



(21)申請案號：110140775

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07D403/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

A61P33/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/11/05 印度

202021048300

(71)申請人：印度商卡地拉保健有限公司 (印度) CADILA HEALTHCARE LIMITED (IN)
印度(72)發明人：夏瑪 拉吉夫 SHARMA, RAJIV (US)；庫瑪 森傑 KUMAR, SANJAY (IN)；喜華
斯塔華 布利傑許 SRIVASTAVA, BRIJESH K. (IN)；帕特爾 高塔姆 PATEL,
GAUTAM (IN)；蓋特 桑傑 GITE, SANJAY (IN)；帕特爾 桑迪普 PATEL,
SANDIP (IN)

(74)代理人：林志剛

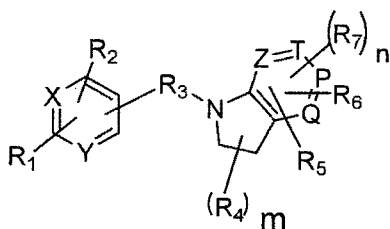
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 180 頁

(54)名稱

新穎雜環化合物

(57)摘要

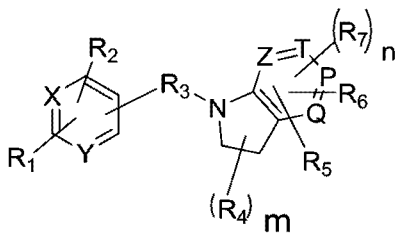
本發明關於新穎通式(I)化合物、彼之互變異構物形式&氘化形式、彼之醫藥上可接受的鹽、前藥和彼之醫藥上可接受的鹽、彼之多晶形物、與賦形劑及聚合物之預混合物、及含有彼等之醫藥組成物。本發明亦關於製備通式(I)化合物、彼之互變異構物形式、彼之醫藥上可接受的鹽、及含有彼等之醫藥組成物之方法。



(I)

The present invention relates to novel compounds of general formula (I), their tautomeric forms & deuterated forms, their pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and their pharmaceutically acceptable salts, their polymorphs, pre-mixtures with excipients and polymers, and pharmaceutical compositions containing them. The present invention also relates to a process for preparing compounds of general formula

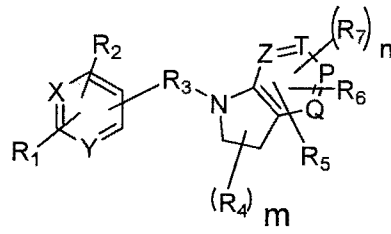
(I), their tautomeric forms, their pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutical compositions containing them.



(I)

特徵化學式：

式 (I)



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

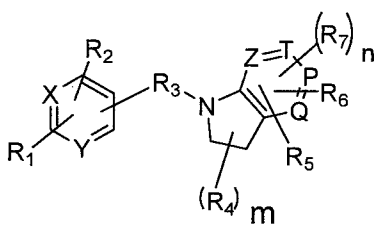
新穎雜環化合物

【英文發明名稱】

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【中文】

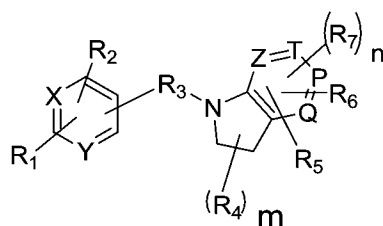
本發明關於新穎通式(I)化合物、彼之互變異構物形式 & 氙化形式、彼之醫藥上可接受的鹽、前藥和彼之醫藥上可接受的鹽、彼之多晶形物、與賦形劑及聚合物之預混合物、及含有彼等之醫藥組成物。本發明亦關於製備通式(I)化合物、彼之互變異構物形式、彼之醫藥上可接受的鹽、及含有彼等之醫藥組成物之方法。



(I)

【 英文 】

The present invention relates to novel compounds of general formula (I), their tautomeric forms & deuterated forms, their pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and their pharmaceutically acceptable salts, their polymorphs, pre-mixtures with excipients and polymers, and pharmaceutical compositions containing them. The present invention also relates to a process for preparing compounds of general formula (I), their tautomeric forms, their pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutical compositions containing them.

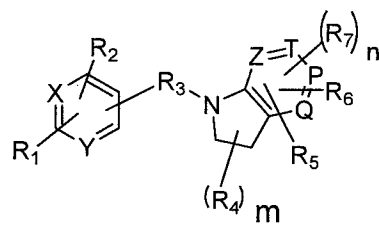


(I)

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(I)



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

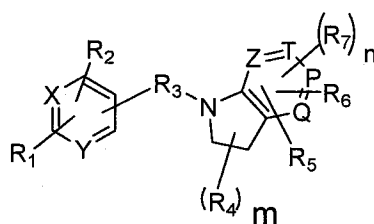
新穎雜環化合物

【英文發明名稱】

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

本發明關於新穎通式(I)化合物、彼之互變異構物形式 & 氘化形式、彼之醫藥上可接受的鹽、前藥和彼之醫藥上可接受的鹽、彼之多晶形物、與賦形劑及聚合物之預混合物、及含有彼等之醫藥組成物。本發明亦關於製備通式(I)化合物、彼之互變異構物形式、彼之醫藥上可接受的鹽、及含有彼等之醫藥組成物之方法。



(I)

【先前技術】

抗生素抗性為全世界嚴重的問題，因為其會導致目前可用的抗菌劑無效對抗菌株。一般來說，細菌病原體可分類成革蘭氏陽性或革蘭氏陰性病原體。具有對抗革蘭氏陽

性及革蘭氏陰性病原體的有效活性之抗生素化合物通常被認為具有廣譜活性。儘管本發明化合物主要有效對抗革蘭氏陽性病原體，但其亦有效對特定的革蘭氏陰性病原體。

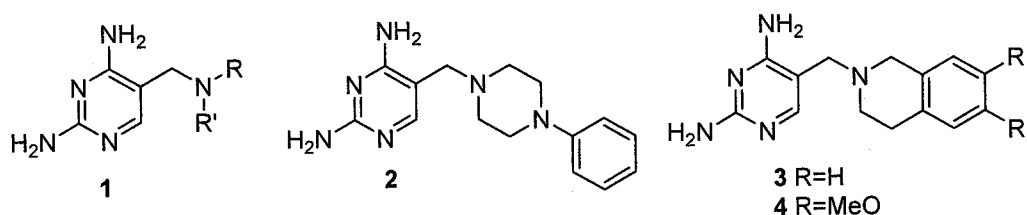
革蘭氏陽性病原體(例如葡萄球菌、腸球菌、鏈球菌和分枝桿菌)特別重要，因為抗性菌株的發展，其一旦建立就既難以治療又難以自醫院環境根除。此等菌株的實例為二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)、二甲苯青黴素抗性凝固酶陰性葡萄球菌(MRCNS)、青黴素抗性肺炎鏈球菌和多重抗性糞腸球菌、社區獲得型病原體(CAP)等等。

代謝酵素二氫葉酸還原酶(DHFR)已為腫瘤學及傳染病適應症的成功且廣泛靶向之蛋白質，遞送有效的藥物，諸如胺甲喋呤和曲美普林(trimethoprim)。作為一種抗菌劑類別的DHFR抗菌劑為全世界所熟知且被廣泛地使用。彼等為革蘭氏陽性以及革蘭氏陰性病原體之有效力的抑制劑且可經口或靜脈內投予。弱鹼性、非經典的DHFR抑制劑曲美普林為對抗MRSA及大腸桿菌之有效力的抗菌劑且為與磺胺甲異噁唑(sulfamethoxazole)對抗革蘭氏陰性菌及革蘭氏陽性菌感染之第一線藥劑。

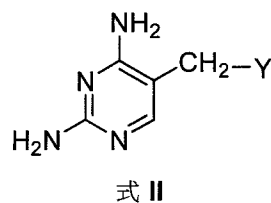
經炔丙基連結之DHFR抗菌劑揭示於Wipo專利申請案第WO2017/120575號中。

嵌合抗生素之結構輔助設計揭示於*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2428-2433中。新穎二氫葉酸還原酶抑制劑、基於結構相對基於多樣性之文庫設計及高通量合成和

篩選 (Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors, Structure-Based versus Diversity-Based Library Design and High-Throughput Synthesis and Screening) 揭示於 *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2304-2312 中，其中揭示作為 DHFR 抗菌劑之以下一般結構。

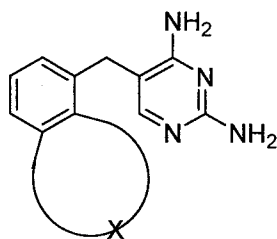


用作為抗微生物劑之 2,4-二胺基-5-(經取代之)嘧啶揭示於 US 專利第 US4590271 號，其具有以下一般結構：

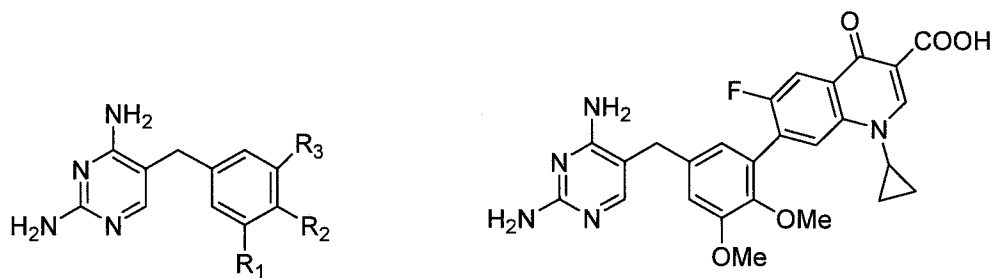


UK 專利說明書第 875,562 號尤其揭示 2,4-二胺基-5-苯甲基-嘧啶，其中苯甲基部分經三個 C₁₋₄ 烷氧基取代。曲美普林，2,4-二胺基-5-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)嘧啶具體地揭示於 U.K. 專利第 875,562 號中。

歐洲專利申請案 EP811096312 揭示以下一般結構。

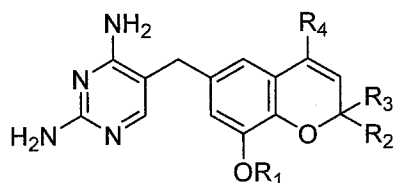


Wipo 專利申請案第 WO96/16046 號揭示具有下式之新穎苯甲基嘧啶：

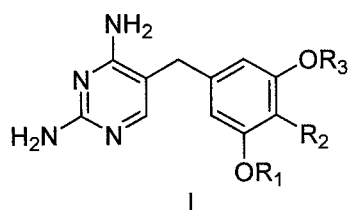


二氫葉酸還原酶抑制劑揭示於US專利第US4258045號中。殺蟲的5-經取代之2,4-二胺基嘧啶衍生物之製備報導於US專利第US5521192號中。

作為抗菌劑之氯苯基(chloromenyl)甲基嘧啶二胺揭示於專利申請案第WO2001/83476號中，其具有以下一般結構：



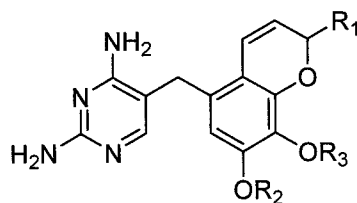
經取代之5-苯甲基-2,4-二胺基嘧啶揭示於WIPO專利申請案第WO2001032633號中，其具有以下結構：



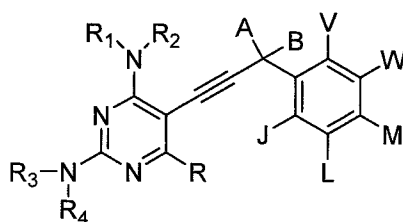
作為用於治療呼吸道及胃腸道疾病的P2X3和P2X2/3拮抗劑之二胺基嘧啶的製備揭示於專利申請案第US20070049609號中。

Wipo專利申請案第WO2010/025906號揭示混成的抗微生物劑化合物及彼之用途，其中苯甲基嘧啶及4-喹啉酮或4H-4-側氧基-喹啉經報導作為抗菌劑。

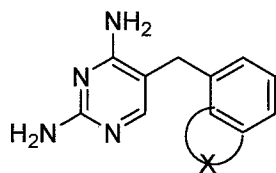
Wipo 專利申請案第 WO2013070620 號揭示二胺基嘧啶、含有彼等之醫藥組成物及彼等作為抗菌劑之用途，其具有下式：



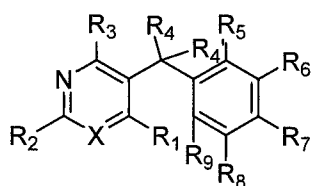
Wipo 專利申請案第 WO2013070620 號揭示作為二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑的經炔丙基連結之 2,4-二胺基嘧啶衍生物，其具有下式：



歐洲專利申請案第 EP0051879 A2 號揭示經取代之嘧啶、彼之合成和含有彼之組成物、彼等於藥物中之用途及用於製造彼等之中間物。已請求以下結構。

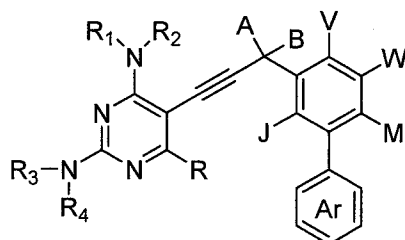


以下的馬庫什 (markush) 結構揭示於 Wipo 專利申請案第 WO2017/029202 號中。



用於治療細菌感染的經兩性離子炔丙基連結之抗葉酸

劑揭示於專利申請案第 WO2017/120575 號中，其具有下式：



胺基胍或二氫三吡啶衍生物之合成及抗菌活性評估係由 Jilin Medical University, China 於 *Ind. J. Biochem. Biophys.* 2019, 56, 301-308 中報導。

一些基於噻唑之抗腫瘤查耳酮(chalcone)作為新類別的 DHFR 抑制劑之抗菌、抗生物膜及分子建模研究係於 College of Pharmacy, Taibah University, Saudi Arabia 於 *Microbial Pathogenesis*, 2019, 136, 103674 中報導，其中包括噻唑并 [2,3-b] 噻唑啉及吡啶并 [4,3-d] 噻唑并 [3,2-a] 嘧啶類似物的基於噻唑之查耳酮的一些合成之抗腫瘤衍生物進行對抗標準微生物菌株之測試。一些化合物顯示對抗革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌兩者之較高活性，分別以 1.0、1.0、2.0、2.0 及 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之 MIC 對抗金黃色葡萄球菌、枯草芽孢桿菌、藤黃細球菌 (*M. luteus*)、大腸桿菌及綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*)，其比安比西林 (ampicillin) 更好且與塞普沙辛 (ciprofloxacin) 非常有相對性。化合物顯示對抗革蘭氏陽性菌之非常良好的抗生物膜活性。亦進行對抗 DHFR 酵素的合成化合物之分子嵌合研究。該等化合物可經由 DHFR 抑制而充當為抗腫瘤或抗菌化合物。結果突顯

所研究的基於噻唑之查耳酮作為設計未來新的抗菌藥物候選物的有效線索。

用於製備抗菌產品及二氫葉酸還原酶抑制劑藥物之胺基嘧啶化合物係由 ZONK Drug R&D Limited, Peop. Rep. China 於專利 CN109988156 中報導。

作為用於肺胞囊蟲肺炎感染之有效力及選擇性二氫葉酸還原酶抑制劑的經取代之吡啶并[3,2-d]嘧啶的開發係由 Division of Medicinal Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Duquesne University, USA 於 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, 29, 1874-1880 中報導。

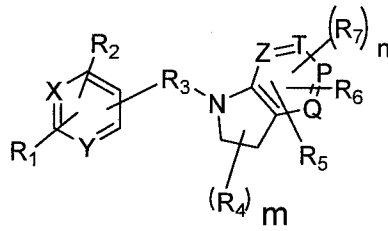
作為有效力的抗菌劑之新穎的攜有 1,3-二芳基吡啶部分之二氫三吡啶衍生物的合成係由 Department of Pharmacy, Jilin Medical University, China 於 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, 29, 1079-1084 中報導。

然而，由於增加的抗菌抗性以及其他方面，所以對發現更有效對抗抗性細菌、具有改進的腸道吸收、代謝穩定性及展現較低毒性之化合物有持續的需求。

【發明內容】

發明概要

本發明說明用作為抗菌劑之新穎化合物群組。新穎化合物係由以下通式(I)定義：



(I)

本發明化合物係作為感染性疾病之預防劑及治療劑而用於治療哺乳動物。本發明化合物具有優異的抗微生物作用以對抗人類及獸醫學病原體，包括但不限於二甲苯青黴素抗性葡萄球菌及鏈球菌、以及厭氧性有機體，包括那些殺菌劑和梭狀芽孢桿菌物種，以更好的功效、效力及最小的毒性效應治療複雜的皮膚和皮膚結構感染、抗酸性結核分枝桿菌及鳥分枝桿菌。本發明化合物不具有CYP傾向、不具有hERG傾向且展現比市售DHFR抗菌劑(諸如曲美普林 & 艾拉普林(Iclaprim))改進的藥物動力學及更高的生物利用率。

本發明之實施態樣

在本發明之許多實施態樣中，其包括適合於治療感染性疾病之新穎通式(I)化合物、彼之互變異構物形式、彼之鏡像異構物、彼之非鏡像異構物、彼之立體異構物、彼之醫藥上可接受的鹽、彼之醫藥上可接受的溶劑合物、涉及彼等合成之新穎中間物、及含有彼等之醫藥組成物或彼之混合物，及用於彼等製備之方法。

在本發明進一步的實施態樣中，其提供醫藥組成物，

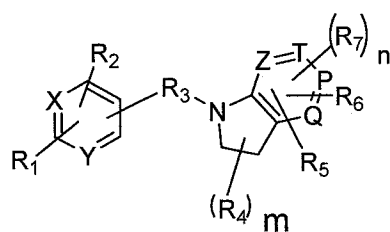
該組成物含有新穎通式(I)化合物、彼之互變異構物形式、彼之鏡像異構物、彼之非鏡像異構物、彼之立體異構物、彼之醫藥上可接受的鹽或彼之混合物與適合的載劑、溶劑、稀釋劑及通常用於製備此等組成物的其他介質之組合。

在又進一步的實施態樣中，其提供本發明之新穎化合物作為DHFR抑制劑之用途，其係藉由以治療有效量及無毒量的新穎通式(I)化合物或彼之醫藥上可接受的組成物投予哺乳動物。

在又進一步的實施態樣中，其提供製備本發明之新穎化合物之方法。

本發明之詳細說明

本發明之新穎化合物係以如下文所示之通式(I)定義：



(I)

其中

R_1 在每次出現時獨立地表示氫、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 NH_2 、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基的直鏈或支鏈、經取代或未經取代之基團；

R_2 在每次出現時獨立地表示氫、羥基、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、

鹵基、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₂-C₆)烯基、-O(C₂-C₆)炔基、醯基或NR'R''基團的經取代或未經取代之基團，其中R'R''可獨立地表示氫、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基的經取代或未經取代之基團；

'X' & 'Y'可選自-C-或-N-；

R₃表示CH₂、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基或CH-R'的經取代或未經取代之基團，其中R'係選自氫、鹵基、鹵烷基、NH₂、NO₂、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜芳基或雜環基的經取代或未經取代之基團；

R₄在每次出現時獨立地表示氫、鹵基、鹵烷基、NO₂、NH₂、CN、芳基。

在一實施態樣中，R₄可能不存在；

R₅ & R₆之各者在每次出現時獨立地表示氫、鹵基、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜芳基或雜環基的經取代或未經取代之基團、環烷基烷基、雜環基烷基、烷基磺醯基、雜環基烷基磺醯基、二烷基胺磺醯基、1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-烷基-單鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-芳基-單鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-烷基-二鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸烷酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-

1,4-二氫喹啉-3-甲酸芳酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸環烷酯、經取代/未經取代之1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯、經取代/未經取代之-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯；

R_7 在每次出現時獨立地表示氫、鹵基、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CHO$ 、 $-COR_8$ 、 $-NHCOR_8$ 、 CSR_8 、 $-NHCSR_8$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2R_8$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、鹵基六氟甲醇；其中 R_8 可選自氫、鹵素、鹵烷基、選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基的經取代或未經取代之基團；

Z、T、P和Q可選自-C-或-N-；

m表示0至2的整數；

n表示0至3的整數。

當取代基中任一者經進一步取代時，取代基可選自單獨或與其他基團組合之以下基團：諸如羥基、側氧基、鹵基、硫基、硝基、胺基、氰基、甲醯基、脞基、胍基、胍基、烷基、鹵烷基、全鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、全鹵烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雙環烷基、雙環烯基、烷氧基、烯氧基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、雜環基、雜芳基、雜環基烷基、雜芳烷基、雜芳氧基、雜芳烷氧基、雜環氧基、雜環基烷氧基、雜環基烷氧基醯基、醯基、醯氧基、醯基胺基、經單取代或二取代之胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、羧酸和其衍生物(諸如酯和醯胺)、羰基胺基、羥基烷基、胺基烷基、烷

氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫烷基、芳硫基、烷氧基羰基胺基、芳氧基羰基胺基、芳烷氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、烷基胺基羰基胺基、烷氧基胺基、羥基胺基、次磺醯基(sulfenyl)衍生物、磺醯基衍生物、磺酸和其衍生物、膦酸和其衍生物。

在較佳的實施態樣中，

R_1 係選自氫、 NH_2 、選自(C_1-C_6)烷基的經取代或未經取代之基團；

R_2 係選自氫、 NH_2 、選自(C_1-C_6)烷基的經取代或未經取代之基團；

R_3 係選自 CH_2 、選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基的經取代或未經取代之基團。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷基」表示含有1至12個碳的直鏈或支鏈基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、三級戊基、正戊基、正己基、異己基、庚基、辛基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烯基」表示含有2至12個碳的直鏈或支鏈基團；諸如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基及類似者。術語「烯基」包括直鏈及支鏈二烯和三烯。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「炔基」表

示含有2至12個碳的直鏈或支鏈基團，諸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及類似者。術語「炔基」包括二炔和三炔。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「環烷基」表示含有3至7個碳的基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「環烯基」表示含有3至7個碳的基團，諸如環丙烯基、1-環丁烯基、2-環丁烯基、1-環戊烯基、2-環戊烯基、3-環戊烯基、1-環己烯基、2-環己烯基、3-環己烯基、1-環庚烯基、環庚二烯基、環庚三烯基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之烷基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、異丁氧基、戊氧基、己氧基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烯氧基」表示連接至氧原子的如上文定義之烯基，諸如乙烯氧基、烯丙氧基、丁烯氧基、戊烯氧基、己烯氧基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「環烷氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之含有3至7個碳原子的基團，諸如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合(諸如「鹵烷基」、「全鹵烷基」等)使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘基團。術語「鹵烷基」表示經一或多個鹵素取代之如上文定義之烷基；諸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、經單或多鹵基取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。術語「鹵烷氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之鹵烷基，諸如氟甲氧基、氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基及類似者。術語「全鹵烷氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之全鹵烷基，諸如三氟甲氧基、三氟乙氧基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳基」或「芳族」表示含有一、二或三個環之芳族系統，其中此等環可以側接方式連接在一起或可稠合，諸如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚、聯苯基及類似者。術語「芳烷基」表示連接至芳基的如上文定義之烷基，諸如苯甲基、苯乙基、萘甲基及類似者。術語「芳氧基」表示連接至如上文定義之烷氧基的如上文定義之芳基，諸如苯氧基、萘氧基及類似者，其可經取代。術語「芳烷氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之芳基烷基部分，諸如苯甲氧基、苯乙氧基、萘基甲氧基、苯基丙氧基及類似者，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「雜環基」或「雜環(heterocyclic)」表示飽和、部分飽和及不飽和環狀基團，雜原子係選自氮、硫和氧。飽和雜環基的實例包

