I481601

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I481601 B

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：099127738 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/02 (2006.01)* *C07D491/048(2006.01)*
A61K31/551 (2006.01) *A61K31/4355(2006.01)*
A61P9/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/21 美國 61/235,973
2009/08/21 美國 61/235,981
2009/08/21 美國 61/235,983
2010/06/29 美國 61/359,686

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：大島邦生 OSHIMA, KUNIO (JP)；松村修二 MATSUMURA, SHUUJI (JP)；山邊北斗 YAMABE, HOKUTO (JP)；磯野直博 ISONO, NAOHIRO (JP)；武村憲昭 TAKEMURA, NORIAKI (JP)；平良伸一 TAIRA, SHINICHI (JP)；押山孝 OSHIYAMA, TAKASHI (JP)；校條康宏 MENJO, YASUHIRO (JP)；長瀨剛 NAGASE, TSUYOSHI (JP)；植田昌孝 UEDA, MASATAKA (JP)；古賀康雄 KOGA, YASUO (JP)；中山直 NAKAYAMA, SUNAO (JP)；辻前賢司 TSUJIMAE, KENJI (JP)；小野川利幸 ONOGAWA, TOSHIYUKI (JP)；田井國憲 TAI, KUNINORI (JP)；糸谷元宏 ITOTANI, MOTOHIRO (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

TW	200940067A	US	3133056
US	5216148	WO	2007/026959A2

審查人員：方冠岳

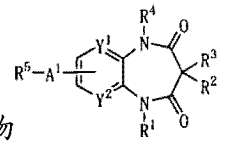
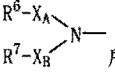
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 829 頁

(54)名稱

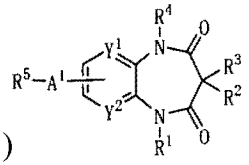
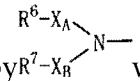
含氮化合物及藥學組成物

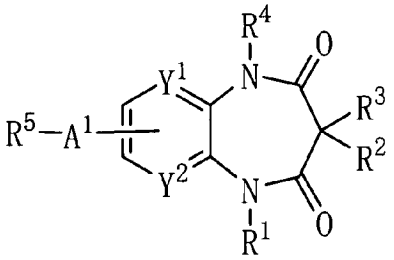
NITROGEN-CONTAINING COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種新穎的二氮呯化合物，其可有力阻斷 I_{Kur} 電流或 Kv1.5 通道且較其它 K^+ 通道更具選擇性。本發明係關於一種以通式(1)所表示的二氮呯化合物  (1) 或其鹽類，其中 R^1 、R^2 、R^3 及 R^4 係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基或低碳烷氧低碳烷基；R^2 及 R^3 可連接以形成低碳伸烷基；A^1 係低碳伸烷基，其任擇地以一或多個選自於由羥基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為-N=或-CH=；以及 R^5 為由  所表示之基團

其中 R^6 及 R^7 係各自獨立地為氫或有機基團；R^6 及 R^7 可與鄰接基團-X_A -N-X_B -連接以形成一環；X_A 及 X_B 係各自獨立地為一鍵結、低碳伸烷基等。

The present invention provides a novel diazepine compound that blocks the I_{Kur} current or the Kv1.5 channel potently and more selectively than other K^+ channels. The present invention relates to a diazepine compound represented by General Formula (1)  (1) or a salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are each independently hydrogen, lower alkyl, cyclo lower alkyl or lower alkoxy lower alkyl; R^2 and R^3 may be linked to form lower alkylene; A^1 is lower alkylene optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl and oxo; Y^1 and Y^2 are each independently -N= or -CH=; and R^5 is group represented by  wherein R^6 and R^7 are each independently hydrogen or organic group; R^6 and R^7 may be linked to form a ring together with the neighboring group -X_A -N-X_B -; X_A and X_B are each independently a bond, lower alkylene, etc.

 (1)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種含氮化合物以及一種包含該含氮化合物之藥學組成物。

【先前技術】

發明背景

心房纖維顫動(本文下稱「AF」)為臨床檢查中最常觀察到的心律不整的類型。雖然不是一種致命的心律不整，AF導致心原性腦栓塞，並因此而被認為是一種嚴重影響存活預後及QOL之心律不整。已知AF之初發係隨著年齡而增加，且重覆性AF搏擊會導致慢性(嚴重)AF(The Journal of American Medical Association, 285, 2370-2375 (2001) and Circulation, 114, 119-123 (2006))。

慢性AF造成竇性心律回復的困難且增高心原性腦栓塞的風險，為了預防慢性AF，早期去纖維顫動與隨後預防復發(竇性心律的維持)係為必要的。抗心律不整藥(第I類及第III類)最常用作為藥物治療，但此等藥物所達成之療效不足，同時造成嚴重副作用，諸如先期心律不整效應(Am. J. Cardiol., 72, B44-B49 (1993))。

AF的初發係由心房過早收縮所觸發，而真正病因諸如心房內傳導延遲、心房不應期(atrial refractory period)的縮短及多相性(Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4, 899-910 (2005))。已知心房肌肉不應期的延長可結束AF(去纖維顫動)或預防AF的發生。哺乳動物心肌之作用電位持續時間主要

係由電壓依賴型K^+通道決定。K^+通道的抑制會延長心肌作用電位持續時間，結果導致不應期的延長(Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5, 1034-49 (2006))。第III類抗心律不整藥物(例如多菲提萊(Dofetilide))之作用機轉係抑制快速延遲的整流作用K^+電流(I_{Kr})，亦即由HERG所編碼之K^+電流。然而，由於I_{Kr}存在於心房及心室二者，此等藥物可能造成心室性心律不整，諸如尖端扭轉型心室性心搏過速(torsades de pointes)(Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001))。

超快速延遲整流作用K^+電流(I_{Kur})，亦即由Kv1.5所編碼之K^+電流已經被識別為僅特定地表現於人類心房之K^+通道(Cric. Res., 73, 1061-1076 (1993), J. Physiol., 491, 31-50 (1996)及Cric. Res., 80, 572-579 (1997))。由分別稱作為GIRK1及GIRK4之兩個基因所編碼之蕈毒鹼鉀電流(I_{KACh})已知為一種專一性表現於人類心房之K^+通道(Nature 374, 135-141 (1995))。據此，選擇性阻斷I_{Kur}電流(Kv1.5通道)或I_{KAch}電流(GIRK1/4通道)之藥學上可接受物質可選擇性地作用於心房肌肉，且被認為可有效排除由心室肌肉之延長作用電位持續時間所造成的先期心律不整效應。

【發明內容】

發明概要

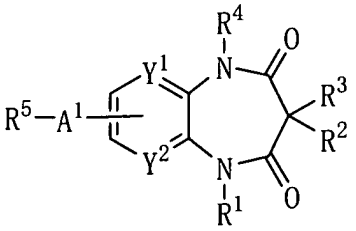
本說明書揭露三個發明(三種各具有一不同的結構的含氮化合物)。該等發明分別以「第一發明」、「第二發明」及「第三發明」表示，以下會詳細說明。

1. 第一發明(二氮呯化合物)

本案發明人實行大量研究以發展有力且比較其它K^+通道更具有選擇性地阻斷I_{Kur}電流(Kv1.5通道)及/或I_{KAch}電流(GIRK1/4通道)之化合物。結果，發明人發現一種由如下通式(1)所表示之新穎二氮呯化合物可為所期望的化合物。本發明係基於上述發現而完成。

本發明提供二氮呯化合物，及包含二氮呯化合物之藥學組成物，如以下第1至8項所概述者。

第1項. 由通式(1)所代表的二氮呯化合物



(1)

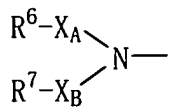
或其鹽，

其中 R^1、R^2、R^3、及 R^4 係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基或低碳烷氧低碳烷基；

R^2 及 R^3 可連接以形成低碳伸烷基；

A^1 為低碳伸烷基，其任擇地以一或多個選自於由羥基及側氧基所組成之群組中的取代基所取代；

Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為–N=或–CH=；

R^5 為由  所代表之基團；

基中 R^6 及 R^7 係各自獨立地為氫或一有機基團；R^6 及 R^7 可連接以與鄰接的基團–X_A-N-X_B-形成一環；

X_A 及 X_B 係各自獨立地為一鍵結、伸烷基、伸烯基、-CO-、

-SO_2-、或-CONH-，其中伸烷基及伸烯基鏈各可任擇地包含一或多個選自於由下列所組成之群組中的取代基：–S-、-C(=S)-、-SO_2-、-CO-、-O-、-NH-、-CONH-及-SO_2NH-，且 X_A 及 X_B 中鍵結至氮原子(N)之氫原子(H)係任擇地以一擇自於由低碳烷基、苯基低碳烷基及苯基所組成群中之取代基所取代。

第2項. 一種如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽，其中Y^1及Y^2各自為–CH=。

第3項. 一種藥學組成物，其包含如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽、以及一藥學上可接受之載劑。

第4項. 一種用於預防及/或治療心律不整之如第3項的藥學組成物。

第5項. 一種如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽，其供用於藥學組成物中。

第6項. 如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽作為一藥學組成物之用途。

第7項. 如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽用於生產一藥學組成物之用途。

第8項. 一種預防及/或治療心律不整之方法，其包含對一病人投與一如第1項由通式(1)所代表之二氮呯化合物或其鹽。

本說明書中由R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、A^1、X_A、

X_B、Y^1及Y^2所代表之基團或取代基係說明如下。

「一或多」之用語較佳可為1至6，更佳為1至3。

「低碳烷基」之實例包括具1至6個碳原子之線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、第二丁基、正戊基、新戊基、正己基、異己基、及3-甲基戊基。

「伸烷基」之實例包括具1至12個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如下列「低碳伸烷基」、七亞甲基、八亞甲基、十亞甲基及十二亞甲基。

「低碳伸烷基」之實例包括具1至6個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、二甲基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、及六亞甲基。

「伸烯基」之實例包括具2至12個碳原子之線性或分支伸烯基，諸如下列「低碳伸烯基」、伸庚烯基、伸辛烯基、伸癸烯基、及伸十二烯基。

「低碳伸烯基」之實例包括具2至6個碳原子之線性或分支伸烯基，諸如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基。

「環低碳烷基」之實例包括具3至8個、較佳係3至7個碳原子之線性或分支環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基及環己基甲基。

「低碳烷氧基」之實例包括具1至6個碳原子之線性或

分支烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基、及3-甲基戊氧基。

「鹵素」之實例為氟、氯、溴及碘。

「低碳伸烷基二氧基」之實例包括具1至4個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、三亞甲基二氧基、及四亞甲基二氧基。

「低碳烷醯基」之實例包括具1至6個碳原子之線性或分支烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三級丁基羰基、及己醯基。

「低碳烷氧羰基」之實例包括(具1至6個碳原子之線性或分支烷氧基)羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、及三級丁氧羰基。

「芳烷基」之實例包括以一或多個芳基基團取代之低碳烷基，諸如苯甲基及苯乙基。

「有機基團」之實例包括低碳烷基、環低碳烷基、芳基、及雜環基，其等各可經任擇取代。

「芳基基團」之實例包括單環或多環芳基，諸如苯基、甲苯基、二甲苯基、及萘基。

「芳醯基(aroyl)基團」之實例包括苯甲醯基及萘甲醯基。

「雜環基」之實例包括含有至少一個選自於氧、硫及氮之雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基。較佳的雜環基之實例包括下列(a)至(n)：

(a) 含1至4個氮原子之不飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、及其N-氧化物、四氫吡啶基(例如1,2,3,6-四氫吡啶基)、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、三唑基(例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H-四唑基等)、二氫三啡基(例如4,5-二氫-1,2,4-三啡基、2,5-二氫-1,2,4-三啡基等)等；

(b) 含1至4個氮原子之飽和3至8員、較佳5或7員雜單環基，例如四氫氮呾基(azetidinyl)、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、哌啡基、疊氮烷基(azepanyl)、1,4-二疊氮烷基等；

(c) 含1至5個氮原子之飽和或不飽和縮合7至12員雜環基，例如十氫喹啉基、吲哚基、二氫吲哚基(例如2,3-二氫吲哚基等)、異吲哚基、吲哚啡基、苯並咪唑基、二氫苯並咪唑基(例如2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑基等)、喹啉基、二氫喹啉基(例如1,4-二氫喹啉基、1,2-二氫喹啉基等)、四氫喹啉基(例如1,2,3,4-四氫喹啉基等)、異喹啉基、二氫異喹啉基(例如3,4-二氫-1H-異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基等)、四氫異喹啉基(例如1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基等)、咔苯乙烯基(carbostyril)、二氫咔苯乙烯基(例如3,4-二氫咔苯乙烯基等)、吲唑基、苯並三唑基(例如苯並[d][1,2,3]三唑基等)、四唑並吡啶基、四唑並嗒啡基(例如四唑並[1,5-b]嗒啡基等)、二氫三唑並嗒啡基、咪唑並吡啶基(例如咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[4,5-c]吡啶基、咪唑並

[1,5-a]吡啶基等)、萘啶基(naphthyridinyl)、噌啉基、喹噁啉基(quinoxalinyl)、喹唑啉基、吡唑並吡啶基(例如吡唑並[2,3-a]吡啶基等)、四氫吡啶並吲哚基(例如2,3,4,9-四氫-1H-吡啶並[3,4-b]吲哚基等)、氮雜二環辛基(azasbicyclooctanyl)(例如(1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛基)等；

(d) 含1至2個氧原子之飽和或不飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如呋喃基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基等)、四氫呋喃基等；

(e) 含1至3個氧原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基(例如2,3-二氫苯並[b]呋喃基等)、吙唏基(chromanyl)、苯並二噁烷基(benzodioxanyl)(例如1,4-苯並二噁烷基等)、苯並二噁咯基(benzodioxolyl)(苯並[1,3]二噁咯基等)等；

(f) 含1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等；

(g) 含1至2個氧原子及1至3個氮原子之飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如嗎啉基等；

(h) 含1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並異噁唑基、二氫苯並噁𠯿基(dihydrobenzoxazinyl)(例如2,3-二氫苯並-1,4-噁𠯿基等)、呋喃並吡啶基(例如呋喃並[2,3-c]吡啶

基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基等)、呋喃並吡咯基(例如呋喃並[3,2-b]吡咯基等)等；

(i) 含1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)、異噻唑基等；

(j) 含1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如噻唑啶基等；

(k) 含有1個硫原子之不飽和3至8員、較佳5或6員雜單環基，例如噻吩基等；

(l) 含1至3個硫原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯並噻吩基(例如苯並[b]噻吩基等)；

(m) 含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯並噻唑基、苯並噻二唑基、噻吩並吡啶基(例如噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基、噻吩並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩並[2,3-c]吡啶基等)、咪唑並噻唑基(例如咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、二氫咪唑並噻唑基(例如2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、噻吩並吡咯基(例如噻吩並[2,3-b]吡咯基等)等；以及

(n) 含有1至2個氮原子之飽和或不飽和7至12員雜環螺

基，例如氮雜螺十一烷基(例如3-氮雜螺[5.5]十一烷基)等；及類似物；

其中該雜環基可經以一個或多個適當取代基取代。

更佳的雜環基之實例包括哌啶基、哌咔基、吡咯啶基、嗎啉基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、唑唑基、異唑唑基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基(pyridazinyl)、吡咔基、咪唑並[2,1-b]噻唑基、噻吩並[2,3-b]吡咔基、2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基、苯並噻唑基、吲哚基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[1,5-a]吡啶基、苯並噻吩基、苯並咪唑基、2,3-二氫苯並咪唑基、2,3-二氫苯並[b]呋喃基、苯並呋喃基、吲唑基、呋喃並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基、噻吩並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶基、苯並[1,3]二唑呃基、苯並異唑唑基、吡唑並[2,3-a]吡啶基、吲哚咔基、2,3-二氫吲哚基、異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、卡苯乙烯基、3,4-二氫卡苯乙烯基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1,2-二氫喹啉基、3,4-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、吡啶並[3,4-d]咪唑基、吡啶並[2,3-d]咪唑基、吭吭基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、3,4-二氫-1H-異喹啉基、3,4-二氫異喹啉基、

嗪啶基、1,4-苯並二噁烷基、噌啉基、喹噁啉基、2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基、四氫氮䓬基、1,2,4-噁二唑基、及疊氮烷基，其各經任擇地取代。

由R^6及R^7所表示之「其經任擇地取代之芳基」的取代基係獨立地為一個或多個選自於由下列所組成之群組中之取代基：

(a1) 氰基；

(a2) 羥基；

(a3) 鹵素；

(a4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、低碳烷氧基、咪唑基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基及嗎啉基；

(a5) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷基胺基所組成群組中之取代基所取代；

(a6) 吡啶基；

(a7) 噻吩基；

(a8) 哌吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a9) 苯基；

(a10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a11) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a12) 哌啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a13) 呋喃基；

(a14) 羧基；

(a15) 低碳烷氧基羰基；

(a16) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(a17) 低碳烷基硫基；

(a18) 三唑基；

(a19) 咪唑基；

(a20) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(a21) 低碳烷基磺醯基；

(a22) 低碳伸烷二氧基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(a23) 硝基；

(a24) 噁唑基；

(a25) 噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a26) 低碳烷醯基；

(a27) 磺酸基；及

(a28) 嗎啉基。

由R^6及R^7所表示之「經任擇地取代之雜環基」的取代基係獨立地為一或多個選自於由下列所組成之群組中之取代基：

(h1) 側氧基；

(h2) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由下列(h2-1)至(h2-10)所組成之群組中之取代基所取代：

(h2-1) 鹵素；

(h2-2) 羥基；

(h2-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、

環低碳烷基及低碳烷醯基所組成群組中之取代基所取代；

(h2-4) 吡啶基；

(h2-5) 低碳烷醯基氧基；

(h2-6) 低碳烷氧基；

(h2-7) 芳氧基；

(h2-8) 嘧啶基；

(h2-9) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個羥基所取代；及

(h2-10) 咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(h3) 環低碳烷基；

(h4) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由吡啶基及芳基所組成群組中之取代基所取代；

(h5) 芳基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或多個鹵素所取代之低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；羥基；鹵素；羧基；低碳烷氧基羰基；胺基；低碳烷基胺基、芳基及氰基；

(h6) 芳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯基、羥基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、胺基、低碳烷基胺基、氰基及側氧基；

(h7) 雜環基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯基、羥基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、胺基、低碳烷基胺基、氰基及側氧基；

(h8) 羥基；

(h9) 鹵素；

(h10) 羧基；

(h11) 低碳烷醯基；

(h12) 低碳烷氧基羰基；

(h13) 低碳伸烷二氧基；

(h14) 氰基；

(h15) 硝基；

(h16) 磺酸基；

(h17) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、芳基、芳醯基、低碳烷基磺醯基及低碳烷醯基所組成群組中之取代基所取代；

(h18) 低碳烷基硫基；

(h19) 低碳烷基磺醯基；以及

(h20) 芳氧基。

由R^6及R^7所表示之較佳取代基係各自獨立地選自於由以下(1)至(54)取代基所組成群組中：

(1) 氫；

(2) 低碳烷基；

(3) 環低碳烷基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(4) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)至(4-27)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4-3) 鹵素；

(4-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、低碳烷氧基、咪唑基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基及嗎啉基；

(4-5) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷基胺基所組成群組中之取代基所取代；

(4-6) 吡啶基；

(4-7) 噻吩基；

(4-8) 哌啡基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-9) 苯基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-11) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-12) 哌啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-13) 呋喃基；

(4-14) 羧基；

(4-15) 低碳烷氧基羰基；

(4-16) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(4-17) 低碳烷基硫基；

(4-18) 三唑基；

(4-19) 咪唑基；

(4-20) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(4-21) 低碳烷基磺醯基；

(4-22) 低碳伸烷二氧基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(4-23) 硝基；

(4-24) 噁唑基；

(4-25) 噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-26) 低碳烷醯基；及

(4-27) 嗎啉基；

(5) 萘基；

(6) 呋喃基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素所取代之低碳烷基、羧基、磺酸基、吡啶基氧基、低碳烷氧基羰基及苯基；

(7) 噻吩基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳伸烷二氧基、羧基、鹵素、吡啶基、低碳烷氧基、低碳烷氧基羰基、噁唑基及呋喃基；

(8) 咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(9) 吡唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素或低碳烷氧基所取代的低碳烷基；環低碳烷基；鹵素；任擇地以低碳烷氧基取代的苯基；呋喃基以及噻吩基；

(10) 噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯

基所組成群組中之取代基所取代；

(11) 異噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基、噻吩基及呋喃基所組成群組中之取代基所取代；

(12) 噻唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代的低碳烷基；苯基；苯氧基及低碳烷醯基胺基；

(13) 吡咯基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及低碳烷氧基羰基所組成群組中之取代基所取代；

(14) 三唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(15) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下(15-1)至(15-14)所組成群組中之取代基所取代：

(15-1) 鹵素；

(15-2) 氰基；

(15-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(15-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、低碳烷氧基、低碳烷醯基氧基、環低碳烷基胺基、低碳烷基胺基、低碳烷醯基胺基、羥基及任擇地以一或多個羥基所取代之吡咯啶基；

(15-5) 側氧基；

(15-6) 羥基；

(15-7) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(15-8) 吡咯啶基；

(15-9) 低碳烷醯基；

(15-10) 嗎啉基；

(15-11) 苯氧基；

(15-12) 吡唑基；

(15-13) 噻吩基；以及

(15-14) N-氧化物；

(16) 嘧啶基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(17) 嗒吡基；

(18) 吡吡基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(19) 咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(20) 噻吩並[2,3-b]吡吡基；

(21) 2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(22) 苯並噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(23) 吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(24) 咪唑並[1,2-a]吡啶基或咪唑並[1,5-a]吡啶基，其各任擇地經一或多個低碳烷基所取代；

(25) 苯並噻吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(26) 苯並咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(27) 2,3-二氫苯並[b]呋喃基；

(28) 苯並呋喃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(29) 吲唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(30) 呋喃並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及任擇地以低碳烷氧基取代之低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31) 呋喃並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代之低碳烷基、鹵素、呋喃基、吡啶基及任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代的苯基；

(32) 噻吩並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33) 噻吩並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(34) 噻吩並[2,3-b]吡啶基；

(35) 苯並[1,3]二噁呃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(36) 苯並異噁唑基；

(37) 吡唑並[2,3-a]吡啶基；

(38) 吲哚啉基；

(39) 2,3-二氫吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基、低碳烷基及低碳烷醯基所組成群組中之取代基所取代；

(40) 異喹啉基或 1,2-二氫異喹啉基，其各任擇地經一或多

個選自於由低碳烷基、鹵素及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(41) 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(42) 喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或二個低碳烷基取代的胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及側氧基；

(43) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、吡啶基低碳烷基、芳烷基(例如苯基低碳烷基)、低碳烷氧基及側氧基；

(44) 1,2-二氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或二個低碳烷基取代的胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及側氧基；

(45) 吲哚基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(46) 5,6,7,8-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(47) 3,4-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(48) 嗪啶基；

(49) 1,4-苯並二噁烷基；

(50) 噌啉基；

(51) 喹噁啉基；

(52) 2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(53) 2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；以及

(54) 哌啶基，其任擇地以一或多個芳基羰基所取代(例如苯基羰基)。

由R^6及R^7所表示之更佳取代基的實例包括以下取代基(1)、(4a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)、(12a)、(15a)、(16a)、(17)、(18)、(23a)、(24a)、(24b)、(26)、(29)、(30a)、(30b)、(31a)、(31b)、(32a)、(32b)、(33a)、(33b)、(35a)、(40a)、(40b)、(42a)、(43a)、(44a)、及(53)：

(1) 氫；

(4a) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)、(4-2)、(4a-4)、(4a-5)、(4-10)、(4a-16)、(4-18)、(4-19)、(4-23)、(4-26)及(4-27)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4a-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基、低碳烷氧基、咪唑基及嗎啉基；

(4a-5) 低碳烷氧基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4a-16) 任擇地以一或多個低碳烷基磺醯基所取代之胺基；

(4-18) 三唑基

(4-19) 咪唑基；

(4-23) 硝基；

(4-26) 低碳烷醯基；及

(4-27) 嗎啉基；

(6a) 呋喃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代低碳烷基；

(7a) 噻吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(8a) 咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(9a) 吡唑基，其任擇地以一或多個經任擇以低碳烷氧基取代之低碳烷基所取代；

(10a) 噁唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(11a) 異噁唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(12a) 噻唑基，其任擇地以一或多個經任擇以鹵素取代之低碳烷基所取代；

(15a) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下(15-1)至(15-5)、(15a-7)、(15-9)、(15-11)、(15-12)及(15-14)所組成群組中之取代基所取代：

(15-1) 鹵素；

(15-2) 氰基；

(15-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(15-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、低碳烷氧基、低碳烷醯基氧基、環低碳烷基胺基、低碳烷基胺基、低碳烷

醯基胺基、羥基及任擇地以一或多個羥基取代之吡咯啶基；

(15-5) 側氧基；

(15a-7) 低碳烷氧基；

(15-9) 低碳烷醯基；

(15-11) 苯氧基；

(15-12) 吡唑基；及

(15-14) N-氧化物；

(16a) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(17) 嗒吡基；

(18) 吡吡基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(23a) 吲哚基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(24a) 咪唑並[1,2-a]吡啶基；

(24b) 咪唑並[1,5-a]吡啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(26) 苯並咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(29) 吲唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(30a) 呋喃並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(30b) 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31a) 呋喃並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31b) 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基以及任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代之低碳烷基；

(32a) 噻吩並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(32b) 6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33a) 噻吩並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33b) 4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(35a) 苯並[1,3]二噁呃基；

(40a) 異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(40b) 1,2-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(42a) 喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(43a) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：芳烷基(例如苯基低碳烷基)、吡啶基低碳烷基及側氧基；

(44a) 1,2-二氫喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；及

(53) 2,3-二氫苯並[d]咪唑基，其任擇地以一或多個選自於

由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代。

以下說明式(1)之二氮呯化合物的較佳實施例。

R^1、R^2、R^3及R^4係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基或低碳烷氧基低碳烷基，且較佳為氫、C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第二丁基)、C_{1-6}環烷基(例如環丙基、環丙基甲基、環戊基及環己基)、或C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基(例如2-甲氧乙基及2-乙氧乙基)。

Y^1及Y^2二者均為-C=。

A^1為低碳伸烷基、且較佳為C_{1-6}伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、或四亞甲基。X_A及X_B係各自獨立地為低碳伸烷基，其較佳為C_{1-6}伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、或四亞甲基；一鍵結；-CO-；或-SO_2-。

R^6及R^7係各自獨立地為一選自於(1)、(4a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)、(12a)、(15a)、(16a)、(17)、 (18)、(23a)、(24a)、(24b)、(26)、(29)、(30b)、(31b)、(32b)、(33b)、(35a)、(40b)、(42a)、(43a)、(44a)、及(53)之基團：

X_A及X_B之實例包括一鍵結、低碳伸烷基、低碳伸烯基、-CO-、-SO_2-、-低碳伸烷基-SO_2-、-低碳伸烷基-CO-、-低碳伸烯基-CO-、-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-、-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-低碳伸烷基-CO-、-CO-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基

-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-O-、-低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-CO-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-CO-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-、-NH-CO-、-NH-CO-低碳伸烷基-、-NH-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-、-NH-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-S-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烯基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、低碳伸烷基-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、及-CO-低碳伸烷基-O-CO-低碳伸烷基-O-。

X_A及X_B之較佳實例包括一鍵結、低碳伸烷基、低碳伸烯基、-CO-、-SO_2-、-低碳伸烷基-SO_2-、-低碳伸烷基-CO-、-低碳伸烯基-CO-、-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、及-O-低碳伸烷基-。

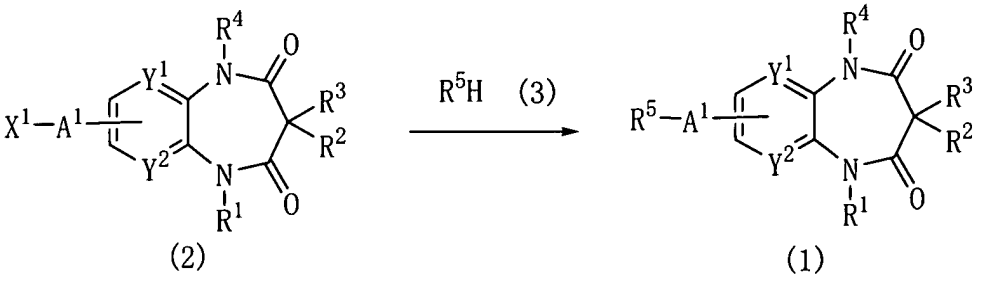
X_A中之二個鍵結的任一者可結合至R^1或N，且X_B中之二個鍵結的任一者可結合至R^2或N。

當R^6及R^7相連結時，與鄰接基團–X_A-N-X_B-所一起形成

之環為一任擇地具有一或多個取代基之含氮雜環基。該含氮雜環基之實例包括上述雜環基(a)至(c)、(f)至(j)、及(m)至(n)。該任擇地具有一或多個取代基之含氮雜環基的取代基實例包括上述取代基(h1)至(h20)。

式(1)所表示之本發明二氮呯化合物或其鹽可為熟習此藝者基於本案說明書之實施例及參考實施例、利用技術知識而輕易製造。例如，二氮呯化合物或其鹽可依據下列反應式所示方法製備。

反應式 1



其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 X^1 係為一脫離基。

式(2)之化合物與式(3)之化合物的反應可於存在或不存在一鹼性化合物及/或催化劑之下、於一通常為惰性的溶劑中或者不使用任何溶劑而進行。

由X^1所表示之脫離基之實例包括鹵素原子(例如氯、溴、碘及類似的原子)、低碳烷磺醯基氧基(例如甲烷磺醯基氧基)、經鹵取代之低碳烷磺醯基氧基(例如三氟甲烷磺醯基氧基)、伸芳基磺醯基氧基(例如p-甲苯磺醯基氧基、苯磺醯

基氧基)等。

惰性溶劑之實例包括水；醚類，諸如二噁烷(dioxane)、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族烴類，諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯甲烷；低碳(C_{1-6})醇類，諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類，諸如丙酮及甲基乙基酮；極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、及乙腈；以及其等之混合物。

許多不同的已知鹼性化合物可被用作為鹼性化合物。此等鹼性化合物之實例包括無機鹼，例如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸鋰、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如鈉及鉀；醯胺化鈉；氫化鈉；及氫化鉀；以及有機鹼類，例如鹼金屬醇酸鹽類，諸如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、及乙氧化鉀；三乙基胺；三丙基胺；吡啶；喹啉；1,5-二吖雙環(diazabicyclo)[4.3.0]壬-5-烯(DBN)；1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)；及1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。此等鹼性化合物可單獨使用或兩種或多種組合使用。

催化劑之實例包括鈀化合物，諸如醋酸鈀、雙(三丁錫)/雙(二亞苄丙酮)鈀、碘化銅/2,2'-二吡啶基、雙(二亞苄丙酮)鈀、碘化銅/雙(三苯基膦)二氯化鈀、參(二亞苄丙酮)二鈀、R-參(二亞苄丙酮)-二鈀、S-參(二亞苄丙酮)二鈀、醋酸鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵(ferrocene)]二氯鈀(II)、

及四倍(三苯基膦)鈀。

添加劑(配位子等)可與催化劑一起被使用。添加劑之實例包括諸如R-2,2'-雙二苯基膦基)-1,1'-二萘基(R-BINAP)、S-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(S-BINAP)、RAC-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(RAC-BINAP)、及2,2-雙(二苯基咪唑啶基(imidazolidinyliden)之化合物、呫噸(xanthene)化合物，諸如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸、及硼酸酯，諸如三-三級丁基膦四氟硼酸酯、以及其等之混合物。

上述反應如所需者，可藉由對反應系統添加一諸如碘化鉀或碘化鈉之鹼金屬碘化物作為一反應加速劑而進行。

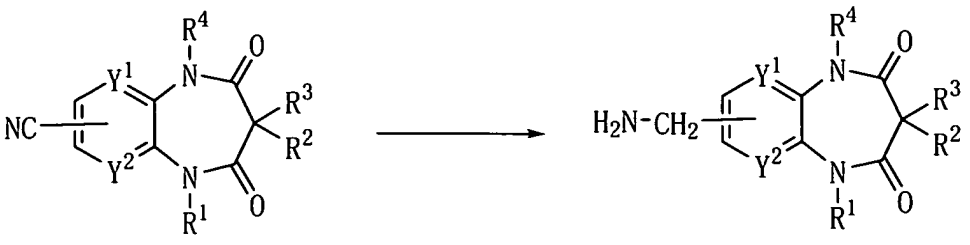
每莫耳之式(2)之化合物，通常係使用一至少0.5莫耳之量的式(3)之化合物，且較佳為約0.5至約10莫耳。

每莫耳之式(2)之化合物，鹼性化合物之量通常為0.5至10莫耳，且較佳為約0.5至6莫耳。

每莫耳之化合物(2)，催化劑適合以一通常催化量使用，較佳為0.0001至1莫耳，且更佳為0.001至0.5莫耳。

反應通常在一0至250°C的溫度下進行，且較佳為0至200°C，且通常係在約1至約80小時內完成。

反應式 2



(4) (1a)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

將式(4)之化合物轉化為式(1a)之化合物的反應可在一催化性氫化反應還原劑之存在下、於一適當的溶劑中、藉由式(4)之化合物之催化性反應來進行。

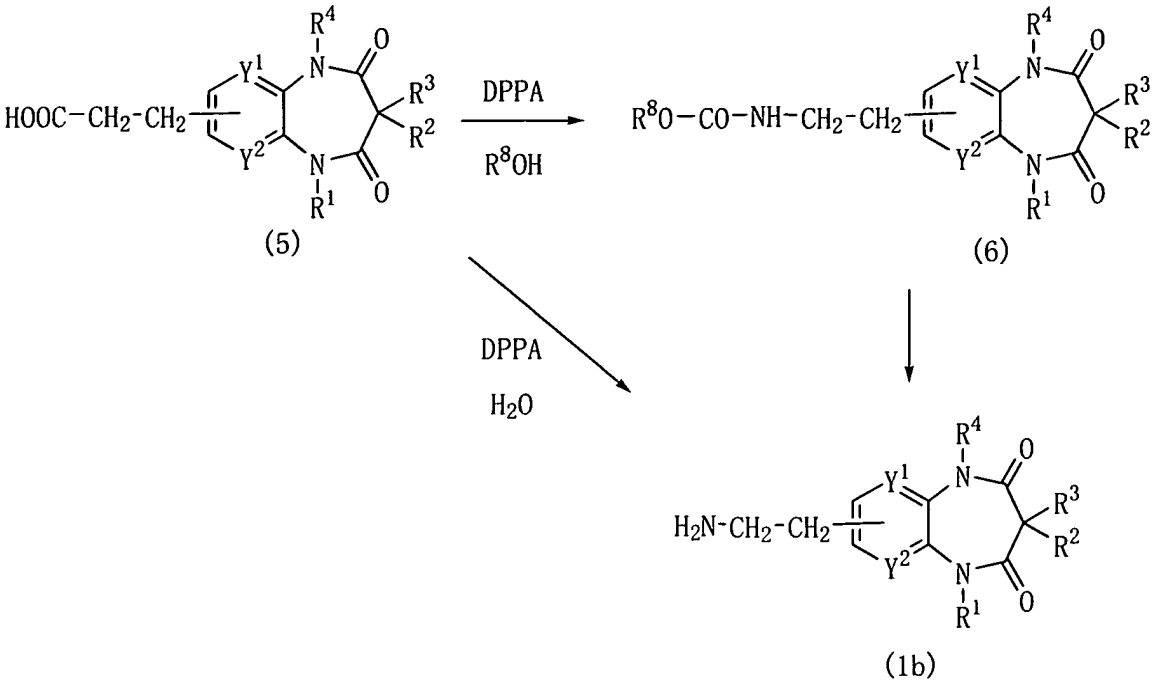
溶劑不限，只要不會不利地影響還原反應。此等溶劑之實例包括羧酸，諸如甲酸及乙酸；醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；以及低碳(C_{1-6})醇類，諸如甲醇、乙醇及異丙醇。

催化性氫化反應還原劑之實例包括鈀黑、鈀碳、氧化鈀、鉑黑、及雷氏鎳。

催化性氫化反應還原劑之量，基於式(4)之化合物，通常為 0.1 至 40 wt%，且較佳為 1 至 20 wt%。

該反應通常可於一氫環圍中、在至約 20 atm 之大氣壓下進行，較佳至 10 atm 之大氣壓；或在一氫供體的存在下，諸如甲酸、甲酸銨、環己烯、或水合肼。反應溫度通常可為約-30 至約 100°C，且較佳約 0 至約 60°C。

反應式 3



(5) (6) (1b)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 R^8 為低碳烷基。

將式(5)之化合物轉化為式(6)之化合物的反應可於一通常惰性的溶劑中或不使用溶劑下、在一疊氮化合物、一鹼性化合物、及一低碳(C_{1-6})醇(R^8OH)之存在下進行。

由 R^8 所表示之「低碳烷基」的實例包括具有 1-6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及三級丁基，以三級丁基為較佳。

惰性溶劑之實例包括醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族烴類，諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯甲烷；以及此等溶劑之混合物。

疊氮化合物之實例包括疊氮化鈉、疊氮化鋰、及二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)。

可用的鹼性化合物的實例包括有機鹼，諸如三乙基胺；三丙基胺；二異丙基乙胺；吡啶；喹啉；1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)；1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)；及1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。

反應溫度不限，且該反應通常係於慣常條件下進行。

於該反應中，一羧酸疊氮化物(carboxylic azide)係由式(5)之羧酸化合物及一疊氮化合物產生，且該羧酸疊氮化物進行接續的柯提斯重排(Curtius rearrangement)以產生異氰酸酯。該異氰酸酯與一低碳(C_{1-6})醇(R^8OH)反應以產生一式(6)之胺甲酸酯(urethane)化合物。

其次，將式(6)之化合物轉換為式(1b)之化合物的反應可藉由在一酸或鹼性化合物之存在下、於適當溶劑中之溶離反應而進行。

可使用之溶劑的實例包括水；低碳(C_{1-6})醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇及三級丁醇；酮類，諸如丙酮及甲基乙基酮；醚類，諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、單甘二甲醚(monoglyme)及二甘二甲醚(diglyme)；脂族酸，諸如乙酸及甲酸；酯類，諸如醋酸甲酯及醋酸乙酯；鹵化烴類，諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、及四氯甲烷；二甲亞碸、N,N-二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺；以及其等之混合物。

酸之實例包括無機酸(mineral acids)，諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸；以及有機酸，諸如甲酸、乙酸、硫代乙醇

酸、三氟乙酸及諸如 p-甲苯磺酸之磺酸。這些酸可被單獨或者二或多者組合使用。

鹼性化合物之實例包括碳酸化合物，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；以及金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、及氫氧化鋰。這些鹼性化合物可被單獨或者二或多者組合使用。

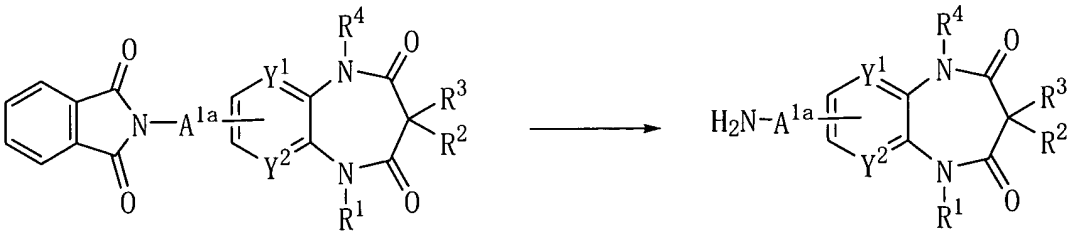
每莫耳的式(6)化合物，酸或鹼性合物物之用量通常為至少 1 莫耳，且較佳約 1 至約 10 莫耳。

溶離反應(特別是水解反應)通常有利地在約 0 至約 200°C 進行，且較佳約 0 至約 150°C，且通常係在約 10 分鐘至約 80 小時內完成。

特別是常 R^8 為三級丁基時，該溶離反應可使用上述酸類(特別是氫氯酸及類似者)而輕易地完成以產生式(1b)之化合物。

或者，式(5)之化合物可被直接地轉化為式(1b)之化合物。此一反應的進行可藉由於一通常惰性之溶劑中或不使用任何溶劑、在一鹼性化合物之存在下，使化合物(5)與一疊氮化合物反應，接著以水處理產物。此一反應中，一異氰酸酯由上述式(5)之羧酸化合物及疊氮化合物產生，並且該異氰酸酯被水解以產生式(1b)之胺化合物。

反應式 4



(7) (1c)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 A^{1a} 為具 3 或更多碳原子的低碳伸烷基。

由 A^{1a} 所表示之「具 3 或更多碳原子的低碳伸烷基」的實例包括具 3 至 6 個碳原子的伸烷基，諸如三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、及六亞甲基。

將式(7)之化合物轉化為式(1c)之化合物的反應可藉由化合物(7)與肼於一適當溶劑中反應、或藉由水解反應而進行。此處，水合肼可被用作為肼。

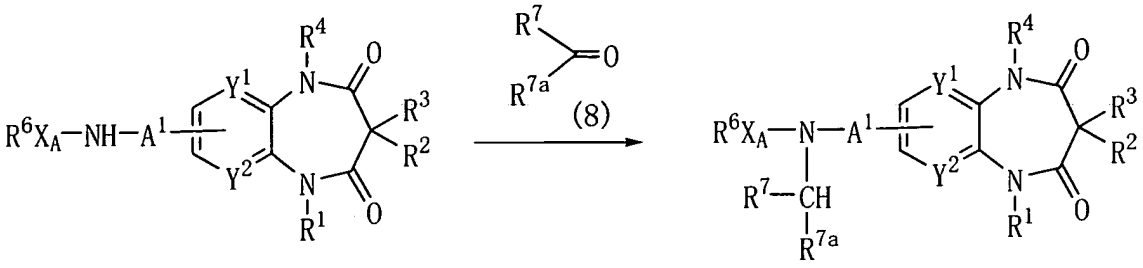
用於肼之反應之溶劑包括水；諸如氯仿、二氯甲烷及二氯乙烷之鹵化烴；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃及二甲氧乙烷之醚類；諸如醋酸甲酯及醋酸乙酯之酯類；諸如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸及六甲基磷酸三醯胺之非質子性極性溶劑；諸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧-1-丁醇、乙賽路蘇(ethyl cellosolve)及甲賽路蘇之醇類；乙腈；吡啶；及其等之混合物。

每莫耳的式(7)化合物，肼之用量通常為至少約 1 莫耳，且較佳為約 1 至約 5 莫耳。

反應通常係在約 0 至約 120°C 下進行，且較佳約 0

至約 100°C，且通常係在約 0.5 至約 5 小時內完成。

反應式 5



(1d)　　(8)　　(1e)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、X_A、A^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 A^{7a} 為氫或低碳烷基。

由 R^{7a} 所表示之「低碳烷基」的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、第二丁基、正戊基、新戊基、正己基、異己基及 3-甲基戊基。

式(1d)之化合物及式(8)之化合物間的反應，例如於一合適的溶劑中或不使用溶劑下、在一還原劑之存在下進行的。

合適的溶劑之實例包括水；諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、三級丁醇及乙二醇之低碳(C_{1-6})醇類；諸如甲酸及乙酸之脂族酸；諸如二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；乙腈；及其等之混合物。

還原劑之實例包括諸如甲酸之脂族酸；諸如甲酸鈉之脂族酸鹼金屬鹽；氫化物還原劑，諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧硼氫化鈉、三甲氧硼氫化鈉、鋁氫化鋰、及其等之混合物，或者脂族酸或脂族酸鹼金屬鹽與氫化物還原劑之混合物；以及催化性氫化反應還原劑，諸如鈀黑、鈀碳、鉑氧化物、鉑黑及雷氏鎳。

當一諸如甲酸之脂族酸或一諸如甲酸鈉之脂族酸鹼金屬鹽被用作為一還原劑時，一合適的反應溫度通常為約室溫至約 200°C，且較佳約 50 至約 150°C。該反應通常係在約 10 分鐘至約 10 小時內完成。較佳者，脂族酸或脂族酸鹼金屬鹽係相對於式(1d)之化合物大量過量使用。

當使用一氫化物還原劑時，一合適的反應溫度通常為約-80 至約 100°C，且較佳約-80 至約 70°C。該反應通常係在約 30 分鐘至約 60 小時內完成。每莫耳的式(1d)之化合物，氫化物還原劑通常係使用約 1 至約 20 莫耳之量，且較佳約 1 至約 10 莫耳。特別是當鋁氫化鋰被用作為氫化物還原劑時，較佳用作為溶劑者係諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、單甘二甲醚或二甘二甲醚之醚類；或者諸如苯、甲苯或二甲苯之芳香烴。對該反應系統可加入一諸如三甲基胺、三乙基胺或 N-乙基二異丙基胺之胺類；或者一諸如分子篩 3A (MS-3A)或分子篩 4A (MS-4A)之分子篩。

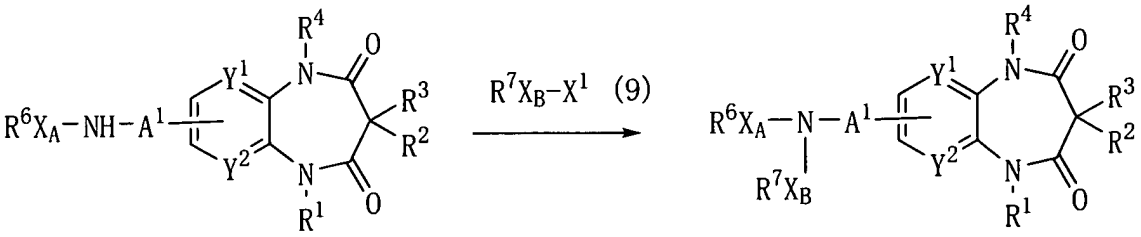
當使用一催化性氫化反應還原劑時，該反應的進行通常係在約-30 至約 100°C 下、且較佳在約 0 至約 60°C，在通常約大氣壓至約 20 atm 之一氫氣壓下、且較佳在約大氣

壓至約 10 atm 下，或在一諸如甲酸、甲酸銨、環己烯或水合肼之氫供體存在下進行。該反應通常係在約 1 至約 12 小時內完成。該催化性氫化反應還原劑，以式(1d)之化合物為基礎，係通常使用約 0.1 至約 40 wt%之量，且較佳係約 1 至約 20 wt%。

於式(1d)之化合物及式(8)之化合物的反應中，每莫耳的式(1d)之化合物，通常式(8)之化合物係以至少 1 莫耳之量使用，且較佳係 1 至 5 莫耳。

式(8)之化合物亦可為一水合化合物，其中一水分子係附接至羰基基團。

反應式 6



(1d) (1e-1)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、X_A、X_B、A^1、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

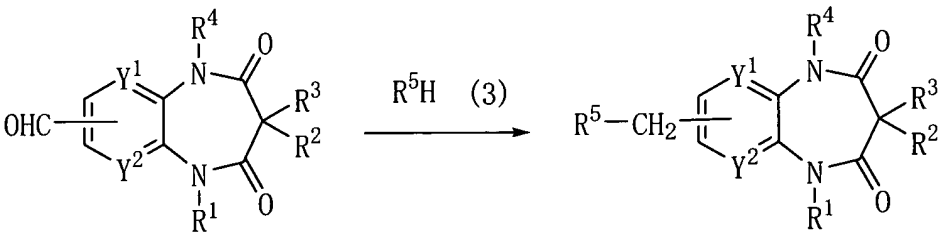
式(1d)化合物與式(9)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應之相同反應條件下進行。

或者，式(1d)化合物與式(9)化合物的反應可藉由已知的「烏耳曼縮合反應(Ullmann condensation)」等予以進行。

該反應可被較佳採用，特別當 X_B 為一鍵結且 R^7 為芳基或任擇取代之雜環(特別是不飽和雜環)基時。例如，該反應的進行可於一溶劑(例如甲苯、四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯酮(NMP)及二甲亞碸(DMSO))中、於下列化合物之存在下進行：銅化合物(例如氧化銅、諸如碘化銅之鹵化銅)、一鹼性化合物(例如三級丁氧化鈉、K_3PO_4 及 Cs_2CO_3)，以及若有需要，一膦(例如三苯基膦、咕吨(xantphos)、三三級丁基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(BINAP)、四氟硼酸、N,N'-二甲基乙二胺及 L-脯胺酸)。

反應溫度不受限制，且該反應通常在環境溫度、加溫或加熱下進行。

反應式 7

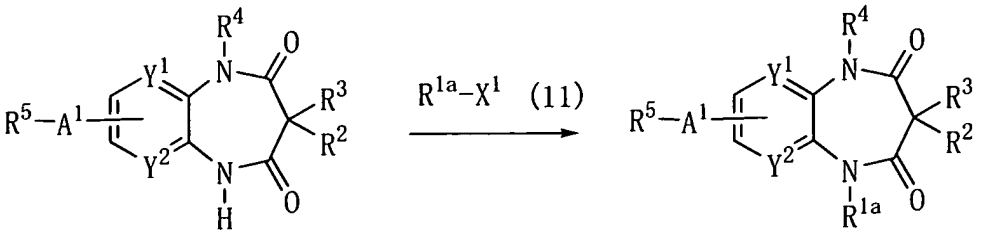


(10) (1f)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

式(10)化合物與式(3)化合物的反應可於和上述反應式 5 中所示式(1d)化合物與式(8)化合物的反應相同之反應條件下進行。

反應式 8



(1g) (1h)

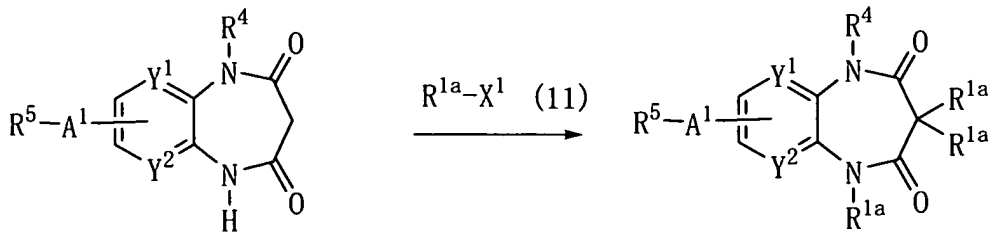
其中 R^2、R^3、R^4、R^5、A^1、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同；且 R^{1a} 係低碳烷基。

由 R^{1a} 所表示之「低碳烷基」的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、及第二丁基。

式(1g)化合物與式(11)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同之反應條件下進行。

於此一反應中，當(1g)化合物中之 R^4 為氫時，可獲得一其中苯並二氮呯架構之 1-及 5-位置係同時被基團 R^{1a} 所取代的化合物。

反應式 9



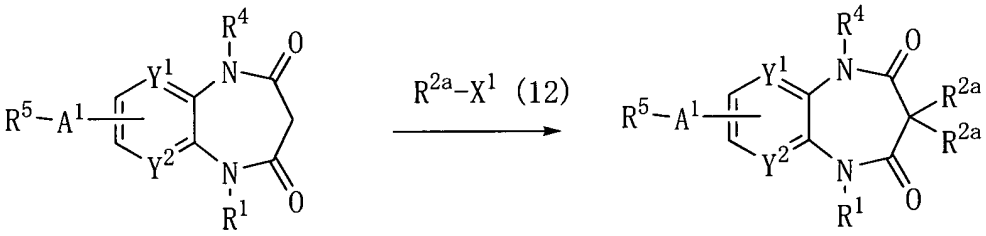
(1i) (1j)

其中 R^{1a}、R^4、R^5、A^1、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

式(1i)化合物與式(11)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同之反應條件下進行。

於此一反應中，當(1i)化合物中之 R^4 為氫時，可獲得一化合物，其中苯並二氮呯架構之 1-、3-及 5-位置係同時被基團 R^{1a} 所取代。

反應式 10



(1k) (1ℓ)

其中 R^1、R^4、R^5、A^1、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同；且 R^{2a} 係低碳烷基。

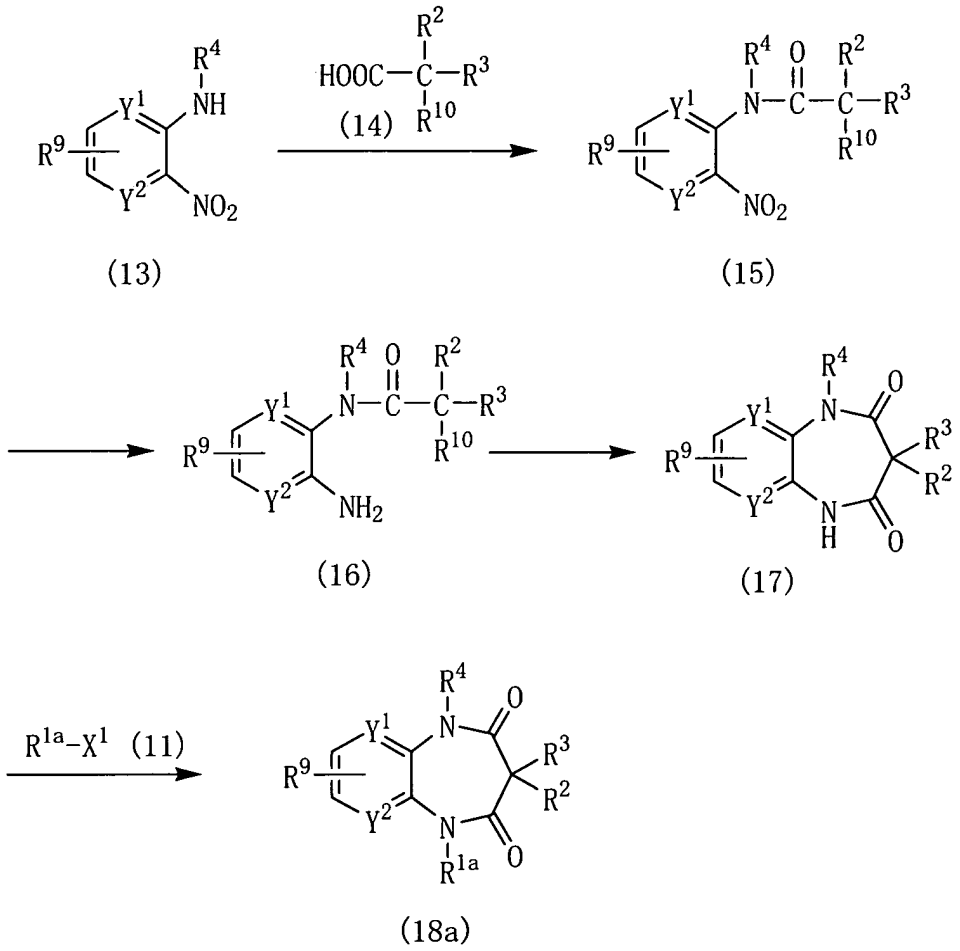
由 R^{2a} 所表示之「低碳烷基」的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、及第二丁基。

式(1k)化合物與式(11)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同之反應條件下進行。

於此一反應中，當式(1k)化合物中之 R^1 及/或 R^4 為氫時，可獲得一其中苯並二氮呯架構之 1-、3-及 5-位置係同

時被基團 R^{2a} 所取代的化合物。

反應式 11



其中 R^2、R^3、R^4、R^{1a}、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同；且 R^9 係低碳烷氧基；且 R^{10} 係低碳烷氧基羰基。

由 R^9 所表示之「低碳烷氧基」的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷氧基，諸如甲氧基及乙氧基。由 R^{10} 所表示之「低碳烷氧基羰基」的實例包括(C_{1-6} 烷氧基)羰基基團，諸如甲氧羰基及乙氧羰基。

於式(13)化合物與式(14)化合物之反應中，式(13)化合物透過一通常的醯胺鍵形成反應與式(14)之羧酸化合物

反應。已知的醯胺鍵形成反應之條件可被輕易地用於此一醯胺鍵形成反應中。例如，可使用下列的反應方法：(i)一種混合酸酐法，其中羧酸(14)係與一鹵化羧酸烷酯反應以形成一混合酸酐，然後其與胺(13)反應；(ii)一種活性酯法，其中羧酸(14)被轉化為一活化酯，諸如苯基酯、p-硝基苯基酯、N-羥基琥珀醯亞胺酯或 1-羥基苯並三唑酯，或轉化為一具苯並噁唑啉-2-硫酮之活化醯胺，且該活化酯或醯胺與胺(13)反應；(iii)一種碳二醯亞胺法，其中在一活性劑之存在下羧酸(14)予以進行一與胺(13)之縮合反應，活性劑諸如二環己基碳二醯亞胺、1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二醯亞胺(WSC)或羰基二咪唑；及(iv)其它方法，例如一種其中使用一諸如醋酸酐之脫水劑將羧酸(14)轉化為一羧酸酐，並且該羧酸酐與胺(13)反應之方法、一種其中具低碳(C_{1-6})醇之羧酸(14)的一酯在一高壓及一高溫下與胺(13)反應、以及一種其中一羧酸(14)之酸鹵化物，即一羧酸鹵化物，與胺(13)反應。

一般而言，混合酸酐法(i)係於一溶劑中、在有或無一鹼性化合物之存在下進行。任何用於一般混合酸酐法之溶劑均為可用。可用溶劑之特定實例包括諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯甲烷之鹵化烴；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃及二甲氧乙烷之醚類；諸如醋酸甲酯、醋酸乙酯及醋酸異丙酯之酯類；諸如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸及六甲基磷酸三醯胺之非質子性極性溶劑；及其等之混合物。

可用之鹼性化合物之實例包括有機鹼，諸如三乙基胺、三甲基胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙基二異丙基胺、二甲胺基吡啶、N-甲基嗎啉、1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)及 1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)；無機鹼，例如諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀之碳酸鹽；諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鈣之金屬氫氧化物；氫化鉀；氫化鈉；鉀；鈉；醯胺化鈉；以及諸如甲醇鈉及乙醇鈉之金屬醇化物。

可用於混合酸酐法中的鹵化羧酸烷酯的實例包括氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯及氯甲酸異丁酯。此一方法中，羧酸(14)、鹵化羧酸烷酯及胺(13)係較佳地使用相等莫耳量，但對於每莫耳的胺(13)，鹵化羧酸烷酯及羧酸(14)亦可各以大約 1 至約 1.5 莫耳的量使用。

反應通常在約-20 至約 150°C 下，且較佳在約 10 至約 50°C，通常進行約 5 分鐘至約 30 小時，且較佳約 5 分鐘至約 25 小時。

方法(iii)，其中一縮合反應係在一活化劑之存在下進行的，可於一合適溶劑中在有或無一鹼性化合物之存在下進行。可用於此一方法中之溶劑及鹼性化合物包括那些後文提到的作為可用於如上述其它方法(iv)之一者，即其中一羧酸鹵化物與胺(13)反應之方法，其中的溶劑及鹼性化合物。一適當量之活化劑就每莫耳化合物(13)而言，通常為至少 1 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。當 WSC 用作為活化劑時，

將 1-羥基苯並三唑添加至反應系統可容許反應有利地進行。反應通常在約-20 至約 180°C 下，且較佳在約 0 至約 150°C 下進行，且通常於約 5 分鐘至約 90 小時內完成。

當使用其中一羧酸鹵化物與胺(13)反應之方法時，如上述其它方法(iv)之一所述者，該反應係在一鹼性化合物之存在下於一合適溶劑中進行。可用鹼性化合物之實例包括一廣泛的已知鹼性化合物，諸如那些供用於上述蕭藤-包曼反應(Schotten-Baumann reaction)中者。除了那些可用於混合酸酐法中者之外，可用的溶劑包括諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧-1-丁醇、乙賽路蘇及甲賽路蘇之醇類；乙腈；吡啶；丙酮；及水。羧酸鹵化物對胺(13)之比例不受限制，且可合適地選自於一廣泛範圍。每莫耳的胺(13)，通常適合選用，例如，至少約 1 莫耳、且較佳約 1 至約 5 莫耳的羧酸鹵化物。該反應通常在約-20 至約 180°C 下，且較佳在約 0 至約 150°C 下進行，且通常於約 5 分鐘至約 30 小時內完成。

反應式 11 中所示之醯胺鍵形成反應亦可藉由在一作為縮合劑之磷化合物存在下的羧酸(14)與胺(13)之反應來進行，磷化合物諸如三苯基膦、二苯基亞膦醯氯(diphenylphosphinyl chloride)、苯基-N-苯基膦醯胺氯化物(phenyl-N-phenylphosphoramide chloridate)、氯磷酸二乙酯、氰磷酸二乙酯、二苯基磷酸疊氮化物(diphenylphosphoric 疊氮化物)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯(phosphinic chloride)，或其類似物。

該反應係在一溶劑及一可用於一羧酸鹵化物與胺(13)反應方法中之鹼性化合物的存在下進行的，通常在約-20 至約 150°C，且較佳在約 0 至約 100°C，且通常於約 5 分鐘至約 30 小時內完成。每莫耳的胺(13)，可適合使用縮合劑及羧酸(14)各至少約 1 莫耳、且較佳約 1 至約 2 莫耳的量。

將式(15)化合物轉化至式(16)化合物之反應可藉由下列進行，例如，[1]於一合適溶劑中使用一催化性氫化反應還原劑還原式(15)化合物，或[2]於一合適惰性溶劑中使用一還原劑還原式(15)化合物，該還原劑諸如一酸與一金屬或金屬鹽之混合物、一金屬或金屬鹽與一鹼金屬氫氧化物、硫化物或銨鹽之混合物。

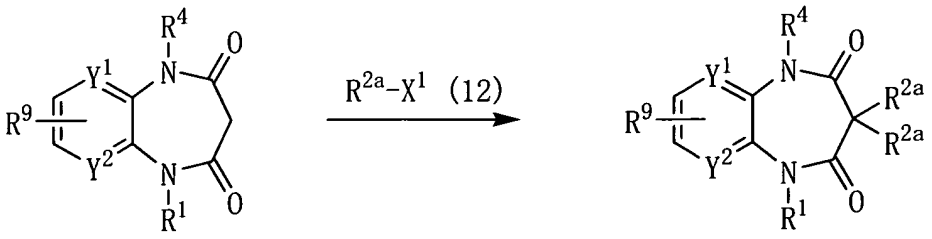
當方法[1]其中使用一催化性氫化反應還原劑時，可用溶劑之實例為水；乙酸；諸如甲醇、乙醇及異丙醇之醇類；諸如正己烷及環己烷之烴類；諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙基醚及二甘醇二甲醚之醚類；諸如醋酸乙酯及醋酸甲酯之酯類；諸如 N,N-二甲基甲醯胺之非質子性極性溶劑；及其等之混合物。可用催化性氫化反應還原劑之實例包括鈀、鈀黑、鈀碳、鉑碳、鉑、鉑黑、鉑氧化物、亞鉻酸銅及雷氏鎳。還原劑通常係以一約 0.02 倍至約等量於式(15)化合物之重量的量使用。反應溫度通常係約-20 至約 150°C，且較佳係約 0 至約 100°C。氫壓通常為約 1 至 10 atm。該反應通常於約 0.5 至約 100 小時內完成。諸如氫氯酸之酸可被加至該反應。

當使用上述方法[2]，一鐵、鋅、錫或氯化錫(II)與一諸如氫氯酸或硫酸之無機酸的混合物；或者一鐵、硫酸鐵(II)、鋅或錫與一諸如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物、一諸如硫化鋁之硫化物、水性氨溶液或一諸如氯化銨之銨鹽的混合物，可被用作為一還原劑。惰性溶劑之實例為水；乙酸；諸如甲醇及乙醇之醇類；諸如二噁烷之醚類；及其等之混合物。該還原反應之條件可依據要被使用之還原劑而合適地選擇。例如，當氯化錫(II)與氫氯酸之混合物被用作為還原劑時，該反應有利地在約 0 至約 150°C 進行約 0.5 至約 10 小時。每莫耳之式(15)化合物，還原劑係使用至少 1 莫耳之量，且較佳約 1 至 5 莫耳。

將式(16)化合物轉化至式(17)化合物之反應的進行，其反應條件係和那些用於式(13)化合物與式(14)化合物之反應相同。

式(17)化合物與式(11)化合物之反應的進行，其反應條件係和那些用於反應式 8 中式(1g)化合物與式(11)化合物之反應相同。

反應式 12



(19)　　(18b)

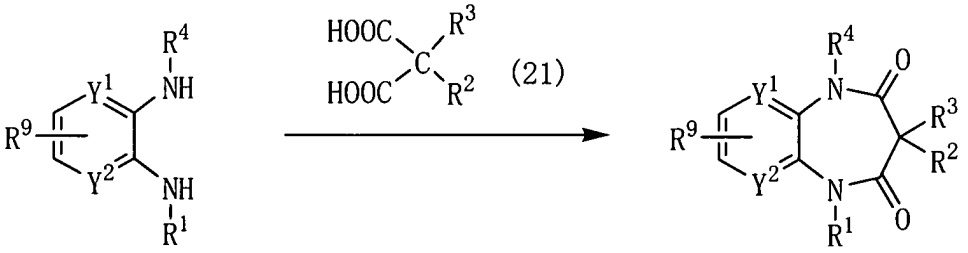
其中 R^1、R^{2a}、R^4、R^9、X^1、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

式(19)化合物與式(12)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同反應條件下進行。

當式(19)化合物與式(12)化合物反應中 R^1 及/或 R^4 為氫時，該氫原子可被 R^{2a} 所取代。

式(18)化合物亦可依據下列反應式 13 所示之方法製造。

反應式 13

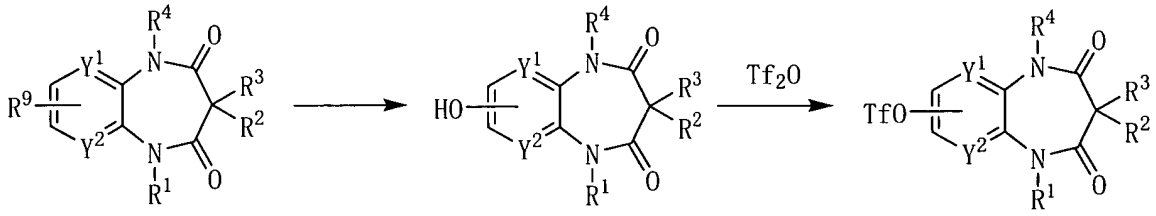


(20) (18)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^9、Y^1 及 Y^2 與上述相同。

式(20)化合物與式(21)化合物的反應可於和上述反應式 11 中所示式(13)化合物與式(14)化合物的反應相同反應條件下進行。

反應式 14



(18) (22) (23)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^9、Y^1 及 Y^2 與上述相同；且 Tf 為三氟甲烷磺醯基(CF_3SO_2-)。

將式(18)化合物轉化為式(22)化合物之反應可於一合適溶劑中在一酸之存在下進行。

溶劑之實例包括水；諸如甲醇、乙醇及異丙醇之低碳(C_{1-6})醇類；諸如二噁烷、四氫呋喃及二乙基醚之醚類；諸如二氯甲烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；諸如乙腈之極性溶劑；及其等之混合物。酸之實例包括諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸之無機酸；諸如甲酸及乙酸之脂族酸；諸如 p-甲苯磺酸之磺酸；諸如氟化硼、氯化鋁及三溴化硼之路易士酸；諸如碘化鈉及碘化鉀之碘化物；及這些碘化物及路易士酸之混合物。

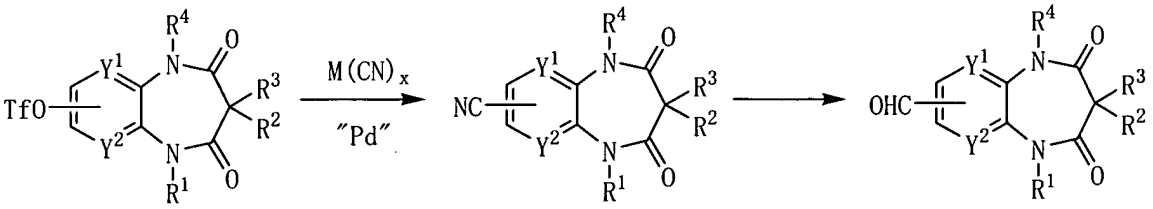
反應通常在約 0 至約 200°C，且較佳在約 0 至約 150°C 進行，且通常於約 0.5 至約 25 小時內完成。酸的用量通常係每莫耳式(18)化合物約 1 至約 10 莫耳，且較佳約 1 至約 2 莫耳。

將式(22)化合物轉化為式(23)化合物之反應係藉由將式(22)化合物與三氟甲烷磺酸酐於一合適溶劑中在有或無

一鹼性化合物之存在下進行。

溶劑之實例包括諸如二噁烷、四氫呋喃及二乙基醚之醚類；諸如二氯甲烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；諸如乙腈之極性溶劑；及其等之混合物。鹼性化合物之實例包括有機鹼，諸如三乙基胺、三甲基胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙基二異丙基胺、二甲胺基吡啶、N-甲基嗎啉、1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、及1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。反應溫度不受限制，且該反應通常係在一般條件下進行。

反應式15



(23) (4) (10)

其中R^1、R^2、R^3、R^4、Tf、Y^1及Y^2與上述相同；M為一金屬，例如Na、K、Ag、Zu、Cu及類似者；且X為一正數。

將式(23)化合物轉化為式(4)化合物之反應可藉由將式(23)化合物與一氰化金屬於一合適溶劑中、在一催化劑之存在下進行。

金屬氰化物($M(CN)_x$)之實例包括氰化鈉、氰化鉀、氰化銀、氰化鋅及氰化亞銅。

可用於此一反應中之溶劑的實例包括水；諸如苯、甲

苯及二甲苯之芳香烴；諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、2-甲氧乙醇、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、三級丁醇及乙二醇之低碳(C_{1-6})醇；諸如乙酸之脂族酸；諸如醋酸乙酯及醋酸甲酯之酯類；諸如丙酮及甲基乙基酮之酮類；乙腈；吡啶；二甲亞碸；N,N-二甲基甲醯胺；六甲基磷酸三醯胺；及其等之混合物。

催化劑之實例包括鈀化合物，諸如四倍(三苯基膦)鈀(0)；二氯雙(三苯基膦)鈀(II)；及三倍(二亞苄丙酮)二鈀(0)。

若有所需，可加入一諸如1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵或鋅塵之配位子，以便於促進反應。

催化劑之通常使用量為每莫耳式(23)化合物0.01至1莫耳，且較佳係0.01至0.5莫耳。

金屬氰化物之通常使用量為每莫耳式(23)化合物至少1莫耳，且較佳係1至3莫耳。

反應通常在室溫至 200°C，且較佳在約室溫至約150°C 進行。該反應通常於約 1 小時至約 1 週內完成。

將式(4)化合物轉化為式(10)化合物之反應係於一合適的溶劑中、在一還原劑之存在下進行的。

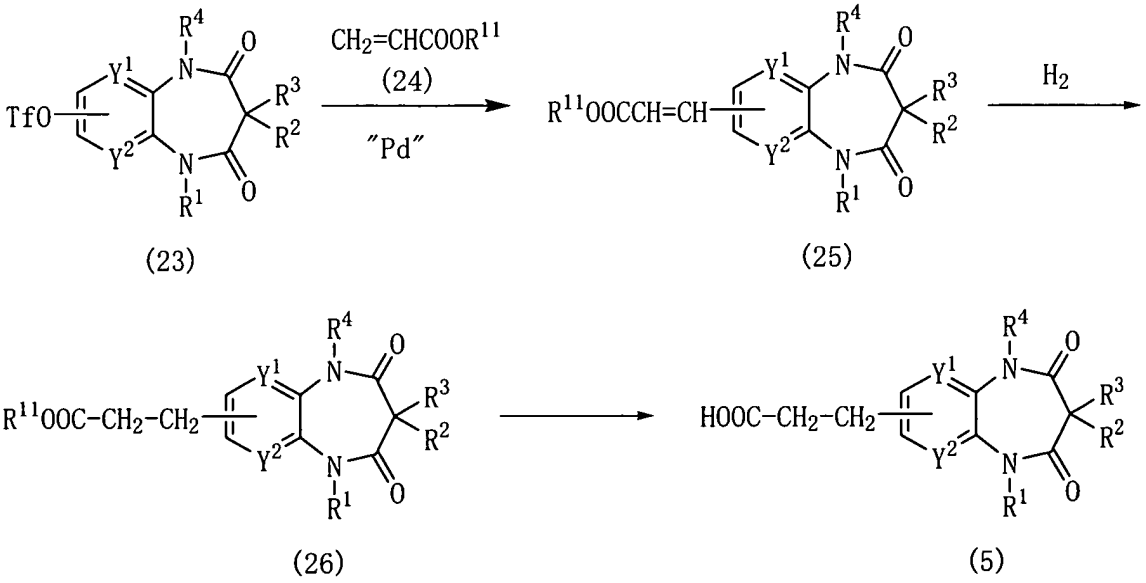
合適的溶劑之實例包括諸如甲酸之脂族酸；諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙基醚,及二甘二甲醚之醚類；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿

及四氯甲烷之鹵化烴；及其等之混合物。

還原劑之實例包括諸如二異丁基鋁氫化物之烷基鋁氫化物；及雷氏鎳。該還原劑之通常使用量係至少等於、且較佳自一等重至5倍於該式(4)化合物之重量。

反應通常在室溫至 200°C、且較佳在約室溫至約 150°C 進行。該反應通常於約 0.5 至 20 小時內完成。

反應式 16



其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Tf、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 R^{11} 為低碳烷基。

由 R^{11} 所表示之「低碳烷基」的實例包括具有 1-6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基及乙基。

將式(23)化合物及式(24)化合物轉化為式(25)化合物之反應可於一合適溶劑中、在一催化劑之存在下進行。

可用溶劑的實例包括水；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳

香烴；諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、2-甲氧乙醇、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、三級丁醇及乙二醇之低碳(C_{1-6})醇；諸如乙酸之脂族酸；諸如醋酸乙酯及醋酸甲酯之酯類；諸如丙酮及甲基乙基酮之酮類；乙腈；吡啶；二甲亞碸；N,N-二甲基甲醯胺；六甲基磷酸三醯胺；及其等之混合物。

較佳的催化劑為鈀化合物，例如，四倍(三苯基膦)鈀(0)；二氯雙(三苯基膦)鈀(II)；及類似物。催化劑之通常使用量為每莫耳式(23)化合物0.01至1莫耳，且較佳係0.01至0.5莫耳。

再者，若有所需，可加入一諸如三乙基胺、吡啶之鹼性化合物。

反應溫度不受限制，且該反應通常係於一般條件下進行。

將式(25)化合物轉化為式(26)化合物之反應可藉由式(25)化合物於一合適溶劑中、在一氫環圍下的催化性還原反應進行。

已知的氫解反應法可廣泛地利用於氫解反應中。此等氫解反應法之實例包括化學性還原反應及催化性還原反應。

適合用於催化性還原反應中之催化劑包括鉑催化劑，諸如鉑板、鉑絨(spongy platinum)、鉑黑、鉑膠(colloid

platinum)、鉑氧化物、及鉑線；鈀催化劑，諸如鈀絨、鈀黑、鈀氧化物、鈀碳、鈀/鋇硫酸鹽及鈀/鋇碳酸鹽；鎳催化劑，諸如還原鎳、鎳氧化物及雷氏鎳；鈷催化劑，諸如還原鈷及雷尼鈷(Raney cobalt)；及鐵催化劑，諸如還原鐵。

用於催化性還原反應中之催化劑的量係不受限制，且可為一通常使用之量。

反應溫度通常係 0 至 120°C，較佳係室溫至約 100°C，且更佳為室溫至約 80°C。反應時間通常係 30 分鐘至 24 小時，較佳為 30 分鐘至 10 小時，更佳為 30 分鐘至 4 小時。

將式(26)化合物轉化為式(5)化合物之反應可藉由式(26)化合物之水解反應進行。

此一水解反應係於一合適的溶劑中或無任何溶劑下、在一酸或鹼性化合物之存在下進行。

溶劑的實例包括水；諸如甲醇、乙醇、異丙醇及三級丁醇之低碳(C_{1-6})醇；諸如丙酮及甲基乙基酮之酮類；諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如乙酸及甲酸之脂族酸；諸如醋酸甲酯及醋酸乙酯之酯類；諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯甲烷之鹵化烴；二甲亞碸；N,N-二甲基甲醯胺；六甲基磷酸三醯胺；及其等之混合物。

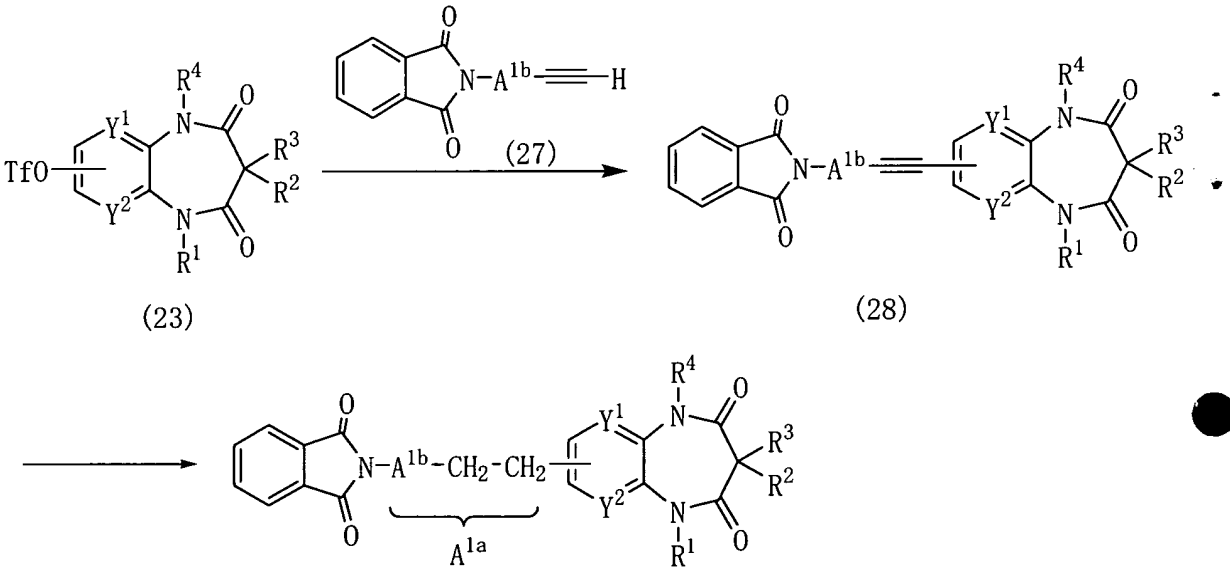
酸之實例包括諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸之無機酸；諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、p-甲苯磺酸及類似磺酸之有

機酸。這些酸可單獨或者二或多者組合使用。

鹼性化合物之實例包括諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀之碳酸鹽；以及諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鋰之金屬氫氧化物。這些鹼性化合物可單獨或者二或多者組合使用。

水解反應通常有利地在約 0 至約 200°C，且較佳在約 0 至約 150°C 進行。該反應通常於約 10 分鐘至約 30 小時內完成。

反應式 17



其中 R^1、R^2、R^3、R^4、Tf、Y^1 及 Y^2 與上述相同，且 A^{1b} 為低碳伸烷基。

由 A^{1b} 所表示之「低碳伸烷基」的實例包括具有 1-4 個碳原子的伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基及四亞甲基。

將式(23)化合物及式(27)化合物轉化為式(28)化合物之反應可於一合適溶劑中、在一鹵化銅及一鈀催化劑之存在下進行。

溶劑的實例包括諸如丙酮及甲基乙基酮之酮類；諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如乙酸及甲酸之脂族酸；諸如醋酸甲酯及醋酸乙酯之酯類；諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯甲烷之鹵化烴；二甲亞碸；N,N-二甲基甲醯胺；六甲基磷酸三醯胺；及其等之混合物。

鹵化銅之實例包括氯化銅(I)、溴化銅(I)及碘化銅(I)。

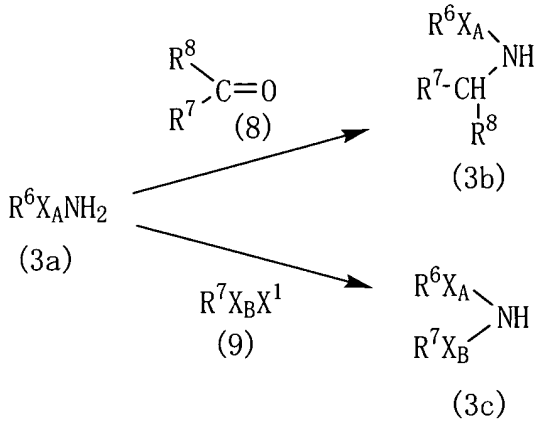
鈀催化劑之實例包括鈀化合物，諸如四倍(三苯基膦)鈀(0)；及二氯雙(三苯基膦)鈀(II)。

