



(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 I638815 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：107104622

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/02/15 美國

61/765,664

2013/03/15 美國

61/790,044

(71)申請人：英商葛蘭素史克智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：班迪歐帕雪 迪派克 BANDYOPASHYAY, DEEPAK (IN)；艾丹 派翠克 EIDAM, PATRICK M. (US)；古格 彼特 GOUGH, PETER J. (US)；哈里斯 菲利浦 HARRIS, PHILIP ANTHONY (US)；鄭載煜 JEONG, JAE U. (US)；康建新 KANG, JIANXING (US)；金 布萊恩 KING, BRYAN WAYNE (US)；拉達瓦拉夏 艾美 LAKDAWALA SHAH, AMY (US)；雷斯特 萊拉 LEISTER, LARA KATHRYN (US)；馬奎斯 羅伯特 MARQUIS, JR., ROBERT W. (US)；拉曼 艾提克 RAHMAN, ATTIQ (US)；拉曼朱盧 喬許 RAMANJULU, JOSHI M. (US)；謝漢 克萊克 SEHON, CLARK A. (US)；辛豪斯 羅伯特 SINGHAUS, JR., ROBERT (US)；張道華 ZHANG, DAOHUA (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2007/075772A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：7 共 224 頁

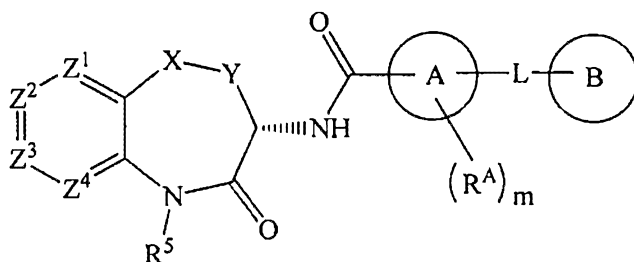
(54)名稱

作為激酶抑制劑之雜環醯胺類 (一)

HETEROCYCLIC AMIDES AS KINASE INHIBITORS

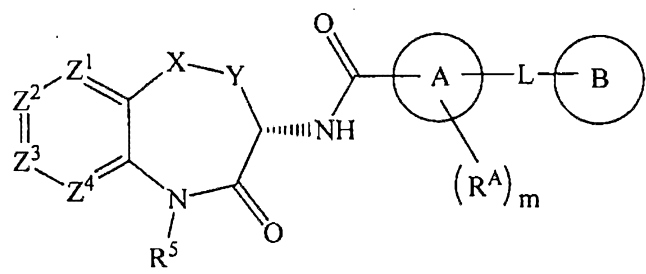
(57)摘要

本發明係揭示具有下式之化合物：



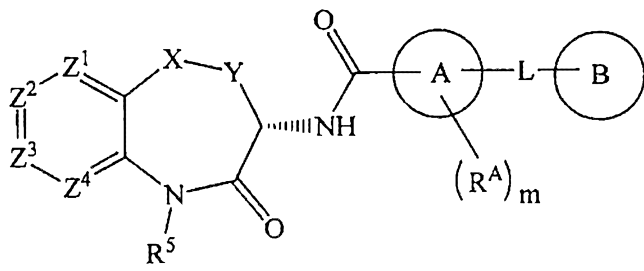
其中 X、Y、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R⁵、R^A、m、A、L 和 B 係如文中所定義，以及彼等之製造和使用方法。

Disclosed are compounds having the formula:



wherein X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, R^A, m, A, L, and B are as defined herein, and methods of making and using the same.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為激酶抑制劑之雜環醯胺類(一)

HETEROCYCLIC AMIDES AS KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制RIP1激酶之雜環醯胺類以及彼等之製造和使用方法。

【先前技術】

【0002】 受體相互作用蛋白-1(RIP1)激酶，原先係稱為 RIP，為一種涉及先天性免疫訊號傳遞之 TKL 家族絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶。RIP1 激酶為一含有 RHIM 區之蛋白，帶有一 N-端激酶區和一 C-端死亡區((2005)Trends Biochem. Sci. 30, 151-159)。RIP1 之死亡區媒介與其他含有死亡區之蛋白的相互作用，包括 Fas 和 TNFR-1((1995)Cell 81 513-523), TRAIL-R1 and TRAIL-R2((1997)Immunity 7, 821-830) 及 TRADD((1996)Immunity 4, 387-396)，而 RHIM 區對於與其他含 RHIM 區之蛋白，例如 TRIF((2004)Nat Immunol. 5, 503-507)、DAI((2009)EMBO Rep. 10, 916-922)和 RIP3((1999)J. Biol. Chem. 274, 16871-16875);(1999)Curr. Biol. 9, 539-542)之結合具關鍵性，且經由這些相互作用進行許多其作用。RIP1 為一細胞訊號傳遞之中樞性調節劑，且係涉及媒介促存活和計畫性細胞死亡路徑二者，其將於下文中論述。