括但不限於氮丙啶基、氮呔基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、哌啶基、2-側氧哌啶基、4-側氧哌啶基、2-側氧哌啶基、3-側氧哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、2-側氧嗎啉基、氮呔基、二氮呔基、氧呔基(oxapinylyl)、硫氮呔基、噁唑啶基、噻唑啶基及類似者；部分飽和雜環基的實例包括二氫噻吩、二氫吡喃、二氫呋喃、二氫噻唑及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「雜芳基」或「雜芳族」表示連接至芳基的含有一或多個選自O、N或S的雜原子之不飽和5至6員雜環基，諸如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、四唑基、苯并吡喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、嘧啶酮基、苯并噁呔基、苯并噁呔酮基、苯并噻呔基、苯并噻呔酮基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「雜環基烷基」表示經1至12個碳的烷基取代之如上文定義之雜環基，諸如吡咯啶烷基、哌啶烷基、嗎啉烷基、硫代嗎啉烷基、噁唑啶烷基及類似者，其可經取代。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「雜芳烷基」表示連接至含有1至6個碳的直鏈或支鏈飽和碳鏈的如上文定義之雜芳基，諸如(2-呋喃基)甲基、(3-呋喃基)甲基、(2-噻吩基)甲基、(3-噻吩基)甲基、(2-吡啶基)甲基、1-甲基-1-(2-嘧啶基)乙基及類似者。術語「雜芳氧基」、「雜芳烷氧基」、「雜

環氧基」、「雜環基烷氧基」表示分別連接至氧原子的如上文定義之雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「醯基」表示含有1至8個碳的基團，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、己醯基、庚醯基、苯甲醯基及類似者，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「醯氧基」表示直接連接至氧原子的如上文定義之醯基，諸如乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、苯甲醯氧基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「醯基胺基」表示連接至可經取代之胺基的如先前定義之醯基，諸如 CH_3CONH 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}$ 、 $\text{C}_3\text{H}_7\text{CONH}$ 、 $\text{C}_4\text{H}_9\text{CONH}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ 及類似者，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「經單取代之胺基」表示經一個選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基或芳基烷基之基團取代之胺基。單烷基胺基的實例包括甲胺、乙胺、正丙胺、正丁胺、正戊胺及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「經二取代之胺基」表示經兩個選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基或芳基烷基之可相同或不同的基團取代之胺基，諸如二甲基胺基、甲基乙基胺基、二乙基胺基、苯基甲基胺基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳基胺基」表示通過具有來自氮原子的自由價鍵之胺基連結的如上文定義之芳基，諸如苯基胺基、萘基胺基、N-甲基苯胺基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳烷基胺基」表示通過具有來自氮原子的自由價鍵之胺基連結的如上文定義之芳基烷基，例如苯甲基胺基、苯乙基胺基、3-苯基丙基胺基、1-萘基甲基胺基、2-(1-萘基)乙基胺基及類似者。

在本文單獨(-C=O-)或與其他基團組合(諸如「烷基羰基」)使用之術語「側氧基」或「羰基」表示經烷基取代之羰基(-C=O-)，諸如如上述之醯基或烷醯基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「羧酸」表示-COOH基團且包括羧酸之衍生物，諸如酯和醯胺。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「酯」表示-COO-基團且包括羧酸衍生物，其中酯部分為烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基及類似者，其可經取代；芳氧基羰基，諸如苯氧基羰基、萘氧基羰基及類似者，其可經取代；芳烷基氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘甲氧基羰基及類似者，其可經取代；雜芳氧基羰基、雜芳烷基氧基羰基，其中雜芳基係如上文所定義，其可經取代；雜環氧基羰基，其中雜環基係如先前所定義，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「醯胺」表

示胺基羰基($H_2N-C=O-$)，其中胺基係經單取代或經二取代或未經取代，諸如甲基醯胺、二甲基醯胺、乙基醯胺、二乙基醯胺及類似者。在本文單獨或與其他基團、其他術語組合使用之術語「胺基羰基」，諸如經取代或未經取代之「胺基羰基烷基」、「N-烷基胺基羰基」、「N-芳基胺基羰基」、「N,N-二烷基胺基羰基」、「N-烷基-N-芳基胺基羰基」、「N-烷基-N-羥基胺基羰基」和「N-烷基-N-羥基胺基羰基烷基」。術語「N-烷基胺基羰基」及「N,N-二烷基胺基羰基」表示已分別經一個烷基及經兩個烷基取代之如上文定義之胺基羰基。較佳為具有連接至胺基羰基的如上述之低碳烷基的「低碳烷基胺基羰基」。術語「N-芳基胺基羰基」及「N-烷基-N-芳基胺基羰基」表示分別經一個芳基或一個烷基及一個芳基取代之胺基羰基。術語「胺基羰基烷基」包括經胺基羰基取代之烷基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「羥基烷基」表示經一或多個羥基取代之如上文定義之烷基，諸如羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基、羥基己基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「胺基烷基」表示連接至如上文定義之烷基的胺基($-NH_2$)部分，其可經取代，諸如經單及二取代之胺基烷基。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷基胺基」表示連接至胺基的如上文定義之烷基，其可經取代，諸如經單及二取代之烷基胺基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷氧基烷基」表示連接至烷基的如上文定義之烷氧基，諸如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基及類似者。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳氧基烷基」包括苯氧基甲基、萘氧基甲基及類似者。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳烷氧基烷基」包括 $C_6H_5CH_2OCH_2$ 、 $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷硫基」表示通過具有來自硫原子的自由價鍵之二價硫原子連結的如上文定義之包含 1 至 12 個碳原子的烷基之直鏈或支鏈或環單價取代基，諸如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基及類似者。

環烷硫基的實例為環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基及類似者，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「硫烷基」表示連接至式 $-SR'$ 之基團(其中 R' 表示氫、烷基或芳基)的如上文定義之烷基，例如硫甲基、甲基硫甲基、苯基硫甲基及類似者，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳硫基」表示通過具有來自硫原子的自由價鍵之二價硫原子連結的如上文定義之芳基，諸如苯硫基、萘硫基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷氧基羰基胺基」表示連接至胺基的如上文定義之烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基及類似者。在本文單

獨或與其他基團組合使用之術語「芳氧基羰基胺基」表示連接至胺基的如上文定義之芳氧基羰基，諸如 C_6H_5OCONH 、 $C_6H_5OCONCH_3$ 、 $C_6H_5OCONC_2H_5$ 、 $C_6H_4(CH_3O)CONH$ 、 $C_6H_4(OCH_3)OCONH$ 及類似者。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳烷氧基羰基胺基」表示連接至胺基的如上文定義之芳烷氧基羰基，諸如 $C_6H_5CH_2OCONH$ 、 $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OCONH$ 、 $C_6H_5CH_2OCONHCH_3$ 、 $C_6H_5CH_2OCONC_2H_5$ 、 $C_6H_4(CH_3)CH_2OCONH$ 、 $C_6H_4(OCH_3)CH_2OCONH$ 及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「胺基羰基胺基」、「烷基胺基羰基胺基」、「二烷基胺基羰基胺基」表示分別連接至胺基 (NH_2)、烷基胺基或二烷基胺基之羰基胺基 ($-CONH_2$)，其中烷基係如上文所定義。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「脘基」表示 $-C(=NH)-NH_2$ 基團。術語「烷基脘基」表示連接至脘基的如上文討論之烷基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「胍基」表示經其他基團適當地取代之 $HN=C(NH_2)NH-$ ，諸如烷基胍基、二烷基胍基，其中如上文定義之烷基係連接至胍基，諸如甲基胍基、乙基胍基、二甲基胍基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「胼基」表示經其他基團適當地取代之 $-NHNH-$ ，諸如烷基胼基，其中如上文定義之烷基係連接至胼基。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「烷氧基胺基」表示連接至胺基的如上文定義之烷氧基。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「羥基胺基」表示-NHOH部分且可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「次磺醯基」或「次磺醯基及其衍生物」表示二價基團-SO-或RSO，其中R為經取代或未經取代之烷基、芳基、雜芳基、雜環基及類似者。

在本文單獨或與其他基團、其他術語組合(諸如烷基磺醯基)使用之術語「磺醯基」或「磺及其衍生物」表示二價基團-SO₂-或RSO₂-，其中R為選自烷基、芳基、雜芳基、雜環基及類似者的經取代或未經取代之基團。「烷基磺醯基」表示連接至磺醯基的如上文定義之烷基，諸如甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基及類似者。在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「芳基磺醯基」表示連接至磺醯基的如上文定義之芳基，諸如苯基磺醯基及類似者。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「磺酸或其衍生物」表示-SO₃H基團及其衍生物，諸如磺醯基胺基(SO₂NH₂)；N-烷基胺基磺醯基及N,N-二烷基胺基磺醯基，其中磺醯基胺基分別經一及兩個烷基取代，諸如N-甲基胺基磺醯基、N-乙基胺基磺醯基、N,N-二甲基胺基磺醯基、N-甲基-N-乙基胺基磺醯基及類似者；N-芳基胺基磺醯基及N-烷基-N-芳基胺基磺醯基，其中磺醯基胺基係經一個

芳基或一個烷基及一個芳基取氮； $-\text{SO}_3\text{R}$ ，其中「R」表示如上文定義之烷基、芳基、芳烷基，其可經取代。

在本文單獨或與其他基團組合使用之術語「膦酸或其衍生物」表示 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{O芳基})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基})$ 及類似者。

化合物及彼之醫藥上可接受的鹽之前藥可藉由將彼之官能基(諸如 $-\text{COOH}$ 、 NH_2 等)適當地轉化成對應的酯、醯胺等而形成，但不限於此。

較佳的鹽可選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊二酸鹽、乙磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、樟腦磺酸鹽、乙醇酸鹽、丁二酸鹽、磷酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、扁桃酸鹽、丙二酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、己酸鹽等，但不限於此。

縮寫之列表

DMF：二甲基甲醯胺

DCM：二氯甲烷

EDAC.HCl：N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽

HOBT：1-羥基苯并三唑

TFA：三氟乙酸

DCC：二環己基碳二醯亞胺

DIPEA：二異丙基乙胺

EtOAc：乙酸乙酯

h：小時

rt：室溫

min：分鐘

t_{Ret} ：滯留時間

HCl：鹽酸

RT：室溫 [25至30°C]

CS_2CO_3 ：碳酸銫

TEA：三乙胺

HBTU：六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)脲鎘

儀器細節

質譜係紀錄在 LC-MS 2010-A Shimadzu 上。

HPLC 純度係使用 Agilent 1100 儀器測定。

HPLC 管柱：YMC J Sphere C18 (150×4.6 mm) 4 μ

移動相：在水中的 0.05% 之 TFA：ACN 梯度

流速：1.0 ml/min

波長：在 220 nm 之 UV

UPLC 係在 Acquity Ultra 性能儀器上測定。

UPLC 管柱：BEHC18(2.1×100mm) 1.7 μ

移動相：在水中的 0.05% 之 TFA：ACN 梯度

流速：0.04 ml/min

NMR光譜：Bruker Advance 400 MHz

適合的基團及在基團上的取代基可選自那些於說明書中的任何地方所述者。

根據本發明之較佳的化合物包括但不限於：

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸；

5-((6-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲酸；

5-((6-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(苯基乙炔基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

5-((4,6-二氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(吡啶-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

5-((5-(蔡-2-基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

5-((6-氯吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-6-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)；

5-((5-(4-(甲基磺醯基)苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(4-(二乙基胺基)苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(2,4-二氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(2,4-二氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(4-氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(4-氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(喹啉-3-基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯甲酸乙酯；

5-((5-(4-氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-氟-2-甲基吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-氯-4-甲基苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(3-氯-4-甲基苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(4-氯-3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)；

3-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)；

5-((5-(4-氯-3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-(3-(2,4-二胺基嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)吡啶-5-基)苯甲酸；

3-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(4-(3-甲氧基氧呔-3-基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-氯-4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

1-環丙基-7-(4-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲醯基)哌啶-1-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

5-((5-碘吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-N-咪啶基丙氧基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-硝基苯甲酸；

(4-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲醯胺基)丁基)胺甲酸三級丁酯；

2-乙醯胺基-5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸三鹽酸鹽；

5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)噻吩-2-甲酸；

2-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)丁二酸4-乙酯-1-甲酯；

2-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇二甲酸鹽；

2-乙醯胺基-4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-羥基苯甲酸；

5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)菸鹼酸；

5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-羥基苯甲酸三鹽酸鹽；

5-((5-(4-(乙基磺醯基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)酞酸；

5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)呋喃-

2-甲酸；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-5-甲基噻吩-2-甲酸三鹽酸鹽；

2-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)乙酸三鹽酸鹽；

5-((5-(噻啉-8-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(8-甲氧基噻啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(噻啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-羥基-2-萘甲酸三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2,3,5,6-四甲基苯甲酸；

5-((5-(4-氟萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

6-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-萘甲酸；

6-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-甲

基-1H-苯并[de]異喹啉-1,3 (2H)-二酮；

8-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]嘔啉-3 (4H)-酮三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)萘-1-磺酸；

5-((5-(4-氯萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸乙酯三鹽酸鹽；

N-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)萘-1-基)乙醯胺；

5-((5-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-(吡啶-1-基甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯；

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯二鹽酸鹽；

5-((4,5,6-三甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-4,5,6-三甲氧基吡啶-2,3-二酮；

5-((5-氯吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-溴吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-
1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇；

5-((7-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5,6-二甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)吡啶-1-
基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((5-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((5-甲氧基-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((5-甲氧基-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-
2,4-二胺；

5-((6-氯吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(吡啶-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(苯基乙炔基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二

胺；

5-((5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((2,3,3-三甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(萘-2-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(間甲苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(吡啶-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

5-((4-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(乙基磺醯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸；

4-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

5-((4-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-硝基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲脞；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)異丁醯胺；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)異丁醯胺鹽酸鹽；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-5-甲脞胺；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)乙醯胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-N-甲基吡啶-5-甲脞胺；

(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)(N-咪唑基)甲酮；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲脞胺；

(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)胺甲酸乙酯；

2-氯-N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-

4-硝基苯甲醯胺；

2-氯-N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-3,4-二甲氧基苯甲醯胺；

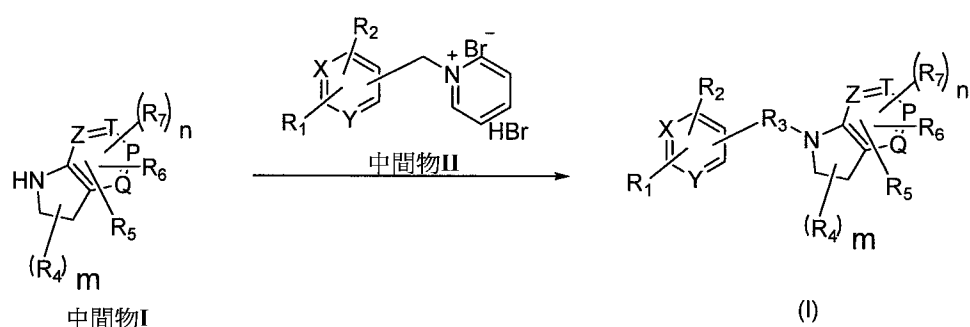
5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二奧辛(dioxine)-5-甲酸；

環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸。

可使用許多合成途徑製備本發明化合物。式(I)化合物可使用以下方法連同那些熟習本技術領域者已知的慣例技術或那些熟習本技術領域者理解之其變化來合成。所提及之方法包括那些下文所述者，但不限於此。

流程 1:



將溶劑(諸如二氯甲烷、乙腈、DMF、DMSO、THF及類似者)(10 mL)中的可依照文獻(WO95/01976)中已知的程序合成之吡啶衍生物(中 間 物 I)(0.1 g, 7.3 mole)之溶液與嘧啶吡啶鎊氫溴酸鹽[中 間 物 II, 依照 J. Med. Chem.

2003, 46, 2304-2312中所述之程序合成]在鹼的存在下(諸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等)在回流的條件下反應，以供給通式(I)化合物。

應理解在上文述及之反應的任一者中，在基質分子中的任何反應性基團可根據慣例的化學實施進行保護。在上文述及之反應的任一者中，適合的保護基為本技術中照慣例使用之保護基。形成及移除此等保護基之方法為適合於欲保護之分子的那些慣例方法。T. W. Greene及P. G. M. Wuts之“Protective groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc, 1999, 3rd Ed., 201-245連同其中的參考文獻給出此等慣例方法且併入本文以供參考。

本發明化合物可視需要地轉化成彼之醫藥上可接受的鹽。

本發明係由以下的實施例詳細說明，該等實施例僅為了例證而提供且不應以任何方式解釋為限制本發明之範圍。

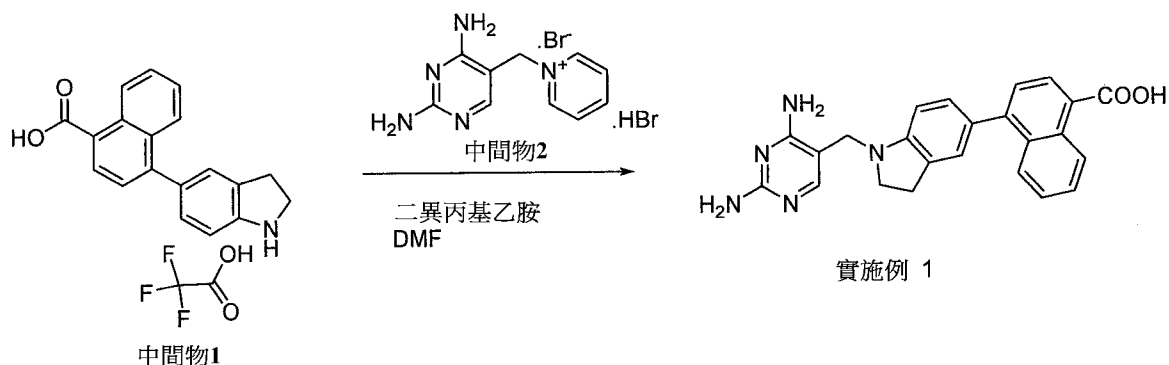
在表(下表)中給出之 1H NMR光譜數據係使用300 MHz光譜計(Bruker AVANCE-300)紀錄且以 δ 量度報告。直到及另有其他說明，否則用於NMR的溶劑為 $CDCl_3$ ，使用四甲基矽烷作為內標準。

構成本發明的一部分之醫藥上可接受的鹽可藉由本技術中已知的方法以適合的酸在適合的溶劑中處理式(I)化合物來製備。

本發明係以下列的實施例進一步舉例說明，其提供本

發明之一些較佳的實施態樣。該等實施例僅作為代表性實施例提供且不應解釋為以任何方式限制本發明之範圍。

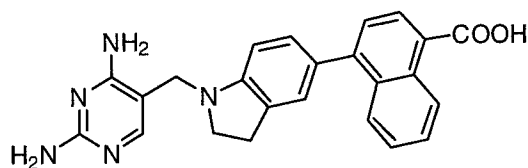
流程 2



【實施方式】

實施例 1

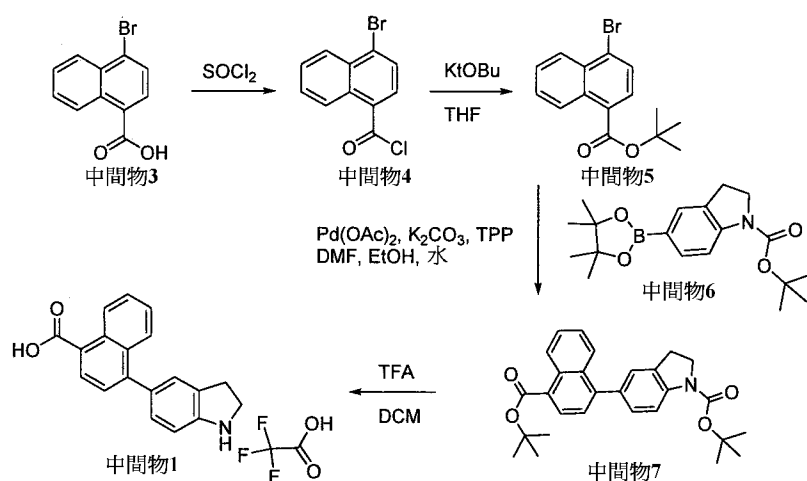
4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-1-鎊氫溴酸鹽)-1-萘甲酸之製備



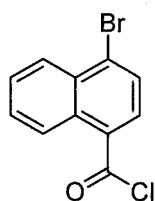
將N,N-二異丙基乙胺(1.575 ml, 8.53 mmol)在20至30℃下添加至DMF(1 mL)中的4-(吡啶-1-鎊)-1-萘甲酸2,2,2-三氟乙酸鹽(0.172 g, 0.426 mmol)之溶液中。將溴化1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-1-鎊氫溴酸鹽[根據文獻程序製備J. Med. Chem. 2003, 46, 2304-2312](0.155 g, 0.426 mmol)在20至30℃下添加至反應混合物中。將所

得懸浮液在80至90°C下攪拌2 h。以TLC監控反應進程。將產物以使用移動相ACN-水之製備性HPLC純化以供給成為淺黃色固體的35 mg之4-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H, NH₂), 5.87 (s, 2H, NH₂), 4.01 (s, 2H), 3.23 (t, *J* = 0.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 0.4 Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*): 412.170 (100%) (M+H)⁺; UPLC純度: 98.28% (2.93 min)。

中間物1之合成:

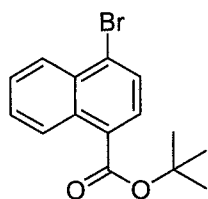


4-溴-1-萘甲醯氯(中間物4)之製備



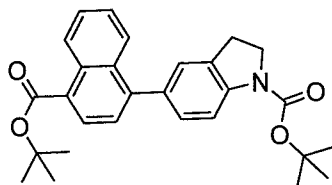
將亞硫醯氯(1.454 ml, 19.91 mmol)在20至30°C下以攪拌逐滴添加至4-溴-1-萘甲酸(中間物3)(1.000 g, 3.98 mmol)中且在20至30°C下持續攪拌3 h。以TLC監控反應進程。在反應完成後,在旋轉蒸發器上於減壓下蒸發揮發物以供給成為棕色油的4-溴-1-萘甲醯氯(中間物4)(1.07 g, 3.98 mmol, 定量產量),其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

4-溴-1-萘甲酸三級丁酯(中間物5)之製備



將三級丁醇鉀(0.891 g, 7.94 mmol)在0至10°C下以少部分添加至THF(30 mL)中的4-溴-1-萘甲醯氯(中間物4)(1.070 g, 3.97 mmol)之溶液中。將反應混合物在20至30°C下攪拌18 h。以TLC監控反應進程。將反應混合物倒入水(50 mL)中且以EtOAc萃取。將有機層分離,以飽和碳酸氫鈉清洗,隨後以水清洗且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑以供給成為黃色油的4-溴-1-萘甲酸三級丁酯(0.33 g, 1.074 mmol, 27.1%之產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.71-8.70 (dd, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.27-8.26 (dd, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.63(s, 9H); ESI-MS (*m/z*): 390.17 (M-tBu)。

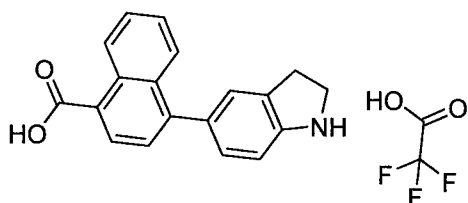
5-(4-三級丁氧基羰基)萘-1-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(中間物7)之製備



將5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯[中間物6係遵照 *J. Med. Chem.* 2012, 55(16), 7193-7207 中所述之程序製備](0.371 g, 1.074 mmol)在25至30°C下於氮氛圍下添加至DMF(2.4 mL)中的4-溴-1-萘甲酸三級丁酯(中間物5)(0.330 g, 1.074 mmol)之溶液中。將三苯基膦(0.085 g, 0.322 mmol)、二乙醯氧基鈹(diacetoxy palladium)(0.024 g, 0.107 mmol)、乙醇(2.4 mL)及水(1.5 mL)添加至反應混合物中。將反應混合物在20至30°C下於氮氛圍下攪拌18 h。以TLC監控反應進程。將反應混合物倒入水中且以EtOAc萃取。將有機層分離，以飽和碳酸氫鈉清洗，隨後以水清洗且經硫酸鈉乾燥。在旋轉蒸發器上蒸發揮發物以供給成為棕色油的粗製5-(4-(三級丁氧基羰基)萘-1-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯。將粗製產物以管柱層析術純化以供給成為棕色油的5-(4-(三級丁氧基羰基)萘-1-基)吡啶-1-甲酸三級丁酯(中間物7)(0.19 g, 0.426 mmol, 39.7%之產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93-7.87 (q, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),