若有所需，可添加一鹼性化合物。鹼性化合物之實例包括三乙基胺、二異丙基乙胺、吡啶及二乙胺。每莫耳式(23)化合物，該鹼性化合物通常可使用 0.01 至 10 莫耳，且較佳係 0.01 至 1 莫耳的量。

反應有利地在通常約 0 至約 200°C，且較佳在約 0 至約 180°C 進行。該反應通常於約 10 分鐘至約 30 小時內完成。

將式(28)化合物轉化為式(7)化合物的反應可於和上述反應式 16 中所示式(25)化合物轉化為式(26)化合物的反應相同反應條件下進行。

反應式 18



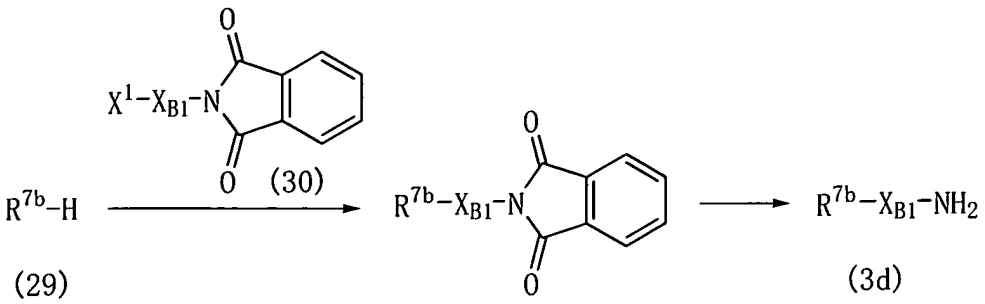
其中 R^6、R^7、R^8、X_A、X_B 及 X^1 與上述相同。

式(3a)化合物與式(8)化合物的反應可於和上述反應式 5 中所示式(1d)化合物與式(8)化合物的反應相同反應條件下進行。

式(3a)化合物與式(9)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同反應條件下進行。

式(3)化合物，其被用作為一起始物質，可容易地藉由下列反應式中所示的方法製備。

反應式 19



其中 R^{7b} 為一含氮雜環基，任擇地具有一或多個取代基；且 X_{B1} 為低碳伸烷基。

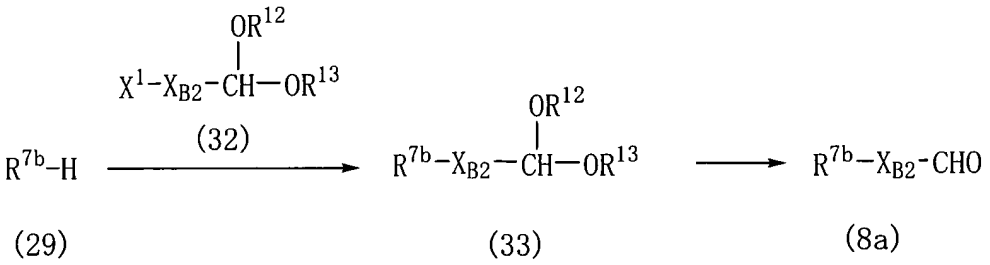
R^{7b} 之實例包括，上述由 R^7 基所表示之基團之中，藉由從飽和或不飽和、單環或多環、具一 N-H 鍵之雜環化合物及任擇具有一或多個取代基之基團移除氫所獲得之基團。

由 X_{B1} 所表示之「低碳伸烷基」之實例包括具有 2 至 4 個碳原子之伸烷基，諸如伸乙基及三亞甲基。

式(29)化合物與式(30)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同反應條件下進行。

將式(31)化合物轉化為式(3d)化合物的反應可於和上述反應式 4 中所示將式(7)化合物轉化為式(1c)化合物的反應相同反應條件下進行。

反應式 20



其中 R^{7b} 係如上述；X_{B2} 為低碳伸烷基；且 R^{12} 及 R^{13} 係各自獨立地為低碳烷基，或者 R^{12} 及 R^{13} 連結以形成低碳伸烷基。

由 R^{12} 及 R^{13} 所表示之「低碳烷基」之實例包括具有 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷基，諸如甲基、乙基及正丙基。R^{12} 及 R^{13} 連結時所形成之「低碳伸烷基」之實例包括具有 1 至 4 個碳原子之伸烷基，諸如伸甲基、伸乙基、三亞甲基及四亞甲基。

由 X_{B2} 所表示之「低碳伸烷基」之實例包括具有 1 至 6 個碳原子之伸烷基，諸如伸甲基、伸乙基、三亞甲基及四亞甲基。

式(29)化合物與式(32)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同反應條件下進行。

將式(33)化合物轉化為式(8a)化合物的反應可藉由式(33)化合物之水解反應進行。

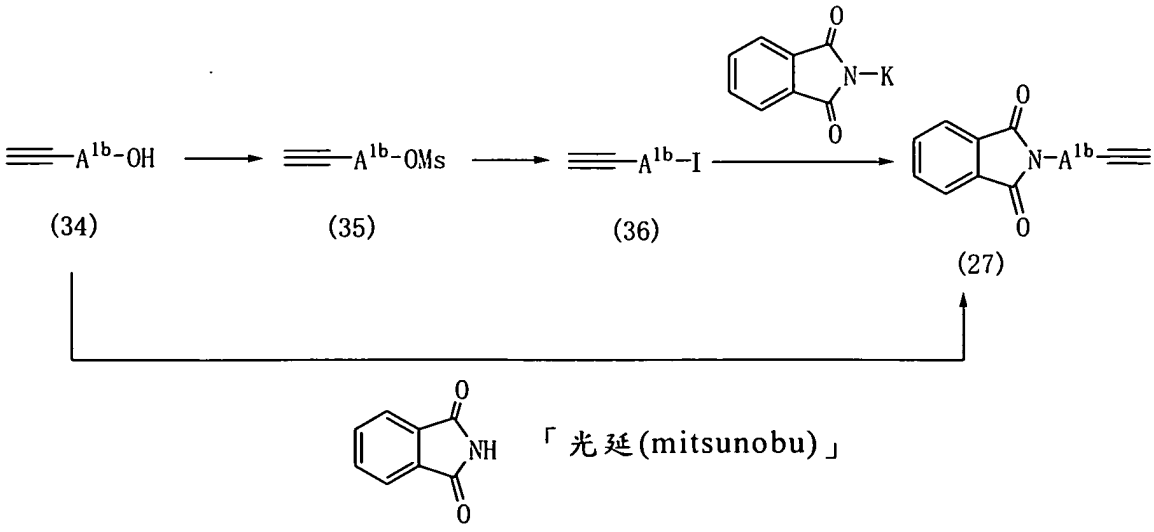
此一水解反應係於一合適的溶劑中或無任何溶劑下、在一酸性化合物之存在下進行。

溶劑的實例包括水；諸如甲醇、乙醇、異丙醇及三級丁醇之低碳(C_{1-6})醇；諸如丙酮及甲基乙基酮之酮類；諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如乙酸及甲酸之脂族酸；諸如醋酸甲酯及醋酸乙酯之酯類；諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯甲烷之鹵化烴；二甲亞碸；N,N-二甲基甲醯胺；六甲基磷酸三醯胺；及其等之混合物。

酸之實例包括諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸之無機酸；諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、p-甲苯磺酸、吡啶基 p-甲苯磺酸(pyridinium p-toluenesulfonic acid；PPTS)及類似磺酸之有機酸。這些酸可單獨或者二或多者組合使用。

水解反應通常有利地在約 0 至約 100°C，且較佳在約 0 至約 80°C 進行。該反應通常於約 10 分鐘至約 30 小時內完成。

反應式 21



其中 A^{1b} 係如上述；且 Ms 係甲烷磺醯基(CH_3SO_2-)。

將式(34)化合物轉化為式(35)化合物的反應係藉由使用一一般方法之式(34)化合物的甲烷磺醯化反應(甲磺醯化)進行。通常地，式(35)化合物可藉由將式(34)化合物與三氟甲烷磺酸酐於一合適溶劑(例如二氯甲烷)中、在一鹼性化合物(例如三乙基胺)之存在下反應而被製備。

將式(35)化合物轉化為式(36)化合物的反應係藉由式(35)化合物與一諸如碘化鈉之碘化劑於一合適溶劑(例如丙酮)中的碘化反應進行。

將式(36)化合物轉化為式(27)化合物的反應可藉由將式(36)化合物與一酞醯亞胺鉀(potassium phthalimide)於一合適溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺)中反應進行。

或者，式(27)化合物可藉由將式(34)化合物與酞醯亞胺在光延反應(Mitsunobu reaction)條件下(例如使用二乙基偶氮二羧酸(diethyl azodicarboxylate；DEAD)及三苯基膦)反應而直接製得。

本發明式(1)之化合物及其起始物質可使用一上述製造方法以外的已知或慣用合成方法製造。

此外，呈溶劑合物(例如水合物、乙醇合物等)添加至各反應式所示起始物料化合物及目標化合物之形式之化合物係含括於各化學式中。

本發明式(1)之化合物包括立體異構物及光學異構物。

由每一反應式所表示之起始物質化合物及目標化合物可以一合適的鹽形式使用。

依據上述反應式所獲得之每一目標化合物可自反應混合物被分離及純化，例如，藉由在反應混合物冷卻之後，進行一諸如過濾、濃縮、萃取等之分離程序，以分開一粗製反應產物，然後令該粗製反應產物接受一通常的純化程序，諸如管柱層析法、再結晶法等。

本發明化合物之中，具有鹼性基團者可容易地與一般的藥學上可接受酸形成鹽。此等酸之實例包括氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸及其它無機酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、延胡索酸、蘋果酸、乳酸及其它有機酸。

本發明化合物之中，具有酸性基團者可容易地藉由與藥學上可接受的鹼性化合物反應而形成鹽。此等鹼性化合物之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等。

本發明化合物中，一或多個原子可被一或多個同位素原子所取代。該等同位素原子之實例包括氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、^{13}C、^{14}N、^{18}O 等。

以下為包含本發明化合物作為一活性成分之藥學製劑的說明。

此等藥學製劑的獲得，係藉由將本發明化合物調配入一般的藥學製劑中、使用通常利用之稀釋劑或賦形劑，諸如填充劑、增量劑、結合劑、潤濕劑、崩散劑、界面活性

劑、潤滑劑等。

此等藥學製劑的形式可依據治療的目的而選自於各種形式。通常的實例包括錠劑、丸劑、粉末、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒、膠囊、栓劑、注射劑(溶液、懸浮液等)及類似物。

為形成錠劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素及其它賦形劑；水、乙醇、丙醇、單純糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯酮及其它結合劑；乾澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂粉、昆布多醣粉(laminaran powder)、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯、十二烷基硫酸鈉(sodium laurylsulfate)、硬脂酸單酸甘油脂、澱粉、乳糖及其它崩散劑；白糖、硬脂(stearin)、可可脂、氫化油及其它崩解抑制劑；四級銨鹼、十二烷基硫酸鈉及其它吸收促進劑；甘油、澱粉及其它潤濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨土(bentonite)、膠態矽酸及其它吸收劑；純化滑石、硬脂酸酯、硼酸粉、聚乙二醇及其它潤滑劑等。

此等錠劑若有需要可以一般包衣材料包覆來製備，例如糖衣錠、明膠衣錠、腸衣錠、膜衣錠、雙層錠或多層錠等。

為形成丸劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、氫化植物油、高嶺土、滑石及其它賦形劑；阿拉伯膠粉末、西黃著膠粉末、明膠、

乙醇及其它結合劑；昆布多醣、瓊脂及其它崩散劑等。

為形成栓劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如聚乙二醇、可可脂、高碳醇類、高碳醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

為形成注射劑，一溶液、乳劑或懸浮液經滅菌且較佳使與血液呈等張性。任可各種已知之廣為使用之稀釋劑均可利用來製備該溶液、乳劑或懸浮液。此等稀釋劑之實例包括水、乙醇、丙二醇、乙氧化異硬脂醇、多氧化異硬脂醇、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯類等。於此例中，藥學製劑可含有足夠製備等張溶液之量的氯化鈉、葡萄糖或甘油，且可含有一般的增溶劑、緩衝劑、麻醉劑等，以及進一步若有所需，可含有著色劑、保存劑、香料、甜味劑等、及/或其它藥物。

本發明化合物於藥學製劑中之比例不受限制且可適當地選自於一寬廣範圍。通常較佳者，該藥學製劑含有 1 至 70 wt%比例之本發明化合物。

本發明藥學製劑之投予途徑不受限制，且該製劑可藉適合該製劑型式、病人的年齡及性別、病情及其它情況之途徑投予。

例如錠劑、丸劑、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒及膠囊可經口服投予。注射劑係單獨或與諸如葡萄糖溶液、胺基酸溶液或類似物之一般注射輸液混合而經靜脈投予，或者若有所需，可經肌肉、皮內、皮下或腹內單獨投予。栓劑係經直腸內投予。

藥學製劑之劑量係依據用法、病人年齡及性別、病情嚴重度及其它情況適當選用，通常為約 0.001 至約 100 毫克/千克體重/日，且較佳為 0.001 至 50 毫克/千克體重/日以單劑或分多劑投予。

由於劑量係隨各種情況而變化，一小於上述範圍之劑量可能足夠，或者可能需要一大於上述範圍之劑量。

當作為藥物投予人體時，本發明化合物可與諸如凝血抑制劑及抗血小板劑(例如殺鼠靈(warfarin)、阿斯匹靈等)之抗血栓劑同時、或其前或後使用。又，本化合物可與諸如抗高血壓藥(ACE 抑制劑、貝它阻斷劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑)、心臟衰竭藥(強心劑、利尿劑)、及糖尿病治療劑之用於治療慢性病的藥物同時、或者其前或後使用。

本發明化合物對人 Kv1.5 及/或 GIRK1/4 通道具有力阻斷效果，且對 HERG 通道具有微弱阻斷效果。因此，本發明化合物具有作為心房選擇性 K^+通道阻斷劑之特性。

因此，本發明化合物可用作為藥理活性物質，其較習知抗心律不整劑更安全且對心房不應期之延長提供一更有力效果。本發明化合物較佳用作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的一治療劑(心律不整之消除及/或心律不整發生之預防)。本發明化合物特別較佳地用作為心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)。本發明化合物亦可用作為諸如心肌梗塞之血栓栓塞的一預防劑以及用作為心臟衰竭之一治療劑。

對於人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效

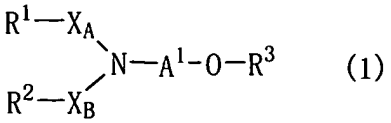
果之化合物，相較於可抑制該等通道中之一者的化合物，具有更有力之心房不應期延長效果、且為高度安全。並且，此種化合物較抑制該等通道中之一者的化合物對心房纖維顫動具有更有力的治療效果(去纖維顫動及竇性節律的維持)。因此，對人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效果之化合物作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的治療劑(終結心律不整及/或心律不整發生之預防)係特別有用。此種化合物作為一心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)係特別有用。

2. 第二發明(胺基化合物)

本案發明人實行大量研究以發展一有力且較其它 K^+ 通道更具有選擇性地阻斷 I_{Kur} 電流(Kv1.5 通道)及/或 I_{KAch} 電流(GIRK1/4 通道)之化合物。結果，發明人發現一種由如下通式(1)所表示之新穎胺基化合物可為所期望的化合物。本發明係基於上述發現而完成。

本發明提供胺基化合物，及包含該胺基化合物之藥學組成物，如以下第 1 至 7 項所概述者。

第 1 項. 由通式(1)所代表的胺基化合物：



(1)

或其鹽，

其中 R^1 及 R^2 係各自獨立地為氫或一有機基團；

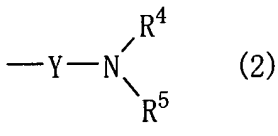
X_A 及 X_B 係各自獨立地為一鍵結、伸烷基、伸烯基、-CO-、

$-SO_2-$、或-CONH-，其中伸烷基及伸烯基鏈各可任擇地包含一或多個選自於由下列所組成之群組中的取代基：–S-、-C(=S)-、$-SO_2-$、-CO-、-O-、-NH-、-CONH-及$-SO_2NH-$，且 X_A 及 X_B 中鍵結至氮原子(N)之氫原子(H)可任擇地以一擇自於由低碳烷基、苯基低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

A^1 為任擇地以一或多個選自於由羥基及側氧基所組成之群組中的取代基所取代之低碳伸烷基；

R^3 為(i)一雜環基，其經一或多個取代基所任擇地取代，或者

(ii)一芳基基團，其經一或多個擇自於由下列所構成之群組中的取代基所取代：側氧基、低碳烷基、羧基、鹵-低碳烷基、低碳烷醯基低碳烷基、苯基低碳烷基、環低碳烷基、低碳烷氧基、鹵低碳烷氧基、苯基低碳烷氧基、苯氧基、氰基、羥基、鹵素、硝基、低碳烷基硫基、低碳烷醯基、低碳烷氧基羰基、低碳烯基、苯基、三唑基、異噁唑基、咪唑基、吡咯基、苯並[d]噁唑基、苯並[d]噻唑基以及由通式(2)所表示之基團：



(2)

其中 Y 為一鍵結、低碳伸烷基或-CO-；R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基、苯基或低碳烷醯基； 或者 R^4 及 R^5 可連接而與鄰近的氮形成一環，且該讓可任擇地具有一或多個取代基。

第 2 項. 一種藥學組成物，其包含一如第 1 項由通式(1)所代表之胺基化合物或其鹽以及一藥學上可接受之載劑。

第 3 項. 一種用於預防及/或治療心律不整之一如第 1 項之藥學組成物。

第 4 項. 一種如第 1 項由通式(1)所代表之胺基化合物或其鹽，供用於藥學組成物中。

第 5 項. 如第 1 項由通式(1)所代表之胺基化合物或其鹽作為一藥學組成物之用途。

第 6 項. 如第 1 項由通式(1)所代表之胺基化合物或其鹽用於生產一藥學組成物之用途。

第 7 項. 一種預防及/或治療心律不整之方法，其包含投與一病人一如第 1 項由通式(1)所代表之胺基化合物或其鹽。

於本說明書中由 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A^1、X_A、X_B 及 Y 所代表之基團或取代基係說明如下。

「一或多」之用語較佳可為 1 至 6，更佳為 1 至 3。

「低碳烷基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、第二丁基、正戊基、新戊基、正己基、異己基、及 3-甲基戊基。

「伸烷基」之實例包括含 1 至 12 個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如下列「低碳伸烷基」、七亞甲基、八亞甲

基、十亞甲基及十二亞甲基。

「低碳伸烷基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、二甲基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、及六亞甲基。

「伸烯基」之實例包括含 2 至 12 個碳原子之線性或分支伸烯基，諸如下列「低碳伸烯基」、伸庚烯基、伸辛烯基、伸癸烯基、及伸十二烯基。

「低碳伸烯基」之實例包括含 2 至 6 個碳原子之線性或分支伸烯基，諸如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基。

「烷叉基」之實例包括具 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷叉基，諸如甲叉基、乙叉基、丙叉基及丁叉基。

「環低碳烷基」之實例包括含 3 至 8 個碳原子之線性或分支環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

「低碳烷氧基」之實例包括含 1 至 8 個碳原子、較佳為一至 6 個碳原子之線性或分支烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基、及 3-甲基戊氧基。

「鹵素」之實例包括氟、氯、溴及碘。

「低碳伸烷基二氧基」之實例包括含 1 至 4 個碳原子

之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、三亞甲基二氧基、及四亞甲基二氧基。

「低碳烷醯基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三級丁基羰基、及己醯基。

「低碳烷氧羰基」之實例包括(含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷氧基)羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、及三級丁氧羰基。

「芳烷基」之實例包括以一或多個芳基基團取代之低碳烷基，諸如苯甲基及苯乙基。

「有機基團」之實例包括低碳烷基、低碳烷氧基、環低碳烷基、胺基、低碳烷硫基、芳基、及雜環基，其等各可經任擇取代。

「芳基基團」之實例包括單環或多環芳基，諸如苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基及四氫萘基、茚基及二氫茚基。

「雜環基」之實例包括含有至少一個選自於由氧、硫及氮所構成之群組中的雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基。更佳的雜環基之實例包括下列(a)至(o)：

(a) 含 1 至 4 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、及其 N-氧化物、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、三唑基(例如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如 1H-四唑基、2H-四唑基等)、二氫三啡

基(例如 4,5-二氫-1,2,4-三吩基、2,5-二氫-1,2,4-三吩基等)等；

(b) 含 1 至 4 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如四氫氮唉基(azetidinyl)、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、哌吩基、1,4-二疊氮烷基等；

(c) 含 1 至 5 個氮原子之飽和或不飽和縮合 7 至 14 員雜環基，例如十氫喹啉基、二氫吲哚基(例如 2,3-二氫吲哚基等)、異吲哚基、吲哚吩基、苯並咪唑基、二氫苯並咪唑基(例如 2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑基等)、喹啉基、二氫喹啉基(例如 1,4-二氫喹啉基、1,2-二氫喹啉基等)、四氫喹啉基(例如 1,2,3,4-四氫喹啉基等)、異喹啉基、二氫異喹啉基(例如 3,4-二氫-1H-異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基等)、四氫異喹啉基(例如 1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基等)、咔苯乙烯基、二氫咔苯乙烯基(例如 3,4-二氫咔苯乙烯基等)、吲唑基、苯並三唑基(例如苯並[d][1,2,3]三唑基等)、四唑並吡啶基、四唑並嗒吩基(例如四唑並[1,5-b]嗒吩基等)、二氫三唑並嗒吩基、咪唑並吡啶基(例如咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[4,5-c]吡啶基等)、嗪啶基、噌啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡唑並吡啶基(例如吡唑並[2,3-a]吡啶基等)、四氫吡啶並吲哚基(例如 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶並[3,4-b]吲哚基等)等；

(d) 含 1 至 2 個氧原子之飽和或不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如呋喃基、四氫哌喃基(例如四氫-2H-哌喃基等)、四氫呋喃基等；

(e) 含 1 至 3 個氧原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基(例如 2,3-二氫苯並[b]呋喃基等)、吭咣基、苯並二噁烷基(例如 1,4-苯並二噁烷基等)、苯並二噁呃基(苯並[1,3]二噁呃基等)等；

(f) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等；

(g) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如嗎啉基等；

(h) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並異噁唑基、二氫苯並噁吩基(例如 2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基等)、呋喃並吡啶基(例如呋喃並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基等)、呋喃並吡咯基(例如呋喃並[3,2-b]吡咯基等)等；

(i) 含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻唑基、1,2-噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基(例如 1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)、異噻唑基等；

(j) 含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻唑啶基等；

(k) 含有 1 個硫原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻吩基等；

(l) 含 1 至 3 個硫原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噻吩基(例如苯並[b]噻吩基)等；

(m) 含有 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噻唑基、苯並[d]異噻唑基、2,3-二氫苯並[d]異噻唑基、苯並噻二唑基、噻吩並吡啶基(例如噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基、噻吩並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩並[2,3-c]吡啶基等)、咪唑並噻唑基(例如咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、二氫咪唑並噻唑基(例如 2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、噻吩並吡咔基(例如噻吩並[2,3-b]吡咔基等)等；

(n) 含有 1 至 2 個氮原子之飽和或不飽和 7 至 12 員雜環螺基，例如氮雜螺十一烷基(例如 3-氮雜螺[5.5]十一烷基)等；以及

(o) 含有 1 至 3 個氮原子之飽和 7 至 12 員雜二環基，例如氮雜二環辛烷基(azabicyclooctanyl)(例如(1R,5S)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基)等；

其中該雜環基可由一個或多個適當取代基所取代。

由 R^1 及 R^2 所表示之「其經任擇地取代之芳基」的取代基係各自獨立地為一個或多個選自於由下列所組成之群組中之取代基：

(a1) 氰基；

(a2) 羥基；

(a3) 鹵素；

(a4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、鹵素、羥基、咪唑基、嗎啉基、三唑基及苯基；

(a5) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由鹵素、胺基、低碳烷基胺基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(a6) 吡啶基；

(a7) 噻吩基；

(a8) 哌啡基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及鹵苯基低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(a9) 苯基；

(a10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a11) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a12) 哌啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a13) 呋喃基；

(a14) 羧基；

(a15) 低碳烷氧基羰基；

(a16) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、苯基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(a17) 低碳烷基硫基；

(a18) 三唑基；

(a19) 咪唑基；

(a20) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(a21) 低碳烷基磺醯基；

(a22) 低碳伸烷二氧基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(a23) 硝基；

(a24) 噁唑基；

(a25) 噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(a26) 低碳烷醯基；

(a27) 磺酸基；

(a28) 胺甲醯基，其任擇地以一或二個低碳烷基所取代；

(a29) 苯氧基；

(a30) 異噁唑基；

(a31) 吡咯基；

(a32) 低碳烯基；

(a33) 環低碳烷基；

(a34) 苯並[d]噁唑基；以及

(a35) 側氧基。

由 R^1 及 R^2 所表示之「經任擇地取代之雜環基」的取代基係各自獨立地為一個或多個選自於由下列所組成之群組中之取代基：

(h1) 側氧基；

(h2) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、側氧基、苯基胺基、環低碳烷基、低碳烷氧基、吡啶基、單-或二-低碳烷基胺基、羥

基、經低碳烷基取代之異噁唑基、1,3-二氧戊環基(dioxolanyl)、經低碳烷基取代之哌啶基(piperidinyl)、單或二低碳烷基胺基、呋喃基(fulyl)、咪唑基、嗎啉基、經低碳烷基取代之 1,4-二疊氮烷基、苯基噻唑基、苯基低碳烷基四唑基、低碳烷基四唑基、喹啉基、吡咯基、咪唑基、2,3-二氫苯並呋喃基及苯並二噁烷基；

(h3) 環低碳烷基；

(h4) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：吡啶基、鹵-低碳烷氧基苯基、鹵苯基、苯基及鹵-低碳烷基苯基；

(h5) 芳基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵低碳烷氧基、低碳烷醯基、羥基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、胺基、低碳烷基胺基及氰基；

(h6) 芳烷基，其於芳基及/或芳烷基之低碳烷基基團上任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、低碳烷醯基、羥基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、胺基、低碳烷基胺基、氰基、苯基及側氧基；

(h7) 雜環基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯基、羥基、鹵素、羧基、低碳烷氧基羰基、胺基、低碳烷基胺基、氰基、苯基及側氧基；

(h8) 羥基；

(h9) 鹵素；

(h10) 羧基；

(h11) 低碳烷醯基；

(h12) 低碳烷氧基羰基；

(h13) 低碳伸烷二氧基；

(h14) 氰基；

(h15) 硝基；

(h16) 磺酸基；

(h17) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、單-或二-低碳烷基胺基低碳烷基、(低碳烷基)(苯基)胺基低碳烷基、低碳烷基取代之苯氧基低碳烷基、苯基低碳烷基、環低碳烷基低碳烷基、低碳烷氧基苯基低碳烷基、低碳烷基苯基低碳烷基、三唑基低碳烷基、鹵取代之苯基、鹵-低碳烷基取代之苯基、鹵-低碳烷氧基取代之苯基、哌啡基低碳烷基羰基、苯基低碳烷基羰基及低碳烷氧基二氫茚基；

(h18) 低碳烷基硫基；

(h19) 低碳烷基磺醯基；

(h20) 低碳烯基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(h21) 苯並[d][1,3]二噁呃基羰基；

(h22) 2,3-二氫茚基；

(h23) 苯氧基，其任擇地以一或多個擇自於由鹵-低碳烷氧基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(h24) 烷叉基，其任擇地以一或多個低碳烷氧基苯基所取

代；

由 R^1 及 R^2 所表示之「經任擇地取代之低碳烷基」之取代基係各自獨立地為一或多個擇自於由側氧基及苯基所組成群組中之取代基。

由 R^1 及 R^2 所表示之「經任擇地取代之環低碳烷基」之取代基係各自獨立地為一或多個擇自於由低碳烷基苯基及苯基所組成群組中之取代基。

由 R^1 及 R^2 所表示之「經任擇地取代之胺基」之取代基係各自獨立地為一或多個擇自於由低碳烷基、低碳烷醯基及苯基低碳烷基所組成群組中之取代基。

由 R^1 及 R^2 所表示之「經任擇地取代之二氫茚基」之取代基係各自獨立地為一或多個側氧基。

由 R^1 及 R^2 所表示之較佳取代基係各自獨立地為擇自於由下列取代基(1)至(69)所組成之群組中：

(1) 氫；

(2) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(3) 環低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基苯基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(4) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)至(4-25)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4-3) 鹵素；

(4-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由鹵素、咪唑基、羥基、三唑基(例如 1,2,4-三唑基)及嗎啉基所組成群組中之取代基所取代；

(4-5) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷基胺基所組成群組中之取代基所取代；

(4-6) 吡啶基；

(4-7) 噻吩基；

(4-8) 哌啡基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-9) 苯基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-11) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-12) 哌啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-13) 呋喃基；

(4-14) 羧基；

(4-15) 低碳烷氧基羰基；

(4-16) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(4-17) 低碳烷基硫基；

(4-18) 三唑基；

(4-19) 咪唑基；

(4-20) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(4-21) 低碳烷基磺醯基；

(4-22) 低碳伸烷二氧基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(4-23) 硝基；

(4-24) 噁唑基；

(4-25) 噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-26) 苯氧基；及

(4-27) 胺甲醯基，其任擇地以一或二個低碳烷基所取代；

(5) 萘基；

(6) 呋喃基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：以鹵素所任擇取代之低碳烷基、羧基、磺酸基、吡啶基氧基、低碳烷氧基羰基、及苯基；

(7) 噻吩基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳伸烷二氧基、羧基、鹵素、吡啶基、低碳烷氧基、低碳烷氧基羰基、噁唑基及呋喃基；

(8) 咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(9) 吡唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：以鹵素所任擇取代之低碳烷基、鹵素、以低碳烷氧基所任擇取代之苯基、呋喃基及噻吩基；

(10) 噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(11) 異噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基、噻吩基及呋喃基所組成群組中之取代基所取代；

(12) 噻唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：以低碳烷氧基所任擇取代之低碳烷基、苯基及低碳烷醯基胺基；

(13) 吡咯基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及低碳烷氧基羰基所組成群組中之取代基所取代；

(14) 三唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(15) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：以鹵素所任擇取代之低碳烷基、側氧基、羥基、低碳烷氧基、鹵素、吡咯啶基、嗎啉基、噻吩基、哌啡基低碳烷基羰基胺基；

(16) 嘧啶基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代：；

(17) 嗒啡基；

(18) 吡啡基；

(19) 咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(20) 噻吩並[2,3-b]吡啡基；

(21) 2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(22) 苯並噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(23) 吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(24) 咪唑並[1,2-a]吡啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(25) 苯並噻吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(26) 苯並咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(27) 2,3-二氫苯並[b]呋喃基；

(28) 苯並呋喃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(29) 吲唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(30) 呋喃並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31) 呋喃並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、任擇地以鹵素所取代之低碳烷基、鹵素、呋喃基、吡啶基以及任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代的苯基；

(32) 噻吩並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33) 噻吩並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(34) 噻吩並[2,3-b]吡啶基；

(35) 苯並[1,3]二噁唑基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(36) 苯並異噁唑基；

(37) 吡唑並[2,3-a]吡啶基；

(38) 吲哚啉基；

(39) 2,3-二氫吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基、低碳烷基及低碳烷醯基所組成群組中之取代基所取代；

(40) 異喹啉基或 1,2-二氫異喹啉基，其各任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、鹵素、低碳烷氧基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(41) 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(42) 1,2-二氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷氧基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(43) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

(44) 喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或二個低碳烷基所取代之胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及側氧基；

(45) 唍啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(46) 5,6,7,8-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(47) 3,4-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(48) 嗇啶基；

(49) 1,4-苯並二噁烷基；

(50) 噌啉基；

(51) 喹噁啉基；

(52) 2,3-二氫苯並-1,4-噁呯基，其任擇地以一或多個選自於

由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(53) 2,3-二氫茚基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

(54) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及苯基低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(55) 低碳烷氧基；

(56) 低碳烷基硫基；

(57) 十氫喹啉基；

(58) 哌啡基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：

(58-1) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、低碳烷氧基、1,3-二氧戊環基、低碳烷基-取代之哌啶基、呋喃基、咪唑基、苯基胺基、苯基-取代之噻唑基、苯基低碳烷基-取代之四唑基、低碳烷基-取代之四唑基、喹啉基、吡咯基、單-或二-低碳烷基胺基、吡啶基及苯並[d][1,3]二噁呃基；

(58-2) 側氧基；

(58-3) 鹵-低碳烷基取代之苯基胺基；

(58-4) 環低碳烷基；

(58-5) 2,3-二氫茚基；

(58-6) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷基及鹵-低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代；以及

(58-7) 苯基低碳烷基，其在苯環上及/或苯基低碳烷基之

低碳烷基上任擇地以一或多個選自於由鹵素、鹵-低碳烷基、鹵-低碳烷氧基及吡啶基所組成群組中之取代基所取代；

(59) 1,4-二疊氮烷基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、吡啶基及嗎啉基低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(60) 哌啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：

(60-1) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、單-或二-低碳烷基胺基、2,3-二氫苯並呋喃基及咪唑基；

(60-2) 胺基，其任擇地以一或二個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、鹵-苯基、鹵-低碳烷氧基-取代之苯基、單-或二-低碳烷基胺基低碳烷基、低碳烷基-取代之苯氧基低碳烷基、苯基低碳烷基、苯基低碳烷基羰基、環低碳烷基低碳烷基、低碳烷氧基苯基低碳烷基、1,2,4-三唑基低碳烷基、吡啶基苯基、(苯基)(低碳烷基)胺基低碳烷基、低碳烷氧基-取代之 2,3-二氫-1H-茚基以及低碳烷基苯基低碳烷基；

(60-3) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：苯基、鹵-苯基、鹵-低碳烷氧基-取代之苯基、鹵-低碳烷基取代之苯基及吡啶基；

(60-4) 苯氧基，其任擇地以一或多個選自於由鹵素及鹵-低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

(60-5) 苯基低碳烷基，其在苯環上及/或苯基低碳烷基之低碳烷基上任擇地以一或多個選自於由鹵素、側氧基、低碳烷氧基及胺基所組成群組中之取代基所取代；

(60-6) 低碳烷氧基苯基烷叉基；

(60-7) 苯基咪唑基；

(60-8) 苯基嗎啉基；以及

(60-9) 苯基；

(61) 嗎啉基，其任擇地以一或多個單-或二-低碳烷基胺基-取代之哌啶基低碳烷基所取代；

(62) 苯並[d][1,2,3]三唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(63) 4,5,6,7-四氫噻吩並[2,3-c]吡啶基；

(64) 2,3,4,9-四氫吡啶並[3,4-b]吲哚基)；

(65) 3-氮雜螺[5,5]十一基；

(66) 8-氮雜雙環[3,2,1]辛基；

(67) 四氫-2H-哌喃基；

(68) 呋喃並[3,2-b]吡咯基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；以及

(69) 四氫呋喃基.

就 R^1 及 R^2 而言，「經任擇地取代之芳基」的較佳實例包括取代基(4)、(5)及(53)。

就 R^1 及 R^2 而言，「經任擇地取代之雜環基」的較佳

實例包括取代基(6)至(52)以及(57)至(69)。

X_A及X_B之實例包括一鍵結、低碳伸烷基、低碳伸烯基、-CO-、-SO_2-、-低碳伸烷基-SO_2-、-低碳伸烷基-CO-、-低碳伸烯基-CO-、-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-、-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-低碳伸烷基-CO-、-CO-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-O-、-低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-CO-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-CO-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-、-NH-CO-、-NH-CO-低碳伸烷基-、-NH-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-、-NH-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-S-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烯基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、及-CO-低碳伸烷基-O-CO-。

X_A中二個鍵結之一者可結合至R^1或N且X_B中二個鍵結之一者可結合至R^2或N。

由 A^1 所表示之「低碳伸烷基，其任擇地以一或多個選自於由羥基及側氧基所組成群組中之取代基所取代」的實例為 C_{1-6} 伸烷基及-CO-C_{1-6} 伸烷基-。

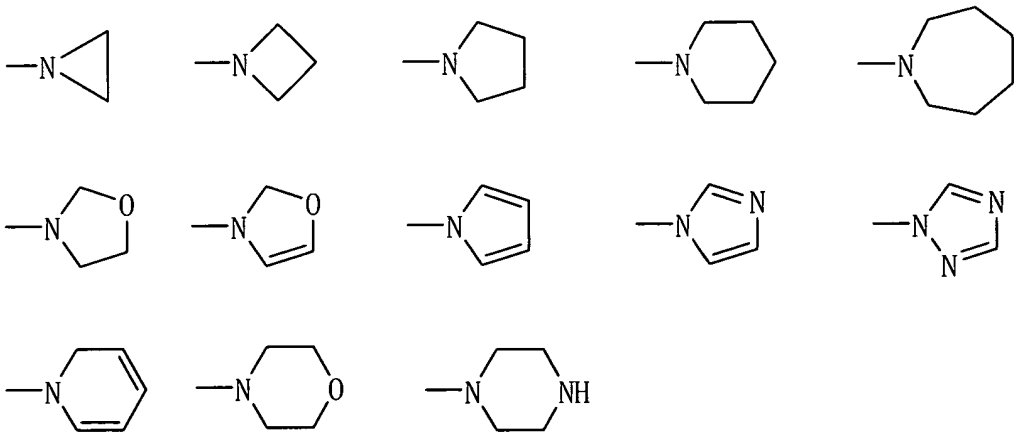
由 R^3 所表示之「經任擇地取代之雜環基」的雜環基實例包括吡啶基、吡咔基、嘧啶基、嗒咔基、喹啉基、1,2-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、喹唑啉基、1,2,3,4-四氫喹唑啉基、喹噁啉基、1,2,3,4-四氫喹噁啉基、吲哚基、2,3-二氫吲哚基、異吲哚基、1,3-二氫異吲哚基、苯並咪唑基、2,3-二氫苯並咪唑基、苯並[d]異噻唑基、2,3-二氫苯並[d]異噻唑基、2,3,4,5-四氫苯並[f]1,4-噻氮雜呯基(thiazepinyl)、1,7-萘啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基、苯並[d][1,3]二噁呃基、苯並[d]噻唑基、苯並[d][1,3]噁硫基(oxathiolyl)、2H-吃烯基(chromenyl)、2H-哌喃基、苯並呋喃基、3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噻咔基(thiazinyl)、2,3,4,5-四氫苯並[e][1,4]二氮雜呯基(diazepinyl)、2,3,4,5-四氫苯並[b]氮雜呯基(azepinyl)、2,3-二氫苯並[d]噻唑基、2,3-二氫苯並[d]噁唑基、2,3,4,5-四氫苯並[c]氮雜呯基、2,3,4,5-四氫苯並[b][1,4]噻氮雜呯基、苯並[d]噁唑基、苯並[d]異噁唑基、苯並[c][1,2,5]噁二唑基、2H-哌喃基、3,4-二氫異喹啉基、2,3,4,5-四氫苯並[f][1,4]噁氮雜呯基(oxazepinyl)、1,2,3,5-四氫苯並[e][1,4]噁氮雜呯基、2,3,4,5-四氫苯並[b][1,4]噁氮雜呯基、二苯並[b,d]呋喃基、9H-咔唑基、苯並[c][1,2,5]噁二唑基、1,2,3,4,5,6-六氫苯並

[b]吖啐基(azocinyl)、2,3-二氫苯並呋喃基、3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁吡基、2,4-二氫-1H-苯並[d][1,3]噁吡基及苯並[b]硫苯基。

由 R^3 所表示之「經取代雜環基」之取代基的實例包括取代基(h1)至(h17)及(h20)至(h24)，其如同由 R^1 及 R^2 所表示之「經取代雜環基」之取代基所述。其中，較佳取代基為(h1)、(h2)、(h5)、(h6)、(h8)、(h10)、(h11)、(h12)及(h20)，且更佳取代基為(h1)及/或(h2)。

由 R^3 所表示之「經取代之芳基」之芳基基團的實例包括如上所界定者。

當通式(2)中之 R^4 及 R^5 連結以與鄰接氮形成一環時，基團-N R^4R^5 之實例包括以下：

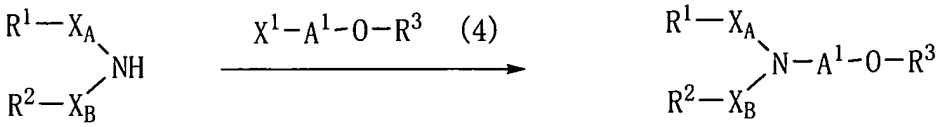


該環之各者可任擇地具有一或多個選自於由以下所組成群組中的取代基：側氧基；低碳烷基；苯基低碳烷基；鹵-苯基低碳烷基；以及胺基，其任擇地以一或多個選自於

由低碳烷基、苯基及鹵-苯基所組成群組中之取代基所取代。

由通式(1)所表示之本發明胺基化合物或其鹽類可由熟習此藝者基於本說明書之實施例及參考實施例、利用技術知識而輕易製造。例如，該胺基化合物或其鹽類可依據以下反應式中所示之方法製造。

反應式 1：



(3)　　(1)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A、X_B 及 A^1 與上述相同；且 X^1 為一脫離基。

式(3)化合物與式(4)化合物的反應可於一通常惰性溶劑中或不使用任何溶劑下、在有或無一鹼性化合物之存在下進行。

由 X^1 所表示之脫離基的實例包括鹵素原子(例如氯、溴、碘及類似的原子)、低碳烷磺醯基氧基(例如甲烷磺醯基氧基)、鹵取代低碳烷磺醯基氧基(例如三氟甲烷磺醯基氧基)、亞芳基磺醯基氧基(例如 p-甲苯磺醯基氧基、苯磺醯基氧基)等。

惰性溶劑之實例包括水；醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族

烴類，諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯甲烷；低碳(C_{1-6})醇類，諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類，諸如丙酮及甲基乙基酮；極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、及乙腈；以及此等溶劑之混合物。

許多不同的已知鹼性化合物可被用作為鹼性化合物。可用鹼性化合物之實例包括無機鹼，例如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸鋰、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如鈉及鉀；醯胺化鈉；氫化鈉；及氫化鉀；以及有機鹼類，例如鹼金屬醇酸鹽類，諸如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、及乙氧化鉀；三乙基胺、三丙基胺、吡啶、喹啉、1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5(DBN)、1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7(DBU)、及1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。這些鹼性化合物可單獨使用或兩種或多種組合使用。

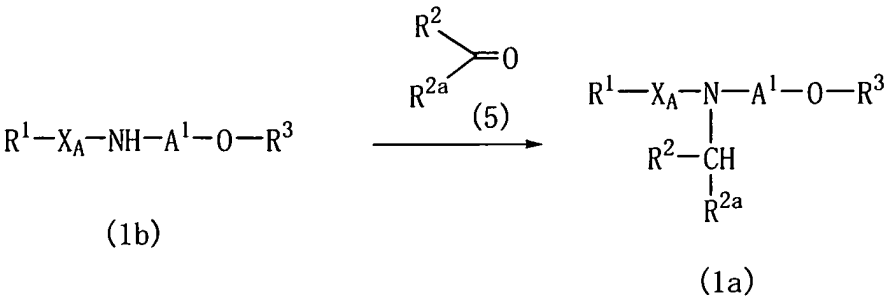
上述反應如有所需，可藉由對反應系統添加一諸如碘化鉀或碘化鈉之鹼金屬碘化物作為一反應加速劑而進行。

每莫耳之式(3)化合物，通常係使用一至少 0.5 莫耳、且較佳為約 0.5 至約 10 莫耳之量的式(4)之化合物。

每莫耳之式(3)之化合物，鹼性化合物之量通常為 0.5 至 10 莫耳，且較佳為約 0.5 至 6 莫耳。

反應通常在一 0 至 250°C 的溫度下進行，且較佳為 0 至 200°C，且通常係在約 1 至約 80 小時內完成。

反應式 2



(1b)　　(1a)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A 及 A^1 與上述相同；且 R^{2a} 為氫或低碳烷基。

由 R^{2a} 所表示之低碳烷基的實例包括具 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、及異丙基。

式(1b)化合物與式(5)化合物間的反應可，例如於一通常惰性溶劑或合適溶劑中、在一還原劑之存在下進行。

可用溶劑的實例包括水；諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、三級丁醇及乙二醇之低碳(C_{1-6})醇；諸如乙腈、甲酸及乙酸之脂族酸；諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、單甘二甲醚及二甘二甲醚之醚類；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；及其等之混合物。

還原劑之實例包括諸如甲酸之脂族酸；諸如甲酸鈉之脂族酸鹼金屬鹽；氫化物還原劑，諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧硼氫化鈉、三甲氧硼氫化鈉及鋁氫化鋰；及其等之混合物，或者脂族酸或脂族酸鹼金屬鹽與氫化物還原劑之混合物；以及催化性氫化反應還原劑，諸如鈀黑、

鈀碳、鉑氧化物、鉑黑及雷氏鎳。

當一諸如甲酸之脂族酸或一諸如甲酸鈉之脂族酸鹼金屬鹽被用作為一還原劑時，一合適的反應溫度通常為約室溫至約 200°C，且較佳約 50 至約 150°C。該反應通常係在約 10 分鐘至約 10 小時內完成。較佳者，脂族酸或脂族酸鹼金屬鹽係相對於式(1b)之化合物大量過量使用。

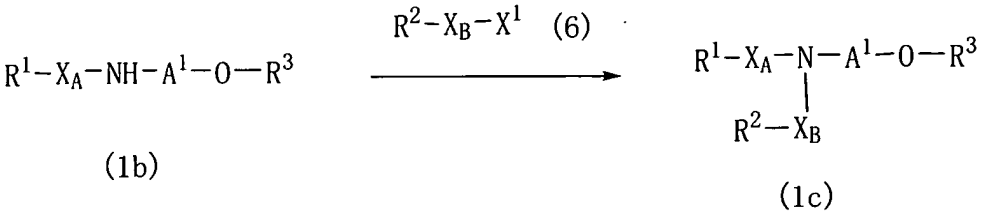
當使用一氫化物還原劑時，一合適的反應溫度通常為約-80 至約 100°C，且較佳約-80 至約 70°C。該反應通常係在約 30 分鐘至約 60 小時內完成。每莫耳的式(1b)之化合物，氫化物還原劑通常係使用約 1 至約 20 莫耳之量，且較佳約 1 至約 10 莫耳。特別是當鋁氫化鋰被用作為氫化物還原劑時，較佳用作為溶劑者係諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、單甘二甲醚或二甘二甲醚之醚類；或者諸如苯、甲苯或二甲苯之芳香烴。對該反應系統可加入一諸如三甲基胺、三乙基胺或 N-乙基二異丙基胺之胺類；或者一諸如分子篩 3A (MS-3A)或分子篩 4A (MS-4A)之分子篩。

當使用一催化性氫化反應還原劑時，該反應的進行通常係在約-30 至約 100°C 下、且較佳在約 0 至約 60°C，在通常約大氣壓至約 20 atm 之一氫氣壓下、且較佳在約大氣壓至約 10 atm，或在一諸如甲酸、甲酸銨、環己烯或水合肼之氫供體存在下進行。該反應通常係在約 1 至約 12 小時內完成。該催化性氫化反應還原劑之通常用量，以式(1b)之化合物為基礎，係約 0.1 至約 40 wt%之量使用，且較佳係約 1 至約 20 wt%。

於式(1b)化合物及式(5)化合物的反應中，每莫耳的式(1b)之化合物，式(5)之化合物通常係以至少 1 莫耳之量使用，且較佳係 1 至 5 莫耳。

式(5)之化合物亦可為一水合化合物，其中一水分子係附接至一羰基基團。

反應式 3



(1b)　　(1c)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A、X_B、A^1 及 X^1 與上述相同。

式(1b)化合物與式(6)化合物的反應可於和上述反應式 1 中所示式(3)化合物與式(4)化合物的反應之相同反應條件下進行。

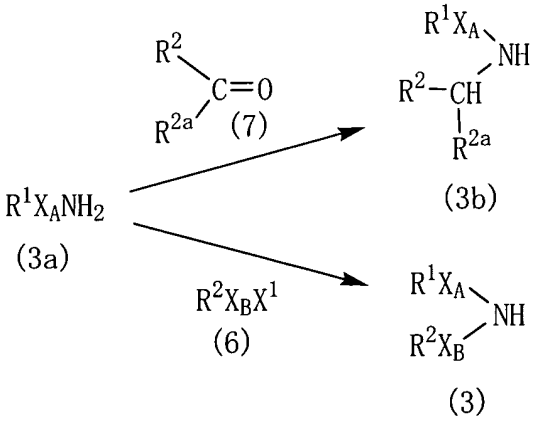
或者，式(1b)化合物與式(6)化合物的反應可藉由已知的「烏耳曼縮合反應」、「鈀耦合反應」等予以進行。該反應可被較佳採用，特別當 X_B 為一鍵結且 R^2 為芳基或任擇取代之雜環(特別是不飽和雜環)基時。例如，該反應的進行可於一溶劑(例如甲苯、四氫呋喃(THF)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯酮(NMP)及二甲亞碸(DMSO))中、於下列化合物之存在下進行：過渡金屬化合物(例如 $Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$ 及碘化銅)、一鹼性化合物(例如三級丁氧化鈉、K_3PO_4 及 Cs_2CO_3)，以及若有需要，一膦(例如咕吨、三三級丁基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(BINAP)、四氟

硼酸、N,N'-二甲基乙二胺及 L-脯胺酸)。

反應溫度不受限制，且該反應通常在環境溫度、加溫或加熱下進行。

用作為一起始物質之式(3)化合物可藉由以下反應式中所示之方法而輕易製造。

反應式 4

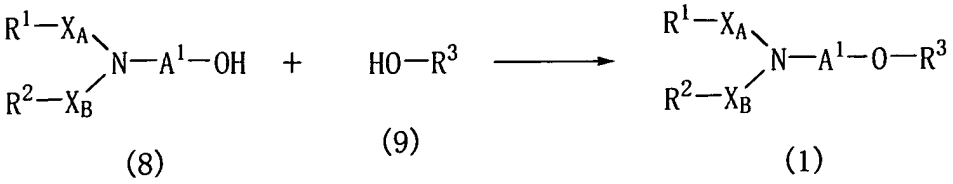


其中 R^1、R^2、R^3、X_A、X_B 及 X^1 與上述相同。

式(3a)化合物與式(7)化合物的反應可於如上述反應式 2 中所示式(1b)化合物與式(5)化合物的反應之相同反應條件下進行。

式(3a)化合物與式(6)化合物的反應可於如上述反應式 1 中所示式(3)化合物與式(4)化合物的反應之相同反應條件下進行。

反應式 5

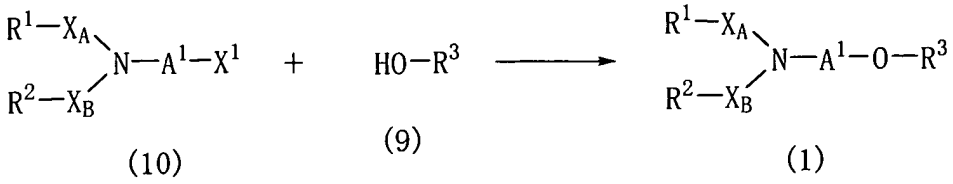


(8) (9) (1)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A、X_B 及 A^1 與上述相同。

式(8)化合物與式(9)化合物的反應可藉由已知的「光延(Mitsunobu)反應」條件予以進行(例如使用二乙基偶氮二羧酸(DEAD)及三苯基膦)。

反應式 6



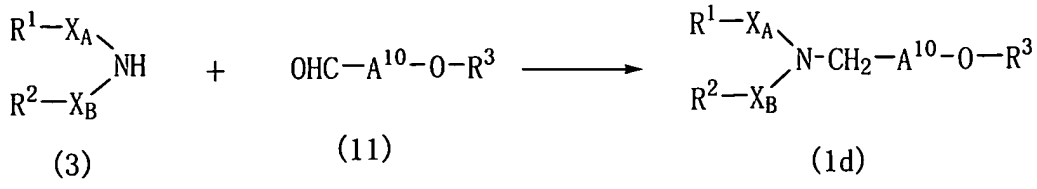
(10) (9) (1)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A、X_B、X^1 及 A^1 與上述相同。

式(10)化合物與式(9)化合物的反應可藉由已知的 O-烷基化反應予以進行。例如，該反應可於一惰性溶劑(例如 DMF、THF、二噁烷及乙腈)之存在及一鹼性化合物(例如 K_2CO_3 及 Cs_2CO_3)之存在下進行。

反應溫度不受限制，且該反應通常在環境溫度、加溫或加熱下進行。

反應式 7

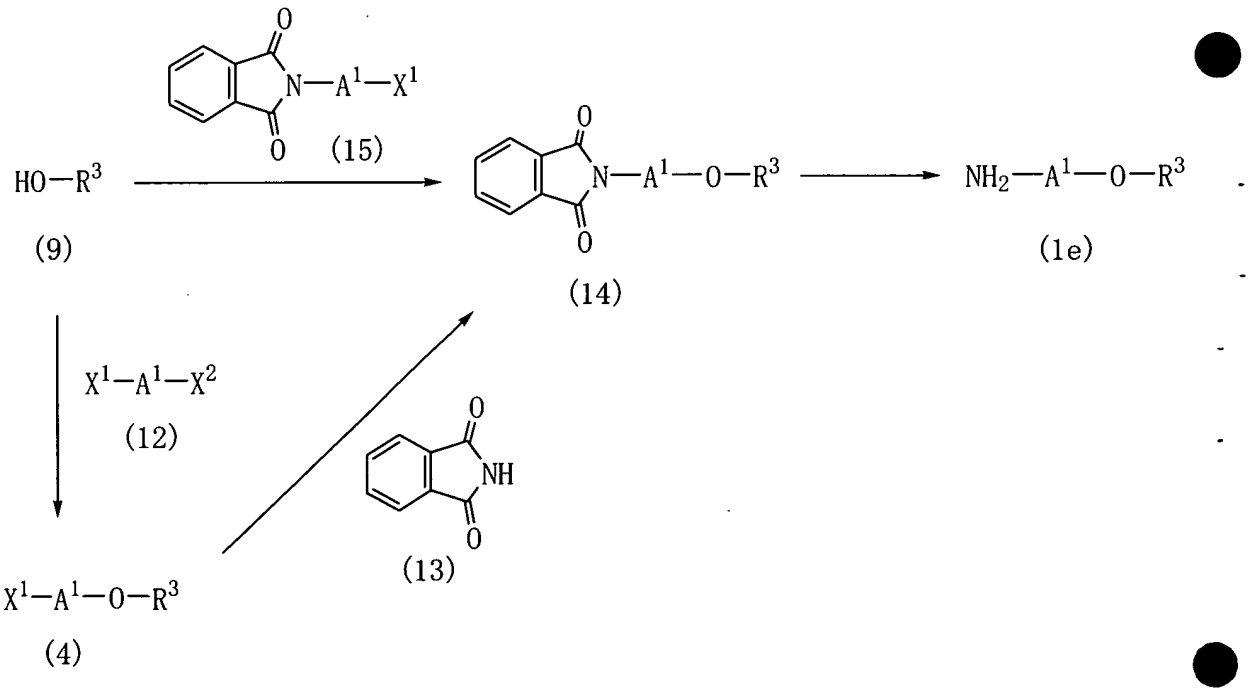


(3) (11) (1d)

其中 R^1、R^2、R^3、X_A 及 X_B 與上述相同；且 A^{10} 為一二價殘基，其係藉由自基團 A^1 移除-CH_2-所得。

式(3)化合物與式(11)化合物的反應可於如上述反應式 2 中所示式(1b)化合物與式(5)化合物的反應之相同反應條件下進行。

反應式 8



其中 R^3、X^1、X^2 及 A^1 與上述相同。

式(9)化合物與式(15)化合物的反應可於如上述反應式 6 中所示式(9)化合物與式(10)化合物的反應之相同反應條件下進行。

式(9)化合物與式(12)化合物的反應可於如上述反應式 6 中所示式(9)化合物與式(10)化合物的反應之相同反應條件下進行。

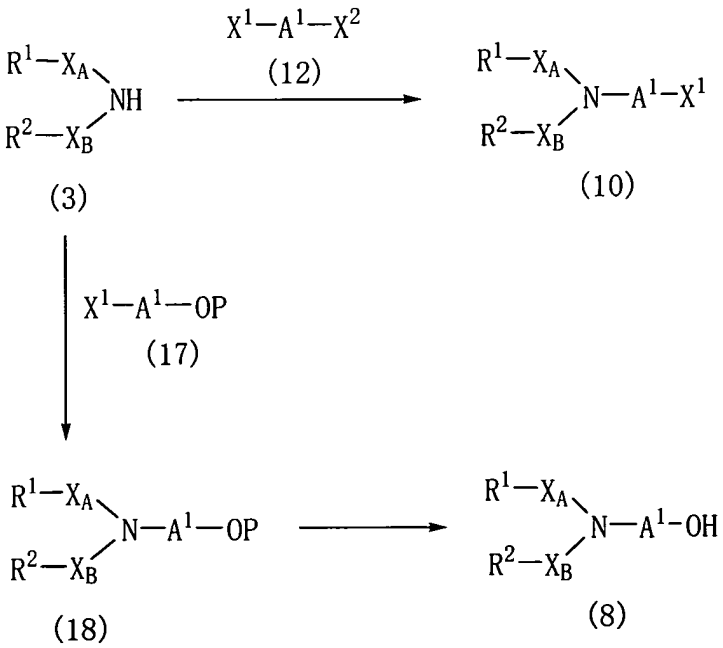
式(4)化合物與式(13)化合物的反應可藉由已知的 N-

烷基化反應予以進行。例如，該反應可於一惰性溶劑(例如DMF、THF、二噁烷及乙腈)之存在及一鹼性化合物(例如K_2CO_3及Cs_2CO_3)之存在下進行。

該 N-烷基化反應之溫度不受限制，且該反應通常在環境溫度、加溫或加熱下進行。

將式(14)化合物轉化為式(1e)化合物之反應可藉由已知方法予以進行。例如，該反應可於肼之存在下進行。

反應式 9



其中 R^1、R^2、X_A、X_B、X^1及 A^1與上述相同；且 P 為一羥基-保護基以及 X^1為一脫離基。

由 P 所表示之羥基-保護基的實例包括四氫哌喃-2-基、甲氧甲基、苄基。

由 X^2所表示之脫離基的實例包括鹵素原子(例如氯、

溴、碘及類似的原子)、低碳烷磺醯基氧基(例如甲烷磺醯基氧基)、鹵取代低碳烷磺醯基氧基(例如三氟甲烷磺醯基氧基)、亞芳基磺醯基氧基(例如 p-甲苯磺醯基氧基、苯磺醯基氧基)等。

當 X^1 及 X^2 均為鹵原子，則由 X^2 所表示之鹵原子較佳係一具有相等於或高於由 X^1 所表示之鹵原子之原子數的原子數。

式(3)化合物與式(12)化合物的反應可於如上述反應式 1 中所示式(3)化合物與式(4)化合物的反應之相同反應條件下進行。

式(3)化合物與式(17)化合物的反應可於如上述反應式 1 中所示式(3)化合物與式(4)化合物的反應之相同反應條件下進行。

將式(18)化合物轉化為式(8)化合物之反應可基於該保護基(P)之類型在已知去保護方法下進行。

本發明式(1)之化合物及其起始物質可使用一上述製造方法以外的已知或慣用合成方法製造。

此外，呈溶劑合物(例如水合物、乙醇合物等)添加至各反應式所示起始物料化合物及目標化合物之形式之化合物係含括於各化學式中。

本發明式(1)之化合物包括立體異構物及光學異構物。

由每一反應式所表示之起始物質化合物及目標化合

物可以一合適的鹽形式使用。

依據上述反應式所獲得之每一目標化合物可自反應混合物被分離及純化，例如，藉由在反應混合物冷卻之後，進行一諸如過濾、濃縮、萃取等之分離程序，以分開一粗製反應產物，然後令該粗製反應產物接受一通常的純化程序，諸如管柱層析法、再結晶法等。

本發明化合物之中，具有鹼性基團者可容易地與一般的藥學上可接受酸形成鹽。此等酸之實例包括氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸及其它無機酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、延胡索酸、蘋果酸、乳酸及其它有機酸。

本發明化合物之中，具有酸性基團者可容易地藉由與藥學上可接受的鹼性化合物反應而形成鹽。此等鹼性化合物之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等。

本發明化合物中，一或多個原子可被一或多個同位素原子所取代。該等同位素原子之實例包括氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、^{13}C、^{14}N、^{18}O 等。

以下為包含本發明化合物作為一活性成分之藥學製劑的說明。

此等藥學製劑的獲得，係藉由將本發明化合物調配入一般的藥學製劑中、使用通常利用之稀釋劑或賦形劑，諸如填充劑、增量劑、結合劑、潤濕劑、崩散劑、界面活性劑、潤滑劑等。

此等藥學製劑的形式可依據治療的目的而選自於各種形式。通常的實例包括錠劑、丸劑、粉末、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒、膠囊、栓劑、注射劑(溶液、懸浮液等)及類似物。

為形成錠劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素及其它賦形劑；水、乙醇、丙醇、單純糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯酮及其它結合劑；乾澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂粉、昆布多醣粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單酸甘油脂、澱粉、乳糖及其它崩散劑；白糖、硬脂、可可脂、氫化油及其它崩解抑制劑；四級銨鹼、十二烷基硫酸鈉及其它吸收促進劑；甘油、澱粉及其它潤濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨土、膠態矽酸及其它吸收劑；純化滑石、硬脂酸酯、硼酸粉、聚乙二醇及其它潤滑劑等。

此等錠劑若有需要可以一般包衣材料包覆來製備，例如糖衣錠、明膠衣錠、腸衣錠、膜衣錠、雙層錠或多層錠等。

為形成丸劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、氫化植物油、高嶺土、滑石及其它賦形劑；阿拉伯膠粉末、西黃蓍膠粉末、明膠、乙醇及其它結合劑；昆布多醣、瓊脂及其它崩散劑等。

為形成栓劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如

聚乙二醇、可可脂、高碳醇類、高碳醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

為形成注射劑，一溶液、乳劑或懸浮液經滅菌且較佳使與血液呈等張性。任可各種已知之廣為使用之稀釋劑均可利用來製備該溶液、乳劑或懸浮液。此等稀釋劑之實例包括水、乙醇、丙二醇、乙氧化異硬脂醇、多氧化異硬脂醇、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯類等。於此例中，藥學製劑可含有足夠製備等張溶液之量的氯化鈉、葡萄糖或甘油，且可含有一般的增溶劑、緩衝劑、麻醉劑等，以及進一步若有所需，可含有著色劑、保存劑、香料、甜味劑等、及/或其它藥物。

本發明化合物於藥學製劑中之比例不受限制且可適當地選自於一寬廣範圍。通常較佳者，該藥學製劑以 1 至 70 wt%之比例含有本發明化合物。

本發明藥學製劑之投予途徑不受限制，且該製劑可藉適合該製劑型式、病人的年齡及性別、病情及其它情況之途徑投予。

例如錠劑、丸劑、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒及膠囊可經口服投予。注射劑係單獨或與諸如葡萄糖溶液、胺基酸溶液或類似物之一般注射輸液混合而經靜脈投予，或者若有所需，可經肌肉、皮內、皮下或腹內單獨投予。栓劑係經直腸內投予。

藥學製劑之劑量係依據用法、病人年齡及性別、病情嚴重度及其它情況適當選用，通常為約 0.001 至約 100 毫

克/千克體重/日，且較佳為 0.001 至 50 毫克/千克體重/日以單劑或分多劑投予。

由於劑量係隨各種情況而變化，一小於上述範圍之劑量可能足夠，或者可能需要一大於上述範圍之劑量。

當作為藥物投予人體時，本發明化合物可與諸如凝血抑制劑及抗血小板劑(例如殺鼠靈、阿斯匹靈等)之抗血栓劑同時、或其前或後使用。又，本化合物可與諸如抗高血壓藥(ACE 抑制劑、貝它阻斷劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑)、心臟衰竭藥(強心劑、利尿劑)、及糖尿病治療劑之用於治療慢性病的藥物同時、或者其前或後使用。

本發明化合物對人 Kv1.5 及/或 GIRK1/4 通道具有力阻斷效果，且對 HERG 通道具有微弱阻斷效果。因此，本發明化合物具有作為心房選擇性 K^+通道阻斷劑之特性。

因此，本發明化合物可用作為藥理活性物質，其較習知抗心律不整劑更安全且對心房不應期之延長提供一更有力效果。本發明化合物較佳用作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的一治療劑(心律不整之消除及/或心律不整發生之預防)。本發明化合物特別較佳地用作為心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)。本發明化合物亦可用作為諸如心肌梗塞之血栓栓塞的一預防劑以及用作為心臟衰竭之一治療劑。

對於人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效果之化合物，相較於可抑制該等通道中之一者的化合物，具有更有力之心房不應期延長效果、且為高度安全。並且，

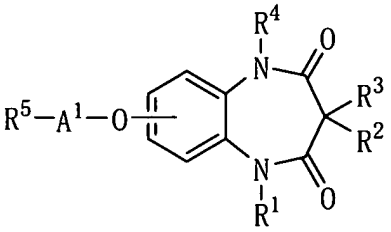
此種化合物較抑制該等通道中之一者的化合物對心房纖維顫動具有更有力的治療效果(去纖維顫動及竇性節律的維持)。因此，對人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效果之化合物作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的治療劑(終結心律不整及/或心律不整發生之預防)係特別有用。此種化合物作為一心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)係特別有用。

3. 第三發明(苯並二氮呯化合物)

本案發明人實行大量研究以發展一有力且較其它 K^+ 通道更具有選擇性地阻斷 I_{Kur} 電流(Kv1.5 通道)及/或 I_{KAch} 電流(GIRK1/4 通道)之化合物。結果，發明人發現一種由如下通式(1)所表示之新穎苯並二氮呯化合物可為所期望的化合物。本發明係基於上述發現而完成。

本發明提供苯並二氮呯化合物，及包含該苯並二氮呯化合物之藥學組成物，如以下第 1 至 7 項所概述者。

第 1 項. 由通式(1)所代表的苯並二氮呯化合物：



(1)

或其鹽，

其中 R^1、R^2、R^3、及 R^4 係各自獨立地為氫或低碳烷基；R^2 及 R^3 可連接以形成低碳伸烷基；

A^1 為任擇地以一或多個羥基所取代之低碳伸烷基；且 R^5

為一芳基或雜環基，其各任擇地被取代。

第 2 項. 一種藥學組成物，其包含一如第 1 項由通式(1)所代表之苯並二氮呯化合物或其鹽、以及一藥學上可接受之載劑。

第 3 項. 一種用於預防及/或治療心律不整之一如第 1 項之藥學組成物。

第 4 項. 一種如第 1 項由通式(1)所代表之苯並二氮呯化合物或其鹽，供用於藥學組成物中。

第 5 項. 如第 1 項由通式(1)所代表之苯並二氮呯化合物或其鹽作為一藥學組成物之用途。

第 6 項. 如第 1 項由通式(1)所代表之苯並二氮呯化合物或其鹽用於生產一藥學組成物之用途。

第 7 項. 一種預防及/或治療心律不整之方法，其包含投與一病人一如第 1 項由通式(1)所代表之苯並二氮呯化合物或其鹽。

於本說明書中由 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 及 A^1 所代表之基團或取代基係說明如下。

「一或多」之用語較佳可為 1 至 6，更佳為 1 至 3。

「低碳烷基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、第二丁基、正戊基、新戊基、正己基、異己基、及 3-甲基戊基。

「低碳伸烷基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性

或分支伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、及六亞甲基。

「低碳伸烯基」之實例包括含 2 至 6 個碳原子之線性或分支伸烯基，諸如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基及伸己烯基。

「環低碳烷基」之實例包括含 3 至 6 個碳原子之線性或分支環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「低碳烷氧基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基、及 3-甲基戊氧基。

「鹵素」之實例包括氟、氯、溴及碘。

「低碳伸烷基二氧基」之實例包括含 1 至 4 個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、三亞甲基二氧基、及四亞甲基二氧基。

「低碳烷醯基」之實例包括含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三級丁基羰基、及己醯基。

「低碳烷氧羰基」之實例包括(含 1 至 6 個碳原子之線性或分支烷氧基)羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、及三級丁氧羰基。

「芳烷基」之實例包括其中於烷基基團上芳基基團被

取代之基團，諸如苯甲基及苯乙基。

「芳基基團」之實例包括單環或多環芳基，諸如苯基、甲苯基、二甲苯基及萘基。

「雜環基」之實例包括含有至少一個選自於由氧、硫及氮所構成之群組中的雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基。較佳的雜環基之實例包括下列(a)至(m)：

(a) 含 1 至 4 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、及其 N-氧化物、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、三唑基(例如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如 1H-四唑基、2H-四唑基等)、二氫三哄基(例如 4,5-二氫-1,2,4-三哄基、2,5-二氫-1,2,4-三哄基等)等；

(b) 含 1 至 4 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如四氫氮唉基(azetidinyl)、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡唑啶基、哌哄基等；

(c) 含 1 至 5 個氮原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如吲哚基、二氫吲哚基(例如 2,3-二氫吲哚基等)、異吲哚基、吲哚哄基、苯並咪唑基、喹啉基、二氫喹啉基(例如 1,4-二氫喹啉基等)、四氫喹啉基(例如 1,2,3,4-四氫喹啉基等)、異喹啉基、二氫異喹啉基(例如 3,4-二氫-1H-異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基等)、四氫異喹啉基(例如 1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基等)、卡苯乙烯基、二氫卡苯乙烯基(例如 3,4-二氫卡苯乙烯基等)、吲唑基、苯並

三唑基、四唑並吡啶基、四唑並嗒吩基(例如四唑並[1,5-b]嗒吩基等)、二氫三唑並嗒吩基、咪唑並吡啶基(例如咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[4,5-c]吡啶基等)、嗒啶基、噌啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡唑並吡啶基(例如吡唑並[2,3-a]吡啶基等)等；

(d) 含 1 至 2 個氧原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如呋喃基等；

(e) 含 1 至 3 個氧原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基(例如 2,3-二氫苯並[b]呋喃基等)、吙吭基、苯並二噁烷基(例如 1,4-苯並二噁烷基等)、二氫苯並噁吩基(例如 2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基等)、苯並二噁呃基(苯並[1,3]二噁呃基等)等；

(f) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等；

(g) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如嗎啉基等；

(h) 含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並異噁唑基、呋喃並吡啶基(例如呋喃並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基等)等；

(i) 含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基(例如 1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)等；

(j) 含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻唑啶基等；

(k) 含有 1 個硫原子之不飽和 3 至 8 員、較佳 5 或 6 員雜單環基，例如噻吩基等；

(l) 含 1 至 3 個硫原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噻吩基(例如苯並[b]噻吩基)等；

(m) 含有 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之不飽和縮合 7 至 12 員雜環基，例如苯並噻唑基、苯並噻二唑基、噻吩並吡啶基(例如噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基、噻吩並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶基等)、咪唑並噻唑基(例如咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、二氫咪唑並噻唑基(例如 2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基等)、噻吩並吡咯基(例如噻吩並[2,3-b]吡咯基等)等；其中該雜環基可為一或多個適合的取代基所取代。

由 R^5 所表示之「各經任擇地取代之芳基及雜環基」的取代基係各自獨立地為一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基：

(1) 側氧基；

(2) 低碳烷基，其任擇地以一或多個鹵素或雜環基所取代，該等雜環基係任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；低碳烷基磺醯基；羥基；鹵素；羧基；低碳烷氧基羰基；任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代之胺基；低碳烷基硫基；氰基； 以及側氧基；

(3) 環低碳烷基；

(4) 低碳烷氧基；

(5) 芳基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；低碳烷基磺醯基；羥基；鹵素；羧基；低碳烷氧基羰基；任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代的胺基；低碳烷基硫基；以及氰基；

(6) 芳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；低碳烷基磺醯基；羥基；鹵素；羧基；低碳烷氧基羰基；任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代的胺基；低碳烷基硫基；氰基；以及側氧基；

(7) 一任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代的雜環基：低碳烷基；低碳烷氧基；低碳烷醯基；低碳烷基磺醯基；羥基；鹵素；羧基；低碳烷氧基羰

基；任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代的胺基；低碳烷基硫基；氰基；以及側氧基；

(8) 羥基；

(9) 鹵素；

(10) 羧基；

(11) 低碳烷醯基；

(12) 低碳烷氧基羰基；

(13) 低碳伸烷二氧基；

(14) 氰基；

(15) 硝基；

(16) 磺酸基；

(17) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(18) 低碳烷基磺醯基；以及

(19) 低碳烷基硫基。

上述第(7)項中之「雜環基」可選自於上述基團(a)至(m)。

由通式(1)所表示之較佳苯並二氮呯化合物的實例包括彼等其中：

R^1、R^2、R^3及R^4係各自獨立地為低碳烷基；

A^1為低碳伸烷基；且R^5為哌啶基、哌啡基、吲哚基、苯並咪唑基、2,3-二氫苯並咪唑基、2,3-二氫吲哚基、呋喃並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]

吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、咔苯乙烯基、3,4-二氫咔苯乙烯基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、吡啶並[3,4-d]咪唑基或吡啶並[2,3-d]咪唑基；其各者係任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代取代：

(1) 側氧基；

(2a) 低碳(C_{1-3})烷基，其任擇地以 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基或 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基取代，其各任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代取代；

(4a) C_{1-3} 烷氧基；

(5a) 苯基；

(6a) 苄基；

(7a) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代；

(9) 鹵素；

(10) 羧基；

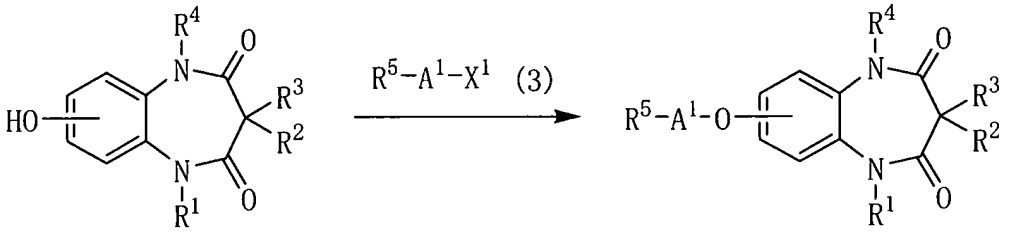
(12a) C_{1-3} 烷氧基羰基；以及

(13a) C_{1-4} 伸烷基二氧基。

式(1)所表示之本發明苯並二氮呯化合物或其鹽可為熟習此藝者基於本案說明書之實施例及參考實施例、利用

技術知識而輕易製造。例如，苯並二氮呯化合物或其鹽可依據下列反應式所示方法製備。

反應式 1



(2) (1)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 及 A^1 與上述相同，且 X^1 係為鹵素或羥基。

式(2)化合物與其中 X^1 為鹵素之式(3)化合物的反應可於一通常為惰性的溶劑中或者不使用任何溶劑、在有或無一鹼性化合物存在下進行。

惰性溶劑之實例包括水；醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族烴類，諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯甲烷；低碳(C_{1-6})醇類，諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類，諸如丙酮及甲基乙基酮；極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、及乙腈；以及此等溶劑之混合物。

鹼性化合物可選自於多種已知化合物。此等化合物之實例包括無機鹼，例如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如

碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸鋰、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如鈉及鉀；醯胺化鈉；氫化鈉；及氫化鉀；以及有機鹼類，例如鹼金屬醇酸鹽類，諸如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、及乙氧化鉀；三乙基胺；三丙基胺；吡啶；喹啉；1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5(DBN)；1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7(DBU)；及 1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。此等鹼性化合物可單獨使用或兩種或多種組合使用。

上述反應如有所需，可藉由對反應系統添加一諸如碘化鉀或碘化鈉之鹼金屬碘化物而進行。

每莫耳之式(2)之化合物，通常係使用一至少 0.5 莫耳之量的式(3)之化合物，且較佳為約 0.5 至約 10 莫耳。

每莫耳之式(2)之化合物，鹼性化合物之量通常為 0.5 至 10 莫耳，且較佳為約 0.5 至 6 莫耳。

反應通常在一 0 至 250°C 的溫度下進行，且較佳為 0 至 200°C，且通常係在約 1 至約 80 小時內完成。

式(2)化合物與其中 X^1 為羥基之式(3)化合物的反應可於一合適溶劑中、在有或無一縮合劑之存在下進行。

本文中可用溶劑之實例包括水；諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、及四氯甲烷之鹵化烴類；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香族烴類；諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、及二甲氧乙烷之醚類；諸如醋酸甲酯、醋酸乙酯及醋酸異丙酯之酯類；諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-

甲氧-1-丁醇、乙賽路蘇及甲賽路蘇之醇類；諸如乙腈、吡啶、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸及六甲基磷酸三醯胺之非質子性極性溶劑；以及此等溶劑之混合物。

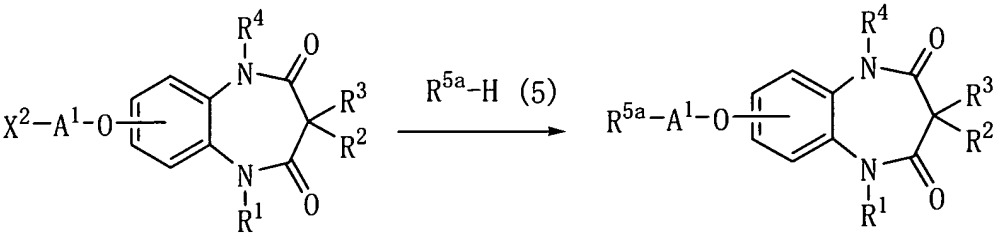
縮合劑之實例包括偶氮羧酸酯(azocarboxylates)，諸如二三級丁基偶氮二羧酸酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲醯胺、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、二乙基偶氮二羧酸；以及磷化合物，諸如三苯基膦及三-n-丁基膦。

於此一反應中，每莫耳之式(2)之化合物，通常係使用一至少 1 莫耳之量的式(3)之化合物，且較佳為 1 至 2 莫耳。

每莫耳之式(2)之化合物，縮合劑之使用量通常為至少 1 莫耳，且較佳為 1 至 2 莫耳。

反應通常在一 0 至 200°C 進行，且較佳為約 0 至約 150°C，且通常係在約 1 至約 10 小時內完成。

反應式 2



(4) (1a)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4 及 A^1 與上述相同，且 R^{5a} 係為一任擇地具有取代基之含氮雜環基；且 X^2 為一鹵原子。

由上述基團 R^5 所表示的基團中，R^{5a} 的實例包括藉由從飽和或未飽和、單環或多環、具一 N-H 鍵結之雜環化合

物移除氫所獲得之基團，該等基團任擇地具有取代基。

式(4)化合物與式(5)化合物的反應可於一通常為惰性的溶劑中或者不使用任何溶劑下、於有或無一鹼性化合物之存在下進行。

由 X^2 所表示之鹵原子之實例包括氯、溴、碘及類似的原子。

惰性溶劑之實例包括水；醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族烴類，諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯甲烷；低碳醇類，諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類，諸如丙酮及甲基乙基酮；極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、及乙腈；以及其等之混合物。

許多不同的已知鹼性化合物可被用作為鹼性化合物。此等鹼性化合物之實例包括無機鹼，例如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸鋰、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如鈉及鉀；醯胺化鈉；氫化鈉；及氫化鉀；以及有機鹼類，例如鹼金屬醇酸鹽類，諸如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、及乙氧化鉀；三乙基胺；三丙基胺；吡啶；喹啉；1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5(DBN)；1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7(DBU)；及1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)。這些鹼性化合物可單獨使用或兩種或多種組合使用。

