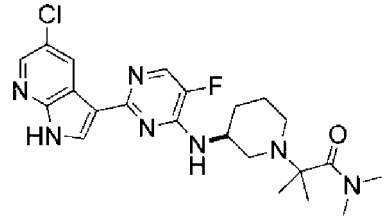
(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

胺基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙醯胺(598)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4。



599



600

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-N2-二甲基丙醯胺(599)

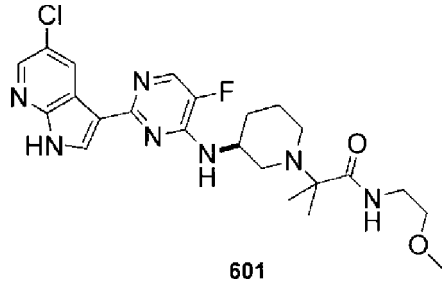
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H)及1.19 (s, 6H) ppm。

LCMS (M+1) 433.4。

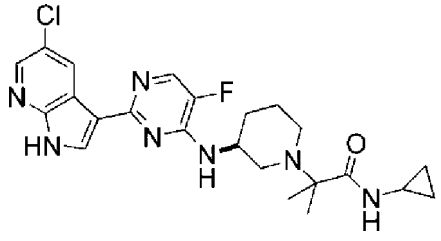
(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-N,N,2-三甲基丙醯胺(600)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.39 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 3.6,12.7 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H)及1.28 (s, 6H) ppm。

LCMS (M+1) 460.5。



601



602

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基丙醯胺(601)

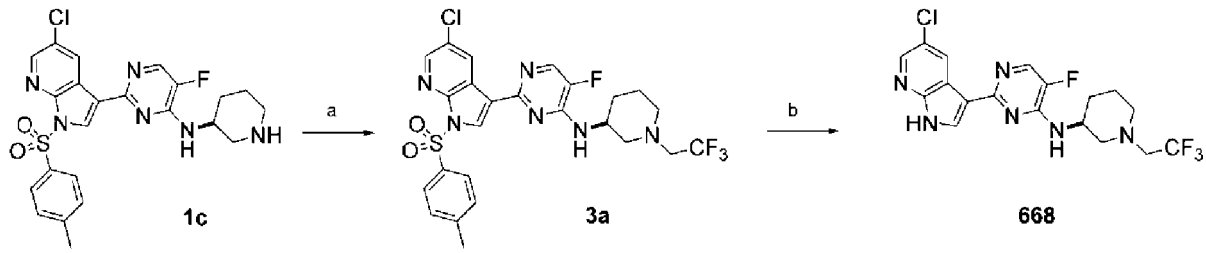
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.37 (s, 1H)及1.20 (s, 6H) ppm。

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-N-環丙基-2-甲基丙醯胺(602)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68-0.63 (m, 2H)及0.44-0.40 (m, 2H) ppm。

LCMS (M+1) 472.4。

一般圖式3



1c　　3a　　668

(a) $CF_3CH_2SO_2CCl_3$, $^iPr_2NEt$, DMF (b) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃, 10分鐘

(S)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(3a)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (0.17克，0.34毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液內，添加三氯甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.19克，0.68毫莫耳)，接著為$^{i}Pr_2NEt$ (0.24毫升，1.36毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物倒入鹽水中，並以EtOAc萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌兩次，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(0-10% MeOH/CH_2Cl_2)，獲得所要之產物**3a**，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H)及1.51-1.40 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 4.6 (M+1) 583.4, (M-1) 581.4。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(668)之形成

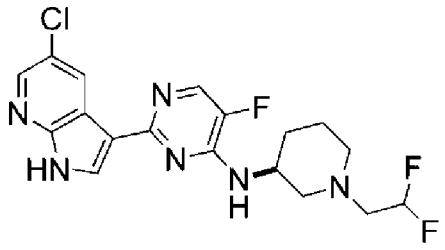
於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**3a** (0.10克，0.18毫莫耳)在THF中之溶液內，添加1M LiOH (0.90毫升，0.90毫莫耳)溶液。將反應混合物在微波中於120℃下加熱10分鐘。以鹽水稀釋反應混合物，以EtOAc，接著以20%異丙醇/CH_2Cl_2萃取。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-10% MeOH：CH_2Cl_2)，而得所要之產物**1339**，為白

色固體。

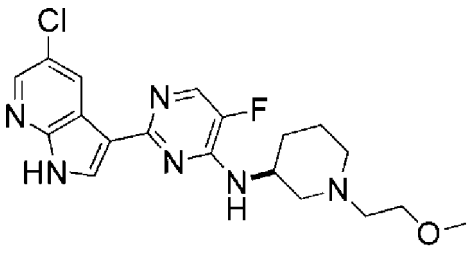
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 2H)及1.50-1.38 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 3.5 (M+1) 429.4, (M-1) 427.4。

可以如**668**之相同方式製成之其他類似物：



1



595

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(1)之合成

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H)及1.45 (m, 1H) ppm。

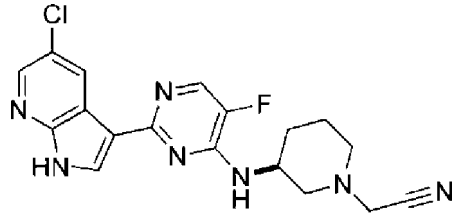
LCMS RT = 2.7 (M+1) 411.4, (M-1) 409.4。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(595)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz,

1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H)及1.48-1.35 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 1.7 (M+1) 405.4, (M-1) 403.4。

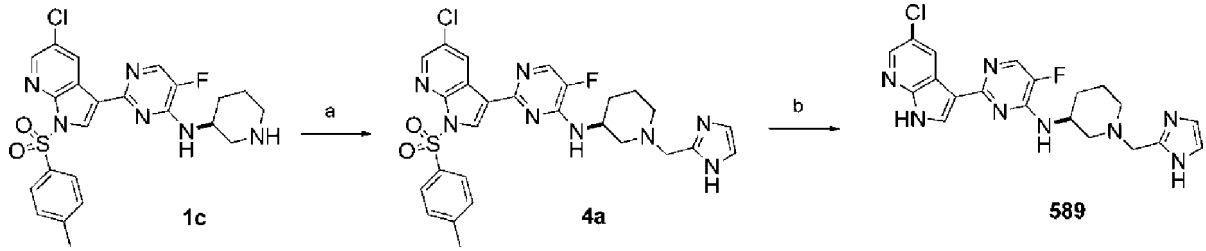


669

(S)-2-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙腈(669)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H)及1.49-1.40 (m, 1H) ppm.；LCMS RT = 2.3 (M+1) 386.1, (M-1) 384.2。

一般圖式4



(a) 1H-咪唑-2-羧甲醛, $Na(OAc)_3BH$, HOAc, 1,2-二氯乙烷, 60℃ (b) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃, 10分鐘

(S)-N-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(4a)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-

N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (0.16克，0.32毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(2毫升)中之溶液內，添加1H-咪唑-2-羧甲醛(0.03克，0.36毫莫耳)，接著為2滴醋酸與$Na(OAc)_3BH$ (0.10克，0.49毫莫耳)。將反應混合物在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻至室溫，並以飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。將水相以EtOAc萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-20% MeOH/CH_2Cl_2)，而得產物**4a**。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ11.83 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.00-6.80 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 18.9, 13.8 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 2H)及1.45-1.30 (m, 1H) ppm。

(S)-N-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(589)之形成

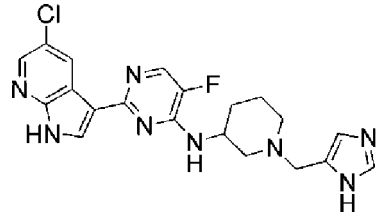
於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-1-(1H-咪唑-2-基甲基)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**4a** (0.08克，0.13毫莫耳)在THF (2.5毫升)中之溶液內，添加1M LiOH (0.67毫升，0.65毫莫耳)溶液。將反應混合物在微波中於120℃下加熱10分鐘。使混合物冷卻至室溫，並以鹽水稀釋。將水相以CH_2Cl_2萃取，接著以20%異丙醇/CH_2Cl_2兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之產物**589**，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H),

3.30-3.18 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H)及1.51-1.40 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4。

可以如**589**之相同方式製成之其他類似物：

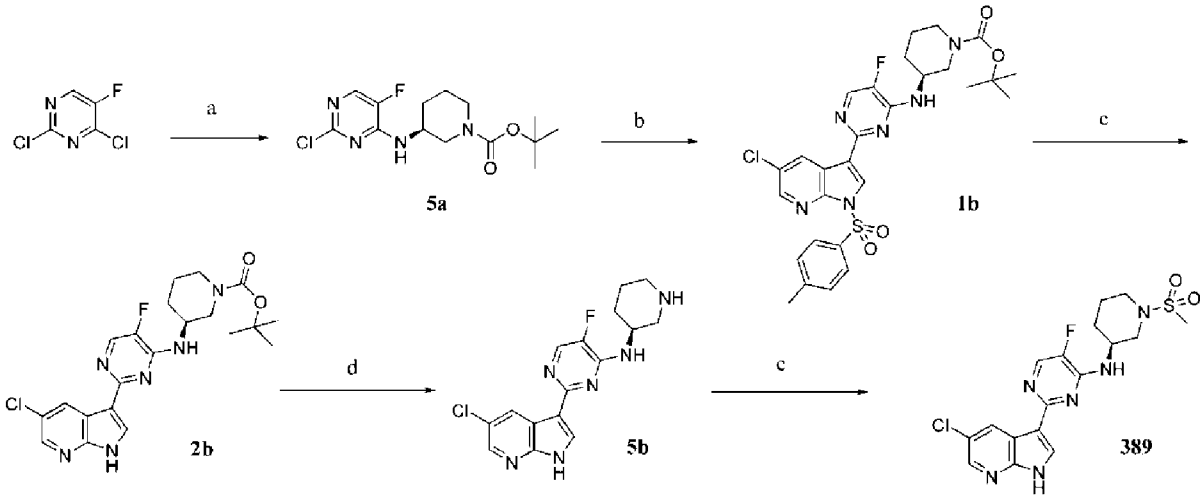


594

N-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(594)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.31 (s, 1H), 11.86-11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 2H)及1.51-1.35 (m, 1H) ppm；LCMS RT = 1.6 (M+1) 427.4, (M-1) 425.4。

一般圖式5A



(a) (3S)-3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯, ^{i}Pr$_2$NEt鹼, 2-丙醇, 80℃ (b) 5-氯基-1-

(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, DME/H2O, K_2CO_3, 肆三苯基膦鈀(0), 90℃ (c) NaOMe/MeOH (d)異丙醇/HCl (e) 氯化甲烷磺醯, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(5a)之形成

於(3S)-3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8.1克，40.4毫莫耳)與2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(6.6克，39.8毫莫耳)在異丙醇(80毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(9.0毫升，51.7毫莫耳)。使反應混合物溫熱至80℃，並攪拌17小時。於減壓下移除所有揮發性物質，且使殘留物溶於EtOAc中。使有機層以水分配，並分離液層。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物溶於CH_2Cl_2中，且藉矽膠層析純化(0-50% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**5a**。

LCMS RT = 3.3 (M+1) 331.1。

(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1b)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.8克，4.2毫莫耳)與(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**5a** (1.2克，3.7毫莫耳)在DME (15毫升)與H_2O (5毫升)中之溶液內，添加K_2CO_3(1.7克，12.1毫莫耳)。將混合物以氮滌氣15分鐘。於混合物中，添加肆三苯膦鈀(0) (0.2克，0.2毫莫耳)，並將反應混合物在90℃下加熱3天。使反應物冷卻降至室溫，然後以EtOAc/H_2O稀釋。分離液層，且將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於CH_2Cl_2中，且藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷)，而得

所要之產物**1b**。

LCMS RT = 4.6 (M+1) 601.2。

(3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2b)之形成

於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**1b** (0.93克，1.55毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(10毫升，1M溶液)。使反應混合物溫熱至45℃。於攪拌30分鐘後，使反應物冷卻至室溫，並藉由添加至水中而使反應淬滅。將混合物以EtOAc稀釋，且分離液層。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**2b**。

LCMS RT = 2.8 (M+1) 447.2。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(5b)之形成

於(3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**2b** (0.45克，1.01毫莫耳)在異丙醇(3毫升)中之懸浮液內，添加丙-2-醇鹽酸鹽(1.5毫升，5M溶液，7.500毫莫耳)。使反應混合物溫熱至80℃，並攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，且於減壓下移除所有揮發性物質。使用所形成之粗產物**5b**，無需進一步純化。

LCMS RT = 1.5 (M+1) 347.1。

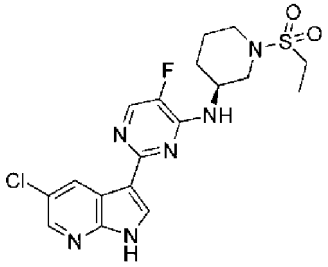
(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(389)之形成

於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-

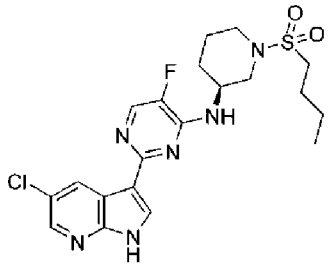
3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.04克，0.11毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.4毫升)與DMF (0.30毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.30毫升，1.70毫莫耳)，接著為氯化甲烷磺醯(0.02克，0.20毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**389**。

LCMS RT = 1.8 (M+1) 425.3。

可以如**389**之相同方式製成之其他類似物：



393



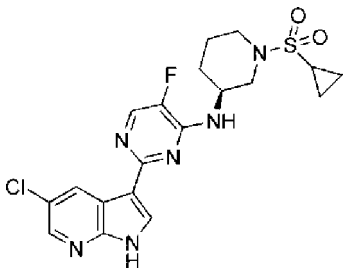
390

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(393)

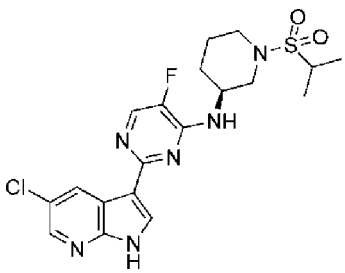
LCMS RT = 1.8 (M+1) 439.3。

(S)-N-(1-(丁基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(390)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 467.3。



391



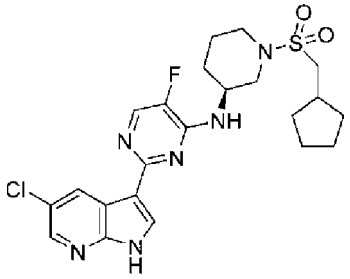
394

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(391)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 451.3。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(異丙基磺醯基)-六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(394)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 453.3。

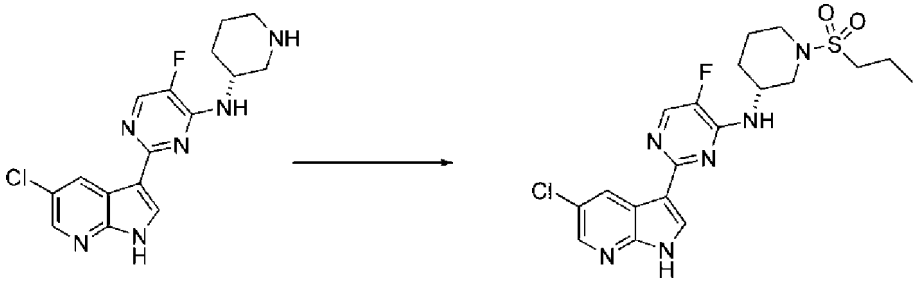


392

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環戊基甲磺醯基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(392)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 493.5。

一般圖式5B



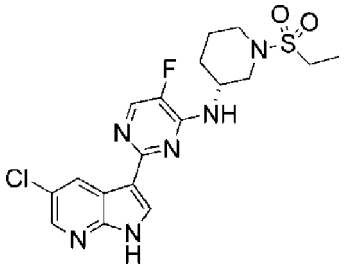
5c **316**

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺醯基)六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(316)之形成

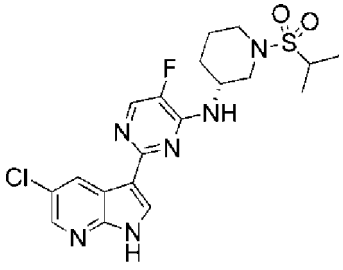
於2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺**5c** (0.40克，1.15毫莫耳)在CH_2Cl_2/DMF之10:1混合物(8毫升)中之溶液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.60毫升，3.46毫莫耳)，接著為氯化1-丙烷磺醯(0.13毫升，1.15毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**316**。

LCMS RT = 2.5 (M+1) 453.3。

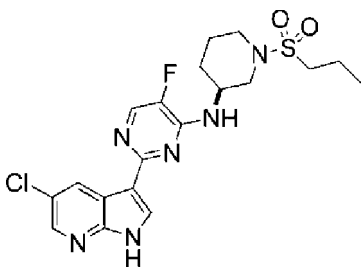
可以如**316**之相同方式製成之其他類似物：



321



322



306

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙基磺醯基)六氫吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(321)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.1。

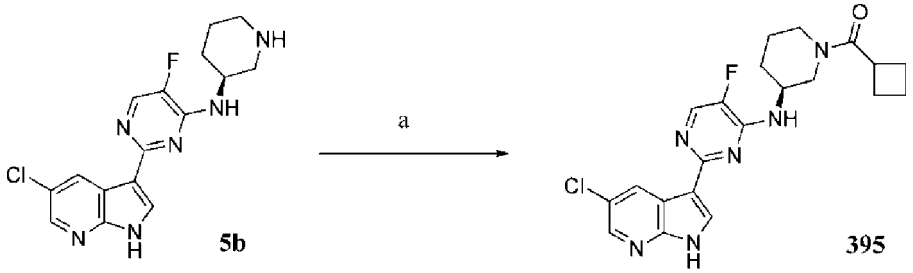
(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(異丙基磺醯基)-六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(322)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.1。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺醯基)-六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(306)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 453.2。

一般圖式5C



5b　　a　　395

(a) 環丁烷氯化碳醯, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

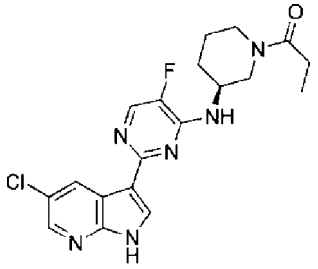
(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)(環丁基)甲酮(395)之形成

於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.04克，0.11毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.40毫升)與

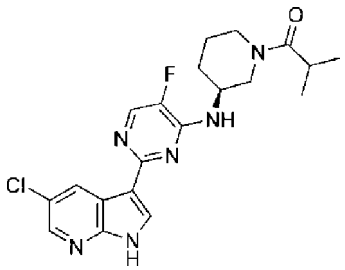
DMF (300微升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.30毫升，1.70毫莫耳)，接著為環丁烷氯化碳醯(0.01克，0.12毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**395**。

LCMS RT = 1.9 (M+1) 429.3。

可以如**395**之相同方式製成之其他類似物：



435



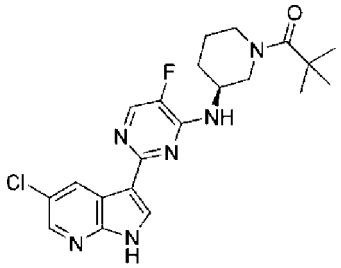
436

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(435)

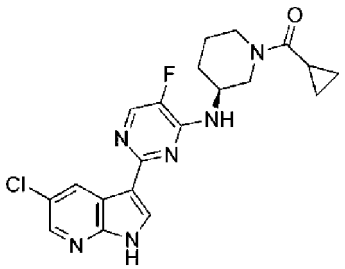
LCMS RT = 1.8 (M+1) 403.4。

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮(436)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.4。



437



451

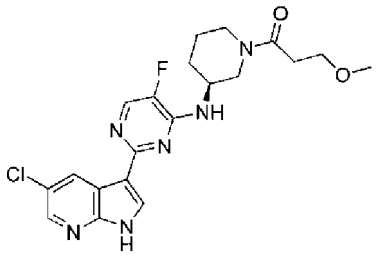
(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(437)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.4。

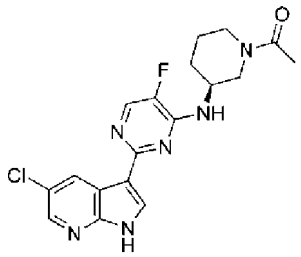
(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

胺基)六氫吡啶-1-基)(環丙基)甲酮(451)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 415.4。



396



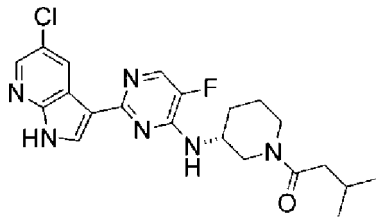
434

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(396)

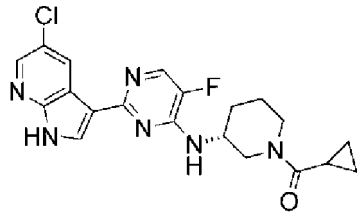
LCMS RT = 1.7 (M+1) 433.3。

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙酮(434)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 389.4。



318



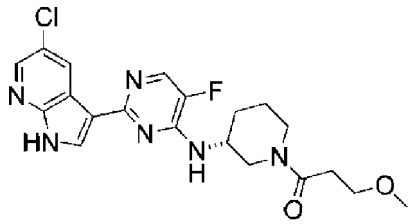
317

(R)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(318)

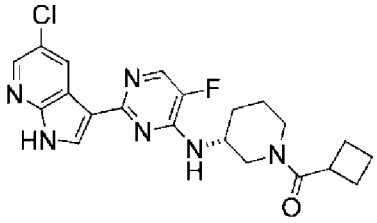
LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.1。

(R)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)(環丙基)甲酮(317)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 415.1。



320



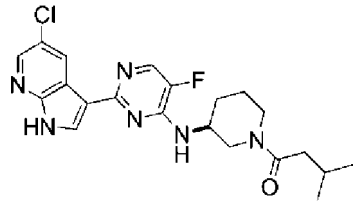
319

(R)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(320)

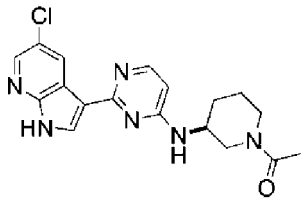
LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.1。

(R)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)(環丁基)甲酮(319)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 429.1。



332



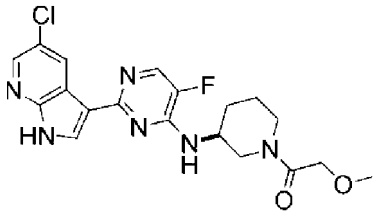
485

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(332)

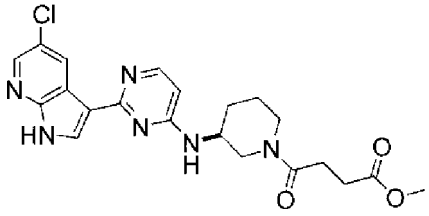
LCMS RT = 2.0 (M+1) 431.2。

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)乙酮(485)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 371.5。



486



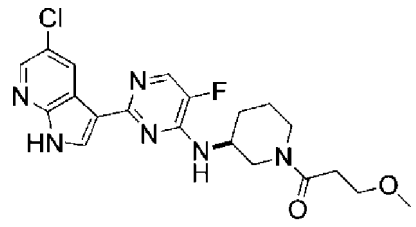
487

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(486)

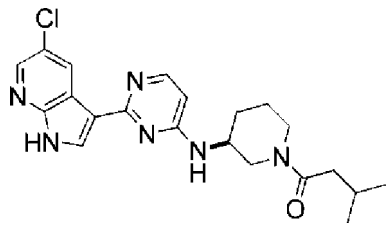
LCMS RT = 1.9 (M+1) 401.5。

(S)-4-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁酸甲酯(487)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 443.9。



488



489

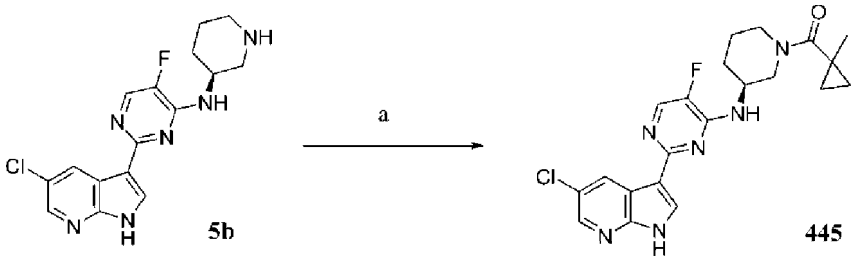
(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(488)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 415.5。

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(489)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 413.5。

一般圖式5D



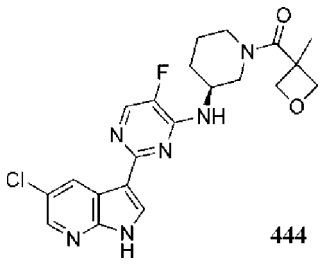
(a) 1-甲基環丙烷-1-羧酸, EDAC-HCl, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)(1-甲基環丙基)甲酮(445)之形成

於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.04克，0.10毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.4毫升)與DMF (0.3毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.3毫升，1.72毫莫耳)，接著為3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)- N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(0.02克，0.12毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.02克，0.12毫莫耳)及1-甲基環丙烷-1-羧酸(0.01克，0.12毫莫耳)。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**445**。

LCMS RT = 2.1 (M+1) 429.5。

可以如**445**之相同方式製成之類似物：

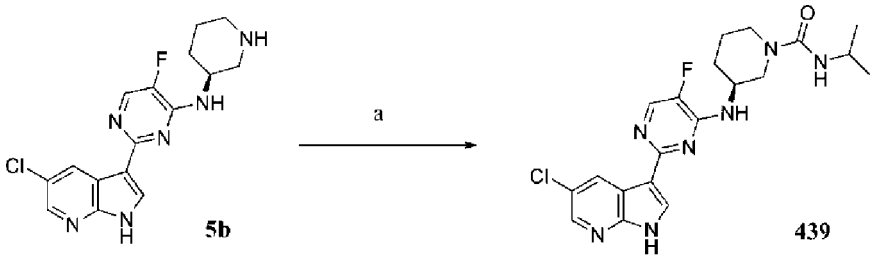


444

(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)(3-甲基環氧丙烷-3-基)甲酮(444)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 445.4。

一般圖式5E



5b **439**

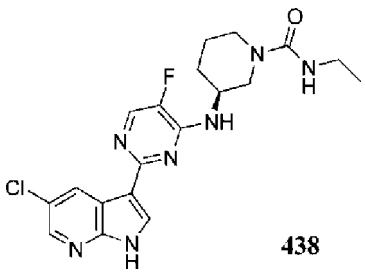
(a) 異氰酸基丙烷, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-異丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(439)之形成

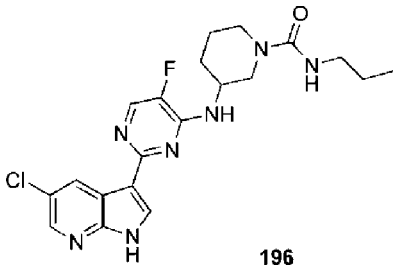
於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.042克，0.100毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.4毫升)與DMF (0.3毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.300毫升，1.720毫莫耳)，接著為異氰酸基丙烷(0.120毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**439**。

LCMS RT = 1.8 (M+1) 432.4。

可以如**439**之相同方式製成之其他類似物：



438



196

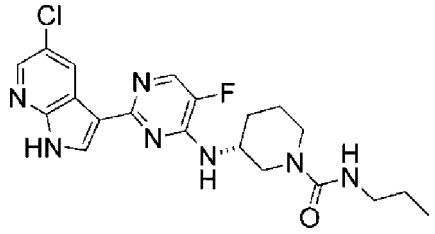
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-乙基六氫吡啶-1-羧醯胺(438)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 418.4。

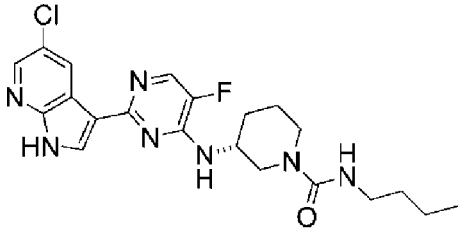
3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(196)之形成

於2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺**5b** (0.020克，0.058毫莫耳)在CH_2Cl_2/吡啶之1:1混合物(2毫升)中之溶液內，添加異氰酸丙酯(0.005毫升，0.058毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**196**。

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.1, (M-1) 430.1。



324



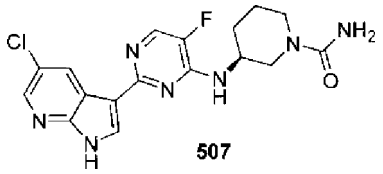
323

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(324)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.2。

(S)-N-丁基-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧醯胺(323)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.2。

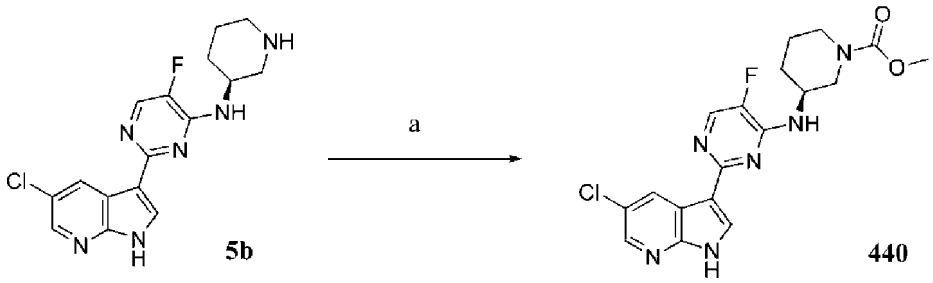


507

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧醯胺(507)

LCMS (TFA緩衝劑)：Rt 1.69分鐘, ES^+390。

一般圖式5F



5b　　440

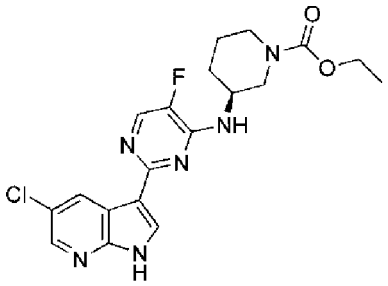
(a) 氯甲酸甲酯, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯(440)之形成

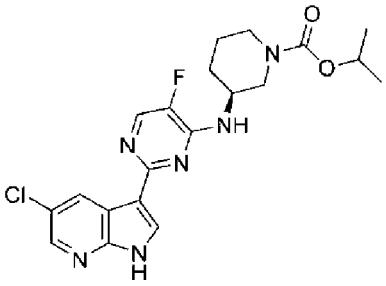
於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.042克，0.100毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.4毫升)與DMF (0.3毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.300毫升，1.720毫莫耳)接著為氯甲酸甲酯(0.009克，0.120毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**440**。

LCMS RT = 1.8 (M+1) 405.4。

可以如**440**之相同方式製成之類似物：



441



442

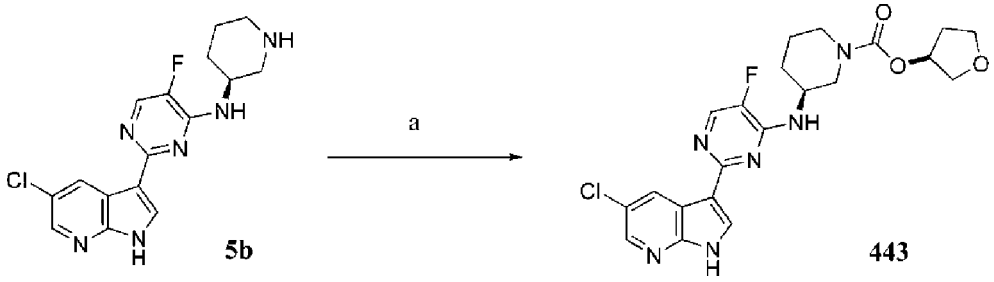
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯(441)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4。

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸異丙酯(442)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 433.4。

一般圖式5G



5b　　443

(a) 碳酸(2,5-二酮基四氫吡咯-1-基)[(3S)-四氫呋喃-3-基]酯, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

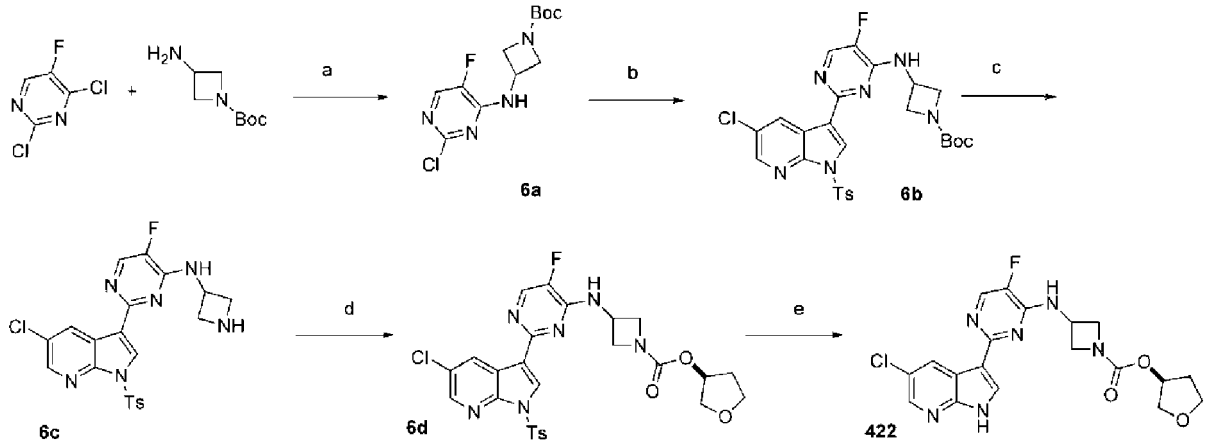
3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧酸(S)-((S)-四氫呋喃-3-基)酯(443)之形成

於(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**5b** (0.042克，0.100毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.4毫升)與DMF (0.3毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基-N-乙胺(0.300毫升，1.720毫莫耳)，接著為碳酸(2,5-二酮基四氫吡咯-1-基)[(3S)-四氫呋喃-3-基]酯(0.028克，0.120毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。使混合物在真空中濃縮，溶於1毫升DMSO中，並藉由製備型

HPLC純化(0.1%甲酸銨-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**443**。

LCMS RT = 1.8 (M+1) 463.3。

一般圖式6A



(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF (b) $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3, 80℃ (c) 4N HCl/二氧陸圜, MeOH, 80℃ (d)碳酸(S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯, $^{i}Pr_2NEt$, THF (e) 25% NaOMe/MeOH或1M LiOH, 150℃, 微波, 10分鐘。

3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環丁基胺基甲酸第三-丁酯(6a)之形成

將2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(0.97克，5.81毫莫耳)與$^{i}Pr_2NEt$ (2.53毫升，14.50毫莫耳)在THF (50毫升)中之混合物，以3-胺基一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯(1.00克，5.81毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌，直到完成為止，藉LCMS。使混合物濃縮至乾涸，接著以水稀釋，且以二氯甲烷萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得油狀物，使其藉矽膠層析純化(0-100%石油醚/EtOAc梯度液)。在減壓下移除溶劑，於經真空乾燥後，獲得3.36克(89%產率)白色固體。

LCMS：RT = 3.2分鐘, ES^{+}303。

3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯(6b)之形成

使3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-環丁基胺基甲酸第三-丁酯**6a** (0.39克，1.28毫莫耳)與5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.60克，1.39毫莫耳)在DME (10毫升)與2M Na_2CO_3(5毫升)中之溶液以氬脫氣(3x真空及回填)，然後以催化用$Pd(PPh_3)_4$處理，並將混合物於80℃及氬氣下加熱。3小時後，使溶劑濃縮，以減少體積，接著以EtOAc稀釋，且經過florisil (40毫升墊片)過濾，及以EtOAc洗滌。使溶劑在真空中濃縮，並使所形成之暗色殘留物以矽膠層析純化(0-100%石油醚/EtOAc梯度液)，而得230毫克(32%產率) **6b**，為白色-粉紅色固體。

LCMS：RT = 4.7分鐘, ES^+573。

N-(一氮四圜-3-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺鹽酸鹽(6c)之形成

將3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯**6b** (0.23克，0.40毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之懸浮液，以4N HCl/二氧陸圜(5毫升，20毫莫耳)處理，然後在80℃下加熱30分鐘。移除溶劑，並使殘留物在真空下乾燥，而得240毫克固體，使用之而無需純化。

LCMS RT = 2.4分鐘, ES^+473。

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧酸四氫呋喃-3-基酯(422)之形成

將N-(一氮四圜-3-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺鹽酸鹽**6c** (0.06克，0.11毫莫耳)在THF (1毫升)中之懸浮液，以$^iPr_2NEt$ (0.30毫升，1.70毫莫耳)處理，接著添加固體碳酸(S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯(0.03克，0.11毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時，然後，以200微升

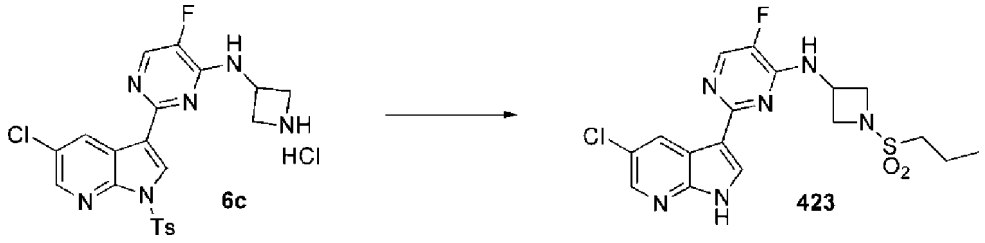
嗎福啉使反應淬滅，並蒸發至乾涸，而得(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧酸四氫呋喃-3-基酯**6d**，使用之而無需純化。

LCMS RT = 3.8分鐘, ES^+588。

使(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧酸四氫呋喃-3-基酯**6d**溶於甲醇(2毫升)中，然後以25%甲醇鈉/甲醇(0.5毫升)處理，並在密封管中於60℃下加熱。10分鐘後，LCMS顯示完全反應。以飽和NH_4Cl水溶液(0.5毫升)使所形成之溶液淬滅，接著蒸發至乾涸，並使殘留物溶於DMSO中，且藉逆相HPLC (甲酸銨緩衝劑)純化，而得25.9毫克(55%產率)所要之產物**422**，為固體。

LCMS RT = 1.8分鐘, ES^+433。

一般圖式6B



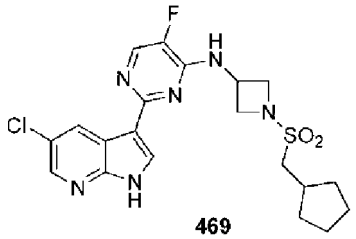
2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺醯基)一氮四圜-3-基)嘧啶-4-胺(423)之形成

於N-(一氮四圜-3-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺鹽酸鹽**6c** (0.055克，0.110毫莫耳)在THF(1毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.300毫升，1.720毫莫耳)，接著為氯化丙烷-1-磺醯(0.012毫升，0.108毫莫耳)。將所形成之均勻淡黃色溶液混合物在50℃下加熱一小時，此時LCMS顯示完全反應。添加嗎福啉(0.20毫升)，並使溶液蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於甲醇(2毫升)中，然後以25%甲醇鈉/甲醇(0.5毫升)處理，並在

密封管中於60℃下加熱10分鐘。以飽和NH_4Cl水溶液(0.5毫升)使所形成之溶液淬滅，接著蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於DMSO中，且藉逆相HPLC (甲酸銨緩衝劑)純化，而得19.8毫克(43%產率)所要之產物**423**，為固體。

LCMS RT = 2.6分鐘, ES^+425。

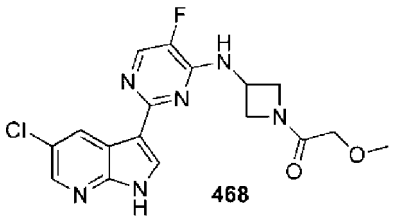
可以類似**423**之方式製成之其他類似物：



469

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環戊基-甲基磺醯基)一氮四圜-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(469)之形成

於N-(一氮四圜-3-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺鹽酸鹽**6c** (0.03克，0.06毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)中之經攪拌溶液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.33微升，1.90毫莫耳)，接著為環戊基氯化甲烷磺醯(0.01克，0.06毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌30分鐘，此時LCMS顯示完全反應。添加嗎福啉(0.20毫升)，並使溶液蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於甲醇(2毫升)中，然後以25%甲醇鈉/甲醇(0.5毫升)處理，並在密封管中於60℃下加熱10分鐘。以飽和NH_4Cl水溶液(0.5毫升)使溶液淬滅，接著蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於DMSO中，且藉逆相HPLC (甲酸銨緩衝劑)純化，而得27.4毫克(88%產率)所要之產物**469**，為固體。LCMS RT = 3.1分鐘, ES^+465。

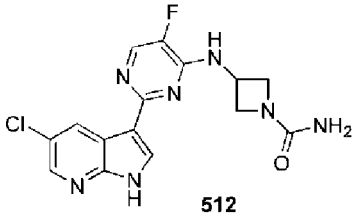


468

1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-基)-2-甲氧基乙酮(468)之形成

根據關於化合物**469**之程序，使用甲氧基氯化乙醯，獲得11.7毫克(51%產率) **468**，為白色固體。

LCMS RT = 1.6分鐘, ES^+390。



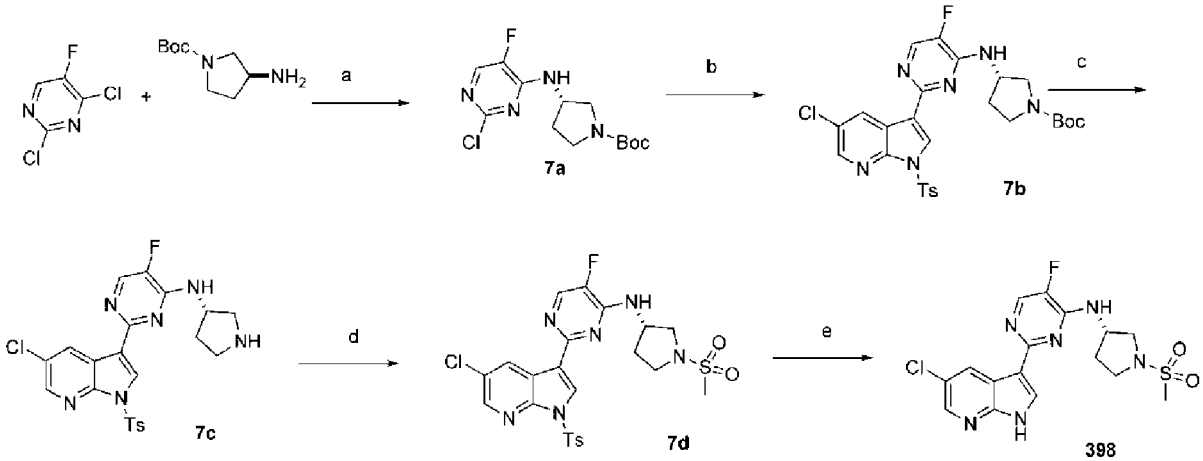
512

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮四圜-1-羧醯胺(512)之形成

根據關於化合物**469**之程序，使用61毫克(0.11毫莫耳) **6c**與異氰酸基三甲基矽烷(15.14微升，0.11毫莫耳)，獲得87毫克(79%產率) **512**，為白色固體：

LCMS RT = 2.4分鐘, ES^+362。

一般圖式7



(a) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶, $^iPr_2NEt$, THF (b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(PPh_3)_4$, 2M $Na_2CO_3$90℃ (c) 4N HCl/二氧陸圜, MeOH, 80℃；(d)氯化甲烷磺醯, $^iPr_2NEt$, THF, 室溫(e) 25% NaOMe/MeOH或1M LiOH, 150℃, 微波, 10分鐘。

(S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(7a)之形成

於2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(1.75克，10.48毫莫耳)與$^{i}Pr_2NEt$ (3.27毫升，18.78毫莫耳)在THF (50毫升)中之混合物內，添加THF (2毫升)中之(3S)-3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(1.83毫升，10.48毫莫耳)。將所形成之溶液在室溫下攪拌2小時。使混合物濃縮至乾涸，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得3.41克**7a**，為白色泡沫狀固體。

LCMS RT = 3.0分鐘。ES^+317。

(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(7b)之形成

使5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(2.41克，5.60毫莫耳)與(3S)-3- [(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯**7a** (1.69克，5.30毫莫耳)在DME (34毫升)與2M Na_2CO_3(8.5毫升)中之溶液以氮脫氣(5分鐘)，然後以$Pd(PPh_3)_4$(0.31克，0.27毫莫耳)處理，接著在90℃下加熱過夜。使所形成之暗色溶液經過florisil過濾，以EtOAc洗滌，然後在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉由矽膠層析(0-100%)石油醚：EtOAc梯度液純化。在減壓下移除溶劑，於經真空乾燥後，獲得1.33克(42%產率)白色固體。

LCMS RT = 4.4分鐘。ES^+588。

2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-四氫吡咯-3-基]嘧啶-4-胺(7c)之形成

於室溫下，將(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯**7b**

(1.33克，2.27毫莫耳)在THF (25毫升)中之溶液，以氯化氫(12毫升，在二氧陸圜中之4M溶液，48.00毫莫耳)處理。然後，將反應物在90℃下加熱，直到LCMS顯示反應已完成為止。使混合物濃縮至乾涸，接著在真空下乾燥，而得1.04克(88%產率) **7c**，為黃褐色固體。

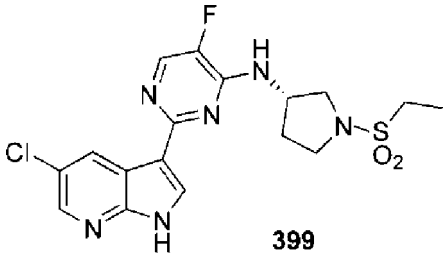
LCMS RT = 2.3分鐘。ES^+487。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(甲磺醯基)四氫吡咯-3-基)嘧啶-4-胺(398)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-四氫吡咯-3-基]嘧啶-4-胺鹽酸鹽**7c** (0.05克，0.10毫莫耳)在THF (1毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.10毫升，0.57毫莫耳)，接著為氯化甲烷磺醯(0.04毫升，0.57毫莫耳)。將所形成之均勻淡黃色混合物在50℃下加熱一小時，此時LCMS顯示完全反應。添加嗎福啉(0.20毫升)，並使溶液蒸發至乾涸。使所形成之殘留物溶於甲醇(2毫升)中，然後以25%甲醇鈉/甲醇(0.5毫升)處理，且在密封管中於60℃下加熱，直到LCMS顯示反應已完成為止。以飽和NH_4Cl水溶液(0.5毫升)使所形成之溶液淬滅，接著蒸發至乾涸。使殘留物溶於DMSO中，並藉逆相HPLC (甲酸銨緩衝劑)純化，而得15.8毫克(37%產率) **398**，為固體。

LCMS RT = 1.7分鐘。ES^+411。

可以類似**398**之方式製成之其他類似物：

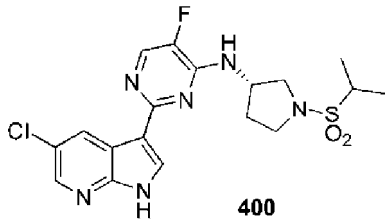


399

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙基磺醯基)四氫吡咯-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(399)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用50毫克(0.10毫莫耳) **7c**與氯化乙烷磺醯(54微升，0.57毫莫耳)，獲得21.7毫克(49%產率) **399**，為固體。

LCMS RT = 1.8分鐘。ES^+425。

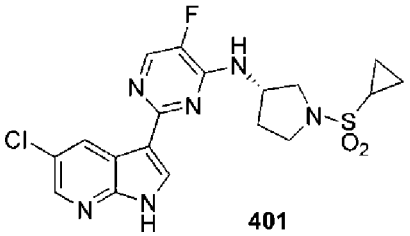


400

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(異丙基磺醯基)四氫吡咯-3-基)嘧啶-4-胺(400)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化2-丙烷磺醯(82毫克，0.57毫莫耳)，獲得17.9毫克(39%產率) **400**，為固體。

LCMS RT = 1.9分鐘。ES^+439。

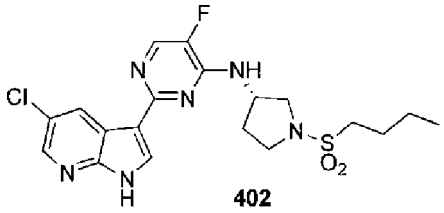


401

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環丙基磺醯基)四氫吡咯-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(401)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化環丙烷磺醯(81毫克，0.57毫莫耳)，獲得17.1毫克(37%產率) **401**，為固體。

LCMS RT = 1.9分鐘。ES^+437。

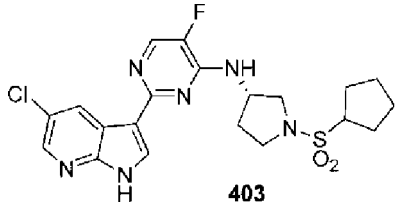


402

(S)-N-(1-(丁基磺醯基)四氫吡咯-3-基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(402)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化1-丁烷磺醯(90毫克，0.57毫莫耳)，獲得21毫克(45%產率) **402**，為固體。

LCMS RT = 2.1分鐘。ES^+453。

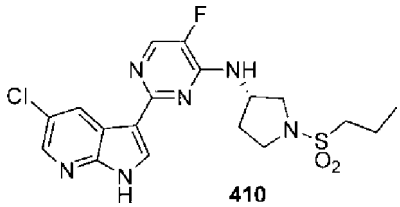


403

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環戊基磺醯基)四氫吡咯-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(403)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化環戊烷磺醯(97毫克，0.57毫莫耳)，獲得9.7毫克(20%產率) **403**，為固體。

LCMS RT = 2.1分鐘。ES^+465。

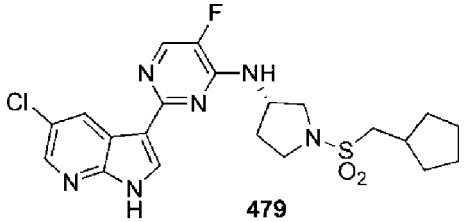


410

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺醯基)四氫吡咯-3-基)嘧啶-4-胺(410)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化丙基磺醯(20毫克，0.14毫莫耳)，獲得15.5毫克(36%產率) **410**，為固體。

LCMS RT = 2.0分鐘。ES^+439。



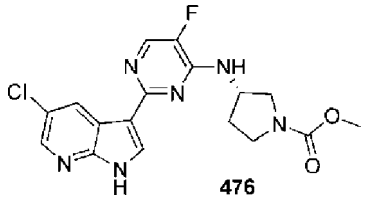
479

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環戊基甲磺醯基)四氫吡咯-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(479)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用環戊基氯化甲基磺醯(30毫克，

0.16毫莫耳)，獲得26.7毫克(58%產率) **479**，為固體。

LCMS RT = 2.3分鐘。ES^+479。

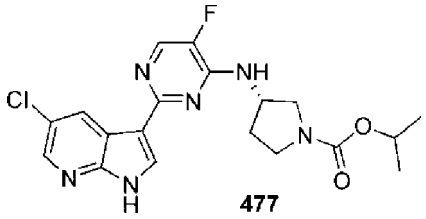


476

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸甲酯(476)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯甲酸甲酯(20毫克，0.21毫莫耳)，於製備型HPLC純化後，獲得13.6毫克(52%產率) **476**，為三氟醋酸鹽。

LCMS (甲酸銨緩衝劑) RT = 2.6分鐘. ES^+391。

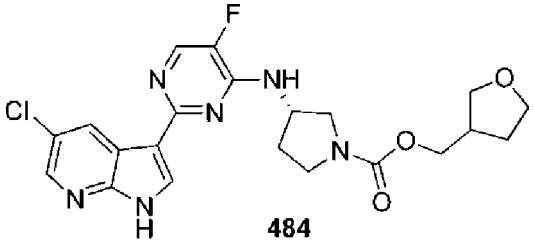


477

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸異丙酯(477)之形成

根據關於化合物**476**之程序，使用氯甲酸異丙酯(20毫克，0.21毫莫耳)，於製備型HPLC純化後，獲得11.3毫克(42%產率) **477**，為三氟醋酸鹽。

LCMS (甲酸銨緩衝劑) RT = 2.0分鐘. ES^+419。

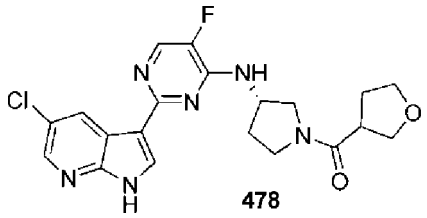


484

(3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸(四氫呋喃-3-基)甲酯(484)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用2,5-二酮基四氫吡咯-1-基(四氫呋喃-3-基)碳酸甲酯(0.023克，0.096毫莫耳)，於製備型HPLC純化後，獲得5.7毫克(10%產率) **484**，為三氟醋酸鹽。

LCMS (甲酸銨緩衝劑) RT = 2.6分鐘. ES^+461。

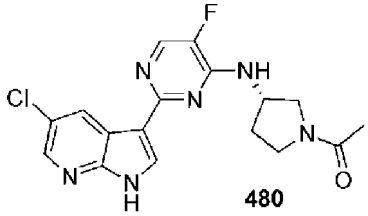


478

((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)(四氫呋喃-3-基)甲酮(478)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用四氫呋喃-3-羧酸(35毫克，0.30毫莫耳)，獲得22.2毫克(52%產率) **478**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.6分鐘. ES^+431。

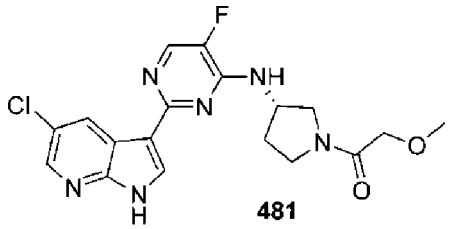


480

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)乙酮(480)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化乙醯(45微升，0.64毫莫耳)，獲得4.2毫克(18%產率) **480**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.6分鐘, ES^+375。

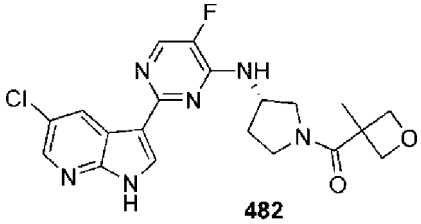


481

(S)-1-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)-2-甲氧基乙酮(481)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用甲氧基氯化乙醯(50毫克，0.46毫莫耳)，獲得8.6毫克(33%產率) **481**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.6分鐘, ES^+405。

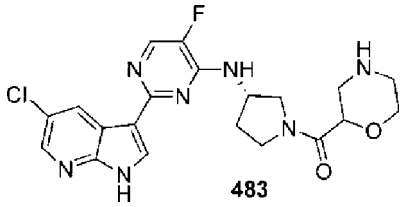


482

(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)(3-甲基環氧丙烷-3-基)甲酮(482)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用3-甲基環氧丙烷-3-羧酸(15毫克，0.13毫莫耳)，獲得17.7毫克(42%產率) **482**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.6分鐘, ES^+431。



483

((S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)(嗎福啉-2-基)甲酮(483)之形成

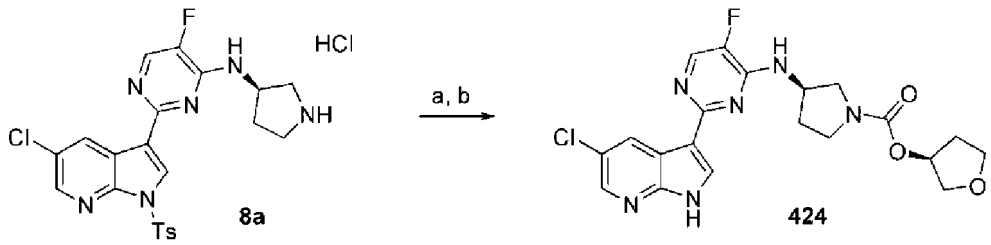
根據關於化合物**398**之程序，使用嗎福啉2-羧酸(25毫克，0.11毫莫耳)，獲得3.6毫克(8%產率) **483**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑)：RT 1.4分鐘, ES^+446。

使用相當於**7c**製備之程序，可獲得另一種對掌異構物(**8a**)。

可製自化合物**8a**之類似物。

一般圖式8



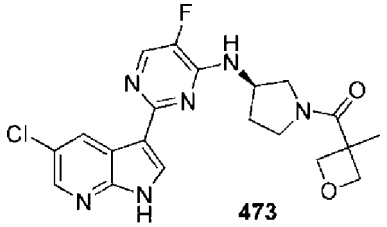
8a **424**

(a)碳酸(S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯, $^{i}Pr_2NEt$, THF, 室溫(b) 25% NaOMe/MeOH或1M LiOH, 150℃, 微波, 10分鐘。

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-羧酸(R)-((S)-四氫呋喃-3-基)酯(424)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用(R)-3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯與碳酸(S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯，獲得19.8毫克(47%產率) **424**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.8分鐘, ES^+447。

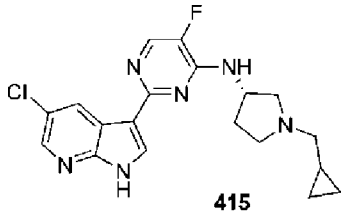


473

(R)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-1-基)(3-甲基環氧丙烷-3-基)甲酮(473)之形成

根據關於化合物**482**之程序，使用(R)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(四氫吡咯-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**8a**與3-甲基環氧丙烷-3-羧酸(50毫克，0.46毫莫耳)，獲得18.6毫克(44%產率) **473**，為固體。

LCMS (TFA緩衝劑) RT = 1.6分鐘, ES^+431。



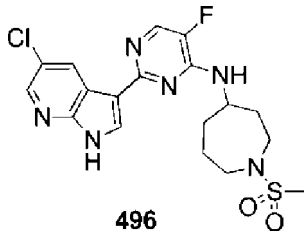
415

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(環丙基甲基)四氫吡咯-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(415)之形成

將(S)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(四氫吡咯-3-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽**7c** (0.05克，0.10毫莫耳)在甲醇(3

毫升)中之溶液，以環丙烷羧醛(0.30毫莫耳)、氰基硼氫化鈉(0.30毫莫耳)及醋酸鉀(0.04克，0.30毫莫耳)處理，接著在60℃下攪拌，直到反應完成為止。水溶液處理，獲得油狀物，使其溶於甲醇(2毫升)中，然後以25%甲醇鈉/甲醇(0.5毫升)處理，並在密封管中於60℃下加熱。LCMS顯示完全反應。以飽和NH_4Cl水溶液(0.5毫升)使所形成之溶液淬滅，接著蒸發至乾涸，且使殘留物溶於DMSO中，及藉逆相HPLC(甲酸銨緩衝劑)純化，而得6.2毫克(17%產率) **415**，為固體。

LCMS RT = 1.5分鐘, ES^+387。

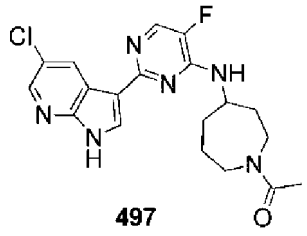


496

N-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)-1-(甲磺醯基)一氮七圜烷-4-胺(496)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化甲烷磺醯，獲得所要之產物**496**，為固體。

LCMS RT = 1.8分鐘, ES^+439。

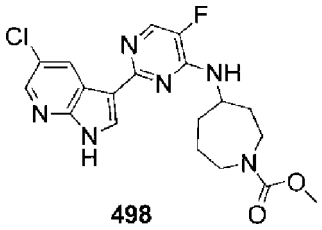


497

1-(4-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-1-基)乙酮(497)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化乙醯，獲得所要之產物**497**，為固體。

LCMS RT = 1.7分鐘, ES^+403。

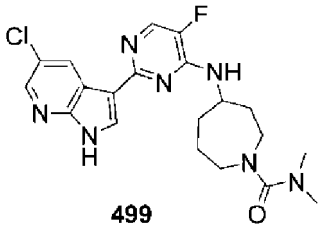


498

4-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-1-羧酸甲酯(498)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯甲酸甲酯，獲得所要之產物**498**，為固體。

LCMS RT = 1.9分鐘, ES^+419。

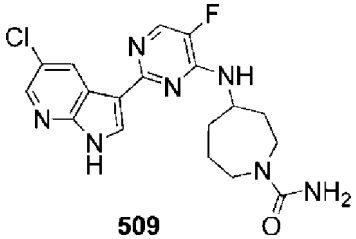


499

4-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N,N-二甲基一氮七圜烷-1-羧醯胺(499)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用氯化二甲基胺甲醯，獲得所要之產物**499**，為固體。

LCMS RT = 1.8分鐘, ES^+432。

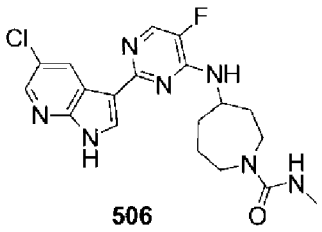


509

4-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-1-羧醯胺(509)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用異氰酸三甲基矽烷酯，獲得所要之產物**509**，為固體。

LCMS RT = 1.6分鐘, ES^+404。



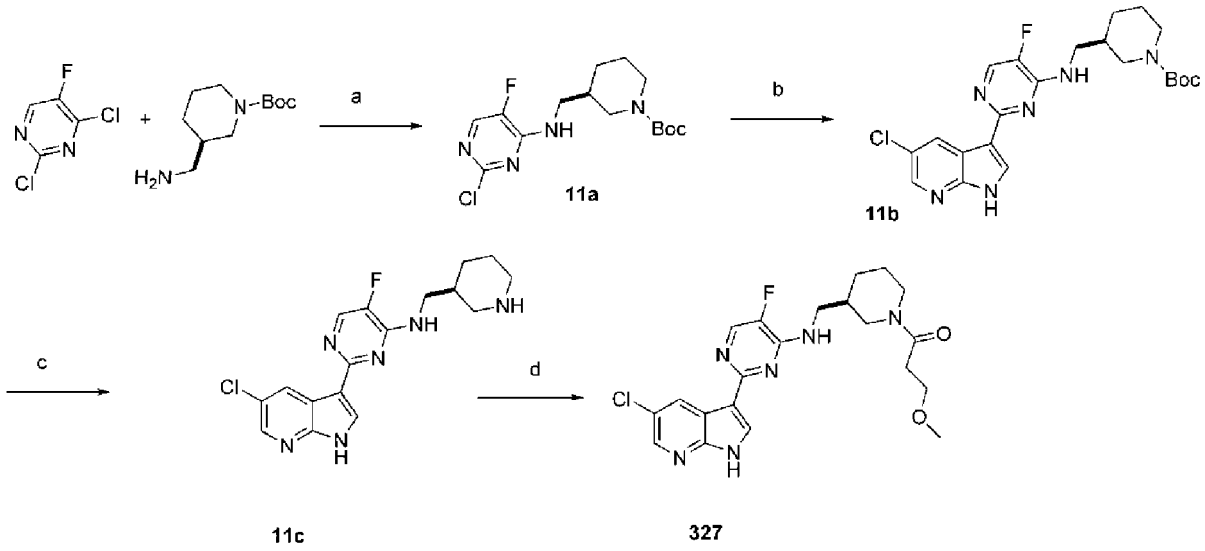
506

4-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-甲基一氮七圜烷-1-羧醯胺(506)之形成

根據關於化合物**398**之程序，使用異氰酸甲酯，在以HCl/二氧陸圜處理後，獲得所要之產物**506**，為鹽酸鹽。

LCMS RT = 2.1分鐘, ES^+418。

一般圖式11



11a 11b 11c 327

(a) $^iPr_2NEt$, THF (b) 5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130℃ (c) HCl/二氧陸圜, CH_2Cl_2 (d)氯化3-甲氧基丙醯, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

(R)-3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(11a)之形成

於2,4-二氯-5-氟基嘧啶(0.43克，2.59毫莫耳)與(R)-3-(胺基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.56克，2.59毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.45毫升，2.59毫莫耳)。將反應混合物在80℃下加熱8小時。使溶劑在減壓下濃縮，並使所形成之殘留物藉矽膠層

析純化(5-30% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**11a**。

LCMS (M+1) 345.1。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(11b)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.71克，1.65毫莫耳)、(R)-3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**11a** (1.19克，3.60毫莫耳)及K_2CO_3水溶液(2.48毫升，2M溶液，4.97毫莫耳)在THF (30毫升)中之經脫氣溶液內，添加雙(參第三-丁基膦)鈀(0) (0.17克，0.33毫莫耳)。使反應混合物脫氣另外15分鐘。將混合物於室溫下攪拌4小時，在真空中濃縮，並使所形成之粗製殘留物藉矽膠層析純化(10%-80% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**11b**。

LCMS (M+1) 461.4, (M-1) 460.7。

2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺(11c)之形成

於(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**11b** (0.13克，2.8毫莫耳)在5% MeOH/CH_2Cl_2中之溶液內，添加HCl/二氧陸圜之0.7毫升4N溶液。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。過濾所形成之沉澱物，且使用之而無需進一步純化。

LCMS (M+1) 361.1。

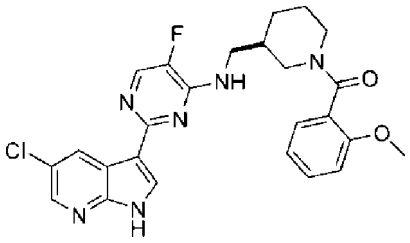
(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(327)之形成

於2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺**11c** (0.04克，0.11毫莫耳)在

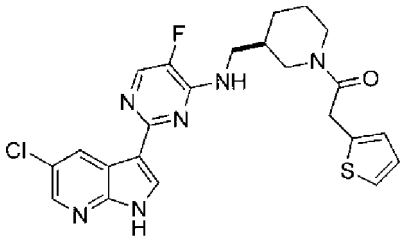
CH_2Cl_2/DMF之10:1混合物(1毫升)中之溶液內，添加$^iPr_2NEt$ (0.058毫升，0.33毫莫耳)與氯化3-甲氧基丙醯(0.02克，0.17毫莫耳)。12小時後，在真空中濃縮溶劑，且使所形成之粗製物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**327**。

LCMS (M+1) 447.3。

可以如**327**之相同方式製成之其他類似物：



113



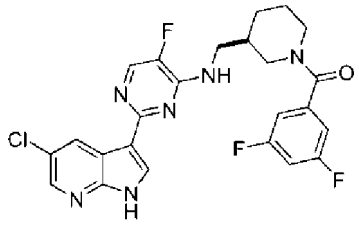
104

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-甲氧苯基)甲酮(113)

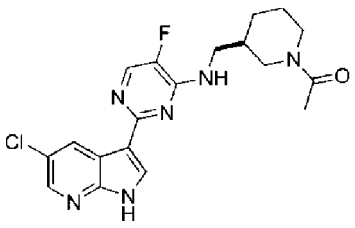
LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(噻吩-2-基)乙酮(104)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 485.3, (M-1) 483.4。



108



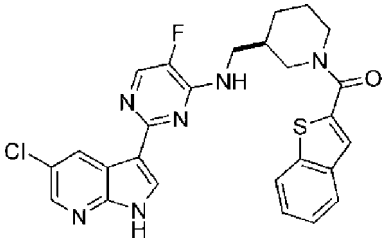
111

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3,5-二氟苯基)甲酮(108)

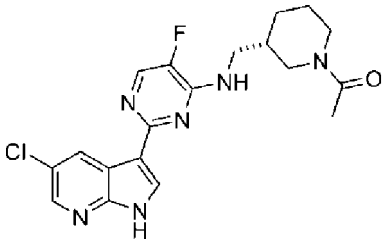
LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(111)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4。



107



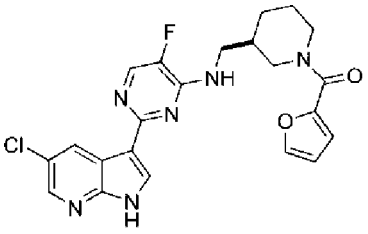
37

(R)-苯并[b]噻吩-2-基(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)甲酮(107)

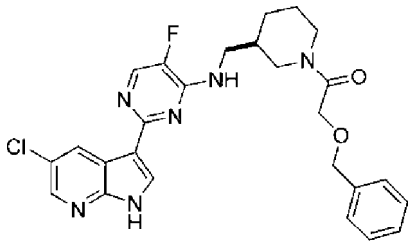
LCMS RT = 3.2 (M+1) 521.3。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(37)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.3。



102



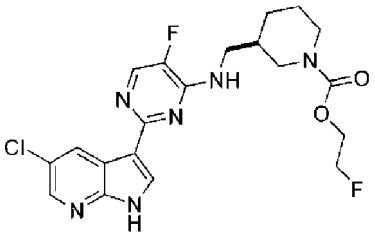
106

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮(102)

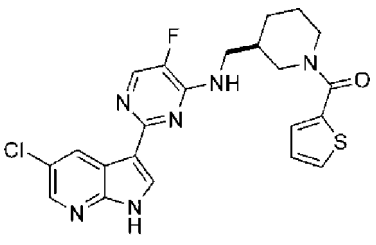
LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3。

(R)-2-(苄氧基)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(106)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5。



126



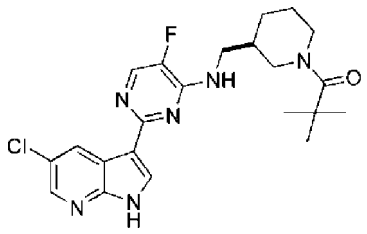
97

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-氟基乙酯(126)

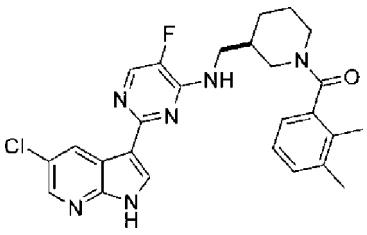
LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(噻吩-2-基)甲酮(97)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 471.2, (M-1) 469.6。



105



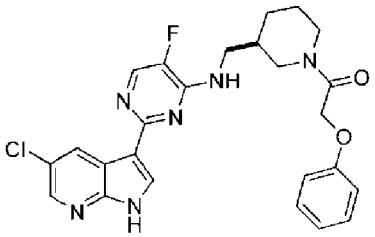
157

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(105)

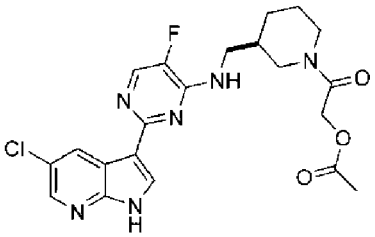
LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,3-二甲基苯基)甲酮(157)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 493.1。



94



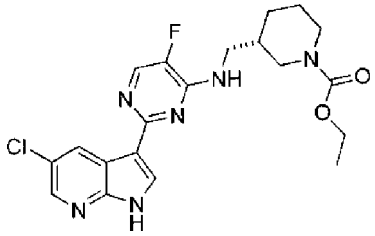
110

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-苯氧基乙酮(94)

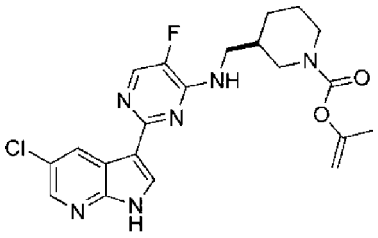
LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.3, (M-1) 493.5。

乙酸(R)-2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙酯(110)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3, (M-1) 459.4。



33



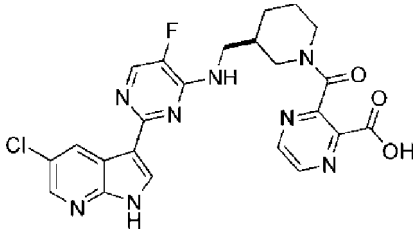
74

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯(33)

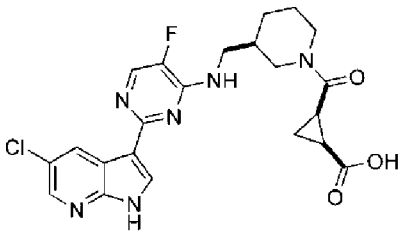
LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸丙-1-烯-2-基酯(74)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.2, (M-1) 443.4。



82



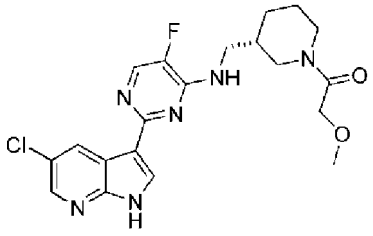
83

(R)-3-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基)吡咔-2-羧酸(82)

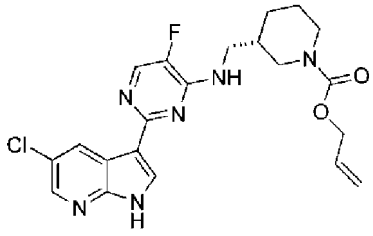
LCMS RT = 1.6 (M+1) 511.3。

(1S,2R)-2-((R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基)環丙烷羧酸(83)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 473.4。



45



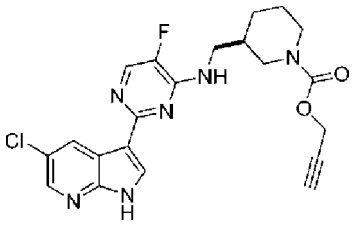
17

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(45)

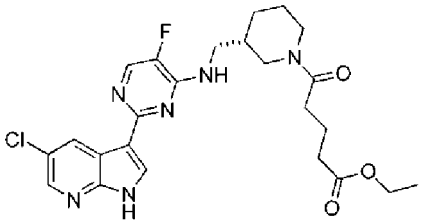
LCMS RT = 2.4 (M+1) 433.3, (M-1) 431.4。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸烯丙酯(17)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.3, (M-1) 443.4。



122



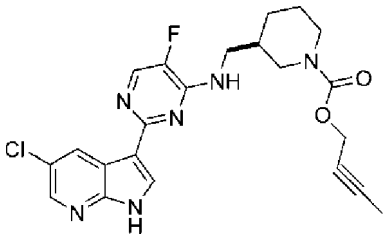
19

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸丙-2-炔酯(122)

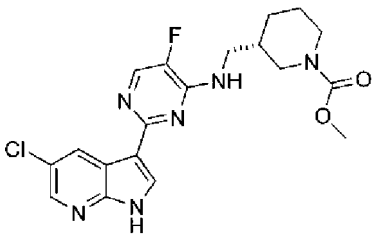
LCMS RT = 2.9 (M+1) 443.3, (M-1) 441.5。

(S)-5-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-5-酮基戊酸乙酯(19)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 503.4, (M-1) 501.5。



127



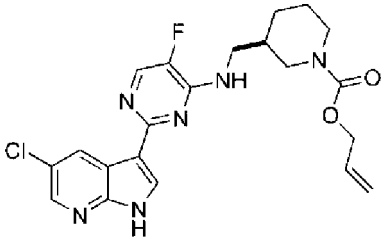
23

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸丁-2-炔酯(127)

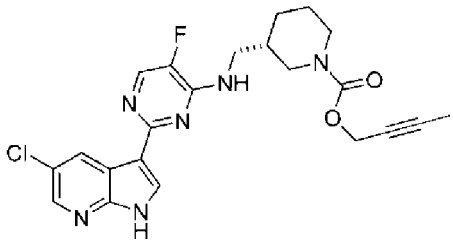
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯(23)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.3, (M-1) 417.3。



119



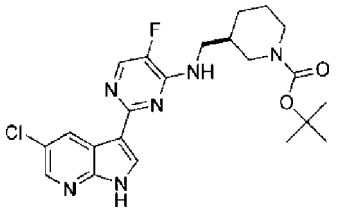
30

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸烯丙酯(119)

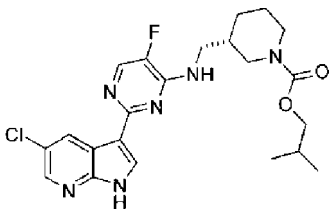
LCMS RT = 3.1 (M+1) 445.4, (M-1) 443.5。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸丁-2-炔酯(30)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.6。



15



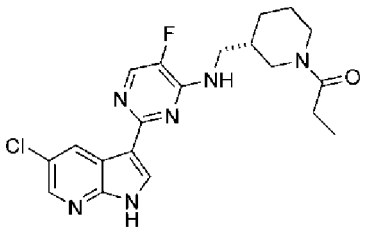
28

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(15)

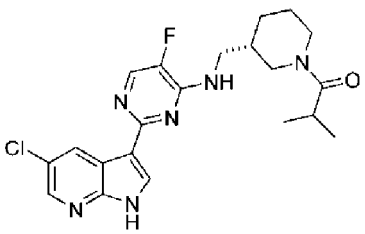
LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸異丁酯(28)

LCMS RT = 3.3 (M+1) 461.4。



32



34

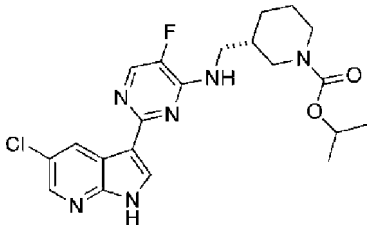
(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-

基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(32)

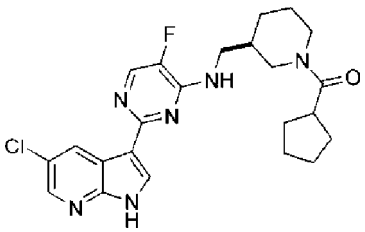
LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮(34)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 447.4, (M-1) 445.5。



35



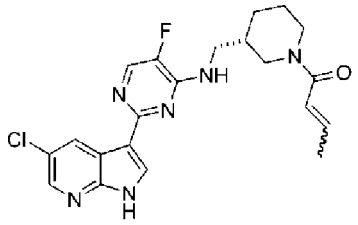
99

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸異丙酯(35)

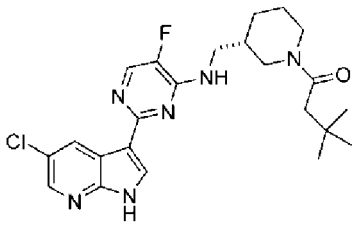
LCMS RT = 3.0 (M+1) 447.3, (M-1) 445.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(環戊基)甲酮(99)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.4。



41



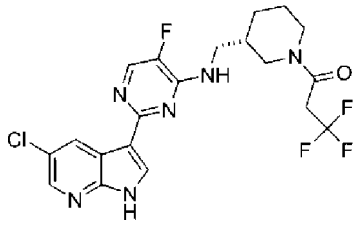
42

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(41)

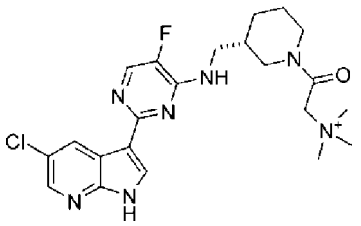
LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮(42)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 459.3, (M-1) 457.4。



44



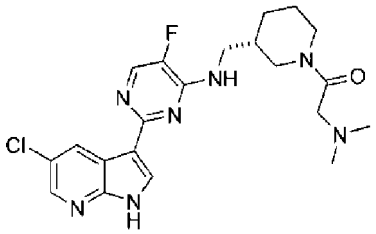
43

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(44)

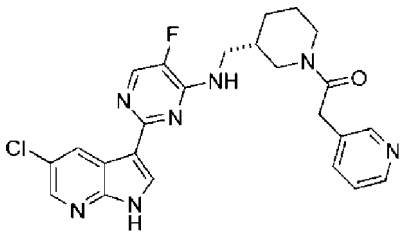
LCMS RT = 2.8 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4。

(S)-2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-N,N,N-三甲基-2-酮基乙銨(43)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 460.3, (M-1) 458.5。



46



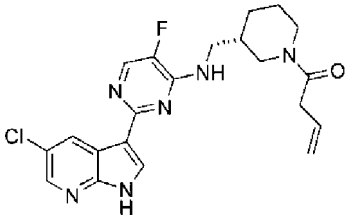
47

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮(46)

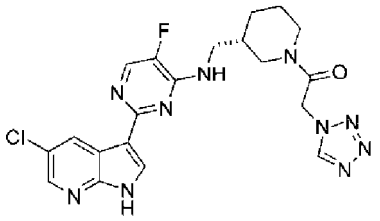
LCMS RT = 2.2 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙酮(47)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 480.3, (M-1) 478.6。



49



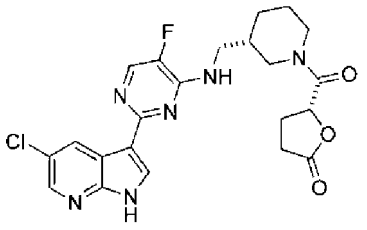
48

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-3-烯-1-酮(49)

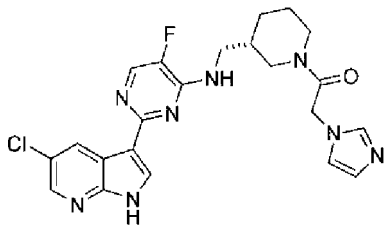
LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.3, (M-1) 427.4。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙酮(48)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 471.3, (M-1) 469.4。



51



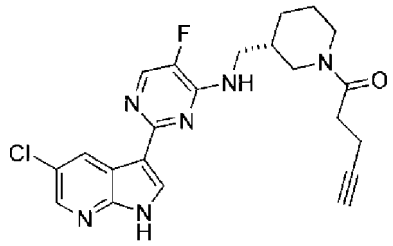
50

(R)-5-((S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基)二氫呋喃-2(3H)-酮(51)

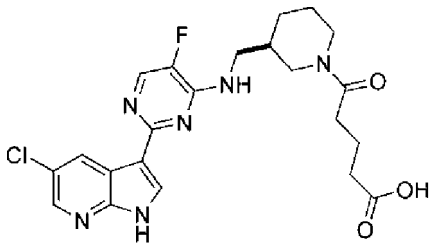
LCMS RT = 1.7 (M+1) 472.9。

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙酮(50)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 469.3, (M-1) 467.4。



52



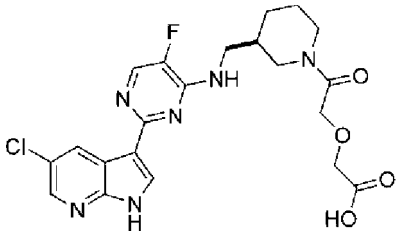
53

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)戊-4-炔-1-酮(52)

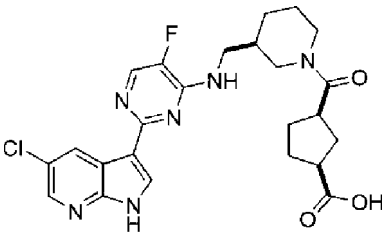
LCMS RT = 1.9 (M+1) 441.3。

(R)-5-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-5-酮基戊酸(53)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 475.3, (M-1) 473.4。



54



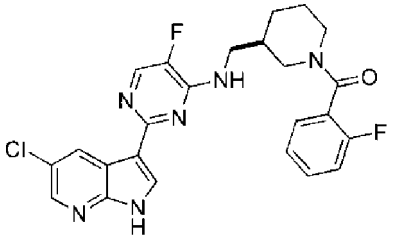
55

(R)-2-(2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基)乙酸(54)

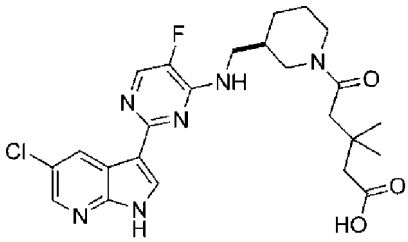
LCMS RT = 1.7 (M+1) 477.3, (M-1) 475.4。

(1S,3R)-3-((R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基)環戊烷羧酸(55)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 501.3, (M-1) 499.6。



58



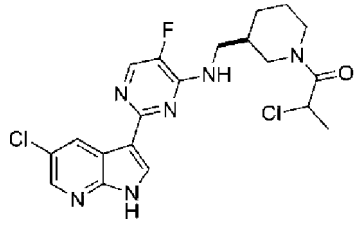
80

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-氟苯基)甲酮(58)

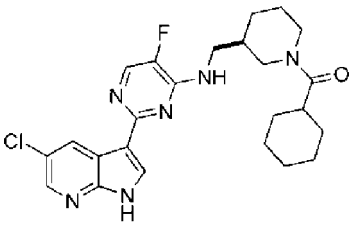
LCMS RT = 2.9 (M+1) 483.3, (M-1) 481.5。

(R)-5-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3,3-二甲基-5-酮基戊酸(80)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 503.3。



93



95

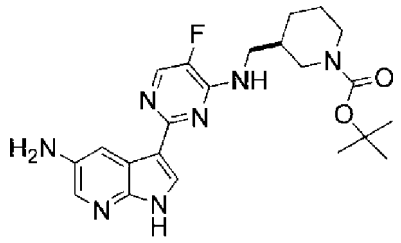
2-氯基-1-((R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基

嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(93)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 451.2, (M-1) 449.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(環己基)甲酮(95)

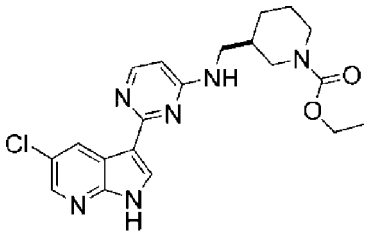
LCMS RT = 3.2 (M+1) 471.3, (M-1) 449.4。



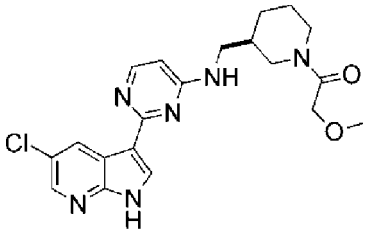
114

(R)-3-((2-(5-胺基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(114)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 461.3。



495



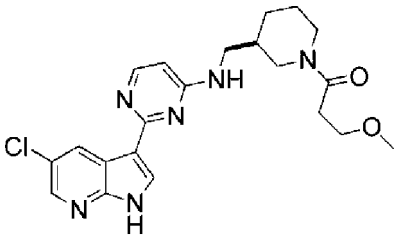
491

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯(495)

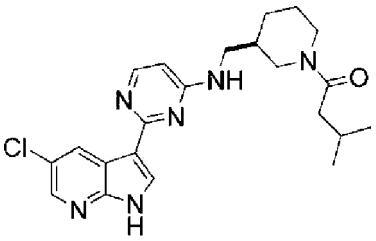
LCMS RT = 1.7 (M+1) 385.4。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(491)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 415.4。



493



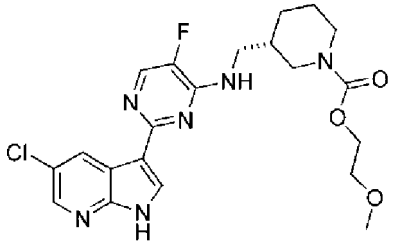
494

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(493)

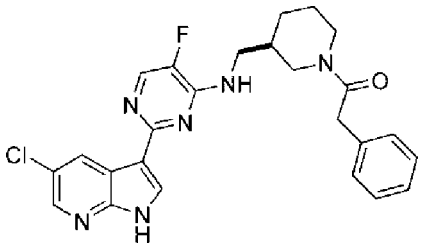
LCMS RT = 1.7 (M+1) 429.5。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(494)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 427.5。



24



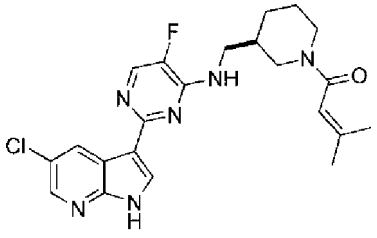
56

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-甲氧基乙酯(24)

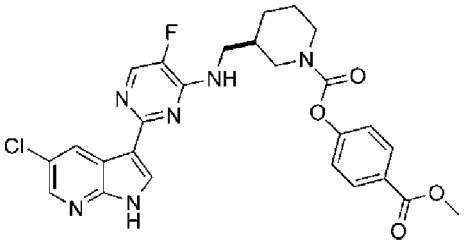
LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.2, (M-1) 461.3。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-苯基乙酮(56)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.3, (M-1) 477.4。



57



63

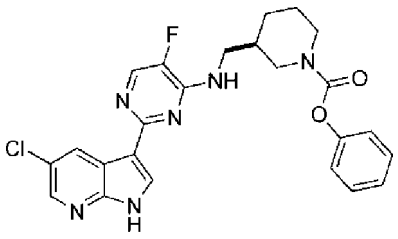
(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-

基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮(57)

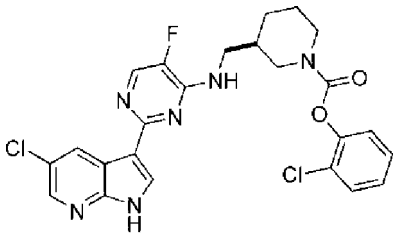
LCMS RT = 2.8 (M+1) 443.3, (M-1) 441.4。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸4-(甲氧羰基)苯酯(63)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 539.3, (M-1) 537.4。



68



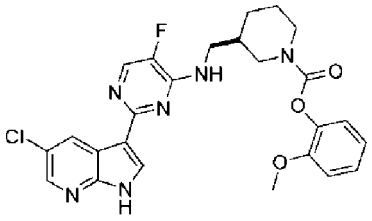
70

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸苯酯(68)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 481.4, (M-1) 479.4。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-氯苯酯(70)

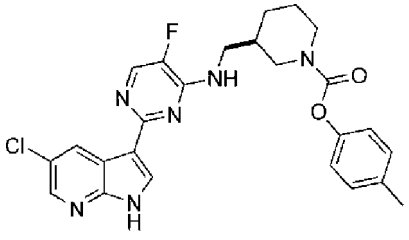
LCMS RT = 3.3 (M+1) 515.3, (M-1) 513.3。



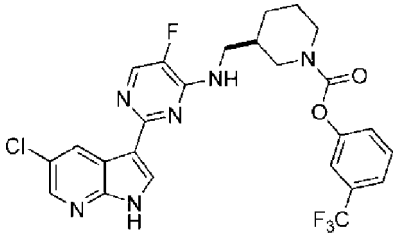
69

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-甲氧苯酯(69)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 511.3。



71



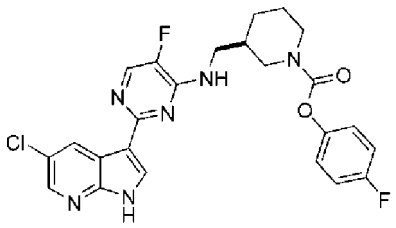
72

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸對-甲苯酯(71)

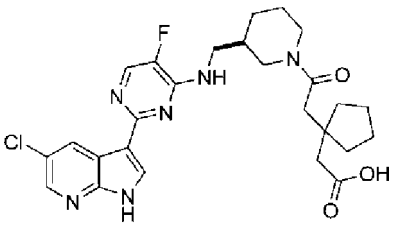
LCMS RT = 3.4 (M+1) 495.3, (M-1) 493.4。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸3-(三氟甲基)苯酯(72)

LCMS RT = 3.5 (M+1) 549.3, (M-1) 547.4。



73



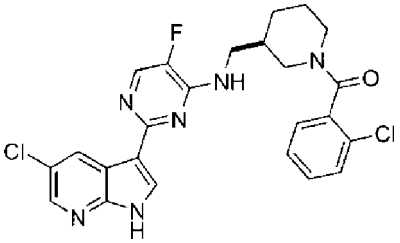
81

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸4-氟苯酯(73)

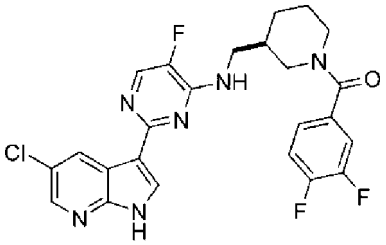
LCMS RT = 3.3 (M+1) 499.3, (M-1) 497.4。

(R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙基)環戊基)乙酸(81)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 529.3。



84



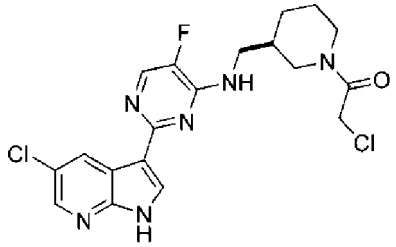
85

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-氯苯基)甲酮(84)

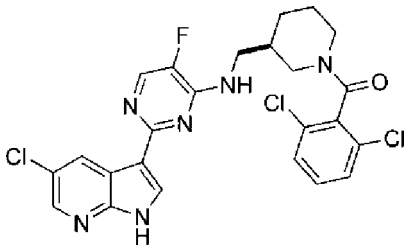
LCMS RT = 2.0 (M+1) 499.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3,4-二氟苯基)甲酮(85)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3。



92



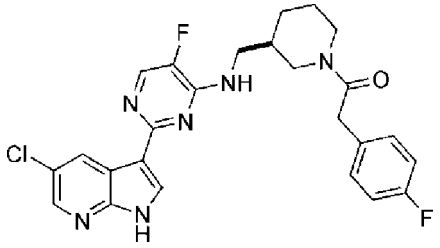
96

(R)-2-氯基-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(92)

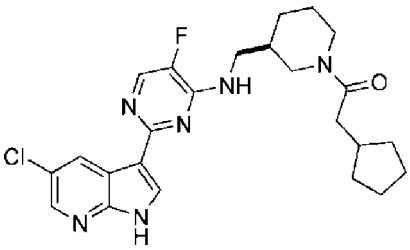
LCMS RT = 2.7 (M+1) 437.2, (M-1) 435.3。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(96)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 535.2, (M-1) 533.2。



98



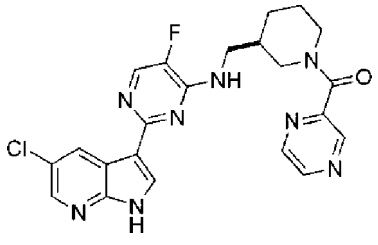
100

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(98)

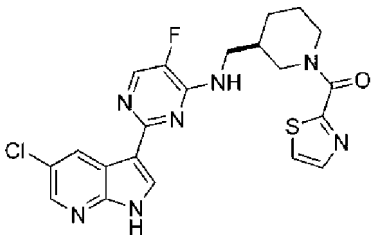
LCMS RT = 2.9 (M+1) 497.3, (M-1) 495.4。

(R)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-環戊基乙酮(100)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 471.3, (M-1) 469.5。



111



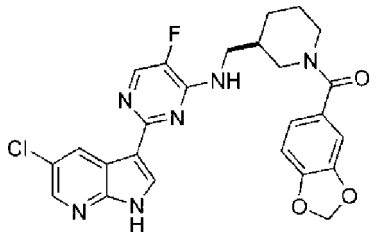
186

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(吡咔-2-基)甲酮(111)

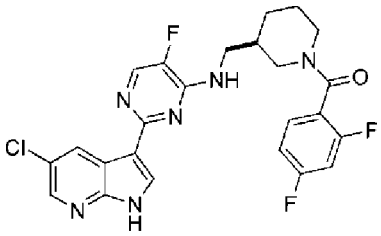
LCMS RT = 2.5 (M+1) 467.2, (M-1) 465.4。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮(186)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 455.3, (M-1) 453.3。



103



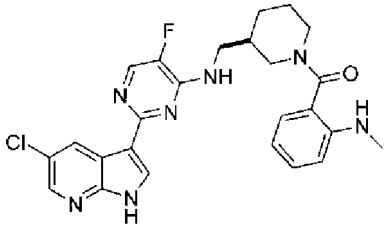
152

(R)-苯并[d][1,3]二氧伍圜烯-5-基(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)甲酮(103)

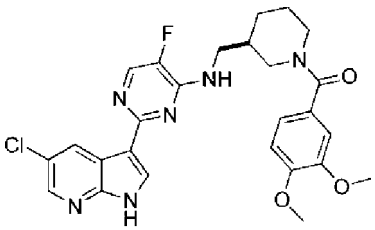
LCMS RT = 2.8 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,4-二氟苯基)甲酮(152)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 501.3, (M-1) 499.4。



112



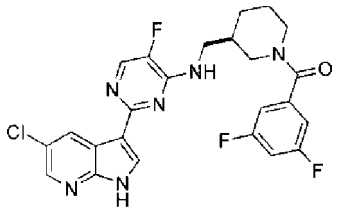
109

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-(甲胺基)苯基)甲酮(112)

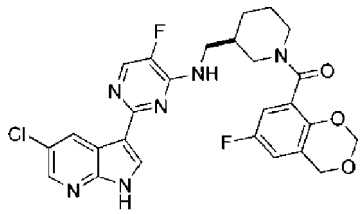
LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.5。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3,4-二甲氧基苯基)甲酮(109)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 525.3, (M-1) 523.4。



86



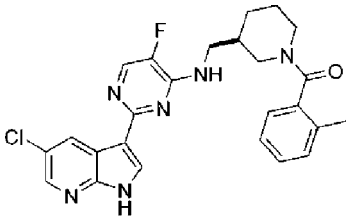
142

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3,5-二氟苯基)甲酮(86)

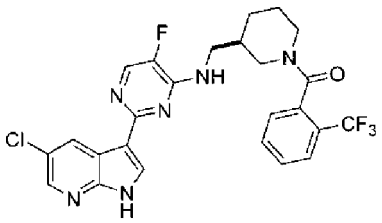
LCMS RT = 2.8 (M+1) 501, (M-1) 499。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(6-氟基-4H-苯并[d][1,3]二氧陸圜烯-8-基)甲酮(142)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 541.5。



143



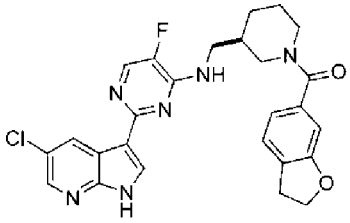
146

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(鄰-甲苯基)甲酮(143)

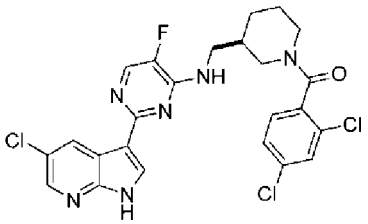
LCMS RT = 2.9 (M+1) 479.4, (M-1) 477.6。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮(146)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 533.3, (M-1) 531.5。



145



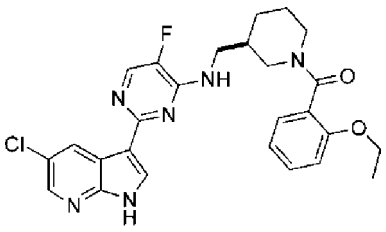
147

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)甲酮(145)

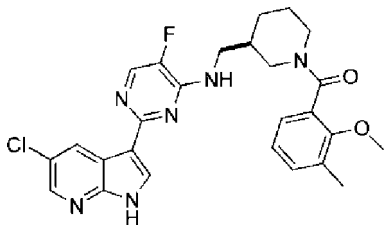
LCMS RT = 2.9 (M+1) 507.3, (M-1) 505.5。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,4-二氯苯基)甲酮(147)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 533.3, (M-1) 531.4。



158



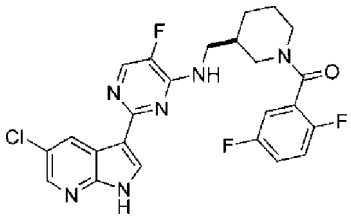
148

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-乙氧苯基)甲酮(158)

