



(21) 申請案號：103123703

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 09 日

(51) Int. Cl. :

C07D241/44 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2013/07/09

歐洲專利局

13175767.6

(71) 申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72) 發明人：史奇米 諾伯特 SCHMEES, NORBERT (DE)；韓德勒 伯納德 HAENDLER, BERNARD (FR)；施焦度 德特勒夫 (DE)；加倫卡 丹尼爾 GALLENKAMP, DANIEL (DE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 319 頁

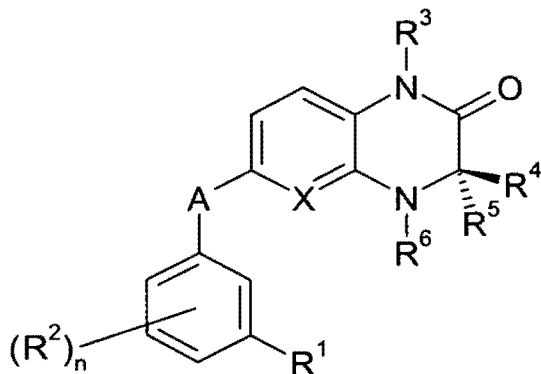
(54) 名稱

經修飾之具 BET 蛋白抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啶酮

MODIFIED BET PROTEIN-INHIBITORY DIHYDROQUINOXALINONES AND DIHYDROPYRIDOPYRAZINONES

(57) 摘要

本發明係關於通式(I)之具 BET 蛋白抑制性、尤其 BRD4-抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啶酮，

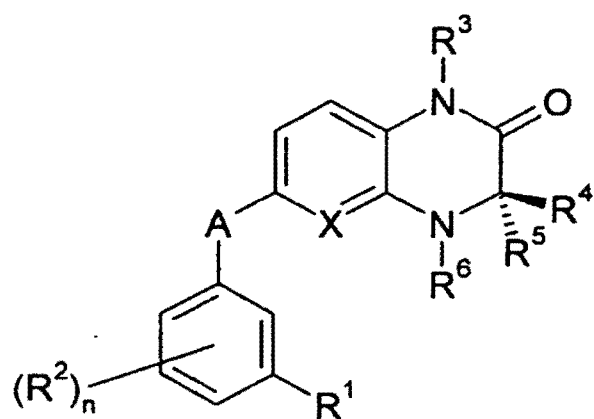


(I)

其中 A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及 n 各自係如說明書中所定義；用於製備該等本發明化合物之中間體、包括該等本發明化合物之醫藥組合物及其在過度增殖性病情形下，尤其在腫瘤病症情形下之預防性及治療性用途。

本發明另外係關於 BET 蛋白抑制劑在病毒感染、神經退化性病、發炎疾病、動脈粥樣硬化病症及男性生育控制中之用途。

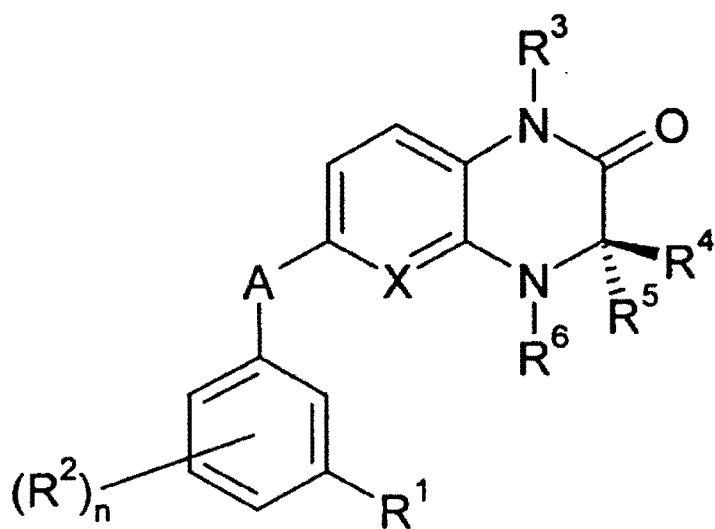
The present invention relates to BET protein-inhibitory, especially BRD4- inhibitory, dihydroquinoxalinones and dihydropyridopyrazinones of the general formula (I)



(I)

in which A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and n are each as defined in the description, to intermediates for preparation of the inventive compounds, to pharmaceutical compositions comprising the inventive compounds, and to the prophylactic and therapeutic use thereof in the case of hyperproliferative disorders, especially in the case of neoplastic disorders.

This invention further relates to the use of BET protein inhibitors in viral infections, in neurodegenerative disorders, in inflammation diseases, in atherosclerotic disorders and in male fertility control.



(I)

## 發明摘要

※ 申請案號： 103 123703

※ 申請日： 103.7.9

※IPC 分類：

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

## 【發明名稱】

經修飾之具BET蛋白抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啉酮

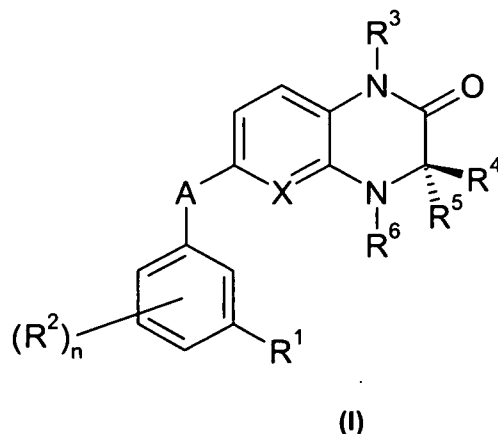
MODIFIED BET PROTEIN-INHIBITORY

DIHYDROQUINOXALINONES AND

DIHYDROPYRIDOPYRAZINONES

## 【中文】

本發明係關於通式(I)之具BET蛋白抑制性、尤其BRD4-抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啉酮，

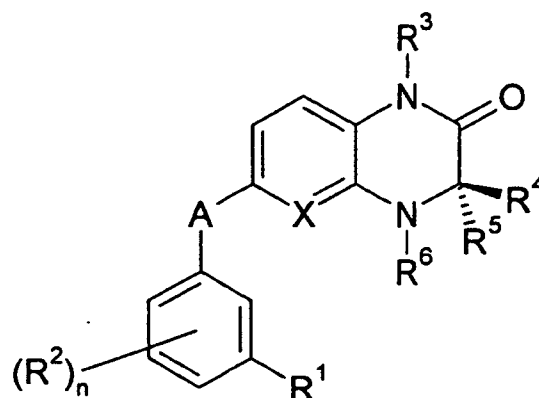


其中A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及n各自係如說明書中所定義；用於製備該等本發明化合物之中間體、包括該等本發明化合物之醫藥組合物及其在過度增殖性病情形下，尤其在腫瘤病情形下之預防性及治療性用途。

本發明另外係關於BET蛋白抑制劑在病毒感染、神經退化性病、發炎疾病、動脈粥樣硬化病症及男性生育控制中之用途。

## 【英文】

The present invention relates to BET protein-inhibitory, especially BRD4-inhibitory, dihydroquinoxalinones and dihydropyridopyrazinones of the general formula (I)



(I)

in which A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and n are each as defined in the description, to intermediates for preparation of the inventive compounds, to pharmaceutical compositions comprising the inventive compounds, and to the prophylactic and therapeutic use thereof in the case of hyperproliferative disorders, especially in the case of neoplastic disorders. This invention further relates to the use of BET protein inhibitors in viral infections, in neurodegenerative disorders, in inflammation diseases, in atherosclerotic disorders and in male fertility control.



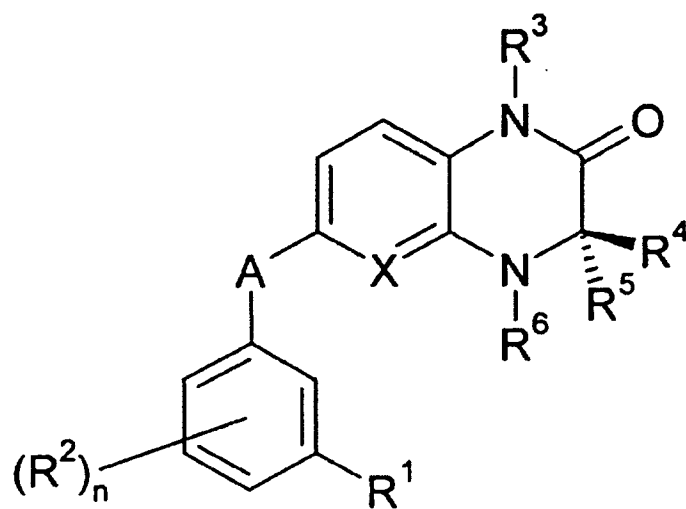
**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

經修飾之具BET蛋白抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啶酮  
MODIFIED BET PROTEIN-INHIBITORY  
DIHYDROQUINOXALINONES AND  
DIHYDROPYRIDOPYRAZINONES

本發明係關於具BET蛋白抑制性、尤其BRD4抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啶酮、用於製備該等本發明化合物之中間體、包括該等本發明化合物之醫藥組合物及其在過度增殖性病症情形下、尤其在腫瘤病症情形下之預防性及治療性用途。本發明另外係關於BET蛋白抑制劑在病毒感染、神經退化性病症、發炎疾病、動脈粥樣硬化病症及男性生育控制中之用途。

人類BET家族(溴結構域及額外C-末端結構域家族)具有4個成員(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，其含有兩個相關溴結構域及一個額外末端結構域(Wu及Chiang，*J. Biol. Chem.*，2007，282:13141-13145)。溴結構域係識別乙醯化離胺酸殘基之蛋白質區域。該等乙醯化離胺酸經常發現在組蛋白(例如組蛋白3或組蛋白4)之N-末端處且係開放染色質結構及活性基因轉錄之特徵(Kuo及Allis，*Bioessays*，1998，20:615-626)。已詳細研究由組蛋白中之BET蛋白識別之各種乙醯化模式(Umehara等人，*J. Biol. Chem.*，2010，285:7610-7618；Filippakopoulos等人，*Cell*，2012，149:214-231)。此外，溴結構域可識別其他乙醯化蛋白質。舉例而言，BRD4結合至RelA，此使得會刺激發炎基因之NF- $\kappa$ B及轉錄活性(Huang等人，*Mol. Cell. Biol.* 2009，

29:1375-1387 ; Zhang等人 , J. Biol. Chem., 2012, 287: 28840-28851 ; Zou等人 , Oncogene, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179) 。 BRD4亦結合至細胞週期蛋白 T1 並形成對於轉錄延伸較為重要之活性複合物 (Schröder等人 , J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099) 。 BRD2 、 BRD3 及 BRD4 之額外末端結構域與若干涉及基因表現之染色質調變及調控之蛋白質相互作用 (Rahman等人 , Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652) 。

在機械學方面 , BET 蛋白在細胞生長及細胞週期中發揮重要作用 。 其與有絲分裂染色體有關 , 此表明在表觀遺傳記憶中具有一定作用 (Dey等人 , Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909 ; Yang等人 , Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976) 。 已證實 , BRD4 涉及基因轉錄之有絲分裂後再活化 (Zhao等人 , Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304) 。 BRD4 對於轉錄延伸係必需的並募集延伸複合物 P-TEFb , 其由 CDK9 及細胞週期蛋白 T1 組成 , 其使得活化 RNA 聚合酶 II (Yang等人 , Mol. Cell, 2005, 19:535-545 ; Schröder等人 , J. Biol. Chem., 2012, 287:1090-1099) 。 因此 , 會刺激涉及細胞增殖之基因 (例如 c-Myc 、 細胞週期蛋白 D1 及 aurora B) 之表現 (You等人 , Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103 ; Zuber等人 , Nature, 2011, doi:10.1038) 。 BRD2 涉及雄激素受體之靶基因之調控 (Draker等人 , PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047) 。 BRD2 及 BRD3 結合至高乙醯化染色質區域中之經轉錄基因並由 RNA 聚合酶 II 促進轉錄 (LeRoy等人 , Mol. Cell, 2008, 30:51-60) 。

基因敲低 BRD4 或抑制在各種細胞系中其與乙醯化組蛋白之相互作用會引起 G1 阻止 (Mochizuki等人 , J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048 ; Mertz等人 , Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674) 。 亦已展示 , BRD4 結合至若干在 G1 期中活化之基因之啟動子區域 (例如細胞週期蛋白 D1 及 D2) (Mochizuki等人 , J. Biol. Chem.,

2008, 283:9040-9048)。此外，已顯示在BRD4抑制之後會抑制c-Myc (細胞增殖中之關鍵因子)之表現(Dawson等人，Nature, 2011, 478:529-533；Delmore等人，Cell, 2011, 146:1-14；Mertz等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108:16669-16674)。亦已顯示會抑制雄激素調控基因之表現且BRD2結合至相應調控區域(Draker等人，PLOS Genetics, 2012, 8, e1003047)。

BRD2及BRD4基因敲除小鼠在胚胎發育中早死(Gyuris等人，Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421；Houzelstein等人，Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802)。雜合BRD4小鼠具有各種可歸因於細胞增殖降低之生長缺陷(Houzelstein等人，Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802)。

BET蛋白在各種腫瘤類型中發揮重要作用。BET蛋白BRD3或BRD4與NUT (一種通常僅在睪丸中表現之蛋白質)之間之融合產生侵襲形式之鱗狀細胞癌(稱為NUT中線癌瘤)(French, Cancer Genet.Cytogenet., 2010, 203:16-20)。融合蛋白防止細胞分化並促進增殖(Yan等人，J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675；Grayson等人，2013, doi:10-1038/onc.2013.126)。自其衍生之活體內模型之生長受BRD4抑制劑抑制(Filippakopoulos等人，Nature, 2010, 468:1067-1073)。急性骨髓性白血病細胞系(AML)中之治療靶之篩選展示，BRD4在此腫瘤中發揮重要作用(Zuber等人，Nature, 2011, 478, 524-528)。BRD4表現之降低使得選擇性阻止細胞週期及細胞凋亡。使用BRD4抑制劑治療會防止AML異種移植物活體內增殖。使用BRD4抑制劑之其他實驗展示，BRD4涉及各種血液學腫瘤，例如多發性骨髓瘤(Delmore等人，Cell, 2011, 146, 904-917)及伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)(Mertz等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 16669-16674)。同樣，在實體腫瘤(例如肺癌)中，BRD4發揮重要作用。

(Lockwood 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109, 19408-19413)。在多發性骨髓瘤中檢測到BRD4之升高表現,且在具有多發性骨髓瘤之患者中亦發現BRD4基因擴增(Delmore等人, Cell, 2011, 146, 904-917)。在原代乳房腫瘤中檢測到含有BRD4基因之DNA區域擴增(Kadota等人, Cancer Res, 2009, 69:7357-7365)。同樣,對於BRD2而言,存在與腫瘤中之作用相關之數據。在B細胞中選擇性過度表現BRD2之轉基因小鼠發生B細胞淋巴瘤及白血病(Greenwall等人, Blood, 2005, 103:1475-1484)。

BET蛋白亦涉及病毒感染。BRD4結合至各種乳頭狀瘤病毒之E2蛋白質且對於潛在感染細胞中之病毒之存活較為重要(Wu等人, Genes Dev., 2006, 20:2383-2396; Vosa等人, J. Virol., 2006, 80:8909-8919)。負責波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)之疱疹病毒亦與各種BET蛋白相互作用,其對於疾病存活較為重要(Viejo-Borbolla等人, J. Virol., 2005, 79:13618-13629; You等人, J. Virol., 2006, 80:8909-8919)。經由結合至P-TEFb, BRD4亦在HIV-1複製中發揮重要作用(Bisgrove等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104:13690-13695)。使用BRD4抑制劑進行治療使得刺激T細胞中HIV-1病毒之休眠、無法治療性貯主(Banerjee等人, J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1147-1154)。此再活化使得可獲得治療AIDS之新治療方法(Zinchenko等人, J. Leukoc. Biol., 2012, 92, 1127-1129)。亦已報導BRD4在多瘤病毒之DNA複製中之關鍵作用(Wang等人, PLoS Pathog., 2012, 8, doi:10.1371)。

BET蛋白另外涉及發炎過程。BRD2-減效基因小鼠展示在脂肪組織中發炎降低(Wang等人, Biochem. J., 2009, 425:71-83)。在BRD2缺陷小鼠中,白色脂肪組織中之巨噬細胞之滲透亦減少(Wang等人, Biochem. J., 2009, 425:71-83)。亦已展示, BRD4調控諸多涉及發炎之

基因。在LPS刺激之巨噬細胞中，BRD4抑制劑防止發炎基因(例如IL-1或IL-6)之表現(Nicodeme等人，Nature, 2010, 468:1119-1123)。

BET蛋白亦涉及ApoA1基因之調控(Mirguet等人，Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967)。相應蛋白質係高密度脂蛋白(HDL)之一部分，其在動脈粥樣硬化中發揮重要作用(Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30:151-155)。經由刺激ApoA1表現，BET蛋白抑制劑可增加膽固醇HDL之濃度且因此可潛在地用於治療動脈粥樣硬化(Mirguet等人，Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967)。

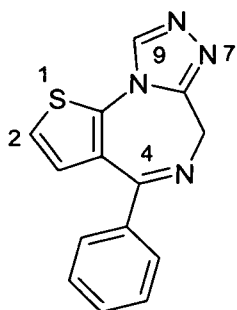
BET蛋白BRDT經由調控若干在減數分裂期間及之後較為重要之基因之表現來在精子發生中發揮關鍵作用(Shang等人，Development, 2007, 134:3507-3515；Matzuk等人，Cell, 2012, 150:673-684)。此外，BRDT涉及染色質之減數分裂後組織(Dhar等人，J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405)。小鼠中之活體內實驗展示，使用亦抑制BRDT之BET抑制劑進行治療使得降低精子產生及不育(Matzuk等人，Cell, 2012, 150:673-684)。

所有該等研究展示，BET蛋白在各種發病機制亦及男性生育中發揮關鍵作用。因此，期望發現防止BET蛋白與乙醯化蛋白質之間之相互作用之強力及選擇性抑制劑。該等新穎抑制劑亦應具有使得抑制該等活體內(亦即患者中)相互作用之適宜藥物動力學性質。

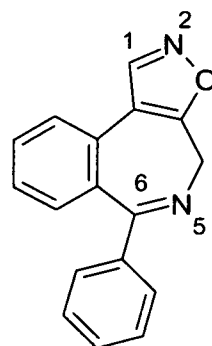
現已發現，經取代之二氫喹啉酮及吡啶并吡啶酮具有期望性質，亦即展示BET抑制性、尤其BRD4抑制性作用。本發明化合物由此係預防性及治療性用於過度增殖性病症情形下、尤其腫瘤病症情形下之有價值活性成份。此外，本發明化合物可用於病毒感染情形下、神經退化性病症情形下、發炎疾病情形下、動脈粥樣硬化病症情形下及男性生育控制中。

## 【先前技術】

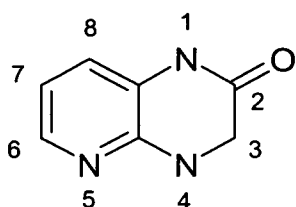
藉由下圖來圖解說明用於評價先前技術之命名(源自來自 Advanced Chemical Development 公司之命名軟體 ACD Name batch 12.01 版)：



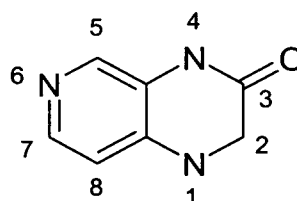
4-苯基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮吡



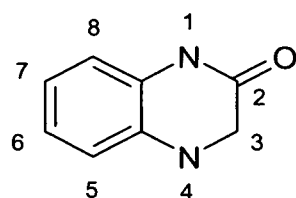
6-苯基-4H-[1,2]異噁唑并-[5,4-d][2]苯并二氮吡



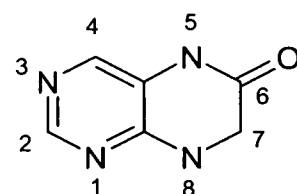
3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮



1,4-二氫吡啶并[3,4-b]吡啶-3(2H)-酮



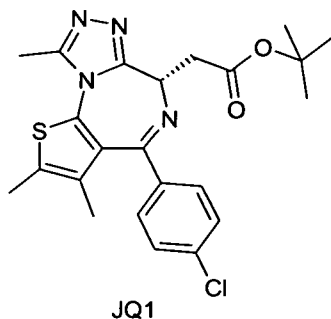
3,4-二氫喹啶-2(1H)-酮



7,8-二氫蝶啶-6(5H)-酮

基於化學結構，迄今為止僅闡述極少類型之BRD4抑制劑(Chun-Wa Chung等人，Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55)。

首次公開之BRD4抑制劑係二氮吡。舉例而言，苯基噻吩并三唑并-1,4-二氮吡(4-苯基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡)闡述於WO2009/084693中(Mitsubishi Tanabe Pharma公司)且在WO2011/143669中作為化合物JQ1(Dana Farber Cancer Institute)。



藉由苯并部分代替噻吩并部分亦得到活性抑制劑(J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838 ; E. Nicodeme等人, Nature 2010, 468, 1119)。其他4-苯基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮吡及具有替代環作為稠合配偶體而非苯并部分之相關化合物通常主張或明確闡述於WO2012/075456中(Constellation Pharmaceuticals)。

作為BRD4抑制劑之氮吡闡述於WO2012/075383中(Constellation Pharmaceuticals)。本申請案係關於6-取代4*H*-異喹啉并[5,4-*d*][2]苯并氮吡及4*H*-異喹啉并[3,4-*d*][2]苯并氮吡(包含彼等在6位處具有視情況經取代之苯基之化合物)，且亦係關於具有替代雜環稠合配偶體而非苯并部分(例如噻吩并-或吡啶并氮吡)之類似物。所闡述BRD4抑制劑之另一結構種類係7-異喹啉并喹啉及相關喹諾酮衍生物(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967)。WO2011/054845 (GlaxoSmithKline)闡述作為BRD4抑制劑之其他苯并氮吡。

與之相比，本發明化合物係經取代之3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮衍生物及3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮衍生物，其在結構上以各種方式不同於BRD4抑制劑之上述化學型。因顯著結構差異，預計本文所主張之化合物不會亦具有BRD4抑制性作用。因此，令人吃驚的是，儘管具有明顯結構差異，但本發明化合物具有良好抑制作用。

一些文件包含在結構上類似但旨在具有完全不同作用機制且在一些情形下亦具有其他指徵之化合物。二氫喹啉酮及二氫吡啶并吡啶酮及相關雙環系統已闡述於一系列專利申請案中。



WO 2010/085570 (Takeda Pharmaceutical公司)闡述作為用於治療各種疾病之醫藥之聚-ADP-核糖聚合酶(PARP)之抑制劑，其衍生自一系列雙-及三環骨架，且包含3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮衍生物。其中所揭示之實例性化合物與本發明化合物之不同之處在於(例如)二氫吡啶并吡啶酮骨架之吡啶并部分上取代的類型及位置。

WO 2006/005510 (Boehringer Ingelheim)闡述1,4-二氫吡啶并[3,4-b]吡啶-3(2H)-酮衍生物，其作為用於治療過度增殖性病變之PLK-1抑制劑。吡啶并氮之位置使得該公開案中所揭示之物質與本發明化合物區別開來。所主張物質之特徵在於苯胺基，其經由-NH-鍵結至二氫吡啶并吡啶酮骨架之C-7且自身在對位經醯胺取代。

WO 2008/117061 (Sterix有限公司)闡述一系列作為類固醇硫酸酯酶抑制劑以用於(包含)抑制腫瘤生長之雙環化學型(包含3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮衍生物)。所提及申請案中所主張之物質與本發明中所揭示之物質之不同之處在於(例如)N-1處的取代。

US 2006/0019961 (P. E. Mahaney等人)闡述經取代之3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮衍生物，其作為雌激素受體調變劑來治療各種發炎病症、心血管病症及自體免疫病症。本申請案中所揭示之實例物質僅在C-6處具有較小取代基(例如鹵素或甲基)，但在N-4處具有必定擁有羥基化芳族系統之取代基，藉此該等物質不同於本發明化合物。

WO 2006/050054、WO 2007/134169及US 2009/0264384 (Nuada LLC)闡述一系列作為腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及磷酸二酯酶之各種同種型之抑制劑來尤其治療發炎病症之雙環化學型(包含3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮衍生物)。所主張結構中之N-1經所描述基團(例如醯胺或衍生自酰胺之末端基團)取代，此不同於本發明化合物。

WO 2003/020722及WO 2004/076454 (Boehringer Ingelheim)揭示7,8-二氫蝶啶-6(5H)-酮，其作為特定細胞週期激酶之抑制劑來治療過

度增殖性病症。

WO 2006/018182 (Boehringer Ingelheim)闡述用於治療腫瘤病症之7,8-二氫蝶啶-6(5H)-酮尤其與各種細胞抑制劑之組合之醫藥製劑。

WO 2006/018185 (Boehringer Ingelheim)闡述7,8-二氫蝶啶-6(5H)-酮用於治療各種腫瘤病症之用途。

WO 2011/101369 (Boehringer Ingelheim)、WO 2011/113293 (Jiangsu Hengrui Medicine)、WO 2009/141575 (Chroma Therapeutics)、WO 2009/071480 (Nerviano Medical Sciences)亦及WO 2006/021378、WO 2006/021379及WO 2006/021548 (同樣Boehringer Ingelheim)揭示作為PLK-1抑制劑來治療過度增殖性病症之其他7,8-二氫蝶啶-6(5H)-酮衍生物。

US 6,369,057闡述作為抗病毒活性化合物之各種喹喏啉及喹喏啉酮衍生物；EP 0657166及EP 728481闡述該等化合物與具有抗病毒作用之核苷或蛋白酶抑制劑之組合。

WO 2007/022638 (Methylgene公司)概括而言揭示若干化學型之HDAC抑制劑(尤其二氫喹喏啉酮衍生物)，但所揭示實例化合物之結構顯著不同於本發明化合物。

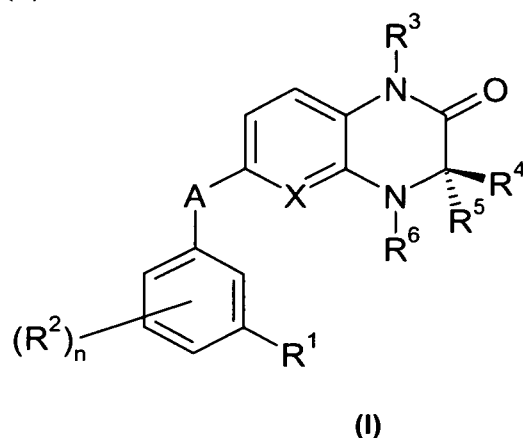
WO 1999/050254 (Pfizer)較其他化合物尤其闡述作為絲胺酸蛋白酶抑制劑用於抗血栓形成療法之喹喏啉酮及二氫喹喏啉酮，但該等化合物在取代基之類型及位置方面顯著不同於本發明化合物。

一些在C-6處經芳族胺基取代(其中苯基繼而經對-醯胺基團取代)之3,4-二氫喹喏啉-2(1H)-酮衍生物(對應於2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹喏啉衍生物)在並無參考文獻下由化學文摘索引為「化學文庫」物質[參見4-{{(3R)-4-環戊基-3-乙基-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹喏啉-6-基}胺基}-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯啉-1-基)丙烷-2-基]苯甲醯胺 (CAS登記號：1026451-60-4)、N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-4-{{(3R)-4-環

戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-3-甲氧基苯甲醯胺(CAS登記號：1026961-36-3)、4-{[(3R)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-N-[1-(二甲基胺基)-2-甲基丙烷-2-基]-3-甲氧基苯甲醯胺(CAS登記號：1025882-57-8)]。迄今為止尚未闡述該等化合物之治療用途。

然而，仍極為需要預防及治療病症、尤其過度增殖性病變及極尤其腫瘤病變之活性化合物。

現已發現，通式(I)之化合物：



其中

A 係-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-或-O-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係5員單環雜芳基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)N<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-、二-或三取代，

R<sup>2</sup> 係氫、鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔

基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 烷硫基-或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，

或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係 \*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*、\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 \*\*、\*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\* 或 \*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*\* 基團，其中  
 「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基  
 環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

R<sup>5</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup> 與其所鍵結之碳原子一起係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-伸環烷基，

R<sup>6</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-、  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-單取代，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三  
 取代：鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-，且

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-及4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不  
 同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同  
 之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或4至8  
 員雜環烷基-單-或二取代，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基<sub>5</sub>

或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

R<sup>7</sup> 係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，且

其中苯基及5至6員雜芳基可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：鹵素、氰基、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或

係4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、

橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>8</sup> 係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或4至8員雜環烷基，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基單-或二取代，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所附接之氮原子一起係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-，

R<sup>11</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽令人吃驚地抑制BET蛋白、尤其BRD4與乙醯化組蛋白4肽之間之相互作用且因此抑制癌細胞之生長。

較佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-或-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係呋唑基-、噻唑基-、呋二唑基-或噻二唑基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-、乙基-或乙氧基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*或\*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>6</sup> 係C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：氟、氯、溴、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，且

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或6員雜環烷基單-或二取代-，

其中6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代，

R<sup>7</sup> 係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或

係4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

R<sup>8</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或



$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-、 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6-C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6-C_{10}$ -雜雙環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基-或三氟甲基-或6員雜環烷基-，

其中6員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之 $C_1-C_3$ -烷基單-或二取代，

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

尤佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

$R^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經相同或不同之 $C_1-C_3$ -烷基-單-或二取代，

$R^2$  係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，或

$R^1$ 及 $R^2$  一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

$R^3$  係甲基-

$R^4$  係甲基-或乙基-

$R^5$  係氫，

$R^6$  係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氟基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或N-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

$R^7$  係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經經基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

R<sup>8</sup> 係氫、甲基-或乙基-

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單經基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-，或係

N-甲基六氫吡啶基-

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

另外，尤佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

$R^2$  係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，或

$R^1$ 及 $R^2$  一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

$R^3$  係甲基-，

$R^4$  係甲基-或乙基-，

$R^5$  係氫，

$R^6$  係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氟基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

$R^7$  係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，  
或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>8</sup> 係氫、甲基-或乙基-，  
或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-，或係*N*-甲基六氫吡啶基-，  
或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

另外，尤佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-

單-或二取代，

$R^2$  係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，或

$R^1$ 及 $R^2$  一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

$R^3$  係甲基-，

$R^4$  係甲基-或乙基-，

$R^5$  係氫，

$R^6$  係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氟基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

$R^7$  係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

R<sup>8</sup> 係氫、甲基-或乙基-

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-，或係*N*-甲基六氫吡啶基-

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

極佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-或-CH-

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，

$R^2$  係氫、甲基-或甲氧基-，或

$R^1$ 及 $R^2$  一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

$R^3$  係甲基-，

$R^4$  係甲基-，

$R^5$  係氫，

$R^6$  係異丙基-、異丁基-或2-甲氧基乙基-，

或

係苄基，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、甲氧基-，

或

係C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，

或

係四氫呋喃基-、四氫吡喃基-或六氫吡啶基-，

其中六氫吡啶基-可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代，

或

係苯基，其可視情況經氟、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單取代，

$R^7$  係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或*N*-甲基六氫吡啶基-單取代，

或

係環丙基-，或係環己基-，



其中環己基-可視情況經經基-或- $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 單取代，  
或

係4至6員雜環烷基，其可視情況經甲基-單取代，

$\text{R}^8$  係氫、甲基-或乙基-，

或

$\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$  與其所鍵結之氮原子一起係

4至6員雜環烷基-，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況  
經甲基-，異丙基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代，

或係6-氮雜螺[3.3]庚基-或係2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-，

$\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$  各自獨立地係氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -烷基-或*N*-甲基六氫吡啶基-，

或

$\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況  
經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-、環丙基-  
或環丙基甲基-單取代，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之  
鹽。

格外較佳者係通式(I)之彼等化合物：

其中

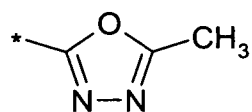
A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

$\text{R}^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或係

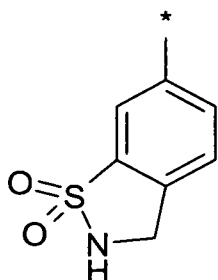


其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

$R^2$  係氫、甲基-或甲氧基-，

或

$R^1$ 及 $R^2$  與其所鍵結之苯基環一起係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

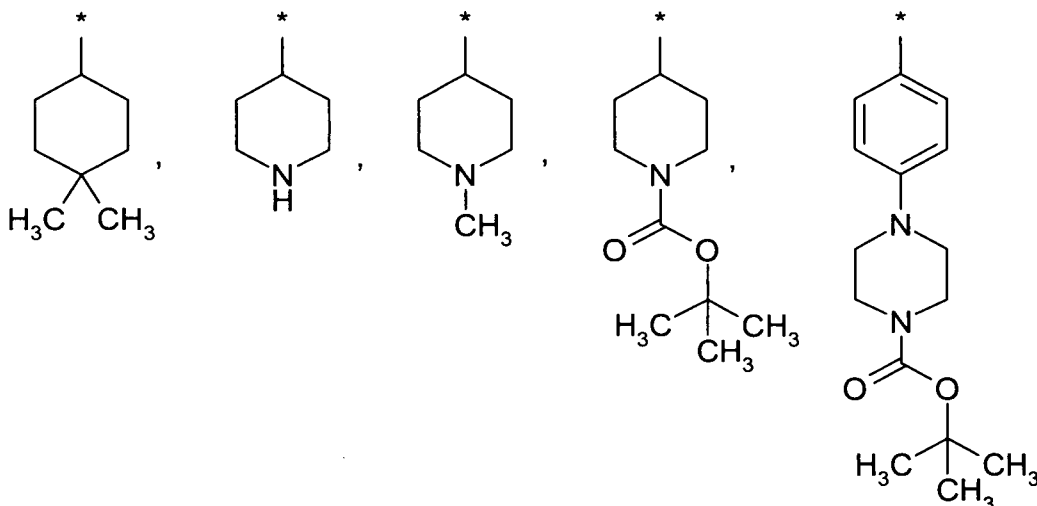
$R^3$  係甲基-，

$R^4$  係甲基-，

$R^5$  係氫，

$R^6$  係異丙基-、異丁基-、2-甲氧基乙基-、苄基-、4-甲氧基苄基-、2,6-二氟苄基-、環戊基-、環己基-、環庚基-、四氫吡喃-4-基-、苯基-、3-甲基苯基-或4-氟苯基-，

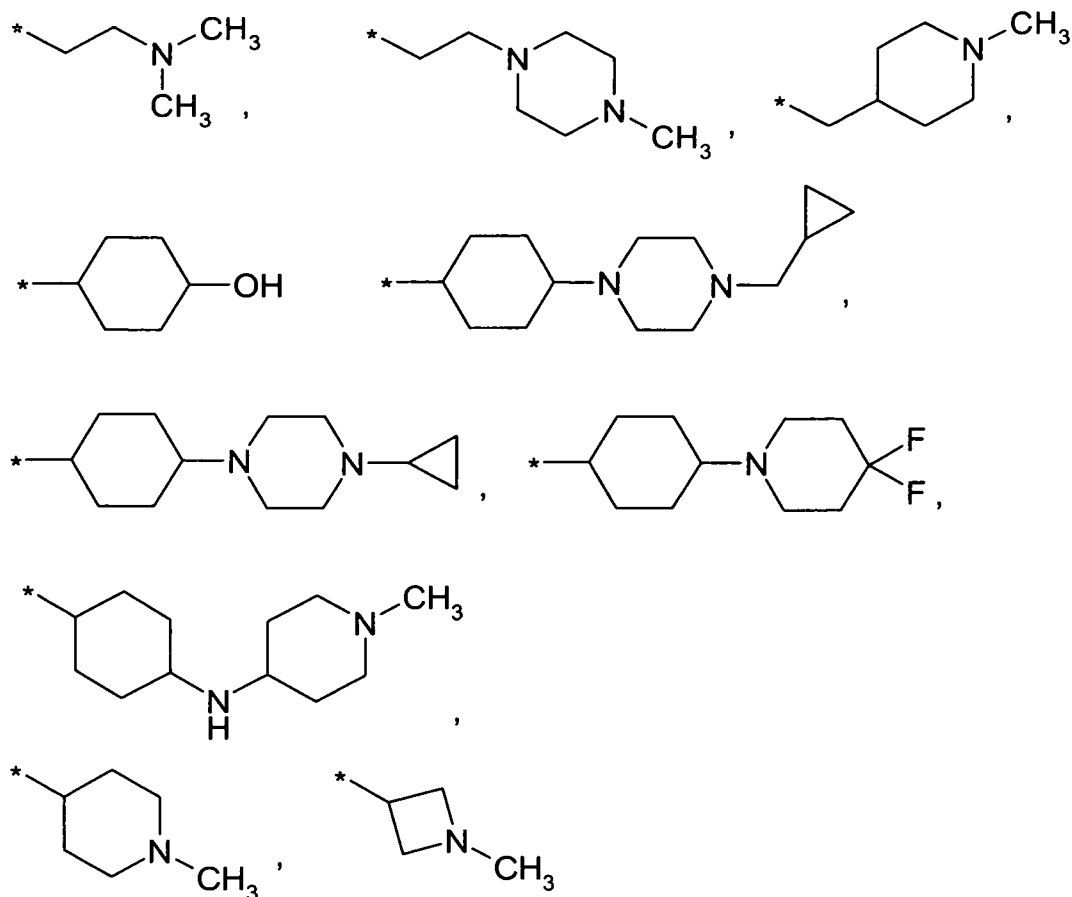
或係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

$R^7$  係氫、甲基-、乙基-、異丙基-或環丙基-，

或係

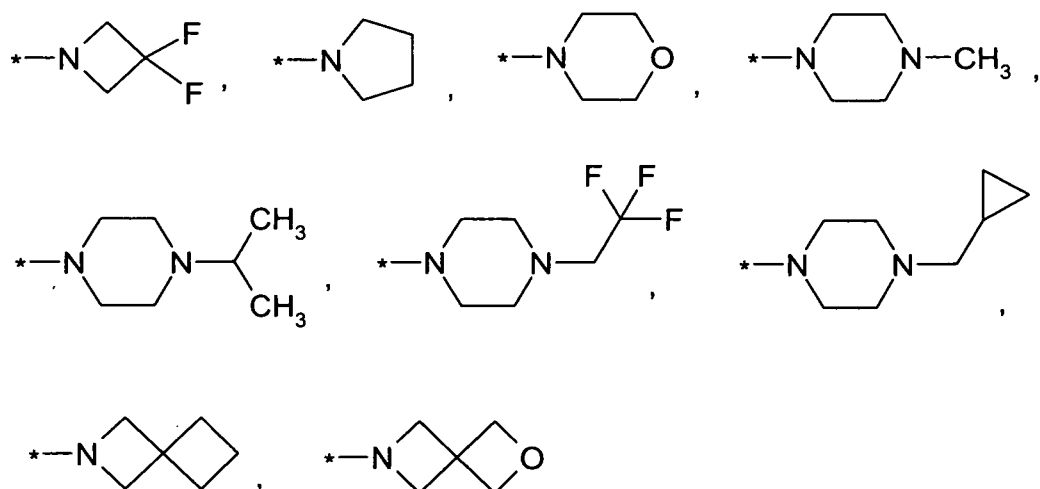


其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，

$R^8$  係氫、甲基-或乙基-

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之

鹽。

同樣關注通式I之彼等化合物，其中

A 係-NH-或-O-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係5員單環雜芳基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)N<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-、二-或三取代，

R<sup>2</sup> 係氫、鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

R<sup>5</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup> 與其所鍵結之碳原子一起係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-伸環烷基，

R<sup>6</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經苯基-、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-單取代，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-，

且

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-及4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不

同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

R<sup>7</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

且其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

且

其中苯基-及5至6員雜芳基-可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：鹵素、氰基、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基、三氟甲基、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或係4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或

不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>8</sup> 係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-，且

R<sup>11</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽令人吃驚地抑制BET蛋白、尤其BRD4與乙醯化組蛋白4肽之間之相互作用且因此抑制癌細胞之生長。

較佳地關注通式(I)之彼等化合物：其中

其中

A 係-NH-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-、噻唑基-、嘮二唑基-或噻二唑基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、氟、氯、氰基、甲氧基-或乙氧基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>6</sup> 係未經取代之C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：  
氟、氯、溴、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲基-，

且

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，

R<sup>7</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

且其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯

基-或第三丁氧基羰基-

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或係4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-

R<sup>8</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或三氟甲基-

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

亦尤佳地關注通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-



X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

R<sup>2</sup> 係氟、氯或甲氧基-，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

R<sup>4</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，

且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-或4至6員雜環烷基-，

R<sup>7</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羰基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>8</sup> 係氫或甲基-，

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係5至6員雜環烷基-或 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基或三氟甲基-，

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

另外，亦尤佳地關注通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-，

X 係-N-，

n 為0或1，

$R^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

$R^2$  係氟、氯或甲氧基-，

$R^3$  係甲基-，

$R^4$  係甲基-或乙基-，

$R^5$  係氫，

$R^6$  係未經取代之 $C_3-C_5$ -烷基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：5

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，

且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-或4至6員雜環烷基-，

R<sup>7</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經經基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>8</sup> 係氫或甲基-，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係5至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單經基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或三氟甲基-，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

另外，亦尤佳地關注通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-，

X 係-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

R<sup>2</sup> 係氟、氯或甲氧基-，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

R<sup>4</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，

且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-或4至6員雜環烷基-，

R<sup>7</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代，

其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經經基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基

甲基-

$R^8$  係氫或甲基-

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係5至6員雜環烷基-或 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基或三氟甲基-

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

極佳地關注通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-

X 係-N-或-CH-

n 為0或1，

$R^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

$R^2$  係甲氧基-

$R^3$  係甲基-

$R^4$  係甲基-

$R^5$  係氫，

$R^6$  係異丙基-

或

係苄基，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、氯、甲氧基-

或

係環戊基-或環己基-

或

係四氫呋喃基-或四氫吡喃基-

$R^7$  係 $C_1$ - $C_3$ -烷基，其可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 單取代，

或係 $C_5$ - $C_6$ -環烷基-，其可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 單取代，

或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經甲基-單取代，

$R^8$  係氫或甲基-

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況經甲基-單取代，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或 $C_1$ - $C_3$ -烷基-

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

亦格外較佳地關注通式(I)之彼等化合物：

其中

A 係-NH-

X 係-N-或-CH-

n 為0或1，

$R^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

$R^2$  係甲氧基-

R<sup>3</sup> 係甲基-

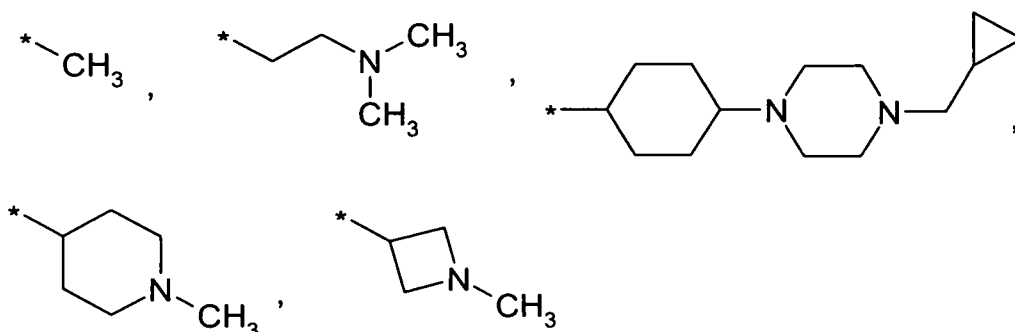
R<sup>4</sup> 係甲基-

R<sup>5</sup> 係氫

R<sup>6</sup> 係4-甲氧基苄基-、2,6-二氟苄基-、環戊基-或四氫吡喃-

4-基-

R<sup>7</sup> 係

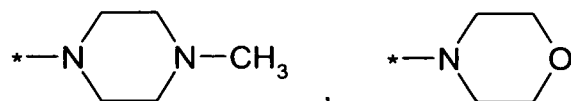


其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，且

R<sup>8</sup> 係氫或甲基-

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之

鹽。

較佳者係A係-NH-之通式(I)之化合物。

較佳者係A係-O-之通式(I)之化合物。

較佳者係A係-NH-或係-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-之通式(I)之化合物。

較佳者係A係-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-之通式(I)之化合物。

尤佳者係A係-NH-或係-N(甲基)-之通式(I)之化合物。

尤佳者係A係-N(甲基)-之通式(I)之化合物。

較佳者係X係-N-之通式(I)之化合物。

較佳者係X係-CH-之通式(I)之化合物。

較佳者係n為數字0或數字1之通式(I)之化合物。

較佳者係n為數字0之通式(I)之化合物。

較佳者係n為數字1之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>1</sup>係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>1</sup>係-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係5員單環雜芳基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)N<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-、二-或三取代。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係嘮唑基-、噻唑基-、嘮二唑基-或噻二唑基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係

-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，或

係嘮唑基-、噻唑基-、嘮二唑基-或噻二唑基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代。

較佳者係如下之式(I)化合物：其中R<sup>1</sup>係嘮唑基-、噻唑基-、嘮二唑基-或噻二唑基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代。



尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係

-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，或

係呋唑基-或呋二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係

呋唑基-或呋二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，或

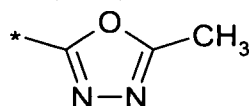
係呋唑基-或呋二唑基-，其可視情況經甲基-單-或二取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係

呋唑基-或呋二唑基-，其可視情況經甲基-單-或二取代。

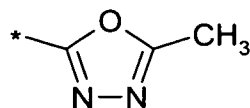
格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係

-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，或係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>1</sup>係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點。

較佳者係R<sup>2</sup>係氫、氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-、乙基-或乙氧基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>2</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>2</sup>係乙氧基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>2</sup>係氟之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^2$ 係氫之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^2$ 係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^2$ 係氫、甲基-或甲氧基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^2$ 係甲氧基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^2$ 係甲基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^2$ 係氫之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 及 $R^2$ 一起係 $^*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-^{**}$ 或 $^*-C(=O)-NR^8-CH_2-^{**}$ 基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 及 $R^2$ 一起係 $^*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-^{**}$ 基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 及 $R^2$ 一起係 $^*-S(=O)_2-NH-CH_2-^{**}$ 基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 係

$-C(=O)NR^7R^8$ 或 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基團，

或

係呋啞基-或呋二啞基-，其可視情況經相同或不同之 $C_1-C_3$ -烷基-單-或二取代，

且其中 $R^2$ 係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，

或其中 $R^1$ 及 $R^2$ 一起係 $^*-S(=O)_2-NR^8-CH_2-^{**}$ 基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 係 $-C(=O)NR^7R^8$ 或 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基團，

$S(=O)_2NR^7R^8$ 基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代，

且其中 $R^2$ 係氫、甲基-或甲氧基-

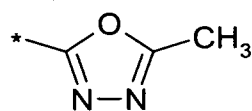
或其中 $R^1$ 及 $R^2$ 一起係 $*-S(=O)_2-NH-CH_2-^{**}$ 基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子。

格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^1$ 係

$-C(=O)NR^7R^8$ 或 $-S(=O)_2NR^7R^8$ 基團，

或

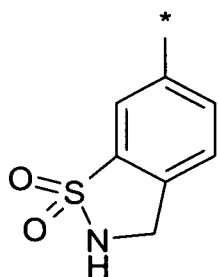
或係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

且其中 $R^2$ 係氫、甲基-或甲氧基-

或其中 $R^1$ 及 $R^2$ 與其所鍵結之苯基環一起係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點。

較佳者係 $R^3$ 係甲基-或乙基-之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^3$ 係乙基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^3$ 係甲基-之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^4$ 係氫、甲基-或乙基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>4</sup>係甲基-或乙基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>4</sup>係乙基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係R<sup>4</sup>係甲基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>4</sup>係乙基-且R<sup>5</sup>係氫之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：在每一情形下來自R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之一個取代基係甲基-且一個取代基係氫，從而得到關於自R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>形成之立體中心及鍵結至R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之碳原子之外消旋物。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中在每一情形下來自R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之一個取代基係甲基-且一個取代基係氫，從而得到其中關於自R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>形成之立體中心及鍵結至R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之碳原子(R)形式佔主導地位之異構體混合物。

尤佳者係R<sup>4</sup>係甲基-且R<sup>5</sup>係氫之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，

且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-或4至6員雜環烷基-。

較佳者係R<sup>6</sup>係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係經苯基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係經4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中4至6員雜環烷基-自身可視情況經甲基-單取代。

較佳者係R<sup>6</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-之通式(I)之化合物。

較佳者係R<sup>6</sup>係4至6員雜環烷基-之通式(I)之化合物。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，或

係經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：氟、氯、溴、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，且

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或6員雜環烷基單-或二取代-，

其中6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代，

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或係經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三

取代：氟、氯、溴、氰基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-，且

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代。

較佳者係 $R^6$ 係 $C_2$ - $C_5$ -烷基-之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^6$ 係經 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：氟、氯、溴、氰基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-，且

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^6$ 係 $C_3$ - $C_8$ -環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之 $C_1$ - $C_3$ -烷基-或 $C_1$ - $C_4$ -烷氧基羰基-單-或二取代。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^6$ 係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或6員雜環烷基-單-或二取代，

其中6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^6$ 係苄基-，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、氯、甲氧基-。

尤佳者係其中 $R^6$ 係環戊基-或環己基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^6$ 係四氫呋喃基-或四氫吡喃基-之通式(I)之化合物。

另外，尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^6$ 係

$C_3$ - $C_5$ -烷基-或係2-甲氧基乙基-，

或係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：5

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或係2-甲氧基乙基-

或係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或係2-甲氧基乙基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：

氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，且

其中4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係異丙基-、異丁基-或

2-甲氧基乙基-，或

係苄基，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、甲氧基-，或

係C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，或

係四氫呋喃基-、四氫吡喃基-或六氫吡啶基-，

其中六氫吡啶基-可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代，  
或

係苯基，其可視情況經氟、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單取代。

● 極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係異丙基-、異丁基-或2-甲氧基乙基-，或

係苄基，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、甲氧基-。

極佳者係R<sup>6</sup>係異丙基-、異丁基-或2-甲氧基乙基-之通式(I)之化合物。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係苄基-，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、甲氧基-。

● 極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係四氫呋喃基-、四氫吡喃基-或六氫吡啶基-，

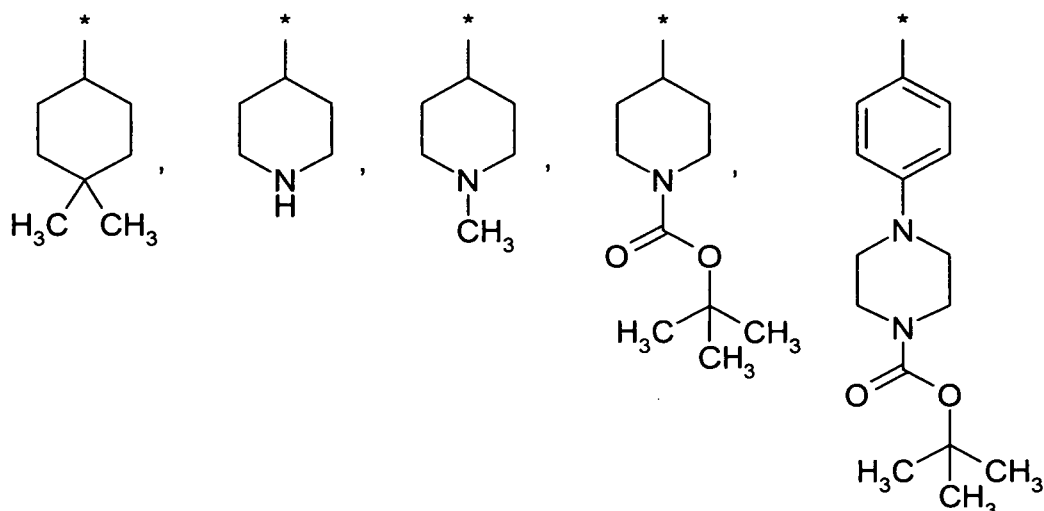
其中六氫吡啶基-可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係苯基，其可視情況經氟、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單取代。

格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>6</sup>係異丙基-、異丁基-或2-甲氧基乙基-、苄基-、4-甲氧基苄基-、2,6-二氟苄基-、環戊基-、環己基-、環庚基-、四氫吡喃-4-基-、苯基-、3-甲基苯基-或4-氟苯基-，



或係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 或4至8員雜環烷基-單取代之 $C_1-C_4$ -烷基-

其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

或係 $C_3-C_6$ -環烷基-，其可視情況經經基、氟或 $-NR^9R^{10}$ 單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 或4至8員雜環烷基-單取代之 $C_1-C_4$ -烷基-

其中4至8員雜環烷基-可視情況經以下基團單取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係可視情況經經基、氟或 $-NR^9R^{10}$ 單取代之 $C_3-C_6$ -環烷基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係氫，

或係 $C_1-C_6$ -烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $-NR^9R^{10}$ 、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

或係 $C_3-C_6$ -環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、 $-NR^9R^{10}$ ，

或係4至8員雜環烷基-、 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6-C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6-C_{10}$ -雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

較佳者係 $R^7$ 係氫之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係 $C_1-C_6$ -烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $-NR^9R^{10}$ 、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係 $C_3-C_6$ -環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、 $-NR^9R^{10}$ 。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係4至8員雜環烷基-、 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6-C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6-C_{10}$ -雜雙環烷基-，其

可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或係C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經甲基-單取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代之C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係可視情況經甲基-單取代之4至6員雜環烷基-。

另外，尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係氫，

或係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其可視情況經NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

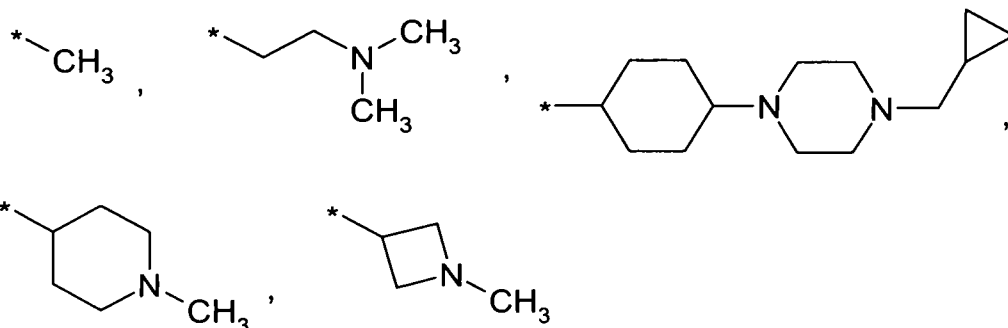
尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係可視情況經羥基、  
 氟或 $-NR^9R^{10}$ 單取代之 $C_3-C_6$ -環烷基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係4至8員雜環烷基，  
 其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷  
 基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點。