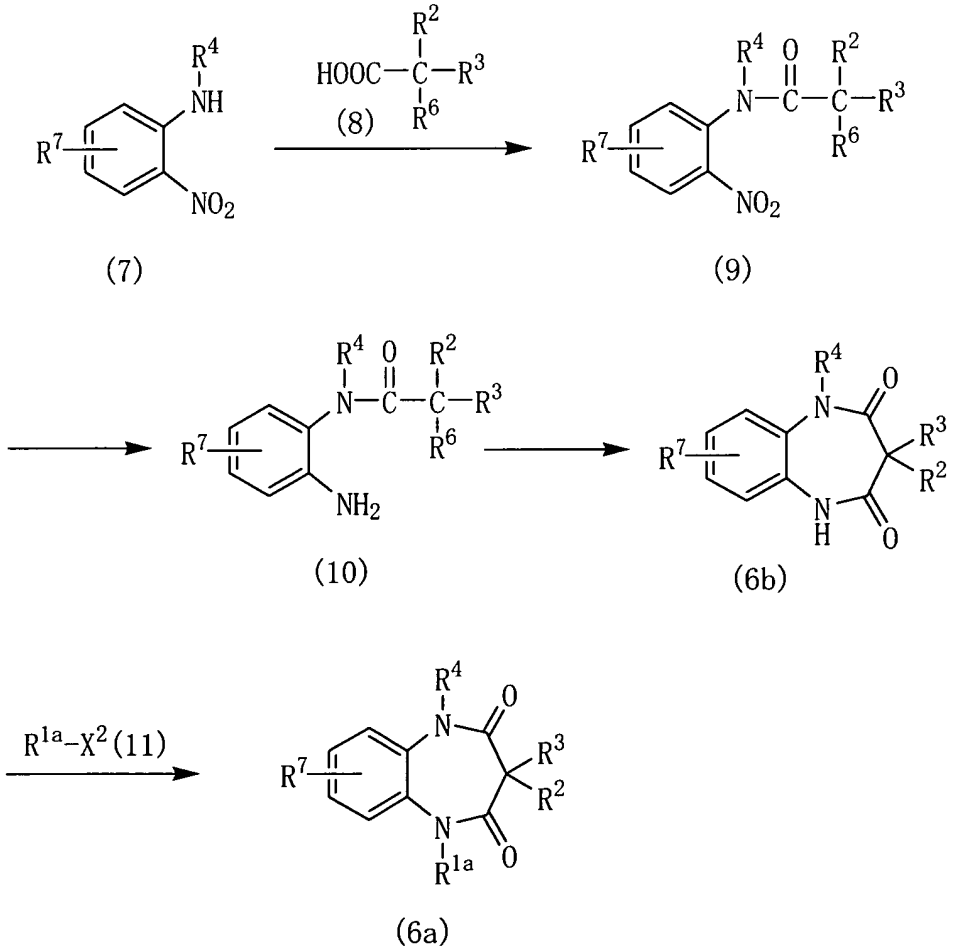
上述反應如有所需，可藉由對反應系統添加一諸如碘化鉀或碘化鈉之鹼金屬碘化物作為一反應加速劑而進行。

每莫耳之式(4)化合物，通常係使用一至少 0.5 莫耳之量的式(5)化合物，且較佳為約 0.5 至約 10 莫耳。

每莫耳之式(4)化合物，鹼性化合物之量通常為 0.5 至 10 莫耳，且較佳為約 0.5 至 6 莫耳。

反應通常在一 0 至 250°C 的溫度下進行，且較佳為 0 至 200°C，且通常係在約 1 至約 80 小時內完成。

反應式 3



其中 R^2、R^3、R^4 及 X^2 與上述相同；且 R^{1a} 係低碳烷基；R^7 係低碳烷氧基；且 R^6 係低碳烷氧基羰基。

由 R^{1a} 所表示之低碳烷基的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷基，諸如甲基、乙基及丙基。

由 R^{6} 所表示之低碳烷氧基羰基的實例包括(C_{1-6}烷氧基)羰基基團，諸如甲氧羰基及乙氧羰基。

由 R^{7} 所表示之低碳烷氧基的實例包括具有 1 至 6 個碳原子的線性或分支烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

於式(7)化合物與式(8)化合物之反應中，式(7)化合物透過一普通的醯胺鍵形成反應與式(8)之羧酸化合物反應。已知的醯胺鍵形成反應之條件可被輕易地用於該醯胺鍵形成反應中。例如，可使用下列的反應方法：(i)一種混合酸酐法，其中羧酸(8)係與一鹵化羧酸烷酯反應以形成一混合酸酐，然後其與一胺(7)反應；(ii)一種活性酯法，其中羧酸(8)被轉化為一活化酯，諸如苯基酯、p-硝基苯基酯、N-羥基琥珀醯亞胺酯、1-羥基苯並三唑酯或類似者，或轉化為一具苯並噁唑啉-2-硫酮之活化醯胺，且該活化酯或醯胺與胺(7)反應；(iii)一種碳二醯亞胺法，其中在一活性劑之存在下羧酸(8)予以進行一與胺(7)之縮合反應，該活性劑諸如二環己基碳二醯亞胺、1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二醯亞胺(WSC)、羰基二咪唑或類似者；以及(iv)其它方法，例如一種其中使用一諸如醋酸酐之脫水劑將羧酸(8)轉化為一羧酸酐，並且該羧酸酐與胺(7)反應之方法、一種其中具低碳醇之羧酸(8)的一酯在一高壓及一高溫下與胺(7)反應、及一種其中一羧酸(8)之酸鹵化物，即一羧酸鹵化物，與胺(7)反

應。

一般而言，混合酸酐法(i)係於一溶劑中、有或無一鹼性化合物之存在下進行。任何用於一般混合酸酐法之溶劑均為可用。可用溶劑之特定實例包括諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯甲烷之鹵化烴；諸如苯、甲苯及二甲苯之芳香烴；諸如二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃及二甲氧乙烷之醚類；諸如醋酸甲酯、醋酸乙酯及醋酸異丙酯之酯類；諸如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸及六甲基磷酸三醯胺之非質子性極性溶劑；及其等之混合物。

可用之鹼性化合物之實例包括有機鹼，諸如三乙基胺、三甲基胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙基二異丙基胺、二甲胺基吡啶、N-甲基嗎啉、1,5-二吖雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)及 1,4-二吖雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)；無機鹼，例如諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀之碳酸鹽；諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鈣之金屬氫氧化物；氫化鉀；氫化鈉；鉀；鈉；醯胺化鈉；以及諸如甲醇鈉及乙醇鈉之金屬醇化物。

可用於混合酸酐法中的鹵化羧酸烷酯的實例包括氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯及氯甲酸異丁酯。此一方法中，羧酸(8)、鹵化羧酸烷酯及胺(7)係較佳地使用相等莫耳量，但對於每莫耳的胺(7)，鹵化羧酸烷酯及羧酸(8)亦可各以大約 1 至約 1.5 莫耳的量使用。

反應通常在約-20 至約 150°C 下，且較佳在約 10 至約 50°C 進行，通常進行約 5 分鐘至約 30 小時，且較佳約

5 分鐘至約 25 小時。

其中一縮合反應係在一活化劑之存在下進行的方法(iii)，可於一合適溶劑中在有或無一鹼性化合物之存在下進行。可用於此一方法中之溶劑及鹼性化合物包括那些後文提到的作為可用於如上述其它方法(iv)之一者，其中一羧酸鹵化物與胺(7)反應之方法中的溶劑及鹼性化合物。一適當量之活化劑就每莫耳化合物(7)而言，通常為至少 1 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。當 WSC 用作為活化劑時，將 1-羥基苯並三唑添加至反應系統可容許反應有利地進行。反應通常在約-20 至約 180°C 下，且較佳在約 0 至約 150°C 下進行，且通常於約 5 分鐘至約 90 小時內完成。

當使用如上述其它方法(iv)之一所述者，其中一羧酸鹵化物與胺(7)反應之方法時，該反應係在一鹼性化合物之存在下於一合適溶劑中進行。可用鹼性化合物之實例包括一廣泛的已知鹼性化合物，諸如那些供用於上述方法(i)中者。除了那些可用於混合酸酐法中者之外，可用的溶劑包括諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧-1-丁醇、乙賽路蘇及甲賽路蘇之醇類；乙腈；吡啶；丙酮；及水。羧酸鹵化物對胺(7)之比例不受限制，且可合適地選自於一廣範圍。每莫耳的胺(7)，通常適合使用，例如，至少約 1 莫耳、且較佳約 1 至約 5 莫耳的羧酸鹵化物。該反應通常在約-20 至約 180°C 下，且較佳在約 0 至約 150°C 下進行，且通常於約 5 分鐘至約 30 小時內完成。

上述反應式 3 中所示之醯胺鍵形成反應亦可藉由在

一作為縮合劑之磷化合物存在下的羧酸(8)與胺(7)之反應來進行，磷化合物諸如三苯基膦、二苯基亞膦醯氯、苯基-N-苯基膦醯胺氯化物、氯磷酸二乙酯、氰磷酸二乙酯、二苯基磷酸疊氮化物、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯，或類似物。

該反應係在一溶劑及一可用於一羧酸鹵化物與胺(7)反應方法中之鹼性化合物的存在下進行的，通常在約-20至約150°C，且較佳在約0至約100°C，且通常於約5分鐘至約30小時內完成。每莫耳的胺(7)，可適合使用縮合劑及羧酸(8)各至少約1莫耳、且較佳約1至約2莫耳的量。

將式(9)化合物轉化至式(10)化合物之反應可藉由下列進行，例如，[1]於一合適溶劑中使用一催化性氫化反應還原劑還原式(9)化合物，或[2]於一合適惰性溶劑中使用一還原劑還原式(9)化合物，該還原劑諸如一酸與一金屬或金屬鹽之混合物、一金屬或金屬鹽與一鹼金屬氫氧化物、硫化物或銨鹽之混合物。

當方法[1]其中使用一催化性氫化反應還原劑時，可用溶劑之實例為水；乙酸；諸如甲醇、乙醇及異丙醇之醇類；諸如正己烷及環己烷之烴類；諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙基醚及二甘醇二甲醚之醚類；諸如醋酸乙酯及醋酸甲酯之酯類；諸如N,N-二甲基甲醯胺之非質子性極性溶劑；及其等之混合物。可用催化性氫化反應還原劑之實例包括鈀、鈀黑、鈀碳、鉑碳、鉑、鉑黑、鉑氧化物、亞鉻酸銅及雷氏鎳。還原劑通常係以一約0.02倍至約等量於式(9)

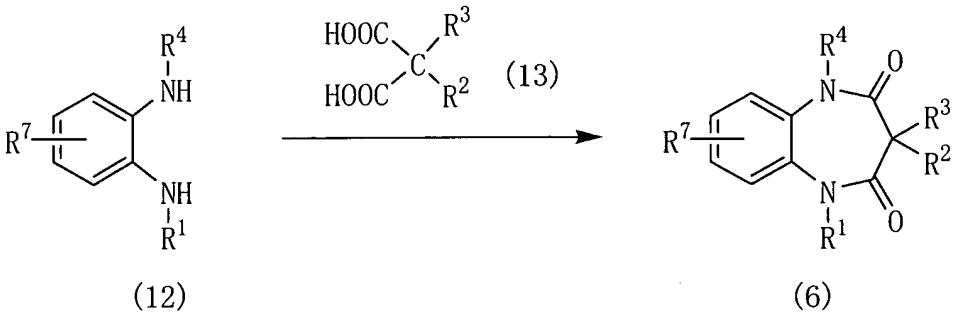
化合物之重量的量使用。反應溫度通常係約-20 至約 150°C，且較佳係約 0 至約 100°C。氫壓通常為約 1 至 10 atm。該反應通常於約 0.5 至約 100 小時內完成。諸如氫氯酸的一酸可被加至該反應。

當使用上述方法[2]，一鐵、鋅、錫或氯化錫(II)與一諸如氫氯酸或硫酸之無機酸的混合物；或者一鐵、硫酸鐵(II)、鋅或錫與一諸如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物、一諸如硫化鋁之硫化物、水性氨溶液、或一諸如氯化銨之銨鹽的混合物或類似物，可被用作為一還原劑。惰性溶劑之實例為水；乙酸；諸如甲醇及乙醇之醇類；諸如二噁烷之醚類；及其等之混合物。該還原反應之條件可依據要被使用之還原劑而合適地選擇。例如，當氯化錫(II)與氫氯酸之混合物被用作為還原劑時，該反應有利地在約 0 至約 150°C 進行約 0.5 至約 10 小時。每莫耳之式(9)化合物，還原劑係使用至少 1 莫耳之量，且較佳約 1 至 5 莫耳。

將式(10)化合物轉化至式(6b)化合物之反應的進行，其反應條件係和那些用於式(7)化合物與式(8)化合物之反應相同。

式(6b)化合物與式(11)化合物之反應的進行，其反應條件係和那些用於反應式 1 中式(2)化合物與式(3)化合物之反應相同。

反應式 4

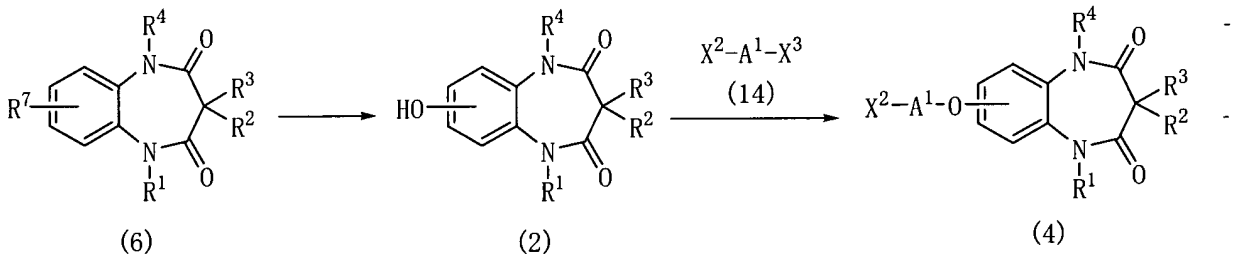


(12) (6)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4,及 R^7 與上述相同。

式(12)化合物與式(13)化合物的反應可於和上述反應式 3 中所示式(7)化合物與式(8)化合物的反應相同反應條件下進行。

反應式 5



(6) (2) (4)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^7、A^1 及 X^2 與上述相同；且 X^3 為一鹵原子。

式(6)化合物與式(2)化合物的反應可於一合適溶劑中、在一酸之存在下進行。

溶劑之實例包括水；諸如甲醇、乙醇及異丙醇之低碳(C_{1-6})醇類；諸如二噁烷、四氫呋喃及二乙基醚之醚類；諸如二氯甲烷、氯仿及四氯甲烷之鹵化烴；諸如乙腈之極性溶劑；及其等之混合物。酸之實例包括諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸之無機酸；諸如甲酸及乙酸之脂族酸；諸如 p-甲

苯磺酸之磺酸；諸如氟化硼、氯化鋁及三溴化硼之路易士酸；諸如碘化鈉及碘化鉀之碘化物；及這些碘化物及路易士酸之混合物。

反應通常在約0至約200°C、且較佳在約0至約150°C進行，且通常於約0.5至約25小時內完成。酸的用量通常就每莫耳式(6)化合物而言，約1至約10莫耳、且較佳約1至約2莫耳。

由 X^3 所表示之鹵原子的實例包括氯、溴、碘及類似的原子。由 X^3 所表示之鹵原子較佳為一具有一等於或高於由所表示之鹵原子之原子數者。

式(2)化合物與式(14)化合物的反應可於和上述反應式1中所示式(2)化合物與式(3)化合物的反應相同反應條件下進行，其中 X^1 為一鹵原子。

本發明式(1)之化合物及其起始物質可使用一上述製造方法以外的已知或慣用合成方法製造。

此外，呈溶劑合物(例如水合物、乙醇合物等)添加至各反應式所示起始物料化合物及目標化合物之形式之化合物係含括於各化學式中。

本發明式(1)之化合物包括立體異構物及光學異構物。

由每一反應式所表示之起始物質化合物及目標化合物可以一合適的鹽形式使用。

依據上述反應式所獲得之每一目標化合物可自反應

混合物被分離及純化，例如，藉由在反應混合物冷卻之後，進行一諸如過濾、濃縮、萃取等之分離程序，以分開一粗製反應產物，然後令該粗製反應產物接受一通常的純化程序，諸如管柱層析法、再結晶法等。

本發明化合物之中，具有鹼性基團者可容易地與一般的藥學上可接受酸形成鹽。此等酸之實例包括氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸及其它無機酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、延胡索酸、蘋果酸、乳酸及其它有機酸。

本發明化合物之中，具有酸性基團者可容易地藉由與藥學上可接受的鹼性化合物反應而形成鹽。此等鹼性化合物之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等。

本發明化合物中，一或多個原子可被一或多個同位素原子所取代。該等同位素原子之實例包括氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、^{13}C、^{14}N、^{18}O 等。

以下為包含本發明化合物作為一活性成分之藥學製劑的說明。

此等藥學製劑的獲得，係藉由將本發明化合物調配入一般的藥學製劑中、使用通常利用之稀釋劑或賦形劑，諸如填充劑、增量劑、結合劑、潤濕劑、崩散劑、界面活性劑、潤滑劑等。

此等藥學製劑的形式可依據治療的目的而選自於各種形式。通常的實例包括錠劑、丸劑、粉末、溶液、懸浮

液、乳劑、顆粒、膠囊、栓劑、注射劑(溶液、懸浮液等)及類似物。

為形成錠劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素及其它賦形劑；水、乙醇、丙醇、單純糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯酮及其它結合劑；乾澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂粉、昆布多醣粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單酸甘油脂、澱粉、乳糖及其它崩散劑；白糖、硬脂、可可脂、氫化油及其它崩解抑制劑；四級銨鹼、十二烷基硫酸鈉及其它吸收促進劑；甘油、澱粉及其它潤濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨土、膠態矽酸及其它吸收劑；純化滑石、硬脂酸酯、硼酸粉、聚乙二醇及其它潤滑劑等。

此等錠劑若有需要可以一般包衣材料包覆來製備，例如糖衣錠、明膠衣錠、腸衣錠、膜衣錠、雙層錠或多層錠等。

為形成丸劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、氫化植物油、高嶺土、滑石及其它賦形劑；阿拉伯膠粉末、西黃蓍膠粉末、明膠、乙醇及其它結合劑；昆布多醣、瓊脂及其它崩散劑等。

為形成栓劑，可使用任何各種已知載劑，包括，例如聚乙二醇、可可脂、高碳醇類、高碳醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

為形成注射劑，一溶液、乳劑或懸浮液經滅菌且較佳使與血液呈等張性。任可各種已知之廣為使用之稀釋劑均可利用來製備該溶液、乳劑或懸浮液。此等稀釋劑之實例包括水、乙醇、丙二醇、乙氧化異硬脂醇、多氧化異硬脂醇、聚氧伸乙基山梨多醣之脂族酸酯類等。於此例中，藥學製劑可含有足夠製備等張溶液之量的氯化鈉、葡萄糖或甘油，且可含有一般的增溶劑、緩衝劑、麻醉劑等，以及進一步若有所需，可含有著色劑、保存劑、香料、甜味劑等、及/或其它藥物。

本發明化合物於藥學製劑中之比例不受限制且可適當地選自於一寬廣範圍。通常較佳者，該藥學製劑以 1 至 70 wt%之比例含有本發明化合物。

本發明藥學製劑之投予途徑不受限制，且該製劑可藉適合該製劑型式、病人的年齡及性別、病情及其它情況之途徑投予。

例如錠劑、丸劑、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒及膠囊可經口服投予。注射劑係單獨或與諸如葡萄糖溶液、胺基酸溶液或類似物之一般注射輸液混合而經靜脈投予，或者若有所需，可經肌肉、皮內、皮下或腹內單獨投予。栓劑係經直腸內投予。

藥學製劑之劑量係依據用法、病人年齡及性別、病情嚴重度及其它情況適當選用，通常為約 0.001 至約 100 毫克/千克體重/日，且較佳為 0.001 至 50 毫克/千克體重/日以單劑或分多劑投予。

由於劑量係隨各種情況而變化，一小於上述範圍之劑量可能足夠，或者可能需要一大於上述範圍之劑量。

當作為藥物投予人體時，本發明化合物可與諸如凝血抑制劑及抗血小板劑(例如殺鼠靈、阿斯匹靈等)之抗血栓劑同時、或其前或後使用。又，本化合物可與諸如抗高血壓藥(ACE 抑制劑、貝它阻斷劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑)、心臟衰竭藥(強心劑、利尿劑)、及糖尿病治療劑之用於治療慢性病的藥物同時、或者其前或後使用。

本發明化合物對人 Kv1.5 及/或 GIRK1/4 通道具有力阻斷效果，且對 HERG 通道具有微弱阻斷效果。因此，本發明化合物具有作為心房選擇性 K^+通道阻斷劑之特性。

因此，本發明化合物可用作為藥理活性物質，其較習知抗心律不整劑更安全且對心房不應期之延長提供一更有力效果。本發明化合物較佳用作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的一治療劑(心律不整之消除及/或心律不整發生之預防)。本發明化合物特別較佳地用作為心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)。本發明化合物亦可用作為諸如心肌梗塞之血栓栓塞的一預防劑以及用作為心臟衰竭之一治療劑。

對於人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效果之化合物，相較於可抑制該等通道中之一者的化合物，具有更有力之心房不應期延長效果、且為高度安全。並且，此種化合物較抑制該等通道中之一者的化合物對心房纖維顫動具有更有力的治療效果(去纖維顫動及竇性節律的維

持)。因此，對人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道二者具有力阻斷效果之化合物作為諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之心律不整的治療劑(終結心律不整及/或心律不整發生之預防)係特別有用。此種化合物作為一心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)係特別有用。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

進行本發明之最佳模式

下列實施例意圖更詳細地說明本發明。

1. 第一發明

▪參考實施例 1

·8-甲氧-1-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

乙氧化鈉(204mg)加至一 N-(2-胺基-5-甲氧苯基)-N-甲基丙醯胺酸乙酯(266mg)之乙醇溶液(15ml)。該混合物在 65°C 攪拌 2.5 小時。將該反應溶液冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇 = 1:0→10:1)純化殘留物。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到白色粉末之標題化合物(176.3mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 3.36 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.79-6.83 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m)及 8.72 (1H, br-s)。

▪參考實施例 2

·1-乙基-7-甲氧-5-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

將氫化鈉(60%於油中，44mg)懸浮於 DMF(8ml)之中，並且於一冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度下將 8-甲氧-1-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮(220mg)加至其中，並在 0°C 攪拌該混合物一小時。加入碘乙烷(187mg)，並且該混合物在室溫下攪拌過夜。將水加入該反應液體，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 4:1→1:1)。將純化產物濃縮至乾，以得到黃色固體的標題化合物(190.2mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.32 (2H, m), 3.59 - 3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18 - 4.30 (1H, m), 6.78 (1H, d, J= 2.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0 及 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 3

·1-乙基-7-甲氧-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

將氫化鈉(60%於油中，76mg)懸浮於 DMF(8ml)之中。在 0°C 加入 1-乙基-7-甲氧-5-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮(190mg)。在相同溫度下攪拌該混合物一小

時。加入碘甲烷(0.19ml)，並且在室溫下攪拌該混合物三天。將水加入該反應混合物，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(醋酸乙酯)。將純化產物濃縮至乾，以得到黃色粉末的標題化合物(169mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.65-3.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 - 4.24 (1H, m), 6.73 (1H, d, J= 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 9.0 及 2.8 Hz),及 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 4

·7-甲氧-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將氫化鈉(60%於油中，128mg)懸浮於 DMF(10ml)之中。在 0°C 加入 8-甲氧-1-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(176mg)。在相同溫度下攪拌該混合物一小時。加入碘甲烷(0.25mg)，並且在室溫下攪拌該混合物過夜。將水加入該反應液體，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以水清洗、以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物由己烷再結晶，以得到白色粉末的標題化合物(161.6mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.87 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

▪參考實施例 5

·1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

在 0°C 將 1.0M-三溴化硼/二氯甲烷溶液(1.22ml)加至一 1-乙基-7-甲氧-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(169mg)的二氯甲烷溶液(3ml)。在室溫下攪拌該混合物過夜。將水及甲醇加至該反應混合物，並使用二氯甲烷/甲醇混合物(二氯甲烷：甲醇 = 10:1)進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮，以得到白色粉末的標題化合物(156.4 mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.90 (3H, s), 1.16 (3H, t, J =7.0Hz), 1.55 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.66-3.78 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 6.79 (1H, d,J =2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J= 8.8 及 2.7 Hz), 6.88 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

▪參考實施例 6

·7-羥基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.90 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.9 及 2.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

▪參考實施例 7

·三氟甲烷磺酸 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基酯之合成

將 1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(2.6g)之二氯甲烷溶液(50ml)以冰冷卻。在將三乙基胺(1.5ml)加至該溶液之後，加入三氟甲烷磺酸酐(1.9ml)，並在室溫攪拌該混合物 4 小時。再加入三乙基胺(0.75ml)及三氟甲烷磺酸酐(0.75ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應液體，並接著以醋酸乙酯進行萃取。有機層於減壓下濃縮，並將殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(正己烷：醋酸乙酯 = 10:1→5:5)。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到白色固體的標題化合物(3.4g)(產率 = 86%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.87 (3H, s), 1.23 (3H, t, J =7.2Hz), 1.52 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.81-3.91 (1H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

▪參考實施例 8

·三氟甲烷磺酸 1,5-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基酯之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 7 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 3.29 (1H, d, J =12.7Hz), 3.43 (6H, s), 3.48 (1H, d, J =12.7Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.38-7.41 (1H,

m)。

▪參考實施例 9

·三氟甲烷磺酸 1,3,3,5-四甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基酯之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 7 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.88 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.45 (3H, s), 7.16-7.21 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

▪參考實施例 10

·1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈(carbonitrile)之合成

將三氟甲烷磺酸 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基酯(0.12g)、氰化鋅(70mg)、三倍(二亞芐丙酮)二鈀(7mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(8mg)以及鋅粉末(2mg)加至 DMF(1ml)，並將混合物在 170°C 加熱(微波反應器)20 分鐘。將反應液體冷卻至室溫，並受矽藻土過濾。過濾液於減壓下濃縮，且殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 50:50 → 0:100)。將純化產物於減壓下濃縮，以得到白色固體的標題化合物(77mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.88 (3H, s), 1.25 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.55 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.89-3.95 (1H, m), 4.05-4.11 (1H,

m), 7.43 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.53-7.56 (2H, m)。

▪參考實施例 11

·1,5-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 3.25 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.438 (3H, s), 3.444 (3H, s), 3.50 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.42 (1H, J = 8.4 Hz), 7.57-7.62 (2H, m)。

▪參考實施例 12

·1,3,3,5-四甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.88 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m)。

▪參考實施例 13

·1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(carbaldehyde)之合成

將 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈(1.0g)及雷氏鎳(3.0g)懸濁

於甲酸(10ml)中，並在 100°C 攪拌該混合物 2 小時。過濾該反應混合物以移除不溶物質，並在減壓下濃縮該過濾液。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 50:50 → 20:80)。將純化產物於減壓下濃縮，以得到白色固體的標題化合物(0.92g)(產率 = 92%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.88 (3H, s), 1.26 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.56 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.92-3.99 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

▪參考實施例 14

·7-[4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丁-1-炔基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

將三氟甲烷磺酸 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基酯(0.59g)、2-(丁-3-炔基)異吲哚-1,3-二酮(0.3g)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(53mg)、碘化銅(I)(29mg)及三乙基胺(0.39ml)加至 DMF(4ml)。在 150°C 加熱(微波反應器)該混合物 10 分鐘。將反應液體冷卻至室溫，並受矽藻土過濾。過濾液於減壓下濃縮，且殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 60:40 → 30:70)。將純化產物於減壓下濃縮，以得到黃色狀白色固體的標題化合物(0.51g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.84 (3H, s), 1.17 (3H, t, J =7.1 Hz),

1.52 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.3Hz), 3.38 (3H, s), 3.68-3.80 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.00-4.15 (1H, m), 7.19-7.20 (3H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 7.87-7.89 (2H, m)。

▪參考實施例 15

·7-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-丙-1-炔基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 14 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.17 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.71-3.89 (1H, m), 4.03-4.18 (1H, m) 4.70 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.90-7.93 (2H, m)。

▪參考實施例 16

·(E)-3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙烯酸乙酯之合成

將三氟甲烷磺酸 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基酯(0.40g)、丙烯酸乙酯(0.13g)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(35mg)、氯化鋰(64mg)及三乙基胺(0.19ml)加入至 DMF(4ml)。在 180°C 加熱(微波反應器)該混合物 20 分鐘。將反應液體冷卻至室溫，並受矽藻土過濾。過濾液於減壓下濃縮，且殘留物藉

由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 70:30 → 30:70)。將純化產物於減壓下濃縮，以得到淡黃色固體的標題化合物(0.36g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.88 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.81-3.90 (1H, m), 4.08-4.25(1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.45 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.25-7.27 (1H, m),7.32-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

▪參考實施例 17

·3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基)丙酸乙酯之合成

將 10%碳上鈀(0.1g)加至一(E)-3-(1-乙基 3,3,5-三甲基 2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基)丙烯酸乙酯(0.36g)之甲醇溶液(10ml)。令該混合物在室溫及正常壓力下進行催化還原反應。藉由矽藻土過濾移除催化劑，接著於減壓下之濃縮以得到一棕色固體的標題化合物(0.29g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.98 (2H, t, J =7.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.77-3.90 (1H, m), 4.01-4.21 (3H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m)。

▪參考實施例 18

·3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙酸之合成

將 50%氫氧化鈉水溶液(1ml)加入至一 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙酸乙酯(1.1g)之甲醇(20ml)溶液。在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應液體，接著以乙醚清洗。將氫氯酸加至水層，接著使用醋酸乙酯進行萃取並使用硫酸鎂乾燥。將乾燥產物於減壓下濃縮，以得到無色油狀物的標題化合物(0.97g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.72-3.88 (1H, m), 4.03-4.21 (1H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.23-7.26 (1H, m)。

▪參考實施例 19

·2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)乙基胺甲酸三級丁酯之合成

將二苯基磷醯基疊氮化物(1.0ml)及三級丁醇(10ml)加至一 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙酸(0.97g)及三乙基胺(0.67ml)之 THF 溶液(10ml)。在 100°C 攪拌該混合物過夜。將反應液體冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 80:20 → 50:50)。將純化產物於減壓下濃縮，以得到一無色油狀物的標題化合

物(0.38g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.41 (3H, s), 3.71-3.85 (1H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 4.57 (1H, br), 7.06-7.11 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m)。

▪參考實施例 20

·5-(2,2-二羥基乙基)-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

將氫化鈉(60%於油中，0.36g)懸濁於 DMF(10ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度下加入 5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(1.0g)，並在 0°C 攪拌該混合物一小時。加入溴乙醛二乙縮醛(2.6ml)，並在 80°C 攪拌該混合物 5 小時。將水加至該反應液體，接著以醋酸乙酯萃取。該有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將一 3N-氫氯酸(5.8ml)加至該殘留物之一丙酮溶液(20ml)，並在 60°C 攪拌該液體 5 小時。將水加至該反應液體，並在室溫攪拌。分離沈澱不溶物質、以水清洗、並乾燥，以得到一白色固體的標題化合物(0.90g)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm:

3.88 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 6.08 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.69 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.1 及 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.1 Hz, 1H)。

▪參考實施例 21

·5-(2,2-二羥基-乙基)-7-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 2.28 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.85 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.02 (1H, m), 6.06 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

▪參考實施例 22

·5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm : 2.36 (s, 3H), 3.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 6.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 H, 1H)。

▪參考實施例 23

·5-(2,2-二羥基乙基)-2,3-二甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm: 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.84

(2H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.02 (1H, m), 6.04 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz)。

▪參考實施例 24

·5-(2,2-二羥基乙基)-2,7-二甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm: 2.14 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.01 (1H, m), 6.10 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.55 (1H, s), 7.24 (1H, s)。

▪參考實施例 25

·6-(2,2-二羥基乙基)-4-甲基-6H-呋喃並[2,3-c]吡啶-7-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm: 2.17(3H, s), 3.86 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.01 (1H, m), 6.06 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

▪參考實施例 26

·5-(2,2-二羥基乙基)-5H-噻吩並[3,2-c]吡啶-4-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下

使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm : 3.90 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.07 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H)。

▪參考實施例 27

·6-(2,2-二羥基乙基)-6H-噻吩並[2,3-c]吡啶-7-酮之合成

標題化合物之合成係在與參考實施例 20 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δppm : 3.98 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.2 H, 1H)。

▪參考實施例 28

(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙腈

在室溫下對一於 DMF(15ml)中之 7-氯甲基-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(1.11g)溶液加入氰化鈉(0.59g)，攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮，以得到一淡黃色油狀物的標題化合物(0.84g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: : 0.85 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* = 7.1

Hz), 1.54 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.77-3.86 (3H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

▪參考實施例 29

2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-2-甲基-丙腈

將(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙腈(0.84g)溶於 DMF(20ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度下加入氫化鈉(60%於油中，0.259g)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。加入碘甲烷(0.405ml)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將甲醇加至該反應混合物，並在減壓下濃縮該混合物。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 4:1 → 1:1)。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到一白色粉末的標題化合物(0.9g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.84 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.06 Hz), 1.54 (3H, s), 1.77 (6H, s), 3.45 (3H, s), 3.78-3.87 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 7.34 (3H, s)。

▪參考實施例 30

1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-羧酸

對一 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(2.25g)及 2-甲基-2-丁烯

(3.25ml)之 t-丁醇(20ml) H2O(5ml)溶液加入磷酸二氫鈉(0.92g)及氯化鈉(2.081g)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮，以得到一白色粉末的標題化合物(0.98g)。

mp:296-299°C

▪參考實施例 31

7-溴甲基-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將溴化鋰(0.678g)加入至一 7-氯甲基-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.23g)之 THF 溶液(2.3ml)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮，以得到一白色固體的標題化合物(0.24g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.85 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.77-3.87 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.49 (2H, s), 7.28-7.29 (3H, m)。

▪參考實施例 32

1-乙基-7-(3-羥基-丙基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫

-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙酸(1.0g)溶於 THF(20ml)中並於冰水浴中冷卻至 0°C。將三乙基胺(0.525ml)及氯甲酸乙酯(0.325ml)加入至此一溶液並且在相同溫度下攪拌 30 分鐘。在於冰甲醇浴中冷卻下將硼氫化鈉(0.36g)加入至該混合物。將甲醇(0.64ml)逐滴加至該混合物並在相同溫度下攪拌 1 小時。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 1:1 → 0:1)。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(0.71g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.88-1.95(2H, m), 2.76 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.41 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.74-3.83 (1H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.3 及 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz)

▪參考實施例 33

1-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:184-185°C

▪參考實施例 34

1-異丁基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:204-205°C

▪參考實施例 35

1-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:163-166°C

▪參考實施例 36

1-異丁基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:154-155°C

▪參考實施例 37

1-環丙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下

使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.43 (2H, br), 1.07 (2H, br), 1.66 (3H, br), 3.17-3.23 (1H, m), 7.35 (1H, br), 7.50-7.56 (2H, m), 8.67 (1H, br)。

▪參考實施例 38

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.22-0.23 (2H, m), 0.46-0.48 (2H, m), 0.98-1.07 (1H, m), 3.90 (1H, br-d), 7.38-7.54 (3H, m), 9.42 (1H, br)。

▪參考實施例 39

1-環丙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.44 (2H, br), 1.08 (2H, br), 1.30 (6H, br), 3.20-3.25 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 9.98 (1H, s)。

▪參考實施例 40

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:124-125°C

▪參考實施例 41

1-環丙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

將 1-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈(1.0g)溶於 DMF (10ml)中，並於冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度下加入氫化鈉(60%於油中，0.167g)，在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。加入碘甲烷(0.261ml)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將水(100ml)加至該反應混合物，並於冰水浴中冷卻至 0°C。分離沈澱不溶物質並乾燥，以得到一白色粉末的標題化合物(0.61g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.10-0.17 (1H, m), 0.66-0.73 (1H, m), 0.82-0.92 (1H, m), 0.89 (3H, s), 1.21-1.29 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 3.41 (3H, s), 7.50-7.57 (3H, m)。

▪參考實施例 42

1-異丁基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並

[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 41 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.75 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 3.35 (1H, dd, J = 13.7, 6.6 Hz), 3.45 (3H, s), 4.40 (1H, dd, J = 13.7, 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.57 (2H, m)。

▪參考實施例 43

1-(2-甲氧-乙基)-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 41 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.89 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.59 (1H, ddd, J = 10.4, 5.0, 3.7 Hz), 3.75 (1H, ddd, J = 10.4, 7.8, 3.4 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 14.4, 7.8, 3.7 Hz), 4.12 (1H, ddd, J = 14.4, 5.0, 3.4 Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.81-7.84 (1H, m)。

▪參考實施例 44

5-環丙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:252-253°C

▪參考實施例 45

5-異丁基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:219-220°C

▪參考實施例 46

5-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:234-236°C

▪參考實施例 47

5-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:247-248°C

▪參考實施例 48

甲磺酸 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙酯

標題化合物之合成係從 1-乙基-7-羥丙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯及甲磺醯基氯化物以一慣常方式獲得。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.86 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.05-2.16(2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.83 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 4.26 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3 及 2.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

▪參考實施例 49

1-環丙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.10-0.20 (1H, m), 0.66-0.73 (1H, m), 0.73-0.94 (1H, m), 0.89 (3H, s), 1.21-1.28 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.91-3.45 (1H, m), 3.45 (3H, s), 7.57 (1H, d, 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 10.01 (1H, s)。

▪參考實施例 50

1-異丁基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並

[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.71 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.75 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.76-1.90 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J = 13.6, 6.6 Hz), 3.49 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 13.6, 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

▪參考實施例 51

1-(2-甲氧-乙基)-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.88 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.60 (1H, ddd, J = 10.4, 5.2, 4.1 Hz), 3.74 (1H, ddd, J = 10.4, 7.1, 4.1 Hz), 4.01-4.15 (2H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 10.01 (1H, s)。

▪參考實施例 52

5-異丁基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:208-211°C

▪參考實施例 53

5-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:183-188°C

▪參考實施例 54

1,3,3-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:289-294°C

▪參考實施例 55

1-乙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:215-218°C

▪參考實施例 56

3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:250-251°C

▪參考實施例 57

5-乙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 10 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:241-247°C

▪參考實施例 58

1,3,3-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:208-210°C

▪參考實施例 59

1-乙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下

使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.07 (3H, br), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57 (3H, br), 4.57 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, br), 7.77 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.42 (1H, br). 9.99 (1H, s)。

▪參考實施例 60

3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:197-202°C

▪參考實施例 61

5-乙基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp:188-191°C

▪參考實施例 62

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 41 相同方式下

使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.15-0.24 (2H, m), 0.38-0.51 (2H, m), 0.87 (3H, s), 0.93-1.01 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz)。

▪參考實施例 63

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 41 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.14-0.22 (2H, m), 0.38-0.49 (2H, m), 0.87 (3H, s), 0.93-1.02 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.53-3.65 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

▪參考實施例 64

5-環丙基-1-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-碳化腈

標題化合物之合成係在與參考實施例 41 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.03-0.19 (3H, m), 0.27-0.41 (2H,

m), 0.61-0.68 (1H, m), 0.81-0.93 (1H, m), 0.88 (3H, s), 1.21-1.29 (2H, m), 1.54 (3H, s), 3.06-3.26 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 14.3, 6.8 Hz), 4.31 (1H, dd, J = 14.3, 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5. Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

▪參考實施例 65

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.13-0.25 (2H, m), 0.37-0.48 (2H, m), 0.87 (3H, s), 0.96-1.03 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.54-3.59 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 14.2, 6.4 Hz), 3.75 (1H, ddd, J = 10.3, 7.2, 4.7 Hz), 4.04-4.19 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.0 (1H, s)。

▪參考實施例 66

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧-乙基)-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.14-0.24 (2H, m), 0.38-0.50 (2H,

m), 0.87 (3H, s), 0.97-1.07 (1H, m), 1.55 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.2, 6.4 Hz), 3.73-3.79 (1H, m), 4.03-4.16 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.0 (1H, s)。

▪參考實施例 67

5-環丙基-1-環丙基甲基-3,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-甲醛

標題化合物之合成係在與參考實施例 13 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.09-0.07 (1H, m), 0.09-0.20 (2H, m), 0.27-0.40 (2H, m), 0.62-0.68 (1H, m), 0.83-0.92 (1H, m), 0.88 (3H, s), 1.20-1.28 (2H, m), 1.54 (3H, s), 3.27-3.33 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 14.3, 6.8 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 14.3, 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.0 (1H, s)。

▪實施例 1

·7-[4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丁基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

10%碳上鈀(0.52g)加至一 7-[4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丁-1-炔基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮(2.2g)之甲醇溶液(50ml)。使混合

物在室溫於正常壓力下進行催化性還原反應。藉由矽藻土過濾移除催化劑，接著在減壓下濃縮，以得到棕色固體的標題化合物(1.93g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.81 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.61-1.79 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.40 (3H, s), 3.71-3.81 (3H, m), 4.01-4.18 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70-7.74 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m)。

▪實施例 2

·7-(4-胺丁基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

將水合肼(0.5ml)加至一 7-[4-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丁基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼 2,4-二酮(1.93g)之甲醇溶液(60ml)。攪拌該混合物 5.5 小時同時在回流下加熱。在冷卻至室溫之後，將一 1N-氫氧化鈉水溶液加至該反應混合物，接著利用醋酸乙酯進行萃取。有機層以硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，以得到黃色固體的標題化合物(1.2g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47-1.58 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.73 (4H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

▪實施例 3

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丁基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將 4-吡啶甲醛(0.15ml)加至一 7-(4-胺丁基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.51g)之甲醇溶液(10ml)。在室溫、氮氣環圍下攪拌該混合物一小時。將硼氫化鈉(0.2g)加至該混合物，並在室溫攪拌該混合物過夜。然後在減壓下濃縮該液體，並且藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 3:2)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(0.38g)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47-1.58 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.53-1.60 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 2.62-2.68 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.69-3.81 (3H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 8.53-3.56 (2H, m)。

▪實施例 4

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丁基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

將(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶 5-基)乙醛(0.18g)及醋酸(0.1ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丁基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯 2,4-

二酮(0.38g)的 1,2-二氯乙烷溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將三乙醯氧硼氫化鈉(0.32g)加至該混合物，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 9:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 6N-氯化氫醋酸乙酯溶液(1.0ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(20ml)，並在室溫攪拌該液體。分離沈澱的不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色固體的標題化合物(0.43g)。

^{1}H-NMR ($DMSOd_6$) δppm: 0.69 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (3H, s), 1.56 (2H, br), 1.76 (2H, br), 2.38 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.13 (2H, br), 3.31 (3H, s), 3.22-3.38 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.99-4.08(1H, m), 4.42 (2H, br), 4.64 (2H, br), 6.56 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, br), 8.22 (2H, br), 8.92 (2H, br)。

▪實施例 5

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丁基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.52-1.61 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.62-2.73 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.68-3.81 (3H, m),

4.02-4.19 (1H, m), 7.01-7.11 (3H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58-7.61 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m)。

▪實施例 6

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丁基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.70 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, s), 1.59 (2H, br), 1.74 (2H, br), 2.50 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80 (2H, br), 3.10 (2H, br), 3.31 (3H, s), 3.55-3.70 (1H,m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.37 (4H, br), 6.56 (1H, s), 6.82 (1H, br), 6.95 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, br), 7.81 (1H, br), 7.91 (1H, br), 8.71 (2H, br)。

▪實施例 7

·7-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丙基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.80 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz),

1.52 (3H, s), 2.00-2.13 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.42 (3H, s), 3.68-3.73 (3H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m)。

▪實施例 8

·7-(3-胺丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.84 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 1.76 (2H, br), 1.74-1.91 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 8.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.42 (3H, s), 3.81-3.95 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m)。

▪實施例 9

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.81 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.78-1.91 (2H, m), 2.66-2.74 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.71-3.89 (3H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 7.02-7.10 (3H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 8.52-8.56 (2H, m)。

▪實施例 10

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.69 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.05 (2H, br), 2.38 (3H, s), 2.60 (2H, br), 3.04 (2H, br), 3.31 (3H, s), 3.25-3.50 (2H, m), 3.40-3.65 (1H, m), 3.91-4.08 (1H, m), 4.38 (2H, br), 4.58 (2H, br), 6.55 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.17 (2H, br), 8.88 (2H, br)。

▪實施例 11

·7-(2-胺乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(6ml)加至一[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(0.38g)之醋酸乙酯溶液(20ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物，以得到一淡橙色非晶形固體的標題化合物(0.26g)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1

Hz), 1.39 (3H, s), 2.91-3.00 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.68-3.83 (1H,m), 3.95-4.11 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.23 (1H, br), 7.31-7.35 (1H, m), 8.06 (3H, br)。

▪實施例 12

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(吡啶-4-基甲基)amino]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將三乙基胺(0.1ml)及 4-吡啶甲醛(0.094ml)加至一 7-(2-胺乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯 2,4-二酮鹽酸鹽(0.26g)之甲醇溶液(10ml)。在室溫攪拌該混合物 1 小時。加入硼氫化鈉(0.11g)，並在室溫進一步攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應液體，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 3:2)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(0.21g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.86 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.82-2.94 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.73-3.85 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.02-4.18 (1H, m), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 8.52-8.55 (2H, m)。

▪實施例 13

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.82 (3H, s), 1 18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.82-2.88 (2H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 8.37-8.40 (1H, m)。

▪實施例 14

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.82 (3H, s), 1 18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.82-2.87 (2H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, s)。

▪實施例 15

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成。

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.69 (3H, s), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, br), 3.29 (3H, s), 3.11-3.42 (2H, m), 3.42-3.70 (3H, m), 3.91-4.10 (1H, m), 4.36 (2H, br), 4.57 (2H, br), 6.54 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.16 (2H, br), 8.86 (2H, br)。

▪實施例 16

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.70 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, br), 3.14 (2H, br), 3.34 (3H, s), 3.25-3.45(2H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 3.90-4.08 (1H, m), 4.38 (2H, br), 4.47 (2H, br), 6.76 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, br), 7.82 (1H, br), 7.90 (1H, d, J = 2.1 Hz),8.71 (2H, br)。

▪實施例 17

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋

喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.72 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.89 (4H, br), 3.31 (3H, s), 3.50 (2H, br), 3.72-3.77 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.42 (2H, br), 4.61 (2H, br), 6.54 (1H, s), 6.70 (1H, br), 7.23 (1H, br), 7.34 (1H, s), 7.40 (1H, br), 7.64 (1H, br),7.86 (1H, br), 8.73 (2H, br)。

▪實施例 18

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.71 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.74 (2H, br), 3.15 (2H, br), 3.33 (3H,s), 3.51 (2H, br), 3.72-3.77 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.42 (2H, br), 4.75 (2H, br), 6.53 (1H, s), 6.70 (1H, br), 7.23-7.26 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.42-7.44(1H,

m), 7.64 (1H, br), 7.86 (1H, br), 8.76 (1H, br), 9.20 (1H, br)。

▪實施例 19

·7-胺甲基-1,5-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

10%碳上鈀(0.1g)加至一 1,5-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈(0.3g)之醋酸溶液(20ml)，並於室溫在 4 atm 下進行催化性還原反應。藉由矽藻土過濾移除催化劑，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 5:5)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色狀白色固體的標題化合物(0.17g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm: 3.28 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.42 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.38-3.42 (1H, m), 3.94 (2H, s), 7.26-7.29 (3H, m)。

▪實施例 20

·7-胺甲基-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.84 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.13-4.19 (1H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.25-7.27 (2H, m)。

▪實施例 21

·7-胺甲基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.85 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.18-7.26 (3H, m)。

▪實施例 22

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(吡啶-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.69-3.82 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.04-4.20 (1H, m), 7.23-7.26 (3H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 8.56-8.58 (2H, m)。

▪實施例 23

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.84 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz),

1.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.77-3.88 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m)。

▪實施例 24

·1,5-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 2.59 (3H, s), 3.27 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.37-3.43 (7H, m), 3.82 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.23-7.26 (3H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m)。

▪實施例 25

·1,3,3,5-四甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.85 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.88 (2H, s), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m)。

▪實施例 26

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[[[2-(吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將原甲酸三甲酯(9ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(2.2g)及 3-(2-胺乙基)吡啶(1.0g)之甲醇溶液(50ml)。在室溫攪拌該混合物 2 小時。在減壓下濃縮該反應液體，並以冰冷卻該殘留物之甲醇溶液(50ml)。加入硼氫化鈉(0.34g)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將水加至該反應液體，接著在減壓下進行濃縮。該殘留物以醋酸乙酯進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =9:1)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(2.5g)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.72-3.90 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.06-4.22 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.54 (1H, td, J = 2.0, 7.8 Hz), 8.45-8.53 (2H, m)。

▪實施例 27

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將硼氫化鈉(0.15g)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-

二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(1.1g)及 5-(2-胺乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(1.0g)之甲醇溶液(150ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。過濾該反應液體以移除不溶物，並在減壓下濃縮過濾物。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 5:5)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色非晶形固體的標題化合物(1.1g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.15 (1H, br), 2.42 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.81 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.09-4.20 (3H, m), 6.49 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.15-7.21 (4H, m)。

▪實施例 28

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.80 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.95 (2H, br), 3.36 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 3.86 (2H, br), 4.02-4.14 (1H, m), 4.20 (2H, br), 6.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.14-7.26 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

▪實施例 29

·7,7'-氮烷二基(azanediyl)雙(亞甲基)雙(1-乙基-3,3,5-三甲基-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮)之合成

將 10%碳上鈀(0.3g)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-碳化腈(1.4g)之醋酸溶液(20ml)，並於室溫在 4 atm 下進行催化性還原反應。藉由矽藻土過濾移除催化劑，接著在減壓下進行濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 5:5)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(0.19g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.84 (6H, s), 1.19 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (6H, s), 3.43 (6H, s), 3.71-3.92 (2H, m), 3.87 (4H, s), 4.01-4.18 (2H, m), 7.24-7.27 (6H, m)。

▪實施例 30

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將 5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(0.21g)及醋酸(0.1ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(吡啶-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.38g)之 1,2-二氯乙烷溶液(15ml)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.42g)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。

藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 4:1)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自乙醚再結晶該殘留物，以得到一白色粉末的標題化合物(0.47g)。

mp: 143 至 145°C

▪實施例 31

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 153 至 154°C

▪實施例 32

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 172 至 173°C

▪實施例 33

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[3-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)丙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.66 (3H, s), 1.04 (3H, br), 1.33 (3H, s), 2.29 (2H, br), 2.41 (3H, s), 2.80 (3H, br).3.08 (2H, br), 3.33 (3H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 3.93-4.01 (3H, m), 4.46 (2H, br), 4.57 (2H, br), 6.56 (1H, s), 6.67(1H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.88 (2H, br), 8.76 (1H, br), 8.93 (1H, br)。

▪實施例 34

·7,7'-(吡啶-4-基甲基氮烷二基)雙(亞甲基)雙(1-乙基-3,3,5-三甲基-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮)二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.69 (6H, s), 1.07 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, s), 3.35 (6H, s), 3.74-3.81 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.52 (2H, br), 4.82 (4H, s), 7.45-7.47 (4H, m), 8.08 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.05-8.40 (2H, m), 8.88 (2H, d, J = 6.7 Hz)。

▪實施例 35

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.67 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.41-2.59 (5H, m), 2.83 (2H, br), 3.25 (3H, s), 3.61-3.83 (3H, m),3.92-3.97 (1H, m), 4.16 (2H, br), 6.58 (1H, br), 7.22 (2H, br), 7.40 (2H, br), 7.48-7.63 (2H, m), 7.67-7.68 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.24(1H, br), 8.44 (1H, br)。

•實施例 36

·1,5-二甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 2.38 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.54 (2H, br), 2.75 (2H, br), 3.05 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.26 (6H, s), 3.32 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.75 (2H, br), 4.14 (2H, br), 6.45 (1H, br), 6.63 (1H, br), 7.24 (1H, br),7.33 (1H, br), 7.50 (2H, br), 7.68 (1H, br), 8.25 (1H, br), 8.56 (1H, br)。

▪實施例 37

·1,3,3,5-四甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.70 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.51 (3H, s),2.55 (2H, br), 2.82 (2H, br), 3.30 (6H, s), 3.78 (2H, br), 4.19 (2H, br), 6.73(1H, br), 6.88 (1H, br), 7.31 (3H, br), 7.60 (2H, br), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz),8.26 (1H, br), 8.56 (1H, br)。

▪實施例 38

·1,3,3,5-四甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.70 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.56 (2H, br), 2.79 (2H, br), 3.30 (6H, s), 3.77 (2H, br), 4.15 (2H, br), 6.46 (1H, br), 6.63 (1H, br), 7.31 (3H, br), 7.50 (1H, br), 7.68 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.56 (1H, br)。

▪實施例 39

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

將 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(0.92g)及醋酸(0.1ml)加至一(2-吡啶 3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺(0.81g)之 1,2-二氯乙烷溶液(15ml)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.90g)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 100:0 → 90:10)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(1.0ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(20ml)，並在室溫攪拌該液體。分離沈澱的不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色固體的標題化合物(0.83g)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.68 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 3.00 (2H, br), 3.32 (3H, s), 3.10-3.45 (4H, m), 3.74-3.79 (1H, m),3.94-4.00 (3H, m), 7.43 (2H, br), 7.98-8.02 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82-8.88 (6H, m)。

▪實施例 40

·N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺

鹽酸鹽之合成

在冰冷卻下將苯甲醯基氯化物(0.13ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(2-吡啶-3-基乙胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.38g)及三乙基胺(0.17ml)之乙腈溶液(6ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將一水性碳酸氫鈉溶液加至該反應混合物，接著以醋酸乙酯進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 91:9)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(0.87ml)加至該殘留物之異丙醇溶液(10ml)，並在減壓下濃縮該液體。自乙醇-乙醚混合物再結晶該殘留物，以得到一淡棕白色粉末的標題化合物(0.26g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.73 (3H, bs), 0.98-1.14 (3H, m), 1.34 (3H, s), 2.74-3.94 (8H, m), 3.94-4.11 (1H, m), 4.52 及 4.82 (2H, bs), 6.90-7.60(8H, m), 7.60-9.10(4H, m)。

▪實施例 41

·N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-4-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 40 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.73 (3H, s), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.88-3.94 (8H, m), 3.94-4.11

(1H, m), 4.35-5.05 (2H, m), 6.88-7.63(7H, m), 7.63-9.10(4H, m)。

▪實施例 42

·N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺之合成

將三乙基胺(0.15ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(2-吡啶-3-基-乙胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.35g)之乙腈溶液(6ml)。以冰冷卻該混合物。加入苯磺醯基氯化物(0.13ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應液體。將水加至殘留物，接著以醋酸乙酯進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮之後，藉由 NH 矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 =30:70)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自醋酸乙酯-乙醚混合物再結晶該殘留物，以得到一白色粉末的標題化合物(0.1g)。

mp: 143.2 至 146.4°C

▪實施例 43

·7-{[N-苄基-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮 鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.72 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3H, s), 2.59-3.72 (8H, m), 3.72-3.94 (1H, m), 3.94-4.11 (1H, m), 4.33-4.65 (3H, m), 6.85-8.18(10H, m), 8.30-8.77(2H, m), 11.17 (1H, bs)。

▪實施例 44

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 160 至 161°C

▪實施例 45

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 171 至 174°C

▪實施例 46

·7-({N-(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 148 至 149°C

▪實施例 47

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(6-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 123 至 125°C

▪實施例 48

·N-[2-({[(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯並二氮呯-7-基)甲基][2-(吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm：0.71 及 0.73 (3H, s), 0.90-1.20 (3H, m), 1.33 (3H, s), 2.69-2.80 (1H, bs), 2.85 (2H, bs), 2.92-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (3H, m), 3.70-3.96 (3H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.46-4.73 (2H, m), 7.00-7.70(7H, m), 7.70-8.30(2H, m), 8.52-8.80(2H, m), 9.30-9.59(1H, m),10.90 (1H, bs)。

▪實施例 49

·7-{[N-(2,4-二甲噻唑-5-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm：0.73 (3H, s), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3H, s), 2.30 (3H, bs), 2.59 (3H, s), 2.65-5.20 (13H, m), 6.32-8.07(4H, m), 8.16-8.40(1H, m), 8.66-8.90(2H, m),11.91 (1H, bs)。

▪實施例 50

·N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 40 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.71 及 0.75 (3H, s), 1.00-1.12 (3H, m), 1.32 及 1.34(3H, s), 2.03 及 2.04(3H, s), 2.85-5.50 (8H, m), 3.26 及 3.34(3H, s), 6.86(0.4H, d, J = 7.8 Hz), 7.05-7.98(8.3H, m), 8.39(0.9H, bs), 8.63(0.4H, bs), 8.74(0.5H, bs), 8.87(0.5H, bs)。

▪實施例 51

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.72 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.68 (3H, br), 3.10 (2H, br), 3.34 (3H, s), 3.18-3.60 (4H, m), 3.74-3.90 (3H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 7.49 (2H, br), 7.73 (1H, br), 7.87 (1H, br), 7.98-8.01 (1H, br), 8.45 (1H, br), 8.68-8.70 (2H, m), 8.81 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.89 (1H, br)。

▪實施例 52

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(噻唑-2-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 171 至 172°C

▪實施例 53

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(噻唑-2-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 146 至 147°C

▪實施例 54

·7-{[N-(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.68 (3H, s), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 3.32 (9H, s), 3.32 (3H, s), 3.67 (2H, br), 3.60-3.82 (1H, m), 3.78 (2H, br), 3.82 (2H, br), 3.97-4.04 (1H, m), 7.28 (1H, br), 7.34 (1H, br), 7.39-7.41 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 8.43 (1H, br), 8.56 (1H, br),

8.61 (1H, br)。

▪實施例 55

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.67 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.63-3.75 (3H, m), 3.87 (4H, br), 3.95-4.08 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.81-7.86 (2H, m), 8.55 (1H, br), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.86 (1H, br)。

▪實施例 56

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 39 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.70 (3H, s), 1.03 (3H, br), 1.33 (3H, s), 2.33 (3H, br), 2.86 (2H, br), 3.10 (2H, br), 3.32 (3H,

s), 3.31-3.41 (1H, m), 3.77 (4H, br), 4.00-4.06 (1H, m), 7.20 (1H, br), 7.43 (2H, br), 7.80 (1H, br), 7.97 (1H, br), 8.41 (1H, br), 8.70 (2H, br), 8.79-8.81 (2H, m)。

▪實施例 57

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 161 至 162°C

▪實施例 58

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 188 至 189°C

▪實施例 59

·2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側

氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)醯胺之合成

標題化合物之合成係在與實施例 42 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(醋酸乙酯)

mp: 123 至 124°C

▪實施例 60

·7-{[N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 136 至 145°C

▪實施例 61

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 39 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δppm : 0.71 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.71 (5H, br), 3.20-3.39 (3H, m), 3.37 (3H,

s), 3.55 (2H, br), 3.77 (2H, br), 3.99-4.04 (1H, m), 7.31 (1H, br), 7.47 (2H, br), 7,85 (2H, br), 7.95 (2H, br), 8.68 (1H, br), 8.85 (2H, br)。

▪實施例 62

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 164 至 165°C

▪實施例 63

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 181 至 183°C

▪實施例 64

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃

並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 134 至 136°C

▪實施例 65

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(噻唑-2-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.74-3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.09-4.18 (3H, m), 7.25-7.27 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz)。

▪實施例 66

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.84 (1H, m),

3.83 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.24-7.27 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.46 (1H, s)。

▪實施例 67

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 3.86 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 8.65 (1H, s)。

▪實施例 68

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末　(二乙醚)

mp: 164-165°C

▪實施例 69

·7-{[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末　(二乙醚)

mp: 193-195°C

▪實施例 70

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 203-204°C

▪實施例 71

·7-{[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 181-182°C

▪實施例 72

·7-({N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(噻唑-2-基甲基)胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 157-159°C

▪實施例 73

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.68 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.67-3.76 (1H, m), 3.84 (4H, br), 3.97-4.06 (1H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 6.0, 7.7 Hz), 8.48-8.50 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.95-8.97 (1H, m)。

▪實施例 74

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{(N-[(1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基]-N-[2-(吡啶-3-基)乙基]胺基)甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (D_2O), δppm : 0.73 (3H, s), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, s), 3.15-3.29 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.38-3.58 (2H, m), 3.68-3.88 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.37 (2H, bs), 4.44 (2H, bs), 7.08-7.21(1H, m), 7.35(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39-7.60(5H, m), 7.65(1H, dd, J = 6.0, 7.5 Hz), 8.10(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.35- 8.49 (2H, m)。

▪實施例 75

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基噁唑-4-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (D_2O), δppm : 0.79 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.21-3.33 (2H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.77-3.93 (1H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.47 (2H, dd, J = 13.6, 22.0 Hz), 7.50(1H, dd, J = 1.4, 8.4 Hz), 7.54-7.60(1H, m), 7.63(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73(1H,

dd, J = 5.6, 7.9 Hz), 7.95 (1H, bs), 8.09(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.54 (1H, bs), 8.58 (1H, d, J = 5.6 Hz)。

▪實施例 76

·7-{[N-[2-(2,3-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, br), 2.77 (2H, br), 3.28 (3H, s), 3.71-3.83 (3H, m), 3.94-4.07 (3H, m), 4.08 (2H, br), 6.54 (1H, br), 7.24 (1H, br), 7.35 (2H, br), 7.42 (1H, br), 7.67 (1H, br), 8.26 (1H, br), 8.52 (1H, br)。

▪實施例 77

·7-{[N-[2-(2,3-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1

Hz), 1.33 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, br), 2.31 (3H, s), 2.80 (2H, br), 3.28 (3H, s), 3.71-3.84 (3H, m), 3.94-4.11 (5H, m), 6.50 (1H, br), 7.24 (1H, br), 7.36 (2H, br), 7.40 (1H, br), 7.59 (1H, br), 8.59 (1H, br), 8.64 (1H, br)。

▪實施例 78

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 39 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.72 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.70 (8H, br), 3.34 (3H, br), 3.78 (3H, br), 4.01-4.20 (5H, m), 7.47 (1H, br), 7.52 (1H, br), 7.85 (2H, br), 8.35 (2H, br), 8.65 (2H, br), 9.00 (1H, br)。

▪實施例 79

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(4-甲基吡啶-3-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.73 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.36 (5H, br),

3.45 (2H, br), 3.77-3.88 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 4.45 (2H, br), 4.65 (2H, br), 7.52-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, br), 7.88 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.90 (1H, br), 7.71 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.77 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

▪實施例 80

·7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(4-甲基吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.73 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.36 (5H, br), 3.50 (2H, br), 3.50-3.82 (4H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.45 (2H, br), 4.53 (2H, br), 6.51 (1H, br), 7.56 (1H, br), 7.61 (1H, br), 7.87-7.89 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.78 (1H, s)。

▪實施例 81

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.74 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.36 (7H, br), 3.70-3.79 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.47 (2H, br), 4.73 (2H, br), 7.54 (1H, br), 7.60 (1H, br), 7.87 (1H, dd, J =7.8, 5.7 Hz), 7.92 (1H, br), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.12 (1H, s)。

▪實施例 82

·7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.75 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.36 (5H, br), 3.43 (2H, br), 3.70-3.90 (4H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.45 (2H, br), 4.50 (2H, br), 6.50 (1H, br), 7.55-7.57 (1H, m), 7.61 (1H, br), 7.85-7.88 (1H, m), 7.94 (1H, br), 8.36 (1H, br), 8.67 (1H, d, J = 5.6 Hz)。

▪實施例 83

·7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 152-153°C

▪實施例 84

·1-乙基-7-({N-(4-甲氧吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.79 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.77-2.87 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.61 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.68-3.74 (2H, m), 3.78 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.86 (3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 4.09-4.19 (3H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.39-8.40 (2H, m)。

▪實施例 85

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-三氟甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 162-164°C

▪實施例 86

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

將 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(0.423g)及醋酸(0.14g)加至一 N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺(0.36g)之 1,2-二氯乙烷溶液(10ml)。在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入三乙醯氧硼氫化鈉(0.48g)，且在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應液體。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇=100:0→50:50)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物。以二乙醚清洗殘留物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.37g)。

mp: 118-120°C

▪實施例 87

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(5-三氟甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 138-140°C

▪實施例 88

·1-乙基-7-({N-(5-氟吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 144-146°C

▪實施例 89

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-甲基吡啶-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 153-154°C

▪實施例 90

·1-乙基-7-({N-(3-氟吡啶-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基

-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(二乙醚)

mp: 149-151°C

▪實施例 91

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (D_2O), δppm : 0.79 (3H, s), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (3H, s), 3.09-3.70 (5H, m), 3.39 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.70-3.94 (1H, m), 3.94-4.59 (5H, m), 6.3-6.57(1H, m), 7.30-7.65(4H, m), 7.82-8.06(1H,m), 8.15-8.47 (1H, m), 8.51 (1H, bs), 8.54-8.74 (1H, m)。

▪實施例 92

·1-乙基-7-{[N-(1H-吲哚 7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醇)

mp: 155-167.8°C

▪實施例 93

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(4-甲基吡啶-3-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.94-2.96 (2H, m), 3.00 (2H, br), 3.42 (3H, s), 3.74-3.74 (1H, m), 3.96 (2H, br), 4.04-4.11 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.34 (1H, br), 8.33 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.38 (1H, s)。

▪實施例 94

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(2-甲基吡啶-3-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.85-2.93 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.11-4.17 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.37 (1H, dd, 4.8, 1.6 Hz)。

▪實施例 95

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基噁唑-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) , δppm: 0.69 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 2.395 (3H, s), 2.404 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.47 (2H, br), 3.74-3.81 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.23 (2H, br), 4.37 (4H, br), 6.55 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.48 (2H, br), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.67 (1H, br), 8.14 (1H, br)。

▪實施例 96

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(噁唑-5-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) , δppm: 0.66 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.49 (2H, m), 3.74 (1H, br), 3.91-3.97 (1H, m), 4.20 (6H, br), 6.69 (1H, s), 6.69-6.71 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.5

Hz), 8.33 (1H, br)。

▪實施例 97

·7-({N-(2,4-二甲噻唑--5-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡黃色粉末

mp: 187-188°C

▪實施例 98

·7-{[N-(2-氯吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 183-187°C

▪實施例 99

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 136-141°C

▪實施例 100

·7-{[N-[2-(2,6-二甲基吡啶-3-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 136-137°C

▪實施例 101

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 139-140°C

▪實施例 102

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 145-147°C

▪實施例 103

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 138-142°C

▪實施例 104

·7-{[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 144-145°C

▪實施例 105

·7-{[N-[2-(2,3-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 148-150°C

▪實施例 106

·1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 125-127°C

▪實施例 107

·7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側

氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮之合成

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 193-195°C

▪實施例 108

·7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(2,6-二甲基吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6) , δppm: 0.75 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.65 (3H, br), 2.71 (3H, br), 3.36 (5H, br), 3.50 (3H, s), 3.60-3.82 (3H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.44 (2H, br), 4.53 (2H, br), 6.50 (1H, br), 7.57-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, br), 8.23 (1H, br)。

以下顯示於實施例 109 至 308 之化合物可藉由如上所述之相同方式或一使用適當起始物質的慣用方式來製備。

▪實施例 109

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[噁唑-5-基甲基-(2-吡啶-3-基-乙

基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 110

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-噻唑-2-基甲基-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 111

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-噻唑-5-基甲基-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 112

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-噻唑-4-基甲基-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 113

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 114

7-{[(4,5-二甲基-噻唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 115

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 116

1-乙基-7-{[(3-氟-吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 117

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 118

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 119

7-{[[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 120

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 121

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 122

1-乙基-7-{[(2-甲氧-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 123

7-{[(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 124

1-乙基-7-{[(3-羥基-苄基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 125

1-乙基-7-{[呋喃-2-基甲基-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 126

1-乙基-7-{[呋喃-3-基甲基-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 127

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 128

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-甲基-呋喃-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 129

7-{[(4,5-二甲基-呋喃-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 130

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 131

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 132

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-吡啶-3-基-乙基)-噻吩-2-基甲基-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 133

7-{[(4,5-二甲基-噻吩-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 134

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 135

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 136

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 137

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 138

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 139

7-{2-[(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 140

N-(2-{[[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基)-乙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-甲磺醯胺

▪實施例 141

7-{2-[(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 142

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 143

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 144

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 145

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 146

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 147

N-(2-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-甲磺醯胺

▪實施例 148

7-{3-[(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 149

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 150

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({噁唑-5-基甲基-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 151

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻唑-2-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 152

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻唑-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 153

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 154

7-({(4,5-二甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 155

7-({(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 156

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 157

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 158

1-乙基-7-({(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 159

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 160

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-吡啶-3-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 161

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 162

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 163

1-乙基-7-({(2-甲氧-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 164

7-({(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 165

N-[2-({(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 166

1-乙基-7-({(3-羥基-苄基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 167

1-乙基-7-({呋喃-2-基甲基-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 168

1-乙基-7-({呋喃-3-基甲基-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 169

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 170

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-呋喃-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 171

7-({(4,5-二甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 172

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 173

7-({(4,5-二甲基-噻吩-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 174

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻吩-2-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 175

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 176

7-({(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 177

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噁唑-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 178

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻唑-5-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 179

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻唑-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 180

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 181

7-({(4,5-二甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 182

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 183

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-吡啶-3-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 184

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 185

1-乙基-7-({(2-甲氧-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 186

N-[2-({(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 187

1-乙基-7-({(3-羥基-苄基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 188

1-乙基-7-({呋喃-2-基甲基-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 189

1-乙基-7-({呋喃-3-基甲基-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二

氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 190

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 191

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-呋喃-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 192

7-({(4,5-二甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 193

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 194

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並

[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-噻吩-2-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 195

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 196

7-({(4,5-二甲基-噻吩-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 197

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 198

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 199

N-[2-({(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 200

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(3-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 201

7-{[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 202

7-{[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 203

7-{[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 204

N-(2-{[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基)-甲磺醯胺

▪實施例 205

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 206

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 207

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 208

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙

基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 209

N-[2-({[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙基]-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 210

7-(2-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 211

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 212

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 213

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並

[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 214

7-(2-{(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 215

N-[2-({[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙基]-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 216

7-(2-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 217

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 218

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 219

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 220

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 221

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 222

N-[2-({[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙基]-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲

磺醯胺

▪實施例 223

7-(2-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 224

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 225

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 226

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 227

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-

基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 228

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 229

N-[2-({[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 230

7-{2-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-胺基]-乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 231

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 232

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 233

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 234

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 235

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 236

N-[2-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙基]-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 237

7-(3-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 238

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 239

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 240

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 241

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 242

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 243

7-{3-[(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 244

7-(3-{(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 245

N-[2-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙基]-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 246

7-(3-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 247

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 248

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 249

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 250

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 251

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 252

N-[2-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙基]-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 253

7-(3-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 254

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 255

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 256

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-

基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 257

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 258

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 259

N-[2-({[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)-丙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 260

7-{3-[[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-胺基]-丙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 261

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 262

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 263

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 264

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 265

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 266

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 267

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({噁唑-5-基甲基-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 268

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-噻唑-2-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 269

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-噻唑-5-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 270

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-噻唑-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮

呼-2,4-二酮

▪實施例 271

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 272

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 273

7-({(4,5-二甲基-噻唑-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 274

7-({(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

▪實施例 275

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙

基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 276

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 277

1-乙基-7-({(3-氟-吡啶-4-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 278

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 279

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-吡啶-3-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 280

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 281

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 282

1-乙基-7-({(2-甲氧-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 283

7-({(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 284

N-[2-({(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯基]-甲磺醯胺

▪實施例 285

1-乙基-7-({(3-羥基苄基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 286

1-乙基-7-({呋喃-2-基甲基-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 287

1-乙基-7-({呋喃-3-基甲基-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 288

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 289

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-呋喃-3-基甲基)-[2-(2-側氧基-3,4-二乙烯基-2H-吡啶-1-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 290

7-({(4,5-二甲基-呋喃-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 291

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲基)-胺基]-甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 292

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-噻吩-2-基甲基-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 293

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 294

7-({(4,5-二甲基-噻吩-2-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 295

7-({(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 296

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 297

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 298

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 299

7-(2-{(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 300

7-(2-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 301

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 302

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 303

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 304

7-(3-{(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 305

7-(3-{(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)-乙基]-胺基}-丙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 306

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(2-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 307

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({(4-甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 308

7-({(2,6-二甲基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-乙基]-胺基}-甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

▪實施例 309

7-{[N-(4-氯吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 200-205°C (dec.)