【0003】 已於各種條件下評估 RIP1 在細胞訊號傳遞中之角色[包括 TLR3((2004)Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4((2005)J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL((2012)J. Virol. 先發行電子版), FAS((2004)J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)]，但最佳的理解係於媒介死亡受體 TNFR1 之訊號下游的內容中((2003)Cell 114, 181-190)。TNFR 與 TNF 之結合導致其寡聚化，並招募多種蛋白，包括線性 K63-連接的多泛素化 RIP1((2006)Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5((2010)J. Mol. Biol. 396, 528-539)、TRADD((2008)Nat.

Immunol. 9, 1037-1046)和 cIAPs((2008)Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783)至受體的胞質尾區。此依賴 RIP1 作為架構蛋白之複合物(亦即激酶依賴的)，稱為複合物 I，係經由活化 NF κ B 和 MAP 激酶路徑提供一促存活訊號傳遞之平台((2010)Sci. Signal. 115, re4)。另外，TNF 與其受體在促進 RIP1 之去泛素化的條件下結合(藉由蛋白，例如 A20 和 CYLD 或抑制 cIAP)，造成受體內化並形成複合物 II 或 DISC(引發死亡的訊號傳遞複合物)((2011)Cell Death Dis. 2, e230)。含有 RIP1、TRADD、FADD 和凋亡蛋白酶 8(caspase 8)之 DISC 形成，造成凋亡蛋白酶 8 活化及計畫性凋亡細胞死亡發生亦為 RIP1 激酶依賴的方式((2012)FEBS J 278, 877-887)。細胞凋亡為主要細胞死亡的靜止形式，且係涉及例行的過程例如發育和細胞動態平衡。

【0004】 在其中 DISC 形成和 RIP3 表現，但細胞凋亡受到抑制之條件下(例如 FADD/凋亡蛋白酶 8 刪除，凋亡蛋白酶抑制或病毒感染)，存有第三個 RIP1 激酶-依賴的可能性。RIP3 現在可進入此複合物，藉由 RIP1 磷酸化並經由活化 MLKL 和 PGAM5，啟動凋亡蛋白酶(caspase)-依賴的計畫性壞死細胞死亡((2012)Cell 148, 213-227)；((2012)Cell 148, 228-243)；((2012)Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327)。與細胞凋亡相反，計畫性壞死(不可與被動性壞死混淆，其並非計畫性的)造成危險相關分子模式(DAMP)從細胞釋放出。這些 DAMP 能提供「危險訊號」給周圍細胞和組織，引起前發炎反應，包括發炎體活化、細胞激素產生和細胞招募((2008 Nat. Rev. Immunol 8, 279-289)。

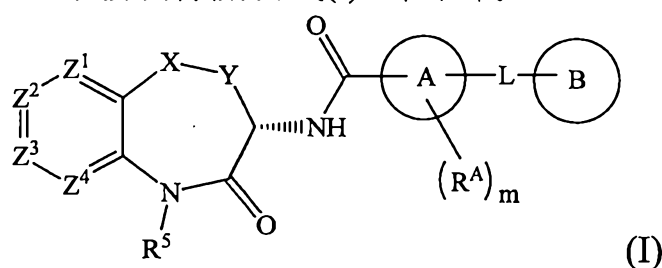
【0005】 RIP1 激酶-媒介的計畫性細胞死亡之調節異常已與各種發炎疾病相關聯，如使用 RIP3 剔除小鼠(其中 RIP1-媒介的計畫性細胞壞死被完全阻斷)和藉由 Necrostatin-1(一種口服生物可利用性差之 RIP1 激酶活性的抑制劑)所驗證。RIP3 剔除小鼠在發炎性腸疾病(包括潰瘍性大腸炎和克隆氏症)((2011)Nature 477, 330-334)、乾癬((2011)Immunity 35, 572-582)、視網膜剝離引發的光受體壞死((2010)PNAS 107, 21695-21700)、視網膜色素變性((2012)Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603)、蛙皮素引發急性胰臟炎((2009)Cell 137, 1100-1111)和敗血症/全身性發炎反應症候群上(SIRS)((2011)Immunity 35, 908-918)已顯現保護性。Necrostatin-1 在減輕缺血性腦損傷((2005)Nat. Chem. Biol. 1, 112-119)、視網膜缺血/再灌注損傷