另外，極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係氫，  
 或係 $C_1-C_3$ -烷基，其可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 或 $N$ -甲基六氫吡啶基-單  
 取代，

或係環丙基-，或係環己基-，

其中環己基-可視情況經羥基-或 $-NR^9R^{10}$ 單取代，

或係4至6員雜環烷基，其可視情況經甲基-單取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係 $C_1-C_3$ -烷基-，其可  
 視情況經 $-NR^9R^{10}$ 或 $N$ -甲基六氫吡啶基-單取代。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$

係環丙基-，或係環己基-，

其中環己基-可視情況經羥基-或 $-NR^9R^{10}$ 單取代。

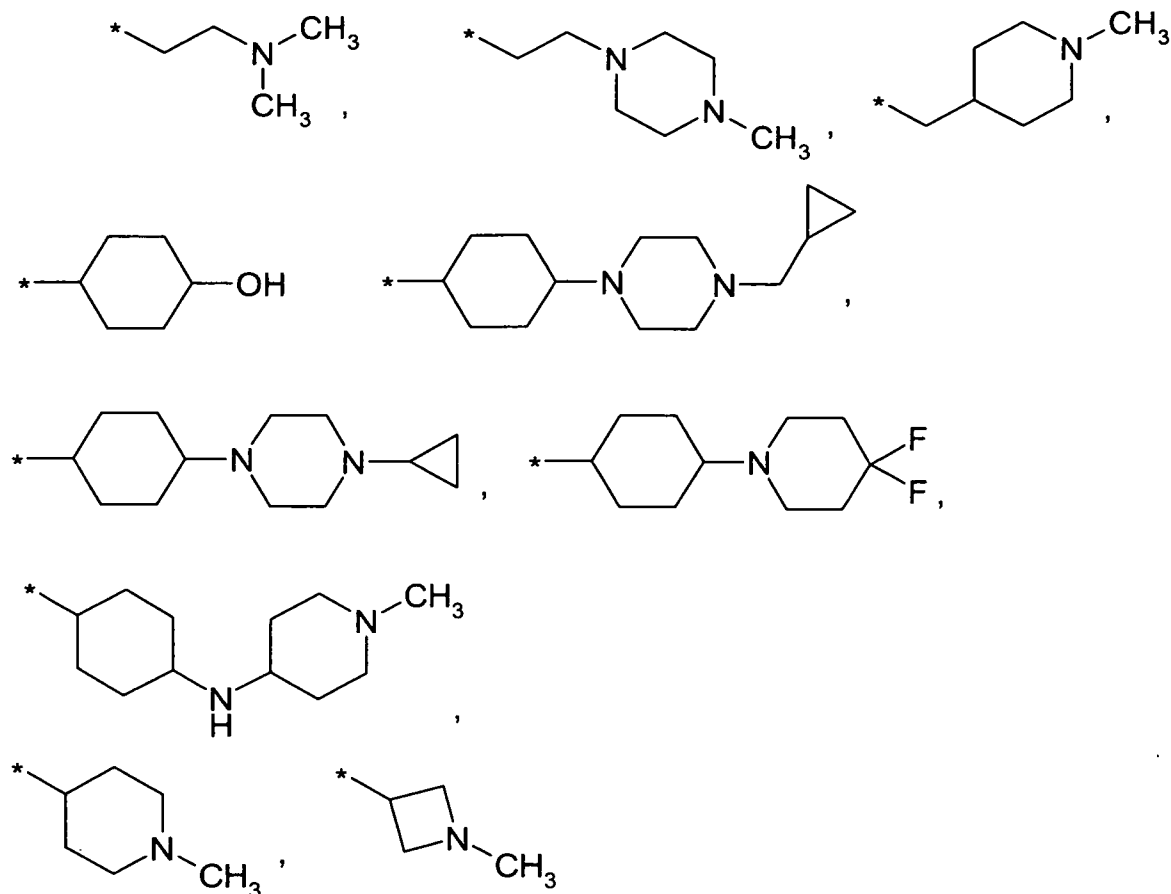
另外，極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係

4至6員雜環烷基，其可視情況經甲基-單取代。

另外，格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係氫、甲

基-、乙基-、異丙基-或環丙基-，

或係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點。

較佳者係 $R^8$ 係氫或甲基-之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^8$ 係氫、甲基-或乙基-之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^8$ 係氫之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^8$ 係甲基-之通式(I)之化合物。

較佳者係 $R^8$ 係乙基-之通式(I)之化合物。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-、 $C_6$ - $C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6$ - $C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6$ - $C_{10}$ -雜雙環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-、 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6-C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6-C_{10}$ -雜雙環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係5至6員雜環烷基-或 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

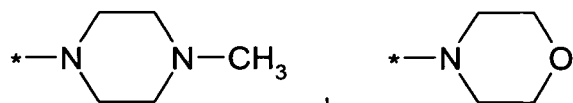
尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係5至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

另外，尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基或 $C_6-C_8$ -雜螺環烷基，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、 $C_1-C_3$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係可視情況經甲基-單取代之6員雜環烷基-。

另外，極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵

結之氮原子一起係

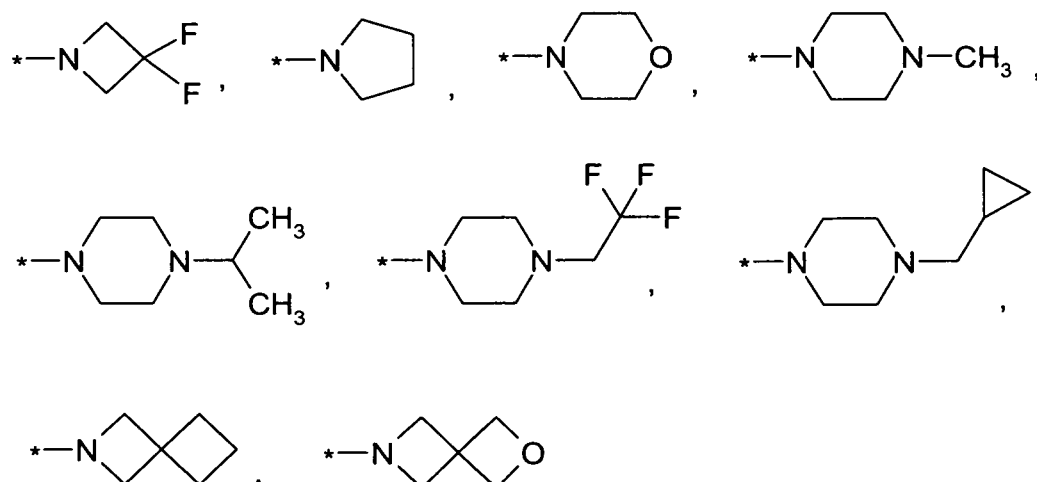


其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點。

另外，極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、異丙基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代，

或係6-氮雜螺[3.3]庚基-或係2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-。

格外較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係氫，

或係 $C_1$ - $C_6$ -烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、 $-NR^9R^{10}$ 、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或係4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

且其中R<sup>8</sup>係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或其中R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>與其所鍵結之氮原子一起係

4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>7</sup>係氫，或係可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基-單取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，

其中4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

且其中R<sup>8</sup>係氫、甲基-或乙基-，

或其中R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>與其所鍵結之氮原子一起係

4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。



極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^7$ 係氫，或係可視情況經 $-NR^9R^{10}$ 或 $N$ -甲基六氫吡啶基-單取代之 $C_1-C_3$ -烷基-

或係環丙基-，或係環己基-

其中環己基-可視情況經羥基-或 $-NR^9R^{10}$ 單取代，

或係4至6員雜環烷基，其可視情況經甲基-單取代，

且其中 $R^8$ 係氫、甲基-或乙基-

或其中 $R^7$ 及 $R^8$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、異丙基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代，或係6-氮雜螺[3.3]庚基-或係2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫或視情況經單羥基-或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基-或三氟甲基-。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫或視情況經單羥基-或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基，或係三氟甲基-，或係6員雜環烷基-

其中6員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之 $C_1-C_3$ -烷基單-或二取代。

尤佳者係 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫或 $C_1-C_3$ -烷基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係 $C_1-C_3$ -烷基-之通式(I)之化合物。

尤佳者係 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自係甲基-之通式(I)之化合物。

另外，尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫或視情況經單羥基-或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基、三氟甲基-或 $N$ -甲基六氫吡啶基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 係視情況經單羥基-或-側氧基取代之 $C_1-C_3$ -烷基-、三氟甲基-或 $N$ -甲基六氫吡啶基-，且其中

$R^{10}$ 係氫。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-或*N*-甲基六氫吡啶基-。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 係 $C_1$ - $C_3$ -烷基-或*N*-甲基六氫吡啶基-，且其中 $R^{10}$ 係氫。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係4-7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

另外，較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代。

另外，尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係*N*-環丙基甲基六氫吡啶基-。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-、環丙基-或環丙基甲基-單取代。

較佳者係如下之通式(I)之化合物：其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地係氫

或視情況經單羥基-或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，或係三氟甲基-，或係6員雜環烷基-

其中6員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基單-或二取代，

或其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>各自獨立地係氫或視情況經單羥基-或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、三氟甲基-或N-甲基六氫吡啶基-

或其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-。

極佳者係如下之通式(I)之化合物：其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>各自獨立地係氫、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或

N-甲基六氫吡啶基-

或其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-、環丙基-或環丙基甲基-單取代。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中A係-NH-或-N(甲基)-，n為0或1，R<sup>2</sup>係氫、甲基-或甲氧基-，R<sup>3</sup>係甲基-，R<sup>4</sup>係甲基-且R<sup>5</sup>係氫。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中A係-NH-或-N(甲基)-，X係-N-，n為0或1，R<sup>2</sup>係氫、甲基-或甲氧基-，R<sup>3</sup>係甲基-，R<sup>4</sup>係甲基-且R<sup>5</sup>係氫。

尤佳者係如下之通式(I)之化合物：其中A係-NH-或-N(甲基)-，X係-CH-，n為0或1，R<sup>2</sup>係氫、甲基-或甲氧基-，R<sup>3</sup>係甲基-，R<sup>4</sup>係甲基-且R<sup>5</sup>係氫。

不論所指定基團之特定組合如何，在基團之特定組合或較佳組合中所給出之具體基團定義亦視需要由其他組合之基團定義代替。

極佳者係上述較佳範圍中之兩者或更多者之組合。

極佳者係通式(I)之下列化合物：

(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基氮雜環丁-3-基)苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苄基]胺基}-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苄基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苄基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(3*R*)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苄基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四

氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹喏啉-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-乙基苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{[3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-{[2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-環丙基-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-{[2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-{[2-甲氧基-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四

氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N,N-二乙基苯磺醯胺；

3-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3S)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3R)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-[(3-{[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-甲基苯磺醯胺；

(3R)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四

氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-異丙基苯磺醯胺；

(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯磺醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{(3*R*)-4-異丁基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3*R*)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{{3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-環庚基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(3*R*)-6-{{3-({反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}胺基)磺醯基}苯基}胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；



基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基](甲基)胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3R)-6-[(1,1-二氧離子基-2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-6-基)胺基]-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

4-[(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫-吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

4-[(3R)-6-[(3-{{2-(二甲基胺基)乙基}胺磺醯基}苯基)胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3R)-6-{{3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3R)-6-{{3-(二甲基胺磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

5-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲基苯磺醯胺；

1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-

3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{{[1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-6-[(3-{{[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-{{4-[1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]苯基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(2R)-7-{{[3-(二甲基胺磺醯基)苯基]胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-{{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

4-[(2R)-7-{{[3-(二甲基胺磺醯基)苯基](甲基)胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

3-{{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-{{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

3-{{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-4-苄基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

4-[(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]環己基}苯甲醯胺；

5-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-5-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

(3R)-6-({4-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

(3R)-4-環己基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-[[*(3R)*-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(4-羥基環己基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

*(3R)*-6-[(3-{[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)胺基]-4-異丙基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基]-5-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-[順式-4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己基]-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

*(3R)*-6-({2-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[*(3R)*-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-[[*(3R)*-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[[*(3R)*-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3- $\{[(3R)$ -4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}- $N$ -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

$N$ -[2-(二甲基胺基)乙基]-3- $\{[(3R)$ -4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3- $\{[4$ -(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}- $N$ -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3- $\{[(3R)$ -4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}- $N$ -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

4- $[(3R)$ -1,3-二甲基-6-({3-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺甲醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

$N$ -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3- $\{[(3R)$ -4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

4- $[(3R)$ -6-({3-({反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}胺甲醯基)苯基}胺基)-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3- $\{[(3R)$ -1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基- $N$ -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3- $[(1,3$ -二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]- $N$ -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4- $[(2R)$ -7-({3-(二甲基胺甲醯基)苯基}胺基)-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

$(3R)$ -1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)胺基]苯基}胺基)-

4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[(4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)(甲基)胺基]-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

(3*S*)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

(3*R*)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

(3*R*)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3*R*)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{[(3*S*)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(3*R*)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

(3*S*)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

3-{{(3R)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{(3S)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(3R)-6-{{3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-6-[(3-{{4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基}磺醯基}苯基)胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

N-{{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯磺醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯磺醯胺；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啶-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(5-甲基-1,3,4-喹二唑-2-基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

及

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

### 【圖式簡單說明】

無

### 定義

$C_1$ - $C_6$ -烷基-或 $C_1$ - $C_6$ -烷基應理解為意指直鏈或具支鏈、飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。



較佳地， $C_1-C_6$ -烷基-或 $C_1-C_6$ -烷基應理解為意指 $C_1-C_4$ -烷基-或 $C_2-C_5$ -烷基-，更佳係 $C_1-C_3$ -烷基-，亦即甲基、乙基、丙基或異丙基。

$C_2-C_6$ -烯基-或 $C_2-C_6$ -烯基應理解為意指具有一個或兩個 $C=C$ 雙鍵之直鏈或具支鏈、單價烴基團，例如乙烯基、(*E*)-丙-2-烯基、(*Z*)-丙-2-烯基、烯丙基(丙-1-烯基)、丙二烯基、丁烯-1-基或丁-1,3-二烯基。較佳者係 $C_3-C_6$ -烯基-及 $C_2-C_4$ -烯基-；尤佳者係乙烯基-及烯丙基-。

$C_2-C_6$ -炔基或 $C_2-C_6$ -炔基應理解為意指具有一個 $C\equiv C$ 三鍵之直鏈或具支鏈、單價烴基團，例如乙炔基、炔丙基(丙-1-炔基)或丁炔-1-基。較佳者係 $C_3-C_6$ -炔基-及 $C_2-C_4$ -炔基-；尤佳者係乙炔基及炔丙基。

$C_1-C_4$ -烷氧基-或 $C_1-C_4$ -烷氧基應理解為意指直鏈或具支鏈、飽和烷基醚基團-O-烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基或第三丁氧基。

較佳地， $C_1-C_4$ -烷氧基-或 $C_1-C_4$ -烷氧基應理解為意指 $C_1-C_3$ -烷氧基-、更佳地甲氧基或乙氧基。

$C_1-C_4$ -烷硫基-或 $C_1-C_4$ -烷硫基應理解為意指直鏈或具支鏈、飽和烷基硫醚基團-S-烷基，例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基或第三丁硫基。

較佳地， $C_1-C_4$ -烷硫基-或 $C_1-C_4$ -烷硫基應理解為意指 $C_1-C_3$ -烷硫基-、更佳地甲硫基或乙硫基。

雜原子應理解為意指-O-、NH-、=N-或-S-。雜原子-NH-可視情況經 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷基羰基、 $C_1-C_4$ -烷氧基羰基或 $-S(=O)_2-C_1-C_3$ -烷基取代。

較佳者係氧或氮原子。

側氧基或側氧基取代基應理解為意指雙鍵氧原子=O。側氧基可鍵結至適宜化合價之原子，例如鍵結至飽和碳原子或硫。

較佳者係鍵結至碳以形成羰基-(C=O)-。另外，較佳者係兩個雙

鍵氧原子鍵結至硫以形成磺醯基-(S=O)<sub>2</sub>-。

鹵素應理解為意指氟、氯、溴或碘。

鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-應理解為意指經至少一個鹵素取代基、較佳地至少一個氟取代基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基。

較佳者係氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，例如二氟甲基-、三氟甲基-、2,2,2-三氟乙基-或五氟乙基-。

尤佳者係全氟化烷基，例如三氟甲基-或五氟乙基-。

苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-應理解為意指由視情況經取代之苯基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基構成且經由C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基鍵結至分子之其餘部分之基團。

鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-應理解為意指經至少一個鹵素取代基、較佳地至少一個氟取代基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。

較佳者係氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基，例如二氟甲氧基-、三氟甲氧基-或2,2,2-三氟乙氧基-。

鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-應理解為意指經至少一個鹵素取代基、較佳地至少一個氟取代基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基。

較佳者係氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷硫基、尤其三氟甲硫基-。

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基應理解為意指C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(=O)-基團。較佳者係C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-，尤佳者係乙醯基-或丙醯基-。

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基應理解為意指C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C(=O)-基團。較佳者係甲氧基羰基-、乙氧基羰基-或第三丁氧基羰基-。

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基應理解為意指經C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，例如甲氧基甲基-、甲氧基乙基-、乙氧基甲基-及乙氧基乙基-。

芳基應理解為意指自碳原子形成且具有3、5或7個共軛雙鍵之不飽和、完全共軛系統，例如苯基-、萘基-或菲基-。較佳者係苯基。

雜芳基-應理解為意指具有芳族共軛環系統並含有至少一個且至

多五個如上文所定義之雜原子之環系統。該等環系統可具有5、6或7個環原子或者在稠合或苯并稠合環系統之情形下係5-及6員環系統、5員及5員環系統或者6員及6員環系統之組合。實例包含諸如以下等環系統：吡咯基-、吡啶基-、咪啶基-、三啶基-、四啶基-、呋喃基-、噻吩基-、呋啶基-、噻啶基-、異呋啶基-、呋二啶基-、噻二啶基-、吡啶基-、嘧啶基-、吡嗪基-、三嗪基-、呋嗪基-、吡啶基-、苯并咪啶基-、吡啶基-、苯并三啶基-、苯并噻啶基-、苯并呋啶基-、苯并噻吩基-、喹啉基-、異喹啉基-、吡啶基-、喹啶基-、喹呋啶基-、咪啶并吡啶基-或者苯并呋嗪基-。

較佳者係5至6員單環雜芳基-，例如吡咯基-、吡啶基-、咪啶基-、三啶基-、四啶基-、呋喃基-、噻吩基-、呋啶基-、噻啶基-、異呋啶基-、呋二啶基-、噻二啶基-、吡啶基-、嘧啶基-、吡嗪基-、三嗪基-。

$C_3$ - $C_6$ -環烷基、 $C_3$ - $C_8$ -環烷基及 $C_5$ - $C_8$ -環烷基應理解為意指僅自碳原子形成且分別具有3至6、3至8及5至8個原子之單環、飽和環系統。實例係環丙基-、環丁基-、環戊基-、環己基-、環庚基-或環辛基-。

伸環烷基(例如 $C_3$ - $C_6$ -伸環烷基)應理解為意指雙價環烷基；較佳者係彼等兩個鍵皆始於同一環碳原子之 $C_3$ - $C_6$ -伸環烷基系統。

$C_4$ - $C_6$ -環烯基、 $C_4$ - $C_8$ -環烯基及 $C_5$ - $C_8$ -環烯基應理解為意指僅自碳原子形成且分別具有3至6、3至8及5至8個原子之單環、單-或多不飽和非芳族環系統。實例係環丁烯-1-基-、環戊烯-1-基-、環己烯-2-基-、環己烯-1-基-或環辛-2,5-二烯基-。

雜環烷基-應理解為意指具有1至3個如上文所定義之雜原子(呈任一組合)之4至8員單環、飽和環系統。較佳者係4-7員雜環烷基，尤佳者係5-6員雜環烷基。實例包含吡咯啶基-、六氫吡啶基-、四氫呋喃基-

-、四氫吡喃基-、氧雜丁環基-、氮雜環丁基-、氮雜環庚烷基-、嗎啉基-、硫代嗎啉基-或六氫吡啶基-。

雜環烯基應理解為意指具有1至3個如上文所定義之雜原子(呈任一組合)之4至8員單環、單-或多不飽和、非芳族環系統。較佳者係4-7員雜環烯基，尤佳者係5-6員雜環烯基。實例包含4H-吡喃基-、2H-吡喃基-、2,5-二氫-1H-吡咯基-、[1,3]二氧雜環戊烯基-、4H-[1,3,4]噻二吡基-、2,5-二氫呋喃基-、2,3-二氫呋喃基-、2,5-二氫噻吩基-、2,3-二氫噻吩基-、4,5-二氫呋啞基-或4H-[1,4]噻吡基-。

C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基或1-4個碳原子由如上文所定義之雜原子(呈任一組合)代替之C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基應理解為意指兩個共用公用原子之飽和環系統的稠合體。實例係螺[2.2]戊基-、螺[2.3]己基-、氮雜螺[2.3]己基-、螺[3.3]庚基-、氮雜螺[3.3]庚基-、氧氮雜螺[3.3]庚基-、硫氮雜螺[3.3]庚基-、氧雜螺[3.3]庚基-、氧氮雜螺[5.3]壬基-、氧氮雜螺[4.3]辛基-、氧氮雜螺[5.5]十一烷基-、二氮雜螺[3.3]庚基-、硫氮雜螺[3.3]庚基-、硫氮雜螺[4.3]辛基-、氮雜螺[5.5]癸基-及其他同源螺[3.4]、螺[4.4]、螺[5.5]、螺[6.6]、螺[2.4]、螺[2.5]、螺[2.6]、螺[3.5]、螺[3.6]、螺[4.5]、螺[4.6]及螺[5.6]系統(包含經所定義雜原子修飾之變體)。較佳者係C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基。

C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基或1-4個碳原子由如上文所定義之雜原子(呈任一組合)代替之C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基應理解為意指兩個共用兩個直接毗鄰原子之飽和環系統的稠合體。實例係雙環[2.2.0]己基-、雙環[3.3.0]辛基-、雙環[4.4.0]癸基-、雙環[5.4.0]十一烷基-、雙環[3.2.0]庚基-、雙環[4.2.0]辛基-、雙環[5.2.0]壬基-、雙環[6.2.0]癸基-、雙環[4.3.0]壬基-、雙環[5.3.0]癸基-、雙環[6.3.0]十一烷基-及雙環[5.4.0]十一烷基-(包含經雜原子修飾之變體，例如氮雜雙環[3.3.0]辛基-、氮雜雙環[4.3.0]壬基-、二氮雜雙環[4.3.0]壬基-、氧氮雜雙環[4.3.0]壬基-、硫

氮雜雙環[4.3.0]壬基-或氮雜雙環[4.4.0]癸基-)及根據定義之其他可能組合。較佳者係C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基。

橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>環系統(例如橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基或橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基)應理解為意指至少兩個共用兩個彼此並不直接毗鄰之原子之飽和環之稠合體。此可得到橋接碳環(橋接環烷基)或1-4個由如上文所定義之雜原子(呈任一組合)之碳原子代替之橋接雜環(橋接雜環烷基)。實例係雙環[2.2.1]庚基-、氮雜雙環[2.2.1]庚基-、氧氮雜雙環[2.2.1]庚基-、硫氮雜雙環[2.2.1]庚基-、二氮雜雙環[2.2.1]庚基-、雙環[2.2.2]辛基-、氮雜雙環[2.2.2]辛基-、二氮雜雙環[2.2.2]辛基-、氧氮雜雙環[2.2.2]辛基-、硫氮雜雙環[2.2.2]辛基-、雙環[3.2.1]辛基-、氮雜雙環[3.2.1]辛基-、二氮雜雙環[3.2.1]辛基-、氧氮雜雙環[3.2.1]辛基-、硫氮雜雙環[3.2.1]辛基-、雙環[3.3.1]壬基-、氮雜雙環[3.3.1]壬基-、二氮雜雙環[3.3.1]壬基-、氧氮雜雙環[3.3.1]壬基-、硫氮雜雙環[3.3.1]壬基-、雙環[4.2.1]壬基-、氮雜雙環[4.2.1]壬基-、二氮雜雙環[4.2.1]壬基-、氧氮雜雙環[4.2.1]壬基-、硫氮雜雙環[4.2.1]壬基-、雙環[3.3.2]癸基-、氮雜雙環[3.3.2]癸基-、二氮雜雙環[3.3.2]癸基-、氧氮雜雙環[3.3.2]癸基-、硫氮雜雙環[3.3.2]癸基-或氮雜雙環[4.2.2]癸基-及根據定義之其他可能組合。較佳者係橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基。

本發明化合物係通式(I)之化合物及其鹽、溶劑合物及鹽溶劑合物；下文所指定式之由通式(I)涵蓋之化合物及其鹽、溶劑合物及鹽溶劑合物；及由通式(I)涵蓋且在下文指定為工作實例之化合物及其鹽、溶劑合物及鹽溶劑合物，只要由通式(I)涵蓋且指定於下文中之化合物並非已係鹽、溶劑合物及鹽溶劑合物。

本發明同樣考慮涵蓋本發明化合物之鹽之用途。

在本發明之上下文中，較佳鹽係本發明化合物之生理上可接受之鹽。本發明亦涵蓋自身並不適用於醫藥應用但可用於(例如)分離或

純化本發明化合物之鹽。

本發明化合物之生理上可接受之鹽包含礦物酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如以下酸之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸。

本發明另外提供本發明化合物之所有可能結晶及多晶型形式，其中多晶型物可以單一多晶型物或複數種在所有濃度範圍內之多晶型物之混合物之形式存在。

本發明亦係關於尤其用於預防及/或治療腫瘤病症之醫藥，其包括本發明化合物以及至少一或多種其他活性成份。

在本發明之上下文中，溶劑合物係指呈固態或液態之本發明化合物藉由與溶劑分子配位形成複合物之彼等形式。水合物係與水發生配位之特定溶劑合物形式。在本發明之上下文中，較佳溶劑合物係水合物。

端視結構，本發明化合物可以不同立體異構體形式存在，亦即呈構型異構體或(若適當)亦構象異構體之形式。本發明化合物可在 $R^4$ 及 $R^5$ 所鍵結之碳原子處具有不對稱中心。其可由此呈純對映異構體、外消旋物或者非對映異構體或其混合物(在式(I)中所闡述之一或多個取代基含有另一不對稱元素(例如對掌性碳原子時)之形式。因此，本發明亦涵蓋非對映異構體及其各別混合物。可以已知方式自該等混合物分離純立體異構體；層析製程較佳地用於此過程，特定而言係對掌性或非對掌性相上之HPLC層析。

一般而言，發明性對映異構體將靶抑制至不同程度且在所研究之癌細胞系中具有不同活性。活性較大之對映異構體較佳，通常其中由鍵結至 $R^4$ 及 $R^5$ 之碳原子所代表之不對稱中心具有(*R*)組態。

若本發明化合物可以互變異構體形式存在，則本發明涵蓋所有<sub>5</sub>

互變異構體形式。

本發明亦涵蓋本發明化合物之所有適宜同位素變體。本發明化合物之同位素變體在本文中應理解為意指本發明化合物內之至少一個原子更換為具有相同原子數但具有與通常或主要天然存在之原子質量不同之原子質量之另一原子的化合物。可納入本發明化合物中之同位素之實例係以下之彼等同位素：氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘，例如<sup>2</sup>H (氘)、<sup>3</sup>H (氚)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>I及<sup>131</sup>I。本發明化合物之特定同位素變體、尤其彼等已納入一或多種放射性同位素者可有益地(例如)用於檢驗作用機制或身體中之活性成份分佈；因相對易於製備及檢測，尤其經<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C同位素標記之化合物適用於此目的。此外，納入同位素(例如氘)可因化合物之較大代謝穩定性而得到特定治療益處，例如延長身體中之半衰期或減小所需活性劑量；在一些情形下，本發明化合物之該等修飾可由此亦構成本發明之較佳實施例。可藉由彼等熟習此項技術者已知之製程來製備本發明化合物之同位素變體，例如藉由下文所闡述之方法及工作實例中再現之說明，藉由使用特定試劑及/或起始化合物之相應同位素修飾。

此外，本發明亦涵蓋本發明化合物之前藥。術語「前藥」包含本身可為生物活性或惰性但在滯留於身體中時轉化成本發明化合物(例如以代謝方式或以水解方式)之化合物。

本發明化合物可全身性及/或局部地發生作用。出於此目的，其可以適宜方式(例如經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、直腸、真皮、經皮、結膜或耳途徑或以植入體或支架形式)投與。可以適用於該等投與途徑之投與形式投與本發明化合物。

用於經口投與之適宜投與形成係彼等根據先前技術發揮作用並

快速及/或以修改形式遞送本發明化合物且含有呈結晶及/或非晶化及/或溶解形式之本發明化合物者，例如錠劑(未包衣或經包衣錠劑，例如具有腸溶包衣或不溶或溶解且延遲並受控釋放本發明化合物之包衣)、在口腔中快速崩解之錠劑或膜/糯米紙囊劑、膜/凍乾物、膠囊(例如硬質或軟質明膠膠囊)、糖包衣錠劑、粒子、丸粒、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。

非經腸投與可繞過吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、經心臟內、脊柱內或腰內)或包含吸收(例如肌內、皮下、經皮內、經皮或腹膜腔內)。適於非經腸投與之投與形式包含呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑形式之注射及輸注用製劑。

對於其他投與途徑而言，適宜實例係吸入醫藥(包含粉末吸入器、噴霧器)、滴鼻劑、溶液或噴霧；用於經舌、舌下或經頰投與之錠劑、膜/糯米紙囊劑或膠囊、栓劑、耳或眼製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、搖動混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、乳霜、經皮治療系統(例如貼劑)、牛乳、膏糊、發泡體、撒粉、植入體或支架。

本發明化合物可轉化成所提及投與形成。此可以自身已知之方式藉由與惰性、無毒、醫藥上適宜之賦形劑混合來達成。該等賦形劑包含載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨醇酐油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸)、染料(例如無機顏料，例如氧化鐵)及矯味劑及/或矯臭劑。

本發明另外提供包括本發明化合物(通常)以及一或多種惰性、無毒、醫藥上適宜之賦形劑之醫藥及其用於上述目的之用途。

以自身已知之方式藉由使用常用於醫藥調配物中之賦形劑將活性成份轉化成期望投與形式來調配本發明化合物以得到醫藥製劑。



可用賦形劑可為(例如)載劑物質、填充劑、崩解劑、黏合劑、保濕劑、助流劑、吸收劑及吸附劑、稀釋劑、溶劑、共溶劑、乳化劑、增溶劑、矯味劑、著色劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、改變滲透壓之鹽或緩衝劑。應參照Remington's Pharmaceutical Science, 第15版, Mack Publishing公司, East Pennsylvania (1980)。

醫藥調配物可呈**固體**形式, 例如呈錠劑、包衣錠劑、丸劑、栓劑、膠囊、經皮系統之形式; 或呈**半固體**形式, 例如呈軟膏、乳霜、凝膠、栓劑、乳液之形式; 或呈**液體**形式, 例如呈溶液、酞劑、懸浮液或乳液之形式。

舉例而言, 本發明背景中之賦形劑可為鹽、糖(單糖、二糖、三糖、寡糖及/或多糖)、蛋白質、胺基酸、肽、脂肪、蠟、油、烴及其衍生物, 且該等賦形劑可具有天然來源或藉由合成方式或部分合成方式獲得。

用於經口或口服投與之有用形式尤其係錠劑、包衣錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、粒子、含錠、懸浮液、乳液或溶液。用於非經腸投與之有用形式尤其係懸浮液、乳液及尤其溶液。

本發明化合物適於預防及/或治療過度增殖性病症, 例如牛皮癬、癬痕瘤及影響皮膚之其他增生、良性前列腺增生(BPH)、實體腫瘤及血液學腫瘤。

可根據本發明治療之實體腫瘤係(例如)乳房、呼吸道、腦、生殖器官、胃腸道、泌尿生殖道、眼睛、肝、皮膚、頭頸、甲狀腺、副甲狀腺、骨及結締組織之腫瘤及該等腫瘤之轉移。

可治療之血液學腫瘤係(例如)多發性骨髓瘤、淋巴瘤或白血病。

可治療之乳房腫瘤係(例如)具有陽性激素受體狀態之乳腺癌、具有陰性激素受體狀態之乳腺癌、Her-2-陽性乳腺癌、激素受體-及Her-2-陰性乳腺癌、BRCA相關乳腺癌及發炎性乳腺癌。

可治療之呼吸道腫瘤係(例如)非小細胞支氣管癌及小細胞支氣管癌。

可治療之腦腫瘤係(例如)神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤及成神經管細胞瘤。

可治療之男性生殖器官腫瘤係(例如)前列腺癌、惡性附睪腫瘤、惡性睪丸腫瘤及陰莖癌。

可治療之女性生殖器官腫瘤係(例如)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌。

可治療之胃腸道腫瘤係(例如)結腸直腸癌、肛門癌、胃癌、胰臟癌、食管癌、膽囊癌、小腸癌、唾液腺癌、神經內分泌腫瘤及胃腸道間質腫瘤。

可治療之泌尿生殖道腫瘤係(例如)膀胱癌、腎細胞癌以及腎盂癌及泌尿道癌。

可治療之眼睛腫瘤係(例如)視網膜母細胞瘤及眼內黑素瘤。

可治療之肝腫瘤係(例如)肝細胞癌及膽管細胞癌。

可治療之皮膚腫瘤係(例如)惡性黑素瘤、基底細胞癌、脊髓瘤、卡波西氏肉瘤及梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)。

可治療之頭頸腫瘤係(例如)喉癌以及咽癌及口腔癌。

可治療之肉瘤係(例如)軟組織肉瘤及骨肉瘤。

可治療淋巴瘤之係(例如)非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、何傑金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、皮膚淋巴瘤、中樞神經系統淋巴瘤及AIDS相關淋巴瘤。

可治療之白血病係(例如)急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病及毛細胞白血病。

有利的是，本發明化合物可用於預防及/或治療白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、子宮頸<sub>5</sub>

癌、乳腺癌(尤其激素受體陰性乳腺癌、激素受體陽性或BRCA相關乳腺癌)、胰臟癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黑素瘤及其他皮膚腫瘤、非小細胞支氣管癌、子宮內膜癌及結腸直腸癌。

尤其有利的是，本發明化合物可用於預防及/或治療白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、乳腺癌(尤其雌激素受體 $\alpha$ 陰性乳腺癌)、黑素瘤或多發性骨髓瘤。

本發明化合物亦適於預防及/或治療良性過度增殖性疾病，例如子宮內膜異位、平滑肌瘤及良性前列腺增生。

本發明化合物亦適於預防及/或治療全身性發炎性疾病，尤其LPS誘導之內毒素性休克及/或細菌誘導之敗血病。

本發明化合物亦適於預防及/或治療發炎性或自體免疫病症，例如：

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之肺部病症：任何來源之慢性阻塞性肺部病症，尤其支氣管哮喘；不同來源之支氣管炎；所有形式之限制性肺部病症，尤其過敏性肺泡炎；所有形式之肺部水腫，尤其毒性肺部水腫；肉狀瘤病及肉芽腫病，尤其伯克氏病(Boeck's disease)

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之風濕性病症/自體免疫病症/關節病症：所有形式之風濕性病症，尤其類風濕性關節炎、急性風濕熱、風濕性多肌痛；反應性關節炎；其他來源之發炎性軟組織病症；退行性關節病症(關節病)情形下之關節炎症狀；創傷性關節炎；任何來源之膠原性疾病，例如全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮肌炎、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、斯蒂爾症候群(Still's syndrome)、費爾蒂症候群(Felty's syndrome)

- 與發炎性及/或增殖性過程有關之過敏：所有形式之過敏性反應，例如血管性水腫、枯草熱、蟲咬、對醫藥、血液衍生物、造影劑

等之過敏性反應、過敏性休克、蕁麻疹、接觸性皮炎

- 血管發炎(血管炎)：結節性全身動脈炎、顱肌動脈炎、結節性紅斑

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之皮膚病症：異位性皮炎；牛皮癬；毛髮紅糠疹；由不同病原(例如輻射、化學物質、灼燒等)觸發之紅斑病症；大皰性皮膚病；苔癬樣型病症；瘙癢；脂溢性濕疹；酒渣鼻；尋常天皰瘡；滲出性多形性紅斑；陰莖頭炎；外陰炎；脫髮，例如斑禿；皮膚T細胞淋巴瘤

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之腎病症：腎病變症候群；所有腎炎

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之肝臟病症：急性肝臟解體；不同來源之急性肝炎，例如病毒、毒性、醫藥誘導之肝炎；慢性攻擊性及/或慢性間歇性肝炎

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之胃腸道病症：節段性腸炎(克羅恩氏病(Crohn's disease))；潰瘍性結腸炎；胃炎；回流性食管炎；其他來源之胃腸炎，例如天然口炎性腹瀉

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之直腸病症：肛門濕疹；龜裂；痔瘡；特發性直腸炎

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之眼部病症：過敏性角膜炎、葡萄膜炎、虹膜炎；結膜炎；眼瞼炎；視神經炎；脈絡膜炎；交感性眼炎

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之耳鼻喉區域病症：過敏性鼻炎、枯草熱；外耳炎，例如由接觸性濕疹、感染等引起者；中耳炎

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之神經學病症：腦水腫，尤其腫瘤相關腦水腫；多發性硬化；急性腦脊髓炎；腦膜炎；各

種形式之癲癇發作，例如韋斯特氏症候群(West's syndrome)

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之血液學病症：先天性溶血性貧血；特發性血小板減少症

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之腫瘤病症：急性淋巴性白血病；惡性淋巴瘤；淋巴肉芽腫病；淋巴肉瘤；廣泛轉移，尤其在乳腺癌、支氣管癌及前列腺癌之情形下

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之內分泌病症：內分泌眼病變；甲狀腺毒性危象；德奎爾萬甲狀腺炎(de Quervain's thyroiditis)；橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；巴塞多氏病(Basedow's disease)

- 器官及組織移植術、移植物抗宿主疾病

- 嚴重休克狀態，例如過敏性休克、全身性發炎性反應症候群(SIRS)

- 在以下情形下之替代療法：先天性原發性腎功能不全，例如先天性腎上腺生殖症候群；後天性原發性腎功能不全，例如阿狄森氏病(Addison's disease)、自體免疫腎上腺炎、感染後腫瘤、轉移等；先天性繼發性腎功能不全，例如先天性垂體功能減退；後天性繼發性腎功能不全，例如感染後腫瘤等。

- 與發炎性、過敏性及/或增殖性過程有關之嘔吐，例如在細胞生長抑制劑誘導之嘔吐情形下與5-HT3拮抗劑之組合

- 發炎性來源之疼痛，例如腰痛

本發明化合物亦適於治療病毒病症，例如由乳頭狀瘤病毒、疱疹病毒、艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr viruse)、B或C型肝炎病毒及人類免疫缺陷病毒引起之感染。

本發明化合物亦適於治療動脈粥樣硬化、血脂異常、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、外周血管病症、心血管病症、心絞痛、缺

血、中風、心肌梗塞、血管形成再狹窄、高血壓、血栓形成、肥胖、內毒素血症。

本發明化合物亦適於治療神經退化性疾病，例如多發性硬化、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 及帕金森氏病 (Parkinson's disease)。

該等病症在人類中充分體現，但亦在其他哺乳動物中出現。

本申請案另外提供用作醫藥、尤其用於預防及/或治療腫瘤病症之本發明化合物。

本申請案另外提供用於預防及/或治療以下疾病之本發明化合物：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、子宮頸癌、乳腺癌(尤其激素受體陰性、激素受體陽性或BRCA相關乳腺癌)、胰臟癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黑素瘤及其他皮膚腫瘤、非小細胞支氣管癌、子宮內膜癌及結腸直腸癌。

本申請案另外提供用於預防及/或治療以下疾病之本發明化合物：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、乳腺癌(尤其雌激素受體 $\alpha$ 陰性乳腺癌)、黑素瘤或多發性骨髓瘤。

本發明另外提供本發明化合物用於產生醫藥之用途。

本申請案另外提供本發明化合物用以產生用於預防及/或治療腫瘤病症之醫藥之用途。

本申請案另外提供本發明化合物用以產生用於預防及/或治療以下疾病之醫藥之用途：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、子宮頸癌、乳腺癌(尤其激素受體陰性、激素受體陽性或BRCA相關乳腺癌)、胰臟癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黑素瘤及其他皮膚腫瘤、非小細胞支氣管癌、子宮內膜癌及結腸直腸癌。

本申請案另外提供本發明化合物用以產生用於預防及/或治療以下疾病之醫藥之用途：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、乳腺癌(尤其雌激素受體 $\alpha$ 陰性乳腺癌)、黑素瘤或多發性骨髓瘤。

本申請案另外提供本發明化合物用於預防及/或治療腫瘤病症之用途。

本申請案另外提供本發明化合物用於預防及/或治療以下疾病之用途：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、子宮頸癌、乳腺癌(尤其激素受體陰性、激素受體陽性或BRCA相關乳腺癌)、胰臟癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黑素瘤及其他皮膚腫瘤、非小細胞支氣管癌、子宮內膜癌及結腸直腸癌。

本申請案另外提供本發明化合物用於預防及/或治療以下疾病之用途：白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、乳腺癌(尤其雌激素受體 $\alpha$ 陰性乳腺癌)、黑素瘤或多發性骨髓瘤。

本申請案另外提供呈錠劑形式之醫藥調配物，其包括一種本發明化合物且用於預防及/或治療白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、子宮頸癌、乳腺癌(尤其激素受體陰性、激素受體陽性或BRCA相關乳腺癌)、胰臟癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黑素瘤及其他皮膚腫瘤、非小細胞支氣管癌、子宮內膜癌及結腸直腸癌。

本申請案另外提供呈錠劑形式之醫藥調配物，其包括一種本發明化合物且用於預防及/或治療白血病(尤其急性骨髓性白血病)、前列腺癌(尤其雄激素受體陽性前列腺癌)、乳腺癌(尤其雌激素受體 $\alpha$ 陰性乳腺癌)、黑素瘤或多發性骨髓瘤。

本發明另外提供本發明化合物用於治療與增殖性過程有關之病

症之用途。

本發明另外提供本發明化合物用於治療良性增生、發炎病症、自體免疫病症、敗血病、病毒感染、血管病症及神經退化性病變之用途。

本發明化合物可單獨使用或若需要與一或多種其他藥理學活性物質組合使用，前提係此組合不會引起不期望且不可接受之副效應。本發明由此另外提供尤其用於預防及/或治療上述病症之醫藥，其包括本發明化合物及一或多種其他活性成份。

舉例而言，本發明化合物可與用於治療癌症之已知抗過度增殖性、細胞生長抑制或細胞毒性化學及生物物質組合。本發明化合物與常用於癌症治療之其他物質或者放射療法之組合尤其適當。

適宜組合活性成份之闡釋性但非窮盡性列表如下：

乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、阿布拉衫(abraxane)、阿考比芬(acolbifene)、干擾素 $\gamma$ -1b (Actimmune)、放線菌素D (actinomycin D)(更生黴素(dactinomycin))、阿法替尼(afatinib)、阿菲尼塔克(affinitak)、阿菲尼特(Afinitor)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖磷酸(alendronic acid)、阿爾法弗隆(alfaferone)、阿利維a酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、別嘌醇(Aloprim)、阿樂喜(Aloxi)、阿爾法拉丁(alpharadin)、六甲蜜胺(altretamine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基蝶呤(aminopterin)、氨磷汀(amifostine)、(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿尼美特(anzmet)、阿帕替尼(apatinib)、阿拉內斯普(Aranesp)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、阿諾新(Aromasin)、阿佐昔芬(arzoxifen)、阿索立尼(asoprisnil)、L-天門冬醯胺酶、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentane)、阿瓦斯丁(avastin)、阿昔替尼(axitinib)、5-氮胞苷、硫唑嘌呤(azathioprine)、BCG或Tice BCG、苯達莫司汀



(bendamustine)、苯丁抑制素(bestatin)、乙酸倍他米松(beta-methasone acetate)、倍他米松磷酸鈉(betamethasone sodium phosphate)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、硫酸博來黴素(bleomycin sulphate)、溴甙(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、博舒替尼(bosutinib)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、降鈣素(calcitonin)、坎帕斯(campath)、喜樹鹼(camptothecin)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、康士得(casodex)、CCI-779、CDC-501、西地尼布(cediranib)、西非索尼(cefesone)、西樂葆(celebrex)、西莫白介素(celmoleukin)、柔紅黴素(cecuridine)、西地尼布、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、左旋門冬醯胺酶(colaspase)、科帕西普(copanlisib)、科雷莎(corixa)、克立那托(crisnatol)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素、達沙替尼(dasatinib)、柔紅黴素(daunorubicin)、柔紅黴素脂質體(DaunoXome)、地卡特隆(Decadron)、磷酸地卡特隆(Decadron Phosphate)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、戊酸雌二醇(delestrogen)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、甲基潑尼松龍(depomedrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、大扶康(diflucan)、2',2'-二氟去氧胞苷、DN-101、多西紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)(亞德里亞黴素(Adriamycin))、屈大麻酚(dronabinol)、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、DW-166HC、印都特卡瑞(edotecarin)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙酸亮丙瑞林(Eligard)、埃立特(Elitek)、艾倫斯

(Ellence)、艾孟德(Emend)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、阿法依伯汀(epoetin-alfa)、艾坡根(Epogen)、埃坡黴素(epothilone)及其衍生物、依他鉑(eptaplatin)、左旋咪唑(ergamisol)、埃羅替尼(erlotinib)、赤-羥基壬基腺嘌呤(erythrohydroxynonyladenine)、雌二醇製劑(estrace)、雌二醇(oestradiol)、雌莫司汀磷酸鈉(oestramustine sodium phosphate)、乙炔雌二醇(ethinyloestradiol)、阿密磷定(Ethyol)、依替膦酸(etidronic acid)、凡畢複(etopophos)、依託泊甙(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依沙替康(exatecan)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、法斯通(farston)、芬維a鉍(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、非格斯汀(fligrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、單磷酸5-氟去氧尿苷(5-fluorodeoxyuridine monophosphate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)(5-FU)、氟甲甾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福爾丁(folotin)、福美坦(formestane)、福斯替柄(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、伽瑪咖德(Gammagard)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉姆單抗(gemtuzumab)、格列衛(Gleevec)、格立得(Gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、棉酚(gossypol)、格拉司瓊鹽酸鹽(granisetrone hydrochloride)、六甲嘧胺(hexamethylmelamine)、組胺二鹽酸鹽(histamine dihydrochloride)、組胺瑞林(histrelin)、鈦-166-DOTPM、和美新(hycamtin)、氫化可的松(hydrocortone)、赤-羥基壬基腺嘌呤、羥基脲(hydroxyurea)、己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、依尼帕力(iniparib)、干擾素- $\alpha$ 、干擾素- $\alpha$ -2、干擾素- $\alpha$ -2 $\alpha$ 、干擾素- $\alpha$ -2 $\beta$ 、干擾素- $\alpha$ -n1、干擾素- $\alpha$ -n3、

干擾素- $\beta$ 、干擾素- $\gamma$ -1 $\alpha$ 、介白素-2、干擾素 $\alpha$ (intron A)、伊麗沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、依紮匹隆(ixabepilone)、匙孔血藍蛋白(keyhole limpet haemocyanin)、凱特瑞(kytril)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、拉索昔芬(lasofloxifene)、來那度胺(lenalidomide)、硫酸香菇多糖(lentinan sulphate)、來他替尼((lestaurtinib)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、左亞葉酸鈣鹽、左甲狀腺素鈉(levothroid)、左甲狀腺素鈉製劑(levoxyl)、利布拉(Libra)、脂質體 MTP-PE、洛莫司汀(lomustine)、洛那法尼(lonafarnib)、氯尼達明(lonid胺)、屈大麻酚(marinol)、氯芥(mechlorethamine)、甲鈷胺(mecobalamine)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法倉(melphalan)、美尼斯特(Menest)、6-巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、胺甲喋呤(methotrexate)、美特維克(metvix)、米替福新(miltefosine)、米諾環素(minocycline)、米諾膦酸鹽(minodronate)、米羅昔芬(miproxifen)、絲裂黴素C (mitomycin C)、米托坦(mitotan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、曲洛司坦(modrenal)、MS-209、MX-6、米奧希特(myocet)、那法瑞林(nafarelin)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新伐司他(neovastat)、奈拉替尼(neratinib)、扭拉斯塔(neulasta)、紐密伽(neumega)、優保津(neupogen)、尼羅替尼(nilotimib)、尼魯米特(nilutamide)、尼莫司汀(nimustine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、諾瓦得士(nolvadex)、NSC-631570、奧巴拉克(obatoclox)、奧利默森(oblimersen)、OCT-43、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕利(olaparib)、昂丹司瓊鹽酸鹽(ondansetron hydrochloride)、Onco-TCS、奧普雷德(Orapred)、奧西迪姆(Osidem)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉酚(paclitaxel)、帕米膦酸二鈉

(pamidronate disodium)、帕唑帕尼(pazopanib)、潑尼松磷酸鈉製劑(pediapred)、培門冬酶(pegaspargase)、派羅欣(pegasys)、培美曲塞(pemetrexed)、噴司他丁(pentostatin)、N-膦醯基乙醯基-L-天門冬胺酸酯、溶血性鏈球菌製劑(picibanil)、毛果芸香鹼鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福(plerixafor)、普利黴素(plicamycin)、PN-401、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、潑尼氮芥(prednimustine)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、倍美力(Premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、重組人類紅細胞生成素 $\alpha$ (Procrit)、QS-21、誇西洋(quazepam)、R-1589、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、藍皮納斯(ranpirnas)、RDEA119、利比(Rebif)、瑞格非尼(regorafenib)、13-順式-維甲酸、依替膦酸銻-186、利妥昔單抗(rituximab)、羅擾素-A(roferon-A)、羅米普辛(romidepsin)、羅莫肽(romurtide)、魯克替尼(ruxolitinib)、舒樂津(salagen)、沙利黴素(salinomycin)、善得定(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、沙鉑(satraplatin)、西馬替尼(semaxatinib)、司莫司汀(semustine)、西奧骨化醇(seocalcitol)、西普魯塞-T(sipuleucel-T)、西左非蘭(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxan)、甲強龍(Solu-Medrol)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、氯化鋇-89、舒尼替尼(sunitinib)、左甲狀腺素(Synthroid)、T-138067、他莫昔芬(tamoxifen)、坦洛新(tamsulosin)、塔西法(Tarceva)、他索那敏(tasonermin)、睪內酯(tastolactone)、塔克立新(Taxoprexin)、泰素帝(Taxoter)、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊甙(teniposide)、丙酸睪酮(testosterone propionate)、甲睪酮(Testred)、沙立度胺(thalidomide)、胸腺素 $\alpha$ -1、硫鳥嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、促甲狀腺素(thyrotropin)、替佐菲因(tiazorufin)、替魯膦酸(tiludronic acid)、替吡法尼<sub>5</sub>

(tipifarnib)、替拉紫明(tirapazamine)、TLK-286、托西尼布(toceranib)、托泊替坎(topotecan)、托瑞米芬(toremifen)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、泰奧舒凡(teosulfan)、transMID-107R、維甲酸(tretinoin)、胺甲喋呤(Trexall)、三甲基三聚氰胺(trimethylmel胺)、三甲曲沙(trimetrexate)、乙酸曲普瑞林(triptorelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、曲磷胺(trofosfamide)、UFT、尿苷、戊柔比星(valrubicin)、伐司樸達(valsopodar)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、伐他拉尼(vatalanib)、威羅菲尼(vemurafinib)、維替泊芬(verte-porfin)、維司力農(vesnarinone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflumine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維魯利秦(virulizin)、維斯地級(vismodegib)、希羅達(Xeloda)、Z-100、右雷佐生(Zinecard)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、樞複寧(zofran)、唑來膦酸(zoledronic acid)。

更尤其而言，本發明化合物可與諸如以下等抗體組合：阿柏西普(aflibercept)、阿侖珠單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、布妥昔單抗(brentuximumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、德奴單抗(denosumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、吉姆單抗(gemtuzumab)、替伊莫單抗(ibrutumomab)、易普利姆瑪(ipilimumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)或曲妥珠單抗(trastuzumab)，且亦可與重組蛋白組合。

更尤其而言，本發明化合物可與針對血管生成之治療劑(例如貝伐單抗、阿昔替尼、瑞格非尼、西地尼布、索拉非尼、舒尼替尼、來那度胺、科帕西普或沙立度胺)組合使用。

與抗激素及類固醇代謝酶抑制劑之組合因其副效應之有利特徵而尤其適宜。

同樣，與P-TEFb抑制劑及CDK9抑制劑之組合因可能之協同效應而尤其適宜。

通常，可使用本發明化合物與其他細胞生長抑制或細胞毒性活性劑之組合追求下列目的：

- 與使用個別活性成份之治療相比，在減緩腫瘤生長、減小其大小或甚至完全消除其方面具有改良效能；
- 可能使用以低於在單一療法情形下之劑量使用之化學治療劑；
- 可能與個別投與相比達成更具耐受性療法且具有較少副效應；
- 可能治療較寬範圍之腫瘤病症；
- 獲得對療法之較高反應率；
- 與當前標準療法相比患者具有較長存活時間。

此外，本發明化合物亦可結合放射療法及/或手術幹預使用。

#### 本發明化合物之製備：

在本說明中：

使用特定表觀多重性或組合其來報告NMR信號。在此背景下，s =單重峰，d =雙重峰，t =三重峰，q =四重峰，qi =五重峰，sp =七重峰，m =多重峰，b =寬信號。具有組合多重性之信號報告為(例如)dd =雙重峰之雙重峰。