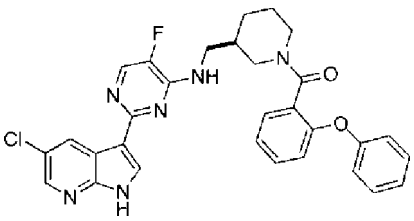
LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.4, (M-1) 507.5。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-甲氧基-3-甲基苯基)甲酮(148)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 509.3, (M-1) 507.5。



151



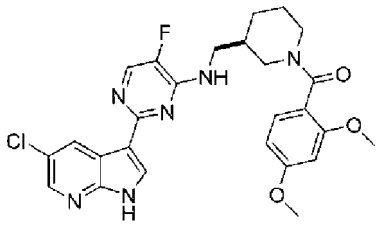
150

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,5-二氟苯基)甲酮(151)

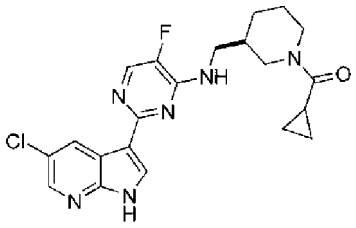
LCMS RT = 2.9 (M+1) 501.2, (M-1) 499.5。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-苯氧基苯基)甲酮(150)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 557.3, (M-1) 555.6。



154



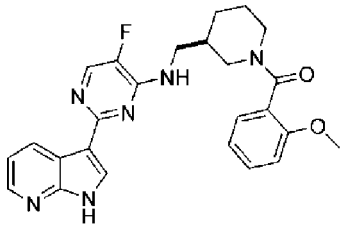
325

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2,4-二甲氧基苯基)甲酮(154)

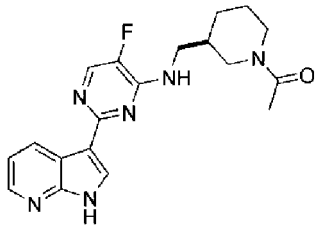
LCMS RT = 2.3 (M+1) 525.3, (M-1) 523.2。

(R)-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(環丙基)甲酮(325)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 429.2。



272



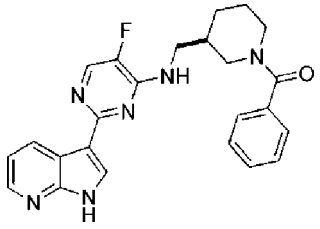
268

(R)-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-甲氧苯基)甲酮(272)

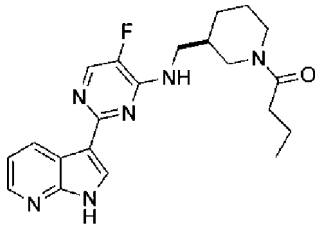
LCMS RT = 2.5 (M+1) 461.3。

(R)-1-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(268)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 369.3。



271



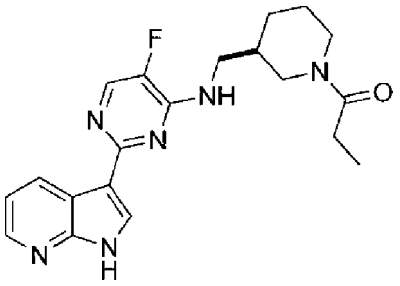
270

(R)-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(苯基)甲酮(271)

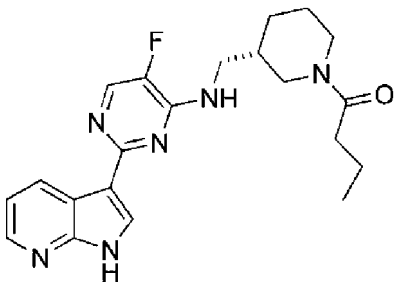
LCMS RT = 2.5 (M+1) 431.4。

(R)-1-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-1-酮(270)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.3。



269



225

(R)-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(苯基)丙-1-酮(269)

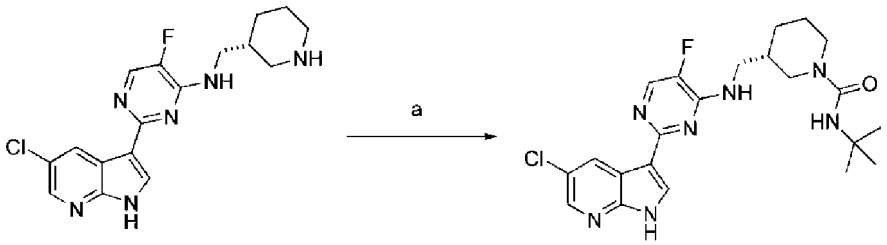
LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.3。

(S)-1-(3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-1-酮(225)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 397.4。

以類似化合物**327**製備之方式，具有相反絕對立體化學之化合物係按下述製成：

一般圖式12A



12a　　20

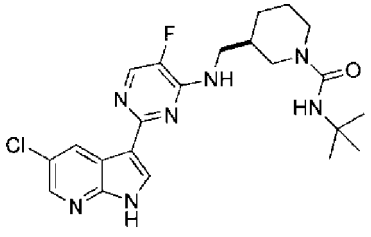
(a)異氰酸第三-丁酯，吡啶，CH_2Cl_2

(S)-N-第三-丁基-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(20)之形成

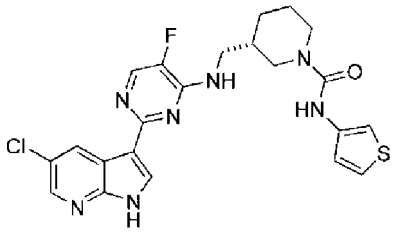
於(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺**12a** (0.013克，0.036毫莫耳)在吡啶/ CH_2Cl_2之混合物(1毫升1:1混合物)中之溶液內，添加異氰酸第三-丁酯(0.005毫升，0.046毫莫耳)。將反應混合物在40℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮溶劑，並使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**20**。

LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4。

可以如**20**之相同方式製成之其他類似物：



128



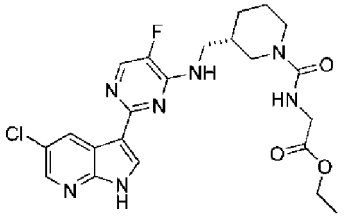
22

(R)-N-第三-丁基-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(128)

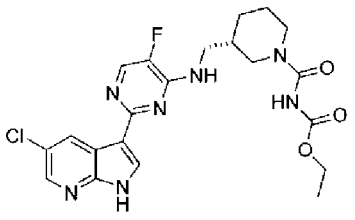
LCMS RT = 3.0 (M+1) 460.4, (M-1) 458.4。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(噻吩-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺(22)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 486.3, (M-1) 484.6。



25



26

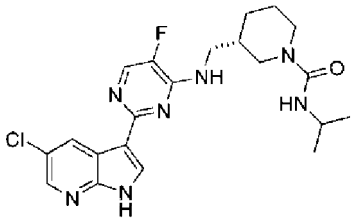
(S)-2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺基)乙酸乙酯(25)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.3, (M-1) 488.4。

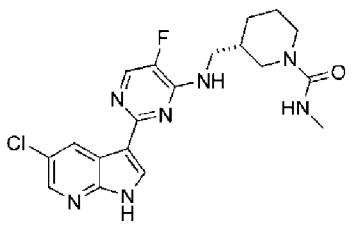
(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基胺基甲酸乙酯(26)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 476.3, (M-1) 474.5。



27



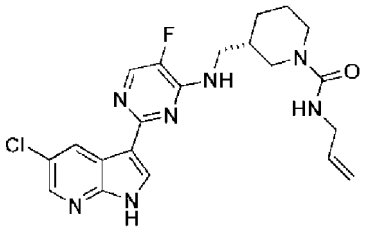
29

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-異丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(27)

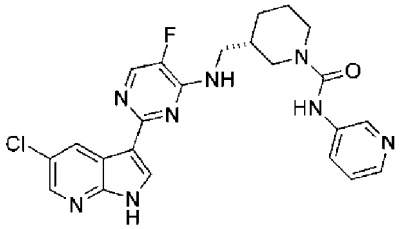
LCMS RT = 2.7 (M+1) 446.4, (M-1) 444.5。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-甲基六氫吡啶-1-羧醯胺(29)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 418.3, (M-1) 416.1。



39



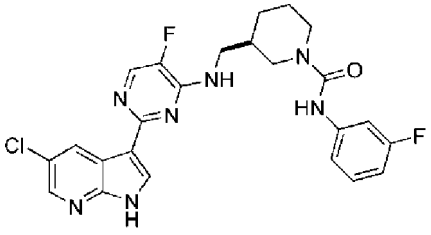
40

(S)-N-烯丙基-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(39)

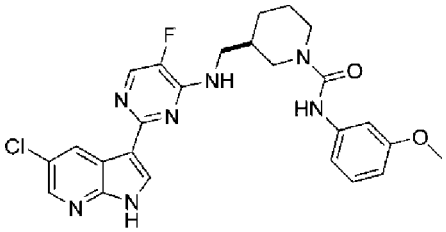
LCMS RT = 2.6 (M+1) 444.4, (M-1) 442.4。

(S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺(40)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 481.3, (M-1) 479.4。



75



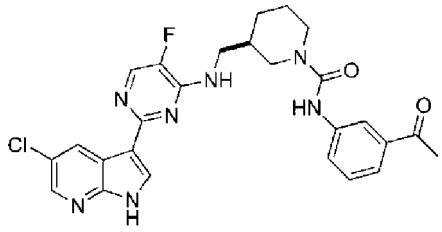
76

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(3-氟苯基)六氫吡啶-1-羧醯胺(75)

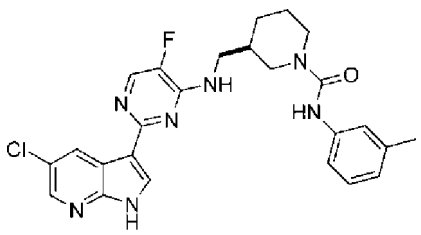
LCMS RT = 3.0 (M+1) 498.3, (M-1) 496.5。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(3-甲氧苯基)六氫吡啶-1-羧醯胺(76)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 510.3, (M-1) 508.5。



77



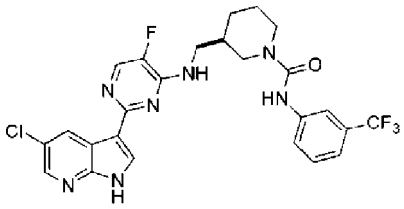
78

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(3-乙醯基苯基)六氫吡啶-1-羧醯胺(77)

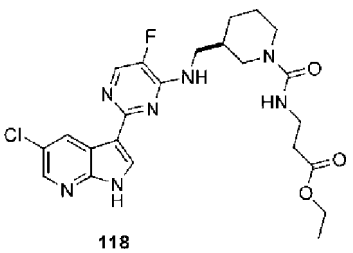
LCMS RT = 2.8 (M+1) 522.3, (M-1) 520.4。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-間-甲苯基六氫吡啶-1-羧醯胺(78)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 494.3, (M-1) 492.4。



79



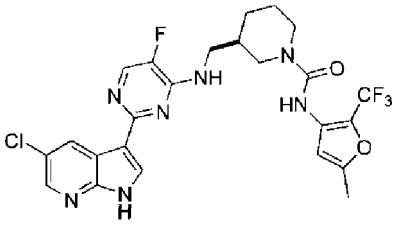
118

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)乙基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)六氫吡啶-1-羧醯胺(79)

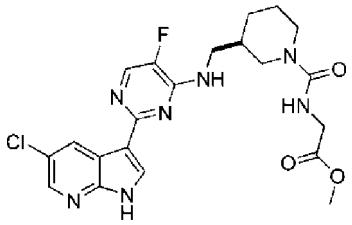
LCMS RT = 3.3 (M+1) 548.3, (M-1) 546.4。

(R)-3-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺基)丙酸乙酯(118)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 504.2, (M-1) 502.5。



120



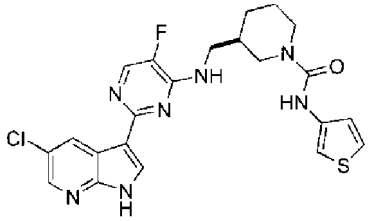
125

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺(120)

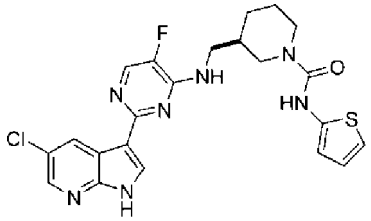
LCMS RT = 3.2 (M+1) 552.4, (M-1) 550.5。

(R)-2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺基)乙酸甲酯(125)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 490.4, (M-1) 488.6。



117



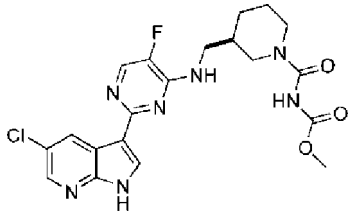
129

(R)-N-第三-丁基-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(117)

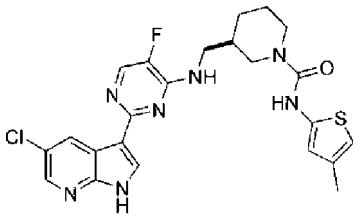
LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧醯胺(129)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 486.3, (M-1) 484.5。



131



130

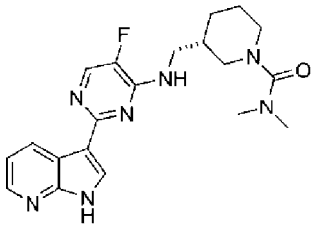
(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

胺基)甲基)六氫吡啶-1-羰基胺基甲酸甲酯(131)

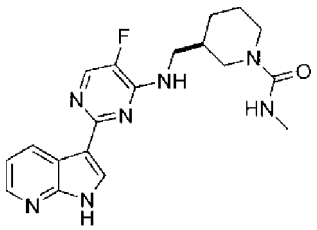
LCMS RT = 1.6 (M+1) 462.7。

(R)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-(4-甲基噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧醯胺(130)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 500.6。



228



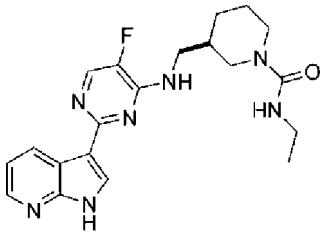
274

(S)-3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N,N-二甲基六氫吡啶-1-羧醯胺(228)

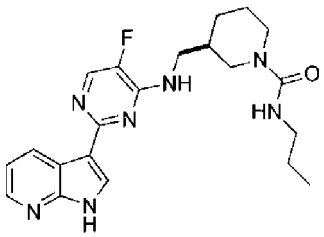
LCMS RT = 2.3 (M+1) 398.3。

(R)-3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-甲基六氫吡啶-1-羧醯胺(274)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 384.3。



275



276

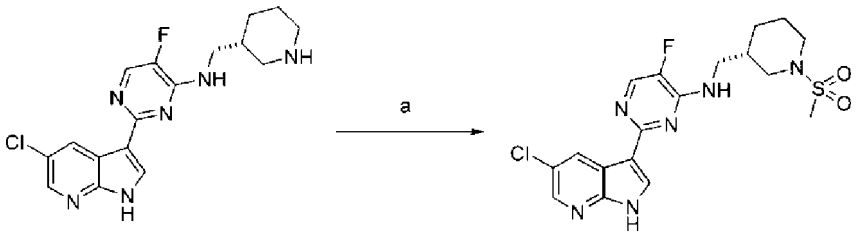
(R)-N-乙基-3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(275)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 398.4。

(R)-3-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(276)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 412.4。

一般圖式12B



12a 36

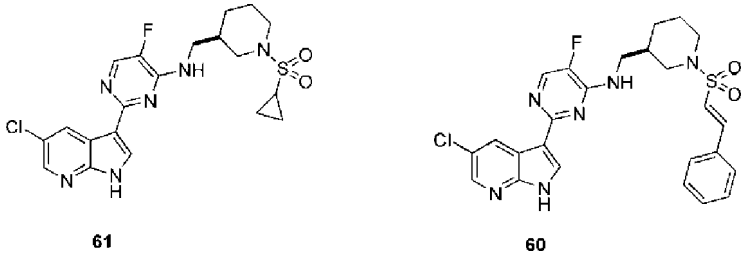
(b)異氰酸丙酯, $^{i}Pr_2NEt$, 吡啶, CH_2Cl_2

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺醯基)-六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(36)

於(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺**12a** (0.018克，0.050毫莫耳)與吡啶(0.7毫升)在CH_2Cl_2(0.7毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(0.004毫升，0.050毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時。在減壓下濃縮溶劑，並使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**36**。

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.3, (M-1) 437.3。

可以如**36**之相同方式製成之其他類似物：



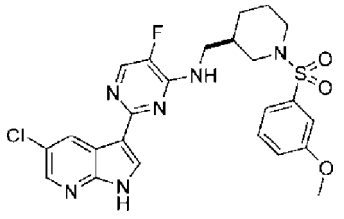
61 60

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(環丙基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(61)

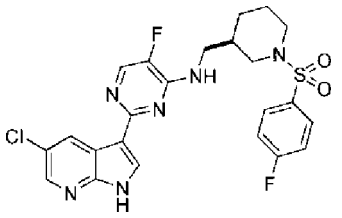
LCMS RT = 2.8 (M+1) 465.3, (M-1) 463.3。

(R,E)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯乙烯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(60)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 525.3。



62



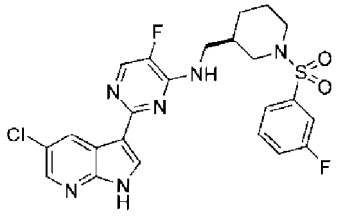
64

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-甲氧苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(62)

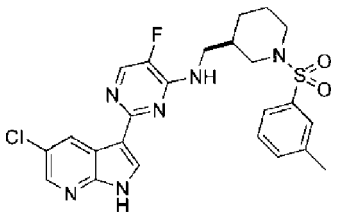
LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.3, (M-1) 529.4。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(4-氟苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(64)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.3, (M-1) 517.4



65



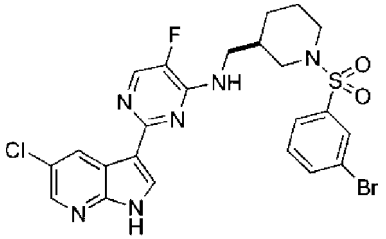
66

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-氟苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(65)

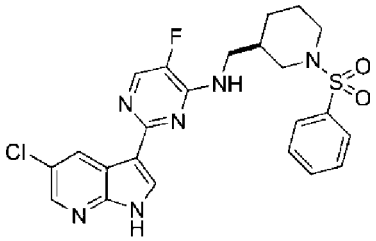
LCMS RT = 3.1 (M+1) 519.2, (M-1) 517.4。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(間-甲苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(66)

LCMS RT = 3.2 (M+1) 515.3, (M-1) 513.4



67



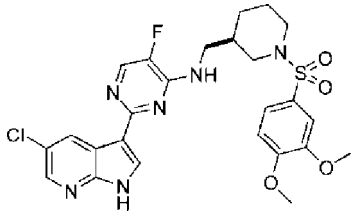
87

(R)-N-((1-(3-溴苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(67)

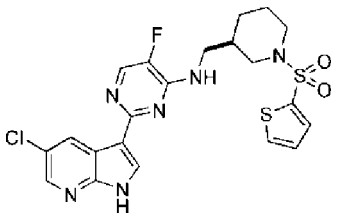
LCMS RT = 3.3 (M+1) 579.2, (M-1) 577.2。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(87)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 501.3。



88



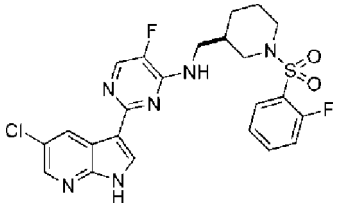
89

(R)-N-((1-(3-溴苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(88)

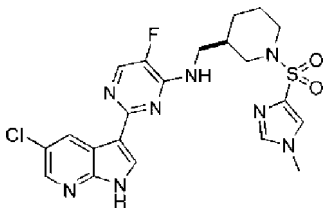
LCMS RT = 2.0 (M+1) 561.3。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(89)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 507.2。



90



91

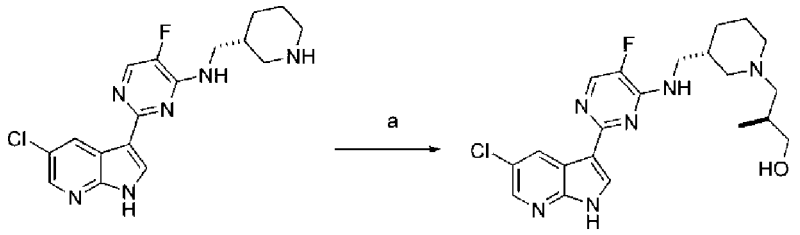
(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2-氟苯基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(90)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 519.2。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺醯基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(91)

LCMS RT = 1.8 (M+1) 505.3。

一般圖式12C



12a 135

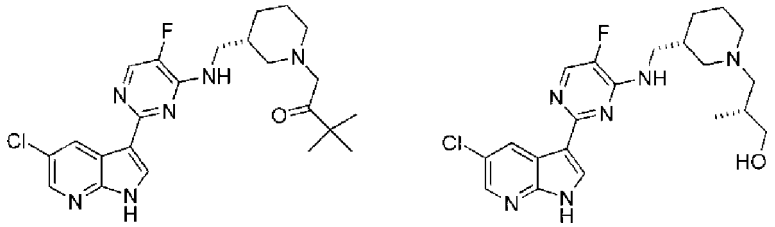
(a) (R)-3-溴基-2-甲基丙-1-醇, $^{i}Pr_2NEt$, THF

(S)-3-((S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-醇(135)之形成

於(R)-3-溴基-2-甲基丙-1-醇(0.006毫升，0.055毫莫耳)與(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(六氫吡啶-3-基甲基)-嘧啶-4-胺**12a** (0.020克，0.055毫莫耳)在CH_3CN (2毫升)中之溶液內，添加K_2CO_3(0.023克，0.165毫莫耳)。將反應混合物在80℃下加熱24小時。在減壓下濃縮溶劑，並使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**135**。

LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.4, (M-1) 431.6。

可以如**135**之相同方式製成之其他類似物：



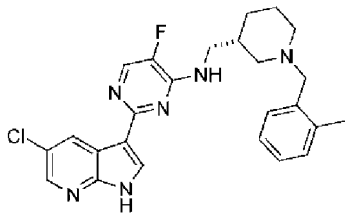
140 141

(S)-1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3,3-二甲基丁-2-酮(140)

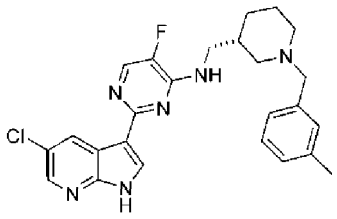
LCMS RT = 2.9 (M+1) 459.3, (M-1) 457.5。

(R)-3-((S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-醇(141)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 433.5。



139



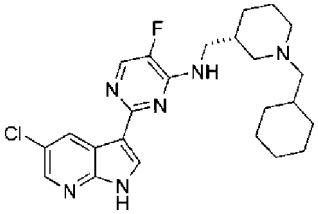
137

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2-甲苄基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(139)

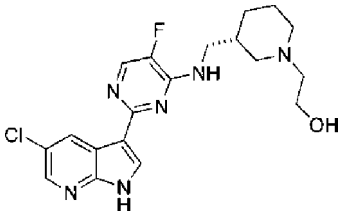
LCMS RT = 3.2 (M+1) 465.3, (M-1) 463.4。

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-甲苄基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(137)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 465.4, (M-1) 463.6。



134



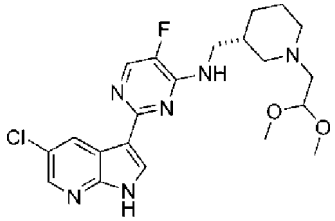
133

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(環己基甲基)六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(134)

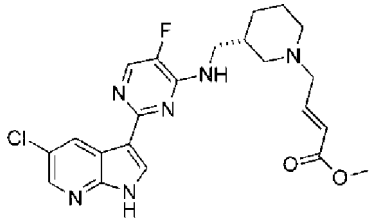
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3, (M-1) 455.5。

(S)-2-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙醇(133)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3, (M-1) 403.6。



132



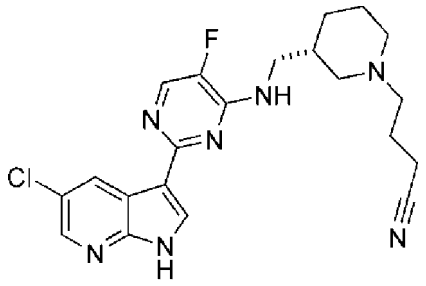
138

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(2,2-二甲氧基乙基)六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(132)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 449.7。

(S,E)-4-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-2-烯酸甲酯(138)

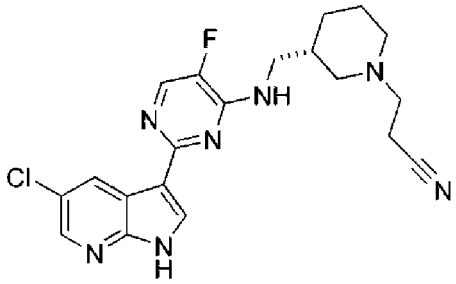
LCMS RT = 2.8 (M+1) 459.3, (M-1) 457.7。



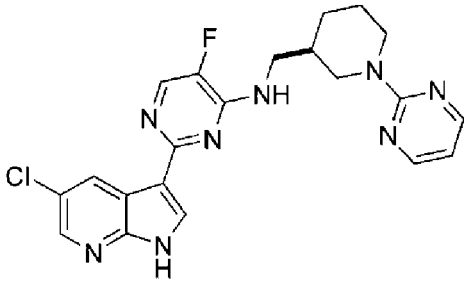
666

(S)-4-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁腈(666)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 428.3, (M-1) 426.5。



667



124

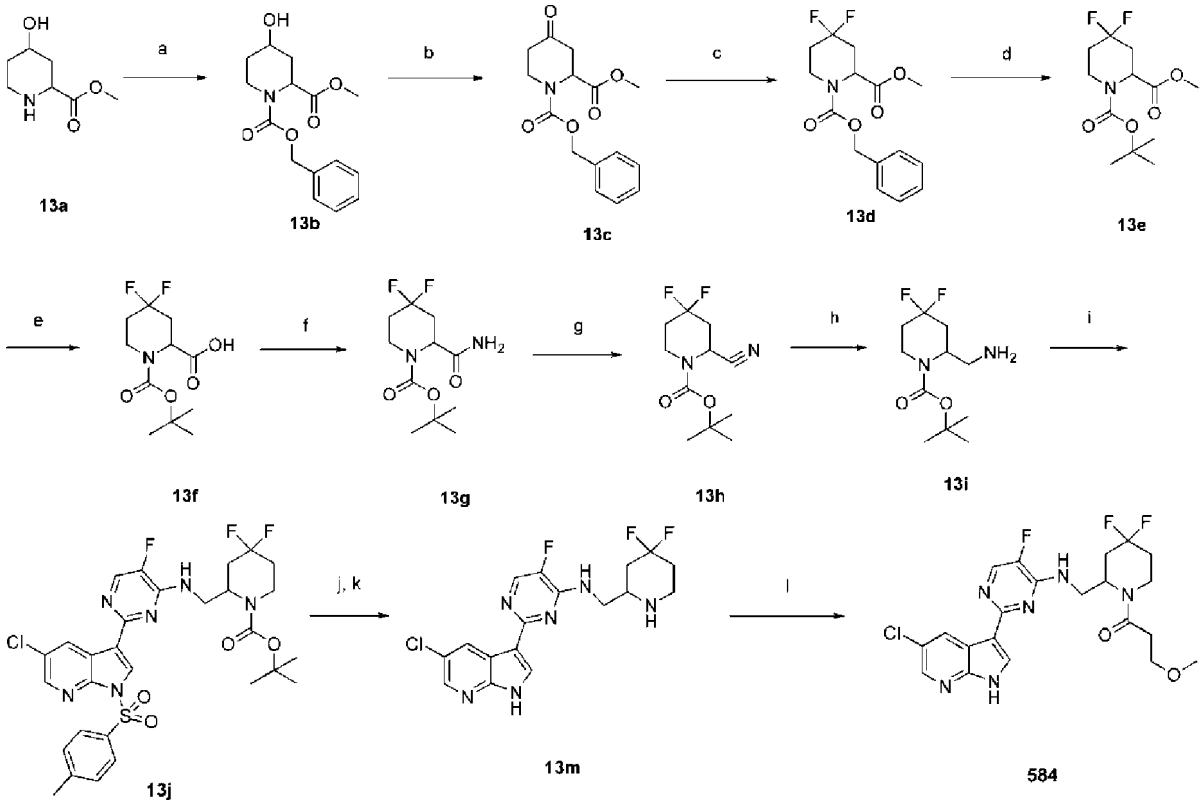
(S)-3-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙腈(667)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 414.5。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(嘧啶-2-基)六氫吡啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(124)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 439.3 (M-H) 437.4。

一般圖式13



(a)氯甲酸苄酯，三乙胺，CH_2Cl_2；(b)二甲亞碸，氯化草醯，三乙胺，CH_2Cl_2；(c) DAST，THF；(d) 10% Pd/C，MeOH，H_2，二碳酸二-第三-丁酯(e) LiOH，THF/MeOH/水；(f)吡啶，二碳酸二-第三-丁酯，NH_4HCO_3，1,4-二氧陸圜；(g)三乙胺，TFAA，CH_2Cl_2；(h)阮尼Ni，MeOH，H_2；(i) 5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$^iPr_2NEt$，THF，微波，130℃ 15分鐘；(j) NaOMe，MeOH (k)異丙醇/HCl，45℃；(l)氯化3-甲氧基丙醯，$^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2, DMF。

4-羥基六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13b)之形成

於4-羥基六氫吡啶-2-羧酸甲酯**13a** (5.17克，32.48毫莫耳)與三乙胺(6.00毫升，43.05毫莫耳)在CH_2Cl_2(135毫升)中之冷(5℃)溶液內，逐滴添加氯甲酸苄酯(6.20毫升，43.43毫莫耳)，

歷經10分鐘。將所形成之溶液於5℃下攪拌1小時，然後使其溫熱至室溫。以水稀釋反應混合物，並分離液層。將水溶液以CH_2Cl_2再萃取，且使合併之有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗

製物通過矽膠充填柱，以30-80% EtOAc/己烷溶離，而得所要之產物**13b**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.36-7.33 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H)及1.71 (s, 2H) ppm。

4-酮基六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13c)之形成

於N_2下經火焰乾燥之500毫升燒瓶中，添加CH_2Cl_2(65毫升)，接著為氯化草醯(5.2毫升，59.6毫莫耳)。使反應混合物冷卻至-78℃後，添加二甲亞碸(8.4毫升，118.4毫莫耳)，接著為CH_2Cl_2(65毫升)中之4-羥基六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯**13b** (8.6克，29.2毫莫耳)。將反應物在-78℃下攪拌45分鐘。於混合物中，添加三乙胺(24.4毫升，175.1毫莫耳)，並使混合物溫熱至室溫。將反應混合物以CH_2Cl_2與1N HCl稀釋。分離液層，且以CH_2Cl_2再萃取水相。將合併之有機相以水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製物藉矽膠層析純化(30-50% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**13c**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.37 (s, 5H), 5.24-5.18 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 3H), 2.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H)及2.53 (s, 2H) ppm。

4,4-二氟六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13d)之形成

於4-酮基六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯**13c** (7.4克，25.4毫莫耳)在THF (75毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加(二乙胺基)三氟化硫(25.0毫升，189.2毫莫耳)。在0℃下2小時後，藉由小心添加水使反應淬滅。將混合物以EtOAc與水稀釋。添加固體$NaHCO_3$，以調整pH至中性。分離液層，並將有機物質以水、鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製物通過矽膠充填柱，以15-20%

EtOAc/己烷溶離，而得所要之產物**13d**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.37-7.31 (m, 5H), 5.30-5.06 (m, 3H), 4.45-4.22 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 3H), 3.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H)及2.23-1.93 (m, 3H) ppm。

4,4-二氟六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(13e)之形成

於帕爾燒瓶(1升)中，裝填10%鈀/碳(0.57克)與二碳酸二-第三-丁酯(4.47克，20.49毫莫耳)。添加4,4-二氟六氫吡啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯**13d** (4.28克，13.66毫莫耳)在甲醇(150毫升)中之溶液，並經由帕爾振盪器(46 PSI)引進氫。使反應混合物在室溫下振盪度過週末。經過矽藻土過濾混合物，且以CH_2Cl_2充分洗滌。使濾液濃縮至乾涸，並再溶於10% EtOAc/己烷中。使粗製物藉矽膠層析純化(10-20% EtOAc/己烷)，而得5.1克所要產物**13e**之混合物，加上大約840毫克受污染產物。將所形成之粗製混合物直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ5.08 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.04 (m, 1H)及1.53 (s, 9H) ppm。

1-(第三-丁氧羰基)-4,4-二氟六氫吡啶-2-羧酸(13f)之形成

於4,4-二氟六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯**13e** (4.6克，16.5毫莫耳)在THF (18毫升)、甲醇(18毫升)及H_2O (9毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰(3.45克，82.22毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下移除所有揮發性物質。將殘留物以少許量之水與醚稀釋。分離液層，並拋棄有機相。藉由添加飽和$KHSO_4$水溶液使水相酸化至pH 3。以EtOAc萃取產物。將有機相以水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使用所形成之產物，無需進一步純化。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ5.14 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.99-1.81 (m, 1H)及1.47 (s, 9H) ppm。

2-胺甲醯基-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13g)之形成

於1-第三-丁氧羰基-4,4-二氟-六氫吡啶-2-羧酸**13f** (1.67克，6.30毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(12毫升)中之溶液內，添加吡啶(0.35毫升，4.33毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯(1.78克，8.17毫莫耳)與碳酸氫銨(0.63克，7.86毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於EtOAc中。將有機相以水、飽和$KHSO_4$水溶液、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使用粗製殘留物，無需進一步純化。

2-氰基-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13h)之形成

於2-胺甲醯基-4,4-二氟-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**13g** (1.72克，6.51毫莫耳)在CH_2Cl_2(50毫升)中之溶液內，添加N,N-三乙胺(2.03毫升，14.61毫莫耳)，接著逐滴添加(2,2,2-三氟乙醯基)-2,2,2-三氟醋酸鹽(1.02毫升，7.32毫莫耳)。15分鐘後，將混合物以飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，並分離液層。將有機相以水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物通過矽膠充填柱，且以10-30% EtOAc/己烷溶離，而得所要之產物**13h**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ5.43 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (s, 1H)及1.53-1.46 (m, 9H) ppm。

2-(胺基甲基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13i)之形成

將阮尼鎳(0.36毫升，5.40毫莫耳)以MeOH洗滌(2X)，並加入帕爾振盪器中。2-氰基-4,4-二氟-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**13h** (1.33克，

5.40毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液。使反應混合物於帕爾振盪器(46PSI)上接受氫化條件過夜。經過矽藻土過濾混合物，並以CH_2Cl_2充分洗滌。於減壓下移除所有揮發性物質，且使用粗製物質，無需進一步純化。

2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13j)之形成

於2-(胺基甲基)-4,4-二氟-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**13i** (0.10克，0.41毫莫耳)與5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.18克，0.38毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內，添加$^{i}Pr_2NEt$ (0.20毫升，1.15毫莫耳)。將反應混合物在微波中於130℃下加熱15分鐘。使反應物冷卻至室溫，並在減壓下移除揮發性物質。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**13j**。

LCMS (M-1) 649.52。

2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(13k)之形成

於2-[[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]甲基]-4,4-二氟-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**13j** (0.23克，0.35毫莫耳)在甲醇(4毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(4毫升25% w/v，18.51毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。於減壓下移除所有揮發性物質，並以水使殘留物淬滅。添加EtOAc，且分離液層。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及蒸發至乾涸。粗製殘留物係為純足夠，以使用之而無需進一步純化。

LCMS (M+1) 497.44, (M-1) 495.52。

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((4,4-二氟六氫吡啶-2-

基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(13m)之形成

於2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**13k** (0.09克，0.18毫莫耳)在2-丙醇(2毫升)中之溶液內，添加丙-2-醇鹽酸鹽(2毫升，6M，12.00毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時後，添加另外1毫升IPA/HCl，並將反應混合物在45℃下加熱1小時。於減壓下移除所有揮發性物質，且將殘留物直接使用於下一步驟中，無需進一步純化。

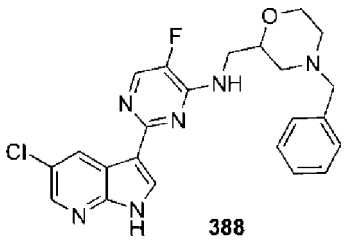
LCMS (M+1) 397.40, (M-1) 395.44。

1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(584)之形成

於2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-[(4,4-二氟-2-六氫吡啶基)甲基]-5-氟基-嘧啶-4-胺**13k** (0.086克，0.198毫莫耳)在CH_2Cl_2(1毫升)、DMF (0.5毫升)及$^iPr_2NEt$ (0.10毫升，0.57毫莫耳)中之溶液內，添加氯化3-甲氧基丙醯(2.43克，0.20毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。於減壓下移除所有揮發性物質，並使殘留物經由矽膠層析純化，獲得富含所要產物13之混合物，使其經由製備型HPLC再純化。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.45 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 2H), 4.39-3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H)及2.08 (s, 2H) ppm：LCMS (M+1) 483.44, (M-1) 481.52。

可以如**584**之相同方式製成之其他類似物係描述於下文：

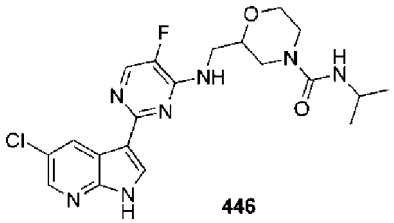


388

N-((4-苄基嗎福啉-2-基)甲基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(388)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ9.14-9.09 (m, 1H), 8.81-8.71 (m, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 5H), 5.58-5.41 (m, 1H), 3.92-3.43 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H)及1.62 (m, 2H) ppm。

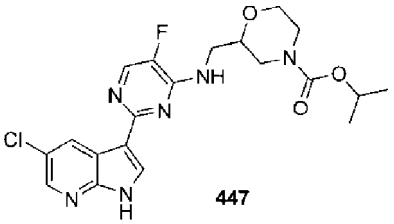
LCMS RT = 1.8 (M+1) 453.4。



446

2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-異丙基嗎福啉-4-羧醯胺(446)

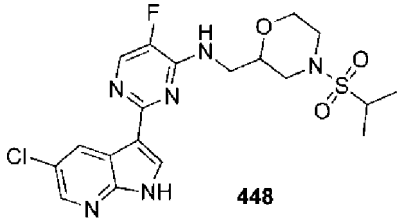
LCMS RT = 1.7 (M+1) 448.4



447

2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸異丙酯(447)

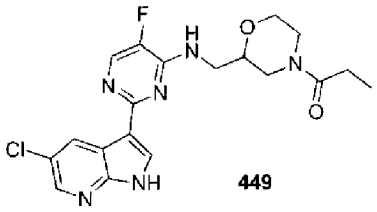
LCMS RT = 2.0 (M+1) 449.3



448

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((4-(異丙基磺醯基)嗎福啉-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(448)

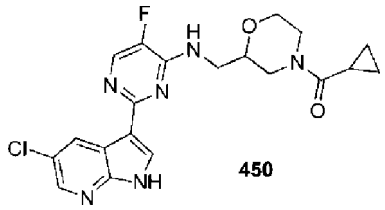
LCMS RT = 1.9 (M+1) 469.3



449

1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)丙-1-酮(449)

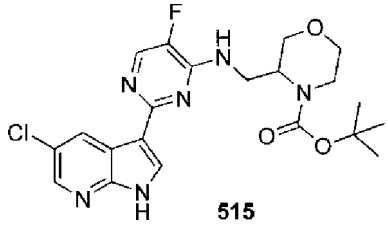
LCMS RT = 1.7 (M+1) 419.4



450

(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)(環丙基)甲酮(450)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 431.4

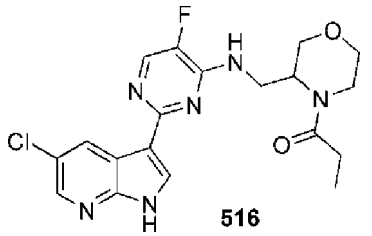


515

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯(515)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ10.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02-3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H)及1.40-1.22 (m, 9H) ppm。

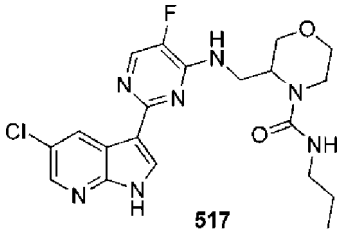
LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.5。



516

1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)丙-1-酮(516)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 419.4

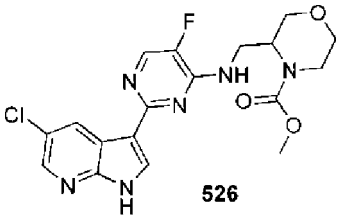


517

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-丙基嗎福啉-4-羧醯胺(517)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H)及0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

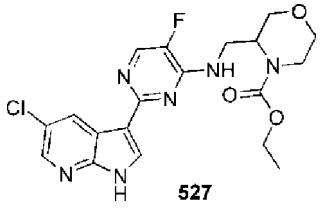
LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.54。



526

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸甲酯(526)

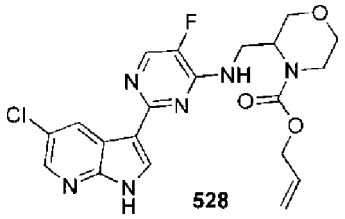
LCMS RT = 2.4 (M+1) 421.0。



527

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸乙酯(527)

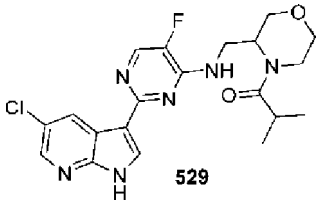
LCMS RT = 2.5 (M+1) 435.1



528

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸烯丙酯(528)

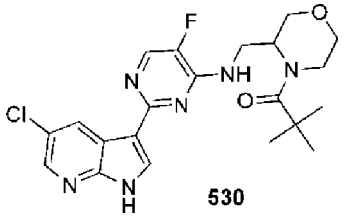
LCMS RT = 2.6 (M+1) 447.1。



529

1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)-2-甲基丙-1-酮(529)

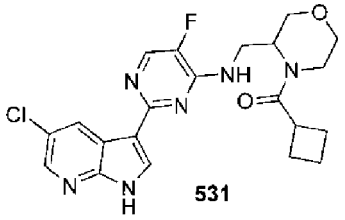
LCMS RT = 2.5 (M+1) 433.1。



530

1-(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)-2,2-二甲基丙-1-酮(530)

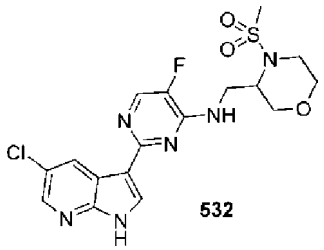
LCMS RT = 1.9 (M+1) 447.1。



531

(3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉基)(環丁基)甲酮(531)

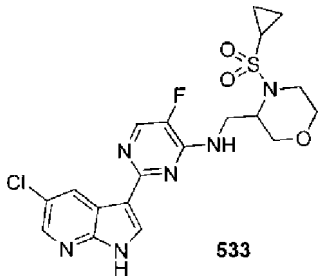
LCMS RT = 2.6 (M+1) 445.1。



532

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((4-(甲磺醯基)嗎福啉-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(532)

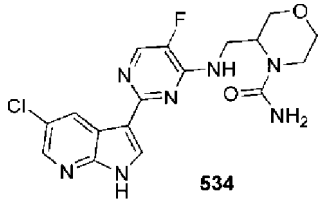
LCMS RT = 2.4 (M+1) 441.0。



533

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((4-(環丙基磺醯基)嗎福啉-3-基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(533)

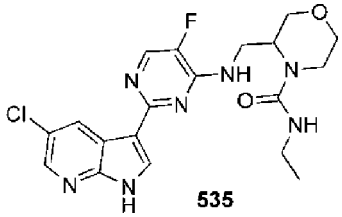
LCMS RT = 2.4 (M+1) 467.0。



534

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)嗎福啉-4-羧醯胺(534)

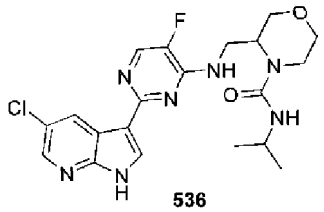
LCMS RT = 2.0 (M+1) 406.0。



535

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-乙基嗎福啉-4-羧醯胺(535)

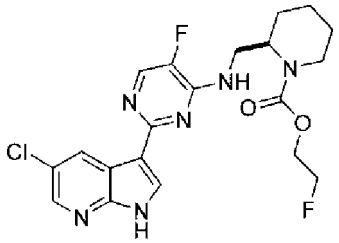
LCMS RT = 2.2 (M+1) 434.1。



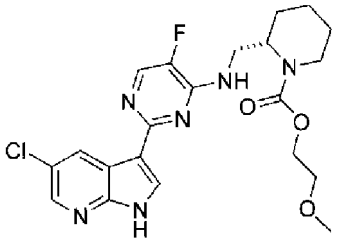
536

3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-異丙基嗎福啉-4-羧醯胺(536)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 448.1。



180



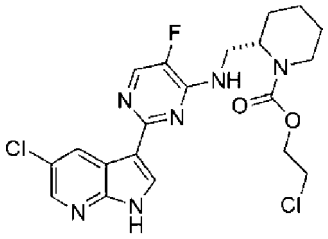
161

(R)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-氟基乙酯(180)

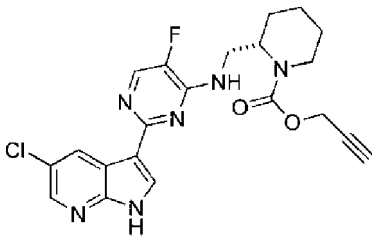
LCMS RT = 2.1 (M+1) 451.4。

(S)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-甲氧基乙酯(161)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 463.4。



163



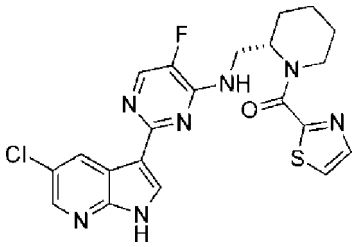
164

(S)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸2-氯乙酯(163)

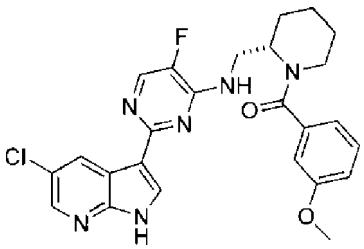
LCMS RT = 3.1 (M+1) 467.4。

(S)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸丙-2-炔酯(164)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 443.5。



165



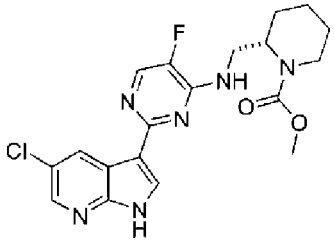
174

(S)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(噻唑-2-基)甲酮(165)

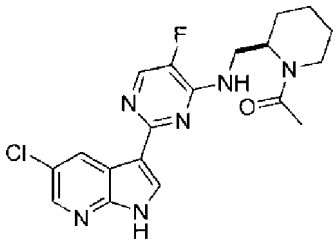
LCMS RT = 2.8 (M+1) 472.5。

(S)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3-甲氧苯基)甲酮(174)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 495.6。



166



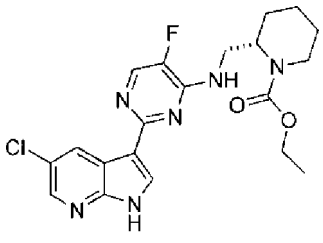
179

(S)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯(166)

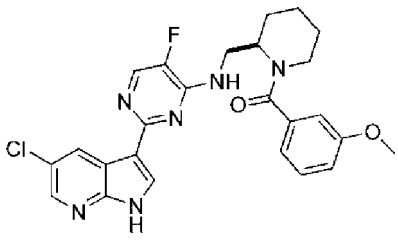
LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.5。

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(179)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 403.4。



171



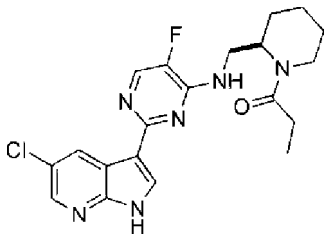
184

(S)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯(171)

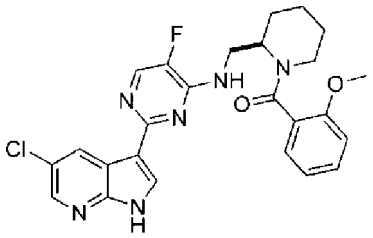
LCMS RT = 3.0 (M+1) 433.3。

(R)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3-甲氧苯基)甲酮(184)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 495.5。



208



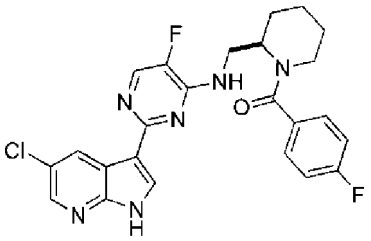
190

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(208)

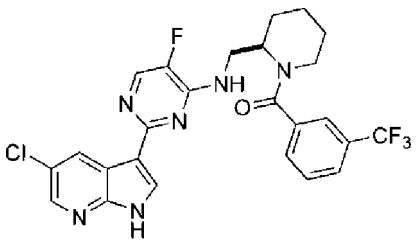
LCMS RT = 1.9 (M+1) 417.2。

(R)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-甲氧苯基)甲酮(190)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 495.4。



209



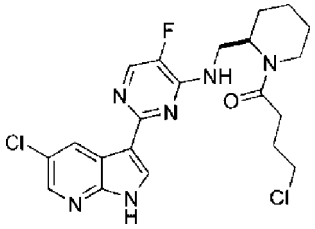
210

(R)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮(209)

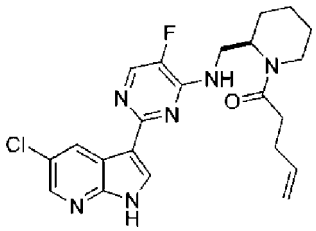
LCMS RT = 2.0 (M+1) 483.1。

(R)-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲酮(210)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 533.1。



278



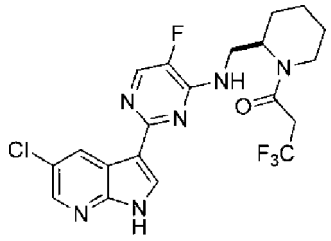
279

(R)-4-氯基-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-1-酮(278)

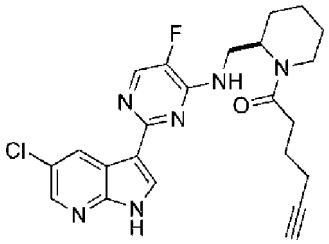
LCMS RT = 2.4 (M+1) 465.1。

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)戊-4-烯-1-酮(279)

LCMS RT = 2.1 (M+1) 443.2。



280



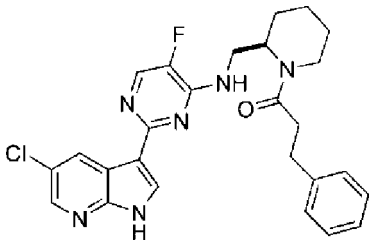
281

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(280)

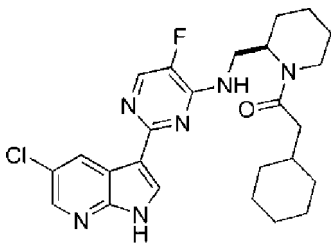
LCMS RT = 2.1 (M+1) 471.2。

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)己-5-炔-1-酮(281)

LCMS (M+1) 454.2。



293



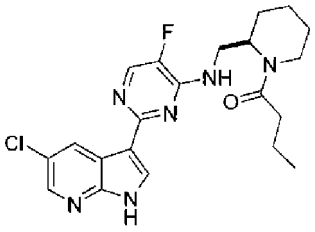
294

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-3-苯基丙-1-酮(293)

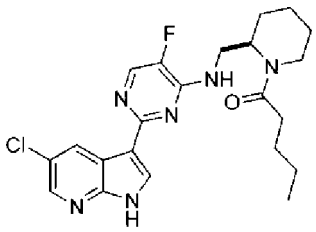
LCMS RT = 3.1 (M+1) 493.2。

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)-2-環己基乙酮(294)

LCMS RT = 3.3 (M+1) 485.2。



295



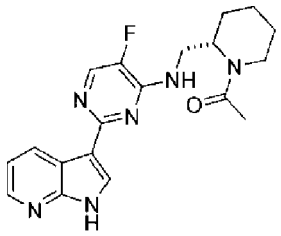
326

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-1-酮(295)

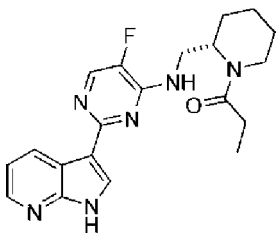
LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.2。

(R)-1-(2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)戊烷-1-酮(326)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 445.2。



256



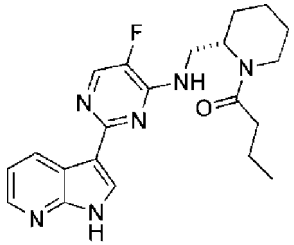
257

(S)-1-(2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(256)

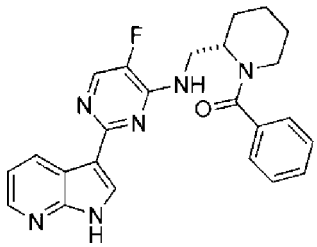
LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.3。

(S)-1-(2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(257)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.3。



258



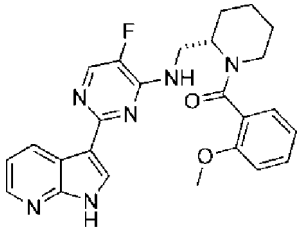
259

(S)-1-(2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)丁-1-酮(258)

LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.3。

(S)-(2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(苯基)甲酮(259)

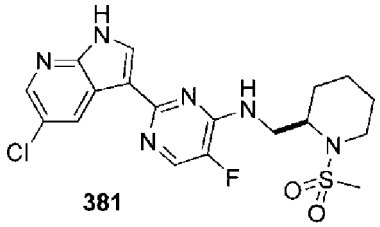
LCMS RT = 2.4 (M+1) 431.3。



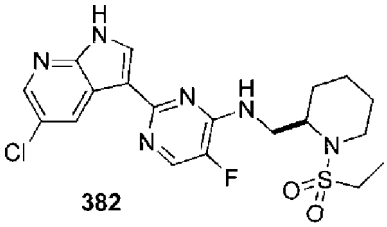
260

(S)-(2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)六氫吡啶-1-基)(2-甲氧苯基)甲酮(260)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 461.3。



381



382

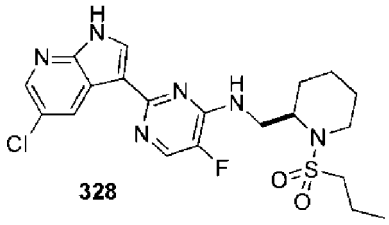
(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺醯基)-六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(381)

LCMS RT = 2.7分鐘, (M+H) 439.3

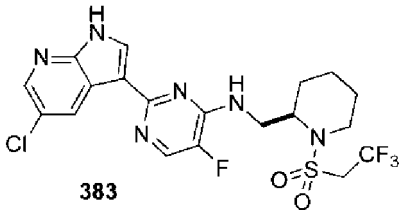
(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(乙基磺醯

基)-六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(382)

LCMS RT = 2.9分鐘, (M+H) 453.3。



328



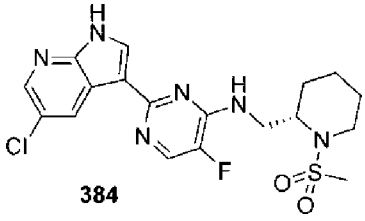
383

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(丙基磺醯基)六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(328)

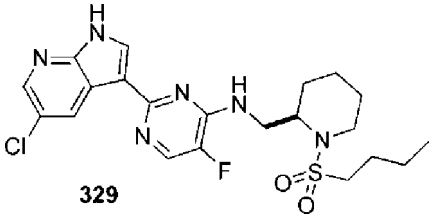
LCMS RT = 2.2分鐘, (M+H) 467.1。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2,2,2-三氟-乙基磺醯基)-六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(383)

LCMS RT = 3.0分鐘, (M+H) 507.3。



384



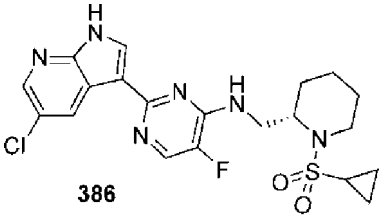
329

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺醯基)-六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(384)

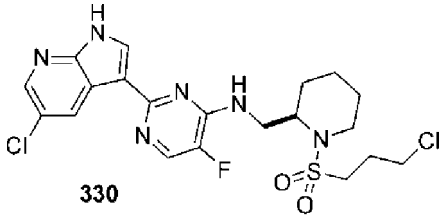
LCMS RT = 2.7分鐘, (M+H) 439.3。

(R)-N-((1-(丁基磺醯基)六氫吡啶-2-基)甲基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(329)

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 481.2。



386



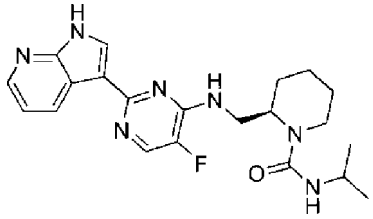
330

(S)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(環丙基磺醯基)-六氫吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(386)

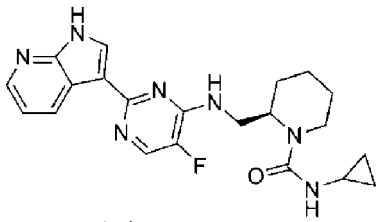
LCMS RT = 2.9分鐘, (M+H) 465.3。

(R)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(3-氯基丙基磺醯基)六氫吡啶-2-基)甲基)-5-氟基嘧啶-4-胺(330)

LCMS RT = 2.2分鐘, (M+H) 501.1。



371



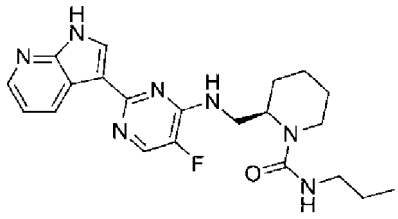
372

(R)-2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-異丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(371)

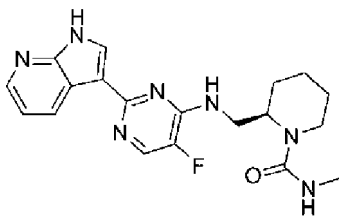
LCMS RT = 1.8分鐘, (M+H) 412.2。

(R)-N-環丙基-2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(372)

LCMS RT = 1.9分鐘, (M+H) 424.2。



373



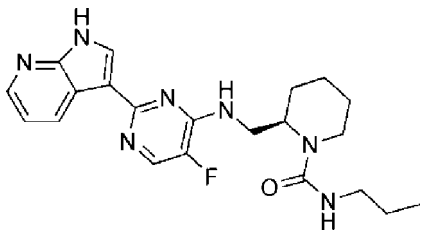
374

(R)-N-乙基-2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-甲基)六氫吡啶-1-羧醯胺(373)

LCMS RT = 1.7分鐘, (M+H) 398.2。

(R)-2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-甲基六氫吡啶-1-羧醯胺(374)

LCMS RT = 1.6分鐘, (M+H) 384.2。

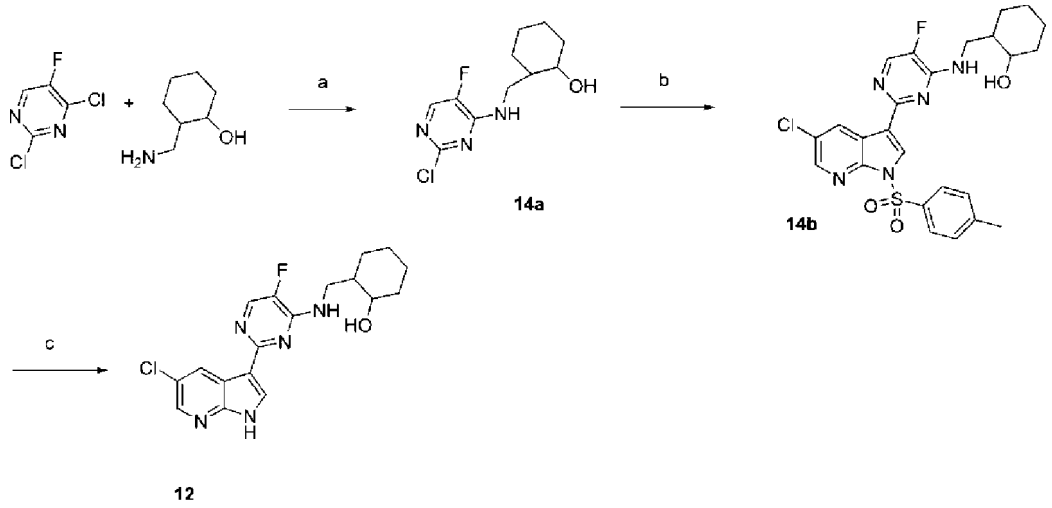


375

(R)-2-((5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(375)

LCMS RT = 1.8分鐘, (M+H) 412.2。

一般圖式14



12

(a) $^{i}Pr_2NEt$, 異丙醇, 80℃ (b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130℃ (c) HCl/二氧陸圜, CH_2Cl_2 (d)異氰酸丙酯, 吡啶, CH_2Cl_2

1-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己醇(14a)之形成

於2-(胺基甲基)環己醇鹽酸鹽(0.09克，0.54毫莫耳)與2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(0.10克，0.60毫莫耳)在異丙醇(2毫升)中之溶液內，添加 $^{i}Pr_2NEt$ (0.21毫升，1.20毫莫耳)。將反應混合物在80℃下加熱12小時。於減壓下濃縮反應混合物，並使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(25%-75% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**14a**。

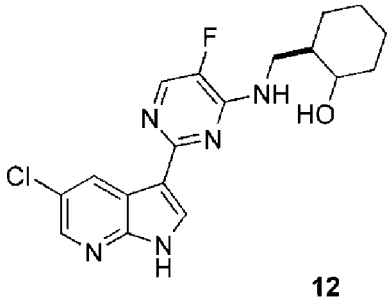
LCMS (M+1) 260.1, (M-1) 258.3。

2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基

嘧啶-4-基胺基)甲基)環己醇(14b)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.15克，0.35毫莫耳)、1-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己醇**14a** (0.09克，0.35毫莫耳)及KOAc水溶液(1.04毫升，1M溶液，1.04毫莫耳)在二甲基乙醯胺中之經脫氣溶液內，添加三苯膦鈀(0.04克，0.03毫莫耳)。將反應混合物於微波中在140℃下加熱15分鐘，然後冷卻至室溫。使反應混合物經過矽藻土過濾，在真空中濃縮，並使所形成之粗製殘留物藉製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**14b**：

LCMS RT = 2.6 (M+1) 530.3。

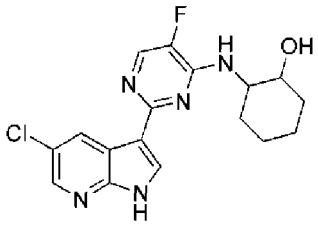


12

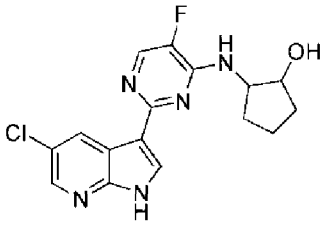
(2R)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己醇(12)之形成

於2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己醇**14b** (0.10克，0.19毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰水溶液(1毫升，1N溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。使所形成之殘留物藉由製備型HPLC純化(0.1% TFA-H_2O/乙腈)，而得所要之產物**12**。

LCMS FIA RT = 1.9 (M+1) 376.2。



13



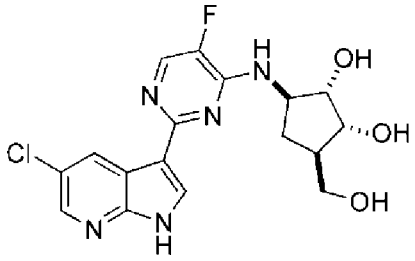
14

2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(13)

LCMS FIA RT = 1.8 (M+1) 362.2。

2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環戊醇(14)

LCMS FIA RT = 1.0 (M+1) 348.3。



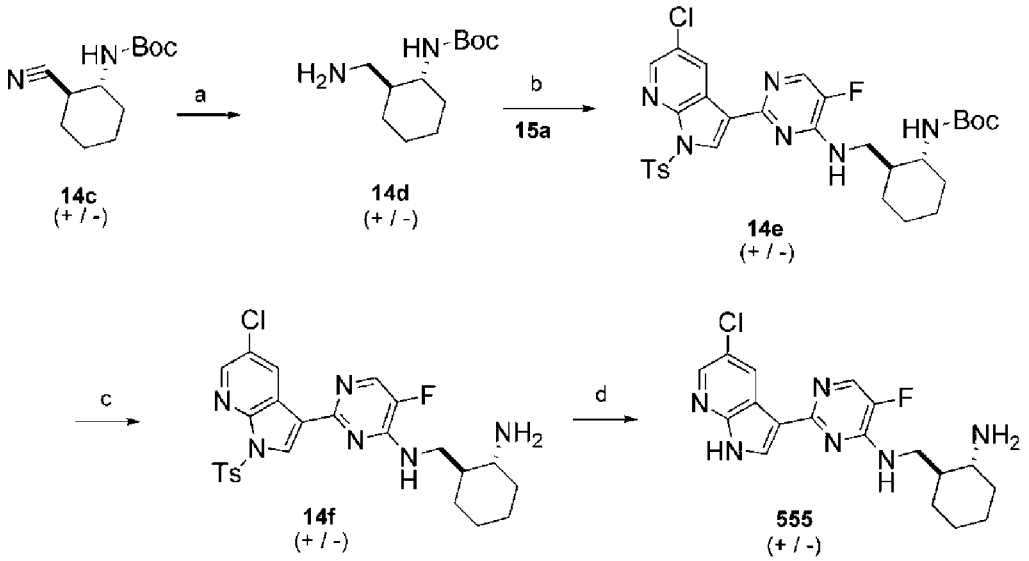
657

(1R,2S,3R,5R)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二醇(657)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80-4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H)及1.21 (s, 1H) ppm。

LCMS RT = 3.0 (M+1) 399.4。

一般圖式14B



(a)阮尼-Ni, H_2(50 PSI), EtOH (b) **15a**, THF, 70℃(c) TFA, CH_2Cl_2(d) 1N LiOH, THF, 120℃

反式-2-(胺基甲基)環己基胺基甲酸第三-丁酯(14d)之形成

將反式-2-氰基環己基胺基甲酸第三-丁酯與阮尼-Ni在無水EtOH中之溶液，於H_2大氣(50 PSI)下攪拌24小時。溶劑之過濾與蒸發，接著為急驟式層析(SiO_2，0-20% MeOH-CH_2Cl_2，梯度溶離)，提供標的化合物**14d**，為反式異構物之外消旋混合物(286毫克，66%產率)：FIA (M+H) 229.33。

反式-2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基-胺基)甲基)環己基胺基甲酸第三-丁酯(14e)之形成

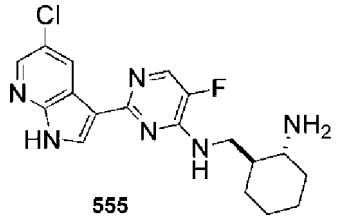
將5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**15a** (0.42克，0.90毫莫耳)與反式-2-(胺基甲基)環己基胺基甲酸第三-丁酯(0.24克，1.06毫莫耳)之混合物在THF (10毫升)中加熱至70℃。1.3小時後，使混合物在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，0-60% EA/己烷，梯度溶離)，提供所要之中間物，反式-2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己基胺基甲酸第三-丁酯**14e**，為反式異構物之外消旋混

合物，將其取至下一反應中，無需進一步純化(0.52克，92%產率)。

N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(14f)之形成

將反式-2-((2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己基胺基甲酸第三-丁酯**14e** (0.52克)在CH_2Cl_2(5毫升)中之溶液，以TFA (2.5毫升)處理30分鐘，使溶液在真空中濃縮，並使所形成之粗製物質溶於CH_3CN中，且在真空中濃縮數次，以移除過量TFA，及提供所要之胺**14f**，為反式異構物之外消旋混合物，為TFA鹽，其係為足夠純，供使用於下一反應。

LCMS RT = 1.93分鐘, (M+H) 529.0



555
(+/-)

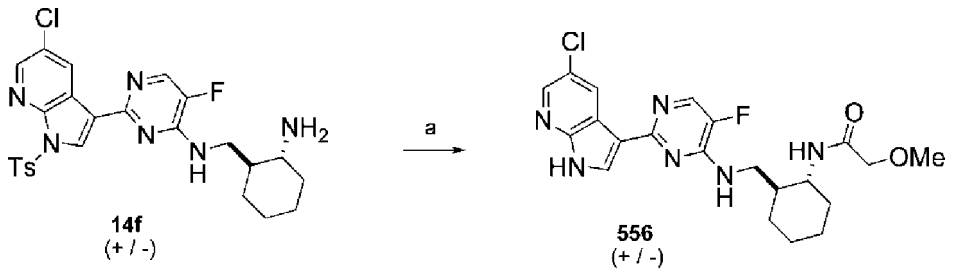
N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(555)之形成

於60℃下，將N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺**14f** (0.050克，0.077毫莫耳)在THF中之溶液，以LiOH (0.5毫升，1.0M)處理。於120℃下5分鐘後，將溶液以EtOAc稀釋，並以鹽水洗滌，過濾，及在真空中濃縮。製備型HPLC提供所要之化合物**555**，為反式異構物之外消旋混合物(12毫克，33%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H)及1.48-1.39 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 1.9分

鐘, (M+H) 375.0。

一般圖式14C



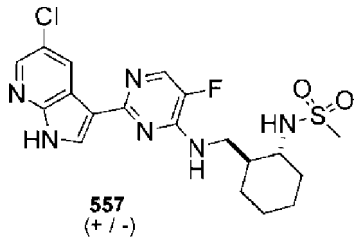
(a) i：RCOCl, DIEA, CH_2Cl_2ii：1N LiOH, THF, 120℃。

N-(反式-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己基)-2-甲氧基乙醯胺(556)之形成

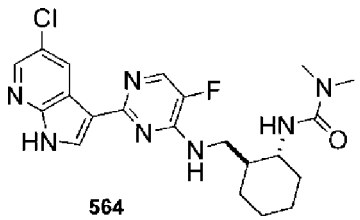
於N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(0.060克，0.093毫莫耳)與$^{i}Pr_2NEt$ (0.057毫升，0.330毫莫耳)在CH_2Cl_2(2毫升)中之經冷卻混合物內，在0℃下，添加2-甲氧基氯化乙醯(0.010克，0.098毫莫耳)。5分鐘後，使溶液溫熱至室溫。3小時後，使混合物在真空中濃縮，溶於THF (1毫升)中，並在120℃下以LiOH (0.326毫升，1.0M溶液)處理10分鐘。使所形成之混合物冷卻至室溫，且進行分液處理，並將水層以EtOAc萃取，及使合併之有機物質在真空中濃縮。製備型HPLC提供所要之產物**556**，為TFA鹽之外消旋混合物(8.6毫克，17%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 5H)及1.43-1.35 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.8分鐘, (M+H) 446.8。

下列類似物可以如**556**之相同方式製成。



557
(+ / -)



564
(+ / -)

N-(反式-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己基)甲烷磺醯胺(557)之形成

磺醯胺**557**係根據關於化合物**36** (圖式12B)之程序，使用N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺**14f**與氯化甲烷磺醯製成，獲得所要之產物**557**，為反式異構物之外消旋混合物。

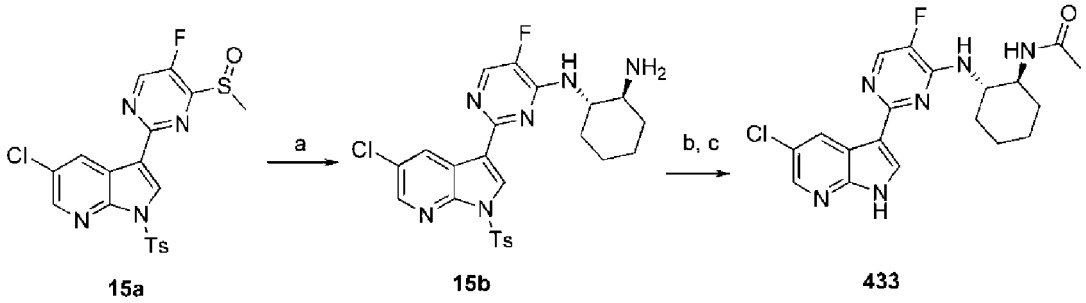
^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H)及1.50-1.25 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.8分鐘, (M+H) 452.6。

3-(反式-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)環己基)-1,1-二甲脲(564)之形成

脲**564**係根據關於化合物**20** (圖式12A)之程序，使用N-((反式-2-胺基環己基)甲基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺**14f**與氯化二甲基胺甲醯胺製成，獲得所要之產物**564**，為反式異構物之外消旋混合物。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H)及1.50-1.25 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 1.9分鐘, (M+H) 445.7。

一般圖式15



15a　　15b　　433

(a) (1S,2S)-環己烷-1,2-二胺, THF, 140℃ (b) AcCl, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2(c) 1M LiOH, DCE, 150℃, 微波20分鐘。

(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(15b)之形成

使5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**15a** (0.25克，0.53毫莫耳)與(1S,2S)-環己烷-1,2-二胺(0.12克，1.08毫莫耳)溶於THF (3.0毫升)中，並在密封小玻瓶中加熱至140℃，歷經20分鐘。於真空中蒸發溶劑，且使殘留物藉矽膠層析純化(0%-15% MeOH/CH_2Cl_2)，

以提供產物**15b**，為白色泡沫狀固體(220毫克，79%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 5.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 2.69 (td, J = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H)及1.60-1.21 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.33 (M+1) 515.2。

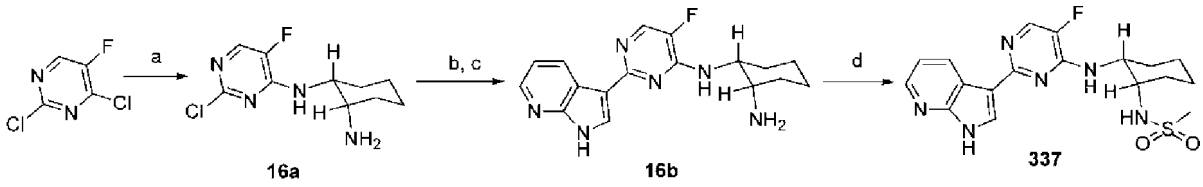
N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(433)之形成

使(1S,2S)-N-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基嘧啶-4-基]環己烷-1,2-二胺**15b** (0.100克，0.194毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中，並以$^{i}Pr_2NEt$ (0.075克，0.101毫升，0.583毫莫

耳)處理。添加氯化乙醯(0.021毫升，0.291毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發揮發性物質，並使殘留物溶於二氯乙烷(2毫升)中，且以LiOH (0.097毫升，1M溶液，0.971毫莫耳)處理。將反應混合物在微波中於150℃下加熱10分鐘。以EtOAc (5毫升)與水(5毫升)稀釋反應物，並分離液層。將水層以EtOAc (2x5毫升)萃取，且使合併之有機萃液以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，以提供粗產物，使其藉矽膠層析純化(0%-15% MeOH/ CH_2Cl_2)，以提供N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺**433** (34毫克，44%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)及1.52-1.36 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.41 (M+1) 403.4。

一般圖式16



(a)環己烷-順式-1,2-二胺，異丙醇，^{i}Pr$_2$NEt (b) 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$Pd(PPh_3)_4$，Na_2CO_3，DME：DCE，150℃，微波；(c) 1M LiOH 150℃，微波；(d) $MeSO_2Cl$, ^{i}Pr$_2$NEt, DMF：DCM。

N1-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-順式-1,2-二胺(16a)之形成

使2,4-二氯-5-氟基嘧啶(0.50克，2.99毫莫耳)溶於異丙醇(7毫升)中，並以^{i}Pr$_2$NEt (1.50毫升，8.98毫莫耳)處理。添加環己烷-順式-1,2-二胺(0.46克，4.03毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，並將反應混合物在EtOAc (15毫升)中稀釋，且以飽和$NaHCO_3$水

溶液洗滌。以EtOAc (15毫升)萃取水層，並使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，以提供粗產物。使所形成之粗製物藉矽膠層析純化(5%-30% MeOH/CH_2Cl_2)，以提供**16a** (370毫克，50%產率)，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H)及1.84-1.44 (m, 8H) ppm；LCMS RT = 0.8 (M+1) 245.1。

N1-(5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(16b)之形成

使3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.26克，0.65毫莫耳)溶於DME (8毫升)中，並以N1-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-順式-1,2-二胺**16a** (0.16克，0.65毫莫耳)處理。添加$Pd(PPh_3)_4$(0.10毫克，0.08毫莫耳)與2M Na_2CO_3水溶液(3.25毫升)，並將此懸浮液在微波中加熱至150℃，歷經20分鐘。添加1M LiOH水溶液(5毫升)，且將反應物於微波中再加熱至150℃，歷經15分鐘。在減壓下蒸發有機溶劑，並以CH_2Cl_2(2x20毫升)萃取水相。使合併之有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0%-100% CH_2Cl_2/EtOAc)，以提供產物**16b** (140毫克，66%產率)，為褐色泡沫物。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.14 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H)及1.92-1.49 (m, 8H) ppm；LCMS RT = 1.8 (M+1) 327.2。

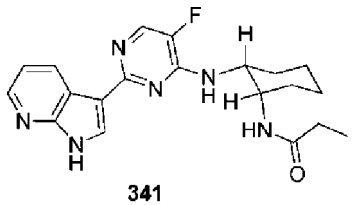
N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]甲烷磺醯胺(337)之形成

使N1-(5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)環己烷-

1,2-二胺**16b** (0.009克，0.027毫莫耳)溶於CH_2Cl_2/DMF之8:2混合物(1毫升)中，並以$^iPr_2NEt$ (0.019毫升，0.110毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.006毫升，0.083毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌過夜，於真空中濃縮，且使殘留物藉HPLC，以具有0.03% TFA之10%-90%乙腈/水純化，以提供化合物**337**。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45-8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95-1.62 (m, 6H)及1.49-1.24 (m, 2H) ppm.；LCMS RT = 2.3 (M+1) 405.3。

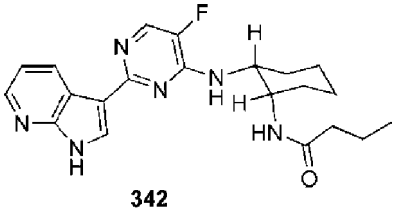
下列化合物可以類似圖式**15**或圖式**16**中所述之方式製成：



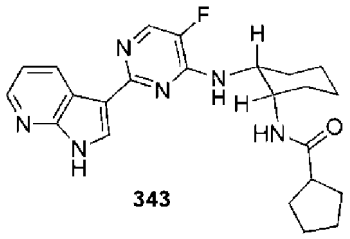
341

N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]-環己基]丙醯胺(341)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49-8.23 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H)及0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm；LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4。



342



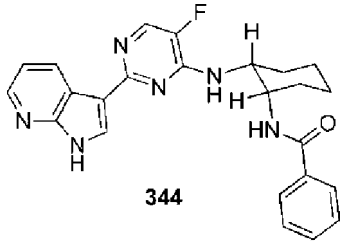
343

N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]丁醯胺(342)

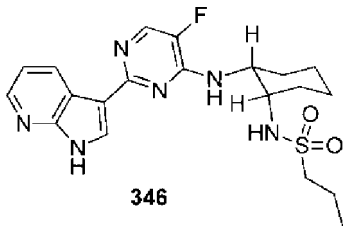
LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4。

N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]環戊烷羧醯胺(343)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4。



344



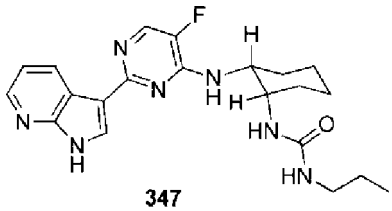
346

N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]苯甲醯胺(344)

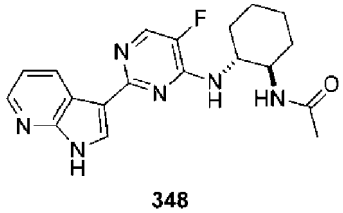
LCMS RT = 2.7 (M+1) 431.4。

N-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙烷-1-磺醯胺(346)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 6H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47-1.24 (m, 2H)及0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm；LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3。



347



348

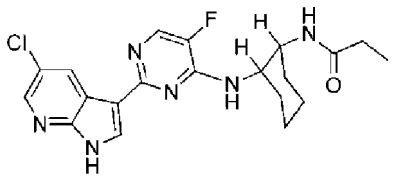
1-[順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(347)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45-8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95-1.62

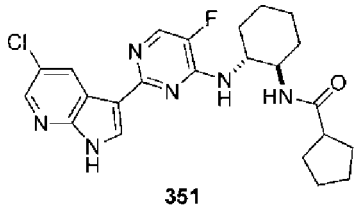
(m, 6H)及1.49-1.24 (m, 2H) ppm；LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4。

N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(348)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H)及1.43-1.14 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.2 (M+1) 369.4。



349



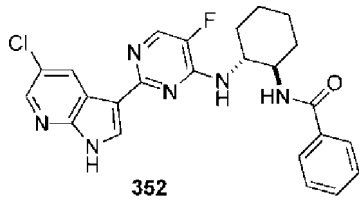
351

N-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙醯胺(349)

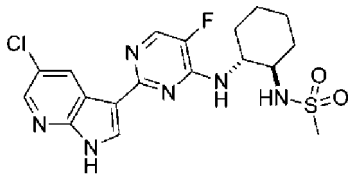
LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.3。

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]環戊烷羧醯胺(351)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3。



352



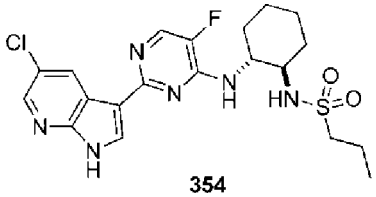
353

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]苯甲醯胺(352)

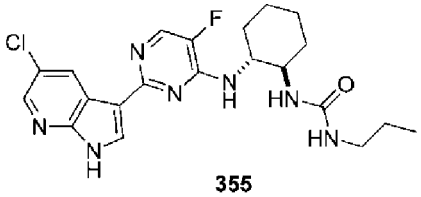
LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3。

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]甲烷磺醯胺(353)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4。



354



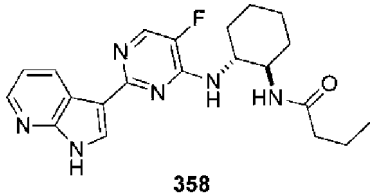
355

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙烷-1-磺醯胺(354)

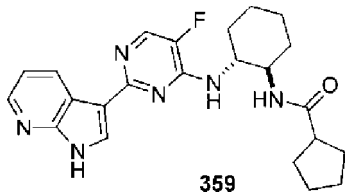
LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3。

1-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(355)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3。



358



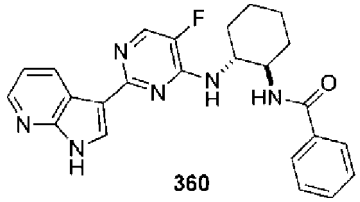
359

N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]丁醯胺(358)

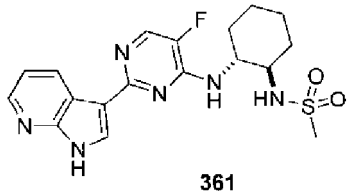
LCMS RT = 2.5 (M+1) 397.4。

N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]環戊烷羧醯胺(359)

LCMS RT = 2.7 (M+1) 423.4。



360



361

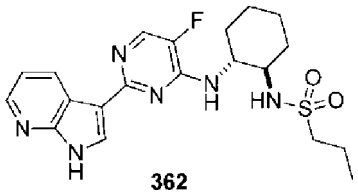
N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]苯甲醯胺(360)

LCMS RT = 2.63 (M+1) 431.4。

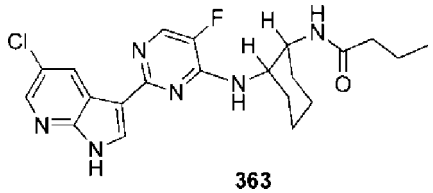
N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]

胺基]環己基]甲烷磺醯胺(361)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43-8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H)及1.64-1.15 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.4 (M+1) 405.3。



362



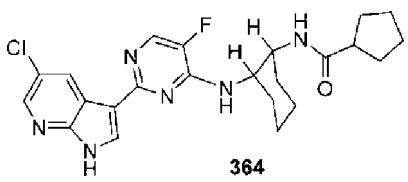
363

N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙烷-1-磺醯胺(362)

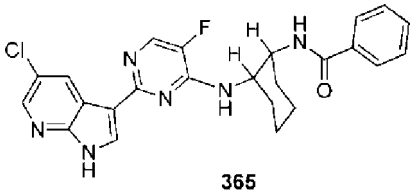
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61-1.33 (m, 6H)及0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm；LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.3。

N-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丁醯胺(363)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3。



364



365

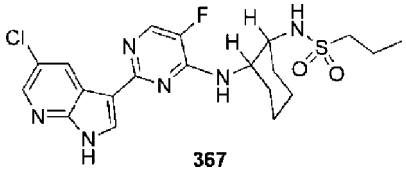
N-[(反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]環戊烷羧醯胺(364)

LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3。

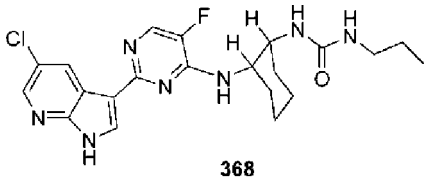
N-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-

4-基]胺基]環己基]苯甲醯胺(365)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.3。



367



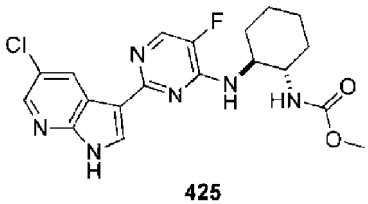
368

N-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙烷-1-磺醯胺(367)

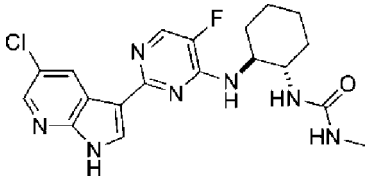
LCMS RT = 3.0 (M+1) 467.3。

1-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(368)

LCMS RT = 2.8 (M+1) 446.3。



425



426

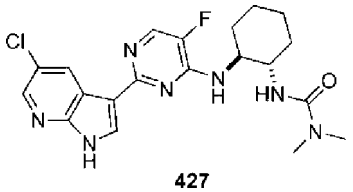
N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸甲酯(425)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H)及1.47-1.34 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.1 (M+1) 419.2。

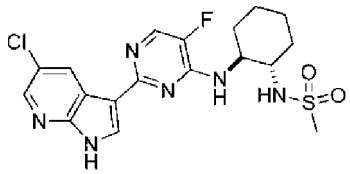
1-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-甲基-脲(426)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80-5.63 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.66-3.45 (m, 1H),

2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H)及1.56-1.23 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.5 (M+1) 419.5。



427



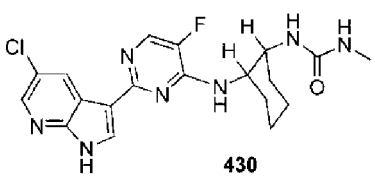
428

3-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(427)

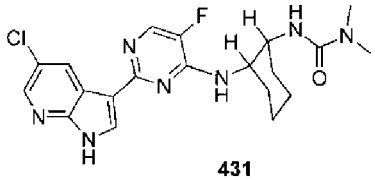
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.59 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H)及1.60-1.32 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.7 (M+1) 432.4。

N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]甲烷磺醯胺(428)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.54 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H)及1.49-1.39 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.7 (M+1) 439.4。



430



431

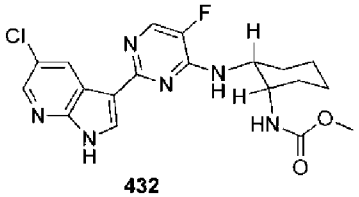
1-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-甲基-脲(430)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz,

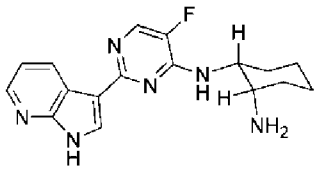
1H), 8.39-8.31 (m, 4H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H)及1.74-1.53 (m, 7H) ppm；LCMS RT = 2.6 (M+1) 418.5。

3-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(431)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H)及1.55-1.45 (m, 2H) ppm；LCMS RT = 2.8 (M+1) 432.4。



432



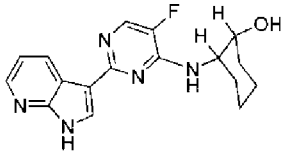
206

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸甲酯(432)

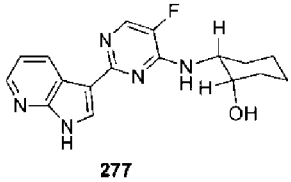
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H)及1.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm；LCMS RT = 2.9 (M+1) 419.4。

N-[5-氟基-2-(1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]環己烷-順式-1,2-二胺(206)

LCMS RT = 1.9 (M+1) 327.2。



207



277

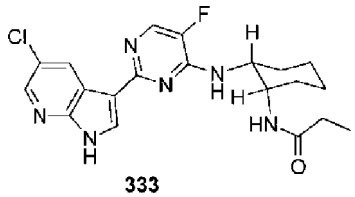
反式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]

環己醇(207)

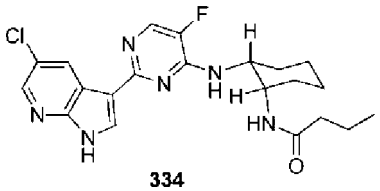
LCMS RT = 2.2 (M+1) 328.2。

順式-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己醇(277)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 328.2。



333



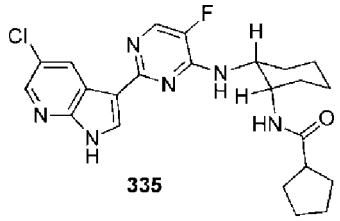
334

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙醯胺(333)

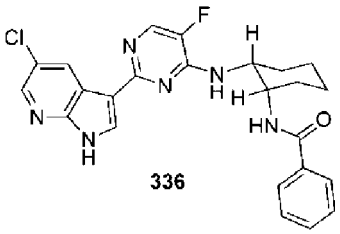
LCMS RT = 2.7 (M+1) 417.4。

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丁醯胺(334)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.4。



335



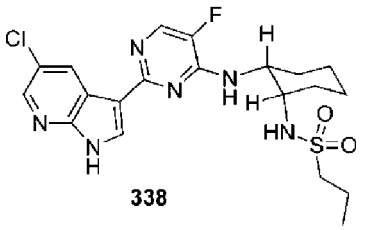
336

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]環戊烷羧醯胺(335)

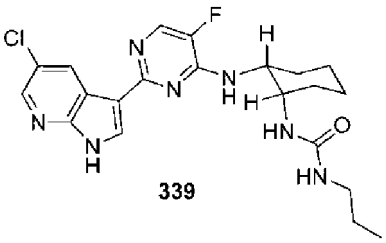
LCMS RT = 3.1 (M+1) 457.3。

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]苯甲醯胺(336)

LCMS RT = 3.0 (M+1) 465.4。



338



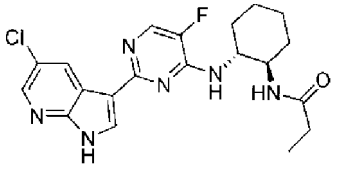
339

N-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙烷-1-磺醯胺(338)

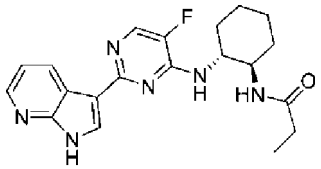
LCMS RT = 2.9 (M+1) 467.3。

1-[順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(339)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 446.3。



350



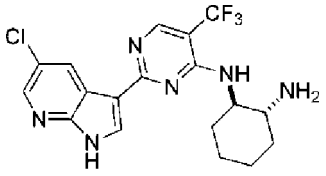
356

1-[反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(350)

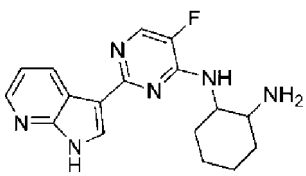
LCMS RT = 2.6 (M+1) 403.3。

N-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]丙醯胺(356)

LCMS RT = 2.3 (M+1) 383.4。



31



4

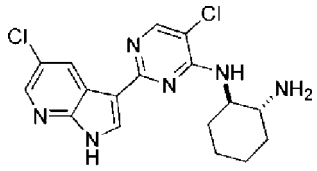
(1R,2R)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(31)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 411.2。

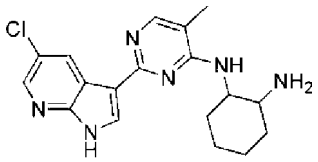
N1-(5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)環己烷-1,2-

二胺(4)

LCMS RT = 2.2 (M+1) 327.2。



115



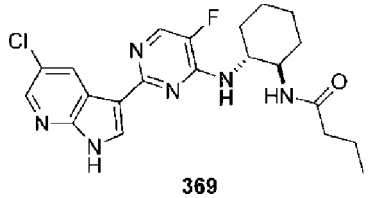
116

(1R,2R)-N1-(5-氯基-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(115)

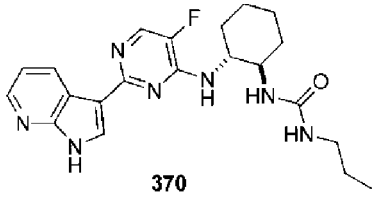
LCMS RT = 1.3 (M+1) 377.2。

N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(116)

LCMS RT = 3.3 (M+1) 357.2。



369



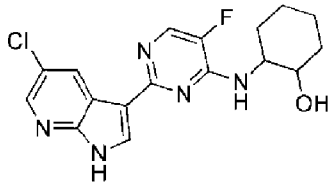
370

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]丁醯胺(369)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 431.3。

1-[(1R,2R)-2-[[5-氟基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-丙基-脲(370)

LCMS RT = 2.4 (M+1) 412.4。

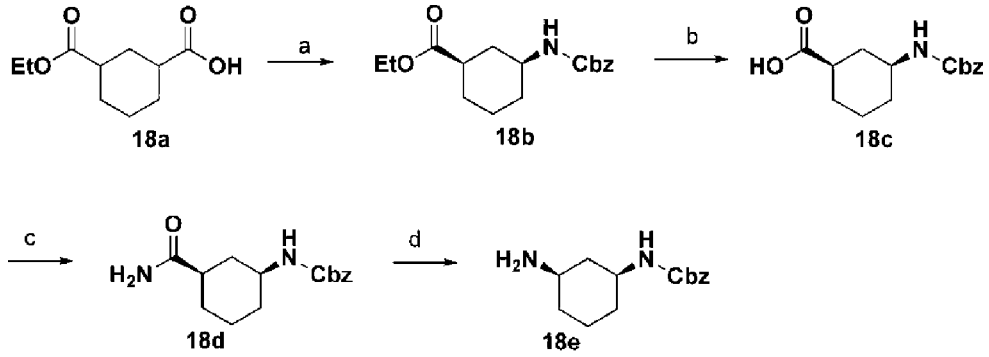


412

2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(2-甲氧基環己基)-嘧啶-4-胺(412)

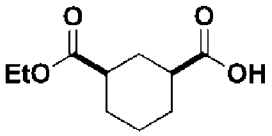
LCMS RT = 3.5 (M+1) 376.4。

一般圖式18



(a) i. DPPA, Et_3N, 甲苯, 110℃；ii BnOH, 85℃ (b) LiOH, THF：H_2O (c) Boc_2O, 吡啶, NH_4HCO_3, 二氧陸圜(d) BTIB, CH_3CN：H_2O。

(1S,3R)-3-(乙氧羰基)環己烷羧酸(18a)之形成



(1S,3R)-3-(乙氧羰基)環己烷羧酸可按照：Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705, 關於製備環己胺衍生物之立體選擇性方法中所述之文獻程序製成。

(1R,3S)-3-苄氧羰基胺基環己烷羧酸乙酯(18b)之形成

使(1S,3R)-3-(乙氧羰基)環己烷羧酸**18a** (10.0克，49.9毫莫耳)溶於甲苯(100毫升)中，並以三乙胺(7.6毫升，54.9毫莫耳)與DPPA (12.2毫升，54.9毫莫耳)處理。將所形成之溶液加熱至110℃，且攪拌1小時。於冷卻至70℃後，添加苄醇(7.7毫升，74.9毫莫耳)，並將混合物加熱至85℃過夜。使所形成之溶液冷卻至室溫，倒入EtOAc (150毫升)與水(150毫升)中，且分離液層。以EtOAc (2x75毫升)萃取水層，並將合併之有機萃液以水(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化(0%-50% EtOAc/己烷)，以提供**18b** (15.3克，含有~25%苄醇)，將其使用於下一

步驟，無需進一步純化。

(1R,3S)-3-苄氧羰基胺基環己烷羧酸(18c)之形成

使(1R,3S)-3-苄氧羰基胺基環己烷羧酸乙酯**18b** (36克，117.9毫莫耳)溶於THF (144.0毫升)中，並以LiOH (5.647克，235.8毫莫耳)在水(216.0毫升)中之溶液處理。於攪拌過夜後，以水(100毫升)稀釋反應混合物，以甲基第三-丁基醚(150毫升)洗滌，且藉由添加3N HCl達到pH 3。以EtOAc (3x100毫升)萃取酸性溶液，並將合併之有機層以水與鹽水洗滌，於Na_2SO_4上脫水乾燥，及在真空中濃縮。

將粗產物以甲基第三-丁基醚(30毫升)研製，並過濾，以提供第一份收取之結晶。將濾液以庚烷(20毫升)處理，濃縮至30毫升，且使其在室溫下靜置3小時，以提供第二份收取之結晶，將其藉過濾收集，提供總計14.4克(44%產率) **18c**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.38-7.33 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H)及1.48-0.88 (m, 4H) ppm。