▪實施例 310

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 161-165°C

▪實施例 311

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 144-146°C

▪實施例 312

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三

甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 127-128°C

▪實施例 313

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 197-199°C

▪實施例 314

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 190-193°C

▪實施例 315

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(4-甲基噻唑-2-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR (D_2O), δppm : 0.75 (3H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.25-3.36 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.73-3.87 (1H, m), 4.07-4.22 (3H, m), 4.41 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 6.0, 8.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66-8.73 (2H, m)

▪實施例 316

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 123-125°C

▪實施例 317

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-

側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 127-129°C

▪實施例 318

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 104-111°C

▪實施例 319

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

將 4 M HCl/AcOEt (90 µl)加至一 1-乙基-7-({(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(26 mg)之醋酸乙酯溶液(1 ml)，並

在室溫攪拌 5 分鐘。收集所得沈澱物並以乙醚清洗，以得到一白色粉末標題化合物(14 mg)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ ppm : 0.75 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.27-3.33 (8H, m), 3.70-4.40 (6H, m), 4.52 (2H, br), 4.65 (2H, br), 6.93 (1H, s), 7.28-7.48 (4H, m), 7.72-7.84 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, br), 8.53-8.65 (1H, m)。

▪實施例 320

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-2-三氟甲基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 132-134°C

▪實施例 321

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 106-108°C

▪實施例 322

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 100-105°C

▪實施例 323

1-乙基-7-({N-[2-(2-甲氧甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 123-126°C

▪實施例 324

1-乙基-7-({N-[2-(2-甲氧甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡黃色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.69 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.1 HZ), 1.33 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.61-4.05 (6H, m), 4.12 (2H, br), 4.48 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, br), 7.32-7.33 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.63 (1H, s)。

▪實施例 325

7-({N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲氧甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.69 (3H, s), 1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.71 (2H, br), 3.27 (3H, s), 3.30 (3H, br), 3.45-4.00 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.39-4.63 (4H, m), 6.44 (1H, br), 6.61-7.02 (2H, m), 7.05-7.95 (4H, m)。

▪實施例 326

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-苯基-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 40 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 及 0.73 (3H, s), 0.95-1.13 (3H, m), 1.32 及 1.33 (3H, s), 2.91-3.03 (2H, m), 3.22 及 3.25 (3H, s), 3.50-3.82 (5H, m), 3.96-4.09(1H, m), 4.56-4.74 (2H, m), 7.04-7.34 (7H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.78 (1H, bs), 8.19 (1H, bs), 8.65-8.77 (2H, m)

▪實施例 327

N-[2-({N'-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N'-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 161-163°C

▪實施例 328

7-({N-(2-氯吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋

喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 158.7-160.8°C

▪實施例 329

3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-碳化腈

將 2-氯-3-({(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶(0.3g)、氰化鋅(120mg)、三倍(二亞苄丙酮)二鈀(24mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(14mg)、及鋅粉末(3.4mg)加至DMF(3ml)，並在 95°C 加熱混合物 3 小時。將反應液體冷卻至室溫。將水加至該反應混合物並以矽藻土過濾。以醋酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 93:7)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自乙醚再結晶該殘留物，以得到一白色粉末的標題化合物(1.35g)。

mp: 113.5-117.5°C

▪實施例 330

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1-甲基-1H-吲哚 3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽

對一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(2-吡啶 3-基乙胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.5g)、1-甲基-3-吲哚醋酸(0.27g)及 1-羥基苯並三唑(HOBT)(0.24g)於乙腈(10 ml)中之溶液，加入 N-(3-二甲基胺丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(WSC)(0.30g)，並在室溫攪拌 3 天。在減壓下濃縮該反應混合物。將醋酸乙酯及水加至該殘留物並以醋酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 1：3→0:1)純化所得殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一於乙醇溶液(1.1ml)中的 1N-鹽酸加至該殘留物的 2-丙醇溶液(5ml)，並在室溫攪拌該液體，且於減壓下濃縮。將乙醇及乙醚加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一淡橙白色非晶形的標題化合物(0.26g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.65 及 0.69 (3H, s), 0.95-1.13 (3H, m), 1.31 及 1.32 (3H, s), 2.90-3.05 (2H, m), 3.06 及 3.14 (3H, s), 3.20-3.90 (5H, m), 3.70 及 3.73 (3H, s), 3.90-4.08 (1H, m), 4.55-4.79 (2H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.05-7.24 (4H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 7.63-7.79 (1H, m), 8.13 (1H, bs), 8.57 - 8.72 (2H, m)。

▪實施例 331

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(1-吡啶-3-基乙基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 128-132°C

▪實施例 332

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-苯基-N-(2-吡啶-3-基乙基)異丁醯胺鹽酸鹽

對一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.5g)、2-苯基異丁酸(0.24g)、及二異丙基乙胺(0.23ml)於 DMF(10 ml)中之溶液，加入 2-(7-吖-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(uronium)六氟磷酸鹽(HATU)(0.50g)，並在 40°C 攪拌 10 小時。將水加至該反應混合物，並攪拌 1 小時，且以醋酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 ＝1:1)純化所得殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一於乙醇溶液中的 1N-鹽酸加至該殘留物的 2-丙醇溶液(5ml)，並在室溫攪拌該液體，且於減壓下濃縮。將乙醇及乙醚加至該殘留物。分離

沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一白色非晶形的標題化合物(0.35g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.67 及 0.72 (3H, s), 0.90-1.20 (3H, m), 1.20-1.40(3H, m), 1.43 及 1.48 (6H, s), 2.30-2.50 (1H,m), 2.83-3.40 (5H, m), 3.40-4.30 (4H, m), 4.57- 4.79 (1H, m), 6.76-7.03 (1H, m), 7.03-7.56 (8H, m), 7.56-8.80 (3H, m)

▪實施例 333

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-3-苯基-N-(2-吡啶-3-基乙基)丙醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 40 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.70及0.72 (3H, s), 0.95- 1.12 (3H, m), 1.33 (3H, s), 2.53-2.69 (2H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.25及3.28 (3H, s), 3.45-3.68 (2H, m), 3.69-3.81 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.53-4.69 (2H, m), 7.04-7.29 (7H, m), 7.43及7.45 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.78- 7.86 (1H, m), 8.10-8.27 (1H, m), 8.57-8.77 (2H, m)

▪實施例 334

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)-2-喹啉

-6-基乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 332 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.68 及 0.70 (3H, s), 1.00-1.08 (3H, m), 1.31 及 1.32 (3H, s), 3.03 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.10-3.18 (1H, m), 3.23 及 3.26 (3H, s), 3.40-3.90 (2H, m), 3.95 - 4.13 (4H, m), 4.60-4.88 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.66-8.04 (4H, m), 8.07-8.21 (1H, m), 8.28-8.45 (1H, m), 8.65-8.93 (3H, m), 9.06-9.16 (1H, m)

▪實施例 335

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-2-(2-側氧基-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 332 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.71 及 0.76 (3H, s), 1.00- 1.13 (3H, m), 1.33 及 1.34 (3H, s), 2.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.10-3.17 (1H, m), 3.29 及 3.33 (3H, s), 3.50-3.68 (1H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 4.76-4.87 (2H, m), 6.63-7.05 (4H, m), 7.15-7.38 (2H, m) 7.41-7.60 (1H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.17-8.38 (1H, m),

8.56-8.86 (2H, m), 10.84 及 10.89 (1H, s)

▪實施例 336

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]N-(吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 124-127°C

▪實施例 337

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽

將 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(2-側氧基-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽(0.26g)、碳酸銫(0.43g)、及碘甲烷(0.04ml)加至 DMF(5ml)，並在室溫攪拌該混合物 1 天。將水加至該反應混合物，並攪拌 1 小時，接著以醋酸乙酯萃取。在減壓下濃縮有機層，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =85:15)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一於乙醇溶液(0.44ml)中的 1N-鹽酸加至該殘留物的 2-丙醇溶液(5ml)，並在室溫攪拌該液

體，且於減壓下濃縮。將乙醇及乙醚加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.20g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 及 0.76 (3H, s), 1.00-1.13 (3H, m), 1.33 及 1.34 (3H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.30 及 3.30 (3H, s), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.81 (3H, m), 3.97-4.14 (1H, m), 4.57-4.91 (4H, m), 6.74-7.11 (3H, m), 7.11-7.40 (3H, m), 7.46 及 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72-7.85 (1H, m), 8.15-8.37(1H, m), 8.63-8.86 (2H, m)

▪實施例 338

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]苯甲醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (CDCl3), δppm: 0.79 (3H, bs), 1.15-1.24 (3H, m), 1.52 及 1.54 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.4 Hz), 3.33-3.42 (3H, m), 3.45-3.83 (3H, m), 3.83-5.04 (5H, m), 6.27-6.77 (2H, m), 6.80-7.14 (2H, m), 7.17-7.44 (7H, m)

▪實施例 339

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯

並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-2-(4-甲基吲哚 1-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 332 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.71 及 0.77 (3H, s), 0.90- 1.15 (3H, m), 1.33 及 1.35 (3H, s), 2.44 及 2.46 (3H, s), 2.89-3.13 (2H, m), 3.29 及 3.30 (3H, s), 3.58-3.65 (1H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 3.96-4.14 (1H, m), 4.56-4.89 (2H, m), 5.10 及 5.20 (2H, s), 6.38-6.50 (1H, m), 6.77-7.03 (3H, m), 7.15-7.36 (3H, m), 7.46 及 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.78 (1H, m), 8.09-8.23 (1H, m), 8.60-8.79 (2H, m)

▪實施例 340

7-({N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 103-104°C

▪實施例 341

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基

-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 119-122°C

▪實施例 342

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(5-甲基噻唑-4-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 144-145°C

▪實施例 343

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1-甲基-1H-吲哚 3-基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]乙醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 330 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}1H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.74 及 0.78 (3H, s), 1.15-1.24 (3H, m), 1.49 及 1.51 (3H, s), 2.41 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.11 及 3.24 (3H, s), 3.60-3.94 (9H, m), 3.94-4.26 (2H, m), 4.33-4.78 (2H, m), 6.09-6.59 (2H, m), 6.77-6.90 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.03-7.37 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz)

▪實施例 344

7-({N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 138-139°C

▪實施例 345

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)-2-喹啉-3-基乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 332 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 189-194°C

▪實施例 346

1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-羧酸-N-苄基-N-(2-吡啶-3-基-乙基)醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 330 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 181-182°C

▪實施例 347

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(5-甲基噁唑-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 129.0-130.5°C

▪實施例 348

1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-羧酸-N-(4-甲氧苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 330 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末 (Et_2O-EtOH)

mp: 151.1-155.1°C

▪實施例 349

7-({N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 113-116°C

▪實施例 350

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(2-甲基苯並咪唑-1-基)-N-(2-吡啶-3-基-乙基)乙醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 330 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 及 0.87 (3H, s), 1.15-1.30 (3H, m), 1.53 及 1.55 (3H, s), 2.41 及 2.47 (3H, s), 2.87-3.01 (2H, m), 3.33 及 3.39 (3H, s), 3.60-3.94 (3H, m), 4.05-4.26 (1H, m), 4.50-4.87 (4H, m), 6.89 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.98-7.60 (7H, m), 7.68 (1H, t, J = 9.1 Hz), 8.44 (1H, s), 8.52 及 8.61 (1H, d, J =

3.5 Hz)

▪實施例 351

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(3-甲基吡啶-2-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(AcOEt-Et_2O)

mp: 139-143°C

▪實施例 352

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.69 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, s), 2.80-3.20 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.39-3.45 (2H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 3.92-4.04 (3H, m), 4.36 (2H, br), 4.74 (2H, br), 6.76 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.59 (1H, br), 7.83 (2H, br), 8.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.65 (2H, br)。

▪實施例 353

7-({N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.72 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.30-3.43 (5H, m), 3.73 (3H, s), 3.66-3.86 (3H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.27 (2H, br), 4.43 (2H, br), 6.32-6.35 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 7.61-7.72 (2H, m), 7.87 (1H, br), 7.94-7.95 (1H, m)。

▪實施例 354

1-乙基-7-({N-(6-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.67 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.70-3.10 (2H, m), 3.27 (5H, br), 3.41 (3H, s), 3.65-4.10 (6H, m), 4.63 (2H, br), 6.51 (1H,

br), 6.70 (1H, br), 7.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.00-7.70 (4H, m), 8.23 (1H, br), 8.74 (1H, m)。

▪實施例 355

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(2-側氧基-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)異丁醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 332 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡棕白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.74 及 0.80 (3H, s), 1.08-1.23 (3H, m), 1.50 及 1.52 (3H, s), 1.95-2.07 (6H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.16 及 3.37 (3H, s), 3.42-3.63 (2H, m), 3.63-3.88 (1H, m), 3.95-4.18 (1H, m), 4.43-4.82 (2H, m), 6.52-6.62 (1H, m), 6.80-7.32 (7H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 及 8.10 (1H, s), 8.30 - 8.63 (2H, m)

▪實施例 356

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[1-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 164-167°C

▪實施例 357

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-[1-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 163-164°C

▪實施例 358

7-({N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-[1-(2-甲基吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 169-170°C

▪實施例 359

7-({N-(2-乙氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 104-106°C

▪實施例 360

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-5-基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

將 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.45g)、5-溴喹啉(0.25g)、三倍(二亞苄丙酮)二鈀(5.4mg)、呫吨(10mg)、及碳酸銫(0.46g)加至甲苯(9ml)，並在 130°C 加熱該混合物 3 天。將反應液體冷卻至室溫。將水加至該反應混合物，並攪拌 1 小時，接著以醋酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層。在減壓下濃縮過濾液，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =85:15)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一於乙醇溶液(1ml)中的 1N-鹽酸加至該殘留物的乙醇溶液(5ml)，並在室溫攪拌該液體，且於減壓下濃縮。將乙醇及乙醚加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一黃色非晶形物的標題化合物(0.20g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm: 0.55 (3H, s), 0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.14 (3H, s),

3.30-3.80 (3H, m), 3.90-4.03 (1H, m), 4.49 (2H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J=4.8 Hz, 8.8 Hz), 7.78-7.90 (3H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 3.6 Hz),

▪實施例 361

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 330 相同方式下使用適當起始物質而進行。

黃色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.70 及 0.79 (3H, s), 1.08-1.23 (3H, m), 1.49 及 1.52 (3H, s), 2.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 2.85 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.06 及 3.21(3H, s), 3.52-3.82 (3H, m), 4.01-4.16 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.75-7.32 (5H, m), 7.32-7.50 (3H, m), 7.82-7.92 (1H, m), 8.27-8.55 (2H, m), 10.1 及 10.1 (1H, bs)

▪實施例 362

7-({N-(4-氯吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 114-118°C

▪實施例 363

N-[3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-基甲基]甲醯胺

將 3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-碳化腈(0.40g)及雷氏鎳(1.2g)懸浮於甲酸(8ml)中，並在 60°C 加熱該混合物 3 小時。將反應混合物過濾以移除不溶物，並在減壓下濃縮過濾液。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 75:25 → 80:20)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將丙酮及乙醚加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一淡棕白色非晶形物的標題化合物(33mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.77 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.35 (3H, s), 3.58-3.84 (5H, m), 4.00-4.18 (3H, m), 4.54 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 0.4 Hz, 7.3 Hz), 6.47

(1H, t, J = 0.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 4.9, 7.7 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.38 (1H, bs), 7.55 (1H, dd, J = 1.2, 7.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 1.5, 4.9 Hz)

▪實施例 364

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]N-(喹啉-5-基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 166-168°C

▪實施例 365

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)丙醯胺

將氫化鈉(55%於油中)(52mg)懸浮於 DMF(7ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度加入 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺(210mg)，並在 0°C 攪拌該混合物 30 分鐘，接著在室溫攪拌 30 分鐘。加入碘甲烷(0.03ml)，並在室溫攪拌該

混合物 3 小時。將水加至該反應液體，接著以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =90:10)純化殘留物。將純化產物濃縮至乾，以得到一淡黃白色非晶形物的標題化合物(20mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.75 及 0.86 (3H, s), 1.17 及 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s),1.54 (3H, s), 2.94 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.06 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.40 及 3.48 (3H, s), 3.44-3.54 (2H, m), 3.68 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.72-3.90 (1H, m), 3.95-4.22 (2H, m), 4.18 及 4.25 (3H, s), 4.70-4.84 (1H, m), 7.03-7.75 (8H, m), 8.27-8.35 (1H, m), 8.35-8.44 (1H, m), 8.51- 8.64 (1H, m)

▪實施例 366

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)甲醯胺

將氫化鈉(55%於油中)(52mg)懸浮於 DMF(7ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度加入 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-2-(1H-吲唑-3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺(210mg)，並在 0°C 攪拌該混合物 30 分鐘，接著在室溫攪拌 30 分鐘。加入碘甲烷(0.03ml)，並在室溫攪拌該混合物 3 小時。將水加至該反應液體，接著以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管

柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =85:15)純化殘留物。將純化產物濃縮至乾，以得到一淡黃白色非晶形物的標題化合物(17mg)。

淡黃白色　非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.19 及 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, bs),2.85 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.39 and 3.39 (3H, s), 3.44-3.54 (2H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 4.27-4.65 (2H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.10-7.18 (1 H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.41 及 7.53 (1H, dt, J = 7.9, 2.0 Hz), 8.05 及 8.30 (1H, s), 8.39 及 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 及 8.62 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz)

▪實施例 367

1-乙基-7-({N-[1-(2-甲氧甲基吡啶-3-基)乙基]-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.75 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.34 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.57-2.84 (2H, m), 3.16 (2H, br), 3.35 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 4.18 (2H, br), 6.83 (1H, br), 7.09 (1H,

br), 7.43-7.63 (3H, m), 7.83 (1H, br), 7.91-7.92 (1H, m), 8.40 (1H, br), 8.46 (1H, br)。

▪實施例 368

1-乙基-7-({N-(2-羥基甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 187-190°C

▪實施例 369

7-({N,N-雙-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 160-165°C

▪實施例 370

1-乙基-7-({N-(5-甲氧甲基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙

基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 169-170°C

▪實施例 371

1-乙基-7-({N-(5-甲氧甲基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 113-115°C

▪實施例 372

1-異丁基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 184-186°C

▪實施例 373

1-異丁基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 207-210°C

▪實施例 374

1-異丁基-3,3-二甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 180-182°C

▪實施例 375

1-異丁基-3,3-二甲基-7-({N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 229-231°C

▪實施例 376

1-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 182-185°C

▪實施例 377

1-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 188-189°C

▪實施例 378

1-異丁基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 149-151°C

▪實施例 379

1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 179-181°C

▪實施例 380

1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-({N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 205-206°C

▪實施例 381

1-環丙基甲基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp:189-191°C

▪實施例 382

1-環丙基甲基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 192-194°C

▪實施例 383

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 138-143°C

▪實施例 384

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-7-({N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 220-221°C

▪實施例 385

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 130-131°C

▪實施例 386

1-環丙基-7-({N-(2-甲氧甲基-吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 213-214°C

▪實施例 387

1-環丙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 182-184°C

▪實施例 388

1-環丙基-3,3-二甲基-7-({[2-N-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白粉末

mp: 172-173°C

▪實施例 389

1-環丙基-3,3-二甲基-7-({N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 191-193°C

▪實施例 390

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

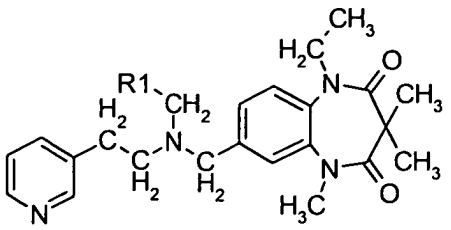
標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

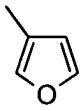
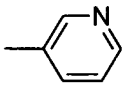
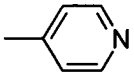
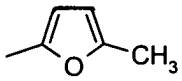
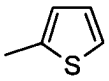
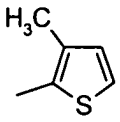
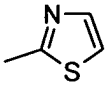
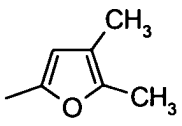
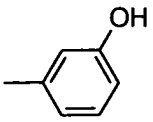
白色粉末

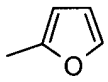
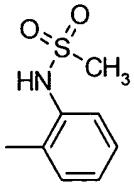
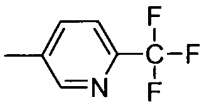
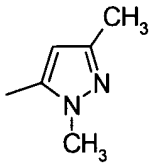
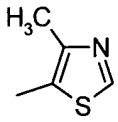
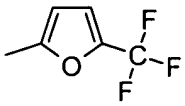
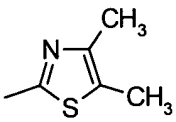
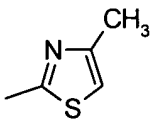
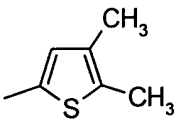
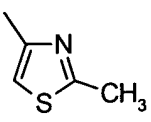
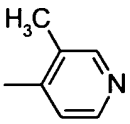
mp: 149-150°C

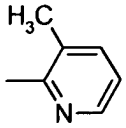
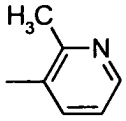
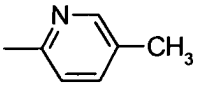
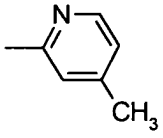
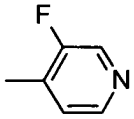
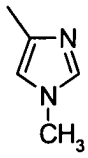
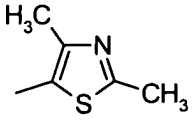
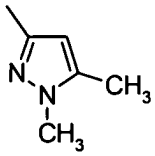
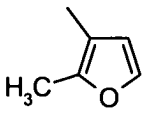
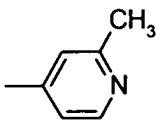
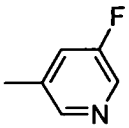
▪ 實施例 391 至 582

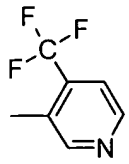
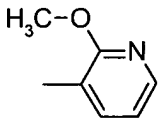
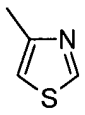
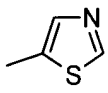
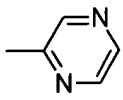
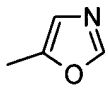
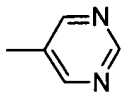
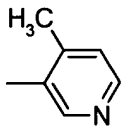
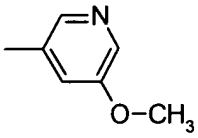
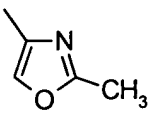
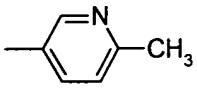
以下化合物係以上述實施例中之相同方式使用適當起始物質所獲得。

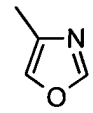
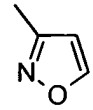
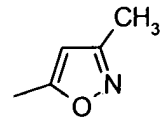
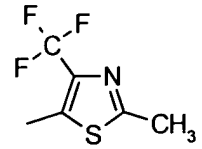
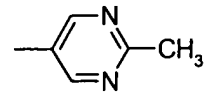
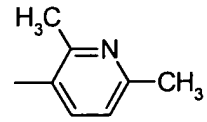


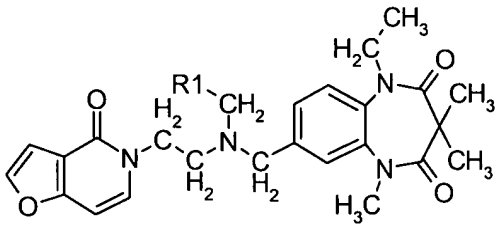
實施例號數	R1	MS (M+1)
391		461
392		472
393		472
394		475
395		477
396		491
397		478
398		489
399		487

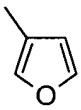
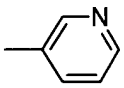
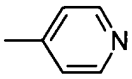
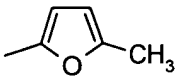
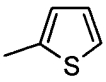
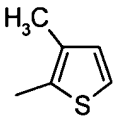
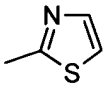
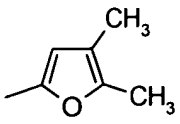
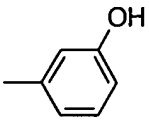
400		461
401		564
402		540
403		489
404		492
405		529
406		506
407		492
408		505
409		492
410		486

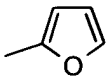
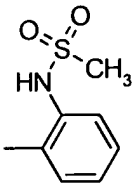
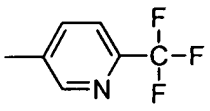
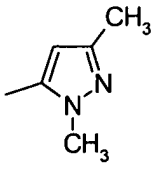
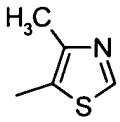
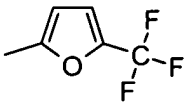
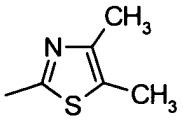
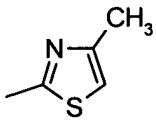
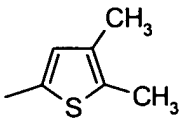
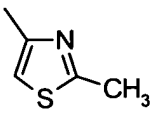
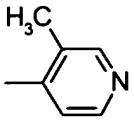
411		486
412		486
413		486
414		486
415		490
416		475
417		506
418		489
419		475
420		486
421		490

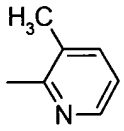
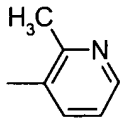
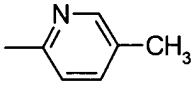
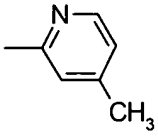
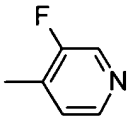
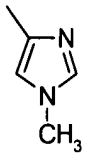
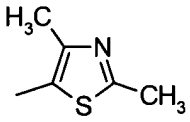
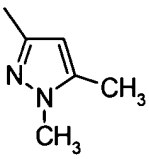
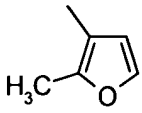
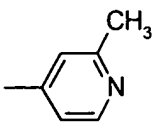
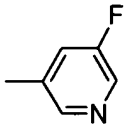
422		540
423		502
424		478
425		478
426		473
427		462
428		473
429		486
430		502
431		476
432		486

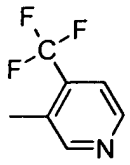
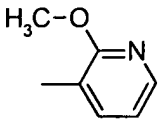
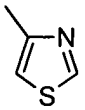
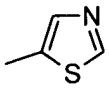
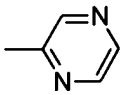
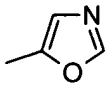
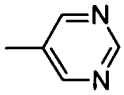
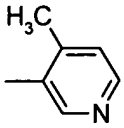
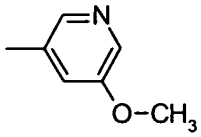
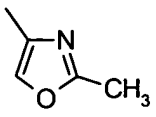
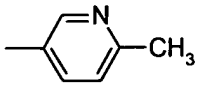
433		462
434		462
435		476
436		560
437		487
438		500

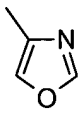
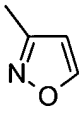
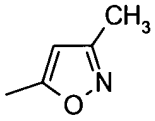
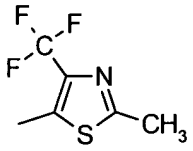
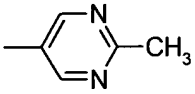
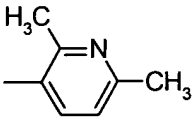


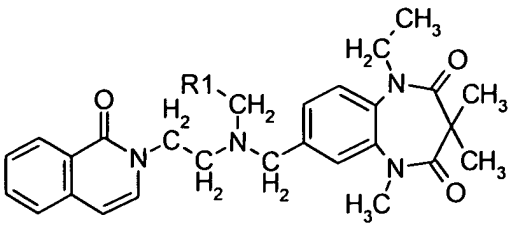
實施例號數	R1	MS (M+1)
439		517
440		528
441		528
442		531
443		533
444		547
445		534
446		545
447		543

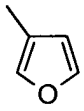
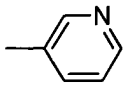
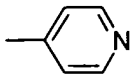
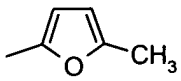
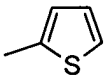
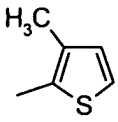
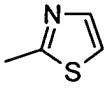
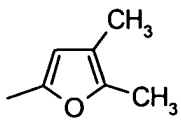
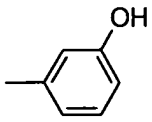
448		517
449		620
450		596
451		545
452		548
453		585
454		562
455		548
456		561
457		548
458		542

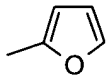
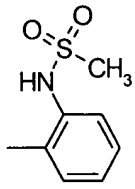
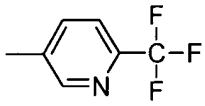
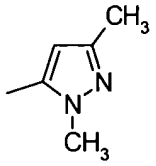
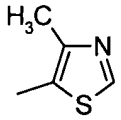
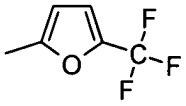
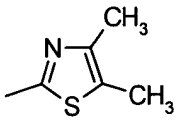
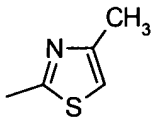
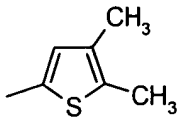
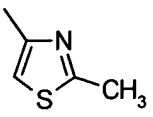
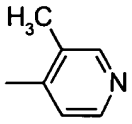
459		542
460		542
461		542
462		542
463		546
464		531
465		562
466		545
467		531
468		542
469		546

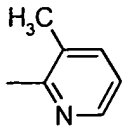
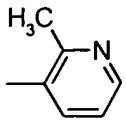
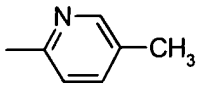
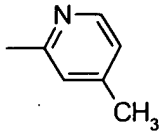
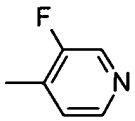
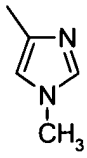
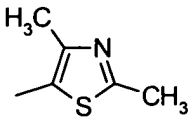
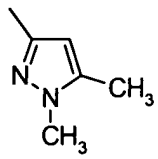
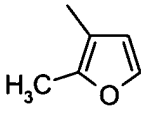
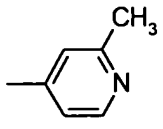
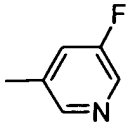
470		596
471		558
472		534
473		534
474		529
475		518
476		529
477		542
478		558
479		532
480		542

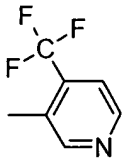
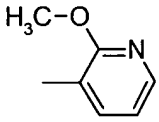
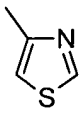
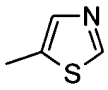
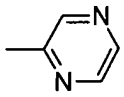
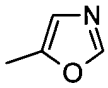
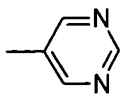
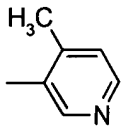
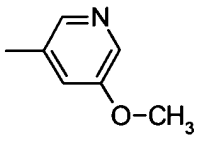
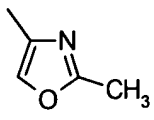
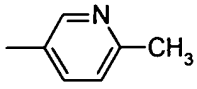
481		518
482		518
483		532
484		616
485		543
486		556

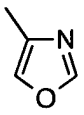
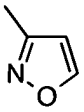
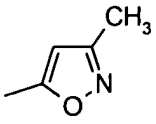
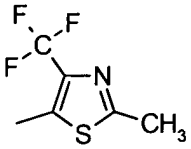
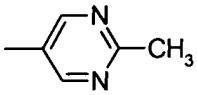
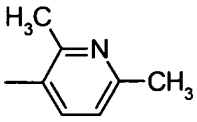


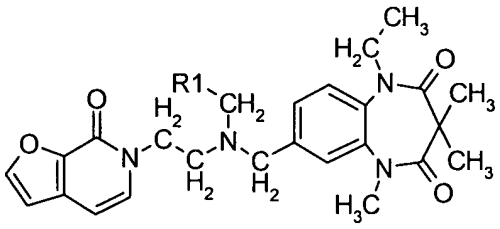
實施例號數	R1	MS (M+1)
487		527
488		538
489		538
490		541
491		543
492		557
493		544
494		555
495		553

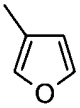
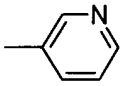
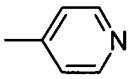
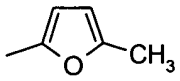
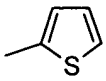
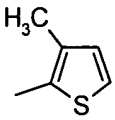
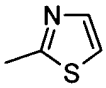
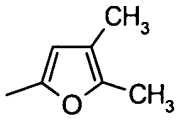
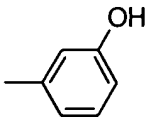
496		527
497		630
498		606
499		555
500		558
501		595
502		572
503		558
504		571
505		558
506		552

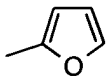
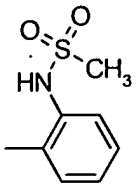
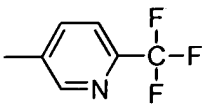
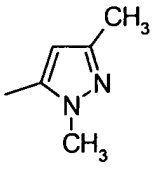
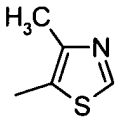
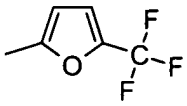
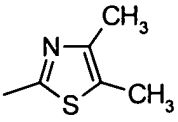
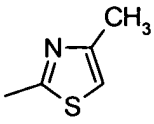
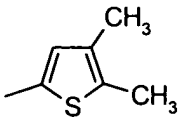
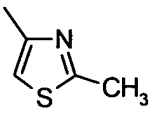
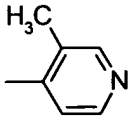
507		552
508		552
509		552
510		552
511		556
512		541
513		572
514		555
515		541
516		552
517		556

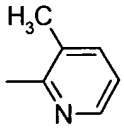
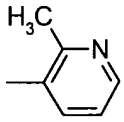
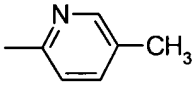
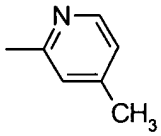
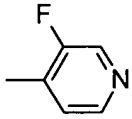
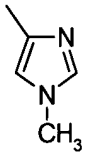
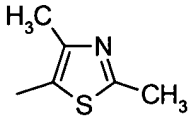
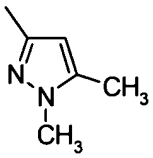
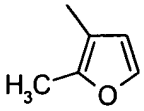
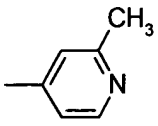
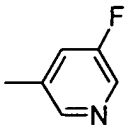
518		606
519		568
520		544
521		544
522		539
523		528
524		539
525		552
526		568
527		542
528		552

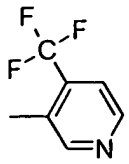
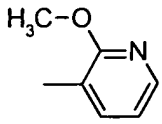
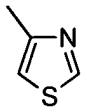
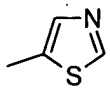
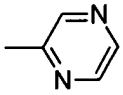
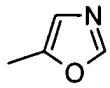
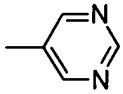
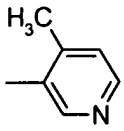
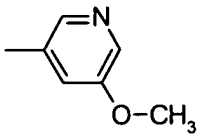
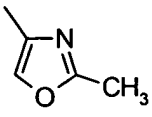
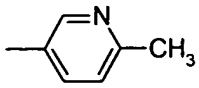
529		528
530		528
531		542
532		626
533		553
534		566

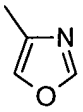
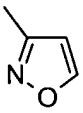
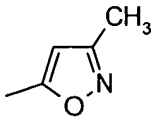
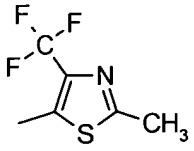
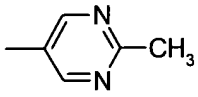
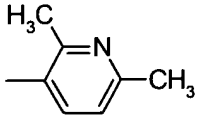


實施例號數	R1	MS (M+1)
535		517
536		528
537		528
538		531
539		533
540		547
541		534
542		545
543		543

544		517
545		620
546		596
547		545
548		548
549		585
550		562
551		548
552		561
553		548
554		542

555		542
556		542
557		542
558		542
559		546
560		531
561		562
562		545
563		531
564		542
565		546

566		596
567		558
568		534
569		534
570		529
571		518
572		529
573		542
574		558
575		532
576		542

577		518
578		518
579		532
580		616
581		543
582		556

▪實施例 583

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(嘧啶-5-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 146.2-148.2°C

▪實施例 584

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[4-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)哌啶-1-基甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(0.203g)及醋酸(0.063ml)加至一 1-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.170g)之 1,2-二氯乙烷溶液(5ml)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.235g)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 100:0 → 90:10)純化該殘留物。將純化產物濃縮至乾，以得到一淡黃色非晶形物的標題化合物(0.205g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 1.68-1.75 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 2.95-3.03 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.57(2H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.25-4.33 (1H, m), 7.01 (1H, dt, J = 1.9, 7.4 Hz), 7.14-7.28 (6H, m)

▪實施例 585

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[4-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-哌啶-1-基甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.85 (3H, s), 1.21 (3H, t, J =7.0

Hz), 1.54 (3H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 2.28-2.34 (2H, m), 2.94 (2H, br), 3.05-3.13 (2H, m), 3.46 (3H,s), 3.64 (2H,s), 3.78-3.87 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 5.33 (1H, bs), 6.67 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.27-7.32 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.78 (1H, br)

▪實施例 586

N-[1-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)哌啶-4-基]-N-苯基苯甲醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δppm : 0.81 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.45-3.53 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.07-7.24 (11H, m)

▪實施例 587

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-吡咯啶-1-基甲基]-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δppm : 0.73-0.82 (3H, m), 1.16-1.20 (3H,

m), 1.51-1.53 (3H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.55-3.20 (8H, m), 3.40-3.44 (3H, m), 3.61-4.16 (4H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.14 - 7.30 (5H, m), 7.65-7.68 (1H, m)

▪實施例 588

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.80 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.62-2.65 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.46-3.59 (6H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.17 (4H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 7.91 (1H, br), 8.38 (1H, dd, J = 1.7, 4.9 Hz)

▪實施例 589

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.80 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.0

Hz), 1.52 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.62-2.65 (2H, m), 2.94-2.97 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.49-3.61 (6H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.4, 7.7 Hz), 7.10-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 8.17 (1H, br), 8.38 (1H, dd, J = 1.6, 4.9 Hz)

▪實施例 590

7-{[N-(1-苄基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 1-苄基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醛(0.205g)加至一 7-(胺甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮(0.213g)之甲醇溶液(10ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將硼氫化鈉(0.022g)加至該混合物，並在室溫攪拌該混合物過夜。然後在減壓下濃縮該液體，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =9:1)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一白色非晶形物的標題化合物(0.400g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.77-2.81 (2H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.74-3.83 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J =1.9, 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.25

(6H, m), 7.27-7.33 (2H, m)

▪實施例 591

7-{[N-(1-苄基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 590 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.81 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 2.77-2.80 (2H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.76-3.81 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.12-7.14 (2H, m), 7.17-7.24 (4H, m), 7.25-7.30 (2H, m)

▪實施例 592

1-環丙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末

mp: 146-148°C

▪實施例 593

1-(2-甲氧乙基)-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 127-130°C

實施例 594

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-苯基哌啶-1-基甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.78 and 0.81 (3H, s), 1.15-1.20 (3H, m), 1.33-1.47 (1H, m),1.51-1.53 (3H, m), 1.55-1.84 (5H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.38 and 3.41 (3H, s), 3.70-3.85 (2H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 7.07-7.26 (4H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m)

實施例 595

1-環丙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽

酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : -0.27-0.01 (1H, m), 0.43-0.46 (1H, m), 0.74 (3H, s), 0.73-0.79 (1H, m), 1.05-1.34 (1H, m), 1.34 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.81 (2H, br), 3.21-3.28 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.84 (4H, br), 4.15 (2H, br), 4.55 (2H, br), 6.93 (1H, s), 7.36 (2H, br), 7.43 (2H, br), 7.77 (1H, br), 7.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, br)。

實施例 596

1-(2-甲氧乙基)-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.80 (2H, br), 3.12 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.83 (2H, br), 3.85-3.88 (2H, m), 4.00-4.60 (4H, m), 6.46 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.10-7.49 (4H, m), 7.71 (1H, br), 8.28 (1H, br), 8.56 (1H, br)。

實施例 597

7-{N-(苯並[1,3]二氧雜戊環(dioxol)-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 135.9-137.5°C

實施例 598

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{N-[3-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)苄基胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.77-2.83 (2H, m), 2.97-3.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.76-3.83 (5H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J = 1.0 and 7.4 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.17-7.29 (7H, m)

實施例 599

1-乙基-7-({N-(1H-吲哚 7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.65 (3H, s), 1.08 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47 (3H, s), 2.48 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.86 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.13 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.61-3.72(1H, m), 3.91-4.17 (3H, m), 4.22-4.35 (1H, m), 4.35-4.43 (1H, m), 6.24 (1H, dd, J=0.62, 7.4 Hz), 6.47 (1H, dd, J=2.0, 3.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=0.84 Hz), 6.73-6.84 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=1.4 Hz),6.95-7.03 (2H,m), 7.17 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 10.51 (1H, s)。

實施例 600

7-{N-(苯並[1,3]二氧雜戊環-5-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 179.7-181.8°C

實施例 601

1-乙基-7-({N-(1H-吲哚 6-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.76 (3H, s), 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50 (3H, s), 2.44 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.86 (2H, dt, J=2.4, 5.9 Hz), 3.31 (3H, s), 3.62-3.83(5H, m), 3.98-4.18 (3H, m), 6.40 (1H, dd, J=0.70, 7.3 Hz), 6.48 (1H, t, J=0.88 Hz), 6.50-6.54(1H,m), 6.95-7.11 (4H, m), 7.15 (1H, bs), 7.19 (1H, dd, J=2.5, 3.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.10 (1H, bs)。

實施例 602

7-({N-(1H-苯並咪唑-5-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm :0.76 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 1.51 (3H, s), 2.43 (3H, d, J=0.68 Hz), 2.80-2.92 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.62-3.88 (5.H, m), 3.92-4.25(3H, m), 6.40 (1H, d,

J=7.4 Hz), 6.47 (1H, s), 6.82-7.25 (5H,m), 7.26-7.92 (2H, m), 8.02 (1H, s), 9.38 (1H,bs)。

實施例 603

1-異丁基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(醋酸乙酯-己烷-二異丙醚)

mp: 128-130°C

實施例 604

1-異丁基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 206-208°C

實施例 605

1-異丁基-8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲

基)-3,3-二甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡粉紅色粉末(醋酸乙酯-己烷-二異丙醚)

mp: 155-159°C

實施例 606

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(3-甲基咪唑並[1,5-a]吡啶-1-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 104.1-109.4°C

實施例 607

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末(醋酸乙酯-己烷-二異丙醚)

mp: 153-155°C

實施例 608

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末(乙醚)

mp: 207-210°C

實施例 609

1-環丙基甲基-8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 139-141°C

實施例 610

1-異丁基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末(乙醚)

mp: 151-152°C

實施例 611

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[(1-甲基-1H-苯並咪唑-2-基)甲基]-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 126.9-132.6°C

實施例 612

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-吡唑-1-基苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.78 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.44 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.86 (2H, dt, J=1.8, 5.8 Hz), 3.30 (3H, s), 363-3.84 (5H, m), 3.98-4.23 (3H, m), 6.37 (1H, dd, J=0.68, 7.3 Hz), 6.49 (1H, t, J=0.88 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.4Hz), 7.03-7.15(3H, m), 7.16-7.26 (4H, m), 7.32 (1H, d,

J=7.7 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.83 (1H, t, J=1.1 Hz)。

實施例 613

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-吡唑-1-基-苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡黃白色粉末

mp: 123-130°C

實施例 614

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡咔-2-基甲胺基}甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 128.7-130.7°C

實施例 615

1-乙基-7-({N-(咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.76 (3H, s), 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50 (3H, s), 2.43 (3H, d, J=0.72 Hz), 2.91 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.32 (3H, s), 3.69-3.85 (3H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.95-4.22 (3H, m), 6.43 (1H, dd, J=0.68, 7.3 Hz), 6.48 (1H, s), 6.76 (1H, dt, J=1.1, 6.8 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.53 (1H, q, J=3.2Hz), 7.95 (1H, td, J=1.1, 6.8 Hz)。

實施例 616

7-{[N-(1-苄基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)-N-甲胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 7-{[N-(1-苄基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(247mg)溶於 DMF(2ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度加入氫化鈉(60%於油中，13.56mg)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。加入碘甲烷(73.5mg)，並在室溫攪拌該混合物 4 小時。將水加至該反應混合物，接著以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇=10:1)純化殘留物。在減壓下將純化產物濃縮至乾，以得到一白色非晶形物的標題化合物(169mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.80 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.1

Hz), 1.53 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.75-2.8 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.40-3.44 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.17-7.31 (6H, m)

實施例 617

1-乙基-7-({N-(2-羥基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 166-170°C

實施例 618

1-異丁基-8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(醋酸乙酯-己烷)

mp: 96-100°C

實施例 619

1-環丙基甲基-8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(醋酸乙酯-己烷)

mp: 95-99°C

實施例 620

2-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯並腈

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 156.7-158.6°C

實施例 621

4-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醛

將一 2N-氫氯酸(5ml)加至一 7-({N-(4-二乙氧甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]

二氮呯-2,4-二酮(0.52g)之 THF 溶液(5ml)，並在室溫攪拌該混合物 1 小時。將 2N-氫氧化鈉溶液(5ml)加至該反應液體，接著以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。自醋酸乙酯及乙醚再結晶殘留物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.35g)。

mp: 153-155 °C

實施例 622

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 152-153°C

實施例 623

1-乙基-7-({N-(6-甲氧-2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 143-144°C

實施例 624

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 112-114°C

實施例 625

1,3,3-三甲基-8-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末(乙醚)

mp: 117-122°C

實施例 626

1,3,3-三甲基-8-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 154-157°C

實施例 627

1-乙基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 108-114°C

實施例 628

1-乙基-3,3-二甲基-8-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 177-179°C

實施例 629

1-乙基-7-({N-(6-甲氧-2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 155-156°C

實施例 630

1,3,3-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 176-178°C

實施例 631

1,3,3-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡粉紅色粉末(乙醚)

mp: 142-144°C

實施例 632

1-乙基-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 213-215°C

實施例 633

1-乙基-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 197-199°C

實施例 634

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(嗒咔-4-基甲基)胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 137-141°C

實施例 635

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({[N-(1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基]-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 96-102°C

實施例 636

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(7-甲基-1H-吲唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 111-118°C

實施例 637

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.62-4.68 (20H, m), 6.69-8.75 (12H, m),

實施例 638

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 150.9-154.7°C

實施例 639

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.72 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.0

Hz), 1.33 (3H, s), 2.09-3.79 (18H, m), 4.65 (2H, br-s), 7.22(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.76-8.80 (3H, m), 8.90 (1H, s)

實施例 640

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 106.4-114.6°C

實施例 641

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 128.2-130.9°C

實施例 642

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 171-173°C

實施例 643

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 168-170°C

實施例 644

8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,3,3-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 179-182°C

實施例 645

8-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,3,3-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 123-134°C

實施例 646

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 159-160°C

實施例 647

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)

乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 131-135°C

實施例 648

7-[2-(4-氯苯基)吡咯啶-1-基甲基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 and 0.80 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.65-1.98 (3H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 3.70-3.83 (2H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 7.06-7.23 (3H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m)

實施例 649

7-(3-苄基哌啶-1-基甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.77 and .79 (3H, s), 0.97-2.10 (5H,

m), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.35 and 3.40 (3H, s), 3.41-3.60 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 7.08-7.26 (8H, m)

實施例 650

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-苯基四氫氮唉-1-基甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.70 and 0.71 (3H, s), 1.10-1.15 (3H, m), 1.50 (3H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.26 and 3.32 (3H, s), 3.41-3.46 (1H, m), 3.58-3.78 (3H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 7.07-7.21 (4H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m)

實施例 651

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(6-甲基-3',4',5',6'-四氫-2'H-[2,3']二啶基(bipyridinyl)-1'-基甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.81 and 0.82 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.54-1.83 (3H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.81-2.90

(1H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.41 and 3.42 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 6.95-6.98 (2H, m), 7.21-7.24 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m)

實施例 652

7-(2-苄基吡咯啶-1-基甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.53-1.83 (4H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.88-3.06 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.42 and 3.43 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 7.17-7.30 (8H, m)

實施例 653

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(2-苯氧基吡啶-3-基胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.84 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.45 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.8 Hz),

6.80 (1H, dd, J = 1.7 and 7.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.8 and 7.8 Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 1.7 and 4.8 Hz)

實施例 654

7-[(1-苄基-1H-吡唑-4-基胺基)甲基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡棕色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.21-7.35 (6H, m)

實施例 655

7-[(3-苄基氧基吡咔-2-基胺基)甲基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

淡黃色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.41 (2H, s), 5.46 (1H, t, J

= 6.1 Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.35-7.43 (4H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 3.2 Hz)

實施例 656

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-苯乙基哌啶-1-基甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 and 0.83 (3H, s), 0.90-1.00 (1H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.71-2.84 (2H, m), 3.40 and 3.41 (3H, s), 3.45-3.52 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 7.10-7.30 (8H, m)

實施例 657

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(4-苯氧基甲基噻唑-2-基胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色非晶形物

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.76-3.85 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.04 (2H, s), 5.69 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.23-7.32 (5H, m)

實施例 658

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[2-(4-三氟甲基苯基)吡咯啶-1-基甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 and 0.80 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.68-2.00 (3H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.47-3.51 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 7.07-7.23 (3H, m), 7.53-7.62 (4H, m)

實施例 659

7-[2-(2-氯苯基)吡咯啶-1-基甲基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 and 0.80 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.28-2.45 (2H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.39 and 3.40 (3H, s), 3.71-3.85 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 7.11-7.22 (4H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.73-7.78 (1H, m)

實施例 660

7-[2-(3-氯苯基)吡咯啶-1-基甲基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.80 (3H, s), 1.14-1.19 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.65-2.00 (3H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.35-3.44 (4H, m), 3.73-3.81 (2H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 7.06-7.30 (6H, m), 7.43-7.47 (1H, m)

實施例 661

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末 (二異丙醚)

mp: 127-128°C

實施例 662

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-

二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 131°C

實施例 663

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 146-148°C

實施例 664

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末(乙醚)

mp: 128-129°C

實施例 665

醋酸 3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-基甲基酯

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.78 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.43 (1H, d, J = 0.96 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.35 (3H, s), 3.66-3.80 (5H m), 4.02-4.15 (3H, m), 5.16 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.50 (1H, br), 6.88 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 666

1-乙基-7-({N-(2-羥基甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

將碳酸鉀(2.0 g)加至一(3-((((1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基)甲基)(2-(2-甲基-4-側氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)甲酸乙酯(3.0 g)之甲醇溶液(30

mL)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將所得混合物過濾並蒸發。藉由管柱層析法(甲醇：醋酸乙酯 = 0:100 → 1:9)純化殘留物，以得到一象牙白色粉末的標題化合物(1.95 g)。

mp: 186-188°C

實施例 667

5-環丙基-1-環丙基甲基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末 (醋酸乙酯-己烷)

mp: 121-122°C

實施例 668

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 134.7-134.8°C

實施例 669

3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-甲醛

將 2-碘氧苯酸(IBX，0.235 g)加至 1-乙基-7-((N-((2-(羥基甲基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-(2-甲基-4-側氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)胺基)甲基)-3,3,5-三甲基-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮(0.48 g)之二甲亞碸懸浮液(10 mL)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至所得混合物，然後以醋酸乙酯萃取該混合物二次。組合後的有機層在減壓下濃縮，然後藉由管柱層析法(醋酸乙酯：己烷 = 50:50 → 100:0)純化殘留物。自乙醚再結晶純化產物，以獲得象牙白色粉末的標題化合物(0.29 g)。

mp: 147-149°C

實施例 670

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將三氟乙酸(43.2mg)加至一 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)胺甲酸三級丁酯(208mg)之二氯甲烷溶液(5ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將飽和碳酸氫鈉溶液加至該反應液體，接著

使用二氯甲烷萃取，並在減壓下濃縮，以得到一白色非晶形物的標題化合物(148mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.75-3.86 (5H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.22-7.29 (3H, m)

實施例 671

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(2-側氧基-1-吡啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 670 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.80 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.75-2.81 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.69-3.73 (4H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.78 (1H, brs), 6.96 (1H, dd, J = 1.2 and 7.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 1.9 and 8.4 Hz), 7.11-7.18 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50-8.53 (2H, m)

實施例 672

7-({N-(3-胺基吡啶-2-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

象牙白色粉末

mp: 217-218°C

實施例 673

7-({N-(3-胺基吡啶-2-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 188-192°C

實施例 674

7-({N-(2-二乙氧甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp: 138-139°C

實施例 675

2-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-

苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醛

標題化合物之合成係在與實施例 621 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp: 157-158°C

實施例 676

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.00 (2H, br), 0.21-0.23 (2H, m), 0.61 (3H, s), 0.75 (1H, br), 1.26 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.68 (2H, br), 3.24 (3H, s), 3.12-3.80 (6H, m), 3.90-4.20 (6H, m), 4.50 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, br), 7.20 (1H, br), 7.25-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, br), 8.20 (1H, br), 8.48 (1H, s)。

實施例 677

5-環丙基-1-環丙基甲基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : -0.09-0.05 (3H, m), 0.12-0.23 (2H, m), 0.35-0.46 (1H, m), 0.63-0.80 (2H, m), 0.72 (3H, s), 1.06-1.13 (1H, m), 1.33 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.81 (2H, br), 3.20 (1H, br), 3.34 (3H, s), 3.37-3.45 (2H, m), 3.80 (2H, br), 4.15-4.20 (3H, m), 4.67 (3H, br), 6.49 (1H, br), 6.66 (1H, br), 7.13-7.60 (4H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 8.42 (1H, br), 8.63 (1H, br)。

實施例 678

7-({N-(3-二乙氧甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp: 112-114°C

實施例 679

3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醛

標題化合物之合成係在與實施例 621 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp: 79-84°C

實施例 680

1-乙基-7-({N-(2-羥基甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將硼氫化鈉(47mg)加至一 2-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醛(0.59g)之甲醇溶液(10ml)在 0°C 攪拌 3 小時。將水加入該反應混合物，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。自醋酸乙酯-乙醚混合物再結晶該殘留物，以得到一淡棕白色粉末的標題化合物(0.42g)。

mp: 159-161°C

實施例 681

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[4-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)苄基胺基]-甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.76-2.81 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.41

(3H, s), 3.74-3.83 (5H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 7.15-7.35 (8H, m)

實施例 682

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.03-0.10 (2H, m), 0.25-0.29 (2H, m), 0.66 (3H, s), 0.77-0.85 (1H, m), 1.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.95-3.15 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.10-3.42 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.50-3.57 (1H, m), 3.87 (2H, br), 3.97-4.09 (1H, m), 4.33 (4H, br), 4.77 (2H, br), 6.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.47 (2H, br), 7.57-7.60 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 8.66-8.67 (2H, m)。

實施例 683

5-環丙基-1-環丙基甲基-3,3-二甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : -0.09-0.03 (3H, m), 0.15-0.27 (2H, m), 0.37-0.44 (1H, m), 0.72 (3H, s), 0.65-0.76 (2H, m), 1.06-1.10 (1H, m), 1.33 (3H, s), 2.43 (3H, br), 2.49 (3H, br), 2.79 (2H, br), 3.17-3.22 (1H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 3.77 (2H, br), 3.81 (2H, br), 4.14 (2H, br), 4.16-4.22 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.26 (1H, br), 7.36 (1H, br), 7.45-7.48 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.29 (1H, br), 8.56 (1H, br)。

實施例 684

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-嗎啉-4-基甲基苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將嗎啉(0.06ml)及醋酸(0.1ml)加至一 2-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯甲醛(0.35g)之 1,2-二氯乙烷溶液(7ml)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.2g)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加入該反應液體，接著藉由二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷=3:2)純化。在減壓下濃縮純化產物，以

得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.30g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), d ppm : 0.78 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 2.28-2.38(4H, m), 2.43 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.83 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.32 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.56-3.88(9H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 4.07-4.18(1H, m), 6.40 (1H, dd, J=0.64, 7.4 Hz), 6.48 (1H, d, J=0.88 Hz), 6.89 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.08 (2H, d, J=0.96 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=2.1,7.0 Hz)。

實施例 685

1-乙基-7-({N-(3-羥基甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 680 相同方式下使用適當起始物質而進行。

mp: 170-172°C

實施例 686

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-嗎啉-4-基甲基苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 0.77 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 2.37-2.46 (4H, m), 2.43 (3H, d, J=0.96 Hz), 2.82 (2H, dt, J=2.3, 5.8 Hz), 3.31 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.59-3.82 (9H,

m), 3.96-4.19 (3.H, m), 6.44 (1H, dd, J=0.70 7.4 Hz), 6.48 (1H, t, J=0.9Hz), 6.97-7.09 (3H,m), 7.11-7.26(5H, m)。

實施例 687

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-側氧基-1-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 670 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.81 (3H, s), 1.18 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.75-2.81 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 1.3 and 7.6 Hz), 7.05 (1H, brs), 7.11-7.25 (6H, m), 7.60 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7 Hz), 8.50-8.55 (1H, m)

實施例 688

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(2-側氧基-1-吡啶-3-基甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 670 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.81 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.75-2.80 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.39

(3H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.91 (1H, brs), 6.96 (1H, dd, J = 1.2 and 7.6 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.55 (1H, dt, J = 2.2 and 7.8 Hz), 8.47 (1H, dd, J =1.6 and 4.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz)

實施例 689

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-甲基-N-[3-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)苄基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 616 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.15-1.21 (3H, m), 1.53 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.76-2.81 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.47-3.54 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 0.8 and 8.1 Hz), 6.95 (1H, dt, J =1.0 and 7.4 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.15-7.30 (7H, m)

實施例 690

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-甲基-N-[4-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)-苄基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 616 相同方式下使

用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.76-2.81 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.48-3.52 (4H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.15-7.33 (8H, m)

實施例 691

7-({N-(2-二甲胺基甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

在室溫對 3-(((N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)甲基)-N-(2-(2-甲基-4-側氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)乙基)胺基)甲基)吡啶甲醛(picolinaldehyde)(205 mg)、二甲基氯化銨(59 mg)及三乙胺(0.10 ml)之 1,2-二氯乙烷懸浮液(5 ml)加入三乙醯氧硼氫化鈉(114 mg)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該混合物，然後藉由管柱層析法(甲醇：醋酸乙酯 = 1:9 → 50:50)純化殘留物。將純化產物溶於醋酸乙酯(ca. 5 mL)中，然後將 4 M HCl/醋酸乙酯加至該混合物。收集沈澱物並在真空下乾燥，以得到淺棕色粉末的標題化合物(114mg)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.0

Hz), 1.34 (3H, s), 2.40 (3H, br), 2.89 (6H, s), 3.15-3.44 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.70-4.05 (10H, m), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.20-8.00 (5H, m), 8.26 (1H, br), 8.64 (1H, br)。

實施例 692

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲胺基甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

對一 3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-甲醛(243 mg)之甲醇溶液(5 ml)加入甲基胺(87 μl)之 9.8 M THF 溶液，並在室溫攪拌該混合物過夜。將 $NaBH_4$ (16 mg)加至該混合物，然後攪拌該混合物過夜。蒸發該所得混合物，並藉由管柱層析法(甲醇：醋酸乙酯 = 1:9 → 50:50)純化殘留物。將純化產物溶於醋酸乙酯(ca. 5 ml)中，然後將 4 M HCl/醋酸乙酯加至該混合物。收集沈澱物並在真空下乾燥，以得到淺棕色粉末的標題化合物(18 mg)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.70 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3H, s), 2.40 (3H, br), 2.66 (3H, s), 3.05-3.45 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.70-4.05 (10H, m), 6.56 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.48 (3H, br), 7.64 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.77

(1H, br), 8.23 (1H, br), 8.62 (1H, br), 9.32 (2H, br)。

實施例 693

7-({N-(2-環丙基胺甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 692 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.72 (3H, s), 0.70-0.74 (2H, m), 0.98 (2H, br), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H, s), 2.41 (3H, br), 2.75 (2H, br), 3.33 (3H, s), 3.60-3.90 (5H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.20-4.70 (5H, m), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.45 (3H, br), 7.59-7.61 (2H, m), 8.15 (1H, br), 8.59 (1H, br), 9.54 (2H, br)。

實施例 694

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-吡咯啶-1-基甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 691 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.0

Hz), 1.35 (3H, s), 2.00 (4H, br), 2.43 (3H, br), 2.76 (2H, br), 3.28 (7H, br), 3.75 (4H, br), 3.90-4.30 (2H, m), 4.55 (4H, br), 6.52 (1H, br), 6.70 (1H, br), 7.25 (2H, br), 7.32 (1H, br), 7.52 (2H, br), 7.69 (1H, br), 8.47 (1H, br), 10.3 (1H, br)。

實施例 695

1-乙基-7-({N-[2-(3-羥基吡咯啶-1-基甲基)吡啶-3-基甲基]-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 691 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.35 (3H, s), 1.95 (1H, br), 2.19 (1H, br), 2.42 (3H, br), 2.75 (2H, br), 3.10-3.60 (9H, m), 3.75 (4H, br), 3.90-4.25 (3H, m), 4.47 (2H, br), 6.52 (1H, br), 6.70 (1H, br), 7.27 (3H, br), 7.53 (2H, br), 7.69 (1H, br), 8.49 (1H, br), 10.4 (1H, br)。

實施例 696

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)苄基胺基]-甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.74-3.81 (1H, m), 3.90-3.93 (4H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 5.30-5.34 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J = 1.0 and 7.9 Hz), 6.91-7.03 (3H, m), 7.13-7.35 (7H, m)

實施例 697

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 120-121°C

實施例 698

7-({N-(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 159-160°C

實施例 699

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 174-175°C

實施例 700

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 163-165°C

實施例 701

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基嘧啶-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 166-167°C

實施例 702

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(4-甲基-7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 174-177°C

實施例 703

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-甲基-N-[2-(2-側氧基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基甲基)苄基]胺基}甲基)-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 616 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 125-127°C

實施例 704

1-乙基-7-({N-(6-羥基甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)-乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-

苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下進行，其使用 6-((三級丁基二甲基矽氧基)甲基)菸鹼醛(nicotinaldehyde)及 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-((2-(1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙胺基)甲基)-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-2,4(3H,5H)-二酮，接著以氟化四丁銨進行 TBDMS 基團之去保護作用。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.75 (3H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (3H, s), 2.85-2.88 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.62-3.75 (5H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.65 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.96-6.99 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.48-7.57 (3H , m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.33 (1H, dd, J = 0.6, 8.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

實施例 705

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-側氧基-7H-噻吩並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, s), 1.65-2.34 (2H, m), 2.52-2.92 (6H, m), 3.25-4.82 (12H, m), 6.60-6.92 (1H, m), 7.03-7.19 (1H, m),

7.19-7.31 (1H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.41-7.90 (2H, m), 8.00-8.11 (1H , m), 8.12-8.60 (2H, m)。

實施例 706

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.71 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.66-2.29 (2H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.71-2.92 (4H, m), 2.96-4.81 (12H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.02-7.41 (4H, m), 7.41-7.69 (1H, m), 7.41-7.90 (2H, m), 8.42-8.93 (1H , m),。

實施例 707

7-{[2-(2,6-二甲基吡啶-3-基)乙胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 590 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm:0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.74-3.84 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17-7.19 (2H,

m), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz)。

實施例 708

7-{[N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.75-3.83 (8H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 5.94 (1H, s), 7.20-7.28 (3H, m)。

實施例 709

1-乙基-7-{[N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.85 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.10-4.67 (1H, m), 4.67 (2H, s), 7.22-7.28 (4H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m)。

實施例 710

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.20-7.23 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.42 (1H, s)。

實施例 711

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[(1-吡啶-3-基乙胺基)甲基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.81-0.82 (3H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42-1.44 (3H, m), 1.53 (3H, s), 3.40-3.41 (3H, m), 3.62-3.70 (2H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

實施例 712

7-{[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.77 (6H, s), 2.26 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.85 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.23-7.24 (3H, m)。

實施例 713

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-硝苯磺醯胺

將三乙基胺(0.6ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-胺甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(1.0g)之二氯甲烷溶液(6ml)。以冰冷卻該混合物。加入 2-硝苯磺醯氯(0.80g)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將一飽和碳酸氫鈉溶液加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。以水及飽和鹽水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 1:1 → 1:4)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自醋酸乙酯-己烷混合物再結晶該殘留物，以得到一白色固體的標題化合物(1.38g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.78 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.72-3.83 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m)

實施例 714

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(5-甲基噁唑-4-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.72-3.86(3H, m), 4.09-4.23(1H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.74 (1H, s)。

實施例 715

1-乙基-7-{[(6-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.74- 3.85 (1H, m), 3.83 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.23-7.37 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

實施例 716

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

在 0 °C 對一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(2.0 g)之二氯甲烷溶液(10 ml)加入 *m*-氯過氧苯甲酸(mCPBA, 0.89 g)，並攪拌該混合物過夜。將所得混合物載至矽膠上並藉由管柱層析法(甲醇/醋酸乙酯 1:9 → 1:1)純化，以得到白色非晶形物的標題化合物(0.46 g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.35 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.69-3.83 (3H, m), 4.03-4.18 (3H, m), 6.41 (1H, dd, J = 7.3, 0.7 Hz), 6.51 (1H, t, J = 0.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7..09-7.11 (2H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.21-7.22 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 717

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[(3-甲基-吡啶-2-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.84 (3H, s), 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.53 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.73-3.87(1H, m), 3.91 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.08-4.23 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 8.41

(1H, dd, J=1.1, 4.8 Hz)。

實施例 718

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[1-(2-甲基吡啶-3-基)乙胺基]-甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82-0.83 (3H, m), 1.15-1.89 (3H, m), 1.35-1.37 (3H, m), 1.53 (3H, s), 2.52 (3H, d, J = 8.0 Hz), 3.39-3.40 (3H, m), 3.66 (2H, s), 3.73-3.82 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 7.18-7.20 (3H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.7 Hz)。

實施例 719

7-{[(2-乙氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.17 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.57 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74-3.83 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.09-4.20 (1H, m), 4.71 (2H, s), 7.22-7.28 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 720

1-乙基-7-{[1-(2-甲氧甲基吡啶-3-基)乙胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 584 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: : 0.82-0.83 (3H, m), 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.52 (3H, s), 3.37-3.40 (6H, m), 3.60 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.57-4.66 (2H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz)。

實施例 721

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 2-(2-胺乙基)-2H-異喹啉-1-酮(1.0g)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-甲醛(1.46g)之甲醇溶液(15ml)。在室溫下攪拌該混合物 0.5 小時。將硼氫化鈉(0.23g)加入該反應混合物，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。以水及飽和鹽水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 9:1 → 8:2)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化

產物，以得到一白色固體的標題化合物(1.92g)。

1H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.78 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 3.01-3.11(2H, m), 3.31 (3H, s), 3.71-3.81 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.04-4.15 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12-7.18 (4H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz)

實施例 722

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(喹啉-5-基胺甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.86 (3H, s), 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.76-3.89 (1H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 4.56 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.6, 6.1Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.38 (1H, dd, J=4.2, 8.6 Hz), 7.50-7.58 (2H,m), 8.23 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 8.92 (1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)。

實施例 723

7-{[(4-氯-吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.72-3.90 (3H, m), 3.96 (2H, s), 4.08-4.22 (1H, m), 7.22-7.27(3H, m), 7.33 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.3Hz), 8.60 (1H, s)。

實施例 724

7-{[(2-氯吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.84 (3H, s), 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.86 (1H, m), 3.86 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.08-4.23 (1H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.80 (1H, dd, J=1.9, 7.5 Hz), 8.32 (1H, dd, J=1.9, 4.8 Hz)。

實施例 725

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-甲基-吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

在室溫對一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(((2-甲基吡啶-3-基)甲胺基)甲基)-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮(0.92 g)之 THF 溶液(15 ml)加入二-三級丁基二碳酸酯(0.58 g)，攪拌該混合物過夜。將所得混合物濃縮並藉由管柱層析法(醋酸乙酯/己烷 1:4 → 1:1 → 7:3)純化，以得到無色油

狀物標題化合物(0.88 g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), 讦ppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, s), 4.43 (4H, br), 6.99-7.12 (3H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m)。

實施例 726

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺甲酸三級丁酯

標題化合物之合成係在與實施例 725 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.45-1.55 (12H, m), 2.34 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 8.62 (1H, s)。

實施例 727

N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)胺甲酸三級丁酯

標題化合物之合成係在與實施例 725 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (9H, br), 1.54 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.72 (3H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.35 (2H, br), 4.44 (2H, br), 5.88 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.24-7.27 (1H, m)。

實施例 728

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

標題化合物之合成係在與實施例 716 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49 (9H, s), 1.54 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.76-3.86 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.43 (4H, br), 6.99-7.12 (4H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 8.21-8.23 (1H, m)。

實施例 729

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-羥基甲基吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

標題化合物之合成係在與實施例 666 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.81 (3H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz),

1.49 (9H, br), 1.53 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.40 (4H, br), 4.62 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 8.47-8.49 (1H, m)。

實施例 730

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

1H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 3.00-3.10(2H, m), 3.34 (3H, s), 3.72-3.81 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13-7.22 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz)

實施例 731

1-乙基-7-{[(2-羥基甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

對一三級丁基(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)甲基((2-(羥基甲基)吡啶-3-基)甲基)胺甲酸酯(0.82 g)之乙醇溶液(20 ml)加入 5 M HCl，並在 50°C 攪拌該混合物 7 小時。濃縮所得混合物，然後加入 5 M NaOH。以醋酸乙酯萃取有機層二次，然後以 $MgSO_4$ 乾燥。在蒸發之後，藉由管柱層析法(甲醇/醋酸乙酯 1:9 → 1:1)純化殘留物，以得到淡黃色油狀物標

題化合物(0.37g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.74-3.90 (5H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.80 (2H, s), 7.20-7.29 (4H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m)。

實施例 732

1-乙基-7-{[(5-甲氧甲基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.77-3.87 (5H, m), 4.11-1.18 (1H, m), 4.41 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.21-7.28 (3H, m)。

實施例 733

1-異丁基-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.75 (3H, s), 0.77 (3H, s), 0.98 (3H, br), 1.53 (3H, br), 1.76-1.84 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.37-3.42 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.34-4.40 (1H, m),

7.00-7.02 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.62 (1H, br), 7.62-7.64 (1H, m), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz)。

實施例 734

1-異丁基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.74 (3H, s), 0.76 (3H, s), 0.98 (3H, br), 1.53 (3H, br), 1.74-1.85 (1H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 7.01-7.02 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.68 (1H, br), 7.74 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 735

1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.01 (3H, br), 1.53 (3H, br), 2.56 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.49 (1H, br), 3.60 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.98 (1H, br), 4.11 (1H, br), 7.00 (1H, d, J = 1.8

Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.92 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz)。

實施例 736

1-(2-甲氧乙基)-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.01 (3H, br), 1.53 (3H, br), 3.34 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.59 (1H, br), 3.72 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.98 (1H, br), 4.10 (1H, br), 4.67 (2H, s), 6.98-7.00 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, br), 7.73 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 737

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.18 (2H, br), 0.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 0.96-1.07 (4H, m), 1.54 (3H, br), 3.65 (1H, br), 3.82 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.11 (1H, br), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.12

(1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.84 (1H, br), 8.41 (1H, dd. J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 738

1-環丙基甲基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.19 (2H, br), 0.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 0.97-1.07 (4H, m), 1.54 (3H, br), 3.41 (3H, s), 3.66 (1H, br), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.10 (1H, br), 4.67 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.07 (1H, br), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 739

1-環丙基-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.40 (2H, br), 1.00 (2H, br), 1.54 (6H, br), 2.56 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.99 (1H, br), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.23 (1H,

dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.13 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 740

1-環丙基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.40 (2H, br), 1.00 (2H, br), 1.54 (6H, br), 3.16-3.21 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.96 (1H, br), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, br), 7.74 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 741

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺

將三丁基膦(1.2ml)及 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.17g)加至一 2-硝基-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)-乙基]-苯磺醯胺(1.39g)及 1-乙基-7-(3-羥基-丙基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.94g)之甲苯溶液(100ml)。攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，

接著使用醋酸乙酯萃取。以水及飽和鹽水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷= 1:1 → 1:0)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，，以得到一白色非晶形物的標題化合物(0.54g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.81 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.91-2.01(2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.31-3.51 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.72-3.81 (1H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.22 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4 and 1.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.46-7.66 (6H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 7.5 Hz)

實施例 742

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將氫氧化鋰(3.2g)及硫代乙醇酸(2.4ml)加至一N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺(4.56g)之 DMF 溶液(27.4ml)。在室溫攪拌該混合物1小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將水加至該殘留物，接著使用二氯甲烷萃取。以水及飽和鹽水清洗有機層，以硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =10:1)純化該殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物

(2.24g)。

1H NMR (CDCl3), δppm: 0.80 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.77-1.88(2H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 3.04 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.38 (3H, s), 3.69-3.80 (1H, m), 4.08-4.17 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J = 8.0 and 0.6 Hz)

實施例 743

1-環丙基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.12-0.19 (1H, m), 0.60-0.67 (1H, m), 0.75-0.83 (1H, m), 0.85 (3H, s), 1.24-1.28 (1H, m), 1.52 (3H, s), 3.15-3.21 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.19-7.20 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 744

1-異丁基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使

用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.70 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.75 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.81 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.75-1.86 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J = 13.6, 6.4 Hz), 3.85 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.37 (1H, dd, J = 13.6, 8.6 Hz), 4.67 (2H, s), 7.23-7.26 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 745

1-(2-甲氧乙基)-3,3,5-三甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.69 (1H, ddd, J = 10.3, 7.1, 4.4 Hz), 3.82 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.97 (1H, ddd, J = 14.1, 5.2, 4.6 Hz), 4.07-4.15 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 4.8 , 1.6 Hz)。

實施例 746

1-異丁基-3,3-二甲基-8-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.76 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.78-1.89 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J = 13.8, 6.5 Hz), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.37 (1H, dd, J = 13.8, 8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.70 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 747

1-異丁基-8-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.76 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.78-1.89 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.33-4.42 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.73 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 748

1-環丙基甲基-3,3-二甲基-8-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]

甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.18 (2H, br), 0.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 0.95-1.08 (4H, m), 1.54 (3H, br), 2.55 (3H, s), 3.70 (1H, br), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.14 (1H, br), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.74 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 749

1-環丙基甲基-8-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.18 (2H, br), 0.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 0.95-1.08 (4H, m), 1.54 (3H, br), 3.40 (3H, s), 3.71 (1H, br), 3.84 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.10 (1H, br), 4.66 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.83 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 750

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯

並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

將 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲基-1-氧基吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯(188mg)溶於 DMF(20ml)中，並於冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度加入氫化鈉(60%於油中，19.7mg)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。加入碘甲烷(0.028ml)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。將水加入該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1)純化。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(162mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48 (9H, bs), 1.53 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.74-3.84 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 4.52-4.72 (4H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.46-7.57 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 1.5 and 4.8 Hz)

實施例 751

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

將 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲基-1-氧基吡

啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯(2.35 g)溶於乙酐(20 ml)中。在 100°C 攪拌該反應混合物 2 h。該所得混合物經蒸發，並溶於 MeOH (15 ml)中。將碳酸鉀(6.8 g)加至該混合物，並在室溫攪拌該反應混合物 2 h。將水加至該所得混合物，然後以醋酸乙酯萃取該混合物。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1)純化所得殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一淡黃色非晶形物的標題化合物(536 mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (9H, s), 1.52 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.30-4.52 (4H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz)

實施例 752

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基-乙胺基)丙基]-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 742 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 2.63-2.72 (4H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.73-3.81 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.47-8.49 (2H, m)

實施例 753

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 742 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.84 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 2.60-2.71 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.73-3.81 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz)

實施例 754

醋酸 3-{[N-三級丁氧羰基-N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)胺基]甲基}吡啶-2-基甲酯

標題化合物之合成係在與實施例 751 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.81 (3H, s), 1.19 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.48 (9H, br), 1.57 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.84 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.41 (2H, br), 4.57 (2H, br), 5.15 (2H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m),

7.47-7.50 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 755

醋酸 3-{[(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)胺基]甲基}吡啶-2-基甲酯

標題化合物之合成係在與實施例 731 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), .1.52 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 3.86 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.09-4.20 (1H, m), 5.33 (2H, s), 7.23-7.27 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.52-8.54 (1H, m)。

實施例 756

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙胺基]丙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 742 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.81 (3H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.76-1.83 (2H, m), 2.63-2.70 (4H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.72-3.81 (1H, m), 4.09-4.18 (3H, m), 6.54 (1H, dd, J = 7.4 and 0.8 Hz), 6.96-7.04 (3H, m),

7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz),

實施例 757

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(6-甲氧-2-甲基吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯

將 N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-N-(2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基甲基)胺甲酸三級丁酯(536mg)溶於DMF(20ml)中，並於冰水浴中冷卻至 0°C。在相同溫度加入氫化鈉(60%於油中，56.1mg)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。加入碘甲烷(0.081ml)，並在 0°C 攪拌該混合物 0.5 小時。將水加入該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1)純化。將純化產物於減壓下濃縮至乾，以得到一黃色油狀物的標題化合物(550mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.82 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.85 (4H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.30-4.50 (4H, m), 6.85-6.98 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.8 Hz)

實施例 758

1-乙基-7-{[(6-甲氧-2-甲基-吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 670 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.83 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.78-3.83 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.9 Hz)

實施例 759

1,3,3-三甲基-8-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.08 (3H, br), 1.63 (3H, br), 2.56 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.62 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.98 (1H, br), 8.41 (1H, dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 760

1-乙基-3,3-二甲基-8-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.00 (3H, br), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, br), 2.56 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.93 (1H, br), 4.09 (1H, br), 6.93-6.97 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.35 (1H, br), 7.63 (1H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz)。

實施例 761

1,3,3-三甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.05 (3H, br), 1.55 (3H, br), 2.56 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.03 (1H, br), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.03 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 762

1-乙基-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使

用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.00 (3H, br), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, br), 2.56 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.92 (1H, br), 4.12 (1H, br), 7.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.29, (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.6 , 1.5 Hz), 7.85 (1H, br), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz)。

實施例 763

1-乙基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.00 (3H, br), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, br), 3.41 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.92 (1H, br), 4.08 (1H, br), 4.67 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.79 (1H, br), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 764

8-{[(2-甲氧甲基-吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,3,3-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使

用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 1.02 (3H, br), 1.53 (3H, br), 3.40 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.94 (1H, br), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 765

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.12-0.22 (2H, m), 0.34-0.50 (2H, m), 0.82 (3H, s), 0.94-1.03 (1H, m), 1.53 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.49-3.60 (2H, m), 3.70 (1H, ddd, J = 10.0, 7.1, 5.5 Hz), 3.81 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.94 (1H, dt, J = 13.9, 5.3 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 14.1, 7.4 Hz), 4.15-4.22 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.24-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, br), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 766

5-環丙基甲基-1-(2-甲氧乙基)-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲

基)胺基]-甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.12-0.23 (2H, m), 0.34-0.44 (2H, m), 0.82 (3H, s), 0.96-1.03 (1H, m), 1.53 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49-3.60 (2H, m), 3.69 (1H, ddd, *J* = 10.0, 7.1, 5.5 Hz), 3.84 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.95 (1H, dt, *J* = 13.9, 5.3 Hz), 4.11-4.22 (2H, m), 4.66 (2H, s), 7.23-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, br), 7.49 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 767

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-3,3-二甲基-7-{[(2-甲基吡啶-3-基甲基)-胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.11-0.22 (2H, m), 0.34-0.44 (2H, m), 0.82 (3H, s), 0.94-1.03 (1H, m), 1.52 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.49-3.57 (2H, m), 3.71 (1H, ddd, *J* = 10.0, 7.1, 5.5 Hz), 3.82 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.97 (1H, dt, *J* = 13.9, 5.2 Hz), 4.11-4.22 (2H, m), 7.12 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* =

7.6, 1.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz)。

實施例 768

1-環丙基甲基-5-(2-甲氧乙基)-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]-甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.11-0.22 (2H, m), 0.34-0.44 (2H, m), 0.82 (3H, s), 0.94-1.04 (1H, m), 1.52 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.70 (1H, ddd, J = 10.0, 7.0, 5.6 Hz), 3.85 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.96 (1H, dt, J = 13.9, 5.3 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 14.1, 7.4 Hz), 4.18-4.25 (1H, m), 4.67 (2H, s), 7.23-7.29 (3H, m), 7.52 (1H, br), 7.75 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 769

5-環丙基-1-環丙基甲基-7-{[(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-3,3-二甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 721 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.00-0.06 (1H, m), 0.07-0.13 (1H, m), 0.18-0.35 (3H, m), 0.58-0.65 (1H, m), 0.75-0.90 (2H, m), 0.84 (3H, s), 1.14-1.22 (1H, m), 1.51 (3H, s), 3.20-3.25 (1H,

m), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 6.8 Hz), 3.40 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.30 (1H, dd, J = 14.1, 7.4 Hz), 4.67 (2H, s), 7.18-7.26 (3H, m), 7.36 (1H, br), 7.73 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 770

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 165.3-166.5°C

實施例 771

7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 155.1-155.8°C

實施例 772

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-2-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.78 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.23 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.42 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.71-3.79 (1H, m), 4.01 and 4.02 (2H, s), 4.03-4.16 (3H, m), 6.77 (1H, br), 6.93 (1H, br), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

實施例 773

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-2-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 2.99 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.72-3.79 (1H, m), 4.01 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.09-4.16 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.55 (1H, s), 6.77

(1H, br), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.06 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

實施例 774

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-甲基吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.79-2.85 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.37 (3H, s), 3.71-3.79 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.94-3.98 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 6.34 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, br), 6.89 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 1.8, 8.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.1, 7.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 1.1, 4.8 Hz)。

實施例 775

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-甲基吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.80 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.17 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.22 (3H, s), 2.81-2.87 (2H, m), 2.89-2.97 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.71-3.80 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.93-4.00 (2H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 6.70 (1H, br), 6.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.8, 8.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz)。

實施例 776

7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(3-甲基吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.14 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 2.88-2.96 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.71-3.79 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.91-3.99 (2H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 6.54 (1H, br), 6.63 (1H, br), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.1, 7.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 1.1, 4.8 Hz)。

實施例 777

N-[2-({N'-[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)乙基]-N'-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.42 (3H, d, J=1.0Hz), 2.78-2.98 (6H, m), 3.03 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.70-3.83 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.06-4.22 (3H, m), 6.43-6.45 (1H, m), 6.53 (1H, t, J=0.92 Hz), 6.97 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.14-7.18 (1H,m), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=0.96, 8.1 Hz), 9.88 (1H, bs)。

實施例 778

N-[2-({N'-[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)乙基]-N'-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.79-2.97 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.71-3.83 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.06-4.20 (3H, m), 6.87 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.94-6.99 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.05-7.13 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.84 (1H, bs)。

實施例 779

N-[2-({N'-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N'-[2-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) , δppm : 0.79 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.21 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.43 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.78-2.97 (6H, m), 3.02 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.72-3.85 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.04-4.19 (3H, m), 6.54 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.1 Hz), 6.97 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.29-7.36 (1H, m,), 7.44 (1H, dd, J=0.92, 8.1 Hz), 9.75 (1H, bs)。

實施例 780

7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 168.5-170.5°C

實施例 781

7-(2-{N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 133.5-139.7°C

實施例 782

7-(2-{N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 171-172.9°C

實施例 783

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.70-2.85 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.71-3.78 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.06-4.16 (1H, m), 6.42 (1H, dd, J = 0.8 and 7.4 Hz), 6.55 (1H, t, J = 1.0 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s)

實施例 784

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.70-2.85 (4H,

m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.70-3.80 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.00-4.18 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.95-7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, 2.1 Hz), 8.59 (1H,s)

實施例 785

7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)胺基]乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.79 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.70-2.85 (4H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.70-3.85 (3H, m), 3.96-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, s)

以下示於實施例 786 至 791 及實施例 793 以及實施例 795 至 802 之化合物可藉由上述相同方式或一慣用方式使用適當起始物質而製備。

實施例 786

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-(2-

吡啶-3-基乙基)胺基]乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 787

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 788

7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 789

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-甲基嘧啶-5-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 790

N-[3-({N'-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N'-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲磺醯胺

實施例 791

N-[3-({N'-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N'-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-基]乙醯胺

實施例 792

醋酸 3-({N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)吡啶-2-基甲酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δppm : 0.69 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34 (3H, s), 2.01-2.04 (3H, m), 2.42 (3H, s), 2.74 (2H, br), 3.26 (3H, s), 3.45-4.30 (8H, m), 5.10 (2H, br), 6.48 (1H, br), 6.64 (1H, br), 7.17 (1H, br), 7.31 (2H, br), 7.48 (2H, br), 7.79 (1H, br), 8.46 (1H, br)。

實施例 793

1-乙基-7-({N-(2-咪唑-1-基甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 794

1-乙基-7-({N-(3-咪唑-1-基甲基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm : 0.77 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 2.43 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.79 (2H, dt, J=2.1, 5.9 Hz), 3.32 (3H, s), 3.55-3.68 (4H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.99-4.17 (3H, m), 5.02 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J=0.74, 7.3 Hz), 6.49 (1H, t, J=1.0 Hz), 6.88 (1H, t, J=1.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.98-7.07 (3H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=1.1 Hz)。

實施例 795

1-乙基-7-({N-(2-咪唑-1-基苄基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 796

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-嗎啉-4-基苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 797

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 798

1-乙基-7-(N-{咪唑並[1,2-a]吡啶-8-基甲基-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 799

1-乙基-7-(N-{咪唑並[1,2-a]吡啶-6-基甲基-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 800

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2-吡唑-1-基吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 801

7-({N-(3H-苯並咪唑-4-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 802

1-乙基-7-({N-(4-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

實施例 802-a

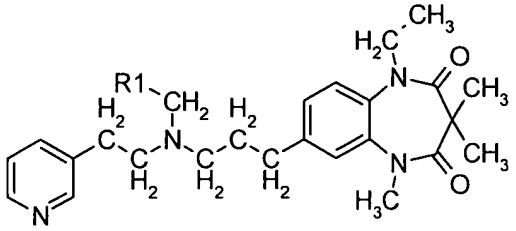
1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-胺基]-乙基}-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

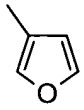
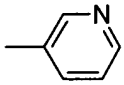
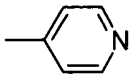
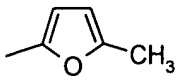
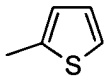
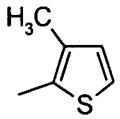
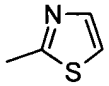
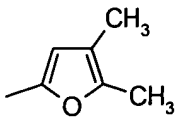
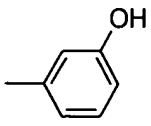
標題化合物之合成係在與實施例 30 相同方式下使用適當起始物質而進行。

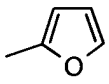
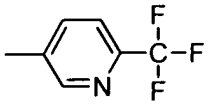
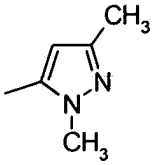
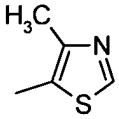
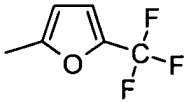
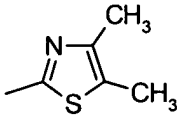
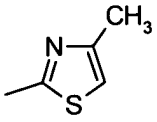
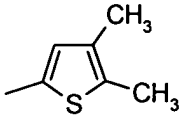
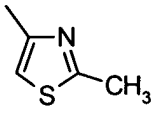
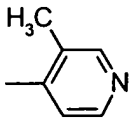
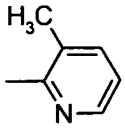
^{1}H NMR ($CDCl_3$), δppm: 0.78 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, s), 2.20 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.85-2.90 (2H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.71-3.77 (1H, m), 4.01 and 4.02 (2H, s), 4.02-4.16 (3H, m), 6.57 (1H, br), 6.77 (1H, br), 6.86 (1H, br), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

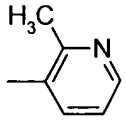
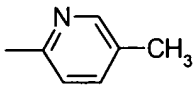
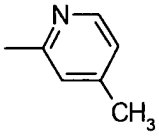
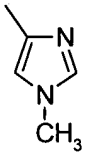
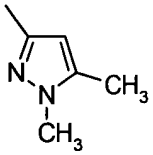
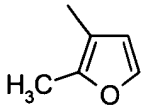
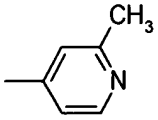
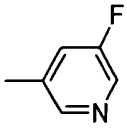
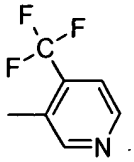
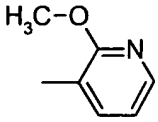
實施例 803 至 1038