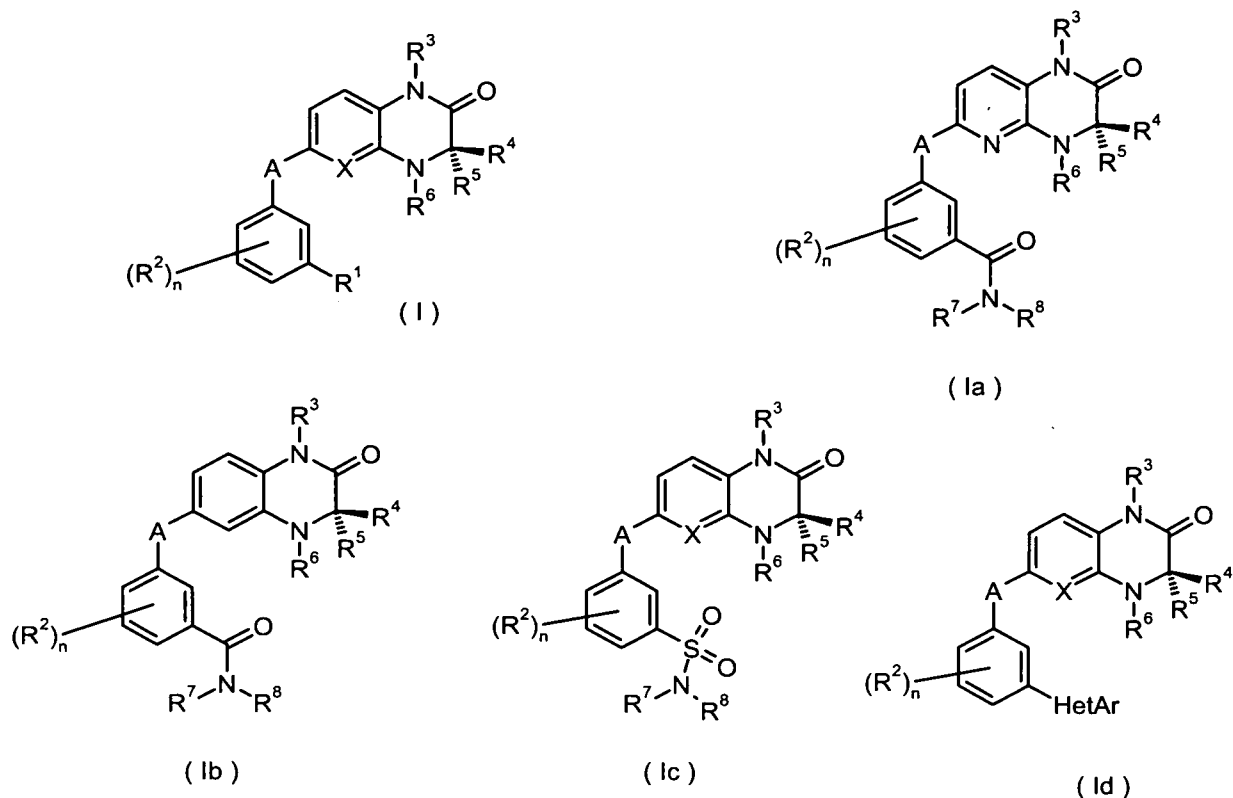
CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
dba	二亞苄基丙酮
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO-d <sub>6</sub>	氘化二甲基亞砜
DMSO	二甲基亞砜

HATU	六氟磷酸(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗
RP-HPLC	反相高壓液相層析
RT	室溫
THF	四氫呋喃
HBTU	六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎗
PyBOB	六氟磷酸(苯并三唑-1-基)氧基三吡咯啶基鎂
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物
LCMS	液相層析-質譜
CHAPS	丙烷-1-磺酸3-{二甲基[3-(4-{5,9,16-三羥基-2,15-二甲基四環-[8.7.0.0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>11,15</sup> ]十七烷-14-基}戊醯胺基)丙基]-胺基}酯
(+)-BINAP	(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
(±)-BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(外消旋)
TBTU	(苯并三唑-1-基氧基)雙二甲基胺基甲基氟硼酸鹽
DCC	二環己基碳化二亞胺
Xanthphos	(9,9-二甲基-9H-咕嗶-4,5-二基)雙(二苯基膦)

### 通式I之本發明化合物之製備之一般說明

可經由下文所闡述之合成途徑來製備反應圖1中所展示之式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)之本發明化合物。該等式代表通式(I)之不同部分，其中A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及n各自如針對通式(I)所定義。在二氫吡啶并吡啶酮類型之式(Ia)化合物中，-N-代替X且-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團代替R<sup>1</sup>；在二氫喹啉酮類型之式(Ib)化合物中，-CH-代替X且-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團代替R<sup>1</sup>；在式(Ic)化合物中，X係如針對通式(I)所定義且-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團代替R<sup>1</sup>，且在化合物(Id)中，最

後，HetAr (其係5員單環雜芳基-，如在式(I)中針對 $R^1$ 所定義)代替 $R^1$ 。



反應圖1：通式(I)及其子基團(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)之化合物。

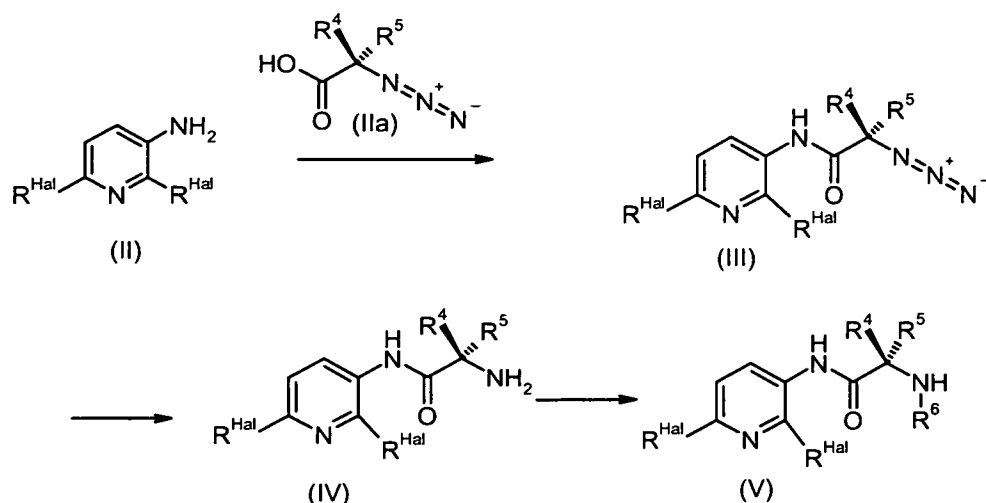
除下文所論述之合成序列外，根據熟習有機化學技術者之一般知識，亦可採用用於合成通式(I)之本發明化合物之其他合成途徑。下文反應圖中所展示合成步驟之序列並無限制性，且來自下文所展示各個反應圖之合成步驟可視情況加以組合以形成新序列。此外，取代基 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 之互相轉化可在所展示合成階段之前或之後進行。該等轉化之實例係保護性基團之引入或消除、官能基之還原或氧化、鹵化、金屬化、金屬催化之偶合反應、取代反應或熟習此項技術者已知之其他反應。該等反應包含引入可以讓取代基進一步轉化之官能基之轉化反應。適宜保護基團及其引入及去除之方法為熟習此項技術者所習知(例如參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts：*Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley 1999)。此外，可在沒有中間處理下，依熟習此項技術者已知之方式組合兩個或更多個反應步



驟(例如在稱為「一鍋式」反應中者)。

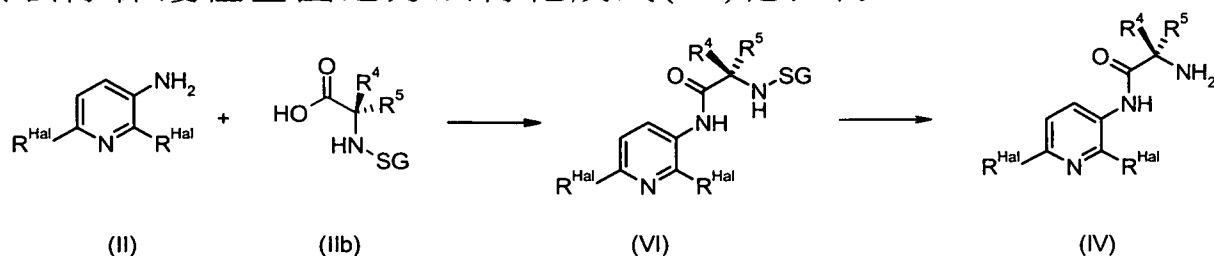
反應圖2圖解說明自式(II)之簡單吡啶衍生物(其中 $R^{Hal}$ 基團可相同或不同且各自係鹵素、較佳係氟或氯，例如3-胺基-2,6-二氯吡啶(CAS編號：62476-56-6)或3-胺基-2,6-二氟吡啶(CAS編號：108118-69-0))形成式(V)之醯胺。為自(II)製備(III)，可使用多種方法自式(IIa)之疊氮基羧酸(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自如針對通式(I)所定義)來製備醯胺。因此，可使用熟習此項技術者已知之偶合試劑，例如TBTU、HATU、T3P或DCC。同樣適宜者係由所使用之疊氮基羧酸與無機醯氯(例如亞硫醯氯、磷醯氯或草醯氯)進行反應，隨後添加吡啶胺。所需疊氮基羧酸之製備闡述於文獻中(Chem Eur J (2010), 16, p7572 ff, D. Tietze等人；J Org Chem (2010), 75, p6532ff, Katritzky等人)。疊氮基羧酸必須極小心地進行處置，此乃因其會爆發性分解。同樣可以免除儲存用於引入疊氮化物時所需之試劑。該等態樣論述於Katritzky等人中。

為還原(III)中之疊氮基以得到式(IV)之胺，可根據Staudinger (Tetrahedron (2012), 68, p697ff, Laschat等人)進行與三烷基-或三芳基膦之反應。適宜膦之一實例係三甲基膦。胺(IV)可呈游離鹼或宜呈鹽形式(例如鹽酸鹽)分離。為此，將式(IV)之粗製胺溶於非極性溶劑(例如二乙醚)中，並藉由添加酸(例如氯化氫)形成鹽而沈澱。較佳係採用熟習此項技術者已知之還原胺化法進一步轉化成式(V)化合物並引入 $R^6$ 基團(其係如通式(I)所定義)(其代表性程序參見例如：US2010/105906 A1)。此涉及使一級胺(IV)(呈游離鹼或鹽形式)與適於引入 $R^6$ 之醛或酮原位反應以得到亞胺，且後者再藉由添加適宜還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)來轉化得到式(V)之二級胺。



反應圖2：自式(II)之3-胺基吡啶製備式(V)之二級胺衍生物

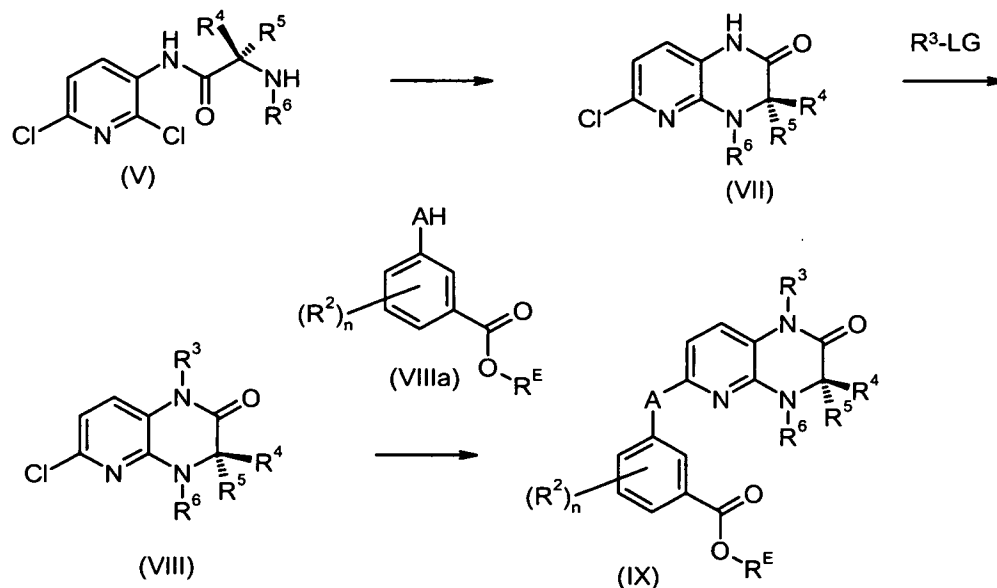
另一選擇為，可藉由使式(II)之簡單吡啶衍生物(其中 $R^{Hal}$ 基團可相同或不同且各自係鹵素、較佳地氟或氯，例如3-胺基-2,6-二氯吡啶(CAS編號：62476-56-6)或3-胺基-2,6-二氟吡啶(CAS編號：108118-69-0))與式(IIb)之適當 $N$ 保護胺基酸(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自係如針對通式(I)所定義，且其中SG係適宜保護性基團SG，例如BOC、Fmoc或Cbz)進行反應來製備式(IV)之中間體(呈游離鹼或鹽形式)(反應圖3)。 $N$ 保護胺基酸通常市面有售。可使用熟習此項技術者已知之偶合試劑，例如TBTU、HATU、T3P或DCC。同樣適宜者係使所用式(IIb)之 $N$ 保護胺基酸與無機醯氯(例如亞硫醯氯、磷醯氯或草醯氯)進行反應，隨後添加吡啶胺。此得到式(VI)化合物，其可藉由彼等熟習此項技術者已知用於去除保護性基團之方法轉化成式(IV)化合物。



反應圖3：自式(II)之3-胺基吡啶替代製備式(IV)之二級胺衍生物

如反應圖4中所展示，可藉由環化將式(V)之二級胺轉化成式(VII)之二氫吡啶并吡啶酮。為此，可使式(V)化合物在適宜鹼存在下於升高溫度下進行反應(亦參見WO2010/96426 A2實例16)。可藉由與

$R^3$ -LG (其中 $R^3$ 係如通式(I)中所定義且LG係離去基團、較佳地碘化物)在適宜鹼(例如氫化鈉)存在下於熟習此項技術者已知之條件下進行反應來實現後續烷基化以得到化合物(VIII)。可藉由與式(VIIIa)化合物(其中A、 $R^2$ 及n各自係如通式I中所定義，且其中 $R^E$ 係 $C_1$ - $C_6$ -烷基)在鈀催化偶合反應中根據Buchwald及Hartwig(例如參見J. Organomet. Chem. (1999), 576, p125ff)進行反應來將式(VIII)之所得化合物進一步轉化成酯衍生物(IX)。此處之適宜鈀來源之實例係乙酸鈀或鈀(dba)錯合物(例如 $Pd_2(dba)_3$ )(CAS編號：51364-51-3及52409-22-0)。轉化顯著取決於所用配體。以此方式(例如經由使用(+)-BINAP)獲得實驗部分中所引證之實例(亦參見US2006/009457 A1)。

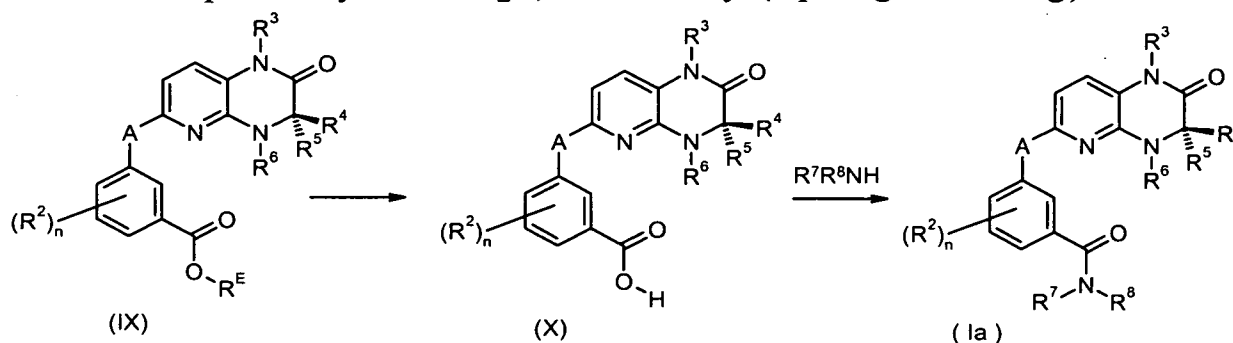


反應圖4：式(V)化合物至式(IX)之酯之轉化

可根據反應圖5藉助藉由熟習此項技術者已知之方法將式(IX)之各別酯水解成式(X)之相應羧酸來製備通式(Ia)之醯胺。可較佳地使用鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)在水性醇溶液中來實施該等反應。

可藉由與式 $R^7R^8NH$ 之通常市售胺(其中 $R^7$ 及 $R^8$ 各自係如通式(I)所定義)在額外活化下藉由熟習此項技術者通常已知之方法進行反應來將以此方式獲得之羧酸(X)轉化成通式(Ia)之發明性醯胺。此處應提及

之可能方法包含使用HATU、HBTU、PyBOB或T3P並添加適宜鹼。羧酸至其醯胺之轉化通常闡述於諸如以下等參考書中：「Compendium of Organic Synthetic Methods」，第I-VI卷(Wiley Interscience)或「The Practice of Peptide Synthesis」，Bodansky (Springer Verlag)。

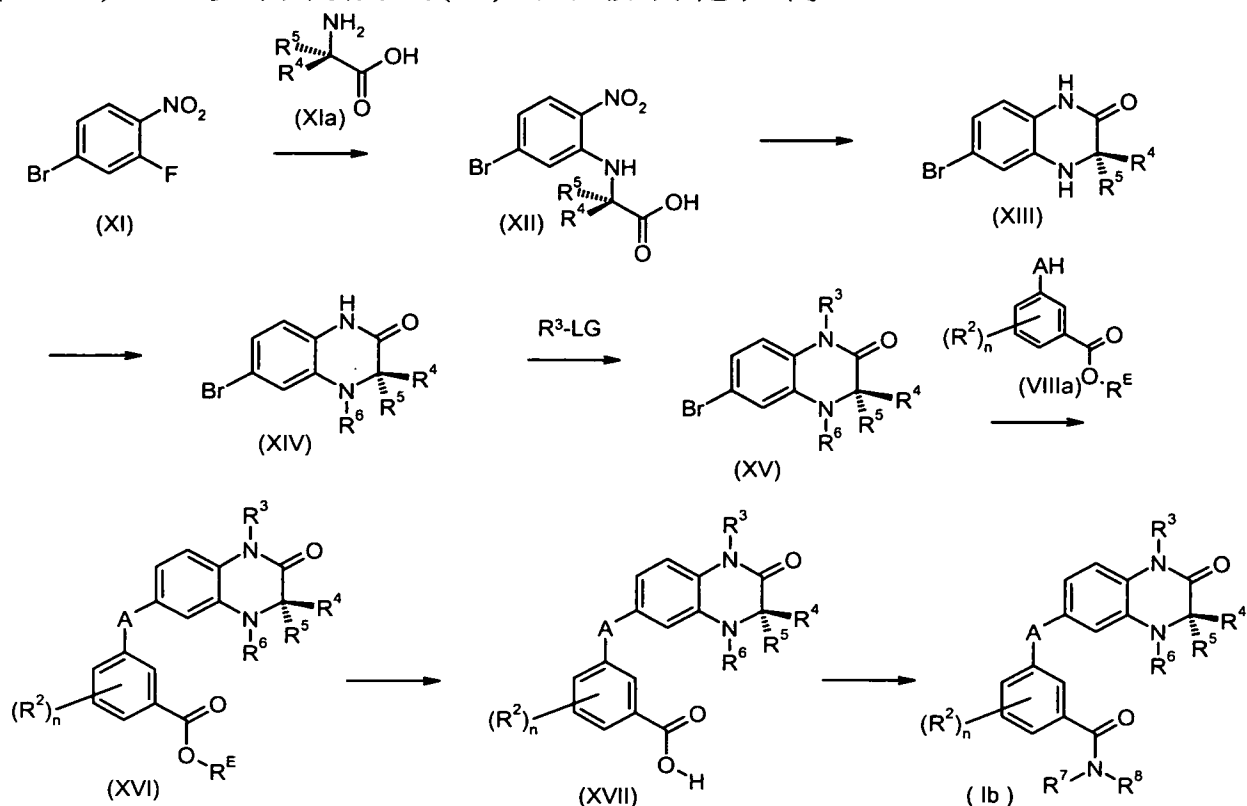


### 反應圖5：式(IX)之酯衍生物至式(Ia)之發明性醯胺之轉化

可如反應圖6中所闡述來獲得式(Ib)之二氫喹啉酮。為此，可使適宜鄰-氟硝基苯衍生物(例如4-溴-2-氟硝基苯((XI)；CAS編號：321-23-3))藉由親核原位取代與結構(XIa)之胺基酸(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自係如針對通式(I)所定義)進行反應以得到結構(XII)之化合物。藉由使用適宜還原劑選擇性還原硝基且隨後在酸性介質中進行處理，直接獲得式(XIII)之雙環化合物。可採用之適宜還原劑係(例如)鹼金屬連二亞硫酸鹽(J Heterocyclic Chem.(1992), **29**, P1859-61, Shafiee等人)或氯化錫(II)(J. Org. Chem.(1983), **48**, p2515ff, Xing等人)。同樣已闡述還原及環化之整個反應序列(WO2010/116270 A1, L.1.b)。為製備在鹼性氮上經取代之化合物(XIV)(其中 $R^6$ 係如通式(I)中所定義)，可使式(XIII)化合物與適於引入 $R^6$ 之醛或酮及還原劑藉由彼等熟習此項技術者已知之還原胺化進行反應。此處，舉例而言，使用烷基-或芳基矽烷(例如苯基矽烷)視情況與二氯化二丁基錫之組合作為還原劑係彼等熟習此項技術者已知且以合適產率得到中間體(XIV)之方法(Bioorg. Med. Chem. Lett.(2009), **19**, S. 688ff；D. V. Smil等人)。可在與彼等闡述於反應圖4及5中用於經由中間體(VIII)、(IX)及(X)將式(VII)中間體轉化

5

成式(Ia)之本發明化合物之條件相當之條件下經由中間體(XV)、(XVI)及(XVII)進一步轉化成式(Ib)的本發明化合物。

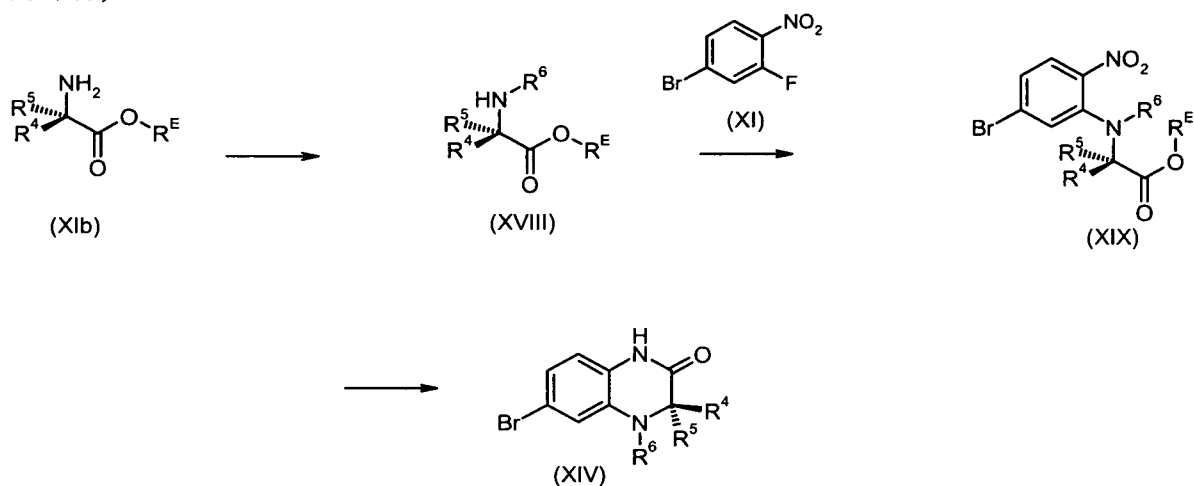


**反應圖6：**自鄰-氟硝基苯衍生物(例如(XI))製備式(Ib)之本發明化合物

另一選擇為，亦可如反應圖7中所闡述來製備式(XIV)結構。在此情形下，胺基酸酯(XVIII)已具有式(I)之R<sup>6</sup>基團。藉由以下方式來製備胺基酸酯(XVIII)：使在氮上未經取代之胺基酸酯(XIb)與適於引入R<sup>6</sup>之醛或酮原位反應以得到亞胺，且然後藉由添加適宜還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)來轉變後者以得到式(XVIII)之二級胺。在彼等熟習此項技術者已知用於還原胺化之條件下實現此反應(關於代表性方法，例如參見US2010/105906 A1)。

經由使用式(XVIII)之R<sup>6</sup>取代胺基酸酯(其中R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自係如針對通式(I)所定義)進行親核原位取代來進一步與適宜鄰-氟硝基苯衍生物(例如4-溴-2-氟硝基苯((XI)；CAS編號：321-23-3))進行反應以得到結構(XIX)之化合物(其中R<sup>E</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)。藉由使用適宜還原劑選擇性還原硝基且隨後在酸性介質中進行處理，直接獲得式(XIV)之雙

環化合物。可採用之適宜還原劑係(例如)鹼金屬連二亞硫酸鹽(J Heterocyclic Chem.(1992), 29, P1859-61, Shafiee等人)、氯化錫(II)(J. Org. Chem.(1983), 48, p. 2515ff, Xing等人)或鐵粉(在適宜酸(例如鹽酸/乙酸或氯化銨水溶液)存在下)。類似於文獻方法實現還原及環化之整個反應序列(WO2010/116270 A1, L.1.b), 視情況使用存於甲醇及冰乙酸之混合物中之鐵粉代替存於碳酸鉀水溶液中之連二亞硫酸鈉(闡述為還原劑)。

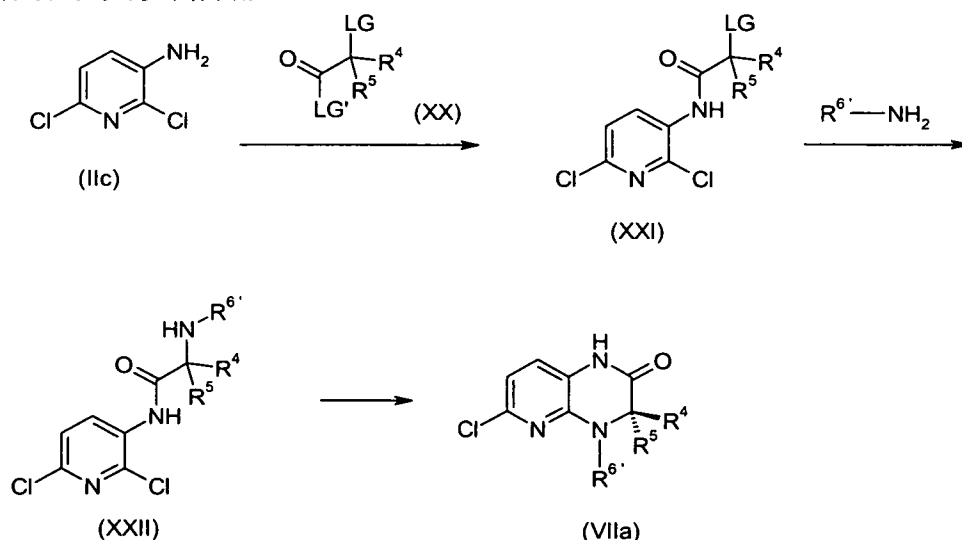


反應圖7：合成階段(XIV)之替代製備

式(VIIa)中間體(其中根據通式(I)中之 $R^6$ 定義,  $R^{6'}$ 係視情況經取代之苯基)之製備闡述於反應圖8中。

使3-胺基-2,6-二氯吡啶((IIc), CAS編號: 62476-56-6)與式(XX)化合物(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 係如針對通式(I)所定義, 且其中LG及LG'保持各自獨立地係離去基團、較佳地氯或溴, 例如2-溴丙醯溴(CAS 563-76-8))進行反應。此係藉由在熟習此項技術者已知之條件下使用適宜溶劑(例如二氯甲烷或THF)並在添加鹼(例如三乙胺、二異丙基乙基胺或吡啶)下轉化來進行。鹼亦可用作溶劑。此得到式(XXI)化合物。使該等中間體(XXI)與式 $R^{6'}$ -NH<sub>2</sub>之苯胺(其中 $R^{6'}$ 係根據通式(I)中 $R^6$ 之定義之視情況經取代之苯基)進行反應以得到式(XXII)化合物。可藉由在各種溶劑(例如甲苯或乙腈)中且在添加鹼(例如碳酸鉀、二異丙基乙基胺

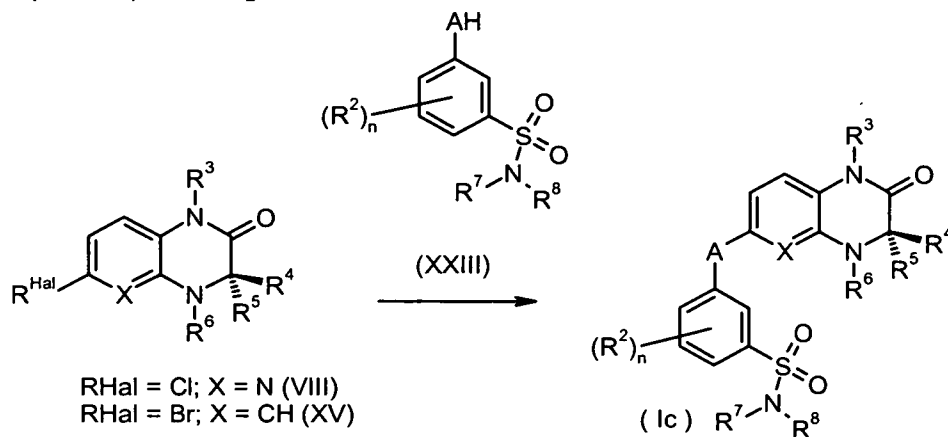
或三乙胺)下於升高溫度下進行反應來實現此反應(Org. Lett. (2008), 10, p. 2905ff, S. P. Marsden等人)。藉由以下方式來獲得式(VIIa)之二氫吡啶并吡啶酮(其中 $R^6$ 係根據通式(I)中 $R^6$ 之定義之視情況經取代之苯基)：在適宜鹼(例如三乙胺、二異丙基乙基胺或碳酸鉀)存在下於升高溫度下在溶劑(例如 $N,N$ -二甲基甲醯胺、 $N,N$ -二甲基乙醯胺、 $N$ -甲基吡咯啶酮或者二甲基亞砷)中環化式(XXII)化合物(亦參見WO2010/96426 A2實例16)。自式(VIIa)之該等中間體，可根據反應圖4及5來製備式(I)之相應本發明化合物(其中 $X$ 係-N-且 $R^6$ 係根據通式(I)中 $R^6$ 之定義之視情況經取代之苯基)。若 $R^4$ 及 $R^5$ 彼此不同，則此得到式(I)之該等化合物(呈外消旋物形式)。可視情況藉由熟習此項技術者熟知之分離方法(例如對掌性固定相上之製備型HPLC)將該等化合物分離成對映異構體。



**反應圖8：**自3-氨基-2,6-二氯吡啶(IIc)製備式(VIIa)中間體

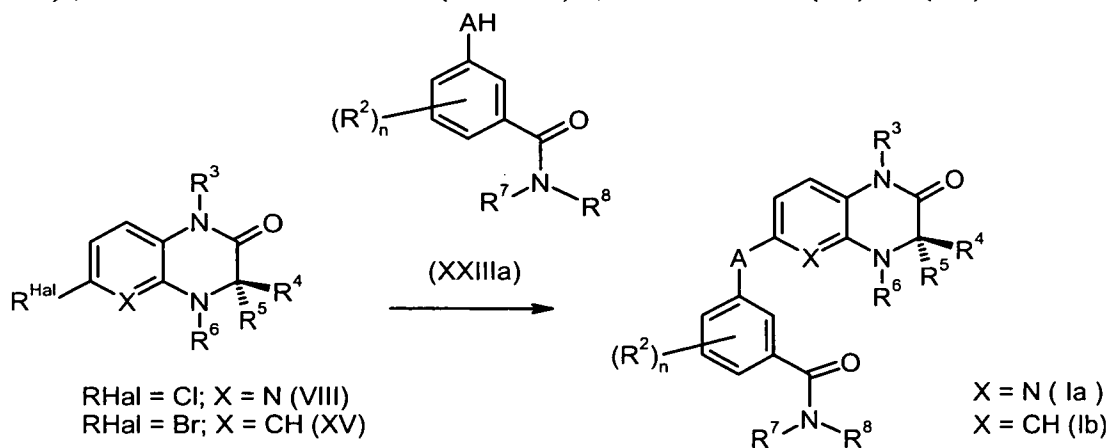
可根據反應圖9來製備具有磺醯胺基團代替 $R^1$ 之式(Ic)之本發明化合物。在此背景下，可使式(VIII)化合物(例如二氫吡啶并吡啶酮衍生物)或式(XV)化合物(例如二氫喹啉酮衍生物)以類似於在反應圖4針對將(VIII)轉化成(IX)所論述方式之方式與式(XXII)化合物(其中 $A$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $n$ 各自係如通式(I)中所定義)以鈀催化偶合反應根據

Buchwald及Hartwig直接反應以得到式(Ic)之本發明化合物。式(XXII)化合物市面有售或可經由彼等熟習此項技術者已知之方法製得(例如J. Med. Chem.(1996), 39, p904ff., T. R. Jones等人)。



**反應圖9：**自式(VIII)及(XV)之化合物製備式(Ic)之本發明化合物

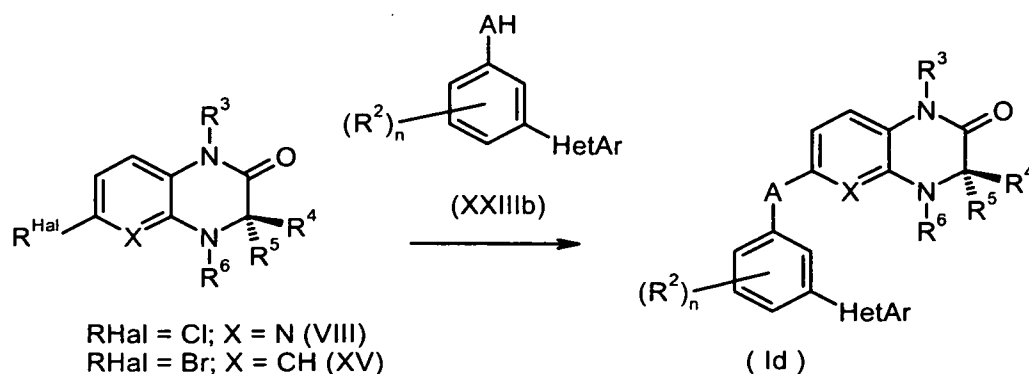
以類似方式，如反應圖10中所展示之此方法亦可用作替代方法藉由使用類似醯胺(XXIIIa)(其中A、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及n各自係如通式(I)中所定義)代替磺醯胺中間體(XXIII)來製備通式(Ia)及(Ib)之醯胺。



**反應圖10：**自式(VIII)及(XV)之化合物替代製備式(Ia)及(Ib)之本發明化合物

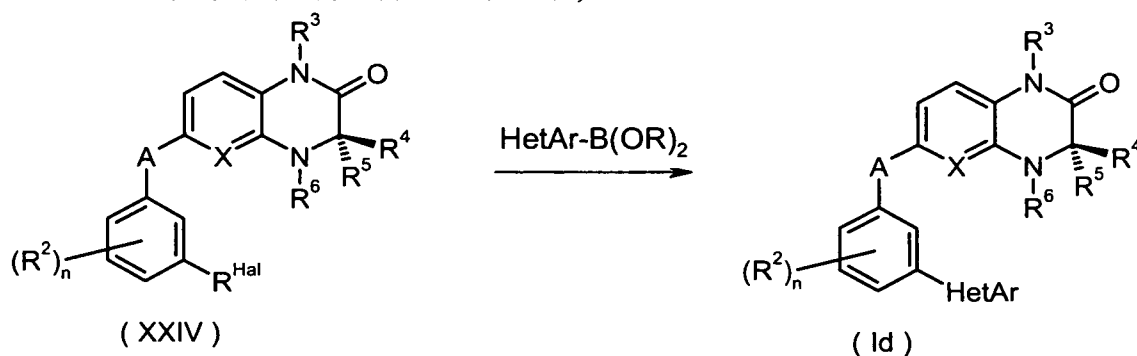
此外，同樣以類似方式，經由與式(XXIIIb)化合物(其中A、R<sup>2</sup>及n各自係如通式(I)中所定義，且其中HetAr係如式(I)中針對R<sup>1</sup>所定義之5員單環雜芳基-)進行反應，可使用鹵化中間體(VIII)及(XV)獲得式(IId)之本發明化合物，如反應圖11中所展示：





反應圖11：自式(VIII)及(XV)之化合物製備式(Id)之本發明化合物

式(XXIIIb)化合物在許多情形下市面有售或為彼等熟習此項技術者所已知。另外，如反應圖12中所展示，可藉由以下方式來獲得式(Id)之本發明化合物：使式(XXIV)中間體(其可藉由上述方法製得且其中A、X、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及n各自係如通式(I)中所定義，且其中R<sup>Hal</sup>係鹵素、較佳地溴或碘)以彼等熟習此項技術者熟知之Suzuki偶合與雜芳族硼酸或相應硼酸酯(其中HetAr係如在式(I)中針對R<sup>1</sup>所定義之5員單環雜芳基-)，且R係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，或-B(OR)<sub>2</sub>係硼酸頻哪基酯)進行反應以得到式(Id)之本發明化合物(亦參見D. G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及其中所引用之文獻)。



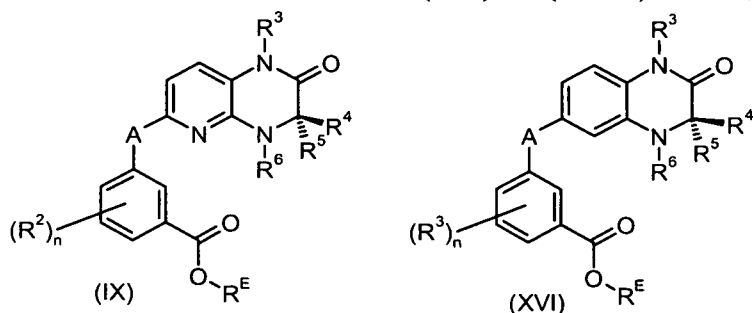
反應圖12：自式(XXIV)化合物替代製備式(Id)之本發明化合物

此外，亦可自反應圖5及6中所展示式(IX)及(XVI)之酯中間體及式(X)及(XVII)之羧酸以彼等熟習此項技術者已知之方式(例如經由使酯與羰基脒直接反應，如文獻中所闡述)來形成式(Id)之本發明化合物(*Tetrahedron Lett.*(2006), 47, p4271-4, W. Du等人)。藉由此製程，可

轉化脂肪族經取代之羥基脛及芳族經取代之羥基脛。亦可自式(X)及(XVII)之羧酸開始來製備其他雜環，舉例而言，首先使該等羧酸與烷基或芳基醯肼使用彼等熟習此項技術者已知之方法(亦參見反應圖5)進行反應以得到雙醯基醯肼且然後使用彼等熟習此項技術者已知用於消除水之試劑(例如磷醯氯、亞硫醯氯對、甲苯磺醯氯或伯吉斯試劑(Burgess reagent))。以此方式，舉例而言，可獲得1,3,4-噁二唑(J. Med. Chem.(2005), 48, p4068ff Garcia等人)。

在使用式(IIa)之對映異構體純疊氨基羧酸或式(IIb)或(XIa)之對映異構體純胺基酸或式(XIb)之相應酯的情形下，在開始序列後，所闡述反應途徑使得極實質性地阻抑鍵結至 $R^4$ 及 $R^5$ 之碳原子處之立體異構中心之差向異構化或外消旋化。

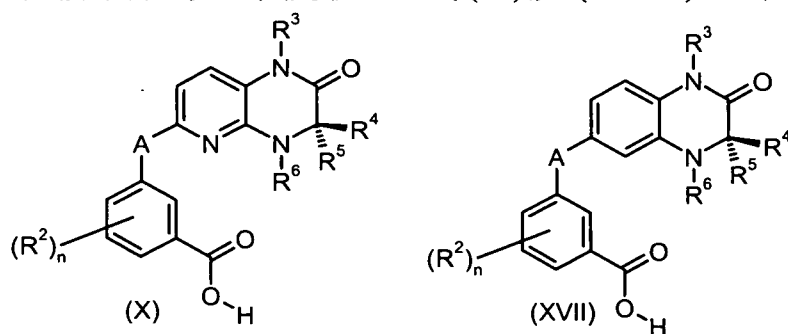
本發明同樣提供通式(IX)及(XVI)之中間體化合物：



其中A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及n各自係如通式(I)中所定義且 $R^E$ 係 $C_1$ - $C_6$ -烷基，其可優先用於製備通式(I)之本發明化合物。

較佳者係 $R^E$ 係甲基或乙基之通式(IX)及(XVI)之彼等中間體。

本發明亦另外提供通式(X)及(XVII)之中間體化合物：



其中A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及n各自係如通式(I)中所定義，其

可優先用於製備通式(I)之本發明化合物。

## 工作實例

下列實例闡釋本發明化合物之製備且並不將本發明限於該等實例。

首先，闡述最終優先用於製備本發明化合物之中間體之製備。

借助命名軟體ACD Name batch 12.01版(來自Advanced Chemical Development公司且視需要修改為(例如)德語命名)產生IUPAC名稱。

## 鹽形式之化學計量學

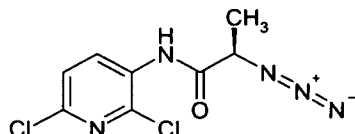
在下文所闡述本發明之合成中間體及工作實例中，若以相應鹼或酸之鹽之形式給出化合物，則如藉由各別製備及/或純化製程所獲得之此一鹽之確切化學計量學組成通常未知。除非更詳細指定，否則在該等鹽之情形下之名稱及結構式之附加物(例如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF<sub>3</sub>COOH」、「x Na<sup>+</sup>」)不應以化學計量學方式理解，但僅具有關於其中所包括成鹽組份之說明性特徵。

若藉由所闡述製備及/或純化製程獲得呈溶劑合物(例如水合物，其化學計量學組成(若具有界定類型)未知)之形式之合成中間體及工作實例或其鹽，則此情形相應地適應。

## 中間體之製備

中間體1：

**(2R)-2-疊氮基-N-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙醯胺**



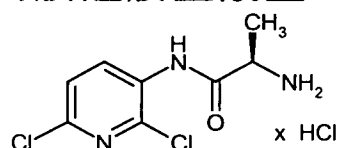
在-10°C下，向存於250 ml二甲基乙醯胺中之6.6 g (2R)-2-疊氮基丙酸(Chem. Eur. J. (2010), 16, 第7572 – 7578頁)之溶液中逐滴添加5.02 ml亞硫醯氮。將混合物在-10°C下攪拌30分鐘且然後添加10.6 g

3-氨基-2,6-二氯吡啶(市面有售；CAS編號：62476-56-6)。將混合物逐漸升溫至室溫並再攪拌3小時。將反應溶液與水混合並使用乙酸乙酯萃取三次。使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到10.6 g (2*R*)-2-疊氨基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.47$  (d, 3H); 4.27 (q, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.08 (bs, 1H)。

中間體2：

*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺鹽酸鹽

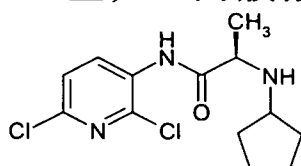


在氬及室溫下，將存於150 ml THF中之10.0 g中間體1之溶液與50 ml三甲基磷溶液(1 M，存於THF中)逐漸混合。將混合物在室溫下攪拌14小時且然後添加水。在減壓下完全濃縮混合物且將殘餘物溶於水中。使用二氯甲烷將水溶液萃取兩次且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。將殘餘物溶於二乙醚中並與存於二乙醚中之氯化氫溶液(1 M)混合。使用抽吸過濾掉所形成晶體並在減壓下於乾燥箱中乾燥。此得到11.4 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺鹽酸鹽。產物未經進一步純化即進行轉化。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.50$  (d, 3H); 4.23 (bq, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.42 bs, 3H); 10.58 (s, 1H)。

中間體3：

*N*<sup>2</sup>-環戊基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺

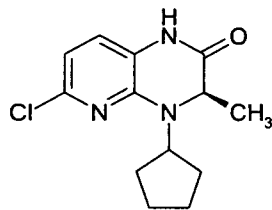


在氬及0°C下，將存於400 ml二氯甲烷中之10 g中間體2、4.04 g環戊酮及6.06 g乙酸鈉之溶液與23.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉混合。在24小時之後，將混合物小心傾倒於飽和碳酸氫鈉溶液中，分離各相且使用二氯甲烷萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到8.4 g *N*<sup>2</sup>-環戊基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.27 (d, 3H); 1.31-1.41 (m, 2H); 1.42-1.55 (m, 2H); 1.59-1.73 (m, 3H); 1.73-1.83 (m, 1H); 3.06 (qi, 1H); 3.27 (q, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.67 (d, 1H)。

中間體4：

(3*R*)-6-氯-4-環戊基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

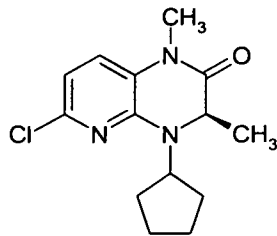


將存於200 ml DMF中之8.4 g中間體3及37.8 ml *N,N*-二異丙基乙基胺之溶液在170°C浴溫度下攪拌96小時。在冷卻之後，使用水稀釋混合物並使用二氯甲烷萃取三次。在減壓下濃縮合併之有機相。添加甲苯，且在減壓下再次完全濃縮混合物。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到6.7 g (3*R*)-6-氯-4-環戊基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.15 (d, 3H); 1.47-1.83 (sm, 6H); 1.84-1.98 (m, 2H); 4.12 (q, 1H); 4.19 (qi, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.61 (s, 1H)。

中間體5：

(3*R*)-6-氯-4-環戊基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

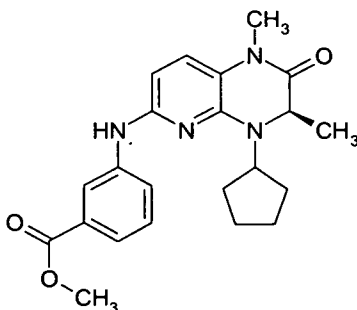


在0°C下，將存於180 ml DMF中之6.7 g中間體4及2.35 ml碘甲烷之溶液與1.51 g氫化鈉(60%，存於白油中)逐份混合。在0°C下攪拌1小時之後，將混合物傾倒於冰水中並使用飽和氯化銨水溶液中中和。使用乙酸乙酯將混合物萃取三次且使用水洗滌合併之有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯，2:1)純化殘餘物。此得到7.1 g (3R)-6-氯-4-環戊基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.11 (d, 3H); 1.48-1.62 (m, 2H); 1.63-1.82 (m, 4H); 1.87-1.98 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 4.21 (qi, 1H); 4.27 (q, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.31 (d, 1H)。

中間體6：

3-{[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯



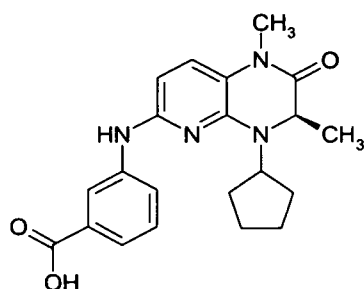
將存於68 ml甲苯中之900 mg中間體5、923 mg 3-胺基苯甲酸甲酯(CAS 4518-10-9)、137 mg乙酸鈣、4.98 g碳酸銫及380 mg (+)-BINAP之懸浮液在110°C及氫下攪拌3.5小時。過濾反應溶液，使用乙酸乙酯洗滌殘餘物且在減壓下完全濃縮合併之有機相。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到850 mg 3-{[(3R)-4-環戊

基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (d, 3H); 1.57-1.85 (m, 6H); 1.99-2.14 (m, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.51 (qi, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.32 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.09 (s, 1H)。

中間體7：

3-{[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸

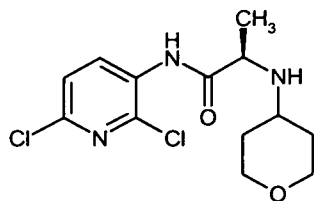


將存於6.5 ml THF及49 ml甲醇中之820 mg中間體6之溶液在室溫下與21 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌5.5小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取。使用鹽酸將水相調節至pH<3並使用乙酸乙酯萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到820 mg 3-{[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.06$  (d, 3H); 1.45-1.75 (m, 6H); 1.92-2.09 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.19 (q, 1H); 4.54 (qi, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 12.65 (bs, 1H)。

中間體8：

*N*-(2,6-二氫吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*D*-丙胺醯胺



類似於中間體3之製備，自存於426 ml二氯甲烷中之8 g中間體2、3.85 mg四氫-2*H*-吡喃-4-酮、4.81 g乙酸鈉及18.8 g三乙醯氧基硼氫化鈉開始在0°C下來製備*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*D*-丙胺醯胺。此得到8.7 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*D*-丙胺醯胺。此用作合成中間體9之粗產物。

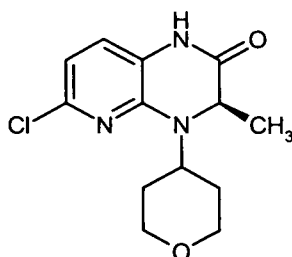
較大反應：

在0°C下，將12.1 g乙酸鈉及47 g乙醯氧基硼氫化鈉添加至存於1.07 l二氯甲烷中之20 g中間體2及9.6 g四氫-4*H*-吡喃-4-酮之懸浮液中。將混合物攪拌16小時，同時升溫至室溫。將反應液小心傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液中並攪拌。分離各相且使用二氯甲烷將水相萃取一次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到15 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-*D*-丙胺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37-1.55 (m+d, 5H); 1.81-1.89 (m, 1H); 1.91-1.99 (m, 1H); 2.67-2.76 (m, 1H); 3.38 (dt, 2H); 3.45 (q, 1H); 3.95-4.05 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 8.85 (d, 1H); 10.33 (s, 1H)。

中間體9：

(3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮





類似於中間體4之合成，自存於242 ml DMF中之5 g中間體8及40 ml *N,N*-二異丙基乙基胺開始，在170°C浴溫度下45小時之後，製備(3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到2.33 g。

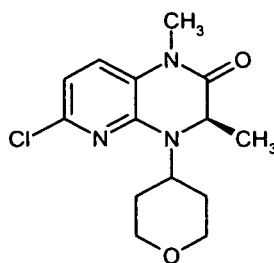
較大反應：

將存於170 ml DMF中之7.8 g中間體8及31.7 ml *N,N*-二異丙基乙基胺之溶液分配至4個別密封壓力器皿中並在175°C浴溫度下加熱10小時。在冷卻至室溫之後，再合併溶液，使用乙酸乙酯稀釋並使用半飽和氯化鈉溶液萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)純化殘餘物。此得到4.1 g (3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.32 (d, 3H); 1.60-1.70 (m, 1H); 1.74-1.90 (m, 1H); 1.90-2.02 (m, 1H); 2.12-2.22 (m, 1H); 3.50-3.65 (m, 2H); 4.02-4.14 (m, 2H); 4.25 (q, 1H); 4.56 (tt, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 8.68 (s, 1H)。

中間體10：

(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



類似於中間體5之製備，自存於98 ml DMF中之2.3 g中間體9、465 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.73 ml碘甲烷開始來製備(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-

2(1*H*)-酮。在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)實施層析以得到2.3 g (3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

較大反應：

將存於137 ml DMF中之3.2 g中間體9、647 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及1.01 ml碘甲烷之溶液在室溫下攪拌16小時。將反應液傾倒至水中並使用乙酸乙酯萃取三次。使用飽和氯化銨溶液及半飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下完全去除溶劑。此得到2.8 g (3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此化合物通常具有>90%對映異構體過量之對映異構體純度，但可進一步藉由對掌性製備型HPLC純化。

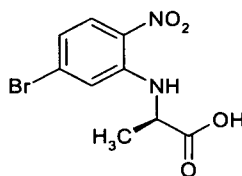
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (d, 3H); 1.62-1.69 (m, 1H); 1.81 (dq, 1H); 1.96 (dq, 1H); 2.02-2.09 (m, 1H); 3.31 (s, 1H); 3.51-3.62 (m, 2H); 4.02-4.10 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.54 (tt, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.00 (d, 1H)。

儀器：Agilent Prep 1200；管柱：Chiralpak IC 5 μm 250 × 30 mm；洗脫劑：己烷/2-丙醇，70:30 (v/v)；流速：35 ml/min；溫度：25 °C；檢測器：DAD 996；掃描：280 nm。

Rt = 12.3-13.8 min

中間體11：

*N*-(5-溴-2-硝基苯基)-*D*-丙胺酸



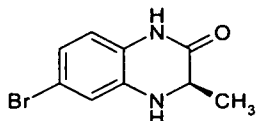
將存於150 ml乙醇及60 ml水中之13.57 g 4-溴-2-硝基苯、5.49 g *D*-丙胺酸及10.66 g碳酸鉀之溶液在回流下加熱6小時。在冷卻至室

溫之後，藉由添加1 M鹽酸來酸化反應混合物且以沈澱物形式過濾掉所形成產物。此得到17.36 g *N*-(5-溴-2-硝基苯基)-*D*-丙胺酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.46$  (d, 3H); 4.52-4.62 (m, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.38 (d, 1H)。