7.65(s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.0 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.68(s, 9H), 1.55(s, 9H); ESI-MS (m/z): 390.17 (M-tBu)。

4-(吡啶啉-5-基)-1-萘甲酸-2,2,2-三氟乙酸鹽(中間物1)之製備

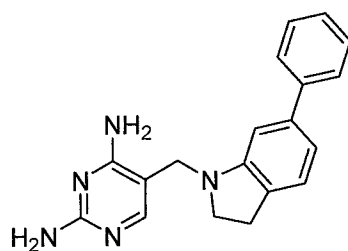


將2,2,2-三氟乙酸(2 ml, 0.426 mmol)在25至30°C下添加至DCM (2 mL)中的5-(4-(三級丁氧基羰基)萘-1-基)吡啶啉-1-甲酸三級丁酯(中間物7)(0.190 g, 0.426 mmol)之溶液中。將反應混合物在20至30°C下於氮氛圍下攪拌18 h。以TLC監控反應進程。將反應混合物在旋轉蒸發器上於減壓下蒸發以供給成為棕色油的4-(吡啶啉-5-基)-1-萘甲酸-2,2,2-三氟乙酸鹽(0.172 g, 0.426 mmol, 100%之產率), 其直接用於下一步驟而無需進一步分析及純化。

下列的實施例係依照實施例1之製備法所述之程序製備。

實施例2

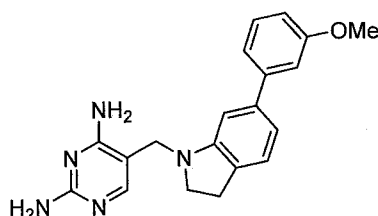
5-((6-苯基吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 3

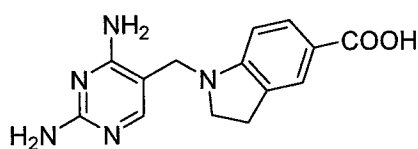
5-((6-(3-甲氧基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 2H, OCH_3), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 4

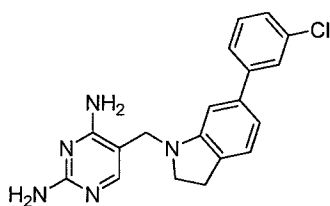
1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.74\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 5

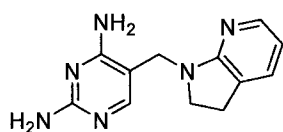
5-((6-(3-氯苯基)咪唑啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.04 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 6

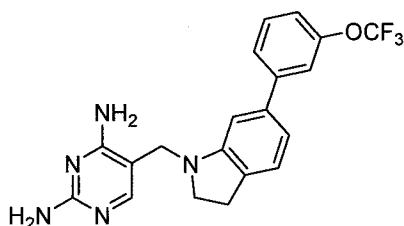
5-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.75 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.43 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.15 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 7

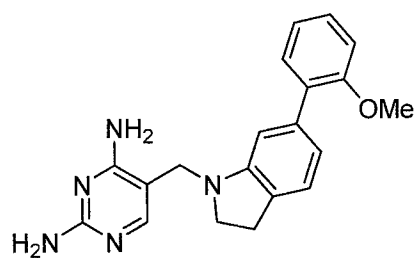
5-((6-(3-(三氟甲氧基)苯基)咪唑啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.96, 6.94 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.04 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 8

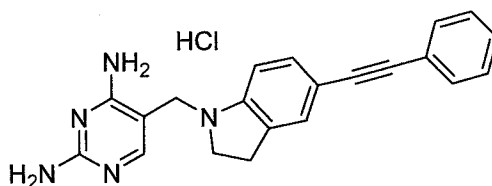
5-((6-(2-甲氧基苯基)咪唑啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.22 (s, 2H, NH_2), 5.93 (s, 2H, NH_2), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 9

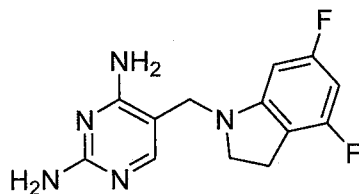
5-((5-(苯基乙炔基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.83 (s, 1H, HCl), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 2H, NH_2), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.6 (s, 2H, NH_2), 7.38 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 3H), 7.25 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 6.64 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.34 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 10

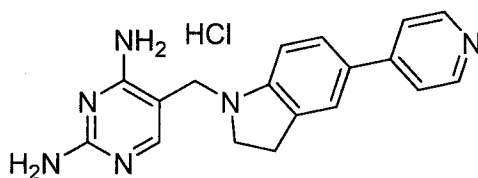
5-((4,6-二氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.89 (s, 2H, NH_2), 3.99 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 11

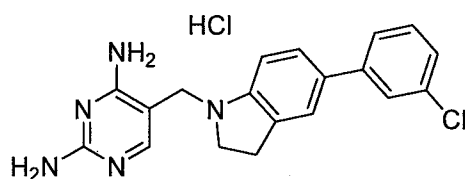
5-((5-(吡啶-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.0 (小的 HCl 駝峰，但未整合), 8.69 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H) 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 7.83 (s, 2H, NH_2), 7.68 (s, 2H, NH_2), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 12

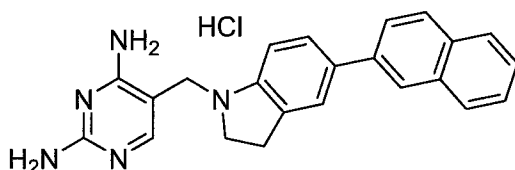
5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.99 (s, 1H, HCl), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 4H, NH_2), 7.73 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.33 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 13

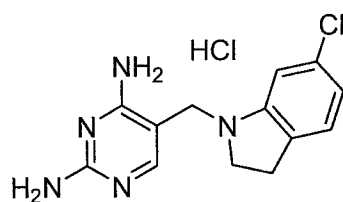
5-((5-(萘-2-基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.99 (s, 1H, HCl), 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 3H, NH_2), 7.79 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H, NH_2), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 3.05 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 14

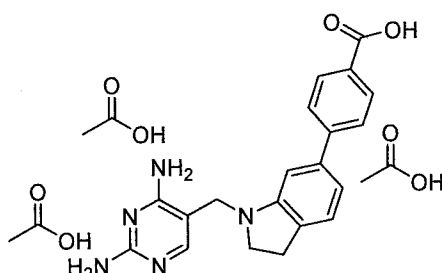
5-((6-氯吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.99 (s, 1H, HCl), 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 4H, NH_2), 7.06 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 15

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)

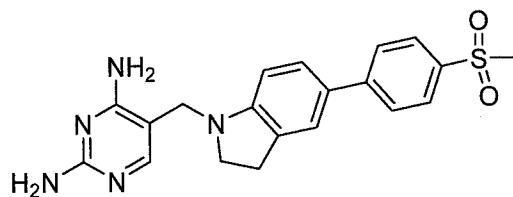


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.89 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93, 6.91 (dd, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H, NH_2), 6.17 (s, 1H, NH_2), 5.81 (s, 2H, NH_2), 4.01 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.06 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 9H, 三乙酸鹽)。

實施例 16

5-((5-(4-(甲基磺醯基)苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二

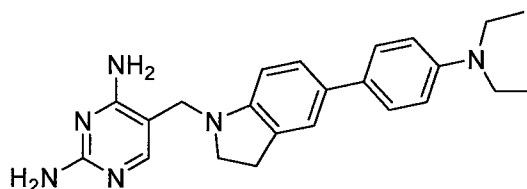
胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 17

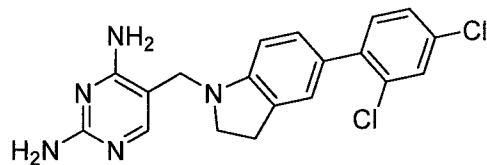
5-((5-(4-(二乙基胺基)苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 3H), 6.20 (s, 2H, NH_2), 5.77 (s, 2H, NH_2), 3.95 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H), 1.08 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 6H)。

實施例 18

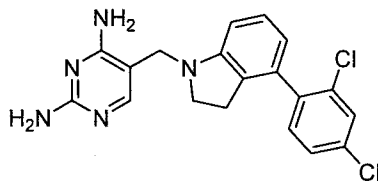
5-((5-(2,4-二氯苯基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 2H, NH_2), 6.00 (s, 2H, NH_2), 3.99 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 19

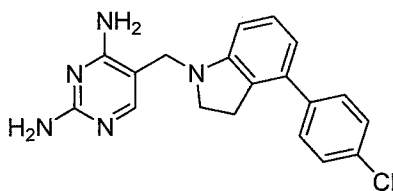
5-((4-(2,4-二氯苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.71 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.53 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.97 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 20

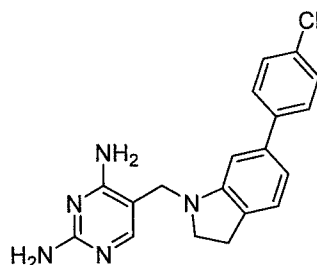
5-((4-(4-氯苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 4H), 7.14 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.27 (s, 2H, NH_2), 5.98 (s, 2H, NH_2), 3.96 (s, 2H), 3.13 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 21

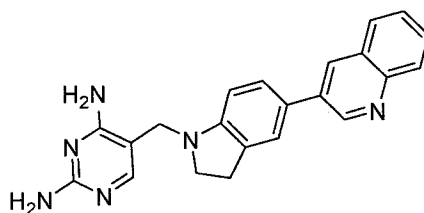
5-((6-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)咪啉-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 22

5-((5-(喹啉-3-基)吡啶-1-基)甲基)咪啉-2,4-二胺

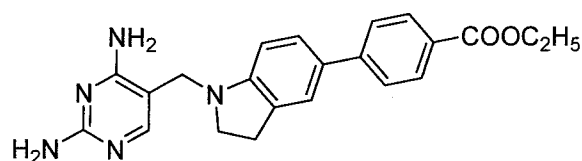


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.19 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 7.99-

7.68 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.03 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 23

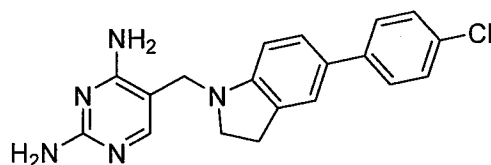
4-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸乙酯



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.96 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.32 (q, $J = 21.6\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 24

5-((5-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘓啶-2,4-二胺

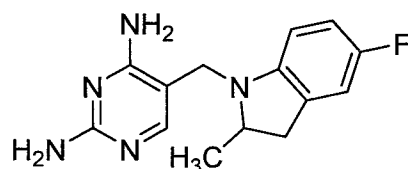


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 2H, NH_2), 6.10 (s, 2H, NH_2), 4.13 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.93

(t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 25

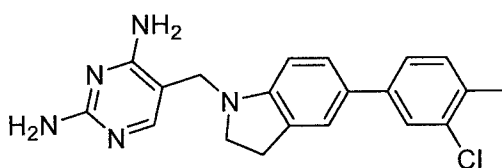
5-((5-氟-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.63 (s, 1H), 6.91 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.84 (s, 2H, NH_2), 3.91 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H)。

實施例 26

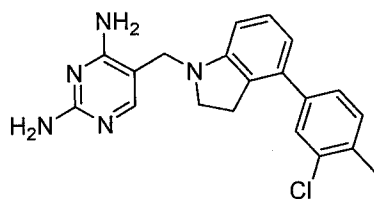
5-((5-(3-氯-4-甲基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.11 (s, 2H), 3.21 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H)。

實施例 27

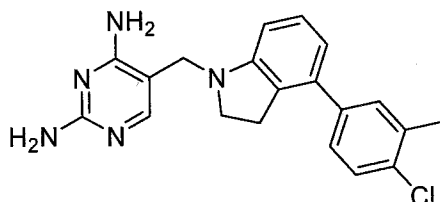
5-((4-(3-氯-4-甲基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.72, 6.70 (dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 6.33 (s, 2H, NH_2), 6.04 (s, 2H, NH_2), 4.11 (s, 2H), 3.14 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H)。

實施例 28

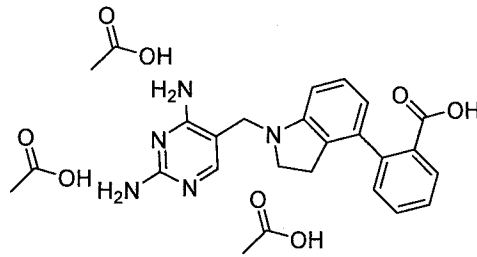
5-((4-(4-氯-3-甲基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.69 (q, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 3.96 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H)。

實施例 29

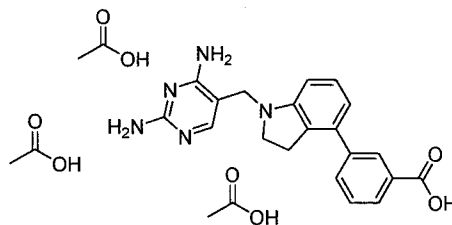
2-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.81 (s, 2H, NH_2), 3.93 (s, 2H), 3.04 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 9H, 三乙酸鹽)。

實施例 30

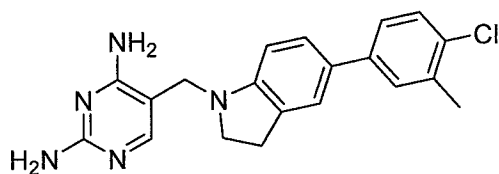
3-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.95 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.96 (s, 2H), 3.13 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 9H, 三乙酸鹽)。

實施例 31

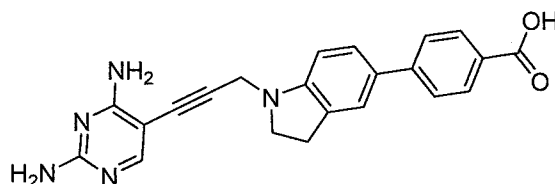
5-((5-(4-氯-3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘓啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 3H), 7.34 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.01 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實施例 32

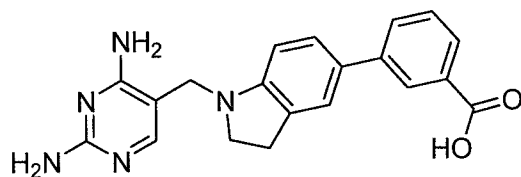
4-(1-(3-(2,4-二胺基嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)吲哚啉-5-基)苯甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.84 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.23 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.96 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 33

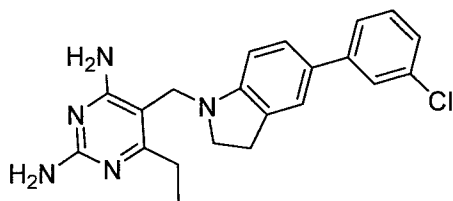
3-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)苯甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.97 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 34

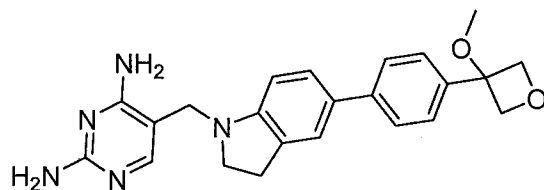
5-((5-(3-氯苯基)咪唑啉-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H, NH_2), 5.78 (s, 2H, NH_2), 4.06 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.46 (q, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J = 15.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 35

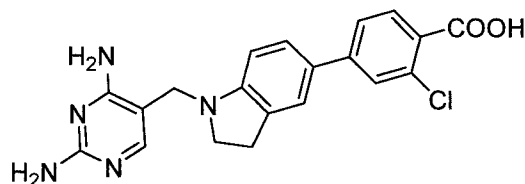
5-((5-(4-(3-甲氧基氧呔-3-基)苯基)咪唑啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.85 (s, 2H, NH_2), 4.78 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.04 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 36

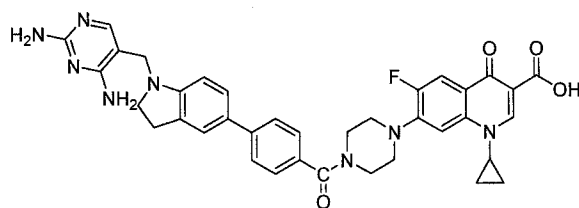
2-氯-4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)苯甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.85 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.20 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 37

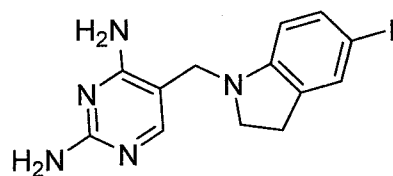
1-環丙基-7-(4-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)苯甲酰基)哌啶-1-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.48 (s, 3H), 7.42 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.30, 1.24 (dd, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.09, 1.04 (dd, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。註：環丙基CH之1H被合併至哌啶環質子中)。

實施例 38

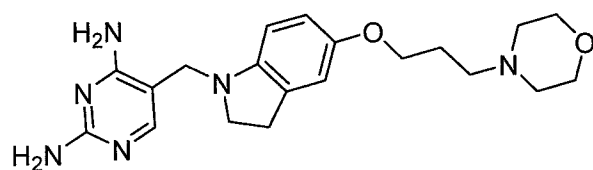
5-((5-碘吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.63 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.01 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 13.6\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 39

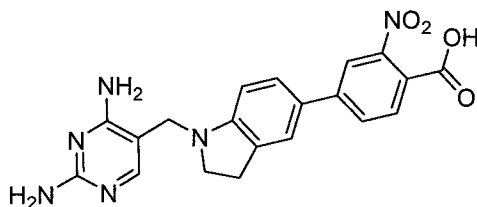
5-((5-(3-N-咪啉基丙氧基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.33 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 6.12 (s, 2H, NH_2), 5.85 (s, 2H, NH_2), 3.91 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 4H), 3.03 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 6H), 1.85-1.80 (m, 2H)。

實施例 40

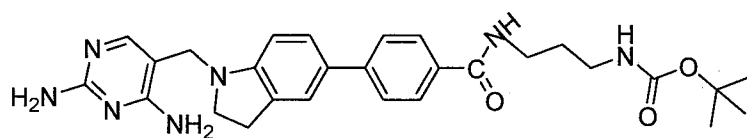
4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-2-硝基苯甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.66, 7.65 (dd, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 2H, NH_2), 5.79 (s, 2H, NH_2), 3.47 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 41

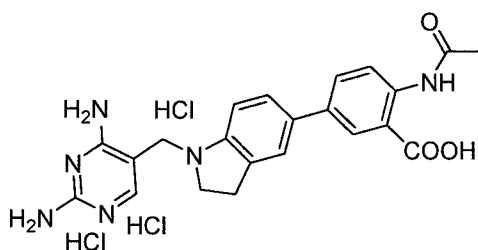
(4-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)苯甲醯胺基)丁基)胺甲酸三級丁酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 4H), 3.20 (s, 1H, -NH), 2.94 (t, $J = 0.6\text{Hz}$, 4H), 1.49 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.37 (s, 9H)。

實施例 42

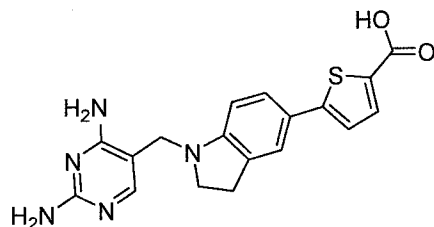
2-乙醯胺基-5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)苯甲酸三鹽酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.04 (s, 1H, -COOH), 10.99 (s, 1H, HCl), 8.47 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 2H, NH_2), 7.43 (s, 2H, NH_2), 7.42 (s, 1H, -NH), 7.35 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 2.15 (s, 3H)。

實施例 43

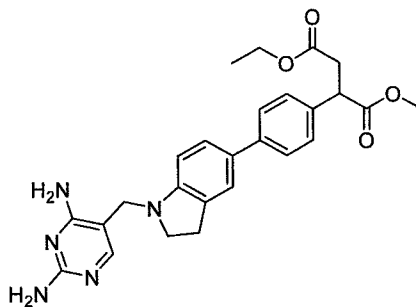
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)噻吩-2-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.96 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 44

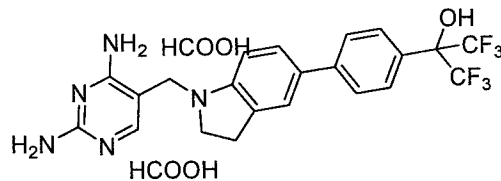
2-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)苯基)丁二酸 4-乙酯-1-甲酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 3H), 6.74 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.06 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.32 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 3H), 3.20 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.06 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 2.92 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.16 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 3H)。

實施例 45

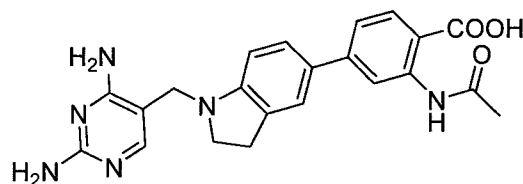
2-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇二甲酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.47 (s, 8H, 額外的質子), 8.47 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.99 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 46

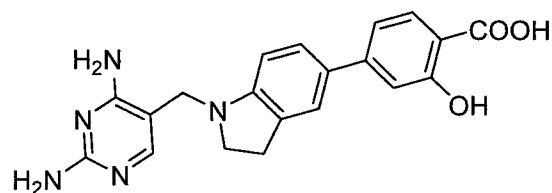
2-乙醯胺基-4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 4H, NH_2), 4.01 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.04 (s, 3H)。

實施例 47

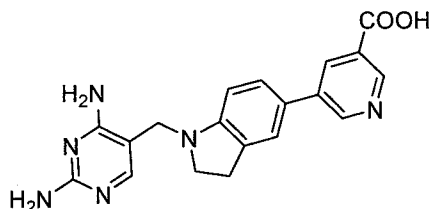
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-2-羥基苯甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.77 (s, 4H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 48

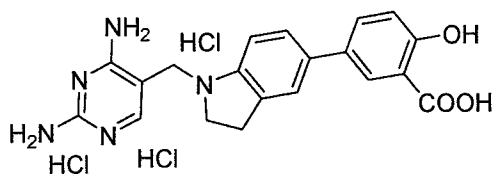
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)菸鹼酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.97 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (s, 2H, NH_2), 6.00 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 49

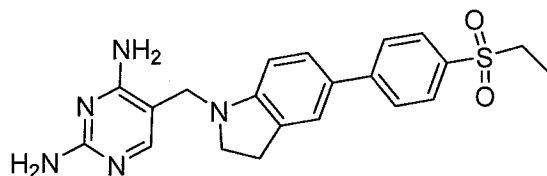
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-2-羥基苯甲酸三鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.04 (s, 1H, -HCl), 11.20 (s, 1H, -OH), 8.41 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H, NH_2), 6.99 (s, 1H, NH_2), 6.72 (s, 1H, NH_2), 6.70 (s, 1H, NH_2), 4.12 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 50

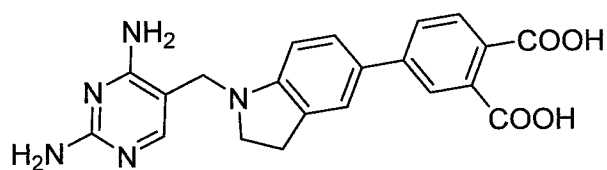
5-((5-(4-(乙基磺醯基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 2H, NH_2), 6.03 (s, 2H, NH_2), 4.03 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 4H), 2.96 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.12 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 51

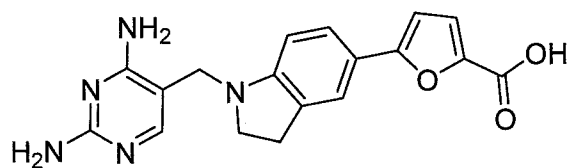
4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)酞酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 2H, NH_2), 7.04 (s, 2H, NH_2), 4.06 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 52