N-[(1S,3R)-3-胺甲醯基環己基]胺基甲酸苄酯(18d)之形成

於(1R,3S)-3-苄氧羰基胺基環己烷羧酸**18c** (10.0克，36.1毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(300毫升)中之溶液內，添加吡啶(2.9毫升，36.1毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯(10.7毫升，46.9毫莫耳)與碳酸氫銨(10.1克，126.2毫莫耳)。3小時後，添加另一份之二碳酸二-第三-丁酯(1.5克，6.8毫莫耳)與碳酸氫銨(1.5克，6.8毫莫耳)，並持續攪拌過夜。藉由添加2N HCl (400毫升)使反應淬滅，且攪拌1小時。將所形成之懸浮液在減壓下過濾，以2N HCl (50毫升)、水(8x50毫升)及己烷(3x50毫升)洗滌，及經真空乾燥，以提供N-[(1S,3R)-3-胺甲醯基環己基]胺基甲酸苄酯**18d** (9.1克，91%)，為白色固體。

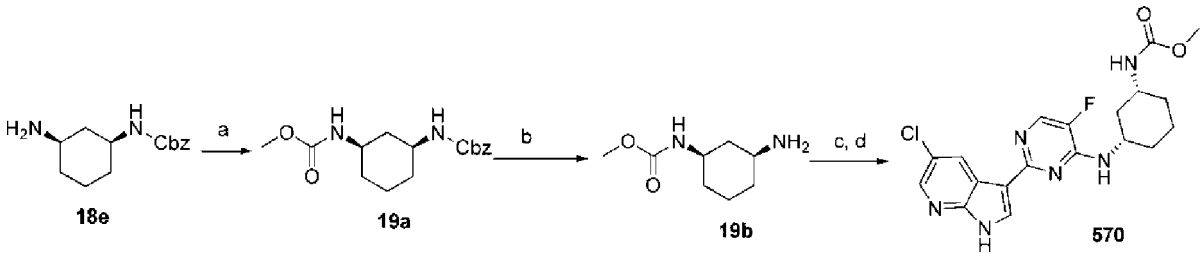
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.40-7.24 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.17 (d, J = 12.7, 1H), 2.05-1.78 (m, 8H), 1.54-0.97 (m, 5H)。

N-[(1S,3R)-3-胺基環己基]胺基甲酸苄酯(18e)之形成

使N-[(1S,3R)-3-胺甲醯基環己基]胺基甲酸苄酯**18d** (9.1克，32.9毫莫耳)懸浮於乙腈(100毫升)與水(100毫升)之混合物中，並以雙(三氟乙醯氧基)碘苯(15.5克，36.1毫莫耳)處理。將此懸浮液在室溫下攪拌過夜，然後以1N HCl (100毫升)使反應淬滅。於乙腈之蒸發後，將酸性水溶液以EtOAc (2x150毫升)洗滌。藉由添加固體KOH調整pH值至鹼性，且將所形成之乳化液以EtOAc (3x200毫升)萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，以提供產物**18e** (6.2克，75%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.31-7.45 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (寬廣s., 1H), 3.58 (寬廣s., 1H), 2.72-2.97 (m, 1H), 2.14 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.21-1.46 (m, 1H), 0.89-1.18 (m, 3H)。

一般圖式19



(a) MeOCOCl, Et_3N, THF (b) H_2, Pd/C, EtOH (c) 5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，THF, 130℃，微波(d) LiOH, 130℃，微波。

N-[(1R,3S)-3-苄氧羰基-胺基環己基]胺基甲酸甲酯(19a)之形成

使N-[(1S,3R)-3-胺基環己基]胺基甲酸苄酯**18e** (0.99克，3.99毫莫

耳)溶於THF (20毫升)中，並以氯甲酸甲酯(0.62毫升，7.97毫莫耳)處理，接著為三乙胺(1.67毫升，11.96毫莫耳)。於室溫下攪拌1小時後，在減壓下蒸發溶劑，並將殘留物於CH_2Cl_2：EtOAc之1:3混合物(130毫升)中稀釋，且以1N HCl (50毫升)與2N Na_2CO_3(50毫升)洗滌。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得所要之產物**19a**，為白色固體(1.09克，89%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ7.21-7.37 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.26-4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.54 (m, 2H), 2.24 (d, J = 11.71 Hz, 1H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 3.14, 13.93 Hz, 1H), 1.23-1.44 (m, 1H), 0.79-1.02 (m, 3H)。

N-[(1R,3S)-3-胺基環己基]胺基甲酸甲酯(19b)之形成

使N-[(1R,3S)-3-苄氧羰基胺基環己基]胺基甲酸甲酯**19a** (1.09克，3.56毫莫耳)溶於乙醇(100毫升)中，並以10% Pd/C (0.38克，0.36毫莫耳)處理。將燒瓶加蓋，脫氣，且裝上氫氣瓶，並將其攪拌過夜。於氮氣下過濾反應混合物，及在真空中濃縮，以提供產物**19b**，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ3.31-3.56 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.81 (t, J = 10.67 Hz, 1H), 2.03-2.20 (m, 1H), 1.71-2.01 (m, 3H), 1.27-1.49 (m, 1H), 0.92-1.14 (m, 3H)。

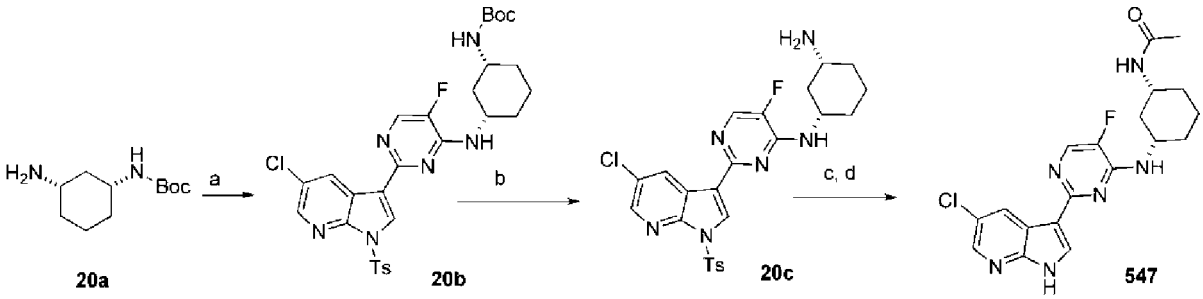
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸甲酯(570)之形成

使5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**19b** (2.04克，4.39毫莫耳)與N-[(1R,3S)-3-胺基-環己基]胺基甲酸甲酯(0.60克，3.14毫莫耳)懸浮於THF (16毫升)中，並在微波中加熱至130℃，歷經20分鐘。添加氫氧化鋰(15.67毫升，

1M溶液，15.67毫莫耳)，且將所形成之混合物在微波中於130℃下加熱20分鐘。以水(150毫升)與醋酸乙酯(200毫升)稀釋所形成之溶液，並分離液層。以EtOAc (100毫升)萃取水層，且合併有機層，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化(40-100% EtOAc/己烷)，接著純溶離份以二氧陸圜中之4N HCl之處理，以提供化合物之鹽酸鹽**570**，為灰白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H)及1.43-1.15 (m, 3H) ppm；LCMS RT = 2.0 (M+1) 419.4 (M-1) 417.3。

一般圖式20



(a) 5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶, THF (b) CH_2Cl_2, 三氟醋酸(c)氯化乙醯, Et_3N, THF (d) LiOH, 130℃, 微波。

N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯(20b)之形成

使N-[(1R,3S)-3-胺基環己基]胺基甲酸第三-丁酯**20a** (0.15克，0.70毫莫耳)與5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1- (對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.49克，1.05毫莫耳)溶於THF (30毫升)中，並將其在室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑，且使殘留

物藉由兩次矽膠層析-首先以(0%-10% MeOH/CH_2Cl_2)，其次以(10%-50% EtOAc/己烷)純化，以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯**(20b)** (330毫克，38%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)及1.28-1.11 (m, 3H) ppm。

(1R,3S)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺(20c)之形成

使N-[(1S,3R)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯**20b** (0.33克，0.53毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(10毫升)中，並以三氟醋酸(2毫升)處理。於攪拌2小時後，在減壓下蒸發溶劑，且使所形成之殘留物通過聚合體所承載之碳酸酯管柱，以提供(1R,3S)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**20c**之自由態鹼(0.25克，0.43毫莫耳，81%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.76 (dd, J = 2.4, 6.3 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14-8.04 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H)及1.40-1.17 (m, 3H) ppm。

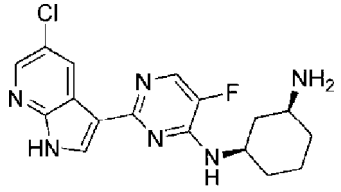
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧

啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(547)之形成

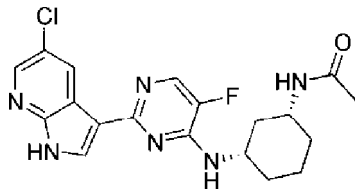
使(1R,3S)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**20c** (0.050克，0.097毫莫耳)溶於THF (1.0毫升)中，並以三乙胺(0.041毫升，0.290毫莫耳)與氯化乙醯(0.013毫升，0.190毫莫耳)處理。於攪拌過夜後，蒸發溶劑，且使殘留物溶入THF (1.0毫升)中，及以1M LiOH (1.0毫升，1.0毫莫耳)處理。將反應混合物在微波中加熱至130℃，歷經10分鐘。於減壓下蒸發溶劑，並使殘留物藉HPLC純化，使用具有0.1% TFA之5%-70% H_2O/乙腈。使經純化之溶離份濃縮至乾涸，以提供產物之TFA鹽，使其溶於MeOH中，且通過聚合體結合之碳酸酯藥筒，以提供產物**547**之自由態鹼。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H) ppm LCMS RT = 2.1 (M+1) 403.2。

下列化合物可藉由類似圖式19與圖式20中所述之方法製成：



542



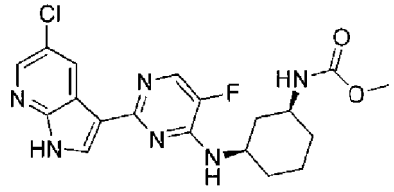
576

(1R,3S)-N1-[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺(542)

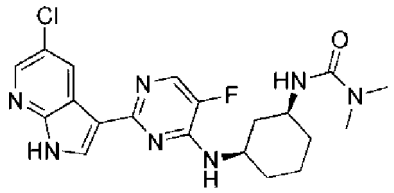
LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4。

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(576)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H) ppm；LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4。



548



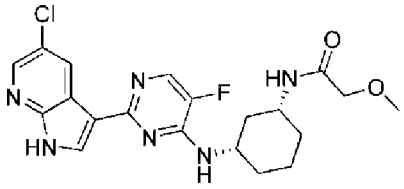
549

N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸甲酯(548)

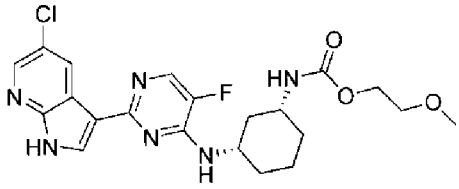
LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5。

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(549)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5。



591



592

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-2-甲氧基-乙醯胺(591)

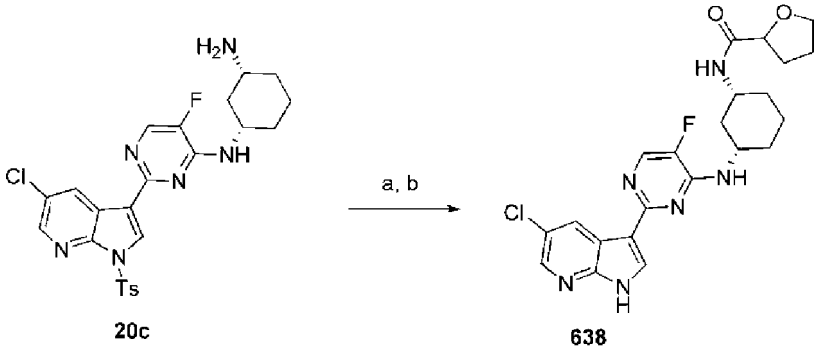
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H)及1.54-1.28 (m, 3H) ppm. LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4。

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧

啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸2-甲氧基乙酯(592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H), 4.14 (寬廣s., 2H), 3.49-3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51-1.78 (m, 1H), 1.12-1.47 (m, 3H) ppm. LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4。

一般圖式21：



(a)四氫呋喃-2-羧酸, EDC, HOBt, DIPEA, CH_2Cl_2, 室溫(b) LiOH, 130℃, 微波

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫呋喃-2-羧醯胺鹽酸鹽(638)之形成

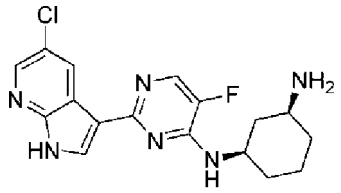
於(1S,3R)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**20c** (60毫克，0.12毫莫耳)在CH_2Cl_2(3毫升)中之溶液內，添加四氫呋喃-2-羧酸(20.3毫克，0.17毫莫耳)、EDC (26.8毫克，0.14毫莫耳)、HOBt (17.8毫克，0.12毫莫耳)及DIPEA (60.2毫克，0.47毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，且使殘留物溶於THF (4毫升)中，及以1M氫氧化鋰水溶液(3.0毫升，3.0毫莫耳)處理。將反應混合物在微波中加熱至130℃，歷經20分鐘。在減壓下蒸發溶劑，並使殘留物藉HPLC純化，使用具有6mM HCl之5-70% MeOH/H_2O，歷經15分鐘。使經純化之溶離份濃縮，以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫呋喃-2-羧醯胺**638**之鹽酸鹽。

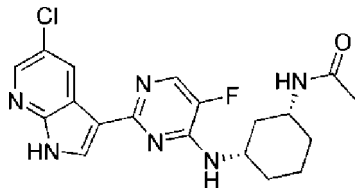
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00-3.87 (m, 3H), 2.36- 2.16 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 5H)及1.75-1.41 (m, 4H) ppm。

LCMS RT = 3.77 (M+1) 459.37, (M-1) 457.35。

下列化合物可藉由類似圖式19、圖式20及圖式21中所述之方法製成：



542



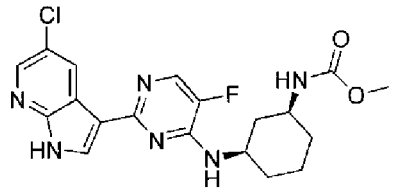
576

(1R,3S)-N1-[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺(542)

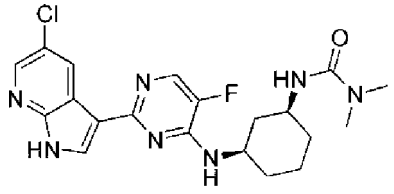
LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.4。

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(576)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H) ppm；LCMS RT = 1.8 (M+1) 403 (M-1) 401.4。



548



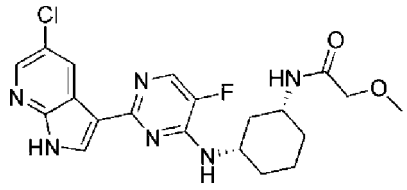
549

N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸甲酯(548)

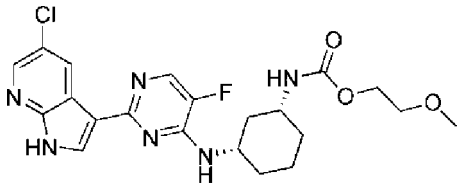
LCMS RT = 2.8 (M+1) 419.5。

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(549)

LCMS RT = 2.6 (M+1) 432.5。



591



592

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-2-甲氧基-乙醯胺(591)

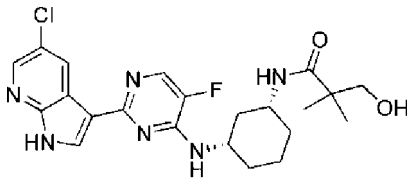
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H)及1.54-1.28 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.6 (M+1) 433.4。

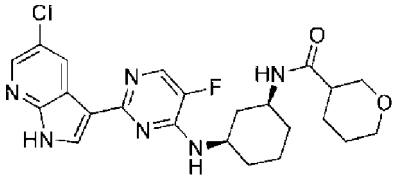
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸2-甲氧基乙酯(592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H), 4.14 (寬廣s., 2H), 3.49-3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51-1.78 (m, 1H), 1.12-1.47 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.5 (M+1) 463.4。



650



633

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-羥基-2,2-二甲基-丙醯胺鹽酸鹽(650)

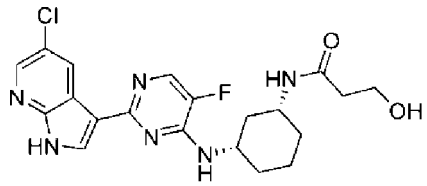
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.56-8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.73-1.37 (m, 4H)及1.15 (s, 6H) ppm。

LCMS RT = 3.79 (M+1) 461.38, (M-1) 459.4。

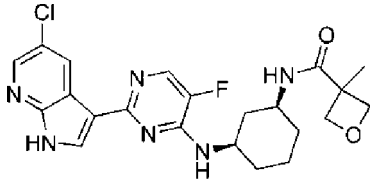
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫哌喃-3-羧醯胺鹽酸鹽(633)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 3H), 3.54-3.30 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 4H)及1.59-1.26 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.25 (M+1) 473.42, (M-1) 471.1。



634



635

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-羥基-丙醯胺鹽酸鹽(634)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 11.2 Hz,

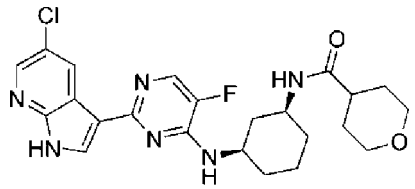
1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H)及1.76-1.29 (m, 4H) ppm。

LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.21, (M-1) 431.3。

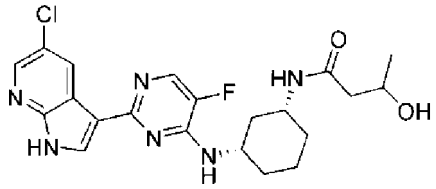
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-甲基-環氧丙烷-3-羧醯胺鹽酸鹽(635)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.48-8.45 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70-1.25 (m, 4H)及1.59 (s, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.12 (M+1) 459.38, (M-1) 457.4。



636



640

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫哌喃-4-羧醯胺鹽酸鹽(636)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Hz, 2H)及1.83-1.23 (m, 8H) ppm。

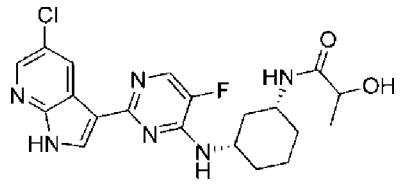
LCMS RT = 3.12 (M+1) 473.4, (M-1) 471.4。

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-羥基-丁醯胺鹽酸鹽(640)

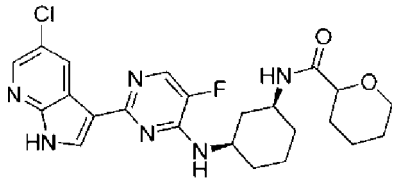
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40-2.19 (m,

4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 3H)及1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.37 (M+1) 447.41, (M-1) 445.1。



642



651

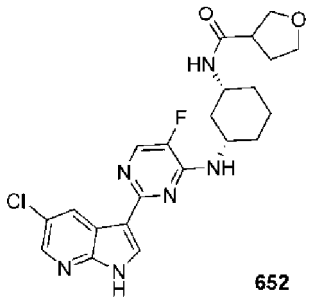
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-2-羥基-丙醯胺鹽酸鹽(642)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H)及1.77-1.36 (m, 7H) ppm。

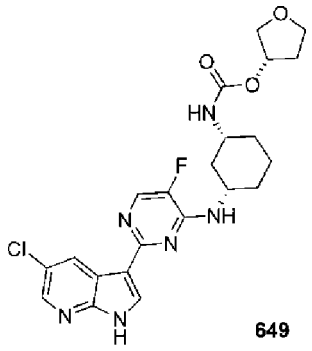
LCMS RT = 3.52 (M+1) 433.58, (M-1) 431.3。

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫哌喃-2-羧醯胺鹽酸鹽(651)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.56-8.51 (m, 2H), 8.33-8.29 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H)及1.73-1.37 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 4.1 (M+1) 473.41, (M-1) 471.4。



652



649

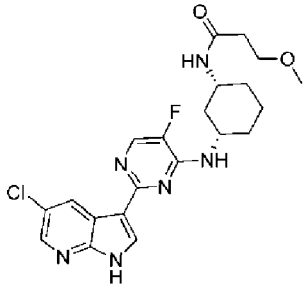
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]四氫呋喃-3-羧醯胺鹽酸鹽(652)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.02- 3.88 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 4H)及1.79-1.35 (m, 4H) ppm。

LCMS RT = 3.9 (M+1) 459.41, (M-1) 457.4。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基胺基甲酸(S)-四氫呋喃-3-基酯(649)

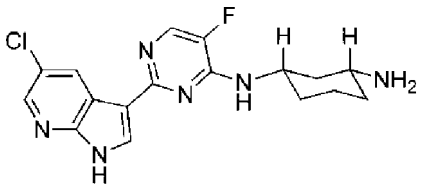
LCMS RT = 3.3 (M+1) 475.37, (M-1) 473.35。



611

N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)-3-甲氧基丙醯胺(611)

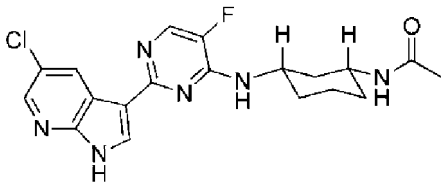
LCMS RT = 2.0 (M+1) 447.4, (M-1) 445.4。



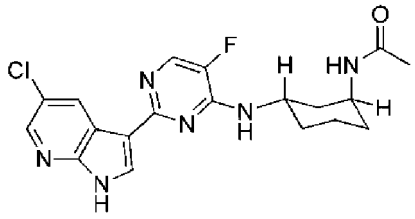
540

N-[2-(5-氯基-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-順式-1,3-二胺(540)

LCMS RT = 1.4 (M+1) 361.5。



452



457

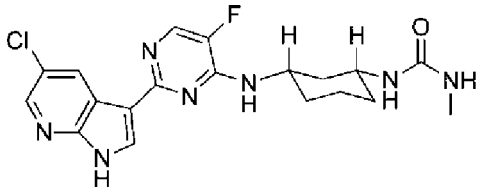
N-[順式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺(452)

(製自順/反1,3-二胺基環己烷；藉HPLC自反式非對映異構物分離)

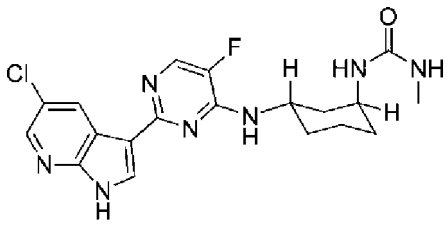
LCMS RT = 1.3 (M+1) 403.1 (M-1) 401.1。

N-[反式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]乙醯胺乙醯胺(457) (藉HPLC自順式非對映異構物分離)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 403.2 (M-1) 401.1。



455



458

1-[順式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-甲基-脲(455)

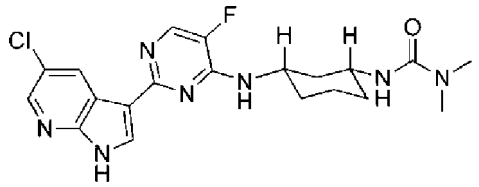
(製自順/反1,3-二胺基環己烷；藉HPLC自反式非對映異構物分離)

LCMS RT = 1.7 (M+1) 416.2。

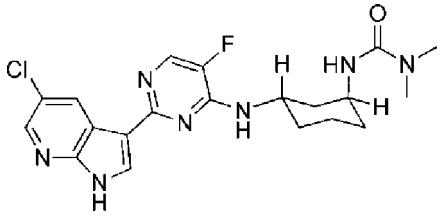
1-[反式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-3-甲基-脲(458)

(製自順/反1,3-二胺基環己烷；藉HPLC自順式非對映異構物分離)

LCMS RT = 0.8 (M+1) 418.2 (M-1) 416.1。



456



459

3-[順式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(456)

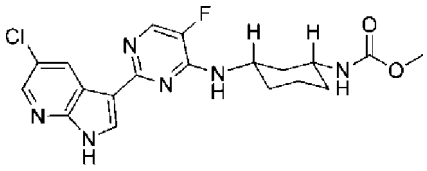
(製自順/反1,3-二胺基環己烷；藉HPLC自反式非對映異構物分離)

LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2。

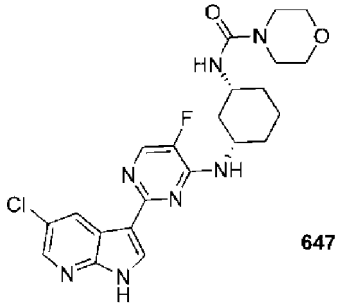
3-[反式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]-1,1-二甲基-脲(459)

(製自順/反1,3-二胺基環己烷；藉HPLC自順式非對映異構物分離)

LCMS RT = 1.5 (M+1) 432.2 (M-1) 430.2。



514
(+/-)



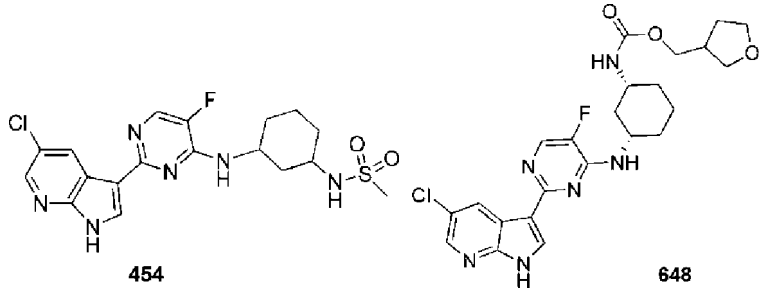
647

順式-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基胺基甲酸甲酯(514) - (外消旋順式混合物-製自順式-1,3-二胺基環己烷)

LCMS RT = 1.3 (M+1) 418.8。

N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)嗎福啉-4-羧醯胺(647)

LCMS RT = 3.6 (M+1) 474.4 (M-1) 472.5。



454 648

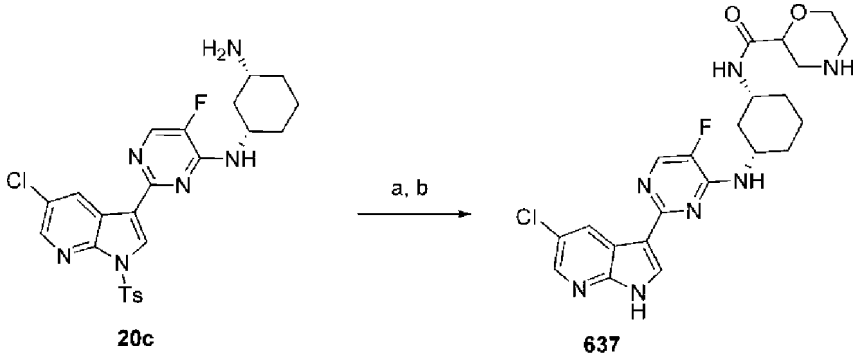
N-[3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]甲烷磺醯胺(454)

LCMS RT = 1.6 (M+1) 439.1 (M-1) 437.1。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基胺基甲酸(四氫呋喃-3-基)甲酯(648)

LCMS RT = 3.7 (M+1) 489.38, (M-1) 487.49。

一般圖式22：



20c 637

(a) 4-第三-丁氧羰基嗎福啉-2-羧酸, EDC, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2, 室溫(b) CH_2Cl_2, TFA (c) LiOH, 130℃, 微波

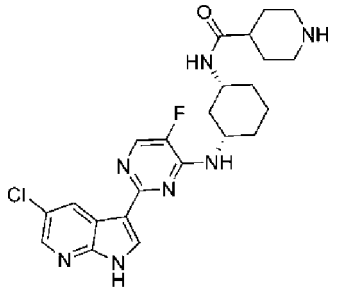
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-2-羧醯胺雙鹽酸鹽(637)之形成

於(1S,3R)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺(0.06克，0.12毫莫耳)在CH_2Cl_2(3毫升)中之溶液內，添加4-第三-丁氧羰基嗎福啉-2-羧酸(40.4毫克，0.17毫莫耳)、EDC (0.03克，0.14毫莫耳)、HOBt (0.02克，

0.12毫莫耳)及$^{i}Pr_2NEt$ (0.06克，0.47毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，且使殘留物溶於CH_2Cl_2(2毫升)與TFA (2毫升)中，及將其在室溫下攪拌2小時。使所形成之溶液在真空中濃縮，溶於THF (4毫升)中，並以1N氫氧化鋰水溶液(3.0毫升，3.0毫莫耳)處理。將反應混合物在微波中加熱至130℃，歷經20分鐘。在減壓下蒸發溶劑，且使殘留物藉HPLC純化，使用具有6mM HCl之5-70% MeOH/H_2O，歷經15分鐘。使經純化之溶離份濃縮，以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-2-羧醯胺之雙-鹽酸鹽。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04- 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H)及1.59-1.44 (m, 2H) ppm；LCMS RT = 2.4 (M+1) 474.43, (M-1) 472.4。

可以如**637**之相同方式製成之其他類似物係描述於下文：



639

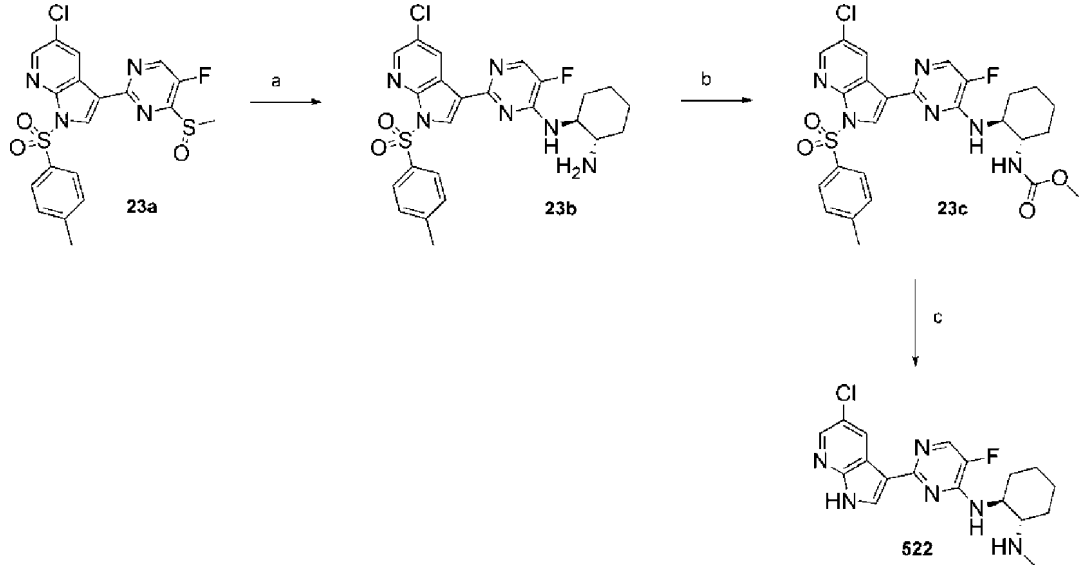
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]六氫吡啶-4-羧醯胺雙鹽酸鹽(639)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38

(d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H)及1.74-1.30 (m, 4H) ppm。

LCMS RT = 2.4 (M+1) 472.46, (M-1) 470.4。

一般圖式23



(a) (1S,2S)-環己烷-1,2-二胺, THF, 120℃微波(b)氯甲酸甲酯, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2(c) $LiAlH_4$, THF。

(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺(23b)之形成

於120℃下，將5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)- 1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**23a** (0.50克，1.08毫莫耳)在THF (4毫升)中之溶液，以(1S,2S)-環己烷-1,2-二胺(0.27克，2.37毫莫耳)與 $^{i}Pr_2NEt$ (2.15毫莫耳)處理10分鐘。使混合物在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH-CH_2Cl_2)，以提供所要之中間物，為白色固體(410毫克)。

LCMS RT = 2.2 (M+1) 515.5。

(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)環己基胺基甲酸甲酯(23c)之形成

於(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺**23b** (0.18克，0.35毫莫耳)在二氯甲烷(4毫升)中之混合物內，在室溫下，添加$^{i}Pr_2NEt$ (0.12毫升，0.70毫莫耳)，接著為氯甲酸甲酯(0.03毫升，0.37毫莫耳)。35分鐘後，將混合物以EtOAc稀釋，以飽和NH_4Cl水溶液與飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水連續洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，以提供粗產物，足夠純供使用於下一反應。

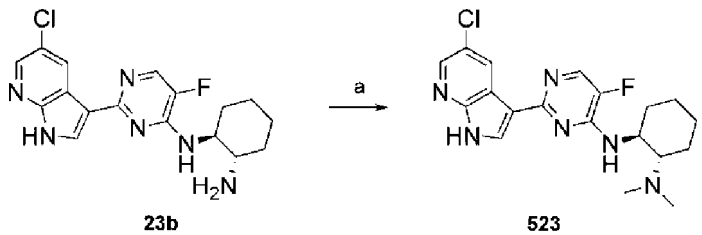
LCMS RT = 4.1 (M+1) 573.4。

(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)-N2-甲基環己烷-1,2-二胺(522)之形成

於(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基胺基甲酸甲酯**23c** (0.09克，0.16毫莫耳)在THF (3毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加$LiAlH_4$(0.06克，1.66毫莫耳)，並將混合物於室溫下再攪拌2小時。以0.06毫升KOH (5%水溶液)，接著以水(3 x 0.06毫升)使反應淬滅。然後添加另外之Et_2O (6毫升)，且持續攪拌20分鐘。過濾乳白色懸浮液，並以EtOAc沖洗，且將濾餅以另外之EtOAc沖洗。使合併之有機相在真空中濃縮，及藉製備型HPLC，接著為製備型TLC純化，提供所要之產物，為自由態鹼，然後，使其經由以HCl (4N，在二氧陸圜中)處理而轉化成HCl鹽。

LCMS RT = 1.7 (M+1) 375.5。

一般圖式24：



23b **523**

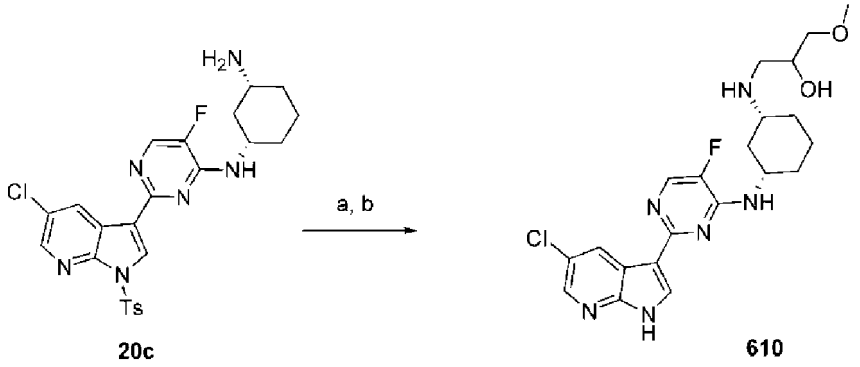
(a) $NaCNBH_3$, $(CH_2O)_n$, HOAc, CH_3CN

(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)-N2,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(523)之形成

於(1S,2S)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-1,2-二胺**23b** (0.08克，0.22毫莫耳)在乙腈(1.6毫升)中之混合物內，在室溫下，添加甲醛(0.09毫升，37% w/v，1.11毫莫耳)，接著為$NaCNBH_3$(0.04克，0.56毫莫耳)。膠狀混合物形成，且於4分鐘後，混合物再一次變成流體。4小時後，以5毫升2N NaOH使反應淬滅，並將混合物攪拌過夜。以EtOAc稀釋混合物，且攪拌，直到所有固體溶解為止。將液層以EtOAc萃取數次，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。矽膠層析(0-15% MeOH-CH_2Cl_2)，接著為製備型HPLC，提供所要之產物，以HCl (4N，在二氧陸圜中)使其轉化成其相應之HCl鹽。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.66- 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H)及1.75-1.48 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 1.7 (M+1) 389.5。

一般圖式25：



20c　　610

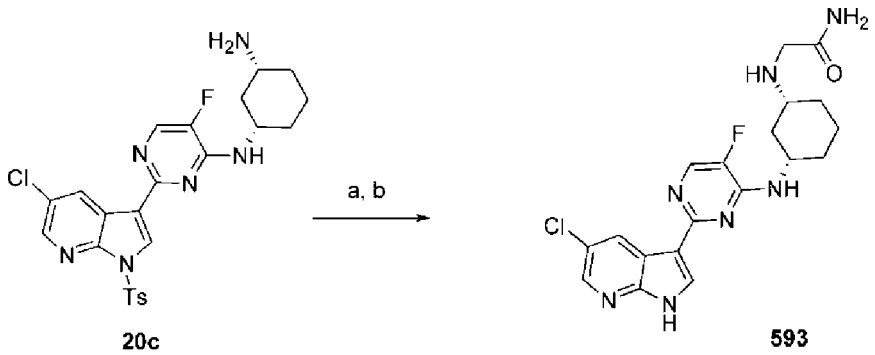
(a) 2-(甲氧基甲基)環氧乙烷，甲醇，130℃，微波(b) LiOH, 130℃，微波

1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基]-3-甲氧基-丙-2-醇(610)之形成

於(1S,3R)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**20c** (50毫克，0.09毫莫耳)在甲醇(2毫升)中之溶液內，添加2-(甲氧基甲基)環氧乙烷(9.4毫克，0.11毫莫耳)，並將反應混合物在微波中加熱至140℃，歷經10分鐘。添加1M LiOH水溶液(1.0毫升，1.0毫莫耳)，且將反應混合物在微波中加熱至130℃，歷經10分鐘。在減壓下蒸發溶劑，並使殘留物藉HPLC純化，使用具有0.1% TFA之5-70% CH_3CN/H_2O，歷經15分鐘。使經純化之溶離份濃縮，再溶於MeOH中，及通過碳酸酯-PS管柱，以提供所要產物1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基]-3-甲氧基-丙-2-醇**610**之自由態鹼。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.86- 2.77 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H)及1.42-1.17 (m, 3H) ppm；LCMS RT = 1.52 (M+1) 449.42。

一般圖式26：



20c　　593

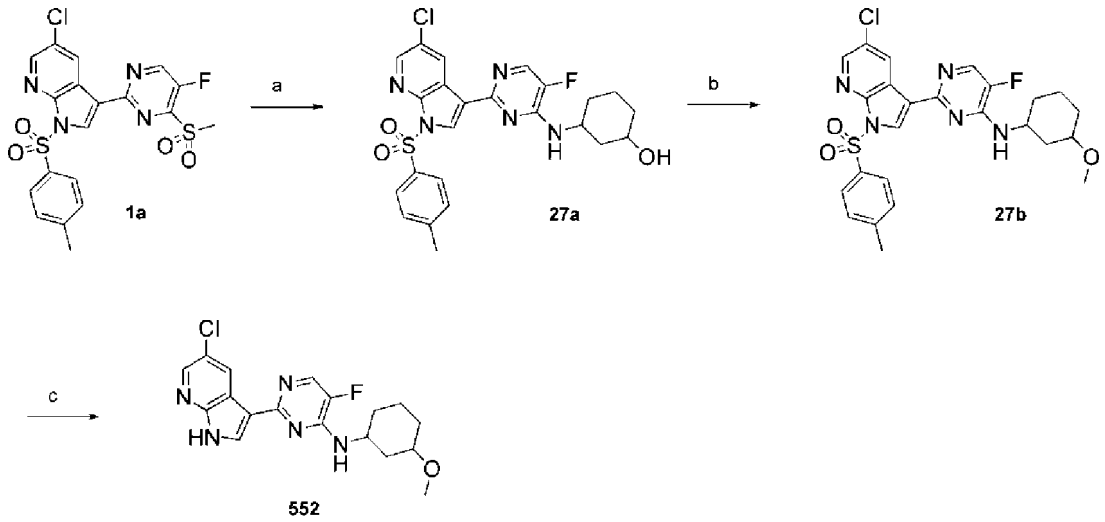
(a) 2-溴乙醯胺, Na_2CO_3, DMF, 室溫(b) LiOH, 130℃, 微波。

2-[[1R,3S)-3-[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基]胺基]環己胺基]-乙醯胺(593)之形成

於(1S,3R)-N1-[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**20c** (0.050克，0.100毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加2-溴乙醯胺(0.015克，0.100毫莫耳)與Na_2CO_3(0.021克，0.190毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，添加1M氫氧化鋰水溶液(2.0毫升，2.0毫莫耳)並將反應混合物在微波中加熱至130℃，歷經10分鐘。在減壓下蒸發溶劑，且使殘留物藉HPLC純化，使用具有0.1% TFA之5-70% CH_3CN/H_2O，歷經15分鐘。使經純化之溶離份濃縮，再溶於MeOH中，及通過碳酸酯-PS管柱，以提供所要產物2-[[1R,3S)-3-[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基]胺基]環己胺基]-乙醯胺**593**之自由態鹼。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H)及1.44-1.12 (m, 3H) ppm；LCMS RT = 1.47 (M+1) 418.21。

一般圖式27：



a) 3-胺基環己醇, $^{i}Pr_2NEt$, THF, MW 130℃ ; b) Ag_2O, $CaSO_4$, CH_3I, 室溫 ; c)甲醇鈉, THF。

(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(27a)之形成

於5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (1.09克，2.34毫莫耳)與3-胺基環己醇(0.32克，2.82毫莫耳)在THF中之溶液內，添加DIEA (0.60克，4.69毫莫耳)。將反應混合物於微波中在130℃下加熱10分鐘。於減壓下移除溶劑，並使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，而得550毫克所要之產物**27a**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.0-1.95 (m, 2H), 1.70- 1.45 (m, 4H)。

2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S)-3-甲氧基環己基)嘧啶-4-胺(27b)之形成

於碘化甲烷(0.20克，0.41毫莫耳)與3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-環己醇**27a** (0.47克，2.04毫莫耳)之懸浮液中，添加氧化銀(0.578克，4.07毫莫耳)

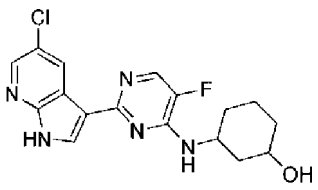
與硫酸鈣(0.28克，2.04毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。經過矽藻土過濾混合物，並在真空中濃縮所形成之濾液。使所形成之粗製混合物藉矽膠層析純化，而得120毫克所要之產物**27b**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13-8.06 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 3.4, 9.7 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H)。

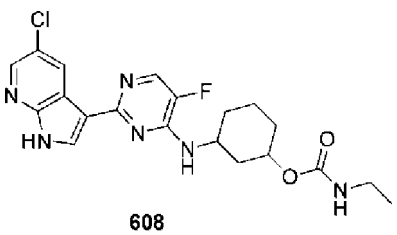
2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S)-3-甲氧基環己基)嘧啶-4-胺(552)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-(3-甲氧基環己基)嘧啶-4-胺**27b** (0.08克，0.15毫莫耳)在THF中之溶液內，添加數滴NaOMe。將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。於反應混合物中，添加醋酸乙酯與鹽水。分離有機相，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物溶於CH_3CN/H_2O中，並使混合物藉由製備型HPLC純化，而得23毫克所要之產物**552**。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.65-1.4 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 1H)；LCMS RT = 2.22分鐘(M+1) 376.23



524



608

(3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

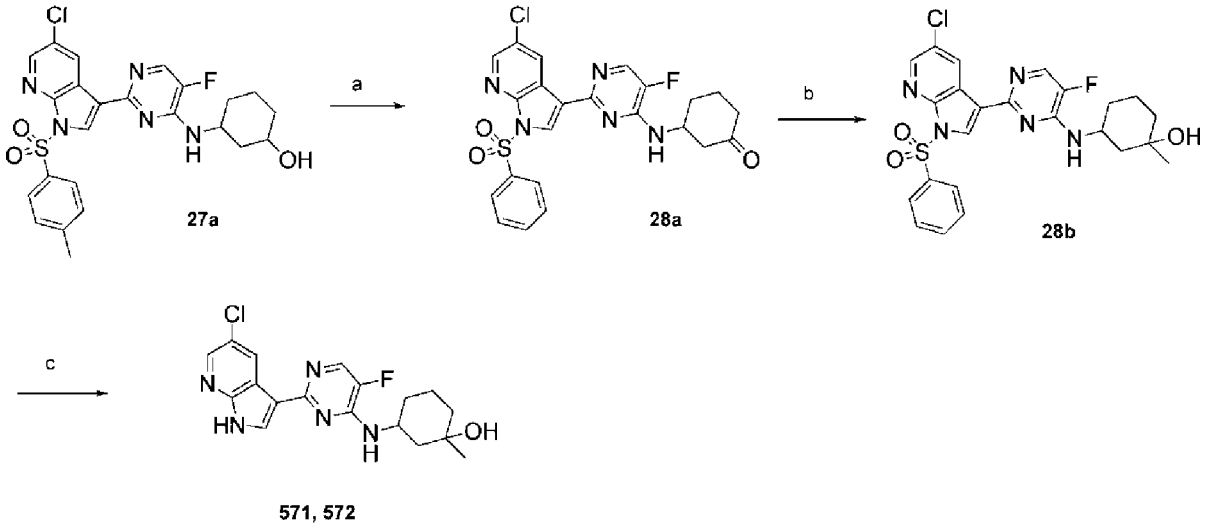
胺基)環己醇(524)

LCMS RT = 2.0 (M+1) 362.48。

乙基胺基甲酸3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己酯(608)

LCMS RT = 2.9 (M+1) 433.4。

一般圖式28：



a) Dess-Martin過碘烷, CH_2Cl_2；b) CH_3MgBr, THF；c)甲醇鈉, THF。

3-(2-(5-氯基-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己酮(28a)之形成

於3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己醇**27a** (0.54克1.05毫莫耳)在20毫升CH_2Cl_2中之溶液內，添加Dess-Martin過碘烷(0.62克，1.47毫莫耳)。將此懸浮液於室溫下攪拌6小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮濾液。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(45%醋酸乙酯/己烷梯度液)，而得430毫克所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 2.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.85 (dd, J = 4.7, 13.9 Hz, 1H), 2.50-2.40

(m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H)。

3-(2-(5-氯基-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(28b)之形成

於3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮**28a** (0.47克，0.92毫莫耳)在THF (5毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加溴化甲基鎂(3.30毫升，
1.4M溶液，4.58毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。以醋酸乙酯與飽和NH_4Cl水溶液稀釋反應混合物。分離有機相，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使產物藉矽膠層析，以DCM與甲醇純化，使兩種產物以95% DCM與5%甲醇溶離，未分離。將兩種非對映異構物以混合物採用，無需進一步純化。

LCMS (10-90% 3/5分鐘(梯度液/操作)，具有FA)顯示關於所要產物之2個吸收峰。吸收峰1：滯留時間= 4.04分鐘(M+1：530.42)；吸收峰2：滯留時間= 4.18分鐘(M+1：530.45)。

(3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(571與572)之形成

在室溫下，於3-(2-(5-氯基-1-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇**28b**在THF中之溶液內，添加數滴25%甲醇鈉。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘。以醋酸乙酯與鹽水稀釋反應混合物。分離有機相，
脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使產物藉由製備型HPLC純化，而得兩種非對映異構物。

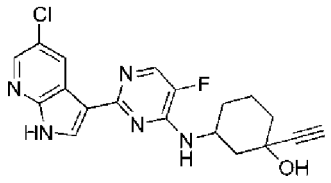
非對映異構物1 - **571**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 5.6, 9.9 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H) 2.25-1.95 (m, 3H),

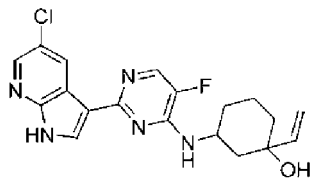
1.86-1.6 (m, 4H), 1.40-1.3 (m, 2H), 1.3 (s, 3H)；LCMS RT 2.39 (M+1) 376.42。

非對映異構物2 - **572**

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.258 (dd, J = 5.6, 9.5 Hz, 1H), 4.6 (s, 1H), 2.00-1.50 (m, 9H), 1.30 (s, 3H)；LCMS RT 1.97 (M+1) 376.41。



617, 618



627, 628

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙炔基環己醇(617與618)

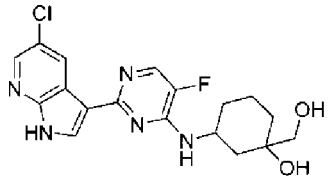
非對映異構物1 - **617**：LCMS RT = 3.6 (M+1) 386.4。

非對映異構物2 - **618**：LCMS RT = 3.2 (M+1) 386.3。

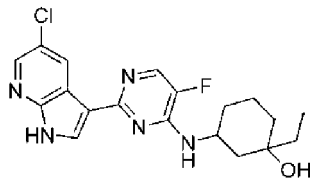
3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙烯基環己醇(627與628)

非對映異構物1 - **627**：LCMS RT = 4.0 (M+1) 388.4。

非對映異構物2 - **628**：LCMS RT = 3.7 (M+1) 388.4。



646



626

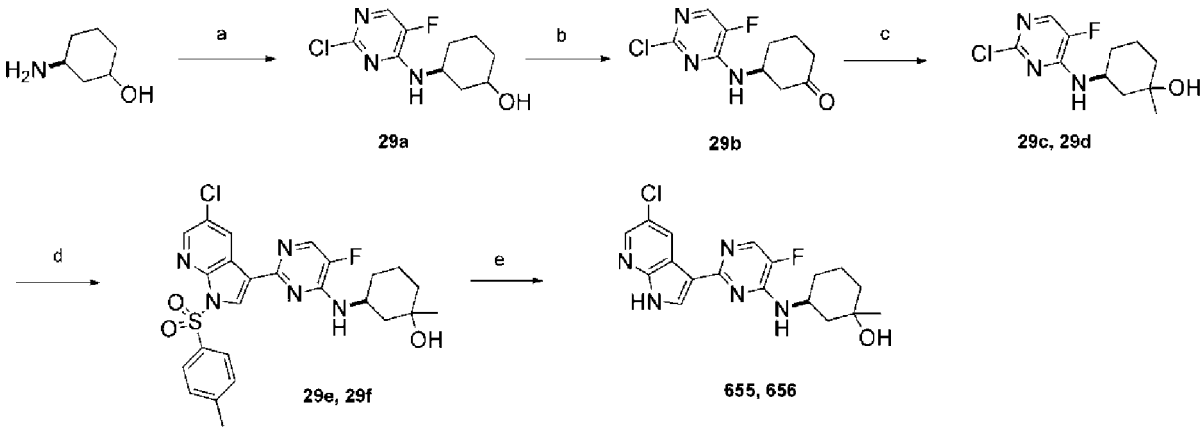
3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(羥甲基)環己醇(646)

LCMS RT = 3.4 (M+1) 392.4。

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙基環己醇(626)

LCMS RT = 4.1 (M+1) 390.4。

一般圖式29



(3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(29a)之形成

起始外消旋醇(3S)-3-胺基環己醇係按照由Bernardelli, P., Bladon, M., Lorthiois, E., Manage, A., Vergne, F. 及 Wrigglesworth, R., *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1451-1455所述之程序製成。

(3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇係根據關於化合物**16a**之程序，使用(3S)-3-胺基環己醇製成，獲得所要之產物**29a**，為固體。

(S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己酮(29b)之形成

於7.9克(32.16毫莫耳) (3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己醇**29a** (7.90克，32.16毫莫耳)在CH_2Cl_2(700毫升)中之700毫升DCM溶液內，添加Dess-Martin試劑(17.73克，41.81毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，直到TLC層析顯示反應已完成為止。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並將所形成之濾液以200毫升飽和$NaHCO_3$水溶液與200毫升鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使產物藉矽膠層析純化(50% EtOAc/己烷)，而得7.3克所要之產物**29b** (93%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δH NMR (300 MHz, CDCl3)δ7.96-

7.93 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.51-2.23 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 1H)；LCMS RT = 2.97 (M+1) 244.26。

(3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(29c、29d)之形成

在室溫下，於(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮(1.83克，7.49毫莫耳)在THF (100毫升)中之溶液內，添加溴化甲基鎂(21.4毫升，1.4M溶液，29.96毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘。於反應混合物中，添加飽和NH_4Cl水溶液與EtOAc。將有機相以鹽水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將兩個光點藉矽膠層析(120克矽膠管柱)分離。

溶離份-1 (29c)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δδ7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 0.5 Hz, H), 4.47 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 4.2, 14.0 Hz, 2H)及1.56-1.48 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 3.43 (M+1) 260.3。

溶離份-2 (29d)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ7.87 (d, J = 2.8 Hz, H), 7.28 (s, H), 4.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 2.17 (s, H), 2.12- 2.06 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 3.1, 5.6 Hz, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H)及1.19-1.05 (m, 1H) ppm；LCMS RT = 3.10 (M+1) 260.29。

(3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(29e、29f)之形成

使5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.46克，3.37毫莫耳)、(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-環己醇**29c** (0.72克，2.81毫莫耳)及

Na_2CO_3(4.21毫升，2M溶液，8.433毫莫耳)在二甲氧基乙烷(15毫升)中之溶液以氮脫氣30分鐘。於反應混合物中，添加肆-三苯基磷烷鈀(0.16克，0.14毫莫耳)。將反應混合物於Q-管件裝置中在130℃下加熱45分鐘。使反應混合物經過1公分矽膠與2公分矽藻土之墊片過濾。使產物藉矽膠層析純化(己烷/EtOAc)，而得所要之產物**29e** (63%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, H), 4.58 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.86 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.72-1.56 (m, 5H), 1.36 (d, J = 3.8 Hz, 3H)及1.30-1.26 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 4.62 (M+1) 530.4。

非對映異構物**29f**係根據如**29e**之相同程序，以作為起始物質之**29d**取代Suzuki偶合程序而製成。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.77 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.46-1.33 (m, 5H)及1.29-1.15 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 4.36 (M+1) 530.3。

(3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(655、656)之形成

在室溫下，於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己醇**29f** (2.85克，5.38毫莫耳)在THF (200毫升)中之溶液內，添加1.5毫升25% W/W甲醇鈉溶液。將反應混合物立即注入LC/MS中。LC/MS顯示反應已完成。以

200毫升EtOAc稀釋反應混合物，並將有機相以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次，接著以鹽水兩次。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使產物藉矽膠層析純化(80克矽膠，5% MeOH/CH_2Cl_2)，而得1.7克所要之產物。使所形成之產物溶於70毫升THF中，

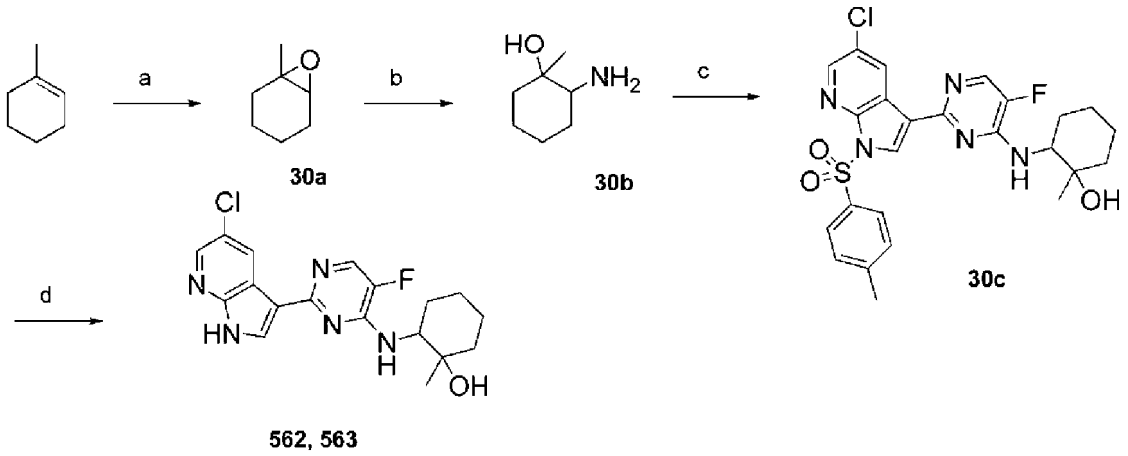
於其中添加1.8毫升5M HCl/IPA。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌1小時。於減壓下移除溶劑，而得1.7克所要之產物**655**，

為HCl鹽。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9 Hz, 1H)及1.68-1.57 (m, 6H) ppm；LCMS RT = 4.01 (M+1) 376.4。

其相應之非對映異構物**656**可以相同方式製成。

一般圖式30



(a) mCPBA, CH_2Cl_2(b) NH4OH, 水, 50℃, 72小時(c) 5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $^iPr_2NEt$, DMF, 90℃, 17小時(d) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃, 10分鐘。

1-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷(30a)之形成

於1-甲基環己烯(3.0克，31.2毫莫耳)在CH_2Cl_2(150毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加mCPBA (8.4克，48.7毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。將反應混合物於飽和$NaHCO_3$水溶液中稀釋，並以醚萃取。將有機相再一次以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之產物，為油狀物，使用之而無需進一步純化。

2-胺基-1-甲基環己醇(30b)之形成

於1-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷**30a** (1.0克，7.1毫莫耳)在水中之溶液內，添加氫氧化銨(6.0毫升，154.1毫莫耳)。將混合物加熱至50℃，歷經48小時。以水稀釋混合物，以EtOAc萃取，接著以20% MeOH/$CHCl_3$兩次。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供所要之產物**30b**，為非晶質白色固體。

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO)δ2.44 (dd, J = 3.4, 10.8 Hz, 1H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.28-1.01 (m, 4H)及0.97 (s, 3H) ppm。

2-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(30c)之形成

於5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.97克，2.09毫莫耳)與2-胺基-1-甲基環己醇**30b** (0.40克，3.13毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液內，添加^iPr_2NEt (0.73毫升，4.17毫莫耳)。將反應混合物在90℃下加熱17小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於飽和NaCl水溶液中稀釋。以EtOAc萃取水相兩次。將有機相以飽和NaCl水溶液洗滌兩次，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-50% EtOAc/己烷-裝填CH_2Cl_2)，而得所要之產物**30c**，為白色固體。

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO)δ9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.4, 10.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.50 (m, 6H), 1.34 (m, 2H)及1.15 (s, 3H)。

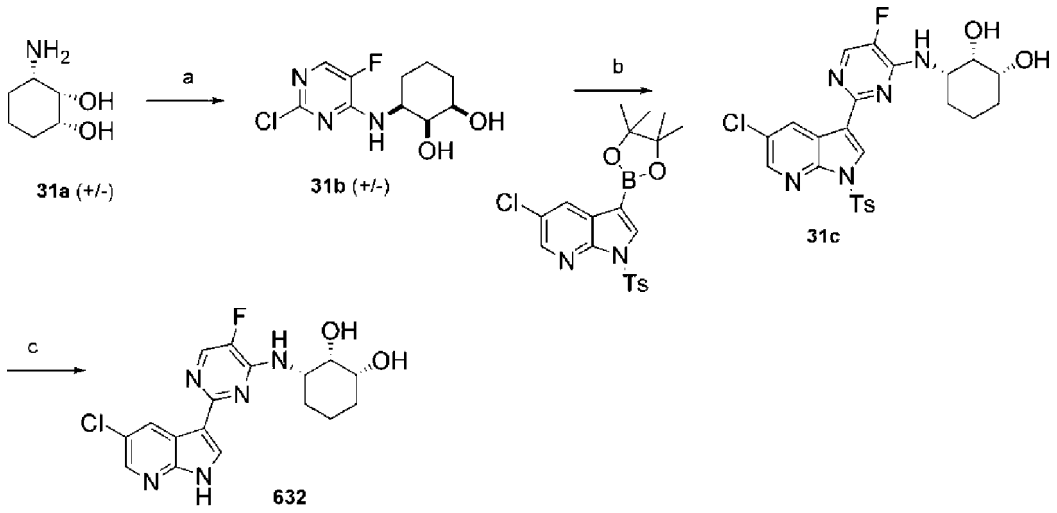
LCMS RT = 4.1 (M+1) 530.6。

2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己醇(562與563)之形成

於2-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己醇**30c** (0.41克，0.77毫莫耳)在THF中之溶液內，添加1M LiOH溶液。將反應混合物在微波中於120℃下加熱5分鐘。以水稀釋反應混合物兩次，以EtOAc萃取，接著以10% MeOH/CH_2Cl_2兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(5-20% MeOH：CH_2Cl_2)，而得白色固體，為反式-對掌異構物之混合物。將兩種反式-對掌異構物藉由對掌性製備型HPLC分離，而得**562**與**563**。

對掌異構物1 - **563**：^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO)δ12.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89-1.35 (m, 8H)及1.17 (s, 3H)；LCMS RT = 2.5 (M+1) 376.4。

一般圖式31：



(a) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶，乙腈/異丙醇，回流1.5小時(b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$Pd(PPh_3)_4$，2M Na_2CO_3，乙腈，120℃微波15分鐘，(c) TBAF, THF。

(1R,2S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(31b)之形成

起始外消旋二醇**31a** (1R,2S,3S)-3-胺基環己烷-1,2-二醇係按照：Org. Bio. Chem. (2008) *6*, 3751與3762, Davies等人中所述之程序製成。於外消旋二醇**31a** (0.66克，5.00毫莫耳)在乙腈(5毫升)與異丙醇(5毫升)中之溶液內，添加2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(0.84克，5.03毫莫耳)與 $^{i}Pr_2NEt$ (3.25克，4.38毫升，25.20毫莫耳)。將反應混合物密封，並加熱至100℃，歷經90分鐘，然後濃縮至乾涸。使粗製物經由矽膠層析純化(40%-100% EtOAc/己烷)，而得外消旋物，使其進一步經由對掌性HPLC分離而純化，獲得化合物**31b** (0.26克)，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ7.80 (s, 1H), 4.60 (s, 6H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.50-1.70 (m, 5H), 1.20 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.8 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1。

(1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(31c)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.22克，0.51毫莫耳)與(1R,2S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇**31b** (0.08克，0.24毫莫耳)在乙腈(6毫升)中之經脫氧溶液內，添加2M碳酸鈉(0.45毫升，2M溶液，0.894毫莫耳)與Pd(PPh3)4 (34.5毫克，0.030毫莫耳)。將反應物密封，並在微波中加熱至120℃，歷經15分鐘。將反應物以EtOAc稀釋，且經過florisil過濾。使溶液濃縮成粗製物，及經由矽膠層析純化(DCM至20% MeOH/DCM)，獲得化合物**31c** (0.11克)，為粉紅色固體。

LCMS RT = 3.8 (M+1) 532.2, (M-1) 530.2。

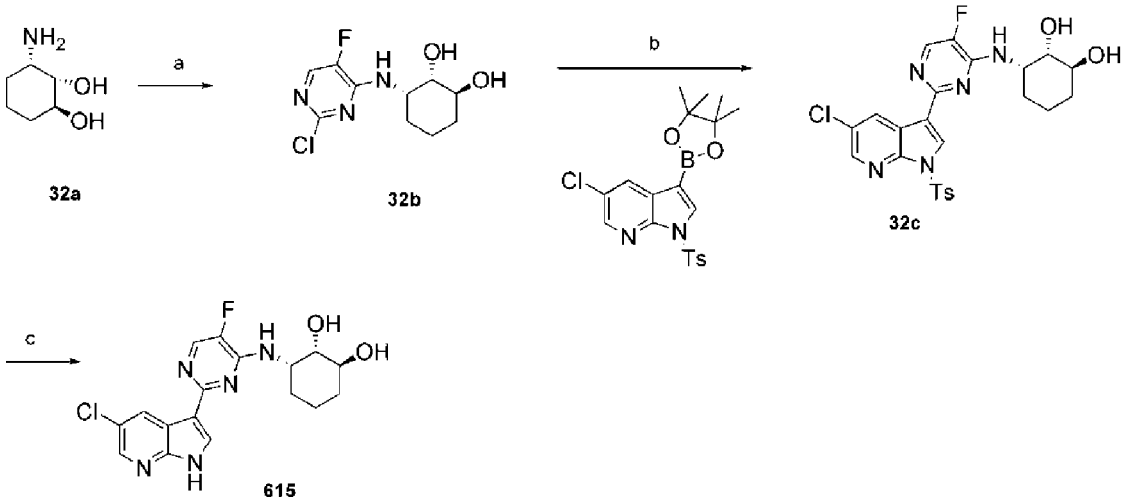
(1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(632)之形成

於(1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇**31c** (0.11克，0.21毫莫耳)在THF中之溶液內，添加TBAF (0.23克，0.84毫莫耳)。使反應物在室溫下熟成1小時，以1N HCl (1毫升)使反應淬滅，並經由逆相層析純化(5-70% MeCN/H_2O，具有0.1% TFA)。使產物於SPE重碳酸鹽藥筒上脫鹽，濃縮至乾涸，然後自MeOH研製，提供18毫克化合物**632**。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.50 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 3.0 (M+1) 378.2, (M-1) 376.0。

一般圖式32：



(a) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶，乙腈，異丙醇，回流1.5小時。(b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$Pd(PPh_3)_4$，2M Na_2CO_3，乙腈，120℃微波，15分鐘，(c) TBAF, THF

(1S,2S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(32b)之形成

起始外消旋二醇**32a** (1S,2S,3S)-3-胺基環己烷-1,2-二醇係按照：Org. Bio. Chem. (2008) *6*, 3751與3762, Davies等人中所述之程序製成。

根據關於化合物**632**之方法，惟使用二醇**32a**之外消旋物(0.07克，0.53毫莫耳)，獲得化合物**32b** (0.03克，0.11毫莫耳)，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ7.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 1.40-1.80 (m, 6H), 0.85 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.7 (M+1) 262.0。

(1S,2S,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(32c)之形成

根據關於化合物**31c**之方法，惟使用化合物**32b** (0.03克，0.11毫莫耳)，獲得化合物**32c** (0.06克，0.11毫莫耳)。

LCMS RT = 3.9 (M+1) 532.2, (M-1) 530.3。

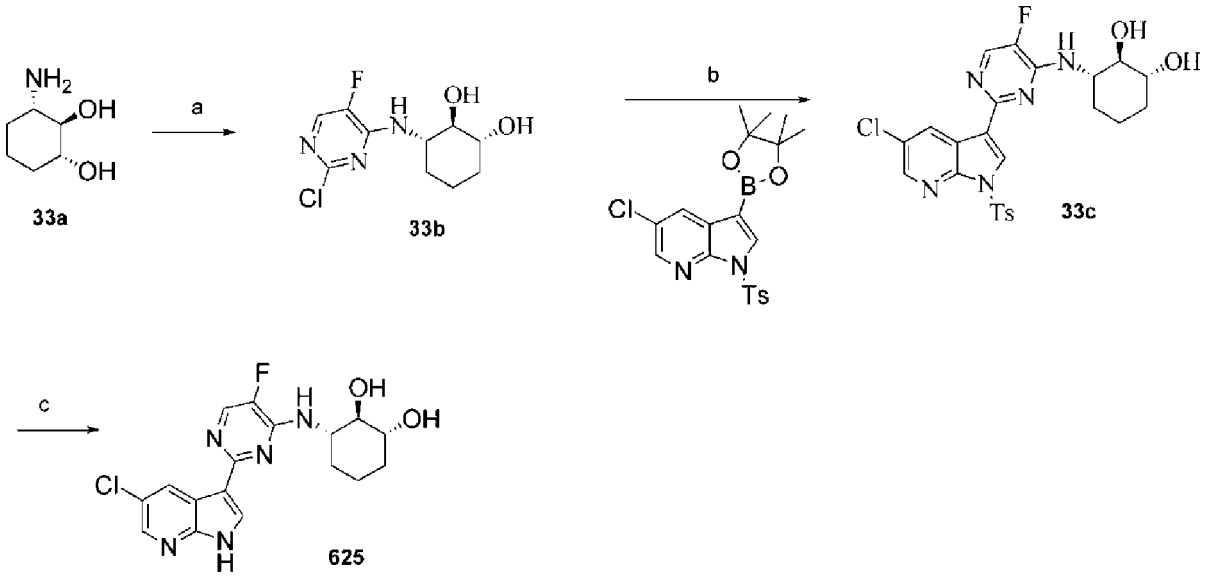
(1S,2S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(615)之形成

根據關於化合物**624**之方法，惟使用化合物**32c** (0.06克，0.11毫莫耳)，獲得化合物**615** (0.015克，0.035毫莫耳)，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.00 (bs, 2H), 0.60-0.90 (m, 4H), 0.50 (m, 2H) ppm。

LCMS RT = 3.7 (M+1) 378.3, (M-1) 376.3。

一般圖式33



(a) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶，乙腈，異丙醇，回流1.5小時。(b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$Pd(PPh_3)_4$，2M Na_2CO_3，乙腈，120℃微波，15分鐘，(c) TBAF, THF。

(1R,2R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(33b)之形成

起始外消旋二醇**33a** (1R,2R,3S)-3-胺基環己烷-1,2-二醇係按照：Org. Lett. (2009) *6*, 1333, Davies等人中所述之程序製成。

根據關於化合物**632**之方法，惟使用二醇**33a**之外消旋物(0.13

克，1.01毫莫耳)，獲得化合物**33b** (0.14克，0.53毫莫耳)，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ7.90 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 0.6H), 1.95 (bs, 2.5H), 1.70 (m, 1.6H), 1.30-1.60 (m, 5.4H) ppm；^{13}C-APT NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ148.6, 145.2, 140.0, 139.8, 78.9, 75.2, 55.4, 49.15 (m, MeOH-d4), 33.9, 31.9, 22.4 ppm。

LCMS RT = 2.4 (M+1) 262.0, (M-1) 260.1。

(1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(33c)之形成

根據關於化合物**31c**之方法，惟使用化合物**33b** (0.07克，0.26毫莫耳)，獲得化合物**33c** (0.008克，0.015毫莫耳)。使用DME而非乙腈作為溶劑。LCMS RT = 4.2 (M+1) 532.3, (M-1) 530.3。

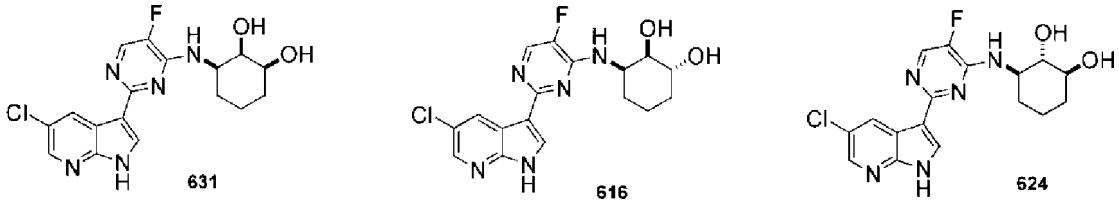
(1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-1,2-二醇(625)之形成

根據關於化合物**624**之方法，惟使用化合物**33c** (0.008克，0.015毫莫耳)，獲得化合物**625** (0.005克，0.012毫莫耳)。

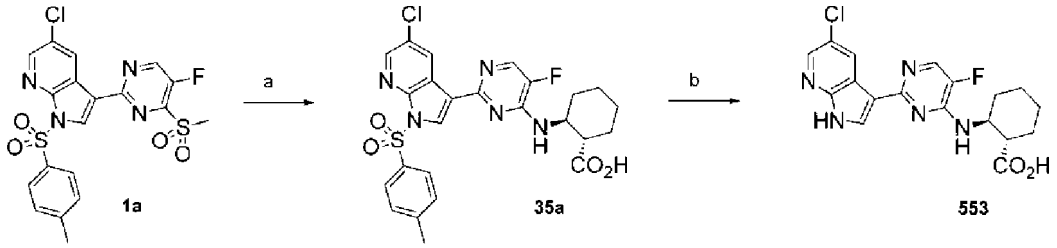
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4)δ8.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.58 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.4 (M+1) 378.2, (M-1) 376.2。

下列化合物**631**、**616**及**624**為**632**、**615**及**625**之對掌異構物，且可藉由自對掌性製備型HPLC層析，自其個別對掌異構混合物單離而製成。



一般圖式35



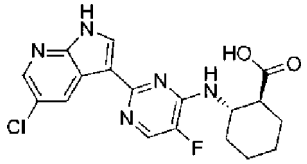
(a) (1S,2S)-2-胺基環己烷羧酸, $^{i}Pr_2NEt$, Na_2CO_3, THF-CH_3CN (3:1), 135℃微波；(b) 1N LiOH, THF, 微波, 120℃ (c) 4N HCl-二氧陸圜, EtOH, 70℃。

(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(553)之形成

將5-氯基-3-(5-氟基-4-甲磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.49克，1.05毫莫耳)、(1S,2S)-2-胺基-環己烷羧酸(0.30克，2.10毫莫耳)、剛經磨碎之Na_2CO_3(0.22克，2.10毫莫耳)及$^{i}Pr_2NEt$ (0.37毫升，2.10毫莫耳)在THF (10毫升)與CH_3CN (2毫升)中之混合物，於微波照射下，在密封容器中加熱至130℃，歷經30分鐘。使混合物冷卻至室溫。添加1N LiOH溶液(3.1毫升，3.1毫莫耳)，並將混合物於微波照射下在120℃下攪拌10分鐘。於激烈攪拌下，以1N HCl使混合物酸化，直到pH 2為止。將新形成之固體藉真空過濾收集。以少量水與EtOAc洗滌固體。使固體在真空中乾燥，提供所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.71-1.29 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 2.0分鐘, (M+H) 390.4。

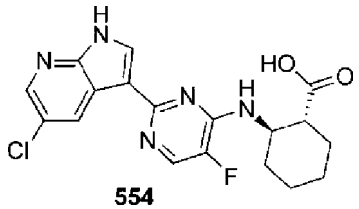
可以如**553**之相同方式製成之其他類似物係描述於下文：



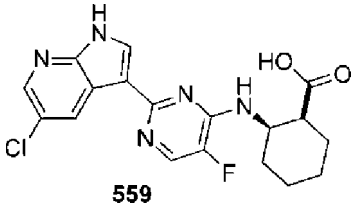
541
(+/-)

反式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(541)

LCMS RT = 2.4分鐘(M+H) 390.5。



554
(+/-)



559
(+/-)

(1R,2R)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(554)

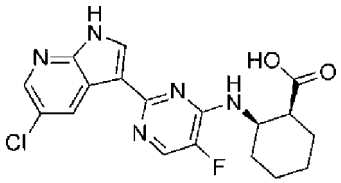
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H)及1.74-1.36 (m, 4H) ppm。

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 390.4。

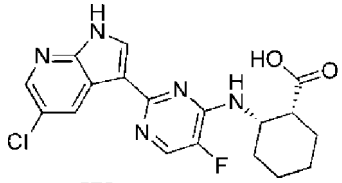
順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(559)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14-1.80 (m, 4H)及1.68-1.54 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 389.8。



579



578

(1S,2R)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(579)

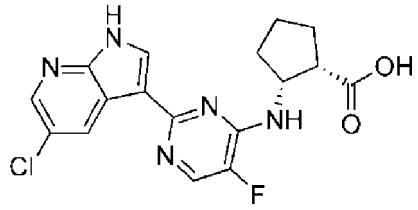
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.52 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 3H)及1.51 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.9分鐘, (M+H) 390.4。

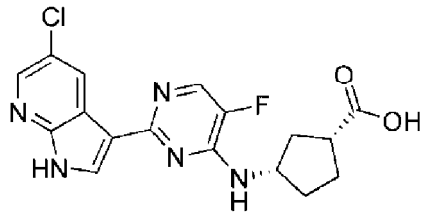
(1R,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(578)

1H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H)及1.51 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.8分鐘, (M+H) 390.4。



558
(+/-)



566

順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環戊烷羧酸(558)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.2 Hz,

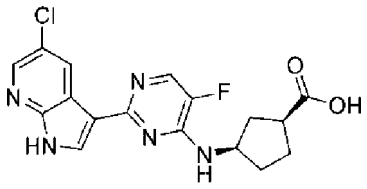
1H), 2.27-2.03 (m, 5H)及1.86-1.76 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.5分鐘, (M+H) 376.2。

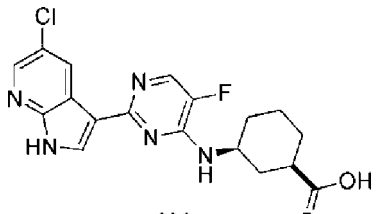
(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環戊烷羧酸(566)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H)及1.81-1.70 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 376.4。



565



630

(1S,3R)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環戊烷羧酸(565)

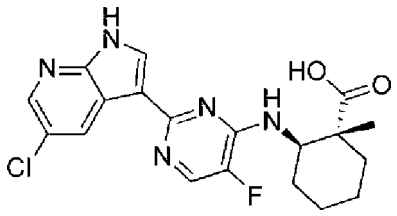
^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 3H)及1.82-1.70 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.4分鐘, (M+H) 376.4。

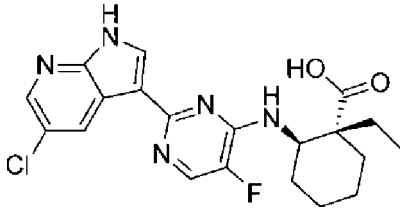
(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(630)

化合物**630**係以相同方式，自中間物**18c**，藉由移除Cbz-保護基，及與中間物1a反應，接著移除甲苯磺醯基保護基而製成。

LCMS RT = 3.2分鐘, (M+H) 390.4, (M-H) 388.1。



582
(+ / -)



585, 586
(+ / -)

反式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸(582)

^{1}H NMR (300.0 MHz, d6-DMSO)δ12.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32-8.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H)及1.24 (s, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.2分鐘, (M+H) 404.4。

外消旋反式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙基環己烷羧酸(586)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.93 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.26--5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.3 Hz, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, J = 6.6, 3.3, 1.6 Hz, 118H), 2.11 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 1.80 (tdd, J = 21.2, 18.9, 11.6 Hz, 8H), 1.63-1.54 (m, 3H), 0.86 (q, J = 7.4 Hz, 4H) ppm。

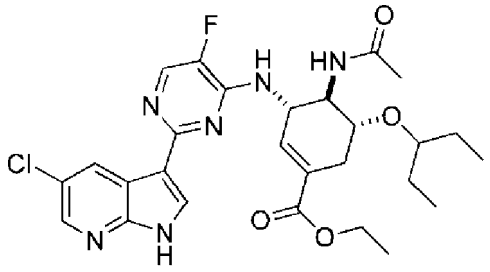
LCMS RT = 2.9分鐘, (M+H) 418.4。

外消旋順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙基環己烷羧酸(585)

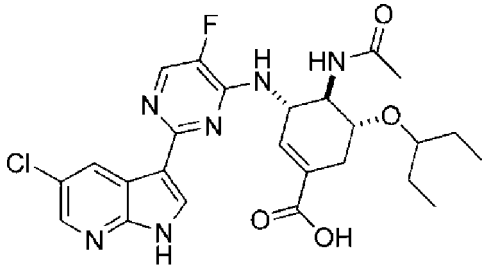
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.80-8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.98-1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, J = 11.3, 3.8

Hz, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.2分鐘, (M+H) 418.4。



670



671

(3S,4R,5R)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-4-乙醯胺基-5-(戊烷-3-基氧基)環己-1-烯羧酸乙酯(670)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)及0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

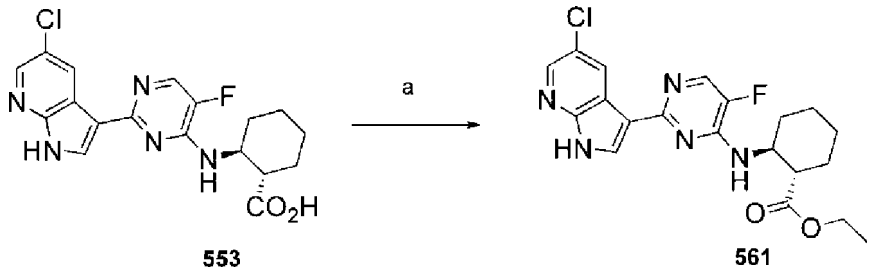
LCMS RT = 3.6 (M+1) 559.4。

(3S,4R,5R)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-4-乙醯胺基-5-(戊烷-3-基氧基)環己-1-烯羧酸(671)

H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)及0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

LCMS RT = 3.1 (M+1) 531.4。

一般圖式36



553 561

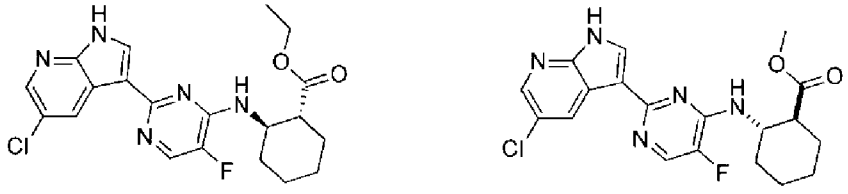
(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸乙酯(561)

於(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷-1-羧酸**553** (0.090克，0.231毫莫耳)在乙醇(1.5毫升)中之混合漿液內，在室溫下，添加HCl (0.577毫升，4M溶液，2.309毫莫耳)。使溶液溫熱至50℃。6小時後，以1N NaOH使混合物鹼化，添加鹽水，並將水層以EtOAc重複萃取。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，且經過短矽膠充填柱過濾，及在真空中濃縮，提供所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.89-1.32 (m, 7H)及1.00 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 2.7分鐘, (M+H) 418.4。

下列化合物亦可以類似圖式36中所述之方式製成。



560 575

(1R,2R)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸乙酯(560)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.95 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14-2.04 (m,

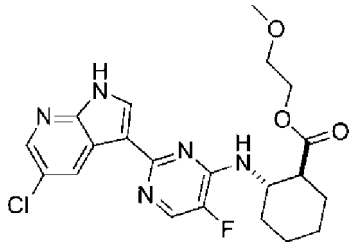
2H), 1.89-1.35 (m, 7H)及1.04-0.99 (m, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.2分鐘, (M+H) 418.5。

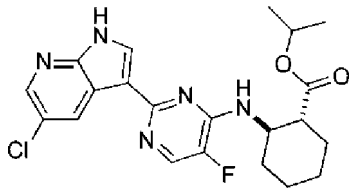
(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸甲酯(575)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 3H)及1.31-1.23 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 3.1分鐘, (M+H) 404.4。



574



568

(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸2-甲氧基乙酯(574)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 3H)及1.27 (m, 1H) ppm。

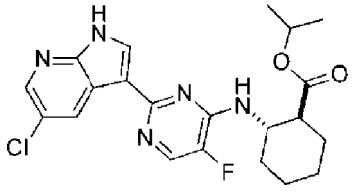
LCMS RT = 3.0分鐘, (M+H) 448.4。

(1R,2R)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸異丙酯(568)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz,

1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 1H)及0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm。

LCMS RT = 3.08分鐘, (M+H) 432.46。



569

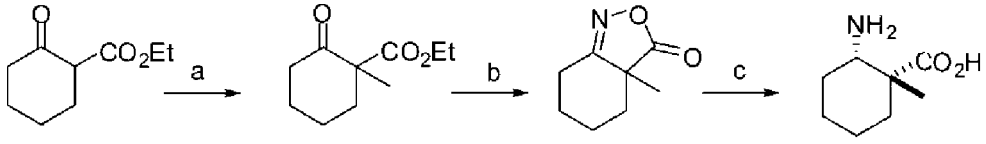
(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸異丙酯(569)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36-8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H)及0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm。

LCMS RT = 2.7分鐘, (M+H) 432.5。

一般圖式37：

順式-2-胺基-1-甲基環己烷羧酸(37c)之製備



37a　37b　37c (+/-)

(a) NaH, 碘甲烷DMF (b) NH_2OH-HCl, 吡啶, EtOH (c) Al(Hg), THF-H_2O (4:1)。

1-甲基-2-酮基環己烷羧酸乙酯(37a)之形成：

標題化合物係按照：Tetrahedron Letters (2005) *46*, 681-685與JCS, Perkin Trans 1 (2000) 3277-3289中所述之程序製成。

將氫化鈉(1.48克，37.14毫莫耳，60%，於油中)以己烷沖洗兩

次，以移除油狀物，並在0℃下懸浮於DMF (57毫升)中。接著，添加2-酮基環己烷羧酸乙酯(5.40毫升，33.76毫莫耳)，歷經5分鐘。將混合物攪拌20分鐘，且添加MeI (2.21毫升，35.45毫莫耳)，歷經10分鐘。使混合物溫熱至室溫，及在30分鐘後，以EtOAc (150毫升)稀釋，並以飽和NH_4Cl使反應淬滅。分離液層，且將水層以EtOAc (2 x 100毫升)再萃取兩次。以鹽水洗滌(2x)有機層，以$MgSO_4$脫水乾燥，經過矽膠過濾，及濃縮，提供所要之產物(**37a**)。

3a-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[c]異㗁唑-3(3aH)-酮(37b)之形成：

於1-甲基-2-酮基-環己烷羧酸乙酯**37a** (2.05克，11.10毫莫耳)在EtOH (20毫升)中之混合物內，添加羥胺鹽酸鹽(0.97克，13.96毫莫耳)與吡啶(0.99毫升，12.20毫莫耳)。將混合物加熱至65℃過夜。使溶液在真空中濃縮，並使粗製物質於水與EtOAc之間作分液處理。以EtOAc再萃取水層兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-35% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**37b**。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ2.72-2.65 (m, 1H), 2.29 (td, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H)及1.40 (s, 3H) ppm。

反式-2-胺基-1-甲基環己烷羧酸(37c)之形成：

於3a-甲基-4,5,6,7-四氫-2,1-苯并㗁唑-3-酮**37b** (0.075克，0.490毫莫耳)在THF-H_2O (2.5毫升4:1混合物)中之溶液內，在室溫下，添加新的Al(Hg)汞齊。鋁係藉由將數小條鋁箔浸泡於2% $HgCl_2$溶液中而被汞齊化，以水與EtOH沖洗。1小時後，添加另外65毫克Al(Hg)，並將混合物攪拌過夜。使所形成之濃稠灰色乳化液經過矽藻土過濾，且以水與THF沖洗。使透明溶液在真空中濃縮，以甲醇與THF汽提，以移除

殘留水，及在真空中濃縮，提供所要之產物，為玻璃態固體，為反式與順式異構物之混合物(~9:1)，其中反式異構物為主要異構物。產物係為足夠純，供使用於下一反應。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ2.91 (dd, J = 3.9, 11.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 1.9, 13.4 Hz, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)及1.09-0.99 (m, 1H) ppm。

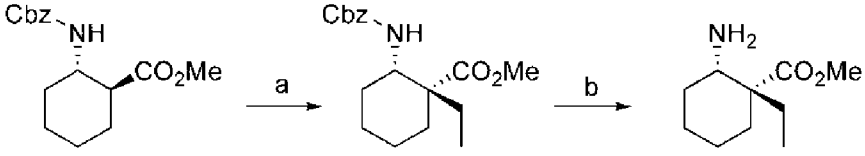
FIA (M+H) 158.1, (M-H) 156.2。

2-胺基-1-乙基環己烷羧酸之形成：

此化合物係藉由上述方法製成，為順式與反式異構物之不可分離混合物(70:30)，並使用而無需進一步純化。

一般圖式38

順式-2-胺基-1-烷基-環己烷羧酸類之製備：



38a　　38b　　38c

(a) LDA, 碘化乙烷, THF (b) H_2, Pd-C, MeOH

關於製備順式-2-胺基-1-烷基-環己烷羧酸之替代圖式為上文所舉例者。此方法係描述於：(a) Nemoto, T.；Fukuyama, T.；Yamamoto, E.；Tamura, S.；Fukuda, T.；Matsumoto, T.；Akimoto, Y.；Hamada, Y.*Org. Lett.* **2007**, *9* (5), 927-930. (b) Seebach, D；Estermann, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (27), 3103-3106中。

(1R,2S)-2-(苄氧羰基胺基)-1-乙基環己烷羧酸甲酯(38b)

於N-異丙基丙-2-胺(0.77毫升，5.49毫莫耳)在THF (7毫升)中之冷(-78℃)溶液內，逐滴添加正-丁基鋰(3.43毫升，1.6M溶液，5.49毫莫耳)。將混合物於-78℃下攪拌10分鐘。然後添加(1S,2S)-2-苄氧羰基胺

基環己烷羧酸甲酯**38a** (0.40克，1.37毫莫耳)在THF (2.5毫升)中之溶液，歷經3分鐘期間。15分鐘後，使混合物稍微地溫熱(-40℃) 15分鐘，並再冷卻至-78℃，歷經另外10分鐘。接著逐滴添加碘化乙烷(0.86克，0.44毫升，5.49毫莫耳)，歷經3-5分鐘。使反應混合物於-78℃下保持2小時，且使其溫熱至室溫過夜。以5毫升飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅，以EtOAc萃取(3x)，以1N HCl與鹽水連續洗滌。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO2，0-20% EA/己烷，緩慢梯度溶離)，提供275毫克(63%產率)所要之產物(**38b**)。NMR顯示非對映異構比例大於10對1 (順式對反式)。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ7.35-7.28 (m, 5H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.5, 16.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (td, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.76-1.29 (m, 9H)及0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm。

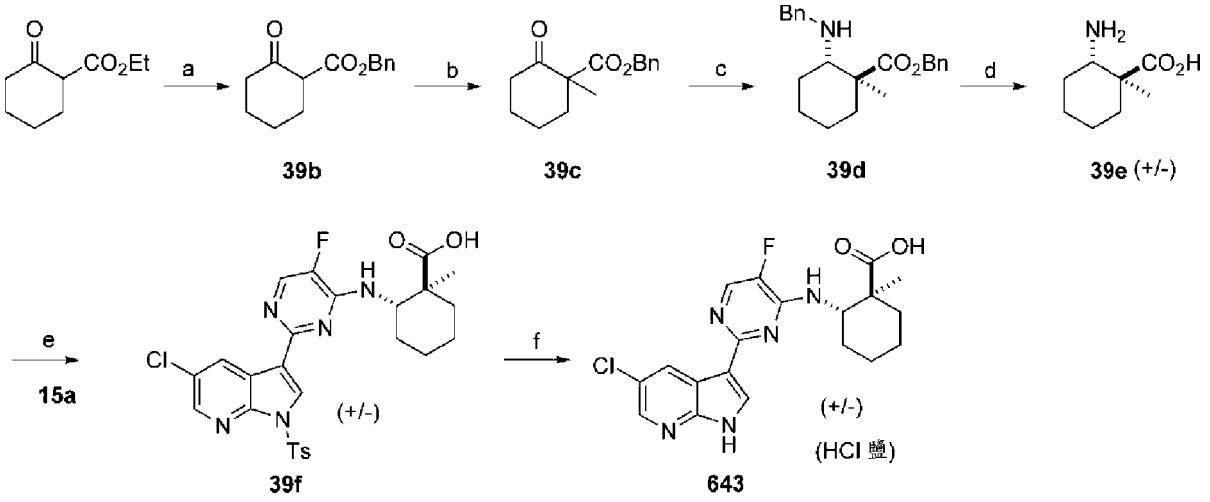
(1R,2S)-2-胺基-1-乙基環己烷羧酸甲酯(38c)

將(1R,2S)-2-苄氧羰基胺基-1-乙基-環己烷羧酸甲酯**38b** (0.27克，0.85毫莫耳)在MeOH (7.5毫升)中之溶液以氮滌氣，並添加催化量之Pd (5% Pd/碳)。將溶液置於H_2大氣下，且於室溫下攪拌。1小時後，使MeOH溶液懸浮液經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，提供所要之產物(138毫克，88%產率)。將此物質在乙腈中稀釋，並濃縮，以移除殘留甲醇。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ3.69 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.71-1.27 (MH), 1.64 (m, 2H), 1.56-1.27 (m, 5H)及0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

一般圖式39

反式-2-胺基-1-烷基-環己烷羧酸類之製備：



(a)苄醇，甲苯，4埃分子篩，回流(b) NaH, MeI, DMF (c)苄胺，$TiCl_4$,CH_2Cl_2，接著為$NaCNBH_3$, MeOH, 0℃(d) H_2, Pd-C, MeOH (e) 5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶，Na_2CO_3，THF/CH_3CN，微波照射135℃(f) HCl, CH_3CN，二氧陸圜，80℃。

關於反式-2-胺基-1-烷基-環己烷羧酸類合成之一般方法係示於上文圖式中。

2-酮基環己烷羧酸苄酯(39b)

此化合物係按照：Matsuo, J.等人*Tetrahedon：Asymmetry* **2007**, *18*, 1906-1910中所述之文獻程序製成。

1-甲基-2-酮基環己烷羧酸苄酯(39c)

此化合物係按照：(a) Hayashi, Y.；Shoji, M.；Kishida, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 681-685. (Winfield, C. J.；Al-Mahrizy, Z.；Gravestock, M.；Bugg, T. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3277中所述之文獻程序製成。

反式-2-(苄胺基)-1-甲基環己烷羧酸苄酯(39d)-(外消旋反式)

在室溫下，於1-甲基-2-酮基-環己烷羧酸苄酯**39c** (0.50克，2.03毫莫耳)與苄胺(0.61克，0.63毫升，5.75毫莫耳)在二氯甲烷(10.0毫升)中之溶液內，逐滴添加$TiCl_4$(1.93毫升，1M溶液，

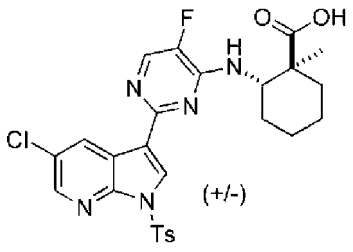
1.93毫莫耳)。將混合物攪拌2小時。使混合物冷卻至0℃，並逐滴添加$NaBH_3CN$ (0.21克，3.34毫莫耳)在MeOH中之溶液，歷經3分鐘期間。15分鐘後，使溶液溫熱至室溫，且再攪拌45分鐘。然後，將混合物以EtOAc稀釋，以10毫升1M NaOH使反應淬滅。使混合物以Et_2O分配，並將水層以Et_2O (2x)與EtOAc (1x)萃取數次。使合併之有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。主要成份之急驟式層析(SiO_2，0-50% EtOAc-己烷梯度溶離)與單離係提供所要之產物(320毫克)，為單一外消旋反式異構物。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ7.34-7.16 (m, 10H), 5.07 (dd, J = 12.4, 31.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 1.52-1.25 (m, 4H)及1.20 (s, 3H) ppm。

反式-2-胺基-1-甲基環己烷羧酸(39e)

於外消旋反式-(1S,2S)-2-(苄胺基)-1-乙基-環己烷羧酸苄酯**39d** (0.32克，0.91毫莫耳)在MeOH (12.8毫升)中之溶液內，添加Pd (5% Pd/碳，0.07克)。使溶液脫氣，並於50 PSI H_2(帕爾振盪器)下放置過夜。使混合物經過矽藻土過濾，且以MeOH沖洗濾液。母液之濃縮，接著為乙腈共沸(2x)，以移除殘留MeOH，提供所要之產物(162毫克)。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ3.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.57-1.23 (m, 5H)及1.17 (s, 3H) ppm。



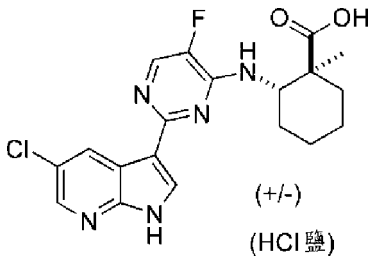
39f

反式-2-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧酸(39f)

於裝有5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**15a** (0.27克，0.58毫莫耳)與反式-2-胺基-1-甲基-環己烷羧酸**39e** (0.08克，0.47毫莫耳)及剛經磨碎之Na_2CO_3(0.19克，1.75毫莫耳)之容器中，添加無水THF (4.5毫升)與CH_3CN (0.9毫升)。將容器密封，並加熱至135℃，歷經35分鐘(微波照射)。LC-MS顯示起始物質之完全消耗。接著，將反應混合物慢慢地倒入1N HCl之經激烈攪拌溶液(13.5毫升)中。最後溶液之pH值為1-2。將混合物以EtOAc萃取(3x)，以Na_2SO_4脫水乾燥，且經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，0-10% MeOH-二氯甲烷，梯度溶離)，提供黏性黃色泡沫物，使其懸浮於乙腈中。音振，接著蒸發溶劑，提供白色非晶質固體(240毫克，74%產率)，為反式立體異構物之外消旋混合物。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 3.6, 9.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.83-1.59 (m, 7H), 1.29 (s, 3H)及1.23 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 4.00分鐘, (M+H) 558.34。



643

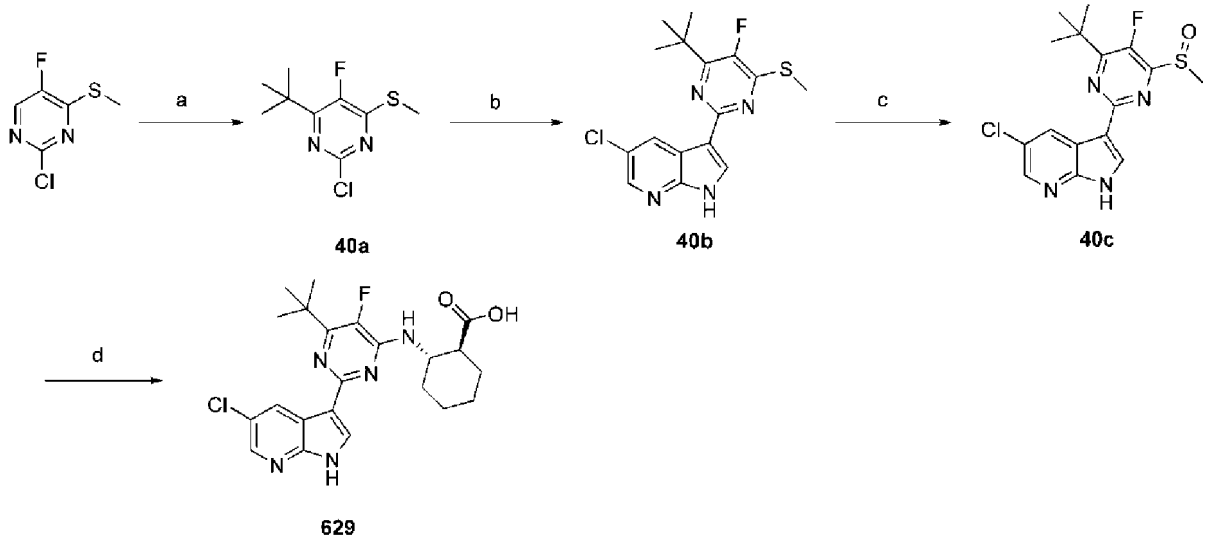
反式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧酸(643)

於外消旋反式-2-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧酸**39f** (0.047克，0.084毫莫耳)在CH_3CN (2.35毫升)中之漿液內，添加二氧陸圜中之HCl (1.26毫升，4M溶液，5.05毫莫耳)。此懸浮液變成透明溶液。將小玻瓶密封，並加熱至80℃，歷經2小時，於此段時間內，濃稠漿液形成。使漿液冷卻至室溫過夜。添加另外之CH_3CN，且使混合物離心。拋棄有機層，並將固體以CH_3CN再研製三次，以提供非晶質白色固體，為反式立體異構物之外消旋混合物。

^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 2.17- 2.10 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 3H)及1.36 (s, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.30分鐘, (M+H) 404.36。