中間體12：

**(3*R*)-6-溴-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮**

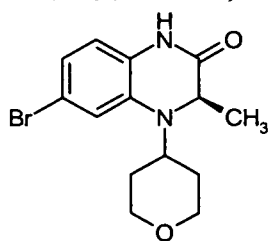


在室溫下經30分鐘過程，向存於150 ml水中之5.19 g中間體11及4.96 g碳酸鉀之溶液中逐滴添加存於50 ml水中之9.37 g連二亞硫酸鈉之溶液。在室溫下再過30分鐘之後，藉由添加2 M鹽酸來酸化反應混合物並簡單攪拌。使用碳酸鉀中和混合物並使用二氯甲烷萃取。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。此得到1.88 g (3*R*)-6-溴-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.47$  (d, 3H); 3.90 (bs, 1H); 4.03 (q, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.87 (dd, 1H); 8.68 (bs, 1H)。

中間體13：

**(3*R*)-6-溴-3-甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮**

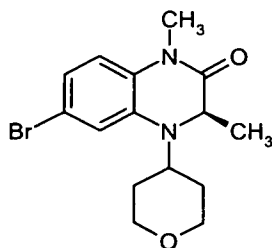


將存於40 ml THF中之1.54 g中間體12、1.9 g四氫-4*H*-吡喃-4-酮、2.1 g苯基矽烷及1.94 g二氯化二丁基錫之溶液在室溫下攪拌96小時。在減壓下完全濃縮溶液。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到1.97 g (3*R*)-6-溴-3-甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.18$  (d, 3H); 1.62-1.71 (m, 1H); 1.78-2.00 (m, 3H); 3.41-3.56 (m, 2H); 3.62 (tt, 1H); 4.00-4.17 (m, 3H); 6.71 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 9.50 (s, 1H)。

中間體14：

**(3*R*)-6-溴-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮**

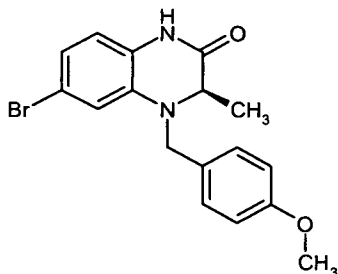


類似於中間體5之製備，自存於35 ml DMF中之1.97 g中間體13、363 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.57 ml碘甲烷開始來製備(3*R*)-6-溴-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到1.54 g (3*R*)-6-溴-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10$  (d, 3H); 1.62-1.73 (m, 1H); 1.74-2.00 (m, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.41-3.57 (m, 2H); 3.61 (tt, 1H); 4.00-4.20 (m, 3H); 6.81 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.01 (dd, 1H)。

中間體15：

**(3*R*)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮**



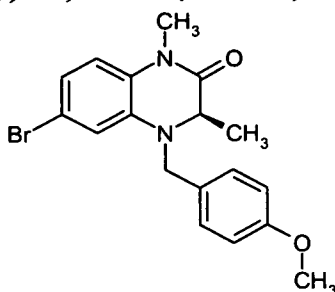
將存於40 ml THF中之1.54 g中間體12、2.59 g 4-甲氧基苯甲醛、2.06 g 苄基矽烷及1.93 g 二氯化二丁基錫之溶液在室溫下攪拌96小

時。在減壓下完全濃縮溶液。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到2.06 g (3*R*)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.18 (d, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.51 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.85-6.95 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 9.00 (bs, 1H)。

中間體16：

(3*R*)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮

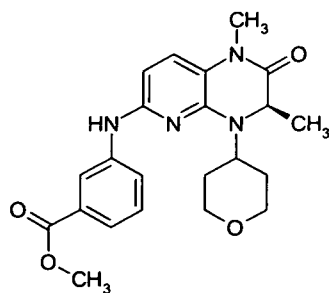


類似於中間體5之製備，自存於35 ml DMF中之2.03 g中間體15、337 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.52 ml碘甲烷開始來製備(3*R*)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到1.34 g (3*R*)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.99 (d, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.15 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 6.88 (bs, 1H); 6.91 (d, 2H); 6.96-7.01 (m, 2H); 7.27 (d, 2H)。

中間體17：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯

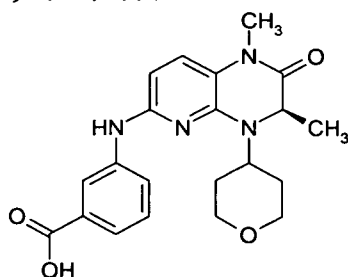


類似於中間體6之製備，自1 g中間體10及971 mg 3-胺基苯甲酸甲酯開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到280 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。實施此反應兩次。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (d, 3H); 1.68 (bd, 1H); 1.82 (dq, 1H); 1.99 (dq, 1H); 2.05-2.15 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.50-3.65 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.01-4.13 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.59 (bs, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.32 (bs, 1H); 7.06 (bd, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.66 (bs, 1H); 8.05 (s, 1H)。

中間體18：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸



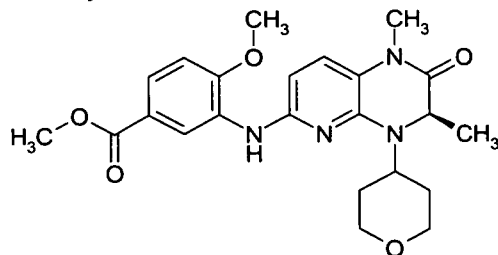
類似於中間體7之製備，自500 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯(如針對中間體17所闡述製得)及277 mg 氫氧化鋰開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶

并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。此得到370 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.08$  (d, 3H); 1.53-1.63 (m, 1H); 1.72 (dq, 1H); 1.87 (dq, 1H); 1.89-1.99 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.44 (dt, 1H); 3.52 (dt, 1H); 3.86-3.97 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.51 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.74 (bd, 1H); 8.29 (t, 1H); 9.01 (s, 1H); 12.79 (bs, 1H)。

中間體19：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸甲酯

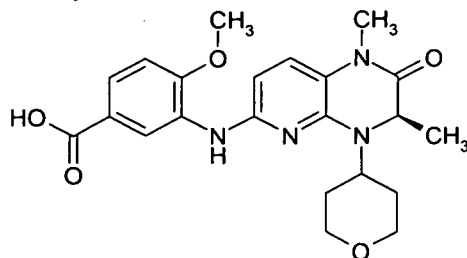


類似於中間體6之製備，自1 g中間體10及1.16 g 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS 24812-90-6)開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸甲酯。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到950 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  (d, 3H); 1.62-1.72 (m, 1H); 1.79 (dq, 1H); 1.94 (dq, 1H); 2.07-2.14 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.57 (dt, 1H); 3.63 (dt, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 3.97-4.06 (m, 2H); 4.31 (q, 1H); 4.71 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 8.74 (d, 1H)。

## 中間體20：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸

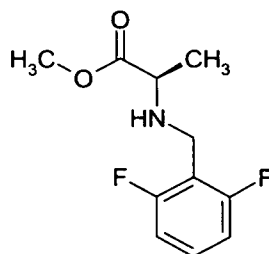


類似於中間體7之製備，自930 mg中間體19及480 mg氫氧化鋰開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸。此得到520 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31$  (d, 3H); 1.64-1.72 (m, 1H); 1.84 (dq, 1H); 1.98 (dq, 1H); 2.25-2.33 (m, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.69 (dt, 1H); 3.88 (dt, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.99-4.14 (m, 2H); 4.36 (q, 1H); 4.94-5.05 (m, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.26 (bs, 1H)。

## 中間體21：

*N*-(2,6-二氟苄基)丙胺酸甲酯



在室溫下，將存於100 ml二氯甲烷中之2.9 g 2,6-二氟苯甲醛、3.35 g *D*-丙胺酸甲酯鹽酸鹽及3.3 ml三乙胺之溶液與8.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉混合。將混合物攪拌30分鐘且然後逐漸添加2.3 ml冰乙酸。將混合物攪拌過夜且然後添加碳酸氫鈉溶液。去除有機相並藉由硫酸



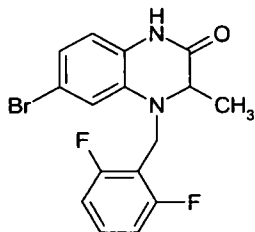
鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。此得到4.7 g *N*-(2,6-二氟苄基)丙胺酸甲酯。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 0.53 min。

中間體22：

6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮

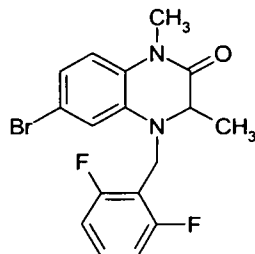


將存於20 ml乙醇及8 ml水中之2.3 g *N*-(2,6-二氟苄基)丙胺酸甲酯(中間體21)、2 g 4-溴-2-氟硝基苯及1.53 g碳酸鉀之混合物在100°C下攪拌6小時。將混合物在室溫下攪拌72小時且然後使用水稀釋。添加1 N鹽酸直至混合物之pH<7為止。使用抽吸過濾掉所形成沈澱物。以相同規模重複反應且獲得總共4.7 g *N*-(5-溴-2-硝基苯基)-*N*-(2,6-二氟苄基)丙胺酸。在此過程中，將存於12 ml甲醇及12 ml冰乙酸中之2.2 g化合物與1.04 g鐵粉混合並在105°C下攪拌2小時。使用額外之2.4 g *N*-(5-溴-2-硝基苯基)-*N*-(2,6-二氟苄基)丙胺酸及1.13 g鐵粉重複此反應。在完成反應後，合併兩個批次。過濾混合物，將飽和碳酸氫鈉溶液添加至濾液中且使用二氯甲烷萃取濾液。在減壓下濃縮有機相且藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)純化殘餘物。此得到970 mg 6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  = 1.07 (d, 3H); 3.73 (d, 1H); 4.31 (s, 1 H); 4.26 (s, 1 H); 4.69 (s, 1 H); 4.64 (s, 1 H); 6.72 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.09 - 7.22 (m, 2H); 7.36 - 7.52 (m, 1H); 10.51 (s, 1H)。

中間體23：

6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



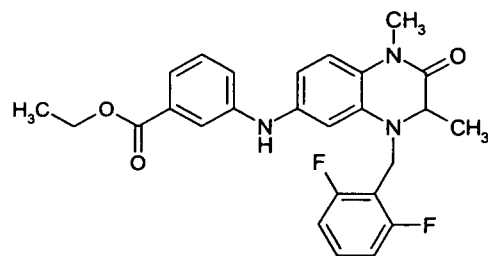
類似於中間體5之製備，自存於15 ml DMF中之970 mg中間體22、170 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.24 ml碘甲烷開始來製備6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。在萃取處理之後，獲得1.15 g粗產物形式之(3R)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2  $\mu\text{l}$ ；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 1.36 min。

中間體24：

3-{{4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}苯甲酸乙酯



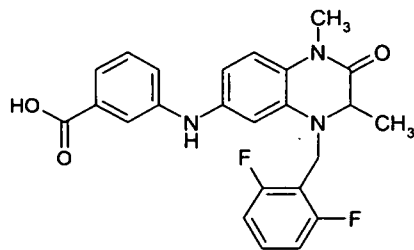
類似於中間體6之製備，自182 mg中間體23及148 mg 3-胺基苯甲酸乙酯開始來製備3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸乙酯。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到60 mg 3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸乙酯。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 1.38 min。

中間體25：

3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸



類似於中間體7之製備，自60 mg中間體24及26 mg氫氧化鈉開始來製備3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸。此得到40 mg 3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸。

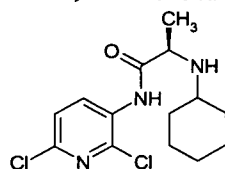
UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：

Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 洗脫劑A : 水+ 0.1體積%甲酸(99%) , 洗脫劑B : 乙腈 ; 梯度 : 0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B ; 流速 : 0.8 ml/min ; 溫度 : 60°C ; 注射 : 2 μl ; DAD掃描 : 210-400 nm

Rt= 1.12 min。

中間體26 :

*N*<sup>2</sup>-環己基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺



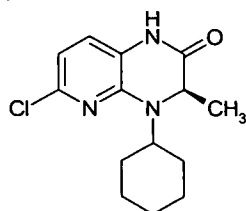
類似於中間體3之製備，在0°C下，自存於80 ml二氯甲烷中之1.5 g中間體2、707 mg環己酮、909 mg乙酸鈉及3.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉來製備*N*<sup>2</sup>-環己基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺。此得到粗產物形式之1.3 g *N*<sup>2</sup>-環己基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺，其未經進一步純化即可用於下一驟中。

UPLC-MS : 儀器 : Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 管柱 : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 洗脫劑A : 水+ 0.1體積%甲酸(99%) , 洗脫劑B : 乙腈 ; 梯度 : 0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B ; 流速 : 0.8 ml/min ; 溫度 : 60°C ; 注射 : 2 μl ; DAD掃描 : 210-400 nm

Rt = 1.49 min ( $M^{+}+1 = 316, 318, 320$ )

中間體27 :

(3*R*)-6-氯-4-環己基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

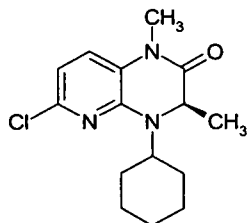


類似於中間體4之合成，自存於100 ml DMF中之1.3 g中間體26及5.59 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C浴溫度下加熱120小時來製備(3*R*)-6-氯-4-環己基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到1.08 g (3*R*)-6-氯-4-環己基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.14 (d, 3H); 1.15-1.97 (5m, 10H); 4.03-4.13 (m, 1H); 4.15 (q, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.58 (s, 1H)。

中間體28：

(3*R*)-6-氯-4-環己基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

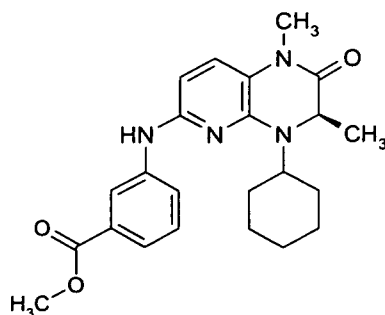


類似於中間體5之製備，自存於50 ml DMF中之1.08 g中間體27、232 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.36 ml碘甲烷來製備(3*R*)-6-氯-4-環己基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯，3:1)純化以得到1.06 g (3*R*)-6-氯-4-環己基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.11 (d, 3H); 1.48-1.62 (m, 2H); 1.63-1.82 (m, 4H); 1.94-1.98 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 4.21 (qi, 1H); 4.27 (q, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.31 (d, 1H)。

中間體29：

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯



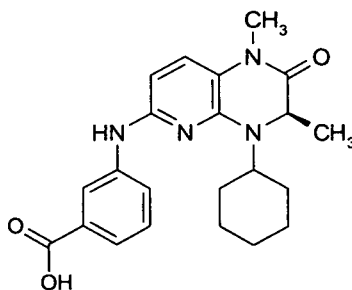
類似於中間體6之製備，自1.5 g中間體28及1.57 g 3-胺基苯甲酸甲酯開始來製備3-[[[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高50%乙酸乙酯含量)實施層析以得到2 g 3-[[[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 1.40 min。

中間體30：

3-[[[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸



類似於中間體7之製備，自2.0 g中間體29及0.98 g氫氧化鈉開始來製備3-[[[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并

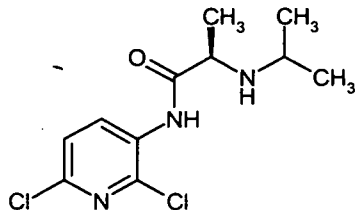
[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。此得到1.78 g 3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 1.18 min。

中間體31：

*N*<sup>2</sup>-(1-甲基乙基)-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺

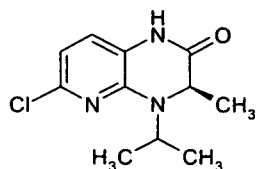


類似於中間體3之製備，在0℃下，自存於40 ml二氯甲烷中之0.5 g中間體2、0.27 ml丙酮、303 mg乙酸鈉及1.18 g三乙醯氧基硼氫化鈉來製備*N*<sup>2</sup>-(1-甲基乙基)-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺。此得到420 mg *N*<sup>2</sup>-(1-甲基乙基)-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺。此產物直接用於下一階段之合成。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.02 (d, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 2.77 (sp, 1H); 3.30 (q, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.67 (d, 1H)。

中間體32：

(3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



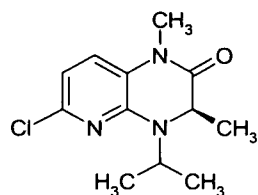
類似於中間體4之合成，自存於40 ml DMF中之420 mg中間體31

及2.1 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C浴溫度下加熱72小時來製備(3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到320 mg (3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.16 (d, 3H); 1.24 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 4.16 (q, 1H); 4.43 (sp, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 10.56 (s, 1H)。

中間體33：

(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



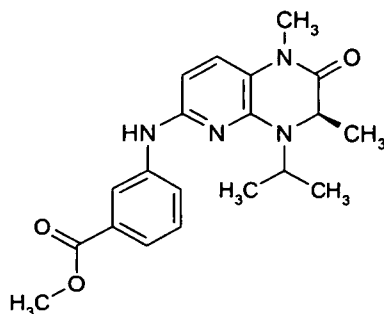
類似於中間體5之製備，自存於20 ml DMF中之320 mg中間體32、80 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.13 ml碘甲烷來製備(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯，2:1)純化以得到280 mg (3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(丙烷-2-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.12 (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.27 (d, 3H); 3.22 (s, 3H); 4.32 (q, 1H); 4.47 (sp, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.31 (d, 1H)。

中間體34：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯



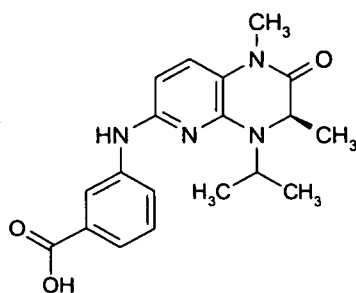


類似於中間體6之製備，自1.1 g中間體33及1.24 g 3-胺基苯甲酸甲酯開始來製備3-[[[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]苯甲酸甲酯。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高50%乙酸乙酯含量)實施層析以得到1.1 g 3-[[[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]苯甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 1.36 (d, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.32 (q, 1H); 4.77 (sept, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.33 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.50-7.56 (m, 1H); 7.64 (bd, 1H); 8.17 (bs, 1H)。

中間體35：

3-[[[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]苯甲酸



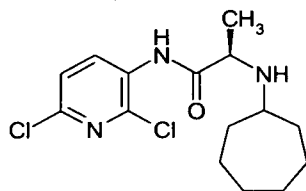
將存於9 ml THF及67 ml甲醇中之1.1 g中間體34之溶液在室溫下與281 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌4小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到1.78 g 3-[[[(3*R*)-1,3-二

甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.09$  (d, 3H); 1.23 (d, 3H); 1.30 (d, 3H); 3.20 (s, 3H); 4.24 (q, 1H)M; 4.75 (七重峰, 1H); 6.22 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.31 8t, 1H); 7.38 (bd, 1H); 7.64 (bd, 1H); 8.58 (t, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.73 (bs, 1H)。

中間體36：

$N^2$ -環庚基- $N$ -(2,6-二氯吡啶-3-基)- $D$ -丙胺醯胺

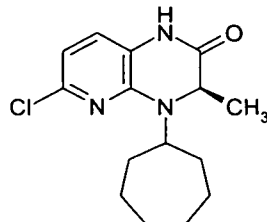


類似於中間體3之製備，在 $0^\circ\text{C}$ 下，自存於80 ml二氯甲烷中之1.5 g中間體2、809 mg環庚酮、909 mg乙酸鈉及3.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉來製備 $N^2$ -環庚基- $N$ -(2,6-二氯吡啶-3-基)- $D$ -丙胺醯胺。此得到1.4 g  $N^2$ -環庚基- $N$ -(2,6-二氯吡啶-3-基)- $D$ -丙胺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.26$  (d, 3H); 1.29-1.42 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.55-1.69 (m, 3H); 1.75-1.88 (m, 2H); 2.56-2.67 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.68 (d, 1H)。

中間體37：

(3*R*)-6-氯-4-環庚基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



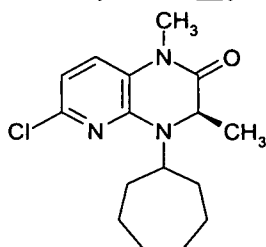
類似於中間體4之合成，自存於70 ml DMF中之1.4 g中間體36及5.77 ml  $N,N$ -二異丙基乙基胺藉由在 $170^\circ\text{C}$ 浴溫度下加熱72小時來製備(3*R*)-6-氯-4-環庚基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此

得到 1.18 g (3*R*)-6-氯-4-環庚基-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.16 (d, 3H); 1.37-1.63 (m, 6H); 1.63-2.00 (m, 6H); 3.96-4.09 (m, 1H); 4.17 (q, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 10.57 (s, 1H)。

中間體38：

(3*R*)-6-氯-4-環庚基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

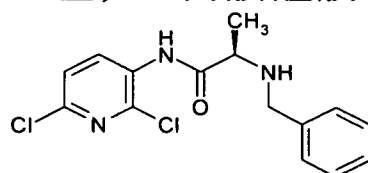


類似於中間體5之製備，自存於50 ml DMF中之1.18 g中間體37、241 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.38 ml碘甲烷來製備(3*R*)-6-氯-4-環庚基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯，3:1)純化以得到1.11 g (3*R*)-6-氯-4-環庚基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.13 (d, 3H); 1.38-1.63 (m, 6H); 1.63-1.84 (m, 4H); 1.83-2.03 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 4.00-4.14 (m, 1H); 4.32 (q, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.29 (d, 1H)。

中間體39：

*N*<sup>2</sup>-苄基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺鹽胺



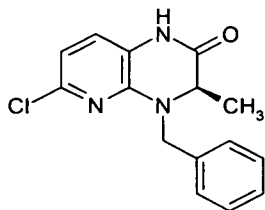
類似於中間體3之製備，在0℃下，自存於80 ml二氯甲烷中之1.5 g中間體2、765 mg苯甲醛、909 mg乙酸鈉及3.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉來製備*N*<sup>2</sup>-苄基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺鹽胺。此得到1.5 g *N*<sup>2</sup>-

苄基-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*D*-丙胺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (d, 3H); 3.29 (q, 1H); 3.76 (s, 2H); 7.23 (t, 1H); 7.32 (t, 2H); 7.39 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 8.59 (d, 1H)。

中間體40：

(3*R*)-4-苄基-6-氯-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮

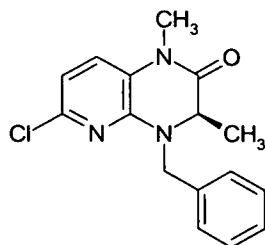


類似於中間體4之合成，自存於100 ml DMF中之1.4 g、中間體39及5.88 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C浴溫度下加熱72小時來製備(3*R*)-4-苄基-6-氯-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。此得到 1.14 g (3*R*)-4-苄基-6-氯-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.18 (d, 3H); 3.95 (q, 1H); 4.29 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.23-7.33 (m, 1H); 7.33-7.41 (m, 4H); 10.70 (s, 1H)。

中間體41：

(3*R*)-4-苄基-6-氯-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮



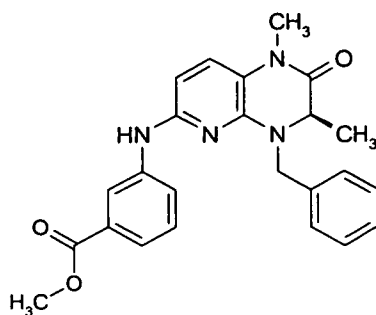
類似於中間體5之製備，自存於50 ml DMF中之1.14 g中間體40、238 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.37 ml碘甲烷開始來製備(3*R*)-4-苄基-6-氯-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。藉由層析

在矽膠上(己烷/乙酸乙酯, 3:1)純化以得到1.15 g (3*R*)-4-苄基-6-氯-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.15 (d, 3H); 3.24 (s, 3H); 4.08 (q, 1H); 4.28 (d, 1H); 5.11 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 7.22-7.42 (m, 6H)。

中間體42：

3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯

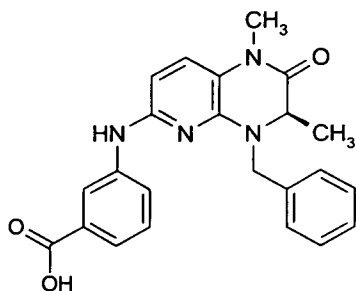


將存於63.4 ml甲苯中之900 mg中間體41、857 mg 3-胺基苯甲酸甲酯(CAS 4518-10-9)、64 mg乙酸鈣(II)、2.77 g碳酸銫及176 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C及氫氣氛下攪拌14小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高1%甲醇含量)純化殘餘物。此得到920 mg 3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.12 (d, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.95 (q, 1H); 4.28 (d, 1H); 5.33 (d, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.22-7.42 (m, 8H); 7.63 (bd, 1H); 8.50 (t, 1H); 9.09 (s, 1H)。

中間體43：

3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸

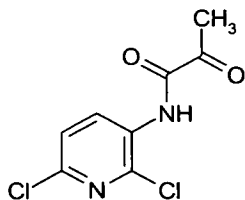


在室溫下，將存於6.8 ml THF及51 ml甲醇中之900 mg中間體42之溶液與22 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌2小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到770 mg 3-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.12 (d, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.98 (q, 1H); 4.27 (d, 1H); 5.31 (d, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.18-7.40 (m, 8H); 7.67 (bd, 1H); 8.34 (t, 1H); 9.01 (s, 1H); 12.50 (bs, 1H)。

中間體44：

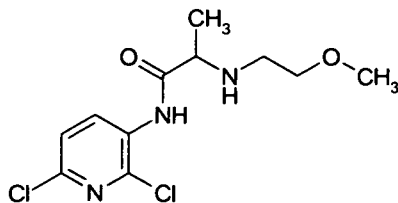
*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-2-側氧基丙醯胺



在0°C下，將14.6 ml亞硫醯氯緩慢添加至存於150 ml DMF中之17.6 g丙酮酸之溶液中。將混合物攪拌15分鐘，且然後添加16.3 g 2,6-二氯吡啶-3-胺(CAS 62476-56-6)。將混合物在室溫下攪拌16小時並傾倒至300ml冰水中。過濾掉沈澱物並使用水洗滌。此得到9.8 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-2-側氧基丙醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.44 (s, 3H); 7.65 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 10.03 (bs, 1H)。

中間體45：

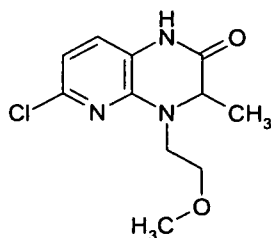
***N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(2-甲氧基乙基)丙胺醯胺**

在室溫下，將2.16 g 三乙醯氧基硼氫化鈉添加至存於52 ml 1,2-二氯乙烷及0.42 ml 乙酸中之1.7 g 中間體44及603 mg 2-甲氧基乙基胺之溶液中。將混合物攪拌16小時。將反應液攪拌至水中並使用二氯甲烷萃取。使用碳酸氫鈉溶液及水洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。此得到2.13 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(2-甲氧基乙基)丙胺醯胺。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm。

$$R_t = 0.62 \text{ min (M}^+ + 1 = 292/294/296)$$

中間體46：

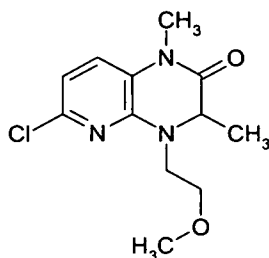
**6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮**

類似於中間體4之合成，自存於5 ml DMF中之2.9 g 中間體45及13.8 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C 浴溫度下加熱72小時來製備6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。此得到1.0 g 6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.21 (d, 3H); 3.19-3.31 (m+s, 4H); 3.45-3.59 (m, 2H); 3.99 (dt, 1H); 4.14 (q, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 10.62 (bs, 1H)。

中間體47：

6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

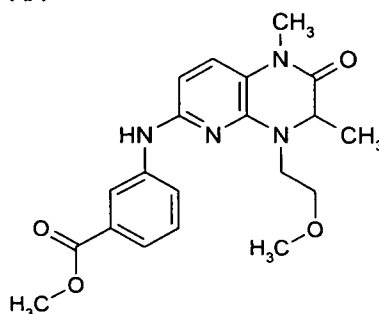


類似於中間體5之製備，自存於9 ml DMF中之1.0 g中間體46、256 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.37 ml碘甲烷來製備6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化以得到730 mg 6-氯-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.17 (d, 3H); 3.19-3.31 (m+2s, 7H); 3.45-3.60 (m, 2H); 4.02 (dt, 1H); 4.28 (q, 1H); 6.77 (d, 1H); 7.29 (d, 1H)。

中間體48：

3-([4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基)苯甲酸甲酯



將存於126 ml甲苯中之1.6 g中間體47、1.7 g 3-胺基苯甲酸甲酯

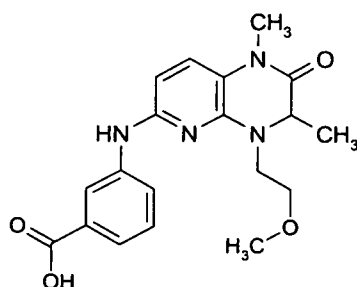


(CAS 4518-10-9)、127 mg 乙酸鈮(II)、5.5 g 碳酸銻及 351 mg (+)-BINAP 之懸浮液在 120°C 及 氬氣氛下攪拌 14 小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高 100% 乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到 1.5 g 3-{{4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ : (300 MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.13 (d, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.24 (s, 3H); 3.59 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 4.11-4.24 (m, 2H); 6.22 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.46 (t, 1H); 9.05 (s, 1H)。

中間體 49 :

3-{{4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸



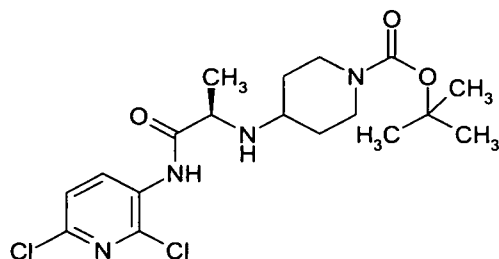
將存於 12 ml THF 及 92 ml 甲醇中之 1.5 g 中間體 48 之溶液在室溫下與 39 ml 1 N 氫氧化鋰溶液混合並在 60°C 下攪拌 2 小時。使用 1 N 鹽酸將混合物調節至 pH = 7 並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到 1.3 mg 3-{{4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.13 (d, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.24 (s, 3H); 3.24-3.31 (m, 1H); 3.54-3.64 (m, 2H); 4.11-4.22 (m, 2H);

6.21 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 8.38 (t, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.61 (bs, 1H)。

中間體50：

4-((2*R*)-1-[(2,6-二氯吡啶-3-基)胺基]-1-側氧基丙烷-2-基)胺基)六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯

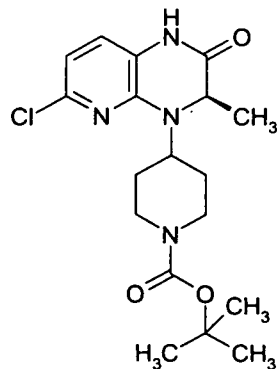


類似於中間體3之製備，在0°C下，自存於60 ml二氯甲烷中之2 g 中間體2、2.02 g 1-Boc-4-六氫吡啶-1-酮(CAS 79099-07-3)、1.21 g 乙酸鈉及4.7 g 三乙醯氧基硼氫化鈉來製備4-((2*R*)-1-[(2,6-二氯吡啶-3-基)胺基]-1-側氧基丙烷-2-基)胺基)六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯。此得到4.1 g粗產物形式之4-((2*R*)-1-[(2,6-二氯吡啶-3-基)胺基]-1-側氧基丙烷-2-基)胺基)六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯，其未經進一步純化即用於下一驟中。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.10.1.25 (m, 2H); 1.27 (d, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.74 (bd, 1H); 1.89 (bd, 1H); 2.67-2.83 (bs, 2H); 3.39 (q, 1H); 3.80-3.90 (m, 2H); 7.58 (d, 1H); 8.66 (d, 1H)。

中間體51：

4-[(3*R*)-6-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯

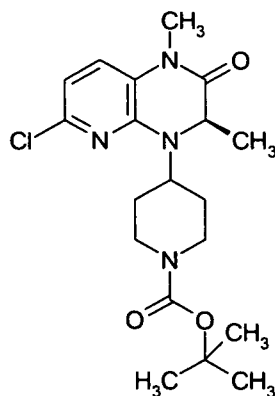


類似於中間體4之合成，自存於5 ml DMF中之1.02 g中間體50及3.4 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C 浴溫度下加熱18小時來製備4-[(3*R*)-6-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯。此得到577 mg 4-[(3*R*)-6-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.14 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.53-1.62 (m, 1H); 1.65-1.77 (m, 1H); 1.82-1.93 (m, 2H); 2.68-2.90 (bs, 2H); 3.98-4.10 (m, 2H); 4.10-4.20 (m, 2H); 6.69 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 10.58 (s, 1H)。

中間體52：

4-[(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯



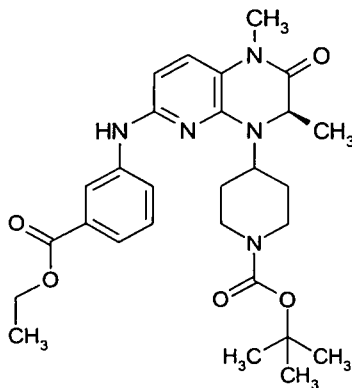
類似於中間體5之製備，自存於6.6 ml DMF中之573 mg中間體51、98 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.14 ml碘甲烷來製備4-[(3*R*)-

6-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)純化以得到460 mg 4-[(3R)-6-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-碳酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.11 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.55-1.63 (m, 1H); 1.70 (qd, 1H); 1.81-1.93 (m, 2H); 2.71-2.91 (bs, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.99-4.11 (m, 2H); 4.19 (tt, 1H); 4.30 (q, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.33 (d, 1H)。

### 中間體53

4-[(3R)-6-{[3-(乙氧基羰基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



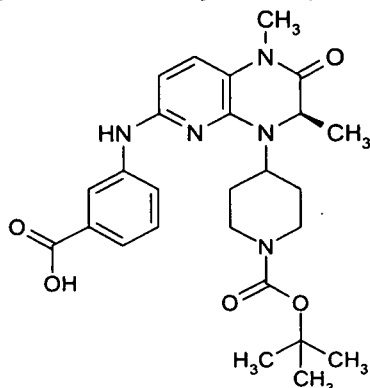
將存於6.5 ml甲苯中之209 mg中間體52、255 g 3-胺基苯甲酸乙酯(CAS 582-33-2)、33 mg乙酸鈣(II)、1.2 g碳酸銫及91 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C及氫氣氛下攪拌2小時並在室溫下攪拌14小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高60%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到338 mg 4-[(3R)-6-{[3-(乙氧基羰基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H NMR}$ : (300 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.07 (d, 3H); 1.31 (t,

3H); 1.41 (s, 9H); 1.56 (qd, 1H); 1.62 (bd, 1H); 1.74 (qd, 1H); 2.00 (bd, 1H); 2.68-2.93 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.99-4.10 (m, 2H); 4.21 (q, 1H); 4.29 (q, 1H); 4.36 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.18 (t, 1H); 9.04 (s, 1H)。

中間體54：

3-({(3*R*)-4-[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯甲酸

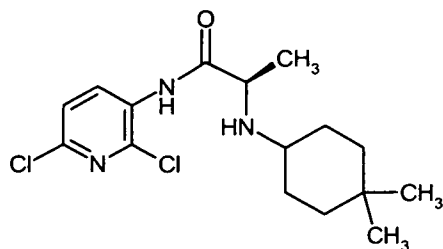


將存於5 ml甲醇中之334 mg中間體53之溶液在室溫下與128 mg氫氧化鈉混合並在50°C下攪拌2小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到270 mg 3-({(3*R*)-4-[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯甲酸。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.06 (d, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.48-1.78 (m, 3H); 1.97 (bd, 1H); 2.73-3.00 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 4.05 (bs, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.46 (tt, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 8.35 (bs, 1H); 9.00 (s, 1H); 12.83 (bs, 1H)。

中間體55：

*N*-(2,6-二氫吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(4,4-二甲基環己基)-*D*-丙胺鹽胺

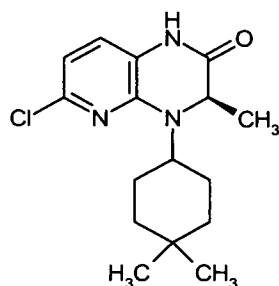


類似於中間體3之製備，在0°C下，自存於100 ml二氯甲烷中之2.85 g中間體2、1.76 g 4,4-二甲基環己酮(CAS 4255-62-3)、1.73 g乙酸鈉及6.7 g三乙醯氧基硼氫化鈉開始來製備*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(4,4-二甲基環己基)-*D*-丙胺醯胺。此得到4.0 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(4,4-二甲基環己基)-*D*-丙胺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.82-0.89 (m, 8H); 1.09-1.18 (m, 3H); 1.20-1.39 (m, 9H); 1.52-1.63 (m, 2H); 1.69-1.78 (m, 1H); 2.30-2.41 (m, 1H); 3.33 (q, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.68 (d, 1H)。

中間體56：

**(3*R*)-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮**



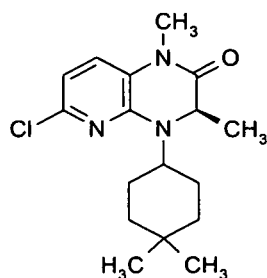
類似於中間體4之合成，自存於20 ml DMF中之3.96 g中間體55及16 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在170°C浴溫度下加熱16小時開始來製備(3*R*)-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到2.49 mg (3*R*)-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.86 (d, 1H); 0.91 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 1.16 (d, 3H); 1.24 - 1.35 (m, 3H); 1.36 - 1.47 (m, 3H); 1.83

(dd, 1H); 1.97 - 2.11 (m, 1H); 3.81 - 3.93 (m, 1H); 6.63 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 10.54 (s, 1H)。

中間體57：

**(3R)-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮**

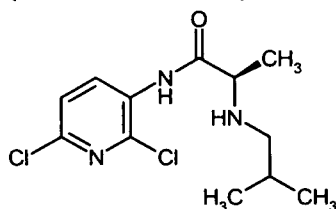


類似於中間體5之製備，自存於36 ml DMF中之2.49 g中間體56、529 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.76 ml碘甲烷開始來製備(3<sup>R</sup>-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高30%乙酸乙酯含量)純化以得到1.3 g (3R)-6-氯-4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.87 - 0.94 (m, 3H); 0.98 (s, 3H); 1.12 (d, 3H); 1.20 - 1.50 (m, 6H); 1.64 - 1.73 (m, 1H); 1.79 (td, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.85 - 3.97 (m, 1H); 4.34 (q, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.29 (d, 1H)。

中間體58：

**N-(2,6-二氯吡啶-3-基)-N<sup>2</sup>-(2-甲基丙基)-D-丙胺醯胺**



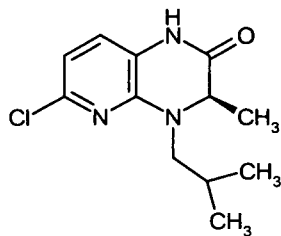
類似於中間體3之製備，在0℃下，自存於34 ml二氯甲烷中之2.92 g中間體2、1.24 g異丁醛、0.67 ml乙酸及7.3 g三乙醯氧基硼氫化

鈉開始來製備 *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(2-甲基丙基)-*D*-丙胺醯胺。此得到 1.22 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(2-甲基丙基)-*D*-丙胺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.83-0.98 (m, 6H); 1.27 (d, 3H); 1.63-1.80 (m, 1H); 2.26 (dd, 1H); 2.46 (dd, 1H); 3.23 (q, 1H); 7.59 (d, 1H); 8.66 (d, 1H)。

中間體 59 :

(3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



類似於中間體 4 之合成，自存於 10 ml DMA 中之 800 mg 中間體 58 及 3.8 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在 165°C 浴溫度下加熱 14 小時開始來製備 (3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到 1.05 g 粗產物形式之 (3*R*)-6-氯-3-甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮，其未經進一步純化即用於下一階段中。

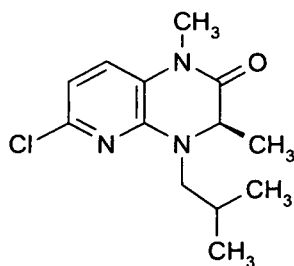
UPLC-MS : 儀器 : Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 管柱 : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 mm ; 洗脫劑 A : 水 + 0.1 體積 % 甲酸 (99%) , 洗脫劑 B : 乙腈 ; 梯度 : 0-1.6 min 1-99% B 、 1.6-2.0 min 99% B ; 流速 : 0.8 ml/min ; 溫度 : 60°C ; 注射 : 2 μl ; DAD 掃描 : 210-400 nm 。

R<sub>t</sub> = 1.19 min 。

中間體 60 :

(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



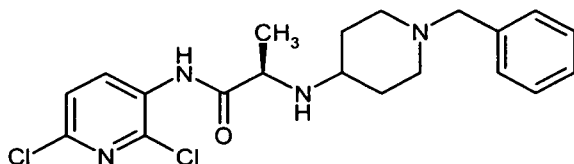


類似於中間體5之製備，自存於10 ml DMF中之1.05 g中間體59 (粗產物)、181 mg 氫化鈉(60%，存於白油中)及0.26 ml 碘甲烷開始來製備(3R)-6-氯-1,3-二甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高5%甲醇含量)純化以得到390 mg (3R)-6-氯-1,3-二甲基-4-(2-甲基丙基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.82 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 1.12 (d, 3H); 1.89 - 2.05 (m, 1H); 2.66 - 2.77 (m, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.79 (dd, 1H); 4.15 (q, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.28 (d, 1H)。

中間體61：

$N^2$ -(1-苄基六氫吡啶-4-基)- $N$ -(2,6-二氯吡啶-3-基)- $D$ -丙胺鹽胺



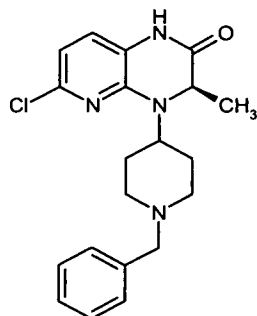
將存於100 ml 二氯甲烷中之10 g 中間體2及8.89 g 1-苄基六氫吡啶酮(CAS 3612-20-2)之溶液在室溫下與18.2 g 三乙醯氧基硼氫化鈉混合。在16小時之後，將混合物小心傾倒於飽和碳酸氫鈉溶液中，分離各相且使用二氯甲烷萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下濃縮。藉由層析在矽膠上(庚烷/乙酸乙酯梯度)純化殘餘物。此得到15.1 g  $N^2$ -(1-苄基六氫吡啶-4-基)- $N$ -(2,6-二氯吡啶-3-基)- $D$ -丙胺鹽胺。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (bs, 1H), 1.37-1.52 (m, 5H), 1.86 (d, 1H), 1.91-2.04 (m, 3H), 2.48 (bs, 1H), 2.83-2.88 (m,

2H), 3.38 (q, 1H), 3.51 (s, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 8.82 (d, 1H), 10.4 (bs, 1H)。

### 中間體62

**(3R)-4-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-6-氯-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮**

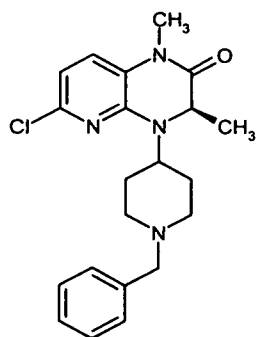


將存於277 ml DMA中之15.1 g中間體61及32.3 ml *N,N*-二異丙基乙基胺之溶液在170°C浴溫度下於緊密密封器皿中攪拌48小時。在冷卻之後，使用水稀釋混合物並使用乙酸乙酯萃取三次。在減壓下濃縮合併之有機相。添加甲苯，且在減壓下再次完全濃縮混合物。在庚烷/水混合物中攪拌殘餘物，且使用抽吸過濾掉沈澱物且然後藉由使用甲苯蒸餾進行乾燥。此得到13.8 g (3R)-4-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-6-氯-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (d, 3H), 1.54-1.81 (m, 3H), 1.86-2.26 (m, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.22-4.39 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 8.72 (bs, 1H)。

### 中間體63

**(R)-4-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-6-氯-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮**

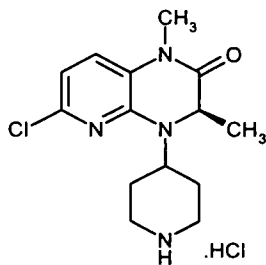


將存於131 ml DMF中之13.1 g中間體62之溶液在0°C下與2.08 mg 氫化鈉(60%，存於白油中)逐份混合。將混合物在室溫下再攪拌30 min，然後再次冷卻至0°C，且添加2.28 ml碘甲烷。在約10 min之後，將混合物在氫氣氛下快速添加至冰水中，且使用抽吸過濾掉沈澱物並使用庚烷洗滌。此得到12.7 g (R)-4-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-6-氯-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (d, 3H), 1.57-1.79 (m, 2H +  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.92 (bq, 1H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.96 (bs, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H)。

中間體64：

(3R)-6-氯-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽



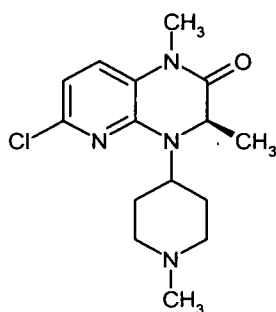
將存於131 ml 1,2-二氯乙烷中之12.2 g中間體63及4.46 ml 氯甲酸1-氯乙基酯(CAS 50893-53-3)之溶液在回流下加熱4小時。完全濃縮混合物並溶於乙酸乙酯/庚烷(1:1)中。經由矽膠過濾此溶液並首先使用庚烷洗滌，然後使用乙酸乙酯洗滌。在甲醇中加熱經洗脫殘餘物且然

後再次濃縮。此得到8.2 g (3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.22 (d, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.13 (dq, 1H), 2.23-2.37 (m, 2H), 3.16 (tt, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.28 (q, 1H), 4.39 (tt, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.07-7.21 (m, 1H), 7.32 (d, 1H)。

### 中間體65

(3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

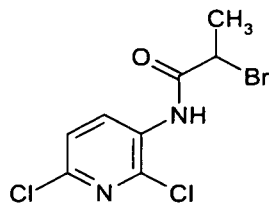


將存於77.1 ml 甲醇中之8.2 g 中間體64之溶液在室溫下首先與77.1 ml 甲醛溶液(37%，存於水中)混合，且然後與2.19 g 氰基硼氫化鈉及3.49 g 乙酸混合。將混合物攪拌16小時，且添加然後2 N 氫氧化鈉溶液。使用乙酸乙酯萃取反應溶液，藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(自庚烷/乙酸乙酯(1:1)梯度至92:5:3 乙酸乙酯/三乙胺/甲醇)純化殘餘物。此得到6.7 g (3*R*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (d, 3H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.95 (dq, 1H), 2.07-2.21 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.97 (d, 1H)。

### 中間體66：

2-溴-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙醯胺

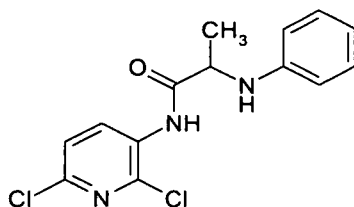


在室溫下，將20.3 g 2-溴丙醯溴(CAS 563-76-8)緩慢添加至存於200 ml THF及12.7 ml吡啶中之8.5 g 3-胺基-2,6-二氯吡啶(CAS 62476-59-9)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌72小時。然後添加水，且使用乙酸乙酯萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷)純化殘餘物。此得到8.2 g 2-溴-*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.76 (d, 3H); 4.94 (q, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.17 (s, 1H)。

中間體67：

*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-苯基丙胺醯胺

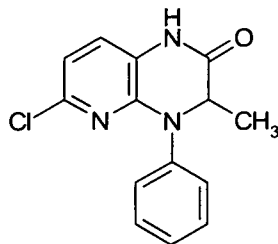


將存於27 ml甲苯及2.7 ml二異丙基乙基胺中之2.7 g中間體66及759 mg苯胺之溶液在140°C下攪拌3小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷)純化殘餘物。此得到3.1 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-苯基丙胺醯胺，其足夠純以用於其他反應。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.44 (d, 3H); 4.12 (qi, 1H); 6.11 (d, 1H); 6.64 (d, 2H); 6.99 (t, 1H); 7.10 (t, 2H); 7.56 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 9.79 (s, 1H)。

中間體68：

6-氯-3-甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮

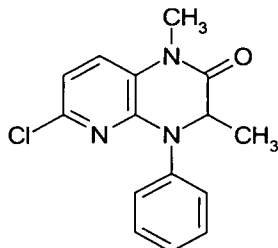


類似於中間體4之合成，自存於10 ml DMF中之1.8 g中間體67及12.3 ml *N,N*-二環己基甲基胺藉由在170°C浴溫度下加熱18小時來製備6-氯-3-甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。此得到350 mg 6-氯-3-甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (d, 3H) ; 4.48 (q, 1H) ; 6.84 (d, 1H) ; 7.17 (d, 1H) ; 7.22 (t, 1H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.41 (t, 2H) ; 10.82 (s, 1H)。

中間體69：

6-氯-1,3-二甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮

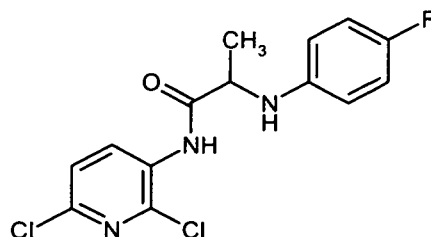


類似於中間體5之製備，自存於9 ml DMF中之500 mg中間體68 (自2個反應獲得)、120 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.171 ml碘甲烷來製備6-氯-1,3-二甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度)實施層析以得到380 mg 6-氯-1,3-二甲基-4-苯基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (d, 3H) ; 3.32 (s, 3H) ; 4.60 (q, 1H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.21 (t, 1H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.41 (t, 2H) ; 7.50 (d, 1H)。

中間體70：

*N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(4-氟苯基)丙胺鹽胺

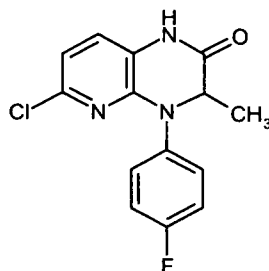


將存於25 ml甲苯及2.0 ml二異丙基乙基胺中之2.0 g中間體66及746 mg 4-氟苯胺之溶液在130°C下攪拌5小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高50%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到1.8 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*'-(4-氟苯基)丙胺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.43 (d, 3H); 4.04-4.12 (m, 1H); 6.08 (d, 1H); 6.63 (dd, 2H); 6.95 (t, 2H); 7.57 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 9.80 (bs, 1H)。

中間體71：

**6-氯-4-(4-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮**

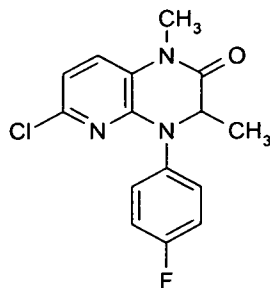


類似於中間體4之合成，自存於18 ml DMA中之1.8 g中間體70及7.6 ml *N,N*-二異丙基乙基胺藉由在175°C浴溫度下加熱48小時開始來製備6-氯-4-(4-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。此得到1.0 mg 6-氯-4-(4-氟苯基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.27 (d, 3H); 4.45 (q, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.25 (t, 2H); 7.38 (dd, 2H); 10.8 (bs, 1H)。

中間體72：

6-氯-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

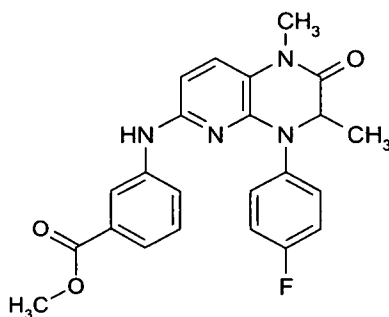


類似於中間體5之製備，自存於20 ml DMF中之1.0 mg中間體71、224 mg氫化鈉(60%，存於白油中)及0.32 ml碘甲烷來製備6-氯-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高1%甲醇含量)實施層析以得到870 mg 6-氯-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.27 (d, 3H); 3.31 (s, 3H); 4.56 (q, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.25 (t, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H)。

中間體73：

3-[[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]苯甲酸甲酯



將存於3 ml甲苯中之225 mg中間體73、227 g 3-胺基苯甲酸甲酯(CAS 4518-10-9)、33 mg乙酸鈣(II)、1.2 g碳酸鈉及92 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C及氫氣氛下攪拌3小時並在室溫下攪拌56小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之



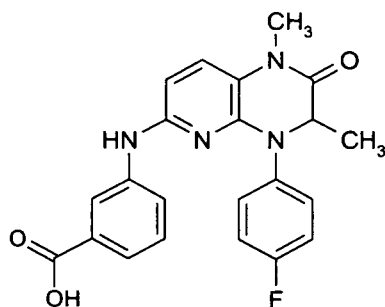
有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5 $\mu$  100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度： 0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速： 50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描： 210-400 nm)純化殘餘物。此得到163 mg 3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50  $\times$  2.1 mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60 $^{\circ}$ C；注射：2  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm。

Rt= 1.27 min。

中間體74：

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸

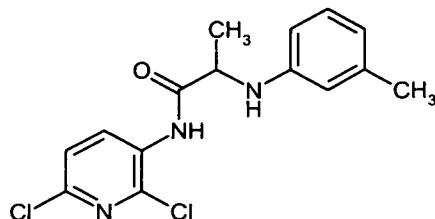


將存於4 ml THF中之150 mg中間體73之溶液在室溫下與0.89 ml 氫氧化鈉溶液(2 N)混合且在50 $^{\circ}$ C下攪拌3小時並在90 $^{\circ}$ C下攪拌30 min。在減壓下完全去除THF且使用水及1 N鹽酸酸化溶液。過濾掉所形成沈澱物並在減壓下乾燥。此得到135 mg 3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.27 (d, 3H); 3.28 (s, 3H); 4.50 (q, 1H); 6.35 (d, 1H); 6.94 (t, 1H); 7.21 - 7.30 (m, 3H); 7.34 - 7.43 (m, 4H); 7.57 - 7.63 (m, 1H); 7.72 (dd, 1H); 9.01 (s, 1H)。