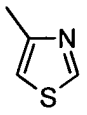
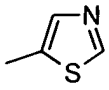
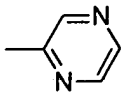
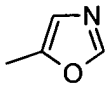
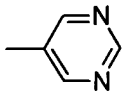
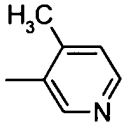
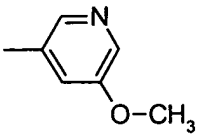
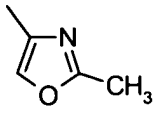
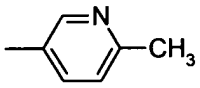
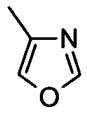
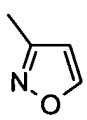
以下化合物係在與上述實施例中之相同方式下使用適當起始物質所獲得。

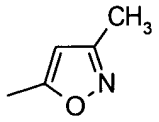
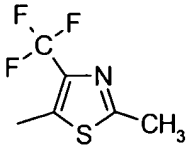
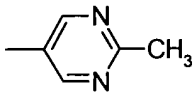
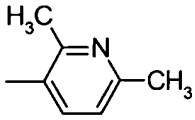


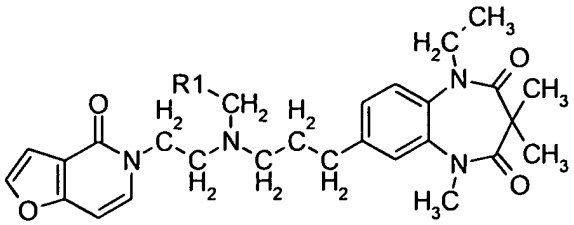
實施例號數	R1	MS(M+1)
803		489
804		500
805		500
806		503
807		505
808		519
809		506
810		517
811		515

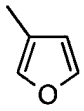
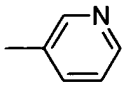
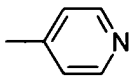
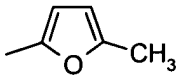
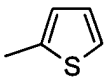
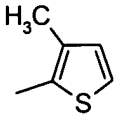
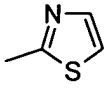
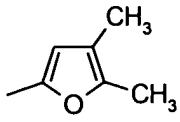
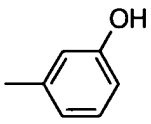
812		489
813		568
814		517
815		520
816		557
817		534
818		520
819		533
820		520
821		514
822		514

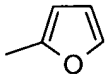
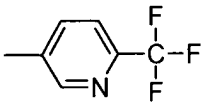
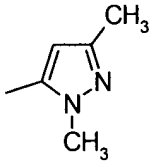
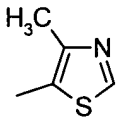
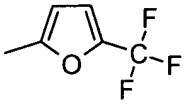
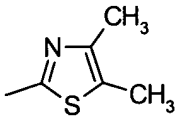
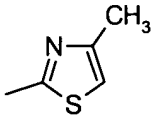
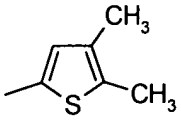
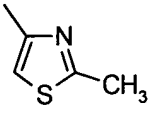
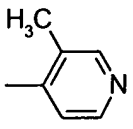
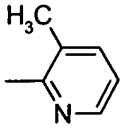
823		514
824		514
825		514
826		503
827		517
828		503
829		514
830		518
831		568
832		530

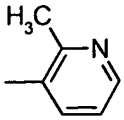
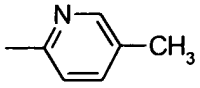
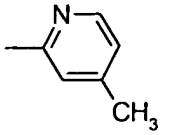
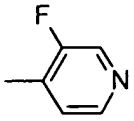
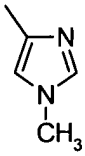
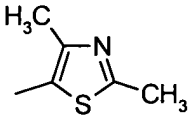
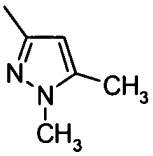
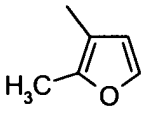
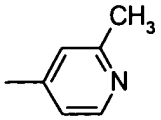
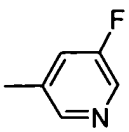
833		506
834		506
835		501
836		490
837		501
838		514
839		530
840		504
841		514
842		490
843		490

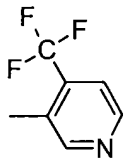
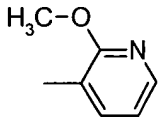
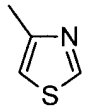
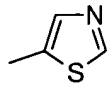
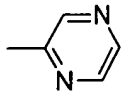
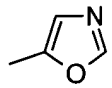
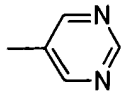
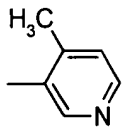
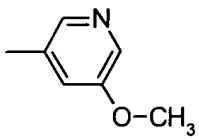
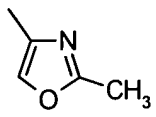
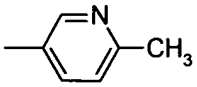
844		504
845		588
846		515
847		528

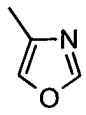
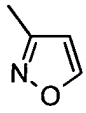
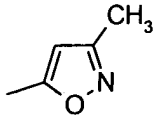
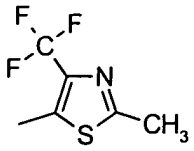
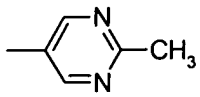
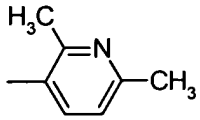


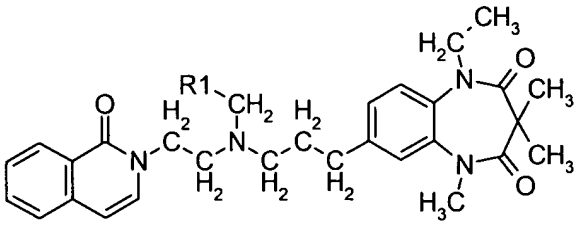
實施例號數	R1	MS(M+1)
848		545
849		556
850		556
851		559
852		561
853		575
854		562
855		573
856		571

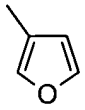
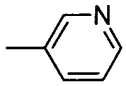
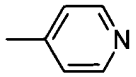
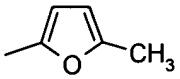
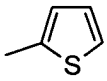
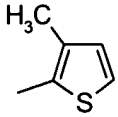
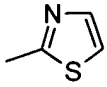
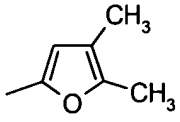
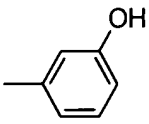
857		545
858		624
859		573
860		576
861		613
862		590
863		576
864		589
865		576
866		570
867		570

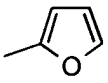
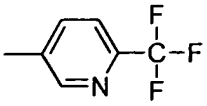
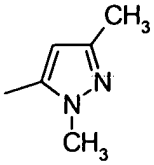
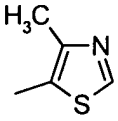
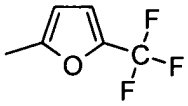
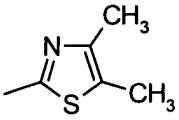
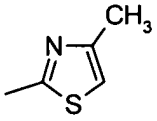
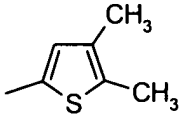
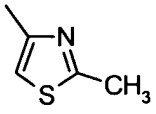
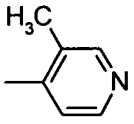
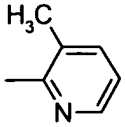
868		570
869		570
870		570
871		574
872		559
873		590
874		573
875		559
876		570
877		574

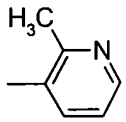
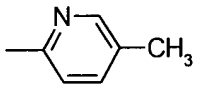
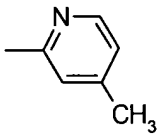
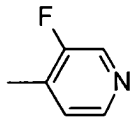
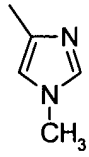
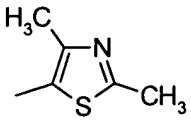
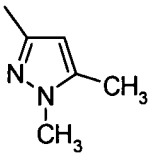
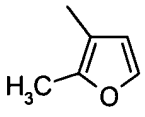
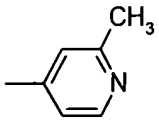
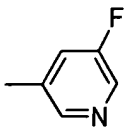
878		624
879		586
880		562
881		562
882		557
883		546
884		557
885		570
886		586
887		560
888		570

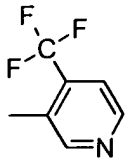
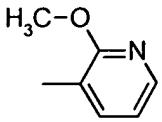
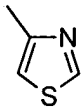
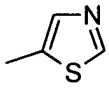
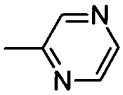
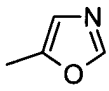
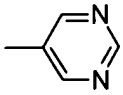
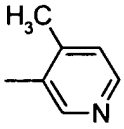
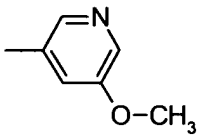
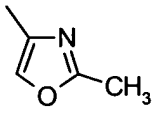
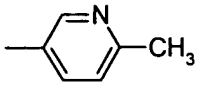
889		546
890		546
891		560
892		644
893		571
894		584

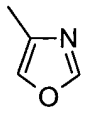
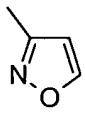
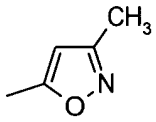
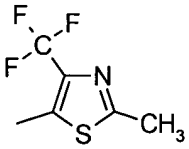
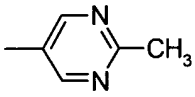
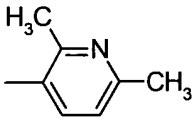


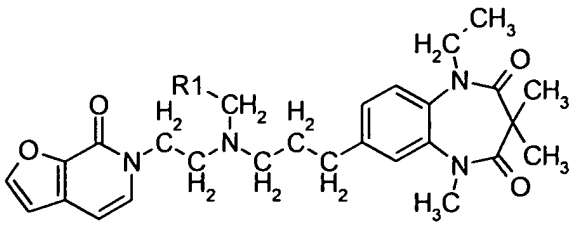
實施例號數	R1	MS(M+1)
895		555
896		566
897		566
898		569
899		571
900		585
901		572
902		583
903		581

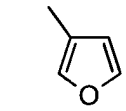
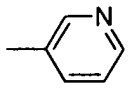
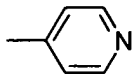
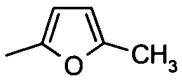
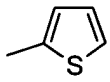
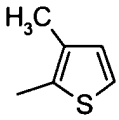
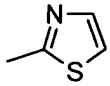
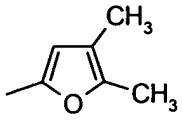
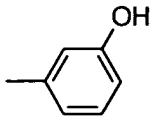
904		555
905		634
906		583
907		586
908		623
909		600
910		586
911		599
912		586
913		580
914		580

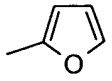
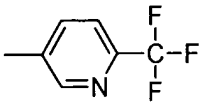
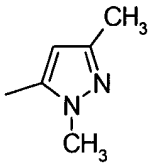
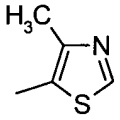
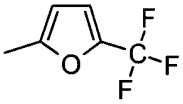
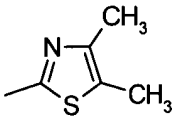
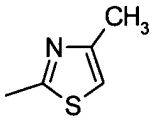
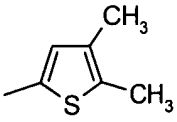
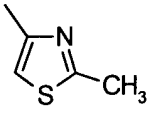
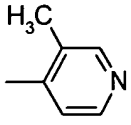
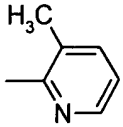
915		580
916		580
917		580
918		584
919		569
920		600
921		583
922		569
923		580
924		584

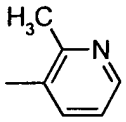
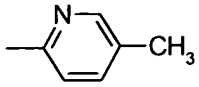
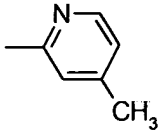
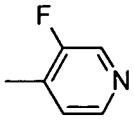
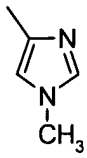
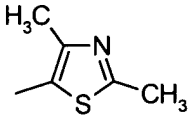
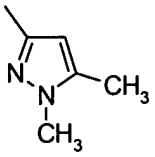
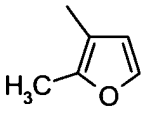
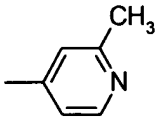
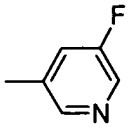
925		634
926		596
927		572
928		572
929		567
930		556
931		567
932		580
933		596
934		570
935		580

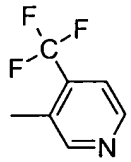
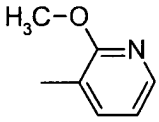
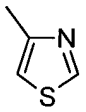
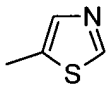
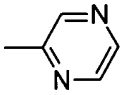
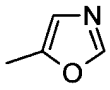
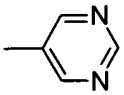
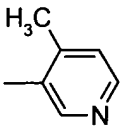
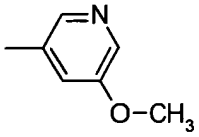
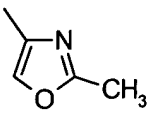
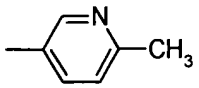
936		556
937		556
938		570
939		654
940		581
941		594

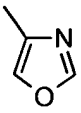
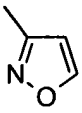
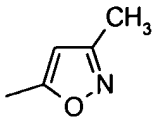
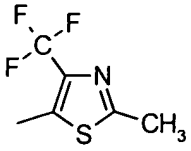
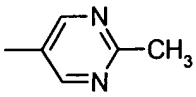
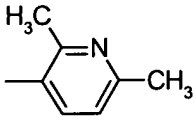


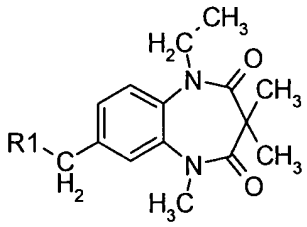
實施例號數	R1	MS(M+1)
942		545
943		556
944		556
945		559
946		561
947		575
948		562
949		573
950		571

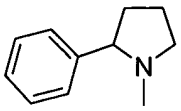
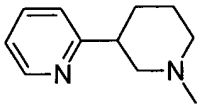
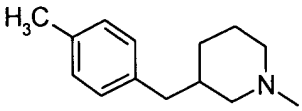
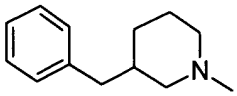
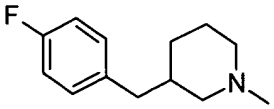
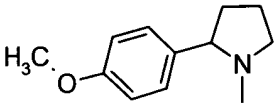
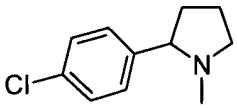
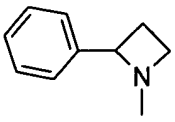
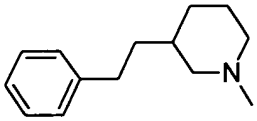
951		545
952		624
953		573
954		576
955		613
956		590
957		576
958		589
959		576
960		570
961		570

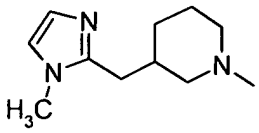
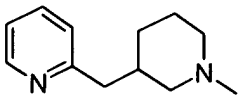
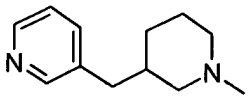
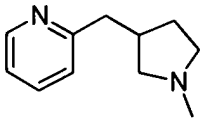
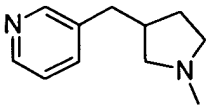
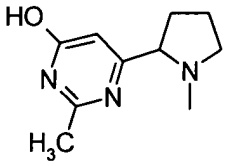
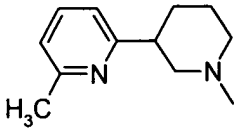
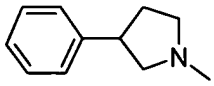
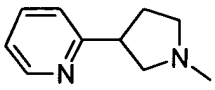
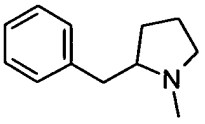
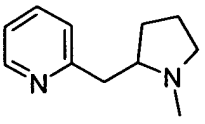
962		570
963		570
964		570
965		574
966		559
967		590
968		573
969		559
970		570
971		574

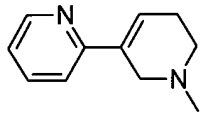
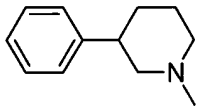
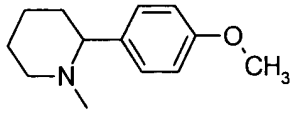
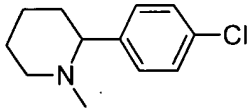
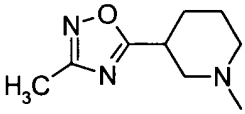
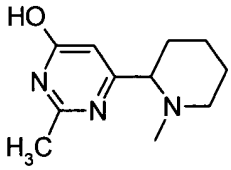
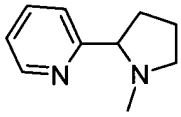
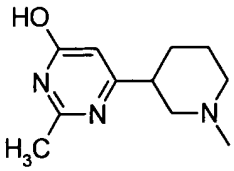
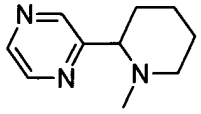
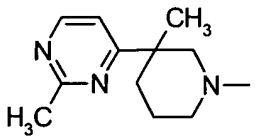
972		624
973		586
974		562
975		562
976		557
977		546
978		557
979		570
980		586
981		560
982		570

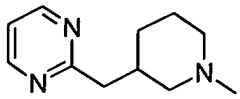
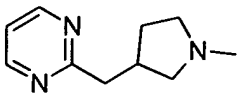
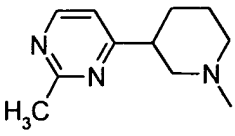
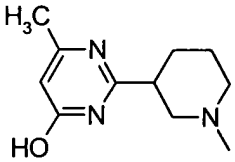
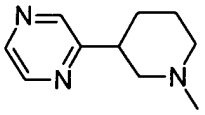
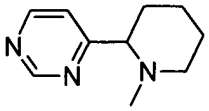
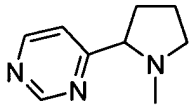
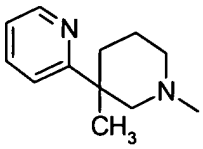
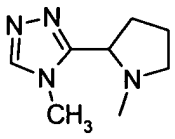
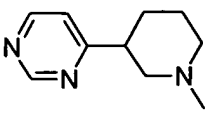
983		546
984		546
985		560
986		644
987		571
988		584

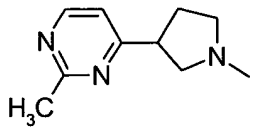
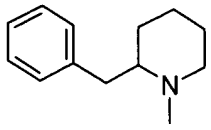
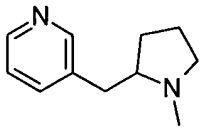
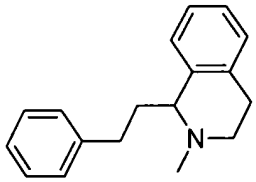
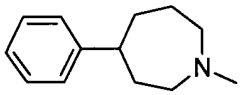
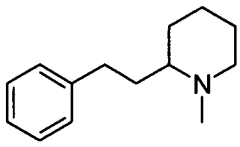
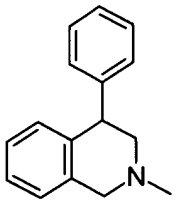
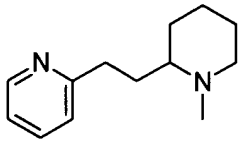
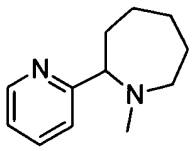


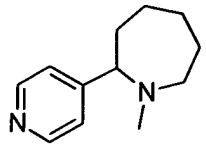
實施例號數	R1	MS(M+1)
989		406
990		421
991		448
992		434
993		452
994		436
995		440
996		392
997		448

998		438
999		435
1000		435
1001		421
1002		421
1003		438
1004		435
1005		406
1006		407
1007		420
1008		421

1009		419
1010		420
1011		450
1012		454
1013		426
1014		452
1015		407
1016		452
1017		422
1018		450

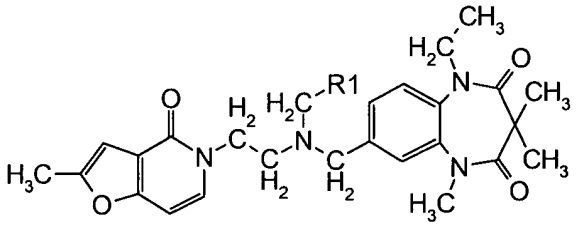
1019		436
1020		422
1021		436
1022		452
1023		422
1024		422
1025		408
1026		435
1027		411
1028		422

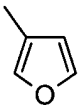
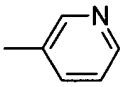
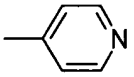
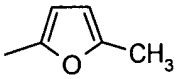
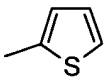
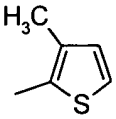
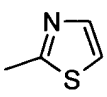
1029		422
1030		434
1031		421
1032		496
1033		434
1034		448
1035		468
1036		449
1037		435

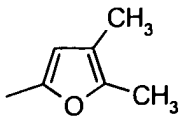
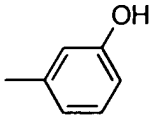
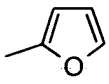
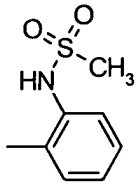
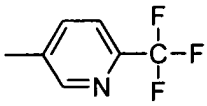
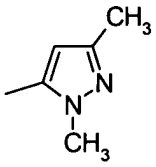
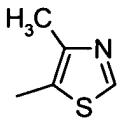
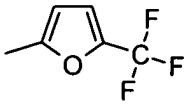
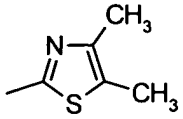
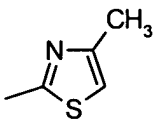
1038		435

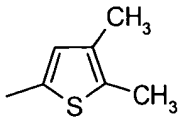
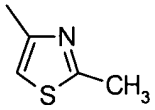
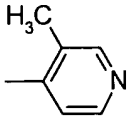
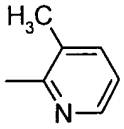
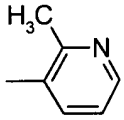
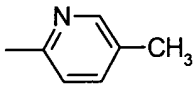
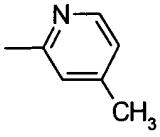
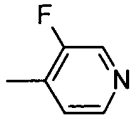
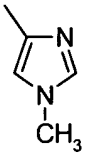
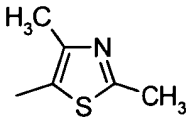
實施例 1039 至 1625

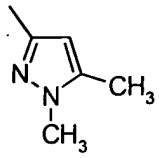
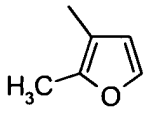
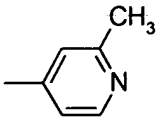
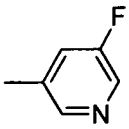
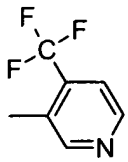
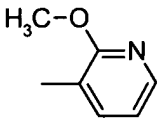
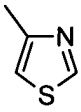
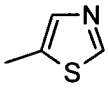
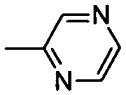
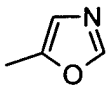
以下化合物可在與上述實施例中之相同方式下使用適當起始物質而獲得。

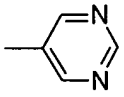
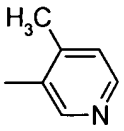
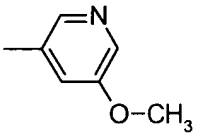
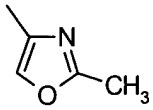
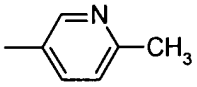
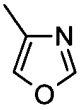
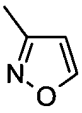
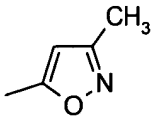
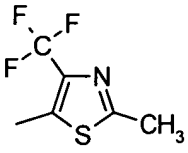
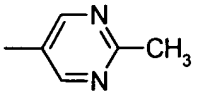
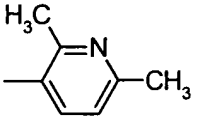


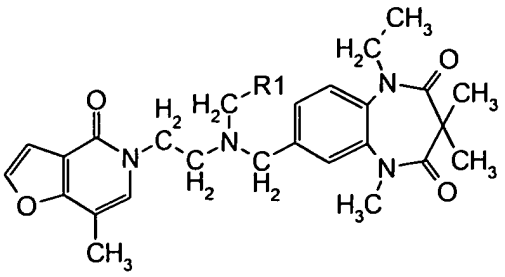
實施例號數	R1	MS (M+1)
1039		
1040		
1041		
1042		
1043		
1044		
1045		

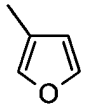
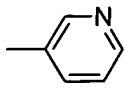
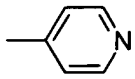
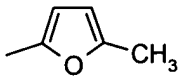
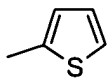
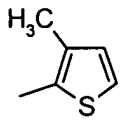
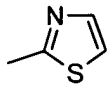
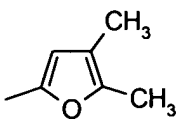
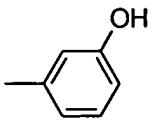
1046	
1047	
1048	
1049	
1050	
1051	
1052	
1053	
1054	
1055	

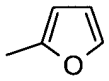
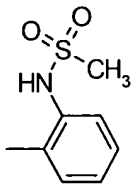
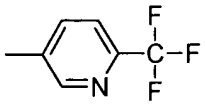
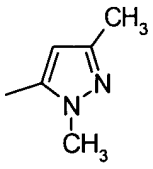
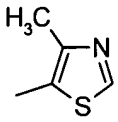
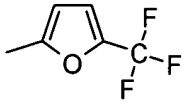
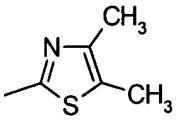
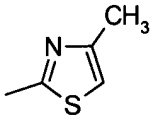
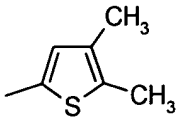
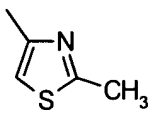
1056	
1057	
1058	
1059	
1060	
1061	
1062	
1063	
1064	
1065	

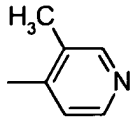
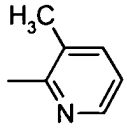
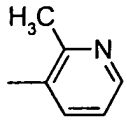
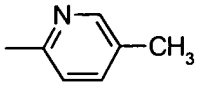
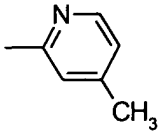
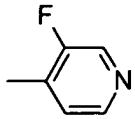
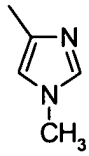
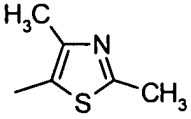
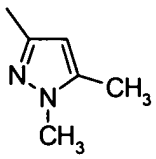
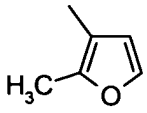
1066	
1067	
1068	
1069	
1070	
1071	
1072	
1073	
1074	
1075	

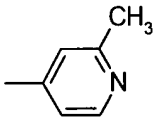
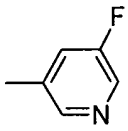
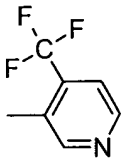
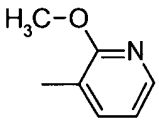
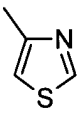
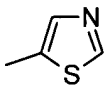
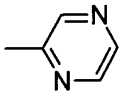
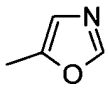
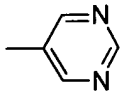
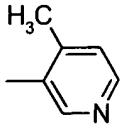
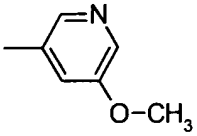
1076	
1077	
1078	
1079	
1080	
1081	
1082	
1083	
1084	
1085	
1086	

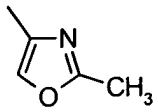
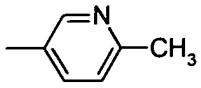
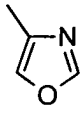
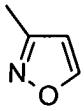
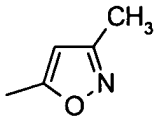
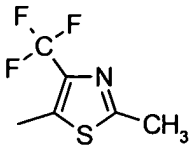
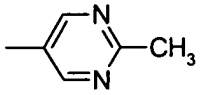
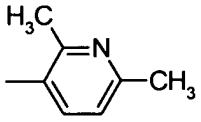


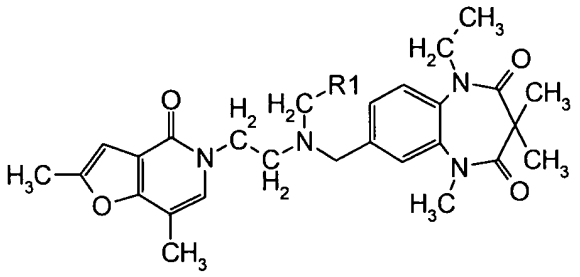
實施例號數	R1	MS (M+1)
1087		
1088		
1089		
1090		
1091		
1092		
1093		
1094		
1095		

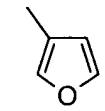
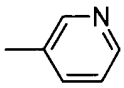
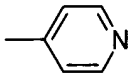
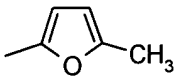
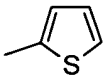
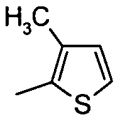
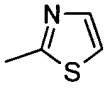
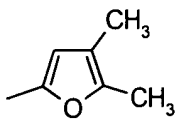
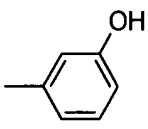
1096	
1097	
1098	
1099	
1100	
1101	
1102	
1103	
1104	
1105	

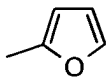
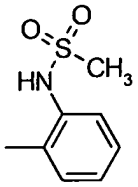
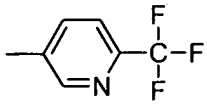
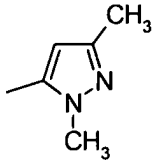
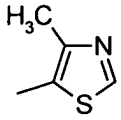
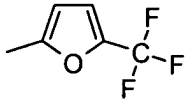
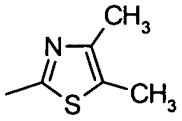
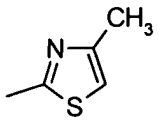
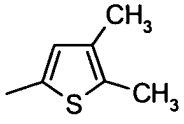
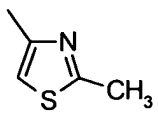
1106	
1107	
1108	
1109	
1110	
1111	
1112	
1113	
1114	
1115	

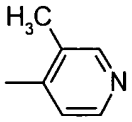
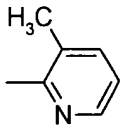
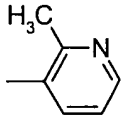
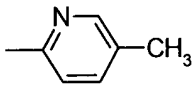
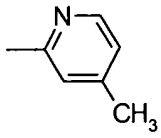
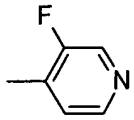
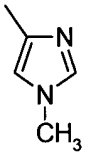
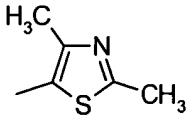
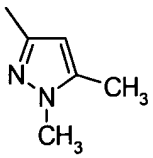
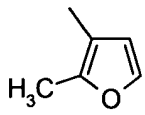
1116	
1117	
1118	
1119	
1120	
1121	
1122	
1123	
1124	
1125	
1126	

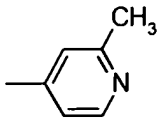
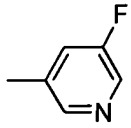
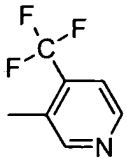
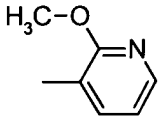
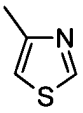
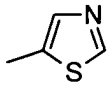
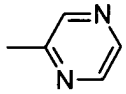
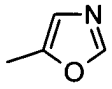
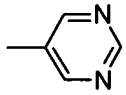
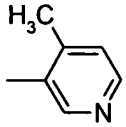
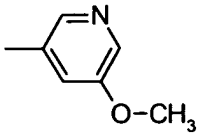
1127	
1128	
1129	
1130	
1131	
1132	
1133	
1134	

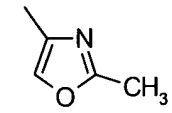
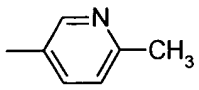
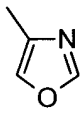
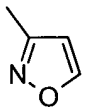
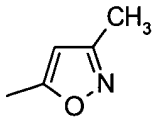
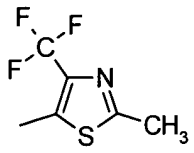
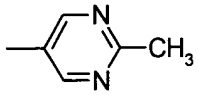
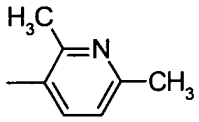


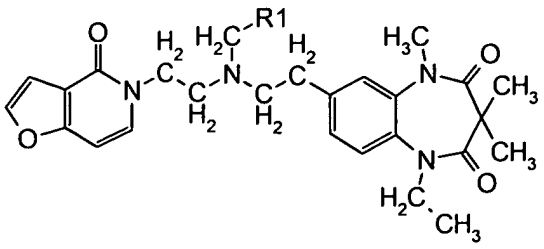
實施例號數	R1	MS (M+1)
1135		
1136		
1137		
1138		
1139		
1140		
1141		
1142		
1143		

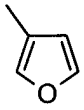
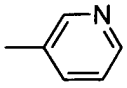
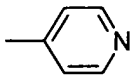
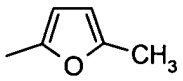
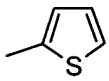
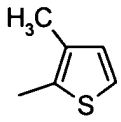
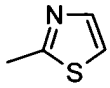
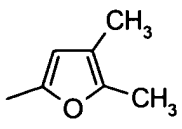
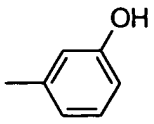
1144	
1145	
1146	
1147	
1148	
1149	
1150	
1151	
1152	
1153	

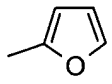
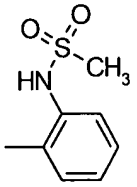
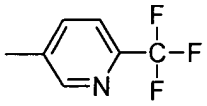
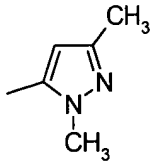
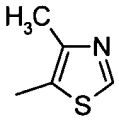
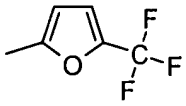
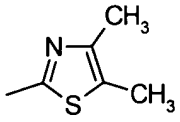
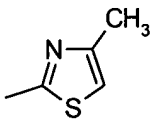
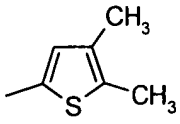
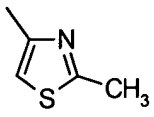
1154	
1155	
1156	
1157	
1158	
1159	
1160	
1161	
1162	
1163	

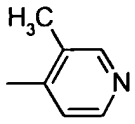
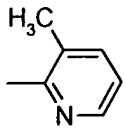
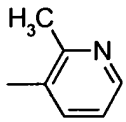
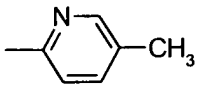
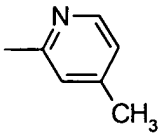
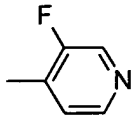
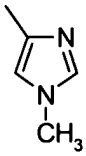
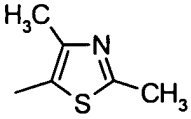
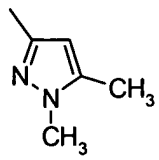
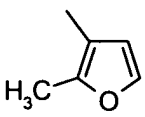
1164	
1165	
1166	
1167	
1168	
1169	
1170	
1171	
1172	
1173	
1174	

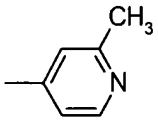
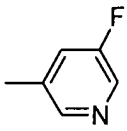
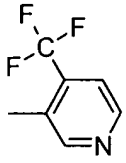
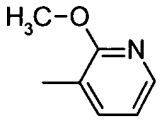
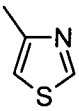
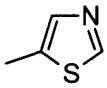
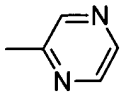
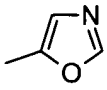
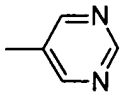
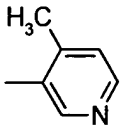
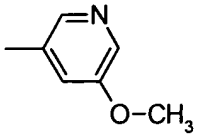
1175	
1176	
1177	
1178	
1179	
1180	
1181	
1182	

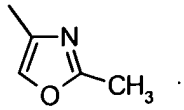
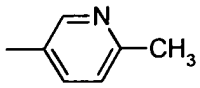
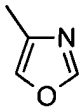
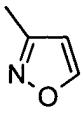
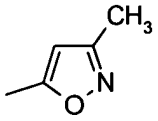
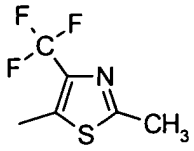
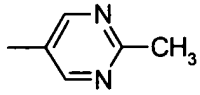
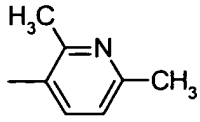


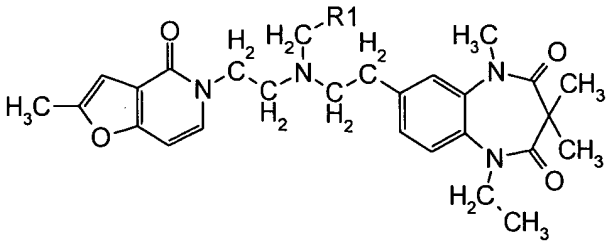
實施例號數	R1	MS (M+1)
1183		
1184		
1185		
1186		
1187		
1188		
1189		
1190		
1191		

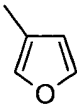
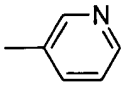
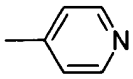
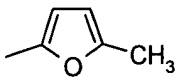
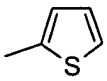
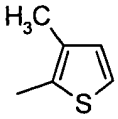
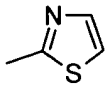
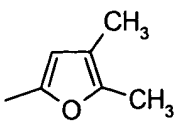
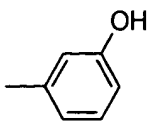
1192	
1193	
1194	
1195	
1196	
1197	
1198	
1199	
1200	
1201	

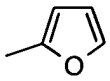
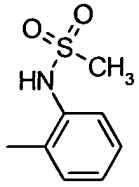
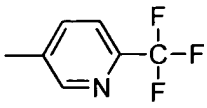
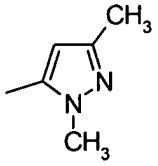
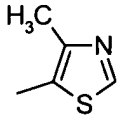
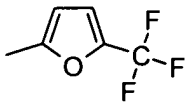
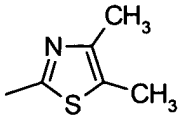
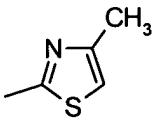
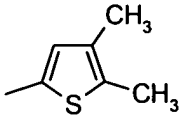
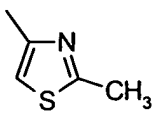
1202	
1203	
1204	
1205	
1206	
1207	
1208	
1209	
1210	
1211	

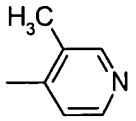
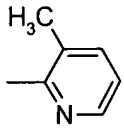
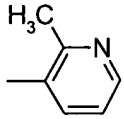
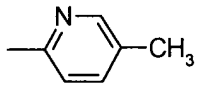
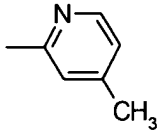
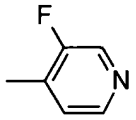
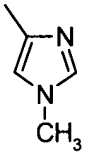
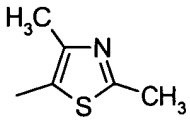
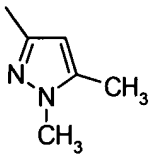
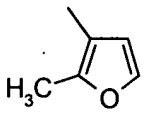
1212	
1213	
1214	
1215	
1216	
1217	
1218	
1219	
1220	
1221	
1222	

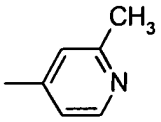
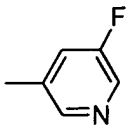
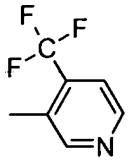
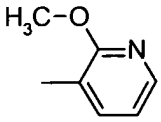
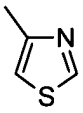
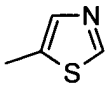
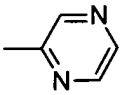
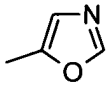
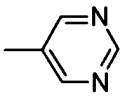
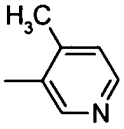
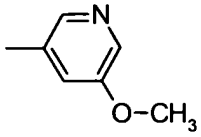
1223	
1224	
1225	
1226	
1227	
1228	
1229	
1230	

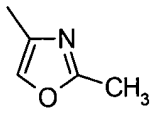
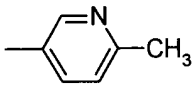
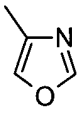
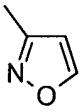
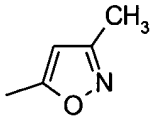
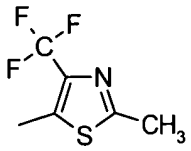
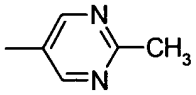
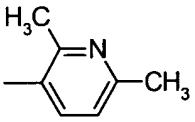


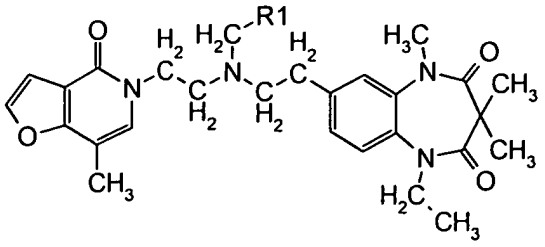
實施例號數	R1	MS (M+1)
1231		
1232		
1233		
1234		
1235		
1236		
1236		
1237		
1238		
1239		

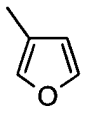
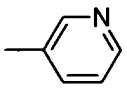
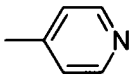
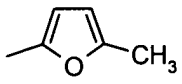
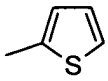
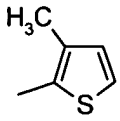
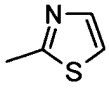
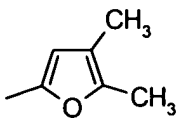
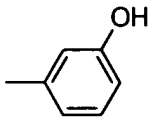
1240	
1241	
1242	
1243	
1244	
1245	
1246	
1247	
1248	
1249	

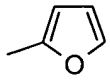
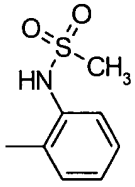
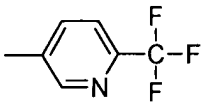
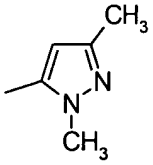
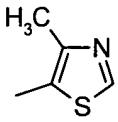
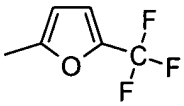
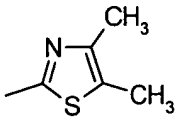
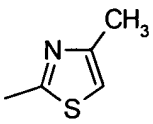
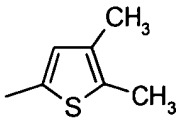
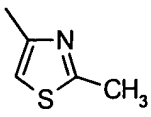
1250	
1251	
1252	
1253	
1254	
1255	
1256	
1257	
1258	
1259	

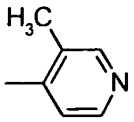
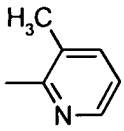
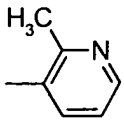
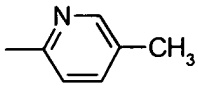
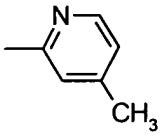
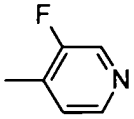
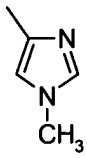
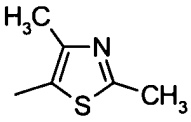
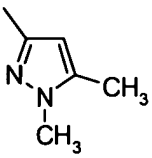
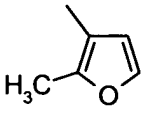
1260	
1261	
1262	
1263	
1264	
1265	
1266	
1267	
1268	
1269	
1270	

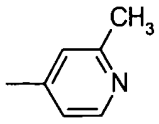
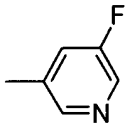
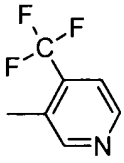
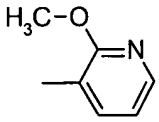
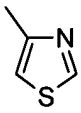
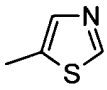
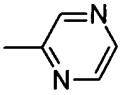
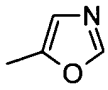
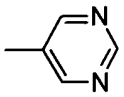
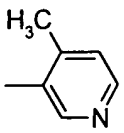
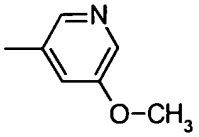
1271	
1272	
1273	
1274	
1275	
1276	
1277	
1278	

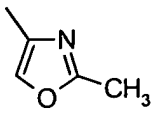
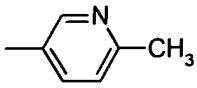
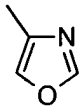
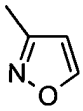
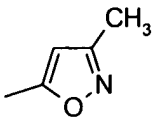
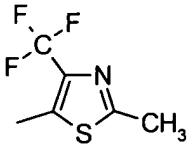
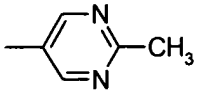
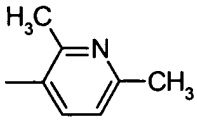


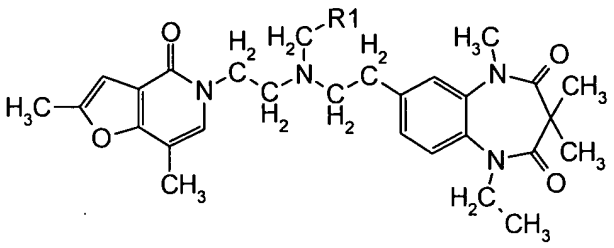
實施例號數	R1	MS (M+1)
1279		
1280		
1281		
1282		
1283		
1284		
1285		
1286		
1287		

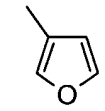
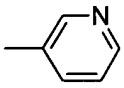
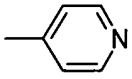
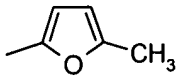
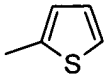
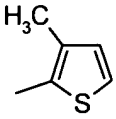
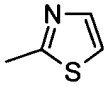
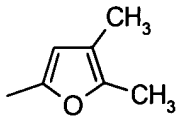
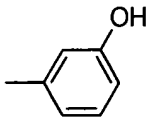
1288	
1289	
1290	
1291	
1292	
1293	
1294	
1295	
1296	
1297	

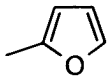
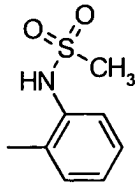
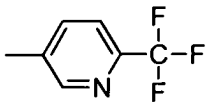
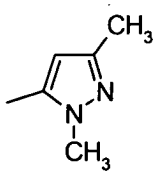
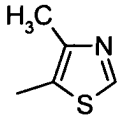
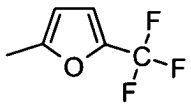
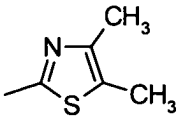
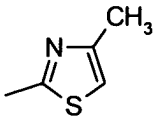
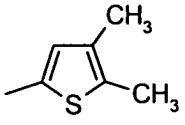
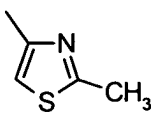
1298	
1299	
1300	
1301	
1302	
1303	
1304	
1305	
1306	
1307	

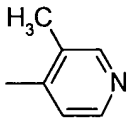
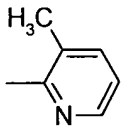
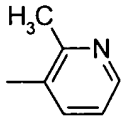
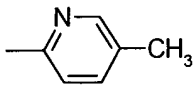
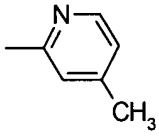
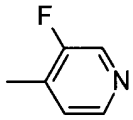
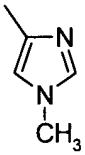
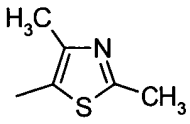
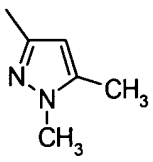
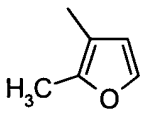
1308	
1309	
1310	
1311	
1312	
1313	
1314	
1315	
1316	
1317	
1318	

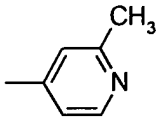
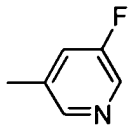
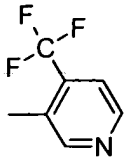
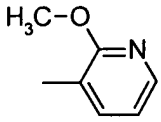
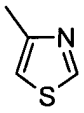
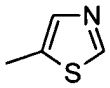
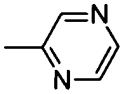
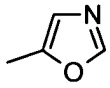
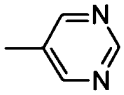
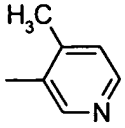
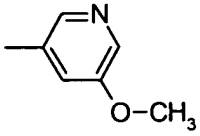
1319	
1320	
1321	
1322	
1323	
1324	
1325	
1326	

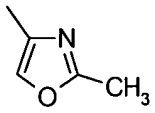
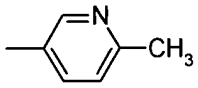
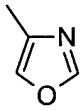
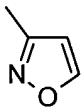
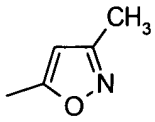
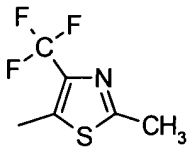
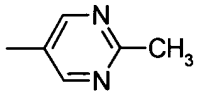
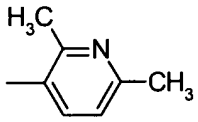


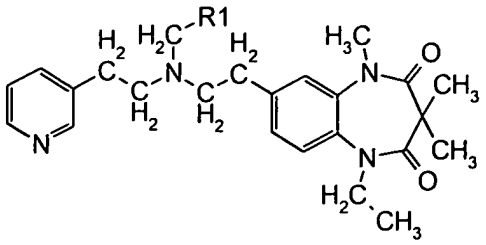
實施例號數	R1	MS (M+1)
1327		
1328		
1329		
1330		
1331		
1332		
1333		
1334		
1335		

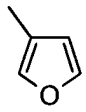
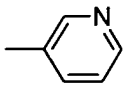
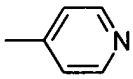
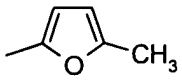
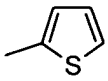
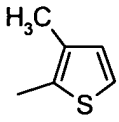
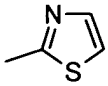
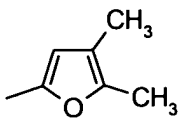
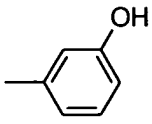
1336	
1337	
1338	
1339	
1340	
1341	
1342	
1343	
1344	
1345	

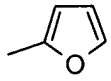
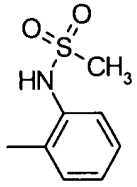
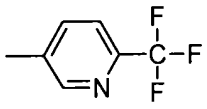
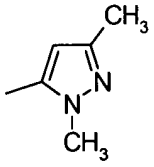
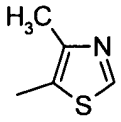
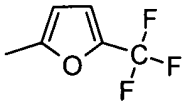
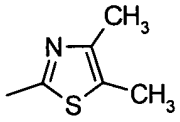
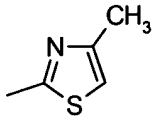
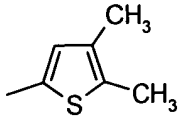
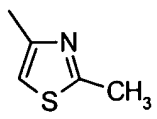
1346	
1347	
1348	
1349	
1350	
1351	
1352	
1353	
1354	
1355	

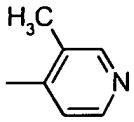
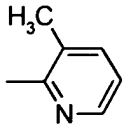
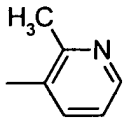
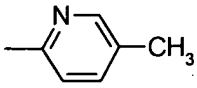
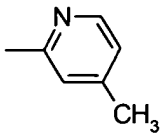
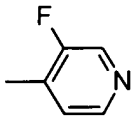
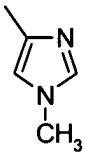
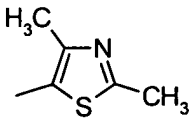
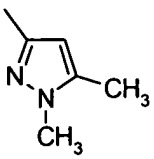
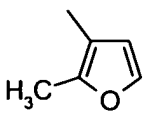
1356	
1357	
1358	
1359	
1360	
1361	
1362	
1363	
1364	
1365	
1366	

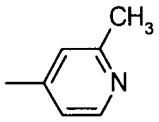
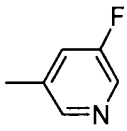
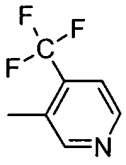
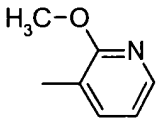
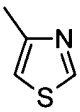
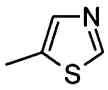
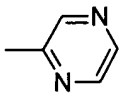
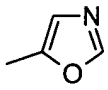
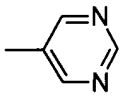
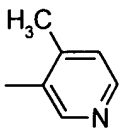
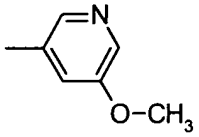
1367	
1368	
1369	
1370	
1371	
1372	
1373	
1374	

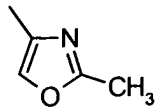
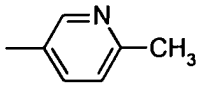
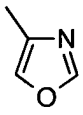
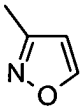
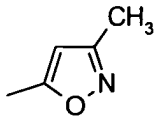
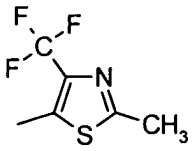
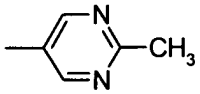
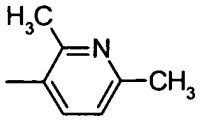


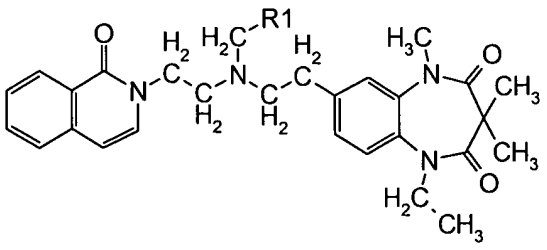
實施例號數	R1	MS (M+1)
1375		
1376		
1377		
1378		
1379		
1380		
1381		
1382		
1383		

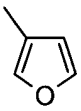
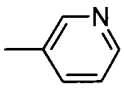
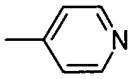
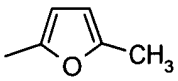
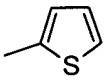
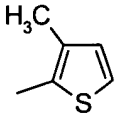
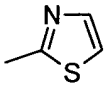
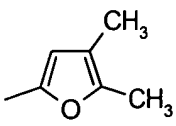
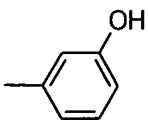
1384	
1385	
1386	
1387	
1388	
1389	
1390	
1391	
1392	
1393	

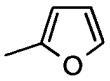
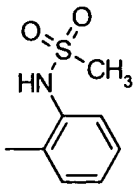
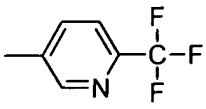
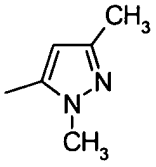
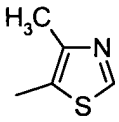
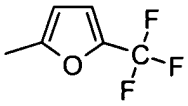
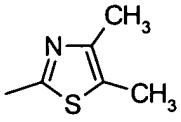
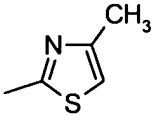
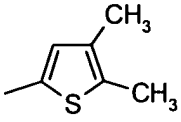
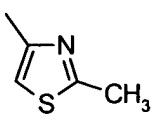
1394	
1395	
1396	
1397	
1398	
1399	
1400	
1401	
1402	
1403	

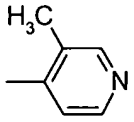
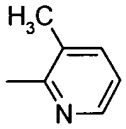
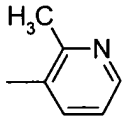
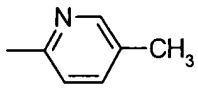
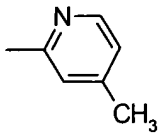
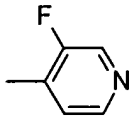
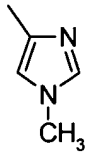
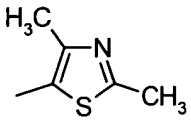
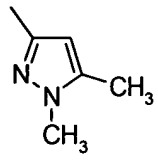
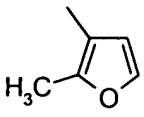
1404	
1405	
1406	
1407	
1408	
1409	
1410	
1411	
1412	
1413	
1414	

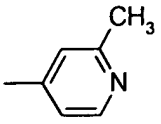
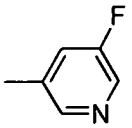
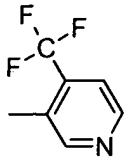
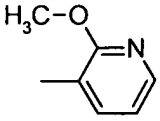
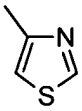
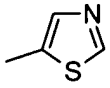
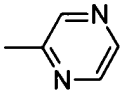
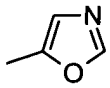
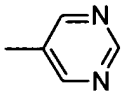
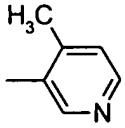
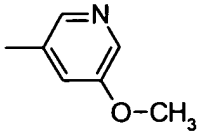
1415	
1416	
1417	
1418	
1419	
1420	
1421	
1422	

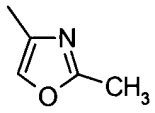
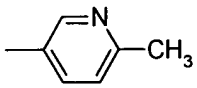
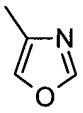
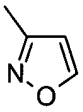
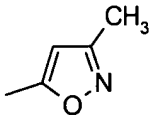
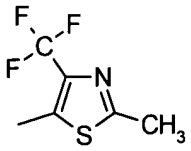
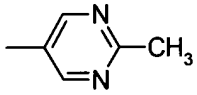
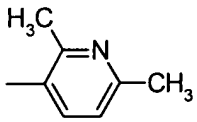


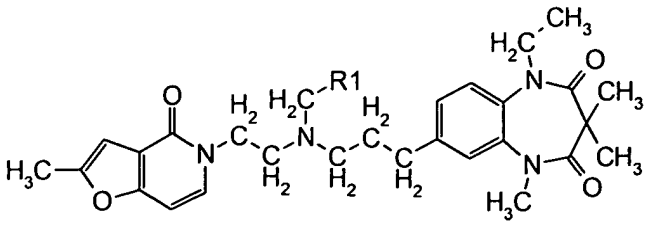
實施例號數	R1	MS (M+1)
1423		
1424		
1425		
1426		
1427		
1428		
1429		
1430		
1431		

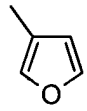
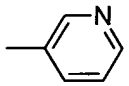
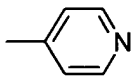
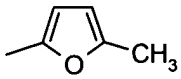
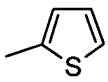
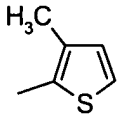
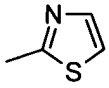
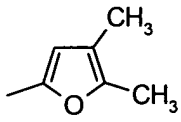
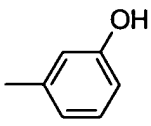
1432	
1433	
1434	
1435	
1436	
1437	
1438	
1439	
1440	
1441	

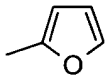
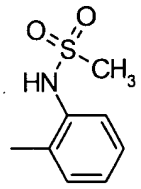
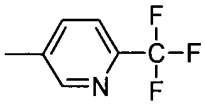
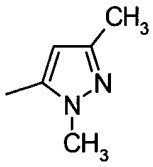
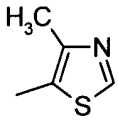
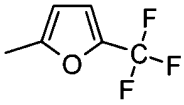
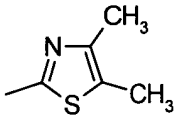
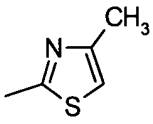
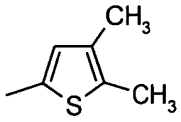
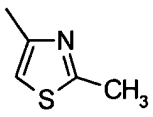
1442	
1443	
1444	
1445	
1446	
1447	
1448	
1449	
1450	
1451	

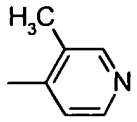
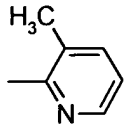
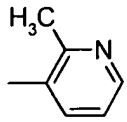
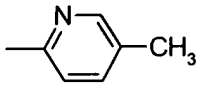
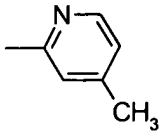
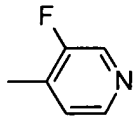
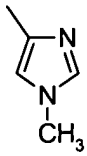
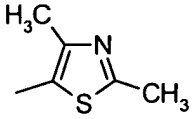
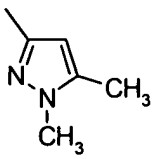
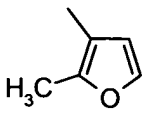
1452	
1453	
1454	
1455	
1456	
1457	
1458	
1459	
1460	
1461	
1462	

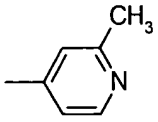
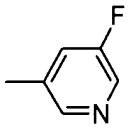
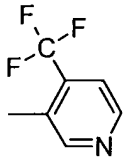
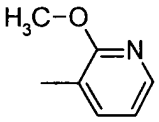
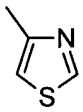
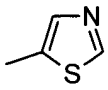
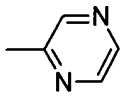
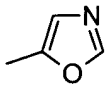
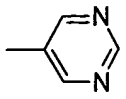
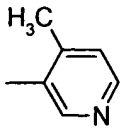
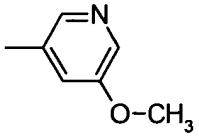
1463	
1464	
1465	
1466	
1467	
1468	
1469	
1470	

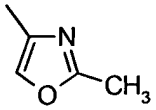
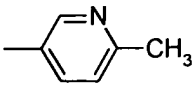
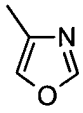
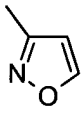
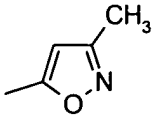
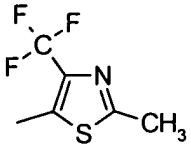
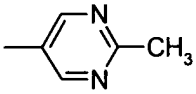
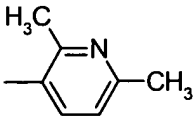


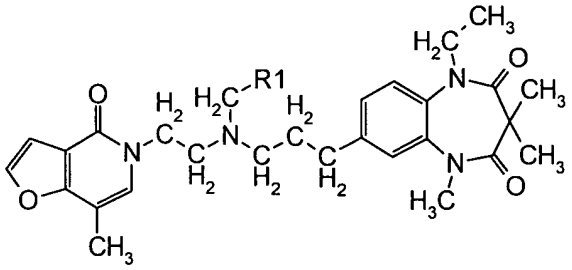
實施例號數	R1	MS (M+1)
1471		
1472		
1473		
1474		
1475		
1476		
1477		
1478		
1479		

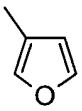
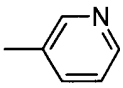
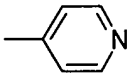
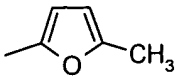
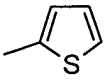
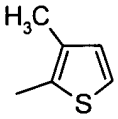
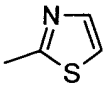
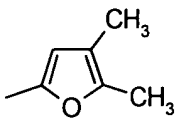
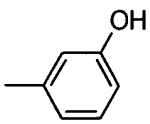
1480	
1481	
1482	
1483	
1484	
1485	
1486	
1487	
1488	
1489	

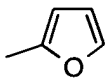
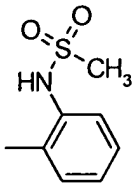
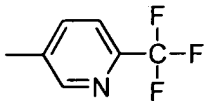
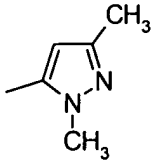
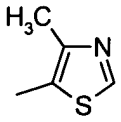
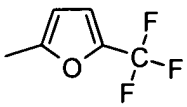
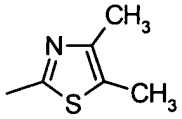
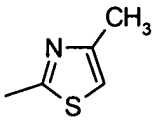
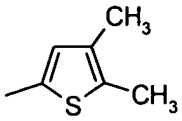
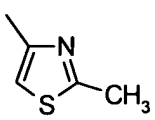
1490	
1491	
1492	
1493	
1494	
1495	
1496	
1497	
1498	
1499	

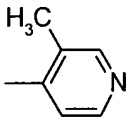
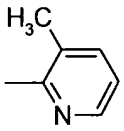
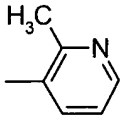
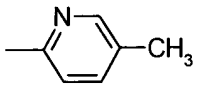
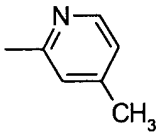
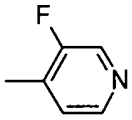
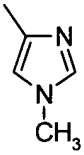
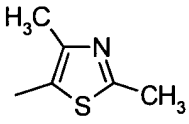
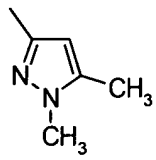
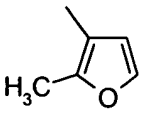
1500	
1501	
1502	
1503	
1504	
1505	
1506	
1507	
1508	
1509	
1510	

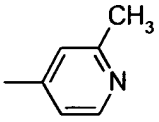
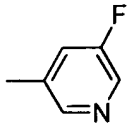
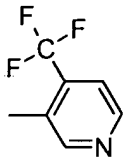
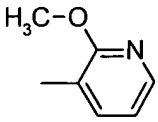
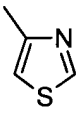
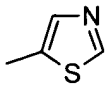
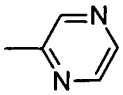
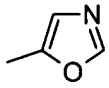
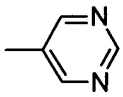
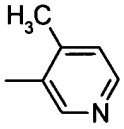
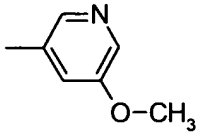
1511	
1512	
1513	
1514	
1515	
1516	
1517	
1518	

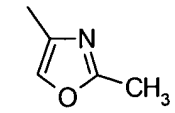
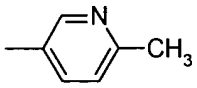
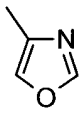
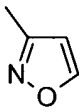
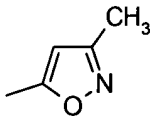
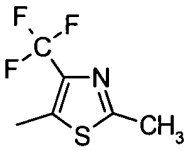
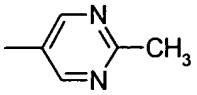
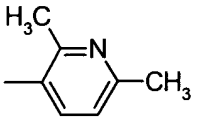


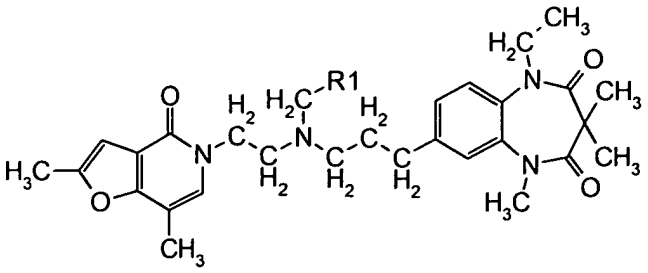
實施例號數	R1	MS (M+1)
1519		
1520		
1521		
1522		
1523		
1524		
1525		
1526		
1527		

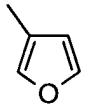
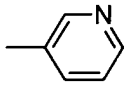
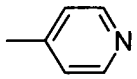
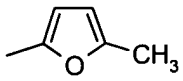
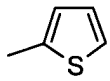
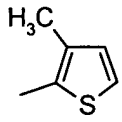
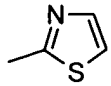
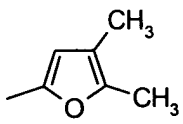
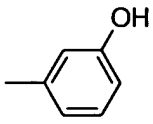
1528	
1529	
1530	
1531	
1532	
1533	
1534	
1535	
1536	
1537	

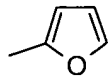
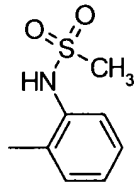
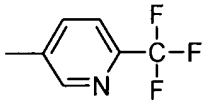
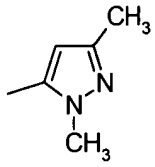
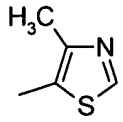
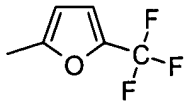
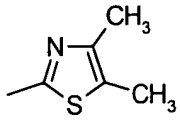
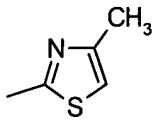
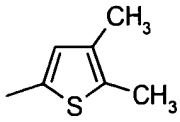
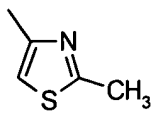
1538	
1539	
1540	
1541	
1542	
1543	
1544	
1545	
1546	
1547	

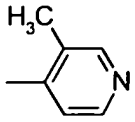
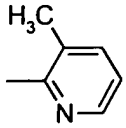
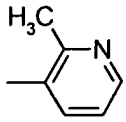
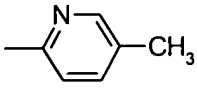
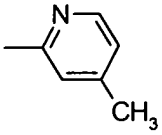
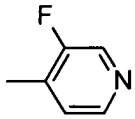
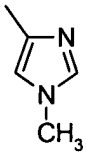
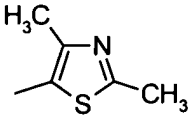
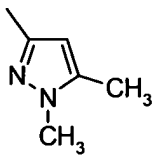
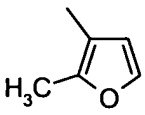
1548	
1549	
1550	
1551	
1552	
1553	
1554	
1555	
1556	
1557	
1558	

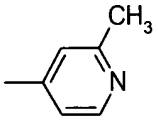
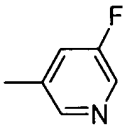
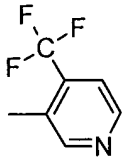
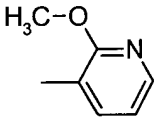
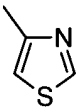
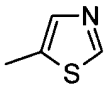
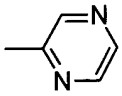
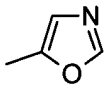
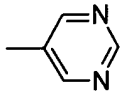
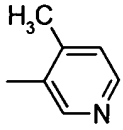
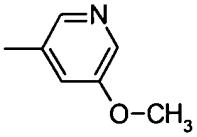
1559	
1560	
1561	
1562	
1563	
1564	
1565	
1566	

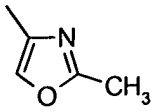
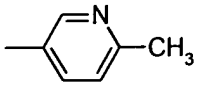
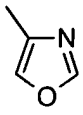
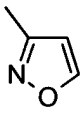
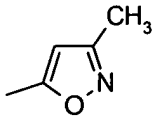
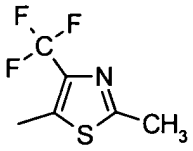
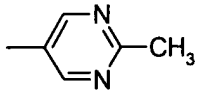
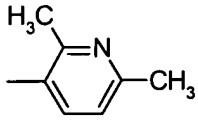


實施例號數	R1	MS (M+1)
1567		
1568		
1569		
1570		
1571		
1572		
1573		
1574		
1575		

1576	
1577	
1578	
1579	
1580	
1581	
1582	
1583	
1584	
1585	

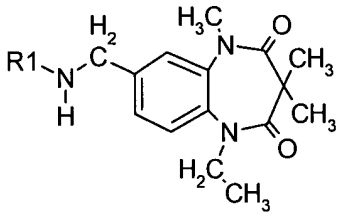
1586	
1587	
1588	
1589	
1590	
1591	
1592	
1593	
1594	
1595	

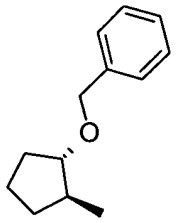
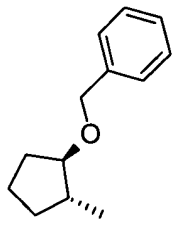
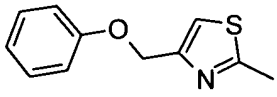
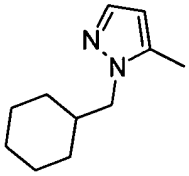
1596	
1597	
1598	
1599	
1600	
1601	
1602	
1603	
1604	
1605	
1606	

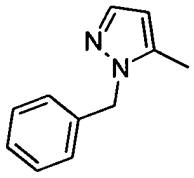
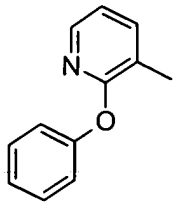
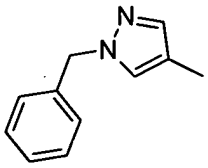
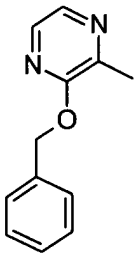
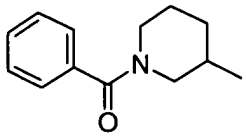
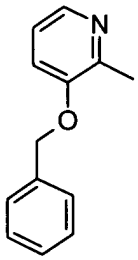
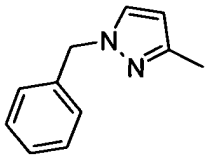
1607	
1608	
1609	
1610	
1611	
1612	
1613	
1614	

實施例 1615 至 1625

以下化合物係在與上述實施例中之相同方式下使用適當起始物質所獲得。



實施例號數	R1	MS(M+1)
1615		450
1616		450
1617		465
1618		438

1619		432
1620		445
1621		432
1622		460
1623		463
1624		459
1625		432

藥理試驗1

(1) 人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株之製造

穩定地表現人類 Kv1.5 通道之 CHO-K1 細胞株係以下列方式製備。

由一人類心臟 cDNA 庫(由 Stratagene 所生產)選殖之全長人類 Kv1.5 cDNA。所得人類 Kv1.5 序列係對應於 FASEB J. 5, 331-337 (1991)所述之序列。

所得人類 Kv1.5 cDNA 被插入至一編碼 CMV 啟動子及 G418 抗藥性標記之質體中以製造一 Kv1.5 表現載體。人類 Kv1.5 表現載體係藉脂染胺(lipofectamine)方法轉染進入 CHO-K1 細胞。該等細胞於含 10% FBS(由 Invitrogen Corp. 所生產)之 F-12 培養基(由 Invitrogen Corp.所生產)培養 3 或 4 天後，培養基以包括 1,000 μg/ml 之 G418(由 Invitrogen Corp.所生產)的含 FBS F-12 培養基置換，並分離單一群落。於單一群落中之 Kv1.5 通道表現量係藉 RT-PCR 以 mRNA 位準定量，然後藉由西方墨點法以蛋白質位準定量。最後，所表現之電流藉膜片鉗方法分析。每個細胞表現 200 pA 或以上電流之細胞株選用為通道表現性細胞株，用於藉由膜片鉗方法的活性測定。

(2) 表現人類GIRK1/4之CHO細胞株的製造

穩定地表現人類 GIRK1/4 通道之 CHO 細胞株係以下列方式製備。

由 HuH 細胞-及 HeLa 細胞衍生之 cDNA 庫中選殖全

長人類 GIRK1 cDNA。使用表 1 所示合成引子，藉 PCR 方法由人類心臟 cDNA 庫(由 Clontech Laboratories, Inc,所生產)擴增全長 GIRK4 cDNA，並且選殖入 pCR-Blunt(由 Invitrogen Corp.所生產)之 Eco-RI 限制酶位置或選殖入 pUC118(由 Takara Bio, Inc.所生產)之 HincII 位置。

表 1

引子	序列	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

所得人類GIRK1及GIRK4序列係對應至已知序列(NCBI資料庫：分別為GIRK1 (NM_002239)及GIRK4 (NM_000890))。將所得GIRK1及GIRK4 cDNA序列選殖入pCR-Blunt(得自Invitrogen Corp.)之Eco-RI限制酶位置或選殖入pUC118(得自Takara Bio, Inc.)之HincII位置。GIRK4表現載體係藉由插入pcDNA5/FRT之BamHI-XhoI位置所建構。GIRK1表現載體係藉由插入pcDNA3.1(+)或pCAG_neo之KpnI-XhoI位置所建構。藉由依據試劑隨附的操作方案使用脂染胺2000(由Invitrogen Corp.所生產)或使用電子感應法(「核染器套組-T(Nucleofector Kit-T」，由Amaxa所生產)，以人類GIRK1及GIRK4表現載體轉染FLP-IN-CHO細胞(由

Invitrogen Corp.所生產)。首先，將以GIRK4表現載體轉染之細胞在一具有5%二氧化碳之37°C培養箱內培養於補充有600 μg/ml潮黴素(hygromycin)之含10%血清之F12培養基(由Sigma所生產)中。然後以GIRK1表現載體轉染可表現GIRK4之細胞，且於含5%二氧化碳之37°C培養箱內培養於補充有350 μg/ml之G418及600 μg/ml潮黴素之含10%血清F12培養基中，以選出GIRK1/4表現性細胞株。約2週後觀察得到生長之細胞族群使用選殖環分離，並將所得單一群落增殖。由單一群落萃取RNA，並藉由一cDNA合成套組(由Invitrogen Corp.所生產)合成單股cDNA，且藉由即時PCR(Applied Biosystems, Ltd.)以mRNA位準定量表現量。最後，藉由下述膜片鉗方法分析所表現的電流。每個細胞表現500 pA或以上電流之細胞株被選出為通道表現性細胞株，用於藉由膜片鉗方法的活性測定。

(3) 藉由膜片鉗方法測定離子通道電流(人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株)

使用膜片鉗設定在室溫(20 至 26°C)下進行實驗。直徑 20 mm(流速：約 5 ml/min)之灌注室安裝在置於震動隔離桌的相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。將一經聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其上培養有人類 Kv1.5 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，由Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加去極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)及安裝有離子通道電流之

資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所生產)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)，將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

NaCl	140 mM,
KCl	40 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表

明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天門冬胺酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
MgATP	5 mM,
K_2肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(4) 藉由膜片鉗方法測量離子通道電流(人類GIRK1/4表現性CHO-K1細胞株)

在室溫(20°C 至 26°C)使用膜片鉗設定進行實驗。將一直徑 20 mm 之灌注室(流速：約 5 ml/min)安裝於放置在擺動隔離桌之相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。經以聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其上培養有人類 GIRK1/4 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加過極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或 EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)以及安裝有離子通道電流之資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所製造)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。

將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生

產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司。

NaCl	140 mM,
KCl	4 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天冬酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,

MgATP	5 mM,
K_2 肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(5) 人類Kv1.5電流之測量

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加去極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→+40 mV 0.2 秒→-40 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 Kv1.5 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加去極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加去極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於+40 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由+40 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合

物存在下之步階端電流)

(6) 人類GIRK1/4電流之測定

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加過極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→-120 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 GIRK1/4 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加過極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加過極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於-120 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由-120 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合物存在下之步階端電流)

(7) 對Kv1.5通道離子電流及GIRK1/4通道電流之抑制活性

的計算

依據下列非線性迴歸方程式，計算 Kv1.5 通道電流或 GIRK1/4 通道電流之 50%抑制之濃度(IC_{50} 值)：

相對電流=$1/(1+[\text{化合物濃度}]/IC_{50})^{nH}$

其中nH為希爾係數(Hill coefficient)。

表2顯示試驗結果。

表 2

試驗化合物	KV1.5 IC_{50} (μM)
實施例 10 之化合物	0.62
實施例 15 之化合物	0.81
實施例 16 之化合物	0.51
實施例 18 之化合物	0.60
實施例 35 之化合物	0.94
實施例 41 之化合物	6.30
實施例 42 之化合物	1.70
實施例 43 之化合物	0.32
實施例 48 之化合物	0.30
實施例 104 之化合物	1.4
實施例 317 之化合物	0.63
實施例 318 之化合物	2.9
實施例 330 之化合物	0.86

2. 第二發明

▪參考實施例 1

· 合成 6-羥基-2H-異喹啉-1-酮

一 1.0 M 三溴化硼/二氯甲烷溶液(8.5ml)在 0°C 被加至一 6-甲氧-2H-異喹啉-1-酮(1.0g)之二氯甲烷溶液(50ml)。該混合物在室溫下攪拌過夜。將水及甲醇加入至該反應液體，並且以一二氯甲烷/甲醇混合溶劑(二氯甲烷：甲醇 =10:1)進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，接著於減壓下濃縮至乾，藉此得到一淡黃色固體的標題化合物(0.4g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 6.37 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.22 (1H, br), 10.90 (1H, s)。