((2010)J. Neurosci. Res. 88, 1569-1576)、亨丁頓氏症((2011)Cell Death Dis. 2 e115)、腎缺血再灌注損傷((2012)Kidney Int. 81, 751-761)、順鉑(cisplatin)引發的腎損傷((2012)Ren. Fail. 34, 373-377)和創傷性腦損傷((2012)Neurochem. Res. 37, 1849-1858)已顯現為有效用的。至少部分由 RIP1-依賴的細胞凋亡、壞死或產生細胞激素所調控的其他疾病或病症係包括血液和實體器官惡性腫瘤((2013)Genes Dev. 27: 1640-1649)、細菌感染和病毒感染((2014)Cell Host & Microbe 15, 23-35)(包括，但不限於結核病和流感((2013)Cell 153, 1-14))及溶小體儲積症(特別是高雪氏症, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449)。

【0006】 RIP1 激酶活性之有效、選擇性小分子抑制劑應可阻斷 RIP1-依賴的細胞壞死並據此對 DAMP、細胞死亡及/或發炎有關的疾病或事件提供治療上的利益。

【發明內容】

【0007】 本發明係關於式(I)之化合物：



其中：

X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂、CF₂、CH(CH₃)、CH(OH)或 N(CH₃)；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹ 為 N、CH 或 CR¹；

Z² 為 CH 或 CR²；

Z³ 為 N、CH 或 CR³；

Z⁴ 為 CH 或 CR⁴；

R¹ 為氟或甲基；

R² 和 R³ 之一為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂、

(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、
(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基
OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)
烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 C(O)NH-、(C₁-C₄)
烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 SO₂(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、
(C₁-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基
OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、
5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳
基-C(O)NH，

其中該 3-6 員環烷基、5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基視需要係經 1 或
2 個各自獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)
烷基-CN；

而另一個 R²和 R³ 為鹵素或(C₁-C₆)烷基；

R⁴ 為氟、氯或甲基；

R⁵ 為 H 或甲基；

A 為苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基，其中羰基基團和 L 為在 A
環上經取代 1,3；

m 為 0 或 m 為 1 而 R^A 為(C₁-C₄)烷基；及

L 為 O、S、NH、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CHF、CF₂、CH₂O、
CH₂N(CH₃)、CH₂NH 或 CH(OH)；

B 為視需要經取代之(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環
烷基；

其中該(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜環烷基為未取代
或經一或二個獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基
(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、硝基和(C₁-C₄)烷基 C(O)-；

或-L-B 基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)
烯基、或(C₃-C₆)烯氧基；

或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0008】 式(I)化合物或其鹽類，特別是其醫藥上可接受鹽類為
RIP1 激酶之抑制劑。

【0009】 因此，本發明亦關於抑制 RIP1 激酶之方法，該方法係包括將細胞與式(I)化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽接觸。

【0010】 本發明進一步係關於治療 RIP1 激酶-媒介的疾病或病症之方法，其係包括將一治療上有效量之式(I)化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽投予有此需要的病患(人類，或其他哺乳動物，特別是人類)。此 RIP1 激酶-媒介的疾病或病症包括發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和 SoJIA)、移直排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、多發性硬化症和腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群。

【0011】 本發明進一步係關於包括式(I)化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽，以及醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。特言之，本發明係關於供治療 RIP1 激酶-媒介的疾病或病症之醫藥組成物，其中該組成物係包括式(I)化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽以及醫藥上可接受賦形劑。
本發明之詳細說明

【0012】 本發明亦關於式(I)化合物，其中：

X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂、CF₂、CH(CH₃)、CH(OH)或 N(CH₃)；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹ 為 N、CH 或 CR¹；

Z² 為 CH 或 CR²；

Z³ 為 N、CH 或 CR³；

Z⁴ 為 CH 或 CR⁴；

R¹ 為氟或甲基；

R² 和 R³ 之一為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、羥基、B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 C(O)NH-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 SO₂(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基

NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜芳基-C(O)NH,

其中該 5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基視需要係經 1 或 2 個各自獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷基-CN；

另一個 R² 和 R³ 為鹵素或(C₁-C₆)烷基；

R⁴ 為氟、氯或甲基；

R⁵ 為 H 或甲基；

A 為苯基、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜環烷基，其中羰基基團和 L 為 A 環上經取代 1,3；

m 為 0 或 m 為 1 而 R^A 為(C₁-C₄)烷基；及

L 為 O、S、NH、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CHF、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃)、CH₂NH 或 CH(OH)；