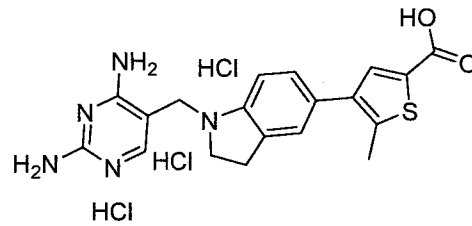
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)呋喃-2-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.97 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 53

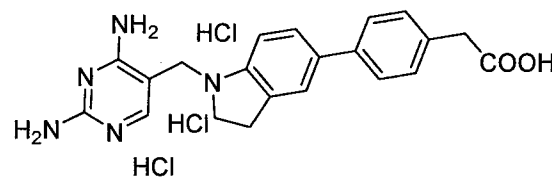
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-5-甲基噻吩-2-甲酸三鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.02 (s, 1H, HCl), 8.41 (s, 1H), 7.73 (s, 2H, NH_2), 7.70 (s, 2H, NH_2), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.31 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H)。

實施例 54

2-(4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)乙酸三鹽酸鹽

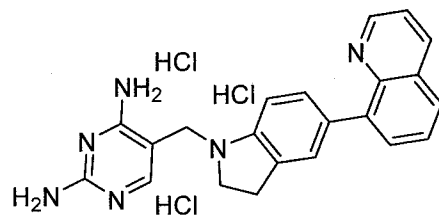


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.50 (s, 1H, -COOH, 寬峰), 8.47 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H), 8.15 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.39 (s, 2H, NH_2), 7.35 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 2H, NH_2), 6.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H, HCl), 4.04 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 55

5-((5-(喹啉-8-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸

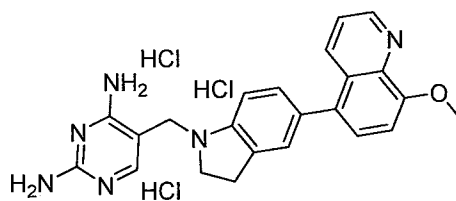
鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.5 (s, 1H, HCl), 9.03 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 4H, NH_2), 7.40 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 3H), 7.33 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 56

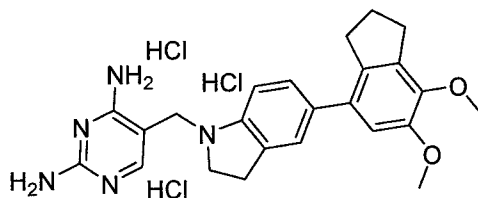
5-((5-(8-甲氧基喹啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.37 (s, 1H, HCl), 9.13 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.89 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 2H, NH_2), 7.23 (s, 2H, NH_2), 7.17 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.24 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 57

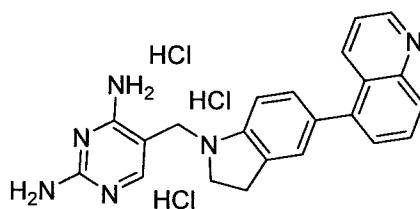
5-((5-(6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.37 (s, 1H, HCl), 8.42 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 4H, NH_2), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.29 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 1.97-1.91 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 58

5-((5-(喹啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽

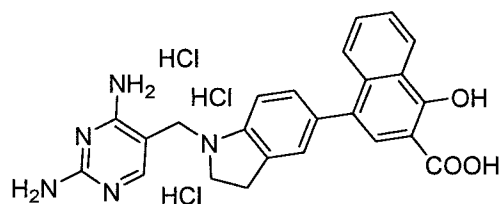


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.11 (s, 1H, HCl), 9.22 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (s, 4H, NH_2), 7.22 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H),

7.20 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 2H),
3.40 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 59

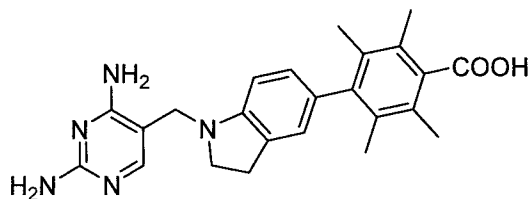
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-1-羥基-2-萘甲酸三鹽酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.30 (s, 1H, -HCl),
11.90 (s, 1H, -OH), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H),
8.37 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.77 (s, 4H,
NH₂), 7.58 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12, 7.10 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$,
1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (t, $J = 16.0\text{Hz}$,
2H), 3.01 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 60

4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-2,3,5,6-四
甲基苯甲酸

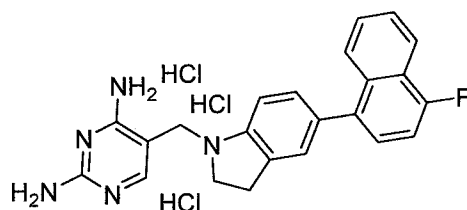


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.71 (s, 1H), 6.76 (d,
 $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (s, 2H, NH₂), 5.88 (s, 2H,

NH₂), 3.97 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.91 (s, 6H)。

實施例 61

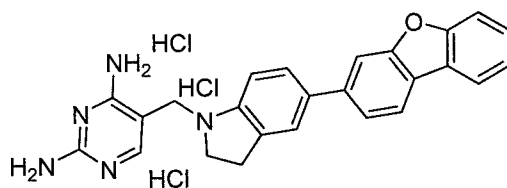
5-((5-(4-氟萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.93 (s, 1H, HCl), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 2H, NH₂), 7.68 (s, 2H, NH₂), 7.40 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.36 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 62

5-((5-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽

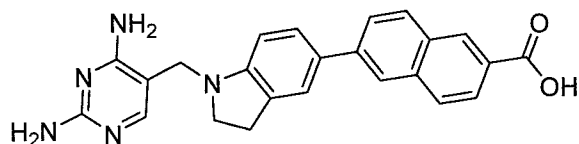


¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H, HCl), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d,

$J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 4H, NH_2), 7.55 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.54 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.34 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 63

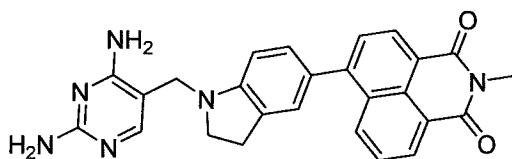
6-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-2-萘甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 64

6-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-2-甲基-1H-苯并[de]異喹啉-1,3(2H)-二酮

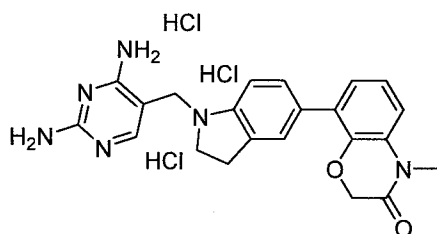


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 8.55 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 8.53 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86

(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.19 (s, 2H, NH_2), 5.89 (s, 2H, NH_2), 4.07 (s, 2H), 3.44 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.68 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 65

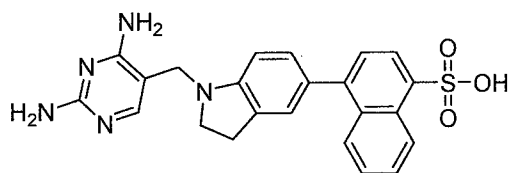
8-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]嘓啉-3(4H)-酮三鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.09 (s, 1H, HCl), 8.41 (s, 1H), 7.73 (s, 2H, NH_2), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 2H, NH_2), 7.19 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 7.02 (t, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J=0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 66

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)萘-1-磺酸

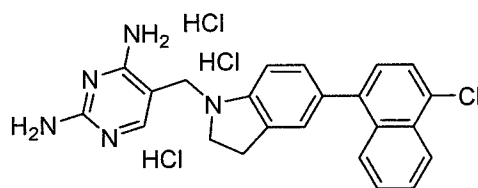


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$,

1H), 8.80 (s, 1H, SO₃H), 7.96 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.33 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 2H, NH₂), 6.95 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.13 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 67

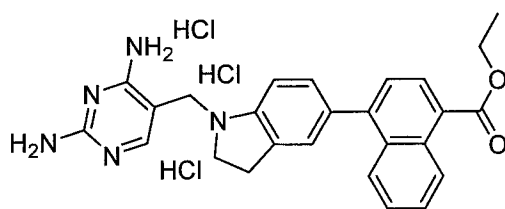
5-((5-(4-氯萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H, HCl), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 4H, NH₂), 7.61 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.13 (q, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 68

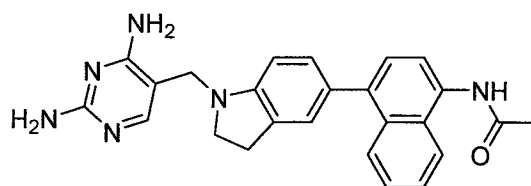
4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸乙酯三鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.0 (s, 1H, HCl), 8.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.0 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 2H, NH_2), 7.68 (s, 2H, NH_2), 7.68 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.41 (q, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.04 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 69

N-(4-(1-((2,4-二胺基嘓啶-5-基)甲基)咪唑啉-5-基)萘-1-基)乙醯胺

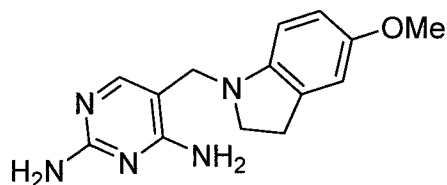


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.93 (s, 1H, -NH), 8.11 (d, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 2H, NH_2), 6.00 (s, 2H, NH_2), 4.03 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.96

(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H)。

實施例 70

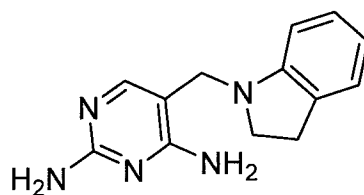
5-((5-甲氧基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.65 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 6.12 (s, 2H, NH_2), 5.84 (s, 2H, NH_2), 3.83 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 71

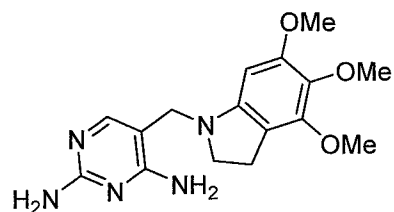
5-(吲哚啉-1-基甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H, NH_2), 6.62-6.69 (m, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 72

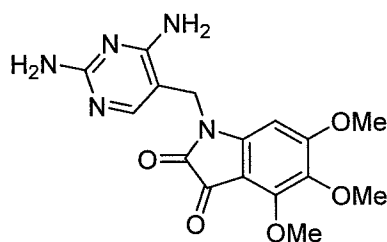
5-((4,5,6-三甲氧基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 7.69 (s, 2H, NH_2), 7.53 (s, 2H, NH_2), 6.25 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.14-2.84 (m, 2H)。

實施例 73

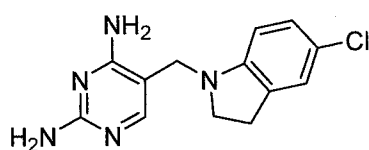
1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)-4,5,6-三甲氧基吲哚啉-2,3-二酮



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 7.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (s, 2H, NH_2), 5.98 (s, 2H, NH_2), 4.60 (s, 2H), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3)。

實施例 74

5-((5-氯吲哚啉-1-基)甲基)嘓啶-2,4-二胺

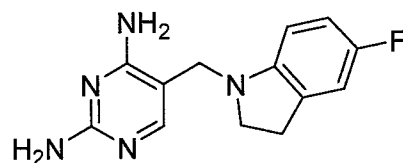


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 7.07 (s,

1H), 7.06 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.91 (s, 2H, NH_2), 3.92 (s, 2H), 3.16 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 75

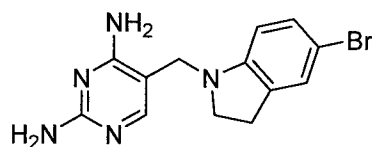
5-((5-氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.65 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.87 (s, 2H), 3.11 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 76

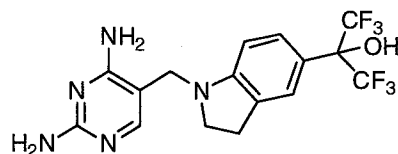
5-((5-溴吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.91 (s, 2H), 3.16 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 77

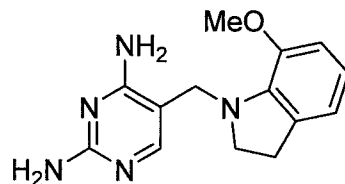
2-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.65 (s, 1H), 7.30(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 2.90(t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.64 (s, 1H)。

實施例 78

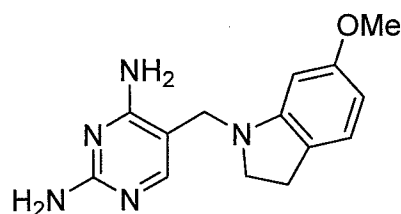
5-((7-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘓啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.5 (s, 1H, NH_2), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.4 (s, 2H), 6.83-6.74 (m, 1H, 2H, NH_2), 4.20(s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 79

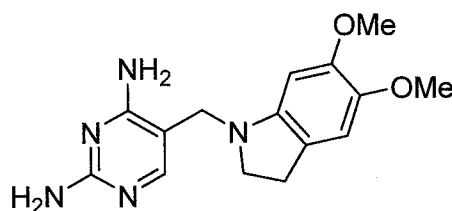
5-((6-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘓啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.8 (s, 1H, NH_2), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 2H, NH_2), 6.96 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H, NH_2), 6.22-6.20 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 28\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 16\text{Hz}$, 2H)。

實施例 80

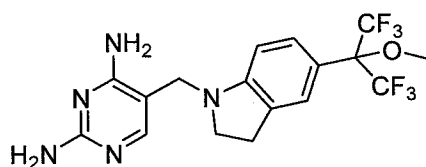
5-((5,6-二甲氧基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.86 (s, 2H, NH_2), 3.87 (s, 2H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.89 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H), 2.73 (t, $J = 2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 81

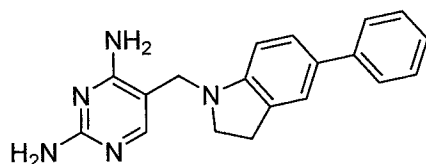
5-((5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.66 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (t, $J = 1\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 82

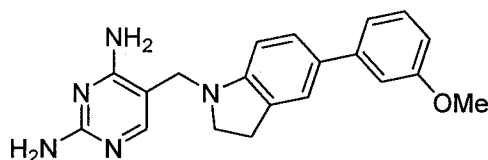
5-((5-苯基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.33 (m, 4.0H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.20 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 83

5-((5-(3-甲氧基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

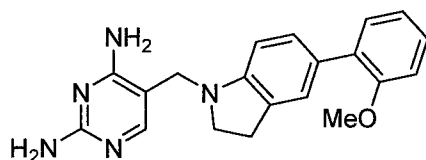


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 2H,

OCH₃), 3.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 2 Hz, 2H)。

實施例 84

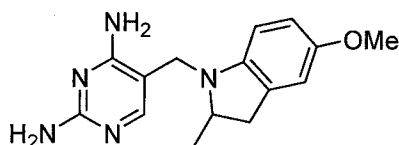
5-((5-(2-甲氧基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.8 (s, 1H, NH₂), 7.71 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 2H, NH₂), 5.76 (s, 1H, NH₂), 4.01 (s, 2H), 3.74 (s, 2H, OCH₃), 3.29 (t, *J* = 0.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H)。

實施例 85

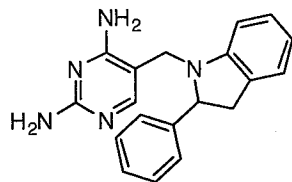
5-((5-甲氧基-2-甲基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.50 (s, 1H, NH₂), 8.20 (s, 1H, NH₂), 7.80 (s, 1H), 7.54 (s, 寬峰, 2H, NH₂), 6.76 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃)。

實施例 86

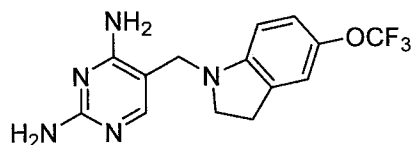
5-((5-甲氧基-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 2H, NH_2), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.71 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.61 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.88 (s, 1H)。

實施例 87

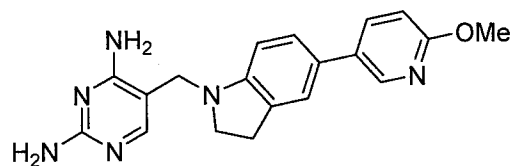
5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 11.50 (s, 1H, NH_2), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 2H, NH_2), 7.43 (s, 1H, NH_2), 7.08 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H); ESI-MS(m/z): 326.05 (50%) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; UPLC純度: 93.22% (3.11 min)

實施例 88

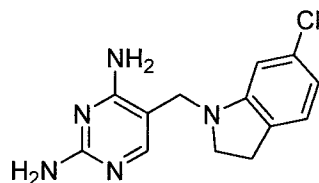
5-((5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.08 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, NH_2), 5.90 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (t, $J = 0.4\text{ Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)。

實施例 89

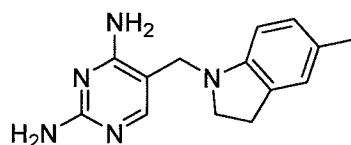
5-((6-氯咪唑啉-1-基)甲基)咪唑啉-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 3.94 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 2.82 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H)。

實施例 90

5-((5-甲基咪唑啉-1-基)甲基)咪唑啉-2,4-二胺

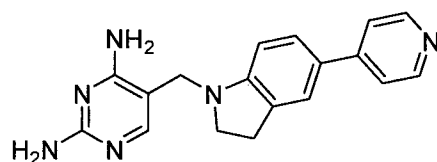


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 6.88 (s,

1H), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 2H, NH₂), 5.91 (s, 2H, NH₂), 3.86 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.18 (s, 3H)。

實施例 91

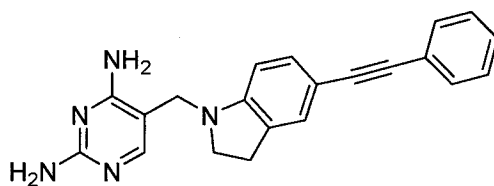
5-((5-(吡啶-4-基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.50 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H) 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H) 6.78 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH₂), 5.87 (s, 2H, NH₂), 4.03 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 92

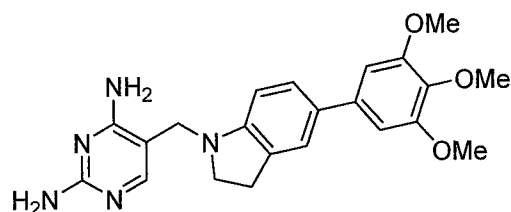
5-((5-(苯基乙炔基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.48 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, NH₂), 5.87 (s, 2H, NH₂), 4.00 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 93

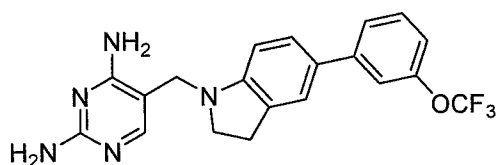
5-((5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.21 (s, 2H, NH_2), 5.92 (s, 2H, NH_2), 3.98 (s, 2H), 3.84 (s, 6.0H, $-\text{OCH}_3$), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 94

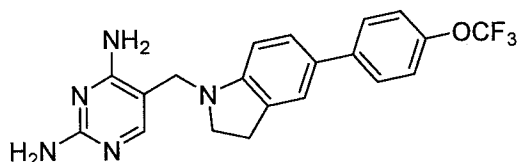
5-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 2H, NH_2), 5.96 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 95

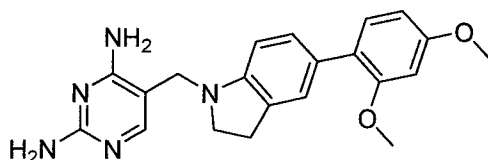
5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.35 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 4.0H), 6.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.99 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 96

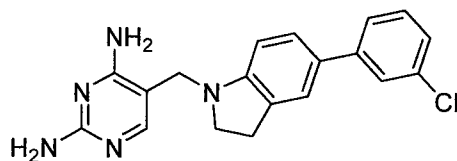
5-((5-(2,4-二甲氧基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 97

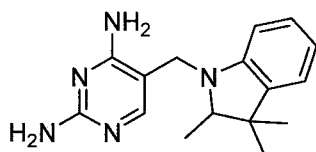
5-((5-(3-氯苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H, NH_2), 5.76 (s, 2H, NH_2), 4.0 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 98

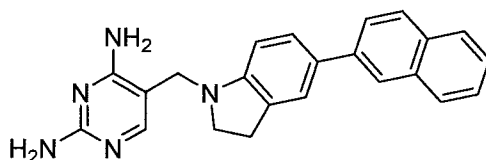
5-((2,3,3-三甲基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.80 (s, 2H, NH_2), 7.59 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.66 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 2H, NH_2), 4.05 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 1.2 (s, 3H)，註：發現額外的質子，因為異構物的可能性。

實施例 99

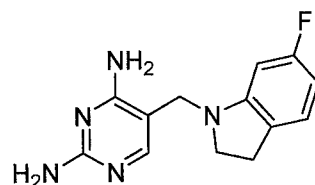
5-((5-(萘-2-基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, NH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2), 4.01 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 100

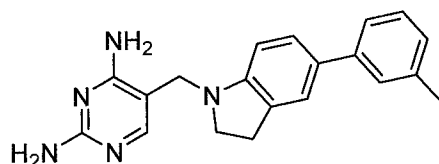
5-((6-氟吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.65 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.88 (s, 2H, NH_2), 3.94 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 101

5-((5-(間甲苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

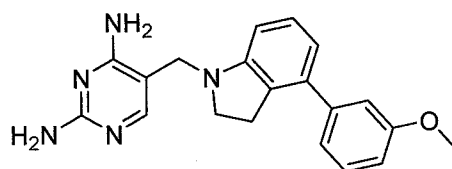


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67(m, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.26(m, 5H), 7.10(m, 1H), 6.76-6.74(m, 1H), 6.18-6.15(m, 2H), 5.86-5.85(m, 2H), 3.97(s, 2H), 3.19(m, 2H),

2.91(m, 2H), 2.32(s, 3H)。

實施例 102

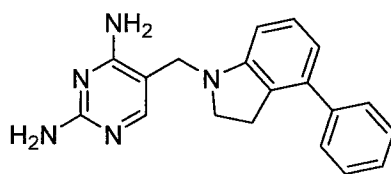
5-((4-(3-甲氧基苯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67(s, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 7.02-7.0(m, 1H), 6.97-6.96(m, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.72-6.70(m, 2H), 6.23(s, 2H), 5.95(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.11(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.91(t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 103

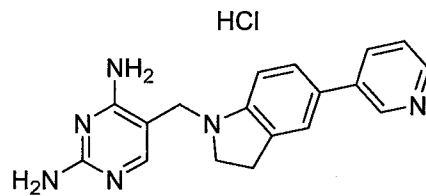
5-((4-苯基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67(s, 1H), 7.46-7.41(m, 4H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.15-7.11(m, 1H), 6.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.22(s, 2H), 5.94(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.95-2.90(m, 2H)。

實施例 104

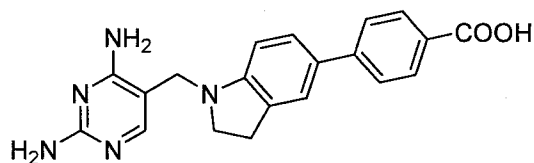
5-((5-(吡啶-3-基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.01(bs, 1H), 9.11(s, 1H), 8.71-8.68(m, 2H), 8.43(s, 1H), 7.98-7.95(m, 1H), 7.70-7.59(m, 5H), 6.79(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.11(s, 2H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.17-3.06(m, 2H)。