▪參考實施例 2

· 合成 6-羥基-1,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 2.87 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.13 (1H, s)。

▪參考實施例 3

· 合成 6-羥基-1,3-二甲基-1H-喹唑啉 e-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 3.29 (3H, s), 3.48 (3H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.76 (1H, s)。

▪參考實施例 4

· 合成 6-羥基-2-甲基-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 3.44 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

▪參考實施例 5

· 合成 6-羥基-2-甲基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.95 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.13 (3H, s), 3.57 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz)。

▪參考實施例 6

· 合成 2-甲基-1,1-二側氧基-2,3-二氫-1H-苯並[d]異噻唑-5-

醇

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.92 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz)。

▪參考實施例 7

· 合成 3-羥基-7,8-二氫-6H-5-噻-8-吖苯並環庚烯-9-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (CD_3OD), δ ppm: 3.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.21-3.40 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

▪參考實施例 8

· 合成 3-羥基-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 3.70 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.17-7.28 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, d-d, J = 1.3, 7.5Hz), 9.46 (1H, br-s)。

▪參考實施例 9

· 合成 7-(3-碘丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將 7-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(2.5g)及碘化鈉(3.0g)加至 30ml 的乙腈。該混合物在回流加熱下攪拌 18 小時。冷卻至室溫之後，將水加入該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮，以得到一淡棕色粉末的標題化合物(2.4g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.29-2.37 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.69 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 7.45-7.58 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.4 Hz)。

▪參考實施例 10

· 合成 6-(5-溴戊氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將氫化鈉(60%於油中，440mg)懸浮於 DMF(20ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度加入 6-(5-溴戊氧基)-1H-喹啉-2-酮(3.1g)，並在 0°C 攪拌該混合物一小時。加入碘甲烷(1.9ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 4:1 → 1:1)純化殘留物。在減壓下將純化產物濃縮至乾，以得到一黃色粉末的標題化合物(2.68g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.53-1.70 (2H, m), 1.81-1.97 (4H, m), 3.45 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 4.00-4.04 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 11

· 合成 6-(8-溴辛氧基)-2-甲氧喹啉

將氫化鈉(60%於油中，40mg)懸浮於 DMF(2ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度加入 6-羥基-2-甲氧喹啉(171mg)，並在 0°C 攪拌該混合物一小時。加入 1,8-二溴辛烷(0.37ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 10:1)純化殘留物。在減壓下將純化產物濃縮至乾，以得到一白色粉末的標題化合物(225mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.37-1.51 (8H, m), 1.81-1.89 (4H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.04 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (1H, d J = 8.8 Hz)。

▪參考實施例 12

· 合成 6-(5-溴戊氧基)-2-甲氧喹啉

標題化合物之合成係在與參考實施例 11 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.61-1.66 (2H, m), 1.821-1.96 (4H, m), 3.45 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47 (3H, s), 4.00-4.04 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.17 (1H,

dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 13

· 合成 5-(3-碘丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 9 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.30-2.44 (2H, m), 3.42 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.6, 8.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 9.7 Hz)。

▪參考實施例 14

· 合成 8-(3-碘丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 9 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.32-2.40 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.08 - 7.17 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.4 Hz)。

▪參考實施例 15

· 合成(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-4-基甲基-胺

將 4-吡啶甲醛(5.36g)及 3-(2-胺乙基)吡啶(6.5ml)加至 100ml 的甲醇。在室溫攪拌該混合物 7 小時。將該混合物

冷卻至 0°C，並加入硼氫化鈉(2.8g)。更在 0°C 攪拌該混合物一小時。將水加至該反應混合物，並在減壓下將甲醇蒸餾掉。使用二氯甲烷萃取殘留物。以飽和鹽水清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 95:5 → 85:5)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(10.03g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.79-2.98 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 6.7, 1.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.51-8.57 (2H, m)。

▪參考實施例 16

· 合成(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-4-基甲基-[3-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙基]-胺

將碘化鈉(1.5g)加至一 2-(3-溴丙氧基)四氫哌喃(0.85ml)之 DMF 溶液(20ml)。在 70°C 攪拌該混合物 7 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-4-基甲基-胺(1.28g)及 N-乙基二異丙基胺(1.3ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。以水、然後再以飽和鹽水清洗有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 20:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(236mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.40-1.90 (7H, m), 2.51-2.83 (6H, m), 3.29-3.44 (1H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.69-3.90 (2H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 8.38-8.53 (4H, m)。

▪參考實施例 17

· 合成 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙-1-醇

將一 2N-氯化氫甲醇溶液(1.2ml)加至一(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氫哌喃-2-基氧基)丙基]胺(236mg)之甲醇溶液(4ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。加入一 2N-氯化氫甲醇溶液(0.5ml)，並且該混合物更在 50°C 再攪拌 3 小時。將三乙基胺(0.64ml)加至該反應混合物，並在減壓下濃縮該混合物。藉由鹼性矽膠管柱層析法(二氯甲烷)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一橙色油狀物的標題化合物(186.3mg)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.66-1.88 (2H, m), 2.59-2.77 (4H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.68-3.84 (3H, m), 7.11-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, s), 8.43-8.47 (1H, m), 8.50-8.60 (2H, m)。

▪參考實施例 18

· 合成(3-氯丙基)-(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺

將(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-4-基甲基-胺(210mg)及 N-乙基二異丙基胺(0.34ml)加至一 1-氯-3-碘丙烷(0.16ml)

之 DMF 溶液(2ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。以水、然後再以飽和鹽水清洗有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 20:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(74mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.82-1.99 (2H, m), 2.61-2.82 (6H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.61 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.36-7.49 (1H, m), 8.38-8.56 (4H, m)。

▪參考實施例 19

· 合成 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

在 0°C 將 2-硝基苯磺醯基氯化物(11.64g)加至一 3-(2-胺乙基)吡啶(6.11g)及三乙基胺(9ml)之二氯甲烷溶液(100ml)。在室溫攪拌該混合物 2 小時。將水加至該反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。將殘留物自醋酸乙酯再結晶，以得到一黃色粉末的標題化合物(5.06g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 2.76 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 7.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.8-8.0 (4H, m), 8.19 (1H, brs), 8.3-8.4 (2H, m)。

▪參考實施例 20

· 合成(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺

標題化合物之合成係在與參考實施例 15 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 0.95-1.95 (1H, br-s), 2.30 (3H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 2.91-3.02 (2H, m), 3.78 (2H, s), 7.06-7.30 (5H, m), 7.53 (1H, br-d, J = 7.5Hz), 8.41-8.53 (2H, m)。

▪參考實施例 21

· 合成 6-(3-氯丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將碳酸鉀(0.829g)溶解於乙腈(10ml)及水(10ml)中，並加入 6-羥基-2-甲氧喹啉(0.875g)及 1-氯-3-溴丙烷(1.48ml)，並在回流加熱下攪拌該混合物 4 小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將水加入該殘留物，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯 = 1:1)。將純化產物在減壓下濃縮至乾，以得到一白色粉末的標題化合物(1.107g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.18-2.35 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.78 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 22

· 合成 6-(3-胺基丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將水合肼(6.54 ml)加至一 2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]異吲哚-1,3-二酮(16.28 g)之乙醇溶液(250 ml)，並在回流加熱下攪拌該混合物 2 小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將一 1N-氫氧化鈉水溶液加至該殘留物，並攪拌 30 分鐘，並且進行以二氯甲烷萃取。順序以水及一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層。以無水硫酸鎂乾燥該有機層，並於減壓下濃縮，以得到一無色油狀物的標題化合物(8.04g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.89-2.06 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.71 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 23

· 合成 6-(2-碘乙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 9 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 3.45 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 24

· 合成 6-(2-胺基乙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 22 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 3.13 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.71 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 25

· 合成 2-硝基-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與參考實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.42-1.99 (4H, m), 2.13-2.35 (2H, m), 2.43-2.69 (4H, m), 3.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.39-3.54 (1H, m), 4.52 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 4.8 Hz), 7.63-7.70 (1H, m), 7.70-7.79 (2H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.91-8.98 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

▪參考實施例 26

· 合成 6-(4-胺基丁氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 22 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.58-1.72 (2H, m), 1.81-1.98 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.71 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.3

Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

▪參考實施例 27

· 合成 6-(3-碘丙氧基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 9 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.16-2.32 (2H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.33 (3H, s), 3.31-3.45 (2H, m), 4.02 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

▪參考實施例 28

· 合成 N-(3-咪唑-1-基-丙基)-2-硝苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與參考實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.71-1.95 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.83-7.92 (2H, m), 7.92-8.02 (2H, m), 8.16 (1H, s)。

▪參考實施例 30

· 合成 N-(3-氯丙基)-N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)

胺

標題化合物之合成係在與參考實施例 18 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.78-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.60-2.79 (6H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.58 (2H, s), 7.08-7.24 (5H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz)。

▪參考實施例 31

· 合成 6-(3-碘丙氧基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 9 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.19-2.35 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.37 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.50-3.62 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.98 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz)。

▪參考實施例 32

· 合成 2-羥基-7,8-二氫-6H-5-噻-8-吖-苯並環庚烯-9-酮

標題化合物之合成係在與參考實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CD3OD) δ ppm: 3.06 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.26 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

▪實施例 1

· 合成 1-甲基-6-{5-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

將碳酸鉀(360mg)及(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺(591mg)加至一 6-(5-溴戊基氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(650mg)之 DMF 溶液(6.5ml)。在 60°C 攪拌該混合物 8 小時。將冰水加至該混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。以水、然後再以飽和鹽水清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：醋酸乙酯：甲醇：氨水 = 70:20:10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(1.0ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(20ml)，其在室溫攪拌。在減壓下濃縮該液體至乾，以得到一淡黃色非晶形固體的標題化合物(270mg)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.32-1.50 (2H, m), 1.65-1.99 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.92-3.21 (2H, m), 3.21-3.50 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.88-4.09 (2H, m), 4.30-4.52 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.4Hz), 7.05-7.35 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.6Hz), 7.89-8.01 (1H, m), 8.40 (1H, br-d, J = 7.8Hz), 8.79 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.89 (1H, s)。

▪實施例 2

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊

基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

將 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺(308mg)及碳酸鉀(276mg)加至一 6-(5-溴戊基氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(348mg)之 DMF 溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物 2 小時。將冰水倒至該混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以水清洗、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯 → 醋酸乙酯：甲醇 = 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一黃色非晶形固體的標題化合物(535mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.4-1.9 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.71 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.4-7.7 (5H, m), 7.9-8.1 (1H, m), 8.40 (1H, d, J =1.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 4.8 Hz)。

▪實施例 3

· 合成 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

將氫氧化鋰(102mg)及硫代乙醇酸(0.141ml)加至一 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺(535mg)之 DMF 溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將冰水倒至該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以水清洗、以無水硫酸鈉乾

燥，並在減壓下濃縮。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(1.0ml)及醋酸乙酯加至該殘留物。在室溫攪拌該混合物。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗、並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(108mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.0-4.8 (1H, br), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.94 (1H, s), 9.36 (1H, brs)。

▪實施例 4

· 合成 1-甲基-6-[5-((2-甲基苄基)-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將甲烷磺醯基氯化物(0.59ml)加至一 6-{5-[(2-羥基乙基)-(2-甲基苄基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(2.83g)及 N-乙基二異丙基胺(1.81ml)之二氯甲烷溶液(30ml)。在室溫攪拌該混合物一小時。將水加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘留物溶解於乙腈(50ml)中。加入碘化鈉(1.56g)、3-(哌啶-4-基氧基甲基)吡啶(1.46g)及 N-乙基二異丙基胺(3.61ml)，並在 60°C 攪拌該混合物 3 小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將水加入殘留物，接著使用二氯

甲烷萃取。以水、然後再以飽和鹽水清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：醋酸乙酯：甲醇：氨水 = 70:20:10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(0.41ml)加至該殘留物之醋酸乙酯異丙基醇溶液。在室溫攪拌該混合物。在減壓下濃縮該液體至乾，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(2.41g)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-2.3 (8H, m), 2.46 (3H, s), 3.0-3.9 (11H, m), 3.60 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.46 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.2-7.4 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 5.7 Hz, 8.0 Hz), 8.5-8.6 (1H, br), 8.85 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.94 (1H, brs), 10.2-11.8 (2H, br)。

▪實施例 5

· 合成 6-{5-[環己基甲基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

將三乙基胺(0.15ml)加至一 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽(219mg)之 1,2-二氯乙烷溶液(2.5ml)。在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。加入環己烷羧醛(Cyclohexane carboxaldehyde)(0.073ml)及三乙醯氧硼氫化鈉(159mg)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將一飽和碳酸氫鈉水溶液加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷

萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由NH矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(1.0ml)加至該殘留物之乙醇溶液(20ml)，其在室溫攪拌。在減壓下濃縮該反應混合物並將醋酸乙酯加至殘留物。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一淡黃色粉末的標題化合物(100mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0.8-1.4 (6H, m), 1.5-2.0 (11H, m), 2.9-3.6 (8H, m), 3.59 (3H, s), 4.0-4.5 (1H, br), 4.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 8.1 Hz), 8.53 (1H, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.95 (1H, s), 10.4 (1H, brs)。

▪實施例 6

· 合成 6-{5-[(2,6-二氯苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 3.0-3.7 (8H, m), 3.58 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.0-5.0 (1H, br), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz),

7.4-7.7 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.8-8.0 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.02 (1H, s), 9.9-10.2 (1H, br)。

▪實施例 7

· 合成 6-{5-[異丁基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

▪實施例 8

· 合成 6-{5-[環己基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

▪實施例 9

· 合成 6-{5-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.3-4.6 (2H, m), 4.0-4.5 (1H, br), 6.61 (1H, d, J = 9.5

Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.6 -7.8 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, s), 11.22 (1H, brs)。

▪實施例 10

· 合成 1-甲基-6-{5-[(2-吡啶-3-基乙基)-o-甲苯基胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

將 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮(183mg)、2-溴甲苯(0.072ml)、醋酸鈀(II)(5.6mg)、三-三級丁基膦四氟硼酸(8mg)及 t-丁氧化鈉(0.19ml)加至甲苯(1ml)。於氮氣環圍下在回流下加熱該混合物 8 小時。反應之後，藉由矽藻土過濾自反應混合物移除沈澱。加入水，接著使用二氯甲烷萃取。以水、然後以飽和鹽水清洗有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯 → 醋酸乙酯：甲醇 =20:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物(93mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.2-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.7-3.5 (6H, m), 3.59 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.0-5.0 (2H, br), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.7-8.8 (2H, m)。

▪實施例 11

· 合成 1-甲基-6-{5-[(3-苯基丙基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.0-3.5 (8H, m), 3.59 (3H, s), 3.8-4.2 (3H, m), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.1-7.4 (7H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 8.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.92 (1H, s), 11.04 (1H, brs)。

▪實施例 12

· 合成 4-{[[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸 甲酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.5 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.3-4.6 (2H, m), 4.5-5.5 (1H, br), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.79 (1H, d, J =

5.5 Hz), 8.88 (1H, s), 11.50 (1H, brs)。

▪實施例 13

· 合成 4-{[[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸

將 1N-氫氧化鈉水溶液(0.72ml)加至一 4-{[[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(153mg)之甲醇溶液(2ml)。在 50°C 攪拌該混合物 3 小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將水加至殘留物，並加入醋酸中和。使用二氯甲烷萃取該混合物。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。將二異丙醚加至殘留物。藉由過濾分離所產生之不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(115mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.1-8.3 (2H, m), 12.5-13.0 (1H, br)。

▪實施例 14

· 合成 1-甲基-6-{5-[(2-甲基苄基)吡啶-3-基甲胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.9-4.1 (2H, m), 4.2-5.7 (5H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.9 Hz), 8.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.91 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.21 (1H, s), 11.64 (1H, brs)。

▪實施例 15

· 合成 1-甲基-6-{5-[(3-苯基丙基)吡啶-3-基甲胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.9-3.2 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.0-5.0 (3H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.1-7.4 (7H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.9-8.1 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.92 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.18 (1H, s), 11.71 (1H, brs)。

▪實施例 16

· 合成 6-[5-(雙{吡啶-3-基甲基}胺基)戊基氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將吡啶-3-甲醛(0.076ml)加至一 1-甲基-6-{5-[(吡啶

-3-基甲基)-胺基]-戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮(237mg)之 1,2-二氯乙烷溶液(3ml)。在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將三乙醯氧硼氫化鈉(0.23g)加至該混合物，並在室溫攪拌該混合物 3 天。將一飽和碳酸氫鈉水溶液加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷= 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物(247mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.3-1.8 (6H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58 (4H, s), 3.71 (3H, s), 3.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 8.49 (2H, dd, J= 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.57 (2H, d, J = 1.7 Hz)。

▪實施例 17

· 合成 1-甲基-6-{5-[(2-甲基苄基)吡啶-3-基胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-1.9 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.45 (2H, t, J =7.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.46 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.0-7.3 (6H, m), 7.29 (1H, d, J =

9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J =9.5 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

▪實施例 18

· 合成 1-甲基-6-{5-[(3-苯基丙基)吡啶-3-基胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.2-3.4 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.8-6.9 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 8.6 Hz), 7.1-7.4 (7H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

▪實施例 19

· 合成 1-甲基-6-{5-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0.80-2.02 (6H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.36-3.52 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 4.82 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz),

7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 5.7 Hz), 8.53 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.88 (1H, s), 9.04 (2H, d, J = 6.3 Hz)。

▪實施例 20

· 合成 1-甲基-6-{2-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 讦: 2.78-2.91 (4H, m), 3.00 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.04 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.42-8.53 (4H, m)。

▪實施例 21

· 合成 1-甲基-6-{2-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.79-2.91 (4H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.70 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.05 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11-7.20 (4H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.43-8.49 (4H, m)。

▪實施例 22

·合成 1-甲基-6-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.86-2.19 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.71-5.00 (8H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.80-7.94 (1H, m), 8.02-8.12 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.73-8.83 (3H, m), 8.93 (1H, s)。

▪實施例 23

· 合成 1-甲基-6-[4-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲胺基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.61-1.98 (4H, m), 2.60-3.00 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.23-5.11 (6H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.89-8.00 (1H, m), 8.11-8.26 (2H, m), 8.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.88 (2H, d, J = 6.4 Hz), 9.02 (1H, s)。

▪實施例 24

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.88-1.96 (2H, m), 2.68-2.81 (6H, m), 3.66 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09-7.16 (4H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.41-8.46 (4H, m)。

▪實施例 25

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.85-1.91 (2H, m), 2.60-2.88 (10H, m), 3.33 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.64-6.71 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 8.40-8.52 (3H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.2 Hz)。

▪實施例 26

· 合成(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(喹啉-6-基氧基)

丙基]胺

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.93-2.02 (2H, m), 2.71-2.80 (6H, m), 3.66 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.989 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.98-8.06 (2H, m), 8.43-8.45 (4H, m), 8.77-8.78 (1H, m)。

▪實施例 27

· 合成 1-甲基-5-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺(128mg)及 N-乙基二異丙基胺(0.13ml)加至一 5-(3-碘丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(172mg)之 DMF 溶液(5ml)。在 60°C 攪拌該混合物 3.5 小時。將該反應混合物加至冰水，接著使用醋酸乙酯萃取。以水、然後再以飽和鹽水清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1 → 1:1)純化殘留物。

在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液加至該殘留物之醋酸乙酯溶液，其在室溫攪拌。藉由過濾分離所產生的不溶物並乾燥，以得到一白色粉末的標題化合物(21mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.26-2.54 (2H, m), 3.00-5.29 (10H, m), 3.60 (3H, s), 6.56 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.83 (1H, d, J

= 8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51-7.60 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.24-8.40 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.95 (1H, s)。

▪實施例 28

· 合成 1-甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.14-2.43 (2H, m), 2.88-4.95 (10H, m), 3.59 (3H, s), 6.44 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.07-8.24 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.86 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.90 (1H, s)。

▪實施例 29

· 合成 1-甲基-8-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.30-2.55 (2H, m), 3.25-3.60 (6H, m), 3.77 (3H, s), 4.09-4.29 (2H, m), 4.54-5.00 (2H, m),

6.60 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 8.32-8.46 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.91-9.02 (3H, m)。

▪實施例 30

· 合成 6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 27 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.18-2.40 (2H, m), 3.15-3.56 (6H, m), 3.95-4.16 (2H, m), 4.59-4.87 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 8.31-8.44 (2H, m), 8.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.93-9.03 (3H, m)。

▪實施例 31

· 合成 1-甲基-4-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將三苯基膦(102mg)及二乙基偶氮二羧酸(68mg)加至一 4-羥基-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(63mg)及 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙-1-醇(81.4mg)之四氫呋喃(THF)溶液(5ml)。攪拌該混合物過夜。反應混合物於減壓下濃縮之

後，藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇 = 20:1 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.29ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液，其在室溫攪拌 30 分鐘。藉由過濾分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(126.8mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.29-2.56 (2H, m), 3.11-3.61 (6H, m), 3.56 (3H, s), 4.11-4.30 (2H, m), 4.50-4.94 (2H, m), 6.03 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.76 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.21-8.34 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.94 (1H, s)。

▪實施例 32

· 合成 6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

將三苯基膦(51mg)及二-三級丁基偶氮二羧酸(45mg)加至一 6-羥基-2H-異喹啉-1-酮(29mg)及 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙-1-醇(40mg)之四氫呋喃(THF)溶液(1.5ml)。攪拌該混合物過夜。反應混合物於減壓下濃縮之後，藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.06ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液，其在室溫攪拌 30 分鐘。藉由過濾分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(31.4mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.14-2.45 (2H, m), 2.91-3.78 (6H, m), 4.08-4.25 (2H, m), 4.37-4.81 (2H, m), 6.46 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 7.99-8.14 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.78 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.83 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.87 (1H, s), 10.98-11.17 (1H, m)。

▪實施例 33

· 合成 2-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.09-2.41 (2H, m), 2.85-3.44 (6H, m), 3.47 (3H, s), 4.08-4.26 (2H, m), 4.26-4.66 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 5.3 Hz), 7.81-7.92 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.11-8.19 (1H, m), 8.67 (1H, dd, J = 5.3, 1.2 Hz), 8.69-8.76 (3H, m)。

▪實施例 34

· 合成 1,3-二甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.08-2.38 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.08-3.56 (6H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.42-4.85 (2H, m), 6.73 (1H, br-s), 6.70-6.90 (2H, m), 7.98 (1H, d-d, J = 5.5, 8.1Hz), 8.04-8.28 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.81-8.98 (3H, m)。

▪實施例 35

· 合成 6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.13-2.40 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.10-3.57 (8H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.55-4.81 (2H, m), 6.74-6.88 (2H, m), 7.66-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d-d, J = 5.0, 8.0Hz), 8.19-8.40 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.0Hz), 8.85-9.00 (3H, m)。

▪實施例 36

· 合成 5-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-2,3-二氫-異吲哚-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.15-2.43 (2H, m), 3.00-3.58 (6H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.44-4.83 (2H, m), 6.96 (1H, d-d, J = 1.9, 8.3Hz), 7.07 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.92-8.05 (1H, m), 8.10-8.40 (3H, m), 8.41-8.55 (1H, m), 8.78-9.00 (4H, m)。

▪實施例 37

· 合成 N-乙基-4-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

將 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(WSC)(95mg)及 1-羥基苯並三唑(HOBt)(66mg)加至一 4-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}苯甲酸(149mg)、乙基胺鹽酸鹽(38mg)及三乙基胺(0.08ml)之 DMF 溶液(4ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將反應混合物加至冰水。加入一 1N-氫氧化鈉水溶液，接著使用醋酸乙酯萃取。以水清洗有機層，然後以無水硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.16ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(80mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.38 (2H, m), 2.89-3.57 (8H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.28-4.69 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J =

7.8, 5.2 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83-7.94 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 5.2, 1.3 Hz), 8.71-8.79 (3H, m)。

▪實施例 38

· 合成 2-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.10-2.40 (2H, m), 2.74-3.62 (10H, m), 2.99 (3H, s), 3.74-4.20 (2H, m), 4.39-4.82 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87-8.00 (1H, m), 8.05-8.22 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.71-8.92 (4H, m)。

▪實施例 39

· 合成[3-(2-甲基-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯並[d]異噻唑-5-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.08-2.39 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.88-3.58 (6H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.29-4.65 (2H, m), 4.35 (2H, s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.70-7.81 (2H, m), 7.81-7.93 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 5.2, 1.2

Hz), 8.70-8.79 (3H, m)。

▪實施例 40

· 合成 1-甲基-6-[3-(苯乙基吡啶-4-基甲胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.10-2.40 (2H, m), 2.79-3.70 (6H, m), 3.60 (3H, s), 3.99-4.19 (2H, m), 4.30-4.61 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15-7.36 (7H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68-7.80 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.67 (2H, d, J = 4.9 Hz)。

▪實施例 41

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-吡啶-2-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.12-2.31 (2H, m), 3.07-3.29 (2H, m), 3.33-3.59 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.95-4.19 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.04 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.11-8.21 (1H, m), 8.67 (1H,

d, J = 4.7 Hz), 8.80 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

▪實施例 42

· 合成 N-甲基-N-(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.15-2.41 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.01-3.51(4H, m), 3.60 (3H, s), 3.70-4.24 (4H, m), 4.33-4.72 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.33-7.54 (6H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92-8.08 (2H, m), 8.67-8.82 (2H, m)。

▪實施例 43

· 合成 1-乙基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.18-2.41 (2H, m), 2.94-3.59 (6H, m), 3.96-4.18 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.35-4.63 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.61-7.76 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-8.00 (2H, m), 8.09-8.20 (1H, m), 8.67 (1H,

dd, J = 5.3, 1.4 Hz), 8.69-8.80 (3H, m)。

▪實施例 44

· 合成 1-苄基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.80-2.00 (2H, m), 2.52-2.82 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.78-3.98 (2H, m), 5.54 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.84-6.99 (2H, m), 7.05-7.44 (10H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.30-8.52 (4H, m)。

▪實施例 45

· 合成 N-甲基-N-(2-{[3-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)苯甲醯胺三鹽酸鹽

在冰冷卻下將苯甲醯基氯化物(0.14ml)加至一 6-{3-[(2-甲基胺乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽(382mg)及三乙基胺(0.56ml)之二氯甲烷溶液(10ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.28ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(10ml)。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，

並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(242mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.04-2.36 (2H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.00-3.46 (6H, m), 3.64-3.94 (2H, m), 3.94-4.21 (2H, m), 4.31-4.61 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29-7.59 (6H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91-8.18 (2H, m), 8.78 (2H, d, J = 4.9 Hz)。

▪實施例 46

· 合成 2,3-二氫苯並呋喃-7-羧酸甲基-(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

將 PS-碳二醯亞胺樹脂(1.3g)及 1-羥基苯並三唑(HOBt)(230mg)加至 1-甲基-6-{3-[(2-甲基胺基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮(304mg)及 2,3-二氫苯並呋喃-7-羧酸(164mg)之乙腈及 THF 溶液(4ml+6ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。反應混合物於減壓下過濾及濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.35ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(324.2mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.10-2.44 (2H, m), 2.88-3.45 (6H, m), 2.91 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.70-4.25 (4H, m), 4.31-4.72 (4H, m), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.75-6.91 (1H,

m), 6.91-7.12 (1H, m), 7.12-7.32 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98-8.30 (2H, m), 8.69-8.94 (2H, m)。

▪實施例 47

· 合成 3-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-7,8-二氫-6H-5-噻-8-吖-苯並環庚烯-9-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.10-2.41 (2H, m), 3.00-3.60 (10H, m), 3.99-4.19 (2H, m), 4.43-4.84 (2H, m), 6.89-7.01 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.04-8.21 (2H, m), 8.27 (1H, t, J = 6.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.81-8.98 (3H, m)。

▪實施例 48

· 合成 1-甲基-3-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 31 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.20-2.42 (2H, m), 3.10-3.33 (2H, m), 3.34-3.60 (4H, m), 3.67 (3H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 4.55-4.82 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.93 - 8.08 (1H, m), 8.18-8.35 (2H,

m), 8.53 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.90-9.05 (3H, m)。

▪實施例 49

· 合成 1-(6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.71-1.92 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.01-2.39 (2H, m), 2.58-2.79 (2H, m), 3.00-3.48 (6H, m), 3.51-3.71 (2H, m), 3.89-4.10 (2H, m), 4.50 (2H, s), 6.59-6.79 (2H, m), 7.04-7.56 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 7.8, 5.3 Hz), 7.94 (2H, d, J = 4.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.63-8.82 (4H, m)。

▪實施例 50

· 合成 2,3-二氫苯並呋喃-7-羧酸 甲基-(2-{[3-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

將 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(WSC)(144mg)及 1-羥基苯並三唑(HOBt)(115mg)加至一 6-{3-[(2-甲基胺乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽(234mg)及 2,3-二氫苯並呋喃-7-羧酸(123mg)之 DMF 溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。

將水加入該反應混合物，接著使用醋酸乙酯萃取。有機層以水清洗，並以無水硫酸鈉乾燥。在於減壓下濃縮之後，藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.19ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(164.6mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.04-2.35 (2H, m), 2.65-3.41 (10H, m), 2.90 (3H, s), 3.69-4.66 (8H, m), 6.65-6.90 (3H, m), 6.90-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35-7.61 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86-8.19 (2H, m), 8.64-8.90 (2H, m)。

▪實施例 51

· 合成 1-甲基-6-(3-{[2-(1-側氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}-丙氧基)-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 16 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.90-2.09 (2H, m), 2.65-2.81 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.48 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62-3.78 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.00-7.48 (7H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02-8.11 (1H, m), 8.39-8.50 (2H, m)。

▪實施例 52

· 合成 2-氟-N-甲基-N-(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)苯甲醯胺三倍(磷酸)

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

無色固體(乙醇)

mp: 190-191°C

▪實施例 53

· 合成 1,3-二甲基-5-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.06-2.42 (2H, brs), 2.97-3.73(m, 12H), 4.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.42-4.95 (2H, brs), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J=5.6, 7.9 Hz), 8.15-8.40 (2H, brs), 8.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.92 (3H, m), 12.45 (1H, Brs)。

▪實施例 54

· 合成 1,3-二甲基-5-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲胺

基]丙氧基}-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.17-2.43 (2H, brs), 3.09-3.64(m, 12H), 3.95-4.18 (2H, m), 4.49-4.84 (2H, brs), 6.63 (1H, dd, J=2.2 及 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.9 及 5.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J=7.9 及 5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.77-8.92 (2H, m), 8.96 (1H, s), 9.16 (1H, s), 12.18 (1H, brs)。

▪實施例 55

· 合成 2-[2-({3-[4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯氧基]丙基}吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

將 2-(2-{[3-(4-溴苯氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)-2H-異喹啉-1-酮(500mg)、2-吡咯酮(0.228ml)、碳酸鉀(415mg)、碘化銅(I)(190mg)及 N,N'-二甲基乙二胺(0.39ml)加至甲苯(5ml)。在氮氣環圍下於 100°C 攪拌該混合物 12 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入胺水之後，使用醋酸乙酯進行萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並以硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮該有機層之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 100:0 → 70:30)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一濃縮的氫氯酸(0.3ml)加至殘留物的乙醇溶液，接著於減壓下濃縮。殘留物自異丙基醇/水再結

晶，以得到白色粉末的標題化合物(350mg)。

mp: 210 至 214°C (dec.)

▪實施例 56

· 合成 N-甲基-N-[4-(3-{[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}-丙氧基)苯基]乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 55 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:1.82 (3H, s), 2.35-2.54 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.56-3.73 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.53-4.75 (2H, m), 5.05 (2H, brs), 6.71-6.92 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.49 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.54 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.99 (1H, d, J=6.7 Hz)。

▪實施例 57

· 合成 2-[2-({3-[4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯氧基]丙基}-吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 55 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm:1.94 -2.11 (4H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.56-2.77 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.64-3.77 (2H, m), 3.78-3.92 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.67 (2H, brs),

5.04 (2H, brs), 6.80 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.72-7.84 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.49 (2H, d, J=6.7 Hz), 8.88 (2H, d, J=6.7 Hz)。

▪實施例 58

· 合成 2-[2-({3-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基)苯氧基]丙基}-吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 55 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 2.25-2.54 (2H, m), 3.50-3.73 (2H, m), 3.76-3.93 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.67 (2H, brs), 4.84-5.21 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.86 (1H, dt, J=1.2 及 6.8 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.52 (1H, d, 7.4 Hz), 7.57 (1H, dt, J=1.2 及 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.75 (1H, dt, J=1.2 及 8.2 Hz), 7.82-7.99 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.94 (1H, d, J=6.6 Hz)。

▪實施例 59

· 合成 2-[2-({3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯氧基]丙基}-吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

將 2-(2-{[3-(4-溴苯氧基)丙基]吡啶-4-基甲胺基}乙基)-2H-異喹啉-1-酮 (500mg)、己羰基鉬 (hexacarbonyl

molybdenum)(264mg)、反式-二-μ-乙酸基雙[2-(二-o-甲苯基膦基)苄基]二鈀(II)(赫曼鈀環(Herrmann's palladacycle))(23mg)、碳酸鈉(318mg)及嗎啉(0.26ml)加至THF(5ml)。在170°C加熱該混合物10分鐘(微波反應器)。將反應混合物冷卻至室溫。加入水及醋酸乙酯，接著矽藻土過濾。以硫酸鈉乾燥有機層，並於減壓下濃縮。藉由NH矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 7:3)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液加至該殘留物之醋酸乙酯溶液。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(150mg)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 2.17-2.41 (2H, m), 3.37-3.90 (10H, m), 3.99-4.15 2H, m), 4.50-4.64 (2H, m), 4.67-5.00 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.88 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.60 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.38 (2H, brs), 8.83 (2H, brs)。

▪實施例 60

· 合成 1,3-二甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹唑啉 e-2,4-二酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例32相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.11-2.39 (2H, m), 3.00-5.03 (16H, m), 7.25-7.37 (1H, m), 7.37-7.54 (2H, m), 7.94-8.05

(1H, m), 8.05-8.35 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.73-8.99 (4H, m), 12.24 (1H, brs)。

▪實施例 61

· 合成 2-[2-(吡啶-4-基甲基-{3-[4-(吡咯啶 e-1-羰基)苯氧基]丙基}胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 59 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.75-1.89 (4H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.78-2.97 (2H, m), 2.99-3.16 (2H, m), 3.35-3.58 (4H, m), 3.91-4.00 (2H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H. d, J=8.8 Hz), 7.34-7.54 (2H, m), 7.56-7.79 (4H, m), 8.20 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.53 (2H, d, J=6.2 Hz)。

▪實施例 62

· 合成 N-三級丁基-4-(3-{[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}丙氧基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 59 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.38 (9H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.10-4.21 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.42 (1H. d,

J=7.3 Hz), 7.49 (1H, m), 7.67 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=6.3), 8.20 (1H, d, J=2.0), 8.56 (2H, d, J=6.3 Hz)。

▪實施例 63

· 合成 N-異丁基-4-(3-{[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}丙氧基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 59 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 0.90 (6H, d, J=6.5 Hz), 1.75-1.93 (1H, m), 1.93-2.14 (2H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 3.03-3.26 (4H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.15-4.35 (4H, m), 6.59 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31-7.54 (2H, m), 7.61-7.74 (2H, m), 7.76 (2H. d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.59 (2H, d, J=6.3 Hz)。

▪實施例 64

· 合成 N-環己基-4-(3-{[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}丙氧基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 59 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.00-1.45 (4H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 1.66-1.88 (4H, m), 1.92-2.08 (2H, m),

2.82-3.01 (2H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 3.65-3.84 (2H, m), 3.88-4.01 (2H, m), 4.21-4.30 (4H, m), 6.58 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.46-7.53(1H, m), 7.57-7.84 (7H, m), 8.20 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.56 (2H, d, J=6.4 Hz)。

▪實施例 65

1-甲基-6-(3-{[2-(1-側氧基-2H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

無色固體(異丙基醇/水)

mp: 171 至 174 °C

▪實施例 66

· 合成 2-[2-({3-[4-(2-側氧基-噁唑啶-3-基)苯氧基]丙基}吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 55 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.87-2.08 (2H, m), 2.79-3.00 (2H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 4.11-4.33 (4H, m), 4.34-4.49 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.79 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.39 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.33-7.44 (1H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.57-7.73

(2H, m), 7.77-7.87 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.50-8.64 (2H, m)。

▪實施例 67

· 合成 2-[2-({3-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯氧基]丙基}吡啶-4-基甲胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 55 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.85-2.16 (4H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.79-3.01 (2H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 3.73-4.26 (8H, m), 6.49-6.63 (2H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.14-7.28 (2H, m), 7.35-7.54 (2H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 7.72-7.92 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=8.1 及 0.6 Hz), 8.47-8.66 (2H, m)。

▪實施例 68

· 合成 2-[2-(吡啶-4-基甲基-{3-[3-(吡咯啶 e-1-羰基)苯氧基]丙基}胺基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 59 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80°C) δ ppm: 1.72-1.90 (4H, m), 1.94-2.14 (2H, m), 2.86-3.05 (2H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.70-4.36 (6H, m), 6.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.78-6.95 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.28 (1H, t, J=7.9

Hz), 7.42(1H, d, J=7.4 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.55-7.74 (2H, m), 7.83 (2H, d, J=4.9 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.58 (2H, d, J=5.6 Hz)。

▪實施例 69

· 合成 5-{2-[[3-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-5-基氧基)丙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.92-1.95 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.86 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 7.3, 0.6 Hz), 6.49-6.51 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 7.7, 4.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 8.28-8.30 (1H, m)。

▪實施例 70

· 合成 2-{2-[[3-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-5-基氧基)丙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 1.92-1.96 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 8.20-8.22 (1H, m), 8.34-8.36 (1H, m)。

▪實施例 71

· 合成

1-甲基-6-{2-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將一 1N-氯化氫乙醇溶液(1.7ml)加至一 1-甲基-6-{2-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮(195mg)之乙醇溶液(10ml)，其在室溫下被攪拌。該反應混合物於減壓下濃縮，並將醋酸乙酯加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一淡黃色粉末的標題化合物(199mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 3.08-5.02 (10H, m), 3.61 (3H, s), 6.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.26-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.75-7.83 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.42-8.53 (1H, m), 8.73-8.81 (2H, m), 8.87 (1H, s), 8.92-9.05 (1H, m)。

▪實施例 72

· 合成 1-甲基-6-{2-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 71 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 3.02-5.62 (10H, m), 3.61 (3H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92-8.01 (1H, m), 8.02-8.21 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.82-8.92 (3H, m)。

▪實施例 73

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 71 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.18-2.43 (2H, m), 3.07-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.05-4.18 (2H, m), 4.50-4.88 (4H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94-8.05 (1H, m), 8.08-8.36 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.82 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.83-8.99 (3H, m)。

▪實施例 74

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 71 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.14-2.38 (2H, m), 2.77-4.95 (14H, m), 3.22 (3H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.22-8.34 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.81-8.98 (4H, m)。

▪實施例 75

· 合成(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(喹啉-6-基氧基)丙基]胺四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 71 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.22-4.78 (12H, m), 7.51-7.61 (2H, m), 7.73-7.97 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.20-8.33 (1H, m), 8.62-8.81 (5H, m), 8.98 (1H, d, J = 4.9 Hz)。

實施例 76

· 合成 6-{5-[苯並[1,3]二氧雜戊環-5-基甲基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.31-1.50 (2H, m), 1.68-1.93 (4H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.12-3.40 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.91-4.38 (4H, m), 6.05 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.78-7.87 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.79 (1H, s)。

實施例 77

· 合成 6-{5-[苯並呋喃-2-基甲基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.40-1.59 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 3.04-3.24 (2H, m), 3.24-3.50 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.92-4.11 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19-7.41 (5H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.79 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s)。

實施例 78

· 合成 6-{5-[苯並[b]噻吩-3-基甲基-(2-吡啶-3-基乙基)胺

基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.30-1.49 (2H, m), 1.60-1.98 (4H, m), 3.08-3.28 (2H, m), 3.28-3.51 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.90-4.08 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.39-7.52 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.30-8.40 (2H, m), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.85 (1H, s)。

實施例 79

合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.39-1.55 (2H, m), 1.69-1.82 (2H, m), 1.69-2.01 (2H, m), 3.11-3.31 (2H, m), 3.39-3.57 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.96-4.11 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 5.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02-8.12 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 80

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.40-1.58 (2H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 1.88-2.09 (2H, m), 3.08-3.32 (2H, m), 3.32-3.56 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.96-4.10 (2H, m), 4.79 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.1, 5.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 5.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.02 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.39 (1H, s)。

實施例 81

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

將三乙基胺(0.35 ml)加至一 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮(219 mg)之二氯甲烷溶液(5 ml)並以冰冷卻。將苯磺醯基氯化物(0.096 ml)加至所得混合物，並在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，並以二氯甲烷進行萃取。順序以水及一飽和氯化鈉

水溶液清洗有機層，然後以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(0.16 ml)加至該殘留物之乙醇溶液，並在室溫攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一黃色粉末的標題化合物(68 mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.19-1.39 (2H, m), 1.39-1.55 (2H, m), 1.55-1.78 (2H, m), 2.92-3.20 (4H, m), 3.31-3.50 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.86-4.07 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.51-7.71 (3H, m), 7.71-7.89 (3H, m), 7.99 (1H, dd, J = 8.0, 5.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.79 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 82

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.00-2.19 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.50-3.66 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.8, 5.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.50-7.64 (5H, m), 7.96-8.02 (1H, m),

8.42 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz)。

實施例 83

· 合成 N-[4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丁基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.70-1.89 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.49-7.72 (5H, m), 7.95-8.01 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz)。

實施例 84

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.45 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.10-4.65 (10H, m), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.41 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 5.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.80

(1H, d, J = 5.5 Hz), 8.90 (1H, s)。

實施例 85

· 合成 1-甲基-6-{4-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.61-1.86 (2H, m), 1.86-2.14 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.10-3.33 (2H, m), 3.33-3.58 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.90-4.80 (4H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18-7.37 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.98 (1H, s)。

實施例 86

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(3-苯基丙基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.91-2.12 (2H, m), 2.12-2.31 (2H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.05-4.39 (10H, m), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.13-7.34 (7H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 7.9, 5.5

Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 87

· 合成 1-甲基-6-{4-[N-(3-苯基丙基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.71-2.15 (6H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.00-4.34 (10H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.14-7.32 (7H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 7.9, 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 88

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-((E)-3-苯基烯丙基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.40-1.60 (2H, m), 1.71-2.00 (4H, m), 3.59 (3H, s), 2.97-4.20 (10H, m), 6.51 (1H, dt, J = 15.9, 7.0 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.20-7.54 (8H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.5

Hz), 8.96 (1H, s)。

實施例 89

· 合成 N-甲基-4-{[N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲醯胺二鹽酸鹽

將氰基磷酸二乙酯(diethyl phosphorocyanidate)(39.1 mg)加至一 4-{[N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸(0.10 g)、甲基胺鹽酸鹽(27 mg)及三乙基胺(0.07 ml)之 DMF 溶液(1 ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將冰水加至該反應混合物，並以醋酸乙酯進行萃取。順序以水及一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，然後以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(0.16 ml)加至該殘留物之乙醇溶液，並在室溫攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(81.3 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.40-1.89 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.71-2.76 (4H, m), 3.03 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.66 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.22-6.31 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.42-7.68 (4H, m), 8.41-7.46 (2H, m)。

實施例 90

· 合成 N-乙基-4-{[N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 89 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.50 (2H, m), 1.70-1.96 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.00-4.60 (12H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.86-7.96 (3H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.55-8.64 (1H, m), 8.76 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80-8.85 (1H, m)。

實施例 91

· 合成 N,N-二甲基-4-{[[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基](2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 89 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.35-1.51 (2H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.04-4.59 (10H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.2, 2.8

Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.81-7.89 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.81 (1H, s)。

實施例 92

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-2-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.41-1.60 (2H, m), 1.69-1.88 (2H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.21-4.26 (8H, m), 4.85 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.65-7.74 (1H, m), 7.79-7.91 (3H, m), 8.02-8.13 (3H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.00 (1H, s)。

實施例 93

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-3-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.42-1.60 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.14-4.36 (8H, m),

4.76 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.79-7.90 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.45 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 94

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-4-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.33-1.52 (2H, m), 1.63-1.82 (2H, m), 1.82-2.04 (2H, m), 3.60 (3H, s), 2.99-4.26 (8H, m), 5.00-5.30 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.87-7.96 (1H, m), 7.96-8.12 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.42-8.66 (3H, m), 8.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.94 (1H, s), 9.25 (1H, d, J = 5.1 Hz)。

實施例 95

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(萘-2-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.31-1.56 (2H, m), 1.67-1.82 (2H, m), 1.82-2.05 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.36-4.20 (6H, m), 4.49-4.75 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53-7.65 (2H, m), 7.81-8.08 (6H, m), 8.24 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.98 (1H, s)。

實施例 96

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(吡啶-2-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮(182mg)、2-溴吡啶(0.060ml)、醋酸鈀(II)(11.2mg)、呫吨(32mg)及 t-丁氧化鈉(68mg)加至甲苯(2ml)。在氮氣環圍下於 80°C 攪拌該混合物 10 小時。將該反應液體冷卻至室溫。將水加至該反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮過濾液，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(0.58 ml)加至該殘留物之乙醇溶液(5ml)，並在室溫攪拌該液體，且在減壓下濃縮。將乙醇及二乙醚加至該殘留物。分離沈澱不溶物、以二乙醚清洗，並乾燥以得到一黃色粉末的標題化合物(72 mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.42-1.91 (6H, m), 3.60 (3H, s),

3.09-4.36 (8H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98-8.11 (3H, m), 8.76-8.88 (2H, m), 9.16 (1H, s)。

實施例 97

· 合成 N-[4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丁基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.50-1.76 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.15-3.29 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.91-4.01 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.54-7.73 (3H, m), 7.77-7.89 (3H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.90 (1H, s)。

實施例 98

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯基甲磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.21-1.41 (2H, m), 1.41-1.59 (2H, m), 1.59-1.79 (2H, m), 2.91-3.18 (4H, m), 3.30-3.48 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.90-4.08 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.32-7.43 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 99

· 合成 2,4,6-三甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.21-1.41 (2H, m), 1.41-1.75 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.93-3.08 (2H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.45-3.59 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.89-4.02 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.87 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.79-7.88 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.71-8.79 (2H, m)。

實施例 100

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)二苯基-4-磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.63 (2H, m), 1.62-1.81 (2H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41-7.51 (4H, m), 7.69-7.72(2H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-7.90 (4H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 101

· 合成 6-[3-[N,N-雙(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.05-2.36 (2H, m), 2.84-3.19 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.94-4.12 (2H, m), 4.40-4.71 (4H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 7.7, 5.4 Hz), 8.77 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.90 (2H, dd, J = 5.4 Hz), 9.14 (2H, s)。

實施例 102

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊

基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.21-1.44 (2H, m), 1.51-1.75 (4H, m), 2.98-3.19 (2H, m), 3.19-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.59-3.78 (2H, m), 3.89-4.08 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.14-7.28 (4H, m), 7.33-7.47 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.87-7.99 (1H, m), 8.25-8.45 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69-8.85 (1H, m)。

實施例 103

· 合成 2-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.21-1.49 (2H, m), 1.49-1.80 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.89-3.77 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.86-4.10 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.10-7.28 (5H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.59-7.73 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.89-8.23 (1H, m), 8.46-8.69 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 104

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊

基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)-苯磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.28-1.48 (2H, m), 1.52-1.79 (4H, m), 2.78-3.00 (2H, m), 3.22-3.51 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.51-3.67 (2H, m), 3.91-4.06 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15-7.28 (3H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.47-7.55 (1H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.32-8.44 (3H, m), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz)。

實施例 105

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(噻吩-2-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.38-1.56 (2H, m), 1.68-2.00 (4H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 3.27-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.92-4.10 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 106

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(噻吩-3-基甲基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.35-1.55 (2H, m), 1.69-2.00 (4H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.29-3.51 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 5.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.96 (1H, s)。

實施例 107

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(吡啶-3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 96 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.40-1.55 (4H, m), 1.66-1.87 (2H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 3.32-4.10 (6H, m), 3.59 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 9.0, 5.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.88-8.09 (3H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.81 (1H, d, J =

5.5 Hz), 9.01 (1H, s)。

實施例 108

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.95-2.10 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.58 (3H, s), 3.75-4.18 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.35-7.45 (6H, m), 7.70-7.79 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 109

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.82-2.00 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.29-3.39 (2H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.53-7.71 (3H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J =

8.0, 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.91 (1H, s)。

實施例 110

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.45 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.35-3.53 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.01-4.20 (2H, m), 4.50-4.78 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.82-7.93 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.2, 5.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.80-8.90 (2H, m), 8.95 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

實施例 111

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙烷磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.49-1.65 (2H, m), 1.65-1.82 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.14-3.50 (6H, m), 3.59 (3H, s), 4.02 (2H,

t, J = 6.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39-7.48 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.78-7.85 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.54 (1H, s)。

實施例 112

· 合成 N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)環己基甲磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.90-1.89 (17H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.08-3.49 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

實施例 113

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.70-1.91 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, s),

6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.77 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.89 (1H, s)。

實施例 114

· 合成 N-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)乙基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 3.10-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.70-3.90 (4H, m), 4.11-4.28 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.74-7.91 (3H, m), 7.93-8.09 (3H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 115

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯基甲磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.88-2.04 (2H, m), 3.00-3.14 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 3.39-3.51 (2H, m), 3.60 (3H, s),

3.89-4.09 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.33-7.44 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 116

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯基甲磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.71-1.89 (2H, m), 3.24-3.41 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.55 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.34-7.51 (6H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94-8.06 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, s)。

實施例 117

· 合成 N-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)乙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯基甲磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 3.01-3.19 (2H, m), 3.40-3.61 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.54 (2H, s), 6.63

(1H, d, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.32-7.44 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.1, 5.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 118

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.48 (3H, s), 3.35-3.84 (6H, m), 3.61 (3H, s), 4.59 (4H, s), 6.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23-7.41 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.96 (1H, s)。

實施例 119

· 合成 2-甲基-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.80-2.06 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.26-3.49 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.78-4.00 (2H, m), 4.80-5.01 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.91-7.51 (7H, m), 7.77 (1H,

d, J = 9.5 Hz), 7.89-8.11 (1H, m), 8.44-8.65 (1H, m), 8.73-8.90 (1H, m), 8.90-9.03 (1H, m)。

實施例 120

合成 6-[2-[N,N-雙-(吡啶-3-基甲基)胺基]乙氧]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.85-3.15 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.89-4.41 (6H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.89-8.01 (2H, m), 8.50-8.60 (2H, m), 8.80 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.95 (2H, s)。

實施例 121

合成 6-[2-[N,N-雙-(吡啶-4-基甲基)胺基]乙氧]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.91-3.05 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.14 (4H, s), 4.12-4.29 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.09 (4H, d, J = 6.5 Hz), 8.84 (4H, d, J = 6.5 Hz)。

實施例 122

· 合成 6-[3-[N,N-雙-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.96-2.19 (2H, m), 2.70-2.98 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.92-4.10 (2H, m), 4.10-4.43 (4H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.23 (4H, d, J = 6.0 Hz), 8.88 (4H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 123

· 合成 N-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)乙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 3.07-3.21 (2H, m), 3.49-3.69 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.05-4.23 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.53-7.72 (3H, m), 7.79-7.89 (3H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.1, 5.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.89 (1H, s)。

實施例 124

· 合成 2-甲基-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.82-2,00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.88-3.50 (6H, m), 3.59 (3H, s), 4.04-4.30 (2H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96-7.33 (6H, m), 7.33-7.50 (1H, m), 7.69-7.97 (2H, m), 8.41-8.52 (1H, m), 8.62-8.78 (1H, m), 8.85-8.93 (1H, m)。

實施例 125

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯磺醯胺

將碘化鈉(2.93 g)加至一甲磺酸 2-[[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)丙基]-(2-硝基-苯磺醯基)胺基]-乙酯(4.37 g)之乙腈溶液(20 ml)，並在 60°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫。然後，將 4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶(1.87 g)及 N-乙基二異丙基胺(4.23 ml)加至反應混合物，並在 60°C 攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將水加至殘留物，並以二氯甲烷進行萃取。順序以水及一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層。以無水硫酸鈉乾燥該有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 1:0 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮

純化產物，以得到一黃色固體的標題化合物(3.48 g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.55-1.74 (2H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.04-2.29 (4H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 3.35-3.52 (3H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.54 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.55-7.70 (5H, m), 8.04-8.13 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 126

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(3-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.33-1.51 (2H, m), 1.69-1.99 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.96-3.15 (2H, m), 3.29-3.50 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.95-4.10 (2H, m), 4.26-4.50 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.43-7.55 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 127

· 合成 1-甲基-6-{5-[N-(4-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.35-1.54 (2H, m), 1.66-2.00 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.94-3.11 (2H, m), 3.28-3.51 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.24-4.50 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19-7.34 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.1, 5.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.95 (1H, s)。

實施例 128

· 合成 6-{5-[N-(2-甲氧苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.33-1.51 (2H, m), 1.68-1.97 (4H, m), 2.96-3.20 (2H, m), 3.28-3.49 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.95-4.09 (2H, m), 4.25-4.50 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.97-8.06 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 129

· 合成 6-{5-[N-(2-氯苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]戊基氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.36-1.55 (2H, m), 1.69-2.00 (4H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.34-3.64 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.46-4.72 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.40-7.55 (3H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.96-8.09 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 130

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.84-2.00 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.84-2.96 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.10 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.09-7.16 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.57-7.66 (1H, m),

8.00-8.11 (2H, m), 8.41-8.47 (2H, m), 8.74 (1H, d, J = 4.4 Hz)。

實施例 131

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-4-基甲基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.72-2.86 (2H, m), 2.86-3.01 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.00-4.14 (2H, m), 4.22 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.33-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.64-7.72 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 4.7, 1.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.79 (1H, d, J = 4.4 Hz)。

實施例 132

· 合成 1-甲基-6-[3-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(喹啉-4-基甲基)胺基]丙氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.93-2.25 (2H, m), 2.63-3.08 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.85-4.79 (6H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.5 Hz),

7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-8.08 (3H, m), 8.19-8.36 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.41-8.52 (1H, m), 8.58-8.71 (1H, m), 8.83 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.95-9.07 (1H, m), 9.16 (1H, d, J = 5.4 Hz)。

實施例 133

· 合成 N-[2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)乙基]-2-硝基-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.52-1.79 (2H, m), 1.79-1.98 (2H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.59 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.67-2.81 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.70 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.53 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.62-7.72 (4H, m), 8.10-8.16 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

實施例 134

· 合成 1-甲基-6-[3-[N-(2-甲基苄基)-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}胺基]丙氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.70-2.40 (6H, m), 2.45 (3H, s), 2.78-3.95 (11H, m), 3.60 (3H, s), 4.01-4.19 (2H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.21-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.61-7.78 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-7.99 (1H, m), 8.30-8.48 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.76-8.94 (1H, m)。

實施例 135

· 合成 1-甲基-6-[3-[N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.79-2.47 (6H, m), 3.01-3.98 (11H, m), 3.60 (3H, s), 3.98-4.21 (2H, m), 4.73 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.04-8.14 (2H, m), 8.55-8.70 (1H, m), 8.87-9.04 (4H, m), 9.30 (1H, s)。

實施例 136

· 合成 1-甲基-6-[3-[N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]

乙基}-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.79-2.35 (6H, m), 2.90-3.95 (11H, m), 3.60 (3H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 4.40-4.69 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.96-8.12 (1H, m), 8.33 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.83-9.01 (4H, m)。

實施例 137

合成 1-甲基-6-[2-(N-(2-甲基苄基)-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}胺基)乙氧]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.75-2.29 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.92-3.95 (11H, m), 3.61 (3H, s), 4.38-4.69 (4H, m), 4.75 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23-7.42 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.73-7.85 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 7.5, 5.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.94 (1H, s)。

實施例 138

· 合成 1-甲基-6-[2-(N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}-N-(吡啶-3-基甲基)胺基)乙氧]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.59-1.74 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.54 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.65-7.76 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.7 Hz)。.

實施例 139

· 合成 1-甲基-6-[2-(N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}-N-(吡啶-4-基甲基)胺基)乙氧]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.55-1.74 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 2.65-2.89 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.35-3.49 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.09 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.54 (2H, s), 6.70 (1H, d, J =

9.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.36 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.48-8.55 (3H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 140

· 合成 6-[4-(N,N-雙-(吡啶-3-基甲基)胺基)丁氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.80-3.18 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.69-4.71 (6H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.79-7.91 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (2H, d, J = 4.4 Hz), 9.03 (2H, s)。

實施例 141

· 合成 6-[4-(N,N-雙-(吡啶-4-基甲基)胺基)丁氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.64-1.88 (4H, m), 2.58-2.82 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.88-4.05 (2H, m), 4.19 (4H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24 (1H, d,

J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.19 (4H, d, J = 5.6 Hz), 8.90 (4H, d, J = 5.6 Hz)。

實施例 142

· 合成 1-甲基-6-{4-[N-(2-甲基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.62-1.80 (2H, m), 1.92-2.14 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90-4.78 (6H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.13-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63-7.79 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.79-7.92 (1H, m), 8.59-8.75 (1H, m), 8.83 (1H, s), 9.02-9.20 (1H, m)。

實施例 143

· 合成 1-甲基-6-{4-[N-(2-甲基苄基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.60-1.80 (2H, m), 1.89-2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.82-4.82 (6H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.06-7.31 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.61-7.79 (1H, m), 7.84 (1H, d, J

= 9.5 Hz), 8.11-8.40 (2H, m), 8.86 (2H, d, J = 3.5 Hz)。

實施例 144

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-N-{2-[4-(吡啶-4-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 125 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.55-1.78 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 1.95-2.25 (4H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65-2.81 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.58 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.71 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.53 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23-7.30 (3H, m), 7.54-7.64 (4H, m), 8.50-8.61 (1H, m), 8.56 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 145

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.51-1.74 (2H, m), 1.74-1.97 (2H, m), 2.05-2.29 (4H, m), 2.52 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.64-2.78 (2H,

m), 3.28 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.36-3.50 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.53 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.45-7.62 (4H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

實施例 146

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯基甲磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.55-1.74 (2H, m), 1.85-2.08 (2H, m), 2.08-2.29 (4H, m), 2.46 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.69-2.83 (2H, m), 3.19 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.27 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.67 (1H, dt, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 147

· 合成 2-甲基-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}苯甲醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.31-2.81 (10H, m), 2.21 (3H, s), 3.04-4.16 (9H, m), 3.58 (3H, s), 4.40-4.60 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.95-7.50 (8H, m), 7.61-7.88 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.51 (1H, s)。

實施例 148

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.00-2.14 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.65 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.66-6.75 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.50-7.68 (4H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz)。

實施例 149

· 合成 1-甲基-6-[3-(N-(2-甲基苄基)-N-{2-[4-(吡啶-4-基甲

氧基)哌啶-1-基]乙基}胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.81-2.39 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.01-3.51 (7H, m), 3.60 (3H, s), 3.63-3.91 (4H, m), 4.01-4.18 (2H, m), 4.30-4.52 (2H, m), 4.84 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.84 (2H, d, J = 5.7 Hz)。

實施例 150

合成 1-甲基-6-[3-(N-{2-[4-(吡啶-4-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}-N-(吡啶-3-基甲基)胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.95-2.33 (6H, m), 3.00-3.90 (13H, m), 3.60 (3H, s), 4.00-4.12 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.79-7.89 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.96-8.05 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.6 Hz), 9.05 (1H, s)。

實施例 151

· 合成 1-甲基-6-[3-(N-{2-[4-(吡啶-4-基甲氧基)哌啶-1-基]乙基}-N-(吡啶-4-基甲基)胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.82-2.30 (6H, m), 2.78-3.90 (13H, m), 3.60 (3H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (2H, d, J = 6.4 Hz), 8.15 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.86 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.4 Hz)。

實施例 152

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.14-2.41 (2H, m), 2.41-2.57 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.20-3.39 (2H, m), 3.39-3.62 (4H, m), 3.92-4.08 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.09-7.40 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.3 Hz),

8.95 (1H, s)。

實施例 153

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.19-2.40 (2H, m), 2.40-2.61 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.22 (3H, s), 3.19-3.38 (2H, m), 3.38-3.60 (4H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.76-6.86 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.88 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.96 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

實施例 154

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.76-1.95 (2H, m), 2.41-2.58 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.22 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.73-6.82 (2H, m), 6.99 (1H, d, J =

8.4 Hz), 7.52-7.87 (5H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 5.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.79 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.86 (1H, s)。

實施例 155

· 合成 3-{[N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)戊基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.30-1.52 (2H, m), 1.66-2.00 (4H, m), 2.98-3.19 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.95-4.11 (2H, m), 4.43-4.66 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.94 (1H, s)。

實施例 156

· 合成 3-{[N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.45 (2H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.37-3.58 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.48-4.72 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 7.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 5.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.29 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.99 (1H, s)。

實施例 157

· 合成 6-{3-[N-(1H-咪唑-4-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.21-2.49 (2H, m), 3.20-3.55 (6H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.64 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.99 (1H, s), 9.19 (1H, s)。

實施例 158

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(3-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)

胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.12-3.30 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.29-4.57 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 7.8, 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.49-7.56 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 159

· 合成 N-(3-咪唑-1-基丙基)-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.98-2.20 (4H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.71 (3H, s), 3.91-4.08 (4H, m), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.55-7.65 (4H, m), 7.93-7.99 (1H, m)。

實施例 160

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)

胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.14-2.40 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.14-3.40 (2H, m), 3.40-4.30 (6H, m), 3.60 (3H, s), 4.30-4.60 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.06-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.87 (2H, d, J = 5.6 Hz)。

實施例 161

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-4-基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.21-2.42 (2H, m), 3.19-3.39 (2H, m), 3.39-3.60 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.01-4.19 (2H, m), 4.50-4.79 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 8.05 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.82-8.93 (3H, m), 9.15 (1H, s)。

實施例 162

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-4-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.16-2.40 (2H, m), 3.13-3.40 (2H, m), 3.40-3.61 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 4.58-4.88 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.05 (2H, d, J = 6.5 Hz), 8.34 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.5 Hz), 8.95 (2H, d, J = 5.5 Hz)。

實施例 163

· 合成 N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(喹啉-6-基氧基)丙基]胺三鹽酸鹽

將碘化鈉(113 mg)加至一 N-(3-氯丙基)-N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺(151 mg)之 DMF 溶液(5 ml)，並在 60°C 攪拌 1 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。然後將碳酸鉀(104 mg)及 6-羥基喹啉(87 mg)加至該反應混合物並在 60°C 攪拌 24 小時。將冰水加至該反應混合物，並以醋酸乙酯進行萃取。以一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(n-己烷：醋酸乙酯 = 1:1 → 0:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.014 ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(1ml)，並在室溫攪拌該液體。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一棕色粉末的標題化合物(7.6 mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.28-2.60 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.20-4.11 (6H, m), 4.27 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.36-4.61 (2H, m), 7.22-7.38 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.87-7.96 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 5.0 Hz)。

實施例 164

· 合成 N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(吡啶-3-基氧基)丙基]胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 163 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.24-2.45 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.18-3.41 (2H, m), 3.41-3.68 (4H, m), 4.32 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.37-4.62 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.2, 5.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.97 (1H, s)。

實施例 165

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(3-甲基吡啶-4-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.46 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.20-3.62 (6H, m), 3.61 (3H, s), 4.05-4.20 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51-8.67 (1H, m), 8.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.82-8.92 (2H, m), 9.00 (1H, s)。

實施例 166

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(3-甲基吡啶-4-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.04-2.36 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.10-3.60 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.64-4.85 (6H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.1, 5.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.69-8.84 (3H, m), 8.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 167

· 合成 6-{3-[N-(3-咪唑-1-基丙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.17-2.60 (4H, m), 2.98-3.35 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.78-7.89 (2H, m), 8.15 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.86 (2H, d, J = 5.9 Hz), 9.23 (1H, s)。

實施例 169

· 合成 N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)-N-[3-(吡啶-3-基氧基)丙基]胺四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 163 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.19-2.40 (2H, m), 3.06-4.10 (6H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.74 (2H, s), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 5.2 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 8.17 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.46-8.52 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.88 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.91 (1H, s)。

實施例 170

· 合成 6-{3-[N-(3-羥基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.41 (2H, m), 3.18-3.50 (6H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.24-4.51 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80-7.89 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 5.4, 1.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 1.4 Hz)。

實施例 171

合成 6-{3-[N-(3-羥基甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

將硼氫化鈉(16.5mg)加至一 3-{[N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(192mg)之 THF 溶液(4ml)。在回流下加熱同時將甲醇(1ml)加至該混合物並攪拌 1.5 小時。將反應液體冷卻至室溫。將水加至反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層。在減壓下濃縮過濾液，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.082ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(1ml)，在室溫攪拌該液體。分離沈澱不溶物、以乙醚清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(53.4 mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.41 (2H, m), 3.14-3.47

(6H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.30-4.60 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

實施例 172

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 125 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.33-1.50 (2H, m), 1.50-1.61 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.30-2.46 (4H, m), 2.52 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.70 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55-7.66 (4H, m), 8.06-8.14 (1H, m)。

實施例 173

· 合成 N-(2-二乙基胺乙基)-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 125 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 0.99 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.00-2.19 (2H, m), 2.53 (4H, q, J = 7.1 Hz), 2.65 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.69 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.54-7.66 (4H, m), 8.02-8.09 (1H, m)。

實施例 174

· 合成 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]-2-硝基苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 125 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.01-2.19 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.28-2.56 (8H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.48 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.54-7.66 (4H, m), 8.04-8.12 (1H, m)。

實施例 175

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-哌啶-1-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.67-2.26 (8H, m), 2.71-3.60 (10H, m), 3.60 (3H, s), 3.98-4.14 (2H, m), 4.19-5.00 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.13 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.86 (2H, d, J = 5.4 Hz)。

實施例 176

· 合成 6-{3-[N-(2-二乙基胺乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.19 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.58-2.82 (2H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 3.10 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.79-4.14 (4H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.67 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.62 (2H, d, J = 5.8 Hz)。

實施例 177

· 合成 1-甲基-6-(3-{N-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮四鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.01-2.21 (2H, m), 2.79 (3H, s),

2.87-3.02 (2H, m), 3.11-3.42 (8H, m), 3.42-3.70 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.00-4.14 (2H, m), 4.31 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.14 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.83 (2H, d, J = 6.3 Hz)。

實施例 178

· 合成 1-甲基-5-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.40 (2H, m), 2.40-2.68 (4H, m), 2.95-4.82 (10H, m), 3.23 (3H, s), 6.66-6.77 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 8.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 7.97-8.08 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.73-8.82 (3H, m), 8.85 (1H, s)。

實施例 179

· 合成 1-甲基-7-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 4 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.08-2.36 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.97-4.81 (12H, m), 3.22 (3H, s), 6.50-6.58 (2H,

m), 7.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 7.92-8.04 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72-8.86 (4H, m)。

實施例 180

· 合成 N-(4-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯基)乙醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 31 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.01 (3H, s), 2.13-2.40 (2H, m), 3.08-3.52 (6H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.1, 2.6 Hz), 8.24-8.34 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.89-8.98 (3H, m)。

實施例 181

· 合成 N-[4-(1,7-萘啶(naphthyridin)-2-基氧基)丁基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.70-2.06 (4H, m), 2.99-3.20 (2H, m), 3.20-3.43 (4H, m), 4.33-4.71 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64-7.72 (1H, m), 7.89 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, d, J =

9.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.68 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.70 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

實施例 182

· 合成 7-{4-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丁氧基}-3,4-二氫-1H-1,8-萘啶-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.59-1.80 (2H, m), 1.80-2.04 (2H, m), 2.39-2.58 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.95-3.20 (2H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.51 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.75 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.78 (1H, s), 10.24 (1H, s)。

實施例 183

· 合成 N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.21-2.42 (2H, m), 3.14-3.45 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.58-4.20 (4H, m), 4.58-4.75 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.24 (1H, s),

7.41-7.59 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.85-7.94 (2H, m), 8.04 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.80 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.93 (1H, s)。

實施例 184

· 合成 N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)異丁醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.98 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94-2.20 (2H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 2.59-3.09 (4H, m), 3.09-3.54 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.92-4.19 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (1H, s), 8.57 (2H, d, J = 4.2 Hz)。

實施例 185

· 合成 N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)菸鹼醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.16-2.43 (2H, m), 3.20-3.51 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.69-3.94 (2H, m), 3.94-4.21 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.0,

2.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.77-7.89 (2H, m), 8.31 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83-8.98 (3H, m), 9.25 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

實施例 186

· 合成{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺甲醯基氧基}醋酸乙酯

將碳酸鉀(1.66g)加至一 1-甲基-6-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮(1.5g)之 DMF 溶液(50ml)。將該混合物冷卻至 0°C，並將溴醋酸乙酯(1.16ml)加至該混合物，並在室溫攪拌過夜。將該反應混合物加至冰水，並以醋酸乙酯進行萃取。以一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 20:1 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。自乙醚再結晶該殘留物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.55 g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.00-2.19 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.71 (3H, s), 3.95-4.11 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.46-4.59 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.10-7.35 (4H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.58 (2H, s)。

實施例 187

· 合成{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙

基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}醋酸乙酯

將碳酸鉀(1.66g)及溴醋酸乙酯(1.16ml)加至一 1-甲基-6-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮(1.5g)之 DMF 溶液(50ml)，並在室溫攪拌過夜。將該反應混合物加至冰水，並以醋酸乙酯進行萃取。以一飽和氯化鈉水溶液清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 100:0 → 85:15)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一橙色油狀物的標題化合物(1.28 g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.89-2.04 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.48 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 188

· 合成 2-甲基-N-(2-{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.19-2.40 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.07-3.45 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.63-3.84 (2H, m), 4.12 (2H,

t, J = 5.9 Hz), 4.58 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.16-7.29 (4H, m), 7.29-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.99 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.57 (1H, s), 8.78 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 189

· 合成 N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.81-1.98 (2H, m), 2.51-2.66 (4H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.03 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.74-7.94 (2H, m), 8.47 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 190

· 合成 N-乙基-2-{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.09-2.40 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.17-3.35 (2H, m),

3.60 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.10 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.53 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.07 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.53 (1H, s), 8.85 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

實施例 191

· 合成 N,N-二乙基-2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.17-2.35 (2H, m), 3.12-3.30 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.29 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.87 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 192

· 合成 2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}-N-苯基乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用

適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.07-2.32 (2H, m), 3.12-3.40 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.90-4.08 (2H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.16 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.88 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

實施例 193

· 合成 N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯基甲磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.02-2.38 (2H, m), 2.79-3.56 (6H, m), 3.60 (3H, s), 3.96-4.16 (2H, m), 4.40-4.72 (2H, m), 4.41 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.31-7.41 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.01 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.81 (2H, d, J = 5.8 Hz)。

實施例 194

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(吡啶-4-基甲基)-N-(3-吡啶-3-基丙

基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.40 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.16-3.31 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.50 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.83-8.09 (3H, m), 8.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.64-9.02 (4H, m)。

實施例 195

· 合成 2-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-2,3-二氫異吲哚-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.19-2.40 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.13-3.33 (2H, m), 3.33-3.53 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.39 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.1, 5.2 Hz), 8.22 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 196

· 合成 7-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]

丙氧基}-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.80-2.04 (2H, m), 2.63-2.86 (6H, m), 3.66 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.15 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.15-7.24 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.39-8.45 (3H, m), 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 10.96 (1H, s)。

實施例 197

· 合成 2-甲基-7-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.13-2.40 (2H, m), 3.00-3.40 (6H, m), 3.51 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.48 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 7.9, 5.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.70-8.78 (3H, m)。

實施例 198

· 合成 3-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲

基)胺基]丙氧基}-3H-喹唑啉-4-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.43 (2H, m), 3.05-3.60 (6H, m), 3.52 (3H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 4.65 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.21 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.89 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 199

· 合成 2-甲基-7-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.16-2.39 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.02 (3H, s), 3.10-3.46 (6H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.97-4.12 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.07 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.81 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.86 (1H, s)。

實施例 200

· 合成 7-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.18-2.41 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.12-3.60 (8H, m), 4.00-4.18 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 5.7 Hz), 8.23-8.38 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.89-8.99 (3H, m)。

實施例 201

· 合成 2-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸乙酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.05-2.39 (2H, m), 2.91-3.52 (6H, m), 3.97-4.21 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, s), 6.99-7.07 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 5.6 Hz), 7.79-7.93 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.62-8.76 (4H, m)。

實施例 202

· 合成 3-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸乙酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.10-2.40 (2H, m), 2.94-3.60 (6H, m), 4.00-4.18 (2H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.50 (2H, s), 7.11-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.37-7.49 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.8, 5.4 Hz), 7.83-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.64-8.84 (4H, m)。

實施例 203

· 合成 4-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸乙酯二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.12-2.41 (2H, m), 3.02-3.60 (6H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.41-4.74 (2H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.7, 5.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.79 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.84 (1H, s)。

實施例 204

· 合成 N-乙基-2-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.20-2.42 (2H, m), 3.08-3.60 (8H, m), 4.07-4.26 (2H, m), 4.52-4.82 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.48 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.22 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.88 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.92 (1H, s)。

實施例 205

· 合成 N,N-二乙基-2-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.01-2.41 (2H, m), 3.01 (4H, q, J = 7.1 Hz), 2.97-3.59 (6H, m), 3.94-4.19 (2H, m), 4.38-4.74 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 7.4, 7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz), 7.31-7.40 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.05 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.78 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.81 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.84 (1H, s)。

實施例 206

· 合成 N-乙基-3-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.38 (2H, m), 3.00-3.41 (8H, m), 3.99-4.20 (2H, m), 4.42 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 7.31-7.49 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.79 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.51 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.69 (2H, d, J = 5.8 Hz)。

實施例 207

· 合成N,N-二乙基-3-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.90-1.25 (6H, m), 2.09-2.38 (2H, m), 2.92-3.59 (10H, m), 3.98-4.16 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.2, 7.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 7.99 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 8.78 (2H, d, J = 5.4

Hz), 8.82 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

實施例 208

· 合成 N,N-二乙基-4-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.09 (6H, t, J = 6.8 Hz), 2.12-2.40 (2H, m), 2.95-3.59 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.56 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.06 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.82 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.86 (1H, s)。

實施例 209

· 合成 2-甲基-8-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.10 (2H, m), 2.67-3.00 (6H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.09 (3H, s), 3.46 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.69 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 7.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.35-8.46 (4H, m)。

實施例 210

· 合成 N,N-二甲基-2-(4-{3-[N'-(2-吡啶-3-基乙基)-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯基)丙醯胺三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.23 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.12-2.35 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.00-3.49 (6H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 4.56 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz), 8.05 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.81 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.85 (1H, s)。

實施例 211

· 合成 2-甲基-5-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.06-2.40 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.00 (3H, s), 3.06-3.42 (6H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.92-4.16 (2H, m), 4.16-4.78 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 8.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 5.2 Hz), 7.77-7.89 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 5.2, 1.3 Hz), 8.66-8.75

(3H, m)。

實施例 212

· 合成 1,4-二甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.14-2.41 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.96-3.50 (6H, m), 3.58 (3H, s), 4.01-4.22 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.9, 5.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.76 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.81 (1H, s)。

實施例 213

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(2-吡啶-2-基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.22-2.40 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.62 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.60-7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J =

7.9, 5.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.14-8.23 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.82 (1H, dd, J = 5.2, 1.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz)。

實施例 214

· 合成 N-苄基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.99 (3H, s), 2.02-2.31 (2H, m), 2.90-3.45 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.50-3.89 (2H, m), 3.98-4.15 (2H, m), 4.25-4.65 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.12-7.42 (7H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 5.8 Hz), 8.75 (2H, d, J = 5.8 Hz)。

實施例 215

· 合成 1-甲基-6-[3-[N-(吡啶-4-基甲基)-N-(喹啉-6-基)胺基]丙氧基]-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.27 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.47 (1H, d, J =

10.1 Hz), 7.69-7.79 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.1 Hz)。

實施例 216

· 合成 6-(3-{N-[2-(7-溴-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.93-2.38 (2H, m), 2.74-3.54 (6H, m), 3.61 (3H, s), 3.79-4.15 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.98-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.00-8.23 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.65-8.98 (2H, m)。

實施例 217

· 合成 N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯基甲磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.82-2.02 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.67 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.58 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.22 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.23-7.40 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.46 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 218

· 合成 2,4,6,N-四甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.82-2.01 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.56 (6H, s), 2.65 (3H, s), 2.61-2.79 (4H, m), 3.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.60 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.92 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.19-7.35 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.47 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 219

· 合成 N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯磺醯胺

二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.08 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.61-2.80 (4H, m), 3.12 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.66 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.43-7.61 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.48 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 220

合成 4-甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯磺醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.85-2.08 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.60-2.79 (4H, m), 3.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.56-7.73 (3H, m), 8.47 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 221

· 合成 2-硝基-N-[3-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 2 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.96-2.20 (2H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.47-3.69 (6H, m), 3.99 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.49-7.64 (4H, m), 7.94-8.01 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz)。

實施例 222

· 合成 6-{3-[N-(2-甲基苄基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.15-2.42 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.19-3.65 (8H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.33-4.62 (2H, m), 6.78-6.91 (2H, m), 7.22-7.40 (3H, m), 7.70-7.82 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.97 (1H, s)。

實施例 223

· 合成 6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(喹啉-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.45 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.10-3.73 (8H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.91-5.41 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.80 (2H, m), 7.86-7.98 (1H, m), 7.98-8.12 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43-8.69 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.94 (1H, s), 9.23 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 224

· 合成 2-甲基-N-[3-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.82-2.24 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.90-3.51 (6H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51-4.04 (2H, m), 6.46-7.30 (7H, m), 7.60-8.08 (2H, s), 8.35-9.00 (2H, m)。

實施例 225

· 合成 N-[3-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 81 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.89-2.09 (2H, m), 2.80-3.04 (4H, m), 3.24-3.45 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.92 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.12-7.39 (1H, m), 7.43-7.63 (4H, m), 7.74-7.89 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz)。

實施例 226

· 合成 4-甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.46 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.08-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.74-3.98 (2H, m), 3.98-4.20 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.31-7.54 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.14 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.85 (2H, d, J = 5.7 Hz)。

實施例 227

· 合成噻吩-3-羧酸甲基-(2-{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.11-2.38 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.02-3.47 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.47-4.21 (4H, m), 4.56 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.20-7.36 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.9, 2.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.80-7.96 (1H, m), 8.03 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (2H, d, J = 5.2 Hz)。

實施例 228

· 合成 N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)異丁醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 0.99 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.11-2.41 (2H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.05-3.41 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.68-3.84 (2H, m), 4.00-4.21 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.19 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.90 (2H, d, J = 5.4 Hz)。

實施例 229

· 合成 2-甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.12-2.40 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.71-3.02 (2H, m), 3.10-3.33 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.81-4.25 (4H, m), 4.55 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.90-7.27 (5H, m), 7.27-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.12 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.81 (2H, d, J = 5.0 Hz)。

實施例 230

· 合成 2-氟-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.13-2.41 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.76-3.10 (2H, m), 3.10-3.48 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.80-4.05 (2H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.08-7.58 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.25 (2H, s), 8.86 (2H, s)。

實施例 231

· 合成 3,N-二甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.21-2.45 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.12-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.79-4.21 (4H, m), 4.65 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.11-7.40 (6H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.18 (2H, s), 8.86 (2H, s)。

實施例 232

· 合成苯並[1,3]二噁唑(dioxole)-5-羧酸 N-甲基-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.19-2.46 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.05-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.71-3.94 (2H, m), 3.94-4.20 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.06 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.87-7.12 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.89 (2H, d, J = 5.6 Hz)。

實施例 233

· 合成 2-(3-甲氧苯基)-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.09-2.31 (2H, m), 2.78-3.30 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.53-3.89 (2H, m), 3.96-4.19 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.10-7.29 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.00 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.76 (2H, d, J = 5.3 Hz)。

實施例 234

· 合成 4,5-二甲基呋喃-2-羧酸 N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.91 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.13-2.42 (2H, m), 3.04-3.46 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.81-4.21 (4H, m), 4.68 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.89 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, J =

2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.26 (2H, d, J = 5.1 Hz), 8.92 (2H, d, J = 5.1 Hz)。

實施例 235

· 合成 2-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-7,8-二氫-6H-5-噻-8-吖-苯並環庚烯-9-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.40 (2H, m), 2.93-3.57 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.61 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 8.11 (2H, s), 8.36 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.81-8.96 (3H, m)。