一般圖式40



a)第三-丁基氯化鎂；I_2, Et_3N, THF, DME (b) 5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, DME/H_2O, Na_2CO_3, 肆三苯基膦鈀(0), 130℃, 微波(c) mCPBA, CH_2Cl_2(d) (1S,2S)-2-胺基環己烷羧酸, Na_2CO_3, THF-CH_3CN (3:1), 150℃ 微波。

4-第三-丁基-2-氯基-5-氟基-6-(甲硫基)嘧啶(40a)之形成

於第三-丁基氯化鎂(7.5毫升，在THF中之1M溶液，7.5毫莫耳)在THF (15毫升)中之冷(0℃)溶液內，慢慢添加2-氯基-5-氟基-4-(甲硫基)嘧啶(0.9克，5.0毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(5毫升)中之溶液。將反應混合物在15℃下攪拌1小時，然後冷卻至0℃，並添加三乙胺(0.7毫升，5.0毫莫耳)，接著添加碘(1.3克，5.0毫莫耳)在四氫呋喃(3毫升)中之溶液。添加水(10毫升)以使反應淬滅，且使用6N鹽酸將pH值調整至1。以醋酸乙酯(2 x 15毫升)萃取水相兩次。將合併之有機相以硫代硫酸鈉水溶液，然後以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得褐色固體，使用之而無需進一步純化。

^{1}H NMR (300.0 MHz, $CDCl_3$)δ2.52 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm。

LCMS (M+1) 233.0。

3-(第三-丁基-5-氟基-6-(甲硫基)嘧啶-2-基)-5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40b)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.22克，0.50毫莫耳)、4-第三-丁基-2-氯基-5-氟基-6-硫甲氧基嘧啶**40a** (0.12克，0.50毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(3毫升)與Na_2CO_3水溶液(0.75毫升，2M溶液，1.5毫莫耳)中之經脫氣溶液內，添加肆(三苯膦)鈀(0) (0.03克，0.03毫莫耳)。使反應混合物脫氣另外15分鐘。將混合物在微波中於150℃下加熱20分鐘。添加醋酸乙酯(15毫升)。分離有機層，並以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗製殘留物藉矽膠層析純化(0%-100% EtOAc/己烷)，而得所要之產物**40b** (47毫克)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ10.82 (br, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (s,

1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm。

LCMS (M+1) 352.3。

3-(第三-丁基-5-氟基-6-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40c)之形成

於3-(第三-丁基-5-氟基-6-(甲硫基)嘧啶-2-基)-5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**40b** (0.05克，0.11毫莫耳)在CH_2Cl_2(3.4毫升)中之溶液內，添加mCPBA (0.02克，0.11毫莫耳)。將反應混合物攪拌1小時。以CH_2Cl_2(10毫升)與飽和$NaHCO_3$溶液(5毫升)稀釋反應混合物。以CH_2Cl_2(10毫升)萃取水層。將合併之有機相再一次以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之產物，使用之而無需進一步純化。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ10.93 (br, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm。

LCMS (M+1) 368.3。

(1S,2S)-2-(6-第三-丁基-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(629)之形成

將3-(第三-丁基-5-氟基-6-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**40c** (0.05克，0.14毫莫耳)、(1S,2S)-2-胺基-環己烷羧酸(0.04克，0.27毫莫耳)、剛經磨碎之Na_2CO_3(0.04克，0.41毫莫耳)及$^iPr_2NEt$ (0.37毫升，0.27毫莫耳)在THF (1毫升)與CH_3CN (0.5毫升)中之混合物，於微波照射下，在密封容器中加熱至140℃，歷經30分鐘。使混合物冷卻至室溫。

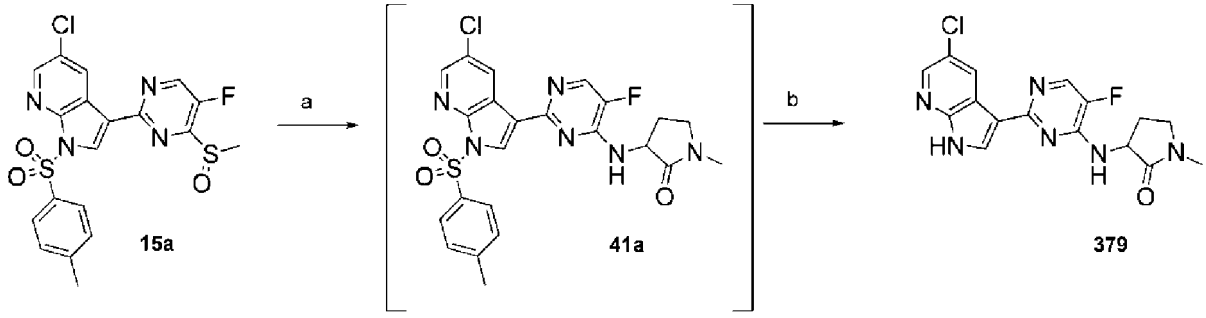
添加1N HCl溶液(0.5毫升，0.5毫莫耳)，並使混合物濃縮，以獲得黃色固體，使其藉逆相HPLC純化(0%-50%甲醇在水中)，而得所要之產

物**629**，為灰白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.26 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)及1.26-1.17 (m, 2H) ppm。

LCMS (M+1) 446.23。

一般圖式41



(a) 3-胺基-1-甲基四氫吡咯-2-酮, DMA, 140℃微波；(b) i：LiOH, THF, 微波, 120℃, 或ii：NaOMe, MeOH。

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基四氫吡咯-2-酮(379)之形成

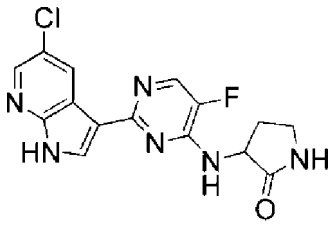
將5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**15a** (0.060克，0.129毫莫耳)在DMA (0.5毫升)中之溶液，以3-胺基-1-甲基四氫吡咯-2-酮(0.030克，0.258毫莫耳)處理，並將反應物在140℃下加熱20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，然後以0.5毫升在MeOH中之25% NaOMe處理，且於50℃下加熱15分鐘。接著，使混合物於飽和Na_2CO_3水溶液與EtOAc之間作分液處理。將水層以EtOAc再萃取兩次，並使合併之有機相在真空中濃縮。使粗製物質藉製備型HPLC純化。使經單離之產物經過鹼性樹脂過濾，以移除殘留TFA，及提供所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J =

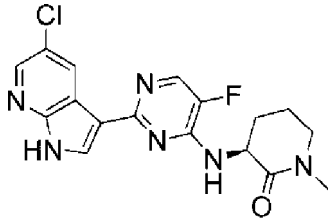
2.4 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 4.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68-2.54 (m, 1H)及2.37-2.23 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 361.3。

下列化合物亦可以類似圖式41中所述之方式製成。



380



397

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)四氫吡咯-2-酮(380)

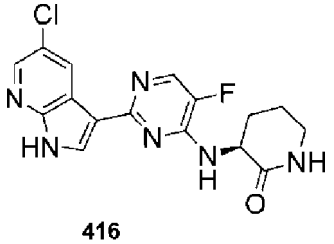
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H)及2.48-2.31 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 347.3。

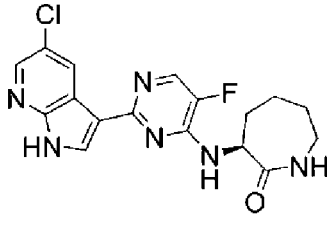
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮(397)

^{1}H NMR (300.0 MHz, DMSO)δ8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18-2.15 (m, 1H)及1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm。

LCMS RT = 2.2分鐘, (M+H) 375.4。



416



417

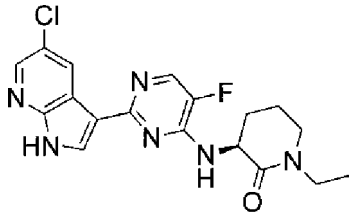
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-2-酮(416)

LCMS RT = 1.6分鐘, (M+H) 361.3。

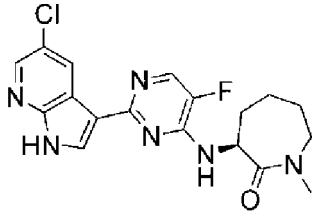
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-2-酮(417)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.13-1.85 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 1H)及1.40-1.20 (m, 1H) ppm。

LCMS RT = 1.7分鐘, (M+H) 375.4。



460



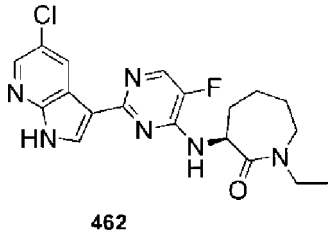
461

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-乙基六氫吡啶-2-酮(460)

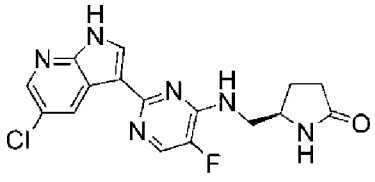
LCMS RT = 2.0分鐘, (M+H) 389.1。

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基一氮七圜烷-2-酮(461)

LCMS RT = 2.0分鐘, (M+H) 389.1。



462



503

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基

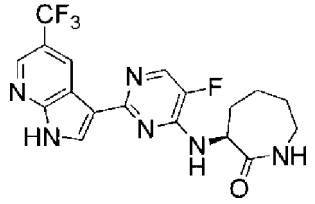
基)-1-乙基一氮七圜烷-2-酮(462)

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49-3.17 (m, 5H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)及1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。

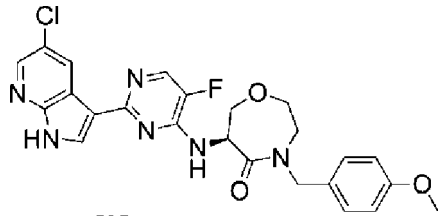
LCMS RT = 3.3分鐘, (M+H) 403.4。

(R)-5-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)甲基)四氫吡咯-2-酮(503)

LCMS RT = 2.2分鐘, (M+H) 361.2。



502



505

(S)-3-(5-氟基-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-2-酮(502)

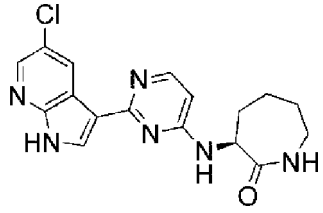
LCMS RT = 2.3分鐘, (M+H) 409。

(S)-6-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-4-(4-甲氧基苄基)-1,4-氧氮七圜-5-酮(505)

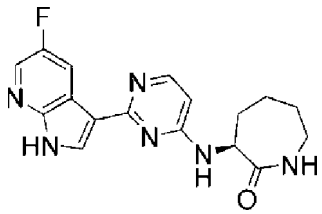
LCMS RT = 3.1分鐘, (M+H) 497.7。

關於此化合物之起始胺係按照如：Blizzard, Timothy A.；Chen, Helen Y.；Wu, Jane Yang；Kim, Seongkon；Ha, Sookhee；Mortko Christopher J.；Variankaval, Narayan；Chiu, Anna. *作為**b** -內醯胺酶抑制劑之7-酮基-2,6-二氮雙環并[3.2.0]庚烷-6-磺酸衍生物及其製備, 醫藥組合物及在細菌感染治療上之用途*. PCT國際申請案(2008),

101pp. WO2008039420中所述之經建立程序製成。



500



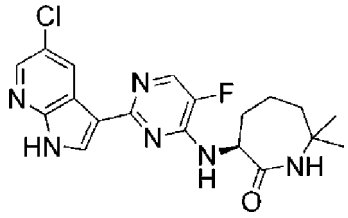
501

(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-2-酮(500)

LCMS RT = 1.6分鐘, (M+H) 357.6。

(S)-3-(2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)一氮七圜烷-2-酮(501)

LCMS RT = 1.6分鐘, (M+H) 341.4。



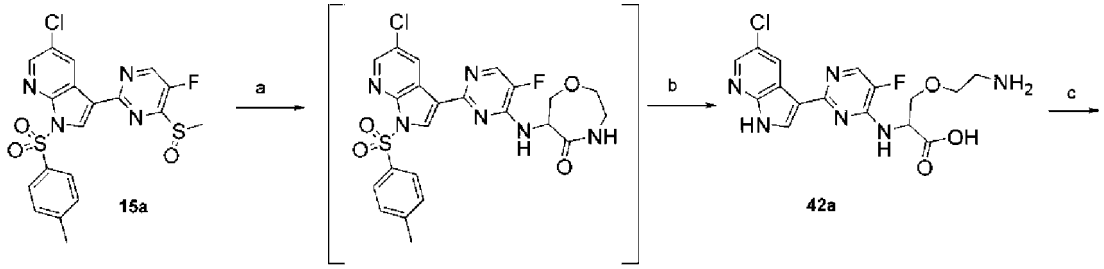
504

3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-7,7-二甲基一氮七圜烷-2-酮(504)

LCMS RT = 3.2分鐘, (M+H) 403.6。

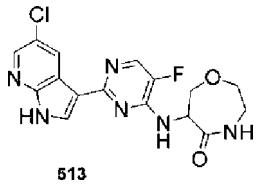
關於此化合物之胺係按照如：J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky關於7,7-二烷基-2-一氮七圜烯酮產生之合成途徑. *Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988中所述之程序製成。

一般圖式42



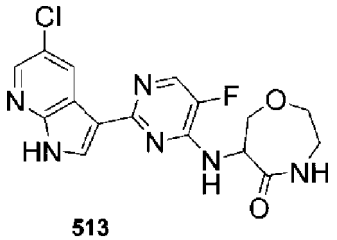
15a

42a



513

(a) 3-胺基-1-甲基四氫吡咯-2-酮, DMA, 140℃微波；(b) LiOH, THF, 微波, 120℃(c) EDCI, HOAt, $^{i}Pr_2NEt$, DCM-DMF (2:1)。



513

6-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1,4-氧氮七圜-5-酮(513)

將5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**15a** (0.17克，0.36毫莫耳)與(6S)-6-胺基-1,4-氧氮七圜-5-酮(0.06克，0.43毫莫耳)在DMF (2毫升)與$^{i}Pr_2NEt$ (0.10毫升，0.57毫莫耳)中之混合物加熱至90℃。1小時後，使溫度升高至100℃。24小時後，將混合物加熱至140℃，歷經15分鐘(微波)。使混合物於水與EtOAc之間作分液處理，並以EtOAc再萃取水層兩次。使合併之有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。

將所形成之粗製物質(0.16克)以THF (3毫升)中之LiOH (1N溶液，1毫升)處理過夜。LC-MS顯示醯胺之水解作用，伴隨著脫甲苯磺醯化作用。使混合物在真空中濃縮，並藉製備型HPLC純化，以提供半純產物(23毫克)。使此物質接受環化作用條件，無需進一步純化。

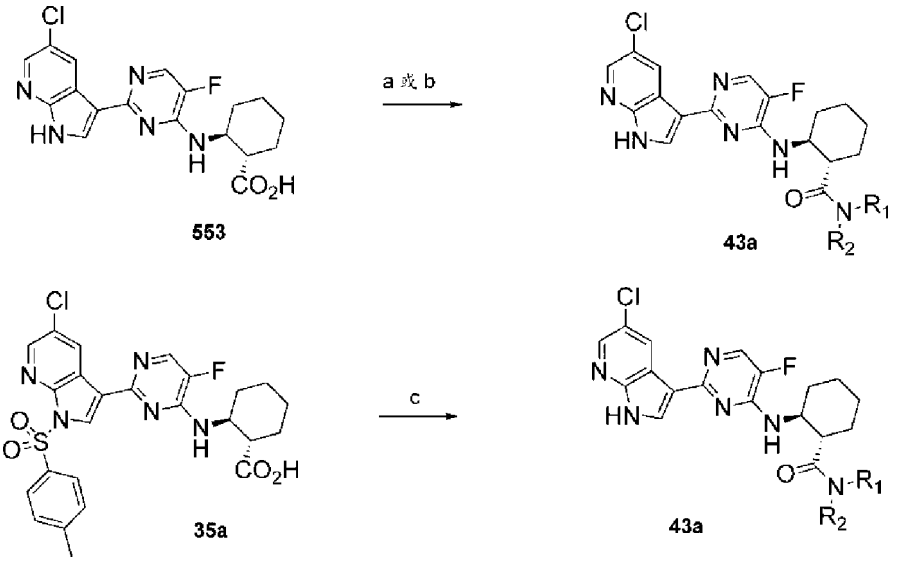
於裝有粗製物質(0.020克，0.051毫莫耳)、EDCI (0.010克，0.056毫莫耳)與HOAt (0.002克，0.015毫莫耳)及DCM (1毫升)之燒瓶中，添加$^{i}Pr_2NEt$ (0.018毫升，0.100毫莫耳)與DMF (0.5毫升)。1小時後，添加另外之EDCI (0.7當量)。3.5小時後，反應已完成，並使混合物在真

空中濃縮。藉製備型HPLC純化，接著藉由經過鹼性樹脂過濾而移除TFA鹽，提供所要之產物：LCMS RT = 1.9分鐘, (M+H) 377.5。

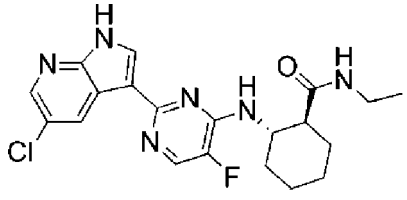
關於此化合物之起始胺係按照如：J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky關於7,7-二烷基-2-一氮七圜烯酮產生之合成途徑. *Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988中所述之經建立程序製成。

一般圖式43

下文為關於環己烷羧酸類**553**或**35a**轉化成類型**43a**之羧醯胺類之一般程序：



(a)胺, HATU, DMF (b) BOC_2O, NH_4CO_3H, 吡啶, DMF；(c) i：胺, HATU, DMF；接著為ii：1N LiOH。



521

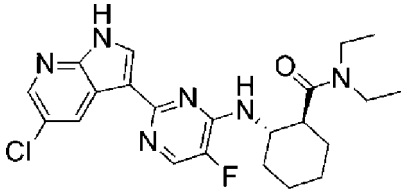
(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-乙基環己烷羧醯胺(521)之形成

於(1S,2S)-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶

-4-基]胺基]環己烷-1-羧酸**553** (0.049克，0.126毫莫耳)與HATU (0.056克，0.147毫莫耳)在DMF (1.0毫升)中之混合物內，在室溫下，添加乙胺(0.189毫升，2M溶液，0.377毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌，直到所有起始物質已經轉化為止，如藉HPLC判斷。45分鐘後，使混合物於K_2CO_3水溶液與EtOAc之間作分液處理，並分離有機層，且以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。製備型HPLC提供所要之產物，為TFA鹽，使其轉化成母體化合物，其方式是經過鹼性PSA藥筒，以MeOH溶離，接著在真空中濃縮(14毫克，30%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H)及0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

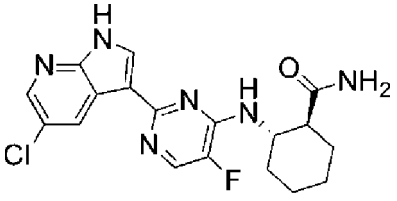
LCMS RT = 2.0分鐘, (M+H) 417.5。



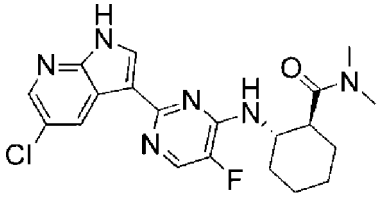
520

(1S,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N,N-二乙基環己烷羧醯胺

LCMS RT = 2.26分鐘, (M+H) 445.58。



544
(+ / -)



543
(+ / -)

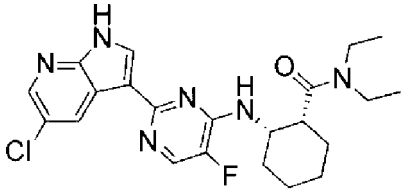
順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基

胺基)環己烷羧醯胺(544)與順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N,N-二甲基環己烷羧醯胺(543)之形成

於順式-2-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷羧酸**554** (0.30克，0.77毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物內，在室溫下，添加吡啶(0.61克，0.62毫升，7.70毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯(0.50克，2.31毫莫耳)與NH_4CO_3H (0.33克，4.22毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜。LC-MS顯示所要之一級醯胺以及N,N-二甲基醯胺產物存在。以HOAc使1毫升液份之反應溶液酸化，並以DMSO稀釋。製備型HPLC層析，提供少量兩種產物。

一級醯胺，**544**，外消旋混合物- (8.6毫克)：LCMS RT = 1.94分鐘, (M+H) 389.42。

二甲基醯胺，**543**，外消旋混合物- (3.7毫克)：LCMS RT = 2.52分鐘, (M+H) 417.44。



518

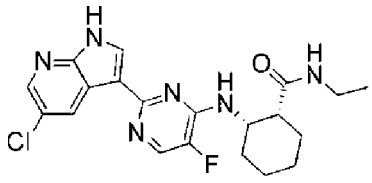
(1R,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N,N-二乙基環己烷羧醯胺(518)之形成

於(1R,2S)-2-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷-1-羧酸(0.050克，0.092毫莫耳)與HATU (0.045克，0.120毫莫耳)在DMF (1毫升)中之混合物內，在室溫下，添加N,N-二乙胺(0.138毫升，2M溶液，0.280毫莫耳)。當如藉HPLC判斷，顯示反應完成時，添加水中之LiOH (0.4毫升，1M溶液，0.4毫莫耳)。6小時後，再一次添加LiOH (0.4毫升，1M，0.4毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。以飽和NH_4Cl水溶液使混合物淬滅。添加

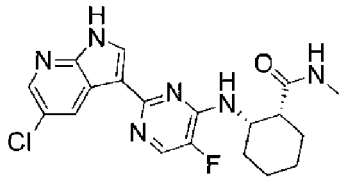
K_2CO_3水溶液，且以EtOAc萃取(3x)混合物，將合併之有機相以飽和NH_4Cl水溶液洗滌，過濾，及在真空中濃縮。製備型HPLC提供所要之產物，為TFA鹽，經由以MeOH中之HCl處理，接著蒸發溶劑，使其轉化成HCl鹽(12.9毫克，28%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)及0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

LCMS RT = 3.3分鐘, (M+H) 445.6。



519



539
(+/-)

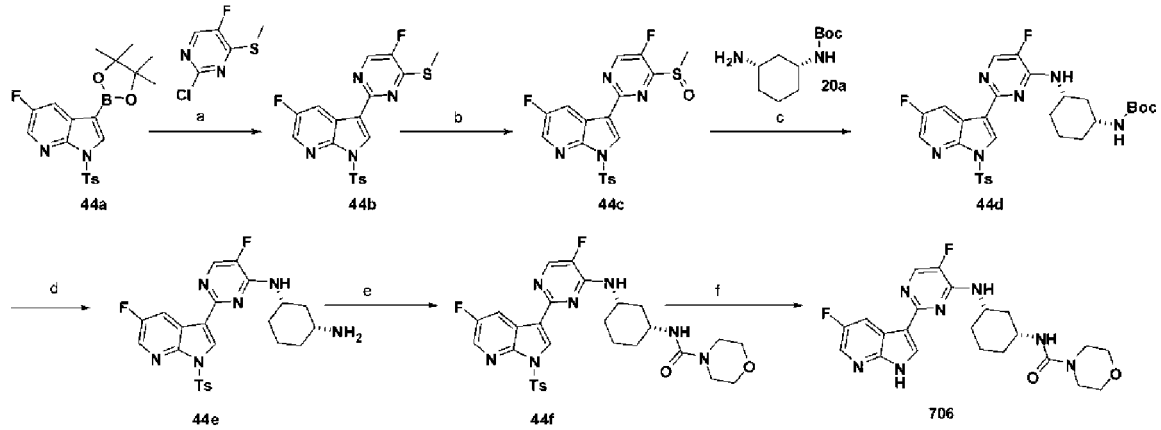
(1R,2S)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-乙基環己烷羧醯胺(519)

LCMS RT = 2.95分鐘, (M+H) 417.5。

順式-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-甲基環己烷羧醯胺(539)-外消旋混合物

LCMS RT = 2.13分鐘, (M+H) 403.44。

一般圖式44



(a) $Pd(PPh_3)_4$，碳酸鈉，DME/水，回流(b)間-氯過苯甲酸，二氯甲烷，室溫(c) **20a**，四氫呋喃，50℃(d)三氟醋酸，二氯甲烷，室溫(e)嗎福啉-4-氯化碳醯，二甲基甲醯胺，室溫(f)甲醇鈉，甲醇，室溫。

5-氟基-3-[5-氟基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(44b)之形成

使2-氯基-5-氟基-4-甲硫基-嘧啶(34.1克，191.0毫莫耳)、5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶**44a** (53.0克，127.3毫莫耳)及Na_2CO_3 (40.5克，381.9毫莫耳)溶於DME (795毫升)與水(159毫升)之混合物中。將混合物以氮滌氣20分鐘，並以$Pd(PPh_3)_4$(7.4克，6.6毫莫耳)處理。在以氮滌氣另外20分鐘後，將反應物加熱至回流過夜，冷卻至室溫，且以水(600毫升)稀釋。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌30分鐘，然後藉過濾收集沉澱物，以水與乙腈洗滌，及在50℃下乾燥，而得48.2克5-氟基-3-[5-氟基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，為白色固體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ8.70-8.58 (m, 2H), 8.54-8.41 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

5-氟基-3-[5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺醯基-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶(44c)之形成

使5-氟基-3-[5-氟基-4-(甲硫基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**44b** (48.2克，111.5毫莫耳)溶於二氯甲烷(2.3升)中，並以m-CPBA (27.5克，122.6毫莫耳)分次處理，同時保持溫度低於20℃。於添加完成後，將反應物在室溫下攪拌2小時，然後以另一份之m-CPBA (1.9克)處理，且再攪拌一小時。將反應混合物以12% K_2CO_3水溶液(2 x 1.0升)洗滌，並使有機層於Na_2SO_4上脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供50克5-氟基-3-[5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，為黃色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ9.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯(44d)之形成

使5-氟基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶**44c** (5.9克，10.5毫莫耳)與N- [(1R,3S)-3-胺基環己基]胺基甲酸第三-丁酯(3克，12.60毫莫耳)溶於THF (100毫升)中。將反應混合物加熱至50℃，歷經6小時，然後冷卻至室溫。添加矽藻土，並在減壓下移除溶劑。使矽藻土-承載之殘留物藉矽膠層析純化(20-80% EtOAc/己烷梯度液)，提供3.7克N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.51 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 8.29

(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29-4.01 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.47 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.03 (m, 4H)。

(1S,3R)-N1-[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺(44e)之形成

使N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三-丁酯**44d** (3.7克，6.2毫莫耳)溶於二氯甲烷(105毫升)中，並以三氟醋酸(31毫升)處理。5分鐘後，在減壓下蒸發揮發性物質，且將所形成之殘留物以1N NaOH (75毫升)處理。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水(3 x 30毫升)洗滌，及經真空乾燥，提供2.7克(1S,3R)-N1-[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.56 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 8.35-8.26 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36-4.21 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25-1.97 (m, J = 17.3, 10.6, 4.1 Hz, 4H), 1.76-1.28 (m, 3H)。

N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-4-羧醯胺(44f)之形成

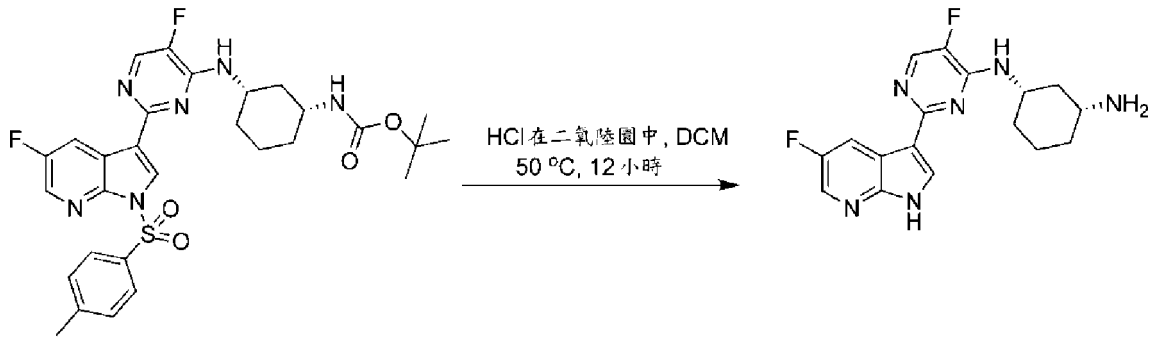
使(1S,3R)-N1-[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**44e** (2.3克，4.6毫莫耳)溶於DMF (50毫升)中，並以嗎福啉-4-氯化碳醯(2.1克，13.8毫莫耳)與DIPEA (4.2克，5.6毫升，32.3毫莫耳)處理。一小時後，將所形成之

溶液以水(400毫升)稀釋，並再攪拌兩小時。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水(3 x 50毫升)洗滌，且乾燥，以提供粗產物。使此物質於40克管柱上藉急驟式層析純化，使用EtOAc/DCM 20-100%，提供2.0克N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-4-羧醯胺，為白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ8.53-8.43 (m, J = 11.9, 2.7 Hz, 3H), 8.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, J = 19.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.53-1.11 (m, J = 32.3, 22.8, 10.9 Hz, 4H)。

N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-4-羧醯胺(706)之形成

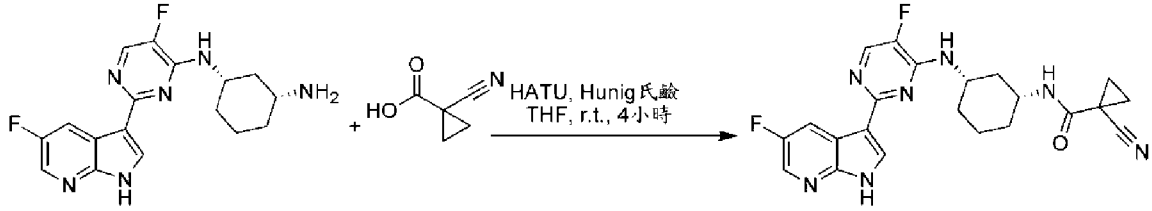
使N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]嗎福啉-4-羧醯胺**44f** (2.0克，3.2毫莫耳)懸浮於甲醇(50毫升)中，並以甲醇中之25%甲醇鈉(19.9毫升，92.3毫莫耳)處理。於攪拌1小時後，在減壓下蒸發溶劑，並使殘留物於水(100毫升)與醋酸乙酯(100毫升)之間作分液處理。收集有機層，於Na_2SO_4上脫水乾燥，及濃縮，以提供粗產物，為黃色固體。使此物質於40克管柱上藉矽膠層析純化，使用DCM/MeOH 1-6%。將經純化之溶離份以醚中之2N HCl處理，及濃縮，提供1.5克N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]環己基]-嗎福啉-4-羧醯胺，為白色固體。



44e

(1S,3R)-N1-(2-氟基-5-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)環己烷-1,3-二胺(44e)之形成

於(1R,3S)-3-(2-氟基-5-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基胺基)環己基胺基甲酸第三-丁酯**44d** (0.65克，1.09毫莫耳)在二氯甲烷(22毫升)中之溶液內，添加氯化氫(2.71毫升在1,4-二氧陸圜中之4M溶液，10.86毫莫耳)。將反應物加熱至50℃，並攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫，且在真空中濃縮，產生黃色固體。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(25-50%醋酸乙酯/己烷梯度液)。合併所要之溶離份，及在真空中濃縮，產生350毫克**44e**，為黃色粉末。



44e **871**

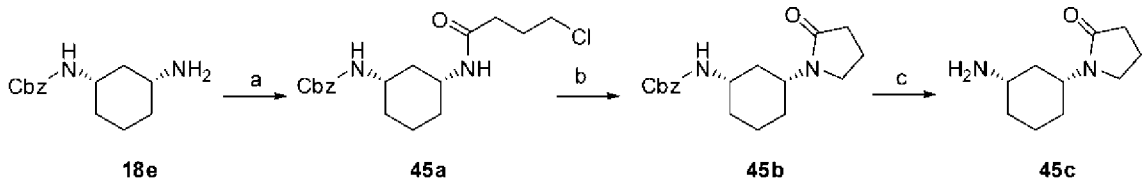
1-氰基-N-((1R,3S)-3-(2-氟基-5-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基胺基)環己基)環丙烷羧醯胺(871)之合成

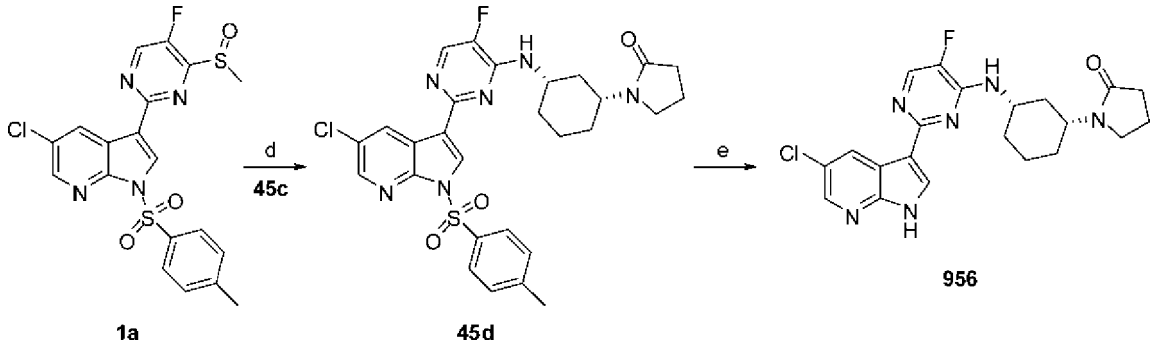
於1-氰基-1-環丙烷-羧酸(0.058克，0.527毫莫耳)在THF中之溶液內，在室溫下，添加HATU (0.200克，0.527毫莫耳)，接著為N,N-二異丙基乙胺(0.334毫升，1.91毫莫耳)。將溶液攪拌10分鐘。然後添加(1S,3R)-N1-(2-氟基-5-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)環己烷-1,3-二胺**44e** (0.200克，0.584毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌4小時。使混合物在真空中濃縮，及經由矽膠層析純化(30-60%醋酸乙酯/

己烷)，獲得80毫克**871**，為灰白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.71-1.06 (m, 8H)。

一般圖式45





(a)氯化4-氯基丁醯, Et_3N, CH_2Cl_2；(b) KOtBu, THF；(c) H_2, Pd-C, MeOH；(d) **45c**, Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135℃；(e) 4M HCl, 二氧陸圜-CH_3CN。

(1S,3R)-3-(4-氯基丁醯胺基)環己基胺基甲酸苄酯(45a)之形成

於N-[(1S,3R)-3-胺基環己基]胺基甲酸苄酯**18e** (0.97克，3.41毫莫耳)在CH_2Cl_2(34毫升)中之經攪拌漿液內，添加Et_3N (1.00毫升，7.15毫莫耳)，接著為氯化4-氯基丁醯(0.40毫升，3.58毫莫耳)。在室溫下攪拌後，將混合物以CH_2Cl_2稀釋，以1N HCl (2x)、1N NaOH (2x)及鹽水洗滌。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得1.07克所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ7.33-7.26 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.73-

3.65 (m, 1H), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (dqJ=3.9, 15.6 Hz, 1H), 2.33- 2.28 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 1H)及1.18-1.02 (m, 3H) ppm。

(1S,3R)-3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)環己基胺基甲酸苄酯(45b)之形成

在室溫下，於(1S,3R)-3-(4-氯基丁醯胺基)環己基胺基甲酸苄酯**45a** (0.21克，0.58毫莫耳)在THF (8.2毫升)中之漿液內，添加第三-丁醇鉀(0.08克，0.69毫莫耳)。在室溫下攪拌25小時後，以飽和NH_4Cl水溶液使混合物淬滅，並以Et_2O萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，0-100% EtOAc-己烷，梯度液)，提供單一溶離份，包含所要之產物與少量起始物質(168毫克)。使此物質直接接受去除保護條件。

^1H NMR (300 MHz, MeOD)δ7.33-7.27 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.11-1.76 (m, 6H), 1.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.46-1.34 (m, 3H)及1.21-1.06 (m, 2H) ppm。

1-((1R,3S)-3-胺基環己基)四氫吡咯-2-酮(45c)之形成

將(1S,3R)-3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)環己基胺基甲酸苄酯**45b** (0.165克，0.522毫莫耳)與Pd/C (10%潮濕，Degussa，0.050克，0.024毫莫耳)在MeOH (15毫升)中之經脫氣溶液，置於H_2大氣壓(氣瓶)下。105分鐘後，TLC (10% MeOH-DCM)顯示起始物質之完全消耗。移除H_2，並過濾溶液，及在真空中濃縮。使粗產物與CH_3CN共沸(2x)，以移除任何殘留MeOH，且提供所要之產物(96毫克)：FIA ($M+H^+$) 183.27

1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-2-酮(45d)之形成

將5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.14克，0.29毫莫耳)與1-((1R,3S)-3-胺基環己基)四氫吡咯-2-酮**45c** (0.10克，0.53毫莫耳)及剛經磨碎之Na_2CO_3(0.09克，0.88毫莫耳)在THF (2.25毫升)與CH_3CN (0.45毫升)中之混合物加熱至135℃，歷經30分鐘。將混合物慢慢地倒入15毫升1M HCl中，並以EtOAc萃取(5x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，且過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，0-20% MeOH-CH_2Cl_2梯度液)，提供最後產物，為黏性殘留物。以CH_3CN研製，提供灰白色粉末(105毫克)，其係為不純的，但將其直接帶至最後去除保護步驟。

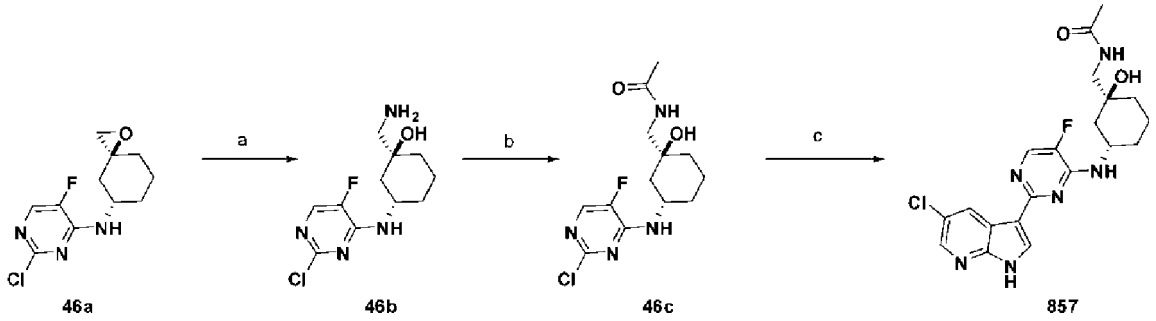
LC/MS R_t= 3.90分鐘(M+H) 589.49。

1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-2-酮(956)之形成

於70℃下，將經部份純化之1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-2-酮**45d** (0.105克，0.180毫莫耳)在CH_3CN (5毫升)中之混合物，以二氧陸圜中之HCl (2毫升，4M，8.00毫莫耳)處理。2小時後，使混合物冷卻至室溫。然後添加CH_3CN，並將已沉澱之固體以更多CH_3CN研製(3x)。製備型HPLC提供所要之產物，為HCl鹽(35毫克)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15- 2.00 (m, 4H), 1.90-1.59 (m, 4H)及1.53-1.43 (m, 1H) ppm；LC/MS RT = 3.15分鐘, (M+H) 429.53。

一般圖式46



(a) 30%氫氧化銨，水，50℃(b)氯化乙醯，二異丙基乙胺，二氯甲烷，室溫(c) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(PPh_3)_4$, 2M碳酸鈉，乙腈, 130℃，微波

(1S,3S)-1-(胺基甲基)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(46b)之形成

使2-氯基-5-氟-N-[(3S,5S)-1-氧螺[2.5]辛烷-5-基]嘧啶-4-胺**46a** (0.19克，0.73毫莫耳)溶於水(75毫升)中，並以30%氫氧化銨(10毫升，86.0毫莫耳)處理。將此懸浮液加熱至50℃，歷經5小時，然後，將其在室溫下攪拌過夜。於減壓下蒸發揮發性物質，且將殘留物(1S,3S)-1-(胺基甲基)-3-(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)環己醇取至下一步驟，無需進一步純化。

N-{[(1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基]甲基}乙醯胺(46c)之形成

使(1S,3S)-1-(胺基甲基)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇**46b** (0.19克，0.69毫莫耳)溶於二氯甲烷(15毫升)中，並以DIPEA (1.20毫升，6.91毫莫耳)與氯化乙醯(0.10毫升，1.38毫莫耳)處理。5分鐘後，將反應混合物於1N HCl (30毫升)中稀釋，且藉由添加1N NaOH使水層來到鹼性pH。將所形成之懸浮液以二氯甲烷(50毫升)萃取。使有機層於Na_2SO_4上脫水乾燥，及在真空中濃縮，以提供粗產物，使其藉矽膠層析純化(20-100% EtOAc/己烷梯度液)，而得195毫克N-

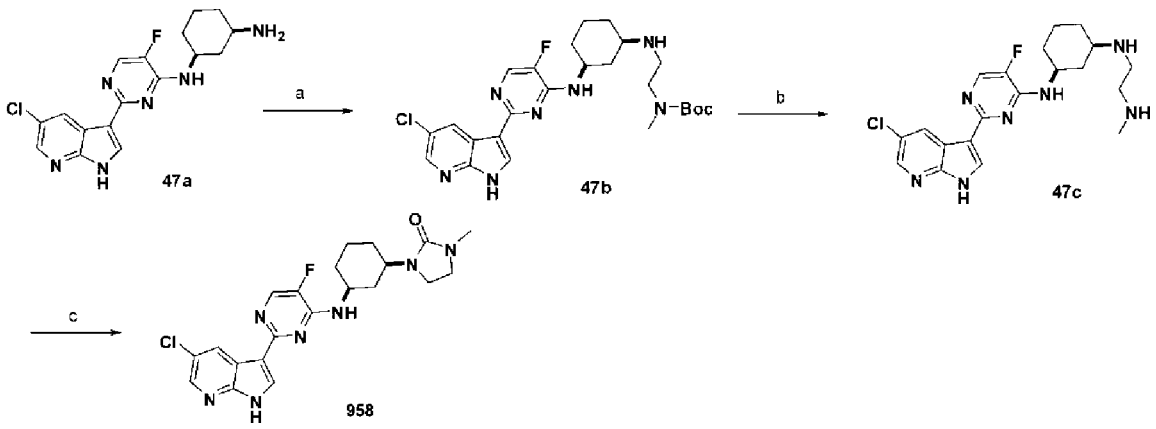
{[(1S,3S)-3- (2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環-己基]甲基}乙醯胺，為白色泡沫狀固體。LCMS RT = 2.82 (M+1) 317.33。

N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基]甲基}乙醯胺(857)之形成

使N-{[(1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基]-甲基}-乙醯胺**46c** (0.2克，0.6毫莫耳)溶於乙腈(6毫升)中，並以5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.5克，1.2毫莫耳)，接著以$Pd(PPh_3)_4$(0.07克，0.06毫莫耳)處理。添加2M碳酸鈉水溶液(3.0毫升，6.1毫莫耳)，且將小玻瓶密封，並在微波中加熱至130℃，歷經30分鐘。收集有機層，及在真空中濃縮，以提供粗產物，使其溶於DMSO中，且藉HPLC純化，使用具有6mM HCl之5-70% MeOH/H_2O，歷經15分鐘，於濃縮後，提供75毫克N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基]甲基}乙醯胺鹽酸鹽，為灰白色結晶性固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.09-1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73-1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H).；LCMS RT = 3.47 (M+1) 433.37

一般圖式47



(a) N-甲基-N-(2-酮基乙基)胺基甲酸第三-丁酯，二異丙基乙胺，THF/EtOH，70℃ (b) HCl/二氧陸圜，THF/MeOH (c)碳酸雙(4-硝基苯基)酯，二異丙基乙胺，DMF。

2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基-胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯(47b)之形成

於含有THF/EtOH中之(1S,3R)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)環己烷-1,3-二胺**47a** (0.14克，0.39毫莫耳)之燒瓶內，添加N-甲基-N-(2-酮基乙基)胺基甲酸第三-丁酯(0.10克，0.58毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.13毫升，0.77毫莫耳)。將溶液在70℃下加熱30分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.08克，0.39毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌12小時。過濾溶液，及在減壓下蒸發溶劑。使所形成之殘留物藉HPLC純化，使用具有6mM HCl之5-70% MeOH/H_2O，提供所要之產物。

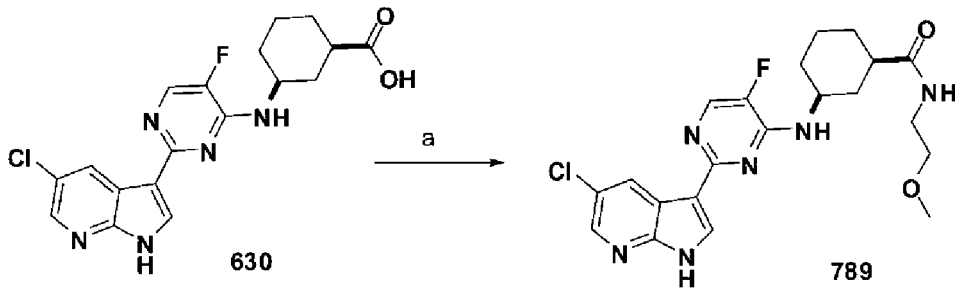
(1S,3R)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)-N3-(2-(甲胺基)乙基)環己烷-1,3-二胺(47c)之形成

於含有二氯甲烷/MeOH混合物中之2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯**47b** (0.02克，0.04毫莫耳)之燒瓶內，添加二氧陸圜中之HCl (3.86毫升，4M溶液，15.44毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌12小時。在減壓下蒸發溶劑，且使用之而無需進一步純化。

1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)-3-甲基四氫咪唑-2-酮(958)之形成

於含有DMF中之(1S,3R)-N1-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)-N3-(2-(甲胺基)乙基)環己烷-1,3-二胺**47c** (0.020克，0.048毫莫耳)之燒瓶內，添加二異丙基乙胺(0.025毫升，0.144毫莫耳)與碳酸雙(4-硝基苯基)酯(0.016克，0.053毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。使所形成之殘留物藉HPLC純化，使用具有6mM HCl之5-70% MeOH/ H_2O，提供所要之產物。

一般圖式48

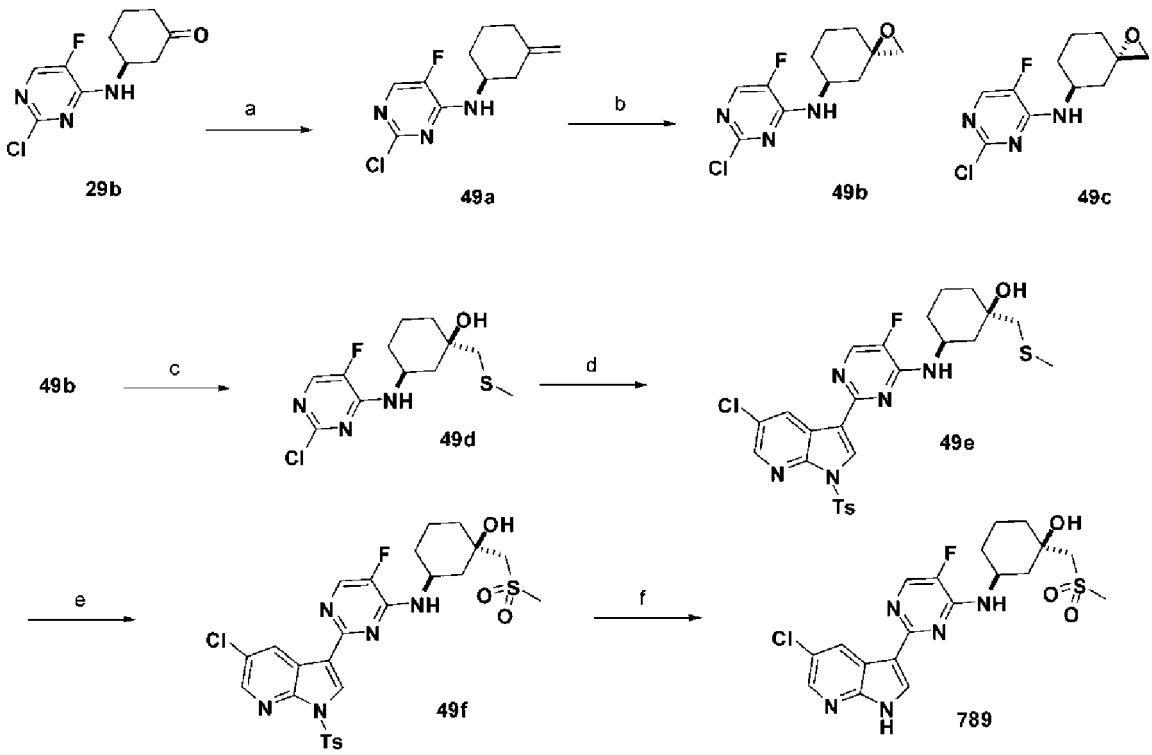


(a) 2-甲氧基乙胺, HATU, DIEA, CH_3CN, DMF

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-N-(2-甲氧基乙基)環己烷羧醯胺(789)之形成

將(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷羧酸(HCl鹽) (0.05克，0.12毫莫耳)、HATU (0.09克，0.24毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.06克，0.47毫莫耳)及2-甲氧基乙胺(0.04克，0.47毫莫耳)在各1毫升DMF與CH_3CN中，於室溫下一起攪拌過夜。以氮氣流移除所有揮發性物質，並加熱。使殘留物溶於甲醇中，且以相製備型HPLC，以10-90% MeOH/水(HCl改質劑)純化，獲得所要之產物，為HCl鹽。

一般圖式49



(a) 甲基(三苯基)溴化鏻, (雙(三甲基矽烷基)胺基)鋰, THF (b) 3-氯基過氧苯甲酸, MeOH, H_2O (c)甲硫基鈉, THF (d) 5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, Na_2CO_3, 肆三苯基膦鈀(0), CH_3CN (e) 3-氯基過氧苯甲酸, CH_2Cl_2(f) NaOMe, MeOH。

(S)-2-氯基-5-氟-N-(3-亞甲基環己基)嘧啶4-胺(49a)之形成

於室溫下，在經火焰乾燥過之燒瓶中，於甲基(三苯基)溴化鏻(0.86克，2.40毫莫耳)在THF (100毫升)中之懸浮液內，添加(雙(三甲基矽烷基)胺基)鋰(2.40毫升，1M溶液，2.40毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加(S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己酮**29b** (0.48克，2.00毫莫耳)在20毫升THF中之溶液。將反應物在室溫下攪拌2小時。藉由倒入鹽水中使混合物淬滅，並將水相以EtOAc萃取。分離液層，且使有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)，而得270毫克所要之產物：LCMS RT ：3.83分鐘, (M+1)：242.2。

2-氯基-5-氟-N-((3R,5S)-1-氧螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-胺(49b、

49c)之形成

於室溫下，將3-氯基過氧苯甲酸(0.40克，1.79毫莫耳)添加至(S)-2-氯基-5-氟-N-(3-亞甲基環己基)嘧啶-4-胺**49a** (0.27克，1.12毫莫耳)在水(0.6毫升)與MeOH (1.5毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。以EtOAc稀釋混合物，並以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)，其產生非對映異構物**49b**與**49c**兩者。使經單離之較高(較低極性)光點**49b**繼續進行：LCMS RT = 3.21 (M+1) 258.2。

(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲基-硫基甲基)環己醇(49d)之形成

使2-氯基-5-氟-N-((3R,5S)-1-氧螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-胺**49b** (0.10克，0.38毫莫耳)溶於THF (2毫升)中。將甲硫基鈉(0.08克，1.15毫莫耳)添加至反應物中，並將混合物在室溫下攪拌3小時。添加另一份36毫克THF中之甲硫基鈉(2毫升)，且將反應混合物於室溫下攪拌過夜。於LCMS顯示起始物質仍然存在後，使反應物溫熱至50℃，並攪拌1小時。以水使反應淬滅，且以EtOAc稀釋。分離液層，並將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)。將產物(被少量起始物質污染)帶至下一步驟，無需進一步純化。LCMS RT = 3.56 (M+1) 306.2。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲硫基甲基)環己醇(49e)之形成

於(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲硫基甲基)環己醇**49d** (0.09克，0.28毫莫耳)在CH_3CN (4毫升)中之溶液內，添加5-氯

基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.14克，0.33毫莫耳)，接著為Na_2CO_3水溶液(0.42毫升，2M溶液，0.83毫莫耳)。使反應物以氮脫氣15分鐘，並添加肆三苯基膦鈀(0) (0.02克，0.01毫莫耳)。將反應物經由微波照射加熱至140℃，歷經20分鐘。使混合物冷卻至室溫，且以水/EtOAc稀釋。分離液層，並將有機相以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)。

1H NMR (300 MHz, DMSO)δ8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 26.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95-7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32-3.84 (m, 1H), 2.70 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 2.14-1.59 (m, 6H), 1.48-0.83 (m, 3H)。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲磺醯基甲基)環己醇(49f)之形成

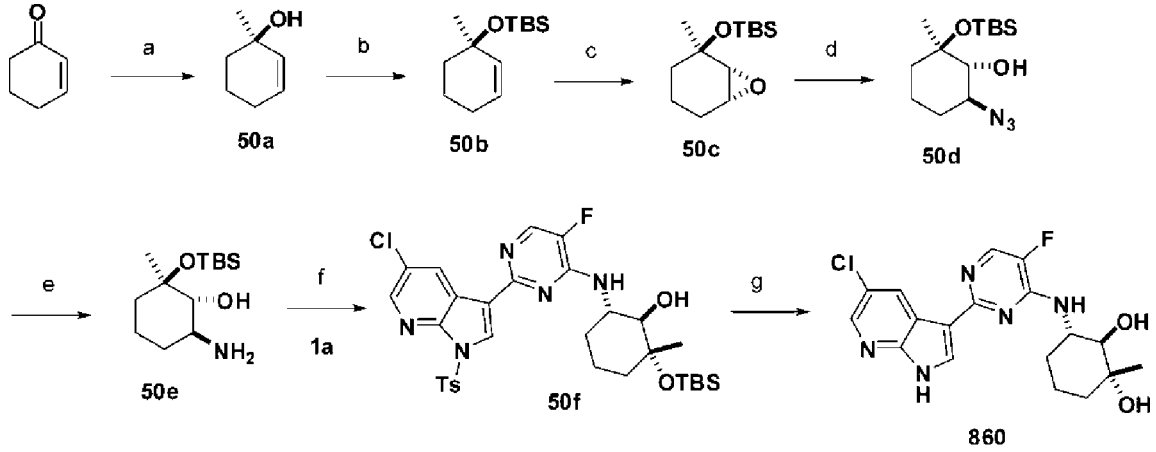
於(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲硫基甲基)環己醇**49e** (0.044克，0.077毫莫耳)在CH_2Cl_2(2毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加3-氯基過氧苯甲酸(0.034克，0.155毫莫耳)。於0℃下攪拌1小時後，將混合物以水與CH_2Cl_2稀釋。分離液層，並將有機物質以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)。LCMS RT = 4.20 (M+1) 608.3。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲磺醯基甲基)環己醇(886)之形成

於(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(甲磺醯基甲基)環己醇**49f** (0.045克，0.074毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液內，添加NaOMe (2毫升，25% w/v，9.255毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著，藉由添加飽和NH_4Cl水溶液使混合物淬滅，然後以EtOAc稀釋。分離液層，並將有機物質以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度液)。

一般圖式50



(a) $AlMe_3$, $[Rh_2(cod)_2Cl_2]$, (S)-BINAP, THF, 0℃ (b) TBSCl, 咪唑, DMAP, DMF (c) 3-氯基過氧苯甲酸, CH_2Cl_2(d)疊氮化鈉, NH_4Cl, MeOH, H_2O (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (f) 5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $^iPr_2NEt$, 微波, 70℃ (g) TBAF, THF

(R)-1-甲基環己-2-烯醇(50a)之形成

於1000毫升經火焰乾燥過之圓底燒瓶中，將(S)-BINAP (6.2克，10.0毫莫耳)與$Rh_2(cod)_2Cl_2$(2.1克，4.2毫莫耳)在無水THF (350毫升)中之混合物，於室溫及氮氣下攪拌30分鐘。然後，使均勻紅色反應混合物冷卻至0℃，並添加環己-2-烯-1-酮(16.0克，166.4毫莫耳)，接著逐滴添加不含溶劑之三甲基鋁(12.4克，16.5毫升，166.4毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，歷經30分鐘，然後攪拌1小時。反應係藉NMR監

測，且經處理之液份顯示完全轉化成三級醇。

當反應已完成時，使其溫度降低至0℃，並以飽和NH_4Cl水溶液(500毫升)小心地使反應淬滅。分離液層，且將水相進一步以醚(5 X 100毫升)洗滌，並使合併之有機物質脫水乾燥($MgSO_4$)，於矽藻土墊上過濾，及在真空中濃縮成黃褐色粗製油。真空蒸餾(38℃，在0.5-1毫米Hg下)，提供13.9克(72%)淡琥珀色油。

(R)-第三-丁基二甲基(1-甲基環己-2-烯基氧基)矽烷(50b)之形成

於(R)-1-甲基環己-2-烯醇**50a** (1.00克，8.91毫莫耳)在20毫升無水DMF中之溶液內，在室溫下，添加4H-咪唑(1.82克，26.74毫莫耳)、第三-丁基二甲基氯基矽烷(2.02克，13.33毫莫耳)及催化量之4-二甲胺基吡啶(0.11克，0.89毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。然後，將其以醚稀釋，以水、檸檬酸及水連續洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將無色粗製油1.98克直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

第三-丁基二甲基((1R,2R,6R)-2-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-2-基氧基)矽烷(50c)之形成

於室溫及氮氣下，將3-氯苯碳過氧酸(2.47克，11.00毫莫耳)以一份添加至(R)-第三-丁基二甲基(1-甲基環己-2-烯基氧基)矽烷**50b** (1.98克，8.87毫莫耳)與碳酸氫鈉在30毫升無水二氯甲烷中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物攪拌20小時。然後添加25%亞硫酸鈉溶液(30毫升)，並將所形成之兩相混合物攪拌15分鐘。分離2種液層，且以二氯甲烷(2X20毫升)萃取水層。將合併之有機相以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(0-10% EtOAc-己烷梯度液)，提供647毫克化合物**50c**。

(1R,2R,3S)-3-疊氮基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-1-甲基環-

己烷-2-醇(50d)之形成

於第三-丁基-二甲基-[[(1R,5R,6R)-5-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-5-基]氧基]矽烷**50c** (0.05克，2.15毫莫耳)在甲醇(5毫升)與H_2O (0.6毫升)中之經攪拌溶液內，添加NH_4Cl (0.23克，0.15毫升，4.30毫莫耳)，接著分次添加疊氮化鈉(0.42克，1.26毫升，6.45毫莫耳)。使所形成之反應混合物溫熱至60℃，攪拌12小時，此時TLC-分析顯示微量起始物質。使反應混合物冷卻至環境溫度，以H_2O (2毫升)使反應淬滅，在減壓下濃縮，以移除甲醇，以醋酸乙酯(3 x 15毫升)萃取，以鹽水(10毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化(2.5-10%乙醚在己烷中之梯度液)，而得254毫克(1R,2S,6R)-2-疊氮基-6-[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基-環己醇**50d**，為透明油。

(1R,2R,3S)-3-胺基-1-(第三-丁基-二甲基矽烷基氧基)-1-甲基環己烷-2-醇(50e)之形成

使疊氮化物**50d** (0.25克；0.89毫莫耳)在20毫升醋酸乙酯中之溶液，於1大氣壓之氫下，以Degussa鈀(20莫耳%)氫化過夜。使反應混合物於矽藻土上過濾，並使矽藻土以2 X 10毫升EtOAc溶離。在真空中濃縮濾液，而得230毫克油狀物，將其直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

(1R,2R,6S)-2-(第三-丁基-二甲基矽烷基氧基)-6-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-甲基環己醇(50f)之形成

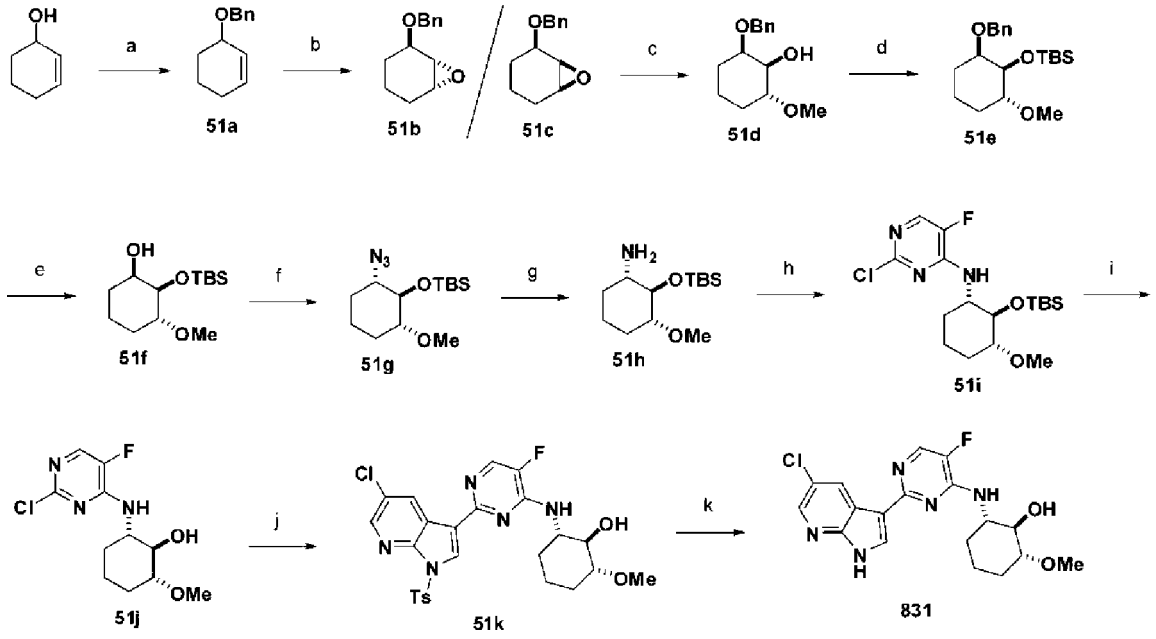
在微波密封管容器中，於(1R,2R,6S)-6-胺基-2-[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-甲基-環己醇**50e** (0.16克，0.62毫莫耳)在THF (8毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧

啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.29克，0.63毫莫耳)，接著為N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.13毫升，0.74毫莫耳)。將所形成之反應混合物加蓋，並溫熱至70℃，攪拌14小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，添加水(2毫升)，在減壓下濃縮，以移除THF。將粗產物以醋酸乙酯(25毫升)稀釋，藉過濾移除不溶性物質(*砜***1a**)。分離有機層，以鹽水(2 x 5毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗產物藉由矽膠填充柱純化，使用己烷中之10-30%醋酸乙酯作為溶離劑，而得350毫克(1R,2R,6S)-2-[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基-6-[[2-甲基[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-吡啶-4-基]胺基]環己醇(**50f**)。

(1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷-1,2-二醇(860)之形成

於(1R,2R,6S)-2-[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基-6-[[2-甲基[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-吡啶-4-基]胺基]環己醇**50f** (0.11克；0.16毫莫耳)在THF (2毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加氟化四丁基銨(1.5當量)，並將反應混合物攪拌1.5小時，此時HPLC-分析顯示無起始物質，但發現經脫甲苯磺醯基化產物，伴隨著少許脫矽烷化作用。添加另一當量之TBAF，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物懸浮於醋酸乙酯(10毫升)中，以H_2O (2 x 4毫升)、飽和NH_4Cl水溶液(2毫升)及鹽水(2毫升)洗滌。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，提供139毫克粗製物。使粗製殘留物藉逆相HPLC純化(5-95% MeOH/水，具有HCl緩衝劑，歷經15分鐘)，而得15毫克所要之產物**860**。LCMS M+1 = 392.34

一般圖式51



(a) NaH, BnBr, THF, 60℃ (b) 3-氯基過氧苯甲酸, CH_2Cl_2, 0℃ (c) H_2SO_4, MeOH (d) TBSCl, 咪唑, DMAP, DMF (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (f) 三苯膦, 氮二羧酸二異丙酯, 疊氮化二苯基磷醯, THF (g) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (h) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶, K_2CO_3, CH_3CN/IPA (i) TsOH, MeOH (j) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, Na_2CO_3水溶液, CH_3CN, 微波, 120℃ (k) LiOH, H_2O/THF, 微波, 120℃。

((環己-2-烯基氧基)甲基)苯(51a)之形成

將環己-2-烯-1-醇(10.0克，101.9毫莫耳)在無水THF (100毫升)中之溶液添加至保持在50℃下之含有無水THF (250毫升)中之氫化鈉(8.0克，199.7毫莫耳) (於油中之60%分散液)與溴化苄之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在55-60℃下攪拌18小時。於冷卻至環境溫度後，添加水使反應淬滅，並將混合物以醚(500毫升)稀釋。分離有機相，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮成油狀物，使其接受短矽膠填充柱過濾，提供16.1克所要之產物**51a**，將其直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

外消旋順式與反式-1-苄氧基)-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷(51b與51c)

之形成

將苄基醚**51a** (16.10克，0.89莫耳)在500毫升CH_2Cl_2中之溶液，於0℃下，以77% m-CPBA (21.08克；0.09莫耳)分次處理。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，然後於室溫下12小時。當反應完成時，以硫代硫酸鈉(100毫升)使其淬滅，並將有機相進一步以另外100毫升硫代硫酸鈉，接著以$NaHCO_3$水溶液、5% NaOH (200毫升)，及最後以水洗滌。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得油狀物，使其藉矽膠層析純化，(5%至20% Et_2O/己烷)，而得11.44克反式-環氧化物**51b**與3.95克順式-環氧化物**51c**，係經單離(66:34比例)。

外消旋1-苄氧基-3-甲氧基環己烷-2-醇(51d)之形成

將順式-1-苄氧基)-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷**51c** (2.0克；9.8毫莫耳)在0.2N硫酸(9.8毫莫耳)與30毫升無水甲醇中之溶液，於室溫下攪拌30分鐘。將反應物以水稀釋，並以醚萃取。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得2.31克油狀物，將其直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

外消旋[1-苄氧基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷(51e)之形成

於1-苄氧基-3-甲氧基-環己烷-2-醇**51d** (2.31克，9.78毫莫耳)、第三-丁基-氯基二甲基-矽烷(2.21克，2.73毫升，14.66毫莫耳)在20毫升無水DMF中之溶液內，在室溫下，添加4H-咪唑(1.997克，29.33毫莫耳)與催化量之4-二甲胺基吡啶(0.12克，0.98毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。然後，將其以醚稀釋，以水、飽和檸檬酸水溶液，及再一次以水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將無色粗製油直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

外消旋[1-羥基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷

(51f)之形成

使外消旋[1-苄氧基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷**51e**之溶液(3.4克，9.7毫莫耳)溶於醋酸乙酯(50毫升)中，並於45 PSI之氫下以Pd-C 10%氫化1小時。使反應混合物於尼龍/玻璃纖維濾器上過濾，在真空中濃縮後，提供2.72克所要之產物**51f**。將此物質直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

外消旋[1-疊氮基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷(51g)之形成

於外消旋[1-羥基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷**51f** (2.5克；9.6毫莫耳)在60毫升無水THF中之溶液內，在室溫下，添加三苯膦(5.0克；19.2毫莫耳)、DIAD (3.9克；19.2毫莫耳)及疊氮化二苯基磷醯(5.3克；19.2毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌60小時。於真空中濃縮溶劑，且使所形成之油藉矽膠層析純化(10% Et_2O-己烷至醚梯度液)，而得2.57克所要之產物**51g**。

外消旋[1-胺基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷(51h)之形成

使外消旋[1-疊氮基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷**51g** (2.57克；6.3毫莫耳)在20毫升醋酸乙酯中之溶液，於45 PSI下，在帕爾氫化裝置中以Pd-C 10% (5莫耳%；Degussa)氫化1小時。使反應混合物於尼龍與玻璃纖維濾器上過濾，及在真空中濃縮，提供2.32克所要之產物**51h**，為白色固體。

外消旋N-((1-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲氧基環己基)-2-氯基-5-氟基嘧啶-4-胺(51i)之形成

於燒瓶中，放置外消旋[1-胺基-3-甲氧基-2-環己烷氧基]第三-丁基-二甲基矽烷**51h** (2.32克；6.26毫莫耳)。於其中添加MeCN與IPA

(1.5:1 v/v)至總體積為125毫升。於此溶液中，添加碳酸二鉀(4.32克，31.30毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘(以移除任何可能存在之水)。於此混合物中，添加2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(3.14克，18.78毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌60小時。使反應物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(20-100%醚/己烷梯度液)，而得2.27克純外消旋物化合物**51i**。

(1R,2S,6R)-2-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-6-甲氧基-環己醇(51j)之形成

於化合物外消旋N-((1-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲氧基環己基)-2-氯基-5-氟基嘧啶-4-胺**51i** (1.96克，5.03毫莫耳)在30毫升MeOH中之溶液內，添加p-TsOH (1.73克；10.06毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後濃縮至乾涸。使殘留物溶於EtOAc (125毫升)中，並以碳酸鉀1M水溶液(2 X 50毫升)，接著以鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，於SFC對掌異構物分離(50% EtOH-50% CO_2；10毫升/分鐘；100巴)後，獲得635毫克對掌性醇**51j**，為白色固體。

(1R,2S,6R)-2-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-6-甲氧基環己醇(51k)之形成

於微波管件中，放置5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.10克，0.23毫莫耳)。於其中添加乙腈(0.61毫升)，並使溶液以氮脫氧。於反應物中，添加(1R,2S,6R)-2-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-6-甲氧基-環己醇**51j** (0.04克，0.14毫莫耳)與鈀觸媒(24毫克)，接著為碳酸鈉水溶液(0.21毫升，2M溶液，0.41毫莫耳)。將反應物密封，並在微波反應器中加熱至120℃，歷經15分鐘。將反應物以醋酸乙酯(40毫升)稀釋，經過

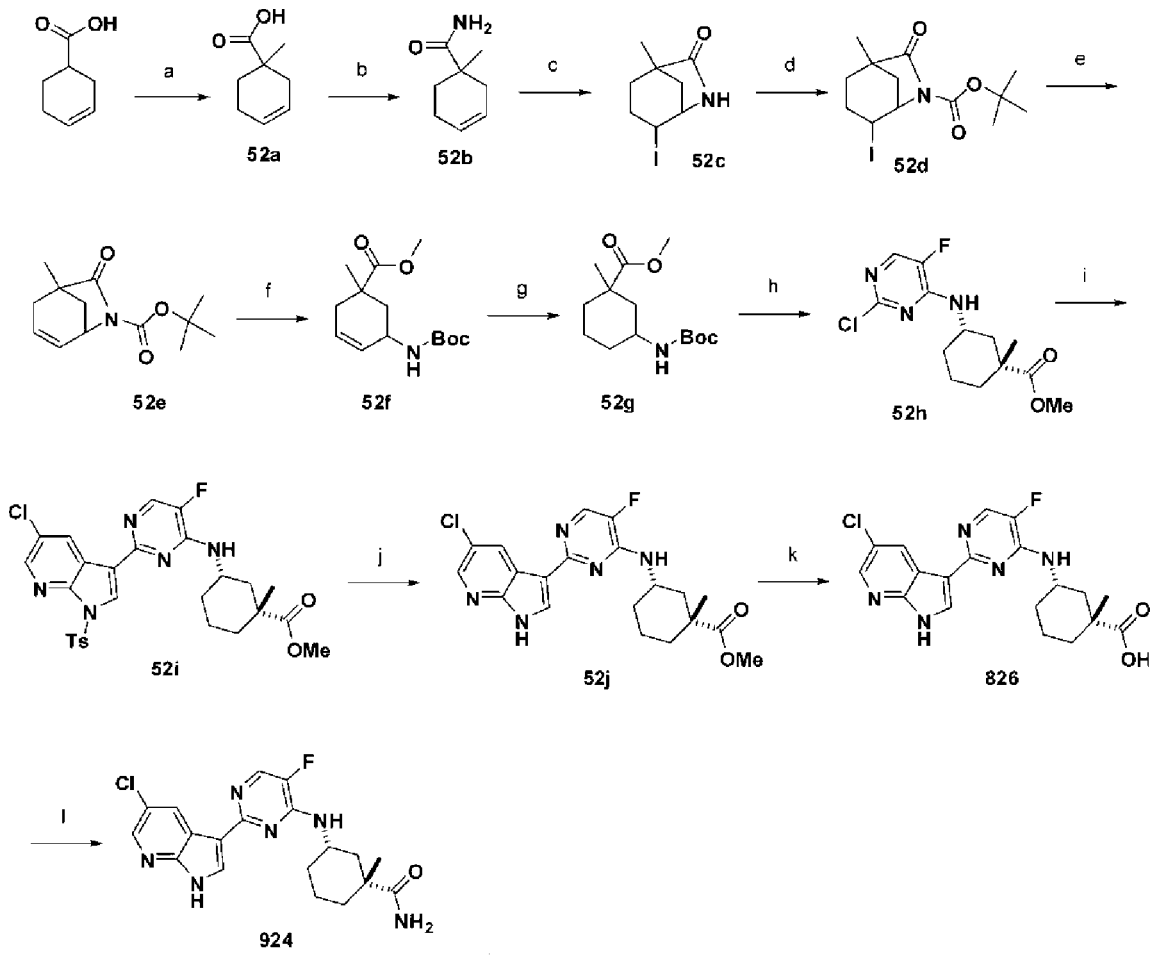
florisil過濾，及在真空中濃縮，獲得粗製物，為綠色固體。使其藉矽膠層析純化(20-75% EtOAc/己烷梯度液)。將所形成之產物直接使用於下一步驟中。

LCMS (M+1) = 546.35。

(1R,2S,6R)-2-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-6-甲氧基環己醇(831)之形成

於微波小玻瓶中，放置氮咧啉**51k** (0.050克；0.092毫莫耳)。於其中添加3毫升THF與0.9毫升0.8M LiOH。將小玻瓶密封，並在微波中加熱至120℃，歷經15分鐘。當反應完成時，以9當量之1N HCl (0.704毫升)使其中和，然後添加飽和$NaHCO_3$水溶液，且分離有機相，及裝填至矽膠上，以供純化，並以2% MeOH至12%梯度液溶離，歷經10分鐘(4克管柱)，提供34.5毫克(91%)所要之產物**831**。

一般圖式52



(a) LDA, 碘甲烷, THF, -78℃ (b) $SOCl_2$, DMF, CH_2Cl_2, 回流, 接著為NH_4OH (c) TMSOTf, 碘, Et_3N, 戊烷, CH_2Cl_2(d) Boc_2O, DMAP, CH_2Cl_2(e) 1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯, 甲苯, 回流(f) Cs_2CO_3, MeOH (g) H_2, Pd-C (5%), MeOH, 2天 (h) HCl, MeOH；2,4-二氯-5-氟基嘧啶, $^iPr_2NEt$, DMF；SFC對掌性分離(i) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, THF/H_2O, 回流(j) NaH, MeOH (k) LiOH, H_2O/MeOH (l) 六氟磷酸苯并三唑-1-基-[雙(二甲胺基)亞甲基]鎓, $^iPr_2NEt$, THF, NH_4Cl。

1-甲基環己-3-烯-1-羧酸(52a)之形成

於-78℃下，使N-異丙基丙-2-胺(50.1克，69.5毫升，495.5毫莫耳)溶於50毫升THF中。於此溶液中，添加正-丁基鋰(174.4毫升，在己烷中之2.5M溶液，436.0毫莫耳)。將所形成之溶液在-78℃下攪拌30分鐘。然後，於反應物中，添加環己-3-烯-1-羧酸(25.0克，198.2毫莫

耳)，並使反應物溫熱至60℃，歷經2小時。使反應物冷卻至室溫，且添加碘甲烷(29.5克，13.0毫升，208.1毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜，接著，以1N HCl使反應淬滅，直到pH值< 4為止。將粗產物於CH_2Cl_2與水中萃取。使有機相在真空中濃縮成黃色油(27克)，且使用之而無需進一步純化。

MS/RT：141.09 (M+H)/1.65

1-甲基環己-3-烯-1-羧醯胺(52b)之形成

在已溶於CH_2Cl_2(200毫升)中之1-甲基環己-3-烯-1-羧酸**52a** (54.0克，385.2毫莫耳)之溶液內，添加二氯化亞硫醯(56.2毫升，770.4毫莫耳)與1毫升DMF。使反應物溫熱至回流，歷經3小時，然後冷卻，及在真空中濃縮。使殘留物再溶於200毫升CH_2Cl_2中。於反應物中，慢慢添加氫氧化銨(148.2毫升，13M溶液，1.9莫耳)。將反應物攪拌過夜。將反應物於CH_2Cl_2與水中萃取。使有機相在真空中濃縮，並經由急驟式矽膠層析(EtOAc)純化，產生25克1-甲基環己-3-烯-1-羧醯胺。

MS/RT：139.96 (M+H)/2.66

4-碘基-1-甲基-6-氮雙環并[3.2.1]辛烷-7-酮(52c)之形成

使已溶於100毫升戊烷與CH_2Cl_2中之1-甲基環己-3-烯-1-羧醯胺**52b** (5.0克，35.9毫莫耳)之溶液冷卻至0℃，並以三乙胺(11.0毫升，79.0毫莫耳)與三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯(14.3毫升，79.0毫莫耳)連續處理。將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。經由吸量管移除下層。使上方戊烷層在真空中濃縮，且使所形成之殘留物溶於THF (100毫升)中。於經攪拌之反應物中，添加碘(20.1克，79.02毫莫耳)，及將反應物在室溫下攪拌過夜。於以Na_2SO_3與$NaHCO_3$使反應淬滅後，使反應物於CH_2Cl_2與水之間作分液處理。合併有機層，以Na_2SO_4脫水乾燥，在真空中濃縮成暗黃色油(9.5克)，使用之而無需進一步純

化。

MS/RT：266.06 (M+H)/2.39

4-碘基-1-甲基-7-酮基-6-氮雙環并[3.2.1]辛烷-6-羧酸第三-丁酯(52d)之形成

於4-碘基-1-甲基-6-氮雙環并[3.2.1]辛烷-7-酮**52c** (9.5克，35.8毫莫耳)在CH_2Cl_2(100毫升)中之溶液內，添加DMAP (0.2克，1.8毫莫耳)、三乙胺(15.0毫升，107.5毫莫耳)及碳酸第三-丁氧羰基第三-丁酯(7.8克，35.8毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜。將產物於CH_2Cl_2與水中萃取。在真空中濃縮有機層，並使殘留物經由矽膠層析純化(4:1己烷：EtOAc)，產生7.6克。

MS/RT：366.06 (M+H)/3.95

4-碘基-1-甲基-7-酮基-6-氮雙環并[3.2.1]辛-3-烯-6-羧酸第三-丁酯(52e)之形成

於4-碘基-1-甲基-7-酮基-6-氮雙環并[3.2.1]辛烷-6-羧酸第三-丁酯**52d** (7.6克，20.8毫莫耳)在100毫升甲苯中之溶液內，添加1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(6.2毫升，41.6毫莫耳)。使反應物溫熱至回流，並攪拌過夜。使反應物在真空中濃縮，且使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(4:1己烷：EtOAc)，產生4.9克所要之產物**52e**。

MS/RT：238.14 (M+H)/3.33

5-(第三-丁氧羰基胺基)-1-甲基環己-3-烯羧酸甲酯(52f)之形成

於1-甲基-7-酮基-6-氮雙環并[3.2.1]辛-3-烯-6-羧酸第三-丁酯**52e**，(4.93克，20.78毫莫耳)在MeOH (100毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(13.54克，41.56毫莫耳)。將反應物攪拌過夜，然後在真空中濃縮。使銫鹽與Et_2O一起沉澱，並過濾。使醚濾液蒸發，獲得5.5克黃色油，使用之而無需進一步純化。

MS/RT：270.17 (M+H)/3.64

5-(第三-丁氧羰基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯(52g)之形成

使5-(第三-丁氧羰基胺基)-1-甲基環己-3-烯羧酸甲酯**52f** (5.59克，20.75毫莫耳)溶於100毫升MeOH中。於經攪拌溶液中，添加5%鈀/碳(1.11克，10.38毫莫耳)，並將反應物於氫氣瓶下攪拌2天。經過矽藻土過濾反應物，且使濾液在真空中濃縮，及使用之而無需進一步純化。

MS/RT：272.24 (M+H)/3.62

(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基-環己烷羧酸甲酯(52h)之單離

將5-(第三-丁氧羰基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯**52g** (5.63克，20.75毫莫耳)在MeOH (20毫升)中之經攪拌溶液，以HCl氣體處理10分鐘。將所形成之溶液於室溫下攪拌1小時，然後濃縮至乾涸，並再溶於THF (50毫升)中。於反應混合物中，

連續添加$^{i}Pr_2NEt$ (10.84毫升，62.25毫莫耳)與2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(5.20克，31.12毫莫耳)。將反應物於回流下攪拌過夜，在真空中濃縮，及使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(1:1己烷：EtOAc)，產生2.2克外消旋產物，為黃色油。使300毫克外消旋3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯接受SFC對掌性分離，產生100毫克所要之產物**52h**，為黃色油。

MS/RT：302.16 (M+H)/3.68

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯(52i)之形成

於25毫升圓底燒瓶中，合併5毫升THF與1毫升水中之(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯**52h** (0.061克，

0.202毫莫耳)、5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.096克，0.222毫莫耳)、碳酸二鈉(0.064克，0.607毫莫耳)。使反應混合物經由氮氣流脫氣。於反應物中，添加肆三苯膦鈀(0) (0.021克，0.202毫莫耳)，並將反應物於回流下攪拌過夜。使反應物在真空中濃縮，且藉矽膠層析純化(4:1己烷：EtOAc)，產生85毫克所要之產物**52i**。

MS/RT：572.33 (M+H)/6.27

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯(52j)之形成

在室溫下，於(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯**52i** (0.085克，0.149毫莫耳)在10毫升MeOH中之經攪拌溶液內，添加NaH (0.004克，0.178毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌2小時，以固體NH_4Cl使反應淬滅。使混合物在真空中濃縮，及經由矽膠層析純化(3:1己烷：EtOAc)，產生55毫克所要之產物**52j**。

MS/RT：418.32 (M+H)/3.30

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸(826)

在已溶於MeOH (5毫升)與水(1毫升)中之(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己烷羧酸甲酯**52j** (0.035克，0.083毫莫耳)之溶液內，添加LiOH (0.004克，0.168毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2天，然後濃縮至乾涸。將殘留物以乙醇洗滌。使合併之乙醇洗液在真空中濃縮，產生30毫克所要之產物，為灰白色固體。

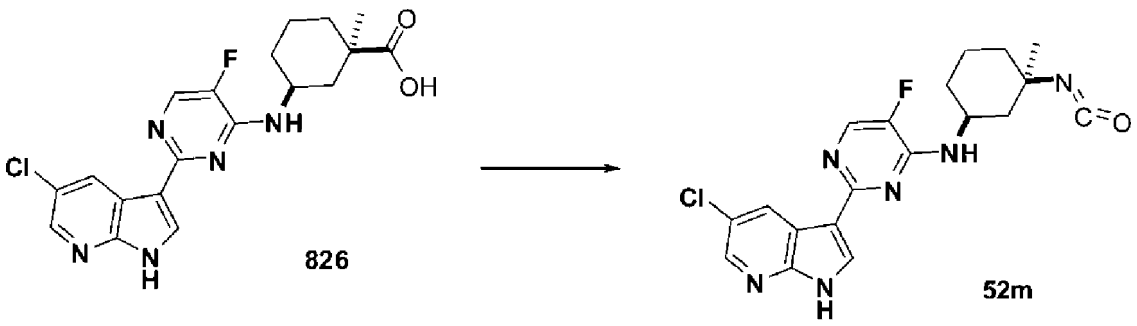
^{1}H NMR：(300 MHz, DMSO)δ12.34 (s, H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, H),

8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, H), 8.17-8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95-1.90 (m, H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44-1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, H) 及-0.00 (d, J = 1.0 Hz, H) ppm；MS/RT：404.24 (M+H)/3.39。

(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧醯胺(924)之形成

將(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧酸**826** (0.050克，0.108毫莫耳)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-[雙(二甲胺基)亞甲基]鎓(0.081克，0.216毫莫耳)及N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.075毫升，0.432毫莫耳)在5毫升THF中合併。然後，於反應物中，添加氨鹽酸鹽(0.002克，0.032毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌過夜。於減壓下濃縮後，使混合物藉逆相HPLC層析純化，產生3.3毫克所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, J = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)；LC/MS：403.34 (M+H), RT=1.77。

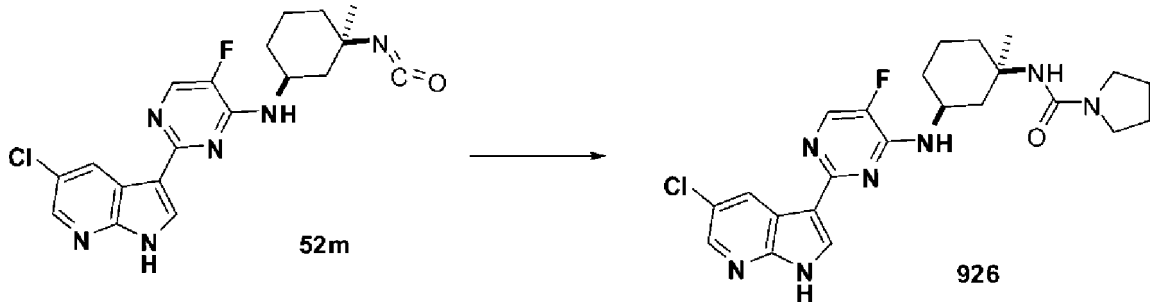


2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-異氰酸

基-3-甲基環己基)嘧啶-4-胺(52m)之形成

於(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-環己烷羧酸**826** (0.100克，0.216毫莫耳)與(疊氮基(苯氧基)磷醯基)氧基苯(0.093毫升，0.432毫莫耳)在10毫升甲苯中之溶液內，添加1毫升N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺。使反應物溫熱至回流過夜。使混合物濃縮至乾涸，並使殘留物藉矽膠層析(EtOAc)純化，產生40毫克所要之產物，為白色泡沫物。

MS/RT：401.23 (M+H)/3.89

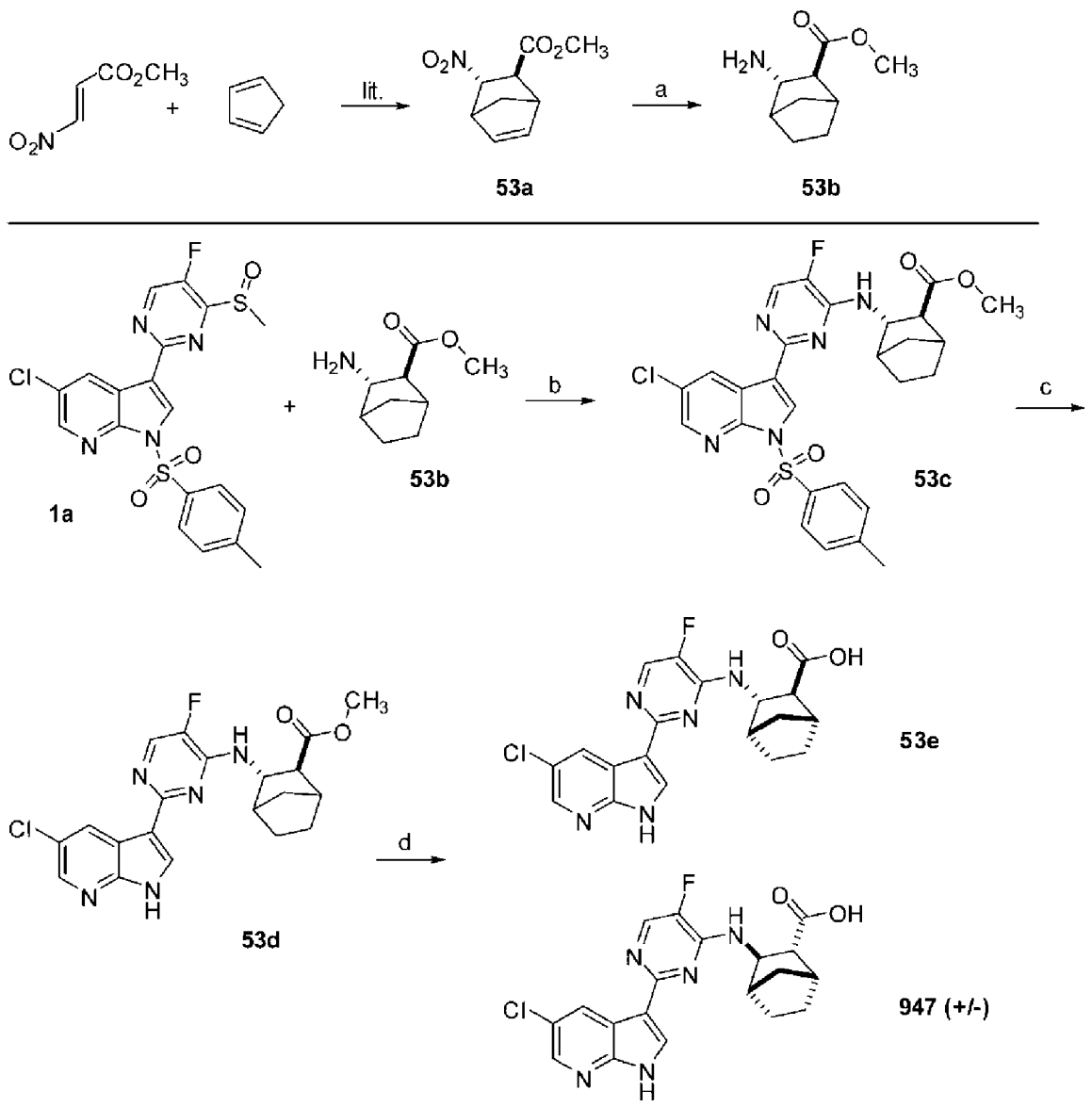


N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(926)之形成

將2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-異氰酸基-3-甲基環己基)嘧啶-4-胺**52m** (0.035克，0.087毫莫耳)在3毫升NMP與0.5毫升四氫吡咯中之溶液，於微波中溫熱至200℃，歷經30分鐘。然後，使反應物在真空中濃縮，並藉逆相HPLC層析純化，產生8.7毫克所要之產物，為黃褐色固體。

^{1}H NMR：(300.0 MHz, MeOD)δ8.76 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, J = 5.1 Hz, H), 4.64-4.56 (m, 4H), 3.38-3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.46 (m, H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, J = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, J = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H)及1.61 (d, J = 12.8 Hz, H) ppm；MS/RT：472.38。

一般圖式53



(a) H_2, Pd-C, MeOH；(b) Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135℃；(c) NaOMe, MeOH, DCM；(d) NaOH, MeOH, THF。

(+/-)-2,3-反式-3-硝基雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(53a)之形成

此化合物係按照：Chang, Linda L.；Truong, Quang；Doss, George A.；MacCoss, Malcolm；Lyons, Kathryn；McCauley, Ermengilda；Mumford, Richard；Forrest, Gail；Vincent, Stella；Schmidt, John A.；Hagmann, William K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17(3)*, 597-601中所述之文獻程序製成，為反式異構物之混合物(內向：外向= 84:16)。

(+/-)-2,3-反式-3-胺基雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53b)之形成

將(+/-)-2,3-反式-3-硝基雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯**53a** (0.32克，1.62毫莫耳)與Pd-C (10%)在MeOH中之混合物滌氣，並置於H_2大氣(50 PSI)下，及振盪過夜。使混合物經過矽藻土過濾，在真空中濃縮，並與CH_3CN共沸兩次，以移除微量MeOH。

粗製混合物之^1H NMR顯示內向與外向產物(84:16 =內向：外向)兩者存在，將其直接取至下一反應，無需進一步純化。

(+/-)-2,3-反式-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53c)之形成

將5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.46克，1.00毫莫耳)與(+/-)-反式-3-胺基雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯**53b** (0.27克，1.60毫莫耳) (84:16 =內向：外向)及剛磨碎之Na_2CO_3(0.32克，2.99毫莫耳)在THF (3.7毫升)與CH_3CN (1.2毫升)中之混合物於微波中加熱至120℃，歷經20分鐘。過濾反應混合物，並將固體以Et_2O與THF沖洗。使有機層在真空中濃縮，以提供粗產物，使其藉矽膠層析純化(0-40% EtOAc/己烷梯度液)，提供所要之產物(352毫克)，為反式-內向與反式-外向異構物之不可分離混合物(內向：外向= 85:15)，如藉NMR所顯示。

LC/MS R_t= 6.13分鐘, (M+H) 570.34。

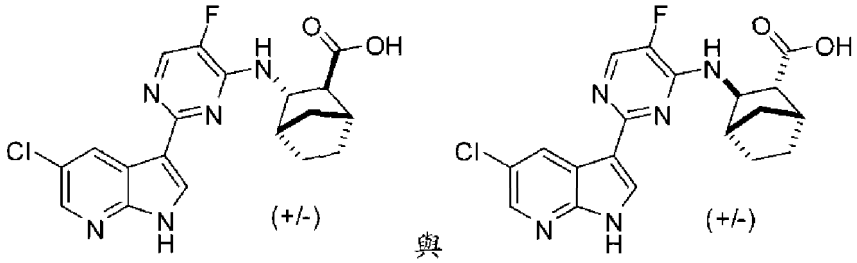
(+/-)-2,3-反式-內向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)與(+/-)- 2,3-反式-外向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)

於反式-內向-與反式-外向-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯**53c** (0.18克，0.31毫莫耳)在MeOH (3毫升)與CH_2Cl_2(1毫升)中之溶液內，添加NaOMe (3毫升，25% w/v，13.88毫莫耳)。90秒後，添加NH_4Cl溶液(5毫升)，以使反應淬滅。使混合物於NH_4Cl水溶液(半飽和)與EtOAc之間作分液處理。再一次萃取水層，並將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，0-15% MeOH-DCM梯度液)，獲得所要之產物，為混合物(白色固體)：112毫克。^1H NMR顯示所要之產物存在，為內向與外向異構物之混合物(內向：外向= 84:16)，將其繼續採用至水解步驟。

(+/-)-2,3-反式-外向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)：較少異構物(外向)：LC/MS (方法：m117) R_t= 3.17分鐘, (M+H) 416.27。

(+/-)-2,3-反式-內向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)：主要異構物(內向)：LC/MS (方法：m117) R_t= 3.49分鐘, (M+H) 416.27。



946 (+/-) **947 (+/-)**

(946) (+/-)-2,3-反式-內向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸與(947) (+/-)-2,3-反式-外向-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸

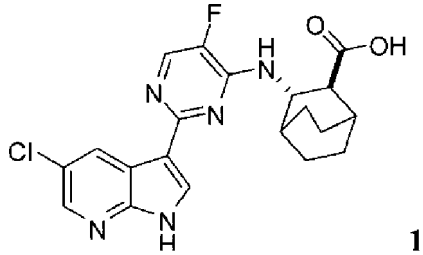
於起始甲基酯類**53d** (0.076克，0.183毫莫耳) (84:16 =內向：外向)在THF (0.60毫升)與MeOH (0.10毫升)中之經攪拌溶液內，添加

NaOH (0.10毫升，2M，0.201毫莫耳)。反應進展係藉TLC監控。30分鐘後，添加另外之NaOH (0.18毫升，2M溶液，0.37毫莫耳)與MeOH (0.18毫升)。將混合物於室溫下再攪拌16小時。以HCl (1M)使混合物中和，及在真空中濃縮。藉製備型HPLC純化，提供52毫克主要異構物(**946**)與11毫克較少異構物(**947**)，為鹽酸鹽。

(946)主要(內向)異構物：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H)及1.77-1.51 (m, 5H) ppm；LC/MS R_t= 3.51, (M+H) 402.32。

(947)較少(外向)異構物：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79-1.49 (複雜之m, 2H)及1.51 (經包埋之d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm；LC/MS R_t= 3.42, (M+H) 402.32。

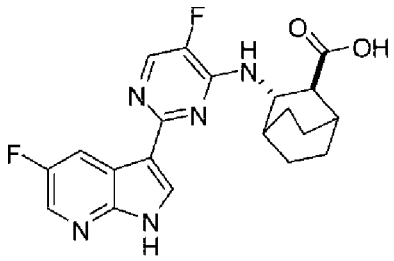
(1184) (2S,3S)-3-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)雙環并[2.2.2]辛烷-2-羧酸



1184

化合物**1184**係以如上文關於化合物**946**與**947**所述之類似方式製成。

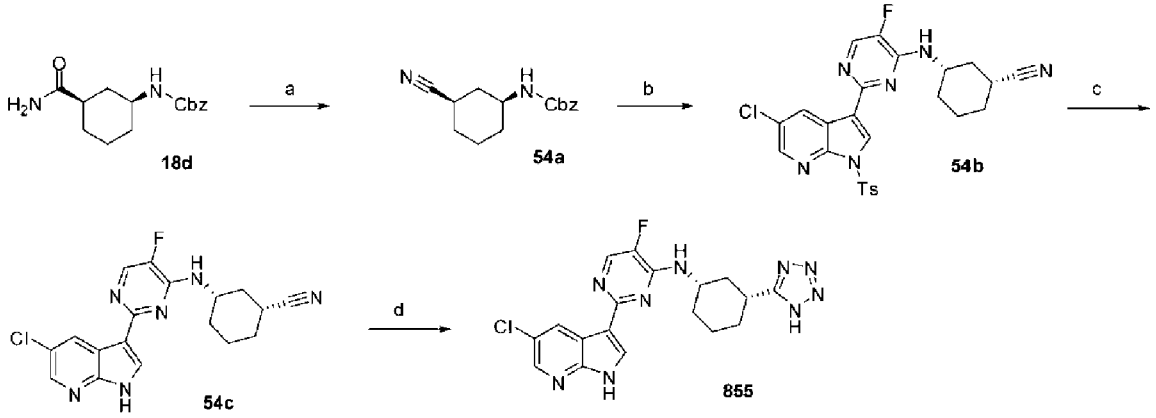
(1070) (2S,3S)-3-((2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)雙環并[2.2.2]辛烷-2-羧酸



1070

化合物**1070**係以如上文關於化合物**946**與**947**所述之類似方式製成。

一般圖式54



(a) 氯化氰, DMF, 0℃，(b) $Pd(OH)_2$/碳, H_2；5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $^iPr_2NEt$/THF, 45℃，(c) Na/MeOH，(d) $(n\text{-}Bu)_2SnO$, $TMSN_3$, 甲苯, 110℃。