實施例 105

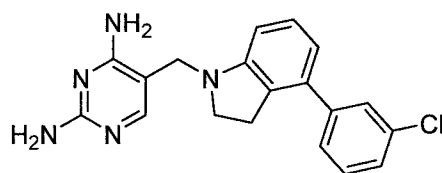
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)苯甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.82(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.67(s, 1H), 7.43-7.33(m, 4H), 6.75(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.13(s, 2H), 5.86(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.20-3.16(m, 2H), 2.93-2.91(m, 2H)。

實施例 106

5-((4-(3-氯苯基)吡咯啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

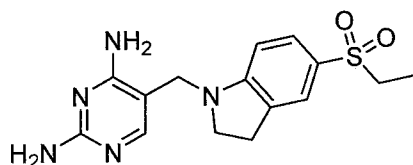


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.67(s, 1H), 7.48-7.40(m, 4H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.75-6.71(m, 2H), 6.23(s, 2H),

5.94(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.15-3.11(m, 2H), 2.95-2.93(m, 2H)。

實施例 107

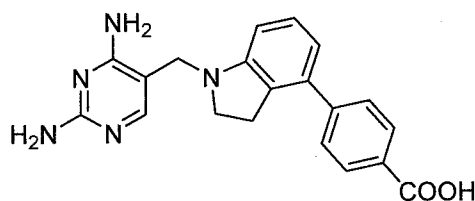
5-((5-(乙基磺醯基)吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.63(s, 1H), 7.48-7.46(m, 1H), 7.40(s, 1H), 6.74(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.17(s, 2H), 5.88(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.41-3.36(m, 2H), 3.13-3.08(m, 2H), 2.99-2.94(m, 2H), 1.07(t, $J=7.40$, 3H)。

實施例 108

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-4-基)苯甲酸

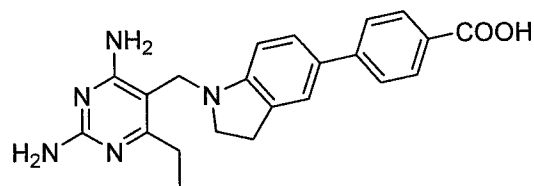


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.93-7.91(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.74-6.71(m, 2H), 6.14(s, 2H), 5.87(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.96-2.92(m, 2H)。

實施例 109

4-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)苯

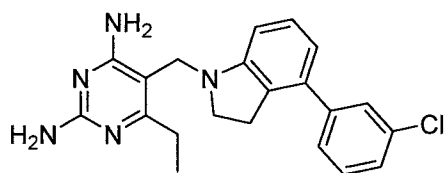
甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.83-7.81(m, 2H), 7.43-7.34(m, 4H), 6.78-6.76(m, 1H), 6.04(s, 2H), 5.78(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.3-3.28(m, 2H), 3.16-3.14(m, 2H), 2.88(m, 2H), 1.10(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

實施例 110

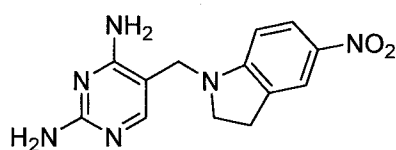
5-((4-(3-氯苯基)吲哚啉-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.48-7.41(m, 4H), 7.16-7.14(m, 1H), 6.77-6.71(m, 1H), 6.03(s, 2H), 5.76(s, 2H), 3.18-3.09(m, 4H), 2.91-2.87(m, 2H), 1.11(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

實施例 111

5-((5-硝基吲哚啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

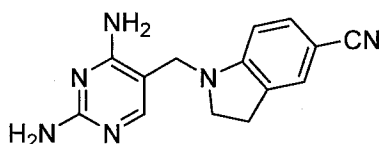


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.0-7.95(m, 1H), 7.83(m, 1H), 7.63(s, 1H), 6.68(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.25(s, 2H), 5.94(s,

2H), 4.20(s, 2H), 3.55-3.51(m, 2H), 3.04-2.99(m, 2H)。

實施例 112

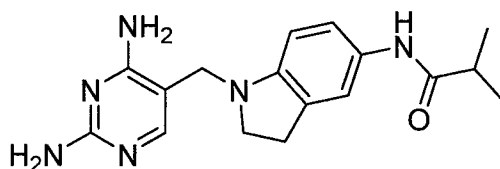
1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-甲腈



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.95(s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.40(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.20(s, 2H), 3.45-3.41(m, 2H), 3.07-3.03(m, 2H)。

實施例 113

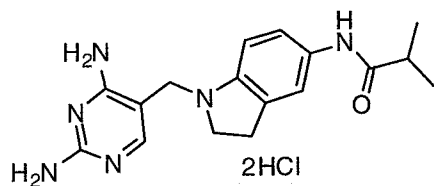
N-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)異丁醯胺



^1H NMR (DMSO- d_6) : 9.49 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.08 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2. (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

實施例 114

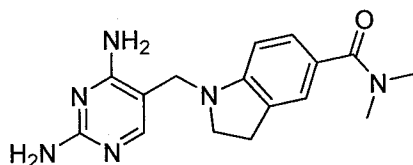
N-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)異丁醯胺
鹽酸鹽



$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) : 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.24-7.22 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.6 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.2 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

實施例 115

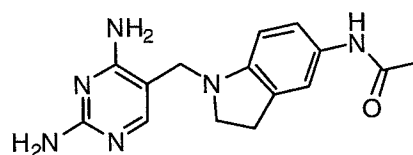
1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-N,N-二甲基吲哚啉-5-甲醯胺



$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) : 7.65 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.13 (bs, 2H), 5.68 (bs, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)。

實施例 116

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)乙醯胺

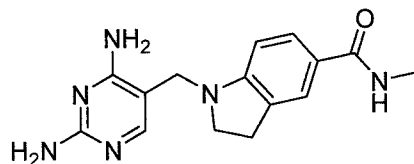


$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) : 9.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d,

$J = 2$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (bs, 2H), 5.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)。

實施例 117

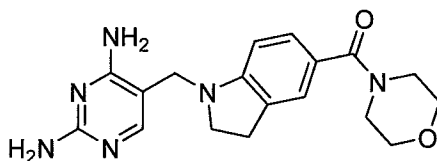
1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)-N-甲基吲哚啉-5-甲醯胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.04-8.03 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.2-6.19 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H)。

實施例 118

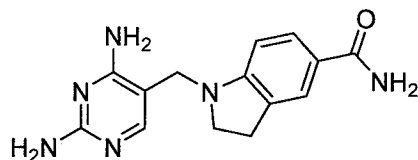
(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)(N-咪啉基)甲醯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 7.65 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.13 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

實施例 119

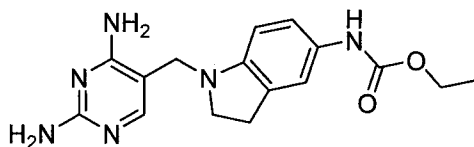
1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-甲醯胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.80 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H)。

實施例 120

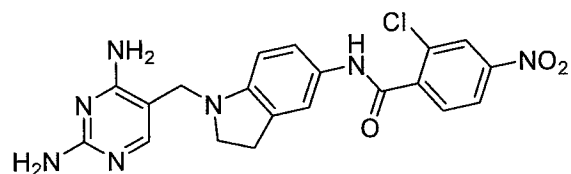
(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)胺甲酸乙酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.1 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.8 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

實施例 121

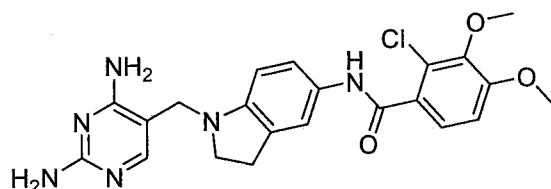
2-氯-N-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-4-硝基苯甲醯胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)。

實施例 122

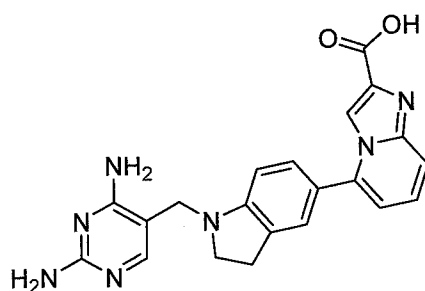
2-氯-N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-3,4-二甲氧基苯甲醯胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)。

實施例 123

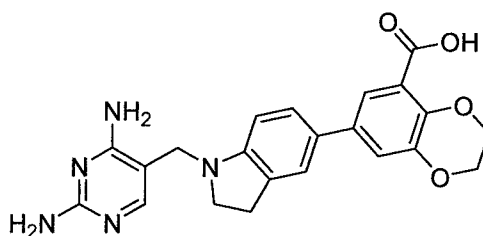
5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸



$^1\text{HNMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{DCl}$) : 8.50 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.475 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.11-1.95 (s, 2H)。

實施例 124

7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲噪啞-5-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二奧辛-5-甲酸

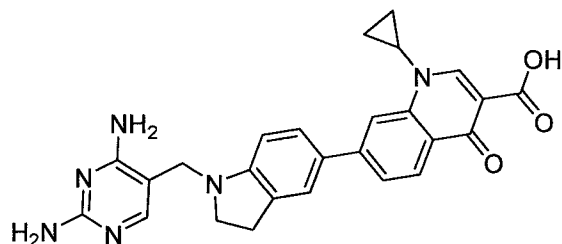


$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD) : 7.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

實施例 125

環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲噪啞-5-基)-4-

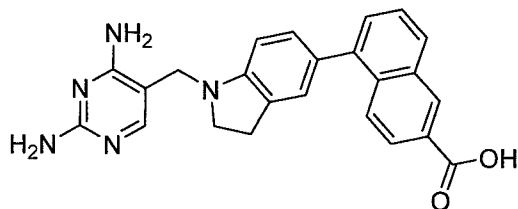
側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{HCl}$): 9.17 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)。

實施例 126

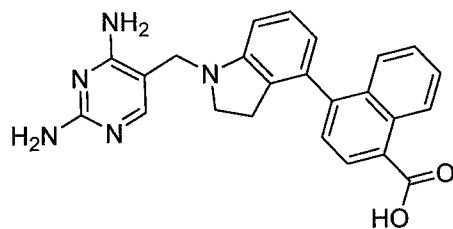
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-2-萘甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (s, 2H, NH_2), 5.92 (s, 2H, NH_2), 4.03 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 0.4$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 16.0$ Hz, 2H)。

實施例 127

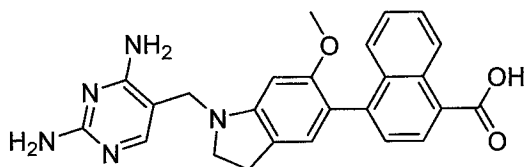
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-4-基)-1-萘甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.95 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H, NH_2), 5.85 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.09 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 128

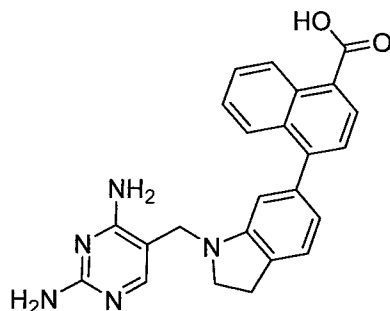
4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-6-甲氧基吲哚啉-5-基)-1-萘甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.90 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.23 (s, 2H, NH_2), 5.94 (s, 2H, NH_2), 4.09 (s, 2H), 3.54 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.23 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 129

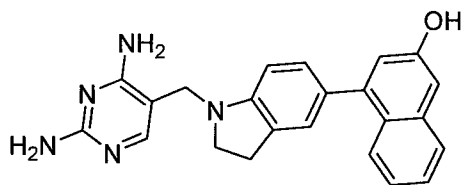
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-6-基)-1-萘甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.95 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 2H, NH_2), 7.17 (s, 2H, NH_2), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 130

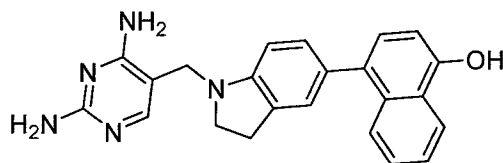
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)萘-2-醇



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.76 (s, 1H, -OH), 8.14 (s, 2H, NH_2), 7.73 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.14 (s, 2H, NH_2), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.10 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 131

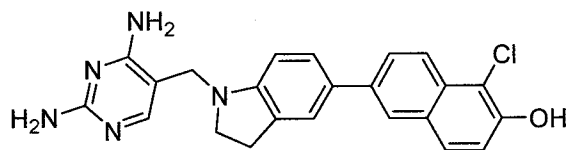
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)萘-1-醇



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.12 (s, 1H, -OH), 8.20 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 2H, NH_2), 6.44 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 132

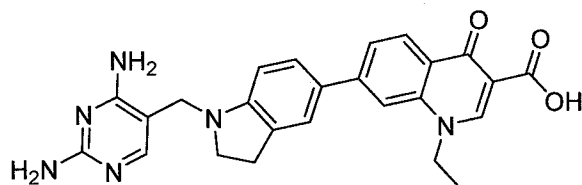
1-氯-6-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)萘-2-醇



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.20 (s, 1H, -OH), 8.50 (s, 2H, NH_2), 8.04 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 2H, NH_2), 4.00 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 133

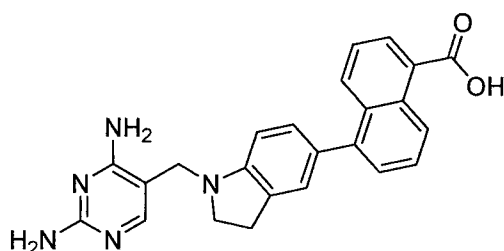
7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.48 (s, 1H, -COOH), 9.07 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 2H, NH_2), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H, NH_2), 4.12 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 1.46 (t, $J = 14.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 134

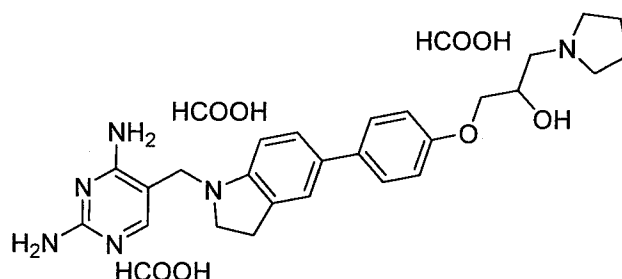
5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 2H, NH_2), 6.29 (s, 2H, NH_2), 4.05 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 135

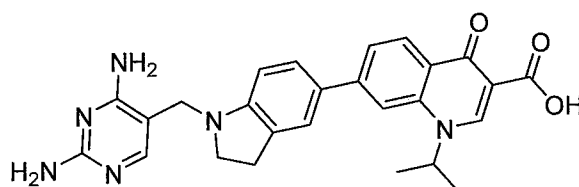
1-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)苯氧基)-3-(吡咯啉-1-基)丙-2-醇三甲酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.33 (s_(br), 3H, -COOH), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, $H = 8.4$ Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.23 (s_(br), 2H), 5.99 (s_(br), 2H), 3.99-3.87 (m, 7H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H), 1.74-1.72 (m, 4H)。

實施例 136

7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-1-異丙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

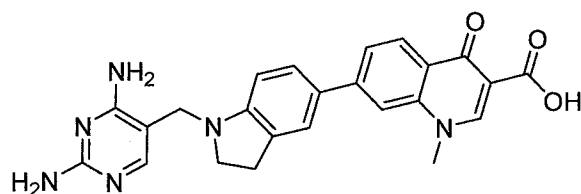


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.43 (s, 1H, -COOH), 8.87 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

7.10(s, 2H, NH₂), 6.80 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.62 (s, 2H, NH₂), 5.51 (t, *J* = 12.8Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 0.4Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 3.2Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.4Hz, 6H)。

實施例 137

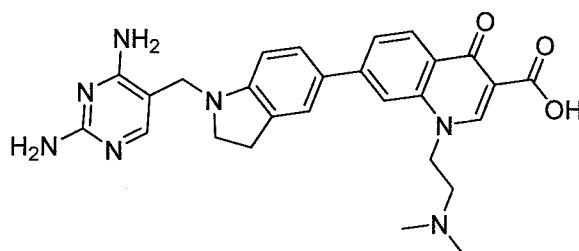
7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 15.43 (s, 1H, -COOH), 9.05 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.11 (s, 2H, NH₂), 6.97 (s, 2H, NH₂), 6.80 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.36 (t, *J* = 0.4Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 0.4Hz, 2H)。

實施例 138

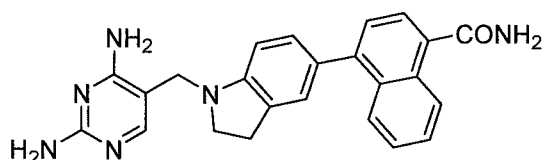
7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



^1H NMR (CD_3COOD , 400 MHz) δ : 9.21 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.88m (s, 2H, NH₂), 5.16 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 3.14 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.09 (s, 6H)。

實施例 139

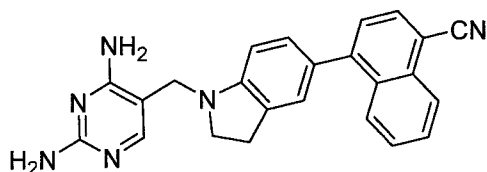
4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-1-萘醯胺



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.42 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.88m (s, 2H, NH₂), 4.02 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 140

4-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-1-萘甲腈

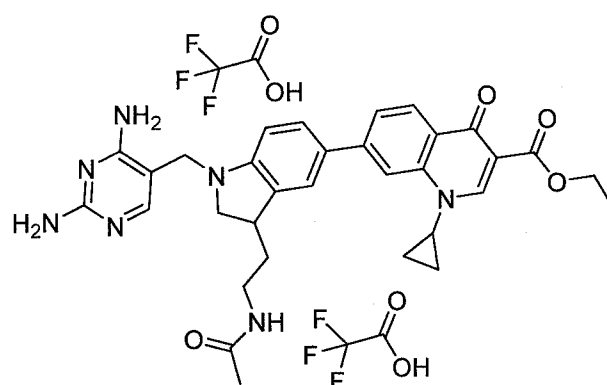


^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8.19-8.17 (dd, $J =$

0.4Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.88 (s, 2H, NH₂), 4.06 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 141

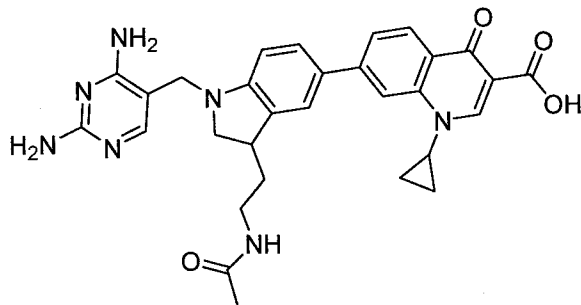
7-(3-(2-乙醯胺基乙基)-1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-環丙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H, -NH), 8.52 (s, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 8.15 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.88 (s, 2H, NH₂), 4.23 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.30 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 3.17 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51-2.449 (q, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.31-1.13 (q, 4H)。

實施例 142

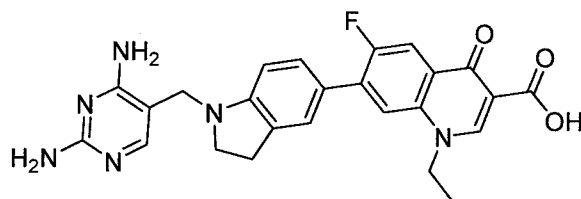
7-(3-(2-乙醯胺基乙基)-1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-環丙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H, -NH), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 2H), 6.83 (s, 1H),), 6.16 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.13 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.96-3.64 (m, 4H), 3.45 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 1.79 (s, 3H) 1.63-1.05 (m, 2H)。

實施例 143

7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-乙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

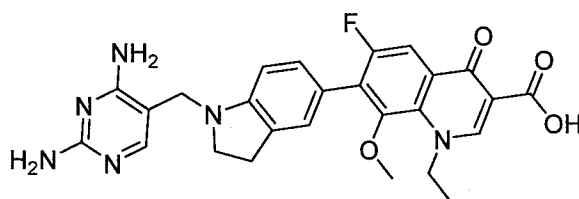


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 15.13 (s, 1H, -COOH), 9.08 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (s, 3H), 7.48 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 2H, NH_2), 4.72, 4.68 (dd, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, J

=14.4 Hz, 3H)。

實施例 144

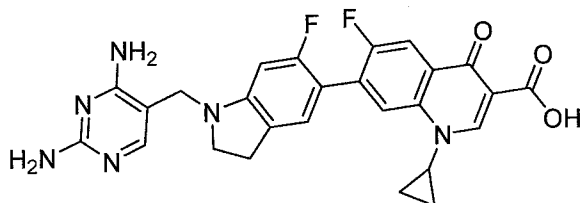
7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-乙基-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.95 (s, 1H, -COOH), 8.91 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (s, 2H, -NH₂), 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 2H, NH₂), 6.82 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.76, 4.71 (q, $J = 13.6\text{ Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (t, $J = 0.4\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J = 0.4\text{ Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 0.4\text{ Hz}$, 3H)。

實施例 145

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)-6-氟吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

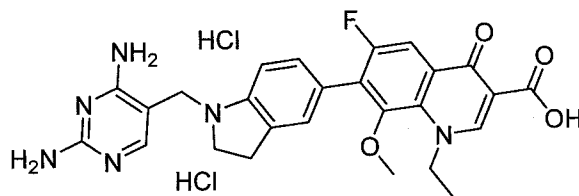


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.90 (s, 1H, -COOH), 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (s, 2H, -NH₂), 8.10 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 2H,

-NH₂), 7.28 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.3-1.2 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 4H)。

實施例 146

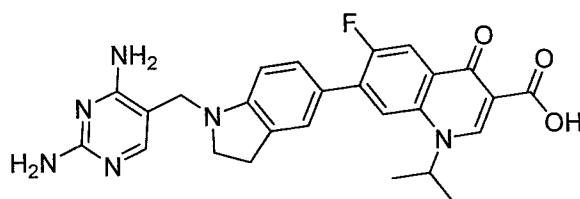
7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-乙基-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.49 (s, 1H, -COOH), 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 2H, -NH₂), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.71, 4.66 (q, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.39 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 147

7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-1-異丙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

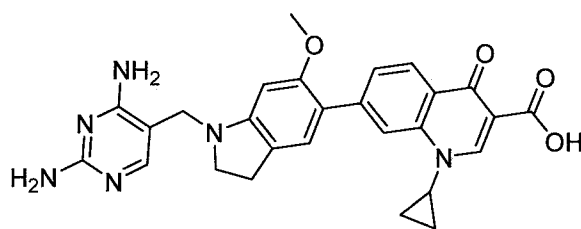


¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 15.12 (s, 1H,

-COOH), 8.89 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.14 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 2H, -NH₂), 7.70 (s, 2H), 7.17 (s, 2H, NH₂), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.40 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 1.58 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H)。

實施例 148

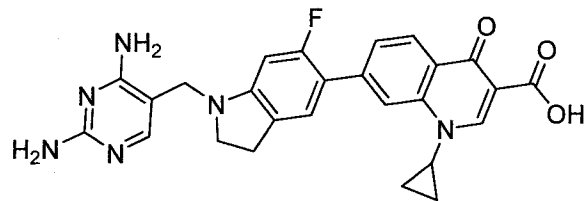
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-6-甲氧基吡啶啉-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 15.31 (s, 1H, -COOH), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 2H, -NH₂), 7.78 (s, 2H, NH₂), 7.26 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 3.36 (t, $J = 2.8\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.34 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.30 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 149

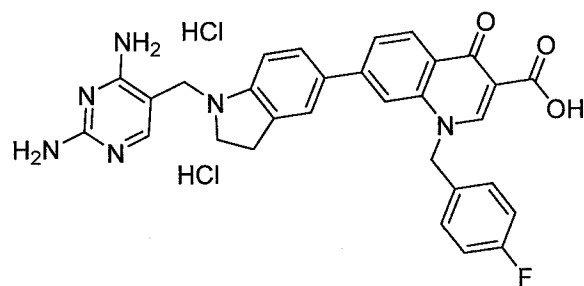
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-6-氟吡啶啉-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.20 (s, 1H, -COOH), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 2H, -NH₂), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 2H, NH₂), 6.73 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 1.31 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 150