實施例 236

· 合成 1-乙基-6-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 32 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.08-2.30 (2H, m), 2.40-2.54 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.00-3.45 (6H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.94-4.11 (2H, m), 4.49 (2H, s), 6.69-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 9.0 Hz),

7.79 (1H, dd, J = 8.0, 5.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 4.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.70-8.82 (3H, m)。

實施例 237

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-((E)-3-吡啶-4-基烯丙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 3.00 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.43 (2H, d, J = 2.1 Hz), 3.70 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.46-6.55 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.42-8.58 (3H, m), 8.63 (1H, s)。

實施例 238

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-吡啶-3-基丙基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.07-2.31 (2H, m), 2.70-2.95 (2H, m), 3.03-3.25 (2H, m), 3.40-3.69 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.37-4.68 (4H, m), 6.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20-7.42 (2H,

m), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58-7.72 (1H, m), 7.78-7.99 (2H, m), 8.30-8.50 (2H, m), 8.68-8.80 (2H, m), 8.85 (1H, s), 8.98 (1H, s)。

實施例 239

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-(吡啶-4-基甲基)-N-(3-吡啶-3-基丙基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.01-2.31 (2H, m), 2.69-2.90 (2H, m), 2.90-3.22 (2H, m), 3.22-3.55 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.30-4.66 (4H, m), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76-7.92 (2H, m), 7.98 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.73-8.88 (3H, m)。

實施例 240

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-((E)-3-吡啶-3-基烯丙基)-N-(吡啶-3-基甲基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 3.47-3.68 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.94-4.12 (2H, m), 4.46-4.70 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.87-7.08 (2H, m), 7.29-7.54 (3H, m),

7.78-7.94 (3H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.01 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

實施例 241

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-((E)-3-吡啶-3-基烯丙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 3.21-3.48 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.70-3.98 (2H, m), 4.28-4.59 (4H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.68-6.94 (2H, m), 7.18-7.38 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57-7.71 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66-8.91 (3H, m)。

實施例 242

· 合成 N-甲基-3-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}-N-苯基丙醯胺

將乙氧化鈉(34mg)及 3-氯-N-甲基-N-苯基丙醯胺(148mg)加至一 1-甲基-6-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮(161mg)之乙醇溶液(5ml)，並在 60°C 攪拌 8.5 小時。在減壓下濃縮該反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:0 → 4:1)純化殘留物。在減壓

下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(5.6 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.80-1.98 (2H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.53 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.00-7.19 (5H, m), 7.24-7.41 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.42 (2H, d, J = 5.4 Hz)。

實施例 243

· 合成 3-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}-N-o-甲苯基丙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.30 (3H, s), 2.20-2.40 (2H, m), 2.91-3.18 (2H, m), 3.18-3.37 (2H, m), 3.37-3.55 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.93-4.20 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00-7.31 (5H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.20 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (2H, d, J = 5.2 Hz), 9.72 (1H, s)。

實施例 244

· 合成 N-甲基-3-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-

基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}-N-o-甲苯基丙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.18 (3H, s), 2.08-2.42 (2H, m), 2.95-3.19 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.19-3.49 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.93-4.13 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.19-7.41 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.80 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 245

合成呋喃-3-羧酸甲基-(2-{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.13-2.41 (2H, m), 2.98-3.48 (4H, m), 3.15 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.78-3.98 (2H, m), 3.98-4.20 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.74 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.15 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (2H, d, J = 5.2 Hz)。

實施例 246

· 合成 N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)-2-噻吩-2-基乙醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.12-2.49 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.12-3.41 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.65-3.88 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.00-4.16 (2H, m), 4.44-4.93 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.87-7.02 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.0, 1.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.24 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.91 (2H, d, J = 5.4 Hz)。

實施例 247

· 合成環己烷羧酸 N-甲基-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.03-1.45 (6H, m), 1.45-1.80 (4H, m), 2.17-2.41 (2H, m), 2.41-2.65 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.08-3.40 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.66-3.82 (2H, m), 4.00-4.20

(2H, m), 4.68 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.26 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.94 (2H, d, J = 5.5 Hz)。

實施例 248

· 合成 3-甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.20-2.48 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.13-3.51 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.82-4.01 (2H, m), 4.01-4.22 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.82-7.09 (3H, m), 7.09-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.32 (2H, s), 8.94 (2H, s)。

實施例 249

· 合成 5-甲基異噁唑-3-羧酸 N-甲基-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.85-2.09 (2H, m), 2.66 (3H, s),

2.59-2.82 (4H, m), 2.98-3.30 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.98-4.15 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.03-7.16 (1H, m), 7.16-7.35 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.36-8.51 (2H, m)。

實施例 250

· 合成苯並[b]噻吩-3-羧酸 N-甲基-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.15-2.41 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.11-3.51 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.75-4.88 (6H, m), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.09-7.35 (2H, m), 7.35-7.54 (3H, m), 7.67-7.87 (2H, m), 7.87-8.32 (4H, m), 8.88 (2H, s)。

實施例 251

· 合成 2,4-二甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.08-2.32 (2H, m), 2.68-3.00

(2H, m), 2.84 (3H, s), 3.00-3.34 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.65-4.58 (6H, m), 6.45-6.62 (3H, m), 6.98-7.22 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94 (2H, s), 8.71 (2H, s)。

實施例 252

· 合成 2,3-二甲氧-N-甲基-N-(2-{N'-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N'-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)苯甲醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 46 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.16-2.40 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.80-3.11 (2H, m), 3.11-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.64-6.87 (2H, m), 7.00-7.29 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.20 (2H, s), 8.82 (2H, s)。

實施例 253

· 合成 6-{3-[N-(1-苯甲醯基哌啶-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.78-2.02 (2H, m), 2.02-2.42

(4H, m), 2.63-3.50 (5H, m), 3.59 (3H, s), 3.50-4.90 (6H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.35-7.56 (6H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.27 (2H, s), 8.89 (2H, s)。

實施例 254

· 合成 6-(3-{N-[1-(2,3-二氫苯並呋喃-7-羰基)哌啶-4-基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 50 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.68-1.93 (2H, m), 2.03-2.41 (4H, m), 2.60-3.36 (5H, m), 3.59 (3H, s), 3.62-4.79 (6H, m), 4.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 7.2, 7.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.28 (2H, s), 8.89 (2H, s)。

實施例 255

· 合成 1-甲基-6-{3-[N-(1-苯基哌啶-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 96 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.91-2.43 (6H, m), 2.63-4.31 (9H, m), 3.60 (3H, s), 4.31-4.83 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.79-7.39 (7H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.09 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.79 (2H, d, J = 5.0 Hz)。

實施例 256

· 合成 1-甲基-6-(3-{N-[2-(N'-甲基-N'-苯基胺基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 96 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.12-2.33 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.07-3.34 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.34-4.00 (2H, m), 4.00-4.16 (2H, m), 4.57 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.68 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.79 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.11-7.23 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.04 (2H, d, J = 4.9 Hz), 8.81 (2H, d, J = 4.9 Hz)。

實施例 257

· 合成 6-{3-[N-(1-甲氧異喹啉-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.17 (2H, m), 3.34 (2H, t, J =

6.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.09 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.19-7.35 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.51-7.62 (1H, m), 7.62-7.74 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 258

合成 1-甲基-6-{3-[N-(1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

將 6-{3-[N-(1-甲氧異喹啉-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(55mg)加至一 1N-氯化氫乙醇溶液(5ml)，並在 75°C 攪拌 2 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。將 1N-氫氧化鈉水溶液(5ml)加至該反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層。在減壓下濃縮過濾液，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:0 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(20.6mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.14 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.16 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.20-7.33 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.52-7.67 (1H, m), 7.67-7.80 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.51 (2H, d, J = 5.9

Hz)。

實施例 259

· 合成 1-甲基-6-(3-{N-[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 5 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.79-2.09 (2H, m), 2.60-4.15 (8H, m), 3.61 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.63 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99-7.19 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.68 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53 (2H, d, J = 4.6 Hz)。

實施例 260

· 合成 1-甲基-6-[3-(2-吡啶-3-基乙胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.90-2.06 (2H, m), 2.76-3.00 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 7.7, 4.8, 0.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz),

7.51-7.57 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 261

· 合成 1-甲基-6-[4-(2-吡啶-3-基乙胺基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.58-1.76 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.78-3.00 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

實施例 262

· 合成 1-甲基-6-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

將 3N-氫氯酸(5ml)加至一 N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺(250.1mg)之乙醇溶液(5ml)，並在回流下加熱時攪拌 60 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入水、以醋酸乙酯清洗。將一飽和碳酸氫鈉水溶液加至水層，接著使用二氯甲

烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮，以得到一無色油狀物的標題化合物(168 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.93-2.10 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.71 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.65-7.72 (1H, m), 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.58 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 263

· 合成 1-甲基-6-[2-(2-吡啶-3-基乙胺基)乙氧]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.76-2.90 (2H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.71 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 264

· 合成 1-甲基-6-{2-[N-(吡啶-3-基甲基)胺基]乙氧}-1H-喹啉-2-酮

將 3-吡啶甲醛(0.99ml)及 6-(2-胺基乙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(2.18g)加至甲醇(50ml)。在室溫攪拌該混合物 7 小時，將該混合物冷卻至 0°C，並加入硼氫化鈉(0.757g)。更在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，並在減壓下將甲醇蒸餾掉。使用二氯甲烷萃取殘留物。以飽和鹽水清洗有機層、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物(3.063g)。1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 3.06 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.68-7.75 (1H, m), 8.52 (1H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

實施例 265

· 合成甲磺酸 2-[N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(2-硝基-苯磺醯基)胺基]乙酯

將甲磺醯基氯化物(1.14ml)加至一 N-(2-羥基-thyl)-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-2-硝基-苯磺醯胺(4.52g)及三乙基胺(2.73ml)之二氯甲烷溶液(50ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將 1N-氫氧化鈉水溶液加至該反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。以飽和鹽水清洗有機層，並以硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮該有機層之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在

減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色固體的標題化合物(4.37 g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.00-2.21 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.75 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.40 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56-7.67 (4H, m), 8.02-8.08 (1H, m)。

實施例 266

· 合成 1-甲基-6-(3-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.54-2.24 (8H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.66-2.90 (6H, m), 3.33-3.50 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 4.54 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.63-7.71 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

實施例 267

· 合成 1-甲基-6-(2-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)哌啶-1-基]乙胺基}乙氧基)-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.58-1.85 (2H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.70-2.85 (4H, m), 3.05 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.36-3.50 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.56 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.65-7.72 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

實施例 268

· 合成 1-甲基-6-{4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 264 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.62-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22-7.32 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.54 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 269

· 合成 1-甲基-6-{4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丁氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 264 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.63-7.71 (1H, m), 8.51 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

實施例 270

· 合成 1-甲基-6-(3-{2-[4-(吡啶-4-基甲氧基)哌啶-1-基]乙胺基}丙氧基)-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.54-2.24 (8H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.62-2.90 (6H, m), 3.30-3.49 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.54 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.56 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 272

· 合成 1-甲基-6-[3-(2-吡啶-3-基乙胺基)丙氧基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.82-2.02 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.78-2.99 (8H, m), 3.33 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.50-7.57 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

實施例 273

· 合成 1-甲基-6-[3-(2-吡啶-4-基乙胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.08 (2H, m), 2.77-2.90 (4H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.50 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 274

· 合成 6-[3-(3-咪唑-1-基-丙基胺基)丙氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將由 6-羥基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮及 N-(3-胺丙基)咪

唑(82.9mg)所製備的 3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙醛(127.5mg)加至甲醇(10ml)。在室溫攪拌該混合物 7 小時，將該混合物冷卻至 0°C，並加入硼氫化鈉(31.4mg)。更在室溫攪拌該混合物過夜。將水加至該反應混合物，並在減壓下將甲醇蒸餾掉。使用二氯甲烷萃取殘留物。有機層以飽和鹽水清洗、以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:0 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物(21mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.81-2.02 (4H, m), 2.49-2.58 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.93-4.15 (4H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.91 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 275

· 合成 1-甲基-6-[3-(2-哌啶-1-基乙胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.32-1.49 (2H, m), 1.49-1.63 (4H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.28-2.41 (4H, m), 2.45 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.73 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.01

(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 276

· 合成 6-[3-(2-二乙基胺乙基胺基)丙氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.00 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.41-2.60 (6H, m), 2.69 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.71 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 277

· 合成 1-甲基-6-{3-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.91-2.08 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.31-2.63 (10H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 278

· 合成 N-{2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基胺基]乙基}苯甲醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.92-2.10 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.49-3.61 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.70-7.77 (2H, m)。

實施例 279

· 合成 N-{2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基胺基]乙基}異丁醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.13 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.25-2.41 (1H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.09 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 280

· 合成 N-{2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基胺基]乙基}菸鹼醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.90-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.02 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.03-8.11 (1H, m), 8.67 (1H, dd, J = 4.8, 1.9 Hz), 8.95 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

實施例 281

· 合成 N-{2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基胺基]乙基}苯磺醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.80-1.99 (2H, m), 2.65-2.81 (4H, m), 2.99-3.12 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.45-7.63 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m)。

實施例 282

· 合成{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}醋酸

將一 1N-氫氧化鈉水溶液(3ml)加至一{N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}醋酸乙酯(614mg)之甲醇溶液(15ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將 1N-氫氯酸(3ml)加至反應混合物並在減壓下濃縮。將甲醇加至殘留物，並藉由過濾分離所產生之不溶物。在減壓下濃縮過濾液，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(468mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.75-1.94 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.03 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.40 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 283

· 合成 1-甲基-6-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 264 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.86-2.10 (2H, m), 2.70-2.92 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.72

(1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.08-7.38 (4H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.53 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 284

· 合成 6-{3-[(2-胺乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.22ml)加至一(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-乙基)-胺甲酸三級丁酯(137mg)之醋酸乙酯溶液(3ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。將 5N-氨甲醇溶液(1ml)加至該反應混合物，並藉由過濾分離所產生的不溶物。過濾液在減壓下濃縮，以得到一無色油狀物的標題化合物(85.7mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.88-2.08 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.67 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22-7.32 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.49 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 285

· 合成 2-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸

將 1N-氫氧化鈉水溶液(1.8ml)加至一 2-{3-[N-(2-吡

啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸乙酯(372mg)之甲醇溶液(3ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。將6N-氫氯酸(0.3ml)加至反應混合物，並在減壓下濃縮。將甲醇加至殘留物，並藉由過濾分離所產生的不溶物。過濾液在減壓下濃縮，以得到一無色油狀物的標題化合物(458mg)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.12-2.38 (2H, m), 3.09-3.48 (6H, m), 4.01-4.19 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.92-7.08 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.41-7.56 (1H, m), 7.64-7.77 (2H, m), 7.85 (2H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.68-8.80 (3H, m)。

實施例 286

· 合成 3-{3-[N-(2-吡啶-3-基-乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}苯甲酸

標題化合物之合成係在與實施例 285 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.10-2.41 (2H, m), 3.02-3.59 (6H, m), 3.98-4.22 (2H, m), 4.43-4.72 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63-7.77 (1H, m), 7.83 (2H, s), 8.04-8.20 (1H, m), 8.65 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66-8.79 (3H, m)。

實施例 287

· 合成 4-{3-[N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)胺基]

丙氧基}苯甲酸

標題化合物之合成係在與實施例 285 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 2.16-2.38 (2H, m), 3.00-3.99 (6H, m), 3.99-4.16 (2H, m), 4.35-4.69 (2H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62-7.80 (1H, m), 7.80-7.99 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.60-8.80 (4H, m)。

實施例 288

· 合成 1-甲基-6-[3-(2-吡啶-2-基乙胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.91-2.12 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.92-3.14 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.07-7.25 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.51-7.68 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 4.8, 0.8 Hz)。

實施例 289

· 合成 1-甲基-6-[3-(喹啉-6-基胺基)丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

將 6-胺基喹啉(360mg)加至 6-(3-碘丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(172mg)之甲醇溶液(10ml)，並在 60°C 攪拌 17 小時。將該反應混合物加至冰水，並以二氯甲烷進行萃

取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 10:0 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色非晶形固體的標題化合物(86.4 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.13-2.29 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 5.8 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.61 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz)。

實施例 290

· 合成 N-苄基-N-{2-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基氧基)丙基胺基]乙基}乙醯胺

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.87-2.06 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.90 (4H, m), 3.51 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.71 (3H, s), 3.98-4.15 (2H, m), 4.58 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.21-7.40 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 291

· 合成 6-{3-[2-(7-溴-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙胺基]丙

氧基}-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.88-2.05 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

實施例 292

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-甲胺基-乙基)-吡啶-4-基甲基-胺基]-丙氧基}-1H-喹啉-2-酮三鹽酸鹽

將 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(4.2ml)加至一甲基-(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-乙基)-胺甲酸三級丁酯(1.0g)之醋酸乙酯溶液(30ml)，並在室溫攪拌將該混合物 30 分鐘。在減壓下濃縮該反應混合物，以得到一白色粉末的標題化合物(1.0g)。

1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 1.95-2.22 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.77-3.40 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.99-4.16 (2H, m), 4.16-5.10 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.8 Hz),

7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.17 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.83 (2H, d, J = 5.0 Hz)。

實施例 293

· 合成 1-甲基-6-{3-[(2-甲胺基-乙基)-吡啶-4-基甲基-胺基]-丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

將 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(48ml)加至一甲基-(2-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-乙基)-胺甲酸三級丁酯(11.5g)之醋酸乙酯溶液(300ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。將 PL-HCO3(40g)加至殘留物之甲醇溶液，並接續以矽藻土過濾。在減壓下濃縮過濾液，以得到一棕色油狀物的標題化合物(9.96g)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.88-2.07 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.70-2.88 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 7.20-7.36 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.49 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 294

· 合成 6-[3-(2-吡啶-3-基-乙胺基)-丙氧基]-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.84-2.02 (2H, m), 2.74-2.87 (4H, m), 2.87-3.02 (4H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.88 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.47-7.60 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

實施例 295

· 合成 1-甲基-6-{2-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-乙氧}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 264 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 3.05 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.71 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.56 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 296

· 合成 3-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基胺基]-N-o-甲苯基-丙醯胺

將乙氧化鈉(34mg)加至一 6-(3-胺基-丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(116mg)及 3-氯-N-o-甲苯基-丙醯胺(148mg)之乙醇溶液(5ml)。在 60°C 攪拌該混合物 5 小時。於減壓

下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇 = 20:1 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一白色粉末的標題化合物(115 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.15-2.36 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.99-3.56 (6H, m), 3.63 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.92-7.29 (6H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.25 (1H, s)。

實施例 297

· 合成 N-甲基-3-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基胺基]-N-o-甲苯基-丙醯胺

將 6-(3-胺基-丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(194mg)加至一 N-甲基-N-o-甲苯基-丙烯醯胺(146mg)之乙醇溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物過夜。於減壓下濃縮該反應混合物。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇 =20:1 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(172.6 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.06-2.25 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.25-2.50 (2H, m), 2.86-3.03 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.19-7.38 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz)。

實施例 298

· 合成 1-甲基-6-[3-(哌啶-4-基-吡啶-4-基甲基-胺基)-丙氧基]-1H-喹啉-2-酮

將三氟乙酸(30ml)加至一 4-{[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-吡啶-4-基甲基-胺基}-哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.08g)之三氯甲烷溶液(10ml)，並在室溫攪拌該混合物過夜。在減壓下濃縮該反應混合物。將PL-HCO3(40g)加至殘留物之二氯甲烷溶液，並接續以矽藻土過濾。在減壓下濃縮過濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一橙色油狀物的標題化合物(758mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.45-1.65 (2H, m), 1.70-1.99 (4H, m), 2.50-2.69 (3H, m), 2.74 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.11-3.25 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.23-7.35 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.47 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 299

· 合成 6-[3-(1-甲氧-異喹啉-4-基胺基)-丙氧基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

將 6-(3-胺基-丙氧基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮(232mg)、4-溴-1-甲氧-異喹啉(286mg)、醋酸鈀(II)(22mg)、咕吨(558mg)及 t-丁氧化鈉(192mg)加至二噁烷(10ml)。在氬環圍下於 80°C 攪拌該混合物過夜。將該反應液體冷卻至室

溫。將水加至該反應混合物，接續以矽藻土過濾。過濾液以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮過濾液，並藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷 =2:1 → 1:0)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並乾燥以得到一棕色非晶形固體的標題化合物(99 mg)。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 2.20-2.37 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.13-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.51-7.62 (2H, m), 7.62-7.73 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.3, 0.5 Hz)。

實施例 300

· 合成 1-甲基-6-{3-[2-(7-側氧基-7H-呋喃並[2,3-c]吡啶-6-基)-乙胺基]-丙氧基}-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.87-2.03 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

實施例 301

· 合成 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基-乙胺基)-戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮

標題化合物之合成係在與實施例 3 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (CDCl3) δ ppm: 1.44-1.72 (4H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.74-2.97 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

實施例 302

N-(2-甲基-苄基)-4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-N-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-丁醯胺二鹽酸鹽

對一 4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-丁酸(100 mg)之 DMF 溶液(3 ml)在冰-冷卻同時，依序加入(2-甲基-苄基)-{2-[4-(吡啶-3-基甲氧基)-哌啶-1-基]-乙基}-胺(143 mg)、三乙基胺(47mg)、氰基磷酸二乙酯(DEPC, 84 mg)，接著在室溫攪拌過夜。將水加至該反應混合物，然後使用醋酸乙酯萃取。所得有機層以一水性飽和氯化鈉溶液清洗二次，以無水硫酸鈉乾燥，然後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：醋酸乙酯：甲醇：28%氨溶液 =

70 : 20 : 10 : 1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一4N-氯化氫醋酸乙酯溶液加至該殘留物之醋酸乙酯溶液。在減壓下濃縮該混合物，以得到一淡黃色非晶形固體的標題化合物(165 mg)。

1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.79-2.60 (8H, m), 2.24, 2.28 (total 3H, each-s), 2.68-4.28 (11H, m), 3.58 (3H, s), 4.45-4.76 (4H, m), 6.59, 6.60 (total 1H, each-d, J = 9.5Hz), 6.82-7.50 (7H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.35-8.50 (1H, m), 8.72-8.95 (2H, m)。

實施例 303

N-(2-甲基-苄基)-4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-丁醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 302 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.80-2.08 (2H, m), 2.23, 2.27 (total 3H, each-s), 2.29-2.63 (2H, m), 2.96-3.14 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.48-3.70 (2H, m), 3.93, 4.04 (total 2H, each-t, J = 6.3Hz), 4.57, 4.61 (total 2H, each-s), 6.60, 6.61 (total 1H, each-d, J = 9.5Hz), 6.85-7.33 (6H, m), 7.38-7.50 (1H, m), 7.78-7.89 (1H, m), 7.89-8.00 (1H, m), 8.82-8.47 (1H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 8.80-8.92 (1H, m)。

實施例 304

1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基氧基)-戊基]-3-苯基-1-(2-吡啶-3-基-乙基)-尿素鹽酸鹽

將 N-乙基二異丙基胺(0.192ml)加至一 1-甲基-6-[5-(2-吡啶-3-基乙胺基)戊基氧基]-1H-喹啉-2-酮二鹽酸鹽(219mg)之二氯甲烷溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物 5 分鐘。在減壓下濃縮該反應混合物。將異氰酸苯酯(0.065ml)及甲苯(2ml)加入殘留物。在 100°C 攪拌該混合物 1 小時。藉由 NH 矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷= 1:1 → 1:0)純化反應混合物。在減壓下濃縮純化產物。將一 1N-氯化氫乙醇溶液加至該殘留物之乙醇溶液，並在室溫攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱不溶物、以醋酸乙酯清洗，並乾燥以得到一淡黃色薄片物的標題化合物(147mg)。

1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.38-1.83 (6H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.59 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18-7.28 (4H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.86 (1H, s)

實施例 305

2-甲基-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6, 100°C) δ ppm: 1.81-2.08 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.38-3.73 (4H, m), 3.78-4.00 (2H, m), 6.56-6.82 (2H, m), 6.85-7.04 (2H, m), 7.08-7.31 (3H, m), 7.32-7.48 (1H, m), 7.54-7.84 (1H, m), 8.28-8.60 (2H, m)。

實施例 306

4-甲基-N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-苯甲醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6, 100°C) δ ppm : 1.86-2.02 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.73-2.88 (2H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.52 (2H, m), 3.56-3.69 (2H, m), 3.87-3.96 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.62-6.78 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41-7.58 (1H, m), 7.73-7.93 (1H, m), 8.38-8.58 (2H, m)。

實施例 307

N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-異丁醯胺鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6, 100°C) δ ppm: 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz),

1.86-2.00 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.65-2.89 (3H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.34-3.50 (2H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 3.90-4.04 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 6.89-7.01 (1H, m), 7.56-7.70 (1H, m), 7.98-8.12 (1H, m), 8.50-8.67 (2H, m)。

實施例 308

N-[3-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)-丙基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-異菸鹼醯胺二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 45 相同方式下使用適當起始物質而進行。

1H-NMR (DMSO-D6, 100°C) δ ppm: 1.90-2.05 (2H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 2.74-2.88 (2H, m), 2.91-3.12 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.32-3.54 (2H, m), 3.54-3.75 (2H, m), 3.81-4.02 (2H, m), 6.60-6.81 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.43-7.68 (1H, m), 7.76-8.09 (1H, m), 8.42-8.70 (4H, m)。

實施例 310 至 986

以下化合物係在與上述實施例中之相同方式下使用適當起始物質所獲得。

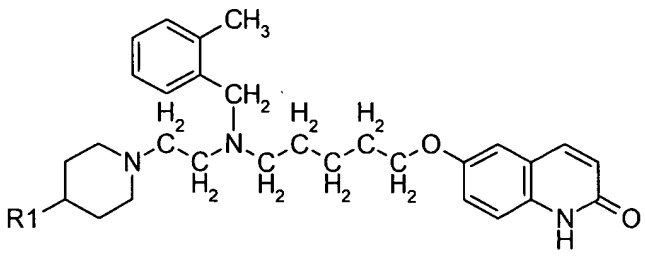


表 A

實施例號數	R1	MS(M+1)
310	$-OCH_3$	492
311	$-O(CH_2)_2C_6H_5$	582
312	$-N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)C_6H_5$	624
313	$-OCH(C_6H_5)_2$	644
314	$-N(CH_3)(CH_2)_2C_6H_5$	595
315	$-N(CH_3)(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	590
316	$-OC_6H_5$	554
317	$-C_6H_5$	538
318	$-CH_2CONHC_2H_5$	547

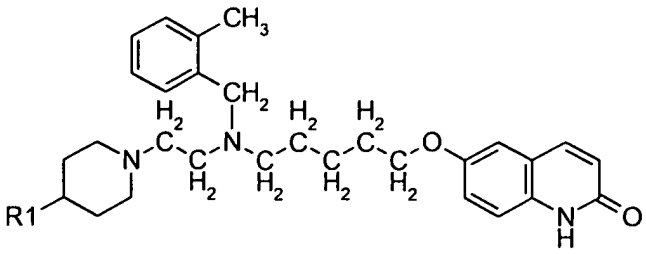
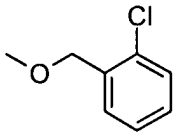
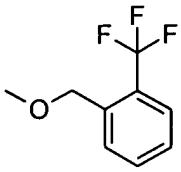
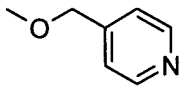
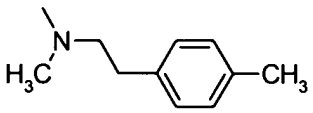
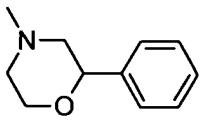
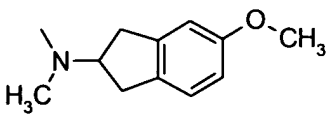
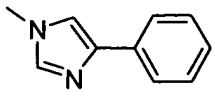
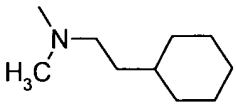
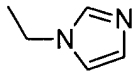
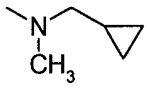
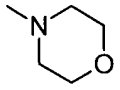
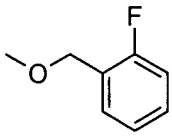
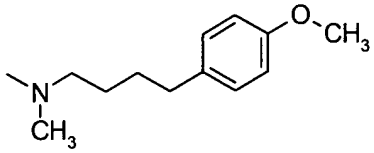
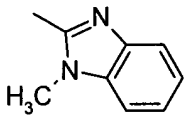
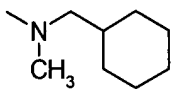
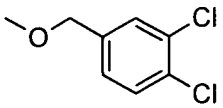
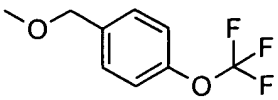
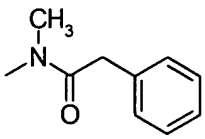
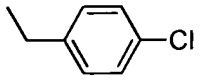
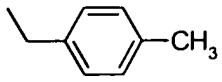
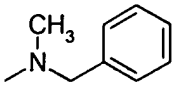
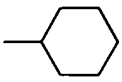
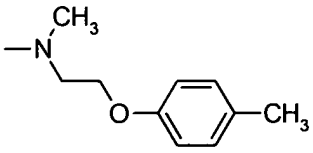
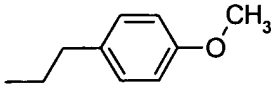
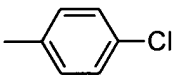
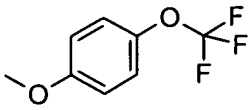
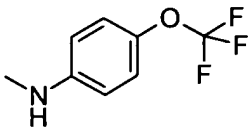
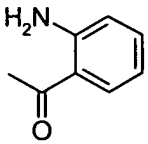
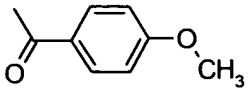
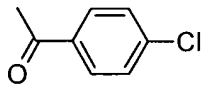
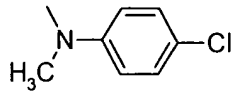
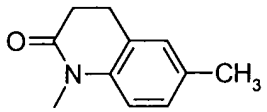
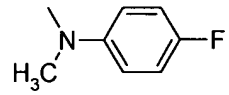


表 B

實施例號數	R1	MS(M+1)
319		602
320		636
321		569
322		609
323		623
324		637
325		604

326		601
327		542
328		545
329		547
330		586
331		653
332		592
333		587
334		636
335		652
336		609

337		586
338		566
339		581
340		544
341		625
342		596
343		572
344		638
345		637
346		581
347		596

348		600
349		601
350		621
351		585

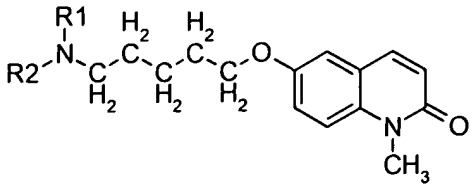


表 C

實施例號數	R1	R2	MS(M+1)
352	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	373
353	$-CH_2C_6H_5$	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	436
354	$-CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2C_6H_5$	436
355	-H	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	346
356	$-CH_3$	$-CH_3$	289

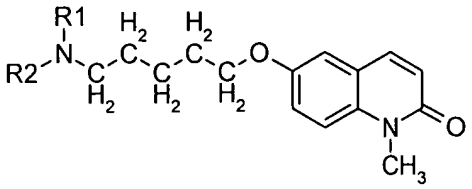
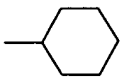
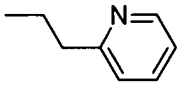
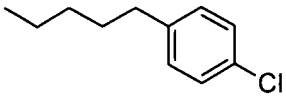
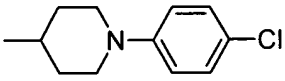
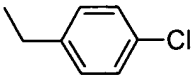
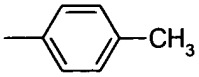
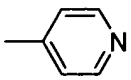
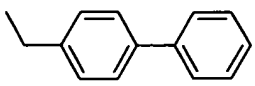
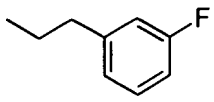
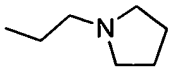
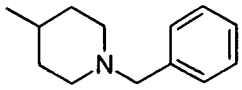
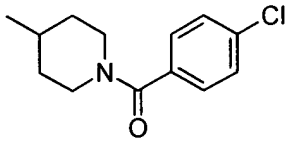
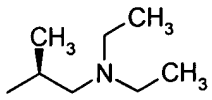


表 D

實施例號數	R1	R2	MS(M+1)
357	-CH_3		357
358	-CH_3		380
359	-C_2H_5		455
360	-CH_3		468
361	-CH_3		399
362	-H		351
363	-H		338
364	-C_2H_5		455

365	-H		383
366	-H		358
367	$-CH_3$		448
368	$-CH_3$		496
369	-H		374

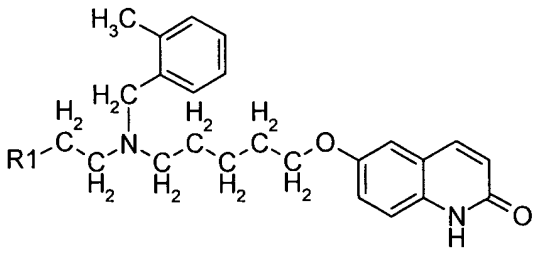
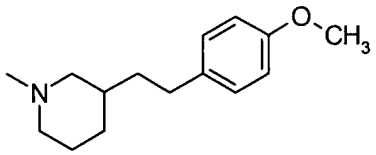
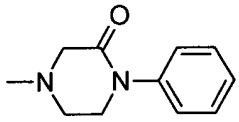
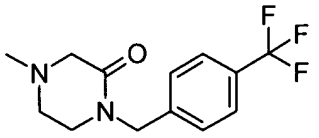
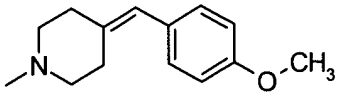
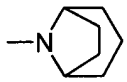
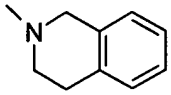
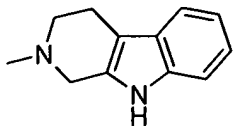
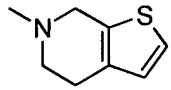
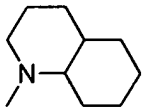
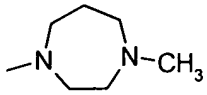
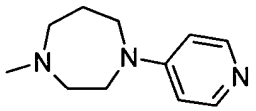
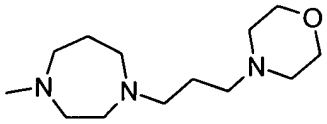
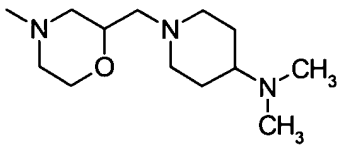
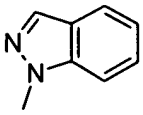
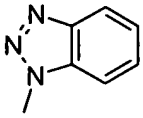
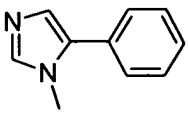
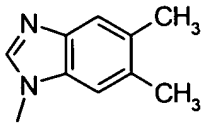
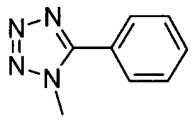
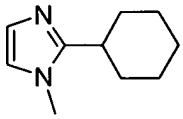
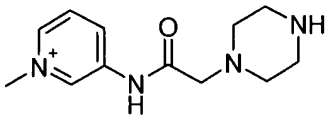
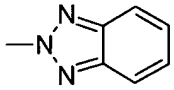
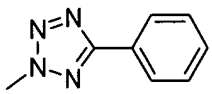
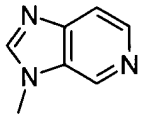


表 E

實施例號數	R1	MS(M+1)
370		596
371		553
372		635
373		580
374		488
375		530
376		510

377		549
378		516
379		516
380		491
381		554
382		604
383		604
384		495
385		496
386		521
387		523

388		523
389		527
390		597
391		496
392		523
393		496

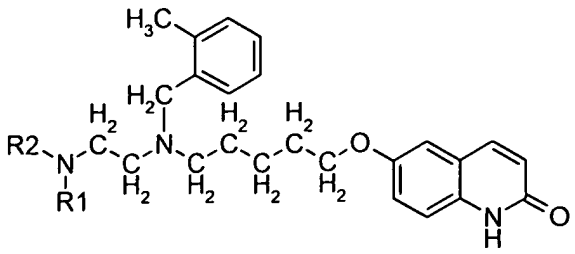


表 F

實施例號數	R1	R2	MS(M+1)
394	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3C_6H_5$	554
395	$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$-CH_2C_6H_5$	555
396	-H	$-CH_2C(CH_3)_3$	464
397	$-CH_3$	$-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	507
398	-H	$-(CH_2)_2SCH_3$	468

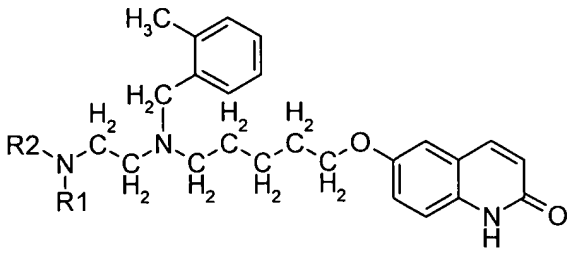
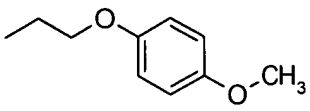
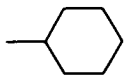
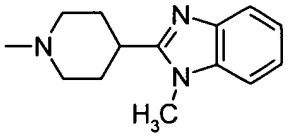
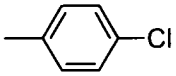
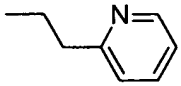
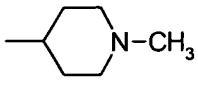
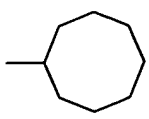
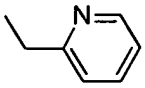
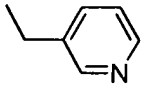
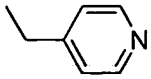
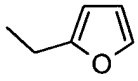
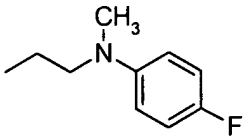
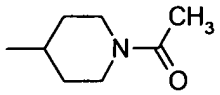
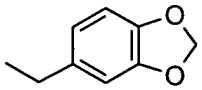
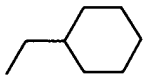
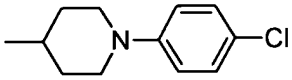
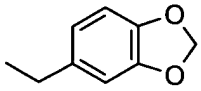
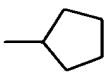
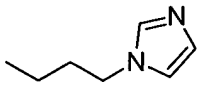
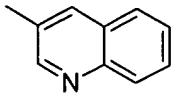
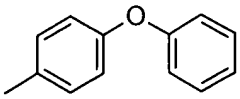
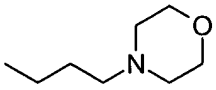
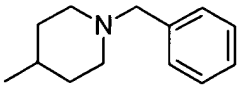
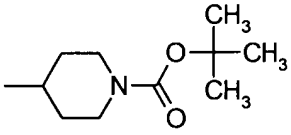
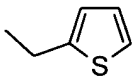
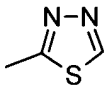
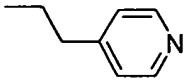
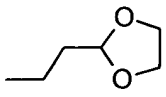
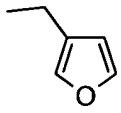
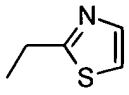
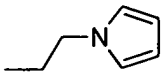


表 G

實施例號數	R1	R2	MS(M+1)
399	$-C_2H_5$		572
400	$-CH_3$		490
401	-H		607
402	$-CH_3$		518
403	$-CH_3$		513
404	$-CH_3$		505
405	-H		504

406	-H		485
407	-H		485
408	-H		485
409	-H		474
410	$-CH_3$		559
411	$-CH_3$		533
412	$-C_2H_5$		556
413	$-C_2H_5$		518
414	$-CH_3$		601
415	-H		528
416	-H		462

417	-H		502
418	-H		521
419	-H		562
420	-H		521
421	-$CH_2C_6H_5$		657
422	-CH_3		591
423	-H		490
424	-H		478
425	-H		499
426	-H		494
427	-H		474

428	-H		491
429	-H		487

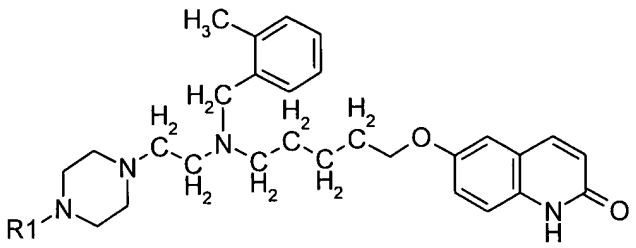


表 H

實施例號數	R1	MS(M+1)
432	$-(CH_2)_3CH_3$	519
433	$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$	534
434	$-(CH_2)_3OCH_3$	535
435	$-(CH_2)_5CH_3$	547
436	$-CO_2C(CH_3)_3$	563

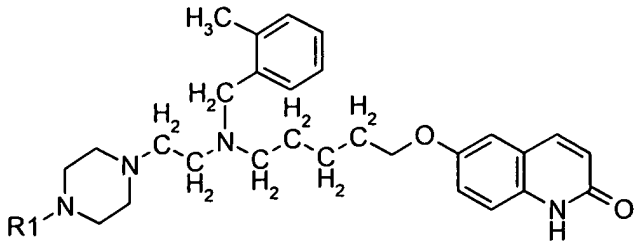
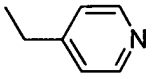
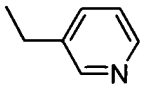
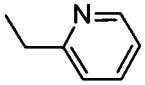
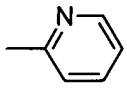
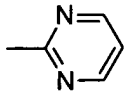
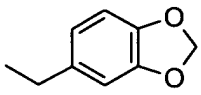
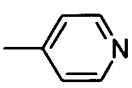
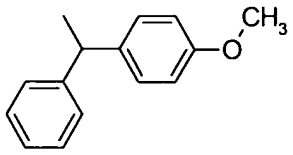
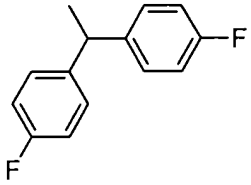
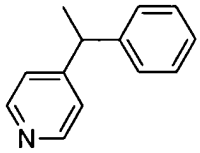
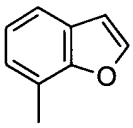
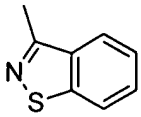
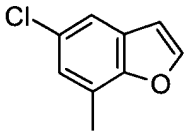
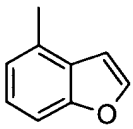
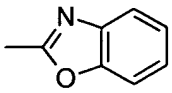
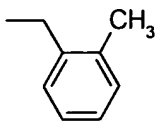
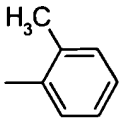
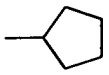
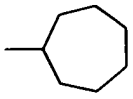
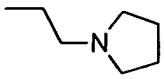
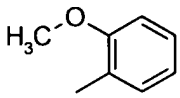
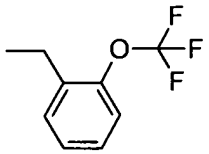
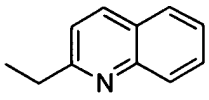
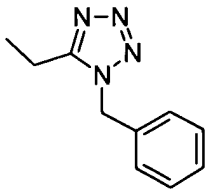
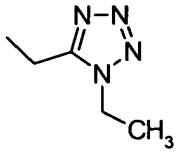
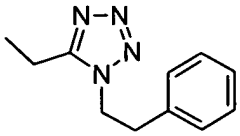
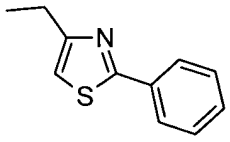
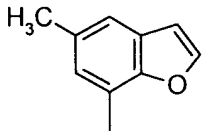
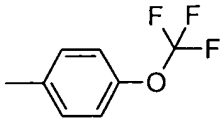
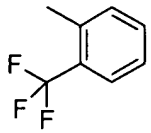
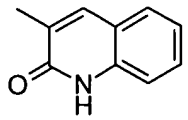
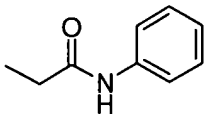
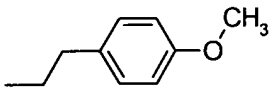
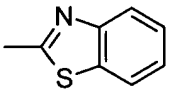
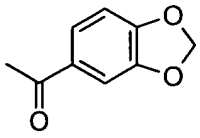
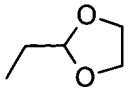
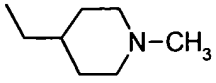


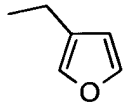
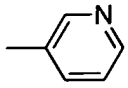
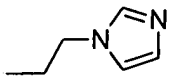
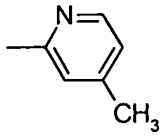
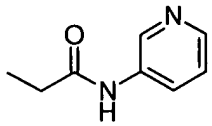
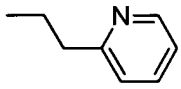
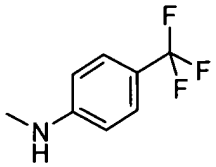
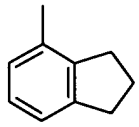
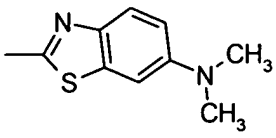
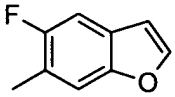
表 I

實施例號數	R1	MS(M+1)
437		554
438		554
439		554
440		540
441		541
442		597
443		540

444		659
445		665
446		630
447		579
448		596
449		613
450		579
451		580
452		567
453		553

454		531
455		559
456		560
457		569
458		637
459		604
460		635
461		573
462		649

463		636
464		593
465		623
466		607
467		606
468		596
469		597
470		596
471		611
472		549
473		574

474		543
475		540
476		557
477		554
478		597
479		568
480		622
481		579
482		639
483		597

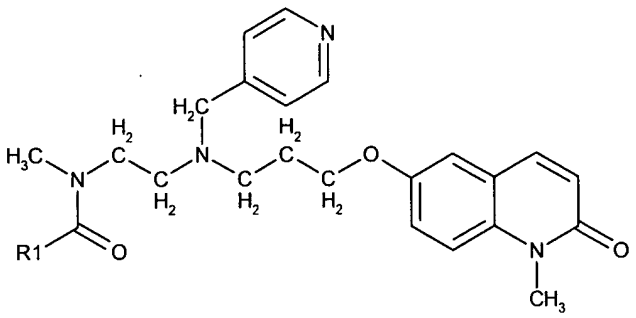


表 J

實施例號數	R1	MS(M+1)
484	$-CH_2OC_6H_5$	515
485	$-(CH_2)_2C_6H_5$	513
486	$-CH=CHC_6H_5$	511
487	$-(CH_2)_2OC_6H_5$	529
488	$-(CH_2)_3C_6H_5$	527
489	$-CH(CH_3)_2$	451
490	$-(CH_2)_2N(COCH_3)C_6H_5$	570

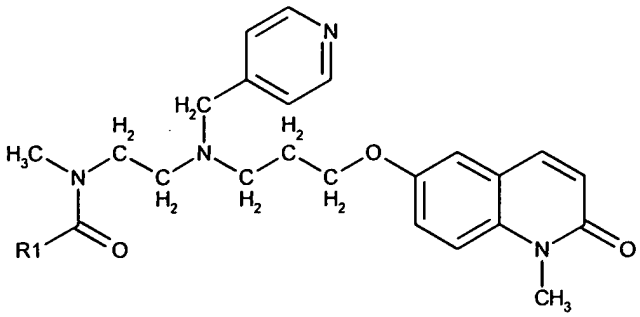
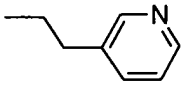
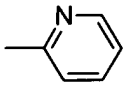
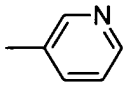
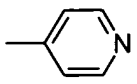
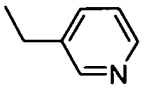
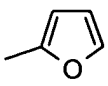
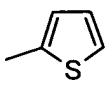
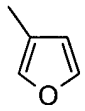
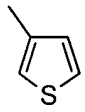
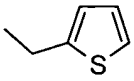
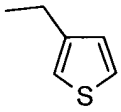
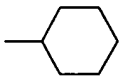
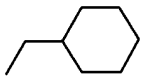
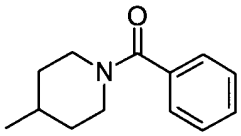
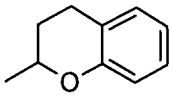
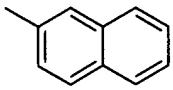
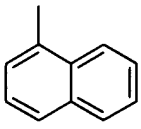
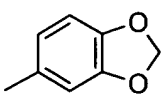
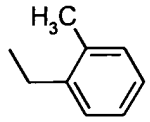
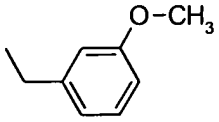
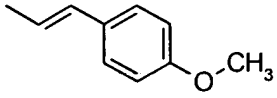
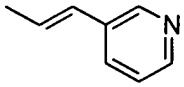
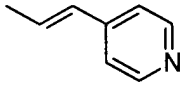
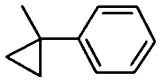
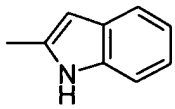
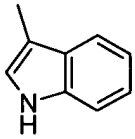
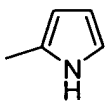
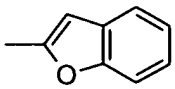
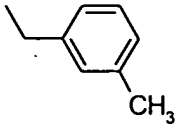
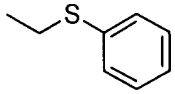
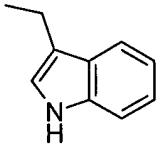
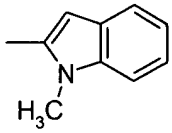
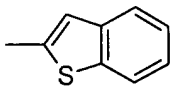
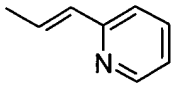
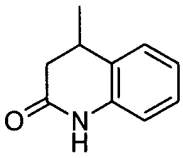
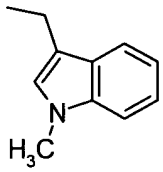
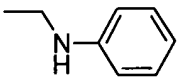
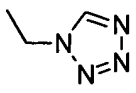
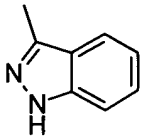


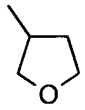
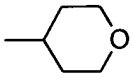
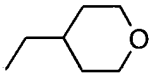
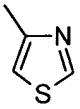
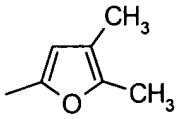
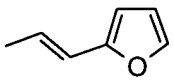
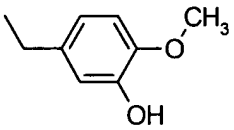
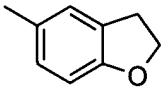
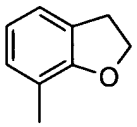
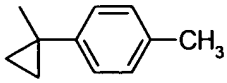
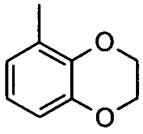
表 K

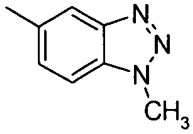
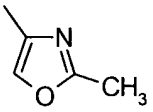
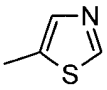
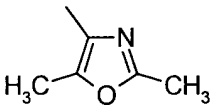
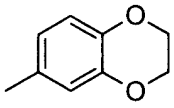
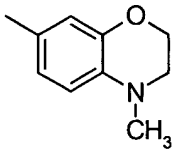
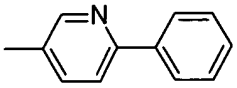
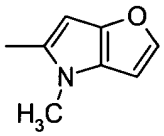
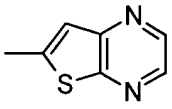
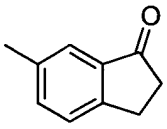
實施例號數	R1	MS(M+1)
491		514
492		486
493		486
494		486
495		500
496		475
497		491

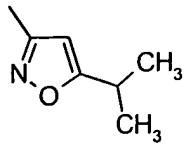
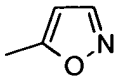
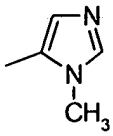
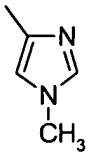
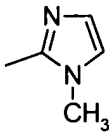
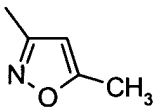
498		475
499		491
500		505
501		505
502		491
503		505
504		596
505		541
506		535
507		535
508		529

509		513
510		529
511		541
512		512
513		512
514		525
515		524
516		524
517		474
518		525
519		513

520		531
521		538
522		538
523		541
524		512
525		554
526		552
527		514
528		491
529		525

530		479
531		493
532		507
533		492
534		503
535		501
536		545
537		527
538		527
539		539
540		543

541		540
542		490
543		492
544		504
545		543
546		556
547		562
548		528
549		543
550		539

551		518
552		476
553		489
554		489
555		489
556		490

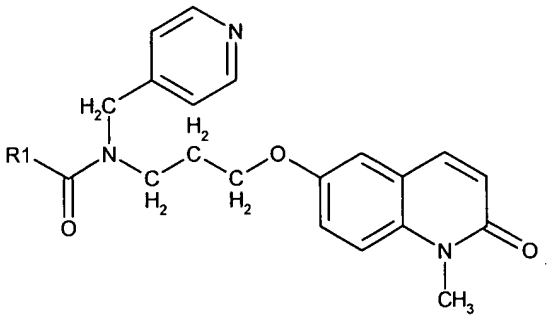
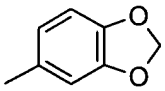
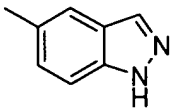
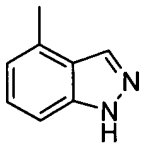
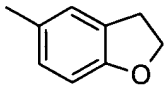
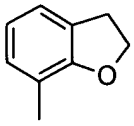
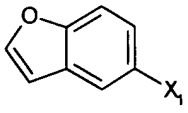
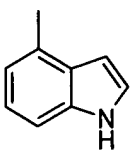
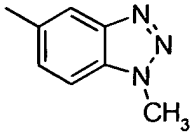
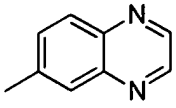
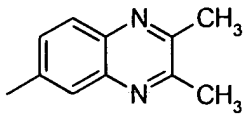
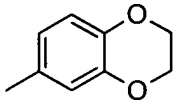
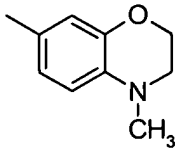
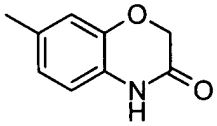
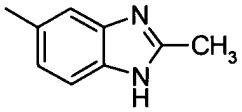
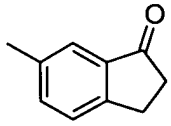
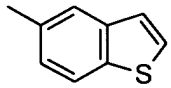
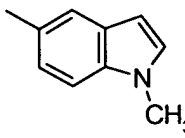


表 L

實施例號數	R1	MS(M+1)
557		472
558		468
559		468
560		470
561		470
562		468
563		467

564		483
565		480
566		508
567		486
568		499
569		499
570		482
571		482
572		484
573		481

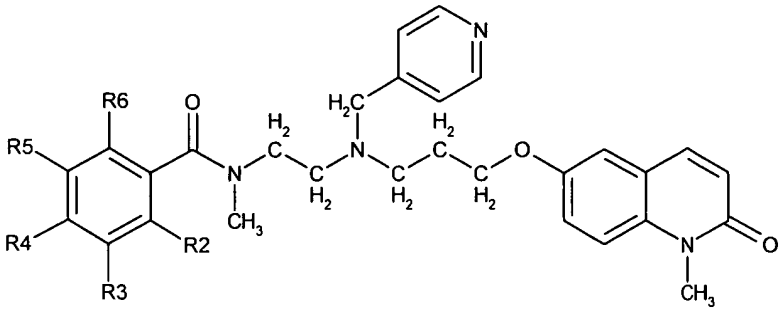
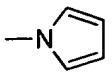
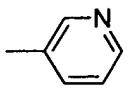


表 M

實施例號數	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
574	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	515
575	-H	-H	$-NHCOCH_3$	-H	-H	542
576	-H	-H	-H	$-NHCOCH_3$	-H	542
577	-H	-H	$-CF_3$	-H	-H	553
578	-H	-H	-H	-H	$-OCH_3$	515
579	-H	-H	-H	-H	$-CH_3$	499
580	-H	-H	-H	-H	-F	503
581	-H	-H	-H	-H	$-N(CH_3)_2$	528
582	-H	-H	-H	$-OCH_3$	-H	515
583	-H	-H	-H	$-CH_3$	-H	499
584	-H	-H	$-COCH_3$	-H	-H	527
585	-H	-H	$-C_6H_5$	-H	-H	561
586	-H	-H	$-SO_2NH_2$	-H	-H	564

587	-H	-H		-H	-H	550
588	-H	-H		-H	-H	562

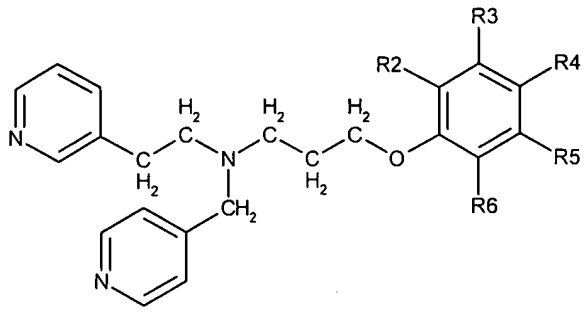
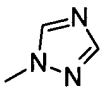
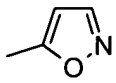
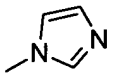
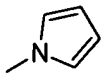
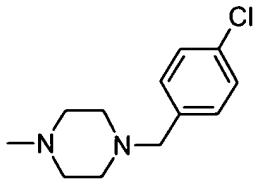


表 N

實施例號數	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
589	-H	-H	-H	-H	$-OCH_3$	378
590	-H	-H	-H	$-OCH_3$	-H	378
591	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	378
592	-H	-H	-H	-H	-H	348
593	-H	-H	-H	-H	-CN	373
594	-H	-H	-H	-CN	-H	373
595	-H	-H	-CN	-H	-H	373
596	-H	-H	-H	-H	$-CF_3$	416
597	-H	-H	-H	$-CF_3$	-H	416
598	-H	-H	$-CF_3$	-H	-H	416
599	-H	-H	-H	-H	$-OCF_3$	432
600	-H	-H	-H	$-OCF_3$	-H	432
601	-H	-H	$-OCF_3$	-H	-H	432
602	-H	-H	-H	$-C_6H_5$	-H	424

603	-H	-H	-H	$-N(C_2H_5)_2$	-H	419
604	-H	-H	$-(CH_2)_2COCH_3$	-H	-H	418
605	-H	-H	$-COC_2H_5$	-H	-H	404
606	-H	-OH	$-COCH_3$	-H	-H	406
607	-H	-H	$-SCH_3$	-H	-H	394
608	-H	-H	$-C_6H_5$	-H	-H	424
609	-H	-H	-H	-H	$-C_6H_5$	424
610	-H	-H	-H	$-OC_6H_5$	-H	440
611	-H	-H	$-COCH_3$	-H	-H	390
612	-H	-H		-H	-H	415
613	-H	-H	-H	-H		415
614	-H	-H		-H	-H	414
615	-H	-H		-H	-H	413
616	-H	-H		-H	-H	556

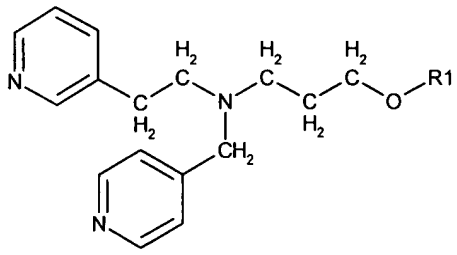
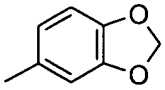
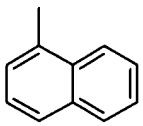
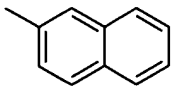
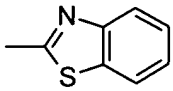
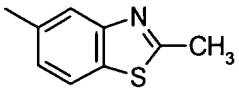
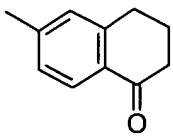
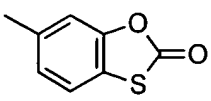
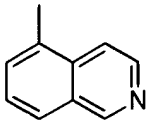
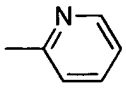
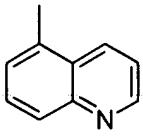
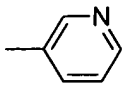
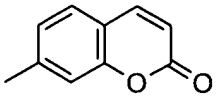
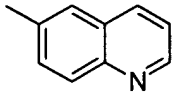
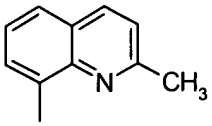
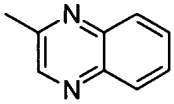
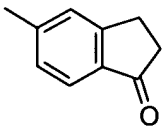
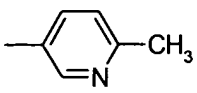
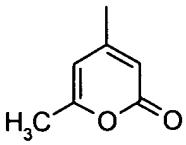
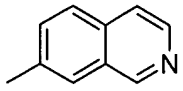
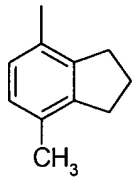
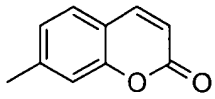
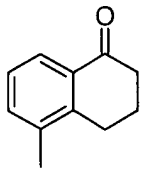
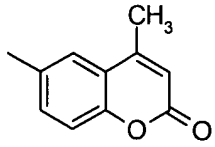
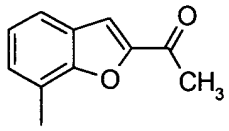
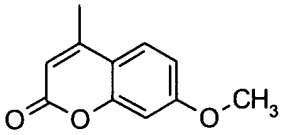
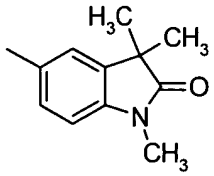
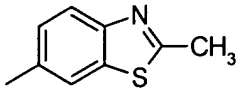
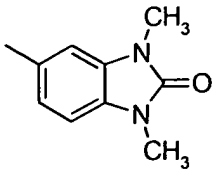
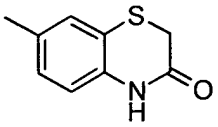
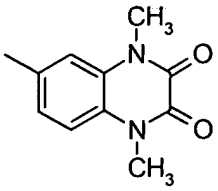
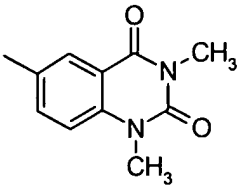
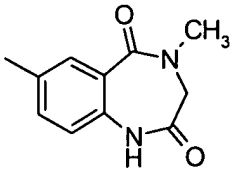
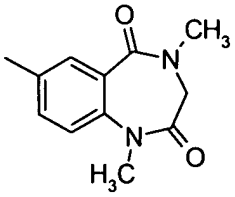
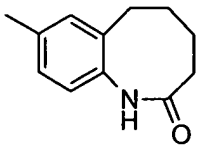
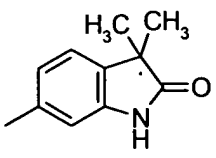


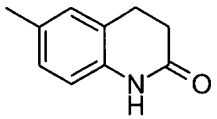
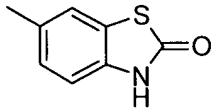
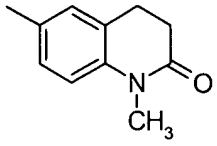
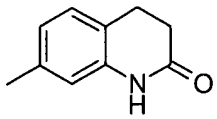
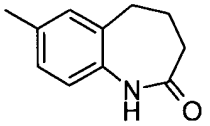
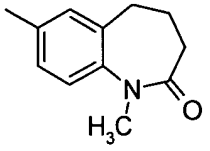
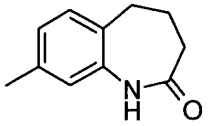
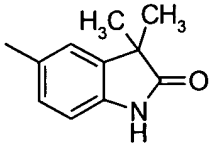
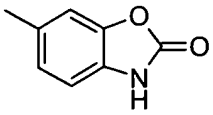
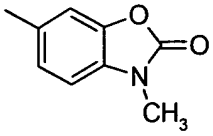
表 O

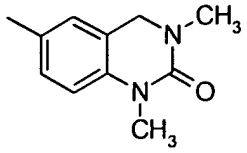
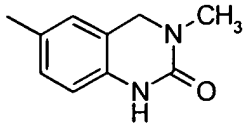
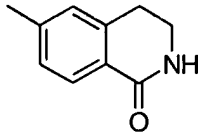
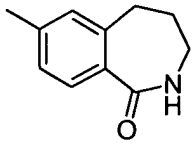
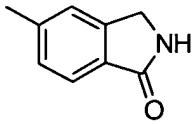
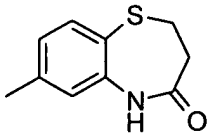
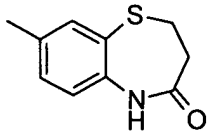
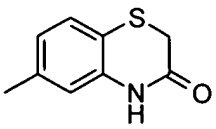
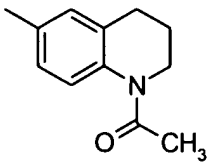
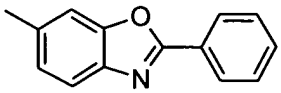
實施例號數	R1	MS(M+1)
617		392
618		398
619		398
620		405
621		419
622		416
623		422

624		399
625		349
626		399
627		349
628		416
629		399
630		413
631		400
632		402
633		363
634		380

635		399
636		402
637		416
638		416
639		430
640		430
641		446
642		445
643		419

644		432
645		435
646		460
647		460
648		460
649		474
650		445
651		431

652		417
653		421
654		431
655		417
656		431
657		445
658		431
659		431
660		405
661		419

662		446
663		432
664		417
665		431
666		403
667		449
668		449
669		435
670		445
671		465

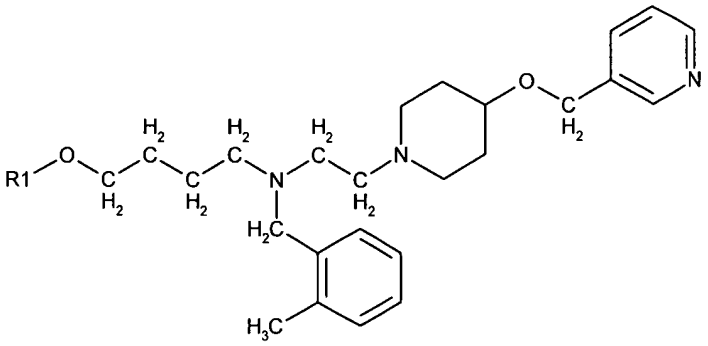
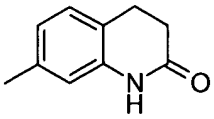
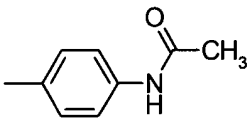
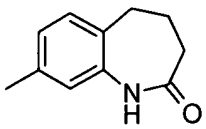
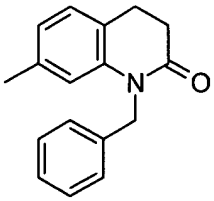
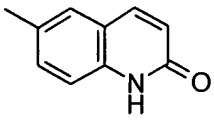
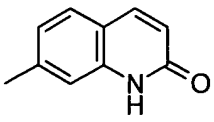
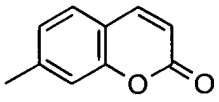
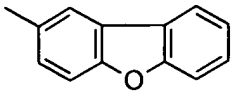
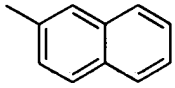
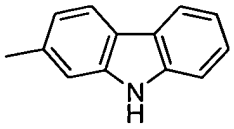
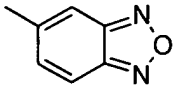
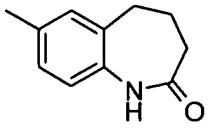
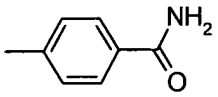
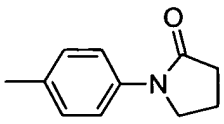
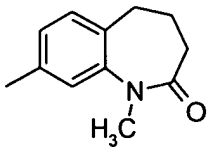
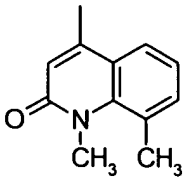
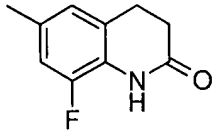
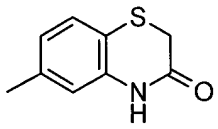
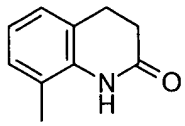
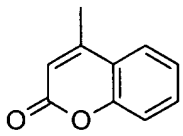
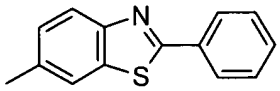
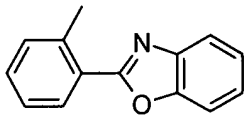


表 P

實施例號數	R1	MS(M+1)
672		557
673		545
674		571
675		647
676		555
677		555

678		556
679		578
680		538
681		577
682		530
683		571
684		531
685		571
686		585
687		583

688		575
689		575
690		557
691		556
692		621
693		605

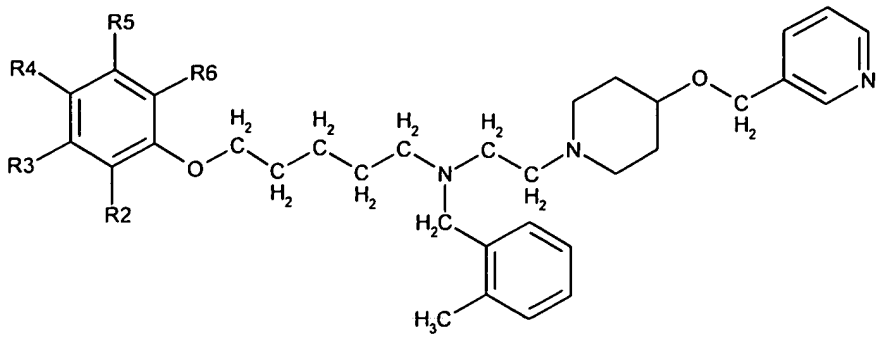
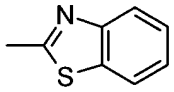
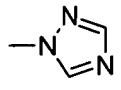
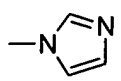
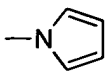
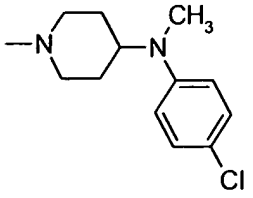
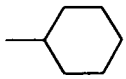
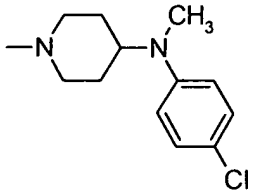
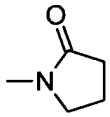


表 Q

實施例號數	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
694	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	532
695	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-H	-H	562
696	-Cl	-H	-H	-H	-H	536
697	-H	-Cl	-H	-H	-H	536
698	-H	-H	-Cl	-H	-H	536
699	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	570
700	-H	-H	$-CH_3$	-H	-H	516
701	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	-H	530
702	-H	-H	$-CO_2C_2H_5$	-H	-H	574
703	-H	-H	-CN	-H	-H	527
704	-H	-H	$-CF_3$	-H	-H	570
705	-H	-H	$-OCF_3$	-H	-H	586
706	-H	-H	$-(CH_2)_2CH_3$	-H	-H	544
707	-H	-F	-Cl	-H	-H	554

708	$-OCH_3$	-H	$-CH_2CH=CH_2$	-H	-H	572
709	-H	$-N(C_2H_5)_2$	-H	-H	-H	573
710	-H	-H	$-CH(CH_3)_2$	-H	-H	544
711	-H	-H	$-(CH_2)_2COCH_3$	-H	-H	572
712	-H	$-NHC_6H_5$	-H	-H	-H	593
713	-H	-H	$-SCH_3$	-H	-H	548
714		-H	-H	-H	-H	635
715	-H	-H	$-C_6H_5$	-H	-H	578
716	-H	-H	$-OCH_2C_6H_5$	-H	-H	608
717	-H	-H	$-CH_2C_6H_5$	-H	-H	592
718	-H	-H	$-O(CH_2)_7CH_3$	-H	-H	630
719	-H	$-OC_6H_5$	-H	-H	-H	594
720	-H	-H	$-(CH_2)_5CH_3$	-H	-H	586
721	-H	-H	$-NO_2$	-H	-H	547
722	-H	-H	$-COCH_3$	-H	-H	544
723	-H	-H	-H	-H	-H	502
724	-H	-H	$-NHCOCH_3$	-H	-H	559
725	-H	-H		-H	-H	569
726	-H	-H		-H	-H	568

727	-H	-H		-H	-H	567
728	-H	-H		-H	-H	724
729	-H	-H		-H	-H	584
730	-H	-H		-H	-H	724
731	-H	-H		-H	-H	585

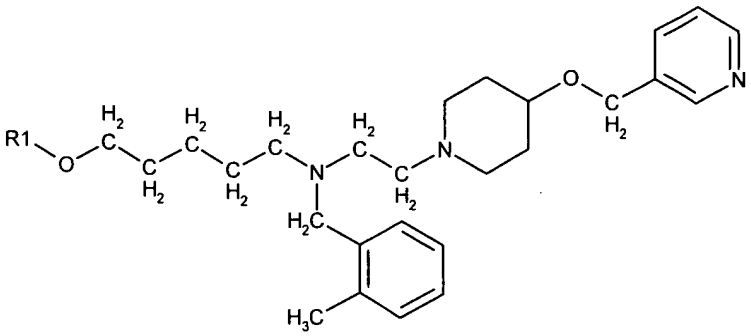
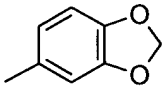
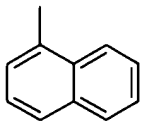
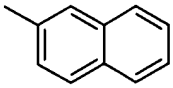
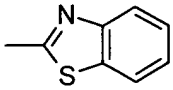
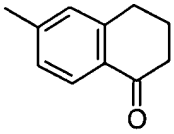
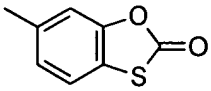
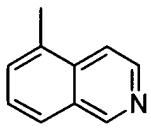
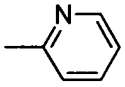
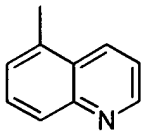
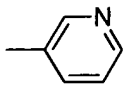
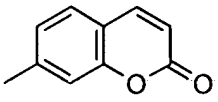
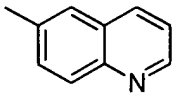
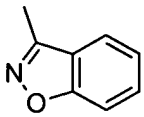
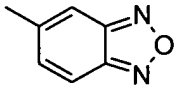
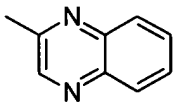
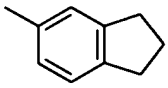
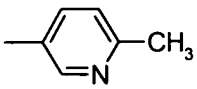
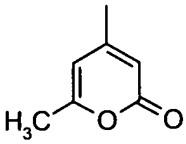
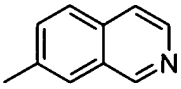
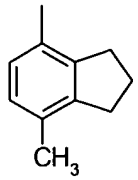
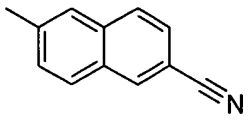
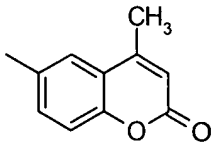
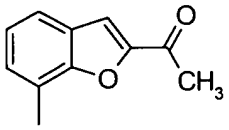
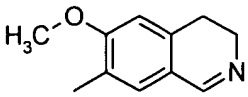
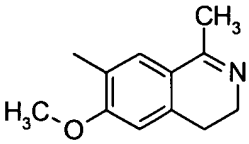
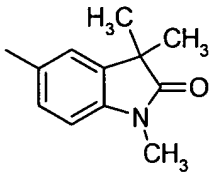
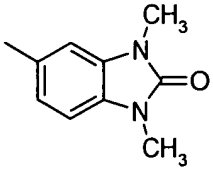
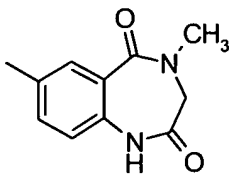
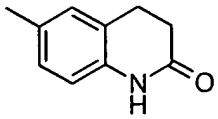
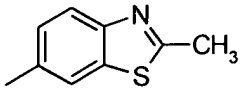
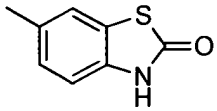
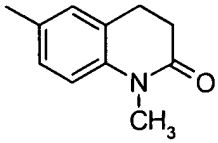
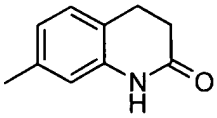
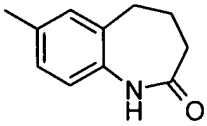
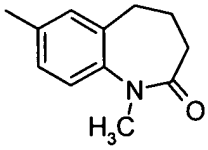
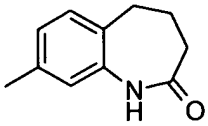
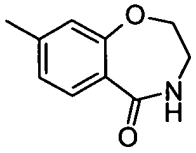
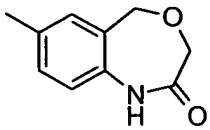


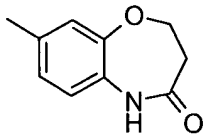
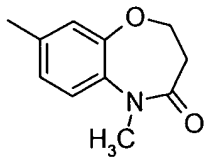
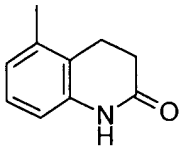
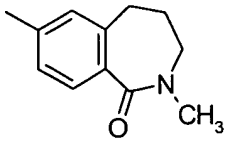
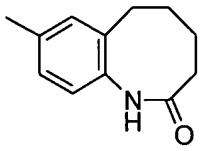
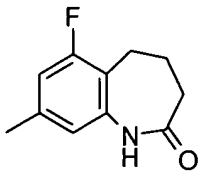
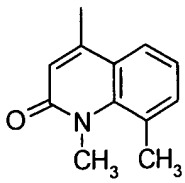
表 R

實施例號數	R1	MS(M+1)
732		546
733		552
734		552
735		559
736		570
737		576
738		553
739		503

740		553
741		503
742		570
743		553
744		543
745		544
746		554
747		542
748		517
749		534
750		553

751		556
752		577
753		584
754		584
755		585
756		599
757		599
758		586
759		614

760		571
761		573
762		575
763		585
764		571
765		585
766		599
767		585
768		587
769		587

770		587
771		601
772		571
773		599
774		599
775		603
776		597

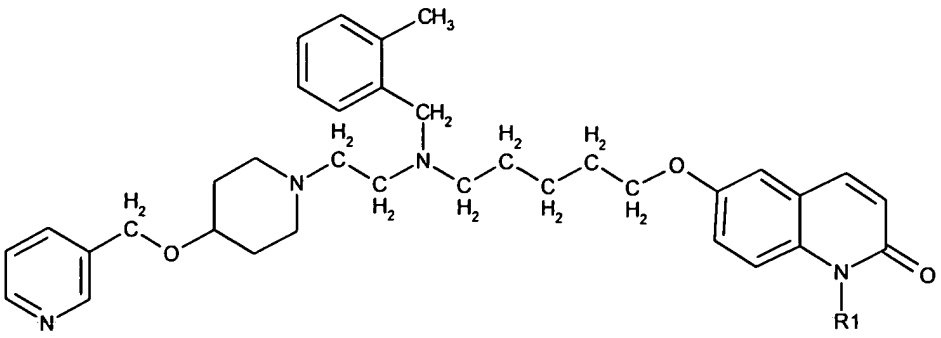


表 S

實施例號數	R1	MS(M+1)
777	$-CH_2C_6H_5$	659
778	$-CH_2CH=CH_2$	609
779	$-CH_2CH=CHC_6H_5$	685
780	$-(CH_2)_3C_6H_5$	687
781	$-CH_2COC_6H_5$	687
782	$-CH_3$	583
783	$-C_2H_5$	597
784	$-(CH_2)_2CH_3$	611
785	$-CH_2CH(CH_3)_2$	625
786	$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$	640
787	$-(CH_2)_3CH_2CH=CH_2$	651
788	$-(CH_2)_3OH$	627