### 中間體75

#### *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(3-甲基苯基)-*D*-丙胺醯胺

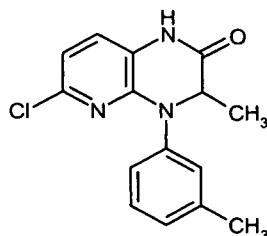


將存於20 ml甲苯及1.5 ml二異丙基乙基胺中之1.5 g中間體66及539 mg 3-甲基苯胺之溶液在130°C下攪拌5小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高50%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到1.6 g *N*-(2,6-二氯吡啶-3-基)-*N*<sup>2</sup>-(3-甲基苯基)-*D*-丙胺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.43 (d, 3H); 2.18 (s, 3H); 4.03-4.16 (m, 1H); 6.01 (d, 1H); 6.40-6.50 (m, 3H); 6.98 (t, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.28 (d, 1H), 9.80 (bs, 1H)。

### 中間體76：

#### 6-氯-3-甲基-4-(3-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮



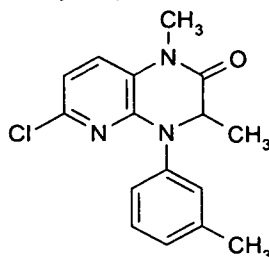
將存於16 ml DMA中之1.6 g中間體75及5.5 ml *N,N*-二異丙基乙基胺之溶液在175°C浴溫度下攪拌72小時。在冷卻之後，使用水稀釋混合物並使用乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮合併之有機相。在二氯甲烷

中攪拌殘餘物並使用抽吸過濾掉。此得到830 mg 6-氯-3-甲基-4-(3-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (d, 3H) ; 2.32 (s, 3H) ; 4.44 (q, 1H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.10-7.18 (m, 3H) ; 7.28 (t, 1H) ; 10.8 (bs, 1H)。

中間體77：

6-氯-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮

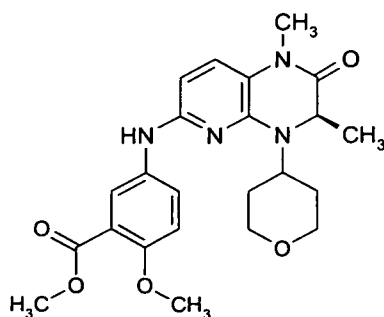


將存於20 ml DMF中之830 mg中間體76及0.27 ml碘甲烷之溶液在0°C下與0.17 g氫化鈉(60%，存於白油中)混合。在0°C下攪拌一小時並在室溫下攪拌14小時之後，使用二氯甲烷稀釋混合物並使用半飽和氯化鈉水溶液洗滌三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高2%甲醇含量)純化殘餘物。此得到850 mg 6-氯-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.28 (d, 3H) ; 2.32 (s, 3H) ; 3.31 (s, 3H) ; 4.56 (q, 1H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.03 (bd, 1H) ; 7.10-7.17 (m, 2H) ; 7.28 (t, 1H) ; 7.49 (d, 1H)。

中間體78：

5-[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯

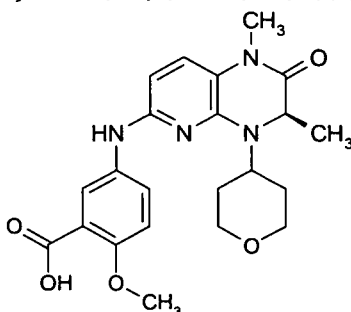


將存於 57.5 ml 甲苯中之 800 mg 中間體 10、931 mg 5-胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS 22802-67-1)、115 mg 乙酸鈣(II)、4.19 g 碳酸銫及 320 mg (+)-BINAP 之懸浮液在 120°C 及氬氣氛下攪拌 5 小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高 100% 乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到 810 mg 5-[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.07 (d, 3H); 1.57 (bd, 1H); 1.72 (qd, 1H); 1.79-1.96 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.31-3.49 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.78 (s, 3H); 3.88-3.99 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.38 (tt, 1H); 6.16 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.72 (s, 1H)。

中間體 79 :

5-[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸



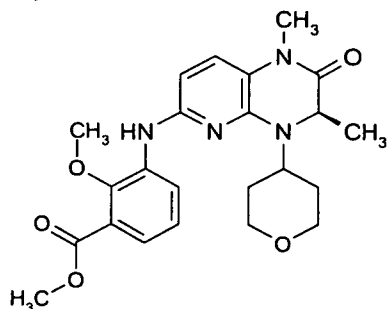
將存於 6 ml THF 及 40 ml 甲醇中之 780 mg 中間體 78 之溶液在室溫

下與17.7 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌7小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到680 mg 5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.06 (d, 3H); 1.55 (bd, 1H); 1.71 (qd, 1H); 1.79-1.95 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 2H); 3.47 (s, 3H); 3.87-3.97 (m, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.44 (tt, 1H); 6.17 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 12.29 (bs, 1H)。

中間體80：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯

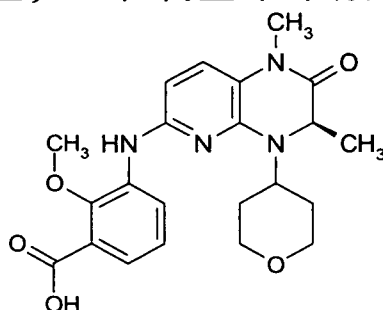


將存於43 ml甲苯中之600 mg中間體10、698 mg 3-胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS 5129-25-9)、87 mg乙酸鈮(II)、2.5 g碳酸銫及240 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C及氫氣氛下攪拌7.5小時。將反應溶液添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次，藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高100%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到325 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3H); 1.71 (bd, 1H); 1.85 (qd, 1H); 2.01 (qd, 1H); 2.12 (bd, 1H); 3.32 (s, 3H); 3.57 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 4.07-4.18 (m, 2H); 4.32 (q, 1H); 4.56 (tt, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.95 (bs, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.38 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H)。

中間體81：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸



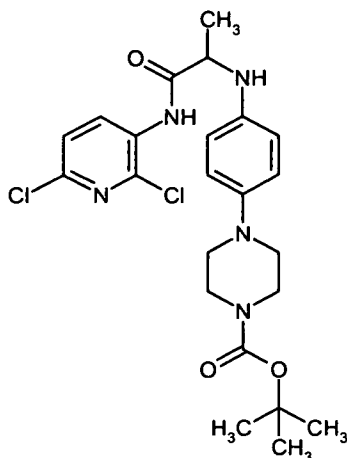
將存於2 ml THF及16 ml甲醇中之300 mg中間體80之溶液在室溫下與6.8 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌6小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到275 mg 5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz, 25°C,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.09 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.76 (qd, 1H); 1.86-2.00 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.34-3.48 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.92-4.03 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.35 (tt, 1H); 6.59 (d, 1H); 7.08 (t, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.49 (dd, 1H); 12.51 (bs, 1H)。

中間體82：

4-[4-({1-[(2,6-二氯吡啶-3-基)胺基]-1-側氧基丙烷-2-基}胺基)苯基]六

### 氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

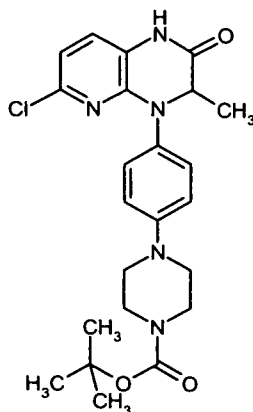


將存於 63.75 ml 甲苯及 5.96 ml 二異丙基乙基胺中之 5.1 g 中間體 66 及 4.75 g 4-(4-胺基苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS 170911-92-9)之溶液在 140°C 下攪拌 14 小時。在冷卻至室溫之後，添加水且使用乙酸乙酯萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高 2% 甲醇含量)純化殘餘物。此得到 7.7 g 4-[4-({1-[(2,6-二氯吡啶-3-基)胺基]-1-側氧基丙烷-2-基}胺基)苯基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H NMR}$ : (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.37-1.45 (m, 12H); 2.82-2.90 (m, 4H); 3.37-3.46 (m, 4H); 3.95-4.05 (m, 1H); 5.75 (d, 1H); 6.59 (d, 2H); 6.79 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.76 (s, 1H)。

中間體 83 :

4-{4-[6-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]苯基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

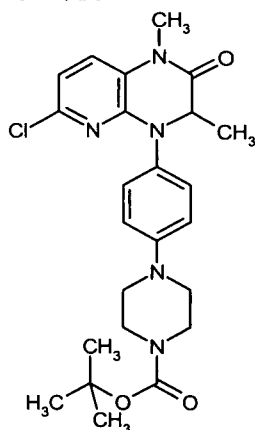


將存於40 ml DMA中且分配至4個緊密封玻璃器皿中之7.7 g中間體82及5.3 ml *N,N*-二異丙基乙基胺之溶液在165°C浴溫度下攪拌48小時。在冷卻之後，使用水稀釋合併之溶液並使用乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮合併之有機相。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高3%甲醇含量)及另一層析程序在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高25%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到5.2 g 4-{4-[6-氯-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1H)-基]苯基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3H); 1.42 (s, 9H); 3.08-3.17 (m, 4H); 3.41-3.51 (m, 4H); 4.35 (d, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 10.73 (s, 1H)。

中間體84：

4-[4-(6-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1H)-基)苯基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



將存於30 ml DMF中之750 mg中間體83及0.145 ml碘甲烷之溶液在0°C下與0.93 g氫化鈉(60%，存於白油中)混合。在0°C下攪拌一小時並在室溫下攪拌14小時之後，使用二氯甲烷乙酸乙酯稀釋混合物並使用半飽和氯化鈉水溶液洗滌三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高2%甲醇含量)純化殘餘物。此得到630 mg 4-[4-(6-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1H)-基)苯基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

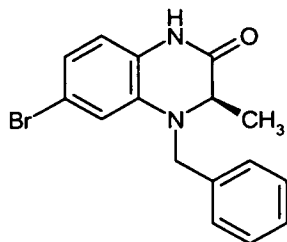


2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基)苯基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3H); 1.43 (s, 9H); 3.10-3.16 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 4H); 4.45 (q, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.41 (d, 1H)。

中間體85：

(3*R*)-4-苄基-6-溴-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

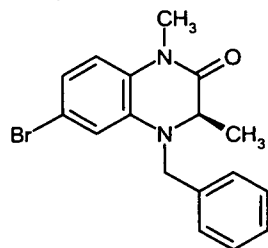


將存於70 ml THF中之5 g中間體12、6.6 g苯甲醛、6.7 g苯基矽烷及6.3 g二氯化二丁基錫之溶液在室溫下攪拌85小時。在減壓下完全濃縮溶液。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高30%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到6.14 g (3*R*)-4-苄基-6-溴-3-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3H); 3.97 (q, 1H); 4.21 (d, 1H); 4.62 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 7.32-7.44 (m, 5H); 8.98 (bs, 1H)。

中間體86：

(3*R*)-4-苄基-6-溴-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



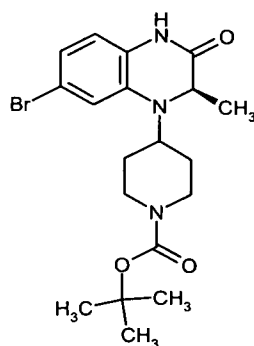
將存於80 ml DMF中之6.14 g中間體85及1.73 ml碘甲烷之溶液在0°C下與1.11 g氫化鈉(60%，存於白油中)混合。在0°C下攪拌一小時並

在室溫下攪拌30分鐘之後，將混合物與飽和氯化銨溶液混合並使用乙酸乙酯萃取。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高35%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到5.9 g (3*R*)-4-苄基-6-溴-1,3-二甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.11 (d, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.12 (d, 1H); 4.54 (d, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.99 (dd, 1H); 7.28-7.40 (m, 5H)。

中間體87：

4-[(2*R*)-7-溴-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

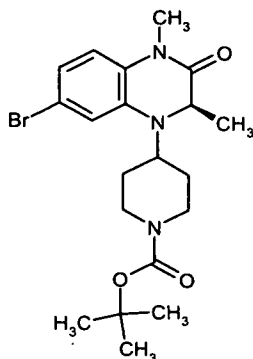


將存於100 ml THF中之3 g中間體12、7.4 g 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(CAS 79099-07-3)、4.2 g 苯基矽烷及3.78 g 二氯化二丁基錫之溶液在室溫下攪拌76小時。在添加矽藻土之後，在減壓下完全濃縮混合物。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度，最高100%乙酸乙酯含量)及RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱： Waters XBridge C18 5μ 100 × 30 mm；洗脫劑A：水+ 0.2vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度： 0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度： 60 °C；注射： 2500 μl；DAD掃描： 210-400 nm)純化殘餘物。此得到2.4 g 4-[(2*R*)-7-溴-2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.97 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.46-1.65 (m, 3H) ; 1.88 (bd, 1H) ; 2.70-2.98 (m, 2H) ; 3.67 (tt, 1H) ; 3.91 (q, 1H) ; 3.95-4.08 (m, 2H) ; 6.74 (d, 1H) ; 6.89 (dd, 1H) ; 7.07 (d, 1H) ; 10.43 (s, 1H)。

中間體88：

4-[(2*R*)-7-溴-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

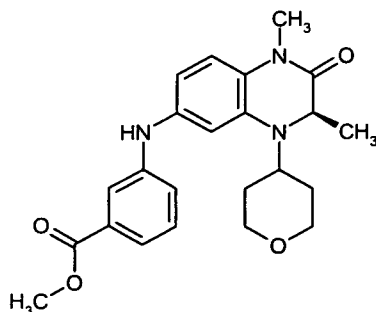


將存於40 ml DMF中之2.4 g中間體87及0.52 ml碘甲烷之溶液在0℃下與520 mg氫化鈉(60%，存於白油中)混合。在0℃下攪拌一小時之後，將混合物與半飽和碳酸氫鈉溶液混合並使用二氯甲烷萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。藉由層析在經修飾之矽膠上(管柱： Biotage KP-NH，己烷/乙酸乙酯梯度，最高30%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到2.47 g 4-[(2*R*)-7-溴-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.11 (d, 3H) ; 1.48 (s, 9H) ; 1.57-1.74 (m, 3H) ; 1.98 (bd, 1H) ; 2.70-2.97 (m, 2H) ; 3.35 (s, 3H) ; 3.46-3.56 (m, 1H) ; 4.10 (q, 1H) ; 4.15-4.34 (m, 2H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.01-7.08 (m, 2H)。

中間體89：

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸甲酯

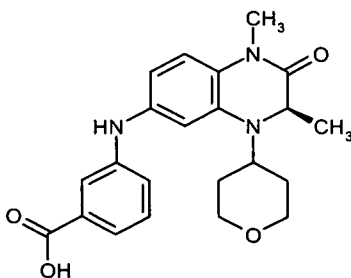


將存於125 ml甲苯中之2.0 g中間體14、1.69 g 3-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(CAS 5129-25-9)、126 mg乙酸鈣(II)、5.48 g碳酸銫及349 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C及氬氣氛下攪拌14小時。經由矽藻土過濾反應溶液且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(己烷/乙酸乙酯梯度, 最高100%乙酸乙酯含量)純化殘餘物。此得到1.5 g 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啶-6-基]胺基}甲氧基苯甲酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d, 3H); 1.68-1.97 (m, 4H); 3.37 (s, 3H); 3.43 (dt, 2H); 3.56 (tt, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.99-4.10 (m, 2H); 4.10-4.19 (m, 1H); 5.74 (bs, 1H); 6.63-6.71 (m, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.73 (bs, 1H)。

中間體90:

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啶-6-基]胺基}苯甲酸



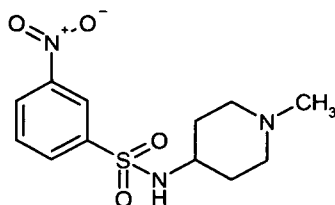
將存於2 ml THF及16 ml甲醇中之300 mg中間體89之溶液在室溫下與6.9 ml 1 N氫氧化鋰溶液混合並在60°C下攪拌3小時。使用1 N鹽酸將混合物調節至pH = 7並使用乙酸乙酯萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥

合併之有機相且在減壓下完全去除溶劑。此得到270 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸。

$^1\text{H NMR}$ : (300 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.98 (d, 3H); 1.58-1.93 (m, 4H); 3.25 (s, 3H); 3.36-3.45 (m, 2H); 3.59 (tt, 1H); 3.85-3.98 (m, 2H); 4.06 (q, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.15-7.23 (m, 1H); 7.27-7.36 (m, 2H); 7.67 (bs, 1H); 8.25 (s, 1H); 12.70 (bs, 1H)。

中間體91：

*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-硝基苯磺醯胺

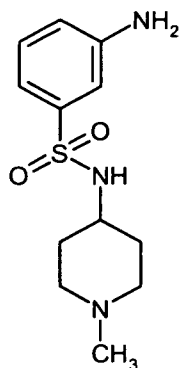


將存於75 ml二氯甲烷中之3.0 g 3-硝基苯磺醯胺(CAS 121-51-7)及1.62 g 1-甲基六氫吡啶-4-胺(CAS 41838-46-4)之溶液在0°C下與7.2 ml三乙胺混合並攪拌18小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)純化剩餘殘餘物。此得到3.13 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.55 - 1.67 (m, 2H); 1.86 (dd, 2H); 2.11 (t, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.79 (d, 2H); 3.25 - 3.34 (m, 1H); 7.77 (t, 1H); 8.25 (dt, 1H); 8.46 (ddd, 1H); 8.76 (t, 1H)。

中間體92：

3-胺基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺

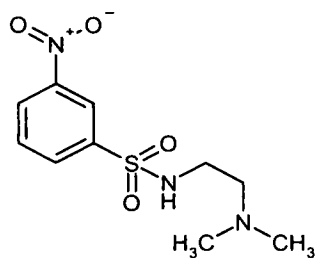


將存於100 ml甲醇中之3.5 g中間體91及350 mg鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動8小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到2.8 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.26 - 1.42 (m, 2H); 1.45 - 1.57 (m, 2H); 1.70 - 1.83 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.58 (bd, 2H); 2.75 - 2.89 (m, 1H); 5.54 (bs, 2H); 6.71 (bdd, 1H); 6.88 (bd, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.45 (d, 1H)。

中間體93：

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-硝基苯磺醯胺



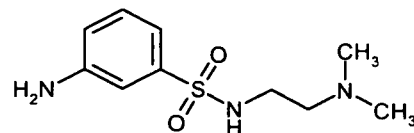
將存於75 ml二氯甲烷中之3.0 g 3-硝基苯磺醯胺(CAS 121-51-7)及1.245 g *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(CAS 108-00-9)之溶液在0°C下與7.2 ml三乙胺混合並攪拌19小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)純化剩餘殘餘物。此得到3.30 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.15 (s, 6H); 2.38 - 2.46 (m, 2H); 3.04 - 3.11 (m, 2H); 7.77 (t, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.46 (ddd,

1H) ; 8.75 (bt, 1H)。

中間體94：

### 3-胺基-N-[2-(二甲基胺基)乙基]苯磺醯胺

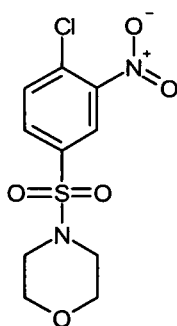


將存於200 ml甲醇中之3.3 g中間體93及330 mg鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動7小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到2.8 g黃色發泡體形式之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.05 (s, 6H) ; 2.22 (t, 2H) ; 2.78 (t, 2H) ; 5.53 (bs, 2H) ; 6.73 (ddd, 1H) ; 6.86 (dd, 1H) ; 6.97 (t, 1H) ; 7.17 (t, 1H) ; 7.20 - 7.27 (m, 1H)。

中間體95：

### 4-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]嗎啉

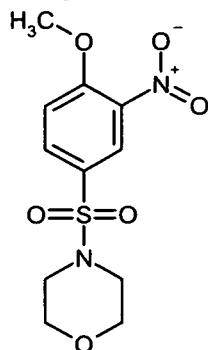


在-40°C下，向存於330 ml二氯甲烷中之22 g 4-氯-3-硝基苯磺醯胺(CAS 97-08-5)之溶液中逐滴添加18 ml三乙胺及7.49 g嗎啉(CAS 110-91-8)，將混合物在-40°C下攪拌1小時，且溫度逐漸升至室溫。使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌混合物，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下完全濃縮。此得到24 g黃色固體形式之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.05-3.07 (m, 4H) ; 3.76-3.78 (m, 4H) ; 7.77 (d, 1H) ; 7.87 (dd, 1H) ; 8.23 (d, 1H)。

中間體96：

4-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]嗎啉

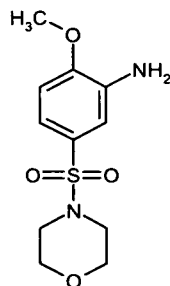


將存於250 ml甲醇中之28 g 4-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]嗎啉(中間體95)之溶液在25°C下與84 ml甲醇鈉(30%溶液，存於甲醇中)混合，且將混合物攪拌2小時。將混合物與冰混合，解凍且然後在室溫下過濾，使用水洗滌並乾燥。此得到26 g黃色固體形式之標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.02 (dd, 4H); 3.76 (dd, 4H); 4.06 (s, 3H); 7.23-7.25 (m, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.21 (d, 1H)。

中間體97：

2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯胺



將存於45.8 ml乙醇中之1.0 g中間體96之懸浮液在回流下與3.73 g二水合氯化錫(II)一起攪拌1.5小時。然後使用飽和碳酸鈉溶液將pH調節至8，且將混合物攪拌1小時，使用乙酸乙酯萃取三次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下完全濃縮。此得到790 mg灰棕色固體形式之標題化合物。

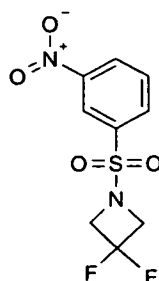
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.78-2.80 (m, 4H);



3.60-3.63 (m, 4H) ; 3.85 (s, 3H) ; 5.27 (s, 2H) ; 6.88 (dd, 1H) ; 6.96-7.00 (m, 2H) 。

中間體98：

### 3,3-二氟-1-[(3-硝基苯基)磺醯基]氮雜環丁烷

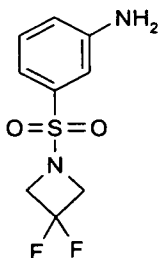


將存於120 ml二氯甲烷中之10.27 g 3-硝基苯磺醯氯(CAS 121-51-7)及4.0 g 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(CAS 288315-03-7)之溶液在0°C下與17.2 ml三乙胺混合並攪拌1小時；溫度逐漸升至室溫。使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌混合物，藉由硫酸鎂乾燥，在減壓下完全濃縮並自溫熱乙酸乙酯結晶。此得到7.28 g固體形式之標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.27 (t, 4H) ; 7.83 (t, 1H) ; 8.19 (dt, 1H) ; 8.53 (ddd, 1H) ; 8.70 (d, 1H) 。

中間體99：

### 3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯胺



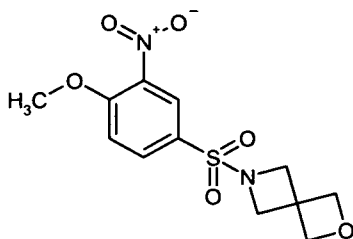
將存於1 ml乙酸乙酯中之114 mg中間體98及14 mg鈀(5%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下攪拌2小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到97 mg粗製標題化合物，將其與二乙醚攪拌以得到灰棕色固體。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.15 (t, 4H), 5.72 (s,

2H), 6.88 (bs, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.28 (t, 1H)。

中間體100：

**6-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷**

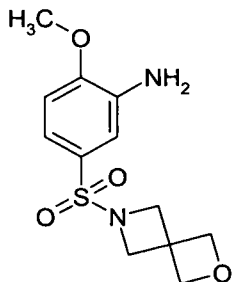


將存於60 ml二氯甲烷中之3.0 g 4-甲氧基-3-硝基苯磺醯氯(CAS 22117-79-9)之溶液與2.11 g 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷草酸酯(1:2)(CAS 1045709-32-7, 1159599-99-1)混合，在0°C浴溫度下向其中添加6.45 ml三乙胺，且將混合物攪拌18小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高1%甲醇含量)純化剩餘殘餘物。此得到1.5 g 6-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.92 (s, 4H); 4.03 (s, 3H); 4.45 (s, 4H); 7.59 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H)。

中間體101：

**2-甲氧基-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯胺**



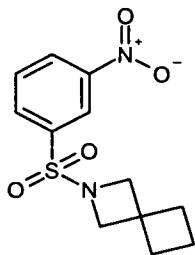
將存於300 ml甲醇中之1.50 g中間體100及0.15 g鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動8小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到1.20 g灰棕色固體形式之2-甲氧基-

5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d6):  $\delta$  = 3.81 (s, 4H); 3.86 (s, 3H); 4.46 (s, 4H); 5.27 (bs, 2H); 6.94 (dd, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.04 (d, 1H)。

中間體102：

2-[(3-硝基苯基)磺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷

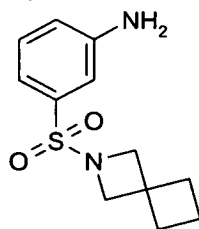


將存於27 ml二氯甲烷中之0.27 g 3-硝基苯磺醯氯(CAS 121-51-7)及0.17 g 2-氮雜螺[3.3]庚烷鹽酸鹽(1:1)(CAS 665-04-3)之溶液在0°C浴溫度下與0.65 ml三乙胺混合並攪拌18小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。此得到310 mg 2-[(3-硝基苯基)磺醯基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d6):  $\delta$  = 1.58 - 1.67 (m, 2H); 1.85 - 1.90 (m, 4H); 3.73 (s, 4H); 7.97 (t, 1H); 8.23 (dt, 1H); 8.40 (t, 1H); 8.57 (ddd, 1H)。

中間體103：

3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯胺



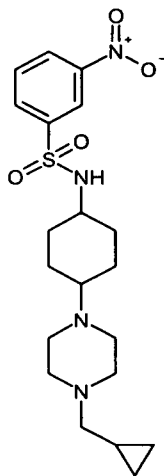
將存於24 ml甲醇中之0.30 g中間體102及37.5 mg鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動7小時。經由矽藻土過濾混合物

且在減壓下完全濃縮溶液。此得到0.23 g黃色油狀物形式之3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.59 - 1.70 (m, 2H); 1.88 (t, 4H); 3.61 (s, 4H); 5.63 (bs, 2H); 6.83 (t, 2H); 6.95 (bs, 1H); 7.26 (t, 1H)。

中間體104：

*N*-{4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-硝基苯磺醯胺

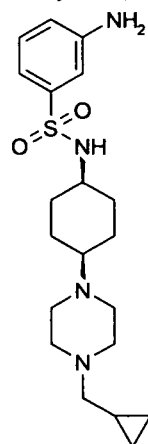


將存於75 ml二氯甲烷中之3.0 g 3-硝基苯磺醯胺(CAS 121-51-7)及3.36 g 4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己胺(CAS 876461-31-3，類似於WO2012049153製得)之溶液在0°C下與7.17 ml三乙胺混合並攪拌16小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高1%甲醇含量)純化剩餘殘餘物。此得到1.3 mg *N*-{4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-硝基苯磺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.01 (q, 2H); 0.35 - 0.46 (m, 2H); 0.75 (t, 1H); 1.13 (t, 4H); 1.65 (d, 4H); 2.05 - 2.13 (m, 4H); 2.38 (bs, 8H); 7.88 (t, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.22 (bd, 1H); 8.45 (ddd, 1H); 8.53 (t, 1H)。

## 中間體105：

## 3-胺基-N-{順式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺



將存於100 ml甲醇中之1.30 g中間體104及0.19 g鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動4小時。經由矽藻土過濾混合物，且在減壓下完全濃縮溶液並藉由層析純化。此得到1.1 g 3-胺基-N-{4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度： 0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速： 50.0 ml/min；溫度： 60 $^{\circ}$ C；注射： 2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)將後者分離成順式/反式異構體。此得到255 mg 3-胺基-N-{順式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, 25 $^{\circ}$ C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.00 - 0.04 (m, 2H)； 0.39 - 0.44 (m, 2H)； 0.73 - 0.80 (m, 1H)； 1.06 - 1.18 (m, 6H)； 1.68 (d, 4H)； 2.03 - 2.11 (m, 3H)； 2.32 - 2.44 (m, 6H)； 2.76 - 2.87 (m, 1H)； 5.51 (s, 2H)； 6.72 (ddd, 1H)； 6.89 (bd, 1H)； 6.99 (t, 1H)； 7.16 (t, 1H)； 7.39 (d, 1H)。

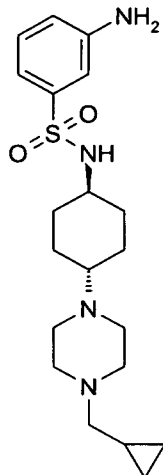
UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50  $\times$  2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99%

B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt= 0.95 min。

中間體106：

3-胺基-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺



將存於100 ml甲醇中之1.30 g中間體104及0.19 g鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動4小時。經由矽藻土過濾混合物，且在減壓下完全濃縮溶液並藉由層析純化。此得到1.1 g 3-胺基-*N*-{4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：60℃；注射：2500 μl；DAD掃描：210-400 nm)將後者分離成順式/反式異構體。此得到40 mg 3-胺基-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 25℃, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.00 - 0.04 (m, 2H)；0.39 - 0.44 (m, 2H)；0.73 - 0.80 (m, 1H)；1.06 - 1.18 (m, 6H)；1.68 (d, 4H)；2.03 - 2.11 (m, 3H)；2.32 - 2.44 (m, 6H)；2.76 - 2.87 (m, 1H)；5.51 (s, 2H)；6.72 (ddd, 1H)；6.89 (bd, 1H)；6.99 (t, 1H)；7.16 (t,

5

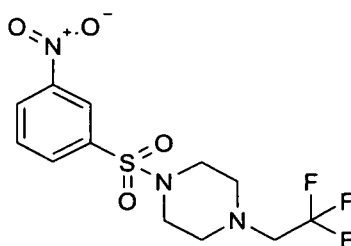
1H) ; 7.39 (d, 1H)。

UPLC-MS : 儀器 : Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 管柱 : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm ; 洗脫劑A : 水+ 0.2 vol.%氨 (32%) , 洗脫劑B : 乙腈 ; 梯度 : 0-1.6 min 1-99% B , 1.6-2.0 min 99% B ; 流速 : 0.8 ml/min ; 溫度 : 60°C ; 注射 : 2 μl ; DAD掃描 : 210-400 nm

Rt= 0.92 min。

中間體107 :

1-[(3-硝基苯基)磺醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶

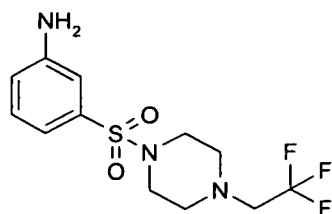


將存於50 ml二氯甲烷中之2.0 g 3-硝基苯磺醯氯(CAS 121-51-7)及1.59 g 1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶(CAS 13349-90-1)之溶液在0°C下與4.78 ml三乙胺混合並攪拌18小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。此得到3.1 g黃色固體形式之1-[(3-硝基苯基)磺醯基]-4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.70 (bt, 4H) ; 2.96 - 3.03 (m, 4H) ; 3.20 (q, 2H) ; 7.97 (t, 1H) ; 8.18 (dt, 1H) ; 8.37 (t, 1H) ; 8.57 (ddd, 1H)。

中間體108 :

3-[[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基]苯胺

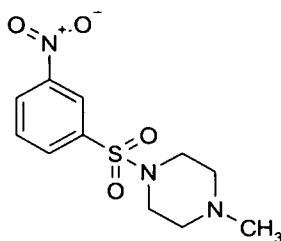


將存於200 ml甲醇中之3.1 g中間體107及0.31 g鈣(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動7小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到2.8 g黃色固體形式之3-[[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯胺。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, 25°C, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.64 - 2.69 (m, 4H); 2.82 - 2.88 (m, 4H); 3.17 (q, 2H); 5.63 (s, 2H); 6.77 (ddd, 1H); 6.83 (ddd, 1H); 6.88 (t, 1H); 7.24 (t, 1H)。

中間體109：

1-甲基-4-[(3-硝基苯基)磺醯基]六氫吡啶



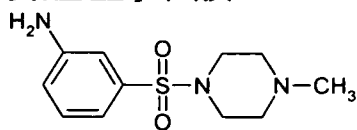
將存於75 ml二氯甲烷中之3.0 g 3-硝基苯磺醯氯(CAS 121-51-7)及1.42 g 1-甲基六氫吡啶(CAS 109-01-3)之溶液在0°C下與7.2 ml三乙胺混合並攪拌19小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高1%甲醇含量)純化剩餘殘餘物。此得到3.55 g灰棕色固體形式之1-甲基-4-[(3-硝基苯基)磺醯基]六氫吡啶。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, 25°C, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.13 (s, 3H); 2.32 - 2.38 (m, 4H); 2.94 - 3.00 (m, 4H); 7.95 (t, 1H); 8.17 (bd, 1H); 8.36 (t, 1H); 8.54 (ddd, 1H)。



中間體110：

3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯胺

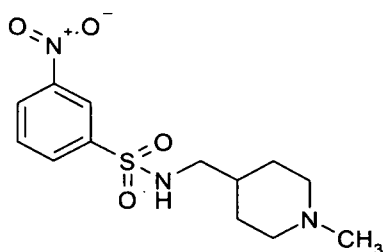


將存於100 ml甲醇中之3.55 g中間體109及0.35 g鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動7小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到3.18 g灰棕色固體形式之3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯胺。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.12 (s, 3H) ; 2.33 (t, 4H) ; 2.84 (bt, 4H) ; 5.63 (s, 2H) ; 6.76 (ddd, 1H) ; 6.81 (ddd, 1H) ; 6.88 (bt, 1H) ; 7.23 (t, 1H)。

中間體111：

*N*-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-3-硝基苯磺醯胺



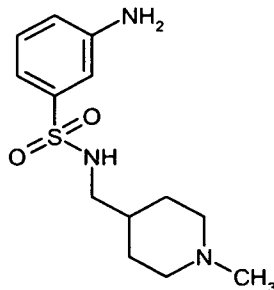
將存於37.5 ml二氯甲烷中之1.50 g 3-硝基苯磺醯氯(CAS 121-51-7)及0.91 g 1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲胺(CAS 7149-42-0)之溶液在0°C下與3.59 ml三乙胺混合並攪拌19小時，在此過程中溫度逐漸升至室溫。使用二氯甲烷稀釋反應液並使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下完全濃縮。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度)純化剩餘殘餘物。此得到1.6 g黃色發泡體形式之*N*-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-3-硝基苯磺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.96 - 1.11 (m, 2H) ; 1.18 - 1.32 (m, 1H) ; 1.55 (bd, 2H) ; 1.72 (td, 2H) ; 2.09 (s, 3H) ; 2.66

(d, 4H) ; 7.89 (t, 1H) ; 7.98 (bs, 1H) ; 8.20 (dt, 1H) ; 8.47 (ddd, 1H) ;  
8.49 - 8.53 (m, 1H) 。

中間體112：

**3-胺基-N-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯磺醯胺**

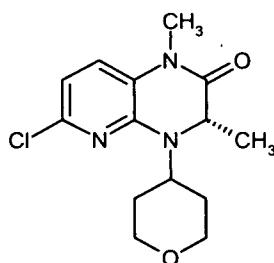


將存於50 ml甲醇中之1.60 g中間體111及0.16 g鈣(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下搖動7小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到1.40 g灰棕色發泡體形式之3-胺基-N-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯磺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 25°C, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.96 - 1.09 (m, 2H) ;  
1.26 (td, 1H) ; 1.56 (d, 2H) ; 1.68 - 1.77 (m, 2H) ; 2.09 (s, 3H) ; 2.57  
(t, 2H) ; 2.63 - 2.72 (m, 2H) ; 5.52 (s, 2H) ; 6.72 (ddd, 1H) ; 6.83 -  
6.86 (m, 1H) ; 6.95 (t, 1H) ; 7.16 (t, 1H) ; 7.36 (t, 1H) 。

中間體113：

**(3*S*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮**



在中間體10之對映異構體分離中，分離出較少量之(3*S*)-6-氯-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

儀器：Waters Alliance 2695；管柱：Chiralpak IC 5 m 250 × 30

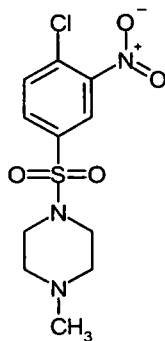
mm；洗脫劑：己烷/2-丙醇70:30 (v/v)；流速：35 ml/min；溫度：25 °C；DAD 996掃描：280 nm。

Rt = 15.1-16.6 min

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.23 (d, 3H)；1.62-1.69 (m, 1H)；1.81 (dq, 1H)；1.96 (dq, 1H)；2.02-2.09 (m, 1H)；3.31 (s, 1H)；3.51-3.62 (m, 2H)；4.02-4.10 (m, 2H)；4.31 (q, 1H)；4.54 (tt, 1H)；6.70 (d, 1H)；7.00 (d, 1H)。

中間體114：

1-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶

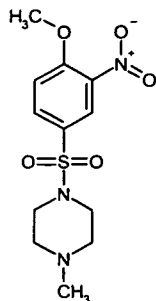


在-40°C下，向存於360 ml二氯甲烷中之24 g 4-氯-3-硝基苯磺醯氯(CAS 109-01-3)之溶液中逐滴添加19.6 ml三乙胺及10.4 ml 1-甲基六氫吡啶(CAS 110-91-8)，將混合物在-40°C下攪拌1小時，且溫度逐漸升至室溫。使用水及飽和氯化鈉溶液洗滌混合物，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下完全濃縮。此得到28 g黃色固體形式之1-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  = 2.27 (s, 3H)；2.49 (t, 4H)；3.08 (bs, 4H)；7.73 (d, 1H)；7.86 (dd, 1H)；8.21 (d, 1H)。

中間體115：

1-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶

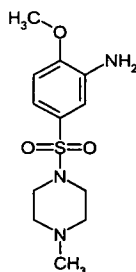


將存於250 ml甲醇中之28 g 1-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶(中間體114)之溶液在25℃下與84 ml甲醇鈉(30%，存於甲醇中)混合，且將混合物攪拌2小時。將混合物與冰混合，解凍且然後在室溫下過濾，使用水洗滌並乾燥。此得到26 g黃色固體形式之1-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25℃,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.27 (s, 3H) ; 2.46-2.50 (bs, 4H) ; 3.05 (bs, 4H) ; 4.04 (s, 3H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.91 (dd, 1H) ; 8.21 (d, 1H)。

中間體116：

2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯胺

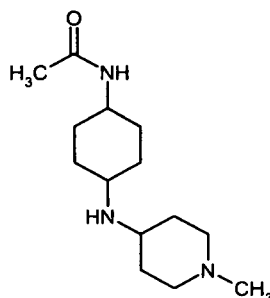


將存於100 ml乙醇及24 ml飽和氯化銨水溶液中之12.0 g 1-[(4-甲氧基-3-硝基苯基)磺醯基]-4-甲基六氫吡啶(中間體115)之懸浮液與10.6 g鐵粉混合並在回流下攪拌2小時。然後另外添加12.6 ml飽和氯化銨水溶液且將混合物在回流下再攪拌4小時。經由矽藻土過濾反應溶液並經由使用乙醇及乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮溶液且且使用水懸浮殘餘物並使用乙酸乙酯萃取三次。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機相並在減壓下完全濃縮。將殘餘物與甲醇攪拌。此得到4.7 g黃色固體形式之2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 2.14 (s, 3H) ; 2.36 (bs, 4H) ; 2.81 (bs, 4H) ; 3.84 (s, 3H) ; 5.25 (bs, 2H) ; 6.87 (dd, 1H) ; 6.95-6.98 (m, 2H)。

中間體117：

*N*-{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]環己基}乙醯胺，順式/反式異構體混合物



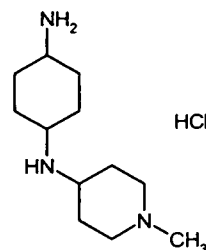
在室溫下，向存於10 ml 1,2-二氯乙烷及0.37 ml乙酸中之772 mg 4-胺基-1-甲基六氫吡啶(CAS 41838-46-4)及 1 g *N*-(4-側氧基環己基)乙醯胺(CAS 27514-08-5)之溶液中逐份添加2.05 g三乙醯氧基硼氫化鈉。將混合物攪拌14小時且然後添加至1 N氫氧化鈉溶液中。使用乙酸乙酯將混合物萃取兩次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下完全去除溶劑。將殘餘物再次溶於乙酸乙酯中且使用抽吸過濾掉所形成沈澱物。此得到3.8 g粗產物形式之*N*-{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]環己基}乙醯胺(順式/反式異構體混合物)，其未經進一步純化即用於後續反應中。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2  $\mu\text{l}$ ；DAD掃描：210-400 nm。

$R_t = 0.66$  min ( $M^+ + 1 = 254$ )

中間體118：

*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)環己烷-1,4-二胺鹽酸鹽，順式/反式異構體混合物

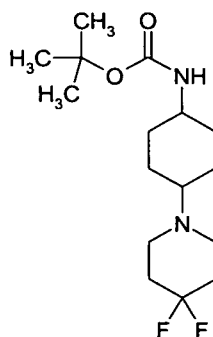


將存於50 ml鹽酸(24%，存於水中)中之3.8 g中間體117在115℃下攪拌16小時。然後在減壓下完全濃縮混合物且將殘餘物溶於2-丙醇中。加熱此溶液並再次逐漸冷卻。在抽吸下過濾掉所形成之沈澱物。此得到1.9 g粗產物形式之*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)環己烷-1,4-二胺鹽酸鹽(順式/反式異構體混合物)，其未經進一步純化即用於後續反應中。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt = 0.66及0.77 min ( $M^+ + 1 = 212$ )：順式及反式異構體中間體119：

[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯，順式/反式異構體混合物



在室溫下，向存於50 ml二氯甲烷及1.77 ml三乙胺中之2.26 g 4,4<sub>5</sub>

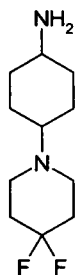
二氟六氫吡啶鹽酸鹽(CAS 144230-52-4)及2 g(4-側氧基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(CAS 179321-49-4)之溶液中逐份添加4.48 g三乙醯氧基硼氫化鈉及少量乙酸。將混合物攪拌14小時，且然後添加50 ml甲醇。將混合物攪拌1小時並使用二氯甲烷稀釋。使用1 N氫氧化鈉水溶液、水及飽和氯化鈉溶液洗滌反應液並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下完全去除溶劑。此得到3.1 g [4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基]胺基甲酸第三丁基酯(順式/反式異構體混合物)。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60 °C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

$$R_t = 0.68 \text{ min } (M^+ + 1 = 319)$$

中間體120：

4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己胺，順式/反式異構體混合物



將11.3 ml三氟乙酸添加至存於90 ml二氯甲烷中之3.1 g中間體119中，且將混合物在沸點下攪拌5小時。然後在減壓下完全濃縮混合物且將殘餘物溶於乙酸乙酯中。使用飽和碳酸氫鈉溶液萃取混合物。然後使用二氯甲烷將水相萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之二氯甲烷相且在減壓下完全去除溶劑。此得到920 mg 4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己胺(順式/反式異構體混合物)。

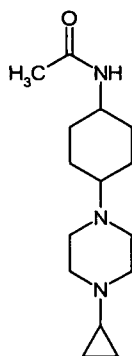
UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：

Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

Rt = 0.91+0.87 min (M<sup>+</sup>+1 = 219)：順式及反式異構體

中間體121：

*N*-[4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己基]乙醯胺，順式/反式異構體混合物



在室溫下，向存於9.3 ml 1,2-二氯乙烷及0.34 ml乙酸中之1.25 g 1-環丙基六氫吡啶二鹽酸鹽(CAS 139256-79-4)及928 mg *N*-(4-側氧基環己基)乙醯胺(CAS 27514-08-5)之溶液中逐份添加1.9 g三乙醯氧基硼氫化鈉。將混合物攪拌14小時且然後添加至飽和碳酸氫鈉溶液中。使用乙酸乙酯將混合物萃取兩次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥,且在減壓下完全去除溶劑。此得到600 g粗產物形式之*N*-[4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己基]乙醯胺(順式/反式異構體混合物)，其未經進一步純化即用於後續反應中。

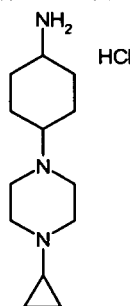
UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60℃；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm



$R_t = 0.71$ 及 $0.74$  min ( $M^+ + 1 = 266$ )

中間體122：

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己胺鹽酸鹽，順式/反式異構體混合物



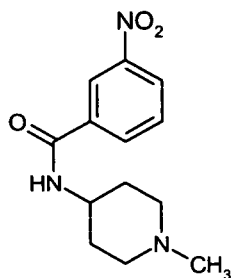
將存於10 ml鹽酸(24%，存於水中)中之600 mg中間體121在115°C下攪拌13小時。然後在減壓下完全濃縮混合物且將殘餘物溶於2-丙醇中。加熱此溶液並再次逐漸冷卻。在抽吸下過濾掉所形成之沈澱物。此得到170 mg粗產物形式之4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己胺鹽酸鹽(順式/反式異構體混合物)，其未經進一步純化即用於後續反應中。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

$R_t = 0.78$  min ( $M^+ + 1 = 224$ )：順式及反式異構體

中間體123：

*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-硝基苯甲醯胺



將存於175 ml吡啶中之16.25 g 3-硝基苯甲醯氯(CAS 121-90-4)之溶液在室溫下與10 g 4-胺基-1-甲基六氫吡啶(CAS 41838-46-4)混合。

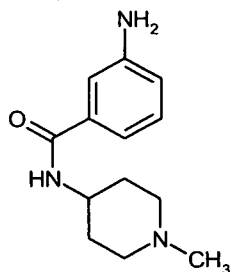
將混合物攪拌1小時，然後傾倒至冰水中並在室溫下攪拌14小時。使用乙酸乙酯萃取反應溶液，且使用2 M氫氧化鈉溶液及水洗滌有機相，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物再次溶於乙酸乙酯中並攪拌。在抽吸下過濾掉殘餘物。此得到19.5 g *N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-硝基苯甲醯胺。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.2 vol.%氨(32%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60°C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

$$Rt = 0.84 \text{ min (M}^+ + 1 = 264)$$

中間體124：

3-胺基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺



將存於740 ml乙醇中之19.5 g中間體123及1.85 g鈀(10%，於活性碳上)之懸浮液在氫氣氛及室溫下攪拌6小時。經由矽藻土過濾混合物且在減壓下完全濃縮溶液。此得到15.5 g 3-胺基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  = 1.55 (dq, 2H)；1.71 (bd, 2H)；1.91 (dt, 2H)；2.15 (s, 3)；2.74 (bd, 2H)；3.61-3.74 (m, 1H)；5.18 (bs, 2H)；6.66 (ddd, 1H)；6.93 (bd, 1H)；7.00 (t, 1H)；7.05 (t, 1H)；7.97 (d, 1H)。

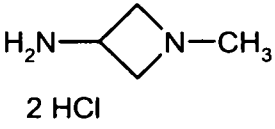
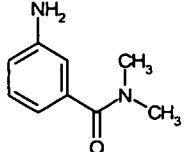
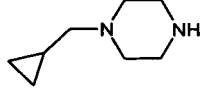
藉由另外使用下表1中所展示之胺(其市面有售或可藉由或類似於

所引用程序製得)來製備下列工作實例。

表1：

胺	名稱	CAS編號	結構	製備闡述：
1	3-(吡咯啉-1-基磺醯基)-苯胺	91619-38-4		
2	3-胺基-N,N-二甲基苯-磺醯胺	6274-18-6		
3	N,N-二甲基-3-(甲胺基)-苯磺醯胺	86317-09-1		
4	2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-6-胺 1,1-二氧化物	916438-46-5		
5	3-胺基苯-磺醯胺	98-18-0		
6	3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯胺	22184-97-0		
7	3-胺基-N-乙基苯-磺醯胺	56445-08-0		
8	3-胺基-N-環丙基-苯磺醯胺	459434-39-0		

胺	名稱	CAS編號	結構	製備闡述：
9	3-胺基- <i>N,N</i> -二乙基苯-磺醯胺	10372-41-5		
10	3-胺基- <i>N</i> -甲基苯-磺醯胺	459434-40-3		
11	3-胺基- <i>N</i> -異丙基苯-磺醯胺	118837-66-4		
12	5-胺基-2-甲基苯-磺醯胺	07/09/6973		
13	反式-4-[4-(環丙基-甲基)六氫吡啶-1-基]-環己胺	876461-31-3		類似於 WO2012049153
14	4-胺基-1-甲基六氫吡啶	41838-46-4		
15	2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙胺	934-98-5		
16	1-甲基六氫吡啶	109-01-3		
17	1-異丙基-六氫吡啶	4318-42-7		
18	1-環丙基六氫吡啶	20327-23-5		
19	<i>N,N</i> -二甲基乙烷-1,2-二胺	108-00-9		

胺	名稱	CAS編號	結構	製備闡述：
20	1-甲基氮雜環 丁-3-胺二鹽酸 鹽	1139634-75-5		
21	3-胺基- <i>N,N</i> -二 甲基苯甲醯胺	33322-60-0		
22	1-(環丙基-甲 基)六氫吡咩	57184-25-5		

較佳地用於製備通式(I)之化合物之通式(IX)及(XVI)之中間體係(例如)：

3-{[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸甲酯；

3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸乙酯；

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡咩-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

4-[(3*R*)-6-{[3-(乙氧基羰基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯

及

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

通式(IX)及(XVI)之該等中間體同樣形成本發明之標的物之一部分。

較佳地用於製備通式(I)之化合物之通式(X)及(XVII)之中間體係(例如)：

3-{[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸；

3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并

[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-{[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

3-({(3*R*)-4-[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基)苯甲酸；

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸；

5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸

及

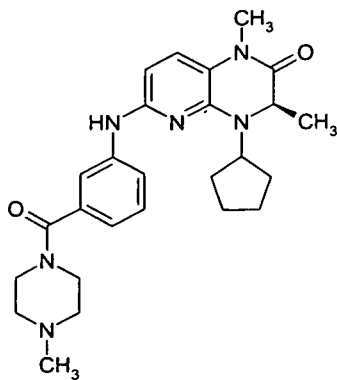
3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸。

通式(X)及(XVII)之該等中間體同樣形成本發明之標的物之一部分。

**本發明化合物之製備**

**實例1，一般合成方法A**

**(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮**



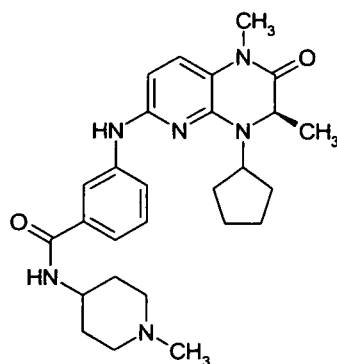
將存於 16 ml DMF 中之 150 mg 中間體 7、79 mg *N*-甲基六氫吡啶(胺 16, 表 1)、0.22 ml 三乙胺及 224 mg HATU 之溶液在室溫下攪拌 16 小時。將混合物添加至半飽和氯化鈉溶液中並使用乙酸乙酯萃取三次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由 RP-HPLC (Waters SQD 自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑 A：水 + 0.1 vol.% 甲酸 (99%)，洗脫劑 B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD 掃描：210-400 nm) 純化殘餘物。此得到 70 mg (3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并 [2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 選擇信號):  $\delta$  = 1.06 (d, 3H); 1.48-1.77 (m, 6H); 1.89-2.02 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.22-2.42 (m, 4H); 3.20 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.42 (qi, 1H); 6.25 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.21-7.29 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.93 (s, 1H)。

## 實例 2

3-[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并 [2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺



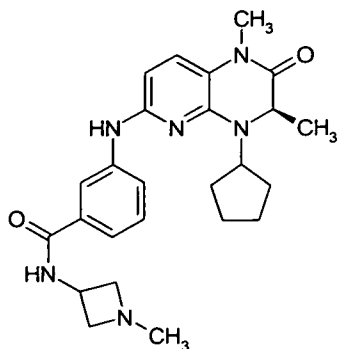


類似於實例1，自存於16 ml DMF中之150 mg中間體7、90 mg 1-甲基六氫吡啶-4-胺(胺14，表1)、0.22 ml三乙胺及224 mg HATU開始來製備3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化以得到100 mg 3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.07 (d, 3H)；1.47-1.72 (m, 8H)；1.72-1.85 (m, 2H)；1.88-2.05 (m, 2H)；2.13 (t, 2H)；2.25 (s, 3H)；2.86 (d, 2H)；3.20 (s, 3H)；3.67-3.83 (m, 1H)；4.18 (q, 1H)；4.34-4.48 (m, 1H)；6.24 (m, 1H)；7.20-7.32 (m, 3H)；7.62-7.73 (m, 1H)；8.06 (s, 1H)；8.13 (d, 1H)；8.87 (s, 1H)。

### 實例3

3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基氮雜環丁-3-基)苯甲醯胺



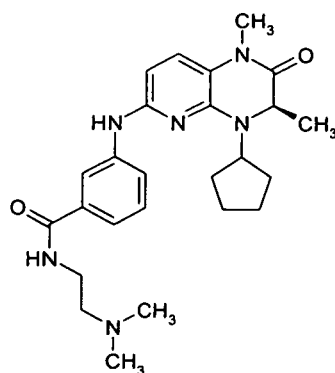
類似於實例1，自存於16 ml DMF中之150 mg中間體7、125 mg 1-甲基氮雜環丁-3-胺二鹽酸鹽(胺20，表1)、0.22 ml三乙胺及224 mg HATU開始來製備3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基氮雜環丁-3-基)苯甲醯胺。

藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化以得到40 mg 3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基氮雜環丁-3-基)苯甲醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.07 (d, 3H)；1.47-1.73 (m, 6H)；1.88-2.92 (m, 2H)；2.29 (s, 3H)；3.04 (t, 2H)；3.61 (t, 2H)；4.18 (q, 1H)；4.36-4.51 (m, 2H)；6.24 (d, 1H)；7.20-7.33 (m, 3H)；7.57-7.66 (m, 1H)；8.16 (s, 1H)；8.65 (d, 1H)；8.89 (s, 1H)。