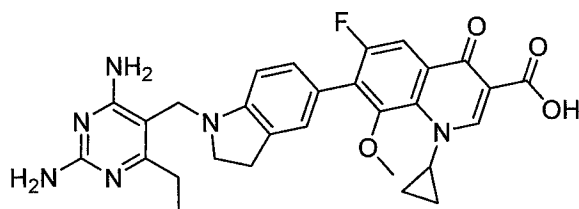
7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.04 (s, 1H, -COOH), 9.21 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.75 (s, 2H, -NH₂), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 2H, NH₂), 7.20 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.36 (t, $J = 16.8\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 151

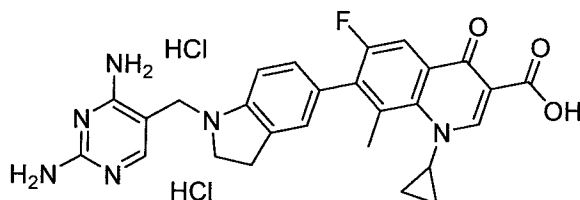
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.78 (s, 1H, NH_2), 12.26 (s, 1H, -COOH), 8.79 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 2H, - NH_2), 7.63 (s, 1H, NH_2), 7.24 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.33 (q, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.88 (t, $J = 15.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-0.89 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 4H)。

實施例 152

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)-6-氟-8-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽

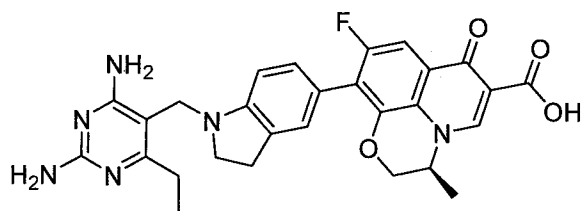


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H, -COOH), 8.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 2H, NH_2), 7.78 (s, 2H, - NH_2), 7.37 (s, 1H), 7.13 (s,

1H), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H, -CH₃), 3.35 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 1.24 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.03 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 153

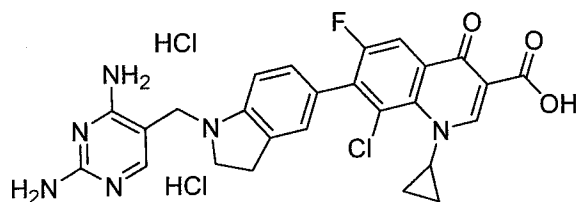
(S)-10-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]嘔啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 15.01 (s, 1H, -COOH), 9.06 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 2H, NH₂), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 2H, -NH₂), 6.84 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 4.30 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 1.46 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 154

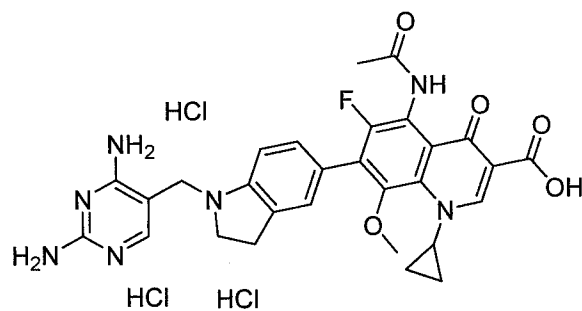
8-氯-1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.98 (s, 1H, -COOH), 8.92 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 2H, NH_2), 7.16 (s, 2H, - NH_2), 7.04 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 1.24 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 1.16 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 155

5-乙醯胺基-1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸三鹽酸鹽

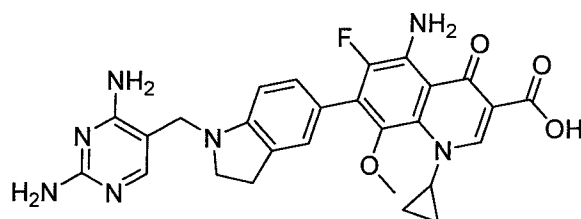


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H, -COOH), 10.09 (s, 1H, -NH), 8.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.39 (s, 2H, - NH_2), 7.13 (s, 2H, NH_2), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 3H, - OCH_3), 4.02 (s, 2H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 0.4\text{Hz}$,

2H), 2.11 (s, 3H), 1.04, 1.01 (q, J = 4.4 Hz, 4H)。

實施例 156

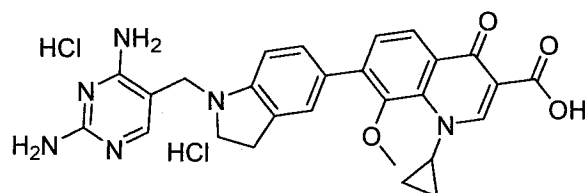
5-胺基-1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.68 (s, 1H, -COOH), 8.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.6 (s_(br), 2H, -NH₂), 7.29-7.19 (m, 5H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 5H), 3.00 (t, 2H, J = 8 Hz), 1.04, 1.01 (m, 4H)。

實施例 157

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽

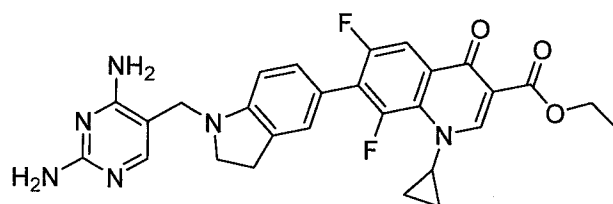


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.36 (s_(br), 1H, -COOH), 8.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.65-7.21 (m, 6H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 5H), 3.05-3.01 (t, 2H, J = 3.2

Hz), 1.23-1.18 (m, 4H)。

實施例 158

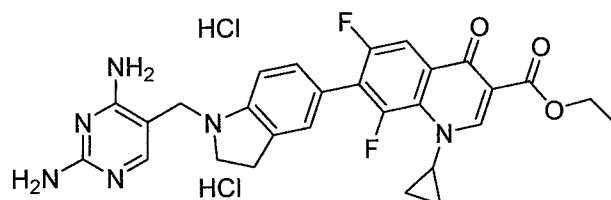
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.83 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 4H, $-\text{NH}_2$), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.20 (q, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.04 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.31 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J = 0.4\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.18 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H)。

實施例 159

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯二鹽酸鹽

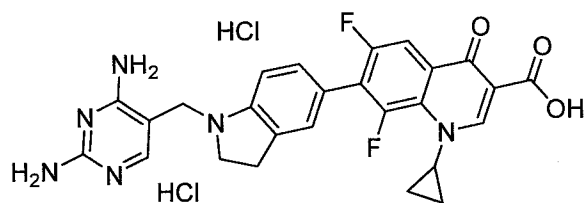


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.21 (s, 2H, HCl), 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.56 (s, 4H, $-\text{NH}_2$), 7.19 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21

(q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H)。

實施例 160

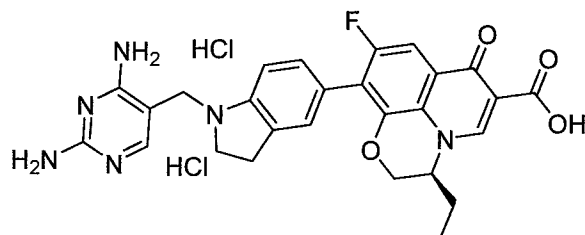
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.23 (s_(br), 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.42 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.03 (t, 2H, J = 8 Hz), 1.26-1.15 (m, 4H)。

實施例 161

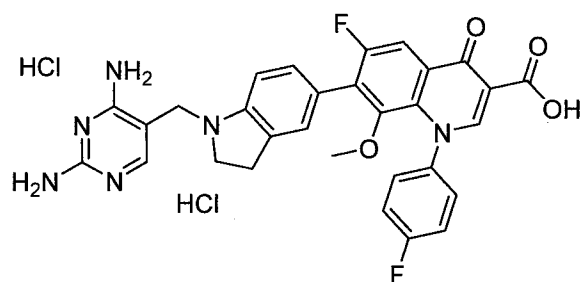
(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-3-乙基-9-氟-7-側氧基-2,3-二氫-[1,4]吡啶并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸二鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.15 (s_(br), 1H, -COOH), 9.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.67 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.35 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 8 Hz), 1.88-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H)。

實施例 162

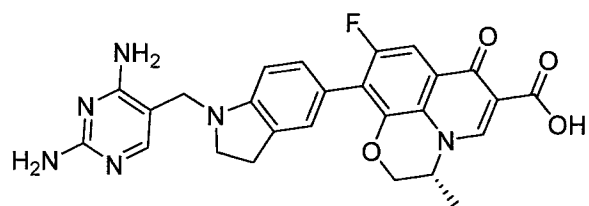
7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-1-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸二鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.15 (s_(br), 1H, -COOH), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.77-7.58 (m, 6H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.97 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.69 (s, 3H)。

實施例 163

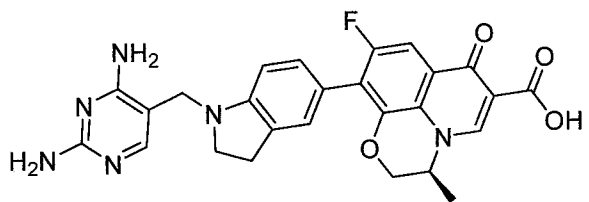
(R)-10-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]噁吡啶并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.59 ($s_{(br)}$, 1H, -COOH), 9.08(s , 1H), 7.99 (s , 1H), 7.88-7.85 (m , 1H), 7.34-7.32 (m , 2H), 6.87 (d , $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.84-4.81(m , 1H), 4.53-4.50 (m , 2H), 4.20-4.18 (m , 2H), 3.36-3.34 (m , 2H), 3.09-3.03 (m , 2H), 1.66 (d , $J = 6$ Hz, 3H)。

實施例 164

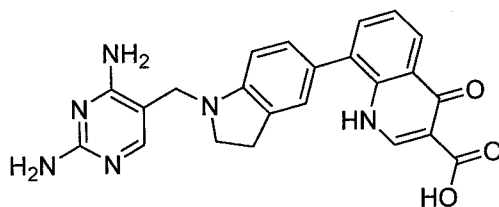
(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-[1,4]喹啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.08 ($s_{(br)}$, 1H, -COOH), 9.05(s , 1H), 7.70-7.67 (m , 2H), 7.20-7.16 (m , 2H), 6.78 (d , $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.15 ($s_{(br)}$, 2H), 5.87 ($s_{(br)}$, 2H), 4.98-4.95 (m , 1H), 4.53-4.50 (m , 1H), 4.40-4.37 (m , 1H), 4.02 (s , 2H), 3.28-3.24 (m , 2H), 2.95-2.89 (m , 2H), 1.48 (d , $J = 6.4$ Hz, 3H)。

實施例 165

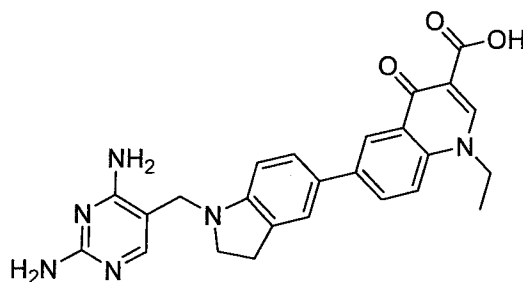
8-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.31 ($s_{(br)}$, 1H, -COOH), 12.07 ($s_{(br)}$, 2H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.10-7.61 (m, 5H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H)。

實施例 166

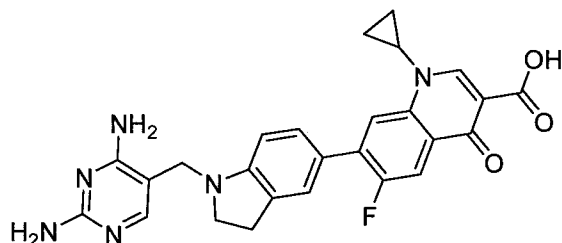
6-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 15.36 ($s_{(br)}$, 1H, -COOH), 12.07 ($s_{(br)}$, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.08-7.31 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實施例 167

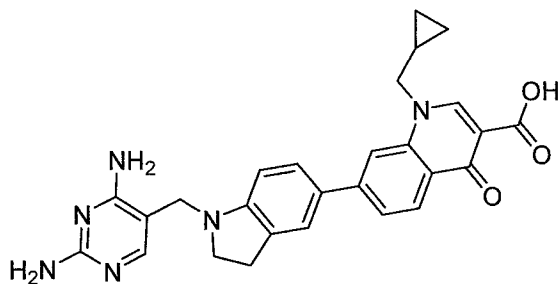
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-
6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 14.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實施例 168

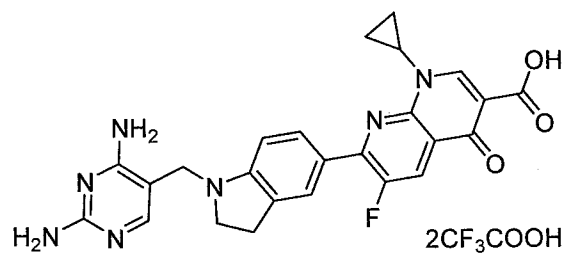
1-(環丙基甲基)-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-
5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{HCl}$): 9.42 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.87-7.8 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 0.85-0.8 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H)。

實施例 169

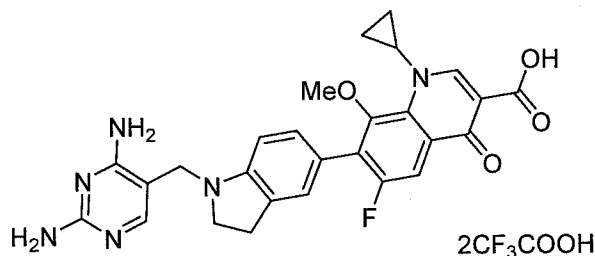
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-嗟啶-3-甲酸雙2,2,2-三氟乙酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 14.7 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.2-8.0 (m, 2H), 7.9-7.7 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H), 1.24-1.1 (m, 4H)。

實施例 170

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啶-3-甲酸雙2,2,2-三氟乙酸

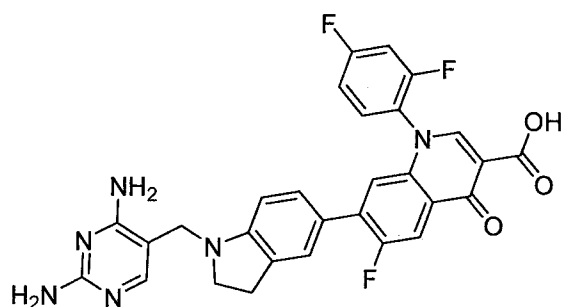


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 14.8 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.73-7.22 (m, 4H), 6.8 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.4

(s, 3H), 3.04-3.0 (m, 2H), 1.26- 1.11 (m, 4H)。

實施例 171

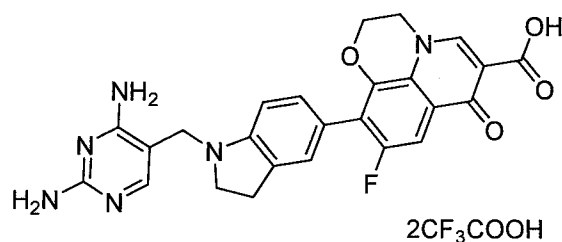
7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 14.6 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 8.0-7.96 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46-7.04 (m, 3H), 6.97-6.7(m, 3H), 4.04 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 8$ Hz, 2H)。

實施例 172

10-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]喹啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸雙2,2,2-三氟乙酸

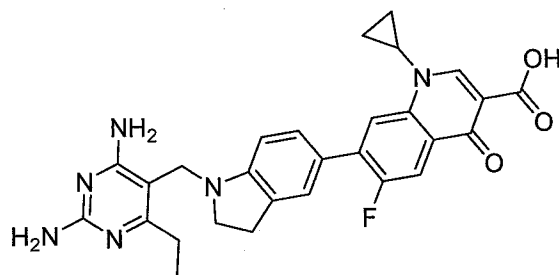


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 15.11 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.72-7.52 (m, 5H), 7.2-7.12 (m, 2H),

6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.01-.2.94 (m, 2H)。

實施例 173

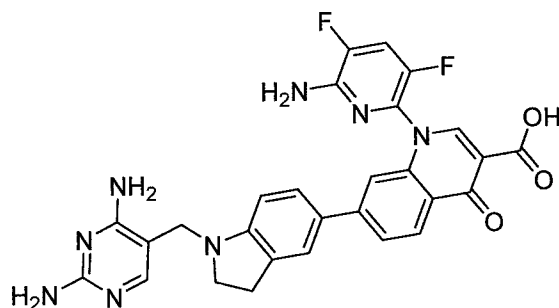
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



^1H NMR (DMSO- d_6) : 14.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.96(m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.33-1.24(m, 4H), 1.12(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實施例 174

1-(6-胺基-3,5-二氟吡啶-2-基)-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

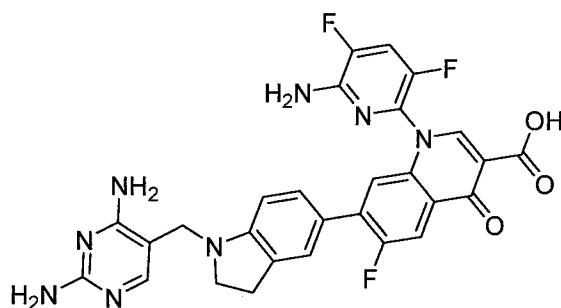


^1H NMR (DMSO- d_6) : 14.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.4 (d,

$J = 8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.07 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.92 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.38 (m, 2H), 7.28-7.05 (m, 1H), 6.98-6.68 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$)。

實施例 175

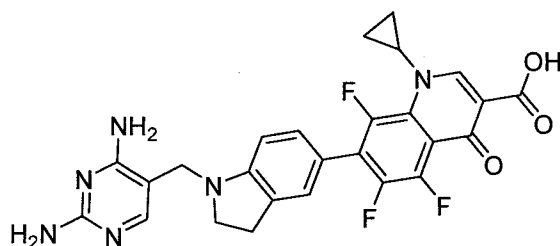
1-(6-胺基-3,5-二氟吡啶-2-基)-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) : 14.58 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.05 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$)。

實施例 176

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-5,6,8-三氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

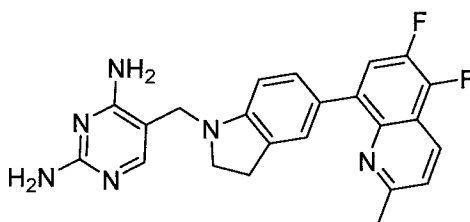


$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) : 14.69 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.72-

7.64 (m, 1H), 7.26-7.2 (m, 2H), 6.83-6.36 (m, 5H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.07-2.97(m, 2H), 1.28-1.08(m, 4H)。

實施例 177

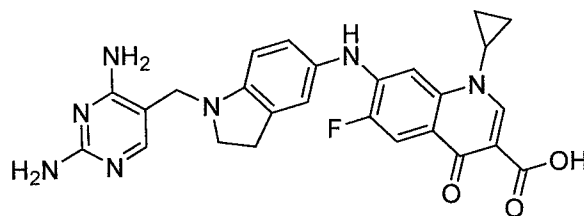
5-((5-(6,7-二氟-2-甲基喹啉-8-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75-7.7 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.15 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

實施例 178

1-環丙基-7-((1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)胺基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

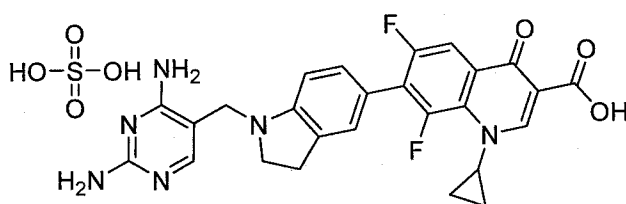


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 15.56 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.85(m, 2H), 3.95(s, 2H), 3.6(m, 1H), 2.91 (t, $J = 8. \text{Hz}$, 1H), 1.15-1.07 (m, 4H)。

實施例 179

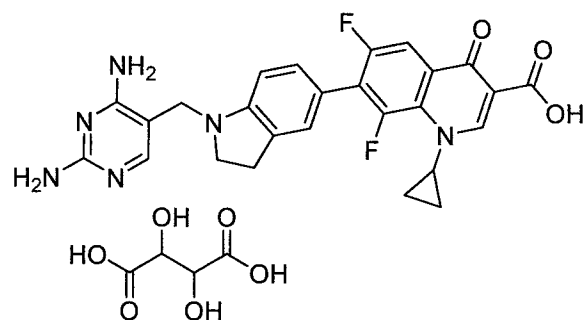
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸化合物與硫酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.67 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.55 (s, 2H, NH_2), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 6.78 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.40 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.25 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.18 (t, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 2H)。

實施例 180

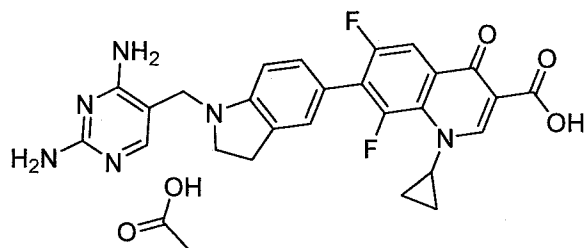
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸化合物與2,3-二羥基丁二酸



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.62 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (s, 2H, NH_2), 7.14 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 6.87 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.20 (s, 2H, -OH), 3.00 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 1.24 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 181

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸化合物與乙酸

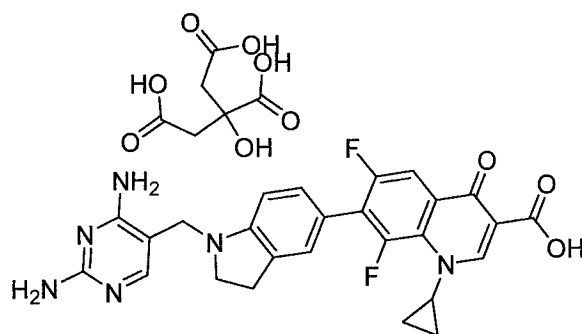


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.60 (s, 1H, -COOH), 11.86 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 2H, NH_2), 7.35 (s, 2H), 7.25 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 6.80 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.15

(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 182

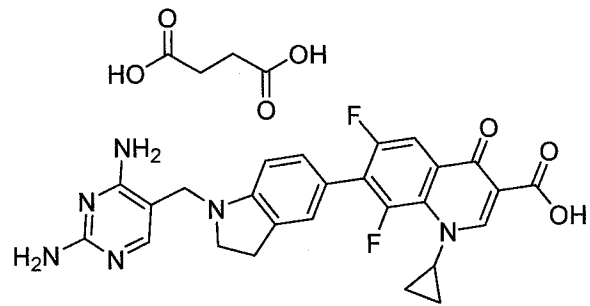
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸化合物與2-羥基丙烷-1,2,3-三羧酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.60 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H, NH_2), 7.22 (s, 2H, NH_2), 6.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.09 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.02 (s, 1H, -OH), 3.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.18 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 183

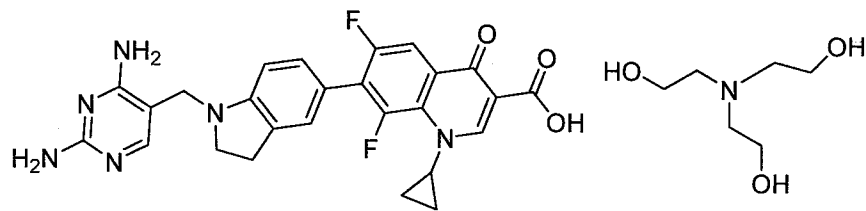
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸化合物與丁二酸



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.61 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.09 (s, 2H, NH_2), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 2H, - NH_2), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 4H), 1.39 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.37 (s, 2H)。

實施例 184

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸 2,2',2''-氨基三(乙-1-醇)