(1S,3R)-3-氰基環己基胺基甲酸苄酯(54a)之形成

將N-[(1S,3R)-3-胺甲醯基環己基]胺基甲酸苄酯**18d** (0.69克，2.50毫莫耳)在DMF (10毫升)中之懸浮液，於0℃下，以2,4,6-三氯-1,3,5-三吩(0.61克，3.29毫莫耳)處理，並將其攪拌，同時慢慢溫熱至室溫。20分鐘後，溶液係於顏色上變成金色。1小時後，沉澱物已形成。再攪拌3小時，然後，以冰水(100毫升)使反應淬滅，並以CH_2Cl_2(2 x 125毫升)萃取，接著以1N HCl (100毫升)洗滌。使有機層在真空中濃縮，而得730毫克殘留物，將其使用矽膠墊(45毫升)純化，使用30% EtOAc/己烷作為溶離劑，於真空乾燥後，獲得621毫克白色固體。

^1H NMR (300 MHz, CDCl3)δ7.45-7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.67

(s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.66-2.32 (m, 2H), 2.16-1.79 (m, 3H), 1.52-1.03 (m, 4H)。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷甲腈(54b)之製備

使N-[(1S,3R)-3-氰基環己基]胺基甲酸苄酯(0.26克，1.02毫莫耳)溶於THF (15毫升)中，並以0.13克20% Pearlman氏觸媒(50重量%潮濕)處理。使此懸浮液以氫脫氣2分鐘，然後置於靜態氫大氣下。135分鐘後，TLC顯示無殘留之起始物質。使此懸浮液經過矽藻土過濾，以THF洗滌，並以氮脫氣，接著添加$^{i}Pr_2NEt$ (0.21毫升，1.23毫莫耳)與5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**1a** (0.48克，1.02毫莫耳)。將混合物在45℃下攪拌過夜，然後濃縮至乾涸，吸附於矽膠上，及藉矽膠層析純化，使用0-60% EtOAc/己烷梯度液，而得293毫克白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 3H), 7.37-7.23 (m, 2H), 5.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.75 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.78-1.43 (m, 4H), 1.26 (s, 1H)。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷甲腈(54c)之製備

使(1R,3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷甲腈**54b** (0.29克，0.55毫莫耳)懸浮於MeOH (15毫升)中，並添加鈉金屬，且將混合物在45℃下加熱。於化合物之進展中，鈉係溶解。將混合物攪拌，直到完成為止，藉TLC與LCMS。濃縮至減體積，然後，以1:1飽和NH_4Cl水溶液：水混

合物(1毫升)使反應淬滅，接著濃縮至乾涸。將殘留物以EtOAc稀釋，並以水與鹽水洗滌。使有機層在真空中濃縮，而得0.3克黃色固體，使其吸附於矽膠上，並使用40克isco管柱，以下述梯度液純化，使用20% MeOH：DCM作為溶離劑：0-25%/6分鐘保持4分鐘；25-50%/4分鐘保持9分鐘，而得146毫克白色固體。LCMS (具有甲酸之10-90% MeOH：水)。LCMS RT 4.01 ES+ 371, ES- 369。

(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧醯胺(847)之製備

將(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷甲腈之試樣以4N HCl/二氧陸圜處理，並於78℃下加熱過夜。濃縮至乾涸，然後，以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅，且添加CH_2Cl_2，以獲得漿液。過濾，並以CH_2Cl_2萃取。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得189毫克橘色殘留物，將其藉矽膠層析純化(0-10% MeOH：CH_2Cl_2梯度液)，而得9.9毫克固體：LCMS (具有甲酸之10-90% MeOH：水)：RT 3.79分鐘ES+ 389。

N-((1S,3R)-3-(1H-四唑-5-基)環己基)-2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(855)之製備

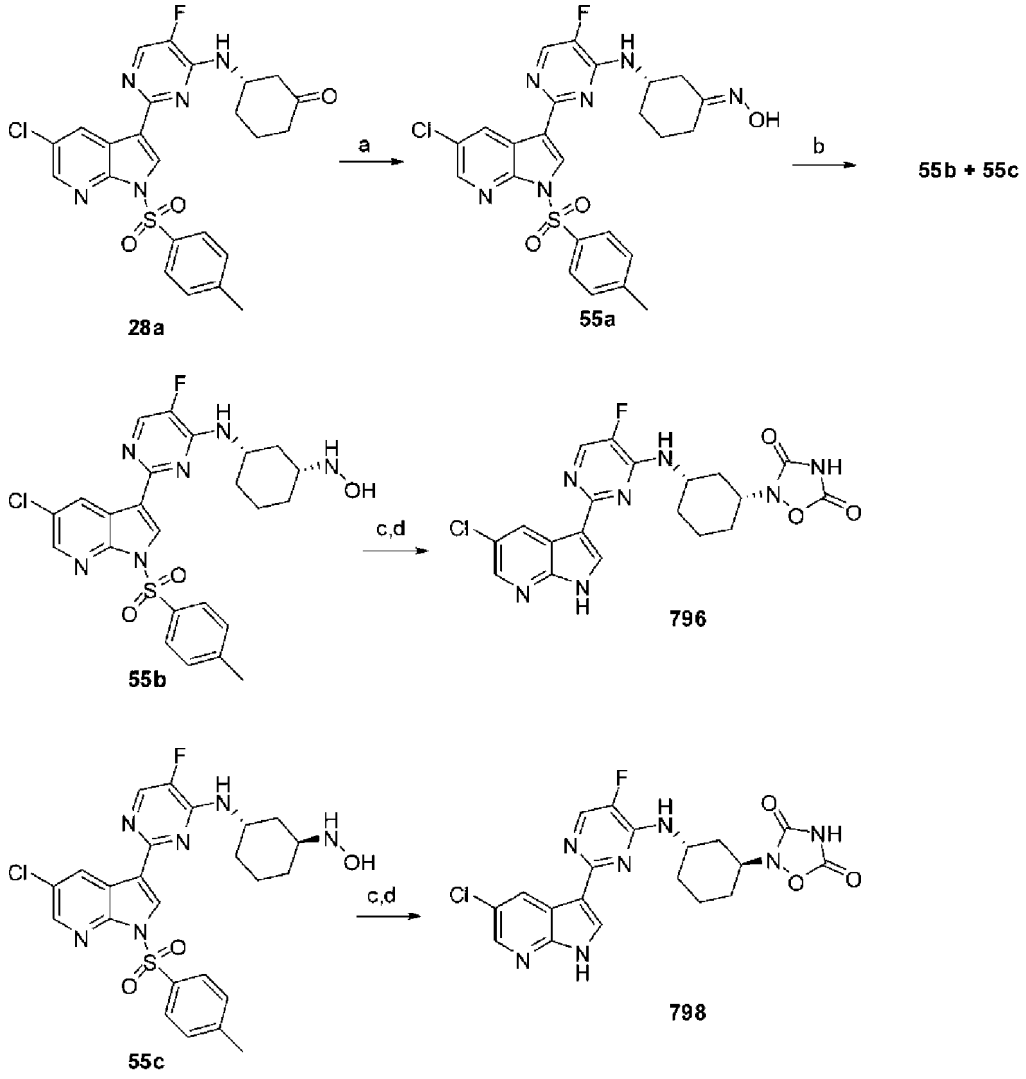
將二丁基(酮基)錫(0.016克，0.064毫莫耳)與(1R,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己烷-甲腈(**54c**) (0.043克，0.107毫莫耳)在甲苯(3毫升)中之懸浮液以疊氮基(三甲基)矽烷(0.200毫升，1.507毫莫耳)處理。將混合物於密封管中在120℃下加熱過夜。使混合物吸附至矽膠上，並藉矽膠層析純化(含有0.5% AcOH改質劑之20% MeOH：DCM之25-50%梯度液)。使合併之溶離份濃縮至乾涸，

獲得殘留物，將其以醚研製，然後在真空及45℃下乾燥，而得44毫克

黃色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41-8.04 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54-3.06 (m, 3H), 2.67-2.31 (m, 1H), 2.23-1.33 (m, 6H)。

一般圖式55



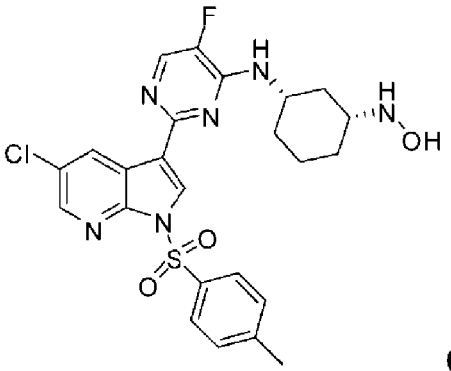
(a) 羥胺-HCl, EtOH；(b) 5-乙基-2-甲基-吡錠硼烷, HCl, MeOH；(c) 氯化N-(酮基亞甲基)胺甲醯, THF；(d) NaOMe, MeOH。

(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)環己酮肟(55a)之形成

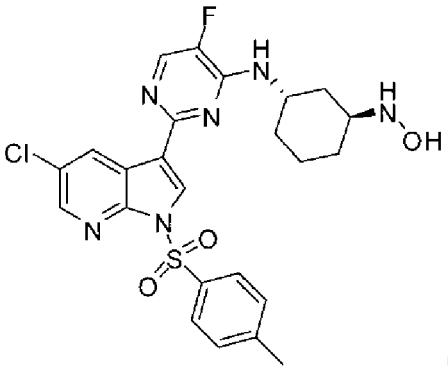
於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮(0.41克，0.81毫莫耳)在EtOH (8.2

毫升)中之溶液內，添加羥胺鹽酸鹽(0.11克，1.61毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後，使混合物溫熱至70℃，歷經15分鐘。使反應混合物在真空中濃縮，懸浮於EtOAc-DCM中，以半飽和鹽水洗滌(2x)，及經過SiO_2填充柱過濾。使所形成之殘留物與CH_3CN共沸(2x)，以提供灰白色粉末，使用之而無需進一步純化。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 0.6H), 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 4H)及1.66-1.59 (m, 2H) ppm；LC/MS (方法：m120) R_t= 3.90分鐘, (M+H) 529.44。



(55b)與



(55c)

2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羥胺基)環己基)嘧啶-4-胺(55c)與2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3S)-3-(羥胺基)環己基)嘧啶-4-胺(55b)：

於(S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己酮肟(0.20克，0.38毫莫耳)與HCl (0.19毫升，6M，1.134毫莫耳)在MeOH (10毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加(5-乙基-2-甲基-吡錠硼烷(0.12毫升，0.76毫莫耳)。30分鐘後，以$NaHCO_3$使反應淬滅。將混合物連續以Et_2O、EtOAc、CH_2Cl_2及EtOAc萃取。將各有機部份以鹽水洗滌，並使合併之有機層以Na_2SO_4脫水

乾燥，過濾，及在真空中濃縮。急驟式層析(SiO_2，20-100% EtOAc-己烷)

，提供順式-**4** (74毫克)與反式-**3** (64毫克)異構物。

2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3S)-3-(羥胺基)環己基)嘧啶-4-胺(立體異構物-3)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.93 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H)及1.44-1.12 (m, 3H) ppm；LC/MS RT = 3.64分鐘, (M+H) 531.47。

2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羥胺基)環己基)嘧啶-4-胺(立體異構物-4)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.83 (m, 4H)及1.69-1.60 (m, 4H) ppm；LC/MS RT = 3.67分鐘, (M+H) 531.47。

2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基-胺基)環己基)-1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮(796)

於2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羥胺基)環己基)嘧啶-4-胺**55b** (0.072克，0.136毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內，在0℃下，添加氯化N-(酮基亞甲基)胺甲醯(0.014毫升，0.176毫莫耳)。白色固體立即形成。使漿液振盪，並音振，以製成均勻懸浮液/漿液。然後添加CH_2Cl2 (1毫升)，以幫助漿液溶劑合物化。135分鐘後，將混合物以NaOMe (2毫升，25% w/v)處理。2分鐘後，以飽和NH_4Cl使混合物淬滅，且以1M HCl酸化。將混

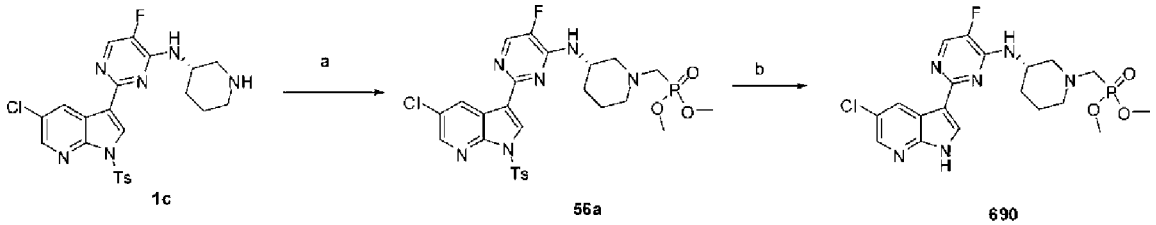
合物以EtOAc萃取(3x)，並使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。製備型HPLC係提供所要之產物(25毫克)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H)及1.89-1.78 (m, 3H) ppm；LC/MS RT = 3.12分鐘, (M+H) 446.45。

2-((1S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)-1,2,4-㗁二唑啶-3,5-二酮(798)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10- 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H)及1.50 (m, 1H) ppm；LC/MS RT = 3.37分鐘, (M+H) 446.34。

一般圖式56



(a) 聚甲醛，甲氧基膦酸基氧基甲烷，4A分子篩，甲苯，90℃，(b) NaOMe, MeOH。

(S)-(3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)甲基膦酸二甲酯(56a)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (2.00克，3.99毫莫耳)在無水甲苯中之溶液內，添加4埃分子篩與甲氧基膦酸基氧基甲烷(0.97克，0.81毫升，8.78毫莫耳)。當在氮氣下攪拌時，分次添加聚甲醛(0.90克，9.98毫莫耳)。將混合物於90℃下加熱90分鐘。使反應物冷卻至室

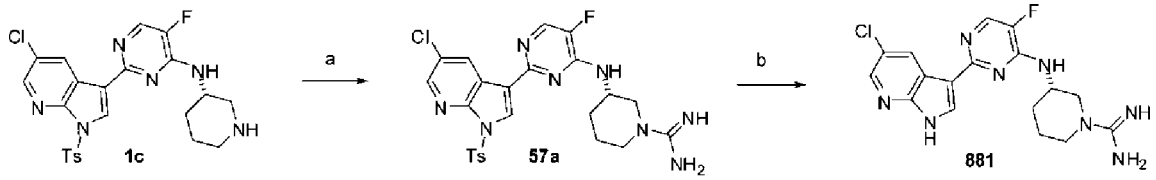
溫，以飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，以EtOAc萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，使用0-10% MeOH/CH2Cl2梯度液，而得2.0克所要之產物。LCMS RT = 4.47 (M+H) 623.3。

(S)-(3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-基)甲基膦酸二甲酯(690)之形成

於2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N-[(3S)-1-(二甲氧基磷醯基甲基)-3-六氫吡啶基]-5-氟基-嘧啶-4-胺**56a** (1.00克，1.61毫莫耳)在MeOH (40毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(20毫升，25% w/v，92.55毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。於減壓下移除所有揮發性物質，且將所形成之殘留物以飽和NH_4Cl水溶液稀釋，及以CH_2Cl_2萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化，使用0-10% MeOH：CH_2Cl_2梯度液，提供270毫克白色固體。

^1H NMR (300.0 MHz, DMSO)δ12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21- 3.16 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.80- 1.60 (m, 2H)及1.47-1.35 (m, 1H) ppm；LCMS RT = 3.84 (M+1) 469.47。

一般圖式57



(a) 吡唑-1-羧甲脒鹽酸鹽, $^iPr_2NEt$, 4A分子篩, 甲苯, 90℃ (b) NaOMe, MeOH。

((S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-

氟基-嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧醯亞胺醯胺(57a)之形成

於吡唑-1-羧甲脒鹽酸鹽(0.12克，0.80毫莫耳)與2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-六氫吡啶基]嘧啶-4-胺**1c** (0.40克，0.80毫莫耳)在DMF (0.9毫升)中之溶液內，添加 $^{i}Pr_2NEt$ (0.14毫升，0.80毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物於水中稀釋，過濾，以另外之水，接著以醚洗滌。使濾液在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，使用5-20% MeOH/CH_2Cl_2梯度液(產物係以20% MeOH溶離)，而得190毫克所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 8.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, J = 9.0 Hz, 6H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 24.5, 13.9 Hz, 2H)；LCMS RT = 3.07 (M+1) 543.34。

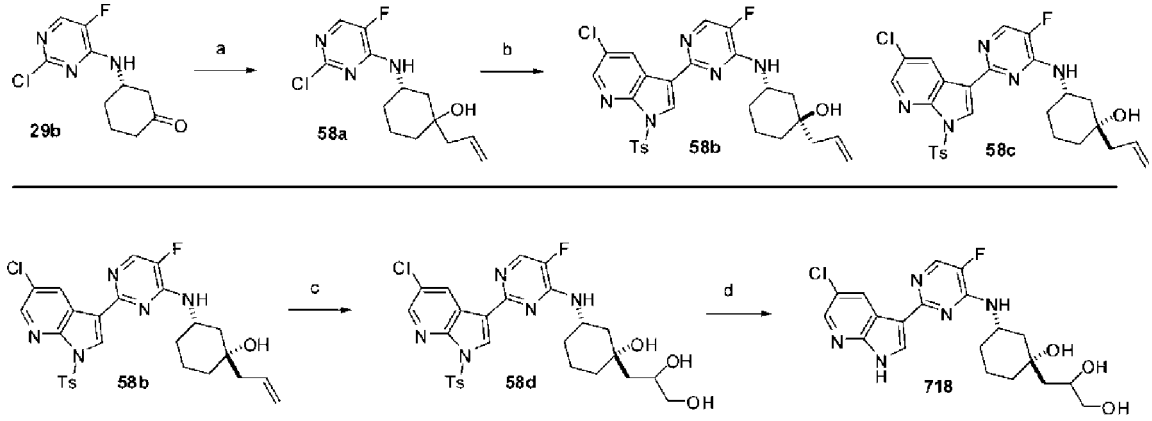
(S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)六氫吡啶-1-羧醯亞胺醯胺(881)之形成

於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]六氫吡啶-1-羧甲脒**57b** (0.18克，0.32毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(3毫升，25% w/v，13.88毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌。5分鐘後，使混合物於真空中濃縮成淡黃色固體。使粗製殘留物經由製備型HPLC純化(MeOH/1% HCl水溶液)，而得所要之產物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s,

3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81-1.57 (m, 2H)；LCMS RT = 2.03 (M+1) 389.27。

一般圖式58



(a) 3-溴基丙-1-烯, Zn粉, DMF，(b) 5-氯基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, 乙腈, 水, 120℃, 微波，(c) OsO_4, 吡啶, 4-甲基嗎福啉-N-氧化物, 第三-丁醇, 水, THF, 120℃，(d) NaOMe, MeOH。

(3S)-1-烯丙基-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(58a)之形成

於(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮**29b** (0.60克，2.46毫莫耳)與3-溴基丙-1-烯(0.43毫升，4.92毫莫耳)在DMF中之溶液內，添加Zn粉(0.32克，4.92毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌3天。將混合物於飽和NH_4Cl水溶液中稀釋，以EtOAc萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌兩次，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化，使用0-50% EtOAc/己烷梯度液，而得553毫克所要之產物**58a**，為油狀物。LC/MS -相應於兩種非對映異構產物之兩個吸收峰：286.4 (M+H), RT = 3.41與3.78。

(1R,3S)-1-烯丙基-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇與(1R,3S)-1-烯丙基-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己醇(58b與58c)之形成

於微波管件中，放置乙腈(12毫升)與Na_2CO_3(1.65毫升，2M水溶液，3.31毫莫耳)中之5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.57克，1.32毫莫耳)與(3S)-1-烯丙基-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己醇**58a** (0.32克，1.10毫莫耳)。使混合物以氮脫氧15分鐘。於混合物中，添加肆三苯膦鈀(0) (0.03克，0.02毫莫耳)。將反應物密封，並加熱至120℃，歷經20分鐘。將混合物以鹽水稀釋，以CH_2Cl_2萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物經由矽膠層析純化，使用10-60% EtOAc/己烷梯度液，而得兩種非對映異構物：

非對映異構物1 (較具極性光點-**58c**)：LCMS RT = 4.45分鐘, (M+H) = 556.48

非對映異構物2 (較低極性光點-**58b**)：LCMS RT = 4.48分鐘, (M+H) = 556.48

3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙烷-1,2-二醇(58d)之形成

於(3S)-1-烯丙基-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己醇**58c** (0.30克，0.54毫莫耳)在2-甲基-2-丙醇(9.23毫升)、THF (3.69毫升)及水(1.85毫升)中之溶液內，添加吡啶(0.09毫升，1.08毫莫耳)與四氧化鋨(0.27毫升，2.5% w/v，0.03毫莫耳)及4-甲基嗎福啉N-氧化物(0.07毫升，0.65毫莫耳)。將反應混合物加熱至80℃，歷經20小時。在冷卻至室溫後，將混合物

於飽和亞硫酸氫鈉水溶液中稀釋，並以20%異丙醇/CH_2Cl_2萃取兩次。將合併之有機相以更多飽和亞硫酸氫鈉水溶液洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物經由矽膠層析純化，使用5-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度液，而得175毫克所要之產物，為外消旋混合物**58d**。

^{1}H NMR (d6-DMSO)δ8.77 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.6, 13.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H)及1.57-1.46 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 4.31 (M+H) 590.5。

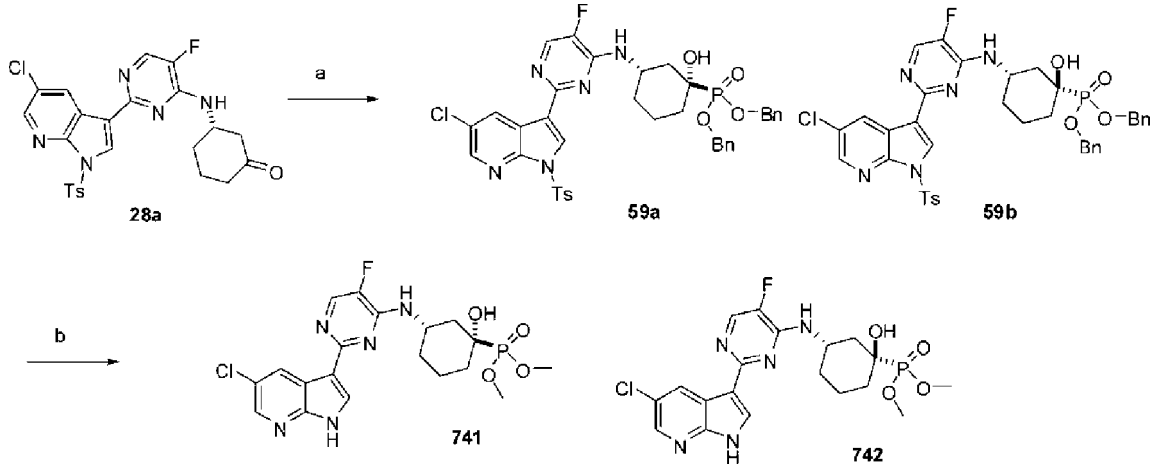
3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙烷-1,2-二醇(718)之形成

於3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙烷-1,2-二醇**58d** (0.11克，0.18毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(2毫升，25% w/v溶液，9.26毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌。20分鐘後，將反應混合物以飽和NH_4Cl水溶液稀釋，且以20% IPA/CH_2Cl_2萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。經由矽膠層析純化，使用5-20% MeOH：CH_2Cl_2梯度液，而得56毫克白色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO)δ12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86

(m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 4H)及1.59-1.45 (m, 4H) ppm；LCMS RT = 3.71 (M+1) 436.48。

一般圖式59



(a) 苄氧基膦酸基氧基甲苯, 三乙胺, 95℃, 微波，(b) NaOMe, MeOH。

(1S,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基膦酸二苄酯與(1R,3S)- 3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基膦酸二苄酯(59a與59b)之形成

於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮**28a** (0.40克，0.78毫莫耳)在苄氧基膦酸基氧基甲苯(2.58毫升，11.67毫莫耳)中之溶液內，添加三乙胺(0.22毫升，1.56毫莫耳)。將反應混合物加熱至95℃，歷經15小時。將混合物以飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，以EtOAc萃取，以飽和$NaHCO_3$水溶液再一次洗滌。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮成白色固體。使粗產物經由矽膠層析純化，使用0-10% MeOH/CH_2Cl_2梯度液，而得518毫克非對映異構物之混合物，其含有一部份苄氧基膦酸基甲苯。將混合物使用於下一步驟，無需進一步純化。LCMS RT = 4.6 (M+H) 776.32。

(1S,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-

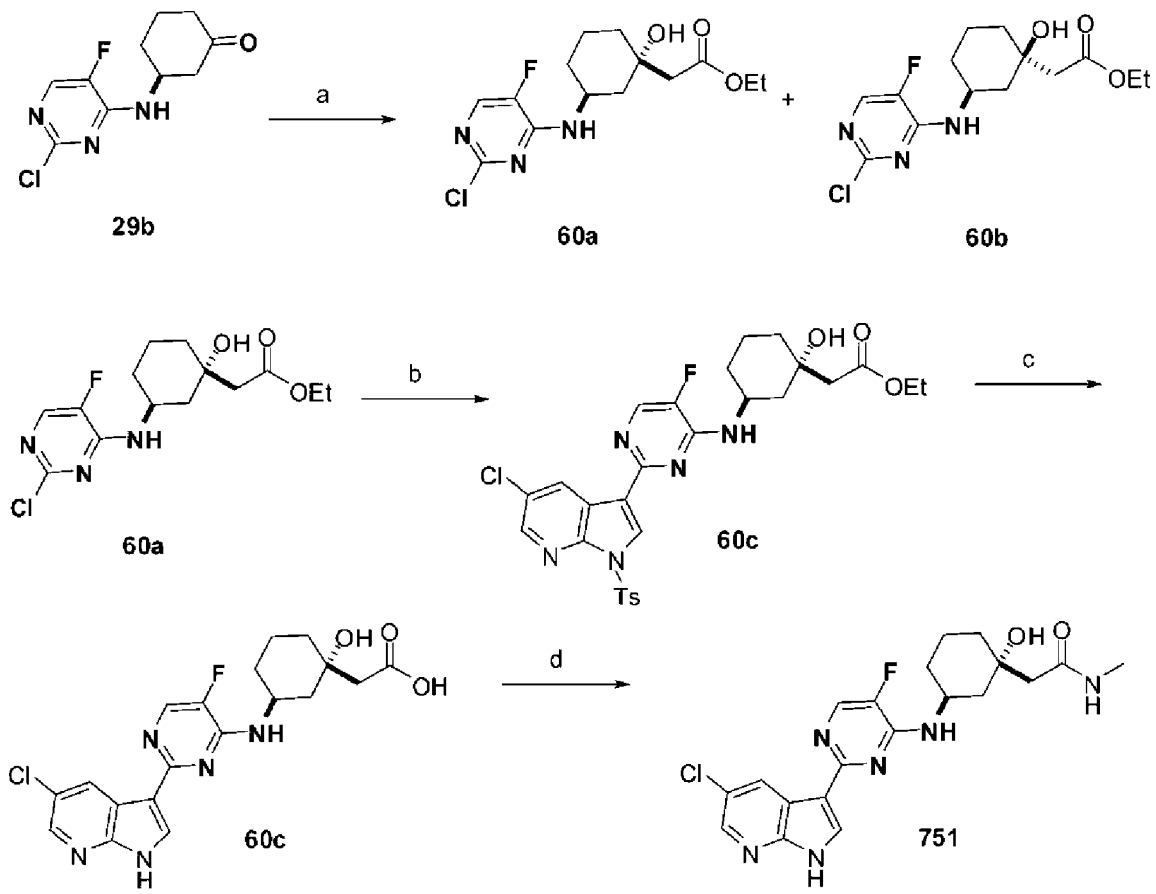
基胺基)-1-羥基環己基膦酸二甲酯與(1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基膦酸二甲酯(741、742)之形成

於(1R,3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-二苄基氧基磷醯基-環己醇與(1S,3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-二苄基氧基磷醯基-環己醇在MeOH中之溶液內，添加甲醇鈉，並將反應物在室溫下攪拌。15分鐘後，將反應混合物以飽和NH_4Cl水溶液稀釋，且以20% IPA/CH_2Cl_2萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化，使用0-5% MeOH：CH_2Cl_2，以溶離不純物，5%-10%，以溶離底部兩個光點。

非對映異構物1 [**741**]：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 6H)；LCMS RT = 3.82 (M+1) 470.5。

非對映異構物2 [**742**]：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55-4.36 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.71-1.41 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 1H)；LCMS RT = 3.70 (M+1) 470.5。

一般圖式60



2-((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基-環己基)乙酸乙酯(60a)之形成

將鋅粉(1.61克，24.62毫莫耳)於N_2下以加熱槍加熱。添加THF (8.0毫升)，然後添加氯基(三甲基)矽烷(0.63毫升，4.93毫莫耳)在THF (8.0毫升)中之溶液，並在室溫下攪拌15分鐘，然後加熱至回流。於冷卻至室溫後，將2-溴基醋酸乙酯(2.73毫升，24.62毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液慢慢添加至鋅混合物中。接著，添加(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮**29b** (2.00克，8.21毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液。使混合物回流2小時，然後在真空中濃縮。添加EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液，並將產物以另外之EtOAc萃取(3x)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)，分離2種產物。第一個吸收峰為**60a** (2.05克，6.18毫莫耳，75%)。LCMS+：332.20在3.57分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸乙酯(60c)之形成

於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.31克，0.72毫莫耳)在乙腈(6.0毫升)中之溶液內，添加2-((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基-環己基)乙酸乙酯**60a** (0.20克，0.60毫莫耳)，並在N_2下脫氣。添加Na_2CO_3(0.90毫升，2M，1.81毫莫耳)，接著為$Pd(PPh_3)_4$(0.10克，0.09毫莫耳)。將反應物密封，並於120℃下微波30分鐘。使此物質在減壓下濃縮，然後於EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液中稀釋，接著以另外之EtOAc萃取(3x)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將此物質於DCM中稀釋，並進行矽膠層析(己烷：EtOAc)，獲得217毫克產物**60c**。LC MS+：602.49在4.62分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸(60d)之形成

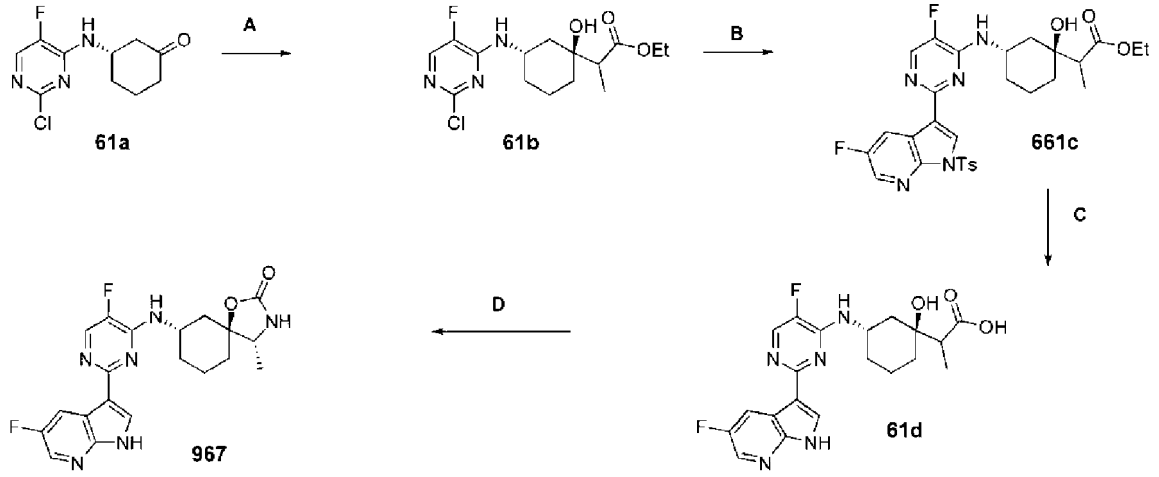
於2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸乙酯**60c** (0.14克，0.22毫莫耳)在THF (5.0毫升)中之溶液內，添加LiOH (1.12毫升，1M水溶液，1.12毫莫耳)。將反應物在130℃下微波30分鐘，以HCl (0.56毫升，2M，1.12毫莫耳)中和，並於減壓下濃縮，在甲苯中稀釋，及濃縮(2x)，而得**60d**，使用之而無需進一步純化。LC MS+：420.30在3.05分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)-N-甲基乙醯胺(751)之形成

於2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧

啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸**60d** (0.032克，0.076毫莫耳)在MeCN (1.6毫升)與DMF (1.6毫升)中之溶液內，添加HATU (0.058克，0.152毫莫耳)、甲胺(0.154毫升，2M溶液，0.305毫莫耳)及$^{i}Pr_2NEt$ (0.053毫升，0.305毫莫耳)。將反應物加熱至60℃過夜，然後在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉逆相HPLC純化(水/HCl：MeOH)。合併純溶離份，及在真空中濃縮，而得29毫克**751**，為HCl鹽。

一般圖式61



2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙酸乙酯(61b)之形成(步驟A)：

將鋅粉(1.21克，18.47毫莫耳，3當量)於N_2下以加熱槍加熱。添加THF (6.0毫升)，然後添加氯基(三甲基)矽烷(0.47毫升，3.69毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液，並在室溫下攪拌15分鐘，接著加熱至回流，及冷卻。將2-溴基丙酸乙酯(3.34克，18.47毫莫耳)與(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮(**61a**) (1.50克，6.16毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液慢慢添加至鋅混合物中。使此混合物回流2小時，然後在真空中濃縮。添加EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液，並將產物以EtOAc萃取(3x)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)，分離2種產物。第一種產物係在20-35%醋酸乙酯下溶離，且第二種產物係在35-40%下溶離。使第2種產物之溶離份於

真空中濃縮，而得760毫克**61b**。LCMS+：346.23在3.35分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙酸乙酯(61c)之形成

於5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.21克，0.38毫莫耳)在乙腈(3.6毫升)中之溶液內，添加2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基-環己基)丙酸乙酯(**61b**) (0.12克，0.35毫莫耳)，並在N_2下脫氣。添加Na_2CO_3(0.52毫升，2M水溶液，1.041毫莫耳)，接著為$Pd(PPh_3)_4$(0.06克，0.052毫莫耳)。將反應物密封，並於微波中，在120℃下加熱30分鐘。使此物質於減壓下濃縮，然後在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液中稀釋，接著以另外之EtOAc萃取(3x)。使合併之有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將此物質於CH_2Cl_2中稀釋，並進行矽膠層析(己烷：EtOAc)，獲得產物200毫克**61c**。LCMS+：600.35在4.22分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙酸(61d)之形成

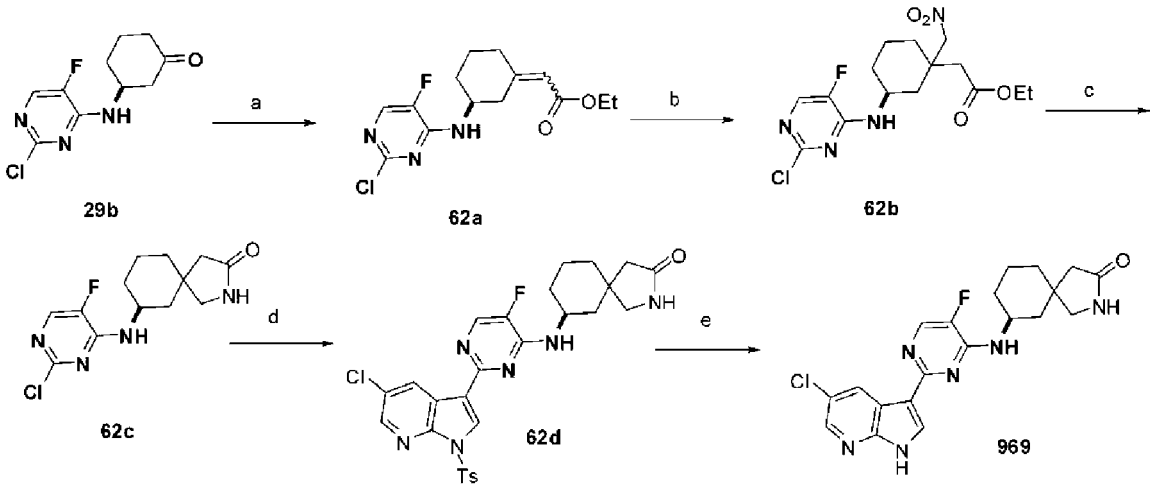
於2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)丙酸乙酯(**61c**) (0.20克，0.33毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加LiOH (3毫升，1M水溶液，3.0毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2天，然後以HCl (1.5毫升，2M，3.0毫莫耳)中和，並濃縮至乾涸，於甲苯中稀釋，及再一次濃縮(2x)，而得**61d**，使用之而無需進一步純化。LCMS+：418.32在2.62分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(4R,5S,7S)-7-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶

-4-基胺基)-4-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮(967)之形成

於2-[(1S,3S)-3-[[5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]-1-羥基-環己基]丙酸(**61d**) (0.095克，0.228毫莫耳)在甲苯(5毫升)與三乙胺(0.048毫升，0.341毫莫耳)中之溶液內，添加(疊氮基(苯氧基)磷醯基)氧基苯(0.059毫升，0.273毫莫耳)。將反應物在密封管中加熱至120℃過夜。使反應物在真空中濃縮，並藉逆相HPLC純化(水/HCl：MeOH)，以分離非對映異構物。為移除微量殘留起始物質，將第一個吸收峰在MeOH (1毫升)中稀釋，並通過PL-HCO3 MP SPE藥筒，以獲得自由態鹼。然後，將此物質加鹽(HCl在水中)，及在真空中濃縮，而得16毫克**967**，為HCl鹽。

一般圖式62



(S)-2-(3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)亞環己基)乙酸乙酯(62a)之形成

於(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮(**29b**) (2.00克，8.21毫莫耳)在甲苯(40毫升)中之溶液內，添加2-三苯基亞正膦基醋酸乙酯(4.29克，12.31毫莫耳)。使反應物回流過夜，然後在真空中濃縮，並藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)。所要之產物係在15%醋酸乙酯下溶離。合併純淨溶離份，及濃縮，而得2.57克**62a**。LCMS+：

314.18在3.75分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

2-((3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(硝基甲基)環己基)乙酸乙酯(62b)之形成

於(S)-2-(3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)亞環己基)乙酸乙酯**62a** (2.58克，8.22毫莫耳)在硝基甲烷(44.53毫升，822.3毫莫耳)中之溶液內，添加1,1,3,3-四甲基胍(1.55毫升，12.33毫莫耳)。使反應物回流過夜，然後在真空中濃縮，並藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)，接著第二次層析(CH_2Cl_2：在CH_2Cl_2中之20% MeOH)。合併含有純產物之溶離份，及濃縮，而得1.8克**62b**。LCMS+：375.32在3.64分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-氮螺[4.5]癸烷-3-酮(62c)之形成

於2-((3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-(硝基甲基)環己基)乙酸乙酯**62b** (1.60克，4.27毫莫耳)在MeOH (20毫升)中之溶液內，添加阮尼鎳(0.03克，0.43毫莫耳)。使反應物於帕爾裝置上在40 psi之H_2下振盪過夜。過濾反應物，於真空中濃縮，並藉矽膠層析純化(CH_2Cl_2：在CH_2Cl_2中之20% MeOH)，而得155毫克**62c**。LCMS+：299.13在2.87分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(7S)-7-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-氮螺[4.5]癸烷-3-酮(62d)之形成

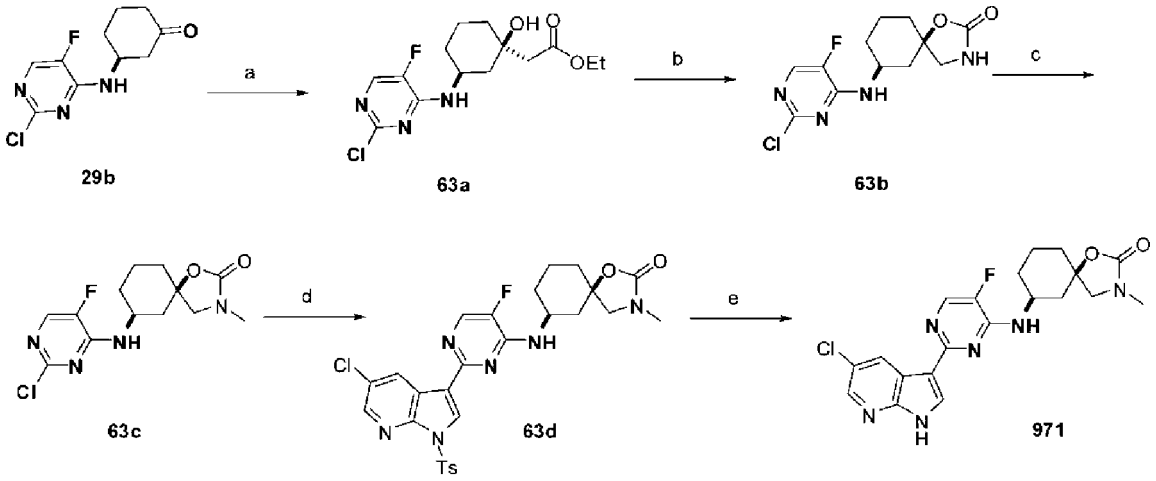
於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.083克，0.195毫莫耳)在乙腈(1.6毫升)中之溶液內，添加(7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-氮螺[4.5]癸烷-3-酮(**62c**) (0.053克，0.177毫莫耳)，並在N_2下脫氣。添加Na_2CO_3水溶液(0.266毫升，2M溶液，0.5320毫莫耳)，接著為$Pd(PPh_3)_4$(0.031

克，0.027毫莫耳)。將反應物密封，並於微波中，在120℃下加熱30分鐘，然後於真空中濃縮。將此物質在CH_2Cl_2中稀釋，並使用己烷：EtOAc，接著為CH_2Cl_2中之20% MeOH之梯度液進行矽膠層析。合併純溶離份，及濃縮，而得91毫克**62d**。LCMS+：569.26在4.20分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(7S)-7-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-氮螺[4.5]癸烷-3-酮(969)之形成

於(7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-2-氮螺[4.5]癸烷-3-酮**62d**(0.091克，0.159毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液內，添加NaOMe (2毫升，25% w/v，9.255毫莫耳)。將反應物攪拌0.5小時，然後在真空中濃縮。使此物質藉逆相HPLC純化(水/HCl：MeOH)，而得非對映異構物之混合物。合併含有純產物之溶離份，及濃縮，而得50毫克**969**之HCl鹽。

一般圖式63



2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸乙酯(63a)之形成

將鋅粉(1.61克，24.62毫莫耳)於N_2下以加熱槍加熱。添加THF(8.0毫升)，然後添加氯基(三甲基)矽烷(0.63毫升，4.93毫莫耳)在THF(8.0毫升)中之溶液，並在室溫下攪拌15分鐘，接著加熱至回流，及冷

卻。將2-溴基醋酸乙酯(2.73毫升，24.62毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液慢慢添加至鋅混合物中，然後添加(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮**29b** (2.00克，8.21毫莫耳)在THF (6.0毫升)中之溶液。使混合物回流2小時，接著在真空中濃縮。添加EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液，並將產物以另外之EtOAc萃取(3x)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)，分離2種產物。合併含有第二個(較少)吸收峰之溶離份，及濃縮，而得470毫克**63a**。LCMS+：332.13在3.2分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(5S,7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮(63b)之形成

於2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙酸乙酯**63a** (0.40克，1.20毫莫耳)在無水MeOH (6毫升)中之溶液內，添加肼(0.75毫升，23.4毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜，然後於N_2氣流下濃縮。將反應物以HCl (20毫升，1M溶液，20毫莫耳)稀釋，直到酸性為止，並冷卻至0°-5℃。然後慢慢添加$NaNO_2$(1.44毫升，1M溶液，1.44毫莫耳)。添加1:1苯：$CHCl_3$(20毫升)，且將混合物攪拌。分離有機層，並慢慢添加至回流之苯中。使其回流0.5小時，接著濃縮。矽膠層析(CH_2Cl_2：在CH_2Cl_2中之20% MeOH)，獲得92毫克純產物**63b**。LCMS+：301.15在2.76分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(5S,7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮(63c)之形成

使(5S,9S)-9-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮**63b** (0.049克，0.163毫莫耳)在DMF (8.2毫升)中之溶液冷卻至

0℃。添加NaH (0.010毫克，0.244毫莫耳)，接著為MeI (0.011毫升，0.179毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫過夜。以水使反應淬滅，及在真空中濃縮。添加飽和$NaHCO_3$水溶液，並將產物以EtOAc萃取(3x)，以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將此物質使用矽膠層析純化(CH_2Cl_2：在CH_2Cl_2中之20% MeOH)，而得**63b**。LCMS+：315.19在2.83分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(5S,7S)-7-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮(63d)之形成

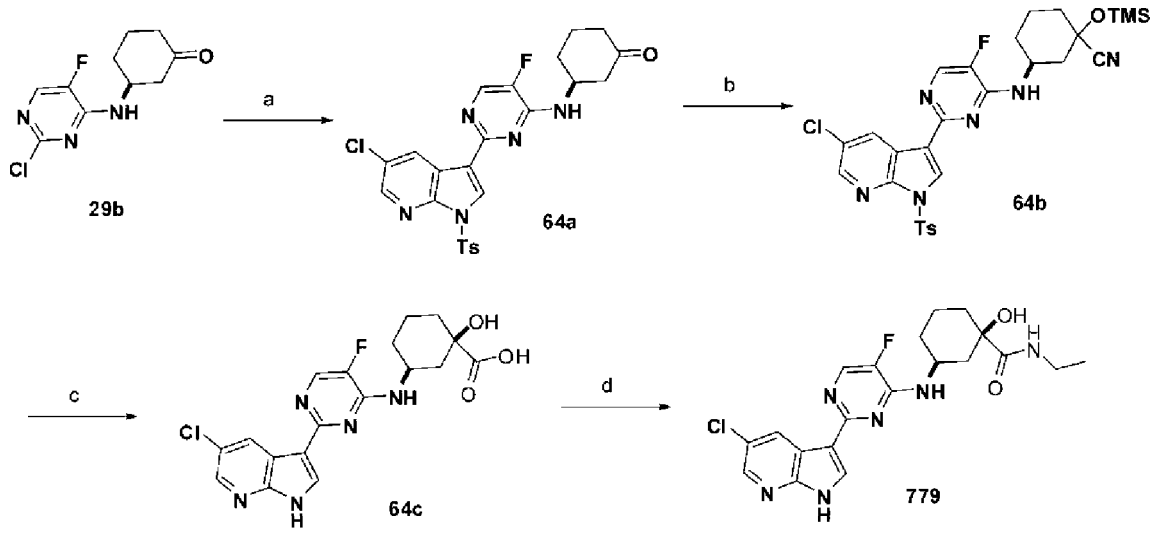
於5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.031克，0.0724毫莫耳)在乙腈(0.570毫升)中之溶液內，添加(5S,7S)-7-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮**63c** (0.019克，0.060毫莫耳)，並在N_2下脫氣。添加Na_2CO_3(0.091毫升，2M，0.1810毫莫耳)，接著為$Pd(PPh_3)_4$(0.010克，0.009毫莫耳)。將反應物密封，並於微波中，在120℃下加熱30分鐘。然後，於真空中濃縮混合物。將此物質在CH_2Cl_2中稀釋，並進行矽膠層析(己烷：EtOAc，接著為CH_2Cl_2中之20% MeOH)，獲得產物**63d**。LCMS+：585.25在4.17分鐘下(10-90% MeOH，3/5梯度液/操作，甲酸)。

(5S,7S)-7-(2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮(971)

於(5S,7S)-7-(2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-3-甲基-1-氧-3-氮螺[4.5]癸烷-2-酮**63d** (0.035克，0.060毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液內，添加NaOMe (2毫升，25% w/v，9.255毫莫耳)。將混合物攪拌30分鐘，然後在真空中濃縮，及藉逆相HPLC純化(水/HCl：MeOH)。合併純溶離份，並於

真空中濃縮，而得產物**971**，為HCl鹽。

一般圖式64



(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮(64a)之形成

於微波管件中，放置DME (22.2毫升)與Na_2CO_3水溶液(5.13毫升，2M溶液，10.26毫莫耳)中之5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(2.13克，4.93毫莫耳)與(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮。使混合物以氮脫氧20分鐘。於反應混合物中，添加肆三苯基磷烷鈀(0.47克，0.41毫莫耳)。將反應物密封，並加熱至120℃，歷經30分鐘。將反應物以醋酸乙酯(40毫升)稀釋，經過矽藻土過濾。將濾液以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。經由矽膠層析純化，使用10-80% EtOAc/己烷梯度液，獲得(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮**64a**。

(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-三甲基矽烷基氧基-環己烷甲腈(64b)之形成

於(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]環己酮**64a** (0.58克，1.13毫莫耳)在CH_2Cl_2(20毫升)中之溶液內，在室溫下，添加二碘基鋅(0.36克，1.13毫莫耳)與三甲基矽烷基甲腈(0.30毫升，2.26毫莫耳)。使反應物回流過夜。使混合物藉矽膠層析純化，而得600毫克(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-三甲基-矽烷基氧基-環己烷甲腈**64b**。

(1S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-羥基-環己烷羧酸(64c)之形成

將(3S)-3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-三甲基矽烷基氧基-環己烷甲腈**64b** (0.57克，0.93毫莫耳)，在HCl (20毫升，12M溶液，240.0毫莫耳)中，於80℃下，在密封管中加熱過夜。蒸發溶劑，並使粗產物藉製備型HPLC純化，提供200毫克(1S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-羥基-環己烷羧酸**64c**。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37-4.57 (m, 49H), 3.38-3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H)；LCMS：406.35 (M+1)。

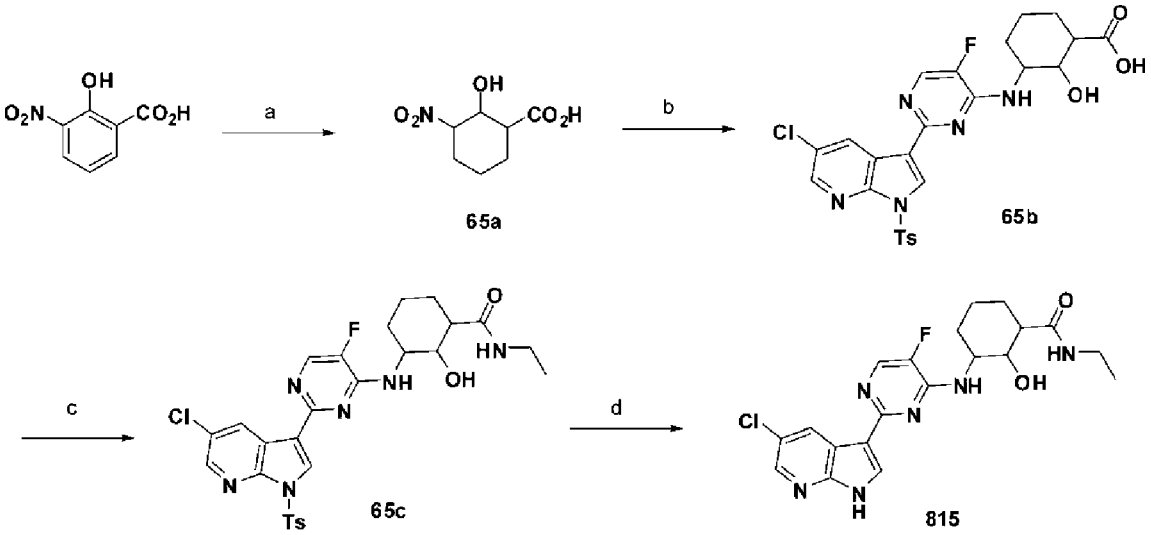
(1S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-1-羥基-環己烷羧醯胺(779)之形成

使(1S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-1-羥基-環己烷羧酸**64c** (0.040克，0.090毫莫耳)溶於DMF (3毫升)中，然後添加^{i}Pr$_2$NEt (0.047毫升，0.271毫莫耳)與乙胺(0.135毫升，2M溶液，0.271毫莫耳)，接著為HATU (0.080克，0.210毫莫

耳)。將反應物在室溫下再攪拌2小時。蒸發溶液，並使產物藉製備型HPLC純化，而得10毫克(1S,3S)- 3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-1-羥基環己烷羧醯胺**779**。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, J = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85-4.67 (m, 32H), 3.44-2.95 (m, 4H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.04-1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 4H)；LCMS：433.42 (M+1)。

一般圖式65



3-胺基-2-羥基-環己烷羧酸(65a)之形成

將2-羥基-3-硝基-苯甲酸(5.0克，27.3毫莫耳)與HCl (125毫升，0.5M，62.5毫莫耳)及二酮基鉑(1.0克，4.4毫莫耳)在氫化作用瓶中混合。將混合物於帕爾振盪器(50 psi H_2)上放置24小時。過濾觸媒，並以熱H_2O洗滌。蒸發濾液，以提供3-胺基-2-羥基-環己烷羧酸，為立體異構物之混合物，將其使用至下一步驟，無需進一步純化。

3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-環己烷羧酸(65b)之形成

將DMF (23.2毫升)溶液中之5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧

啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶**65a** (0.30克，0.64毫莫耳)、3-胺基-2-羥基-環己烷羧酸(0.19克，0.97毫莫耳)、$^{i}Pr_2NEt$ (0.45毫升，2.58毫莫耳)，於微波中，在130℃下加熱10分鐘。在減壓下移除反應混合物之溶劑，並使殘留物藉製備型HPLC純化，而得240毫克3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-環己烷羧酸**65b**，為立體異構物之混合物。

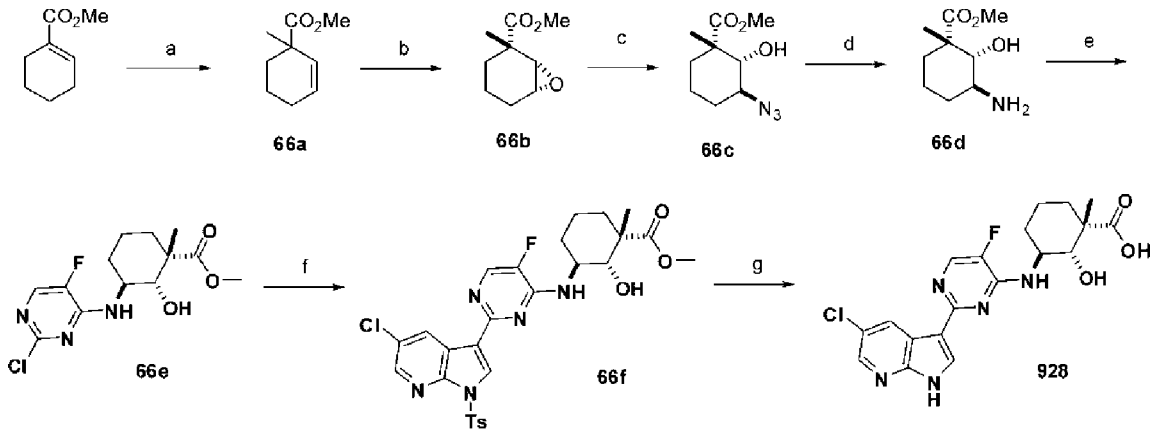
3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-2-羥基-環己烷羧醯胺(65c)之形成

使3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-環己烷羧酸**65b** (0.100克，0.179毫莫耳)溶於DMF (2毫升)中，並在室溫下添加$^{i}Pr_2NEt$ (0.124毫升，0.714毫莫耳)與乙胺鹽酸鹽(0.029克，0.357毫莫耳)。然後，將HATU (0.081克，0.214毫莫耳)於室溫下添加至溶液中。30分鐘後，添加EtOAc，且將混合物以1N HCl、飽和NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將此粗產物使用於下一步驟，無需進一步純化。

3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-2-羥基-環己烷羧醯胺(815)之形成

將3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-2-羥基-環己烷羧醯胺**65c**以NaOMe在MeOH中處理。使產物藉製備型HPLC純化，以提供3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-N-乙基-2-羥基環己烷羧醯胺，為立體異構物之混合物。LCMS：433.35 (M+1)。

一般圖式66



1-甲基環己-2-烯-1-羧酸甲酯(66a)之形成

於剛蒸餾之N-異丙基丙烷-2-胺(4.20毫升，29.96毫莫耳)在THF (150毫升)中之冷(0℃)溶液內，在氬氣下，逐滴添加nBuLi (12.65毫升，2.2M溶液，27.82毫莫耳)。15分鐘後，使溶液冷卻至-78℃，並添加無水HMPA (4.84毫升，27.82毫莫耳)。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後添加環己烯-1-羧酸甲酯(3.00克，21.40毫莫耳)。再攪拌10分鐘後，添加碘化甲烷(2.00毫升，32.10毫莫耳)。然後，使溶液溫熱至-5℃，歷經2小時。將飽和NH_4Cl水溶液倒入橘色混合物中。在以己烷稀釋及以鹽水洗滌後，使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，並小心蒸發，產生3.3克1-甲基環己-2-烯-1-羧酸甲酯**66a**，使用之而無需進一步純化。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ5.77 (dt, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 2.16 (ddd, J = 12.9, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 3H)。

外消旋順式-5-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(66b)之形成

於室溫下，將1-甲基環己-2-烯-1-羧酸甲酯**66a** (3.30克，21.40毫莫耳)以3-氯基過氧苯甲酸(7.39克，42.80毫莫耳)在CH_2Cl_2 (75毫升)中

處理2小時。溶液為透明，但在1小時後，發現白色沉澱物。過濾所形成之白色固體，並以己烷洗滌，且將過濾物以EtOAc稀釋，及以飽和$NaHCO_3$水溶液，接著以鹽水洗滌。然後，使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，在真空中濃縮，並使粗製殘留物藉矽膠層析純化(己烷/醋酸乙酯100/0至10/1梯度液)，以提供兩種產物。較低極性光點為無色油，其係藉由1H NMR指定為順式-5-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(1.2克)，且第二個溶離份為白色固體，其為反式-5-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(2.2克)。

外消旋順式異構物(**66b**)：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ3.67 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.02-1.78 (m, 2H), 1.68 (dtd, J = 9.7, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.49-1.27 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.06 (ddd, J = 9.1, 7.4, 3.2 Hz, 1H)。

外消旋3-疊氮基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯(66c)之形成

將外消旋順式-5-甲基-7-氧雙環并[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯**66b** (2.2克，12.93毫莫耳)於氮大氣下添加至含有MeOH (90毫升)與H_2O (10毫升)之燒瓶中。然後，將NH_4Cl (1.38克，0.90毫升，25.86毫莫耳)與NaN_3(2.52克，38.79毫莫耳)添加至反應混合物中。將混合物加熱至回流，歷經16小時。在減壓下蒸發溶劑，並使此油狀物溶於H_2O中，且以EtOAc萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。使粗產物藉矽膠層析純化，而得900毫克外消旋3-疊氮基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ3.74 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.00 (ddd, J = 9.7, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 1.73-1.50 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32-1.03 (m, 3H)。

外消旋3-胺基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯(66d)之形成

將外消旋3-疊氮基-2-羥基-1-甲基-環己烷-羧酸甲酯**66c** (0.90克，4.22毫莫耳)在MeOH (50毫升)與AcOH (10毫升)混合物中之溶液，於氫大氣(氣瓶)下，伴隨著鈀(0.50克，0.47毫莫耳)之存在，在室溫下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土床過濾，並以MeOH洗滌。蒸發合併之濾液，以提供3-胺基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯，為油狀物。添加Et_2O，且將所形成之醋酸鹽攪拌0.5小時，然後過濾，而得1.0克外消旋3-胺基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯醋酸鹽，為白色固體。

外消旋3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯(66e)之形成

於2,4-二氯-5-氟基-嘧啶(0.43克，2.58毫莫耳)與外消旋3-胺基-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯醋酸鹽**66d** (0.58克，2.35毫莫耳)在THF (10毫升)與MeOH (8毫升)中之溶液內，在室溫下，添加$^{i}Pr_2NEt$ (1.23毫升，7.04毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜後，在減壓下蒸發溶劑，並使粗製殘留物藉矽膠層析純化(己烷/EtOAc 100/0至0/100，Rf = 0.7在己烷/EtOAc 2/1中)，提供650毫克外消旋3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯**66e**，為白色固體。LCMS：318.16 (M+1)。

外消旋3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯(66f)之形成

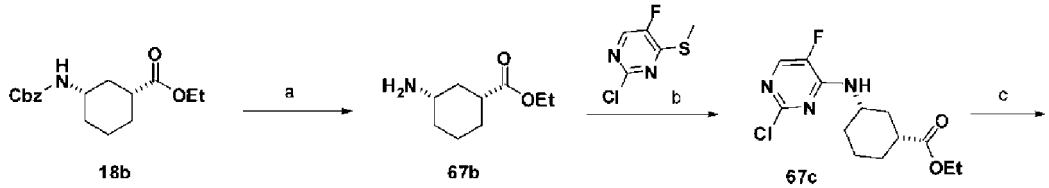
於外消旋3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯**66e** (0.65克，2.05毫莫耳)與5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.32克，3.05毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液內，添加Na_2CO_3水溶液(3.52毫升，2M溶液，7.04毫莫耳)。使溶液以N_2脫氣20分鐘。添加肆三苯基

磷烷鈀(0) (0.14克，0.12毫莫耳)，並使混合物回流過夜。LCMS顯示良好轉化，但一部份起始物質留下。添加更多經脫氣之2N Na_2CO_3，接著為另一份肆三苯基磷烷鈀(0.14克，0.12毫莫耳)。使反應物再回流4小時。使混合物冷卻至室溫，以EtOAc萃取。將有機相藉由鹽水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使粗製混合物藉矽膠層析純化(己烷/EtOAc 100/0至0/100)，以提供1.0克外消旋3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯**66f**。LCMS：588.26 (M+1)。

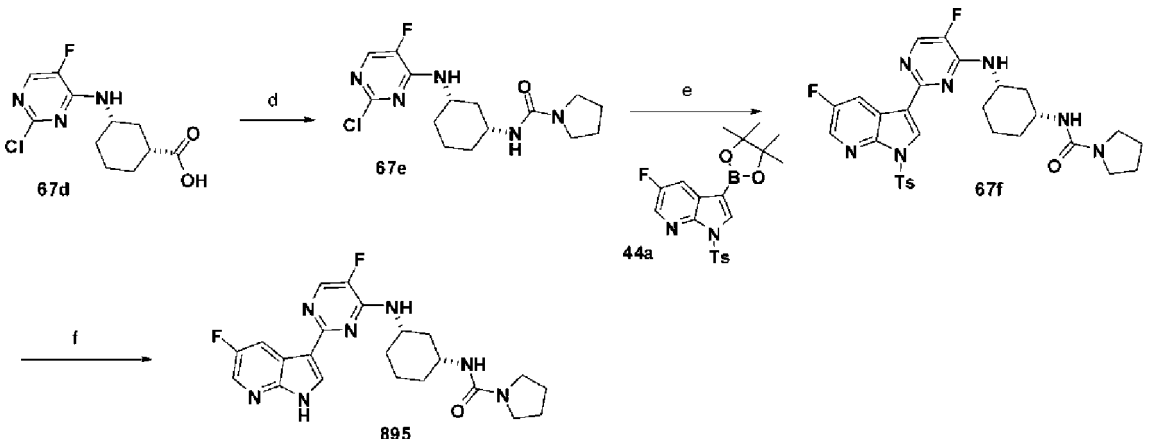
(1S,2S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸(928)之形成

使外消旋3-[[2-[5-氯基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸甲酯**66f** (0.100克，0.170毫莫耳)溶於MeOH (1毫升)與THF (1毫升)中，並以LiOH水溶液(0.24毫升，1M溶液，0.24毫莫耳)處理，且將反應物加熱至回流過夜。使反應物冷卻至室溫，並使所形成之物質藉製備型HPLC直接純化，而得20毫克外消旋3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸。外消旋物質之對掌異構物係藉由對掌性SFC純化而分離，獲得6毫克(1R,2R,3R)-3- [[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸與6毫克(1S,2S,3S)-3-[[2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基-嘧啶-4-基]胺基]-2-羥基-1-甲基-環己烷羧酸。LCMS：420.36 (M+1)。

一般圖式67



18b　　67b　　67c



(a) Pd/C (潮濕, Degussa), 氫, EtOH (b) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶, $^{i}Pr_2NEt$, THF, 回流(c) LiOH, THF/水, 50℃(d) DPPA, Et_3N, THF, 85℃(e) 5-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-甲基THF, 水, 125℃(f)

(1R,3S)-3-胺基環己烷羧酸乙酯(67b)之形成

於(1R,3S)-3-(苄氧羰基胺基)環己烷-羧酸乙酯**18b** (14.0克，45.9毫莫耳)在乙醇(3毫升)中之溶液內，添加Pd/C (潮濕，Degussa) (2.4克，2.3毫莫耳)。將混合物抽氣，然後在氮大氣及室溫下攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並使所形成之濾液於真空中濃縮，以提供油狀物，使用之而無需進一步純化。

(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-羧酸乙酯(67c)之形成

於(1R,3S)-3-胺基環己烷羧酸乙酯**67b** (5.1克，24.1毫莫耳)與2,4-二氯-5-氟基嘧啶(6.0克，36.0毫莫耳)在THF (60毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(9.6毫升，55.4毫莫耳)。將混合物加熱至回流過夜。使反應物冷卻至室溫，及在真空中濃縮。將殘留物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-40% EtOAc/己烷梯度液)，提供6.7克(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-羧酸乙酯，為白色固體：LCMS RT = 3.1 (M+H) 302.2。

(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷羧酸(67d)之形成

於(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-羧酸乙酯**67c** (20.0克，66.3毫莫耳)在THF (150毫升)中之溶液內，添加LiOH水合物(8.3克，198.8毫莫耳)在100毫升水中之溶液。將反應混合物在50℃下攪拌過夜。於反應混合物中，添加HCl (16.6毫升，12M溶液，198.8毫莫耳)與EtOAc。將有機相以鹽水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥，及在減壓下移除溶劑，而得17.5克產物，使用之而無需進一步純化：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ7.91 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19-4.03 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 3H), 2.59 (ddd, J = 11.5, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 1.99-1.76 (m, 5H), 1.63-1.34 (m, 6H), 1.32-1.15 (m, 4H)。

N-((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)-四氫吡咯-1-羧醯胺(67e)之形成

使(1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己烷-羧酸**67d** (8.2克，30.0毫莫耳)、(疊氮基(苯氧基)磷醯基)氧基苯(9.7毫升，45.0毫莫耳)及三乙胺(5.8毫升，42.0毫莫耳)在THF (200毫升)中之溶液於氮氣下脫氣15分鐘。將反應混合物在85℃下加熱30分鐘，直到LC/MS顯示羧酸**67d**完全消耗為止。於反應混合物中，添加四氫吡咯(7.5毫升，90.0毫莫耳)，並將反應物在85℃下再加熱15分鐘。將混合物於鹽水中稀釋，且以EtOAc萃取。分離有機相，以$MgSO_4$脫水乾燥。在真空中部份移除溶劑後，藉過濾單離產物(6.25克)：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ7.87 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 26.9, 13.4, 5.6 Hz, 4H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.5 Hz, 7H), 2.45 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 22.1, 12.0 Hz, 4H), 1.96-1.82 (m, 9H), 1.54 (dd, J = 18.6, 8.5 Hz, 2H), 1.22-1.01 (m, 6H)。

N-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(67f)之形成

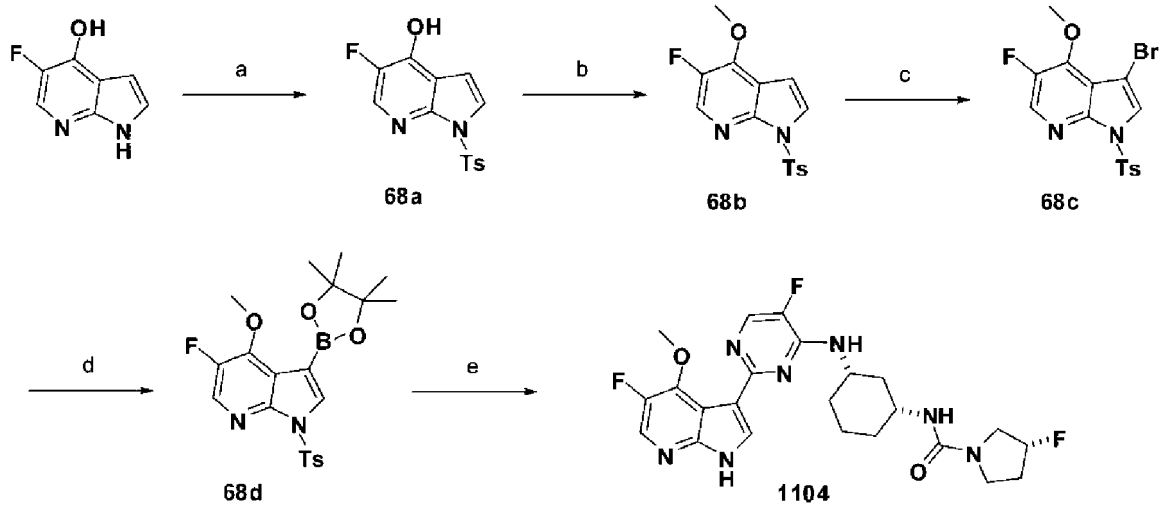
使N-((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己基)-四氫吡咯-1-羧醯胺**67e** (6.8克，20.0毫莫耳)、5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶**44a** (12.5克，30.0毫莫耳)及K_3PO_4(17.0克，80.0毫莫耳)在2-甲基THF (180毫升)與水(20毫升)中之溶液於氮氣下脫氣30分鐘。於混合物中，添加二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(XPhos) (1.1克，2.4毫莫耳)與$Pd_2(dba)_3$(0.5克，0.5毫莫耳)。將反應混合物在壓力瓶中於125℃下加熱2.5小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，在減壓下移除溶劑。將所形成之殘留物藉矽膠層析純化(8% MeOH/CH_2Cl_2)，而得11.5克所要之產物：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ8.54 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37-4.16 (m, 1H), 4.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99-3.80 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.99-1.81 (m, 5H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.22-1.08 (m, 2H)。

N-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(895)之形成

於N-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺**67f** (11.5克，19.3毫莫耳)在THF (150毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(4.173克，19.31毫莫耳)。將反應混合物攪拌2分鐘後，將混合物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中。將有機相以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在

減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(10% MeOH/CH_2Cl_2)，而得6.5克所要之產物。藉由在室溫下溶於MeOH (100毫升)中，並添加2.4毫升12M HCl溶液，使產物轉化成HCl鹽。將溶液攪拌1小時，且HCl鹽沉澱析出，並過濾，提供7.05克HCl鹽：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO)δ9.36 (s, 2H), 9.05 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.41 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.92 (s, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 7H), 2.07 (dt, J = 22.7, 11.5 Hz, 4H), 1.87 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 1.77 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 7H), 1.65-1.13 (m, 8H)。

一般圖式68



(a) TsCl, NaH, DMF, 45℃ (b) 碘化甲烷, K_2CO_3, DMF (c) 溴, $CHCl_3$, 0℃至室溫 (d) 雙(品吶可)二硼烷, 二氯雙(三環己基磷烷)鈀(II), KOAc, 2-甲基THF, 125℃ (e) (R)-N-((1R,3S)-3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)環己基)-3-氟基四氫吡咯-1-羧醯胺, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-甲基THF, 水, 125℃

5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇(68a)之形成

於5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇(1.2克，7.9毫莫耳)在80毫升DMF中之溶液內，在0℃下，添加氯化甲苯磺醯(1.8克，9.5毫莫耳)，接著為NaH (0.8克，19.7毫莫耳，60% w/w)。3小時後，使反應

物慢慢溫熱至45℃，並再攪拌3小時。然後在真空中濃縮混合物。使粗製油溶於100毫升EtOAc中，並以水(2x50毫升)與鹽水洗滌。將有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(10% EtOAc/己烷)，而得1.5克所要之產物。

5-氟基-4-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68b)之形成

於5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇**68a** (0.70克，2.29毫莫耳)在DMF (25毫升)中之溶液內，添加碘化甲烷(0.14毫升，2.29毫莫耳)與K_2CO_3(0.32克，2.29毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時。將反應物以去離子水與EtOAc稀釋。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得720毫克所要之產物，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

5-氟基-4-甲氧基-3-溴基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68c)之形成

於5-氟基-4-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**68b** (0.79克，2.45毫莫耳)在氯仿(50毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加溴(0.13毫升，2.45毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌3小時，然後慢慢溫熱至環境溫度。以去離子水稀釋混合物，

並以碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅。將水相以二氯甲烷萃取，及以硫酸鈉脫水乾燥。使所形成之固體經由矽膠層析純化(15-30% EtOAc/己烷)，而得170毫克所要之產物。

5-氟基-4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68d)之形成

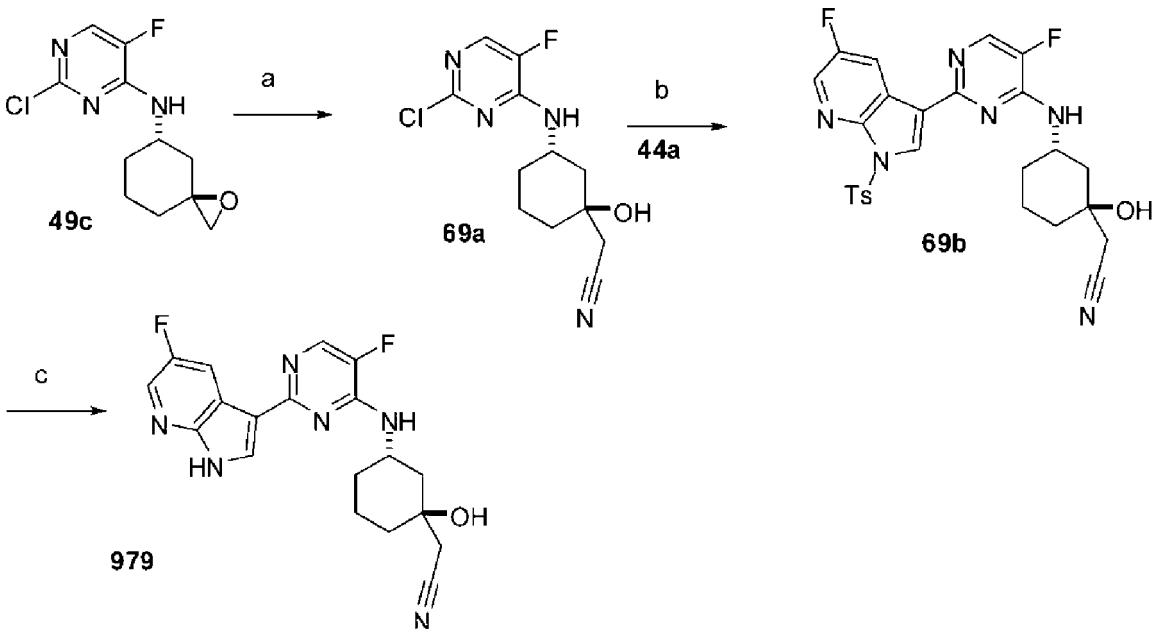
在微波小玻瓶中，於5-氟基-4-甲氧基-3-溴基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**68c** (0.17克，0.43毫莫耳)在2-Me-THF (9毫升)中之溶液內，添加雙(品吶可)二硼烷(0.16克，0.64毫莫耳)，接著為醋酸鉀

(0.23克，1.06毫莫耳)與二氯雙(三環己基磷烷)鈀(II) (0.02克，0.02毫莫耳)。將反應小玻瓶密封，並在125℃下以微波照射90分鐘。過濾混合物，並經由矽膠層析純化(10-30% EtOAc/己烷)，而得100毫克所要之產物。

(R)-3-氟-N-((1R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(1104)之形成：

於5-氟基-4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**68d** (0.100克，0.220毫莫耳)在2-Me-THF (2毫升)中之溶液內，添加(R)-N-((1R,3S)-3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)環己基)-3-氟基四氫吡咯-1-羧醯胺(0.060克，0.170毫莫耳)。然後添加磷酸鉀(0.130克，0.600毫莫耳)與去離子水(0.5毫升)，並使溶液在氮流動下脫氣10分鐘。接著添加2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos) (0.006克，0.012毫莫耳)與參(二苯亞甲基丙酮)-二鈀(0) (0.023毫克，0.026毫莫耳)，且使溶液在氮流動下再一次脫氣5分鐘。將小玻瓶密封，並加熱至80℃，歷經3小時。使溶液冷卻至環境溫度，並過濾，及在真空中濃縮。使粗製油再溶於無水THF (5毫升)中，且添加2N LiOH溶液(2毫升)。將反應混合物加熱至80℃，歷經2小時。使溶液冷卻至環境溫度，及在真空中濃縮。藉製備型HPLC純化，獲得6毫克所要之產物。

一般圖式69



(a) NaCN, $LiClO_4$, CH_3CN (b) 5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 二甲氧基乙烷, 120℃ (c) 甲醇鈉, MeOH

2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基-環己基)-乙腈(69a)之形成

將2-氯基-5-氟-N-[(3S)-1-氧螺[2.5]辛烷-7-基]嘧啶-4-胺**49c** (0.50克，1.94毫莫耳)、NaCN (0.11克，2.33毫莫耳)及過氯酸鋰(0.25克，2.33毫莫耳)在CH_3CN中之懸浮液，於100℃下，在耐壓管中加熱3小時。將混合物於EtOAc中稀釋，並將有機相以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(EtOAc/己烷)，獲得所要之產物：^1H NMR (300.0 MHz, CDCl3)δ7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.28 (qn, J = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.16 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.80- 1.71 (m, 3H), 1.46-1.28 (m, 2H)及1.17-1.06 (m, 1H) ppm；LCMS RT = 2.15 (M+H) 285.34。

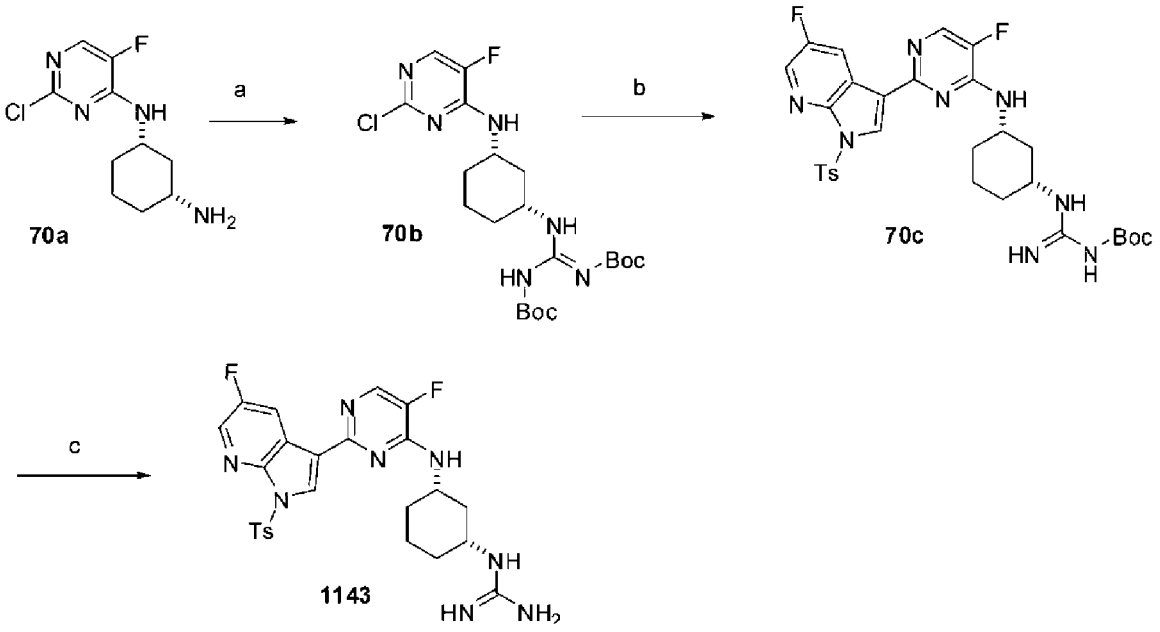
2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙腈(69b)之形成

使5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶**44a** (0.23克，0.55毫莫耳)、2-((1S,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)-乙腈**69a** (0.14克，0.50毫莫耳)及Na_2CO_3(0.75毫升，2M溶液，1.50毫莫耳)在二甲氧基乙烷(15毫升)中之溶液以氮脫氣30分鐘。於反應混合物中，添加三苯基磷烷鈀(0.03克，0.03毫莫耳)，並使溶液持續脫氣15分鐘。將反應混合物在120℃下於耐壓管中加熱45分鐘。使反應混合物經過矽藻土過濾，及在減壓下移除濾液。將所形成之殘留物藉矽膠層析純化(40% EtOAc/己烷)，而得150毫克所要之產物：LCMS RT = 3.55 (M+H) 539.42。

2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙腈(979)

於2-((1S,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)-1-羥基環己基)乙腈**69b** (0.14克，0.26毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(0.06克，0.26毫莫耳)。在室溫下攪拌2分鐘後，將反應混合物於EtOAc與鹽水中稀釋。使已分離之有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物藉矽膠層析純化(10% MeOH/CH_2Cl_2)，而得46毫克所要之產物：^{1}H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 8.0, 15.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H) ppm；LCMS RT = 2.31 (M+H) 385.45。

一般圖式70



(a) N-(N-第三-丁氧羰基-C-吡唑-1-基-碳醯亞胺基)胺基甲酸第三-丁酯，CH_2Cl_2(b) 5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶，Na_2CO_3，$Pd(PPh_3)_4$，二甲氧基乙烷，120℃(c) 甲醇鈉，THF, MeOH

(第三-丁氧羰基胺基)((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯(70b)之形成

於(1S,3R)-N1-(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)環己烷-1,3-二胺**70a**(0.122克，0.500毫莫耳)在CH_2Cl_2(10毫升)中之溶液內，添加N-(N-第三-丁氧羰基-C-吡唑-1-基-碳醯亞胺基)胺基甲酸第三-丁酯(0.155克，0.500毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌2天。使反應混合物在真空中濃縮，且使用之而無需進一步純化：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ11.51 (s, 3H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 5.01 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.28-4.18 (m, 4H), 2.48 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 24H), 1.50 (s, 25H), 1.24-1.10 (m, 8H)；LCMS RT = 3.97 (M+H) 487.12。

N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]碳胺基亞胺基]-胺基甲酸第三-丁

酯(70c)之形成

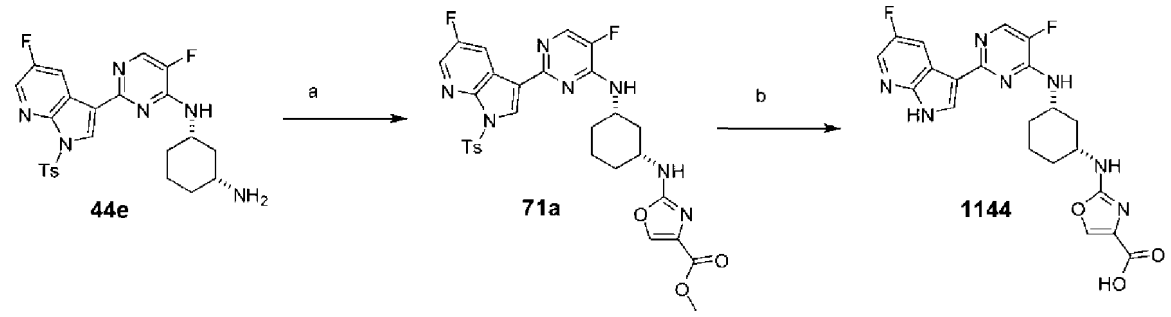
使(Z)-(第三-丁氧羰基胺基)((1R,3S)-3-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基胺基)環己胺基)亞甲基胺基甲酸第三-丁酯**70b** (0.200克，0.411毫莫耳)、5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶**44a** (0.205克，0.493毫莫耳)及Na_2CO_3(0.616毫升，2M溶液，1.232毫莫耳)在二甲氧基乙烷(15毫升)中之溶液脫氣30分鐘。於混合物中，添加三苯基磷烷鈀(0.023克，0.021毫莫耳)，並將反應混合物在耐壓管中於120℃下加熱45分鐘。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮濾液。所形成殘留物藉矽膠層析之企圖純化(10% MeOH/CH_2Cl_2)，產生含有大部份所要產物之混合物，使用之而無需進一步純化：LCMS RT = 2.30 (M+H) 641.02。

1-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)環己基)胍(1143)之形成

於N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]碳胺基亞胺基]胺基甲酸第三-丁酯**70c** (0.100克，0.156毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液內，在室溫下，添加甲醇鈉(0.033克，0.156毫莫耳)。1分鐘後，將反應混合物於EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液中稀釋。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，而得95毫克所要之產物。於10毫升產物之MeOH溶液中，添加鹽酸鹽/IPA (0.031毫升，5M溶液，0.156毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後於減壓下移除溶劑，而得產物，為鹽酸鹽：^1H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.63 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.78-3.53 (m, 1H), 2.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.18-

1.98 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 23.6, 11.8 Hz, 2H), 1.56-1.28 (m, 2H)；LCMS RT = 1.45 (M+H) 387.06。

一般圖式71



(a) DBU, 2-氯基噁唑-4-羧酸甲酯, DMF, 75℃ (b) LiOH, THF

2-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)環己胺基)噁唑-4-羧酸甲酯(71a)之形成

於(1S,3R)-N1-[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]環己烷-1,3-二胺**44e** (0.089克，0.178毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液內，添加2-氯基噁唑-4-羧酸甲酯(0.031克，0.195毫莫耳)，接著為DBU (0.029毫升，0.195毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應物溫熱至75℃，並將其攪拌3小時。添加另外16毫克氯基噁唑酯，且將反應物於75℃下加熱過夜。將混合物在水與EtOAc中稀釋。分離液層，並將有機相以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH/CH_2Cl_2)，而得28毫克所要之產物：LCMS RT = 3.73 (M+1) 624.12。

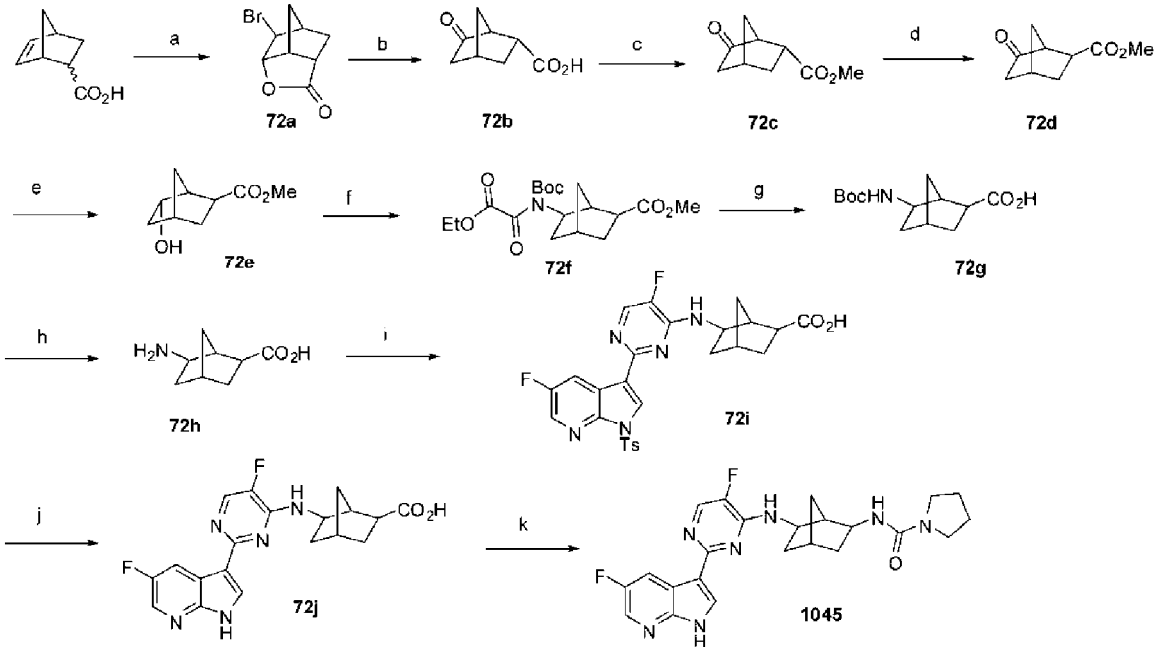
2-((1R,3S)-3-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)環己胺基)噁唑-4-羧酸(1144)之形成

於2-[[(1R,3S)-3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]-胺基]噁唑-4-羧酸甲酯**71a** (0.028克，0.045毫莫耳)在THF (1毫升)中之溶液內，添加LiOH (1毫

升，1M溶液，1.000毫莫耳)，並使反應混合物經由微波照射溫熱至130℃。在加熱並攪拌20分鐘後，使混合物冷卻至室溫。在氮氣流下移除所有揮發性物質，及加熱。使粗製殘留物懸浮於MeOH中，且添加數滴三氟醋酸，

以使分子質子化(分解發生)。過濾混合物，並藉逆相HPLC純化(5-95% CH3CN/H_2O)，而得5毫克所要之產物，為TFA鹽：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.83 (s, 1H), 8.67-8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.34 (d, J = 29.6 Hz, 3H)；LCMS RT = 1.78 (M+1) 456.07。

一般圖式72



(a) $NaHCO_3$, Br_2, H_2O (b) NaOH (c) TMSCl, MeOH (d) 甲醇鈉, MeOH, 150℃ (e) 硼氫化鈉, MeOH (f) 2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-酮基-醋酸乙酯, DEAD, PPh_3, 85℃ (g) NaOH, MeOH (h)三氟醋酸, CH_2Cl_2, 1N HCl/醚(i) 5-氟基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $^iPr_2NEt$, THF (j)氫氧化鋰, THF (k) DPPA, Et_3N, 四氫吡咯

6-溴基六氫-2H-3,5-甲烷環戊并[b]呋喃-2-酮(72a)之形成

於雙環并[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸(25.0毫升，204.3毫莫耳)在水中之

$NaHCO_3$(51.5克，612.9毫莫耳)內之溶液中，在0℃下，逐滴添加溴(32.7克，204.3毫莫耳)。將溶液攪拌1小時，並以醚萃取，且將有機相連續以1N $Na_2S_2SO_3$溶液與鹽水洗滌，然後，使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得30克粗產物，使用之而無需進一步純化。

6-酮基正葙烷-2-羧酸(72b)之形成

於室溫下，將6-溴基六氫-2H-3,5-甲烷環戊并[b]呋喃-2-酮**72a** (28.0克，129.0毫莫耳)以NaOH (258.0毫升，2M溶液，516.0毫莫耳)在H_2O (350毫升)中處理2小時。以濃HCl使反應混合物酸化，以Et_2O萃取。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH/CH_2Cl_2梯度液)，以提供16克6-酮基正葙烷-2-羧酸。

內向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯(72c)之形成

將6-酮基正葙烷-2-羧酸**72b** (16.0克，103.8毫莫耳)在甲醇(350.0毫升)中之溶液以TMSCl (42.04克，49.11毫升，387.0毫莫耳)處理。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，並使粗產物藉矽膠層析純化(10% EtOAc/己烷)，提供12克內向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯。

外向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯(72d)之形成

將內向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯**72c** (3.5克，20.8毫莫耳)，在密封管中，於甲醇鈉(2.1毫升，在甲醇中之2M溶液，4.2毫莫耳)中，在150℃下加熱17小時。蒸發溶劑，並使粗產物藉矽膠層析純化(0-16% EtOAc/己烷梯度液)，而得3.3克起始內向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯，為第一個溶離份(PMA染色)，與4.0克所要之外向產物，為第二個光點。將已回收之起始物質以相同條件再一次處理，產生另外1.0克所

要之外向-產物。

6-羥基正葙烷-2-羧酸甲酯(72e)之形成

於外向6-酮基正葙烷-2-羧酸甲酯**72d** (4.7克，27.9毫莫耳)在MeOH (50毫升)中之溶液內，在0℃下，以五份添加硼氫化鈉(1.6克，41.9毫莫耳)。2小時後，TLC顯示完全轉化。添加飽和NH_4Cl水溶液，以使反應淬滅。在減壓下蒸發MeOH，然後以EtOAc萃取水相。將合併之有機相以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷，Rf = 0.5在50% EtOAc/己烷中)，而得3.96克所要之產物：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ4.23-4.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.03 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 1H), 1.34 (ddt, J = 10.3, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 1.20 (dd, J = 10.4, 0.7 Hz, 1H), 0.77 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H)。

6-(N-(第三-丁氧羰基)-2-乙氧基-2-酮基乙醯胺基)雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(72f)之形成

於6-羥基正葙烷-2-羧酸甲酯**72e** (3.2克，18.8毫莫耳)在THF (150毫升)中之冷(0℃)溶液內，添加2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-酮基-醋酸乙酯(4.9克，22.6毫莫耳)與三苯膦(5.9克，22.6毫莫耳)，接著逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(4.5克，22.6毫莫耳)。然後，將反應物加熱至85℃，並在該溫度下保持2天。於減壓下蒸發溶劑，且使粗產物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/己烷梯度液)，提供6克6-(N-(第三-丁氧羰基)-2-乙氧基-2-酮基乙醯胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯：LCMS 392.34 (M+Na^+)；1H NMR (300 MHz, CDCl3)δ4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.42- 2.26 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H),

1.38-1.25 (m, 3H)。

6-(第三-丁氧羰基胺基)正葙烷-2-羧酸(72g)之形成

於6-[第三-丁氧羰基-(2-乙氧基-2-酮基-乙醯基)胺基]正葙烷-2-羧酸甲酯**72f** (0.80克，2.17毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液內，在室溫下，添加NaOH (4.33毫升，2N溶液，8.66毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜。將混合物於冰中之0.5N HCl內稀釋，並以EtOAc萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得600毫克所要之產物，使用之而無需進一步純化。

6-胺基雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸(72h)之形成

於室溫下，將6-(第三-丁氧羰基胺基)正葙烷-2-羧酸**72g** 在二氯甲烷(5毫升)中之溶液以三氟醋酸(5毫升)處理1小時。在減壓下蒸發溶劑，並使所形成之產物溶於2毫升TFA中，且添加至正在攪拌之1N HCl在Et_2O中之溶液內。將混合物攪拌0.5小時後，過濾所形成之沉澱物，並以無水Et_2O洗滌，而得6-胺基雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸。

6-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基胺基)雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸(72j)之形成

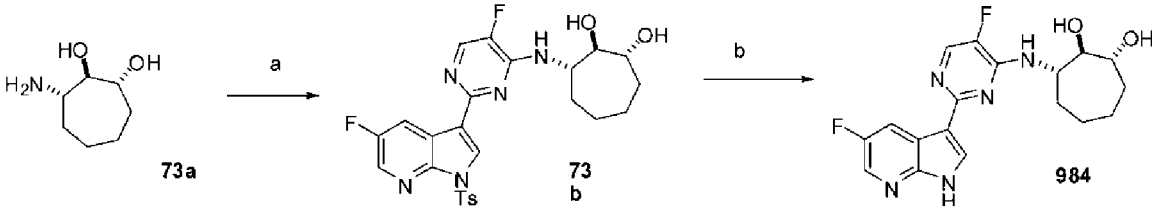
於5-氟基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.187克，0.417毫莫耳)與6-胺基雙環-[2.2.1]庚烷-2-羧酸**72h** (0.080克，0.417毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(0.291毫升，1.670毫莫耳)。將反應混合物在80℃下加熱過夜。添加LiOH水溶液(3毫升，2M溶液，6.000毫莫耳)，並將混合物再加熱7小時。將混合物以MeOH稀釋，以三氟醋酸中和，過濾，且使所形成之濾液藉製備型HPLC層析純化，而得50毫克所要之產物。

N-[6-[[5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]

正葙烷-2-基]四氫吡咯-1-羧醯胺(1045)之形成

於6-[[5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]胺基]正葙烷-2-羧酸**72j** (0.030克，0.078毫莫耳)在THF (0.375毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.032毫升，0.234毫莫耳)與(疊氮基(苯氧基)磷醯基)氧基苯(0.018毫升，0.085毫莫耳)。將反應混合物加熱至95℃，歷經2.5小時，冷卻至5℃，並以四氫吡咯(0.010毫升，0.117毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌3天。將反應混合物直接注入製備型HPLC系統，以供純化，提供產物，為外消旋混合物。單一對掌異構物係藉由使用SFC對掌性純化分離而獲得，而得5.7毫克所要之產物以及1.4毫克對掌異構物。

一般圖式73



73a　　73 b　　984

(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF, 回流(b) 1N LiOH, THF/H_2O, 130℃, 微波

(1R,2R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環庚烷-1,2-二醇(73b)之形成

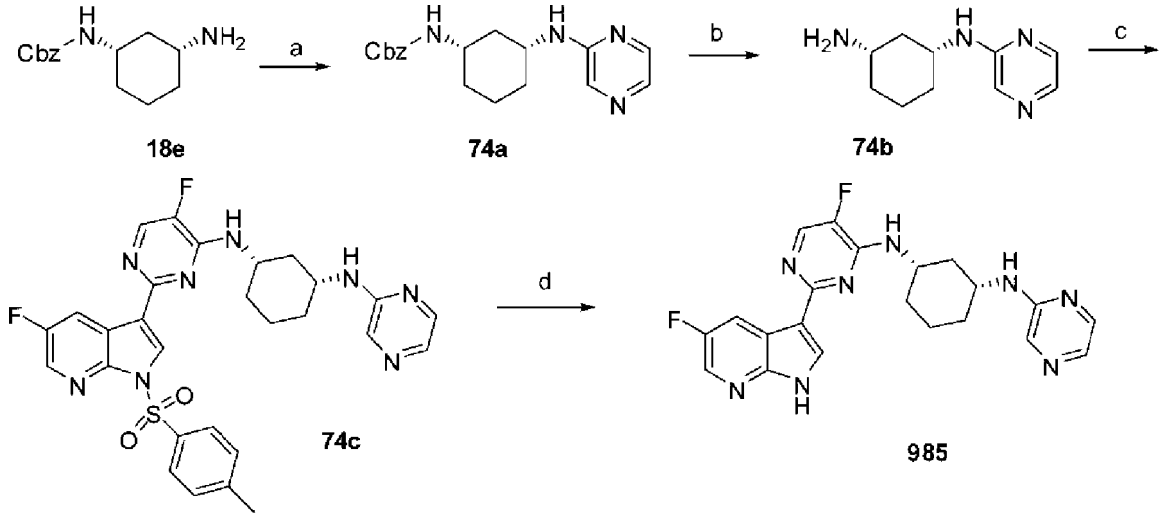
胺基二醇**73a**係藉由按照文獻程序(JOC 2009, 74, 6735)而合成。使THF中之胺基二醇(0.040毫克)、二異丙基乙胺(0.054毫升，0.310毫莫耳)及5-氟基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.139克，0.310毫莫耳)回流過夜。使溶液在真空中濃縮，並藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/CH_2Cl_2)，而得43毫克所要之產物，為白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ8.40 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08-7.94 (m, 3H), 7.20 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 1H),

3.75-3.57 (m, 1H), 3.43 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11-1.85 (m, 2H), 1.84-1.36 (m, 8H), 1.18 (s, 2H), 0.79 (dd, J = 15.0, 6.8 Hz, 2H). LCMS (+H)：M/Z = 530.29