#### 實例4

3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺

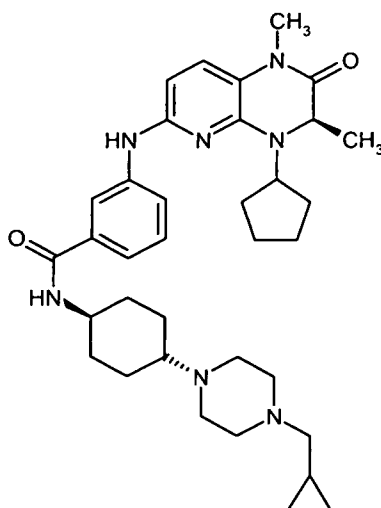


類似於實例1，自存於16 ml DMF中之150 mg中間體7、69 mg *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(胺19，表1)、0.22 ml三乙胺及224 mg HATU開始來製備3-[[[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化以得到40 mg 3-[[[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ，選擇信號):  $\delta$  = 1.07 (d, 3H)；1.47-1.73 (m, 6H)；1.89-2.06 (m, 2H)；2.23 (s, 6H)；3.2 (s, 3H)；3.35 (q, 2H)；4.18 (q, 1H)；4.46 (qi, 1H)；6.25 (d, 1H)；7.20-7.31 (m, 3H)；7.64 (d, 1H)；8.14 (s, 1H)；8.24 (t, 1H)；8.88 (s, 1H)。

#### 實例5

3-[[[(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺

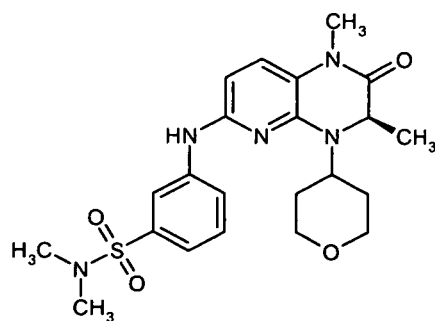


類似於實例1，自存於16 ml DMF中之150 mg中間體7、187 mg反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己胺(胺13，表1)、0.22 ml三乙胺及224 mg HATU開始來製備3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化以得到95 mg 3-[[[(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.02-0.10 (m, 2H)；0.40-0.49 (m, 2H)；0.73-0.88 (m, 1H)；1.06 (d, 3H)；1.19-1.43 (m, 4H)；1.46-1.73 (m, 6H)；1.76-2.04 (m, 6H)；2.12-2.30 (d+m, 3H)；4.18 (q, 1H)；4.32-4.48 (m, 1H)；6.24 (d, 1H)；7.18-7.30 (m, 3H)；7.67 (d, 1H)；8.04 (s, 1H)；8.08 (d, 1H)；8.89 (s, 1H)。

## 實例6

3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N,N*-二甲基苯磺醯胺

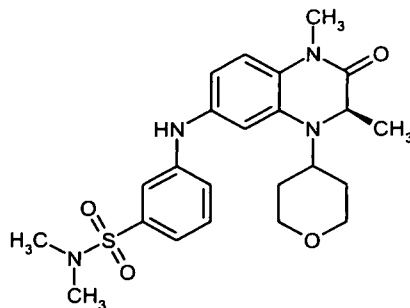


將存於10.8 ml甲苯中之150 mg中間體10、192 mg 3-胺基-*N,N*-二甲基苯磺醯胺(胺2，表1)、21 mg乙酸鈣、784 mg碳酸鈉及60 mg (+)-BINAP之懸浮液在120°C浴溫度及氬下攪拌5小時。過濾反應溶液，使用乙酸乙酯洗滌殘餘物且在減壓下完全濃縮合併之有機相。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500 μl；DAD掃描：210-400 nm)純化殘餘物。此得到110 mg 3-[[[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N,N*-二甲基苯磺醯胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H)；1.59 (d, 1H)；1.77 (dq, 1H)；1.83-1.98 (m, 2H)；2.61 (s, 6H)；3.21 (s, 3H)；3.51 (t, 2H)；3.94 (t, 2H)；4.24 (q, 1H)；4.41-4.52 (m, 1H)；6.28 (d, 1H)；7.15 (d, 1H)；7.30 (d, 1H)；7.48 (t, 1H)；7.81 (t, 1H)；8.10 (d, 1H)；9.21 (s, 1H)。

### 實例7

3-[[[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基]-*N,N*-二甲基苯磺醯胺

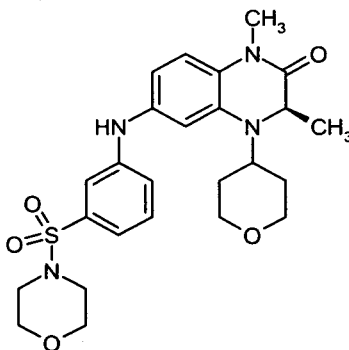


類似於實例6之製備，自47 mg中間體14及55 mg 3-胺基-*N,N*-二甲基苯磺醯胺開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啶-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺(胺2，表1)。此得到37 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.75-1.96 (m, 3H); 2.74 (s, 6H); 3.38 (s, 3H); 3.46 (ddt, 2H); 3.58 (tt, 1H); 4.05 (dt, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.85 (s, 1H); 6.67-6.73 (m, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.42 (t, 1H)。

### 實例8

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啶-2(1*H*)-酮



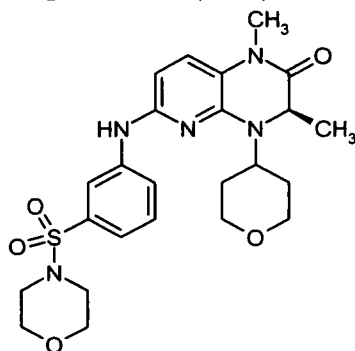
類似於實例6之製備，自47 mg中間體14及67 mg 3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯胺(胺6，表1)開始來製備(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啶-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啶-2(1*H*)-酮。此得到37 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (d, 3H); 1.67-1.75 ( $m_5$

1H) ; 1.76-1.97 (m, 3H) ; 3.00-3.10 (m, 4H) ; 3.38 (s, 3H) ; 3.46 (ddt, 2H) ; 3.58 (tt, 1H) ; 3.72-3.81 (m, 4H) ; 4.05 (dt, 2H) ; 4.15 (q, 1H) ; 5.85 (s, 1H) ; 6.67-6.74 (m, 2H) ; 6.92 (d, 1H) ; 7.15 (dd, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.36-7.44 (m, 2H) 。

### 實例9

**(3R)-1,3-二甲基-6--[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮**

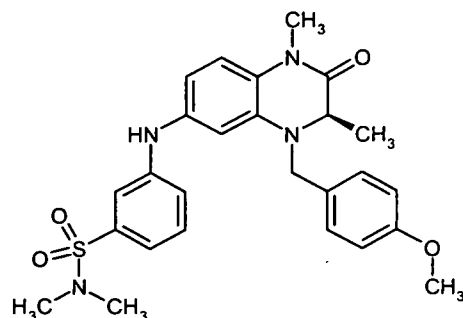


類似於實例6之製備，自150 mg中間體10及233 mg 3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯胺(胺6，表1)開始來製備(3R)-1,3-二甲基-6--[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。此得到24 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (t, 3H) ; 1.60 (bd, 1H) ; 1.71-1.83 (m, 1H) ; 1.83-1.98 (m, 2H) ; 2.81-2.91 (m, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.46-3.57 (m, 2H) ; 3.60-3.67 (m, 4H) ; 3.89-3.99 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.46 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.14 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.50 (t, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 8.11 (d, 1H) ; 9.24 (s, 1H) 。

### 實例10

**3-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啶-6-基]胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺**

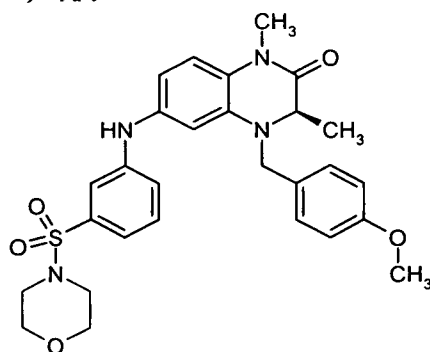


類似於實例6之製備，自50 mg中間體16及53 mg 3-胺基-*N,N*-二甲基苯磺醯胺(胺2，表1)開始來製備3-[[[(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基]-*N,N*-二甲基苯磺醯胺。此得到22 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (d, 3H); 2.73 (s, 6H); 3.41 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.01 (q, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.43 (d, 1H); 5.95 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.86-6.94 (m, 3H); 6.97 (dd, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.22-7.28 (m, 3H); 7.32 (t, 1H)。

### 實例11

**(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮**



類似於實例6之製備，自50 mg中間體16及65 mg 3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯胺(胺6，表1)開始來製備(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮。此得到38 mg標題化合物。

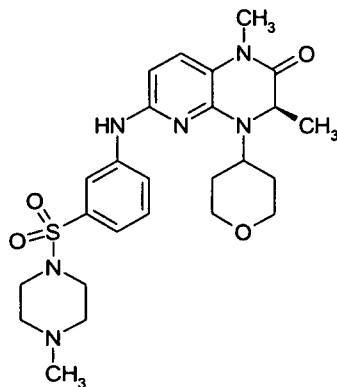
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.00$  (d, 3H); 2.83-2.90 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.59-3.65 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.91 (q, 1H); 5



4.17 (d, 1H) ; 4.39 (d, 1H) ; 6.50 (d, 1H) ; 6.59 (dd, 1H) ; 6.92 (d, 2H) ; 6.98-7.03 (m, 3H) ; 7.23-7.28 (m, 3H) ; 7.30 (t, 1H) ; 8.44 (s, 1H) 。

### 實例12

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

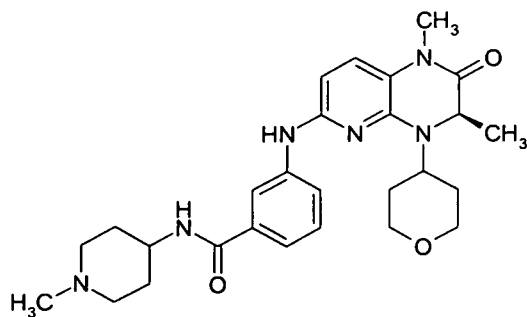


類似於實例6之製備，自150 mg中間體10及246 mg 3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯胺(中間體110，US20030225106)開始來製備(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到95 mg標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.08 (d, 3H) ; 2.59 (bd, 1H) ; 1.76 (dq, 1H) ; 1.89 (dq, 1H) ; 1.93 (bd, 1H) ; 2.13 (s, 3H) ; 2.30-2.40 (m, 4H) ; 2.82-2.94 (m, 4H) ; 3.21 (s, 1H) ; 3.45-3.56 (m, 2H) ; 3.88-3.99 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.45 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.13 (dd, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.49 (t, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 8.09 (dd, 1H) ; 9.22 (s, 1H) 。

### 實例13

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

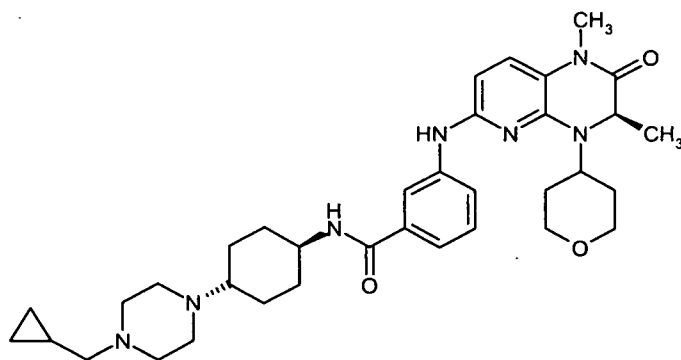


類似於實例1之製備，自115 mg中間體18及63 mg 1-甲基六氫吡啶-4-胺(胺14，表1)開始來製備3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。此得到80 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H); 1.53-1.80 (m, 6H); 1.89 (dq, 1H); 1.94 (bd, 1H); 2.04 (t, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.77-2.86 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.40 (dt, 1H); 3.48 (dt, 1H); 3.67-3.81 (m, 2H); 3.87-3.95 (m, 2H); 4.22 (q, 1H); 4.44 (tt, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.23-7.31 (m, 3H); 7.71-7.78 (m, 1H); 7.99 (bs, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.92 (s, 1H)。

#### 實例14

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺



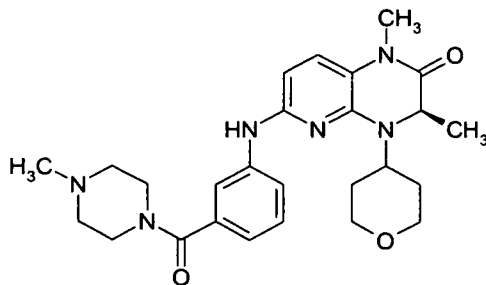
類似於實例1之製備，自120 mg中間體18及136 mg反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己胺(胺13，表1)開始來製備*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-

(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺。此得到65 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.03-0.09 (m, 2H) ; 0.41-0.48 (m, 2H) ; 0.75-0.86 (m, 1H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.22-1.42 (m, 4H) ; 1.54-1.63 (m, 1H) ; 1.71 (dq, 1H) ; 1.79-1.99 (m, 6H) ; 2.16 (d, 2H) ; 2.17-2.27 (m, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.40 (dt, 1H) ; 3.48 (dt, 1H) ; 3.60-3.76 (m) ; 3.87-3.96 (m, 2H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.44 (tt, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.22-7.31 (m, 3H) ; 7.75 (dt, 1H) ; 7.97 (bs, 1H) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.92 (s, 1H)。

### 實例15

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

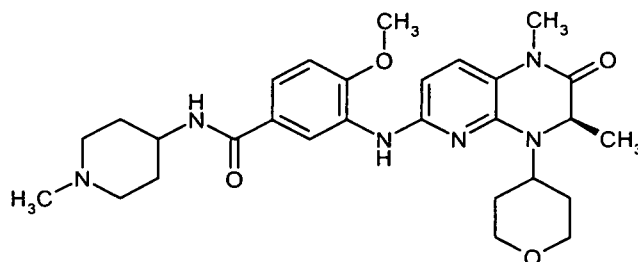


類似於實例1之製備，自120 mg中間體18及57 mg 1-甲基六氫吡啶(胺16，表1)開始來製備(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到53 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H) ; 1.53-1.62 (m, 1H) ; 1.76 (dq, 1H) ; 1.82-1.96 (m, 2H) ; 2.20 (s, 3H) ; 2.23-2.44 (m, 4H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.34-3.49 (m, 2H) ; 3.89-3.99 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.43 (tt, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.22-7.30 (m, 3H) ; 7.53 (d, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 8.97 (s, 1H)。

### 實例16

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

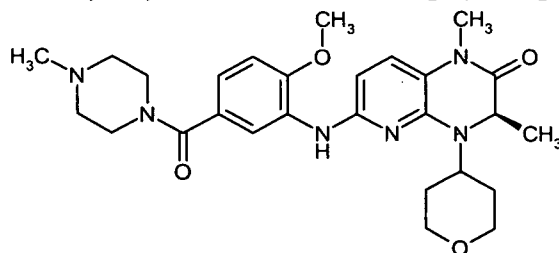


類似於實例1之製備，自120 mg中間體20及61 mg 4-胺基-1-甲基六氫吡啶(胺14，表1)開始來製備3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。此得到68 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.06 (d, 3H); 1.46-1.68 (m, 4H); 1.68-1.92 (m, 4H); 2.01 (t, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.75-2.86 (m, 2H); 3.25 (dt, 1H); 3.45 (dt, 1H); 3.67-3.87 (m); 3.89 (s, 3H); 4.29 (q, 1H); 4.44 (tt, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.98 (d, 3H); 7.24 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.54 (d, 1H)。

實例17

(*3R*)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮

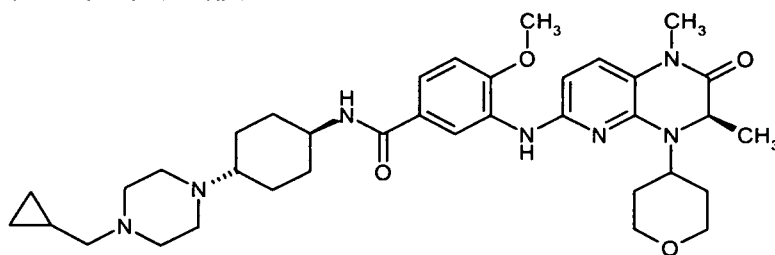


類似於實例1之製備，自120 mg中間體20及54 mg 1-甲基六氫吡啶(胺16，表1)開始來製備(*3R*)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。此得到59 mg標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.07 (d, 3H) ; 1.87-1.58 (m, 1H) ; 1.63-1.90 (m, 3H) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.23-2.39 (m, 4H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.28-3.47 (m, 2H) ; 3.82-3.95 (m+s, 5H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.43 (tt, 1H) ; 6.55 (d, 1H) ; 6.85 (dd, 1H) ; 6.88 (d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.97 (s, 1H) ; 8.44 (d, 1H)。

### 實例18

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺



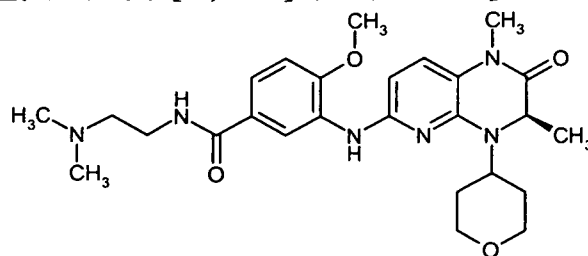
類似於實例1之製備，自120 mg中間體20及127 mg反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己胺(胺13，表1)開始來製備*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺。此得到66 mg標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.02-0.10 (m, 2H) ; 0.40-0.49 (m, 2H) ; 0.74-0.88 (m, 1H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.19-1.43 (m, 4H) ; 1.46-1.68 (m, 2H) ; 1.71-1.94 (m, 6H) ; 2.12-2.29 (m+d, 3H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.25 (r, 1H) ; 3.45 (t, 1H) ; 3.89 (s, 3H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.43 (tt, 1H) ; 6.44 (d, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 7.24 (d, 1H) ; 7.37 (dd, 1H) ; 7.90 (s, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 8.53 (d, 1H)。

### 實例19

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡

喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺

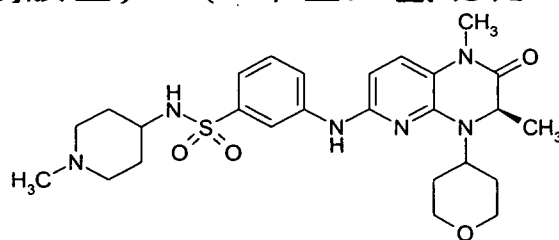


類似於實例1之製備，自120 mg中間體20及47 mg *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(胺19，表1)開始來製備*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[[3-(2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺。此得到50 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ):  $\delta$  = 1.16 (d, 3H); 1.66 (bd, 1H); 1.76 (dq, 1H); 1.89 (dq, 1H); 2.02 (bd, 1H); 2.59 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.50-3.61 (m, 3H); 3.65 (dt, 1H); 3.92 (dd, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.27 (q, 1H); 4.67 (tt, 1H); 6.38 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 8.73 (d, 1H)。

實例20

3-[[3-(2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺



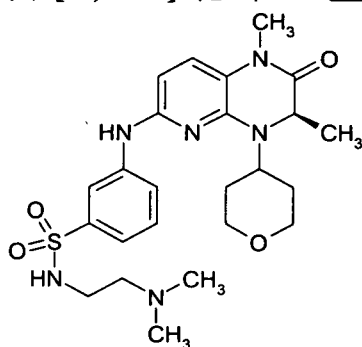
類似於實例6之製備，自200 mg中間體10及346 mg 3-胺基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺(中間體92)開始來製備3-[[3-(2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺。此得到75 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H); 1.34-1.47 (m, 5

2H) ; 1.51-1.62 (m, 3H) ; 1.75 (dq, 1H) ; 1.82-1.92 (m, 4H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.62-2.70 (m, 2H) ; 2.87-2.98 (m, 1H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.87-3.97 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.24 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.42 (t, 1H) ; 7.62 (d, 1H) ; 7.88 (dd, 1H) ; 7.98 (t, 1H) ; 9.15 (s, 1H)。

### 實例21

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺

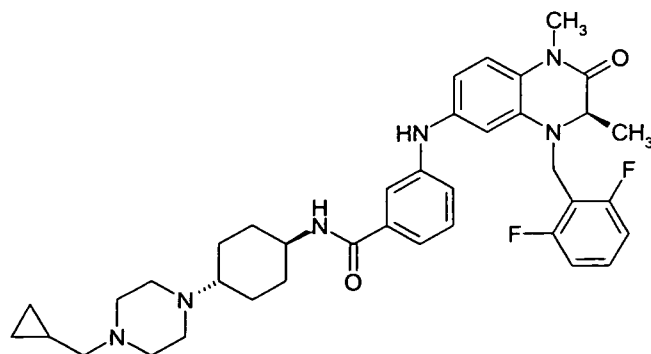


類似於實例6之製備，自200 mg中間體10及312 mg 3-胺基-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯磺醯胺(中間體94)開始來製備*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺。此得到20 mg標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.52-1.63 (m, 1H) ; 1.75 (dq, 1H) ; 1.81-1.99 (m, 2H) ; 2.00-2.09 (m+s, 7H) ; 2.20-2.30 (m, 2H) ; 2.82 (t, 2H) ; 3.52 (t) ; 3.86-3.98 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.48 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.91 (dd, 1H) ; 7.96 (t, 1H) ; 9.17 (s, 1H)。

### 實例22

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲醯胺

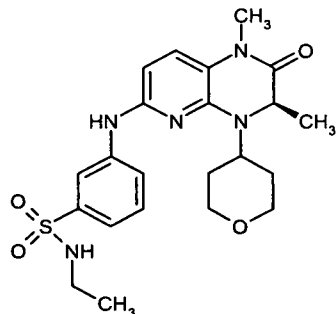


類似於實例1之製備，自40 mg中間體25及44 mg反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己胺(胺13，表1)開始來製備*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}苯甲醯胺。此得到33 mg標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.01-0.09 (m, 2H); 0.40-0.48 (m, 2H); 0.72-0.87 (m, 1H); 1.03 (d, 3H); 1.18-1.40 (m, 5H); 1.73-1.90 (m, 4H); 2.08-2.20 (m+d, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.60-3.74 (m, 1H); 3.79 (q, 1H); 4.24 (d, 1H); 4.55 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.05 (bd, 1H); 7.08-7.28 (m, 4H); 7.39-7.52 (m, 2H); 8.09 (d, 1H); 8.17 (s, 1H)。

### 實例23，一般合成方法B

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-乙基苯磺醯胺



將存於15 ml二噁烷中之150 mg中間體10、144 mg 3-胺基-*N*-乙基苯磺醯胺(胺7，表1)、6.6 mg叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)、235 mg碳酸鈉及12.3 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)之混合

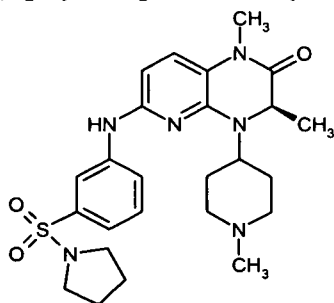


物在氫氣氛及120°C下攪拌20小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高3%甲醇含量)純化殘餘物。此得到50 mg 3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-乙基苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 25°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.97 (t, 3H); 1.07 (d, 3H); 1.57 (br. d, 1H); 1.90 (bs, 3H); 2.77 (ddd, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.51 (t, 2H); 3.85 - 3.98 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.20 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.38 - 7.49 (m, 2H); 7.88 - 7.97 (m, 2H); 9.16 (s, 1H)。

#### 實例24

(3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{[3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



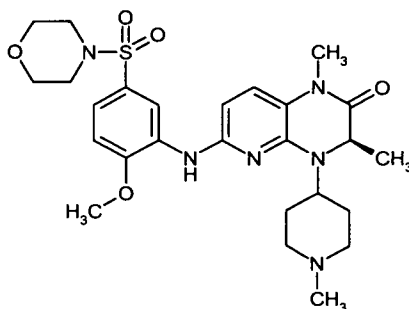
將存於2 ml二噁烷中之200 mg中間體65、146 mg 3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯胺(胺1，表1)、10.6 mg 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(CAS: 787618-22-8)、17.6 mg 氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)(CAS: 1375325-68-0)及253 mg 碳酸銣之混合物在130°C及氫氣氛下攪拌2小時。使用水及二氯甲烷稀釋混合物並經由相分離柱體(Biotage Isolute<sup>®</sup>相分離器，部件編號：120-1903-B)過濾。在減壓下濃縮有機相。藉由層析在矽膠上(二氯甲

烷/甲醇梯度，最高10%甲醇含量)純化殘餘物。此得到180 mg (3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{{3-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (d, 3H); 1.67-1.88 (m, 6H); 2.01-2.21 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 2.97 (d, 2H); 3.25-3.30 (m, 7H); 4.23-4.36 (m, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.45 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.33-7.45 (m, 2H); 7.67 (s, 1H); 7.80 (d, 1H)。

### 實例25，一般合成方法C

(3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



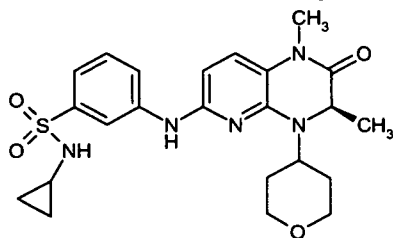
將存於2 ml二噁烷中之200 mg中間體65、176 mg中間體97、10.6 mg 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(CAS: 787618-22-8)、17.6 mg氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)(CAS: 1375325-68-0)及253 mg碳酸銫之混合物在130°C及氫氣氛下攪拌3小時。使用水及二氯甲烷稀釋混合物並經由相分離柱體(Biotage Isolute<sup>®</sup>相分離器，部件編號：120-1903-B)過濾。在減壓下濃縮有機相。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高10%甲醇含量)純化殘餘物。此得到85 mg (3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19 (d, 3H); 1.60-1.79 (m,

3H) ; 1.93 (dq, 1H) ; 2.08 (d, 1H) ; 2.26-2.34 (m, 4H) ; 2.86-3.00 (m, 6H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.70-3.73 (m, 4H) ; 3.99 (s, 3H) ; 4.31 (q, 1H) ; 4.40 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 6.81 (s, 1H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.24-7.28 (m, 1H) ; 8.32 (d, 1H) 。

### 實例26

*N*-環丙基-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺

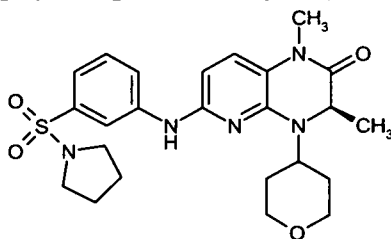


將存於 15 ml 二噁烷中之 150 mg 中間體 10、153 mg 3-胺基-*N*-環丙基苯磺醯胺(胺 8，表 1)、6.6 mg 參(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)、235 mg 碳酸銨及 12.3 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)之混合物在氫氣氛及 120°C 下攪拌 20 小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高 2% 甲醇含量)純化殘餘物。此得到 20 mg *N*-環丙基-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C ; DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.40 (d, 2H) ; 0.43 - 0.50 (m, 2H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.54 - 1.61 (m, 1H) ; 1.68 - 1.80 (m, 1H) ; 1.81 - 1.90 (m, 1H) ; 1.90 - 1.98 (m, 1H) ; 2.06 - 2.13 (m, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.46 - 3.57 (m, 2H) ; 3.87 - 3.95 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.23 (dt, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.41 - 7.47 (m, 1H) ; 7.80 (d, 1H) ; 7.96 (d, 2H) ; 9.16 (s, 1H) 。

## 實例27

**(3*R*)-1,3-二甲基-6-{{3-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基}胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮**

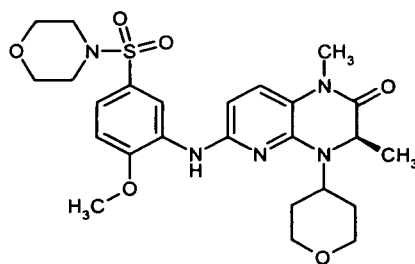


將存於15 ml二噁烷中之150 mg中間體10、163 mg 3-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯胺(胺1，表1)、6.6 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)、235 mg碳酸鈉及12.3 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)之混合物在氬氣氛及120°C下攪拌20小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度，最高2%甲醇含量)純化殘餘物。此得到150 mg (3*R*)-1,3-二甲基-6-{{3-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基}胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25°C ; DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.58 (bd, 1H) ; 1.62-1.69 (m, 4H) ; 1.77 (qd, 1H) ; 1.83-1.98 (m, 2H) ; 3.10-3.18 (m, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.47-3.57 (m, 2H) ; 3.89-3.98 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.20 (bd, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.47 (t, 1H) ; 7.89 (t, 1H) ; 8.08 (dd, 1H) ; 9.21 (s, 1H)。

## 實例28

**(3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮**

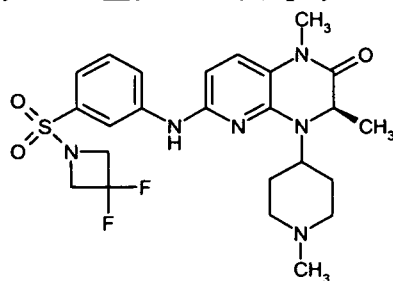


將存於2.3 ml二噁烷中之200 mg中間體10、202 mg中間體97、11 mg 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(CAS: 787618-22-8)、18.3 mg 氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈦(II)(CAS: 1375325-68-0)及264 mg碳酸銻之混合物在130°C及氬氣氛下攪拌1.5小時。使用水稀釋反應液並使用二氯甲烷萃取三次。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機相且在減壓下去除溶劑。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度, 最高2%甲醇含量)純化殘餘物。此得到40 mg (3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (d, 3H); 1.60-1.67 (m, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.91 (dq, 1H); 1.99-2.06 (m, 1H); 2.94-2.97 (m, 4H); 3.31 (s, 3H); 3.63-3.75 (m, 6H); 3.96-4.02 (m, 5H); 4.30 (q, 1H); 4.65-4.73 (m, 1H); 6.29 (d, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 8.42 (s, 1H)。

### 實例29

(3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



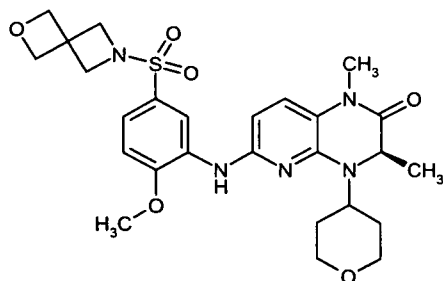
將存於2 ml二噁烷中之200 mg中間體65、161 mg 3-[(3,3-二氟氮

雜環丁-1-基)磺醯基]苯胺(參見中間體99)、10.6 mg 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(CAS: 787618-22-8)、17.6 mg 氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)(CAS: 1375325-68-0)及253 mg 碳酸銨之混合物在130°C及氬氣氛下攪拌2小時。使用水及二氯甲烷稀釋混合物並經由相分離柱體(Biotage Isolute®相分離器, 部件編號: 120-1903-B)過濾。在減壓下濃縮有機相。藉由層析在矽膠上(二氯甲烷/甲醇梯度, 最高10%甲醇含量)純化殘餘物。此得到115 mg (3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (d, 3H); 1.58-1.90 (m, 2H); 2.01-2.23 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 2.96 (d, 2H); 3.31 (s, 3H); 4.14-4.21 (t, 4H); 4.24-4.35 (m, 2H); 6.24 (d, 1H); 6.48 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.82 (d, 1H)。

### 實例30

(3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



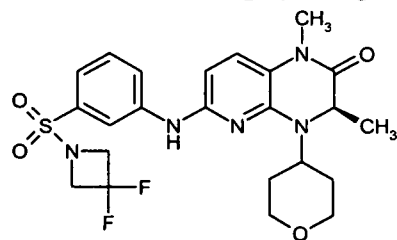
將存於15 ml二噁烷中之150 mg中間體10、205 mg中間體101、22 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)、235 mg 碳酸銨及28 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)之混合物在氬氣氛及120°C下攪拌6小時。然後再添加22 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)及

28 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)且將混合物在120°C下攪拌8小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5 μm 100 × 30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度： 0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速： 50.0 ml/min；溫度：室溫；注射： 2500 μl；DAD掃描： 210-400 nm)純化殘餘物。此得到105 mg (3*R*)-6-{{2-甲氧基-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.06 (d, 3H)；1.51 (bd, 1H)；1.68 (qd, 1H)；1.76 (qd, 1)；1.84 (bd, 1H)；3.21 (s, 3H)；3.47-3.59 (m, 2H)；3.77-3.87 (m, 6H)；3.97 (s, 3H)；4.21 (q, 1H)；4.44 (s, 4H)；4.53 (tt, 1H)；6.58 (d, 1H)；7.21 (d, 1H)；7.27-7.33 (m, 2H)；8.14 (s, 1H)；8.56 (d, 1H)。

### 實例31

(3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



將存於15 ml二噁烷中之100 mg中間體10、119 mg中間體99、14.7 mg叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-51-3)、157 mg碳酸鈉及18.6 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)之混合物在氫氣氛及120°C下攪拌8小時。然後再添加14.7 mg叁(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(CAS 51364-

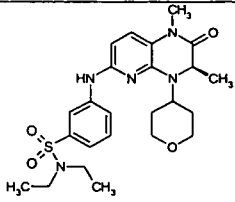
51-3)及18.6 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8)且將混合物在120°C下攪拌7小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5  $\mu$ m 100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1 vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射：2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化殘餘物。此得到19 mg (3*R*)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H) ; 1.58 (bd, 1H) ; 1.69-1.99 (m, 3H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.43-3.58 (m, 2H) ; 3.86-4.00 (m, 2H) ; 4.17-4.29 (m, 5H) ; 4.46 (tt, 1H) ; 6.29 (d, 1H) ; 7.26-7.35 (m, 2H) ; 7.56 (t, 1H) ; 7.99 (t, 1H) ; 8.10 (dd, 1H) ; 9.30 (s, 1H)。

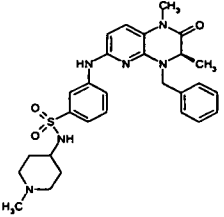
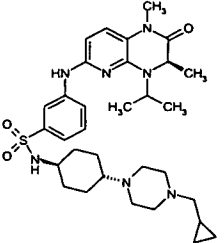
表2：

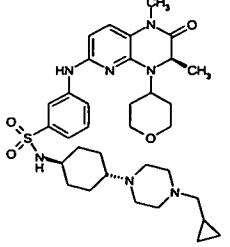
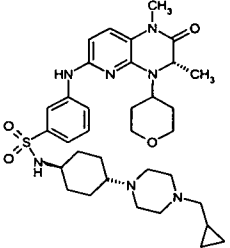
根據所命名之一般合成方法自各別中間體/胺(來自表1)來製備下

列實例：

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： $^1\text{H NMR}$
32		3-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N,N</i> -二乙基苯磺醯胺	中間體10，中間體9一般合成方法(B)	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 0.99-1.12 (m, 9H) ; 1.58 (bd, 1H) ; 1.68-2.00 (m, 3H) ; 3.15 (q, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.46-3.57 (m, 2H) ; 3.87-3.99 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.17 (bd, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.43

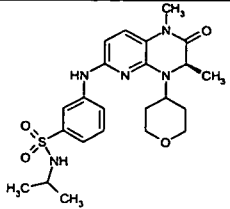
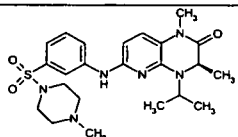


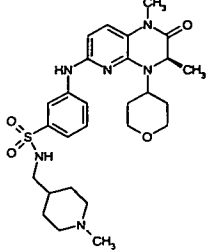
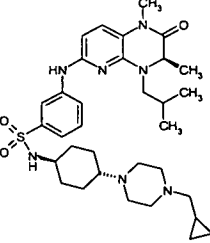
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				(t, 1H) ; 7.89 (t, 1H) ; 8.03 (bd, 1H) ; 9.19 (s, 1H).
33		3-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺	中間體 41，中間體 92，一般合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.11 (d, 3H) ; 1.24 - 1.37 (m, 2H) ; 1.45 (d, 2H) ; 1.64 (d, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.50 - 2.56 (m, 2H) ; 2.82 (d, 1H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.95 (q, 1H) ; 4.24 (d, 1H) ; 5.30 (d, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.18 (d, 1H) ; 7.23 - 7.37 (m, 7H) ; 7.48 (d, 1H) ; 7.60 (dd, 1H) ; 8.23 (t, 1H) ; 9.15 (s, 1H).
34		N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-苯磺醯胺	中間體 33，中間體 106，一般合成方法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.02 (q, 2H) ; 0.33 - 0.46 (m, 2H) ; 0.69 - 0.82 (m, 1H) ; 0.97 - 1.06 (m, 1H) ; 1.09 (d, 3H) ; 1.11 - 1.19 (m, 3H) ; 1.23 (d, 3H) ; 1.31 (d, 3H) ; 1.67 (d, 4H) ; 2.03 - 2.12 (m, 1H) ; 2.15 (d, 2H) ; 2.42 (bs, 8H) ; 2.87 (bs, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.72 (spt, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.39 (t, 1H) ; 7.47 (d, 1H) ; 7.66 (br. d, 1H) ; 8.31 (br. s, 1H) ; 9.12 (s, 1H).

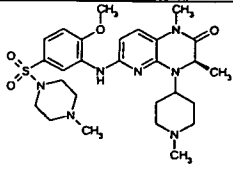
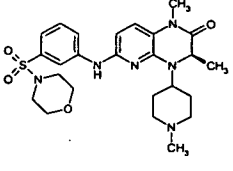
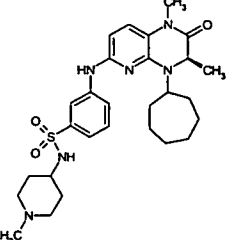
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
35		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)-六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[ <i>(3R)</i> -1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}-苯磺醯胺	中間體 10, 中間體 106, 一般合成方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.01 - 0.07 (m, 2H); 0.39 - 0.45 (m, 2H); 0.77 (bs, 1H); 1.03 - 1.20 (m, 7H); 1.57 (d, 1H); 1.63 - 1.79 (m, 5H); 1.81 - 1.98 (m, 2H); 2.08 - 2.19 (m, 3H); 2.43 (bs, 6H); 2.52 - 2.54 (m, 1H); 2.80 - 2.91 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.51 (ddd, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.23 (br. d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.97 (t, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).
36		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)-六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[ <i>(3S)</i> -1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}-苯磺醯胺	中間體 113, 中間體 106, 一般合成方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.00 - 0.06 (m, 2H); 0.39 - 0.45 (m, 2H); 0.72-0.82 (m, 1H); 1.03 - 1.20 (m, 7H); 1.58 (bd, 1H); 1.63 - 1.79 (m, 5H); 1.81 - 1.98 (m, 2H); 2.08 - 2.19 (m, 3H); 2.42 (bs, 6H); 2.52 - 2.54 (m, 1H); 2.80 - 2.91 (m, 1H); 3.21 (s, 3H); 3.51 (ddd, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.48 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.24 (br. d, 1H); 7.29 (d, 1H);

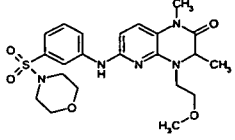
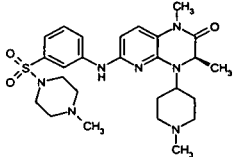
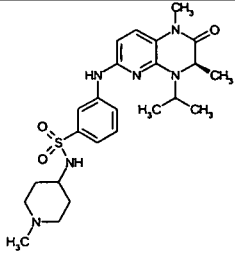
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				7.42 (t, 1H) ; 7.54 (d, 1H) ; 7.88 (dd, 1H) ; 7.97 (t, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 9.14 (s, 1H).
37		(3R)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-[(3-{[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)-胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 10，中 間體 108，一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ =0.96 - 1.13 (m, 3H) ; 1.58 (br. d, 1H) ; 1.91 (bs, 3H) ; 2.67 (bs, 5H) ; 2.87 (bs, 4H) ; 3.10 - 3.26 (m, 5H) ; 3.50 (br. t, 2H) ; 3.92 (bs, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.44 (br. t, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.12 (br. d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.49 (t, 1H) ; 7.78 (br. s, 1H) ; 8.10 (br. d, 1H) ; 9.24 (s, 1H).
38		3-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-{-反式4-[4-(環丙基-甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-苯磺醯胺	中間體 41，中 間體 106，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = -0.02 - 0.04 (m, 2H) ; 0.36 - 0.43 (m, 2H) ; 0.75 (bs, 1H) ; 0.88 - 1.09 (m, 4H) ; 1.11 (d, 3H) ; 1.61 (d, 4H) ; 2.01 (bs, 1H) ; 2.07 (d, 2H) ; 2.34 (bs, 8H) ; 2.73 - 2.85 (m, 1H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.96 (q, 1H) ; 4.25 (d, 1H) ; 5.30 (d, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.17 (d, 1H) ; 7.22 - 7.37 (m, 7H) ; 7.43 (d, 1H) ; 7.61 (dd, 1H) ; 8.20 (t, 1H) ; 9.14 (s, 1H).

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
39		3-[[3-(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -甲基苯磺醯胺	中間體 10, 胺 10, 一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H); 1.53 - 1.60 (m, 1H); 1.68 - 1.80 (m, 1H); 1.80 - 1.90 (m, 1H); 1.90 - 1.97 (m, 1H); 2.41 (d, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.48 - 3.56 (m, 2H); 3.86 - 3.96 (m, 2H); 4.23 (q, 1H); 4.47 (tt, 1H); 6.27 (d, 1H); 7.19 (br. d, 1H); 7.26 - 7.33 (m, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.90 - 7.95 (m, 2H); 9.16 (s, 1H).
40		(3 <i>R</i> )-6-((2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基)-胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	中間體 10, 中 間體 116, 一 般合成 方法B	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.20 (d, 3H); 1.62 (d, 1H); 1.77 (dq, 1H); 1.90 (dq, 1H); 2.02 (d, 1H); 2.25 (bs, 3H); 2.45 (bs, 4H); 2.99 (bs, 4H); 3.31 (s, 3H); 3.64-3.75 (m, 2H); 3.97-4.02 (m, 5H); 4.30 (q, 1H); 4.69 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.25-7.27 (m, 1H); 8.41 (d, 1H).
41		3-[[3-(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -甲基苯磺醯胺	中間體 65, 胺 2, 一般 合成方 法C	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.22 (d, 3H); 1.65-1.70 (m, 1H); 1.84 (q, 1H); 2.00-2.18 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 2.72 (s, 6H); 2.97 (d, 2H); 3.30 (s,

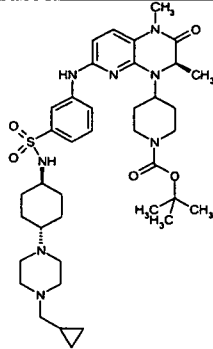
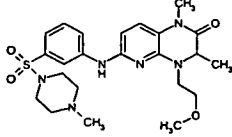
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基}- <i>N,N</i> -二甲基苯磺醯胺		3H) ; 4.21-4.33 (m, 2H) ; 6.25 (d, 1H) ; 6.51 (s, 1H) ; 7.03 (d, 1H) ; 7.79 (ddd, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.59 (s, 1H) ; 7.81 (d, 1H).
42		3-[[3-(4-(4-側氧基-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)胺基}- <i>N</i> -異丙基苯磺醯胺	中間體 10, 胺 11, 一 般合成 方法B	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.95 (d, 6H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.57 (bd, 1H) ; 1.66-2.00 (m, 3H) ; 3.16-3.29 (m+s, 4H) ; 3.45-3.59 (m, 2H) ; 3.85-3.99 (m, 2H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.23 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.48 (d, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 7.95 (t, 1H) ; 9.16 (s, 1H).
43		(3 <i>R</i> )-4-異丙基-1,3-二甲基-6-((3-[[4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基)-胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 33, 中 間體 110, 一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.21 (d, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 1.99 - 2.23 (m, 3H) ; 2.34 (t, 4H) ; 2.87 (bs, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.74 (spt, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 7.11 (d, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.45 (dd, 1H) ; 7.71 (dd, 1H) ; 8.30 (br. t, 1H) ; 9.21 (s, 1H).

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
44		3-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯磺醯胺	中間體 10，中 間體 112，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.96 - 1.05 (m, 2H); 1.07 (d, 3H); 1.21 - 1.35 (m, 1H); 1.53 - 1.61 (m, 3H); 1.70 - 1.82 (m, 3H); 1.82 - 1.97 (m, 2H); 2.11 (s, 3H); 2.60 (s, 2H); 2.65 - 2.74 (m, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.46 - 3.56 (m, 3H); 3.86 - 3.95 (m, 2H); 4.19 - 4.27 (m, 1H); 4.41 - 4.51 (m, 1H); 6.26 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.89 (br. d, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).
45		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)-六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[[(3 <i>R</i> )-4-異丁基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]-苯磺醯胺	中間體 60，中 間體 106，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = -0.03 - 0.05 (m, 2H); 0.37 - 0.43 (m, 2H); 0.69 - 0.79 (m, 1H); 0.87 (d, 3H); 0.91 (d, 3H); 1.02 - 1.19 (m, 7H); 1.67 (d, 4H); 2.07 (d, 4H); 2.27 - 2.43 (m, 7H); 2.66 (s, 2H); 2.80 - 2.92 (m, 1H); 3.18 - 3.27 (m, 3H); 3.93 - 4.01 (m, 1H); 4.07 (q, 1H); 6.21 (d, 1H); 7.19 - 7.25 (m, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.02 (t, 1H); 9.10 (s, 1H).

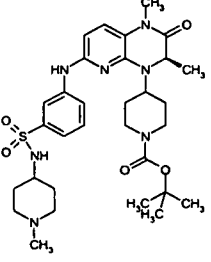
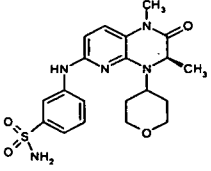
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
46		(3R)-6-((2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基)-胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 65，中 間體 116，一 般合成 方法C	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.20 (d, 3H) ; 1.63-1.80 (m, 3H) ; 1.94 (q, 1H) ; 2.08 (d, 1H) ; 2.21-2.49 (m, 11H) ; 2.41-3.09 (m, 6H) ; 3.29 (s, 3H) ; 3.97 (s, 3H) ; 4.30 (q, 1H) ; 4.41 (tt, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 6.78 (s, 1H) ; 6.93 (s, 1H) ; 7.03 (d, 1H) ; 7.24-7.28 (m, 1H) ; 8.32 (s, 1H).
47		(3R)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 65，中 間體 97，一 般合成 方法C	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.23 (d, 3H) ; 1.71 (d, 1H) ; 1.91 (br.s, 1H) ; 2.06-2.29 (m, 4H) ; 2.36 (s, 3H) ; 2.97-3.04 (m, 6H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.73-3.76 (m, 4H) ; 4.20-4.34 (m, 2H) ; 6.25 (d, 1H) ; 6.61 (br.s, 1H) ; 7.03 (d, 1H) ; 7.25-7.28 (m, 1H) ; 7.44 (t, 1H) ; 7.63 (s, 1H) ; 7.80 (d, 1H).
48		3-(((3R)-4-環庚基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)胺基)-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺	中間體 38，中 間體 92，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.30 - 1.45 (m, 2H) ; 1.48 - 1.73 (m, 12H) ; 1.84 (t, 3H) ; 2.03 (d, 1H) ; 2.06 - 2.11 (m, 3H) ; 2.62 (d, 2H) ; 2.83 - 2.97 (m, 1H) ; 3.19 (s, 3H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.33 (br. t, 1H) ; 6.23

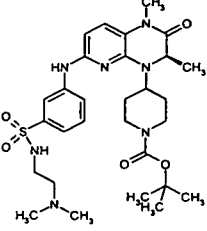
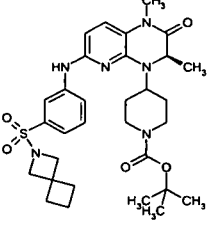
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				(d, 1H) ; 7.19 - 7.28 (m, 2H) ; 7.38 (t, 1H) ; 7.61 (d, 1H) ; 7.77 (t, 1H) ; 8.09 (dd, 1H) ; 9.12 (s, 1H).
49		4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 47, 胺 6, 一般 合成方 法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.12 (d, 3H) ; 2.81-2.93 (m, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.24 (s, 3H) ; 3.50-3.69 (m, 6H) ; 4.13-4.26 (m, 2H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.48 (t, 1H) ; 7.77 (dd, 1H) ; 8.23 (t, 1H) ; 9.26 (s, 1H).
50		(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-胺基)-4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 65, 中 間體 110, 一 般合成 方法C	(300 MHz, CDCl3): $\delta$ = 1.21 (d, 3H) ; 1.70 (d, 1H) ; 1.88 (s, 1H) ; 2.06-2.32 (m, 7H) ; 2.36 (s, 3H) ; 2.46-2.49 (m, 4H) ; 2.95-3.07 (m, 6H) ; 3.30 (s, 3H) ; 4.20-4.34 (m, 2H) ; 6.23 (d, 1H) ; 6.52 (s, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.26-7.28 (m, 1H) ; 7.41 (t, 1H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.72 (s, 1H).
51		3-{{(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯	中間體 33, 中 間體 92, 一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.08 (d, 3H) ; 1.22 (d, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 1.33 - 1.44 (m, 2H) ; 1.45 - 1.58 (m, 2H) ; 1.68 - 1.80 (m, 2H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.54 - 2.62 (m, 2H) ;

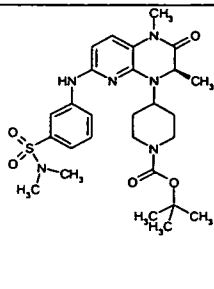
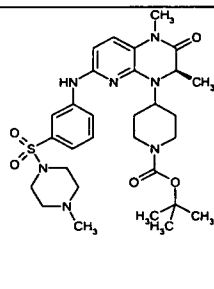
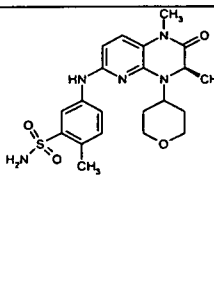


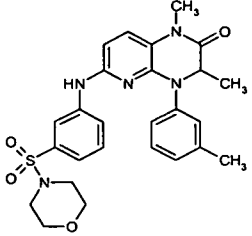
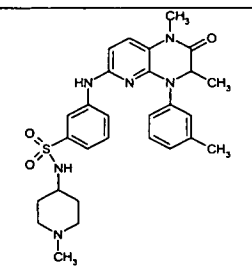
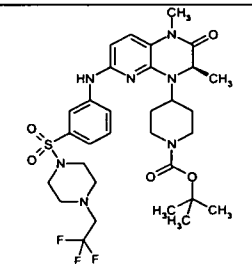
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		胺		2.80 - 2.94 (m, 1H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.65 - 4.78 (m, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.21 (br. d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.39 (t, 1H) ; 7.52 (d, 1H) ; 7.65 (br. d, 1H) ; 8.33 (br. s, 1H) ; 9.13 (s, 1H).
52		4-[(3R)-6-{{3-({反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基)-胺磺醯基]苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基}]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52, 中間體 106, 一般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = -0.02 - 0.05 (m, 2H) ; 0.37 - 0.46 (m, 2H) ; 0.71 - 0.82 (m, 1H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.08 - 1.21 (m, 5H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.61 - 1.74 (m, 6H) ; 1.93 - 2.06 (m, 2H) ; 2.09 (d, 3H) ; 2.39 (bs, 6H) ; 2.78 - 3.06 (m, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 4.05 (br. s, 2H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.43 (br. t, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.24 (br. d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.57 (d, 1H) ; 7.78 (dd, 1H) ; 8.07 (br. t, 1H) ; 9.16 (s, 1H).
53		4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 47, 中間體 110, 一般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.10 (s, 3H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.32 - 2.38 (m, 4H) ; 2.85 - 2.92 (m, 4H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.22 - 3.25 (m, 3H) ; 3.50 - 3.64 (m, 2H) ; 4.13 - 4.24 (m, 3H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.11 (d,

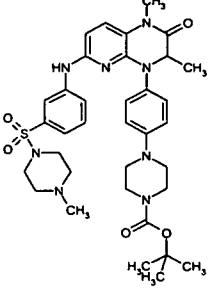
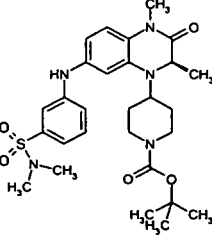
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.45 (t, 1H) ; 7.75 (br. d, 1H) ; 8.20 (br. s, 1H) ; 9.21 (s, 1H).
54		3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基](甲基)-胺基}-N,N-二甲基-苯磺醯胺	中間體 10, 胺 3, 一般 合成方 法C	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.26 (d, 3H) ; 1.51 - 1.74 (m, 2H) ; 1.80 (dd, 1H) ; 1.91 - 2.08 (m, 2H) ; 2.75 (s, 5H) ; 3.26 - 3.43 (m, 4H) ; 3.44 - 3.68 (m, 4H) ; 3.94 - 4.13 (m, 2H) ; 4.24 - 4.41 (m, 2H) ; 6.18 (d, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 7.37 - 7.55 (m, 3H) ; 7.66 (s, 1H).
55		N-[2-(二甲基胺基)-乙基]-3-[[[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺	中間體 33, 中 間體 94, 一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.22 (d, 3H) ; 1.30 (d, 3H) ; 2.08 (s, 6H) ; 2.28 (t, 2H) ; 2.83 (t, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.24 (q, 1H) ; 4.72 (spt, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.40 (t, 1H) ; 7.65 (br. d, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 8.34 (br. s, 1H) ; 9.13 (s, 1H).
56		(3R)-6-[(1,1-二氧離子基-2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-6-基)胺基]-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并	中間體 10, 胺 4, 一般 合成方 法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.10 (d, 3H) ; 1.58 (br. d, 1H) ; 1.71 - 1.96 (m, 3H) ; 3.20 - 3.24 (m, 3H) ; 3.47 - 3.56 (m, 1H) ; 3.60 - 3.68 (m, 1H) ; 3.89 - 3.96 (m, 2H) ;

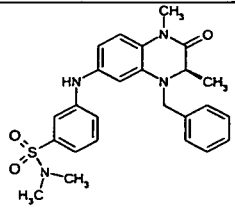
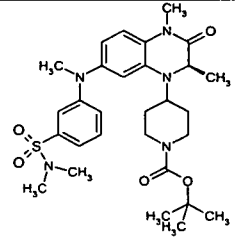
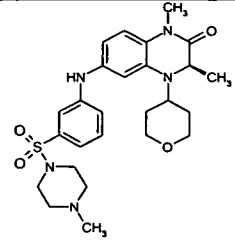
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		[2,3-b] 吡 啶-2(1H)- 酮		4.26 (q, 1H) ; 4.30 (d, 2H) ; 4.52 (tt, 1H) ; 6.30 (d, 1H) ; 7.32 (d, 1H) ; 7.39 (d, 1H) ; 7.57 (dd, 1H) ; 7.70 (br. t, 1H) ; 8.34 (d, 1H) ; 9.29 (s, 1H).
57		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基- 6-({3-[(1-甲基六 吡啶-4-基)胺磺 基]苯基}-胺基)-2- 側氧基-2,3-二氫-吡 啶并 [2,3-b] 吡 啶- 4(1H)-基]六氫吡啶- 1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，中 間體 92，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.05 (d, 3H) ; 1.38 (d, 2H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.51 (d, 3H) ; 1.55 - 1.64 (m, 2H) ; 1.75 (bs, 4H) ; 1.93 - 2.01 (m, 1H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.57 (d, 2H) ; 2.80 - 2.98 (m, 3H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.96 - 4.10 (m, 2H) ; 4.20 (d, 1H) ; 4.41 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.23 (br. d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.42 (t, 1H) ; 7.59 (d, 1H) ; 7.79 (dd, 1H) ; 8.04 (t, 1H) ; 9.13 (s, 1H).
58		3-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基 -2-側氧基-4-(四氫- 2H- 吡 喃 -4- 基)- 1,2,3,4-四氫吡啶并 [2,3-b]吡 啶-6-基]胺 基]-苯磺醯胺	中間體 10，胺 5，一般 合成方 法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.53 - 1.60 (m, 1H) ; 1.67 - 1.79 (m, 1H) ; 1.80 - 1.97 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.48 - 3.56 (m, 2H) ; 3.86 - 3.94 (m, 2H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.47 (tt, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.23 - 7.30 (m, 4H) ; 7.37 - 7.43 (m, 1H) ; 7.86 (dd,

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				1H) ; 7.98 (t, 1H) ; 9.15 (s, 1H).
59		4-[(3 <i>R</i> )-6-[(3-{[2-(二甲基胺基)乙基]-胺磺醯基}苯基)胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并 [2,3- <i>b</i> ] 吡 咩-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，中 間體 94，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.05 (d, 3H) ; 1.21 - 1.32 (m, 1H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.47 - 1.63 (m, 2H) ; 1.63 - 1.75 (m, 1H) ; 1.93 - 2.00 (m, 1H) ; 2.04 (s, 7H) ; 2.22 (t, 2H) ; 2.77 - 2.84 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.97 - 4.10 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.42 (tt, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.34 - 7.40 (m, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.81 (br. d, 1H) ; 8.02 (br. s, 1H) ; 9.15 (s, 1H).
60		4-[(3 <i>R</i> )-6-[[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基]-胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并 [2,3- <i>b</i> ] 吡 咩-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，中 間體 103，一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.05 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.51 - 1.73 (m, 5H) ; 1.82 - 1.90 (m, 4H) ; 1.91 - 2.00 (m, 1H) ; 2.80 - 3.00 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.64 (s, 4H) ; 3.96 - 4.11 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.40 (br. t, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.18 (br. d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.51 (t, 1H) ; 7.94 - 8.00 (m, 2H) ; 9.22 - 9.27 (m, 1H).