B 為視需要經取代之(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜環烷基；

其中該(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜環烷基為未取代或經一或二個獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、硝基和(C₁-C₄)烷基 C(O)-；

或-L-B 基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)烯基或(C₃-C₆)烯氧基；

或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0013】 整個說明書中所提供的式(I)化合物之各種基團和取代基基團之替代性定義特別係希望個別地描述文中所述的各化合物種類，以及一或多種化合物種類之基團。本發明之範圍包括任何這些基團和取代基基團定義的組合。如熟習本項技術者所了解，本發明化合物僅為該等被認為「化學上穩定的」的化合物。

【0014】 如文中所用，術語「烷基」係代表具有所指碳原子數目之直鏈或支鏈羥基。術語「(C₁-C₄)烷基」係指含有 1 至 4 個碳原子之烷基基團。示例的烷基基團包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基和第三丁基。

【0015】 當取代基術語例如「烷基」係與另外的取代基術語組合使用時，例如「羥基(C₁-C₄)烷基」或「芳基(C₁-C₄)烷基」，此連接的取代基術語(例如，烷基)希望涵蓋二價基團，其中此連接點係經由該連接的取代基。「芳基(C₁-C₄)烷基」之實例包括(但不限於)苯甲基(苯基甲基)、1-甲基苯甲基(1-苯基乙基)和苯乙基(2-苯基乙基)。「羥基(C₁-C₄)烷基」基團之實例包括(但不限於)羥甲基、羥乙基和羥異丙基。

【0016】 術語「鹵基(C₁-C₄)烷基」係代表在含有 1 至 4 個碳原子的烷基基團之一或多個碳原子上，具有一或多個可為相同或不同之鹵素原子的基團。「鹵基(C₁-C₄)烷基」之實例包括(但不限於)-CF₃(三氟甲基)、-CCl₃(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟異丙基。

【0017】 「烯基」係指具有至少 1 個及至高 3 個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈羣基。實例包括乙烯基和丙烯基。

【0018】 「烷氧基」係指含有一個烷基基團經由氧連接原子相連結之「烷基-氧基」。例如術語「(C₁-C₄)烷氧基」係代表具有至少 1 個及至高 4 個碳原子，經由氧連接原子相連結之飽和、直鏈或支鏈羣基。示例的「(C₁-C₄)烷氧基」基團包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基和第三丁氧基。

【0019】 術語「鹵基(C₁-C₄)烷氧基」係指含有一個「鹵基(C₁-C₄)烷基」基團經由氧連接原子相連結之「鹵烷基-氧基」基團，其中「鹵基(C₁-C₄)烷基」係指在含有 1 至 4 個碳原子的烷基基團之一或多個碳原子上，具有一或多個相同或不同的鹵素原子。示例的「鹵基(C₁-C₄)烷氧基」基團包括(但不限於)-OCHF₂(二氟甲氧基)、-OCF₃(三氟甲氧基)、-OCH₂CF₃(三氟乙氧基)和-OCH(CF₃)₂(六氟異丙氧基)。

【0020】 碳環基為其中所有的環原子皆為碳原子之環狀基，其可為飽和、部分飽和(非芳香系)或完全不飽和(芳香系)。術語「碳環」包括環烷基和芳基基團。

【0021】 「環烷基」係指含有所述碳原子數之非芳香系、飽和環狀羣基基團。例如，術語「(C₃-C₆)環烷基」係指具有三個至六個環碳原子之非芳香系環狀羣基基團。示例的「(C₃-C₆)環烷基」基團包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0022】術語「環烷基氧基」或「環烷氧基」係指含有一如上所定義之環烷基基團，經由一氧連接原子相連結之基團。示例的「(C₃-C₆)環烷基氧基」包括環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基和環己基氧基。

【0023】「芳基」係指包括含有 6 至 10 個碳環原子及具有至少一個芳香環之芳香系、單環或雙環烴基的基團。示例的「芳基」基團有苯基、萘基、茚基和二氫茚基。一般而言，在本發明之化合物中，芳基為苯基。