(1R,2R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環庚烷-1,2-二醇(984)之形成

將LiOH (0.5毫升，1N溶液，0.5毫莫耳)添加至THF中之(1R,2R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環庚烷-1,2-二醇**73a** (3毫升)內。將反應混合物於微波中在130℃下加熱40分鐘。將HCl (0.5毫升，在MeOH中之1.25N溶液)與MeOH添加至混合物中。使溶液藉製備型HPLC純化(MeCN/H_2O 10-70%)，而得所要之產物，為TFA鹽。以氯化氫(1N，在MeOH中)之中和作用及再酸化作用，獲得所要之產物(28毫克)，為白色固體(HCl鹽)：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62-4.35 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.11-1.43 (m, 8H)；^{19}F NMR (282 MHz, MeOD)δ-137.38 - -137.51 (m, 1H), -156.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H)；LCMS (+H)：M/Z = 376.28。

一般圖式74



(a) CuI, 2-(2-甲基丙醯基)環己酮, DMF (b) H_2, Pd/C, MeOH (c) 5-氟基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶(d) 1N LiOH, THF/H_2O, 130℃ 微波

((1S,3R)-3-(吡咔-2-基胺基)環己基)胺基甲酸苄酯(74a)之形成

將CuI (0.006克，0.030毫莫耳)、N-[(1S,3R)-3-胺基環-己基]胺基甲酸苄酯**18e** (0.075克，0.302毫莫耳)及碳酸銫(0.197克，0.604毫莫耳)在DMF中之懸浮液抽氣，並以氮再充填多次。然後添加2-碘基吡咔(0.036毫升，0.362毫莫耳)與2-(2-甲基丙醯基)環己酮(0.020毫升克，0.121毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。將反應物在醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液中稀釋。分離有機相，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(0-10% MeOH/ CH_2Cl_2)，而得40毫克所要之產物，為黃色固體。

(1R,3S)-N1-(吡咔-2-基)環己烷-1,3-二胺(74b)之形成

於N-[(1S,3R)-3-(吡咔-2-基胺基)環己基]胺基甲酸苄酯**74a** (0.040克，0.123毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C (0.043克，0.040毫莫耳)，並將所形成之懸浮液在氫大氣下攪拌三小時，直到LCMS顯示反應完成為止。使溶液經過矽藻土床過濾，及在真空中濃縮，而得黃色固體，使用之而無需進一步純化。

(1S,3R)-N1-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡咔-2-基)環己烷-1,3-二胺(74c)之形成

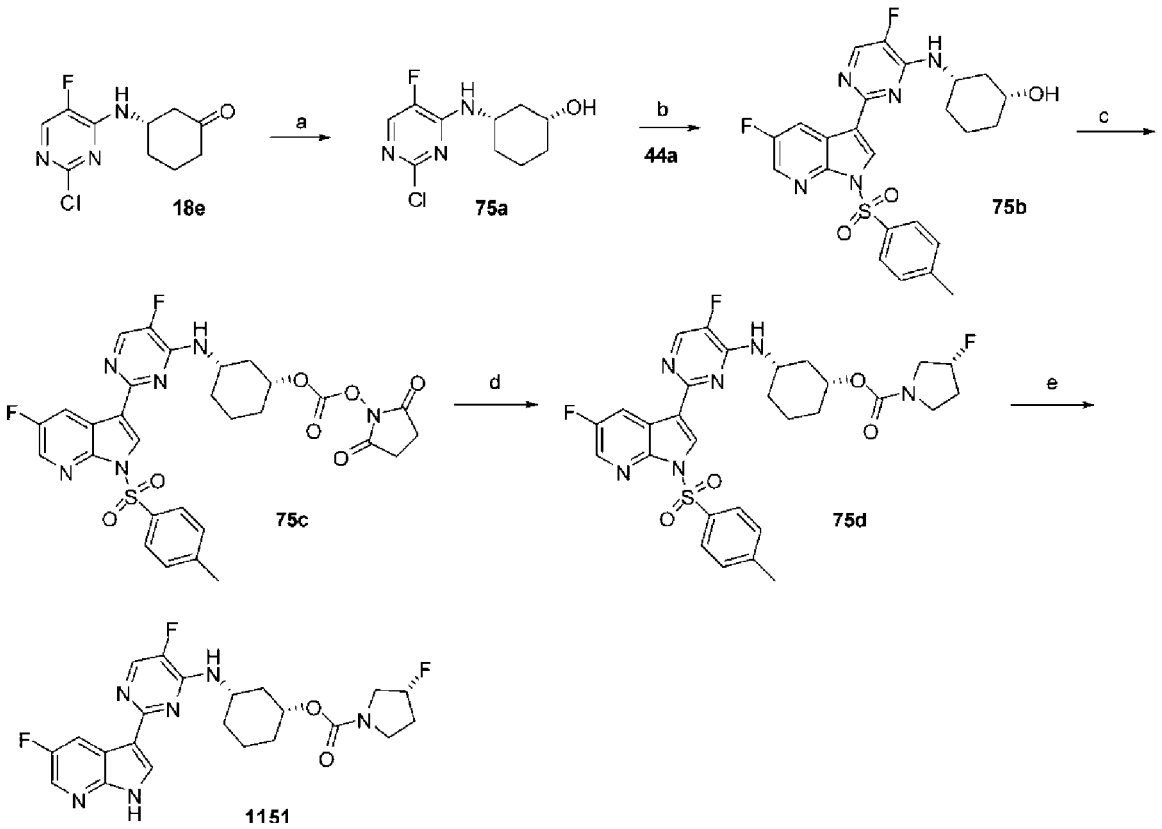
使(1R,3S)-N1-吡咔-2-基環己烷-1,3-二胺**74b**、二異丙基乙胺(0.30毫莫耳)及5-氯基-3-(5-氟基-4-甲基亞磺醯基-嘧啶-2-基)-1-(對-甲苯基磺醯基)-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.06克，0.13毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液回流過夜。然後，於真空中濃縮混合物，並將所形成之殘留物藉矽膠層析純化(0-20% MeOH/ CH_2Cl_2梯度液)，而得39毫克所要之產

物：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3)δ8.91-8.72 (m, 1H), 8.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 14.8, 5.9 Hz, 3H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 16.6, 7.1 Hz, 3H), 5.91 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.98 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.09 (m, 2H), 1.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 26.6, 13.1 Hz, 1H), 1.48-1.08 (m, 4H). LCMS (+H)：M/Z = 593.25

(1S,3R)-N1-(5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡咔-2-基)環己烷-1,3-二胺(985)之形成

將LiOH (0.3毫升，1N溶液，0.3毫莫耳)添加至(1S,3R)-N1-(5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡咔-2-基)環己烷-1,3-二胺**74c** (35毫克)在THF (3毫升)中之溶液內，並將反應物於微波中在130℃下加熱40分鐘。添加HCl溶液(0.5毫升，1.25N，在MeOH中)，且使所形成之溶液藉Gilson HPLC純化(MeCN/H_2O 10-70%，在8分鐘內)，而得純TFA鹽產物。以氯化氫(1.25N，在MeOH中)之中和作用及再酸化作用，獲得23毫克所要產物之HCl鹽，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)δ8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.51 (m, J = 11.8 Hz, 1H), 4.16-3.92 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 2H), 2.09 (m, J = 13.8 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 11.8 Hz, 4H)；^{19}F NMR (282 MHz, MeOD)δ-155.25 (s, 1H)；LCMS (+H)：M/Z = 439.24。

一般圖式75



(a) $NaBH_4$, MeOH (b) 5-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 2-Me-THF, 水, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, XPhos, 參(二苯亞甲基丙酮)二鈀, 回流(c)碳酸雙(2,5-二酮基四氫吡咯-1-基)酯, $^iPr_2NEt$, CH_3CN (d) (3R)-3-氟基四氫吡咯, $^iPr_2NEt$, CH_3CN (e) 2N LiOH, THF

(1R,3S)-3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)環己醇(75a)之形成

將(3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己酮**18e** (1.05克，4.31毫莫耳)在MeOH (20毫升)與二氯甲烷(10毫升)中混合，並使用外部乾冰/丙酮浴冷卻至-78℃，且以內部溫度計監控。30分鐘後，以一份添加$NaBH_4$(0.16克，4.31毫莫耳)，並持續攪拌(稍微放熱)，然後冷卻回復降至-78℃。當使反應物溫熱至室溫過夜時，其係藉HPLC監測起始物質之消耗。將反應物以鹽水與EtOAc稀釋。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠層析純化，而得1.0克無色泡沫狀固體：LCMS方法m201：10-90 CH_3CN/H2O，甲酸改質劑，5分鐘(C18)；RT = 2.08分鐘，MH+ = 246.21。

(1R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環己醇(75b)之形成

將水(6毫升)與2-Me-THF (20毫升)中之K_3PO_4(2.59克，12.21毫莫耳)以氮之流動滌氣30分鐘。添加(1R,3S)-3-[(2-氯基-5-氟基-嘧啶-4-基)胺基]環己醇**75a** (1.00克，4.07毫莫耳)與5-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**44a** (2.03克，4.88毫莫耳)，接著以氮再滌氣15分鐘。然後，將反應物加熱至70℃，接著，於氮氣下裝填參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.07克，0.08毫莫耳)與X-Phos (0.14克，0.28毫莫耳) (註顏色從紫色改變成墨綠色)。將反應物加熱至回流，歷經1小時又20分鐘。使反應物慢慢冷卻至室溫過夜。將混合物以100毫升鹽水與100毫升醋酸乙酯處理，並分離兩層。以EtOAc (50毫升)再一次萃取水相。合併有機層，並通過fluoracil填充柱，以Na_2SO_4脫水乾燥，傾析，及藉迴轉式蒸發移除溶劑，而得粗產物，然後，使其藉矽膠層析純化(25-50% EtOAc/己烷)，而得所要之產物。

碳酸2,5-二酮基四氫吡咯-1-基((1S,3R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)酯(75c)

於(1R,3S)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)胺基)環己醇**75b** (0.50克，1.00毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(1.40毫升，10.01毫莫耳)之溶液中，添加CH_3CN (4毫升)中之碳酸雙(2,5-二酮基四氫吡咯-1-基)酯(1.28克，5.01毫莫耳)，並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以本身使用於下一反應。使用LCMS方法m201：10-90 CH3CN/ H2O，甲酸改質劑，5分鐘(C18)；RT = 3.73分鐘，MH+ = 641.43 (強)。

3-氟基四氫吡咯-1-羧酸(R)-(1S,3R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯

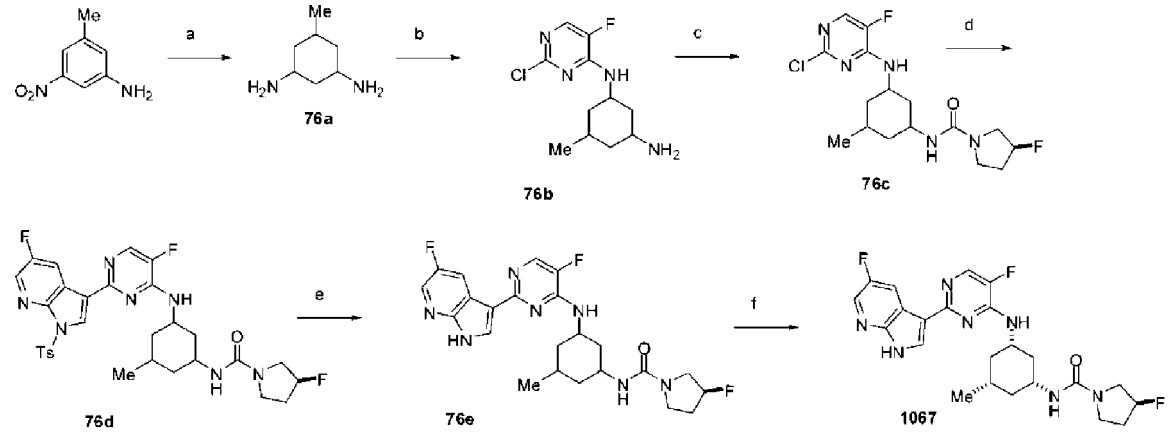
基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環己酯(75d)之形成

於已經在乙腈中之碳酸(2,5-二酮基四氫吡咯-1-基)[(1R,3S)- 3-[[5-氟基-2-[5-氟基-1-(對-甲苯基磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]胺基]環己基]酯**75c** (0.125克，0.195毫莫耳)內，添加(3R)-3-氟基四氫吡咯(0.445克，4.991毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌20小時；反應係藉HPLC監測，直到不再有起始物質留下為止。使反應混合物在真空中濃縮，且繼續進行至下一反應，無需進一步純化。

3-氟基四氫吡咯-1-羧酸(S)-(1S,3R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)胺基)環己酯(1151)之形成

於粗製3-氟基四氫吡咯-1-羧酸(R)-(1S,3R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)環己酯**75d** (0.119克，0.019毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內，添加5毫升2N LiOH (10毫莫耳)。將反應混合物在50℃下加熱2小時。將混合物於飽和氯化銨水溶液(2毫升)中稀釋，並以EtOAc (2 x 10毫升)萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物於半製備型HPLC 10-70% CH_3CN/H_2O上純化；三次操作；合併同質溶離份，並在氮氣流下移除溶劑，然後於迴轉式蒸發器上移除殘留溶劑，而得74毫克所要之產物：LCMS RT = 2.15分鐘(M+H) 461.51。

一般圖式76



(a) Rh/Al_2O_3, H_2O, 100℃, 105大氣壓H_2, 19小時(b) 2,4-二氯-5-氟基嘧啶, IPA, MeCN, 室溫(c) CDI, $^iPr_2NEt$, (S)-3-氟基四氫吡咯, THF, 室溫, 2天(d) 5-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, MeTHF, K_3PO_4, X-Phos, Pd_2dba_3, H_2O, 微波, 120℃, 20分鐘(e) 25% NaOMe在MeOH中, 室溫, 30分鐘(f) SFC分離

5-甲基環己烷-1,3-二胺(76a)之形成

將3-甲基-5-硝基苯胺(10.0克，65.7毫莫耳)添加至水(146毫升)中，並以6N HCl (22.5毫升，135.0毫莫耳)與5%鈀/氧化鋁(1.9克，0.9毫莫耳)處理。將混合物充填至105大氣壓之氫，並加熱至100℃，歷經19小時。使反應物冷卻，且經過矽藻土過濾，及濃縮至乾涸，而得5-甲基環己烷-1,3-二胺二鹽酸鹽(12.9克，64.5毫莫耳)，為外消旋混合物。使此鹽(6.5克，32.5毫莫耳)溶於異丙醇(100毫升)與乙腈(100毫升)中，並以碳酸鉀(25.2克，182.0毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌過夜，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，而得2.2克5-甲基環己烷-1,3-二胺，為外消旋褐色油：LCMS RT = 0.41 (M+1) 128.9。

N^1-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)-5-甲基環己烷-1,3-二胺(76b)之形成

於5-甲基環己烷-1,3-二胺**76a** (2.2克，17.2毫莫耳)在異丙醇(40毫升)與乙腈(40毫升)中之溶液內，添加2,4-二氯-5-氟基嘧啶(1.4克，8.6毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜，濃縮至乾涸，並於矽膠上純化，以1-20%甲醇/二氯甲烷溶離，而得0.6克外消旋N^1-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)-5-甲基環己烷-1,3-二胺：^1H NMR (300 MHz, MeOD)δ7.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.9, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.54 (qd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.82 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 15.0, 13.0 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 76.0, 21.9 Hz, 2H), 1.10 (dt, J = 17.9, 9.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 3H), 0.81 (ddd,

J = 23.8, 12.0, 8.2 Hz, 1H)；LCMS RT = 1.24 (M+1) 259.1。

(3S)-N-(3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)-3-氟基四氫吡咯-1-羧醯胺(76c)之形成

於N^1-(2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)-5-甲基環己烷-1,3-二胺**76b** (0.14克，0.54毫莫耳)在THF (2.5毫升)中之溶液內，添加羰基二咪唑(0.10克，0.60毫莫耳)與$^iPr_2NEt$ (0.28毫升，1.62毫莫耳)。使反應物在室溫下熟成2小時，並以(S)-3-氟基四氫吡咯鹽酸鹽(0.07克，0.54毫莫耳)處理。將反應物於室溫下攪拌2天，然後濃縮至乾涸，而得202毫克(3S)-N-(3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)-3-氟基四氫吡咯-1-羧醯胺，使用之而無需純化：LCMS RT = 2.46 (M+1) 374.2, (M-1) 372。

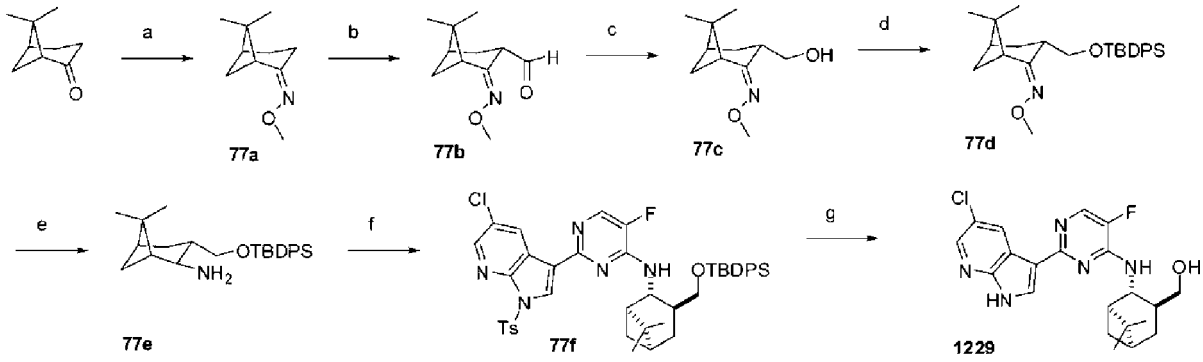
(3S)-3-氟-N-(3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(76d)之形成

於(3S)-N-(3-((2-氯基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基-環己基)-3-氟基四氫吡咯-1-羧醯胺XXc (0.101克，0.270毫莫耳)在2-甲基四氫呋喃(4毫升)中之溶液內，添加水(1.2毫升)中之磷酸鉀(0.090克，0.950毫莫耳)、x-phos (0.027克，0.057毫莫耳)及Pd_2dba_3(0.015克，0.016毫莫耳)。將反應物在微波中於120℃下加熱20分鐘，並使有機相經過florisil墊片過濾，及在真空中濃縮濾液。使粗製物於矽膠上純化，以EtOAc溶離，而得127毫克外消旋(3S)-3-氟-N-(3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺：LCMS RT = 3.58 (M+1) 628.3, (M-1) 626。

(S)-3-氟-N-((1R,3S,5R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺(76e)之形成

於(3S)-3-氟-N-(3-((5-氟基-2-(5-氟基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺 **76d** (0.090克，0.143毫莫耳)在MeOH (2.5毫升)中之溶液內，添加甲醇中之25%甲醇鈉(2毫升)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘，並以飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅。於真空中移除甲醇，且以EtOAc與水萃取殘留物。使有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮至乾涸。將所形成之粗製外消旋物在對掌性管柱上藉SFC分離純化。使第二個吸收峰於真空中濃縮，而得32毫克對掌異構上純(S)-3-氟-N-((1R,3S,5R)-3-((5-氟基-2-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-5-甲基環己基)四氫吡咯-1-羧醯胺，為白色固體：LCMS RT = 1.89 (M+1) 474.2, (M-1) 472.4；SFC RT = 3.2分鐘，15% MeOH@5毫升/分鐘，於ODH (4.6*100)上，100巴，35℃，220毫微米；^1H NMR (300 MHz, DMSO)δ12.26 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.35-4.00 (m, 1H), 3.81-3.09 (m, 12H), 2.24-1.77 (m, J = 41.2, 26.1, 10.6 Hz, 4H), 1.74-1.51 (m, 1H), 1.51-1.22 (m, 1H), 1.14-0.70 (m, 4H)。

一般圖式77



(a) (R)-去菧酮, O-甲基羥胺鹽酸鹽, 吡啶, EtOH (b) nBuLi, THF, -78℃, 甲酸乙酯(c) $NaBH_4$, MeOH (d) TBDPSCl, 咪唑, DMF (e) BH_3-THF, THF, 75℃ (f) 5-氯

基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，$^{i}Pr_2NEt$, 75℃ (g) HCl, 二氧陸圜

(1R,5S)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-2-酮O-甲基肟(77a)之形成

於(1S,5R)-6,6-二甲基正莘-2-酮(3.09克，22.35毫莫耳)在乙醇(70毫升)中之溶液內，添加O-甲基羥胺鹽酸鹽(2.05克，24.59毫莫耳)與吡啶(1.29毫升，15.92毫莫耳)。將反應混合物加熱至80℃，歷經4小時。在減壓下移除溶劑。將殘留物以1N HCl稀釋，並以醚萃取兩次。將合併之有機相以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，於真空中濃縮，而得3.36克無色油(肟異構物之混合物)，使用之而無需進一步純化。

(1R,3S,5R)-2-(甲氧亞胺基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-3-羧甲醛(77b)之形成

於(1R,5S)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-2-酮O-甲基肟**77a** (1.27克，7.59毫莫耳)在THF (33毫升)中之冷(-78℃)溶液內，逐滴添加正-丁基鋰溶液(3.34毫升，在己烷中之2.5M溶液，8.35毫莫耳)。將混合物在-78℃下攪拌20分鐘後，逐滴添加甲酸乙酯(0.61毫升，7.59毫莫耳)。將反應混合物於-78℃下攪拌3小時，接著藉由倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中使反應淬滅。以EtOAc萃取混合物。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-20% EtOAc/己烷梯度液)，而得810毫克黃色油：LCMS RT = 3.54 (M+H) 196.28。

(1R,3S,5R)-3-(羥甲基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-2-酮O-甲基肟(77c)之形成

於(1R,3S,5R)-2-(甲氧亞胺基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-3-羧甲醛**77b** (0.70克，3.58毫莫耳)在甲醇(15毫升)中之溶液內，添加硼氫

化鈉(0.16克，4.30毫莫耳)。在室溫下攪拌30分鐘後，將反應物於飽和$NaHCO_3$水溶液中稀釋，並以EtOAc萃取。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-50% EtOAc/己烷梯度液)，而得330毫克所要之醇，為肪異構物之混合物。

(1R,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-雙環并[3.1.1]庚烷-2-酮O-甲基肟(77d)之形成

於(1R,3S,5R)-3-(羥甲基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]-庚烷-2-酮O-甲基肟**77c** (0.32克，1.60毫莫耳)在DMF (6毫升)中之溶液內，添加第三-丁基氯二苯基矽烷(0.55克，2.00毫莫耳)與咪唑(0.22克，3.20毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應物於飽和NH_4Cl水溶液中稀釋，並以EtOAc萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌兩次，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物經由矽膠層析純化(0-15% EtOAc/己烷梯度液)，而得200毫克一種肪異構物與197毫克第二種肪異構物。

(1R,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-雙環并[3.1.1]庚烷-2-胺(77e)之形成

於(1R,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-雙環并[3.1.1]庚烷-2-酮O-甲基肟**77d** (0.20克，0.46毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加硼烷-THF (1.38毫升，1M溶液，1.38毫莫耳)。將反應物加熱至75℃，歷經18小時。將混合物在1N NaOH (50毫升)中稀釋，並以EtOAc萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，而得178毫克無色油，使用之而無需進一步純化：LCMS RT = 2.53 (M+H) 408.54。

N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲

基雙環并[3.1.1]庚烷-2-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺(77f)之形成

於(1R,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-雙環并[3.1.1]庚烷-2-胺**77e** (0.20克，0.46毫莫耳)與5-氯基-3-(5-氟基-4-(甲基亞磺醯基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.14克，0.30毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液內，添加二異丙基乙胺(0.11毫升，0.61毫莫耳)。將反應物加熱至75℃，歷經18小時。將混合物於飽和NH_4Cl水溶液中稀釋，並以EtOAc萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌兩次，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製殘留物經由矽膠層析純化(0-5% MeOH/CH_2Cl_2梯度液)，而得78毫克所要之產物。

((1R,2S,3S,5R)-2-((2-(5-氯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-3-基)甲醇(1229)之形成

於N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((第三-丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基雙環并[3.1.1]庚烷-2-基)-2-(5-氯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟基嘧啶-4-胺**77f** (0.037克，0.046毫莫耳)在乙腈(1.1毫升)中之溶液內，添加HCl (0.221毫升，在二氧陸圜中之4M溶液，0.883毫莫耳)。將混合物加熱至70℃，歷經18小時，於此段期間內，沉澱物形成。使反應物在真空中濃縮，並以CH_3CN研製三次，而得4毫克所要之產物，為白色固體：^1H NMR (300.0 MHz, MeOD)δ8.72-8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 7H)及1.19 (s, 3H) ppm；LCMS RT = 3.13 (M+H) 416.42。

流感抗病毒檢測

抗病毒檢測係使用兩細胞為基礎之方法進行：

發展標準細胞病變作用(CPE)檢測方法之384-井微滴定板修改，其係類似Noah等人之修改(Antiviral Res. 73：50-60, 2006)。簡言之，將MDCK細胞與待測化合物及流感A病毒(A/PR/8/34)於37℃下，在低感染多重度(大約MOI = 0.005)下一起培養72小時，且細胞存活力係使用ATP偵測(CellTiter Glo, Promega公司)度量。含有細胞與病毒之對照井顯示細胞死亡，然而含有細胞、病毒及活性抗病毒化合物之井顯示細胞存活(細胞保護)。不同濃度之待測化合物係以一式四份評估，例如涵蓋範圍為大約20μM至1 nM。劑量-回應曲線係使用標準4-參數曲線吻合方法製成，且會造成相當於未被感染井50%之50%細胞保護或細胞存活之待測化合物濃度係以IC_{50}作報告。

發展第二種細胞為基礎之抗病毒檢測，其係依病毒專一RNA分子在受感染細胞中之繁殖而定，其中RNA含量係直接地使用分枝鏈DNA (bDNA)雜合作用方法度量(Wagaman等人, J. Virol Meth, 105：105-114, 2002)。在此項檢測中，細胞最初係於96-井微滴定板之井中被感染，該病毒係被允許在受感染細胞中複製，且擴散至細胞之其他範圍，然後使細胞溶解，且度量病毒RNA含量。此項檢測係比CPE檢測較早停止，通常在18-36小時之後，同時所有標的細胞仍然存活著。病毒RNA係根據套件製造者之說明書(Quantigene 1.0, Panomics公司)定量，其方式是井溶胞產物之雜合至經固定至檢測板井之特定寡核苷酸探針，然後藉由以經連結至報告子酵素之其他探針進行雜合作用而放大信號。負股病毒RNA係使用經設計用於同感A型血球凝集基因之探測物度量。含有細胞與病毒之對照井係用以界定100%病毒複製含量，且關於抗病毒待測化合物之劑量-回應曲線係使用4-參數曲線吻合方法分析。造成病毒RNA含量等於對照井50%之待測化合物濃

度係以EC_{50}作報告。

病毒與細胞培養方法：將Madin-Darby犬科動物腎臟細胞(CCL-34美國培養物類型收集處)保持在經補充2 mM L-麩醯胺、1,000 U/毫升青黴素、1,000微克/毫升鏈黴素、10 mM HEPES及10%胎兒牛培養基之Dulbecco氏改良Eagle培養基(DMEM)中。關於CPE檢測，在檢測前一天，藉由胰蛋白酶化作用使細胞懸浮，並將每井10,000個細胞以50微升分配至384井板之井中。於檢測當天，將附著細胞以含有1微克/毫升TPCK-處理之胰蛋白酶而未具有牛胎兒血清之DMEM之三次交換洗滌。檢測係在含有1微克/毫升TPCK-處理之胰蛋白酶之培養基中，於50微升之最後體積中，藉由添加30 $TCID_{50}$之病毒與待測化合物起始。將板在37℃下，於潮濕5% CO_2大氣下培養72小時或者，使細胞在如上述之DMEM +牛胎兒血清中生長，但於檢測當天，使其胰蛋白酶化，洗滌2次，並懸浮於不含血清之EX-Cell MDCK細胞培養基(SAFC Biosciences, Lenexa, KS)中，且在每井20,000個細胞下覆蓋至井中。於5小時培養之後，此等井係接著用於檢測，無需洗滌。

流感病毒品系A/PR/8/34 (經組織培養修改)係得自ATCC (VR-1469)。低繼代病毒儲備液係使用標準方法(WHO動物流感診斷與監督之手冊, 2002)，在MDCK細胞中製成，並進行$TCID_{50}$度量，其方式是在MDCK細胞上，以上述384-井CPE檢測慣例測試連續稀釋液，且使用Karber方法計算結果。

關於某些特定化合物之平均IC_{50}值(全部之平均)係摘述於表1-5中：

A： IC_{50}(全部之平均) < 5μM；

B 5μM≦IC_{50}(全部之平均)≦20μM；

C IC_{50}(全部之平均) > 10μM；

D IC_{50}(全部之平均) > 20μM；

E IC_{50}(全部之平均) > 3.3μM。

關於某些化合物之平均EC_{50}值(全部之平均)亦摘述於表1-5中：

A： EC_{50}(全部之平均) < 5μM；

B 5μM≦EC_{50}(全部之平均)≦10μM；

C EC_{50}(全部之平均) > 3.3μM；

D EC_{50}(全部之平均) > 10μM。

正如表1-5中可見及，大量本發明化合物顯示對於A/PR/8/34感染細胞存活之正面作用，及對於A/PR/8/34流感病毒複製之抑制作用。舉例之IC_{50}與EC_{50}值如下：化合物**428**具有0.03μM之IC_{50}；化合物**895**具有0.0008μM之IC_{50}與0.001μM之EC_{50}；化合物**833**具有5.6μM之IC_{50}與3.5μM之EC_{50}。

表1：圖3之化合物之IC_{50}、EC_{50}、NMR及LCMS數據：

化合物編號	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1		A	411.38	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 4.4 Hz, 0.25H), 6.15 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 5.96 (t, J = 4.3 Hz, 0.25H), 4.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 15.5, 4.2, 4.2 Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H)及1.49-1.36 (m, 1H) ppm
2			475	3.58	1H NMR (CD3OD)：1.1-1.3 (3H, m), 1.40-1.50 (3H, m), 1.55-2.10 (4H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.75-4.10 (4H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 8.05-8.20 (3H, m), 8.70-8.80 (1H, m)
3			446.14	2.96	1H NMR (DMSO)：1.39 (4H, m), 1.542 (1H, m), 1.74 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.84 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.23 (3H, m), 8.63 (1H, d), 12.33 (1H, s)

4	D		327	1.2	500 MHz, MeOD-d4：8.83 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.5 (m, 4H)
5			385.3	1.74	
6			401.3	1.68	
7	D		371.1	1.63	
8			421.1	1.82	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.98 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81-3.43 (m, 4H), 2.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 0.00 (TMS)
9			403.1	1.69	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29-5.05 (m, 1H), 3.86-3.16 (m, 4H), 1.65 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.00 (TMS)
10			403.1	1.74	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29-5.05 (m, 1H), 3.87-3.15 (m, 4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.00 (TMS)
11	A	A	362.2	1.8	
12	D		376.2	1.9	
13	A		362.2	1.8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.80 (s, 與D2O交換, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.46 (寬廣d, J = 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.27 (五重峰, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (五重峰, J = 5.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H)。
15	B	A	461.3	2.68	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.89-2.49 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)

16	D	A	461.3	2.63	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 2H), 1.28 (s, 9H),
17	B	A	445.3	3.1	
18	B	A	443.3	2.9	
19	D		503.4	2.8	
20	B		460.4	3	
21	A	A	451.3	2.9	
22	A	A	486.3	2.9	
23	A	A	419.3	2.8	
24	D		463.2	2.8	
25	A	A	490.3	2.6	
26	A	A	476.3	2.5	
27	A	A	446.4	2.7	
28	D	A	461.4	3.3	
29	B		418.3	2.4	
30	B	A	457.3	3.1	
31	A	A	411.2	2.22	(400 MHz, DMSO-d6)：12.73 (s, 與D2O交換, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 4H, D2O之添加改變成d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.77-1.23 (m, 6H)。
32	A	A	417.4	2.6	
33	A	A	433.3	3	
34	A		431.4	2.8	
35	D		447.4	3.2	
36	A	A	439.3	2.7	
37	A	A	403.3	2.4	
38	A	A	457.4	3.1	
39	A	A	444.4	2.6	
40	D		481.3	2.5	
41	A	A	429.3	2.7	

42	D		459.3	3.1	
43	D		460.3	2.4	
44	A	A	471.3	2.8	
45	A	A	433.3	2.4	
46	D		446.3	2.5	
47	A	A	480.3	2.4	
48	D		471.3	2.4	
49	A	A	429.3	2.7	
50	D		469.3	2.3	
51	A	A	472.9	1.7	
52	A	A	441.3	1.9	
53	B		475.3	1.8	
54	B		477.3	1.7	
55	A	A	501.3	2.5	
56	A	A	479.3	2.9	
57	A	A	443.3	2.8	
58	A		483.3	2.9	
59	A	A	429.3	2.7	
60	A	A	527	3.2	
61	A	A	465.3	2.8	
62	A	A	531.3	3.1	
63	D		539.3	3.2	
64	B	A	519.3	3.1	
65	A	A	519.2	3.1	
66	A	A	515.3	3.2	
67	A	A	579.2	3.3	
68	B	A	481.4	3.2	
69	A	A	511.3	3.2	
70	A	A	515.3	3.3	
71	B		495.3	3.4	
72	B		549.3	3.5	
73	B		499.3	3.3	
74	A	A	445.2	3.1	
75	A	A	498.3	3	
76	A	A	510.3	2.9	

77	B		522.3	2.8	
78	A	A	494.3	3	
79	B		548.3	3.3	
80	A	A	503.3	1.9	
81	A	A	529.3	2	
82	D		511.3	1.6	
83	D		473.4	1.6	
84	A	A	499.4	2	
85	B	A	501.3	2.1	
86	A	A	501.3	2.1	
87	A	A	501.3	2.1	
88	A	A	561.3	2	
89	A	A	507.2	2.1	
90	A	A	519.2	2.1	
91	A	A	505.3	1.8	
92	A	A	437.2	2.7	
93	A	A	451.2	2.9	
94	A	A	495.3	2.9	
95	A	A	471.3	3.2	
96	B		535.2	2.9	
97	A	A	471.2	2.9	
98	A	A	497.3	2.9	
99	A	A	457.3	3.1	
100	A	A	471.3	3.1	
101	A	A	467.2	2.5	
102	A	A	455.3	2.7	
103	A		509.3	2.8	
104	A	A	485.3	2.8	
105	A	A	445.3	3	
106	A	A	509.3	3	
107	A	A	521.3	3.2	
108	A	A	501.3	2.8	
109	A	A	525.3	2.7	
110	A	A	461.3	2.5	
111	A	A	403.2	2.4	

112	A	A	494.3	3	
113	A	A	495.3	2.8	
114	D		442.5	1.6	
115	D		377.2	1.286	(400 MHz, DMSO-d6)：12.99 (m, 與D2O交換, 1H), 9.01 (m, 與D2O交換, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (重疊之s, 1H), 8.29 (重疊之寬廣s, 與D2O交換, 1H), 7.50-7.20 (m, 與D2O交換, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.19 (寬廣d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.08 (寬廣d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.84 (寬廣d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.60-1.29 (m, 4H)。
116	D		357.2	3.267	(400 MHz, DMSO-d6)：12.70 (寬廣峰, 與D2O交換, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20-8.06 (重疊峰, 與D2O交換, 1H, +一個s 針對一種不純物), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.0 (重疊之m, 與D2O交換, 2H), 7.10 (重疊之d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.35 (m, 8H)。
117	A	A	486.3	2.8	
118	B		504.2	2.6	
119	A	A	445.4	3.1	
120	A	A	552.4	3.2	
121	D		446.4	2.2	
122	A	A	443.3	2.9	
123	B	A	461.5	3.4	
124	A	A	439.3	3.1	
125	A	A	490.4	2.6	
126	A	A	451.3	2.9	
127	A	A	457.3	3.1	
128	A	A	460.4	3	
129	A	A	486.4	2.9	
130	A		500.6	2	
131	A	A	462.7	1.6	
132	D		449.7	2.2	
133	D		405.3	2.3	
134	B		457.3	3.1	
135	D		433.4	2.5	
136	D		469.3	3.2	

137	D		465.4	3.1	
138	D		459.3	2.8	
139	D		465.3	3.2	
140	D		459.3	2.9	
141	D		433.5	1.4	
142	A	A	541.5	2.8	
143	A	A	479.4	2.9	
144	D	A	533.3	3	
145	A	A	507.3	2.9	
146	A	A	533.3	3	
147	A	A	533.3	3.2	
148	A	A	509.3	3	
149	A	A	509.4	3	
150	B		557.3	3.2	
151	A	A	501.4	2.9	
152	A	A	501.2	2.9	
153	A	A	495.3	2.8	
154	B	A	525.4	2.8	
155	A	A	479.4	2.9	
156	A	A	499.4	3	
157	A	A	493.1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418.3	2.3	
160	D	A	451.4	2.1	
161	D	A	463.4	2.8	
162	D	A	480.3	2.8	
163	B	A	467.4	3.1	
164	D	A	443.5	3	
165	D		472.5	2.8	
166	B	A	419.5	2.9	
167	D	B	444.4	2.7	
168	B	A	432.3	2.6	
169	D	B	490.5	2.7	
170	D	A	446.4	2.7	
171	D	B	433.3	3	

172	D		495.5	3.2	
173	A	A	403.3	2.5	
174	D		495.6	2.8	
175	A	A	418.5	2.4	
176	D	A	467.3	2.3	
177	A	A	444.4	2.7	
178	A	A	446.4	2.8	
179	A	A	403.4	2.5	
180	A	A	451.3	2.9	
181	B	A	443.4	3	
182	A	A	432.3	2.6	
183	B	A	433.3	3	
184	D		495.5	2.7	
185	A	A	463.4	2.8	
186	A	A	472.4	2.8	
187	A	A	480.3	2.8	NMR 1H (CDCl3)：8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 1.3-3.7 (m, 15H)。
188	A	A	419.4	2.9	
189	A	A	490.5	2.7	
190	B		495.4	3.1	
191	A	A	446.3	2.7	
192	A	A	460.4	2.9	
193	B	A	474.4	3.1	
194	A	A	431.2	2.9	
195	B		513.2	2.5	
196	A	A	432.1	2.6	
197	A	A	446.2	2.7	
198	A	A	453.1	2.9	
199	A	A	439.1	2.8	
200	A	A	453.1	2.9	
201	D	A	481.1	2.6	
202	A	A	478.2	2.7	
203	A	A	458.2	2.8	
204	A	A	462.2	2.5	

205	A	A	476.2	2.6	
206	A		327.2	1.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H)及1.92-1.49 (m, 8H) ppm
207	A	A	328.2	2.22	
208	A	A	417.2	1.9	
209	A	A	483.1	2	
210	D	B	533.1	2.2	
211	B		369.3	2.27	
212	A		383.3	2.42	
213	D		417.3	2.45	
214	D		447.3	2.35	
215	D		384.3	2.27	
216	D		355.3	2.08	
217	B		355.3	1.93	
218	A	A	369.4	2.08	
219	D		383.3	2.23	
220	A		384.3	2.12	
221	B		417.3	2.34	
222	D		447.3	2.25	
223	B		369.3	2.12	
224	B		383.3	2.27	
225	B		397.4	2.38	
226	A		431.3	2.49	
227	B		461.3	2.49	
228	B		398.3	2.31	
229	D		370.3	2.05	
230	D		384.3	2.23	
231	D		398.3	2.35	
232	B		432.3	2.6	
233	B	A	370.3	1.9	
234	B		384.3	2.04	
235	B		398.3	2.2	
236	B		432.4	2.38	
237	B		384.3	2.05	

238	B		398.3	2.19	
239	D		369.3	2.27	
240	D		383.3	2.43	
241	B		417.3	2.48	
242	D		447.3	2.45	
243	D		384.4	2.26	
244	D		355.3	1.97	
245	B		369.3	2.08	
246	D		383.3	2.19	
247	D		384.3	2.15	
248	D		370.3	2.05	
249	D		384.3	2.23	
250	D		396.5	2.36	
251	B		432.3	2.64	
252	D		370.4	1.89	
253	D		382.4	1.99	
254	D		398.3	2.12	
255	B		432.4	2.37	
256	B		369.3	2.2	
257	B		383.3	2.31	
258	B		397.3	2.46	
259	B		431.3	2.42	
260	D		461.3	2.36	
261	B		398.3	2.35	
262	D		412.4	2.27	
263	B		446.3	2.6	
264	B		384.3	2.12	
265	D		398.4	2.23	
266	B		412.3	2.38	
267	B		446.4	2.6	
268	B		369.3	2.08	
269	B		383.3	2.27	
270	B		397.3	2.42	
271	B		431.4	2.49	
272	D		461.3	2.46	

273	B		398.3	2.31	
274	B		384.3	2.05	
275	B		398.4	2.2	
276	D		412.4	2.31	
277	A	A	328.2	1.56	
278	D		465.1	2.4	
279	A	A	443.2	2.1	
280	A	A	471.2	2.1	
281	A	A	455.2	2.1	
282	A	A	486.1	2	
283	B		578.2	2.4	
284	A	A	458.2	2	
285	D		498.2	1.6	
286	D		516.2	1.7	
287	D		488.2	1.9	
288	B		488.2	1.9	
289	D		501.2	1.6	
290	B		529.2	1.8	
291	D		488.2	1.9	
292	D		481.2	1.6	
293	A	A	493.2	3.1	
294	D		485.2	3.3	
295	A	A	431.2	2.9	
296	B				(400 MHz, CDCl3)：8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (寬廣峰, 1H), 5.16 (五重峰, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78-3.50 (一系列之m, 4H), 2.16-1.91 (一系列之m, 4H), 1.58 (d, J = 7.6 Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl3)：8.95 (寬廣峰, 與D2O交換, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, D2O之添加改變成s, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (寬廣d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, J = 6.8 Hz, D2O之添加改變成q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.07-3.50 (一系列之m, 4H), 1.70-1.60 (一系列之m, 6H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

298	D				(400 MHz, CDCl3)：(400 MHz, CDCl3)：9.15 (寬廣峰，與D2O交換, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 5.30 (五重峰, J = 6.8 Hz, D2O之添加改變成q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
299	D				(400 MHz, CDCl3)：9.15 (寬廣峰，與D2O交換, 1H), 8.83 (寬廣s, 1H), 8.30 (寬廣s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 6.99 (寬廣s，與D2O交換, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.57 (與水份重疊之d, J = 7.2 Hz, 3H)。
300	B				(400 MHz, CDCl3)：9.10 (寬廣峰，與D2O交換, 1H), 8.83 (寬廣s, 1H), 8.30 (寬廣s, 1H), 8.11 (寬廣s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.24 (寬廣d, J = 5.2 Hz，與D2O交換, 1H), 5.30 (五重峰, J = 7.2 Hz, D2O之添加改變成q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 8H), 1.54 (重疊之d, J = 7.2 Hz, 3H)。
301	B		460.4	1.712	(400 MHz, DMSO-d6, 7)：8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (寬廣s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 3.82-3.25 (m, 8H), 1.93 (寬廣s, 3H), 1.80-170 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
302	B				(400 MHz, DMSO-d6)：8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (寬廣s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
303	D				(400 MHz, DMSO-d6)：9.375 (寬廣峰，與D2O交換, 1H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.36 (寬廣d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
304	D				(400 MHz, DMSO-d6)：9.09 (s，與D2O交換, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (寬廣s, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8 Hz，與D2O交換, 1H), 5.31 (dq, J = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

305	A	A	460.3	2.58	
306	A	A	453.2	2.5	
307	D		462.3	2.418	(400 MHz, CDCl3)：8.90 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90-3.40 (一系列之m, 8H), 1.58 (d, J = 7.6 Hz, 3H)
308	D				(400 MHz, CDCl3)：9.11 (s, 與D2O交換, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 6.17 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.90-3.40 (一系列之m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.59 (重疊之d, J = 6.4 Hz, 3H)
309	B				(400 MHz, DMSO-d6)：12.07 (s, 與D2O交換, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (重疊之寬廣s, 1H), 7.16 (寬廣s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 3.90-3.40 (一系列之m, 8H), 2.56 (具有DMSO-d6信號之重疊s, 3H), 1.43 (寬廣s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H)
310	D				(400 MHz, CDCl3)：9.28 (s, 與D2O交換, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (寬廣d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.32 (五重峰, 6.4 Hz, D2O之添加改變成q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.49 (一系列之m, , 8H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
311	D				(400 MHz, CDCl3)：9.04 (s, 與D2O交換, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (寬廣d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.23 (寬廣d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (五重峰, J = 6.8 Hz, D2O之添加改變成q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.68-3.49 (一系列之m, 8H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
312	A	A			(400 MHz, CDCl3)：9.72 (s, 與D2O交換, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.6 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.95 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

313	B	A			(400 MHz, DMSO-d6, 80℃)：12.07 (s, 與D2O交換, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (寬廣s, 1H), 7.14 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
314	B	B			(400 MHz, CDCl3)：9.80 (s, 與D2O交換, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.95 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
315	B	D			(400 MHz, DMSO-d6, 80℃)：12.08 (s, 與D2O交換, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (寬廣s, 1H), 7.14 (寬廣d, J = 7.2 Hz, 與D2O交換, 1H), 5.20- 5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
316	B	A	453.3	2.48	
317	B	A	415.1	2.7	
318	D	A	431.1	2.9	
319	D	A	429.1	2.8	
320	B	B	433.1	2.5	
321	B	A	439.1	2.7	
322	D	A	453.1	2.9	
323	D	A	446.2	2.7	
324	B	A	432.2	2.6	
325	B	A	429.2	2.7	
326	B	A	445.2	3	
327	A	A	447.2	1.8	
328	D		467.1	2.2	
329	D		481.2	2.3	
330	A	A	501.1	2.2	
331	A	A	465.1	2.2	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.2, 13.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 6H)及1.00-0.92 (m, 4H) ppm

332	A	A	431.2	2	
333	B		417.4	2.7	
334	B		431.4	2.85	
335	D		457.3	3.14	
336	D		465.4	3.03	
337	B	A	439.3	2.66	
338	D		467.3	2.93	
339	B		446.3	2.85	
340	A	A	403.3	2.6	
341	D		383.4	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49-8.23 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H)及0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
342	D		397.4	2.48	
343	D		423.4	2.71	
344	D		431.4	2.67	
345	D		405.3	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45-8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95-1.62 (m, 6H)及1.49-1.24 (m, 2H) ppm
346	D		433.3	2.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 6H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47-1.24 (m, 2H)及0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
347	D		412.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45-8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95-1.62 (m, 6H)及1.49-1.24 (m, 2H) ppm
348	D		369.4	2.19	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H)及1.43-1.14 (m, 4H) ppm
349	D		417.3	2.74	

350	B		417.3	2.74	
351	D		457.3	3.11	
352	D		465.3	3.03	
353	D		439.4	2.74	
354	D		467.3	3.04	
355	D		446.3	2.81	
356	D		383.4	2.33	
357	D				(400 MHz, CDCl3, 75℃)：12.07 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.69 (s, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, J = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (寬廣s, 1H), 7.15 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 5.20-5.10 (q, 1H), 3.62-3.55 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.43-1.41 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。
358	D		397.4	2.45	
359	D		423.4	2.67	
360	D		431.4	2.63	
361	D		405.3	2.37	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43-8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H)及1.64-1.15 (m, 4H) ppm
362	D		433.3	2.63	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61-1.33 (m, 6H)及0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
363	D		431.3	2.88	
364	D		457.3	3.11	
365	D		465.3	3.03	
366	A	A	439.2	2.74	
367	B		467.3	2.99	
368	D		446.3	2.81	
369	D		431.3	2.85	
370	D		412.4	2.41	
371	D		412.2	1.78	
372	B	B	424.2	1.87	

373	B	D	398.2	1.69	
374	D		384.2	1.61	
375	B	B	412.2	1.8	
376	B		327.14	1.46	
377	D		313.33	1.38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d6)：12.35 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.80 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 7.10 (s, 與D2O交換, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 3H)。
379	B	A	361.3	2.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 4.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68-2.54 (m, 1H)及2.37-2.23 (m, 1H) ppm
380	B		347.3	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H)及2.48-2.31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439.3	2.72	
382	A	A	453.3	2.86	
383	A	A	507.3	3.01	
384	A		439.3	2.72	
385	A		453.3	2.82	
386	A		465.3	2.9	
387	B		507.2	2.49	
388	D		453.4	1.84	
389	A	A	425.3	1.8	
390	A	A	467.3	2.1	
391	A	A	451.3	1.9	
392	A	A	493.5	2.3	
393	A	A	439.3	1.8	
394	A	A	453.3	1.9	
395	A	A	429.3	1.9	
396	A	A	433.3	1.7	

397	A	A	375.36	2.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18-2.15 (m, 1H)及1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1.7	
399	A		425	1.8	
400	B		439	1.9	
401	B		437	1.9	
402	B		453	2.1	
403	B		465	2.1	
404	D		439	2	
405	B		411	1.7	
406	D		453	2.1	
407	D		425	1.8	
408	D		439	1.9	
409	B		437	1.9	
410	B		439	2	
411	A	A	361.4	1.94	
412	A	A	376.4	3.53	
413	D		361.3	2.41	
414	A	A	361.3	2.46	
415	D		387	1.5	
416	A	A	361.3	1.56	
417	A	A	375.3	1.68	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.13-1.85 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 1H)及1.40-1.20 (m, 1H) ppm
418	A		421.37	1.79	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 13.05 (s, H), 9.30 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 6.83 (s, H), 6.72 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)及-0.00 (TMS) ppm

419	A	A	449.39	2.08	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.08 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.91 (s, H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (dd, 4H), 1.47 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)及-0.00 (TMS)
420	D		461	2.83	
421	B		447	1.8	
422	D		433	1.8	
423	D		425	2	
424	D		447	1.8	
425	A	A	419.21	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H)及1.47-1.34 (m, 4H) ppm
426	A	A	419.5	2.53	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80-5.63 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.66-3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H)及1.56-1.23 (m, 4H) ppm
427	D		432.4	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H)及1.60-1.32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439.4	2.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (br s, 2H)及1.49-1.39 (m, 4H) ppm
429	B		403.4	2.57	
430	A		418.5	2.57	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39-8.31 (m, 4H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H)及1.74-1.53 (m, 7H) ppm

431	A		432.4	2.77	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H)及1.55-1.45 (m, 2H) ppm
432	D		419.4	2.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H)及1.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
433	A	A	403.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)及1.52-1.36 (m, 4H) ppm
434	A	A	389.4	1.6	
435	A	A	403.4	1.8	
436	A		417.4	1.9	
437	D		431.4	2	
438	A	A	418.4	1.7	
439	A	A	432.4	1.8	
440	A	A	405.4	1.8	
441	B		419.4	1.9	
442	B		433.4	2.1	
443	A	A	461.3	1.8	
444	A	A	445.4	1.7	
445	A		429.4	1.9	
446	D		448.4	1.7	
447	D		449.3	2	
448	D		469.3	1.9	
449	B		419.4	1.7	
450	B		431.4	1.7	
451	B		415.4	1.8	
452	A	A	403.14	1.261975	
453	A	A	419	1.178428	

454	A	A	439.11	1.548667	
455	A	A	418.16	1.690093	
456	A	A	432.17	1.518183	
457	A	A	403.22	1.57	
458	A	A	418.16	0.76	
459	A	A	432.17	1.46	
460	A	A	389.14	2.01	
461	A	A	389.14	2.05	
462	B	A	403.15	2.24	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49-3.17 (m, 5H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)及1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475.2	2.26	DMSO d-6：13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.27-1.45 (m, 12H), 1.28-1.24 (m, 2H), -0.00 (s, H) ppm
464	A	A	435.14	2.03	DMSO d-6：13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.85-2.0 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 4H), 0.95 (t, 3H)
465	B		435.14	2	DMSO d-6：13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (m, 1H) , 3.17 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.21 (d, 6H)。
466	B		407.12	1.85	DMSO d-6：13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (s, H), 2.10-1.9 (m, 2H), 1.8-1.65 (m, 2H)。
467	D		431.4	1.6	
468	B		391.3	1.6	
469	D		465.3	2.3	

470	D		479.3	2.3	
471	A		375.3	1.6	
472	B		405.3	1.6	
473	B		431.3	1.6	
474	D		446.3	1.4	
475	D		461.3	2.6	
476	B		391.3	2.6	
477	D		419.4	2	
478	B		431.3	1.6	
479	D		479.3	2.3	
480	A		375.3	1.6	
481	B		405.3	2.2	
482	A		431.3	1.6	
483	D		446.3	1.4	
484	B		461.3	2.6	
485	B		371.46	1.89	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.09 (s, H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.43-4.05 (m, 1H), 4.29 (s, H), 3.88 (d, 2H), 3.34-3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.91-1.56 (m, 3H), 0.00 (TMS)
486	B		401.48	1.87	
487	B		443.9	1.97	
488	D		415.5	1.9	
489	A		413.51	2.12	
490	A	A	385.43	1.7	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.80- 3.32 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.55- 1.24 (m, 2H)及-0.00 (TMS) ppm
491	A		415.43	1.7	
492	B		457.49	1.79	
493	A	A	429.46	1.74	
494	B		427.52	1.92	

495	B		401.48	1.83	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.9 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.47 -(s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H)及-0.00 (TMS) ppm
496	B		439.3	1.8	
497	A	A	403.3	1.7	
498	A		419.3	1.9	
499	A	A	432.5	1.8	
500	A	A	357.62	1.62	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.36 (d, H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (s, H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, H)及0.00 (TMS) ppm
501	B		341.38	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 3.26- 3.21 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.64 (t, 1H), 1.36 (t, 1H)及-0.00 (TMS) ppm
502	A	A	409.3	2.6	
503	A		361.2	2.17	
504	B	A	403.3	2.85	
505	B		497.72	3.05	
506	A	A	418.5	2.09	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52-8.45 (m, 2H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59-3.39 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16 Hz, 3H)及2.12-1.67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390.42	1.69	
508	D		397.37	1.59	
509	A	A	404.45	1.67	
510	D		343.39	0.65	
511	D		343.42	1.29	
512	D	B	361.3	2.36	
513	B	A	377.46	1.89	

514	A	A	418.78	1.26	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 2H)及-0.00 (TMS) ppm
515	D		463.5	2.47	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (s, CDCl3), 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02-3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H)及1.40-1.22 (m, 9H) ppm
516	B		419.4	1.91	
517	B		448.54	2.26	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H)及0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
518	D		445.6	3.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)及0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
519	B		417.49	2.95	
520	D		445.58	2.26	
521	B		417.53	2.34	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H)及0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
522	D		375.46	1.68	
523	D		389.54	1.72	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H)及1.75-1.48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362.48	1.95	

525	A	A	421.52	1.48	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H)及1.45 (m, 1H) ppm
526	B	A	421	2.36	
527	D	D	435.1	2.49	
528	B	D	447.1	2.64	
529	B	D	433.1	2.45	
530	D	B	447.1	1.93	
531	B	A	445.1	2.56	
532	B	A	441	2.4	
533	B	A	467	2.4	
534	B	A	406	1.96	
535	B	D	434.1	2.17	
536	B	D	448.1	2.34	
537	A	A	435.54	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44-2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)及1.23-1.15 (m, 1H) ppm
538	A	A	419.55	1.61	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84-3.55 (m, 2H), 3.40-2.80 (m, 3H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 2H)及0.96-0.85 (m, 3H) ppm
539	B	A	403.44	2.13	
540	A	A	361.5	1.43	
541	A	A	390.46	2.43	
542	B	B	361.37	1.42	
543	A	A	417.44	2.52	

544	D	A	389.42	1.94	
545		A	376.46	375.13	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89-1.35 (m, 8H), 1.17 (s, 3H)及0.00 (TMS) ppm
546		A	419.49	418.17	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.60 (s, H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, H), 8.09 (d, J = 3.3 Hz, H), 8.04 (s, H), 7.28 (s, H), 5.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.45-4.42 (m, H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, H), 2.98 (s, H), 2.90 (d, J = 0.5 Hz, H), 2.72 (d, J = 12.9 Hz, H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, H), 2.40 (s, H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.86-1.72 (m, H), 1.62 (s, H), 1.27 (s, H)及1.22 (s, H) ppm
547		A	403.22	3.99	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H) ppm LCMS
548		A	419.46	2.82	
549		A	432.5	2.6	
550		A	449.48	448.18	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88-2.42 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)及-0.00 (TMS) ppm
551		A	463.51	462.19	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43-2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.10-0.99 (m, 6H)及0.00 (TMS) ppm

552		A	376.23	2.22	CD3OD：8.7 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.23-2.1 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.00 (TMS)
553	A	A	390.35	2.05	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.71-1.29 (m, 4H)及1.37 (m, 污染物) ppm
554	C	B	390.41	2.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H)及1.74-1.36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1.93	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H)及1.48-1.39 (m, 4H) ppm
556	C	A	446.8	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 5H)及1.43-1.35 (m, 4H) ppm
557		A	452.6	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H)及1.50-1.25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376.2	2.49	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 2.27-2.03 (m, 5H)及1.86-1.76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389.8	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14-1.80 (m, 4H)及1.68-1.54 (m, 3H) ppm

560	C	D	418.46	3.21	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.89-1.35 (m, 7H)及1.04-0.99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418.41	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.89-1.32 (m, 7H)及1.00 (m, 3H) ppm
562 (對掌異構物1)	C	A	376.43	8.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 1.90-1.33 (m, 8H)及1.15 (s, 3H) ppm
563 (對掌異構物2)	A	A	376.43	11.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.86-1.25 (m, 8H)及1.16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445.7	1.91	
565	B	A	376.39	2.43	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 3H)及1.82-1.70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376.4	2.34	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H)及1.81-1.70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404.42	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H)及1.53-1.42 (m, 1H) ppm

568	C	D	432.46	3.08	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 1H)及0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432.48	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36-8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H)及0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
570	A	A	419.42	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H)及1.43-1.15 (m, 3H) ppm
571 (非對映異構物1)	A	A	376.41	1.97	CD3OD：8.69 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.0-1.6 (m, 8H), 1.35 (s, 3H)
572 (非對映異構物2)	A	A	376.42	2.39	CD3OD：8.78 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.45-1.3 (m, 2H), 1.3 (s, 3H)
573		A	419.42	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 10.28-10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H)及1.52 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm
574		A	448.41	2.99	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 3H)及1.27 (m, 1H) ppm
575		A	404.38	3.12	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 3H)及1.31-1.23 (m, 1H) ppm

576		A	403.4	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53-1.06 (m, 3H)。
577		A	405.4	1.95	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H)及1.69-1.60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390.41	2.82	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H)及1.51 (m, 3H) ppm
579		A	390.36	2.92	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 3H)及1.51 (m, 3H) ppm
580		A	376.44	2.28	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.88 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J1H), 8.26 (d, H), 4.53 (t, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 7H), 1.69 (m, 1H), 0.0 (TMS),
581		A	390.42	3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.80 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 2.17-1.75 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.00 (TMS)
582		A	404.43	3.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32-8.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H)及1.24 (s, 3H) ppm
583		A	418.45	1.65	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.75-3.50 (dd, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), (1.65 (dd, 3H), 0.00 (TMS) ppm
584		A	483.44	2.52	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 2H), 4.39-3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H)及2.08 (s, 2H) ppm

585		A	418.41	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.80-8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.2, 1H), 1.98-1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, J = 11.3, 3.8, 3H)。
586	A	A	418.38	2.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.93-8.85 (m, 2H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.30 (d, J = 2.3, 1H), 8.19 (d, J = 5.0, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.3, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, J = 6.6, 3.3, 1.6, 118H), 2.11 (dd, J = 8.0, 5.8, 2H), 1.80 (tdd, J = 21.2, 18.9, 11.6, 8H), 1.63-1.54 (m, 3H), 0.86 (q, J = 7.4, 4H)
587	A	A	421.4	1.56	
588	A	A	421.4	1.56	
589		A	427.42	1.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 11.99 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H)及1.49-1.37 (m, 1H) ppm
590		C	433.37	2.09	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 0.00 (s, H) ppm
591	A	A	433.41	2.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H)及1.54-1.28 (m, 3H) ppm
592		A	463.42	2.52	1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4)位移8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H), 4.14 (寬廣s., 2H), 3.49-3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84-2.11 (m, 2H), 1.51-1.78 (m, 1H), 1.12-1.47 (m, 3H)
593		A	418.21	1.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H)及1.44-1.12 (m, 3H) ppm

594	A	A	427.37	1.61	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 11.86-11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 2H)及1.51-1.35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405.37	1.65	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H)及1.48-1.35 (m, 1H) ppm
596	A	A	402.34	2.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85-1.59 (m, 3H)及1.51-1.36 (m, 2H) ppm
597	C	A			H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H)及1.70-1.58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432.41	1.83	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.00 (TMS) ppm
599	A	A	446.46	2.28	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.46 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H)及-0.00 (TMS) ppm

600	A	A	460.46	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.14 (s, H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.61 (s, H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, H), 2.15 (dd, J = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H)及-0.00 (TMS) ppm
601	A	A	490.47	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) 8.88 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.38 (m, H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H)及-0.00 (s, H) ppm
602	A	A	472.42	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68-0.63 (m, 2H), 00.44-0.40 (m, 2H)及0.00 (s, H) ppm
603	A	A	434.2	1.54	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (s, 2H)及1.48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461.2	1.79	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 1H)及1.14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391.07	1.425	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.72-8.57 (m, 3H), 8.35-8.32 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 4H), 2.29 (s, 1H)及2.12-2.06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432.15	1.62	

607	C	C	433.18	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 3H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.76-3.40 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H)及2.15-1.83 (m, 6H) ppm. 2.05與2.03 (乙醯基旋轉異構物, 兩個被埋藏之s, 3H)
608	A	A	433.36	2.88	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.64-1.23 (m, 5H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H)及0.00 (TMS), ppm
609	A	A	433.32	2.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 3.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.03 (m, 3H)及0.00 (TMS) ppm
610	A	C	449.42	1.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H)及1.42-1.17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447.4	1.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.67 (q, J = 13.4 Hz, 1H)及1.45-1.22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418.37	4.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.92-1.35 (m, 8H)及0.93 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388.13	1.82	
614	A	A	459.35	3.06	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (s, 2H)及1.48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378.3	3.59	

616	C	C	378.3	3.74	
617 (非對映異構物1)	A	A	386.35	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.15 (s, H), 9.58 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.4 Hz, 111H), 9.23 (s, H), 8.59 (s, H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 2H)及-0.00 (s, H) ppm
618 (非對映異構物2)	A	A	386.34	3.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.16 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.06 (s, 1H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 1H)及0.00 (s, H) ppm
619	A	A	446.23	2.23	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.2, 17.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.70 (d, J = 11.3 Hz, 2H)及1.43-1.35 (m, 1H) ppm
620	B	A	400.41	1.92	
621	A	A	445.45	2.39	
622	A	A	431.42	2.46	
623	A	A	435.4	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.02-4.60 (m, 3H), 4.37-4.20 (m, 3H), 3.62-3.40 (m, 2H), 3.17-2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 1H)及1.85-1.60 (m, 3H) ppm
624	A	B	378.15	2.49	MeOH d4 8.8 (d, 1H)；8.2 (d, 1H)；8.1 (s, 1H)；7.9 (d, 1H)；4.2 (dd, 1H_)；3.6 (dt, 1H)；3.4 (dd, 1H)；2.2 (bd, 1H)；2.05 (bd, 1H)；1.8 (dr, 1H)；1.6 (m, 1H)；1.4 (m, 2H)。
625	A	A	378.34	2.42	MeOH d4 8.8 (d, 1H)；8.2 (d, 1H)；8.1 (s, 1H)；7.9 (d, 1H)；4.2 (dd, 1H_)；3.6 (dt, 1H)；3.4 (dd, 1H)；2.2 (bd, 1H)；2.05 (bd, 1H)；1.8 (dr, 1H)；1.6 (m, 1H)；1.4 (m, 2H)。
626	A	A	390.39	4.05	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (CDCl3), 6.8 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.8-1.50 (m, 7H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm

627 (非對映異構物1)	A	A	388.36	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, CDCl3), 6.75 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (qn, J = 4.0 Hz, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1pp
628 (非對映異構物2)	A	A	388.37	3.65	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34 (3, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.28 (s, CDCl3), 6.03 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 3H), 1.62-1.21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446.23	4.45	
630	A	A	390.36	3.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 2.66 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H)及1.57-1.44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378.15	3.1	
632	A	A	378.15	2.97	
633	A	A	473.42	3.25	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 3H), 3.54-3.30 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 4H)及1.59-1.26 (m, 3H) ppm
634	A	A	433.21	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H)及1.76-1.29 (m, 4H) ppm
635	A	A	459.38	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.48-8.45 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70-1.25 (m, 4H)及1.59 (s, 3H) ppm

636	A	A	473.4	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Hz, 2H)及1.83-1.23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474.43	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H)及1.59-1.44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459.37	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00-3.87 (m, 3H), 2.36-2.16 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 5H)及1.75-1.41 (m, 4H) ppm
639	C	C	472.46	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H)及1.74-1.30 (m, 4H) ppm
640 (非對映異構物1)	A	A	447.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 3H)及1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
641 (非對映異構物2)	A	A	447.41	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 3H)及1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433.38	3.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H)及1.77-1.36 (m, 7H) ppm

643	A	A	404.36	3.3	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 3H)及1.36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.59 (s, 3H)及0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 6H), 1.58 (m, 3H)及0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392.35	3.35	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.4-4.3 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, H), 2.50 (qn, J = 1.7 Hz, DMSO), 1.99 (s, 1H), 1.91 (d, J = 3.6 Hz, H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。
647	A	A	474.4	3.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 4H), 2.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.2 Hz, 2H)及1.70-1.32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489.38	3.67	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.9, 5.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.06-3.54 (m, 7H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.03-1.99 (m, 3H)及1.69-1.24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475.37	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.21-3.50 (m, 5H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.27-2.04 (m, 5H)及1.72-1.27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461.38	3.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56-8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.73-1.37 (m, 4H)及1.15 (s, 6H) ppm

651	A	A	473.41	4.1	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56-8.51 (m, 2H), 8.33-8.29 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H)及1.73-1.37 (m, 8H) ppm
652	A	A	459.41	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 4H)及1.79-1.35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 7H)及0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411.37	2.87	
655 (非對映異構物1)	A	A	376.39	3.93	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.63 (s, 1H), 8.85-8.82 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 12.5 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dq, J = 3.9, 15.7 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 5H)及1.22 (td, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H) ppm
656 (非對映異構物2)	A	A	376.38	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9 Hz, 2H)及1.68-1.57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394.41	2.97	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80-4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H)及1.21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459.29	3.5	
659	A	A	445.21	3.41	
660	A	A	445.21	3.35	
661	A	A	395.17	2.13	

662	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 4.8, 12.7, 12.7 Hz, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H)及1.66-1.41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445.34	2.64	
664	A	A	431.26	2.48	
665	A	A	431.26	2.53	
666	D		428.3	2.6	
667	D		414.5	1.4	
668		A	429.3	3.51	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 2H)及1.50-1.38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386.08	2.26	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H)及1.49-1.40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559.42	3.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)及0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531.4	3.14	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)及0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

表 2： 圖 4 與 5 之化合物之 IC_{50}、EC_{50}、NMR 及 LCMS 數據：

化合物編號	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
672	A	A	432.28	3.83	
673	A	A	448.28	3.81	
674	A	A	405.15	3.16	
675	C	C	428.32	2.2	
676	A	A	445.34	2.45	
677	A	A	404.38	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H)及1.26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388.44	3.13	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 5.27-5.23 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 3H)及1.35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471.06	3.28	
680	A	A	471.19	3.31	
681	A	A	447.5	3.65	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.78-1.39 (m, 4H)及1.34 (d, J = 8.3 Hz, 6H) ppm
682	A	A	473.49	3.96	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.94- 3.87 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.04- 1.88 (m, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.73- 1.41 (m, 4H)及1.36 (d, J = 8.6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417.49	3.85	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23- 2.16 (m, 3H), 2.02 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.77- 1.64 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 1H)及1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm

684	A	A	429.49	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.72-1.27 (m, 5H)及0.88-0.70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.62-1.27 (m, 3H)及1.10 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
686	A	A	443.49	3.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.18-1.03 (m, 2H)及0.63-0.55 (m, 2H) ppm
687	A	C	450.2	3.43	
688	A	A	475.41	4.65	
689	A	A	445.47	3.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.74-1.35 (m, 4H), 1.18-1.14 (m, 2H)及0.99-0.86 (m, 2H) ppm
690	A	A	469.47	3.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H)及1.47-1.35 (m, 1H) ppm
691	A	A			
692	A	A	420.3	3.13	
693	A	A	448.32	3.51	
694	A	A	420.3	2.94	
695	A	A	448.32	3.3	

696	A	A	390.42	3.29	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 2.26-2.02 (m, J = 10.7 Hz, 3H), 2.00-1.69 (m, J = 32.8, 20.4 Hz, 4H), 1.68-1.21 (m, 5H)。
697	A	A	447.49	3.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07- 1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.57- 1.39 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 1H)及1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
698	A	A	447.48	3.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46- 4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.71- 1.49 (m, 4H), 1.35-1.22 (m, 2H)及0.93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461.51	4.18	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.71-1.28 (m, 4H)及0.91 (d, J = 4.5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433.49	4	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46- 4.38 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.75- 1.62 (m, 1H), 1.57-1.39 (m, 2H)及1.36-1.19 (m, 4H) ppm
701	A	A	457.48	4.03	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70- 3.57 (m, 1H), 2.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)及1.70-1.22 (m, 4H) ppm

702	A	A	443.46	3.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 3H), 2.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H)及1.70-1.27 (m, 4H) ppm
703	A	A	417.52	3.66	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H)及1.73-1.36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457.56	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00-1.89 (m, 4H)及1.67-1.33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403.49	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 4H), 2.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H)及1.65-1.25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458.53	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 4H), 3.37- 3.34 (m, 4H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H)及1.66-1.29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432.5	3.49	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.01-1.72 (m, 6H), 1.64-1.53 (m, 3H), 1.40-1.13 (m, 2H)及0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm

709 (對掌異構物1, 參閱**710**)	A	A	390.46	4.11	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87-1.84 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 3H)及0.92-0.85 (m, 3H) ppm
710 (對掌異構物2, 參閱**709**)	A	A	390.47	4.02	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.15 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, H), 4.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 5H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.45-1.16 (m, 3H)及1.01-0.90 (m, 3H) ppm
711	C	C	503.52	2.91	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45-8.31 (m, 2H), 5.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.84 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 14.1 Hz, 3H), 3.26-3.03 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.40-2.13 (m, 3H), 2.02 (d, J = 32.7 Hz, 4H), 1.82-1.46 (m, 3H)。
712	A	A	402.47	3.98	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 12.3 Hz, 1H)及1.28-1.16 (m, 2H) ppm
713	A	A	402.49	4.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00-5.86 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H)及1.65-1.35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435.34	3.3	
715	A	A	491.39	3.68	
716	A	A	477.37	3.75	

717	A	A	436.48	3.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.72-1.41 (m, 5H)及1.31-1.19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436.49	3.6	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 4H)及1.59-1.45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443.5	4.07	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.58 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36-8.23 (m, 4H), 7.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.14-1.22 (m, 8H), 0.91-0.80 (m, 1H), 0.40-0.31 (m, 2H)及0.20-0.10 (m, 2H) ppm
720	A	A	459.5	3.99	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 4.42-4.08 (m, 3H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 3H)及2.12-1.19 (m, 9H) ppm
721	A	A	417.5	3.93	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.13-1.20 (m, 8H)及0.98 (t, 3H) ppm
722	A	A	447.52	4.11	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.14 (s, 1H), 9.50-9.45 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.60 (s, H), 5.50 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.81 (qn, J = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)及-0.00 (s, H) ppm
723	A	A	445.5	4.03	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.28 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.11-1.86 (m, 2H), 1.84-1.26 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)

724	A	A	428.45	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.81-1.23 (m, 4H)。
725	A	A	446.48	2.47	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56-4.37 (m, 1H), 4.13- 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83-1.24 (m, 4H)。
726	A	A	443.53	3.92	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47-4.24 (m, 1H), 4.01-3.77 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.41-1.01 (m, 14H)。
727	A	A	457.51	4.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2.39 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.94-1.24 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 6H), 1.04-0.94 (m, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.75-0.62 (m, 1H)。
728	A	A	459.56	4.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53-4.27 (m, J = 11.6, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.82-1.15 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。
729	A	A	486.54	2.78	
730	A	A	488.52	3.82	
731	C	C			(400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (br s, 與D2O交換, 2H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.63-1.39 (m, 4H)。

732	A	A			(400 MHz, CDCl3)：12.33 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.3 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.09-2.0 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.81-1.25 (m, 7H)。
733	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (br s, 與D2O交換, 1H), 8.27 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.05 (br s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 6H)。
734	A	A	443.4	3.39	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77-3.50 (m, 2H), 2.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.38 (tdd, J = 16.2, 11.9, 4.6 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.61-0.49 (m, 1H)。
735	A	A	529.46	4.62	
736	A	A	489.4	4.56	
737	A	A	485.44	4.57	
738	A	A	439.37	3.31	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.77-1.17 (m, 5H), 0.95-0.83 (m, 1H)。
739	A	C	486.52	2.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 45.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.28-1.25 (m, 16H)。
740	A		447.53	3.98	H NMR (300 MHz, MeCD) d 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.89-4.8 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)及0.0 (s, TMS)

741	A		470.46	3.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.85-1.50 (m, 6H)。
742	A		470.49	3.7	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55-4.36 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.71-1.41 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 1H)。
743	A	A	419.34	2.86	
744	A	A	419.34	2.61	
745	A	A	447.5	3.8	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98-1.39 (m, J = 62.5 Hz, 5H)。
746 (關於環己基環之1-OH之外消旋混合物之非對映異構物1, 參閱**755**)	A	A	422.48	3.6	
747	A	A	448.48	3.42	
748	A		448.5	3.51	
749	A	A	422.47	3.6	
750	A	A	447.36	3.07	
751	A	A	433.35	2.88	
752	A	A	447.36	2.78	
753	A	A	454.4	3.32	

754	A	C	406.35	3.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37-4.57 (m, 49H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H)。
755 (關於環己基環之1-OH之外消旋混合物之非對映異構物2, 參閱**746**)	A	C	406.35	3.03	
756	A	A	472.45	2.24	
757	A	A	399.52	3.29	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.18-3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.77-1.28 (m, 4H)。
758	A	A	427.4	3.26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (dd, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.61-1.18 (m, 8H)。
759	A	A	460.48	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57-8.44 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97-2.80 (m, 7H), 2.47 (s, 1H), 2.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.84-1.19 (m, 9H)。
760	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.35 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.2-8.17 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.6-4.54 (m, 1H), 4.5 (br s, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.33-2.227 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H)

761	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.35 (br s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.2-8.17 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.6-4.55 (m, 1H), 4.5 (br s, 1H), 3.58-3.5 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.33-2.227 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H)
762	A	A	406.35	3.23	
763	A	A	406.35	3.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37-4.57 (m, 49H), 3.38-3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H)。
764	A	A	420.36	3.2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.77 (m, 27H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 39H), 2.45 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.82-1.23 (m, 5H)。
765	A	A	453.38	3.34	
766	A	A	449.41	3.4	
767	A	A	487.42	3.56	
768	A	A	486.46	2.24	
769	A	C	415.5	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (s, J = 20.9 Hz, 1H), 2.26-1.85 (m, J = 27.0 Hz, 3H), 1.79-1.20 (m, 4H)。
770	A	A	469.44	3.22	NMR 1H (MeOH-d4)：9.0 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.3-2.6 (m, 10H)。
771	A	A	472.45	2.21	
772	A	A	455.43	2.97	
773	A	A	451.4	3.31	NMR 1H (MeOH-d4)：8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.7 (s, 1H), 4.15-4.5 (m, 4H), 3.7 (t, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 1.2-1.8 (m, 4H)。
774	A	C	472.45	2.21	NMR 1H (MeOH-d4)：8.7 (d, 2H), 8.3 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.6-4.0 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 1.2-1.8 (m, 4H)。

775	A	A	435.34	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90-0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53-0.37 (m, 2H), 0.37-0.18 (m, 1H)。
776	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90-0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53-0.37 (m, 2H), 0.37-0.18 (m, 1H)。
777	C	C	410.32	2.37	
778	A	A	507.53	3.54	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22-8.09 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.32-4.16 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.26 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.70-2.56 (m, J = 22.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.17-1.92 (m, 2H), 1.77-1.41 (m, 4H), 1.33-1.11 (m, 2H)。
779	A	A	433.42	3.22	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, J = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85-4.67 (m, 32H), 3.44-2.95 (m, 44H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.04-1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。
780	A	A	487.36	3.57	
781	A	A	394.32	2.81	
782	A	A	424.5	3.96	
783	A	A	456.39	2.9	
784	A	A	473.41	3.29	
785	A	A	461.44	3.59	
786	A	A	419.34	3.01	
787	A	A	382.399	2.47	(400 MHz, DMSO-d6)：12.36 (s, 與D2O交換, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.27 (br s, 1H), 2.15-2.06 (m, 6H), 1.75-1.69 (m, 2H)。

788	A	A	362.399	2.68	(400 MHz, DMSO-d6)：12.34 (s, 與D2O交換, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), .8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 6 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.42 (br s, 與D2O交換, 1H), 4.04 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 1.89-1.6 (
789	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34-3.17 (m, 7H)及2.09-1.26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 14.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.04-1.70 (m, 8H), 1.68 (m, 2H)及0.00 (s, H) ppm
791	A	A	434.38	3.26	
792	A	A	434.38	2.9	
793	A	A	406.5	3.69	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.47 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 3H)及0.99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449.48	3.9	
795	A	A	432.39	3.86	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.80 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 5.2 (1H, m), 4.25 (2H, q), 1.95-1.45 (8H, m), 1.25 (3H, s), 1.15 (3H, t) ppm。
796	A	A	446.45	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H)及1.89-1.78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450.5	3.86	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.73 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 40.1, 10.3 Hz, 1H), 1.91-1.64 (m, 7H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.19 (d, J = 10.6 Hz, 3H)。

798	A	A	446.34	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 2H)及1.50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433.43	3.01	
800	A	A	433.42	2.66	
801 (非對映異構物1之外消旋混合物, 參閱**802**)	A	A	461.44	3.35	
802 (非對映異構物2之外消旋混合物, 參閱**801**)	A	A	461.44	2.81	
803	A	A	461.44	2.94	
804	A	A	404.3	3.45	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.84 (s, H), 8.61 (s, H), 8.36 (s, H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, H), 5.57 (s, H), 3.5 (1H, m), 1.97-1.3 (m, 8H), 0.93 (s, 3H), ppm
805	A	A	403.34	2.98	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, J = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, H), 1.74 (s, H), 1.44 (s, H)。
806	A	A	417.36	3.1	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.01 (s, H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.06-7.96 (m, H), 3.44 (s, H), 3.42 (d, J = 4.0 Hz, H), 3.41 (t, J = 4.0 Hz, H), 2.19-1.66 (m, H), 1.97 (s, H)及1.56 (s, H) ppm
807	A	A	431.37	3.24	
808	C	A	392.34	2.9	
809	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.10 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.93-8.67 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39-8.30 (m, 0H), 4.78 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.02-1.63 (m, 3H), 1.46 (dd, J = 41.3, 11.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)。

810	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.32-2.07 (m, 2H)及1.82-1.08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447.36	3.18	
812	A	A	447.36	2.7	
813	A	A	447.36	2.79	
814	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.92 (s, 1H), 9.02-8.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.29 (s, br 1H), 4.00-3.35 (m, 8H)及2.17-1.27 (m, 10H) ppm
815	A	A	433.35	2.92	
816	A	A	406.29	3.24	
817	A	A	439.3	1.48	
818	A	A	465.34	1.73	
819	A	A	505.3	1.47	
820	A	A	493.3	2	
821	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.34 (s, 與D2O交換, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.59 (d, J = 3.2 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.27 (br s, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.98-1.57 (m, 10H)
822	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.34 (s, 與D2O交換, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.75 (d, J = 3.6 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 2.34-1.50 (m, 8H)
823	A	A	448.39	3.67	
824	A	A	448.39	3.05	
825	A	A	404.3	3.38	

826	A	A	404.3	3.38	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.34 (s, H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, H), 8.17-8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95-1.90 (m, H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44-1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, H)及-0.00 (d, J = 1.0 Hz, H) ppm
827	A	A	404.37	2.72	
828	A	A	377.37	1.9	
829	A	A	470.4	2.95	
830	A	B	392.34	2.98	MeOD d4：8.8 (d, 1H)；8.5 (s, 1H)；8.4 (d, 1H)；8.3 (d, 1H)；4.5 (dd, 1H)；3.6 (dd, 1H)；3.3 (dd, 1H)；2.3 (m, 2H)；2.1 (m, 1H)；1.9 (m, 1H)；1.6 (表觀t, 2H)；1.3 (m, 1H)。
831	A	A	392.34	2.98	MeOD d4：8.8 (d, 1H)；8.5 (s, 1H)；8.4 (d, 1H)；8.3 (d, 1H)；4.5 (dd, 1H)；3.6 (dd, 1H)；3.3 (dd, 1H)；2.3 (m, 2H)；2.1 (m, 1H)；1.9 (m, 1H)；1.6 (表觀t, 2H)；1.3 (m, 1H)。
832	A	A	376.34	2.94	MeOD d4：8.8 (d, 1H)；8.65 (s, 1H)；8.45 (d, 1H)；8.35 (d, 1H)；4.2 (dd, 1H)；3.4 (dd, 1H)；2.2 (m, 2H)；2.0 (m, 1H)；1.6 (m, 4H)；1.2 (d, 3H)。
833	B	A	376.34	2.94	MeOD d4：8.8 (d, 1H)；8.65 (s, 1H)；8.45 (d, 1H)；8.35 (d, 1H)；4.2 (dd, 1H)；3.4 (dd, 1H)；2.2 (m, 2H)；2.0 (m, 1H)；1.6 (m, 4H)；1.2 (d, 3H)。
834	A	A	442.37	3.25	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.74-1.50 (m, H)及-0.00 (TMS) ppm

835	A	A	442.37	2.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, H), 5.22-5.17 (m, 2H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.80 (td, J = 15.9, 7.4 Hz, H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (s, H), 2.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.70 (t, J = 12.3 Hz, H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 9.9, 12.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 11.5, 22.0 Hz, 1H)及-0.00 (s, H) ppm
836	A	A	483.39	3.37	
837	A	A	483.39	2.93	
838	A	C	388.37	4.02	
839	A		433.4	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49-3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 0H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.49 (d, J = 41.9 Hz, 3H)。
840	A		438.32	3.68	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.52 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.58 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.19-1.81 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.54-1.32 (m, 1H)及1.31-1.12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390.5	2.97	(400 MHz, DMSO-d6)：12.8 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.68 (寬廣s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H)。
842	A		454.37	3.47	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H)及2.08-1.35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525.43	3.58	
844	A	A	525.43	3.09	
845	A		449.41	3.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.14-3.79 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.79-1.29 (m, J = 62.8 Hz, 4H)。

846		A	390.399	2.91	(400 MHz, DMSO-d6)：12.61 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.82 (寬廣s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H)。
847		A	389.35	3.79	
848		A	376.399	2.79	(400 MHz, DMSO-d6)：12.6 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H)。
849		A	390.399	2.89	(400 MHz, DMSO-d6)：12.90 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 9.20 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 1H)。
850		A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.32 (br s, 與D2O交換, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19-1.67 (m, 5H), 1.36-1.29 (m, 1H)。
851	A	A	483.39	3.6	
852	A	A	483.39	3.05	
853		A	438.36	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 5.05-4.30 (m, 2H), 3.08-2.74 (M, 1H)及2.26-0.92 (m, 12H) ppm
854	A	A	454.27	2.64	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.09-1.79 (m, 4H), 1.71-1.41 (m, 3H)及1.36-1.05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414.35	3	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41-8.04 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54-3.06 (m, 3H), 2.67-2.31 (m, 1H), 2.23-1.33 (m, 6H)

856	A	A	424.34	3.63	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.85 (q, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (dd, J = 2.3, 21.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (s, H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 2.45-1.90 (m, 4H), 1.51-1.25 (m, 3H)及0.00 (s, H) ppm
857	A	A	433.37	3.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.09-1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73-1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H)。
858	A	A	490.36	2.78	
859	A	A	424.41	3.8	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 2.21-1.60 (m, 8H)及0.00 (s, H) ppm
860	A	A	392.34	2.82	MeOD4：8.75 (d, 1H)；8.5 (s, 1H)；8.4 (d, 1H)；8.25 (d, 1H)；7.7 (d, 1H)；7.2 (d, 1H)；4.5 (ddd, 1H)；3.65 (d, 1H)；2.35 (s, 1H)；2.1 (m, 1H)；1.85 (m, 2H)；1.6 (m, 3H)；1.35 (s, 3H)。
861	A	A	362.33	2.43	MeOD4 8.55 (dd, 1H)；8.2 (d, 2H)；8.0 (d, 1H)；7.7 (d, 1H)；7.2 (d, 1H)；4.2 (ddd, 1H)；3.6 (ddd, 1H)；3.4 (dd, 1H)；2.4 (s, 2H)；2.2 (m, 1H)；2.1 (m, 2H)；1.8 (m, 1H)；1.4 (m, 3H)。
862	A	A	442.44	3.77	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H, OH), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 2H)。
863	A	A	503.42	3.36	
864	A	A	503.42	3.46	
865	A	A	517.43	3.57	

866	A	A	416.33	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.53 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, J = 6.8, 4.1 Hz, 3H), 1.67-1.33 (m, 4H)。
867	A	A	503.35	2.79	
868	A	A	503.35	2.93	
869	A	A	376.28	2.6	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.89 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 3H), 1.74-1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 3H)。
870	A	A	457	2.84	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.38-3.15 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 25.4, 9.8 Hz, 2H), 1.89-0.99 (m, 10H)。
871	A	A	438.34	2.89	
872	A	A	376.28	2.57	
873	A	A	486.46	2.98	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74-1.25 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。
874	A	A	486.46	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.95-3.76 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 44.1, 27.8, 15.6 Hz, 4H), 1.32-1.10 (m, 6H)。
875	A	A	401.3	3.01	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H)及 0.00 (s, H) ppm

876	A	A	489.34	2.99	
877	A	A	489.34	2.75	
878	A	A	374.21	1.64	
879	A	A	483.45	2.35	
880	A	A	427.4	2.97	
881	C	C	389.27	2.03	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81-1.57 (m, 2H)。
882	A	A	401.3	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.26-1.98 (m, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 1H)及0.00 (TMS) ppm
883	A	A	457.38	3.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.63-8.02 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 62.6, 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 60.4 Hz, 4H), 2.47-0.73 (m, 15H)。
884	E	A	471.39	3.74	
885	A	A	420.24	3.09	
886	A	A	454.26	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12-1.69 (m, 4H)及1.52 (d, J = 8.7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420.24	3.09	
888 (非對映異構物1, 參閱**889**)	A	A	420.36	3.93	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.26-1.20 (m, 4H)及-0.00 (s, H) ppm

889 (非對映異構物2, 參閱**888**)	A	A	420.37	3.94	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 1H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H)及-0.00 (TMS) ppm
890	A	A	472.42	3.6	
891	A	A	456.4	3.82	
892	A	A	472.41	3.69	
893	A	A	486.42	3.6	
894	A	A	486.44	3.6	
895	A	A	442.42	3.7	
896	A	A	500.42	3.77	
897	A	A	458.42	3.48	
898	A	A	472.42	3.51	
899	A	A	401	3.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.22-1.91 (m, 4H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.29 (ddd, J = 54.3, 34.3, 10.3 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
900	A	A	413	3.56	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.22-1.73 (m, 4H), 1.62-1.04 (m, 5H), 0.75-0.53 (m, 4H)。
901	A	A	442.37	2.97	
902	A	A	472.43	3.41	
903	A	A	472.48	3.65	
904	A	A	472.38	2.72	
905	A	A	472.38	2.61	
906	A	A	472.38	2.67	
907	A	A	486.4	2.88	
908	A	A	457.35	2.53	
909	A	A	499.38	2.62	
910	A	A	486.4	3.02	
911	A	A	506.29	2.57	

912	A	A	460.35	2.79	
913	A	A	456.39	2.98	
914	A	A	486.4	2.79	
915	A	A	456.39	2.98	
916	A	A	500.41	3.1	
917		A	454.34	2.54	
918		A	508.34	3.38	
919		A	470.4	1.59	
920		A	384.34	1.74	
921		A	488.38	1.92	
922		A	481.4	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44-8.41 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 1.6, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 3.54 (qn, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.03-1.87 (m, 4H)及1.79-1.23 (m, 7H) ppm
923		A	499.38	1.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.53 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83-3.68 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 2.5, 25.7 Hz, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.63-1.29 (m, 3H)及1.22 (d, J = 4.8 Hz, 4H) ppm
924		A	403.34	1.77	
925		C	398.35	1.75	
926		A	472.38	2.08	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.76 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.44-8.38 (m, H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, J = 5.1 Hz, H), 4.64-4.56 (m, H), 3.38-3.19 (m, H), 2.65 (s, H), 2.46 (s, H), 2.42 (s, H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, J = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, J = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H)及1.61 (d, J = 12.8 Hz, H) ppm
927		C	420.36	1.8	
928		A	420.36	1.79	

929			431.19	1.82	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, H), 7.64 (s, H), 5.49 (s, H), 5.01 (s, H), 4.95 (s, H), 4.88 (s, H), 4.56-4.47 (m, H), 3.53 (d, J = 1.7 Hz, H), 3.35-3.17 (m, H), 3.07 (s, H), 2.66 (s, H), 2.36 (s, H), 2.13 (d, J = 9.6 Hz, H), 2.02-1.98 (m, H), 1.89 (s, H), 1.83-1.77 (m, H), 1.73-1.68 (m, H), 1.63 (s, H), 1.49-1.42 (m, H), 1.36 (s, H), 1.28 (s, H), 1.20-1.07 (m, H)及0.01 (d, J = 3.3 Hz, H) ppm
930			417.19	1.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.26-8.22 (m, H), 8.15 (s, H), 8.03-7.98 (m, H), 7.67 (s, H), 7.62 (s, H), 5.47 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, H), 5.01 (s, H), 4.88 (s, H), 4.61 (s, H), 4.52 (dd, J = 7.1, 15.2 Hz, H), 4.52 (s, H), 3.72 (s, H), 3.66 (s, H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, H), 3.54-3.43 (m, H), 3.34 (s, H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 3.08 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.76-2.71 (m, H), 2.13 (d, J = 12.7 Hz, H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, H), 1.83-1.76 (m, H), 1.72-1.67 (m, H), 1.63 (s, H), 1.42 (s, H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, H), 1.29-1.15 (m, H), 0.98 (s, H), 0.83 (s, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.00 (TMS)及-0.20 (s, H) ppm
931			494.39	2.04	
932	A	A	416.44	2.93	
933	A	A	453.4	1.5	
934	A	A	476.09	1.92	
935	A	A	478.08	1.89	
936	A	A	460.1	1.76	
937	A	A	474.6	2.02	
938	A	A	388.11	1.87	
939	A	A	392.41	2.42	
940			490.1	2.04	
941			472.13	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, H), 8.51-8.43 (m, H), 8.33 (s, H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.77 (s, H), 4.63-4.53 (m, H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, H), 3.98-3.90 (m, H), 3.84 (t, J = 5.0 Hz, H), 3.63-3.53 (m, H), 3.48-3.41 (m, H), 3.21 (s, H), 3.16 (s, H), 3.11 (s, H), 2.82 (s, H), 2.65 (s, H), 2.49 (d, J = 9.8 Hz, H), 2.13-1.90 (m, H), 1.86-1.72 (m, H), 1.67 (s, H), 1.62-1.51 (m, H), 1.33 (dd, J = 6.5, 17.5 Hz, H)及-0.00 (TMS) ppm

942			466.2	1.66	
943			456.13	1.92	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 12.44 (s, H), 8.49-8.46 (m, H), 8.33 (s, H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, H), 7.31-7.25 (m, H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, H), 7.12 (s, H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, H), 4.90 (d, J = 12.9 Hz, H), 4.81 (d, J = 6.3 Hz, H), 4.75 (s, H), 4.69 (s, H), 4.60 (t, J = 11.1 Hz, H), 4.58 (s, H), 4.23 (s, H), 4.06 (d, J = 8.5 Hz, H), 3.72 (s, H), 3.54 (s, H), 3.44-3.39 (m, H), 3.32-3.25 (m, H), 3.18 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.15 (s, H), 3.08-3.07 (m, H), 2.98 (s, H), 2.65 (s, H), 2.47 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.05 (q, J = 11.9 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.91-1.83 (m, H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, H), 1.64 (s, H), 1.56 (d, J = 12.6 Hz, H), 1.45 (s, H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.01- -0.02 (m, H), -0.20 (s, H), 2.49 (s, H)及-2.71 (s, H) ppm
944			482.1	1.93	
945	A	A	402.399	2.23	(400 MHz, DMSO-d6)：12.35 (br s, 與D2O交換, 1H), 9.18 (br s, 與D2O交換, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.01 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.8 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.56-1.22 (m, 5H)
946	A	A	402.399	1.88	(400 MHz, DMSO-d6)：12.15 (br s, 與D2O交換, 3H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 2.7-2.65 (m, 2H), 1.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.58-1.32 (m, 5H)
947	A	A	402.32	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79-1.49 (複雜之m, 2H)及1.51 (被包埋之d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417.36	3.11	
949	A	A	417.29	2.99	
950		A	430.41	3	
951	A	A	431.37	2.98	NMR 1H (MeOH-d6)：8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.3-2.1 (m, 6H)。
952	A	A	430.83	2.83	

953	A	A	430.43	3.17	
954	A	A	444.36	3.33	
955	A	A	458.37	3.58	
956	A	A	429.53	3.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.42- 2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.90-1.59 (m, 4H)及1.53-1.43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544.4	3.62	
958	A	A	444.4	3.21	NMR 1H (MeOH-d4)：以結構斷定。
959	A	A	431.37	3.21	
960	A	A	431.37	3.24	
961	A	A	431.37	3.05	
962	A	A	431.37	3.09	
963	A	A	445.38	3.39	
964	A	A	445.38	3.16	
965	A	A	415.37	2.9	
966	A	A	415.37	2.9	
967	A	A	415.37	2.64	
968	A	A	415.37	2.72	
969	A	A	415.31	2.94	
970	A	A	431.3	3.16	
971	A	A	431.3	3.01	
972	A	A	415.31	2.94	
973	A	A	415.31	2.95	
974	A	A	416.33	1.79	
975	A	A	415.37	1.82	
976	A	A	415.37	1.72	
977	A	A	399.53	2.17	

表 3：圖 6 之化合物之 IC_{50}、EC_{50}、NMR 及 LCMS 數據

化合物編號	細胞流感, MDCK 保護, ATP (全部：IC50：uM) (平均 (全部))	細胞流感 HA(-) 30小時 A/PR/8 bDNA：bDNA EC50 uM (平均 (全部))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
979	A	A	385.48	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H)及0.00 (TMS) ppm
980	A	A	432.26	2.46	DMSO d6：12.5 (bs, 1H)；8.75 (d, 1H)；8.65 (d, 1H)；8.3 (m, 4H)；7.7 (m, 2H)；7.2 (bs, 1H)；4.5 (bs, 1H)；2.7 (s, 3H)；2.3 (dd, 1H)；2.0 (m, 2H)；1.8-1.2 (m, 8H)；0.8 (t, 3H)。
981	A	A	399.25	1.65	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.46-8.23 (m, 3H), 4.51 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 5H)。
982	A	A	399.25	1.64	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 5H), 2.25 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.70 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.58-1.35 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 8H)。
983	A	A	486.2	1.83	
984	A	A	376.28	1.58	
985	A	A	439.24	1.94	
986	A	A	458.24	1.66	
987	A	A	401.83	2.12	
988	A	A	401.9	1.99	

989	B	A	474.3	1.45	NMR 1H (MeOH-d4)：8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H)。
990	A	A	429.26	1.92	
991	C	C	429.26	1.96	
992	A	A	526.3	1.99	在MeOH-d4中
993	A	A	438.21	1.83	
994	A	A	512.3	1.83	NMR 1H (MeOH-d4)：8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 4.3 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (t, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3-1.75 (m, 4H)。
995	A	A	470.5	2.04	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.33-8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.42 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.58-0.68 (m, 8H)
996	A	A	470.49	2.23	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.32-8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 1H), 2.17-1.89 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 2H), 1.65-0.69 (m, 8H)。
997	A	A	526.3	2	
998	C	C	526.3	2	
999	A	A	508.28	2.09	
1000	A	A	476.22	1.86	
1001	A	A	467.27	1.94	
1002	A	A	481.28	2.2	
1003	A	A	526.39	2.29	
1004	A	A	543.41	1.45	
1005	A	A	541.49	1.57	
1006	A	A	526.39	2.25	
1007	A	A	526.39	2.25	
1008	A	A	429.45	2.64	CDCl3：9.6 (m, 1H)；8.5 (dd, 1H)；8.25 (m, 2H)；8.1 (d, 1H)；4.8 (表觀t, 1H)；4.5 (m, 1H)；3.4 (m, 1H)；2.8 (s, 3H)；2.6 (m, 1H)；2.25 (m, 1H)；1.9 (m, 3H)；1.5-1.0 (m, 5H)

1009	A	A	443.7	2.81	CDCl3：9.4 (m, 1H)；8.6 (dd, 1H)；8.25 (bs, 2H)；8.1 (d, 1H)；4.8 (表觀t, 1H)；4.6 (m, 1H)；3.5 (m, 2H)；3.1 (m, 1H)；2.6 (m, 1H)；2.25 (m, 1H)；1.9 (m, 3H)；1.5-1.0 (m, 6H)
1010	A	A	487.29	1.93	CDCl3：9.6 (m, 1H)；8.5 (dd, 1H)；8.25 (bs, 2H)；8.0 (d, 1H)；4.75 (表觀t, 1H)；4.5 (m, 1H)；4.25 (m, 1H)；3.6 (m, 1H)；3.55 (s, 3H)；3.5 (m, 2H)；2.7 (m, 1H)；2.26 (表觀t, 1H)；2.0 (m, 3H)；1.9 (m, 3H)；1.5-1.0 (m, 7H)
1011	A	A	473.28	1.79	
1012	A	C	504.06	2.09	
1013	A	A	486.47	2.52	1H NMR (d6-DMSO) 12.10 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 6.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.60-1.37 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H)
1014	A	A	441.45	2.07	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.53-8.01 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33-3.68 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08-1.73 (m, 3H), 1.70-1.08 (m, 3H)。
1015	A	A	527.47	1.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 9.6, 8.6, 2.9 Hz, 4H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 30.8 Hz, 4H), 3.72-2.96 (m, 11H), 2.37-1.68 (m, 6H), 1.52-1.10 (m, 4H)。
1016	A	A	468.42	1.68	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.25- 3.19 (m, 3H), 2.91-2.61 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 4H), 2.23-1.81 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 3H)。
1017	A	A	429.26	1.84	
1018	A	A	429.26	1.83	
1019	A	A	500.41	1.78	
1020	A	A	514.42	1.91	
1021	A	A	514.42	1.85	