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
61		4-[(3R)-6-{{3-(二甲胺基)-苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，胺 2，一般 合成方 法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.04 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.52 - 1.75 (m, 3H) ; 1.97 (d, 1H) ; 2.60 (s, 6H) ; 2.78 - 3.01 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.05 (bs, 2H) ; 4.20 (q, J=6.53Hz, 1H) ; 4.39 (t, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.13 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.49 (t, 1H) ; 7.85 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 9.23 (s, 1H).
62		4-[(3R)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，中 間體 110，一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.05 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.49 - 1.80 (m, 3H) ; 1.90 - 2.05 (m, 1H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.34 (bs, 4H) ; 2.86 (bs, 6H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.96 - 4.13 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.38 (br. t, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.49 (t, 1H) ; 7.84 (br. s, 1H) ; 8.01 (br. d, 1H) ; 9.23 (s, 1H).
63		5-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-2-甲基苯磺醯	中間體 10，胺 12，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.07 (d, 3H) ; 1.53 - 1.61 (m, 1H) ; 1.67 - 1.79 (m, 1H) ; 1.81 - 1.90 (m, 1H) ; 1.90 - 1.98 (m, 1H) ; 2.50 - 2.54 (m, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.46 -

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		胺		3.56 (m, 2H) ; 3.87 - 3.98 (m, 2H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.46 (tt, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 7.18 - 7.22 (m, 3H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.89 (dd, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 9.00 (s, 1H).
64		1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-6-{{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 77, 胺 6, 一般 合成方 法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.30 (d, 3H) ; 2.33 (s, 3H) ; 2.63 - 2.87 (m, 4H) ; 3.33 (s, 3H) ; 3.60 (t, 4H) ; 4.55 (q, 1H) ; 6.42 (d, 1H) ; 7.01 - 7.11 (m, 3H) ; 7.15 (d, 1H) ; 7.19 (s, 1H) ; 7.33 (t, 1H) ; 7.37 (br. s, 1H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 9.30 (s, 1H).
65		3-{{[1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺	中間體 77, 中 間體 92, 一 般合成 方法B	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.28 (d, 3H) ; 2.11 (s, 3H) ; 2.31 (s, 7H) ; 2.79 (d, 4H) ; 3.29 (s, 3H) ; 4.54 (d, 1H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.97 - 7.08 (m, 3H) ; 7.10 - 7.20 (m, 2H) ; 7.28 - 7.37 (m, 2H) ; 7.43 (d, 1H) ; 7.96 (d, 1H) ; 9.27 (s, 1H).
66		4-((3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-6-((3-((2,2,2-三氟乙基)-六氫吡啶-1-基]磺醯	中間體 52, 中 間體 108, 一	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.06 (d, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.51 - 1.66 (m, 2H) ; 1.67 - 1.80 (m, 1H) ; 1.92 - 2.06 (m,

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基}-苯基)胺基]-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	般合成方法B	1H) ; 2.61 - 2.77 (m, 4H) ; 2.80 - 3.02 (m, 6H) ; 3.14 - 3.26 (m, 5H) ; 3.99 - 4.14 (m, 2H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.40 (br. t, 1H) ; 6.29 (d, 1H) ; 7.13 (d, 1H) ; 7.31 (d, 1H) ; 7.51 (s, 1H) ; 7.85 (br. s, 1H) ; 8.05 (br. d, 1H) ; 9.25 (s, 1H).
67		4-{4-[1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]苯基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 84，中間體 110，一般合成方法B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.28 (d, 3H) ; 1.44 (s, 10H) ; 2.13 (d, 6H) ; 3.13 - 3.19 (m, 4H) ; 3.29 (s, 3H) ; 3.48 - 3.54 (m, 4H) ; 4.45 (q, 1H) ; 6.30 (d, 1H) ; 6.78 (ddd, 1H) ; 6.82 (ddd, 1H) ; 6.89 (t, 1H) ; 6.99 - 7.03 (m, 2H) ; 7.03 - 7.08 (m, 2H) ; 7.19 - 7.27 (m, 3H) ; 7.29 (br. s, 1H) ; 7.37 (d, 1H) ; 7.93 - 7.98 (m, 1H) ; 9.22 (s, 1H).
68		4-[(2R)-7-{[3-(二甲基胺磺醯基)-苯基]胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 52，胺 2，一般合成方法B	(300 MHz, CDCl3): $\delta$ = 1.20 (d, 3H) ; 1.49 (s, 9H) ; 1.53 - 1.83 (m, 5H) ; 1.94 - 2.03 (m, 1H) ; 2.76 (s, 9H) ; 3.45 - 3.58 (m, 1H) ; 4.14 (q, 1H) ; 4.18 - 4.34 (m, 3H) ; 6.81 (d, 2H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.19 (s, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.41 (d, 1H) ; 7.44 (s, 1H).

實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
69		3-[[3-( <i>(3R)</i> -4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基)- <i>N,N</i> -二甲基-苯磺醯胺	中間體 86，胺 2，一般 合成方 法B	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.19 (d, 3H); 2.72 - 2.76 (m, 6H); 3.43 (s, 3H); 4.06 (q, 1H); 4.18 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 5.80 (bs, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.17 - 7.27 (m, 2H); 7.30 - 7.40 (m, 6H).
70		4-[[2-[[3-(二甲基胺磺醯基)-苄基](甲基)胺基]-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 88，胺 3，一般 合成方 法B	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.14 (d, 3H); 1.48 (s, 9H); 1.58 - 1.75 (m, 4H); 1.87 - 1.98 (m, 1H); 2.71 - 2.77 (m, 7H); 3.37 (s, 3H); 3.40 (s, 3H); 3.41 - 3.49 (m, 1H); 4.07 - 4.15 (m, 1H); 4.15 - 4.32 (m, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.71 - 6.76 (m, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.32 - 7.40 (m, 1H).
71		( <i>(3R)</i> )-1,3-二甲基-6-((3-[[4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苄基]-胺基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	中間體 14，中 間體 110，一 般合成 方法B	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.97 (d, 3H); 1.54 - 1.61 (m, 1H); 1.63 - 1.80 (m, 2H); 1.81 - 1.88 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.35 (t, 4H); 2.88 (bs, 4H); 3.24 (s, 3H); 3.36 - 3.43 (m, 2H); 3.60 (tt, 1H); 3.85 - 3.96 (m, 2H); 4.06 (q, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.72 (d,

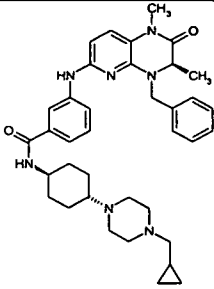
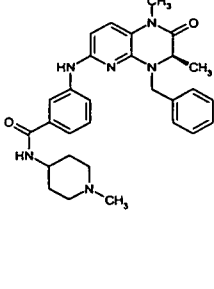


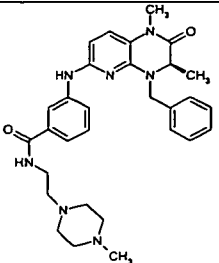
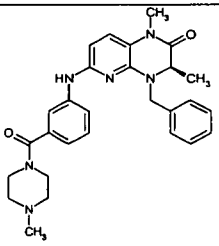
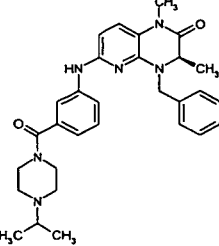
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				1H) ; 7.00 - 7.04 (m, 2H) ; 7.24 (dd, 1H) ; 7.29 (t, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 8.46 (s, 1H).

表3：

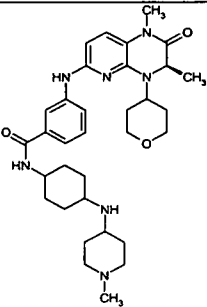
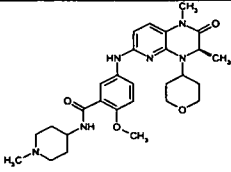
根據實例1中所闡述之一般合成方法A自各別中間體及胺(表1)來

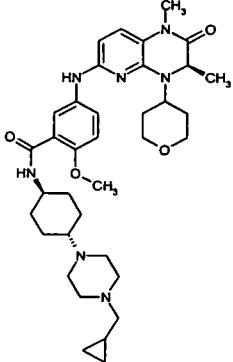
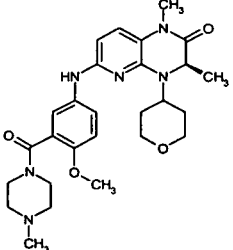
製備下列實例：

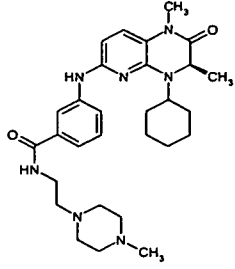
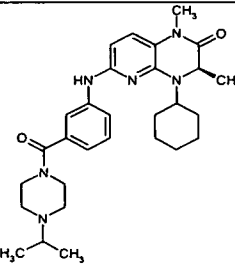
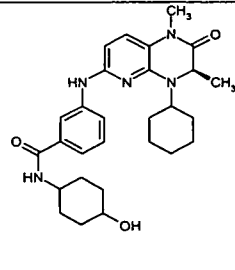
實例	結構	名稱	中間體/ 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
72		3-[[[(3R)-4- 苄基-1,3-二甲基-2- 側 氧 基 - 1,2,3,4- 四 氫 吡 啶 并 [2,3-b] 吡 啶-6-基]胺基}-N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺	中間體 43, 胺 13	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.01 - 0.06 (m, 2H) ; 0.40 - 0.46 (m, 2H) ; 0.72 - 0.84 (m, 1H) ; 1.10 (d, 3H) ; 1.15 - 1.29 (m, 4H) ; 1.69 - 1.82 (m, 4H) ; 2.03 - 2.09 (m, 1H) ; 2.12 (d, 2H) ; 2.40 (bs, 4H) ; 2.47 (bs, 4H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.55 - 3.67 (m, 1H) ; 3.93 (q, 1H) ; 4.23 (d, 1H) ; 5.26 (d, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.14 - 7.21 (m, 2H) ; 7.23 - 7.37 (m, 6H) ; 7.56 (dt, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.91 (s, 1H).
73		3-[[[(3R)-4- 苄基-1,3-二甲基-2- 側 氧 基 - 1,2,3,4- 四 氫 吡 啶 并 [2,3-b] 吡 啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫	中間體 43, 胺 14	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.11 (d, 3H) ; 1.42 - 1.57 (m, 2H) ; 1.58 - 1.70 (m, 2H) ; 1.83 - 1.94 (m, 2H) ; 2.13 (s, 3H) ; 2.65 - 2.74 (m, 2H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.60 - 3.69 (m, 1H) ; 3.97 (q, 1H) ; 4.24 (d, 1H) ; 5.24 (d, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.12 -

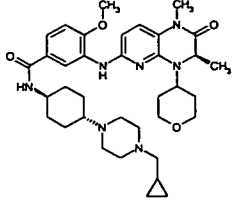
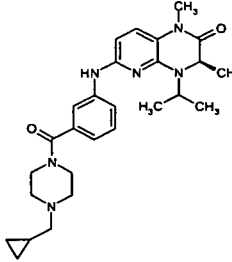
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		吡啶-4-基)苯 甲醯胺		7.36 (m, 8H) ; 7.61 (dt, 1H) ; 8.03 (br. s, 1H) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H).
74		3-{{(3 <i>R</i> )-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基}胺基}- <i>N</i> -[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺	中間體 43, 胺 15	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.11 (d, 3H) ; 2.12 (s, 3H) ; 2.19 - 2.32 (m, 4H) ; 2.37 (t, 5H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.25 - 3.31 (m, 3H) ; 3.98 (q, 1H) ; 4.25 (d, 1H) ; 5.26 (d, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.14 - 7.21 (m, 2H) ; 7.21 - 7.37 (m, 6H) ; 7.62 (dt, 1H) ; 8.02 - 8.05 (m, 1H) ; 8.18 (t, 1H) ; 8.91 (s, 1H).
75		(3 <i>R</i> )-4-苄基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	中間體 43, 胺 16	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.08 - 1.13 (m, 3H) ; 2.09 - 2.12 (m, 3H) ; 2.14 - 2.28 (m, 4H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.24 - 3.31 (m, 2H) ; 3.40 - 3.55 (m, 2H) ; 3.97 (q, 1H) ; 4.25 (d, 1H) ; 5.20 (d, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 6.72 (br. d, 1H) ; 7.16 (t, 1H) ; 7.22 - 7.29 (m, 2H) ; 7.31 - 7.35 (m, 4H) ; 7.46 (dd, 1H) ; 7.66 (t, 1H) ; 8.92 (s, 1H).
76		(3 <i>R</i> )-4-苄基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}-胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-	中間體 43, 胺 17	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.92 (d, 6H) ; 1.11 (d, 3H) ; 2.25 - 2.43 (m, 4H) ; 2.50 - 2.54 (m, 1H) ; 2.55 - 2.63 (m, 1H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.24 - 3.29 (m, 1H) ; 3.36 - 3.59 (m, 2H) ; 3.99 (q, 1H) ; 4.26 (d, 1H) ; 5.20 (d, 1H) ; 6.25 (d,

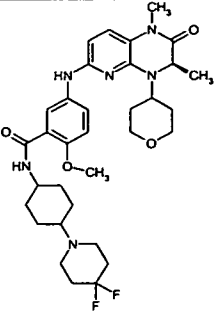
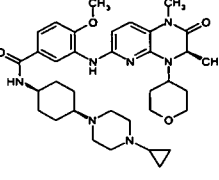
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		b] 吡 咩-2(1H)- 酮		1H) ; 6.72 (br. d, 1H) ; 7.15 (t, 1H) ; 7.20 - 7.36 (m, 6H) ; 7.49 (dd, 1H) ; 7.60 (t, 1H) ; 8.91 (s, 1H).
77		(3R)-4-異丙基- 1,3-二甲基-6- ({3-[(4-甲基六 氫吡咩-1-基) 羰基]苯基}-胺 基)-3,4-二氫- 吡咩并[2,3-b] 吡咩-2(1H)-酮	中間體 35, 胺 17	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.08 (d, 3H) ; 1.23 (d, 3H) ; 1.29 (d, 3H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.19 - 2.39 (m, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.34 (d, 2H) ; 3.49 - 3.66 (m, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.57 (spt, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.25 (t, 2H) ; 7.46 (dd, 1H) ; 7.92 (t, 1H) ; 8.92 (s, 1H).
78		4-[(3R)-1,3-二 甲基-6-({3-[(4- 甲基六氫吡咩- 1-基)羰基]苯 基}-胺基)-2-側 氧基-2,3-二氫 吡咩并[2,3-b] 吡咩-4(1H)-基] 六氫吡咩-1-甲 酸第三丁基酯	中間體 54, 胺 16	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.05 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.45 - 1.64 (m, 2H) ; 1.64 - 1.81 (m, 1H) ; 1.90 - 2.00 (m, 1H) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.29 (bs, 4H) ; 2.66 - 2.90 (m, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.35 (bs, 2H) ; 3.56 (bs, 2H) ; 4.06 (bs, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.36 (br. t, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 6.76 (d, 1H) ; 7.22 - 7.29 (m, 2H) ; 7.41 (br. d, 1H) ; 7.97 (br. s, 1H) ; 8.99 (s, 1H).
79		N-{反式-4-[4- (環丙基甲基) 六氫吡咩-1- 基]環己基}-3- {[(3R)-4-異丙	中間體 35, 胺 13	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.00 - 0.07 (m, 2H) ; 0.40 - 0.45 (m, 2H) ; 0.72 - 0.84 (m, 1H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.22 (d, 3H) ; 1.26 - 1.39 (m, 6H) ; 2.12 (d, 2H) ; 2.14 -

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基} 苯甲醯胺		2.22 (m, 1H) ; 2.33 - 2.45 (m, 3H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.62 - 3.73 (m, 1H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.61 (spt, 1H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.20 - 7.27 (m, 3H) ; 7.72 (dt, 1H) ; 8.01 (br. s, 1H) ; 8.04 (d, 1H) ; 8.86 (s, 1H).
80		3-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]環己基} 苯甲醯胺	中間體 18，中 間體 118	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0.95 - 1.04 (m, 1H) ; 1.07 (d, 3H) ; 1.11 - 1.41 (m, 4H) ; 1.42 - 1.64 (m, 3H) ; 1.71 (d, 3H) ; 1.84 (t, 8H) ; 2.10 (s, 3H) ; 2.67 (d, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.38 - 3.53 (m, 4H) ; 3.60 - 3.77 (m, 1H) ; 3.90 (br. d, 2H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.43 (br. t, 1H) ; 6.23 (d, 1H) ; 7.25 (d, 3H) ; 7.71 - 7.78 (m, 1H) ; 7.96 (br. s, 1H) ; 8.08 (br. d, 1H) ; 8.93 (s, 1H).
81		5-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-2-甲氧基- <i>N</i> -(1-甲基六氫吡啶-4-基) 苯甲醯胺	中間體 79，胺 14	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.06 (d, 3H) ; 1.55 (d, 2H) ; 1.62 - 1.75 (m, 1H) ; 1.83 (d, 3H) ; 1.87 - 1.94 (m, 1H) ; 2.08 - 2.17 (m, 2H) ; 2.20 (s, 3H) ; 2.63 - 2.74 (m, 2H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.37 - 3.53 (m, 4H) ; 3.84 (s, 3H) ; 3.88 (bs, 2H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.44 (tt, 1H) ; 6.16 (d, 1H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.63 (dd, 1H) ; 7.99 - 8.04 (m, 2H) ; 8.71 (s, 1H).

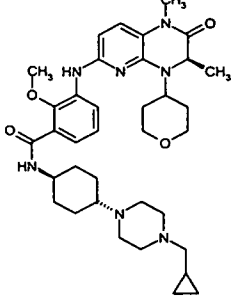
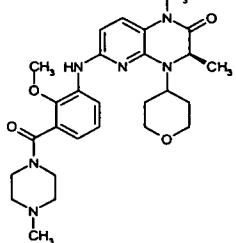
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
82		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-5-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺	中間體 79，胺 13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.01 - 0.08 (m, 2H) ; 0.40 - 0.48 (m, 2H) ; 0.80 (bs, 1H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.23 - 1.35 (m, 4H) ; 1.52 - 1.59 (m, 1H) ; 1.62 - 1.75 (m, 1H) ; 1.79 - 1.90 (m, 3H) ; 1.93 (d, 2H) ; 2.16 (d, 2H) ; 2.19 - 2.28 (m, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.35 - 3.53 (m, 4H) ; 3.54 - 3.74 (m, 8H) ; 3.83 (s, 3H) ; 3.89 (dd, 2H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.43 (tt, 1H) ; 6.15 (d, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.64 (dd, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 8.70 (s, 1H).
83		(3 <i>R</i> )-6-({4-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}-胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	中間體 79，胺 16	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.06 (d, 3H) ; 1.51 - 1.59 (m, 1H) ; 1.67 - 1.80 (m, 1H) ; 1.81 - 1.92 (m, 2H) ; 2.15 - 2.19 (m, 4H) ; 2.23 - 2.36 (m, 3H) ; 3.11 - 3.15 (m, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.41 - 3.48 (m, 3H) ; 3.54 - 3.63 (m, 2H) ; 3.73 (s, 3H) ; 3.88 - 3.98 (m, 2H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.41 (tt, 1H) ; 6.17 (d, 1H) ; 6.96 (d, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.38 - 7.48 (m, 1H) ; 7.64 - 7.70 (m, 1H) ; 8.69 (s, 1H).

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
84		3-[[ <i>(3R)</i> -4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺	中間體 30, 胺 15	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.06 (d, 3H); 1.09 - 1.51 (m, 5H); 1.54 - 1.68 (m, 3H); 1.75 (d, 2H); 1.99 (bs, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.29 (bs, 4H); 2.38 - 2.46 (m, 5H); 3.19 (s, 3H); 3.34 (bs, 2H); 4.15 - 4.29 (m, 2H); 6.20 (d, 1H); 7.18 - 7.29 (m, 3H); 7.82 (br. d, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.91 (s, 1H).
85		( <i>3R</i> )-4-環己基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)胺基]苯基}-胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	中間體 30, 胺 17	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.95 (d, 6H); 1.06 (d, 3H); 1.10 - 1.24 (m, 1H); 1.27 - 1.51 (m, 3H); 1.60 (d, 3H); 1.77 (bs, 2H); 1.96 - 2.04 (m, 1H); 2.33 - 2.47 (m, 4H); 2.66 (spt, 1H); 3.19 (s, 3H); 3.31 - 3.41 (m, 2H); 3.48 - 3.64 (m, 2H); 4.17 - 4.26 (m, 2H); 6.21 (d, 1H); 6.76 (br. d, 1H); 7.21 - 7.26 (m, 2H); 7.57 (dd, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.92 (s, 1H).
86		3-[[ <i>(3R)</i> -4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基]- <i>N</i> -(4-羥基環己	中間體 30, 胺 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.12 - 1.28 (m, 3H); 1.28 - 1.46 (m, 5H); 1.54 - 1.70 (m, 3H); 1.72 - 1.87 (m, 6H); 1.97 - 2.05 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.32 - 3.41 (m, 1H); 3.61 - 3.74 (m, 1H); 4.16 - 4.24 (m, 2H); 4.52 (d, 1H); 6.20 (s, 1H).

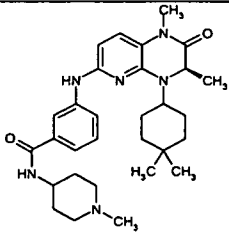
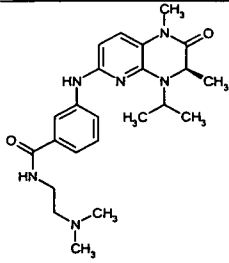
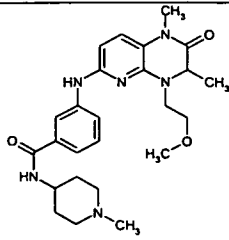
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基)-苯甲醯胺		(d, 1H) ; 7.19 - 7.26 (m, 3H) ; 7.84 - 7.90 (m, 2H) ; 8.02 (d, 1H) ; 8.88 (s, 1H).
87		N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺	中間體 20, 胺 13	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.22 - 0.27 (m, 2H) ; 0.34 - 0.39 (m, 2H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.21 - 1.39 (m, 5H) ; 1.47 - 1.64 (m, 4H) ; 1.73 - 1.89 (m, 7H) ; 2.12 - 2.22 (m, 1H) ; 2.43 (bs, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.21 - 3.27 (m, 2H) ; 3.39 - 3.47 (m, 1H) ; 3.62 - 3.71 (m, 1H) ; 3.75 (d, 1H) ; 3.79 - 3.85 (m, 1H) ; 3.88 (s, 3H) ; 4.18 (q, 1H) ; 4.42 (t, 1H) ; 6.43 (d, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 7.23 (d, 1H) ; 7.36 (dd, 1H) ; 7.86 (s, 1H) ; 7.94 (d, 1H) ; 8.51 (d, 1H).
88		(3R)-6-[(3-{[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)胺基]-4-異丙基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	中間體 35, 胺 22	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.05 (d, 2H) ; 0.41 - 0.47 (m, 2H) ; 0.75 - 0.87 (m, 1H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.23 (d, 3H) ; 1.29 (d, 3H) ; 1.43 - 1.54 (m, 1H) ; 2.19 (d, 2H) ; 2.28 - 2.45 (m, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.49 - 3.69 (m, 3H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.57 (spt, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 6.75 (br. d, 1H) ; 7.22 - 7.28 (m, 2H) ; 7.47 (dd, 1H) ; 7.91 (br. s, 1H) ; 8.92 (s, 1H).

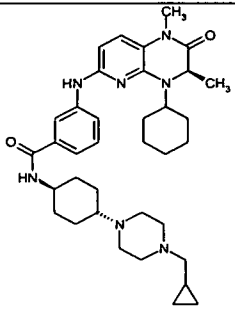
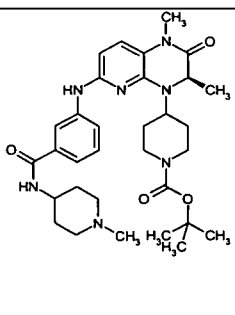
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
89		<p><i>N</i>-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基]-5-[(3<i>R</i>)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-<i>b</i>]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺</p>	<p>中間體 79，中間體 120</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 1.22 - 1.44 (m, 2H) ; 1.48 - 1.63 (m, 5H) ; 1.65 - 1.84 (m, 4H) ; 1.86 - 1.99 (m, 6H) ; 2.38 - 2.45 (m, 1H) ; 2.56 - 2.64 (m, 4H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.36 - 3.57 (m, 2H) ; 3.65 - 3.74 (m, 1H*) ; 3.83 (s, 1H) ; 3.85 - 3.92 (m, 4H) ; 4.01 - 4.10 (m, 1H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.38 - 4.50 (m, 1H) ; 6.15 (d, 1H*) ; 6.16 (d, 1H) ; 7.00 (d, 1H*) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H*) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.63 (dd, 1H*) ; 7.92 (d, 1H*) ; 7.98 (d, 1H*) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.17 (d, 1H) ; 8.70 (s, 1H*) ; 8.72 (s, 1H) ; 非對映異構體(2:1), *)尼本非對映異構體 (Nebendiastereomer)。</p>
90		<p><i>N</i>-[順式-4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己基]-3-[(3<i>R</i>)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-<i>b</i>]吡啶-6-基]胺</p>	<p>中間體 20，中間體 122</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 0.23 - 0.28 (m, 2H) ; 0.34 - 0.41 (m, 2H) ; 1.04 - 1.08 (m, 3H) ; 1.10 (s, 2H) ; 1.12 - 1.66 (m, 9H) ; 1.68 - 1.89 (m, 7H) ; 2.06 - 2.12 (m, 1H) ; 2.35 - 2.43 (m, 3H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.22 - 3.28 (m, 2H) ; 3.39 - 3.50 (m, 1H) ; 3.72 - 3.78 (m, 1H) ; 3.79 - 3.85 (m, 1H) ; 3.88 (s, 3H) ; 4.18 (q, 1H) ; 4.43 (tt,</p>

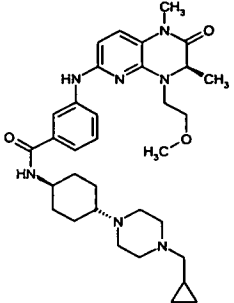
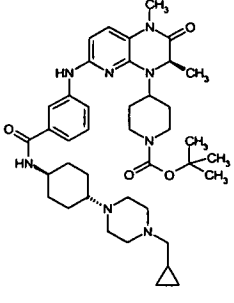
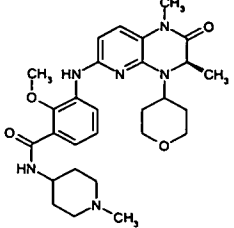


實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基}-4-甲氧基 苯甲醯胺		1H) ; 6.44 (d, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 7.23 (d, 1H) ; 7.40 (dd, 1H) ; 7.84 - 7.87 (m, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.53 (d, 1H).
91		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺	中間體 81, 胺 13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.05 (q, 2H) ; 0.41 - 0.46 (m, 2H) ; 0.75 - 0.84 (m, 1H) ; 1.08 (d, 3H) ; 1.23 - 1.36 (m, 4H) ; 1.59 (br. d, 1H) ; 1.69 - 1.98 (m, 7H) ; 2.15 (d, 2H) ; 2.19 (d, 1H) ; 2.44 (bs, 3H) ; 2.53 (bs, 1H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.32 - 3.46 (m, 5H) ; 3.52 (bs, 2H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.91 - 4.01 (m, 2H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.33 (tt, 1H) ; 6.55 (d, 1H) ; 6.93 (dd, 1H) ; 7.04 (t, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.35 (dd, 1H).
92		(3 <i>R</i> )-6-({2-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}-胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	中間體 81, 胺 16	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.60 (d, 1H) ; 1.70 - 1.83 (m, 1H) ; 1.88 - 2.00 (m, 2H) ; 2.40 (s, 3H) ; 2.52 - 2.59 (m, 2H) ; 2.60 - 2.72 (m, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.27 (bs, 2H) ; 3.33 - 3.49 (m, 4H) ; 3.67 - 3.76 (m, 5H) ; 3.97 (bs, 2H) ; 4.23 (q, 1H) ; 4.35 (bs, 1H) ; 6.57 (d, 1H) ; 6.71 (dd, 1H) ; 7.06 (t, 1H) ; 7.23 - 7.29 (m, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 8.39 (dd, 1H).

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
93		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-{(3 <i>R</i> )-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺	中間體 74, 胺 13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.01 - 0.06 (m, 2H) ; 0.40 - 0.46 (m, 2H) ; 0.73 - 0.86 (m, 2H) ; 0.87 - 1.17 (m, 2H) ; 1.18 - 1.38 (m, 10H) ; 1.83 (bs, 4H) ; 2.12 (d, 2H) ; 2.13 - 2.22 (m, 1H) ; 2.33 - 2.47 (m, 6H) ; 3.60 - 3.73 (m, 1H) ; 4.49 (d, 1H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.89 (t, 1H) ; 7.14 (br. d, 1H) ; 7.22 (t, 2H) ; 7.34 - 7.40 (m, 3H) ; 7.43 (s, 1H) ; 7.58 (dd, 1H) ; 8.91 (s, 1H).
94		3-{(3 <i>R</i> )-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	中間體 35, 胺 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.22 (d, 3H) ; 1.28 (d, 3H) ; 1.51 - 1.63 (m, 2H) ; 1.75 (d, 2H) ; 2.02 (t, 2H) ; 2.19 (s, 3H) ; 2.80 (d, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.66 - 3.76 (m, 1H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.62 (spt, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 7.20 - 7.28 (m, 3H) ; 7.72 (dt, 1H) ; 8.03 (br. s, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.87 (s, 1H).
95		3-{(3 <i>R</i> )-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫	中間體 30, 胺 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.06 (d, 3H) ; 1.09 - 1.23 (m, 1H) ; 1.28 - 1.48 (m, 3H) ; 1.50 - 1.66 (m, 5H) ; 1.67 - 1.81 (m, 4H) ; 1.86 - 1.96 (m, 2H) ; 2.01 (d, 1H) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.76 (s, 1H) ; 2.73 (s, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.63 - 3.75 (m,

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		吡啶-4-基) 苯 甲醯胺		1H) ; 4.15 - 4.26 (m, 2H) ; 6.20 (d, 1H) ; 7.18 - 7.28 (m, 3H) ; 7.82 - 7.92 (m, 2H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.89 (s, 1H).
96		3-[[[(3R)-4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基) 苯甲醯胺	中間體 57, 中 間體 124, 一般合 成方法 B	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.93 (d, 6H) ; 1.07 (d, 3H) ; 1.35 (bs, 1H) ; 1.40 (bs, 4H) ; 1.45 (bs, 1H) ; 1.49 - 1.65 (m, 3H) ; 1.68 - 1.85 (m, 4H) ; 1.90 (t, 2H) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.76 (s, 1H) ; 2.73 (s, 1H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.65 - 3.78 (m, 1H) ; 4.15 - 4.29 (m, 2H) ; 6.20 (d, 1H) ; 7.18 - 7.28 (m, 3H) ; 7.78 (dt, 1H) ; 7.92 - 7.98 (m, 1H) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.88 (s, 1H).
97		N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[[[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基} 苯甲醯胺	中間體 35, 胺 19	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.08 (d, 3H) ; 1.22 (d, 3H) ; 1.29 (d, 3H) ; 2.20 (s, 6H) ; 2.43 (t, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.30 - 3.37 (m, 2H) ; 4.22 (d, 1H) ; 4.65 (spt, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 7.19 - 7.29 (m, 3H) ; 7.71 (d, 1H) ; 8.09 (br. s, 1H) ; 8.15 - 8.23 (m, 1H) ; 8.88 (s, 1H).
98		3-[[[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡	中間體 49, 胺 14	(300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.13 (d, 3H) ; 1.49 - 1.64 (m, 2H) ; 1.67 - 1.80 (m, 2H) ; 1.86 - 2.00 (m, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.75 (d, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.23 -

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫 吡啶-4-基) 苯 甲醯胺		3.28 (m, 1H) ; 3.50 - 3.60 (m, 2H) ; 3.62 - 3.78 (m, 1H) ; 4.04 - 4.20 (m, 2H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.18 - 7.28 (m, 3H) ; 7.65 - 7.72 (m, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 8.09 (d, 1H) ; 8.88 (s, 1H).
99		3-((3 <i>R</i> )-4-環 己基-1,3-二甲 基-2-側氧基- 1,2,3,4-四氫吡 啶并[2,3- <i>b</i> ]吡 啶-6-基]胺基)- <i>N</i> -{反式-4-[4- (環丙基-甲基) 六氫吡啶-1- 基]環己基} 苯 甲醯胺	中間體 30, 胺 13	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = -0.01 - 0.08 (m, 2H) ; 0.37 - 0.47 (m, 2H) ; 0.71 - 0.84 (m, 1H) ; 1.06 (d, 3H) ; 1.19 - 1.38 (m, 8H) ; 1.52 - 1.68 (m, 3H) ; 1.69 - 1.92 (m, 6H) ; 2.00 (t, 2H) ; 2.11 (d, 2H) ; 2.39 (bs, 4H) ; 2.53 (s, 4H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.67 (d, 1H) ; 4.20 (q, 2H) ; 6.20 (d, 1H) ; 7.18 - 7.26 (m, 3H) ; 7.82 - 7.92 (m, 2H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H).
100		4-((3 <i>R</i> )-1,3-二 甲基-6-((3-[(1- 甲基六氫吡啶- 4-基) 胺甲醯 基] 苯基)-胺 基)-2-側氧基- 2,3-二氫吡啶 并[2,3- <i>b</i> ]吡 啶-4(1 <i>H</i> )-基]六氫 吡啶-1-甲酸第 三丁基酯	中間體 54, 胺 14	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.04 (d, 3H) ; 1.40 (s, 9H) ; 1.46 - 1.63 (m, 4H) ; 1.65 - 1.78 (m, 3H) ; 1.83 - 2.01 (m, 3H) ; 2.13 (s, 3H) ; 2.75 (s, 2H) ; 2.71 (s, 2H) ; 2.88 (bs, 1H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.59 - 3.76 (m, 1H) ; 4.00 (bs, 2H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.38 (t, 1H) ; 6.23 (d, 1H) ; 7.19 - 7.29 (m, 3H) ; 7.57 (d, 1H) ; 8.09 - 8.19 (m, 2H) ; 8.94 (s, 1H).

實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
101		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[ <i>(3R)</i> -4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺	中間體 49, 胺 13	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.04 (q, 2H) ; 0.38 - 0.48 (m, 2H) ; 0.72 - 0.87 (m, 2H) ; 1.12 (d, 3H) ; 1.20 - 1.43 (m, 5H) ; 1.74 - 1.96 (m, 4H) ; 2.12 (d, 2H) ; 2.18 (bs, 2H) ; 2.40 (bs, 4H) ; 3.17 - 3.23 (m, 6H) ; 3.23 - 3.30 (m, 2H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.69 (bs, 1H) ; 4.03 - 4.11 (m, 1H) ; 4.16 (q, 1H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.17 - 7.29 (m, 3H) ; 7.69 (dt, 1H) ; 8.03 (br. s, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H).
102		4-[[ <i>(3R)</i> -6-[[3-(反式-4-[4-(環丙基-甲基)六氫吡啶-1-基]環己基]胺磺醯基)苯基]胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	中間體 54, 胺 13	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = -0.01 - 0.07 (m, 3H) ; 0.44 (bs, 3H) ; 0.71 - 0.86 (m, 2H) ; 1.04 (d, 3H) ; 1.13 - 1.36 (m, 7H) ; 1.40 (s, 9H) ; 1.45 - 1.70 (m, 4H) ; 1.76 - 1.89 (m, 6H) ; 1.90 - 2.01 (m, 2H) ; 2.11 (d, 3H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.58 - 3.73 (m, 1H) ; 3.94 - 4.10 (m, 2H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.38 (br. t, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 7.20 - 7.30 (m, 3H) ; 7.53 - 7.60 (m, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.14 (br. s, 1H) ; 8.90 - 8.97 (m, 1H).
103		3-[[ <i>(3R)</i> -1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-	中間體 81, 胺 14	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.08 (d, 3H) ; 1.60 (d, 1H) ; 1.65 - 1.80 (m, 3H) ; 1.87 - 2.02 (m, 4H) ; 2.63 (s, 3H) ; 2.89 (bs, 2H) ; 3.20

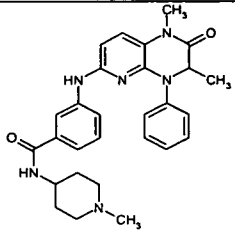
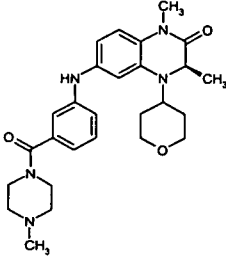
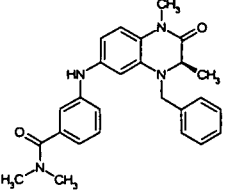
實例	結構	名稱	中間體 / 胺	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)胺基}-2-甲氧基-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺		(s, 3H) ; 3.24 (d, 2H) ; 3.34 - 3.46 (m, 4H) ; 3.72 (s, 3H) ; 3.92 - 4.01 (m, 3H) ; 4.22 (q, 1H) ; 4.34 (tt, 1H) ; 6.56 (d, 1H) ; 6.91 (dd, 1H) ; 7.06 (t, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.27 (d, 1H) ; 8.38 (dd, 1H).
104		3-[(1,3-二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)胺基]-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	中間體 69，中間體 124，一般合成方法 B	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.27 (d, 3H) ; 1.42 - 1.64 (m, 2H) ; 1.71 (d, 2H) ; 1.91 (t, 2H) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.74 (d, 2H) ; 3.34 (bs, 3H) ; 3.61 - 3.74 (m, 1H) ; 4.54 (q, 1H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.88 (t, 1H) ; 7.10 - 7.22 (m, 2H) ; 7.30 - 7.45 (m, 6H) ; 7.71 (dd, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.96 (s, 1H).

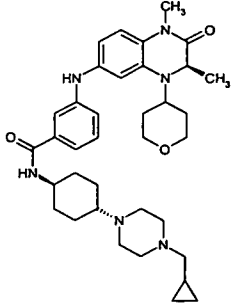
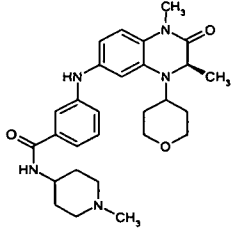
表4：

根據所命名之一般合成方法自各別中間體及胺(表1)來製備下列

實例：

實例	結構	名稱	中間體 / 胺，一般合成方法	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
105		4-[(2R)-7-{[3-(二甲基胺磺醯基)苯基]胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]	中間體 88，胺 21，一般合成方法B	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0.97 (d, 3H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.61 (bs, 3H) ; 1.85 - 1.94 (m, 1H) ; 2.71 - 2.88 (m, 2H) ; 2.94 (bs, 6H) ; 3.24 (s, 3H) ; 3.47 - 3.58

實例	結構	名稱	中間體 / 胺，一 般合成 方法	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯		(m, 1H) ; 3.95 - 4.11 (m, 3H) ; 6.65 (dd, 1H) ; 6.68 (d, 1H) ; 6.75 (br. d, 1H) ; 6.97 - 7.01 (m, 2H) ; 7.03 (dd, 1H) ; 7.25 (t, 1H) ; 8.17 (s, 1H).
106		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	中間體 90，胺 16，一 般合成 方法A	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0.97 (d, 3H) ; 1.54 - 1.88 (m, 5H) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.29 (bs, 4H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.31 - 3.44 (m, 5H) ; 3.83 - 3.96 (m, 3H) ; 4.05 (q, 1H) ; 6.61 - 6.66 (m, 1H) ; 6.67 (s, 1H) ; 6.71 (d, 1H) ; 6.94 - 7.00 (m, 2H) ; 7.01 - 7.07 (m, 1H) ; 7.19 - 7.28 (m, 1H) ; 8.18 (s, 1H).
107		3-{{(3 <i>R</i> )-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}- <i>N,N</i> -二甲基苯甲醯胺	中間體 86，胺 21，一 般合成 方法C	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.17 (d, 3H) ; 1.64 (bs, 1H) ; 3.00 (bs, 3H) ; 3.11 (bs, 3H) ; 3.42 (s, 3H) ; 4.04 (q, 1H) ; 4.16 (d, 1H) ; 4.49 (d, 1H) ; 6.43 (d, 1H) ; 6.61 (dd, 1H) ; 6.79 (dd, 1H) ; 6.86 (d, 1H) ; 6.89 (d, 1H) ; 6.95 (s, 1H) ; 7.13 (t, 1H) ; 7.30 - 7.39 (m, 5H).

實例	結構	名稱	中間體 / 胺，一 般合成 方法	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
108		<p><i>N</i>-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[<i>(3R)</i>-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲醯胺</p>	<p>中間體 90，胺 13，一般合成方法A</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.01 - 0.06 (m, 2H); 0.39 - 0.46 (m, 2H); 0.72 - 0.83 (m, 1H); 0.97 (d, 3H); 1.19 - 1.41 (m, 4H); 1.57 - 1.64 (m, 1H); 1.64 - 1.77 (m, 2H); 1.77 - 1.90 (m, 5H); 2.12 (d, 2H); 2.14 - 2.21 (m, 1H); 2.29 - 2.45 (m, 4H); 3.23 (s, 3H); 3.32 - 3.41 (m, 4H); 3.56 (br. t, 1H); 3.62 - 3.72 (m, 1H); 3.85 - 3.95 (m, 2H); 4.05 (q, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.09 (br. d, 1H); 7.20 (br. d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.50 (br. s, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.14 (s, 1H).</p>
109		<p>3-[[<i>(3R)</i>-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基]-<i>N</i>-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺</p>	<p>中間體 90，胺 14，一般合成方法A</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.97 (d, 3H); 1.60 (d, 4H); 1.67 - 1.90 (m, 5H); 1.90 - 2.02 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.76 (d, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.30 - 3.42 (m, 2H); 3.65 - 3.76 (m, 1H); 3.90 (bs, 2H); 4.05 (q, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.10 (dt, 1H); 7.19 - 7.29 (m, 2H); 7.51 (br.</p>



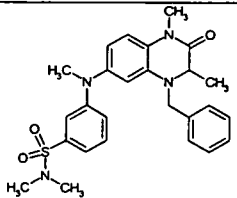
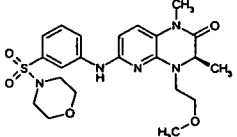
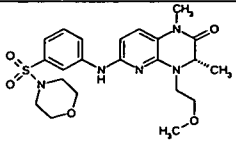
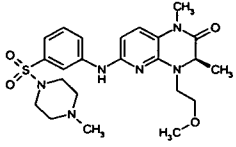
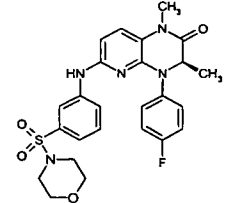
實例	結構	名稱	中間體 / 胺，一般合成方法	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
				s, 1H) ; 8.11 (d, 1H) ; 8.15 (s, 1H).
110		3-[(4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)(甲基)胺基]-N,N-二甲基苯磺醯胺	中間體 86，胺 3，一般合成方法C	(400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ = 1.19 (d, 3H) ; 2.71 (s, 6H) ; 3.25 (s, 3H) ; 3.44 (s, 3H) ; 4.04 (q, 1H) ; 4.13 (d, 1H) ; 4.47 (d, 1H) ; 6.49 (d, 1H) ; 6.68 (dd, 1H) ; 6.87 (ddd, 1H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.14 (br. d, 1H) ; 7.17 (t, 1H) ; 7.22 (t, 1H) ; 7.29 - 7.36 (m, 5H).

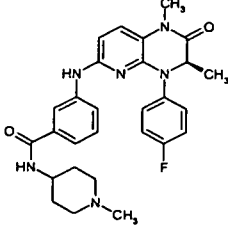
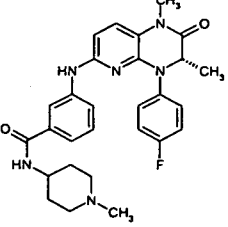
表5：

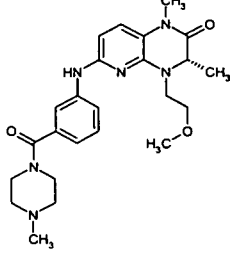
藉由分離相應外消旋實例化合物來獲得下列實例：

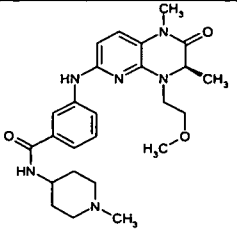
管柱；洗脫劑；流速；溫度：25°C；DAD 996掃描：280 nm。

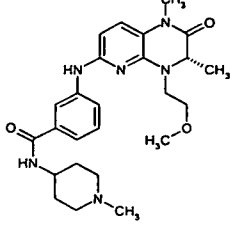
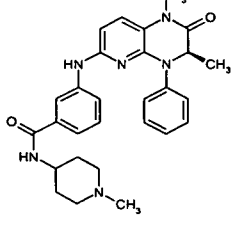
實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
111		(3R)-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮	實例 49	- Chiralpak IA 5 μm 250 × 20 mm ; - 己烷/乙醇/二乙胺，70:30:0.1 - 流速：20 ml/min; - Rt = 8.8-9.9 min 產量：14 mg

實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
112		(3 <i>S</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	實例 49	- Chiralpak IA 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 20 mm ; - 己烷/乙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速：20 ml/min; - $R_t = 5.2-6.7$ min 產量：10 mg
113		(3 <i>R</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({[4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	實例 53	- Chiralpak IA 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/2-丙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速：50 ml/min; - $R_t = 7.8-11.0$ min 產量：55 mg
114		(3 <i>R</i> )-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-{{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	實例 135	- Chiralpak IA 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/2-丙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速：40 ml/min; - $R_t = 15.2-23.5$ min (400 MHz, 25°C, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.29$ (d, 3H) ; 2.75-2.84 (m, 4H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.57.3.65 (m, 4H) ; 4.52 (q, 1H) ; 6.38 (d, 1H) ; 7.01-7.10 (m, 2H) ; 7.26-7.32 (m, 2H) ; 7.36 (t, 1H) ; 7.38-7.44 (m, 3H) ; 7.84-7.88 (m, 1H) ; 9.26 (s,

實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
				1H). 產量： 88 mg
115		3-[[[(3R)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	實例 136	- Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/乙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速： 50 ml/min; - Rt = 13.7-15.3 min (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.26 (d, 3H) ; 1.49 - 1.61 (m, 2H) ; 1.68 - 1.77 (m, 2H) ; 1.91 - 2.02 (m, 2H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.73 - 2.81 (m, 2H) ; 3.28 (s, 3H) ; 3.64 - 3.76 (m, 1H) ; 4.50 (q, 1H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.90 (t, 1H) ; 7.15 (br. d, 1H) ; 7.22 (t, 2H) ; 7.35 - 7.41 (m, 3H) ; 7.44 (t, 1H) ; 7.58 (dd, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.92 (s, 1H). 產量： 26 mg
116		3-[[[(3S)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	實例 136	- Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/乙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速： 50 ml/min; - Rt = 21.2-23.4 min (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.26 (d, 3H) ; 1.49 - 1.61 (m, 2H) ; 1.68 - 1.77 (m, 2H) ; 1.91 - 2.02 (m, 2H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.73 - 2.81

實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
				(m, 2H) ; 3.28 (s, 3H) ; 3.64 - 3.76 (m, 1H) ; 4.50 (q, 1H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.90 (t, 1H) ; 7.15 (br. d, 1H) ; 7.22 (t, 2H) ; 7.35 - 7.41 (m, 3H) ; 7.44 (t, 1H) ; 7.58 (dd, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.92 (s, 1H). 產量： 32 mg
117		(3 <i>R</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	實例 137	- Chiralpak AS-H 5 $\mu$ m 250 $\times$ 20 mm ; - 甲醇/乙醇/二乙胺50:50:0.1 - 流速： 31 ml/min; - Rt = 2.5-4.25 min (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 1.12 (d, 3H) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.21 - 2.37 (m, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.22 - 3.26 (m, 4H) ; 3.33 - 3.41 (m, 2H) ; 3.52 - 3.63 (m, 4H) ; 3.97 - 4.08 (m, 1H) ; 4.12 - 4.19 (m, 2H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.24 - 7.27 (m, 1H) ; 7.54 (dd, 1H) ; 7.69 (s, 1H) ; 8.91 (s, 1H). 產量： 6 mg
118		(3 <i>S</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二	實例 137	- Chiralpak AS-H 5 $\mu$ m 250 $\times$ 20 mm ; - 甲醇/乙醇/二乙胺50:50:0.1 - 流速： 31 ml/min; - Rt = 5.2-9.0 min

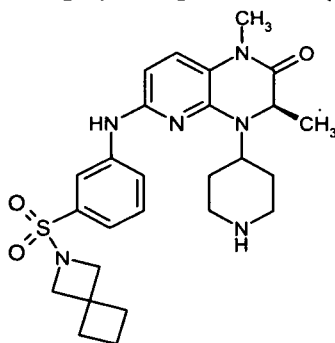
實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
		氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮		(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ = 1.12 (d, 3H) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.21 - 2.37 (m, 4H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.22 - 3.26 (m, 4H) ; 3.33 - 3.41 (m, 2H) ; 3.52 - 3.63 (m, 4H) ; 3.97 - 4.08 (m, 1H) ; 4.12 - 4.19 (m, 2H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.24 - 7.27 (m, 1H) ; 7.54 (dd, 1H) ; 7.69 (s, 1H) ; 8.91 (s, 1H). 產量： 2 mg
119		3-{{[(3 <i>R</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	實例 98	- Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/2-丙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速： 240 ml/min; - $R_t$ = 14.5-18.0 min (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ = 1.12 (d, 3H) ; 1.23 (d, 1H) ; 1.56 (d, 2H) ; 1.73 (d, 2H) ; 1.93 (t, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.75 (d, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.20 - 3.22 (m, 3H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.63 - 3.78 (m, 1H) ; 4.02 - 4.21 (m, 3H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.18 - 7.27 (m, 3H) ; 7.65 - 7.72 (m, 1H) ; 8.04 (br. s, 1H) ; 8.11 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H). 產量： 60 mg

實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
120		3-[[[(3 <i>S</i> )-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	實例 98	- Chiralpak AD-H 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 30 mm ; - 己烷/2-丙醇/二乙胺70:30:0.1 - 流速：240 ml/min; - $R_t = 19.0\text{-}23.0$ min (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.12$ (d, 3H) ; 1.23 (d, 1H) ; 1.56 (d, 2H) ; 1.73 (d, 2H) ; 1.93 (t, 2H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.75 (d, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.20 - 3.22 (m, 3H) ; 3.55 (t, 2H) ; 3.63 - 3.78 (m, 1H) ; 4.02 - 4.21 (m, 3H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.18 - 7.27 (m, 3H) ; 7.65 - 7.72 (m, 1H) ; 8.04 (br. s, 1H) ; 8.11 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H). 產量：45 mg
121		3-[[[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}- <i>N</i> -(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺	實例 104	- Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ 250 $\times$ 20 mm ; - 己烷/乙醇/二乙胺75:25:0.1 - 流速：31 ml/min; - $R_t = 8.8\text{-}10.2$ min (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.10$ (s, 1H) ; 1.28 (d, 3H) ; 1.31 - 1.62 (m, 3H) ; 1.66 - 1.77 (m, 2H) ; 1.84 - 2.04 (m, 3H) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.69 - 2.78 (m, 2H) ; 3.59 - 3.76 (m, 1H) ; 4.54 (q, 1H) ; 6.40

實例	結構	名稱	外消旋實例編號	管柱；洗脫劑；流速；分析
				(d, 1H) ; 6.88 (t, 1H) ; 7.11 - 7.23 (m, 2H) ; 7.31 - 7.45 (m, 6H) ; 7.70 (dd, 1H) ; 8.04 (d, 1H) ; 8.93 (s, 1H). 產量： 30 mg

## 實例122，一般合成方法D

(3R)-6-{{[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮



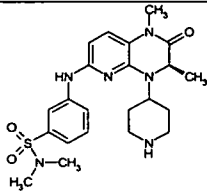
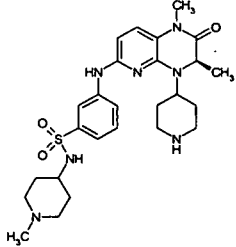
將存於17 ml二氯甲烷及0.25 ml三氟乙酸中之150 mg實例60之溶液在室溫下攪拌14小時。在添加甲苯後，在減壓下去除溶劑且藉由RP-HPLC (Waters SQD自動純化系統；管柱：Waters XBridge C18 5 $\mu$  100  $\times$  30 mm；洗脫劑A：水+ 0.1vol.%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度： 0-8.0 min 1-100% B，8.0-10.0 min 100% B；流速：50.0 ml/min；溫度：室溫；注射： 2500  $\mu$ l；DAD掃描：210-400 nm)純化殘餘物。此得到85 mg (3R)-6-{{[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3H) ; 1.63 (q, 2H) ;

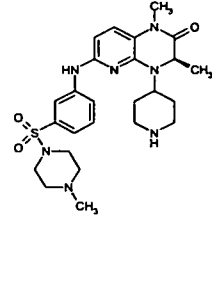
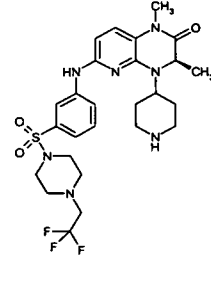
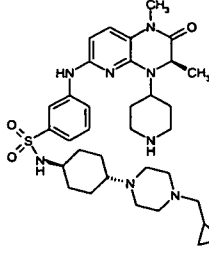
1.74 - 2.00 (m, 6H) ; 2.12 (d, 1H) ; 3.01 (t, 3H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.26 - 3.40 (m, 3H) ; 3.57 - 3.70 (m, 4H) ; 4.16 (q, 1H) ; 4.52 (br. t, 1H) ; 6.32 (d, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.51 (t, 1H) ; 7.76 (dd, 1H) ; 8.25 (br. s, 1H) ; 9.32 (s, 1H)。

表6：

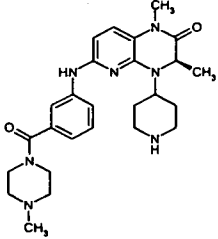
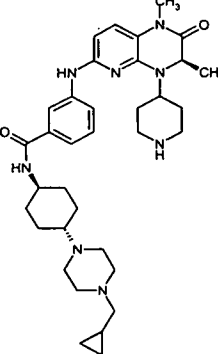
根據一般合成方法D自所命名製備實例來獲得下列實例：

實例	結構	名稱	來自實例	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
123		3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N,N-二甲基苯-磺醯胺	實例 61	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.48 - 1.60 (m, 2H) ; 1.60 - 1.77 (m, 1H) ; 1.95 (d, 1H) ; 2.56 - 2.70 (m, 9H) ; 3.03 (t, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.20 (q, 1H) ; 4.32 (t, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 7.13 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.45 (t, 1H) ; 7.73 (s, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 9.22 (s, 1H).
124		3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺	實例 57	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.07 (d, 3H) ; 1.30 - 1.42 (m, 2H) ; 1.47 - 1.64 (m, 5H) ; 1.74 (d, 3H) ; 1.94 (br. d, 1H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.54 - 2.68 (m, 3H) ; 2.89 (s, 1H) ; 2.96 - 3.07 (m, 3H) ; 3.20 (s, 3H) ; 4.19 (q, 1H) ; 4.30 (br. t, 1H) ; 6.25 (d, 1H) ; 7.23 (br. d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.39 (t, 1H) ; 7.59 - 7.70 (m, 1H) ; 7.86 (s, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 9.13 (s, 1H).