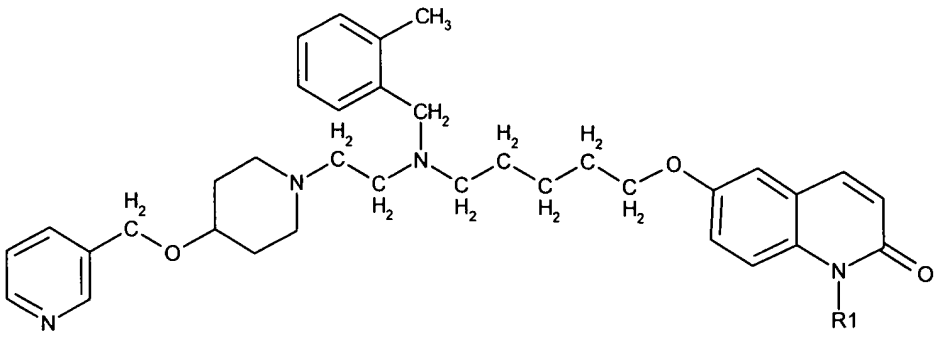
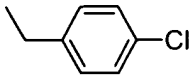
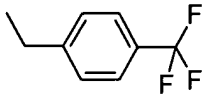
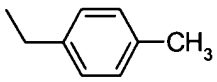
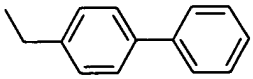
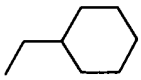
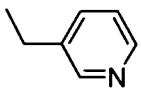
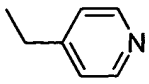
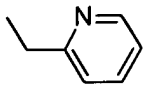
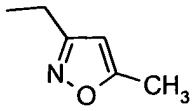


表 T

實施例號數	R1	MS(M+1)
789		693
790		727
791		673
792		735
793		665
794		660
795		660

796		660
797		664

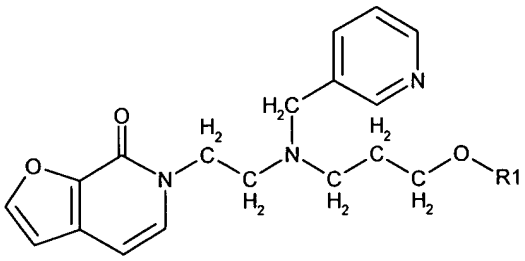
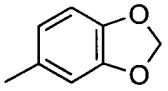
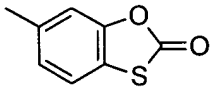
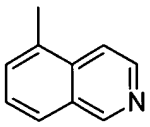
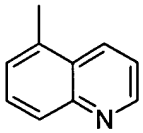
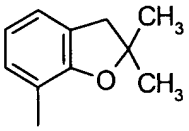
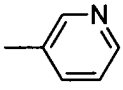
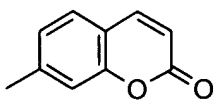
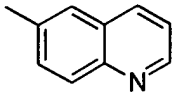
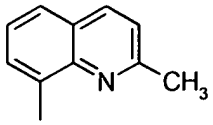
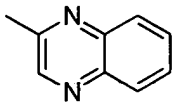
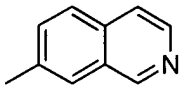
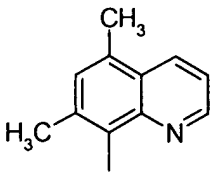
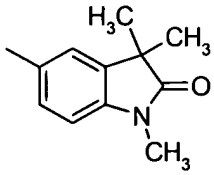
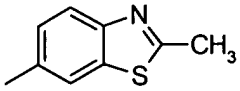
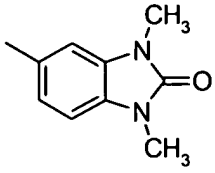
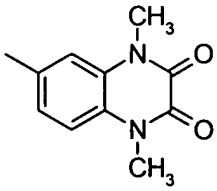
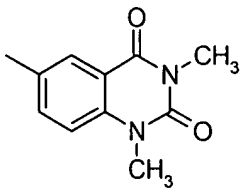
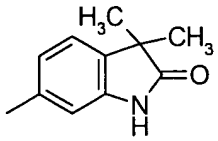
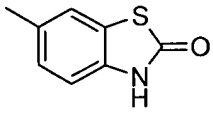
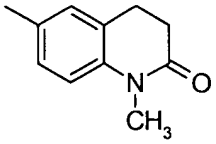
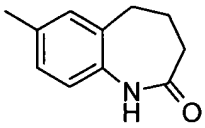
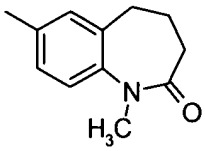
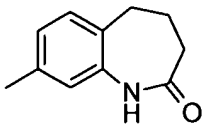
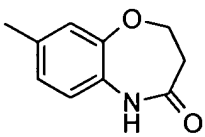
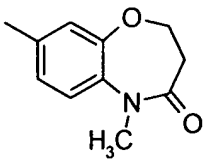
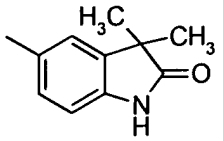
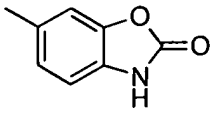
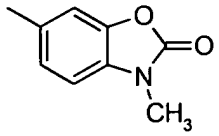
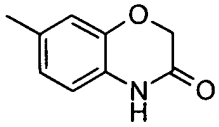
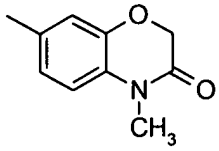
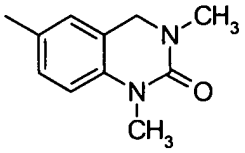
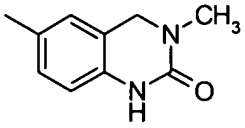
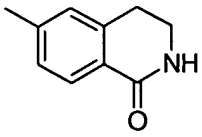
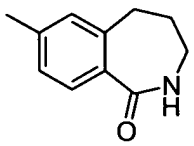
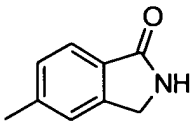


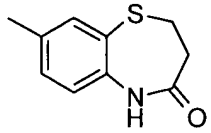
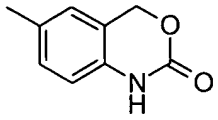
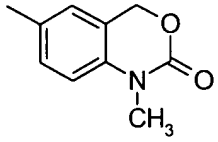
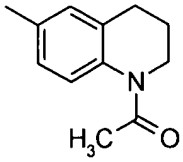
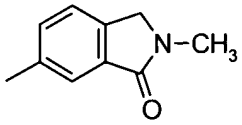
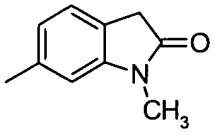
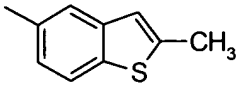
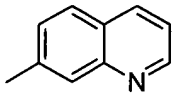
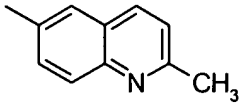
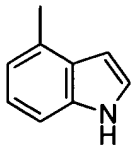
表 U

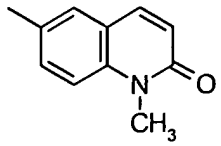
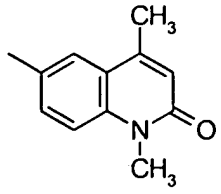
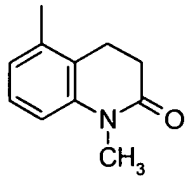
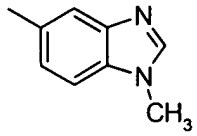
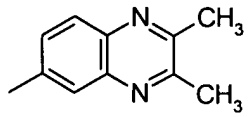
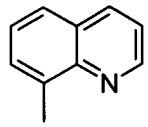
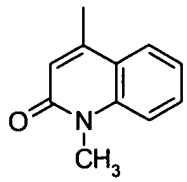
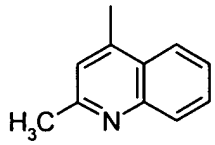
實施例號數	R1	MS(M+1)
798		448
799		478
800		455
801		455
802		474
803		405
804		472

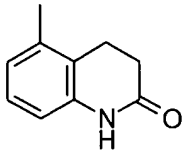
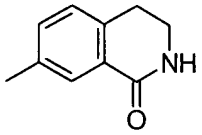
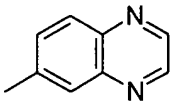
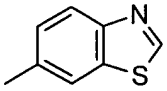
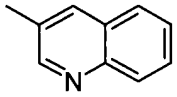
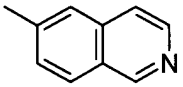
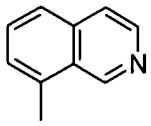
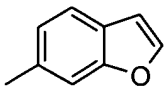
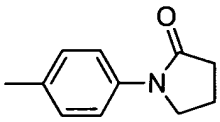
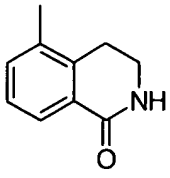
805		455
806		469
807		456
808		455
809		483
810		501
811		475
812		488
813		516

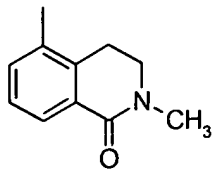
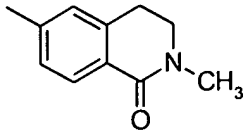
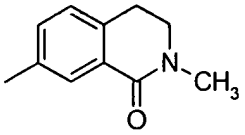
814		516
815		487
816		477
817		487
818		487
819		501
820		487
821		489
822		503

823		487
824		461
825		475
826		475
827		489
828		502
829		488
830		473
831		487
832		459

833		505
834		475
835		489
836		501
837		473
838		473
839		474
840		455
841		469
842		443

843		485
844		499
845		487
846		458
847		484
848		455
849		485
850		469

851		473
852		473
853		456
854		461
855		455
856		455
857		455
858		444
859		487
860		473

861		487
862		487
863		487

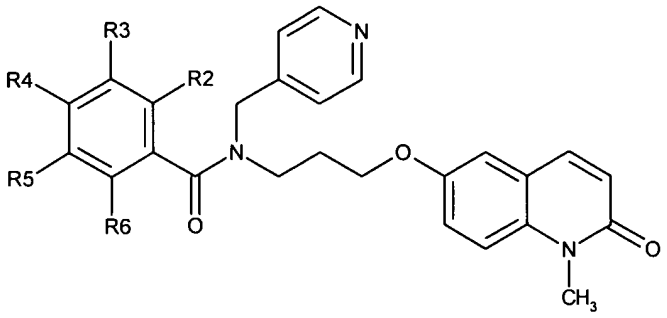
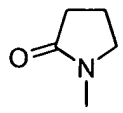
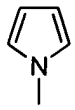
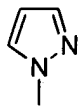
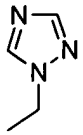
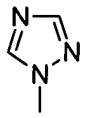


表 V

實施例號數	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
864	-H	-H	-H	-H	-H	428
865	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	458
866	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	-H	471
867	-H	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	471
868	-H	-H	-CN	-H	-H	453
869	$-COCH_3$	-H	-H	-H	-H	470
870	-H	-H	$-COCH_3$	-H	-H	470
871	$-OC_6H_5$	-H	-H	-H	-H	520
872	-H	-H	$-OC_6H_5$	-H	-H	520
873	-CN	-H	-H	-H	-H	453
874	-H	-H	$-C_6H_5$	-H	-H	504
875	-H	-H	$-SO_2CH_3$	-H	-H	506
876	-H	-H	$-N(C_2H_5)_2$	-H	-H	499
877	-H	$-C_6H_5$	-H	-H	-H	504

878	-H	-H		-H	-H	511
879	-H	-H		-H	-H	493
880	-H	-H		-H	-H	494
881	-H		-H	-H	-H	509
882	-H		-H	-H	-H	495

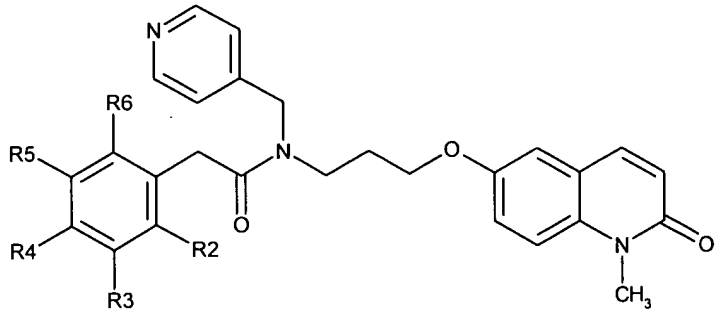


表 W

實施例號數	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
883	-H	-H	$-CH_3$	-H	-H	456
884	-H	-H	-F	-H	-H	460
885	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	472
886	-H	-H	-H	-H	$-CH_3$	456
887	-H	-H	-H	$-OCH_3$	-H	472
888	-H	-H	-H	-H	$-OCH_3$	472
889	-H	-H	$-OCH_3$	-OH	-H	488

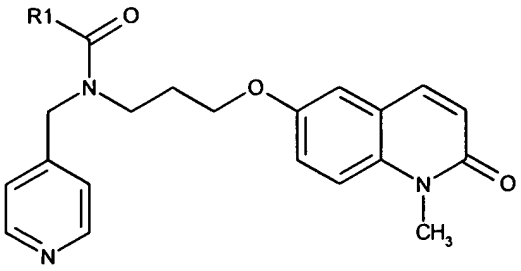


表 X

實施例號數	R1	MS(M+1)
890	$-CH_2OC_6H_5$	458
891	$-(CH_2)_2C_6H_5$	456
892	$-CH=CHC_6H_5$	454
893	$-(CH_2)_2OC_6H_5$	472
894	$-(CH_2)_3C_6H_5$	470
895	$-(CH_2)_4C_6H_5$	484
896	$-CH_2SC_6H_5$	474
897	$-(CH_2)_2COC_6H_5$	484

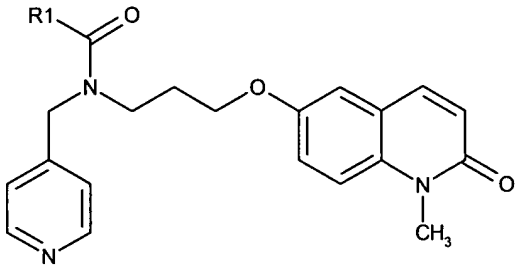
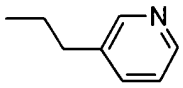
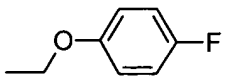
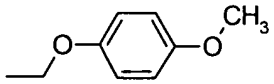
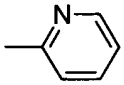
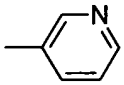
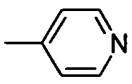
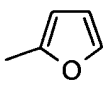
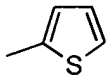
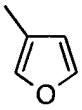
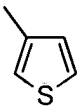
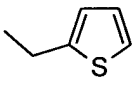
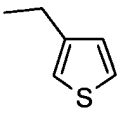
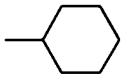
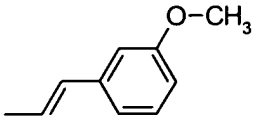
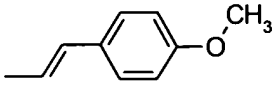
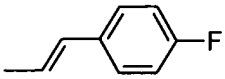
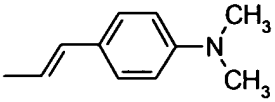
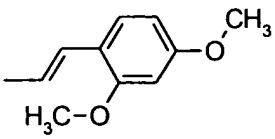
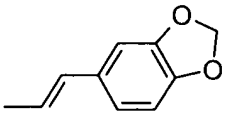
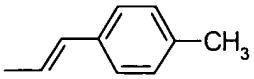
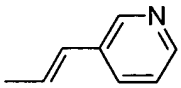
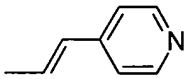
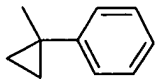
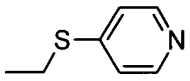
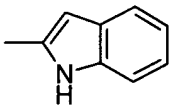
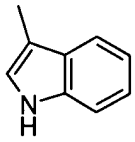
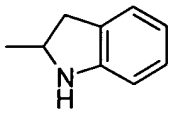
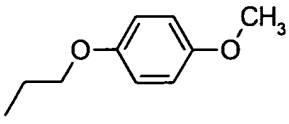
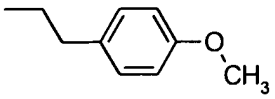
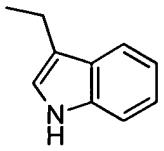
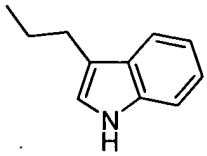
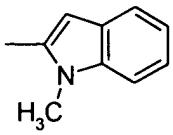
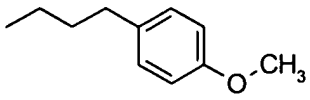
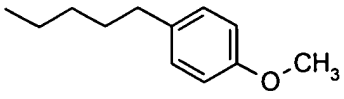
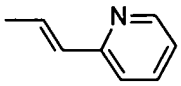
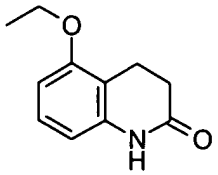
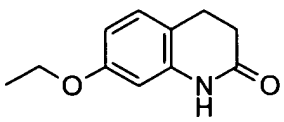


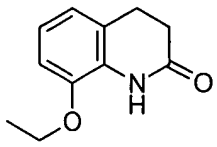
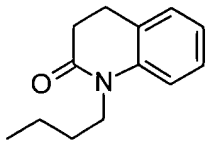
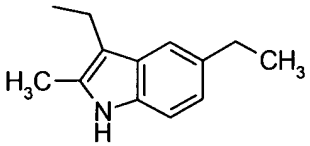
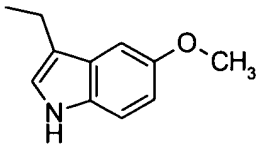
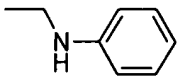
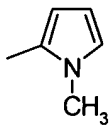
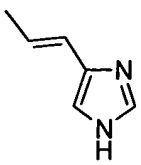
表 Y

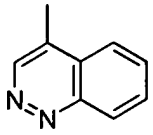
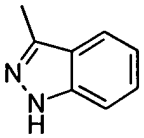
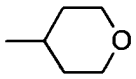
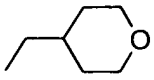
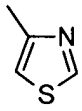
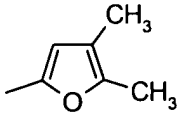
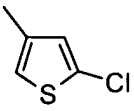
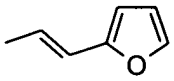
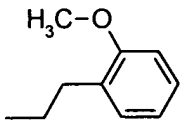
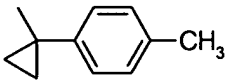
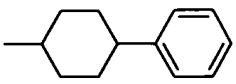
實施例號數	R1	MS(M+1)
898		457
899		476
900		488
901		429
902		429
903		429
904		418

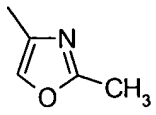
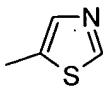
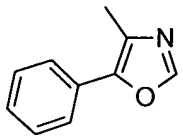
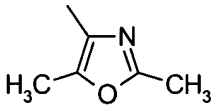
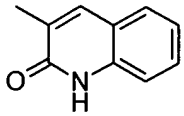
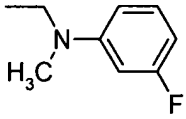
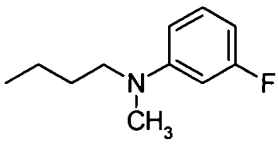
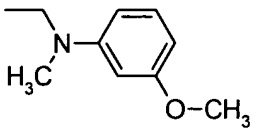
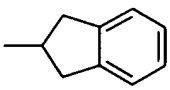
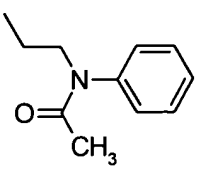
905		434
906		418
907		434
908		448
909		448
910		434
911		484
912		484
913		472
914		497
915		514

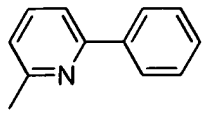
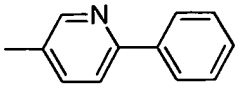
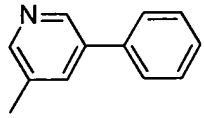
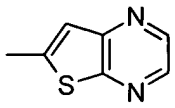
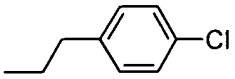
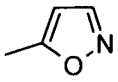
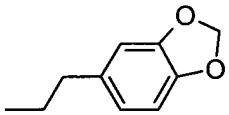
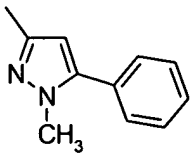
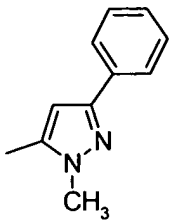
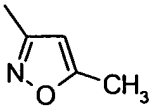
916		498
917		468
918		455
919		455
920		468
921		475
922		467
923		467
924		469
925		502

926		486
927		481
928		495
929		481
930		500
931		514
932		455
933		527
934		527

935		527
936		539
937		523
938		511
939		495
940		457
941		431
942		444

943		480
944		468
945		436
946		450
947		435
948		446
949		468
950		444
951		486
952		482
953		510

954		433
955		435
956		495
957		447
958		495
959		489
960		517
961		501
962		468
963		513

964		505
965		505
966		505
967		486
968		490
969		419
970		500
971		508
972		508
973		433

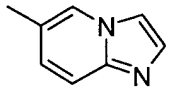
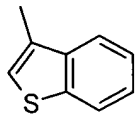
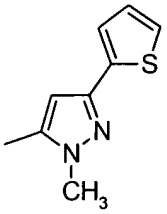
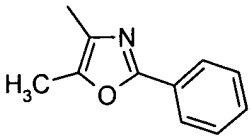
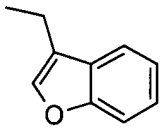
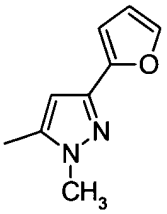
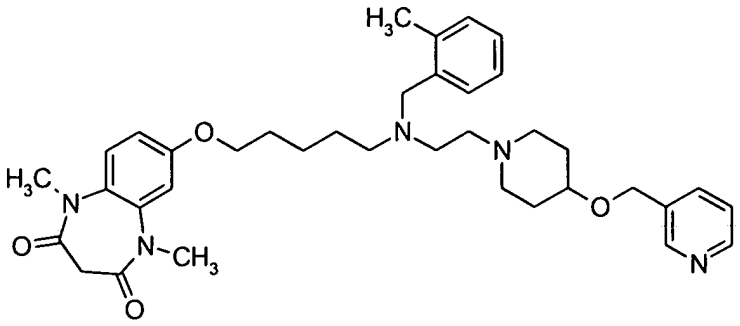
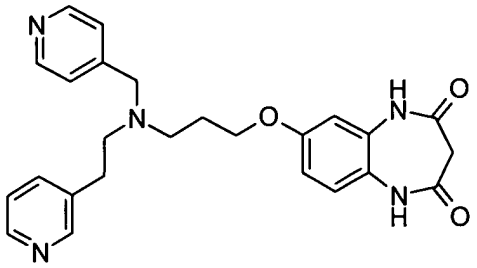
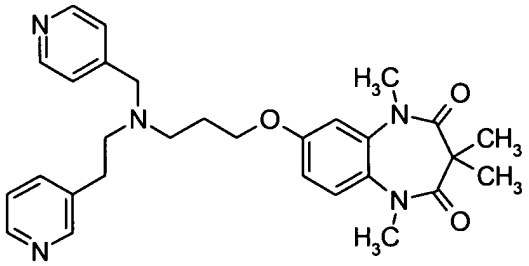
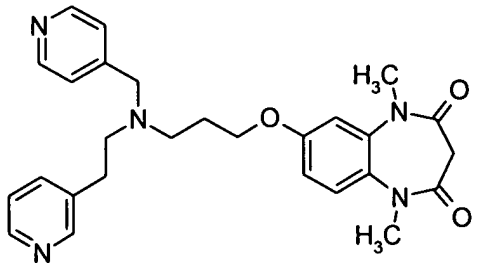
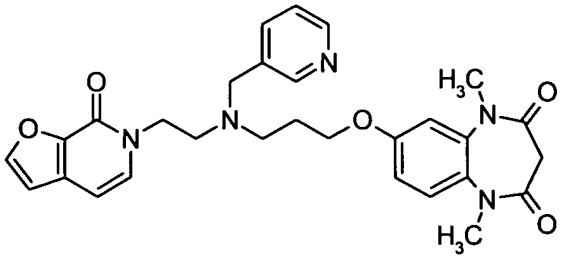
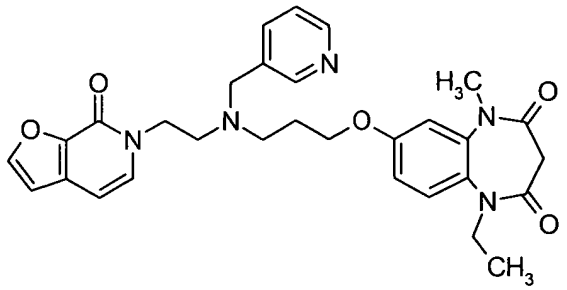
974		468
975		484
976		514
977		509
978		482
979		498

表 Z

實施例號數	structure	MS(M+1)
981		628
982		446
983		502
984		474
985		530

986		544

藥理試驗 1

(1) 人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株之製造

穩定地表現人類Kv1.5通道之CHO-K1細胞株係以下列方式製備。

由一人類心臟cDNA庫(由Stratagene所生產)選殖之全長人類Kv1.5 cDNA。所得人類Kv1.5序列係對應於FASEB J. 5, 331-337 (1991)所述之序列。

所得人類Kv1.5 cDNA被插入至一編碼CMV啟動子及G418抗藥性標記之質體中以製造一Kv1.5表現載體。人類Kv1.5表現載體係藉脂染胺(lipofectamine)方法轉染進入CHO-K1細胞。該等細胞於含10% FBS(由Invitrogen Corp.所生產)之F-12培養基(由Invitrogen Corp.所生產)培養3或4天後，培養基以包括1,000 μg/ml之G418(由Invitrogen Corp.所生產)的含FBS F-12培養基置換，並分離單一群落。於單一群落中之Kv1.5通道表現量係藉RT-PCR以mRNA位準定量，然後藉由西方墨點法以蛋白質位準定量。最後，所表現之電流藉膜片鉗方法分析。每個細胞表現200 pA或以上電流之細胞株選用為通道表現性細胞株，用於藉由膜片鉗

方法的活性測定。

(2) 表現人類GIRK1/4之CHO細胞株的製造

穩定地表現人類GIRK1/4通道之CHO細胞株係以下列方式製備。

由HuH細胞-及HeLa細胞衍生之cDNA庫中選殖全長人類GIRK1 cDNA。使用表1所示合成引子，藉PCR方法由人類心臟cDNA庫(由Clontech Laboratories, Inc,所生產)擴增全長GIRK4 cDNA，並且選殖入pCR-Blunt(由Invitrogen Corp.所生產)之Eco-RI限制酶位置或選殖入pUC118(由Takara Bio, Inc.所生產)之HincII位置。

表 1

引子	序列	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

所得人類 GIRK1 及 GIRK4 序列係對應至已知序列(NCBI 資料庫：分別為 GIRK1 (NM_002239)及 GIRK4 (NM_000890))。將所得 GIRK1 及 GIRK4 cDNA 序列選殖入 pCR-Blunt(得自 Invitrogen Corp.)之 Eco-RI 限制酶位置或選殖入 pUC118(得自 Takara Bio, Inc.)之 HincII 位置。GIRK4

表現載體係藉由插入 pcDNA5/FRT 之 BamHI-XhoI 位置所建構。GIRK1 表現載體係藉由插入 pcDNA3.1(+)或 pCAG_neo 之 KpnI-XhoI 位置所建構。藉由依據試劑隨附的操作方案使用脂染胺 2000(由 Invitrogen Corp.所生產)或使用電子感應法(「核染器套組-T(Nucleofector Kit-T」，由 Amaxa 所生產)，以人類 GIRK1 及 GIRK4 表現載體轉染 FLP-IN-CHO 細胞(由 Invitrogen Corp.所生產)。首先，將以 GIRK4 表現載體轉染之細胞在一具有 5%二氧化碳之 37°C 培養箱內培養於補充有 600 μg/ml 潮黴素(hygromycin)之含 10%血清之 F12 培養基(由 Sigma 所生產)中。然後以 GIRK1 表現載體轉染可表現 GIRK4 之細胞，且於含 5%二氧化碳之 37°C 培養箱內培養於補充有 350 μg/ml 之 G418 及 600 μg/ml 潮黴素之含 10%血清 F12 培養基中，以選出 GIRK1/4 表現性細胞株。約 2 週後觀察得到生長之細胞族群使用選殖環分離，並將所得單一群落增殖。由單一群落萃取 RNA，並藉由一 cDNA 合成套組(由 Invitrogen Corp.所生產)合成單股 cDNA，且藉由即時 PCR(Applied Biosystems, Ltd.)以 mRNA 位準定量表現量。最後，藉由下述膜片鉗方法分析所表現的電流。每個細胞表現 500 pA 或以上電流之細胞株被選出為通道表現性細胞株，用於藉由膜片鉗方法的活性測定。

(3) 藉由膜片鉗方法測定離子通道電流(人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株)

使用膜片鉗設定在室溫(20 至 26°C)下進行實驗。直徑 20 mm(流速：約 5 ml/min)之灌注室安裝在置於震動隔離桌的相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。將一經聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其上培養有人類 Kv1.5 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，由 Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加去極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或 EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)及安裝有離子通道電流之資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所生產)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)，將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

NaCl	140 mM,
KCl	40 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,

$MgCl_2$	1 mM,
NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天門冬胺酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
MgATP	5 mM,
K_2肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(4) 藉由膜片鉗方法測量離子通道電流(人類GIRK1/4表現性CHO-K1細胞株)

在室溫(20°C 至 26°C)使用膜片鉗設定進行實驗。將一直徑 20 mm 之灌注室(流速：約 5 ml/min)安裝於放置在擺動隔離桌之相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。經以聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其

上培養有人類 GIRK1/4 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加過極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或 EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)以及安裝有離子通道電流之資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所製造)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。

將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司。

NaCl	140 mM,
KCl	4 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天冬酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
MgATP	5 mM,
K_2 肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(5) 人類Kv1.5電流之測量

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加去極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→+40 mV 0.2 秒→-40 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 Kv1.5 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加去極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加去極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃

度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於+40 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由+40 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合物存在下之步階端電流)

(6) 人類GIRK1/4電流之測定

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加過極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→-120 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 GIRK1/4 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加過極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加過極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於-120 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由-120 mV 去極化脈

衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合物存在下之步階端電流)

(7) 對Kv1.5通道離子電流及GIRK1/4通道電流之抑制活性的計算

依據下列非線性迴歸方程式，計算 Kv1.5 通道電流或 GIRK1/4 通道電流之 50%抑制之濃度(IC_{50} 值)：

相對電流=$1/(1+[化合物濃度]/IC_{50})^{nH}$

其中nH為希爾係數(Hill coefficient)。

表 2 顯示試驗結果。

表 2

試驗化合物	KV1.5 IC_{50} (μM)
實施例 14 之化合物	0.23
實施例 18 之化合物	0.39
實施例 24 之化合物	0.32
實施例 26 之化合物	0.30
實施例 34 之化合物	0.33
實施例 38 之化合物	0.38

實施例 40 之化合物	0.86
實施例 42 之化合物	0.77
實施例 46 之化合物	0.42
實施例 62 之化合物	0.12

3. 第三發明

▪參考實施例 1

· 合成乙基 N-(5-甲氧-2-硝基苯基)-N-甲基丙二醯胺

將氫化鈉(60%於油中，96 mg)懸浮於 10 ml 的二甲基甲醯胺(DMF)中。於 0°C 加入 N-甲基-5-甲氧-2-硝苯胺(364 mg)，並在室溫進行攪拌 30 分鐘。在 0°C 將乙基丙二醯二氯(0.38 ml)加至該攪拌混合物，並在室溫攪拌該混合物過夜。加入水，並以醋酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(n-己烷：醋酸乙酯 = 2:1 → 1:2)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一黃色油狀物的標題化合物(554mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.15 - 3.17 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.8 及 9.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

▪參考實施例 2

· 合成乙基 N-(2-胺基-5-甲氧苯基)-N-甲基丙二醯胺

將碳上鈀(10%、0.1g)加至一乙基 N-(5-甲氧-2-硝苯基)-N-甲基丙二醯胺(3.0 g)之乙醇溶液(150 ml)，並於室溫及正常壓力下進行催化性還原反應。反應混合物藉由矽藻土過濾移除催化劑，過濾液在減壓下濃縮，以得到一黃色油狀物的標題化合物(2.68g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.19 – 3.27 (5H, m), 3.52-3.68 (2H, br), 3.74 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.7 及 8.7 Hz)。

▪參考實施例 3

·合成 8-甲氧-1-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將乙氧化鈉(204 mg)加至一乙基 N-(2-胺基-5-甲氧苯基)-N-甲基丙二醯胺(266 mg)之乙醇溶液(15 ml)，並在 65°C 攪拌 2.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷：甲醇 = 1:0 → 10:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一白色粉末的標題化合物(176.3mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

3.36 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.79-6.83 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 8.72 (1H, br-s)。

▪參考實施例 4

· 合成 1-乙基-7-甲氧-5-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將氫化鈉(60%於油中，44 mg)懸浮於二甲基甲醯胺(DMF)(8 ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度將 8-甲氧-1-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(220 mg)加至該懸浮液，並在 0°C 攪拌 1 小時。將碘乙烷(187 mg)加至該混合物，並在室溫攪拌過夜。將水加至該反應混合物，並以醋酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(n-己烷：醋酸乙酯 ＝4:1 → 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一黃色固體的標題化合物(190.2mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.31 – 3.32 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0 及 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 5

·合成 1-乙基-7-甲氧-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將氫化鈉(60%於油中，76 mg)懸浮於 DMF(8 ml)中。在 0°C 加入 1-乙基-7-甲氧-5-甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(190 mg)，並在相同溫度攪拌 1 小時。將碘甲烷(0.19 ml)加至該混合物，並在室溫攪拌 3 天。將水加至

該反應混合物，並以醋酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一黃色粉末的標題化合物(169mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.65-3.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12-4.24 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 9.0 及 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 6

·合成 1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

在 0°C 將 1.0 M 三溴化硼/二氯甲烷溶液(1.22 ml)加至一 1-乙基-7-甲氧-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(169 mg)之二氯甲烷溶液(3 ml)，並在室溫攪拌過夜。將水及甲醇加至該反應混合物，並以混合物溶劑(二氯甲烷：甲醇 = 10:1)進行萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮至乾，以得到一白色粉末的標題化合物(156.4mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.90 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.55 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.66-3.78 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.8 及 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.7 Hz),

7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

▪參考實施例 7

·合成 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(1.85 g)及碳酸鉀(1.2 g)加至 50%含水乙腈(40 ml)，並藉由加熱至 70°C 溶解。加入 1-溴-3-氯丙烷(2.1 ml)，並在回流下進行加熱 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫。加入水，並以醋酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(n-己烷：醋酸乙酯 = 2:1 → 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(2.18g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.21-2.38 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.63-3.89 (4H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.8 及 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 8

·合成 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(2.18 g)及碘化鈉(4.8 g)加至丙酮

(50 ml)，並在回流下進行加熱 8.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫、加入水，並以醋酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(n-己烷：醋酸乙酯 = 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，以得到一無色油狀物的標題化合物(2.76g)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm:

0.87 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.26 – 2.34 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65-3.76 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.12-4.24 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 9.0 及 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 9

· 合成 3-碘喹啉-4-醇

將碳酸鉀(5.2g)加至一 4-羥基喹啉(5.0g)之 DMF 溶液(50ml)，並攪拌該混合物。將碘(9.6g)加至該混合物，接著在室溫攪拌 3 小時。將一 25%亞硫酸鈉之飽和碳酸氫鈉水溶液(73ml)及水(50ml)加至該混合物。攪拌該混合物並分離沈澱不溶物。過濾物以水清洗並乾燥，以得到一白色粉末的標題化合物(9.0g)。

mp: 288 至 294°C (dec.)

▪參考實施例 10

· 合成 3-溴喹啉-4-醇

將 N-溴琥珀醯亞胺(1.3g)加至一 4-羥基喹啉(1.0g)之 DMF 溶液(15ml)，並在室溫攪拌該混合物 15 小時。將一 25%亞硫酸鈉之碳酸氫鈉水溶液加至該混合物。攪拌該混合物並分離沈澱不溶物。過濾物溶解於一醋酸乙酯及甲醇之混合物中，並藉由過濾移除不溶物。過濾液於減壓下濃縮，並以醋酸乙酯清洗殘留物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(1.1g)。

mp: 286 至 287°C

▪參考實施例 11

· 合成 3-溴-1H-喹啉-2-酮

將過氧化氫溶液(5.9ml)加至一甲基三氧銖(trioxorhenium)(VII)(24mg)之 THF 溶液(16ml)。在室溫攪拌該混合物 10 分鐘。加入 3-溴喹啉(4.0g)，並在室溫攪拌該混合物四天。將醋酸乙酯(20ml)加至該反應混合物。將 20%亞硫酸鈉水溶液(30ml)在冰冷卻下緩慢地加至該混合物。在室溫攪拌該混合物。於減壓下濃縮有機層至一半的體積。加入醋酸乙酯(20ml)及 15%碳酸鉀水溶液(19ml)，並萃取有機層。加入 p-甲苯磺醯基氯化物(4g)之 15%碳酸鉀水溶液(19ml)。在室溫攪拌該混合物 10 分鐘。分離所產生之不溶物，以醋酸乙酯、水、然後以乙醚清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(3.2g)。

mp: 263 至 265°C

▪參考實施例 12

· 合成 1-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯並咪唑-2-酮

將 N,N'-羰基二咪唑(0.57g)加至一 N-吡啶-3-基苯-1,2-二胺(0.5g)之 DMF 溶液(5ml)。在室溫攪拌該混合物 1.5 小時。將水加至該反應混合物，並分離沈澱不溶物，以水清洗，並乾燥以得到一淡白色狀紫色粉末的標題化合物(0.5g)。

mp: 232 至 233°C (dec.)。

▪參考實施例 13

合成 5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮

將氫化鈉(60%於油中，0.32g)懸浮於 DMF(10ml)中，並於一冰水浴中冷卻至 0°C。於相同溫度加入 2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(0.57g)，並在 0°C 攪拌該混合物一小時。加入溴乙醛二甲縮醛(2.3ml)，並在 80°C 攪拌該混合物 5 小時。將水加至該反應液體，接著藉由醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。將一 3N-氫氯酸(2ml)加至殘留物之丙酮溶液(10ml)，並在 70°C 攪拌該液體 10 小時。將水加至該反應液體，並在室溫攪拌。分離沈澱不溶物，以水清洗，並乾燥以得到一白色固體的標題化合物(0.56g)。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$), 讦ppm : 2.36 (s, 3H), 3.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 6.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.52 (s,

1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 H, 1H)。

▪參考實施例 14

合成 5-(1H-苯並咪唑-2-基甲基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮

將 5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(2.1g)及 o-苯二胺(1.1g)懸浮於乙醇(20ml)中。加入亞硫酸氫鈉(5.2g)，並在回流下加熱及攪拌該混合物過夜。將反應混合物冷卻至室溫。加入水且分離沈澱不溶物，以水清洗，並乾燥以得到標題化合物(2.25g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm : 2.36 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz)。

▪參考實施例 15

· 合成 3-(吡啶-3-基)-1H-喹啉-4-酮

將 2N 氫氯酸(10ml)加至一 4-氯-(3-吡啶-3-基)喹啉(0.51g)之 DMF 溶液(5ml)，並在 80°C 攪拌該混合物 1 小時。在該反應混合物冷卻至室溫之後，在冰冷卻下逐滴加入 2N 氫氧化鈉水溶液(10ml)。攪拌該混合物。分離沈澱不溶物，以水及乙醚清洗，並乾燥以得到一淡白色狀紫色粉末的標題化合物(0.35g)。

mp: 240 至 242°C (dec.)

▪參考實施例 16

· 合成 5-[{1-(3-氯丙基)-1H-苯並咪唑-2-基}甲基]-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮

將 5-(1H-苯並咪唑-2-基甲基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(0.75g)、1-溴-3-氯丙烷(1.3ml)及碳酸鉀(0.95g)加至 50%含水乙腈(16ml)。在回流下加熱該混合物過夜。將該反應混合物冷卻至室溫。加入水，接著藉由醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 1:1 → 0:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(0.18g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 2.02-2.09 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.55-4.61 (2H, m), 5.56 (2H, s), 6.51-6.53 (2H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.73-7.79 (1H, m)。

▪參考實施例 17

· 合成 5-(3-氯丙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮

將甲磺醯基氯化物(0.24ml)加至一 5-(3-羥丙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(0.28g)及三乙基胺(0.45ml)之二氯甲烷溶液(10ml)。在室溫攪拌該混合物二天。在減壓下濃縮該反應液體。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷 = 1:4 → 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.16g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm : 2.25-2.41 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.18 (2H, t, 6.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.55 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.4 Hz)。

▪參考實施例 18

· 合成 7-(2-氯乙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(1.2g)及碳酸鉀(0.95g)加至 50%含水乙腈(24ml)。加熱該混合物至 70°C 以溶解。加入 1-溴-2-氯乙烷(1.9ml)，並在回流下加熱該混合物 7 小時。將反應混合物冷卻至室溫。加入水，接著藉由醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 2:1 → 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一無色油狀物的標題化合物(1.4g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm : 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.64-3.77 (1H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.03-4.15 (1H, m), 4.26 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

▪參考實施例 19

· 合成 7-[3-(3-胺基吡啶-4-基胺基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 10%碳上鈀(0.7g)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(3-硝基吡啶-4-基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(1.8g)之甲醇溶液(30ml)。令該混合物於室溫在正常壓力下進行催化性還原反應。使該反應混合物受矽藻土過濾以移除催化劑。在減壓下濃縮過濾液，以得到一橙色非晶形固體的標題化合物(1.4g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm : 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.12-2.24 (2H, m), 3.40 (3H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 4.03-4.14 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.75-6.76 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 5.4 Hz)。

▪實施例 1

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-苯基哌啶-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮鹽酸鹽

將碳酸鉀(0.54g)、碘化鈉(0.21g)及 2-苯基哌啶(0.23g)加至一 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.44g)之 DMF 溶液(15ml)。在 70°C 攪拌該混合物 5 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入水，接著藉由醋酸乙酯萃取。以水、然後以飽和鹽水清洗有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 2:1 → 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.2 ml)加至該殘留物之醋酸乙酯溶液(10ml)，其在室溫被攪拌。

在減壓下濃縮該液體至乾，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.18g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 0.82(3H, s), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.89-3.22(11H, m), 3.36(3H, s), 3.62-3.97 (5H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 6.53-6.54 (1H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36-7.47 (3H, m), 7.61-7.90 (2H, m), 12.40 (1H, brs)。

▪實施例 2

· 合成 7-[3-((R)-2,4-二苄基哌啡-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

標題化合物之合成係在與實施例 1 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ ppm: 0.75(3H, s), 1.01 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.33 (3H, s), 2.15-2.40(2H, m), 2.83-3.90 (13H, m), 3.97-4.61 (7H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.28-7.44 (9H, m), 7.59 (2H, br)。

▪實施例 3

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基甲基)苯並咪唑-1-基]丙氧基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 5-(1H-苯並咪唑-2-基甲基)-2-甲基-5H-呋喃並

[3,2-c]吡啶-4-酮(0.28g)及碳酸鉀(0.9g)加至一 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.43g)之 DMF 溶液(2ml)。在 60°C 攪拌該混合物過夜。該反應混合物在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =20:1 → 4:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.43g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm : 0.85 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 2.12-2.23 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.61-3.72 (1H, m), 3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.65 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.53 (2H, s), 6.49-6.55 (2H, m), 6.70-6.71 (1H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.27 (2H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75-7.79 (1H, m)。

▪實施例 4

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基甲基)苯並咪唑-1-基]乙氧}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將碳酸鉀(0.58g)、碘化鈉(0.21g)及 5-(1H-苯並咪唑-2-基甲基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(0.39g)加至一 7-(2-氯乙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.47g)之 DMF 溶液(30ml)。在 65°C 攪拌該混合物過夜。進一步在 100°C 攪拌該混合物過夜。該反

應混合物在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 =95:5 → 85:15)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，以得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.44g)。^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 0.77 (3H, s), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.61-3.74 (1H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 4.24 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.55-5.66 (2H, m), 6.44-6.45 (1H, m), 6.51-6.54 (2H, m), 6.57-6.64 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25-7.36 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.63 (1H, d, 7.6 Hz), 7.77-7.80 (1H, m)。

▪實施例 5

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-苯基-苯並咪唑-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮鹽酸鹽

將 2-苯基-1H-苯並咪唑(0.2g)及碳酸鉀(0.29g)加至一 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.49g)之 DMF 溶液(5ml)。在 60°C 攪拌該混合物 7 小時。將該反應混合物倒至冰水(50ml)，並分離所產生的不溶物。將該不溶物溶解於醋酸乙酯中。以硫酸鈉乾燥該液體並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 = 1:3)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾。將一 1N-氯化氫乙醇溶液(1.0 ml)加至該殘留物之異丙醇溶液。在減壓下濃縮該混合物。將乙醚加至殘留物。藉由過濾分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的

標題化合物(0.32 g)。

mp: 132 至 134°C

▪實施例 6

· 合成 7-[3-(4-氯-2-側氧基-3-苯基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 4-氯-3-苯基-1H-喹啉-2-酮(0.3g)懸浮於 DMF(6ml)中。加入氫化鈉(60%於油中)(51mg)，並在室溫攪拌該混合物 15 分鐘。加入 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.55g)，並在室溫攪拌該混合物 7 天。將該反應混合物倒至冰水(50ml)，並分離所產生的不溶物。將該不溶物溶解於醋酸乙酯中。以硫酸鈉乾燥該液體並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯 ＝1:1 → 1:3)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自乙醚再結晶殘留物，藉此獲得一白色粉末的標題化合物(0.28 g)。

mp: 122 至 128°C

▪實施例 7

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基甲基)咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基]丙氧基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽

將一 5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃並[3,2-c]吡

啶-4-酮(0.20g)、7-[3-(3-胺基吡啶-4-基胺基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.37g)及亞硫酸氫鈉(0.47g)之 DMF 溶液(4ml)於 180°C 加熱 10 分鐘(微波反應器)。在減壓下濃縮該反應液體之後，藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：甲醇 = 95:5 → 60:40)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液加至該殘留物之醋酸乙酯溶液，其在室溫被攪拌。藉由過濾分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色非晶形固體的標題化合物(0.47g)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ ppm : 0.70 (3H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (3H, s), 2.31-2.41 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.67 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.80-6.85 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.60 (1H, d, J = 6.5 Hz), 9.36 (1H, s)。

▪實施例 8

· 合成 7-[3-(3-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

在冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，0.2g)加至一 3-溴-1H-喹啉-2-酮(1.0g)之 DMF 溶液(10ml)。在相同溫度攪拌該混合物 15 分鐘。將溴化鋰(0.76g)加至該混合物，並在相同溫度攪拌該混合物 15 分鐘，然後在室溫攪拌一小時。

將該反應混合物冷卻至 0°C，並加入 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(2.1g)。在室溫攪拌該混合物 2 小時，然後在 50°C 攪拌 8 小時。將該反應混合物倒至冰水，並分離所產生的不溶物。將該不溶物溶解於一醋酸乙酯及二氯甲烷之混合溶劑中。以硫酸鈉乾燥該液體並在減壓下濃縮。將醋酸乙酯加至殘留物。分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(1.2g)。

mp: 168 至 169°C

▪實施例 9

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 8 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 134 至 135°C

▪實施例 10

· 合成 1-乙基-7-[3-(3-碘-4-側氧基-4H-喹啉-1-基)丙氧基]-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 8 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 97 至 106°C

▪實施例 11

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(4-側氧基-3-(吡啶-3-基)-4H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 8 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 199 至 201°C

▪實施例 12

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(4-側氧基-4H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 8 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 174 至 177°C

▪實施例 13

· 合成 7-[3-(3-溴-4-側氧基-4H-喹啉-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 8 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 180 至 183°C

▪實施例 14

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-3-苯基-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 0.84(3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.52 (3H, s), 2.27-2.41 (2H, m), 3.36(3H, s), 3.6-3.78 (1H, m), 4.09(2H, t, J = 5.9 Hz), 4.11-4.26 (1H, m), 4.20(2H, t, J = 6.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 6.99-7.14 (4H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.33-7.47 (1H, m), 7.47-7.58 (4H, m)。

▪實施例 15

· 合成 1-乙基-7-[3-(3-羥基-2-側氧基-3-苯基-2,3-二氫吲哚1-基)丙氧基]-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 153 至 156°C

▪實施例 16

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯並咪唑-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮鹽酸鹽

將 1-(吡啶-3-基)-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮(0.2g)懸浮於 DMF(6ml)中。在冰冷卻下加入氫化鈉(55%於油中，48mg)，並在室溫攪拌該混合物 30 分鐘。將 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.45g)加至該混合物。在室溫攪拌該混合物 3 小時。將該反應混合物倒至冰水(100ml)，接著以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物。將一 0.5N-氯化氫乙醇溶液(1.9 ml)加至該殘留物之異丙醇溶液。在減壓下濃縮該混合物。將乙醚加至殘留物。藉由過濾分離所產生的不溶物，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.38 g)。

白色粉末

mp: 119 至 125°C

▪實施例 17

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2'-氧雜螺基(oxospiro)[[1,3]二氧雜戊環-2,3'-吲哚啉]-1'-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 143 至 147°C

▪實施例 18

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-苯基吲哚 1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 140 至 142°C

▪實施例 19

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-3-苯基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 7-[3-(3-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.5g)、苯基硼酸(0.12g)、四倍(三苯基膦)鈀(0)(0.11g)及碳酸鉀(0.39g)加至二噁烷(5ml)。在氮氣環圍下於回流下加熱該混合物 2 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入水，接著藉由醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮該有機層。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷 = 1:1 → 3:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物至乾，藉此

獲得一白色非晶形固體的標題化合物(0.34g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ ppm: 0.84(3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.52 (3H, s), 2.27-2.42(2H, m), 3.37(3H, s), 3.62-3.80 (1H, m), 4.05-4.28 (3H, m), 4.62(2H, t, J = 7.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.32-7.58 (5H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.84(1H, s)。

▪實施例 20

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(4-側氧基-3-苯基-4H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 150 至 152°C

▪實施例 21

合成 1-乙基-7-{3-[3-(6-甲氧吡啶-3-基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 19 相同方式下使用適當起始物質而進行。

白色粉末

mp: 159 至 161°C

▪實施例 22

合成 1-乙基-7-{3-[3-(6-甲氧吡啶-3-基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮甲磺酸鹽

在 0°C 將甲磺酸(0.024ml)加至一 1-乙基-7-{3-[3-(6-甲氧吡啶-3-基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.2g)之醋酸乙酯/異丙醇溶液(1:1，8ml)，其在相同溫度被攪拌 2 小時。分離沈澱不溶物、以異丙醇清洗，並乾燥以得到一白色粉末的標題化合物(0.19 g)。

白色粉末

mp: 188 至 189°C

▪實施例 23

合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-3-苯基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 10%碳上鈀(20mg)加至一 7-[3-(4-氯-2-側氧基-3-苯基-2H-喹啉-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.19g)之乙醇/醋酸乙酯溶液(1:1，4ml)。令該混合物在 50°C 於正常壓力下進行催化性還原反應 6 小時。使反應混合物受矽藻土過濾以移除催化劑。在減壓下濃縮過濾液。藉由矽膠管柱層析法(己烷：醋

酸乙酯 = 1:1)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自乙醚/己烷再結晶殘留物，藉此獲得一白色粉末的標題化合物(0.1g)。

mp: 100 至 105°C

▪實施例 24

· 合成 7-[3-(2,3-二側氧基-2,3-二氫吲哚 1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

橙色粉末

mp: 162 至 163°C

▪實施例 25

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-側氧基-2,3-二氫吲哚 1-基)丙氧基]-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮

將 7-[3-(2,3-二側氧基-2,3-二氫吲哚-1-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮(0.3g)懸浮於水合肼(3ml)中，並在回流下加熱的同時攪拌該液體 2 小時。將該反應混合物冷卻至室溫。加入水、接著藉由醋酸乙酯萃取。藉由無水硫酸鈉乾燥有機層，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(醋酸乙酯：己烷 =85:15)純化殘留物。在減壓下濃縮純化產物，並自乙醚/己烷再結晶殘留物，藉此獲得一淡棕色狀白色粉末的標題化合物

(0.18g)。

mp: 146 至 149°C

▪實施例 26

合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((3-(1-側氧基異喹啉-2(2H)-基)丙基)(吡啶-4-基甲基)胺基)丙氧基)-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮

標題化合物之合成係在與實施例 6 相同方式下使用適當起始物質而進行。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.84 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 4H), 4.08-4.22 (m, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0 及 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 2H)。

▪實施例 27

· 合成 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((3-(1-側氧基異喹啉-2(2H)-基)丙基)(吡啶-4-基甲基)胺基)丙氧基)-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮二鹽酸鹽

將一 4N-氯化氫醋酸乙酯溶液(0.3ml)加至一 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((3-(1-側氧基異喹啉-2(2H)-基)丙基)(吡

啶-4-基甲基)胺基)丙氧基)-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-2,4(3H,5H)-二酮(159mg)之醋酸乙酯溶液(3ml)，並在室溫攪拌該混合物二小時。在減壓下濃縮該反應混合物，以得到一非晶形固體的標題化合物(178mg)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 4H), 3.01-3.31 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 5H), 4.61 (br, 2H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 8.08 (br, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (br, 2H)。

藥理試驗1

(1) 人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株之製造

穩定地表現人類 Kv1.5 通道之 CHO-K1 細胞株係以下列方式製備。

由一人類心臟 cDNA 庫(由 Stratagene 所生產)選殖之全長人類 Kv1.5 cDNA。所得人類 Kv1.5 序列係對應於 FASEB J. 5, 331-337 (1991)所述之序列。

所得人類 Kv1.5 cDNA 被插入至一編碼 CMV 啟動子及 G418 抗藥性標記之質體中以製造一 Kv1.5 表現載體。人類 Kv1.5 表現載體係藉脂染胺(lipofectamine)方法轉染進入 CHO-K1 細胞。該等細胞於含 10% FBS(由 Invitrogen Corp. 所生產)之 F-12 培養基(由 Invitrogen Corp.所生產)培養 3 或 4 天後，培養基以包括 1,000 μg/ml 之 G418(由 Invitrogen

Corp.所生產)的含 FBS F-12 培養基置換，並分離單一群落。於單一群落中之 Kv1.5 通道表現量係藉 RT-PCR 以 mRNA 位準定量，然後藉由西方墨點法以蛋白質位準定量。最後，所表現之電流藉膜片鉗方法分析。每個細胞表現 200 pA 或以上電流之細胞株選用為通道表現性細胞株，用於藉由膜片鉗方法的活性測定。

(2) 表現人類GIRK1/4之CHO細胞株的製造

穩定地表現人類 GIRK1/4 通道之 CHO 細胞株係以下列方式製備。

由 HuH 細胞-及 HeLa 細胞衍生之 cDNA 庫中選殖全長人類 GIRK1 cDNA。使用表 1 所示合成引子，藉 PCR 方法由人類心臟 cDNA 庫(由 Clontech Laboratories, Inc,所生產)擴增全長 GIRK4 cDNA，並且選殖入 pCR-Blunt(由 Invitrogen Corp.所生產)之 Eco-RI 限制酶位置或選殖入 pUC118(由 Takara Bio, Inc.所生產)之 HincII 位置。

表 1

引子	序列	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

所得人類GIRK1及GIRK4序列係對應至已知序列(NCBI資料庫：分別為GIRK1 (NM_002239)及GIRK4 (NM_000890))。將所得GIRK1及GIRK4 cDNA序列選殖入pCR-Blunt(得自Invitrogen Corp.)之Eco-RI限制酶位置或選殖入pUC118(得自Takara Bio, Inc.)之HincII位置。GIRK4表現載體係藉由插入pcDNA5/FRT之BamHI-XhoI位置所建構。GIRK1表現載體係藉由插入pcDNA3.1(+)或pCAG_neo之KpnI-XhoI位置所建構。藉由依據試劑隨附的操作方案使用脂染胺2000(由Invitrogen Corp.所生產)或使用電子感應法(「核染器套組-T(Nucleofector Kit-T」，由Amaxa所生產)，以人類GIRK1及GIRK4表現載體轉染FLP-IN-CHO細胞(由Invitrogen Corp.所生產)。首先，將以GIRK4表現載體轉染之細胞在一具有5%二氧化碳之37°C培養箱內培養於補充有600 μg/ml潮黴素(hygromycin)之含10%血清之F12培養基(由Sigma所生產)中。然後以GIRK1表現載體轉染可表現GIRK4之細胞，且於含5%二氧化碳之37°C培養箱內培養於補充有350 μg/ml之G418及600 μg/ml潮黴素之含10%血清F12培養基中，以選出GIRK1/4表現性細胞株。約2週後觀察得到生長之細胞族群使用選殖環分離，並將所得單一群落增殖。由單一群落萃取RNA，並藉由一cDNA合成套組(由Invitrogen Corp.所生產)合成單股cDNA，且藉由即時PCR(Applied Biosystems, Ltd.)以mRNA位準定量表現量。最後，藉由下述膜片鉗方法分析所表現的電流。每個細胞表現500 pA或以上電流之細胞株被選出為通道表現性細胞

株，用於藉由膜片鉗方法的活性測定。

(3) 藉由膜片鉗方法測定離子通道電流(人類Kv1.5表現性CHO-K1細胞株)

使用膜片鉗設定在室溫(20 至 26°C)下進行實驗。直徑 20 mm(流速：約 5 ml/min)之灌注室安裝在置於震動隔離桌的相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。將一經聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其上培養有人類 Kv1.5 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，由 Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加去極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或 EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)及安裝有離子通道電流之資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所生產)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)，將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司(Wako Pure

Chemical Industries, Ltd.)。

NaCl	140 mM,
KCl	40 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天門冬胺酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
MgATP	5 mM,
K_2 肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(4) 藉由膜片鉗方法測量離子通道電流(人類GIRK1/4表現性CHO-K1細胞株)

在室溫(20°C 至 26°C)使用膜片鉗設定進行實驗。將一直徑 20 mm 之灌注室(流速：約 5 ml/min)安裝於放置在擺動隔離桌之相對比反相顯微鏡(由 Nikon Corporation 所生產)之鏡台上。經以聚-L-離胺酸(由 Sigma 所生產)塗覆、其上培養有人類 GIRK1/4 表現性細胞之蓋玻片(直徑：15 mm，Matsunami Glass Ind., Ltd.所生產)置於灌注室內。

施加過極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7 或 EPC-7 PLUS，由 HEKA 所生產)以及安裝有離子通道電流之資料獲得與分析用軟體(PULSE 8.77，由 HEKA 所生產)的個人電腦(由 IBM Corp.所製造)記錄離子電流。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。

將硼矽酸玻璃滴量管(由 Sutter Instrument Co.所生產)之梢端(電阻：2 至 4MΩ)藉由使用三度空間機械微操縱器(由 Shoshin EM Corporation 所生產)溫和地置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過 1 GΩ)。隨後，施加更強力抽吸來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量並校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司。

NaCl	140 mM,
KCl	4 mM,
$CaCl_2$	1.8 mM,
$MgCl_2$	1 mM,

NaH_2PO_4	0.33 mM,
HEPES	5 mM
葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備為一 1000 倍濃縮之儲備溶液，該溶液係溶解於 DMSO 中然後稀釋於胞外溶液中。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行表明，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
天冬酸	70 mM,
$MgCl_2$	1 mM,
MgATP	5 mM,
K_2 肌酸磷酸	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7.2)

(5) 人類Kv1.5電流之測量

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加去極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→+40 mV 0.2 秒→-40 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 Kv1.5 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加去極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試

驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加去極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於+40 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由+40 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合物存在下之步階端電流)

(6) 人類GIRK1/4電流之測定

膜電位維持在-80 mV，以 1 Hz 刺激頻率施加過極化脈衝(-80 mV 0.05 秒→-120 mV 0.2 秒→-80 mV 0.05 秒)來測量 GIRK1/4 通道電流。更特定言之，首先灌注一含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV，同時施加過極化脈衝。將脈衝施加期間所得電流記錄為一於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注一含 0.1 μM 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV 時，施加過極化脈衝。在試驗化合物之抑制作用穩定化之後，記錄電流。使用一含 1 μM 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μM 試驗化

合物之胞外溶液重覆該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

藉由使用於-120 mV 去極化刺激期間記錄的步階端電流來分析資料。「步階端電流」係指由-120 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 至 199 毫秒之一期間流動的平均電流。

使用試驗化合物存在下之步階端電流及無試驗化合物存在之步階端電流，根據下式計算含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(試驗化合物存在下之步階端電流)/(無試驗化合物存在下之步階端電流)

(7) 對Kv1.5通道離子電流及GIRK1/4通道電流之抑制活性的計算

依據下列非線性迴歸方程式，計算 Kv1.5 通道電流或 GIRK1/4 通道電流之 50%抑制之濃度(IC_{50} 值)：

相對電流=$1/(1+[\text{化合物濃度}]/IC_{50})^{nH}$

其中nH為希爾係數(Hill coefficient)。

表 2 顯示試驗結果。

表 2

試驗化合物	KV1.5 IC_{50} (μM)

實施例 2 之化合物	1.10
實施例 5 之化合物	0.87
實施例 6 之化合物	0.60
實施例 14 之化合物	0.40
實施例 20 之化合物	0.34
實施例 21 之化合物	0.84
實施例 22 之化合物	1.50

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

序列表

<110> 大塚製藥股份有限公司

<120> 二氮呯化合物及藥學組成物

<130> P10-88

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 25
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 1
atgtctgcac tccgaaggaa atttg 25

<210> 2
<211> 22
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 2
ttatgtgaag cgatcagagt tc 22

<210> 3
<211> 33
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 3
gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc 33

<210> 4
<211> 19
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 4
ggtgtctgcc gagatttga 19

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 5
ccgagtgtag gcgatcaccc 20

<210> 6
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 6
atggctggcg attctaggaa tgcc 24

<210> 7
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 7
tctcaccgag cccctggcct ccc 23

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 引子

<400> 8
aaccaggaca tggagattgg 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 9

gagaacagga aagcggacac 20

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99127738

※申請日：99.8.19　　※IPC分類：C07D 401/02 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

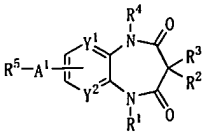
一、發明名稱：（中文/英文）

含氮化合物及藥學組成物

NITROGEN-CONTAINING COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、中文發明摘要：

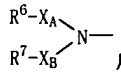
本發明提供一種新穎的二氮呯化合物，其可有力阻斷 I_{Kur} 電流或 Kv1.5 通道且較其它 K^+ 通道更具選擇性。本發明係關於一種以通式(1)所表示的二氮呯化合物



(1)

或其鹽類，

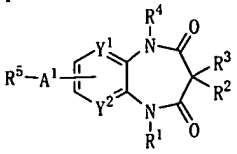
其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基或低碳烷氧低碳烷基；
R^2 及 R^3 可連接以形成低碳伸烷基；
A^1 係低碳伸烷基，其任擇地以一或多個選自於由羥基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；
Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為–N=或–CH=；
以及

R^5 為由  所表示之基團

其中 R^6 及 R^7 係各自獨立地為氫或有機基團；
R^6 及 R^7 可與鄰接基團–X_A-N-X_B-連接以形成一環；
X_A 及 X_B 係各自獨立地為一鍵結、低碳伸烷基等。

三、英文發明摘要：

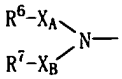
The present invention provides a novel diazepine compound that blocks the I_{Kur} current or the Kv1.5 channel potently and more selectively than other K^+ channels. The present invention relates to a diazepine compound represented by General Formula (1)



(1)

or a salt thereof,

wherein R^1, R^2, R^3, and R^4 are each independently hydrogen, lower alkyl, cyclo lower alkyl or lower alkoxy lower alkyl;
R^2 and R^3 may be linked to form lower alkylene;
A^1 is lower alkylene optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of hydroxyl and oxo;
Y^1 and Y^2 are each independently –N= or –CH=;
and

R^5 is group represented by 

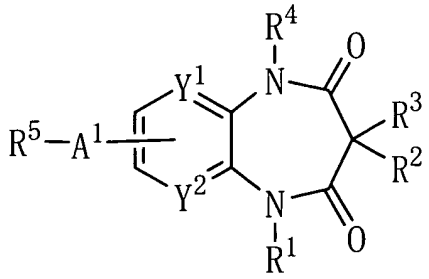
wherein R^6 and R^7 are each independently hydrogen or organic group;
R^6 and R^7 may be linked to form a ring together with the neighboring group –X_A-N-X_B-;
X_A and X_B are each independently a bond, lower alkylene, etc.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

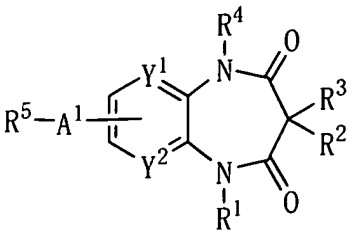
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

七、申請專利範圍：

1. 一種由通式(1)所表示之二氮呯化合物



(1)

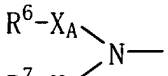
或其鹽類，

其中 R^1、R^2、R^3及 R^4係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基或低碳烷氧低碳烷基；

R^2及 R^3可連接以形成低碳伸烷基；

A^1係低碳伸烷基，其任擇地以一或多個羥基所取代；

Y^1及 Y^2係各自獨立地為–N=或–CH=；

R^5為由  所表示之基團

其中 R^6及 R^7係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基、芳基，或者含有至少一個選自於氧、硫及氮之雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基，且該等各可經任擇取代；R^6及 R^7可與鄰接基團–X_A-N-X_B-連接以一起形成一環；

X_A及 X_B係各自獨立地為一鍵結、伸烷基、伸烯基、-CO-、-SO_2-或-CONH-，其中伸烷基及伸烯基鏈各可任擇地包含一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：–S-、-C(=S)-、-SO_2-、-CO-、-O-、-NH-、-CONH-及-SO_2NH-，並且連結至 X_A及 X_B中之氮原子(N)的氫原子(H)係任擇地以一選自於由低碳烷基、苯基

低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代。

2. 如申請專利範圍第1項之二氮呼化合物或其鹽類，其中，X_A及X_B係各自獨立地為一鍵結、低碳伸烷基、低碳伸烯基、-CO-、-SO_2-、-低碳伸烷基-SO_2-、-低碳伸烷基-CO-、-低碳伸烯基-CO-、-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-、-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-CO-低碳伸烷基-CO-、-CO-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-O-、-低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烷基-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-CO-低碳伸烷基-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-CO-、-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-、-NH-CO-、-NH-CO-低碳伸烷基-、-NH-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-O-低碳伸烷基-CO-、-NH-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-S-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、-SO_2-NH-低碳伸烷基-、-低碳伸烯基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷基-、低碳伸烷基-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基低碳烷基)-低碳伸烷基-、-N(苯基)-低碳伸烷基-CO-N(低碳烷基)-低碳伸烷

基-或-CO-低碳伸烷基-O-CO-低碳伸烷基-O-。

3. 如申請專利範圍第2項之二氮呼化合物或其鹽類，其中，R^6及R^7係各自獨立地為氫、低碳烷基、環低碳烷基、苯基、萘基、哌啶基、哌吡基、吡咯啶基、嗎啉基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噚唑基、異噚唑基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基(pyridazinyl)、吡吡基、咪唑並[2,1-b]噻唑基、噻吩並[2,3-b]吡吡基、2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基、苯並噻唑基、吲哚基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[1,5-a]吡啶基、苯並噻吩基、苯並咪唑基、2,3-二氫苯並咪唑基、2,3-二氫苯並[b]呋喃基、苯並呋喃基、吲唑基、呋喃並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫呋喃並[2,3-b]吡啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、噻吩並[3,2-c]吡啶基、4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基、噻吩並[2,3-b]吡啶基、6,7-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶基、苯並[1,3]二噚呃基、苯並異噚唑基、吡唑並[2,3-a]吡啶基、吲哚吡基、2,3-二氫吲哚基、異喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、卡苯乙烯基、3,4-二氫卡苯乙烯基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、1,2-二氫喹啉基、3,4-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、吡啶並[3,4-d]咪唑基、吡啶並[2,3-d]咪唑基、唅唍基、

5,6,7,8-四氫異喹啉基、3,4-二氫-1H-異喹啉基、3,4-二氫異喹啉基、嗪啶基、1,4-苯並二噁烷基、噌啉基、喹噁啉基、2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基、四氫氮䓬基、1,2,4-噁二唑基及疊氮烷基，且該等各可經任擇地取代。

4. 如申請專利範圍第3項之二氮呯化合物或其鹽類，其中，R^6及R^7係各自獨立地選自於由下述取代基(1)至(54)所構成之群組：

(1) 氫；

(2) 低碳烷基；

(3) 環低碳烷基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(4) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)至(4-27)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4-3) 鹵素；

(4-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、低碳烷氧基、咪唑基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基及嗎啉基；

(4-5) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷基胺基所組成群組中之取代基所取代；

(4-6) 吡啶基；

(4-7) 噻吩基；

(4-8) 哌啡基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-9) 苯基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-11) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-12) 哌啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-13) 呋喃基；

(4-14) 羧基；

(4-15) 低碳烷氧基羰基；

(4-16) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(4-17) 低碳烷基硫基；

(4-18) 三唑基；

(4-19) 咪唑基；

(4-20) 吡咯啶基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(4-21) 低碳烷基磺醯基；

(4-22) 低碳伸烷二氧基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(4-23) 硝基；

(4-24) 噁唑基；

(4-25) 噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4-26) 低碳烷醯基；及

(4-27) 嗎啉基；

(5) 萘基；

(6) 呋喃基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素所取代之低碳烷基、羧基、磺酸基、吡啶基氧基、低碳烷氧基羰基及苯基；

(7) 噻吩基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、低碳伸烷二氧基、羧基、鹵素、吡啶基、低碳烷氧基、低碳烷氧基羰基、噁唑基及呋喃基；

(8) 咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(9) 吡唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素或低碳烷氧基所取代的低碳烷基；環低碳烷基；鹵素；任擇地以低碳烷氧基取代的苯基；呋喃基以及噻吩基；

(10) 噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(11) 異噁唑基，其任擇地以一或多個選自於由苯基、低碳烷基、噻吩基及呋喃基所組成群組中之取代基所取代；

(12) 噻唑基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代的低碳烷基；苯基；苯氧基及低碳烷醯基胺基；

(13) 吡咯基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及低碳烷氧基羰基所組成群組中之取代基所取代；

(14) 三唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(15) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下(15-1)至

(15-14)所組成群組中之取代基所取代：

(15-1) 鹵素；

(15-2) 氰基；

(15-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(15-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、低碳烷氧基、低碳烷醯基氧基、環低碳烷基胺基、低碳烷基胺基、低碳烷醯基胺基、羥基及任擇地以一或多個羥基所取代之吡咯啶基；

(15-5) 側氧基；

(15-6) 羥基；

(15-7) 低碳烷氧基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(15-8) 吡咯啶基；

(15-9) 低碳烷醯基；

(15-10) 嗎啉基；

(15-11) 苯氧基；

(15-12) 吡唑基；

(15-13) 噻吩基；以及

(15-14) N-氧化物；

(16) 嘧啶基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及苯基所組成群組中之取代基所取代；

(17) 嗒吡基；

(18) 吡吡基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(19) 咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(20) 噻吩並[2,3-b]吡咯基；

(21) 2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噻唑基，其任擇地以一或多個苯基所取代；

(22) 苯並噻唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(23) 吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及鹵素所組成群組中之取代基所取代；

(24) 咪唑並[1,2-a]吡啶基或咪唑並[1,5-a]吡啶基，其各任擇地經一或多個低碳烷基所取代；

(25) 苯並噻吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(26) 苯並咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(27) 2,3-二氫苯並[b]呋喃基；

(28) 苯並呋喃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(29) 吲唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(30) 呋喃並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及任擇地以低碳烷氧基取代之低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31) 呋喃並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基、任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代之低碳烷基、鹵素、呋喃基、吡啶基及任擇地以一或多個選自於由胺基及低碳烷氧基所組成群組中之取代基所取代的苯基；

(32) 噻吩並[2,3-c]吡啶基或 6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33) 噻吩並[3,2-c]吡啶基或 4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基，其各任擇地經一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(34) 噻吩並[2,3-b]吡啶基；

(35) 苯並[1,3]二噁呃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代；

(36) 苯並異噁唑基；

(37) 吡唑並[2,3-a]吡啶基；

(38) 吲哚啉基；

(39) 2,3-二氫吲哚基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基、低碳烷基及低碳烷醯基所組成群組中之取代基所取代；

(40) 異喹啉基或 1,2-二氫異喹啉基，其各任擇地經一或多個選自於由低碳烷基、鹵素及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(41) 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(42) 喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或二個低碳烷基取代的胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及側氧基；

(43) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：低碳烷基、吡啶基低碳烷基、芳烷基、低碳烷氧基及側氧基；

(44) 1,2-二氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：任擇地以一或二個低碳烷基取代的胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及側氧基；

(45) 吲哚基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(46) 5,6,7,8-四氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(47) 3,4-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(48) 萘啶基；

(49) 1,4-苯並二噁烷基；

(50) 噌啉基；

(51) 喹噁啉基；

(52) 2,3-二氫苯並-1,4-噁吩基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；

(53) 2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代；以及

(54) 哌啶基，其任擇地以一或多個芳基羰基所取代。

5. 如申請專利範圍第4項之二氮呯化合物或其鹽類，其中，R^6及R^7係各自獨立地選自於由下述取代基(1)、(4a)、(6a)、(7a)、(8a)、(9a)、(10a)、(11a)、(12a)、(15a)、(16a)、(17)、(18)、(23a)、(24a)、(24b)、(26)、(29)、(30a)、(30b)、(31a)、(31b)、(32a)、(32b)、(33a)、(33b)、

(35a)、(40a)、(40b)、(42a)、(43a)、(44a)及(53)所構成之群組：

(1) 氫；

(4a) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)、(4-2)、(4-4)、(4a-5)、(4-10)、(4a-16)、(4-18)、(4-19)、(4-23)、(4-26)及(4-27)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基、低碳烷氧基、咪唑基及嗎啉基；

(4a-5) 低碳烷氧基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4a-16) 任擇地以一或多個低碳烷基磺醯基所取代之胺基；

(4-18) 三唑基

(4-19) 咪唑基；

(4-23) 硝基；

(4-26) 低碳烷醯基；及

(4-27) 嗎啉基；

(6a) 呋喃基，其任擇地以一或多個鹵素所取代低碳烷基；

(7a) 噻吩基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(8a) 咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(9a) 吡唑基，其任擇地以一或多個經任擇以低碳烷氧基取

代之低碳烷基所取代；

(10a) 噁唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(11a) 異噁唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(12a) 噻唑基，其任擇地以一或多個經任擇以鹵素取代之低碳烷基所取代；

(15a) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下(15-1)至(15-5)、(15a-7)、(15-9)、(15-11)、(15-12)及(15-14)所組成群組中之取代基所取代：

(15-1) 鹵素；

(15-2) 氰基；

(15-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(15-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、低碳烷氧基、低碳烷醯基氧基、環低碳烷基胺基、低碳烷基胺基、低碳烷醯基胺基、羥基及任擇地以一或多個羥基取代之吡咯啶基；

(15-5) 側氧基；

(15a-7) 低碳烷氧基；

(15-9) 低碳烷醯基；

(15-11) 苯氧基；

(15-12) 吡唑基；及

(15-14) N-氧化物；

(16a) 嘧啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(17) 嗒吽基；

(18) 吡吽基，其任擇地以一或多個苯基低碳烷氧基所取代；

(23a) 吲哚基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(24a) 咪唑並[1,2-a]吡啶基；

(24b) 咪唑並[1,5-a]吡啶基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(26) 苯並咪唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(29) 吲唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(30a) 呋喃並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(30b) 6,7-二氫呋喃並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31a) 呋喃並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(31b) 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基以及任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代之低碳烷基；

(32a) 噻吩並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(32b) 6,7-二氫噻吩並[2,3-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33a) 噻吩並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由

側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(33b) 4,5-二氫噻吩並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(35a) 苯並[1,3]二噁呃基；

(40a) 異喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(40b) 1,2-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代；

(42a) 喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；

(43a) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：芳烷基、吡啶基低碳烷基及側氧基；

(44a) 1,2-二氫喹啉基，其任擇地以一或多個側氧基所取代；及

(53) 2,3-二氫苯並[d]咪唑基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷基及側氧基所組成群組中之取代基所取代。

6. 如申請專利範圍第5項之二氮呼化合物或其鹽類，其中，R^6及R^7係各自獨立地選自於由下述取代基(4a)、(9a)、(15a)、(23a)、(31b)及(40b)所構成之群組：

(4a) 苯基，其任擇地以一或多個選自於由以下(4-1)、(4-2)、(4-4)、(4a-5)、(4-10)、(4a-16)、(4-18)、(4-19)、(4-23)、(4-26)及(4-27)所組成群組中之取代基所取代：

(4-1) 氰基；

(4-2) 羥基；

(4-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、羥基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉基、低碳烷氧基、咪唑基及嗎啉基；

(4a-5) 低碳烷氧基；

(4-10) 吡唑基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(4a-16) 任擇地以一或多個低碳烷基磺醯基所取代之胺基；

(4-18) 三唑基

(4-19) 咪唑基；

(4-23) 硝基；

(4-26) 低碳烷醯基；及

(4-27) 嗎啉基；

(9a) 吡唑基，其任擇地以一或多個經任擇以低碳烷氧基取代之低碳烷基所取代；

(15a) 吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下(15-1)至(15-5)、(15a-7)、(15-9)、(15-11)、(15-12)及(15-14)所組成群組中之取代基所取代：

(15-1) 鹵素；

(15-2) 氰基；

(15-3) 胺基，其任擇地以一或多個選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成群組中之取代基所取代；

(15-4) 低碳烷基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：鹵素、低碳烷氧基、低碳

烷醯基氧基、環低碳烷基胺基、低碳烷基胺基、低碳烷醯基胺基、羥基及任擇地以一或多個羥基取代之吡咯啶基；

(15-5) 側氧基；

(15a-7) 低碳烷氧基；

(15-9) 低碳烷醯基；

(15-11) 苯氧基；

(15-12) 吡唑基；及

(15-14) N-氧化物；

(23a) 吲哚基，其任擇地以一或多個低碳烷基所取代；

(31b) 4,5-二氫呋喃並[3,2-c]吡啶基，其任擇地以一或多個選自於由以下所組成群組中之取代基所取代：側氧基以及任擇地以鹵素或低碳烷氧基取代之低碳烷基；以及

(40b) 1,2-二氫異喹啉基，其任擇地以一或多個選自於由側氧基及低碳烷基所組成群組中之取代基所取代。

7. 如申請專利範圍第6項之二氮呯化合物或其鹽類，其係選自於下述化合物所構成之群組：

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-4-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺；

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺；

7-{[N-苄基-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

N-[2-({[(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯並二氮呯-7-基)甲基][2-(吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺；

7-{[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；及

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-2-(1-甲基-1H-吲哚 3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺。

8. 如申請專利範圍第7項之二氮呯化合物或其鹽類，其係選自於下述化合物所構成之群組：

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}丙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(吡啶-4-基甲基)胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽；

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-({N-(2-甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮二鹽酸鹽；

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-4-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呯-7-基甲基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺；

7-{[N-苄基-N-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮 鹽酸鹽；

N-[2-({[(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,5-苯並二氮呯-7-基)甲基][2-(吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]甲磺醯胺二鹽酸鹽；

7-{[N-[2-(2,7-二甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]甲基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(2-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呯-2,4-二酮；

1-乙基-7-({N-(2-甲氧甲基吡啶-3-基甲基)-N-[2-(7-甲基-4-側氧基-4H-呋喃並[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}甲

基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯並[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮；及

N-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b][1,4]二氮呼-7-基甲基)-2-(1-甲基-1H-吲哚 3-基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項之二氮呼化合物或其鹽類，其中，Y^1 及 Y^2 皆為–CH=。

10. 一種藥學組成物，其包含一如申請專利範圍第 1 項之二氮呼化合物或其鹽類，以及一藥學上可接受之載體。

11. 如申請專利範圍第 10 項之藥學組成物，其用於預防及/或治療心律不整。

12. 如申請專利範圍第 1 項之二氮呼化合物或其鹽類，其係用於藥學組成物中。

13. 一種如申請專利範圍第 1 項之二氮呼化合物或其鹽類用於製造一藥學組成物之用途。