1022	A	A	460.48	1.76	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 18.1, 10.3, 5.4 Hz, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.52-1.20 (m, 4H)。
1023	A	A	499.45	2.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 (s, H), 4.31-4.19 (m, H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 3.6, 11.9 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.62 (s, H), 1.52-1.24 (m, 4H)及-0.00 (TMS) ppm
1024	A	A	427.27	2.07	
1025	A	A	427.27	2.04	
1026	A	A	413.26	1.94	
1027	B	A	413.26	1.9	
1028	A	A	414.34	2.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.56 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.74 (複雜之m, 9H)。
1029	A	A	443.27	1.97	CDCl3：9.75 (bs, 1H)；8.6 (dd, 1H)；8.25 (d, 1H)；8.23 (s, 1H)；8.15 (d, 1H)；4.8 (d, 1H)；4.6 (m, 1H)；3.5 (m, 3H)；3.1 (m, 1H)；2.75 (bd, 1H)；2.25 (bd, 1H)；2.0 (m, 2H)；1.4 (d, 3H)；1.25 (t, 3H)。
1030	A	A	443.27	1.99	CDCl3：9.75 (bs, 1H)；8.5 (dd, 1H)；8.25 (d, 1H)；8.23 (s, 1H)；8.0 (d, 1H)；4.8 (d, 1H)；4.5 (m, 1H)；3.5 (m, 2H)；3.4 (m, 1H)；2.5 (bd, 1H)；2.1 (bd, 1H)；1.7 (m, 3H)；1.4 (ddd, 1H)；1.2 (m, 6H)。
1031	A	A	416.46	1.69	
1032	A	A	510.52	2.1	

1033	A	A	479.39	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22-3.97 (m, 1H), 3.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.59-0.88 (m, 4H)。
1034	A	A	400.37	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.58 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.99-1.49 (m, 7H)。
1035	A	A	444.42	1.81	
1036	A	A	472.5	1.67	NMR 1H (MeOH-d4)：8.4 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.15-1.46 (6H)。
1037	C	C	470.4	1.72	
1038	A	A	470.4	1.73	
1039	A	A	458.43	1.61	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 7.70 (s, H), 7.28 (s, H), 7.11 (s, H), 5.31 (s, H), 4.17-4.02 (m, H), 3.78 (s, H), 3.73 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.49 (s, H), 2.97 (s, H), 2.90 (s, H), 2.65 (s, H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, H), 1.87 (s, H), 1.29-1.21 (m, H)及0.93 (d, J = 6.7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428.43	1.67	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.54 (s, H), 8.53 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.25-8.06 (m, H), 7.30 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.96 (s, H), 5.32 (s, H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, H), 4.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 4.27-4.11 (m, H), 4.02-3.92 (m, H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, H), 3.51 (s, H), 2.92 (s, H), 2.73-2.67 (m, H), 2.45-2.37 (m, H), 2.26 (d, J = 10.3 Hz, H), 2.18 (d, J = 3.9 Hz, H), 2.12 (s, H), 2.06-1.95 (m, H), 1.89 (s, H), 1.87 (q, J = 3.4 Hz, H), 1.73 (d, J = 8.6 Hz, H), 1.67 (s, H), 1.63-1.58 (m, H), 1.33-1.26 (m, H), 1.17 (t, J = 11.6 Hz, H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, H), 0.85-0.68 (m, H), 0.61 (t, J = 7.0 Hz, H), 0.62 (s, H)及0.53 (d, J = 7.2 Hz, H) ppm

1041	A	A	486.46	1.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.42 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.75 (ddd, J = 15.3, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.04-1.75 (m, 7H), 1.68-1.19 (m, 6H)。
1042	A	C	457.5	1.31	
1043	A	A			
1044	A	A	454.53	1.91	
1045	A	A	454.4	1.9	
1046	C	C	479.41	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51-8.35 (m, J = 8.5, 4.9, 1.7 Hz, 3H), 8.32-8.19 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17-3.98 (m, J = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.44 (m, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.95-1.70 (m, J = 25.5, 11.7 Hz, 2H), 1.53-0.93 (m, J = 33.7, 28.1, 12.8 Hz, 4H)。
1047	A	A	501.5	1.65	
1048	A	A	396.41	2.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99-1.52 (m, 9H)。
1049	A	A	440.62	2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 0H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.42 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17-2.05 (m, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (被埋藏之m, 3H), 1.67-1.26 (m, 5H)。
1050	A	A	456.57	2.71	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.3, 14.1, 2.7 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.84-2.65 (m, 1H), 2.22-1.72 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 5H), 0.98 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 3H)。

1051	A	A	456.44	2.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.6, 14.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 2.20-1.73 (m, 5H), 1.54-1.11 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
1052	A	A	456.67	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 30.6, 15.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.17 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21-1.66 (m, 5H), 1.38 (dd, J = 41.1, 29.2 Hz, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
1053	A	A	456.27	2.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 27.2, 13.6, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26-4.02 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.15-1.64 (m, 5H), 1.44 (s, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
1054	A	A	472.42	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.54-1.21 (m, 5H)。
1055	A	A	472.41	2.34	
1056	A	A	486.33	1.89	
1057	A	C	486.4	1.89	
1058	A	A	472.43	2.67	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.46 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.17-7.91 (m, 2H), 4.28-4.08 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.46-3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.67-1.20 (m, 4H)。
1059	A	A	495	2.03	
1060	A	A	508	1.42	

1061	A	A	474	1.89	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.15-8.34 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 3H)。
1062	A	A	458	1.68	
1063	A	A	444	1.91	
1064	A	A	504.5	1.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, H), 8.14 (t, J = 4.5 Hz, H), 8.13 (s, H), 7.98-7.94 (m, H), 7.70 (s, H), 7.06 (s, H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, H), 5.49 (s, H), 4.83 (s, H), 4.52 (s, H), 4.22-4.09 (m, H), 3.75 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, H), 3.69 (s, H), 3.57-3.30 (m, H), 3.26 (s, H), 3.10 (s, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 8.6 Hz, H), 2.36-2.33 (m, H), 2.19 (d, J = 12.2 Hz, H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, H), 1.95-1.89 (m, H), 1.65 (s, H), 1.61-1.52 (m, H), 1.43-1.13 (m, H)及-0.00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1.96	
1066	A	A	474	1.82	
1067	A	A	474	1.89	在MeOH-4中
1068	A	A	474	1.86	在MeOH-d4中
1069	A	A	484	1.99	
1070	A	A	400.39	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.18-1.41 (m, 10H)。
1071	A	A	400.56	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.15-1.42 (m, 10H)。
1072	A	A	537	2.09	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (s, 1H), 8.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21-1.80 (m, 6H), 1.56-1.22 (m, 4H)。
1073	A	A	490	1.99	
1074	A	A	490	2.01	

1075	A	A	458	2.04	NMR 1H (MeOH-d4)：8.44 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 2.2-2.34 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.1 (m, 8H)。
1076	A	A	473	1.33	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 4.4-4.45 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.95 (m, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.25-1.55 (m, 5H)。
1077	A	A	474.43	1.68	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.47-8.25 (m, H), 7.98 (s, H), 4.95 (s, H), 4.89 (s, H), 4.82 (s, H), 4.49-4.40 (m, H), 4.21-4.10 (m, H), 4.01 (s, H), 3.92 (s, H), 3.54 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.44-3.30 (m, H), 3.07 (t, J = 1.6 Hz, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 2.65 (s, H), 2.51 (q, J = 12.1 Hz, H), 2.36-2.31 (m, H), 2.24-2.04 (m, H), 1.99 (s, H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.71-1.66 (m, H), 1.61-1.45 (m, H), 1.40-1.37 (m, H), 1.18-1.08 (m, H), 0.19 (s, H), 0.00 (TMS)及-0.20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1.91	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.17-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 4H), 0.9 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。
1079	A	A	472.37	2.11	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30-8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.71-3.50 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88-1.59 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 5H)。
1080	A	A	500	2.01	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.2-1.6 (m, 5H), 1.1 (t, 3H)。
1081	A	A	512	1.84	NMR 1H (MeOH-d4)：8.4 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 4.7 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.2-2.3 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.1 (t, 3H)。

1082	B	A	498.35	2.69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 10.71 (s, 1H), 8.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81-1.42 (m, 2H), 1.41-0.87 (m, 7H)。
1083	A	A	456.2	2.74	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.33-8.21 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.51 (4H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 6H), 1.57-1.30 (m, 4H)。
1084	A	A	486.46	1.76	
1085	A	A	458.5	2.05	
1086	A	A	444.61	1.87	
1087	A	A	458.56	2.04	
1088	C	C	482.46	2.87	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84-3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.05-1.76 (m, 6H), 1.61-1.00 (m, 9H)。
1089	A	A	424.69	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.32-9.10 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65-8.59 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.53-4.34 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 1H), 2.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.70-1.33 (m, 4H)。
1090	A	A	382.61	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.47 (m, 7H)。
1091	A	A	472.25	1.77	
1092	A	A	472.25	1.77	
1093	A	A	488.19	1.9	
1094	A	A	488.19	1.9	

1095	A	A	514.41	2.33	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, J = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.21-3.92 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.52-1.17 (m, 6H), 1.02 (d, J = 9.4 Hz, 8H)。
1096	A	A	456.45	2.01	
1097	A	A	488	1.56	
1098	A	A	460.39	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.29-8.01 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29-3.99 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25-3.05 (m, 4H), 2.19-1.68 (m, 3H), 1.52-1.11 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。
1099	A	A	470.35	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.4, 15.2, 2.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.25-3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 2H), 3.25-3.03 (m, 2H), 2.19-0.90 (m, 10H)。
1100			474	1.55	
1101	A	A	502.5	1.76	
1102	A	A	571.14	1.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 23.4, 11.6 Hz, 2H), 1.35-1.15 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 6H)。

1103	A	A	486	1.72	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24-2.98 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63-0.93 (m, 11H)。
1104	A	A	490.43	1.59	
1105	A	A	474.4	1.5	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.25-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (dd, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H)。
1106	A	A	502.43	2.35	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30-8.05 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26-3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.33-3.16 (m, 8H), 1.93 (dd, J = 67.2, 22.0 Hz, 4H), 1.60-0.89 (m, 5H)。
1107	A	A	502.02	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.35-8.01 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69-3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 9.4 Hz, 7H), 2.04 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 25.0, 12.2 Hz, 5H)。
1108	A	A	516.71	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.65-7.90 (m, 4H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72-2.94 (m, 11H), 2.04 (d, J = 30.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 44.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 56.3 Hz, 5H)。
1109	A	A	516.41	2.39	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 48.0, 38.1 Hz, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81-2.81 (m, 11H), 2.21-1.68 (m, 5H), 1.32 (d, J = 53.8 Hz, 6H)。
1110	A	A	458.5	2.02	
1111	A	A	472.51	1.72	
1112	A	A	472.45	1.73	
1113	A	A	472.45	1.73	
1114	A	A	487.48	1.64	
1115	A	A	521.5	1.5	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.3-8.35 (m, 3H), 6.37-6.7 (tt, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 5H), 2.18-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H)。
1116	B	C	445.45	1.64	

1117	A	A	501.56	2.16	
1118	A	A	486.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4)：8.27-8.32 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.4-2.64 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H)。
1119	A	A	474.24	1.89	
1120	A	A	490.23	2.01	
1121	A	A	490.23	2.01	
1122	A	A	456.26	1.93	
1123	A	A	456.26	1.93	
1124	A	A	472.25	2.06	
1125	A	A	472.19	2.06	
1126	A	A	474.24	1.89	
1127	A	A	492.08	2.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.30-8.05 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (td, J = 6.1, 2.9 Hz, 5H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.21-1.66 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 7H)。
1128	A	A	458.41	2.87	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.2, 15.1, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 27.0, 11.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55-1.06 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
1129	A	A	444.41	2.59	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.0, 15.0, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35-3.94 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 26.7, 11.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (ddd, J = 41.6, 24.7, 8.1 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
1130	A	A	444.1	2.6	

1131	A	A	430.07	2.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.8, 15.3, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25-3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 28.7, 11.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.55-1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。
1132	A	A	486.1	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 32.6, 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28-3.92 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.45-3.08 (m, 9H), 2.21-1.68 (m, 5H), 1.53-0.89 (m, 6H)。
1133	A	A	488.19	1.88	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.69-1.20 (m, 4H)。
1134	A	A	442	2.3	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 1.5-2.3 (m, 12H)。
1135	A	A	484.42	2.32	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.33-8.06 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.72 (ddd, J = 33.2, 19.4, 9.2 Hz, 5H), 1.46-1.02 (m, 4H)。
1136	A	A	417.48	1.99	
1137	A	A	459.52	2	
1138	A	A	345.16	0.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.40 (s, 1H), 8.56-8.13 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 4.37 (s, 6H), 3.21 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63-1.14 (m, 2H)。
1139	A	A	472.32	2.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.55 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06-1.77 (m, 8H), 1.69-1.21 (m, 4H)。
1140	A	A	443.53	2.29	
1141	A	A	467.52	1.78	

1142	A	A	403.15	1.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.70 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50-1.14 (m, 2H)及-0.00 (TMS) ppm
1143	A	A	387.06	1.45	
1144	A	A	456.07	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (s, 1H), 8.67-8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 101.0, 49.9 Hz, 5H), 1.34 (d, J = 29.6 Hz, 3H)。
1145	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58-4.18 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.11 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.98-1.69 (m, 4H), 1.68-1.14 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
1146	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59-4.22 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 4H), 2.31-1.96 (m, 2H), 1.94-1.16 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
1147	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (t, J = 22.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03-1.14 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
1148	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.97-1.17 (m, 9H), 1.10-0.80 (m, 3H)。
1149	A	A	445.51	2.37	
1150	A	A	457.47	2.47	
1151	A	A	461.51	2.15	
1152	A	A	493.5	2.39	
1153	A	A	443.21	1.99	

1154	A	A			1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63-8.40 (m, 1H), 8.31-8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.44-3.25 (m, 3H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 40.0, 12.5 Hz, 2H), 2.13-1.16 (m, 8H), 1.00 (q, J = 7.0 Hz, 3H)。
1155	A	A	457.28	2.16	
1156	A	A	457.28	2.13	
1157	A	A	443.21	2.11	
1158	A	A	443.41	2.09	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63-8.40 (m, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.04 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.64-3.47 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.19-1.46 (m, 9H), 1.01-0.73 (m, 3H)。
1159	A	A	457.22	2.25	
1160	A	A	457.22	2.21	
1161	A	A	360.47	1.68	
1162	A	A	430.14	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.8, 3.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.03-1.30 (m, 11H)。
1163	C	C	470.46	1.58	
1164	A	A	470.46	1.65	
1165	A	A	441.64	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.70-8.02 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 63.2, 7.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.23-0.92 (m, 18H)。
1166	A	A	455.65	2.96	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.62-7.97 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 41.7, 7.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.21-0.92 (m, 20H)。
1167	C	C	543.6	2.55	
1168	A	C	444.49	1.78	
1169	A	A	486.52	1.74	
1170	A	A	531.57	2.02	
1171	C	A	577.51	2.57	
1172	A	A	501.5	2.16	

1173	A	A	442.29	2.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 19.9, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47-4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.76-1.33 (m, J = 25.6, 14.7 Hz, 11H), 1.19 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H)。
1174	C	C	583.52	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.1 Hz, 0H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.38 (dt, J = 42.8, 21.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 3.02 (s, 1H), 2.61 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.11-1.86 (m, 5H), 1.86-1.27 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。
1175	A	A	456.35	2.98	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23-3.97 (m, J = 25.1, 15.2 Hz, 1H), 2.05 (bd s, J = 34.2 Hz, 2H), 1.91-1.31 (m, 14H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
1176	A	A	401.17	1.72	
1177	A	A	417.16	1.95	
1178	A	A	430.22	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.02-1.35 (m, 10H)。
1179	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.06- 1.33 (m, 10H)。
1180	A	A	467.46	1.8	

1181	A	A	459.09	2.26	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 3H), 3.49-3.30 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 21.2, 9.9 Hz, 3H)。
1182	A	A	486.65	2.05	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.30-8.05 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, Hz, 4H), 1.56-1.10 (m, 3H)。
1183	A	A	416.31	3.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 1.89-1.46 (m, 7H)。
1184	A	A	416.13	2.26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.92 (d, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 3H), 1.93-1.45 (m, 7H)。
1185	A	A	360.15	1.71	
1186	A	A	570.68	1.56	
1187	A	A	444.01	2.61	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43-8.34 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.08 (ddd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.65 (複雜之m, J = 79.2 Hz, 8H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
1188	A	A	396.24	1.97	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (ddd, J = 27.3, 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.25-8.08 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 23.6, 2.3 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 6.28 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.73-4.27 (m, 2H), 2.60-1.58 (m, 9H)。
1189	C	A	461	4.64	(400 MHz, DMSO-d6)：12.01 (b s, 與D2O交換；1H), 8.73 (d, J = 2 Hz；1H), 8.23 (d, J = 2 Hz；1H), 8.10 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz；2H), 7.29 (bs, 與D2O交換；1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70
1190			474.2	2.03	
1191			476.15	2.34	
1192			432.11	2.27	

1193	A	A	500.22	2.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.45 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.36-8.18 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 4H), 1.74-1.28 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
1194	B	A	500.28	2.23	
1195			563.24	2.47	在DMSO-d6中及D2O交換
1196	A	A	388.43	1.84	
1197	A	A	415.18	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.98-1.64 (m, 6H), 1.63-1.52 (m, 2H)。
1198			486.27	1.99	
1199			486.43	2.14	
1200			485.1	2.34	
1201			458.98	2.18	
1202			406.43	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 7.9, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.41-7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 41.7, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 14.2, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.82-5.63 (m, 2H), 4.71 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.36-1.55 (m, 13H)。
1203			490.23	1.99	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 11.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32-4.78 (m, 4H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74-3.18 (m, 6H), 2.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.33-1.75 (m, 7H), 1.48-1.27 (m, 2H), 1.26-0.95 (m, 4H)。
1204			457.06	2.04	
1205			417.16	1.77	
1206			429.58	1.94	
1207			431.5	1.94	
1208			429.5	1.85	
1209			456.42	1.88	
1210			472.47	1.75	
1211			486.42	1.88	

1212			396.44	1.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.59-8.07 (m, 4H), 7.90-7.36 (m, 3H), 6.25 (dt, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 4.79-4.15 (m, 2H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19-1.55 (m, 6H), 1.50-1.10 (m, 1H)。
1213			480.65	2.16	
1214			411.49	1.74	
1215			460.23	1.91	
1216			444.23	2.15	
1217			430.39	2.26	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.38 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.22-8.16 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。
1218			406.18	1.8	
1219			406.44	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.86-8.63 (m, 1H), 8.39-7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.27 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.15 (d, J = 48.2 Hz, 6H), 1.93-1.17 (m, 4H)
1220			424.44	2.1	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30-8.08 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35-1.94 (m, 7H), 1.81 (d, J = 5.5 Hz, 5H)。
1221			424.45	2.02	
1222			440.46	2.22	
1223			440.5	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40-8.01 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35-1.56 (m, 13H)。
1224			461.19	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 28.9, 16.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 5H)。

1225			517.24	2.99	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 1.32-0.95 (m, 5H), 0.84 (s, 9H)。
1226			388.5	1.8	
1227			510.23	2.12	
1228			411.67	1.79	MeOD4；8.5 (dd, 1H)；8.26 (s, 1H)；8.25 (dd, 1H)；7.95 (d, 1H)；4.6 (表觀d, 1H), 4.25 (m, 1H)；4.25 (m, 1H)；3.3 (m, 4H)；2.75 (m, 2H)；2.5 (表觀d, 1H)；2.2 (m, 4H)；1.7 (m, 2H)。
1229			416.42	2.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72-8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 7H)及 1.19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443.04	2.48	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.9
1231	A	A	422.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4)：8.5 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.2 (d, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 4H)。
1232	A	A	450.5	1.8	NMR 1H (MeOH-d4)：8.2 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 1.3-1.6 (m, 4H)。

表4： 圖7之化合物之IC_{50}、EC_{50}、NMR及LCMS數據

化合物編號	細胞流感, MDCK保護, ATP (全部：IC50：uM) (平均(全部))	細胞流感HA(-) 30小時 A/PR/8 bDNA (全部：EC50：uM) 平均(全部))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1300	D		334	1.8	
1301					(400 MHz, CDCl3)：9.97 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.16 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 3.45-3.35 (寬廣峰, 1H), 2.95-2.85 (寬廣峰, 1H), 2.6-2.4 (寬廣峰, 3H), 1.98-1.7 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (d, J = 5.6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl3)：9.95 (寬廣峰, 與D2O交換, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 與D2O交換, 1H), 3.6-3.4 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.1-2.05 (m, 2H), 1.52 (s, 6H)
1303	D		360	2.6	500 MHz, CDCl3：10.8 (br ex, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.3 (d, 1H), 5.62 (dt, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.23 (dm, 2H), 2.0 (m, 2H)
1304			360	2.6	500 MHz, CDCl3：10.8 (br ex, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.3 (d, 1H), 5.62 (dt, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.23 (dm, 2H), 2.0 (m, 2H)
1305			342	2.3	
1306			342	2.3	500 MHz MeOD-d4：8.65 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.24 (dd, 2H), 7.13 (m, 4H), 6.5 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.9 (m, 3H)

1307	A	A	380.2	3.52	DMSO d6 12.2 (s, 1H)；8.7 (s, 1H)；8.3 (s, 1H)；8.15 (m, 2H)；7.0 (d, 1H)；5.4 (d, 1H)；4.8 (d, 1H)；4.4 (bs, 1H)；4.1 (bs, 1H)；1.9-1.6 (m, 6H)
1308			370	2.1	500 MHz：MeOD-d4：8.9 (d, 1H), 8.4 (s, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.3 (m, 6H)
1309			326	2.1	
1310			327	0.4	500 MHz, MeOD-d4：8.75 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.2 (d, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.40 (t, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 5H), 2.00 (五重峰, 1H), 1.7 (m, 4H)
1311			328.3	2	
1312	A	A	328.3	2	
1313	D		330.1	2.25	(300 MHz, CDCl3) 10.68 (br s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.89-1.31 (m, 7H)
1314	D		362	2.3	
1315	B		360.2	3.05	(CDCl3, 300 MHz) 8.76 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89-1.23 (m, 8H)
1316	D				(400 MHz, CDCl3)：9.16 (s, 與D2O交換, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, D2O之添加改變成s, 1H), 8.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 與D2O交換, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.05-1.00 (q, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H)。
1317	B				(400 MHz, CDCl3)：8.98 (s, 與D2O交換, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (寬廣s, 1H), 8.17 (寬廣s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.42 (d, J = 6.4 Hz, D2O之添加改變成s, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 2.25 (寬廣d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (寬廣d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.78-1.75 (m, J = 13.2 Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H)。

1318	A	A	312.1	1.96	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.72 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.91-1.26 (m, 8H)
1319	B		327.1	1.5	H NMR (300 MHz, d4甲醇) 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.91-1.26 (m, 8H)
1320	D		360.2	2.3	
1321	D		360.2	2.3	
1322	D		374.2	2.4	
1323	D		362.2	1.5	
1324	D		328.2	2.07	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.84 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29-8.14 (m, 3H), 6.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.15-1.48 (m, 10H)
1325	D				(400 MHz, DMSO-d6)：12.35 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, D2O之添加改變成s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.84 (寬廣d, J = 6.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.64 (六重峰, J = 8.0 Hz, D2O之添加改變成五重峰, J = 8.0 Hz, 1H), 2.49-2.19 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H)。
1326	B				(400 MHz, DMSO-d6)：12.31 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 8.75 (寬廣d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 與D2O交換, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H)。
1327	D				(400 MHz, DMSO-d6)：12.87 (d, J = 2.4 Hz, 與D2O交換, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, D2O之添加改變成s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (寬廣s, 與D2O交換, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H)。

1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.49 (s, 與D2O交換, 1H), 10.1 (s, 與D2O交換, 1H), 8.72 (寬廣s, 1H), 8.29 (寬廣s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.94 (寬廣s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.19-2.00 (m, 6H)。
1329	D		361.2	1.4	
1330	D		361.2	1.4	
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6)：12.30 (s, 與D2O交換, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 與D2O交換, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H)。
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6)：13.11 (s, 與D2O交換, 1H), 9.22 (s, 與D2O交換, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 與D2O交換, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H)。
1333	D		342	0.25	(d4-甲醇, 300 MHz) 8.88 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.02 (dd, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (br dd, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)
1334	D		377.1	3.863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O)：8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.10 (寬廣d, J = 10 Hz, 4H), 1.66-1.42 (m, 4H)。
1335	D		406.1	3.217	(400 MHz, DMSO-d6)：12.39 (s, 與D2O交換, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 與D2O交換, 1H), 2.25 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.95 (寬廣t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.59-1.40 (m, 6H)。
1336	D		396.1	5.16	(400 MHz, DMSO-d6)：8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.95 (寬廣s, 2H), 1.81 (寬廣s, 2H), 1.68 (寬廣d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H)。

1337	A	A	411.2	1.166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O)：8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.27-4.20 (寬廣s, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 8H)。
1338	D		376.2	2.13	NMR 1H DMSO-d6：12.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.7 (s, 2H), 1.1-1.6 (m, 10H)。
1339	D		386.25	2.85	NMR 1H DMSO-d6：12.7 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.0-2.3 (m, 14H)。
1340	A	A	400.3	3.22	
1341	B		355.4	3.1	
1342	A	A	428.2	2.84	
1343	D		375.3	1.39	(d4-甲醇, 300 MHz) 8.83 (d, 1H), 8.44與8.29 (2s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.36 (m, 1H)
1344	A	A	413.3	2.9	
1345	A	A	361.2	1.5	
1346	D		361.2	0.7	
1347	B		358.1	2.1	
1348	D		313.2	2.15	
1349	D		313.2	2	
1350	D		313.2	2.08	
1351	B		327.2	2.15	
1352	D		327.2	2.15	
1353	A	A	327.2	2.19	
1354	B	B	342.2	1.6	
1355	D		313.6	1.04	
1356	B		375.15	1.61	
1357	A		347	1.3	
1358	A	A	363.3	1.3	
1359	B		347.3	1.3	
1360	D		367.3	1.4	
1361	A		369.5	1.53	

1362	C	C	361.3	2.1	
1363	A	A	481.37	3.56	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 5H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 13.1, 30.3 Hz, 2H), 3.78-3.54 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H)及2.09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348.11	3.46	
1365	A	A	362.33	3.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.13 (qn, J = 1.5 Hz, H), 1.37-1.33 (m, 2H)及1.17-1.11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362.15	3.6	甲醇d4 8.7 (d, 1H)；8.2 (d, 1H)；8.1 (s, 1H)；8.0 (d, 1H)；7.65 (m, 1H)；4.2 (m, 2H)；2.0-1.6 (m, 6H)
1367	A	A			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：12.30 (s, 與D2O交換, 1H), 9.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (s, 與D2O交換, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.77-1.61 (m, 8H), 1.30-1.28 (m, 2H)
1368	A	A			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (s, 與D2O交換, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H, 與D2O部份交換), 4.60 (s, 與D2O交換, 1H), 2.25 (br s, 2H), 2.12 (br s, 5H), 1.
1369	A	A			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (s, 與D2O交換, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.3 (s, 1H), 2.20-1.75 (m, 13H), 1.55 (d, J = 12.8 Hz, 2H)
1370	A	A	360.42	3.78	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.50 (t, J = 1.8 Hz, H), 2.36 (dd, J = 12.2, 17.4 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H)及-0.00 (s, H) ppm

1371	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.32 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 與D2O交換, 1H), 4.85 (br s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.871.82 (m, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.47 (br s, 1H), 1.29-1.16 (m, 5H), 0.89-0.81 (m, 1H)。
1372	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.72-0.83 (m, 13H)
1373	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.51 (s, 與D2O交換, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.96 (s, 與D2O交換, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.47 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.51 (br s, 5H), 1.35-1.33 (m, 1H)。
1374	A	A			(400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 2.64-2.19 (m, 3H), 1.97 (br s, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.72 (dd, J1 = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.1 (d, J = 7, 3H)
1375	B	C	360.4	3.82	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 4H), 2.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H)及-0.00 (s, H) ppm
1376	C	C			(400 MHz, DMSO-d6)：12.32 (s, 與D2O交換, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29-8.11 (m, 3H), 6.64 (s, 與D2O交換, 1H), 2.25-2.14 (m, 9H), 1.80-1.70 (m, 6H)。
1377	C	C			(400 MHz, DMSO-d6)：12.35 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 6.79 (d, J = 9.6 Hz, 與D2O部份交換, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 3H), 1.66-1.27 (m, 6H), 0.88 (s, 9H)。

1378	A	A			400 MHz, DMSO-d6)：12.32 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.48 (m, 5H), 1.15-1.07 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
1379	A	A	358.3	2.91	(400 MHz, DMSO-d6)：12.33 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 5.6 Hz, 1H)4.37-4.36 (br m, 1H), 3.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.99 (t, J = 12, 1H), 1.6-1.2 (m, 8H)
1380	A	C	403.34	3.1	
1381	A	C	388.37	4.04	
1382	A	A	388.37	4.02	
1383		A	371.34	3.99	
1384		C	388.37	4.26	
1385	A	A	388.37	4.26	
1386	C	C	401.23	3.89	
1387			424.54	3.53	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32-8.09 (m, J = 19.6, 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.59 (m, 2H), 4.57-4.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21-2.77 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87-1.66 (m, J = 23.9, 12.0, 5.7 Hz, 1H)。

表5：圖8之化合物之IC_{50}、EC_{50}、NMR及LCMS數據

編號	細胞流感, MDCK 保護, ATP (IC50： IC50： uM) (平均 (全部))	細胞流感 HA(-) 30小時 A/PR/8 bDNA： bDNA EC50 uM 平均 (全部))	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
1400	B		361.44	3.7	1H NMR (DMSO-d6)：1.53 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.84 (1H, s), 12.52 (1H, s)
1401	B		361.44	3.59	1H NMR (DMSO-d6)：1.34 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.24 (3H, m), 3.54 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.30 (2H, d), 8.60 (1H, d), 8.70 (1H, s), 12.45 (1H, s)
1402	D		361.44	3.57	1H NMR (DMSO-d6)：1.41 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.44 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.71 (1H, s), 12.43 (1H, s)
1403	B		347.4	3.67	1H NMR (DMSO-d6)：1.94 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.14 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.83 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.30 (4H, m), 8.69 (1H, s), 8.91 (1H, s), 12.58 (1H, s)
1404			347.4	3.54	1H NMR (DMSO-d6)：1.77 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (2H, m), 8.71 (3H, m), 12.53 (1H, s)
1405	D		394.45	5.28	1H NMR (DMSO-d6)：2.04 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.33 (1H, s), 5.61 (1H, m), 7.18 (3H, m), 7.27 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.34 (1H, s)
1406			333	3.54	1H NMR (CD3OD)：2.40-2.50 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s)

1407			347	3.5	1H NMR (DMSO-d6)：1.80-1.90 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.30-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, s), 8.75-8.80 (1H, m), 12.0 (1H, s)
1408	A		347.47	3.68	1H NMR (DMSO-d6)：1.66 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.31 (3H, m), 8.66 (3H, m), 12.47 (1H, s)
1409	D		348.44	4.42	1H NMR (DMSO-d6)：1.67 (2H, m), 1.96 (2H, d), 3.49 (2H, t), 3.96 (2H, d), 4.30 (1H, m), 7.62 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.36 (1H, s)
1410	A		360.46	5.39	1H NMR (DMSO-d6)：1.17 (5H, m), 1.70 (6H, m), 2.67 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.72 (1H, s), 12.57 (1H, s)
1411			374.5	5.47	1H NMR (DMSO-d6)：1.15 (8H, m), 1.28 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.32 (1H, s)
1412	A		346.43	5.25	1H NMR (DMSO-d6)：0.85 (1H, m), 1.48 (4H, m), 1.68 (1H, d), 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 4.03 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.21 (1H, s)
1413			362	4.5	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.23-1.33 (2H, m), 1.72 (2H, d), 1.99-2.04 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.85-3.89 (2H, m), 7.80 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.35 (1H, brs)
1414			375	3.95	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.14-1.24 (2H, m), 1.75-1.80 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, d), 3.40 (2H, t), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 12.35 (1H, s)
1415	D		348	3.27	(d6-DMSO, 400 MHz) 1.66-1.74 (1H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 3.49-3.51 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.73 (1H, t), 3.79-3.84 (1H, m), 7.88 (1H, t), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.36 (1H, brs)

1416	B		347.47	3.54	1H NMR (CDCl3/MeOD)：0.83 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.68 (1H, s)
1417	D		333.51	5	1H NMR (DMSO-d6)：2.15 (1H, m), 2.30 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.58 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.29 (3H, m), 8.81 (1H, s), 8.94 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1418	D		333.4	5	1H NMR (DMSO-d6)：2.17 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.58 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.27 (3H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1419	B		403.48	3.18	1H NMR (DMSO-d6)：0.82 (2H, m), 1.11 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.85 (2H, t), 1.98 (3H, s), 2.07 (1H, br s), 3.00 (1H, t), 3.51 (1H, s), 3.83 (1H, m), 4.40 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, br s), 12.91 (1H, s)

活體內檢測

關於功效研究，Balb/c老鼠(4-5週大)係在全身麻醉(氯胺酮/甲苯噻吡)下，於具有$5x10^3TCID_{50}$之50微升之總體積中，經由鼻內，藉由鼻內滴注法(25微升/鼻孔)攻毒。未被感染之對照組係以組織培養基(DMEM，50微升總體積)攻毒。關於預防研究(圖1)，化合物**514** (100毫克/公斤)或只有媒劑(0.5%甲基纖維素/0.5% Tween 80)之首次劑量係在感染前2小時，藉由口腔灌食法(10毫升/公斤)投予，並持續每日兩次，歷經5天。關於治療研究(圖2)，化合物**588** (200毫克/公斤)或只有媒劑(0.5%甲基纖維素/0.5% Tween 80)係在感染後24小時，藉由口腔灌食法投予，並持續每日兩次，歷經10天。動物係被監測關於存活歷經21天與Kaplan Meier圖形。如圖1與2中所示，化合物**514**與化合物**588**係提供完全存活，其與經媒劑處理之對照組比較為統計學上顯著的($P<0.0001$)。

表6. 流感治療老鼠模式(在感染後48小時下服用30毫克/公斤每天兩次

(BID) X 10天)

化合物	存活百分比	體重減輕百分比(第8天)
895	100	12.8
936	100	20.9
933	100	28.0
706	75	27.0
967	75	30.9
866	62.5	29.5
968	37.5	32.7

本文中所提供之所有參考資料均以其全文併於本文供參考。當使用於本文中時，所有縮寫、符號及慣用法係與現代科學文獻中所使用者一致。參閱，例如Janet S. Dodd編著, *The ACS Style Guide：A Manual for Authors and Editors*, 第2版, Washington, D.C.：美國化學學會, 1997。

應明瞭的是，雖然本發明已搭配其詳細說明加以描述，但前述說明文係意欲說明，而非限制本發明之範圍，其係藉由隨文所附請求項之範圍所界定。其他方面、優點及修正均在下述請求項之範圍內。

專利案號：107126935
原申請案號：105139121
公告本
I666209

【發明摘要】

【中文發明名稱】

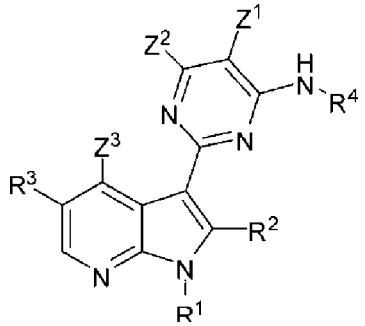
流感病毒複製之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

【中文】

在生物試樣或病患中抑制流感病毒複製、在生物試樣或病患中降低流感病毒之量及在病患中治療流感之方法，係包括對該生物試樣或病患投予有效量之以結構式**(I)**表示之化合物：

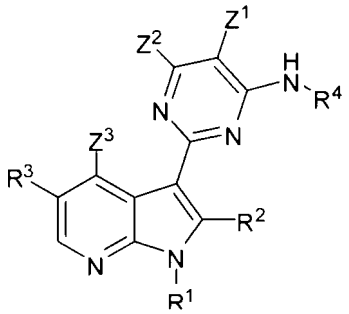


(IA),

或其藥學上可接受之鹽，其中結構式**(IA)**之意義係如本文中所述。化合物係以結構式**(IA)**或其藥學上可接受之鹽表示，其中結構式**(IA)**之意義係如本文中所述。醫藥組合物係包含有效量之此種化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【英文】

Methods of inhibiting the replication of influenza viruses in a biological sample or patient, of reducing the amount of influenza viruses in a biological sample or patient, and of treating influenza in a patient, comprises administering to said biological sample or patient an effective amount of a cmopoumd represented by Structural Formula (I)：



(IA),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (IA) are as described herein. A compound is represented by Structural Formula (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of Structural Formula (IA) are as described herein. A pharmaceutical composition comprises an effective amount of such a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle.

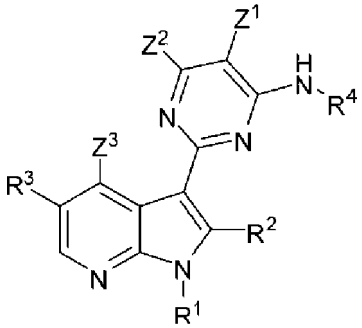
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(IA)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

流感病毒複製之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION

【技術領域】

本發明一般而言係關於治療流感之方法，抑制流感病毒複製之方法，降低流感病毒量之方法，針對此種方法可採用之化合物與組合物。

【先前技術】

流感係在季節性流行病中擴散全世界，而造成每年數十萬人死亡-在大流行年代為數百萬人。例如，三種流感大流行係發生在20世紀，且殺死數千萬人，其中各此等大流行係因病毒之新穎品系出現於人類中所造成。此等新穎品系經常係由於現有流感病毒自其他動物種類擴散至人類所造成。

流感主要係經由當受感染人們咳嗽或打噴嚏時所產生之大的帶有病毒液滴，由人傳播給人；然後，此等大液滴可沉降在受感染人們附近(例如在約6呎內)之容易感染個體之上呼吸道黏膜表面上。傳播亦可經過與呼吸道分泌物之直接接觸或間接接觸而發生，譬如觸摸被流感病毒污染之表面，接著觸摸眼睛、鼻子或嘴巴。成人或許能夠散佈流感至其他人，從獲得徵候前之1天至徵候開始後之大約5天。具有變弱免疫系統之幼小兒童與人們在徵候展開之後可具傳染性，歷經10或更多天。

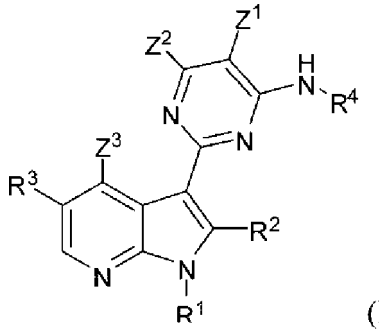
流感病毒為族群正黏病毒科之RNA病毒，其包括五個種屬：流感病毒A、流感病毒B、流感病毒C、傳染性鮭魚貧血病毒(Isavirus)及托高土(Thogoto)病毒。

流感病毒A種屬具有一個物種，A型流感病毒。野生鳥類為極多種流感A之天然宿主。有時，病毒係被傳播至其他物種，且可接著造

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種以下示結構式**(IA)**表示之化合物：



(IA),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z^1 為 -R* 、 -F 、 -Cl 、 -CN 、 -OR* 、 $-CO_2R^*$ 、 $-NO_2$ 或 $-CON(R^*)_2$；

Z^2為-R*、-OR*、$-CO_2R^*$、$-NR^*_2$或$-CON(R^*)_2$；

Z^3為-H、-OH、鹵素、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-N(C_1\text{-}C_4$烷基)$_2$、$-O(C_1\text{-}C_4$烷基)或$C_1\text{-}C_6$烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及$-O(C_1\text{-}C_4$烷基)；

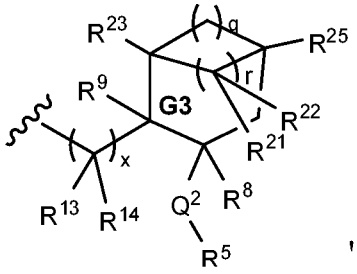
R^1為-H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

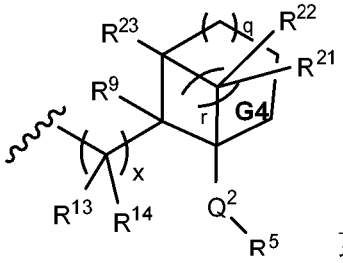
R^2為-H、-F、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-N(C_1\text{-}C_4$烷基)$_2$、-C=N-OH、環丙基，其係視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、$-OCH_3$及$-CH_3$；或$C_1\text{-}C_4$烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及$-O(C_1\text{-}C_4$烷基)；

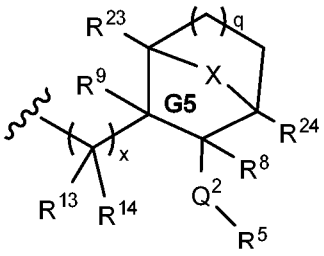
R^3為-H、-Cl、-F、-OH、$-O(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1\text{-}C_4$烷基)、$-N(C_1\text{-}C_4$烷基)$_2$、-Br、-CN或$C_1\text{-}C_4$脂族，其係視情況被一

或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基)$_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2-$ (C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^4為：



，


或


；其中：

環**G3**及**G4**各獨立為為視情況進一步被一或多個J^A取代之5-10員非芳族橋接環；

環**G5**為視情況被一或多個J^B取代之5-10員非芳族橋接環；

X為-O-、-S-或$-NR^g-$；

Q^2係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2NR'-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$；

J^A及J^B各係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、-NCO及Q^1-R^5；或視情況兩個J^A和兩個J^B分別與彼等所連接之原子一起獨立地形成4-8員環，該環係視情況被一或多個J^{E1}取代；

Q^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2-$

、-$NRSO_2NR'$-、-P(O)(OR)O-、-$OP(O)(OR^a)O$-、-$P(O)_2O$-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；

Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)-NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-、-$NRSO_2NR'$-、-P(O)(OR)O-、-$OP(O)(OR^a)O$-、-$P(O)_2O$-或-CO_2SO_2-；

R^5為：i)-H；ii)C_1-C_6脂族基團，視情況被一或多個J^{C1}取代；iii)C_3-C_{10}非芳族碳環或6-10員芳基，各視情況且獨立地被一或多個J^{C1}取代；或iv)4-10員非芳族雜環或5-10員雜芳基，各視情況且獨立地被一或多個J^{D1}取代；或

R^5與Q^1一起係視情況形成4-8員非芳族環，其視情況被一或多個J^{E1}取代；且

R^6與R^7各係獨立為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基，或視情況R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，其視情況被一或多個甲基取代；

R^8與R^9各係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基；

R^{13}與R^{14}各係獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，其視情況被一或多個甲基取代；

R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}及R^{25}係各獨立為-H、鹵素、-OH、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

R^g為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；

R與R'係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，其視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況R'與R^5及其所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，其視情況被一或多個J^{D1}取代；

R*係獨立為：i)-H；ii)C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_3-C_8非芳族碳環、5-6員非芳族雜環、

苯基、5-6員雜芳基、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)；其中在-O(C_1-C_6烷基)與-C(O)(C_1-C_6-烷基)中之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中各該碳環、雜環、苯基及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個J^{E1}取代；或iii)C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係獨立地且視情況被一或多個J^{E1}取代；且

各J^{C1}與J^{D1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(=NR)R^c、-C(=NR)NR^bR^c、-NRC(=NR)NR^bR^c、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)-R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)-NRCO_2R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-NRSO_2R^b、-NR$SO_2NR^cR^b$、-P(O)(OR^a)$_2$、-OP(O)(OR^a)$_2$、-$P(O)_2OR^a$及-$CO_2SO_2R^b$，或視情況，兩個J^{C1}與兩個J^{D1}個別和彼等所連接之原子一起獨立地形成4-8-員環，其係視情況被一或多個J^{E1}取代；

各J^{E1}係獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)及-C(O)(C_1-C_6-烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^a係獨立為：

i) C_1-C_6脂族基團，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、醯胺基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳族碳環、4-8員非芳族雜環、5-10員雜芳基及6-10員碳環族芳基；其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且其中關於以R^a表示之C_1-C_6脂族基團之取代基之各該碳環、雜環、雜芳基及碳環族芳基係視情況且獨立地被一或多個J^{E1}取代；

ii) C_3-C_8非芳族碳環或4-8員非芳族雜環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個J^{E1}取代；或

iii) 5-10員雜芳基或6-10員碳環族芳基，其每一個係視情況且獨立地被一或多個J^{E1}取代；且

R^b與R^c係各獨立為R^a或-H；或視情況，R^b與R^c和彼等所連接之氮原子一起形成5-7員非芳族雜環，其視情況被一或多個J^{E1}取代；p係1、2、3或4；

q係0、1或2；

x為0、1或2；且

r為1或2；

其條件是，若Q^2為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中Q^2係獨立為-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中Q^2係獨立為-O-或-CO_2-。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中R^1係-H。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中R^2為-H、-F、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中R^2為-H或-CH_3。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

【第8項】

如請求項1之化合物，其中：

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN；及

Z^2為-H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

【第9項】

如請求項1之化合物，其中：

R^2為-H；且

R^3為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$。

【第10項】

如請求項1之化合物，其中：

Z^1為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN；

Z^2為-H或視情況經一或多個取代基取代之C_1-C_6烷基；該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)；

Z^3為-H或視情況被一或多個取代基取代之C_1-C_6烷基，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)；

R^1為-H；

R^2為-H；

R^3獨立為-H、-Cl或-F；

R^6與R^7係各獨立為-H或$-CH_3$，或和彼等所連接之碳原子一起其形成環丙烷環；

各R^8係獨立為-H、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)或$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$；

各R^9係獨立為-H或$-CH_3$；且

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或$-CH_3$，或和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環。

【第11項】

如請求項1之化合物，其中環G3-G5各獨立地且視情況被一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、

C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)及-CO_2R^b；其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO-(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中環G3-G5各係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4烷基，其中各該烷基係視情況被一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基及-O(C_1-C_4烷基)。

【第13項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第14項】

一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第15項】

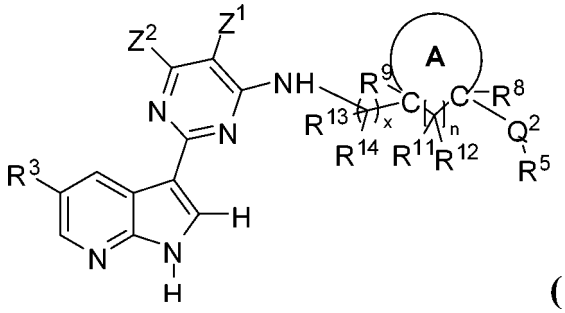
一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

【第16項】

一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。

【第17項】

一種以結構式**(II)**表示之化合物：



(II)

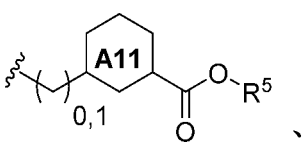
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

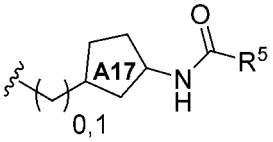
Z^1為-F；

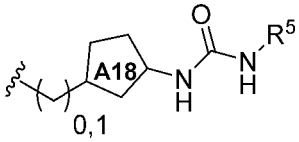
Z^2為-H或C_1-C_6烷基；

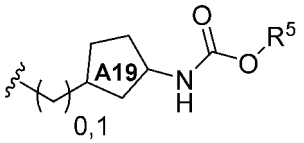
R^3為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$；

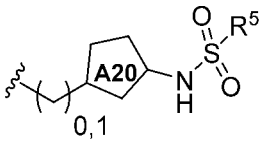
基團$-[C(R^{13}R^{14})]_x$-環A-Q^2-R^5係獨立選自：

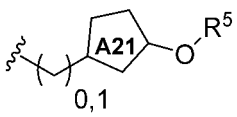


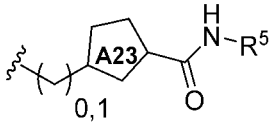
、


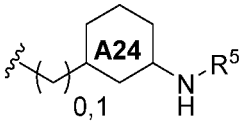
、


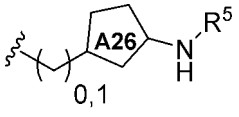
、


、


、


、


、


及


；

其中

各R^5係獨立為：i)-H；

ii)C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨

立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或

iii)C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；

其中關於R^5取代基之各該烷基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO-(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

其中關於以R^5表示之C_1-C_6-脂族基團之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；且

環**A**係視情況進一步被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-

C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

限制條件為環A21及A26係進一步被一或多個-H之外的取代基取代；且

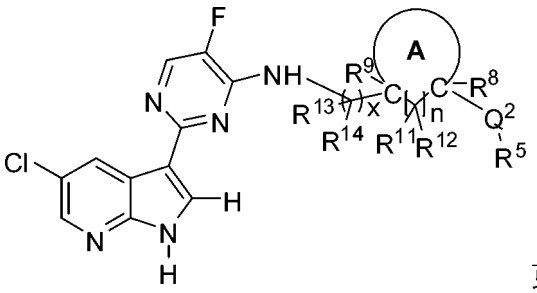
限制條件為若R^1與R^2皆為-H，R^3為-Cl，Z^2為-H，且Z^1為-F，則Q^2-R^5不為-H。

【第18項】

如請求項17之化合物，其中Z^2為-H；且R^3為-H、-F或-Cl。

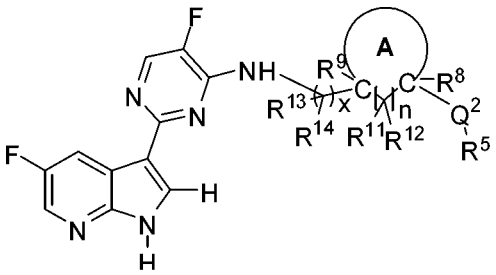
【第19項】

如請求項17之化合物，其中該化合物係以結構式(**XIA**)或(**XIB**)表示：



(**XIA**)

或



(**XIB**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環**A**係視情況進一步被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-

CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

【第20項】

如請求項17之化合物，其中x為0。

【第21項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項17至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第22項】

一種如請求項17至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第23項】

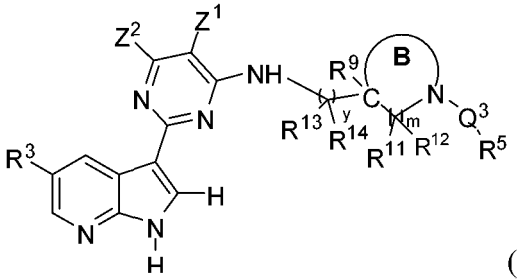
一種如請求項17至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

【第24項】

一種如請求項17至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。

【第25項】

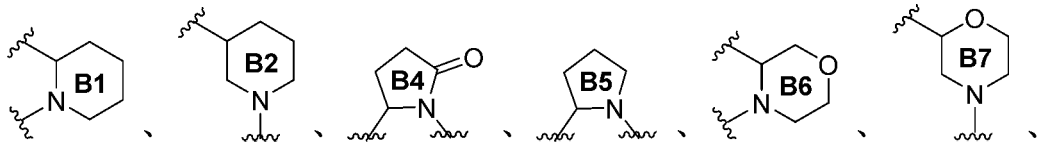
一種化合物，其係以結構式**(III)**表示：

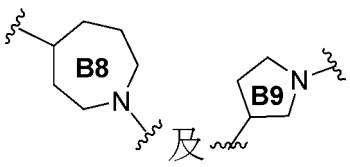


(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環B係獨立選自：





，

其中環B係視情況且獨立經取代；

各Q^3係獨立為-C(O)-、$-CO_2-$、-C(O)NR'-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、-C(O)NRC(O)O-或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$；

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN；

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、$-CF_3$、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$；

R^5係獨立為：

i)-H；

ii)C_1-C_6-脂族基團，視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；或

iii)C_3-C_7非芳族碳環、4-7員非芳族雜環、苯基或5-6員雜芳基環，其每一個係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取

代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)及-CO_2H；

其中關於R^5取代基之各該烷基係獨立地且視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO-(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^6與R^7係各獨立為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基，或視情況R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，其視情況被一或多個甲基取代；

R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基；或視情況，R^{13}與R^{14}和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，其視情況被一或多個甲基取代；

各R與R'係獨立為-H或C_1-C_6烷基；

Y^1係獨立為鍵結、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-

SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2NR'$-；

p為1、2、3或4；且

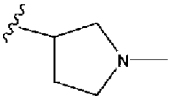
y為0或1；

限制條件為若Q^3為-C(O)-，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；

限制條件為若Y^1為鍵結，則R^5為經取代之C_1-C_6脂族基團；視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；及視情況經取代之5-10員雜芳基；

限制條件為若Q^3為鍵結，則R^5為視情況經取代之C_3-C_8非芳族碳環；視情況經取代之6-10-員芳基；視情況經取代之4-8員非芳族雜環；或視情況經取代之5-10員雜芳基；

限制條件為若環**B**獨立為5-或6員，R^1與R^2皆為-H，R^3為-Cl，Z^2為-H，且Z^1為-F，則Q^3-R^5不為-H；且

限制條件為環**B**-Q^3-R^5部份不為*N*-甲基-3-四氫吡咯基（  ）。

【第26項】

如請求項25之化合物，其中R^3為-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-$NH(CH_3)$或-$N(CH_3)_2$。

【第27項】

如請求項26之化合物，其中R^3為-H、-Cl或-F。

【第28項】

如請求項25之化合物，其中：

Z^1為-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中：

Z^1為-H、-F或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第30項】

如請求項25之化合物，其中R^{13}與R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第31項】

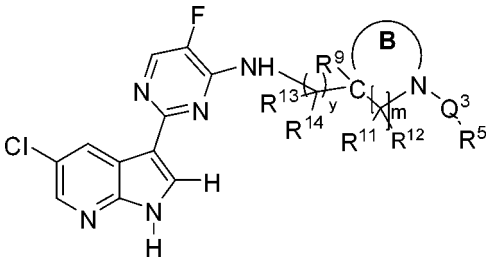
如請求項30之化合物，其中R^{13}與R^{14}係各獨立為-H或C_1-C_4烷基。

【第32項】

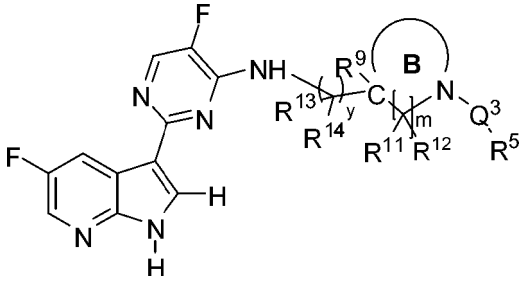
如請求項25之化合物，其中R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環。

【第33項】

如請求項25之化合物，其中該化合物係以結構式(**XIIA**)或(**XIIB**)表示：



或



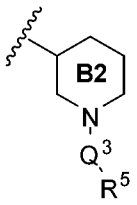
(XIIA) (XIIB) 。

【第34項】

如請求項25之化合物，其中y為0。

【第35項】

如請求項25之化合物，其中基團-$[C(R^{13}R^{14})]_y$-環**B**-Q^3-R^5具以下結構：



其中環**B2**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

【第36項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項25至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第37項】

一種如請求項25至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第38項】

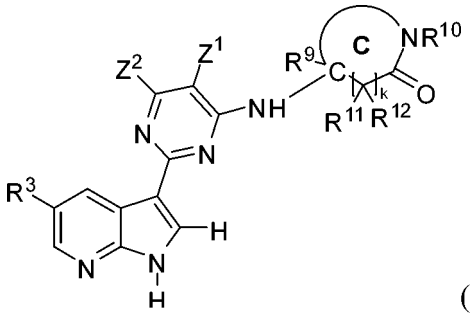
一種如請求項25至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

【第39項】

一種如請求項25至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。

【第40項】

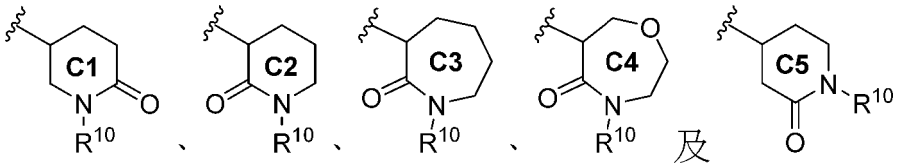
一種化合物，其係以結構式(**IV**)表示：



(**IV**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環**C**係獨立選自：



及

其中各環**C1-C5**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)及-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個獨立取代基取代，該取代基獨立選

自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)及C_1-C_4烷氧基；

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、$-O(C_1-C_4$烷基)或-CN；

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、$-O(C_1-C_6$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)或$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^3為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、$-CF_3$、$-O(C_1-C_4$烷基)、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)或$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$；且

R^{10}係獨立為-H；或C_1-C_6烷基，視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基、C_2-C_6烷氧基烷氧基、C_3-C_8非芳族碳環、苯基、4-8員非芳族雜環及5-6員雜芳基；其中關於以R^{10}表示之C_1-C_6烷基之取代基之各該碳環、苯基、雜環及雜芳基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、胺基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6胺基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羥烷氧基及C_2-C_6烷氧基烷氧基。

【第41項】

如請求項40之化合物，其中R^3為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$。

【第42項】

如請求項41之化合物，其中R^3為-H、-Cl或-F。

【第43項】

如請求項40之化合物，其中：

Z^1為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第44項】

如請求項43之化合物，其中：

Z^1為-H、-F或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第45項】

如請求項40之化合物，其中R^{10}係獨立為-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_2-C_6烷氧烷基、C_1-C_6羥烷基、C_1-C_6胺基烷基或C_1-C_6氰基烷基。

【第46項】

如請求項45之化合物，其中R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4烷基)$、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、$-OCO-(C_1-C_4烷基)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4烷基)$及C_1-C_4烷氧基。

【第47項】

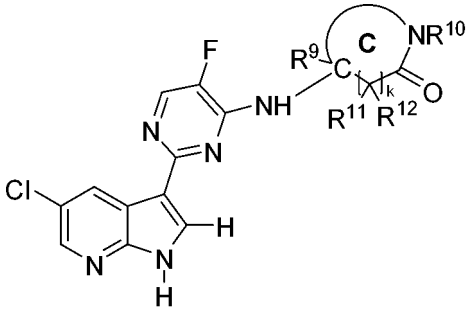
如請求項46之化合物，其中R^{10}為-H或C_1-C_6-烷基。

【第48項】

如請求項40之化合物，其中各環**C1-C5**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_2烷基)$、$-N(C_1-C_2烷基)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$及$-CO_2(C_1-C_4烷基)$。

【第49項】

如請求項40之化合物，其中該化合物係以結構式(**XIII**)表示：



(**XIII**) 。

【第50項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項40至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第51項】

一種如請求項40至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第52項】

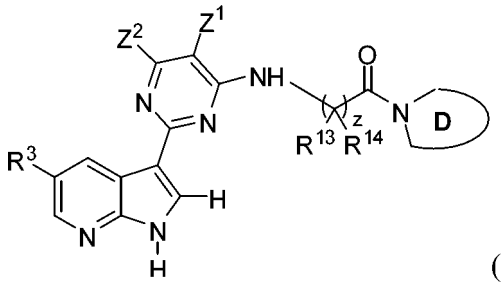
一種如請求項40至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

【第53項】

一種如請求項40至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。

【第54項】

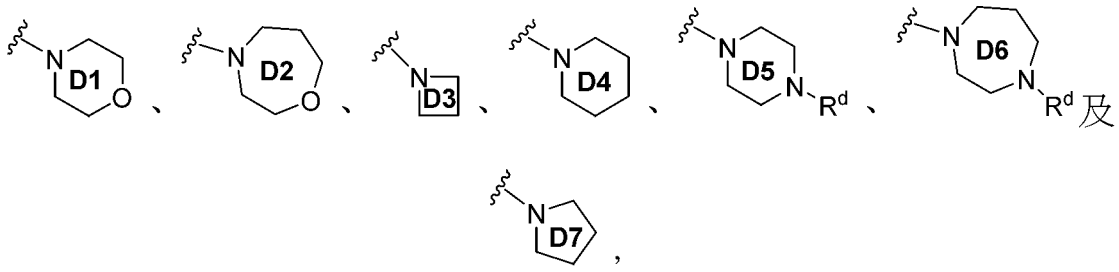
一種化合物，其係以結構式(**V**)表示：



(**V**)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環**D**係獨立選自：



各環**D1-D7**係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列

組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

各R^d係獨立為-H、C_{1-6}烷基或-(CO)(C_1-C_6烷基)，其中各該烷基基團係視情況且獨立地被一或多個選自下列之基團取代：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

Z^1為-H、-F、-Cl、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN；

Z^2為-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中各該烷基係視情況且獨立地被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基；

R^3 為-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4 烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4 烷基)或-N(C_1-C_4 烷基)$_2$；

R^{13} 及 R^{14} 係各獨立為-H、鹵素或 C_1-C_6 烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、酮基、羥基、胺基、羧基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 胺基烷氧基、C_1-C_6 氰基烷氧基、C_1-C_6 羥烷氧基及C_2-C_6 烷氧基烷氧基，或視情況，R^{13} 與 R^{14} 和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環，其視情況被一或多個甲基取代；且

Z 為 1 或 2。

【第55項】

如請求項54之化合物，其中R^3為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$。

【第56項】

如請求項55之化合物，其中R^3為-H、-Cl或-F。

【第57項】

如請求項54之化合物，其中：

Z^1為-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第58項】

如請求項57之化合物，其中：

Z^1為-H、-F或-CN；且

Z^2為-H或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)及C_1-C_4烷氧基。

【第59項】

如請求項54之化合物，其中R^{13}及R^{14}係各獨立為-H、鹵素或C_1-C_6烷基，其視情況被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、羥基及C_1-C_6烷氧基。

【第60項】

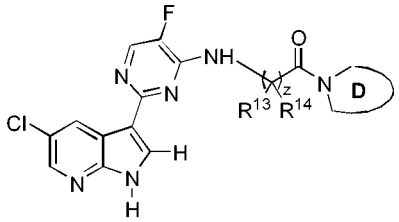
如請求項59之化合物，其中R^{13}及R^{14}係各獨立為-H或C_1-C_4烷基。

【第61項】

如請求項54之化合物，其中R^6與R^7係各獨立為-H或-CH_3，或和彼等所連接之碳原子一起形成環丙烷環。

【第62項】

如請求項54之化合物，其中該化合物係以結構式(**XIV**)表示：



(**XIV**)。

【第63項】

如請求項62之化合物，其中z為1。

【第64項】

如請求項54之化合物，其中各環**D1-D7**係視情況且獨立地進一步被一或多個取代基取代，該取代基獨立選自下列組成之組群：鹵素、氰基、羥基、酮基、-NH_2、-N(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2羥烷基、C_2-C_4烷氧烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羥烷氧基、C_1-C_2鹵烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H及-CO_2(C_1-C_4烷基)。

【第65項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項54至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第66項】

一種如請求項54至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第67項】

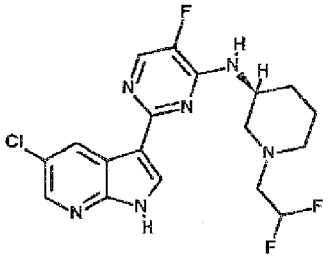
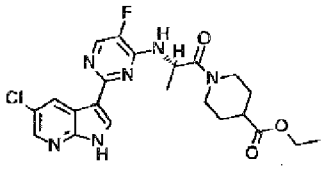
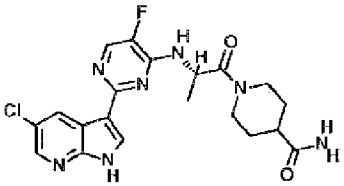
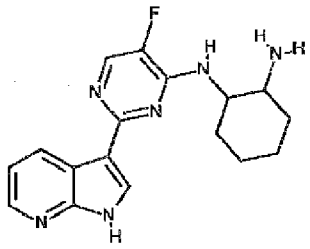
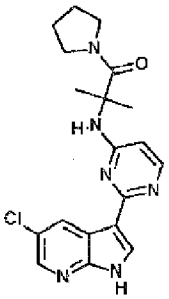
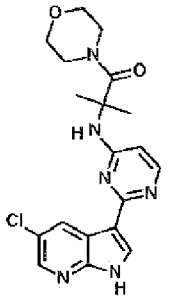
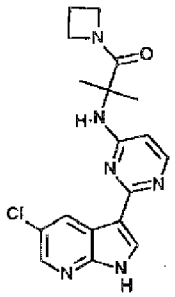
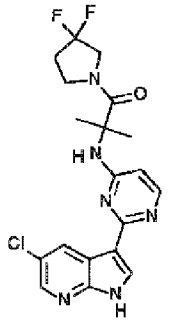
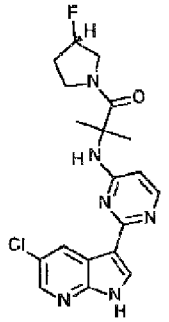
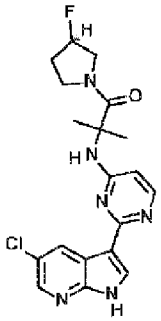
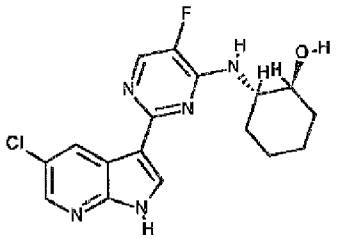
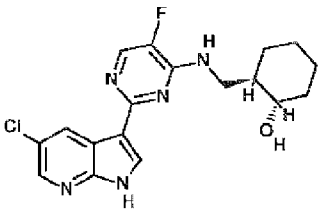
一種如請求項54至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

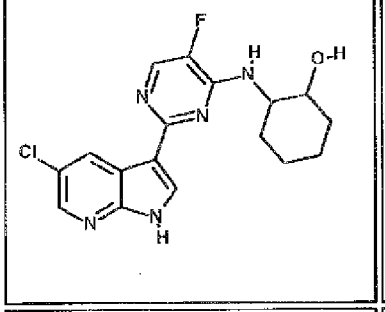
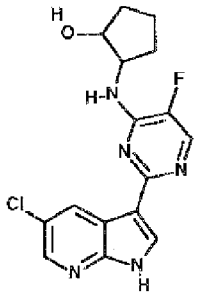
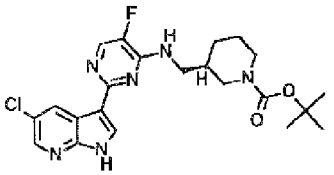
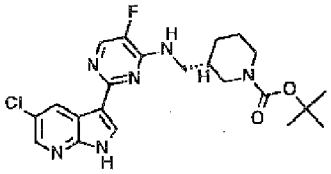
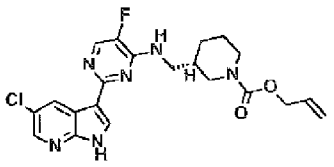
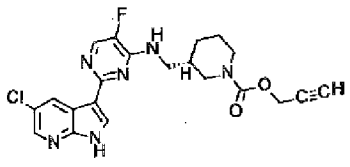
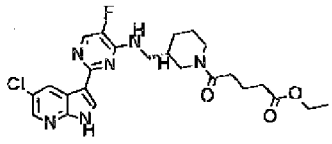
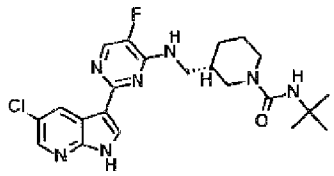
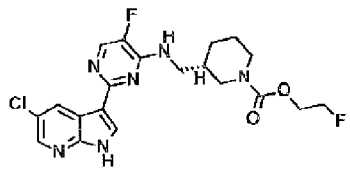
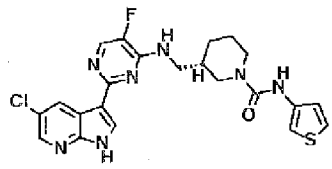
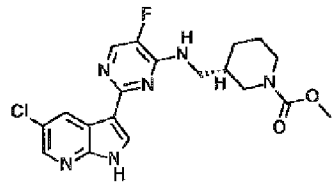
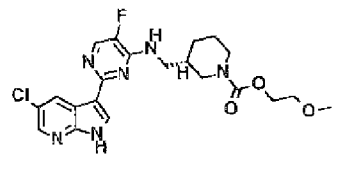
【第68項】

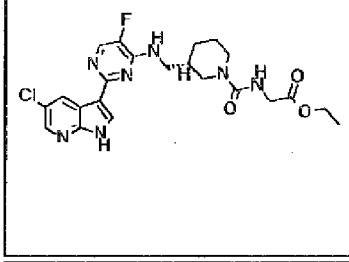
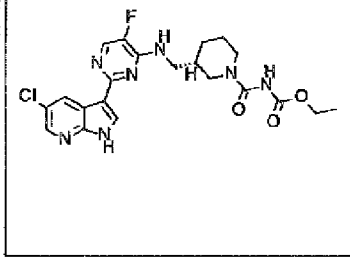
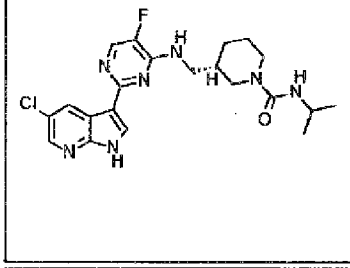
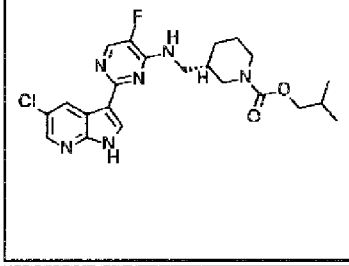
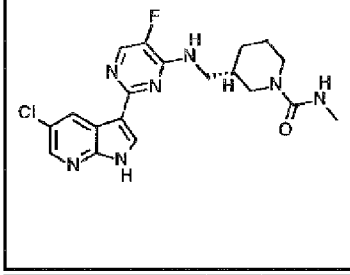
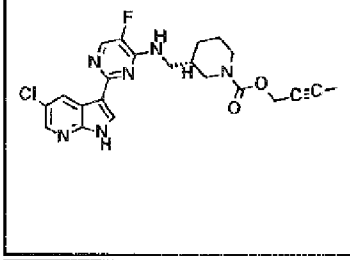
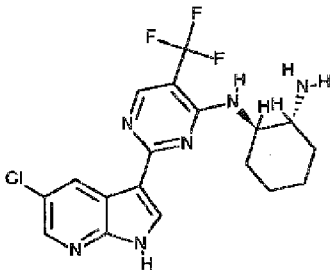
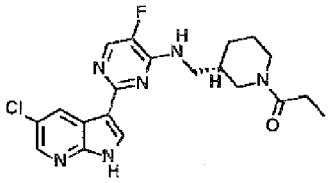
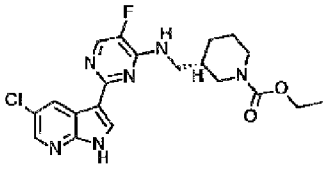
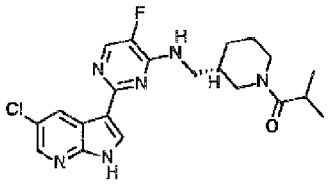
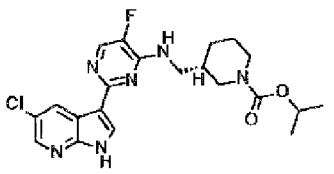
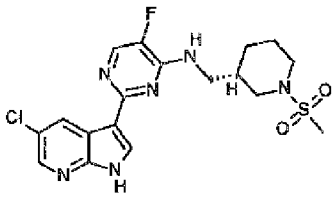
一種如請求項54至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。

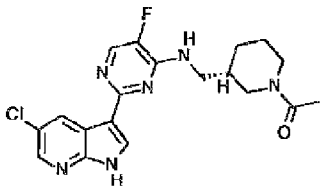
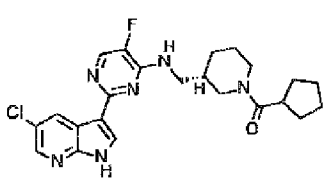
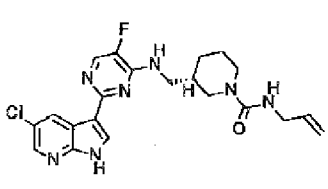
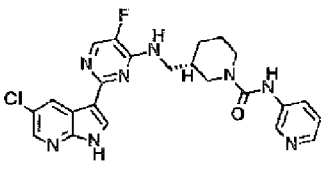
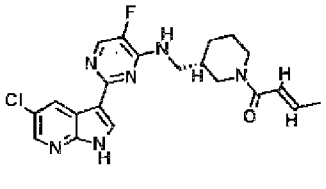
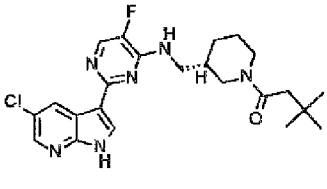
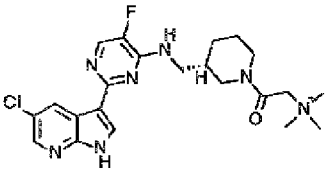
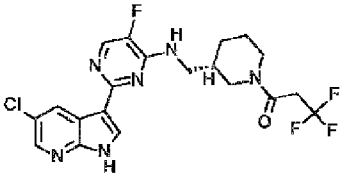
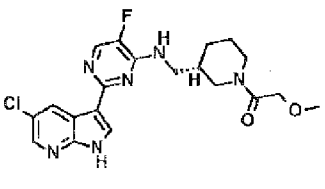
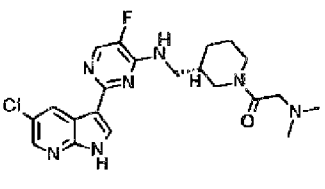
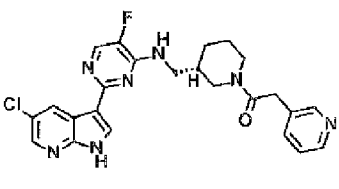
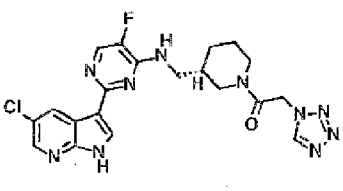
【第69項】

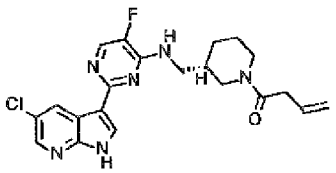
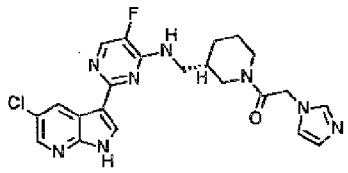
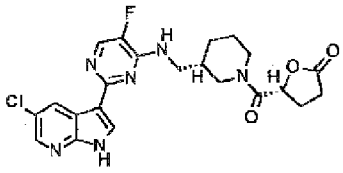
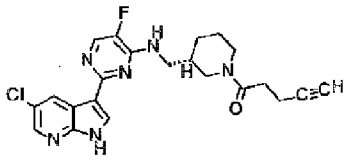
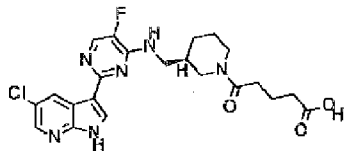
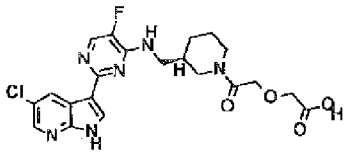
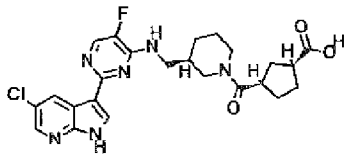
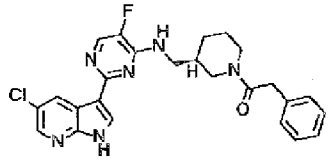
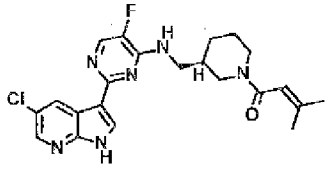
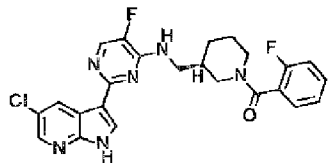
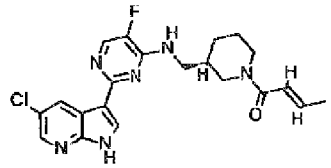
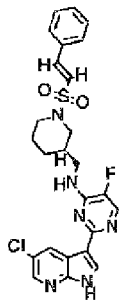
一種化合物，其係選自以下化合物：

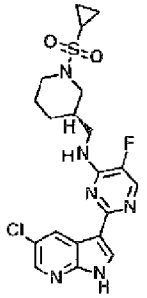
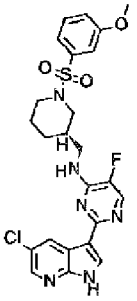
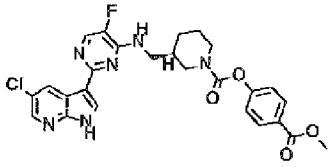
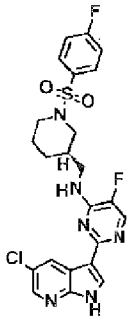
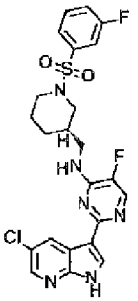
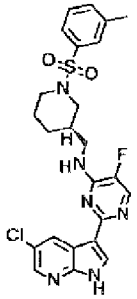
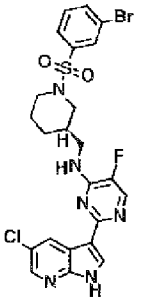
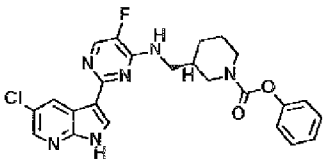
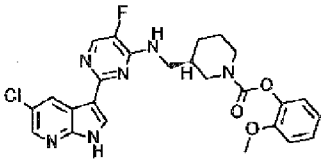
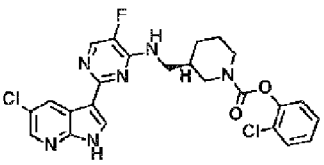
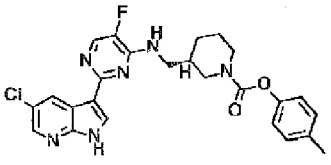
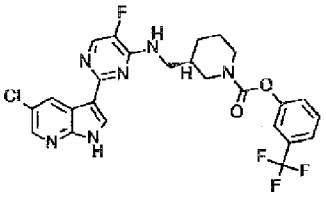
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

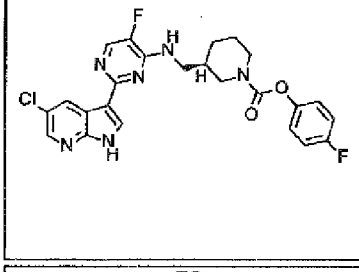
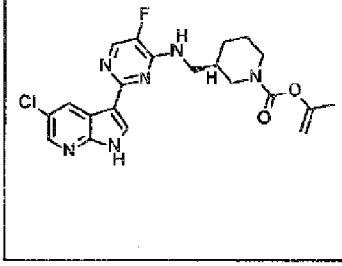
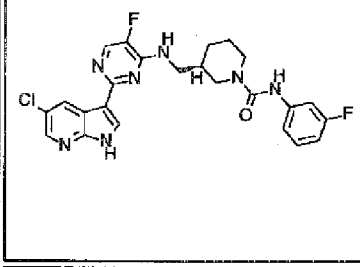
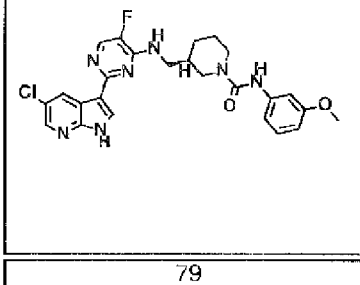
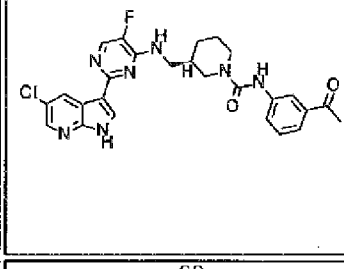
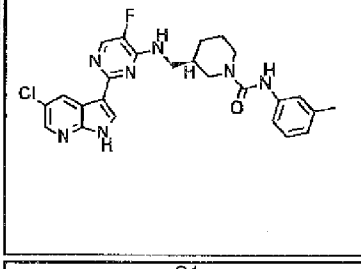
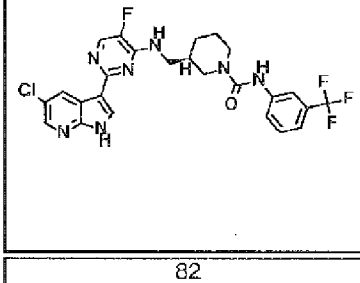
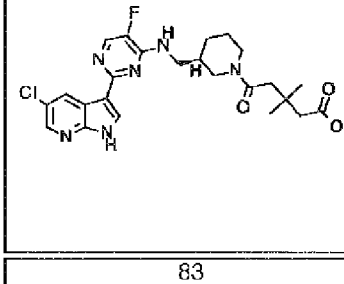
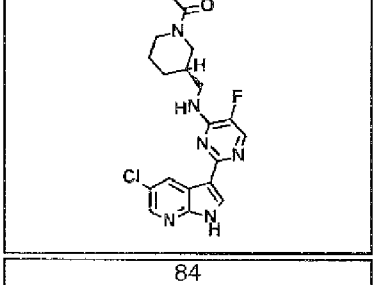
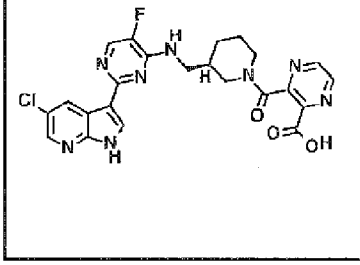
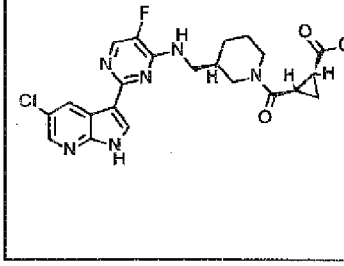
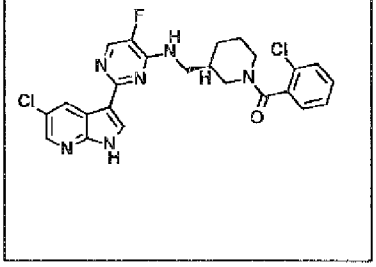
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

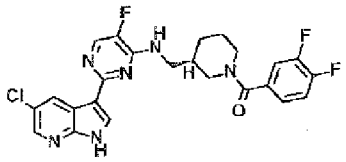
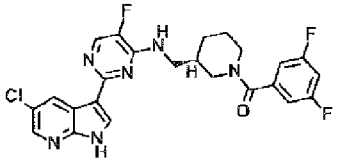
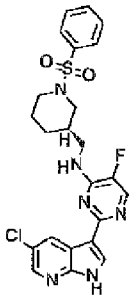
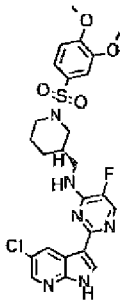
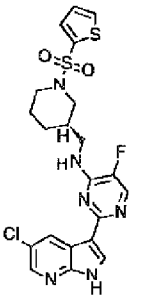
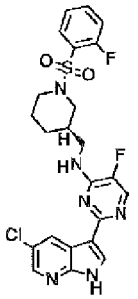
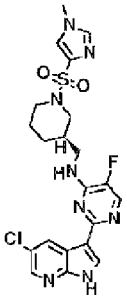
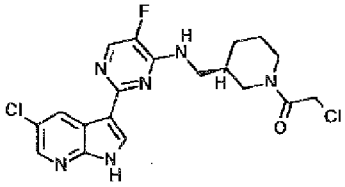
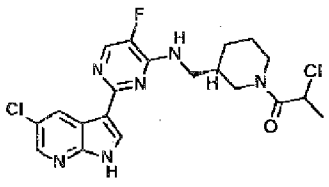
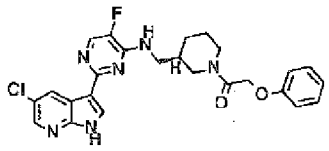
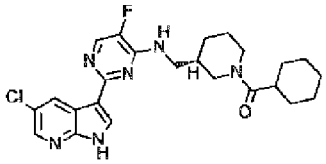
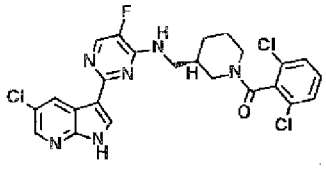
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

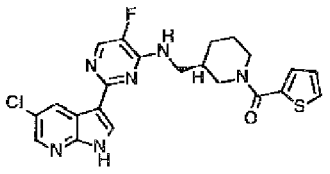
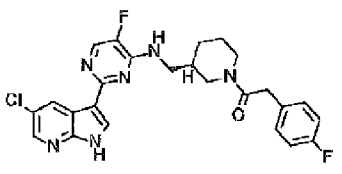
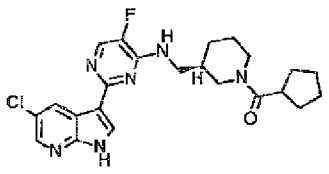
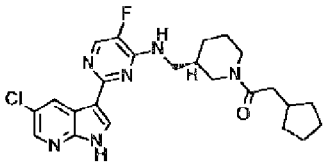
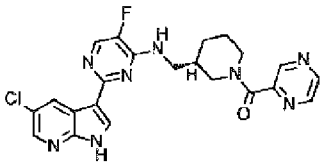
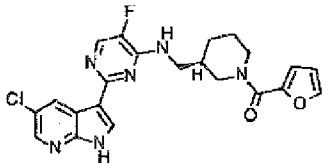
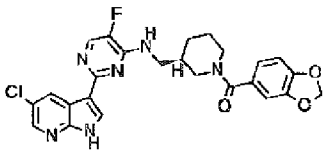
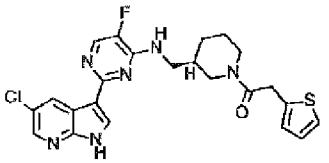
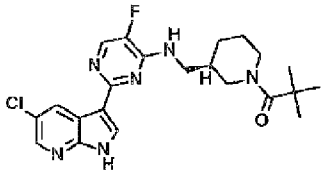
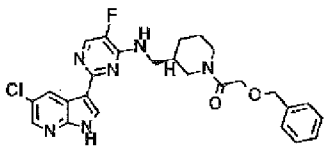
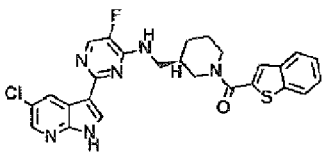
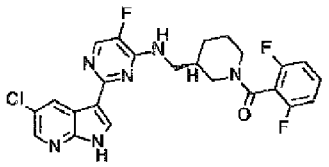
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

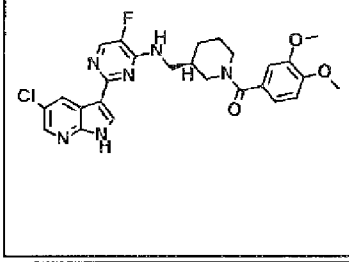
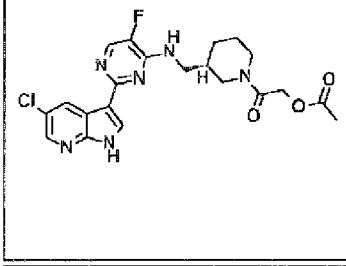
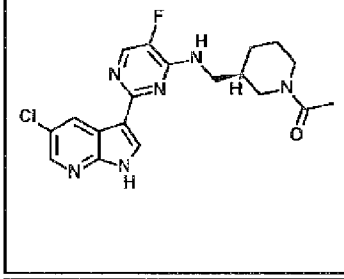
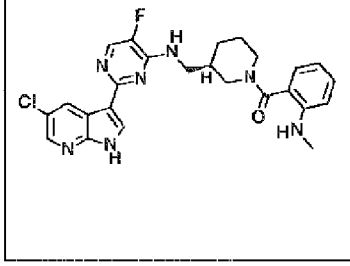
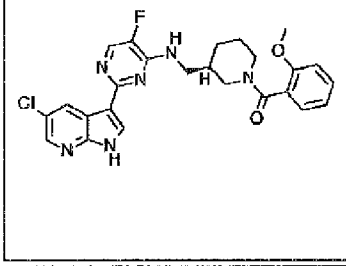
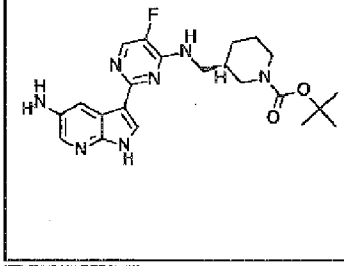
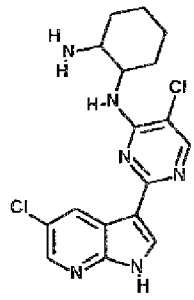
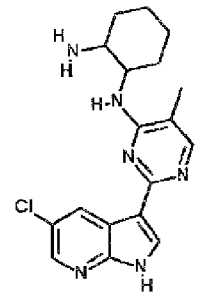
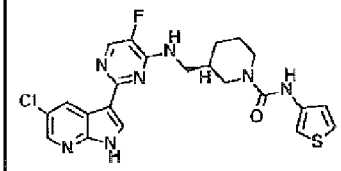
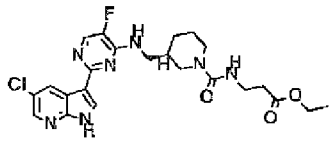
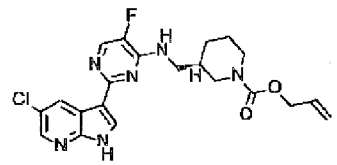
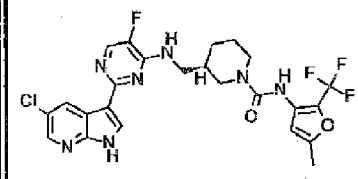
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

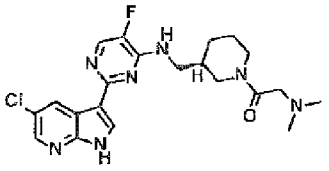
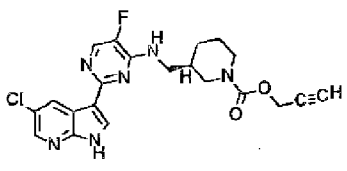
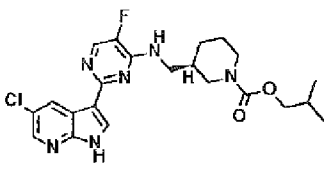
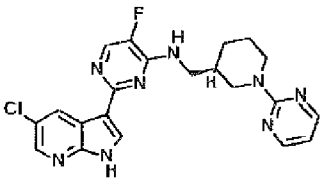
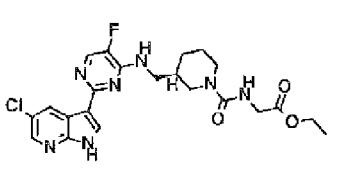
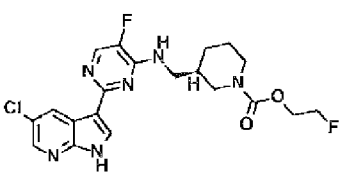
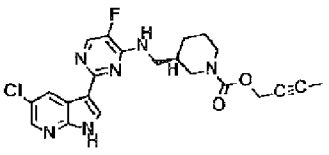
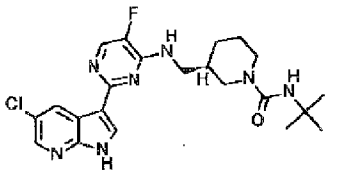
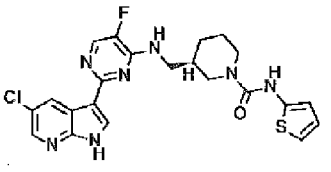
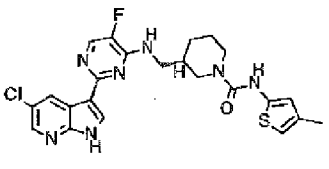
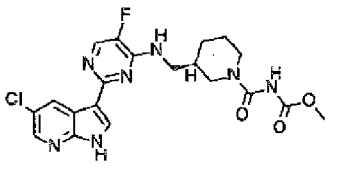
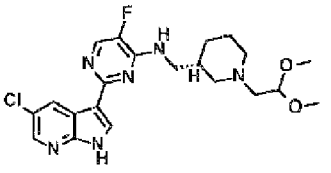
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

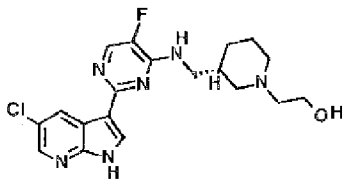
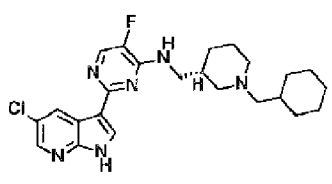
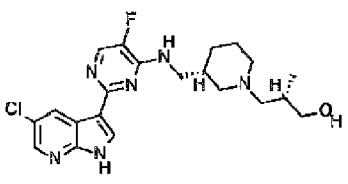
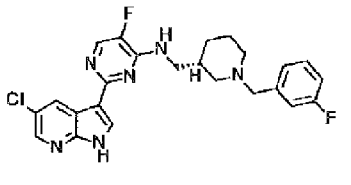
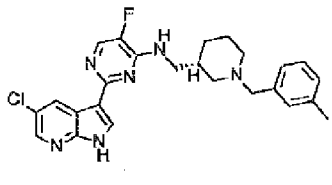
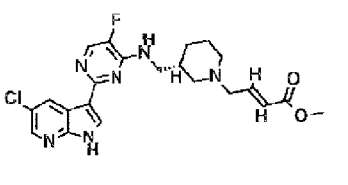
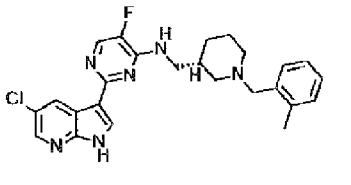
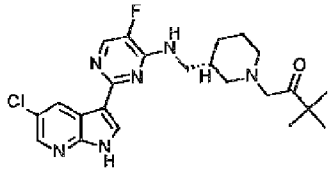
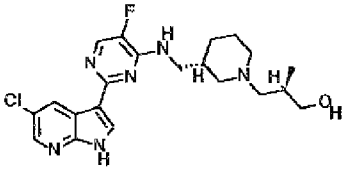
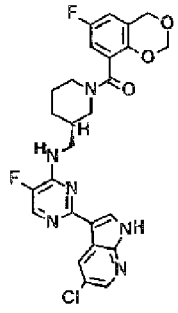
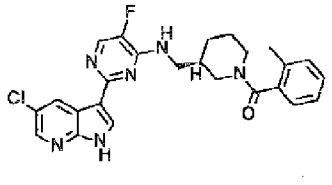
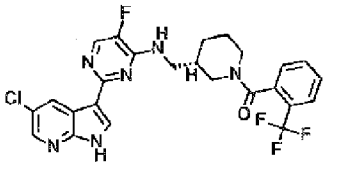
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

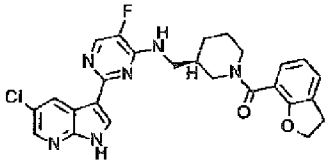
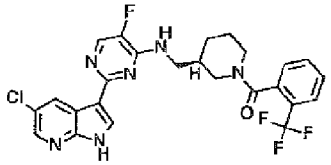
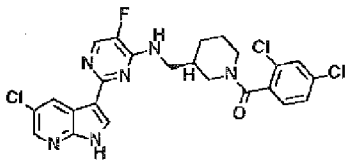
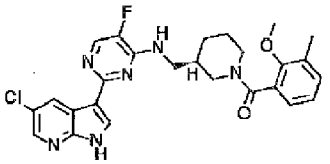
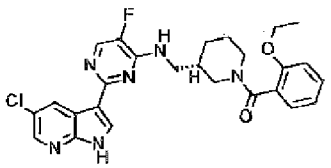
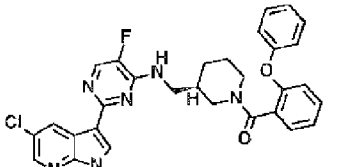
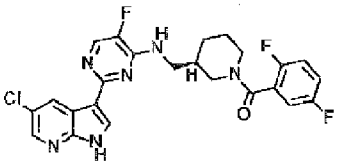
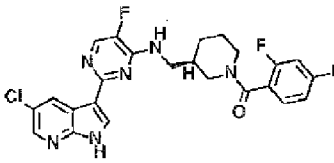
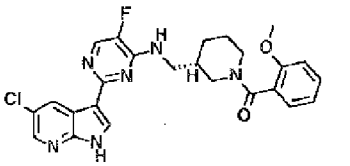
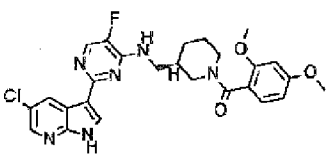
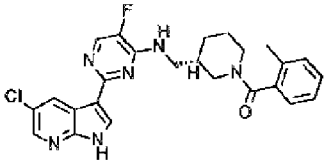
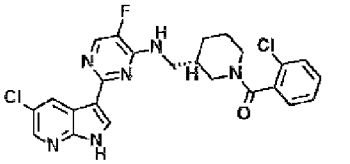
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