實例	結構	名稱	來自實例	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
125		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	實例 62	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.09 (d, 3H) ; 1.55 (bs, 3H) ; 1.92 - 2.00 (m, 1H) ; 2.14 (s, 4H) ; 2.34 - 2.39 (m, 4H) ; 2.63 (d, 2H) ; 2.89 (bs, 4H) ; 3.03 (bs, 2H) ; 3.21 (s, 3H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.33 (tt, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.13 (br. d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.47 (t, 1H) ; 7.73 (t, 1H) ; 8.22 (dd, 1H) ; 9.23 (s, 1H).
126		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-6-[(3-{[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1H)-酮	實例 66	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.10 (d, 3H) ; 1.85 (d, 1H) ; 1.90 - 2.04 (m, 1H) ; 2.18 (br. d, 1H) ; 2.68 (br. t, 4H) ; 2.89 (bs, 4H) ; 2.98 - 3.12 (m, 2H) ; 3.13 - 3.21 (m, 2H) ; 3.22 - 3.24 (m, 3H) ; 3.33 - 3.42 (m, 4H) ; 4.17 (q, 1H) ; 4.53 (tt, 1H) ; 6.33 (d, 1H) ; 7.16 (br. d, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.51 (t, 1H) ; 7.80 (dd, 1H) ; 8.12 (t, 1H) ; 9.33 (s, 1H).
127		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-	實例 52	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.25 (bs, 2H) ; 0.56 (d, 2H) ; 0.83 - 1.05 (m, 2H) ; 1.09 (d, 3H) ; 1.19 (bs, 4H) ; 1.62 - 1.90 (m, 6H) ; 1.90 - 2.08 (m, 2H) ; 2.09 - 2.29 (m, 2H) ; 2.72 (bs, 2H) ; 2.88 (bs, 3H) ; 2.99 - 3.30 (m,

實例	結構	名稱	來自實例	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
		基]胺基}-苯磺醯胺		10H) ; 4.15 (q, 1H) ; 4.57 (br. t, 1H) ; 6.31 (d, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.33 (d, 1H) ; 7.38 - 7.46 (m, 1H) ; 7.50 (d, 1H) ; 7.66 (br. d, 1H) ; 8.26 - 8.42 (m, 2H) ; 8.76 (br. d, 1H) ; 9.25 (s, 1H).
128		N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基]-苯磺醯胺	實例 59	(400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 1.09 (d, 3H) ; 1.50 - 1.64 (m, 2H) ; 1.65 - 1.78 (m, 1H) ; 1.92 - 1.99 (m, 1H) ; 2.05 (s, 7H) ; 2.24 (t, 2H) ; 2.56 - 2.70 (m, 3H) ; 2.82 (d, 2H) ; 2.97 - 3.07 (m, 2H) ; 3.21 (s, 3H) ; 4.21 (q, 1H) ; 4.32 (br. t, 1H) ; 6.26 (d, 1H) ; 7.23 (br. d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.41 (t, 1H) ; 7.86 (s, 1H) ; 8.06 (br. d, 1H) ; 9.16 (s, 1H).
129		3-[[[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基]-N,N-二甲基苯磺醯胺	實例 68	(600 MHz, DMSO-d6): $\delta$ = 0.98 (d, 3H) ; 1.47 - 1.63 (m, 3H) ; 1.82 - 1.88 (m, 1H) ; 2.52 (d, 2H) ; 2.62 (s, 6H) ; 2.95 - 3.03 (m, 2H) ; 3.25 (s, 3H) ; 3.37 - 3.45 (m, 1H) ; 4.04 (q, 1H) ; 5.75 (s, 1H) ; 6.67 (dd, 1H) ; 6.68 (br. s, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.05 (br. d, 1H) ; 7.24 (dd, 1H) ; 7.32 (t, 1H) ; 7.43 (dd, 1H) ; 8.46 (s, 1H).

實例	結構	名稱	來自實例	分析數據： <sup>1</sup> H NMR
130		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-2(1 <i>H</i> )-酮	實例 78	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.09 (d, 3H) ; 1.48 - 1.60 (m, 2H) ; 1.61 - 1.74 (m, 1H) ; 1.89 - 1.96 (m, 1H) ; 2.19 (s, 3H) ; 2.23 - 2.38 (m, 4H) ; 2.52 - 2.60 (m, 4H) ; 2.98 - 3.07 (m, 2H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.52 - 3.69 (m, 2H) ; 4.16 - 4.23 (m, 2H) ; 4.30 (tt, 1H) ; 6.24 (d, 1H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.26 (d, 2H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.77 (br. s, 1H) ; 8.96 (s, 1H).
131		<i>N</i> -{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3- <i>b</i> ]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺	實例 102	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = -0.01 - 0.07 (m, 2H) ; 0.39 - 0.46 (m, 2H) ; 0.73 - 0.83 (m, 1H) ; 1.07 (d, 3H) ; 1.19 - 1.40 (m, 4H) ; 1.45 - 1.57 (m, 2H) ; 1.68 (dd, 1H) ; 1.78 - 1.91 (m, 4H) ; 1.95 (d, 1H) ; 2.12 (d, 2H) ; 2.17 (t, 1H) ; 2.39 (bs, 4H) ; 2.51 - 2.64 (m, 3H) ; 3.00 (d, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 3.21 - 3.24 (m, 2H) ; 3.68 (bs, 1H) ; 4.17 (q, 1H) ; 4.29 (t, 1H) ; 6.21 (d, 1H) ; 7.20 - 7.28 (m, 3H) ; 7.82 (s, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 8.90 (s, 1H).

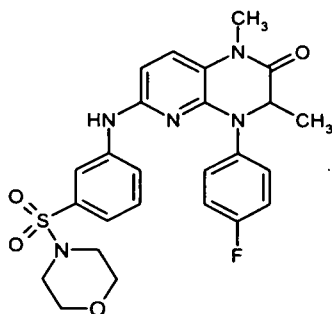


將存於 14.3 ml 甲苯中之 200 mg 中間體 10、225 mg 3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-苯基苯胺 (CAS 122733-40-8)、29 mg 乙酸鈹 (II) (CAS 3375-31-3)、1.05 g 碳酸銨及 80 mg (+)-BINAP 之混合物在 120 °C 及氬氣氛下攪拌 5 小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由 RP-HPLC 層析 (管柱：X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm，流動相：乙腈/水 (0.1 vol.% 甲酸) 梯度) 純化殘餘物。此得到 31 mg (3*R*)-1,3-二甲基-6-{{[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, 25 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.09 (d, 3H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.75 (qd, 1H); 1.89 (qd, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.35 (dt, 部分位於水峰下方之信號, 1H); 3.46 (dt, 1H); 3.83-3.94 (m, 2H); 4.24 (q, 1H); 4.49 (tt, 1H); 6.28 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (td, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.80 (td, 1H); 8.27 (t, 1H); 9.11 (s, 1H)。

#### 實例 135 :

4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-{{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮



將存於 35 ml 二噁烷中之 400 mg 中間體 72、451 mg 3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯胺 (胺 6)、17.1 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (CAS 51364-51-3)、607 mg 碳酸銨及 41.6 mg Xanthphos (CAS 161265-03-8) 之混合物

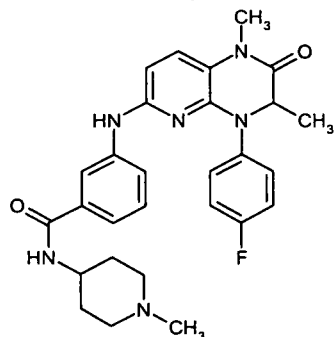
在氬氣氛及120℃下攪拌20小時。將混合物添加至水中並使用乙酸乙酯萃取兩次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由RP-HPLC層析(管柱：X-Bridge C18 5 μm 100 × 30 mm，流動相：乙腈/水(0.1vol.%甲酸)梯度)純化殘餘物。此得到900 mg粗產物形式之3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}N-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯磺醯胺。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60 °C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

$$R_t = 1.22 \text{ min } (M^+ + 1 = 511)$$

### 實例136：

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺



將存於3 ml DMF中之78 mg中間體74、46 mg 4-胺基-1-甲基六氫吡啶、0.11 ml三乙胺及109 mg HATU之溶液在室溫下攪拌16小時。將混合物添加至飽和氯化鈉溶液中並使用乙酸乙酯萃取三次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。此得到200 mg粗產物形式之3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧

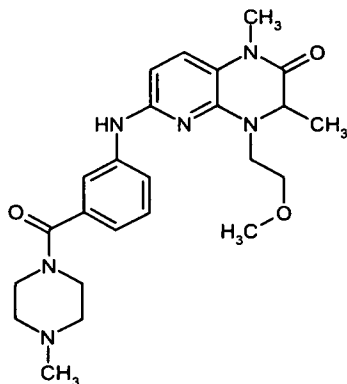
基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60 °C；注射：2 μl；DAD掃描：210-400 nm

$$R_t = 0.86 \text{ min (M}^+ + 1 = 503)$$

實例137：

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮



將存於22 ml DMF中之100 mg中間體49、46 mg 1-甲基六氫吡啶、0.30 ml三乙胺及307 mg HATU之溶液在室溫下攪拌48小時。將混合物添加至半飽和氯化鈉溶液中並使用乙酸乙酯萃取三次。使用飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相並藉由硫酸鈉乾燥，且在減壓下去除溶劑。此得到100 mg粗產物形式之4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。

UPLC-MS：儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1mm；洗脫劑A：水+ 0.1體積%甲

酸(99%)，洗脫劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B、1.6-2.0 min 99% B；流速：0.8 ml/min；溫度：60 °C；注射：2 µl；DAD掃描：210-400 nm

$$R_t = 0.95 \text{ min } (M^{+} + 1 = 453)$$

## 本發明化合物之生物效能

### 蛋白質-蛋白質相互作用分析：BRD4/乙醯化肽H4結合分析

#### 1. BRD4溴結構域1 [BRD4(1)]之分析說明

為評價本申請案中所闡述物質之BRD4(1)結合強度，量化其以劑量依賴性方式抑制BRD4(1)與乙醯化組蛋白H4之間之相互作用之能力。

出於此目的，使用時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析，其量測N-末端His6-標記之BRD4(1)(胺基酸67-152)及具有序列GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-生物素之合成乙醯化組蛋白H4 (Ac-H4)肽之間的結合。在大腸桿菌(*E. coli*)中表現重組BRD4(1)蛋白(根據Filippakopoulos等人，*Nature*, 2010, 468:1119-1123及*Cell*, 2012, 149:214-231自行產生)並藉助(Ni-NTA)親和力及(Sephadex G-75)尺寸排除層析純化。Ac-H4肽可購自(例如) Biosyntan (Berlin, Germany)。

在該分析中，通常在同一微量滴定板上一式兩份地分析11個不同濃度之每一物質(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 µM、0.51 µM、1.7 µM、5.9 µM及20 µM)。出於此目的，在透明384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中藉由2 mM儲備溶液之連續稀釋(1:3.4)製備存於DMSO中之100倍濃縮溶液。將50 nl自此轉移至黑色分析板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中。藉由將水性分析緩衝液[50 mM HEPES pH 7.5、50 mM 氯化鈉(NaCl)、0.25 mM CHAPS及0.05%血清白蛋白(BSA)]中之2 µl



2.5倍濃縮BRD4 (1)溶液(通常5  $\mu$ l反應體積中之10 nM最終濃度)添加至測試板中之物質中開始測試。之後進行22 $^{\circ}$ C下之10分鐘培育步驟以預平衡BRD4 (1)與物質之間之推定複合。隨後，添加3  $\mu$ l由Ac-H4肽(83.5 nM)及TR-FRET檢測試劑[16.7 nM抗6His-XL665及3.34 nM鏈黴抗生物素穴狀化合物(二者均來自Cisbio Bioassays, Codolet, France)以及668 mM氟化鉀(KF)]組成之1.67倍濃縮溶液(於分析緩衝液中)。

然後將混合物在22 $^{\circ}$ C下於黑暗中培育一小時且然後在4 $^{\circ}$ C下培育至少3小時且不超過過夜。藉由量測反應中存在之自鏈黴抗生物素-Eu穴狀化合物至抗6His-XL665抗體之共振能量轉移來測定BRD4(1)/Ac-H4複合物之形成。出於此目的，在330-350 nm下激發之後在TR-FRET量測儀器(例如 Rubystar 或 Pherastar(二者均來自 BMG Lab Technologies, Offenburg, Germany)或 Viewlux (Perkin-Elmer))中量測620 nm及665 nm下之螢光發射。將665 nm及622 nm下之發射比率視為所形成BRD4 (1)/Ac-H4複合物之量的指示。

將所獲得數據(比率)正規化，其中0%抑制對應於來自存在所有試劑之對照組(通常32個數據點)之量測之平均值。在該等量測中，使用50 nl DMSO (100%)代替測試物質。100%抑制對應於來自存在除BRD4 (1)外之所有試劑之對照組(通常32個數據點)之量測的平均值。藉由回歸分析基於4參數方程式(最小值、最大值、IC<sub>50</sub>、希爾係數(Hill)； $Y = \max + (\min - \max) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{希爾係數}})$ )測定IC<sub>50</sub>值。

## 2. BRD4溴結構域2 [BRD4(2)]之分析說明

為評價本申請案中所闡述物質之BRD4(2)結合強度，量化其以劑量依賴性方式抑制BRD4 (2)與乙醯化組蛋白H4之間之相互作用之能力。

出於此目的，使用時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析，其量測N-末端His6-標記之BRD4 (2)(胺基酸357-445)及具有序列

SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKVLRDNGSGSK- 生物素之合成乙醯化組蛋白H4 (Ac-H4)肽之間的結合。在大腸桿菌中表現重組BRD4(2)蛋白(根據Filippakopoulos等人, Nature, 2010, 468:1119-1123及Cell, 2012, 149:214-231自行產生)並藉助(Ni-NTA)親和力及(Sephadex G-75)尺寸排除層析純化。Ac-H4肽可購自(例如) Biosyntan (Berlin, Germany)。

在該分析中，通常在同一微量滴定板上一式兩份地分析11個不同濃度之每一物質(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μM及20 μM)。出於此目的，在透明384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中藉由2 mM儲備溶液之連續稀釋(1:3.4)製備存於DMSO中之100倍濃縮溶液。將50 nl自此轉移至黑色分析板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中。藉由將水性分析緩衝液[50 mM HEPES pH 7.5、50 mM 氯化鈉(NaCl)、50 mM氟化鉀(KF)、0.25 mM CHAPS及0.05%血清白蛋白(BSA)]中之2 μl 2.5倍濃縮BRD4 (2)溶液(通常5 μl反應體積中之100 nM最終濃度)添加至測試板中之物質中開始測試。之後進行22°C下之10分鐘培育步驟以預平衡BRD4 (2)與物質之間之推定複合。隨後，添加3 μl由Ac-H4肽(83.5 nM)及TR-FRET檢測試劑[83.5 nM抗6His-XL665(Cisbio Bioassays, Codolet, France)及12.52 nM鏈黴抗生物素-Eu), (Perkin Elmer, 編號: W1024)]組成之1.67倍濃縮溶液(於分析緩衝液中)。

然後將混合物在22°C下於黑暗中培育一小時且然後在4°C下培育至少3小時且不超過過夜。藉由量測反應中存在之自鏈黴抗生物素-Eu螯合物至抗6His-XL665抗體之共振能量轉移來測定BRD4(2)/Ac-H4複合物之形成。出於此目的，在330-350 nm下激發之後在TR-FRET量測儀器(例如Rubystar或Pherastar(二者均來自BMG Lab Technologies

Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer))中量測620 nm及665 nm下之螢光發射。將665 nm及622 nm下之發射比率視為所形成BRD4 (2)/Ac-H4複合物之量的指示。

將所獲得數據(比率)正規化，其中0%抑制對應於來自存在所有試劑之對照組(通常32個數據點)之量測之平均值。在該等量測中，使用50 nl DMSO (100%)代替測試物質。100%抑制對應於來自存在除BRD4 (2)外之所有試劑之對照組(通常32個數據點)之量測的平均值。藉由回歸分析基於4參數方程式(最小值、最大值、 $IC_{50}$ 、希爾係數(Hill)； $Y = \max + (\min - \max) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{希爾係數}})$ )測定 $IC_{50}$ 值。

### 3. 細胞分析

#### 細胞增殖分析

根據本發明，測定物質抑制細胞增殖之能力。藉助AlamarBlue®試劑(Invitrogen)在Victor X3 Multilabel讀數儀(Perkin Elmer)中測定細胞存活率。激發波長為530 nm且發射波長為590 nm。

將MOLM-13細胞(DSMZ, ACC 554)以4000個細胞/孔之濃度播種於96孔微量滴定板上之100  $\mu$ l生長介質(RPMI1640, 10% FCS)中。

將MOLP-8細胞(DSMZ, ACC 569)以4000個細胞/孔之濃度播種於96孔微量滴定板上之100  $\mu$ l生長介質(RPMI1640, 20% FCS)中。

將B16F10細胞(ATCC, CRL-6475)以300-500個細胞/孔之濃度播種於96孔微量滴定板上之100  $\mu$ l生長介質(含有酚紅之DMEM, 10% FCS)中。

將CHL-1細胞(ATCC, CRL-9446)以1000個細胞/孔之濃度播種於96孔微量滴定板上之100  $\mu$ l生長介質(含有麩醯胺酸之DMEM, 10% FCS)中。

在37°C下培育過夜之後，測定螢光值(CI值)。然後使用各種物質稀釋液(1E-5 M、3E-6 M、1E-6 M、3E-7 M、1E-7 M、3E-8 M、1E-8

M)處理板並在37°C下培育96小時(MOLM-13、B16F10、CHL-1細胞)或120小時(MOLP-8細胞)。隨後，測定螢光值(CO值)。對於數據分析而言，自CO值減去CI值並比較經物質之各種稀釋液與僅經緩衝溶液處理之細胞之間的結果。自其計算IC50值(50%抑制細胞增殖所需之物質濃度)。

在表7中之細胞系(其代表以實例方式指定之適應症)中測試物質：

表7：

細胞系	來源	適應症
MOLM-13	DSMZ	急性骨髓性白血病
MOLP-8	DSMZ	多發性骨髓瘤
B16F10	ATCC	黑素瘤(BRAF野生型)
CHL-1	ATCC	黑素瘤(BRAF野生型)

#### 4. 結果：

##### 4.1 結合分析

表8展示來自BRD4(1)結合分析之結果。

表8：

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)] (nmol/l)
1	67
2	94
3	91
4	144
5	99
6	27
7	46
8	79
9	28
10	159
11	208
12	56
13	322
14	144
15	108
16	234
17	129
18	149
19	234
20	58
21	48
22	708
23	15
24	16
25	16
26	17
27	17
28	26

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)] (nmol/l)
29	29
30	44
31	40
32	22
33	22
34	23
35	26
36	727
37	28
38	19
39	38
40	43
41	20
42	36
43	49
44	50
45	51
46	51
47	21
48	75
49	112
50	76
51	77
52	80
53	151
54	106
55	112
56	112
57	114

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)] (nmol/l)
58	139
59	156
60	200
61	208
62	256
63	163
64	271
65	386
66	1110
67	4380
68	433
69	496
70	749
71	232
72	62
73	77
74	87
75	118
76	143
77	144
78	151
79	193
80	196
81	210
82	218
83	218
84	268
85	314
86	322

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)] (nmol/l)
87	351
88	382
89	399
90	430
91	439
92	452
93	466
94	467
95	475
96	501
97	503
98	531
99	551
100	555
101	617
102	788
103	810
104	956
105	208
106	357
107	385
108	575
109	521
110	1290
111	75
112	5300
113	84
114	286
115	379



實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)] (nmol/l)
116	6750
117	489
118	18200
119	742
120	6870
121	447
122	21
123	18
124	30
125	37
126	38
127	47
128	66
129	45
130	206
131	251
132	306
133	124
134	179

表9展示來自BRD4(2)結合分析之結果。

表9：

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
1	55
2	89
3	91
4	101
5	59
6	32
7	71

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
8	89
9	54
10	62
11	48
12	68
13	218
14	170
15	196
16	174
17	60
18	66
19	132
20	52
21	53
22	157
23	39
24	55
25	56
26	31
27	40
28	53
29	64
30	58
32	39
33	76
34	125
35	69
36	4230
37	16

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
38	48
39	135
40	52
41	43
43	96
44	88
45	148
46	69
47	59
48	101
49	159
50	121
51	99
52	86
53	186
54	62
55	149
56	77
57	177
58	103
59	77
60	265
61	166
62	133
63	158
64	197
65	589
66	308
67	5190

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
68	76
69	63
70	384
71	315
72	256
73	86
74	91
75	79
76	108
77	118
78	157
79	116
80	247
81	227
82	337
83	227
84	155
85	189
86	127
87	339
88	177
89	497
90	332
91	325
92	579
93	2450
94	115
95	277
96	573

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
97	179
98	216
99	274
100	462
101	195
102	687
103	518
104	471
105	598
106	817
107	117
108	520
109	1120
110	320
111	115
112	57
113	189
114	143
115	706
116	>40 000
117	434
118	>40 000
119	428
120	4460
121	430
122	94
123	62
124	46
125	44

實例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)] (nmol/l)
126	86
127	90
128	137
129	97
130	178
131	188
132	252
133	990
134	191

#### 4.2 細胞增殖分析

表10展示來自細胞增殖分析之結果。

表10：

實例	IC <sub>50</sub> [MOLM-13] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [MOLP-8] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [B16F10] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [CHL-1] (nmol/l)
1	613	337	661	
2	352	114	442	
3	296	187	695	
4	535	249	778	
5	326	136	506	
6	53	37	71	
7	149		178	
8	271		258	
9	66	40	78	
10	233	82	122	
12	195	126	544	
13	697	306	840	
14	343	240	809	
15	511	313	1080	
16	679	306	1140	346

實例	IC <sub>50</sub> [MOLM-13] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [MOLP-8] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [B16F10] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [CHL-1] (nmol/l)
20	175	190	556	
21	237	175	626	
23	47	37	44	50
24	20	11	112	13
25	18	11	43	16
26	32	24	25	31
27	41	30	60	23
28	21	18	30	14
29	64	41	230	36
30	152	96	165	80
33	16	12	157	13
34	55	20	202	
35	140	23	146	
37	74	65	93	53
38	20	12	190	19
39	90	91	149	63
40	98	73	314	56
41	22	17	52	21
43	196	144	537	
44	253	335	944	362
45	126	67	393	81
46	45	33	135	64
47	51	25	188	20
48	240	197	586	111
49	269	163	399	153
50	213	140	727	118
51	97	58	423	
52	180	133	569	147
53	565	365	1300	179

實例	IC <sub>50</sub> [MOLM-13] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [MOLP-8] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [B16F10] (nmol/l)	IC <sub>50</sub> [CHL-1] (nmol/l)
54	233	247	164	156
55	78	48	312	
56	239	214	488	181
57	193	151	531	175
58	378	268	613	299
59	516	297	1140	204
72	250	122	396	106
73	110	63	468	80
74	157	82	491	83
75	197	133	381	125
77	1010	494	973	
79	287	77	478	
88	2080	876	1620	
93	410	800	1180	539
104	1440	826	2430	
111	223	106	316	85
113	329	240	674	251
122	396	493	1840	712
123	140	169	2500	218
124	>20 000	>20 000	>20 000	>20 000
125	383	719	>10 000	2260
126	84	130	1160	202
127	>10 000	>10 000	>20 000	>20 000
129	536	567	2160	945
131	>10 000	>20 000	>20 000	>20 000
132	>20 000	>20 000	>20 000	>20 000
133	>10 000	2010	>20 000	>10 000
134	546	453	768	



**【符號說明】**

無



## 【序列表】

<110> 德商拜耳製藥公司

<120> 經修飾之具 BET 蛋白抑制性之二氫喹啉酮及二氫吡啶並吡啉酮

<130> BHC133024FC

<150> EP13175767.6

<151> 2013-07-09

<160> 2

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 22

<212> PRT

<213> 合成有機體

<220>

<223> 合成乙醯化組蛋白 H4 (Ac-H4) 肽；在離胺酸上之位置 4、7、11 及 15 處乙醯化

<400> 1

Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys Arg  
 1 5 10 15  
 His Gly Ser Gly Ser Lys  
 20

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> 合成有機體

<220>

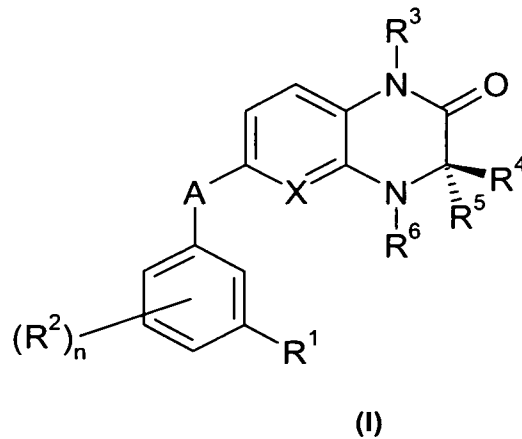
<223> 合成乙醯化組蛋白 H4 (Ac-H4) 肽；在離胺酸上之位置 5、8、12 及 16 處乙醯化

<400> 2

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys  
 1 5 10 15  
 Arg His Arg Lys Val Leu Arg Asp Asn Gly Ser Gly Ser Lys  
 20 25 30

## 申請專利範圍

1. 一種通式(I)之化合物，



其中

A 係-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-或-O-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係5員單環雜芳基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)N<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-、二-或三取代，

R<sup>2</sup> 係氫、鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-或鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係 \*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*、\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*\*、\*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*或\*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，

其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

R<sup>5</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup> 與其所鍵結之碳原子一起係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-伸環烷基，

R<sup>6</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-單取代，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-，且

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-及4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或4至8員雜環烷基-單-或二取代，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

R<sup>7</sup> 係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、

二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、鹵基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，且

其中苯基及5至6員雜芳基可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：鹵素、氰基、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基、三氟甲基、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或

係4至8員雜環烷基-、4至8員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況

經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧基、  
 氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基  
 甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>8</sup> 係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧  
 基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基、4至8  
 員雜環烯基-、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-  
 C<sub>12</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二  
 取代：羥基、氟、側氧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-  
 、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧  
 基羰基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經相同或不同之羥基-、側  
 氧基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基單一或雙重取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷  
 基或4至8員雜環烷基，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>-烷基單-或二取代，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所附接之氮原子一起係4至8員雜環烷基-，其可  
 視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧  
 基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-、環丙  
 基甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-，

R<sup>11</sup> 係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之  
 鹽。

2. 如請求項1之通式(I)之化合物，其中

A 係-NH-或-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0、1或2，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係呔啞基-、噻啞基-、呔二啞基-或噻二啞基-，其可視情況經相同或不同之鹵素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、三氟甲氧基-或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-、乙基-或乙氧基-，且若n為2，則R<sup>2</sup>可相同或不同，

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*或\*-C(=O)-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>4</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

R<sup>6</sup> 係C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-，

或

係經C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、苯基-或4至8員雜環烷基-單取代之甲基-或乙基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：氟、氯、溴、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-，且

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之甲基-單-或二取代，

或

· 係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或6員雜環烷基單-或二取代-，

其中該6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取代，

R<sup>7</sup> 係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-、二-或三取代：羥基、側氧基、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、4至8員雜環烷基-、苯基-、5至6員雜芳基-，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、氰基、氟、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，

或

係4至8員雜環烷基-、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-、橋接C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-雜雙環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-、環丙基甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

R<sup>8</sup> 係氫或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-，

或



$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係4至8員雜環烷基-、 $C_6$ - $C_8$ -雜螺環烷基-、橋接 $C_6$ - $C_{10}$ -雜環烷基-或 $C_6$ - $C_{10}$ -雜雙環烷基-，

其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、  
 氟、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基  
 甲基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之  
 $C_1$ - $C_3$ -烷基-或三氟甲基-或6員雜環烷基-，

其中該6員雜環烷基-本身可視情況經相同或不同之 $C_1$ - $C_3$ -烷  
 基單-或二取代，

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可  
 視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：羥基、氟、側氧  
 基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-、環丙基甲  
 基-、乙醯基-或第三丁氧基羰基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之  
 鹽。

3. 如請求項1及2之通式(I)之化合物，其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

$R^1$  係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係嘮唑基-或嘮二唑基-，其可視情況經相同或不同之 $C_1$ - $C_3$ -  
 烷基-單-或二取代，

$R^2$  係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，

或

$R^1$ 及 $R^2$  一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示 $R^1$ 至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

$R^3$  係甲基-

$R^4$  係甲基-或乙基-

$R^5$  係氫，

$R^6$  係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，且

其中該4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或N-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

$R^7$  係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基單取代，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-

-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，  
或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>8</sup> 係氫、甲基-或乙基-，  
或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況經單羥基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-，

或

係*N*-甲基六氫吡啶基-，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

4. 如請求項1至3之通式(I)之化合物，其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係呔唑基-或呔二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，

或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

R<sup>4</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、氯、氟基、甲基-、甲氧基-，且

其中該4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或N-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

R<sup>7</sup> 係氫，

或

係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-，其可視情況經-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或4至8員雜環烷基單

取代，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：  
側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-，其可視情況經羥基、氟或NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>單取代，

或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>8</sup> 係氫、甲基-或乙基-，

或

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 各自獨立地係氫或視情況單羥基或-側氧基取代之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、三氟甲基-或*N*-甲基六氫吡啶基-，

或

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup> 與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

5. 如請求項1至3之通式(I)之化合物，其中

5

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係𠵼唑基-或𠵼二唑基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、氟、氯、甲基-或甲氧基-，

或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

R<sup>4</sup> 係甲基-或乙基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-烷基-或2-甲氧基乙基-，

或

係經苯基-或4至6員雜環烷基-單取代之甲基-，

其中苯基-本身可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、氯、氰基、甲基-、甲氧基-，且

其中該4至6員雜環烷基-本身可視情況經甲基-單取代，

或

係C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-環烷基-或係4至6員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基羰基-單-或二取代，

或

係苯基，其可視情況經相同或不同之氟、氯、甲基-或N-第

三丁氧基羰基六氫吡啶基-單-或二取代，

$R^7$  係氫，

或

係 $C_1$ - $C_4$ -烷基-，其可視情況經- $NR^9R^{10}$ 或4至8員雜環烷基單取代，

其中該4至8員雜環烷基-本身可視情況經以下基團單取代：  
側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

或

係 $C_3$ - $C_6$ -環烷基-，其可視情況經羥基、氟或 $NR^9R^{10}$ 單取代，

或

係4至8員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

$R^8$  係氫、甲基-或乙基-，

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-或 $C_6$ - $C_8$ -雜螺環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫或視情況單羥基或-側氧基取代之 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、三氟甲基-或 $N$ -甲基六氫吡啶基-，

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係4至7員雜環烷基-，其可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、側氧基、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_3$ -烷基-、環丙基-或環丙基甲基-，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

6. 如請求項1至3之通式(I)之化合物，其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或係喹唑基-或喹二唑基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，

R<sup>2</sup> 係氫、甲基-或甲氧基-，

或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 一起係\*-S(=O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-\*\*基團，其中「\*」表示R<sup>1</sup>至式(I)中之苯基環之附接點，且其中「\*\*」表示此苯基環中毗鄰此附接點之碳原子，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

R<sup>4</sup> 係甲基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係異丙基-、異丁基-或2-甲氧基乙基-，

或

係苄基，其中苯基部分可視情況經相同或不同之以下基團單-或二取代：氟、甲氧基-，

或

係C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-，其可視情況經甲基-單-或二取代，

或

係四氫呋喃基-、四氫吡喃基-或六氫吡啶基-，

其中六氫吡啶基-可視情況經甲基-或第三丁氧基羰基-單取



代，

或

係苯基，其可視情況經氟、甲基-或*N*-第三丁氧基羰基六氫吡啶基-單取代，

$R^7$  係氫，

或

係 $C_1$ - $C_3$ -烷基，其可視情況經- $NR^9R^{10}$ 或*N*-甲基六氫吡啶基-單取代，

或

係環丙基-，或係環己基-，

其中環己基-可視情況經羥基-或- $NR^9R^{10}$ 單取代，

或

係4至6員雜環烷基，其可視情況經甲基-單取代，

$R^8$  係氫、甲基-或乙基-，

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係4至6員雜環烷基-，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、異丙基-、2,2,2-三氟乙基-或環丙基甲基-單取代，

或

係6-氮雜螺[3.3]庚基-或係2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-，

$R^9$ 及 $R^{10}$  各自獨立地係氫、 $C_1$ - $C_3$ -烷基-或*N*-甲基六氫吡啶基-，

或

$R^9$ 及 $R^{10}$  與其所鍵結之氮原子一起係6員雜環烷基-，其可視情況經氟單-或二取代，或其可視情況經甲基-、2,2,2-三氟乙基-、環丙基-或環丙基甲基-單取代，

及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之

鹽。

7. 如請求項1至3及6之通式(I)之化合物，其中

A 係-NH-或-N(甲基)-，

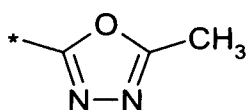
X 係-N-或-CH-，

n 為0或1，

R<sup>1</sup> 係-C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基團，

或

係

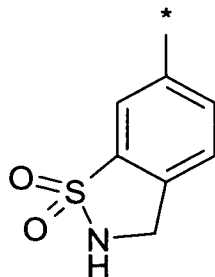


其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

R<sup>2</sup> 係氫、甲基-或甲氧基-，

或

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup> 與其所鍵結之苯基環一起係



其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

R<sup>3</sup> 係甲基-，

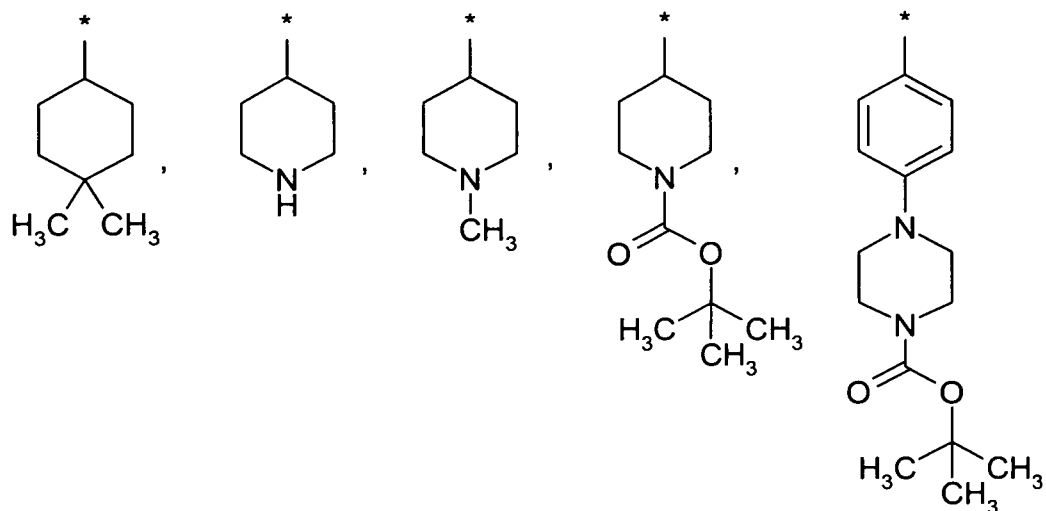
R<sup>4</sup> 係甲基-，

R<sup>5</sup> 係氫，

R<sup>6</sup> 係異丙基-、異丁基-、2-甲氧基乙基-、苄基-、4-甲氧基苄基-、2,6-二氟苄基-、環戊基-、環己基-、環庚基-、四氫吡喃-4-基-、苄基-、3-甲基苄基-或4-氟苄基-，

或

係

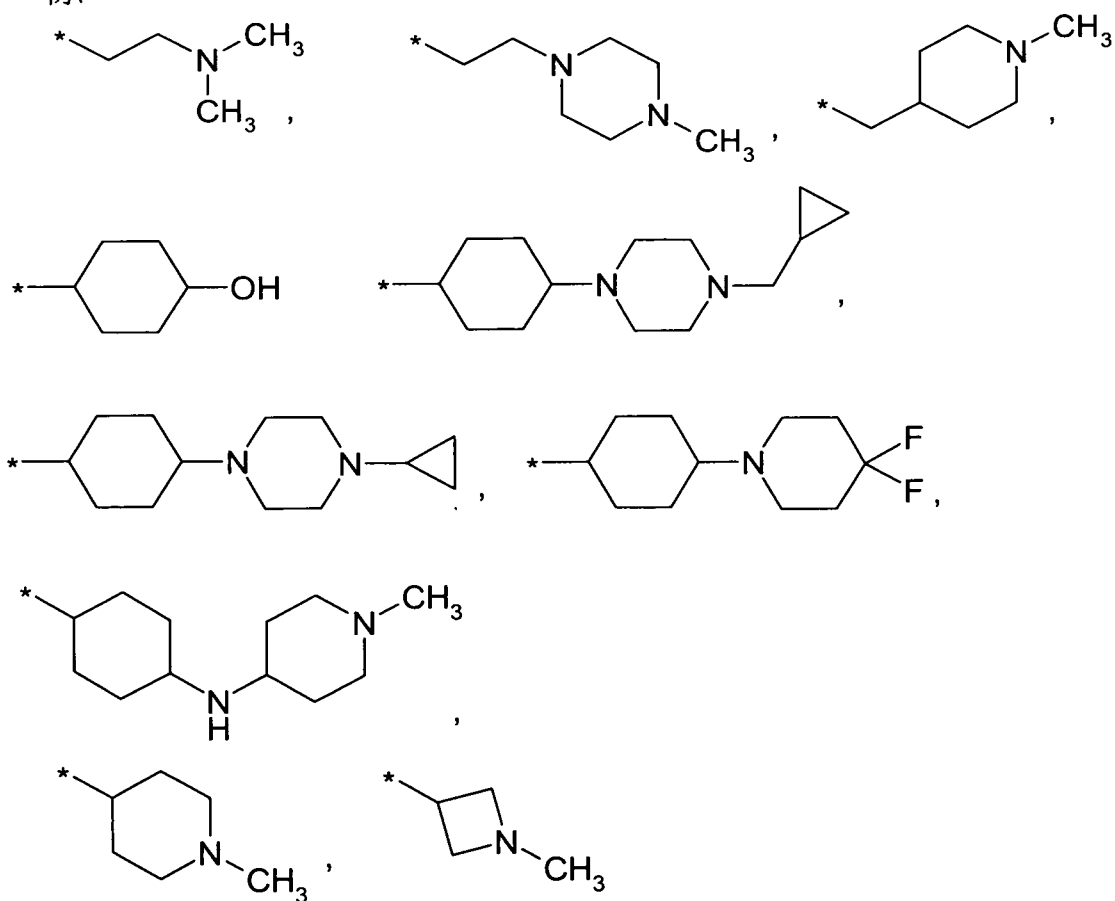


其中「\*」表示至分子之其餘部分之附接點，

$R^7$  係氫、甲基-、乙基-、異丙基-或環丙基-，

或

係



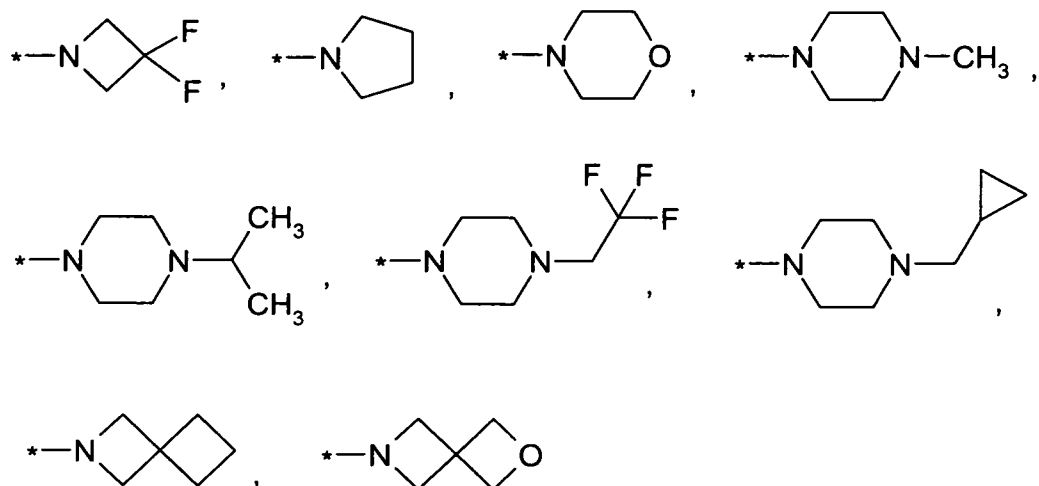
其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，

$R^8$  係氫、甲基-或乙基-，

5

或

$R^7$ 及 $R^8$  與其所鍵結之氮原子一起係



其中「\*」在每一情形下表示至分子之其餘部分之附接點，及其非對映異構體、外消旋物、多晶型物及生理上可接受之鹽。

8. 如請求項1至7中任一項之通式I之化合物，

(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基氮雜環丁-3-基)苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(3*R*)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-5

1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-乙基苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{[3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-6-{[2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-環丙基-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]胺基}-4-(四

氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-6-{{2-甲氧基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-6-{{2-甲氧基-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

(3R)-6-({3-[(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N,N-二乙基苯磺醯胺；

3-{{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{[(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{[(3S)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3R)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-[(3-{{4-(2,2,2-三氟

乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯磺醯胺；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-甲基苯磺醯胺；

(3R)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-異丙基苯磺醯胺；

(3R)-4-異丙基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-N-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯磺醯胺；

N-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3R)-4-異丁基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

(3R)-6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮；



(3*R*)-1,3-二甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-環庚基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-{{3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基}胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(3*R*)-6-{{3-({反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}胺磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}(甲基)胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{{(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}苯磺醯胺；

(3*R*)-6-[(1,1-二氧離子基-2,3-二氫-1,2-苯并噻唑-6-基)胺基]-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

4-[(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫-吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

4-[(3*R*)-6-[(3-[[2-(二甲基胺基)乙基]胺磺醯基}苯基)胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3*R*)-6-[[3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基]胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3*R*)-6-[[3-(二甲基胺磺醯基)苯基]胺基]-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

5-[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲基苯磺醯胺；

1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-[[1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-6-[(3-[[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-{4-[1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]苯基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

4-[(2*R*)-7-{{3-(二甲基胺磺醯基)苯基}胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-{{(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

4-[(2*R*)-7-{{3-(二甲基胺磺醯基)苯基}(甲基)胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基}胺基}-*N*-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

(3*R*)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-4-苄基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

4-[(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{(3*R*)-4

異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]環己基}苯甲醯胺；

5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

(3*R*)-6-({4-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

(3*R*)-4-環己基-6-({3-[(4-異丙基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(4-羥基環己基)苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

(3*R*)-6-[(3-{[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]羰基}苯基)胺基]-4-異丙基-1,3-二甲基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基]-5-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-[順式-4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)環己基]-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲醯胺；

(3*R*)-6-({2-甲氧基-3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-1,3-二甲基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{[(3*R*)-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-4-(4,4-二甲基環己基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{[(3*R*)-4-異丙基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺； 5

3-[[*(3R)*-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}苯甲醯胺；

4-[[*(3R)*-1,3-二甲基-6-({3-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺甲醯基]苯基}胺基)-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[*(3R)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

4-[[*(3R)*-6-{{3-({反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基)胺甲醯基}苯基}胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-4(1*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[(1,3-二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基)胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-[[*(2R)*-7-{{3-(二甲基胺甲醯基)苯基}胺基}-2,4-二甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹啉-1(2*H*)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

*(3R)*-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮；

3-[[*(3R)*-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[(4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)(甲基)胺基]-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

*(3R)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

*(3S)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

*(3R)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

*(3R)*-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-[[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

3-[[*(3R)*-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[[*(3S)*-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

*(3R)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

*(3S)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1H)-酮；

3-[[*(3R)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[[*(3S)*-4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基]-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-

b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

(3*R*)-6-{{3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基磺醯基)苯基}胺基}-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

(3*R*)-1,3-二甲基-4-(六氫吡啶-4-基)-6-[(3-{{4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-1-基]磺醯基}苯基)胺基]-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯磺醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯磺醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-4-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

*N*-{反式-4-[4-(環丙基甲基)六氫吡啶-1-基]環己基}-3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲醯胺；

3-{{(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫



吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺；

(3*R*)-1,3-二甲基-6-{[3-(5-甲基-1,3,4-喹二唑-2-基)苯基]胺基}-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-6-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]胺基}-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮；

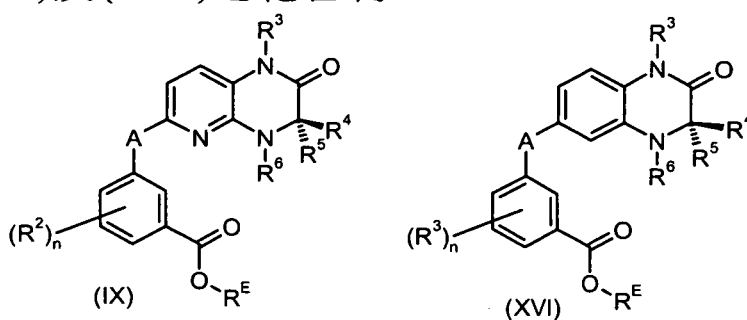
3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-*N*-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

及

4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-6-({3-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]苯基}胺基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-2(1*H*)-酮。

9. 一種如請求項1至8中任一項之化合物之用途，其用作醫藥。
10. 如請求項9之用途，其用於預防及/或治療腫瘤病症。
11. 一種如請求項1至8之化合物之用途，其用於產生醫藥。
12. 一種如請求項1至8之化合物之用途，其用於製造供預防及/或治療腫瘤病症之醫藥。
13. 一種如請求項1至8之化合物之用途，其用於預防及/或治療過度增殖性病症。
14. 一種如請求項1至8之化合物之用途，其用於預防及/或治療病毒感染、神經退化性病症、發炎病症、動脈粥樣硬化病症及用於控制男性生育。
15. 一種如請求項1至8之化合物之用途，其用於製造供預防及/或治療病毒感染、神經退化性病症、發炎病症、動脈粥樣硬化病症及用於控制男性生育之醫藥。

16. 如請求項1至8之化合物，其與一或多種其他藥理學活性物質組合。
17. 如請求項16之化合物，其用於預防及/或治療過度增殖性病症。
18. 如請求項16之化合物，其用於預防及/或治療腫瘤病症。
19. 如請求項16之化合物，其用於預防及/或治療病毒感染、神經退化性病症、發炎病症、動脈粥樣硬化病症及用於控制男性生育。
20. 一種通式(IX)及(XVI)之化合物，



其中A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及n各自係如通式(I)中所定義且 $R^E$ 係 $C_1$ - $C_6$ -烷基，其用於製備通式(I)之本發明化合物。

21. 如請求項20之通式(IX)及(XVI)之化合物，其中 $R^E$ 係甲基或乙基。
22. 如請求項20及21之通式(IX)及(XVI)之化合物，

3-[[*(3R)*-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-[[*(3R)*-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-*b*]吡啶-6-基]胺基}-4-甲氧基苯甲酸甲酯；

3-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸乙酯；

3-{[(3R)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

3-{[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

4-[(3R)-6-{[3-(乙氧基羰基)苯基]胺基}-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫吡啶并[2,3-b]吡啶-4(1H)-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

3-{[4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}苯甲酸甲酯；

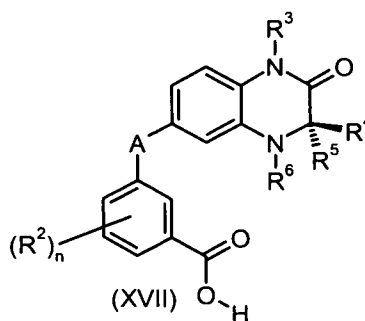
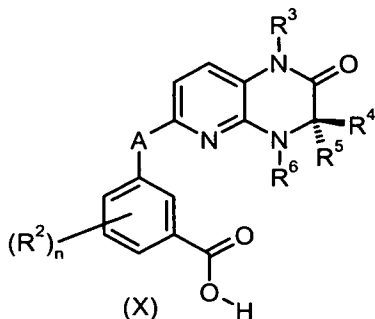
5-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯；

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸甲酯

及

3-{[(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸甲酯。

23. 一種通式(X)及(XVII)之化合物，



其中A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及n各自係如通式(I)中所定義，其用於製備通式(I)之本發明化合物。

24. 如請求項23之通式(X)及(XVII)之化合物，

3-{{(3R)-4-環戊基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-4-甲氧基苯甲酸；

3-{{4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{(3R)-4-環己基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(丙烷-2-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-{{4-(2-甲氧基乙基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

3-({(3R)-4-[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基)苯甲酸；

3-{{4-(4-氟苄基)-1,3-二甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}苯甲酸；

5-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基}胺基}-2-甲氧基苯甲酸；

3-{{(3R)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-

四氫吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸

及

3-{[(3*R*)-1,3-二甲基-2-側氧基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]胺基}苯甲酸。