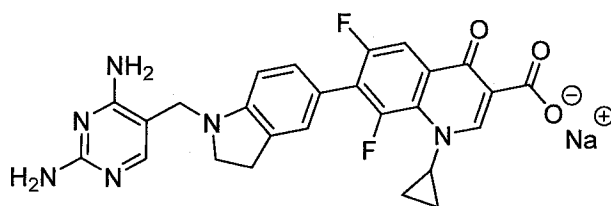


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14.60 (s, 1H, -COOH), 8.77 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.29 (s, 2H, - NH_2), 5.17 (s, 2H, - NH_2), 4.61 (s, 3H, -OH), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.55 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 6H), 3.28 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H),

2.98 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.52 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 6H), 1.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 185

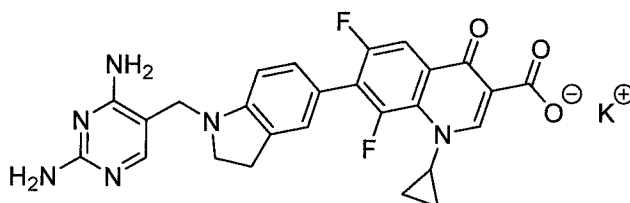
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鈉



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.59 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.88 (s, 2H, NH₂), 4.03 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.11 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.05 (s, 2H)。

實施例 186

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鉀

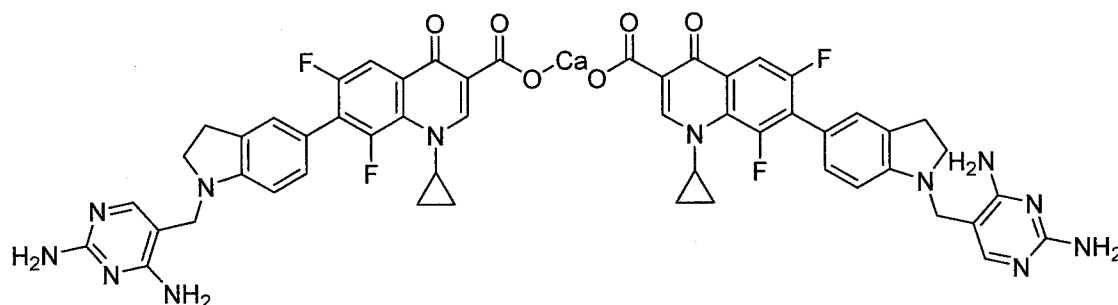


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.81

(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 5.86 (s, 2H, NH_2), 4.02 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.11 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 1.06 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.03 (s, 2H)。

實施例 187

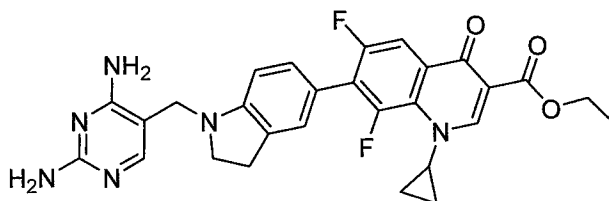
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鈣



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8.81 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 5.88 (s, 2H, NH_2), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.05 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.95 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.18 (s, 4H)。

實施例 188

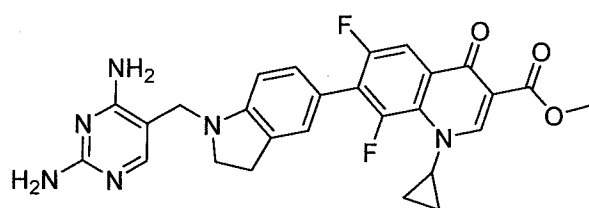
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.83 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 4H, -NH₂), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.20 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.04 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.31 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.18 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 189

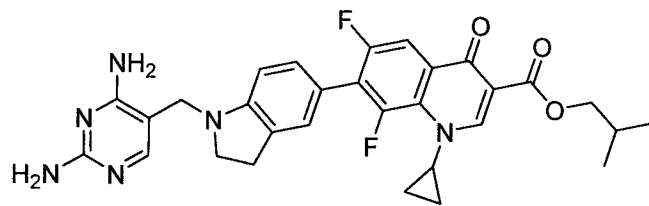
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸甲酯



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.93 (s, 2H, -NH₂), 4.03 (s, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.17 (s, 2H), 1.10 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 190

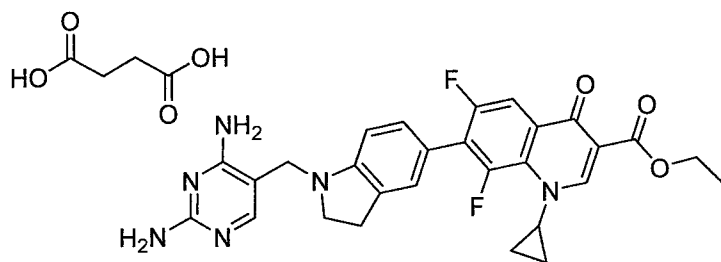
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸異丁酯



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 2H, -NH₂), 6.30 (s, 2H, -NH₂), 4.14 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.32 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 4H), 0.98 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)。

實施例 191

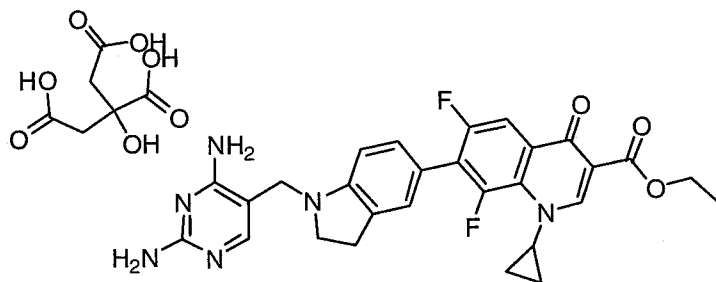
1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯丁二酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 2H, -NH₂), 6.24 (s, 2H, -NH₂), 4.28-4.23 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H)。

實施例 192

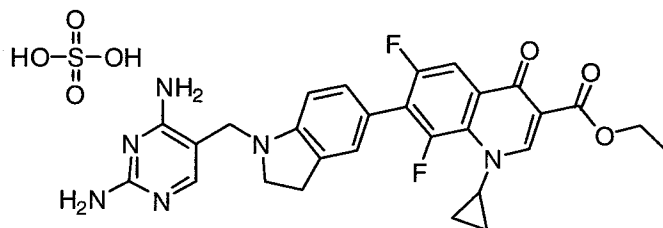
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2-羥基丙烷-1,2,3-三甲酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.44-11.19 (s, 2H, -COOH, 寬峰), 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.19 (s, 2H, -NH₂), 7.04 (s, 2H, -NH₂), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.23 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.12 (s, 1H, -OH), 3.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 4H)。

實施例 193

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯硫酸鹽

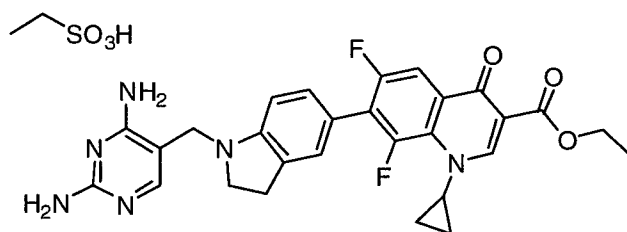


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.66 (s, 1H), 8.53

(s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 2H, -NH₂), 7.71 (s, 2H, -NH₂), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.22 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.39 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 194

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯乙磺酸鹽

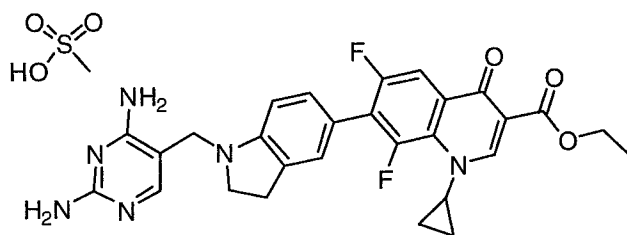


¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 11.80 (s, 1H, -SO₃H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 2H, -NH₂), 7.65 (s, 2H, -NH₂), 7.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.20 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.37 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.17 (s, 3H)。

實施例 195

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-

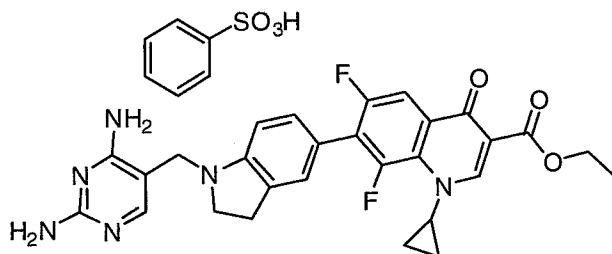
6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯甲磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.69 (s, 1H, -SO₃H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H, -NH₂), 7.63 (s, 2H, -NH₂), 7.24 (s, 1H, -NH₂), 7.21 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.22 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-4.00 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.09 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 196

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯苯磺酸鹽

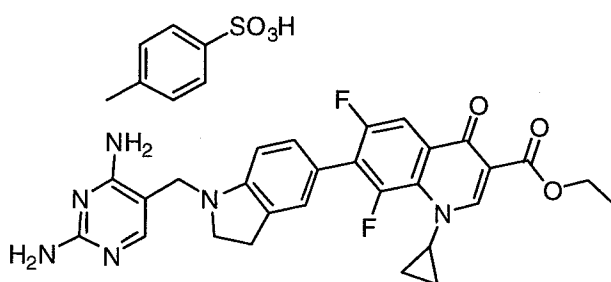


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.69 (s, 1H, -SO₃H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 4H, -NH₂), 7.30 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 3H),

7.24 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.07 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 197

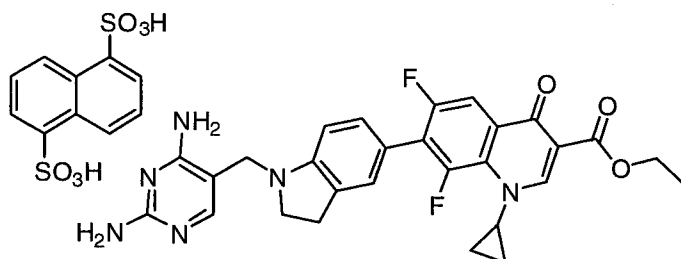
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 4-甲基苯磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.67 (s, 1H, $-\text{SO}_3\text{H}$), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.47 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 198

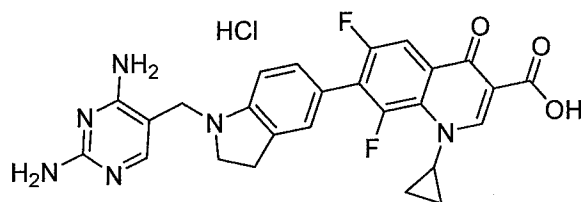
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-
6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯萘-1,5-二磺
酸鹽



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 11.67 (s, 1H, $-\text{SO}_3\text{H}$),
8.86 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (d,
 $J = 0.8\text{Hz}$, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s,
2H, $-\text{NH}_2$), 7.71 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.40 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.21
(s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-
4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.38
(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$,
3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 199

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-
6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鹽酸鹽

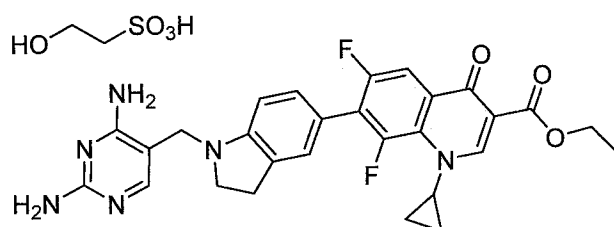


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 14.60 ($s_{(br)}$, 1H),
12.03 ($s_{(br)}$, 1H, $-\text{COOH}$), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98-

7.96 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.03 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 1.26-1.15 (m, 4H)。

實施例 200

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2-羥基乙烷-1-磺酸鹽

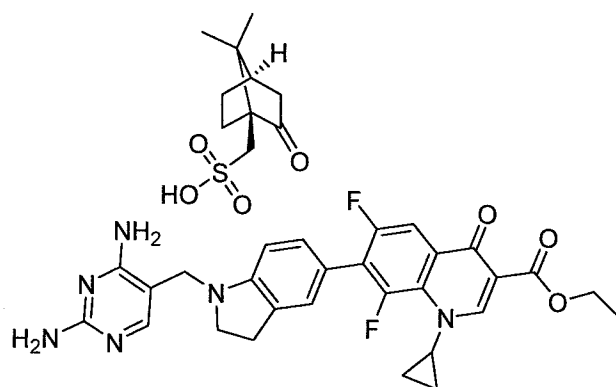


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.68 (s, 1H, -SO₃H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83, 7.80 (dd, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 2H, -NH₂), 7.25 (s, 2H, -NH₂), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

實施例 201

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 ((1S,4R)-7,7-

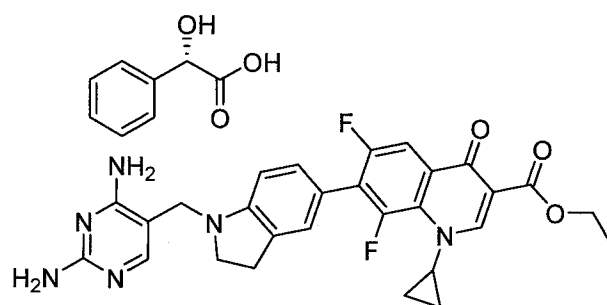
二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基)甲烷磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 11.76 (s, 1H, $-\text{SO}_3\text{H}$), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.71 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.23 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.26 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.21 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.93 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.31 (s, 4H), 1.11 (s, 2H), 1.04 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

實施例 202

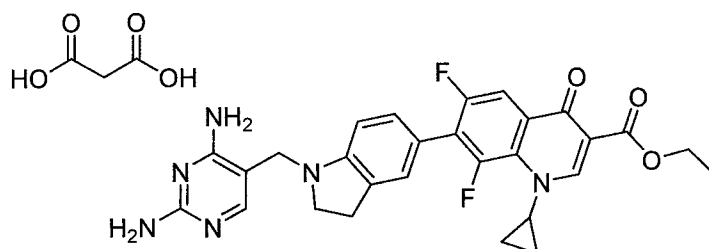
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯(S)-2-羥基-2-苯基乙酸鹽



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 2H, -NH₂), 6.23 (s, 2H, -NH₂), 4.93 (s, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.70 (s, 1H, -OH), 3.29 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.05 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.12 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.08 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 203

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯丙二酸鹽

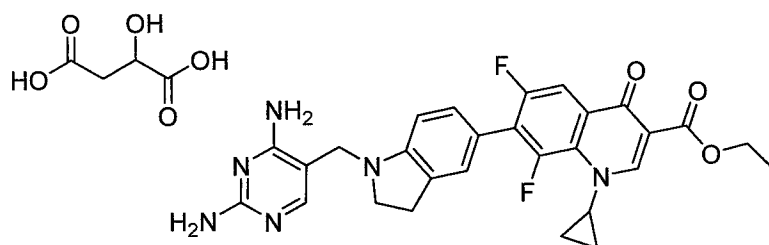


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 2H, -NH₂), 7.19 (s, 2H), 6.98 (s, 2H, -NH₂), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.34 (t, J

=8.0Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 204

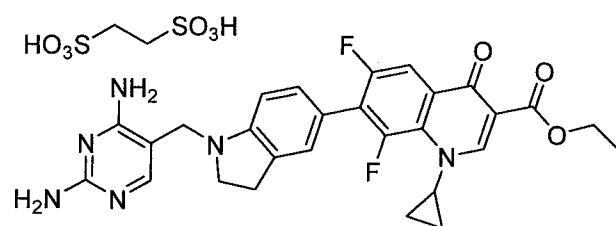
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2-羥基丁二酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (s, 2H, -NH₂), 7.08 (s, 2H, -NH₂), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.37 (s, 1H, 寬峰), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.11 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.31 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.36 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 205

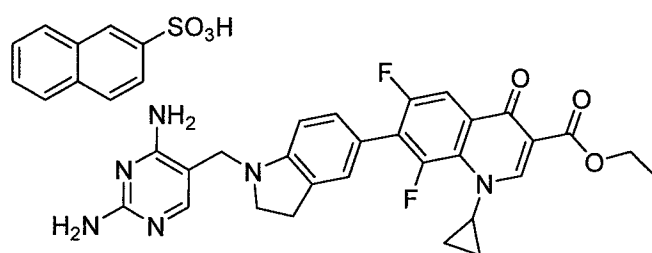
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯乙烷-1,2-二磺酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.74 (s, 1H, -SO₃H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H, -NH₂), 7.64 (s, 2H, -NH₂), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 3.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.66 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 206

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯萘-2-磺酸鹽

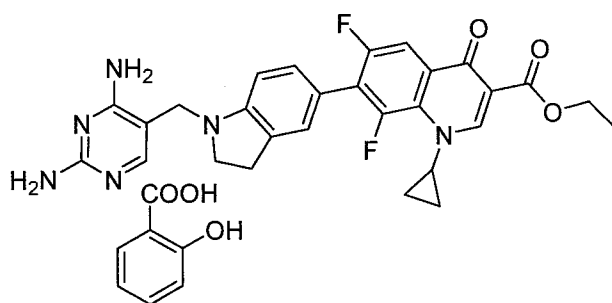


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.80 (s, 1H, -SO₃H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 2H, -NH₂), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 2H, -NH₂), 7.52-7.50 (q, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s,

1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)。

實施例 207

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2-羥基苯甲酸鹽

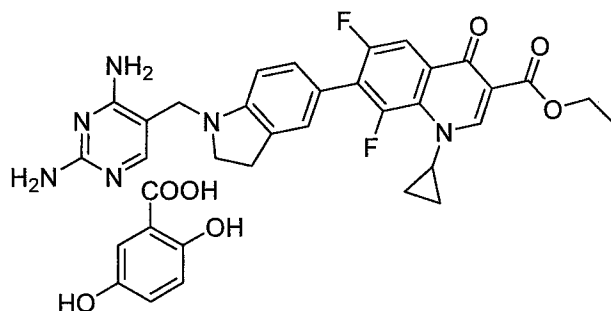


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (s, 1H, -COOH), 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 3H), 7.76 (s, 2H, -NH $_2$), 7.71 (s, 2H, -NH $_2$), 7.21 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 6.79 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.16 (s, 2H)。

實施例 208

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2,5-二羥基苯

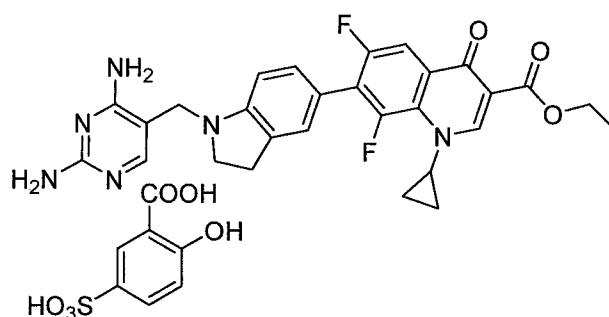
甲酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.23 (s, 1H, -COOH), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 2H, -NH₂), 7.38 (s, 2H, -NH₂), 7.22 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74, 6.72 (dd, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 1H, -OH), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01-4.00 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.35 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.16 (s, 2H)。

實施例 209

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2-羥基-5-磺苯甲酸鹽

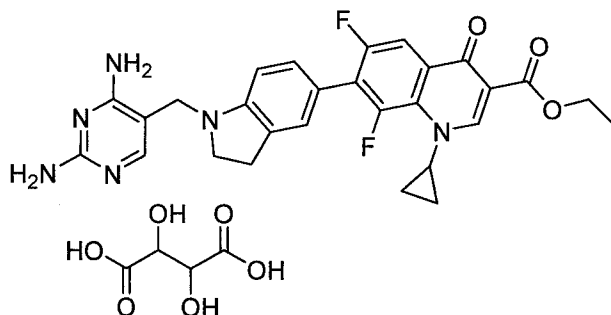


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.66 (s, 1H, -OH),

11.35 (s, 1H, -COOH), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H, -SO₃H), 8.03 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 2H, -NH₂), 7.71 (s, 2H, -NH₂), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.22 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 210

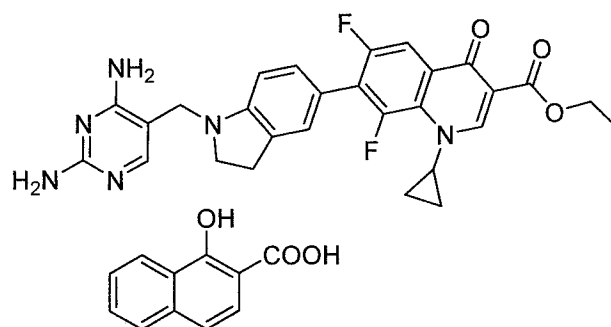
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 2,3-二羥基丁二酸鹽



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 2H, -NH₂), 6.32 (s, 2H, -NH₂), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.01-4.00 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.50 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 211

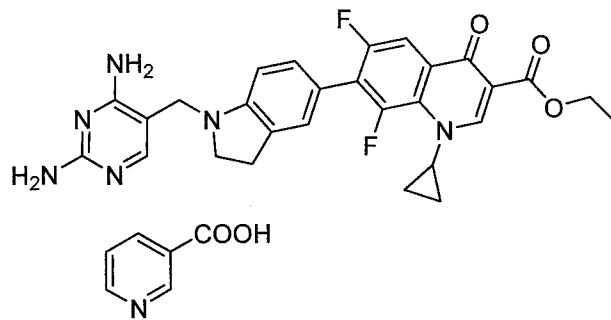
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 1-羥基-2-萘甲酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 8.21 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.75 (s, 2H, -NH $_2$), 7.73 (s, 2H), 7.52 (s, 2H, -NH $_2$), 7.49 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H)。

實施例 212

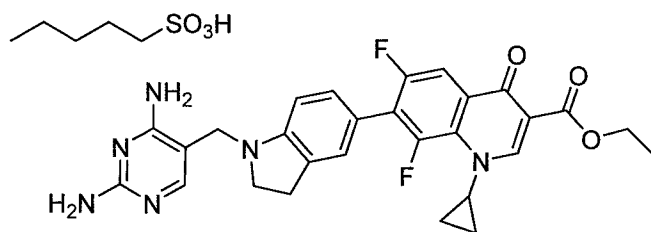
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 菸鹼酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.06 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.75, 8.74 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 2H, -NH₂), 6.40 (s, 2H, -NH₂), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.11 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H) °

實施例 213

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯戊烷-1-磺酸鹽

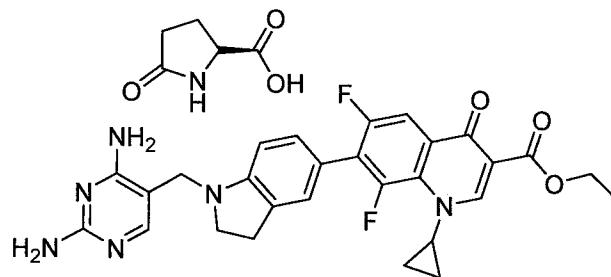


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.82 (s, 1H, -SO₃H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 2H, -NH₂), 7.63 (s, 2H, -NH₂), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, J

=7.2Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 7H), 1.25 (t, $J = 3.6\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)。

實施例 214

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯(R)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸鹽

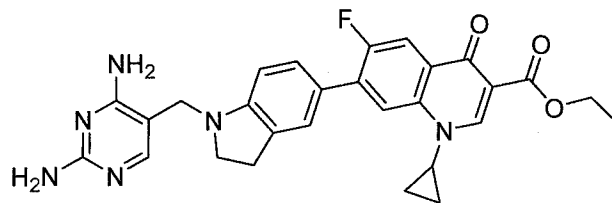


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 2H, -NH₂), 5.96 (s, 2H, -NH₂), 4.24 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.97 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.12 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)。