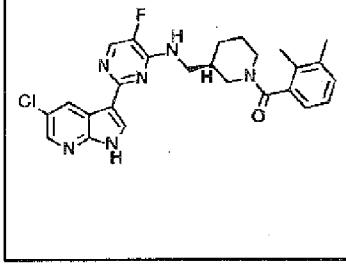
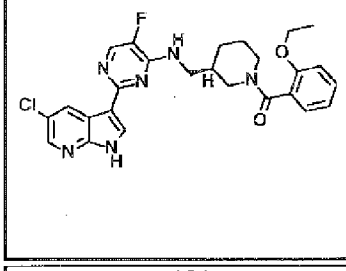
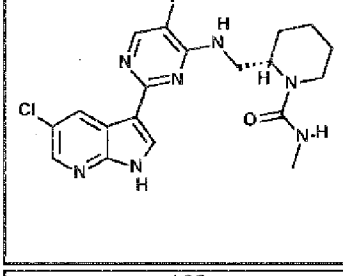
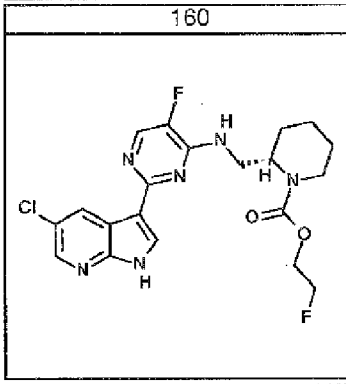
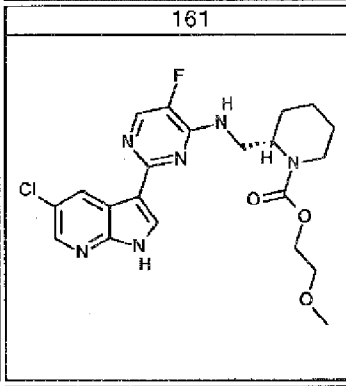
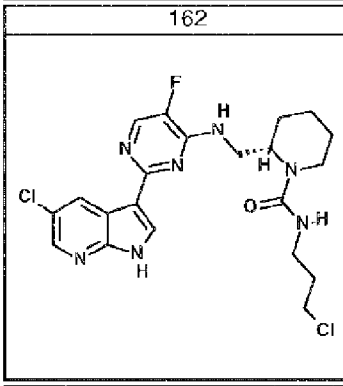
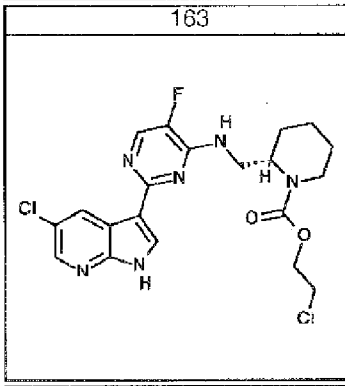
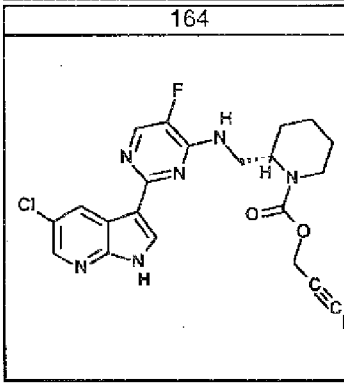
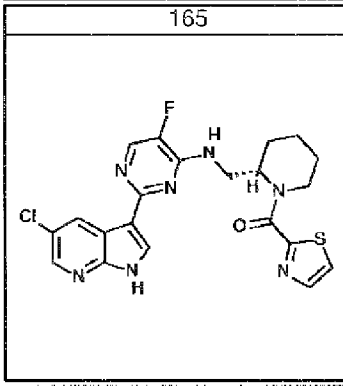
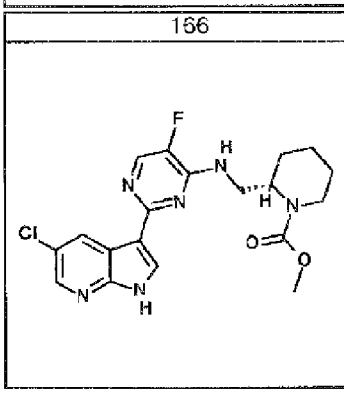
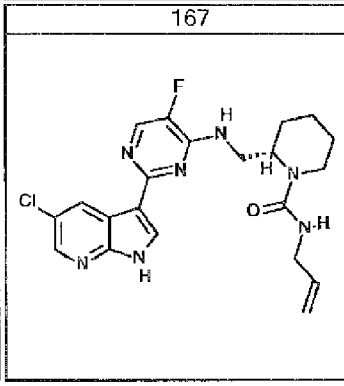
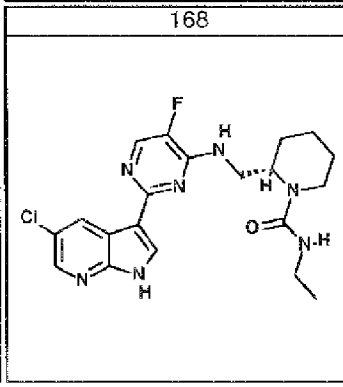
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

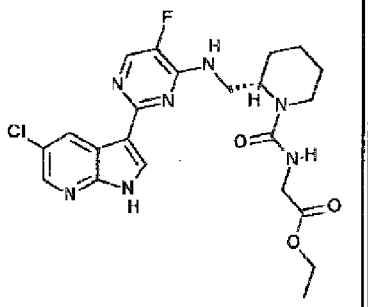
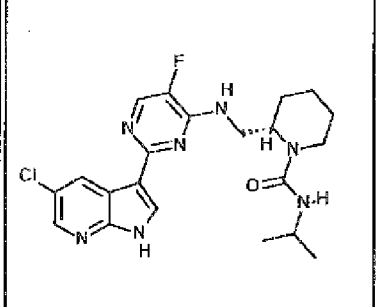
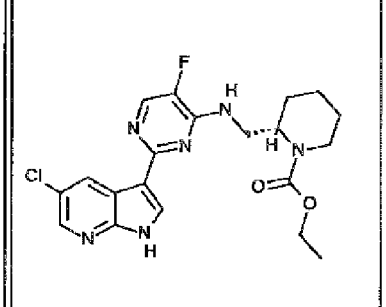
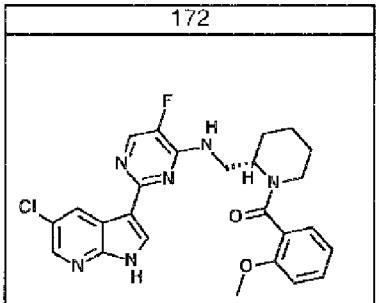
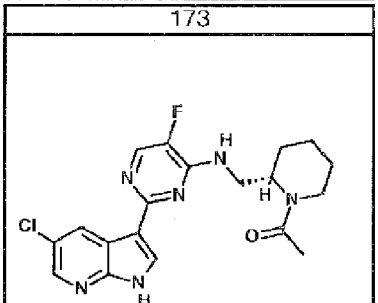
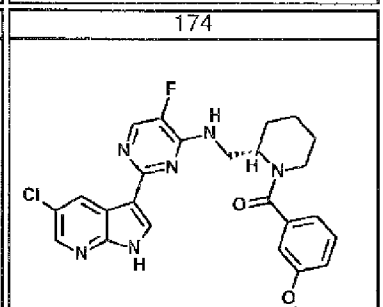
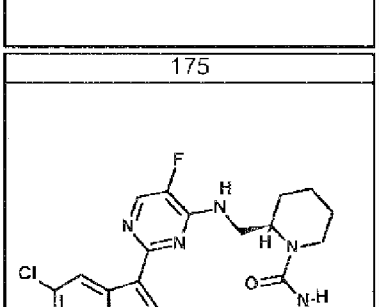
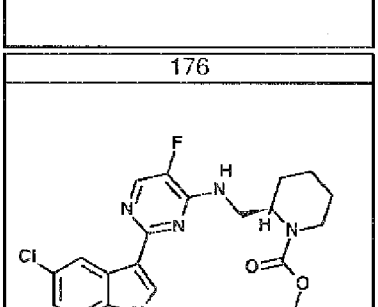
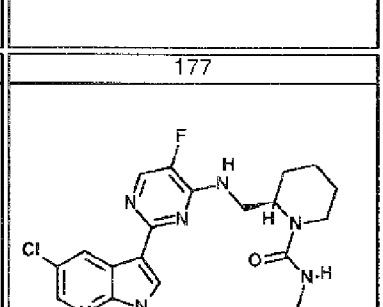
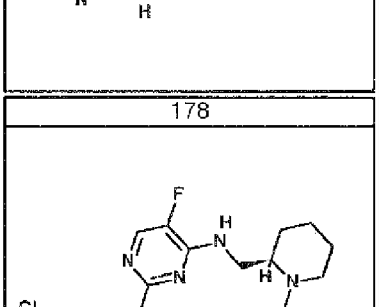
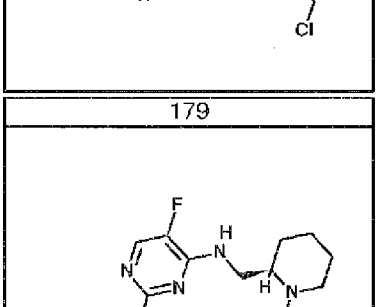
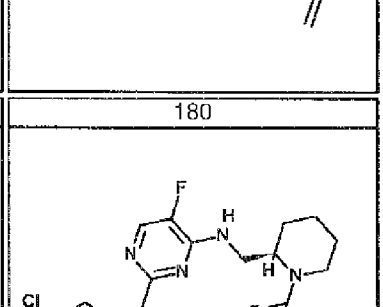
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

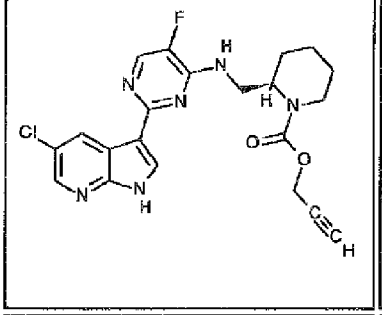
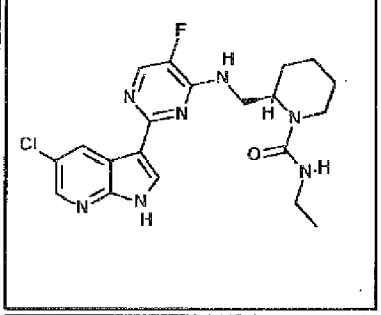
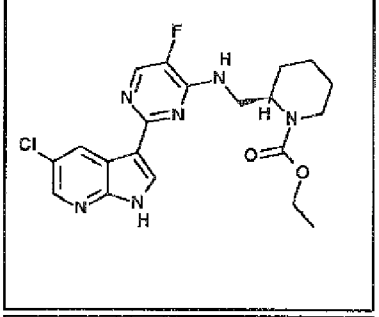
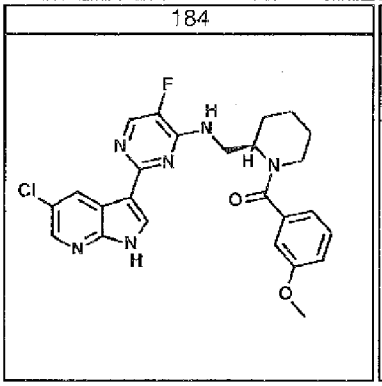
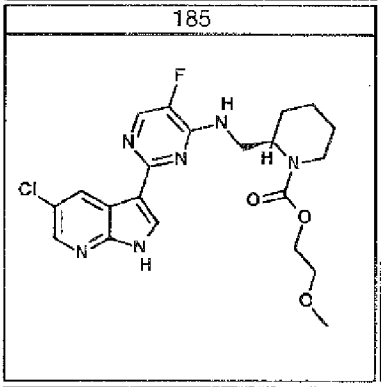
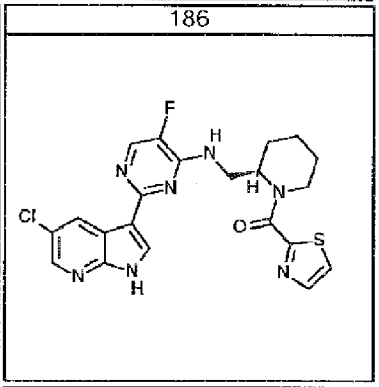
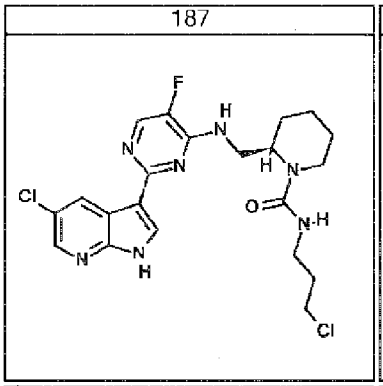
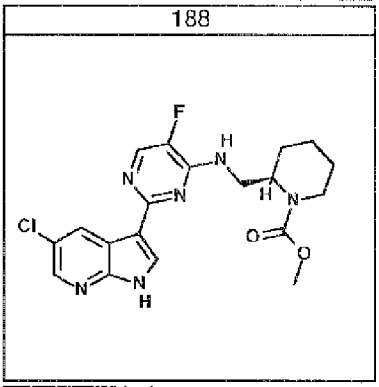
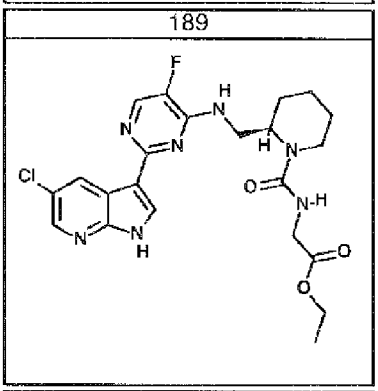
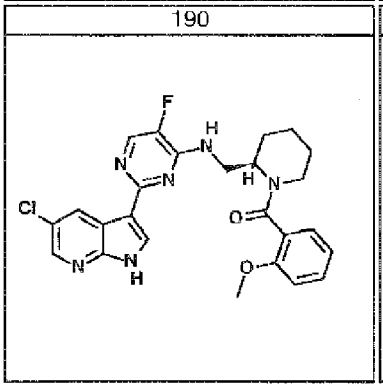
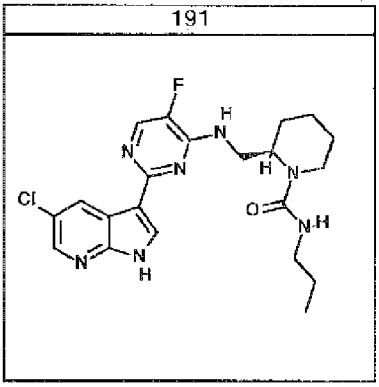
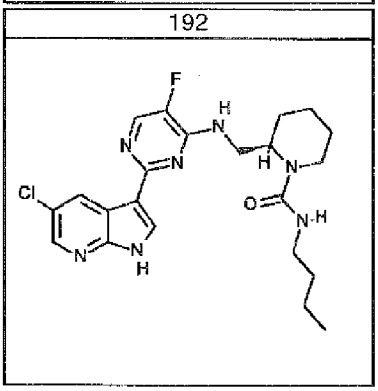
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

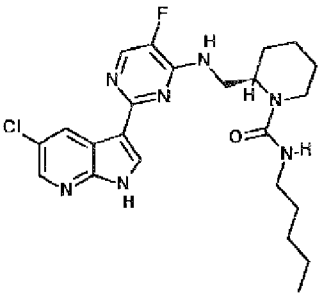
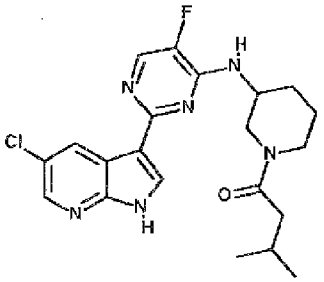
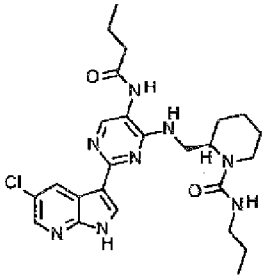
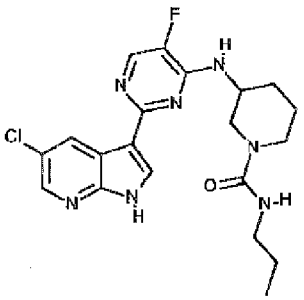
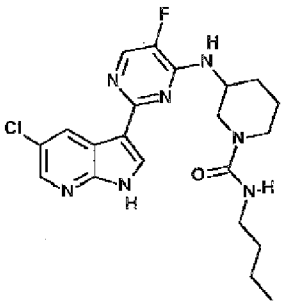
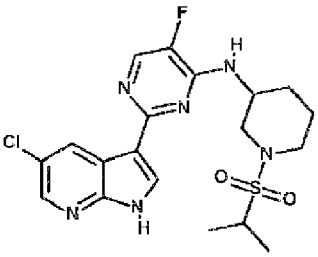
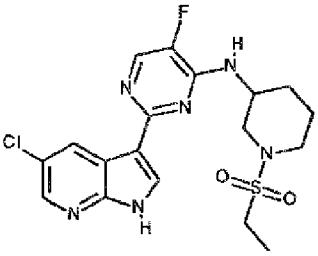
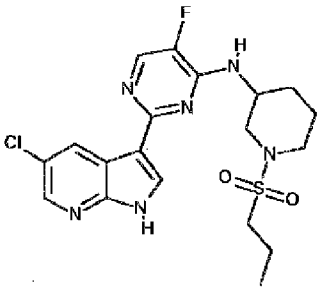
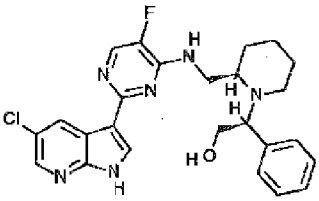
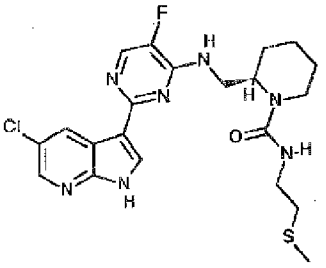
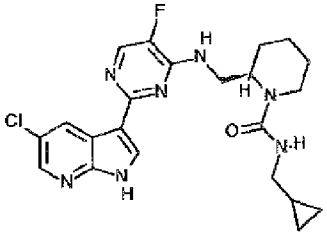
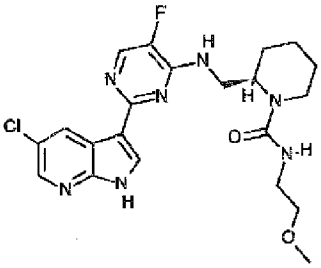
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

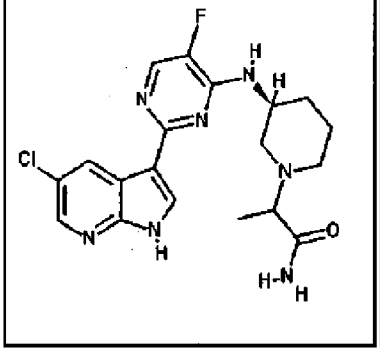
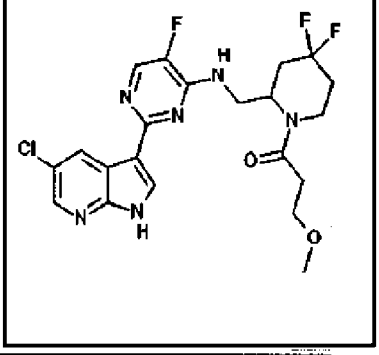
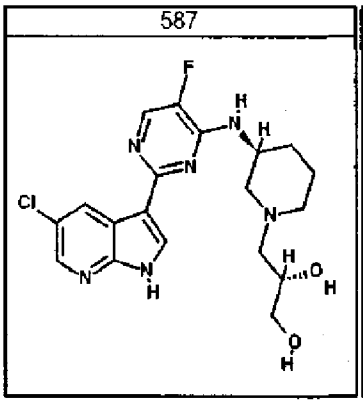
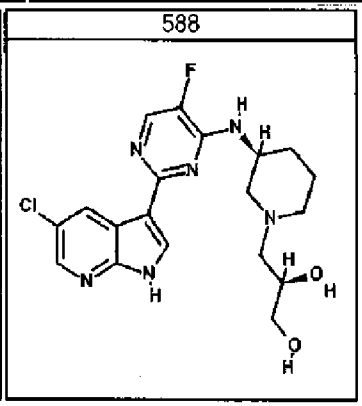
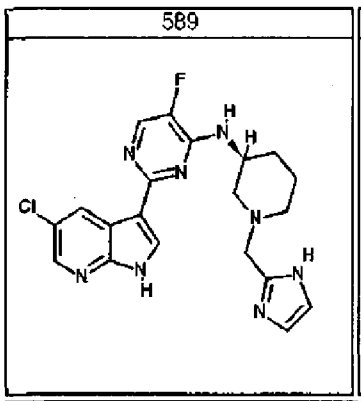
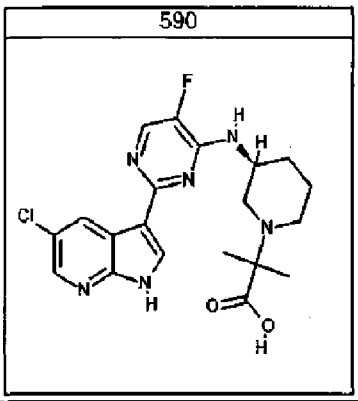
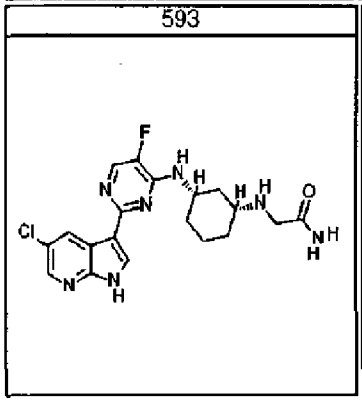
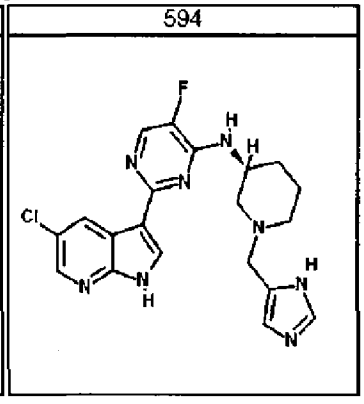
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

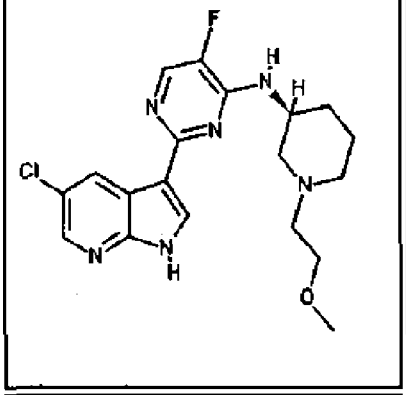
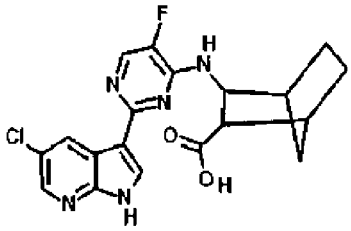
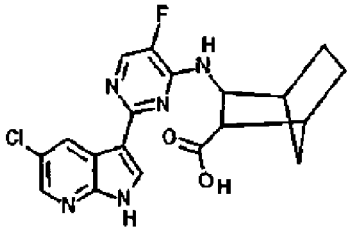
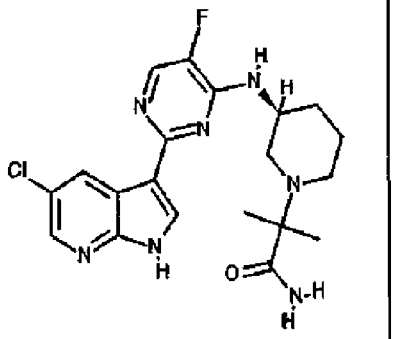
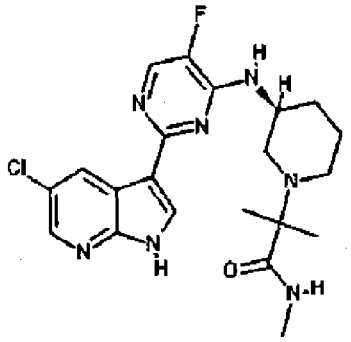
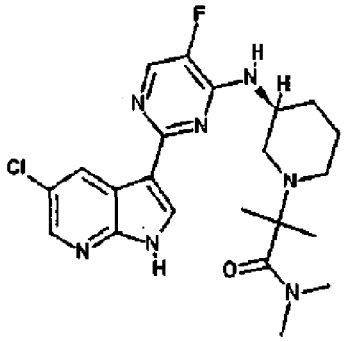
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

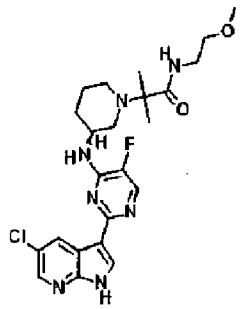
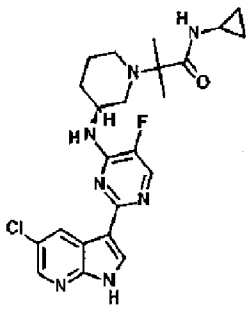
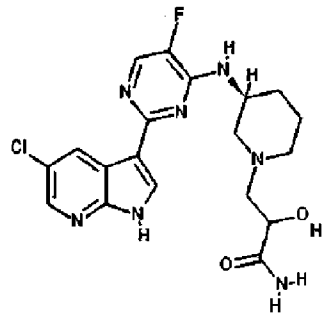
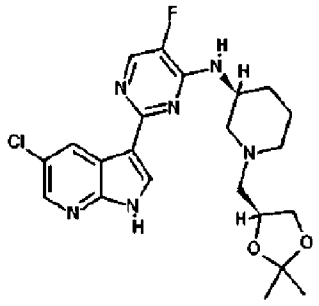
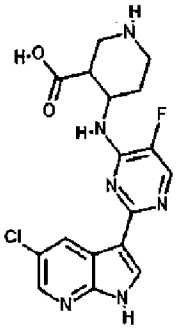
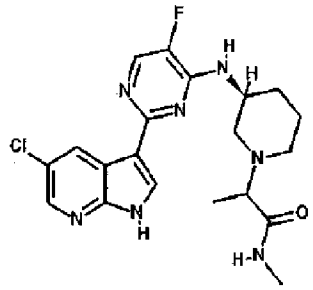
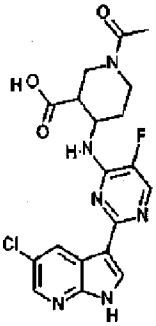
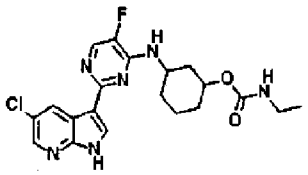
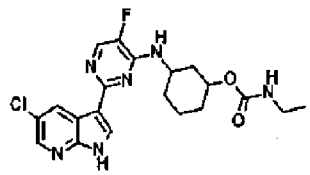
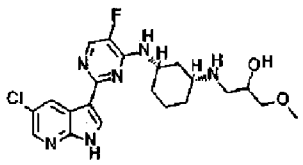
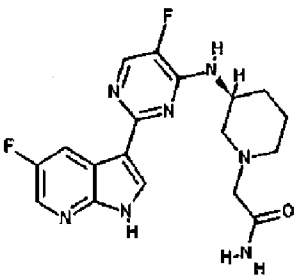
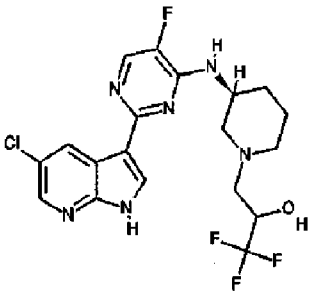
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

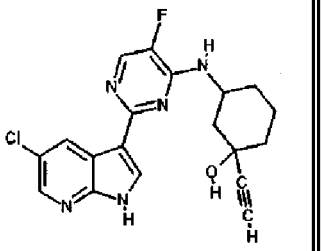
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

583	584
	
587	588
	
589	590
	
593	594
	

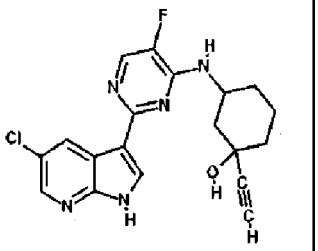
595	596	597
		
598	599	600
		

601	602	603
		
604	605	606
		
607	608	609
		
610	613	614
		

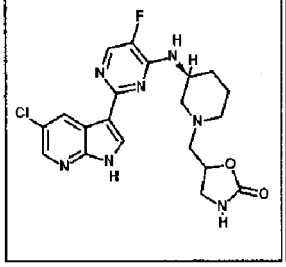
617



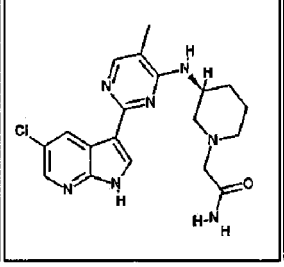
618



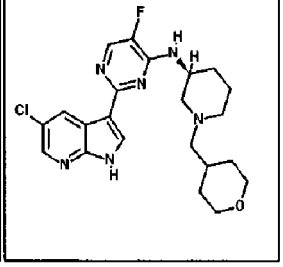
619



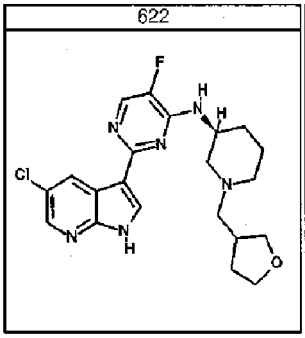
620



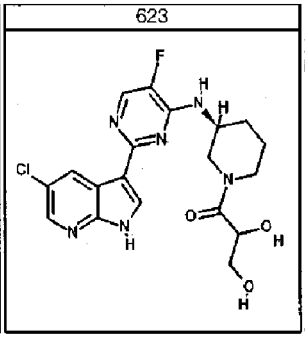
621



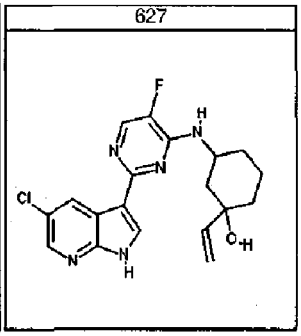
622



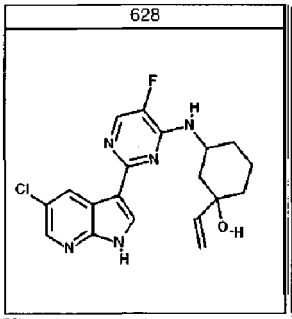
623



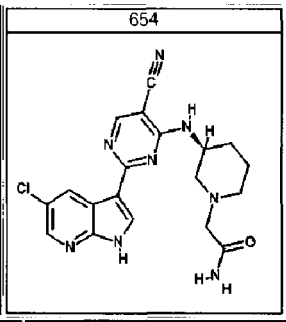
627



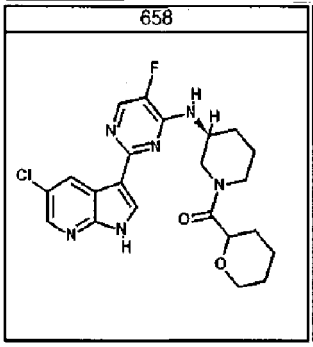
628



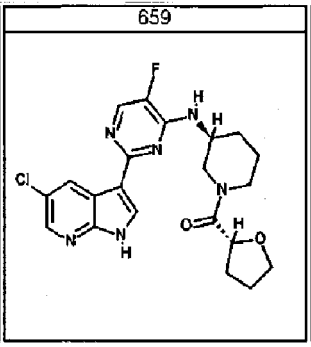
654



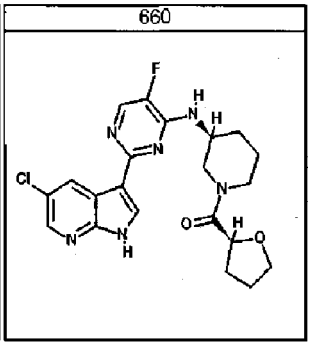
658

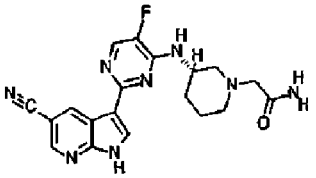
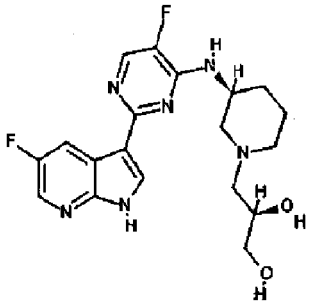
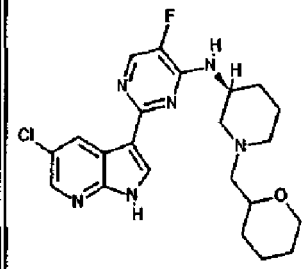
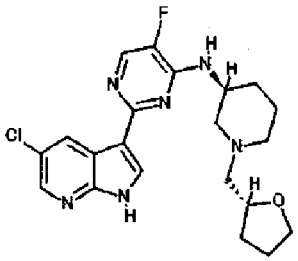
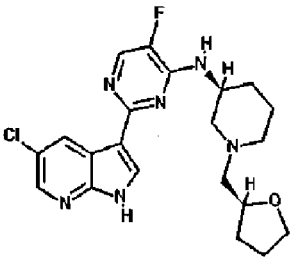
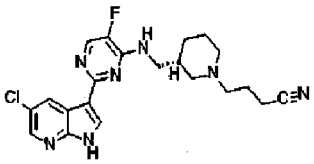
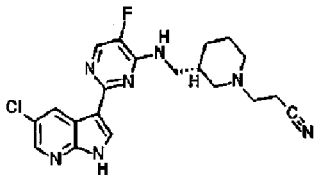
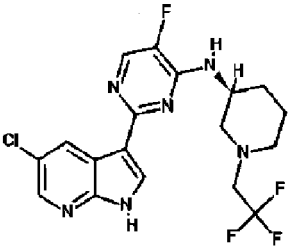
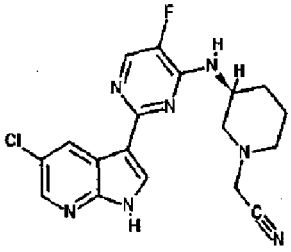
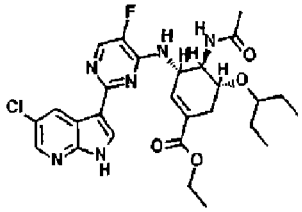
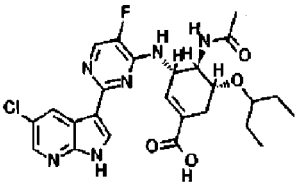
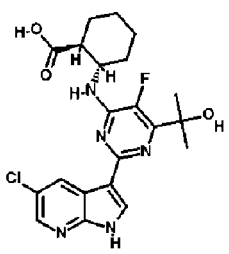
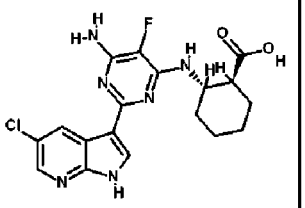


659

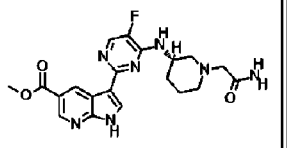


660

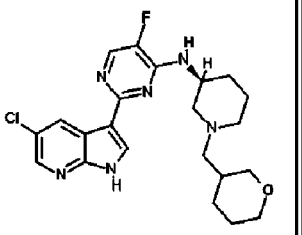


661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	
		
673	674	
		

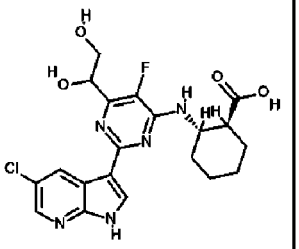
675



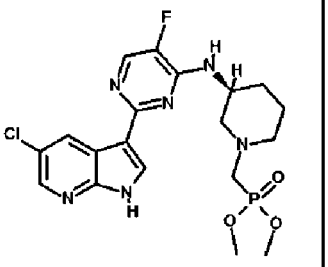
676



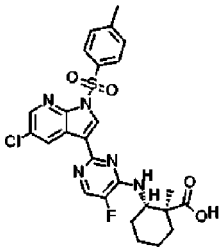
687



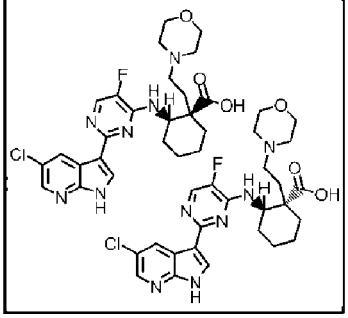
690



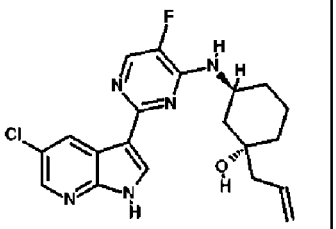
707



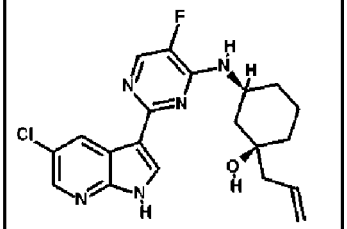
711



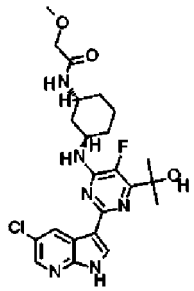
712



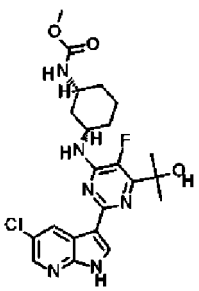
713



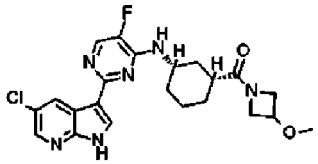
715



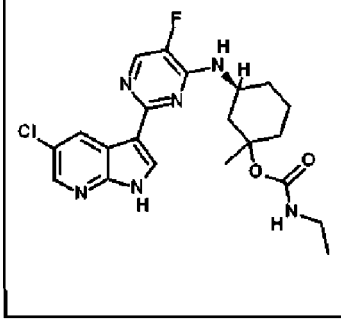
716



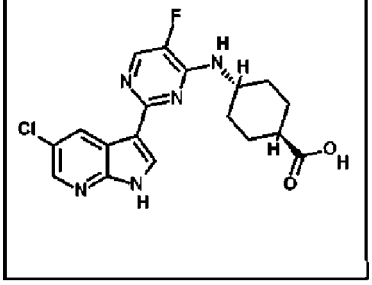
720



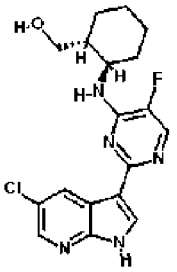
722



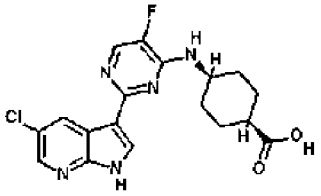
731



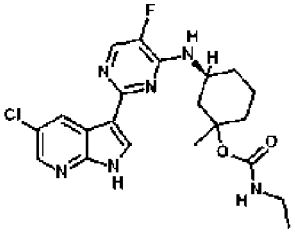
732



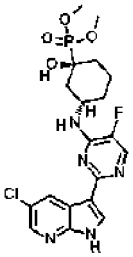
733



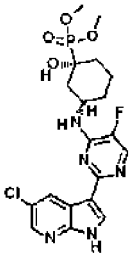
740



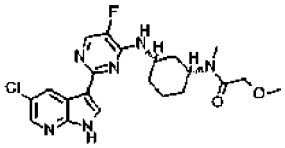
741



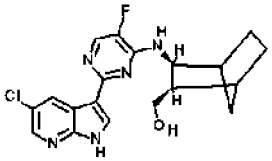
742



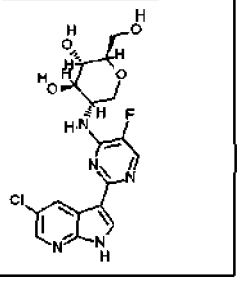
745



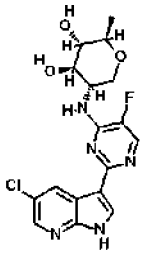
761



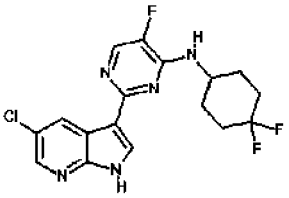
777



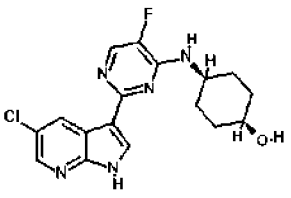
781



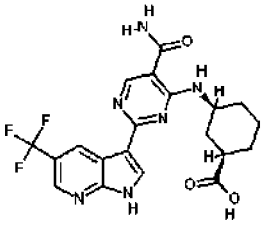
787



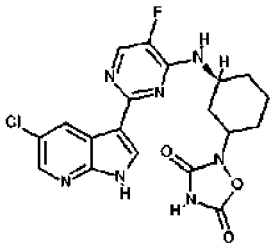
788



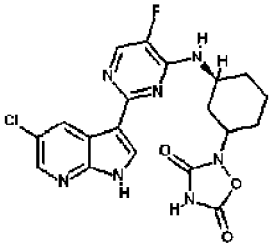
794



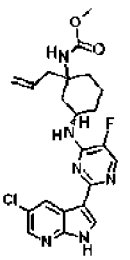
796



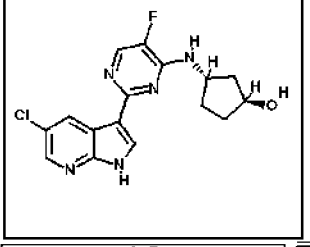
798



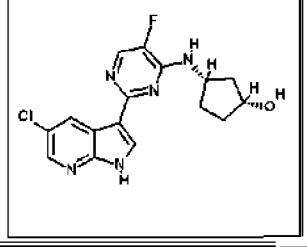
810



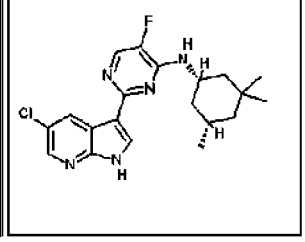
821



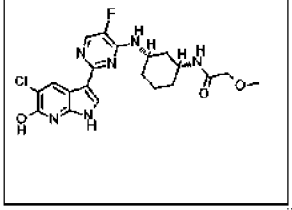
822



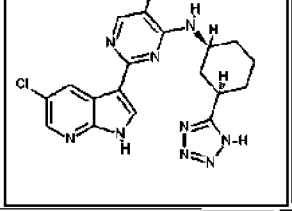
838



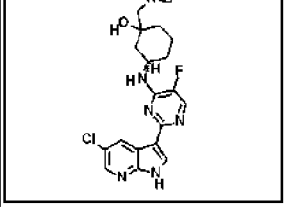
845



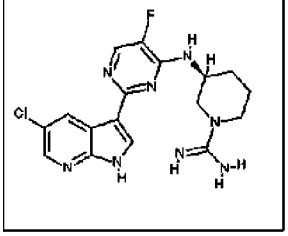
855



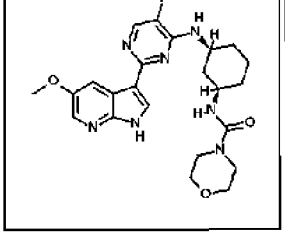
862



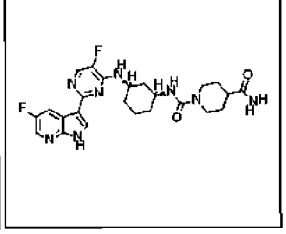
881



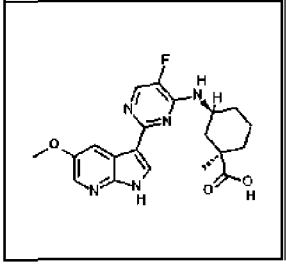
919



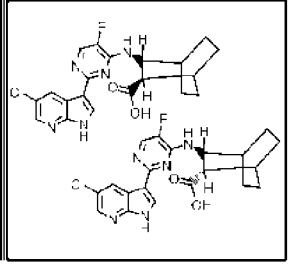
923



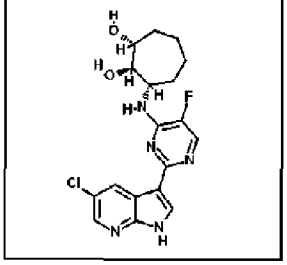
925



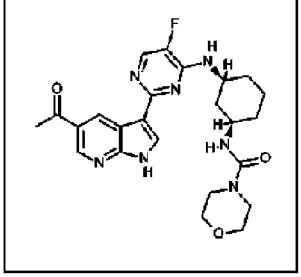
932

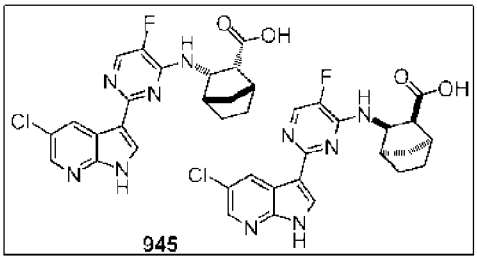


939

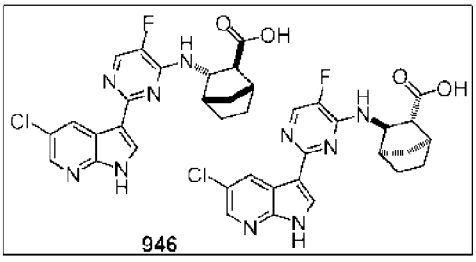


944

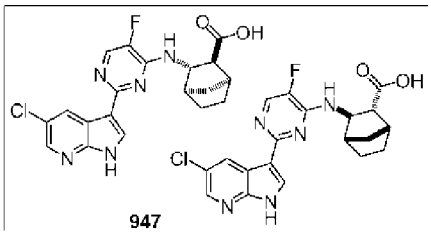


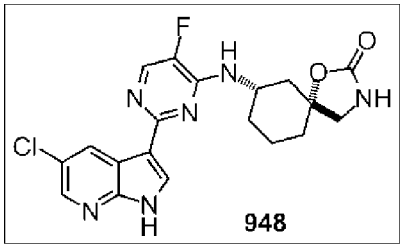


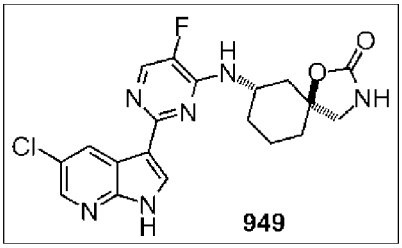
945

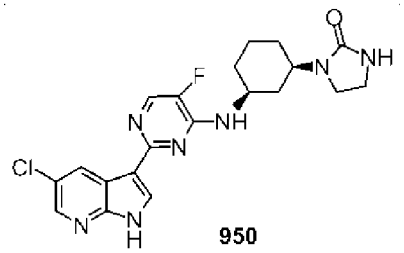


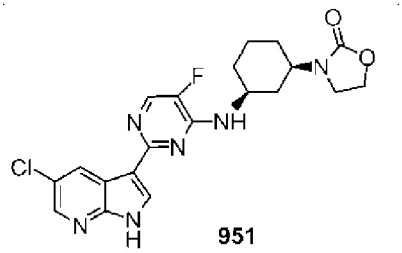
946

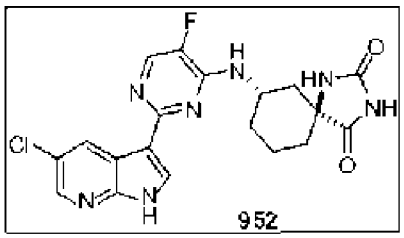

947

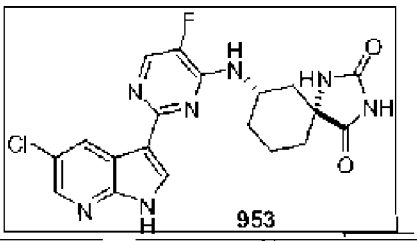

948

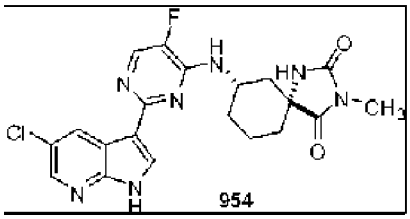

949

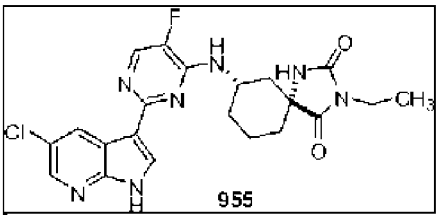

950

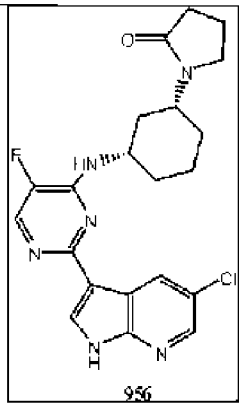

951

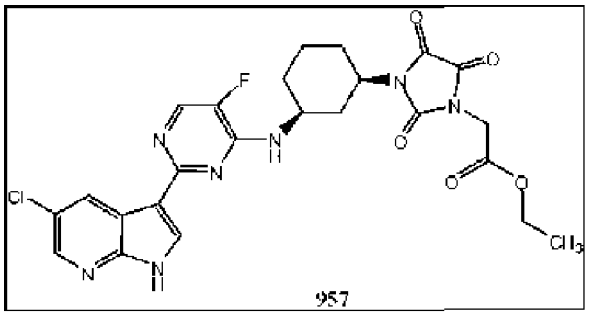

952

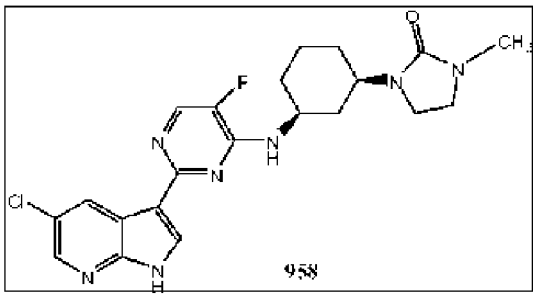

953

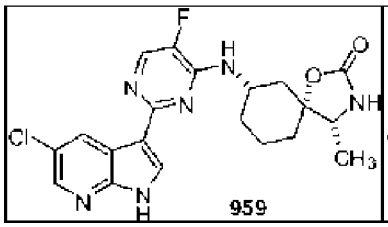

954

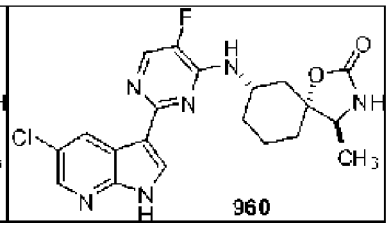

955

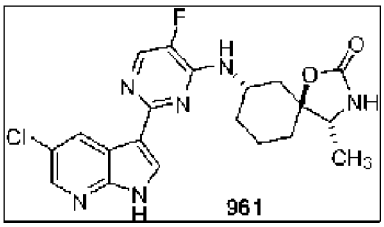

956

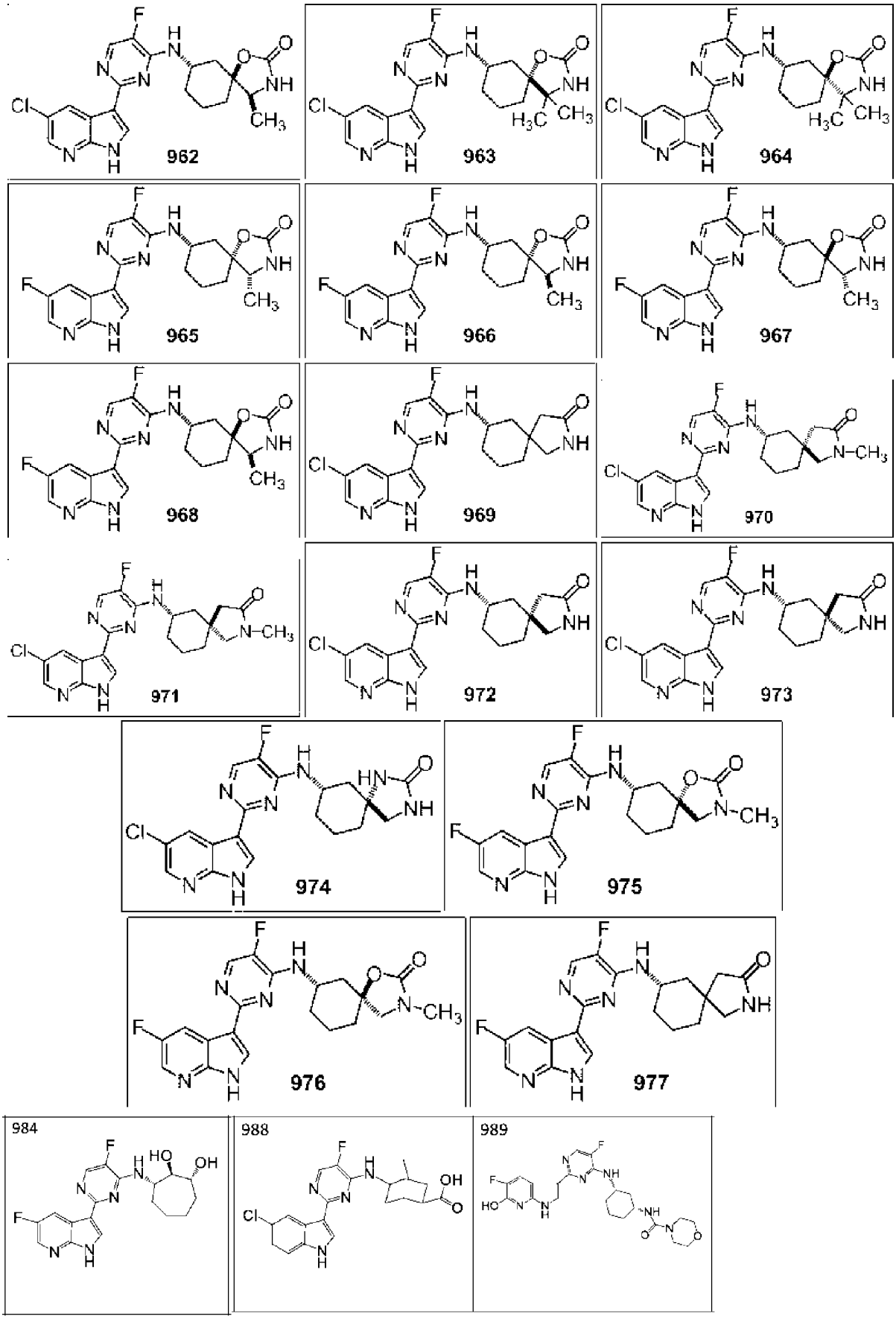

957


958

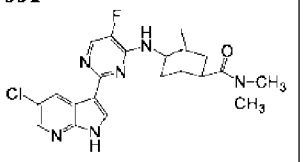

959


960

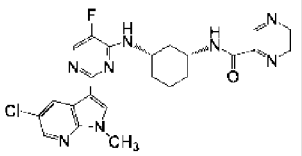

961


962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
984
988
989

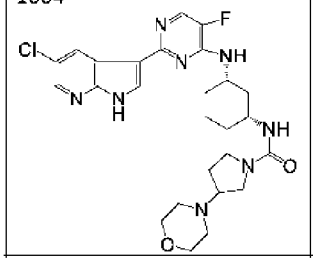
991



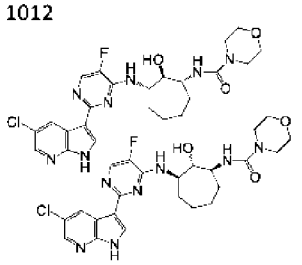
1002



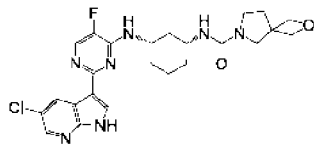
1004



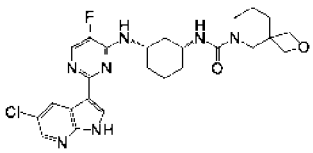
1012



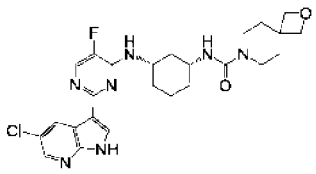
1019



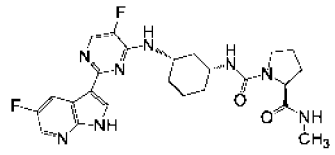
1020



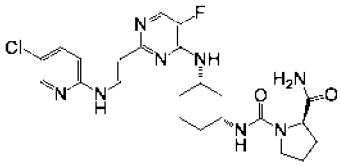
1021



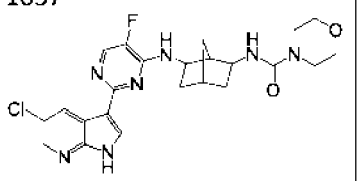
1023



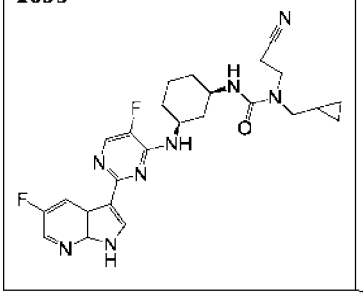
1047



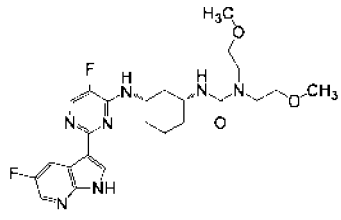
1057



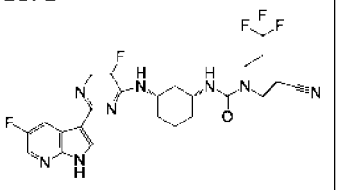
1059



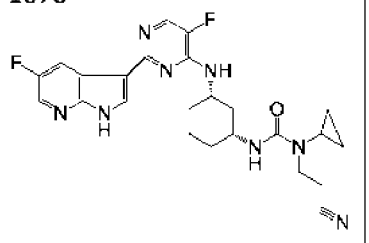
1064



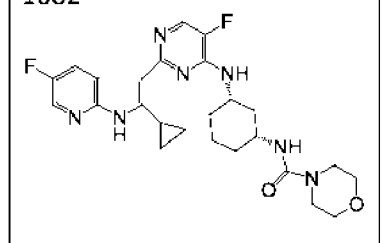
1072



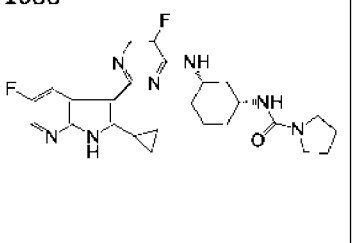
1078



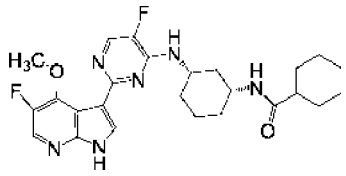
1082



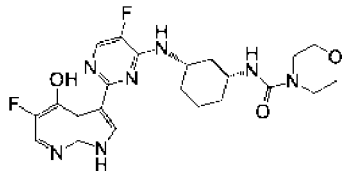
1088



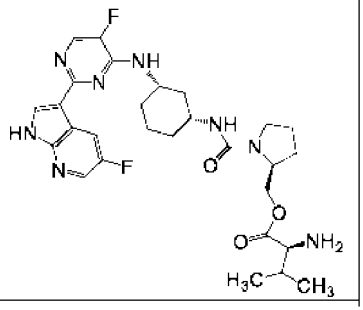
1097



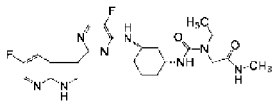
1100



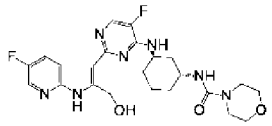
1102



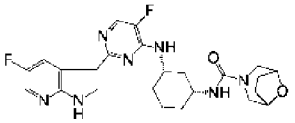
1114



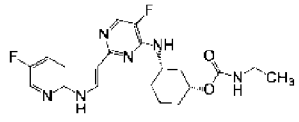
1133



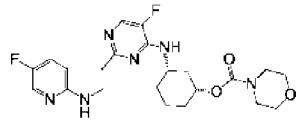
1135



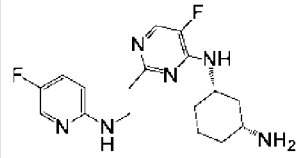
1136



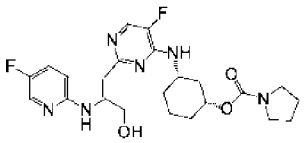
1137



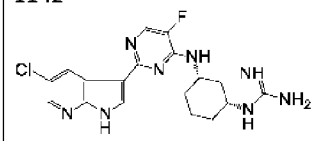
1138



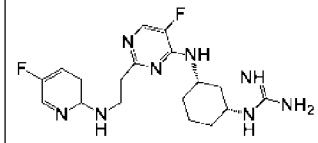
1140



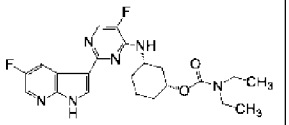
1142



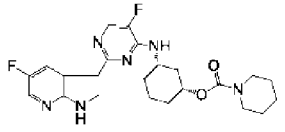
1143



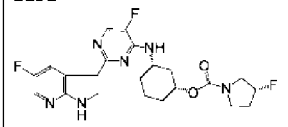
1149



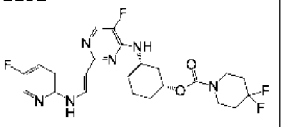
1150



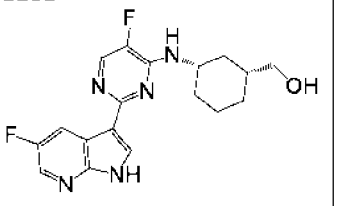
1151



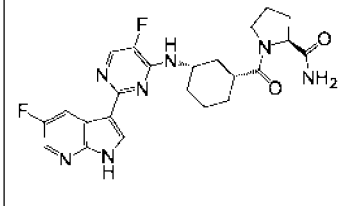
1152



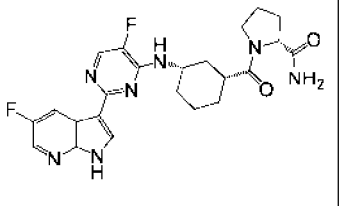
1161

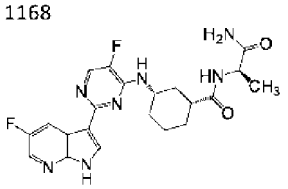


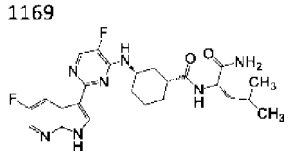
1163

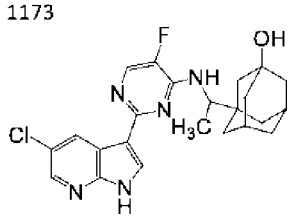


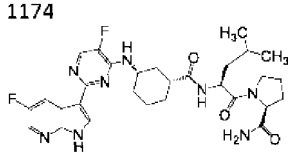
1164

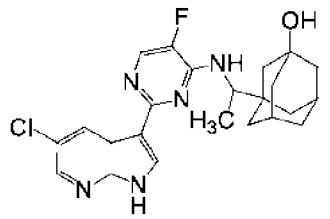


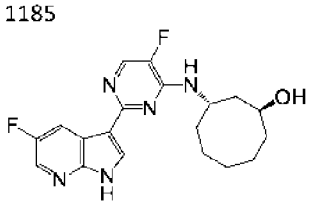
1168 

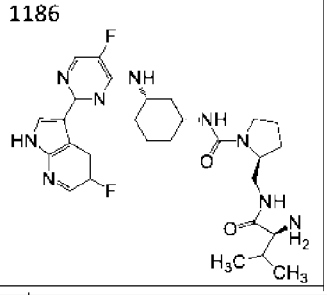
1169 

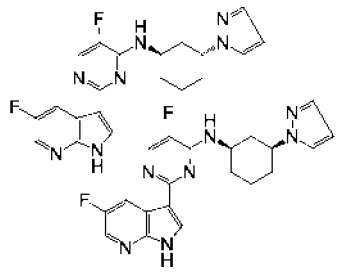
1173 

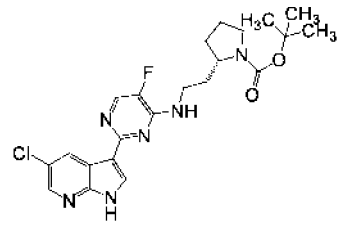
1174 

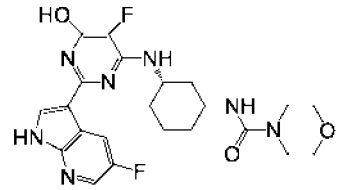
1175 

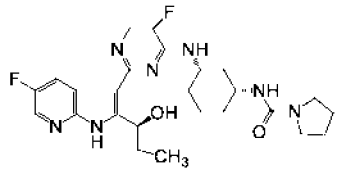
1185 

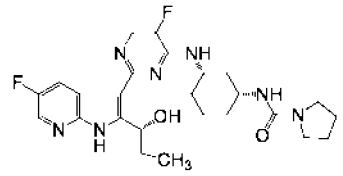
1186 

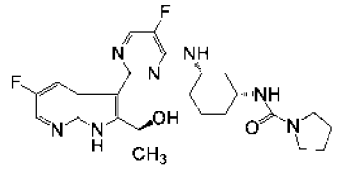
1188 

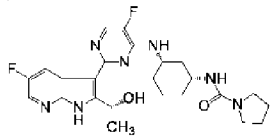
1189 

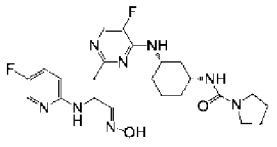
1190 

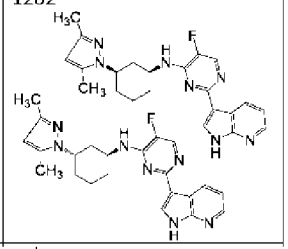
1193 

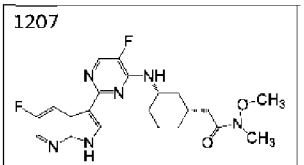
1194 

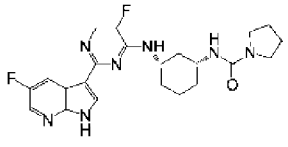
1198 

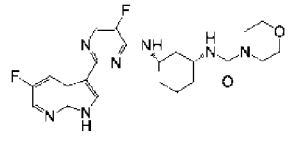
1199 

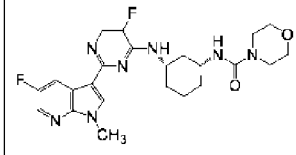
1200 

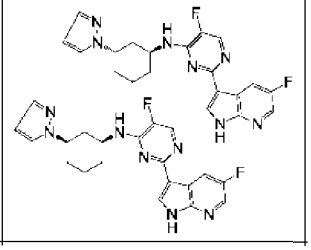
1202 

1207 

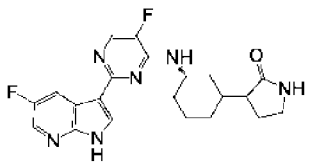
1209 

1210 

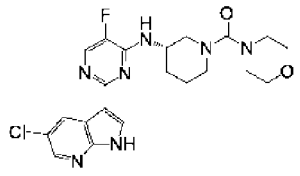
1211 

1212 

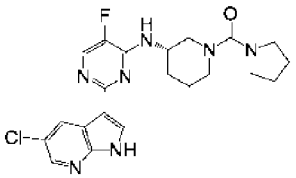
1214



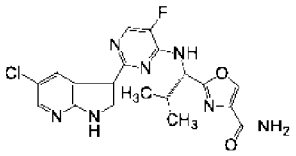
1215



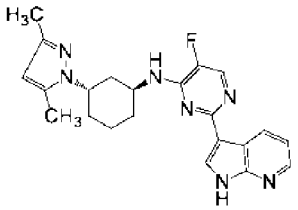
1216



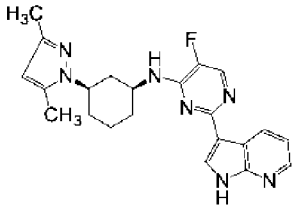
1217



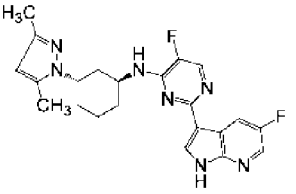
1218



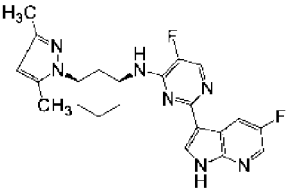
1219



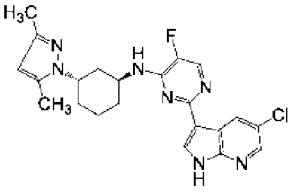
1220



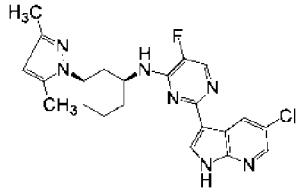
1221



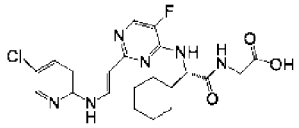
1222



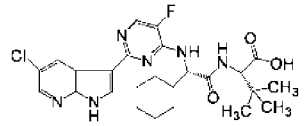
1223



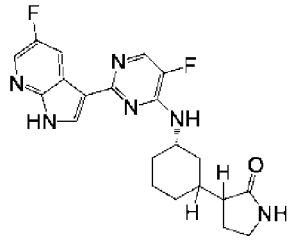
1224



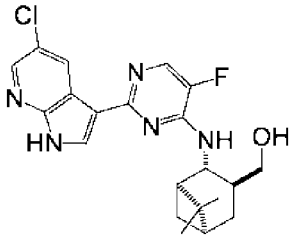
1225

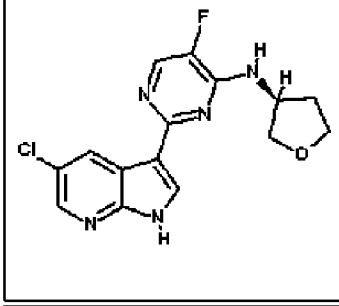
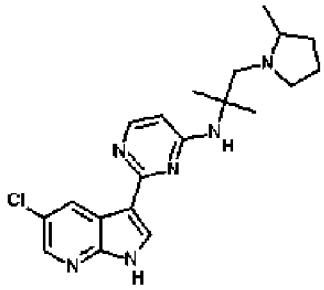
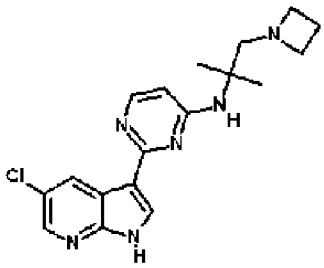
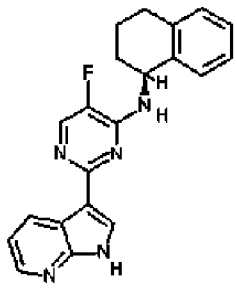
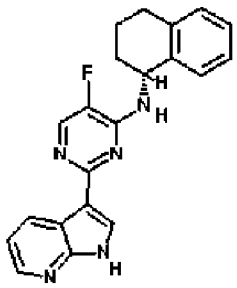
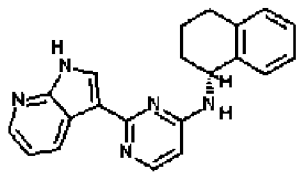
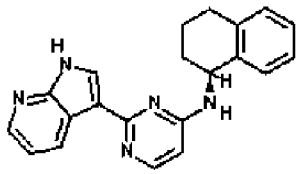
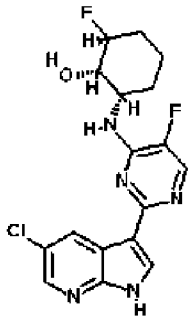
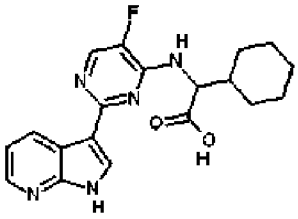
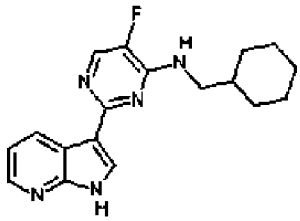
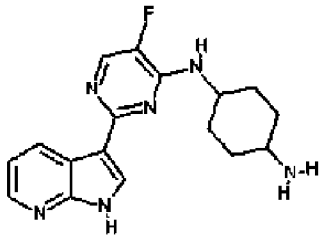
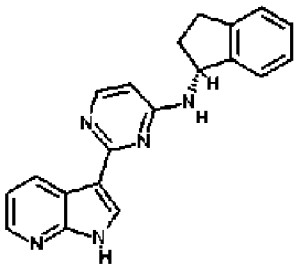


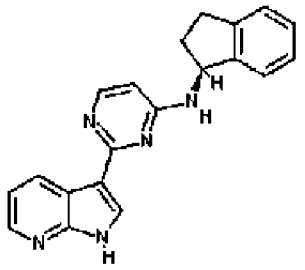
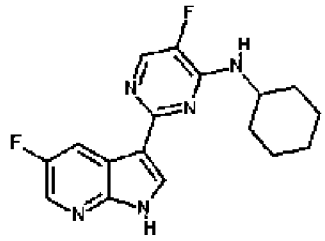
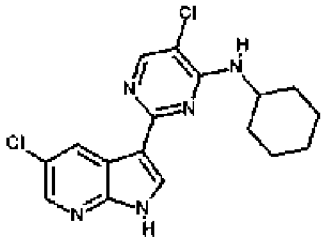
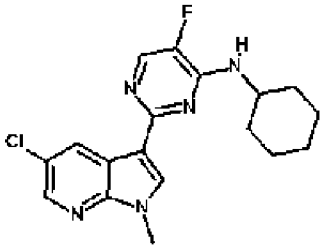
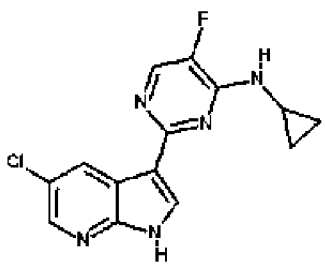
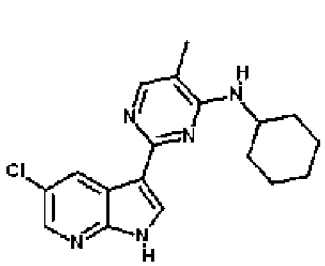
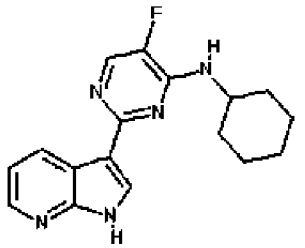
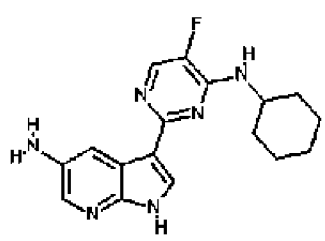
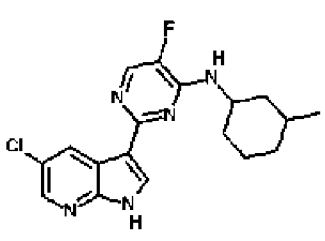
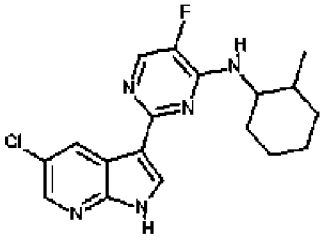
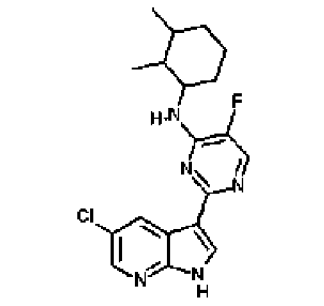
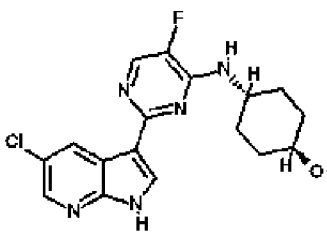
1228

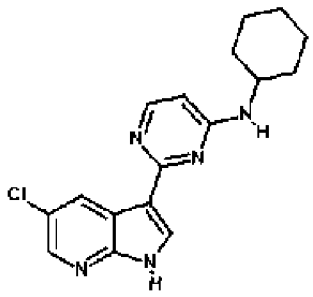
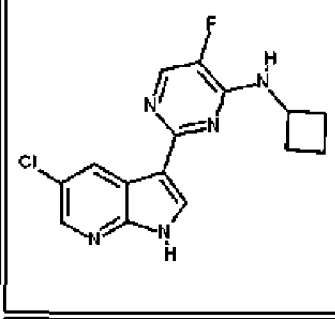
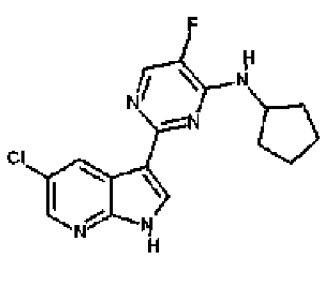
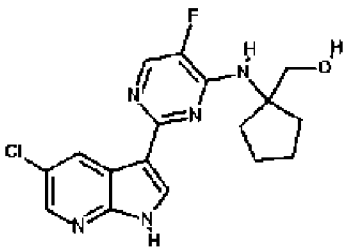
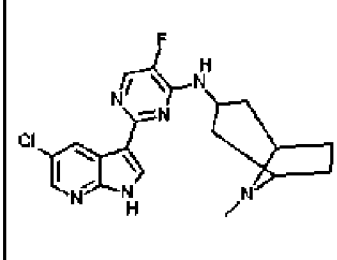
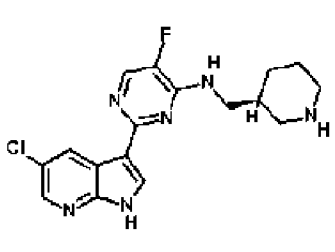
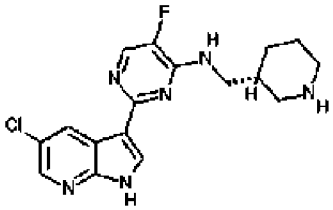
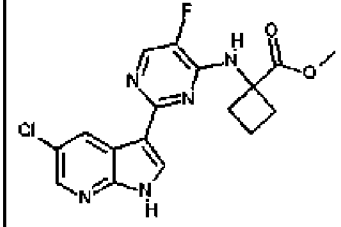
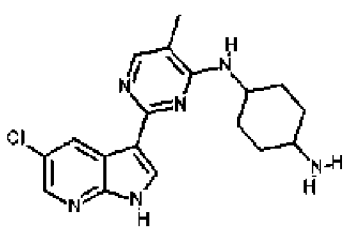
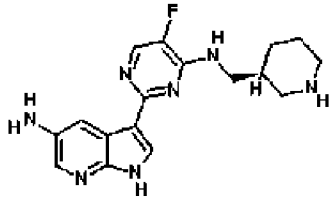
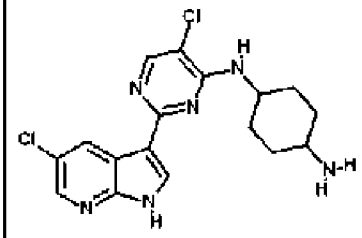
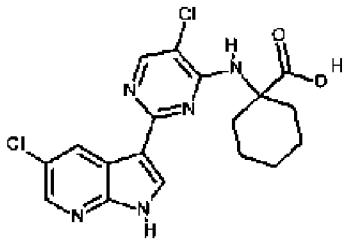


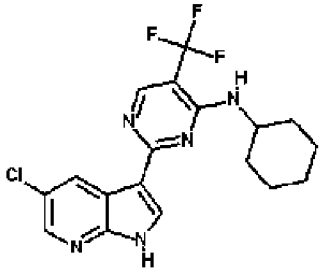
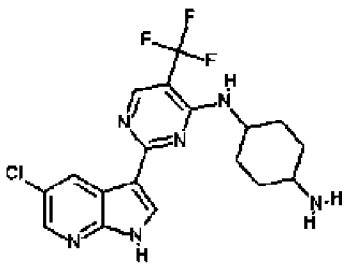
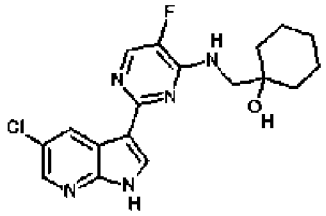
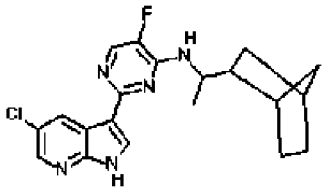
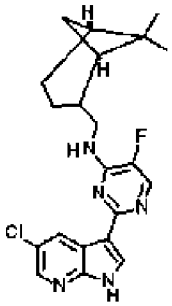
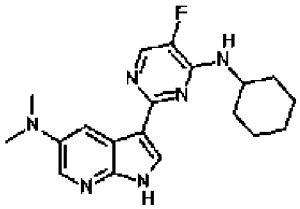
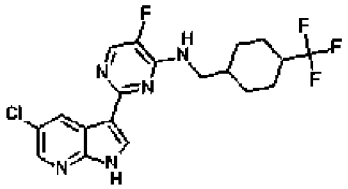
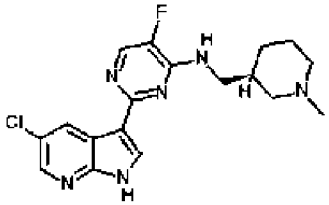
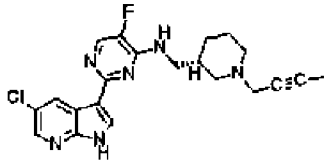
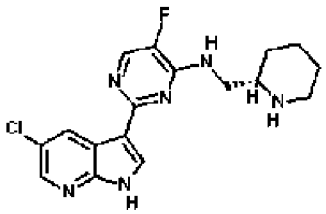
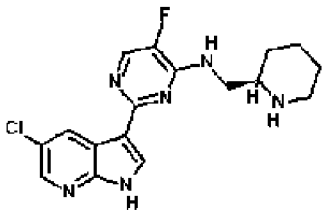
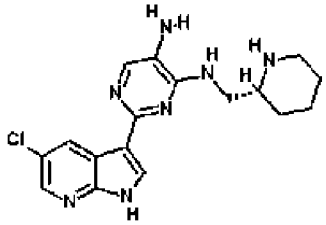
1229

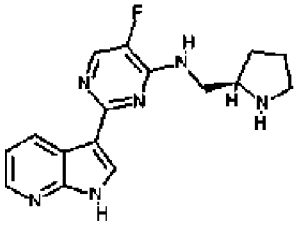
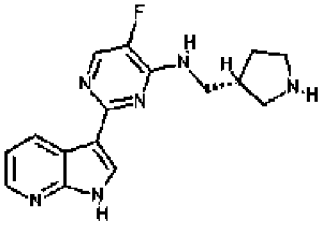
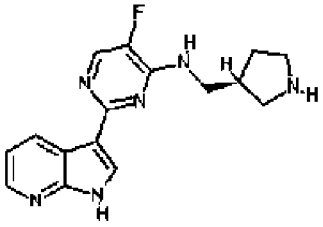
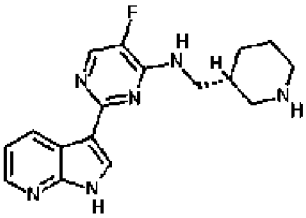
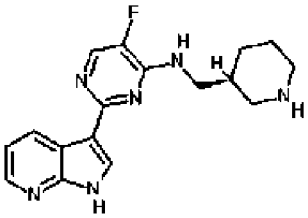
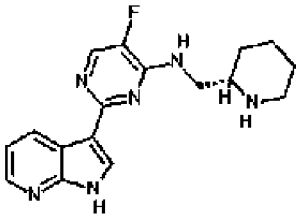
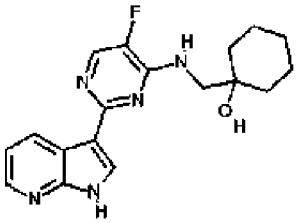
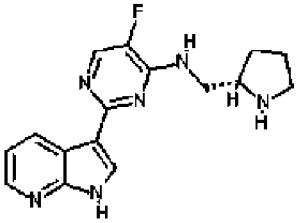
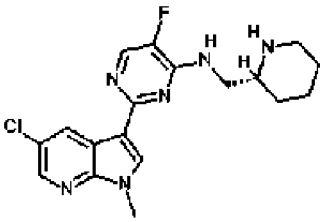
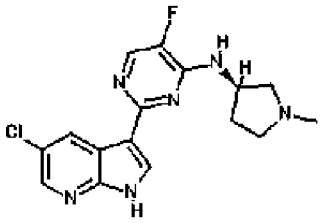
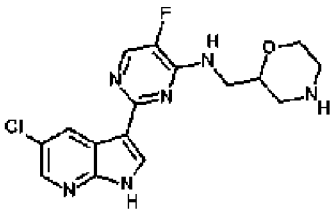
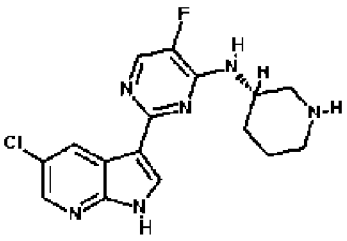


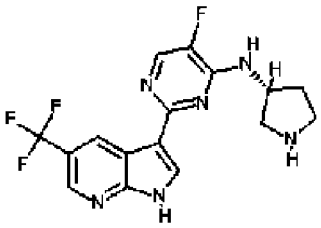
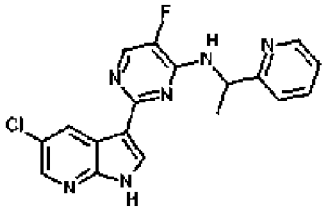
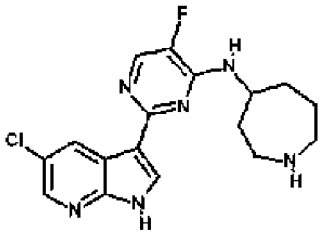
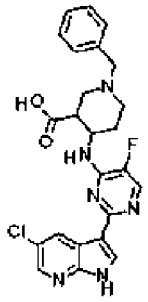
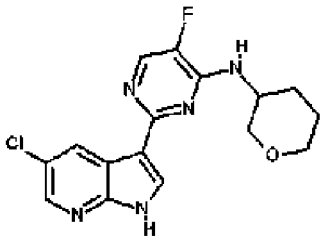
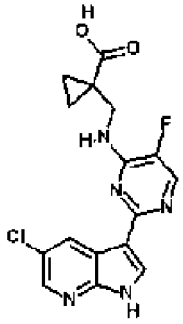
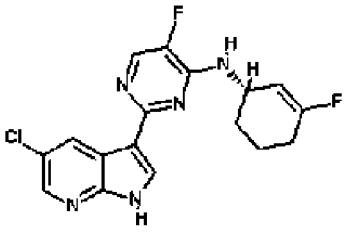
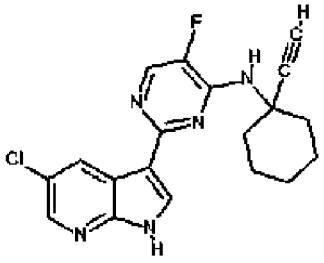
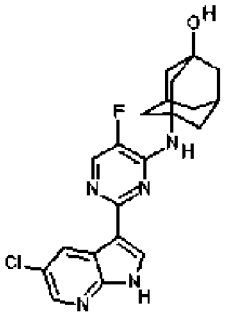
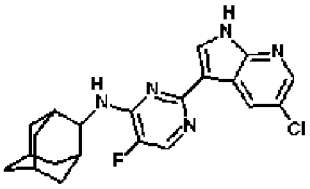
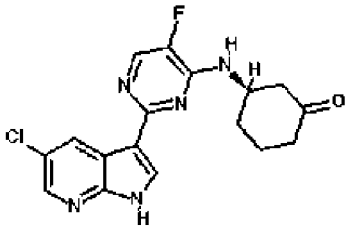
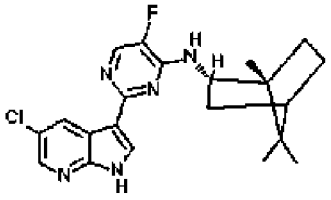
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		
1309	1310	1311
		

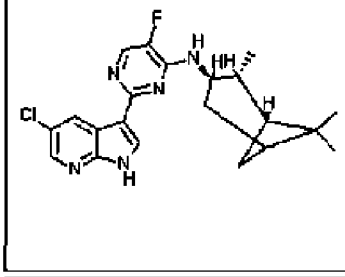
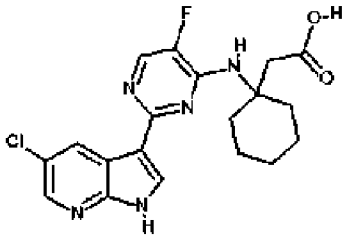
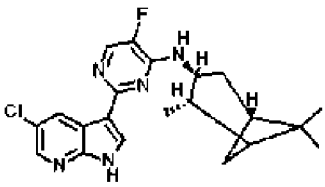
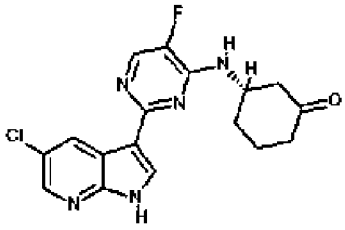
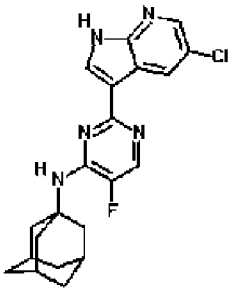
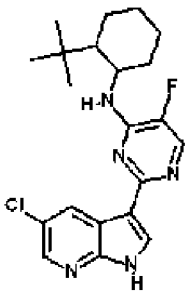
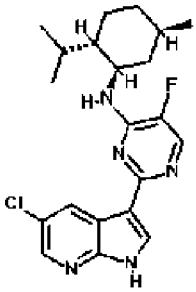
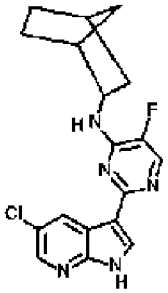
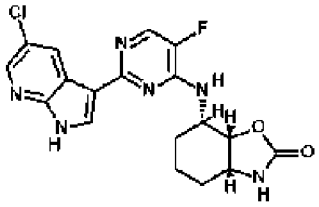
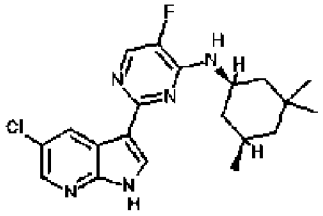
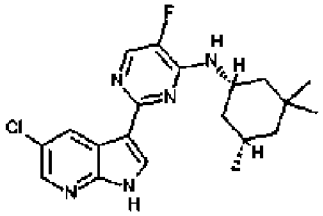
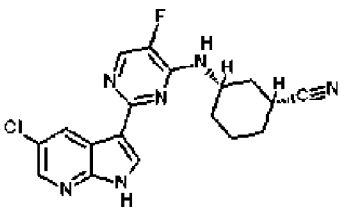
1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		
1321	1322	1323
		

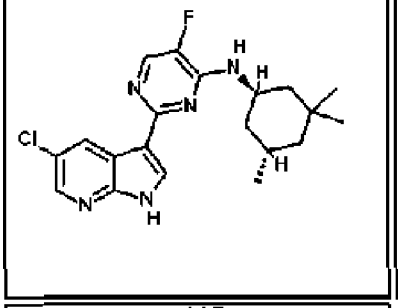
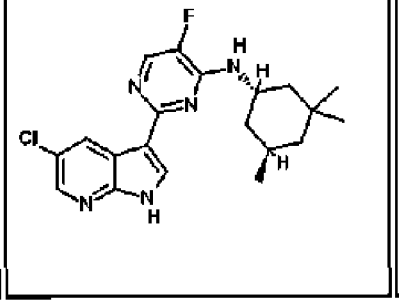
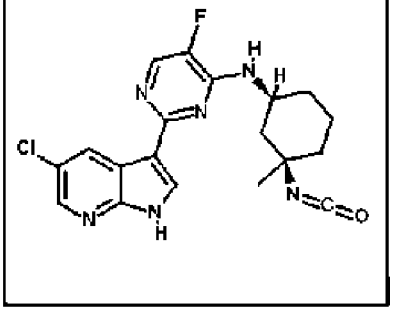
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

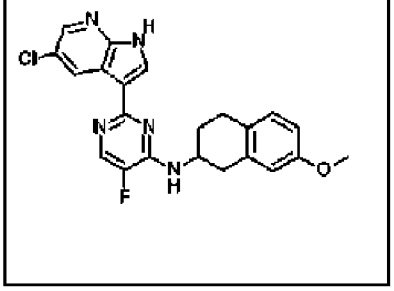
1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

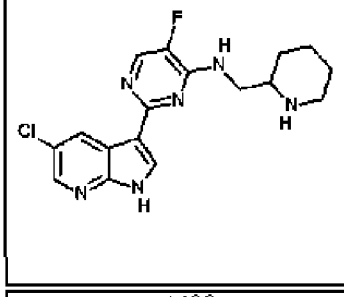
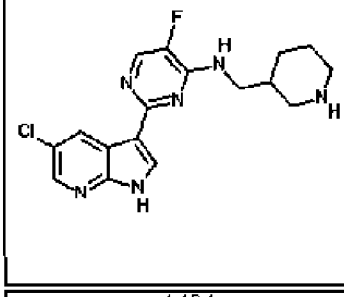
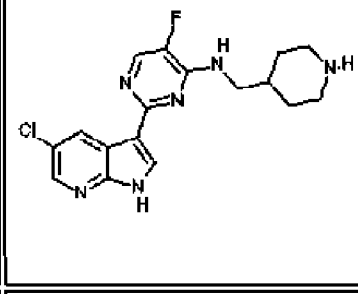
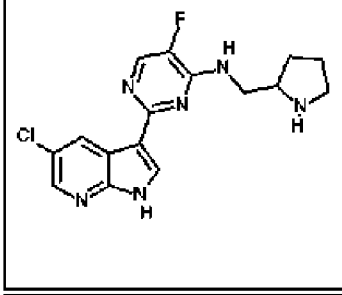
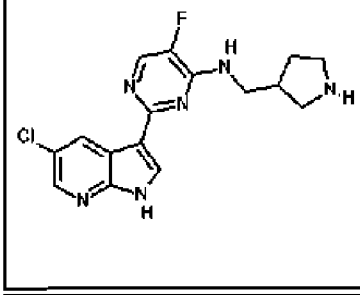
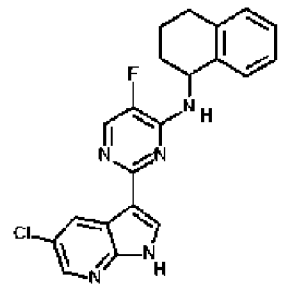
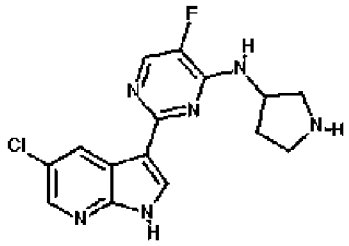
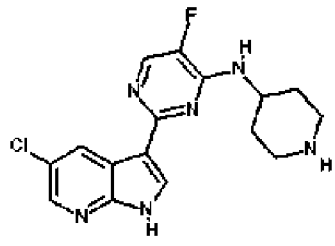
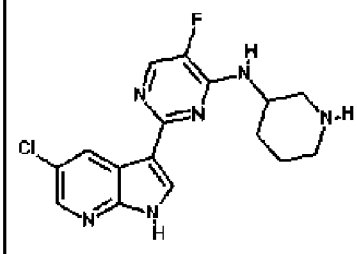
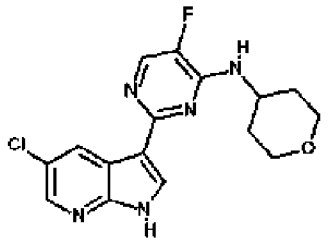
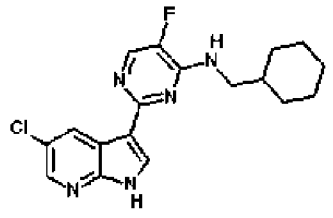
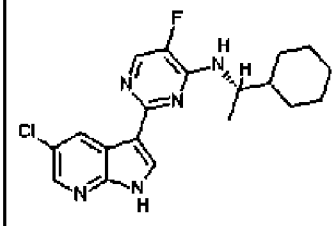
1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		
1357	1358	1359
		

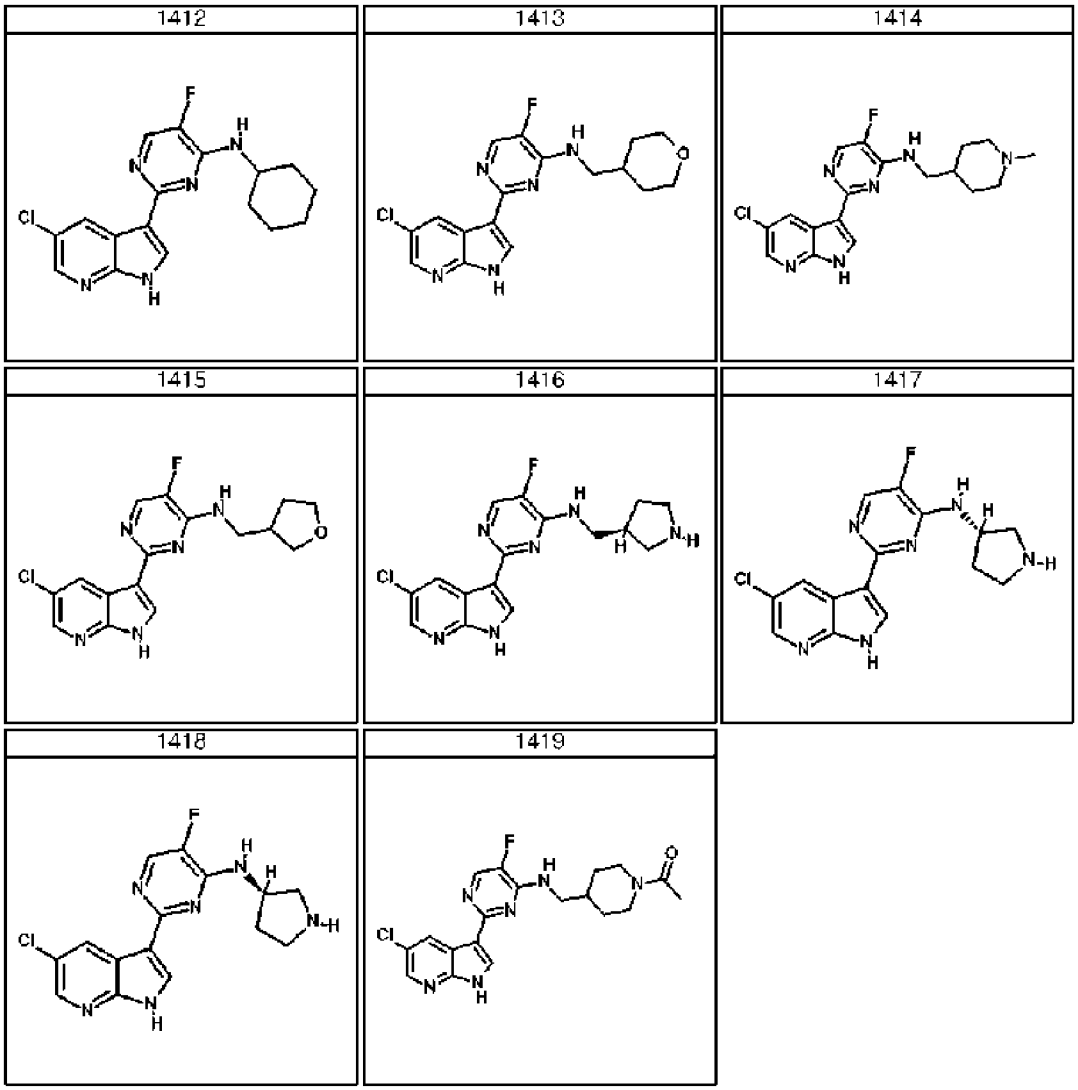
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		
1381	1382	1383
		

1384	1385	1386
		

1387


1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第70項】

一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第71項】

一種如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備降低病患流感病毒之藥物。

【第72項】

一種如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備治療病患流感之藥物。

【第73項】

一種如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備抑制病患流感病毒複製之藥物。