實施例 215

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-

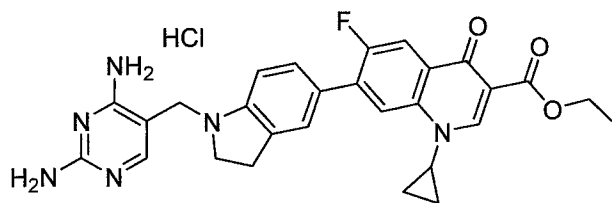
6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 2H, -NH₂), 6.14 (s, 2H, -NH₂), 4.26-4.20 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.30 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.13 (s, 2H)。

實施例 216

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘓啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽

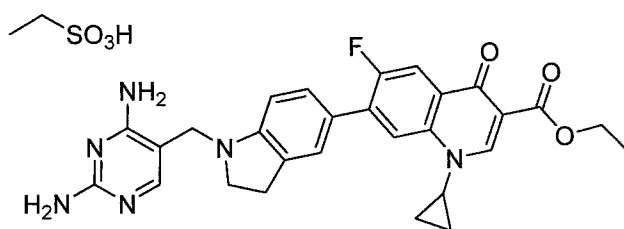


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.99 (s, 1H, -HCl), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 2H, -NH₂), 7.72 (s, 2H, -NH₂), 7.44 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.21 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, J

=6.4 Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H)。

實施例 217

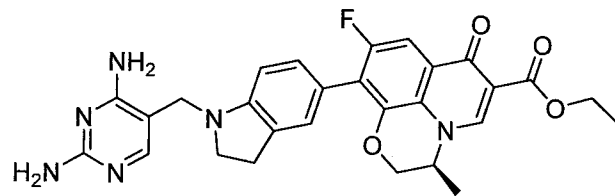
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯乙磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.79 (s, 1H, -SO₃H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 2H, -NH₂), 7.71 (s, 2H, -NH₂), 7.44 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.26-4.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42-2.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.08 (s, 2H)。

實施例 218

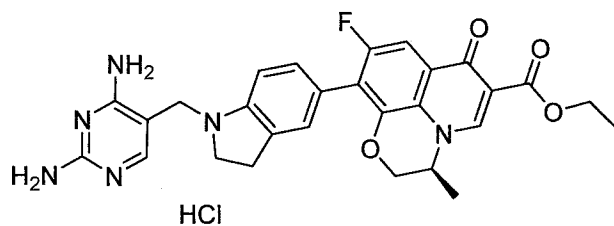
(S)-10-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]嘔啶并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸乙酯



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.67 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 2H, -NH₂), 5.87 (s, 2H, -NH₂), 4.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 219

(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡咯啉-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]嘓啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸乙酯鹽酸鹽

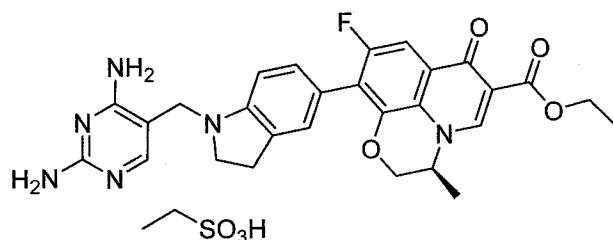


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.10 (s, 1H, -HCl), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 2H, -NH₂), 7.68 (s, 2H, -NH₂), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.45 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.35 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H),

1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 220

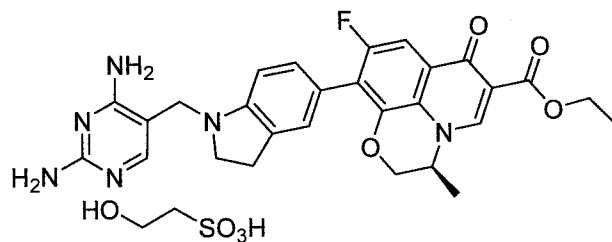
(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-[1,4]嘔啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸乙酯乙磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.76 (s, 1H, -SO₃H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (s, 2H, -NH₂), 7.62 (s, 2H, -NH₂), 7.52 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.44 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.36 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 221

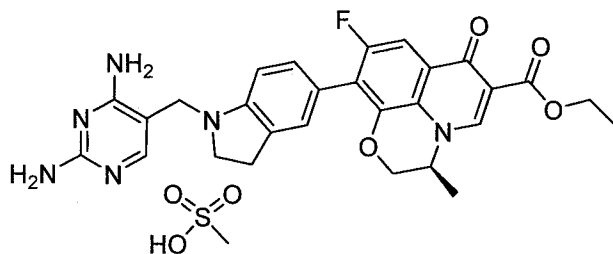
(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-[1,4]嘔啉并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸乙酯2-羥基乙烷-1-磺酸鹽



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 11.69 (s, 1H, $-\text{SO}_3\text{H}$), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.72 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.61 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.51 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.36 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 222

(S)-10-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吲哚啉-5-基)-9-氟-3-甲基-7-側氧基-2,3-二氫-7H-[1,4]喹吲并[2,3,4-ij]喹啉-6-甲酸乙酯甲磺酸鹽

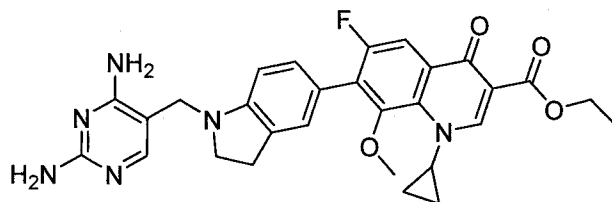


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 11.75 (s, 1H, $-\text{SO}_3\text{H}$), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.72 (s, 2H), 7.62 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.51 (s, 1H), 7.20 (s, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.15 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.43

(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.35 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 223

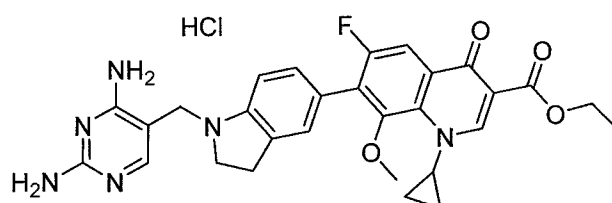
1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.55 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H, -NH₂), 5.87 (s, 2H, -NH₂), 4.26-4.12 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 3.27 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.07 (s, 2H)。

實施例 224

1-環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6-氟-8-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽



^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11.97 (s, 1H, -HCl), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (s, 1H, -NH₂), 7.73 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H), 7.65 (s, 2H, -NH₂), 7.23 (s, 1H, -NH₂), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.21 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 3.47 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.01 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.09 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)。

在一實施態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含治療有效量的式(I)化合物及視需要的一或多種醫藥上可接受的賦形劑。本發明之新穎化合物可藉由如熟知的技術和方法及濃度與適合的賦形劑組合而調配成適合的醫藥上可接受的組成物。

式(I)化合物係藉由經口、i.v、局部或非經腸投予而有用於治療哺乳動物的微生物感染。

在一些實施態樣中，本發明包括用於治療細胞增生性疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病、或細菌、真菌或寄生蟲感染中至少一者之方法，其包含對有其需要的個體投予治療有效量的新穎式(I)化合物之化合物或鹽。

用於治療上述疾病中任一者之式(I)化合物可以含有慣例的醫藥上可接受的無毒性載劑、佐劑及媒劑之單位劑量調配物例如經口、局部、非經腸投予。

醫藥組成物係藉由使用慣例的技術而提供。組成物較佳地呈單位劑型，其含有有效量的活性組分，亦即根據本

發明之式(I)化合物。

活性組分，亦即根據本發明之式(I)化合物在醫藥組成物及其單位劑型中的量可取決於特定的應用方法、特定的化合物效力及所欲濃度而廣泛地改變或調整。活性組分的量通常係在介於組成物重量的0.5%至90%之間的範圍內。

在一實施態樣中，式(I)化合物可單獨或與一或多種治療劑之任何組合使用，諸如氟喹啉酮(Fluoroquinolone)、喹唑啉酮、胺基糖苷、b-內醯胺抗生素和b-內醯胺酶(Lactamase)抑制劑、混成抗生素(Hybrid antibiotic)、維生素或其醫藥上可接受的鹽。

DHFR檢定方案

DHFR抑制檢定係藉由監測NADPH氧化速率來執行。檢定係在含有20 mM Tris HCl、200 mM NaCl及0.1 mM EDTA，pH 7.2之緩衝液中進行。將DHFR (0.8 mg/mL)與NADPH (0.02 mM)及試驗化合物在25°C下預培育10 min，然後藉由添加DHF (0.02 mM)開始反應。螢光強度係使用Tecan M1000 pro在340 nm之激發波長及440 nm之發射波長下以動力學模式測量。酵素抑制作用係自反應中消耗的NADPH量來計算。IC₅₀值係使用Graph pad prism來計算。

測定試管內MIC

MIC係使用如Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)所述之參考培養液微量稀釋法測定。簡言

之，將細菌細胞(金黃色葡萄球菌 ATCC 29213(革蘭+ve)、大腸桿菌 ATCC 25922(革蘭-ve))在 Mueller Hinton 瓊脂平皿上培養。NCE及陽性對照物的儲備溶液係根據其溶解度在 DMSO或水中製備。更多的 NCE稀釋液係在經陽離子調整之 Mueller Hinton 培養液 (CAMHB)中製備。將 NCE在 96孔平皿中連續兩倍稀釋。接種物密度維持在每孔 5×10^4 個細胞。將平皿在 37°C 下培育 20至 24 h。所有的 QC結果係在 CLSI文件 M100-S25中公布的指定範圍內。

表1：新穎DHFR抑制劑對抗革蘭氏陽性菌&革蘭氏陰性菌之試管內酵素DHFR抑制
&MIC值($\mu\text{g/mL}$)

化合物	細菌DHFR 抑制活性	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	IC ₅₀ nM	革蘭氏(+) ve 金黃色葡萄球菌 (ATCC 29213)	革蘭氏(-) ve 大腸桿菌 (ATCC 25922)
曲美普林	4	1-2	16-32
1	2.4	≤ 0.125	16-32
15	126	2-4	16-32
18	57	1-2	8-16
44	10	0.5-1	16-32
75	8.9	4-8	16-32
76	9	ND	ND
77	7.3	4-8	16-32
83	11	4-8	16-32
84	14	4-8	16-32
86	12	4-8	16-32
90	7	2-4	16-32
98	80	2-4	8-16
100	100	1-2	16-32
102	4	8-16	16-32
103	10	2-4	16-32
105	5	4-8	16-32
106	4	0.25-05	16-32
125	38	0.125-0.25	0.125-0.25
129	ND	1-2	16-32
130	ND	1-2	16-32

#ND = 未檢測

表1：新穎DHFR抑制劑對抗革蘭氏陽性菌&革蘭氏陰性菌之試管內酵素DHFR抑制
& MIC值(µg/mL)(續)

化合物	DHFR抑制活性	MIC (µg/mL)	
	IC ₅₀ nM	革蘭氏(+) ve 金黃色葡萄球菌 (ATCC 29213)	革蘭氏(-) ve 大腸桿菌 (ATCC 25922)
131	ND	0.5-1	16-32
132	ND	1-2	16-32
133	ND	0.125-0.25	0.5-1
134	ND	0.125-0.25	16-32
136	ND	0.125-0.25	2-4
137	ND	0.25-0.5	32-64
139	ND	0.5-1	16-32
140	ND	1-2	16-32
142	ND	2-4	16-32
143	ND	0.125-0.25	0.125-0.25
145	ND	0.125-0.25	0.5-1
146	6	0.125-0.25	4-8
147	ND	0.125-0.25	1-2
152	ND	0.125-0.25	0.125-0.25
154	ND	0.125-0.25	0.125-0.25
155	ND	0.125-0.25	0.5-1
156	10	0.125-0.25	0.125-0.25
157	ND	0.125-0.25	0.25-0.5
160	10	0.125-0.25	0.125-0.25
161	ND	0.125-0.25	0.25-0.5
162	12	2-4	8-16
164	5	0.125-0.25	0.125-0.25
166	ND	0.25-0.5	16-32
167	ND	0.125-0.25	0.125-0.25
168	ND	0.125-0.25	16-32
171	ND	0.06-0.125	0.5-1

表 2：新穎 DHFR 抑制劑 1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鹽酸鹽 [實施例 199] 對抗各種革蘭氏陽性菌之試管內 MIC 值 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

細菌菌株	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
二甲苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌(ATCC 29213)	≤ 0.125
萬古黴素(Vancomycin)抗性糞腸球菌(ATCC 29212)	≤ 0.125
肺炎鏈球菌(ATCC 49619)	≤ 0.125
空腸曲桿菌(ATCC 33560)	0.12
流感嗜血桿菌(ATCC 49766)	≤ 0.03

藥物動力學：試驗化合物 1 及曲美普林之藥物動力學係經由在 7 至 12 週齡的 BALB/c 小鼠中經口及靜脈內速注途徑投予來研究 (表 3)。將動物禁食 12 小時且在投予試驗化合物 4.0 h 後供給食物。在整個研究中自由獲取水。試驗物質的均勻懸浮液係在純化水中的 1% 之 Tween 80、0.5% w/v 之 CMC 中製備且投予 3 mg/kg 之經口劑量。在投予試驗化合物後，以不同的時間間隔通過眶後血管叢抽取血液樣品且收集至肝素化微量離心管中。血漿係在周圍溫度下以 4000 rpm 離心 15 分鐘而分離且立即分析。將剩餘樣品儲存在 -70°C 下直到分析。

樣品係以蛋白質沉澱法製備：30 μL 等分血漿樣品內摻入 6 μL 內標準 (阿普唑侖 (Alprazolam)) 且在 2 mL 微量離心管中以添加 0.5 mL 乙腈萃取。將樣品劇烈震盪混合 (vortex-mixed) 1 分鐘且在 10000 rpm 下離心 5 分鐘。將上清液轉移至 HPLC 小瓶中用於分析。將經萃取之樣品在由 Shimadzu

LC-20-AD所組成之LC-MS/MS系統、配備有二元泵、真空脫氣機和自動取樣器之Prominence系統(日本京都市Shimadzu Corporation)及API 5500®質譜儀(加拿大多倫多Applied Biosystems Sciex)上分析。以Analyst 1.6.1軟體用於數據擷取及分析(加拿大多倫多Applied Biosystems Sciex)。層析分離係使用移動相(A)5 mM甲酸銨+在水中的0.1%之甲酸及(B)甲醇：乙腈(20:80% v/v)；在1.0 mL/min之流速下(50%分流至廢液)流過ACE C18 50*4.6mm，5 μ 而達成。量化係以試驗化合物添加至無藥物的小鼠血漿中而製備的一系列1至5000 ng/mL之校準物範圍為基礎。同步分析質量控制樣品以驗證系統於控制中執行。藥物動力學參數，亦即最大血漿濃度(C_{max})、最大血漿濃度的時間點(t_{max})、在自0 h至無限之血漿濃度對時間曲線下的面積($AUC_{0-\infty}$)及在終止期期間的藥物消除半生期($t_{1/2}$)係以標準的非隔室方法使用Phoenix 64(Certara)軟體自血漿濃度對時間之數據計算。

表3：1及曲美普林在BALB/c小鼠中的平均藥物動力學參數^a

化合物	途徑	劑量 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (p.o) (h)	$AUC(0-\infty)$ (h.ng/mL)	%F
1	p.o	3	0.25	1820	1.76	2822	40
曲美普林	p.o	3	0.25	170	0.39	77	26

^a 值表示n=3隻小鼠之平均值 \pm SD

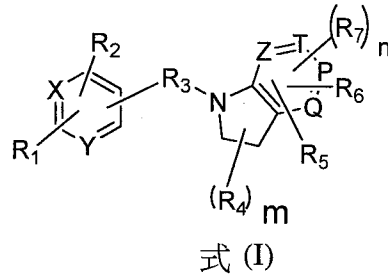
活體內實驗：使用6至8週齡的雄性ICR小鼠。容許動物隨意獲取飼料及水。在開始實驗感染前，小鼠係在第-4

天(150 mg/kg)及第-1天(100 mg/kg)經腹膜內注入環磷醯胺而成為嗜中性白血球低下。在第0天，所有嗜中性白血球低下的小鼠係以大腿組織的肌肉內途徑而受到每0.05毫升50萬個MRSA(ATCC 33591)的感染。在感染2小時後，將動物每6小時以媒劑及實施例編號200之化合物(6.25、12.5、25、50、100 mg/kg，經口)處理。在處理後24小時後，將小鼠經人道犧牲，將大腿組織經無菌收集至含有5 ml無菌PBS的管中且勻漿化。自PBS中的組織勻漿製備10倍連續稀釋系列且將每一稀釋液以兩個20 μ l等分試樣接種至Mueller Hinton瓊脂平皿上。將平皿在 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下培育約16至18小時且計算CFU的數量。計算每一大腿組織的CFU計數。在以大腿感染的此功效模式中發現經口服(po)及每日4次(qid)的實施例200之化合物的ED₅₀為33 mg/kg。

CYP抑制及hERG抑制：本發明化合物不具有CYP及hERG傾向且為安全的。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種具有通式(I)的結構之化合物，



其中

R_1 在每次出現時選自氫、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 NH_2 、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基的直鏈或支鏈、經取代或未經取代之基團；

R_2 在每次出現時獨立地選自氫、羥基、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、鹵基、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、醯基或 $\text{NR}'\text{R}''$ 基團的經取代或未經取代之基團，其中 $\text{R}'\text{R}''$ 可獨立地表示氫、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基的經取代或未經取代之基團；

‘X’&‘Y’係選自-C-或-N-；

R_3 係選自 CH_2 、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基或 $\text{CH-R}'$ 的經取代或未經取代之基團，其中 R' 係選自氫、鹵基、鹵烷基、 NH_2 、 NO_2 、選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、芳基、雜芳基或雜環基的經取代或未經取代之基團；

R_4 在每次出現時選自氫、鹵基、鹵烷基、 NO_2 、 NH_2 、

CN、芳基，在一實施態樣中， R_4 可能不存在；

R_5 & R_6 之各者在每次出現時獨立地選自氫、鹵基、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜芳基或雜環基的經取代或未經取代之基團、環烷基烷基、雜環基烷基、烷基磺醯基、雜環基烷基磺醯基、二烷基胺磺醯基、1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-烷基-單鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-芳基-單鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-烷基-二鹵基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸烷酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸芳酯；1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸環烷酯、經取代/未經取代之1-環丙基-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯、經取代/未經取代之4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯；

R_7 在每次出現時獨立地選自氫、鹵基、-CN、-COOH、-NH₂、-OH、-SO₃H、-CHO、-COR₈、-NHCOR₈、CSR₈、-NHCSR₈、-SH、-SO₂R₈、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)炔基、鹵六氟甲醇；其中 R_8 係選自氫、鹵素、鹵烷基、選自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基的經取代或未經取代之基團；

Z、T、P和Q係選自-C-或-N-；

m表示0至2的整數，n表示0至3的整數。

【請求項2】如請求項1之式(I)化合物，其中 R_1 係選自

氫、NH₂、選自(C₁-C₆)烷基的經取代或未經取代之基團。

【請求項3】如請求項1之式(I)化合物，其中R₂係選自氫、NH₂、選自(C₁-C₆)烷基的經取代或未經取代之基團。

【請求項4】如請求項1之式(I)化合物，其中R₃係選自CH₂、選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基的經取代或未經取代之基團。

【請求項5】如請求項1之式(I)化合物，其中化合物係選自：

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸；

5-((6-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲酸；

5-((6-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(苯基乙炔基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；

5-((4,6-二氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(吡啶-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽
酸鹽；

5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽
酸鹽；

5-((5-(萘-2-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽
酸鹽；

5-((6-氯吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽
酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-6-基)苯甲酸
化合物與乙酸(1:3)；

5-((5-(4-(甲基磺醯基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-
2,4-二胺；

5-((5-(4-(二乙基胺基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-
2,4-二胺；

5-((5-(2,4-二氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((4-(2,4-二氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-
二胺；

5-((4-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(喹啉-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸
乙酯；

5-((5-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-氟-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-氯-4-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(3-氯-4-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((4-(4-氯-3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)；

3-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲酸化合物與乙酸(1:3)；

5-((5-(4-氯-3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-(3-(2,4-二胺基嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)吡啶-5-基)苯甲酸；

3-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(4-(3-甲氧基氧呔-3-基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-氯-4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

1-環丙基-7-(4-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酰基)哌啶-1-基)-6-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹

啉-3-甲酸；

5-((5-碘吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-N-咪啉基丙氧基)吡啶啉-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)-2-硝基苯甲酸；

(4-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯甲醯胺基)丁基)胺甲酸三級丁酯；

2-乙醯胺基-5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯甲酸三鹽酸鹽；

5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)噻吩-2-甲酸；

2-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯基)丁二酸4-乙酯-1-甲酯；

2-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇二甲酸鹽；

2-乙醯胺基-4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)苯甲酸；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)-2-羥基苯甲酸；

5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)菸鹼酸；

5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶啉-5-基)-2-羥基苯甲酸三鹽酸鹽；

5-((5-(4-(乙基磺醯基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)酞酸；

5-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)呋喃-2-甲酸；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-5-甲基噁吩-2-甲酸三鹽酸鹽；

2-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯基)乙酸三鹽酸鹽；

5-((5-(喹啉-8-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(8-甲氧基喹啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(6,7-二甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(喹啉-5-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-羥基-2-萘甲酸三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2,3,5,6-四甲基苯甲酸；

5-((5-(4-氟萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

5-((5-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-

2,4-二胺三鹽酸鹽；

6-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-萘甲酸；

6-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2-甲基-1H-苯并[de]異喹啉-1,3(2H)-二酮；

8-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]嘔咩-3(4H)-酮三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)萘-1-磺酸；

5-((5-(4-氯萘-1-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺三鹽酸鹽；

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1-萘甲酸乙酯三鹽酸鹽；

N-(4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)萘-1-基)乙醯胺；

5-((5-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-(吡啶-1-基)嘧啶-2,4-二胺；

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯；

1-環丙基-7-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-6,8-二氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯二鹽酸鹽；

5-((4,5,6-三甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-4,5,6-三甲氧基吡啶

-2,3-二酮；

5-((5-氯吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-溴吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

2-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇；

5-((7-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((6-甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5,6-二甲氧基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-甲氧基-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-甲氧基-2-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(三氟甲氧基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

- 5-((6-氯吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(吡啶-4-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(苯基乙炔基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((2,3,3-三甲基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(萘-2-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((6-氟吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(間甲苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((4-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((4-苯基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；
- 5-((5-(吡啶-3-基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺鹽酸鹽；
- 4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲

酸；

5-((4-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

胺；

5-((5-(乙基磺醯基)吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二

4-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-4-基)苯甲

酸；

4-(1-((2,4-二胺基-6-乙基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)苯甲酸；

5-((4-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基)-6-乙基嘧啶-2,4-二胺；

5-((5-硝基吡啶-1-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲脞；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)異丁醯胺；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)異丁醯胺鹽酸鹽；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-5-甲脞胺；

N-(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)乙醯胺；

1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)-N-甲基吡啶-5-甲脞胺；

(1-((2,4-二胺基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)(N-咪唑基)甲酮；

1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-甲醯胺；

(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)胺甲酸乙酯；

2-氯-N-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-硝基苯甲醯胺；

2-氯-N-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-3,4-二甲氧基苯甲醯胺；

5-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸；

7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-2,3-二氯苯并[b][1,4]二奧辛(dioxine)-5-甲酸；

環丙基-7-(1-((2,4-二氨基嘧啶-5-基)甲基)吡啶-5-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸。

【請求項6】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如前述請求項中任一項之式(I)化合物及適合的醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項7】一種醫藥組成物，其包含式(I)化合物與一或多種選自包含下列之群組的醫藥活性劑之組合：氟喹諾酮(Fluoroquinolone)、噁唑啉酮、胺基糖苷、b-內醯胺抗生素和b-內醯胺酶(Lactamase)抑制劑、混成抗生素(Hybrid antibiotic)、維生素或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項8】一種如請求項1之化合物或其醫藥組成物，其係用作為預防或治療哺乳動物的感染性疾病之預防劑及治療劑。

【請求項9】一種治療細胞增生性疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病、或細菌、真菌或寄生蟲感染之方法，其包含對有其需要的患者投予有效量的如請求項1之式(I)化合物。