【0024】雜環基團為具有至少二種不同元素之原子作為環成員之環狀基，該環狀基可為飽和、部份飽和(非芳香系)或完全不飽和(芳香系)。術語「雜環」或「雜環基」包括雜環烷基和雜芳基基團。應了解，術語雜環、雜環基、雜芳基和雜環烷基希望係涵蓋，其中環氮雜原子視需經氧化之穩定基團(例如，雜芳基基團含有一 N-氧化物，例如側氧-吡啶基(吡啶基-N-氧化物)和側氧-嘧啶基(側氧-4,5-二氫-1,3,4-嘧啶基)或其中環硫雜原子係視需要經氧化(例如，雜環烷基環含有砷或亞砷基團，例如四氫噻吩基-1-氧化物(四氫噻吩基亞砷、四氫硫苯基亞砷)和四氫噻吩基-1,1-二氧化物(四氫噻吩基砷))。

【0025】「雜環烷基」係指含有 3-10 個環原子之非芳香系、單環或雙環基團，其為飽和或一或多度不飽和及含有一或多個(一般為一或二個)獨立地選自氧、硫和氮之雜原子取代。「雜環烷基」基團之實例包括(但不限於)氮元基、硫元基、氧元基、氮呋基、氧呋基、硫呋基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、咪唑啉基、咪唑啉基、嘧啶基、嘧啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、1,3-二氧戊環基、哌啶基、哌啶基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫噻哌喃基、1,3-二氧環己基、1,4-二氧環己基、1,3-氧硫雜戊環基、1,3-氧硫呋基、1,3-二噻呋基、1,4-氧硫雜戊環基、1,4-氧硫呋基、1,4-二噻呋基、嗎福啉基、噻嗎福啉基、六氫-1*H*-1,4-二氮呋基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧雜雙環[2.2.1]庚基、1,1-二氧化四氫-2*H*-噻哌喃基和 1,5,9-三氮環十二基。

【0026】「4-員雜環烷基」基團之實例包括氧呋基、硫呋基和氮呋基。

【0027】術語「5-6-員雜環烷基」係代表含有 5 或 6 個環原子，其包括一或二個獨立地選自氧、硫和氮之雜原子的飽和或部份飽和非芳香系、

單環基團。5 至 6-員雜環烷基基團之說明性實例包括(但不限於)吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫噻哌喃基、嗎福啉基和噻嗎福啉基。

【0028】 「雜芳基」係代表包括含有 5 至 10 個環原子(包括 1 至 4 個獨立地選自氮、氧和硫之雜原子)之芳香系單環或雙環基的基團或部份。此術語亦涵蓋含有與雜環烷基環稠合的芳基環或與環烷基環稠合的雜芳基環之雙環雜環-芳基基團。

【0029】 雜芳基之說明性實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、𠵽唑基、異𠵽唑基、𠵽二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啉基、側氧-吡啉基(吡啉基-N-氧化物)、嗒嗪基、吡嗪基、嘧啉基、三嗪基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并間二氧雜戊烯基、二氫苯并二氧己環基、苯并噻吩基、𠵽嗪基、𠵽啉基、異𠵽啉基、二氫𠵽啉基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并𠵽唑基、二氫苯并𠵽唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、二氫苯并異噻唑基、𠵽唑基、咪唑并吡啉基、吡唑并吡啉基、苯并三唑基、三唑并吡啉基、𠵽啉基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、喹𠵽啉基、𠵽啉基、𠵽嗪基、喹唑啉基、1,5-萘啉基、1,6-萘啉基、1,7-萘啉基、1,8-萘啉基和喋啉基。

【0030】 如文中所用，「5-6-員雜芳基」係代表含有 5 或 6 個環原子，包括至少一個碳原子和 1 至 4 個獨立地選自氮、氧和硫之雜原子的芳香系單環基團。選擇的 5-員雜芳基基團係含有一個氮、氧或硫雜原子及視需要含有 1、2 或 3 個另外的氮環原子。選擇的 6-員雜芳基基團係含有 1、2 或 3 個另外的氮環原子。5-員雜芳基基團之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、𠵽唑基、異𠵽唑基、𠵽二唑基和側氧-𠵽二唑基。選擇的 6-員雜芳基基團之實例包括吡啉基、側氧-吡啉基、吡嗪基、嘧啉基、嗒嗪基和三嗪基。

【0031】 雙環雜芳基基團包括 6,5-稠合的雜芳基(9-員雜芳基)和 6,6-稠合的雜芳基(10-員雜芳基)基團。6,5-稠合的雜芳基(9-員雜芳基)基團之實例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、𠵽啉基、𠵽啉基、異𠵽啉基、異𠵽啉基、𠵽唑基、𠵽嗪基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并𠵽唑基、

苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、1,3-苯并呋噻-2-酮-基(2-苯并-1,3-苯并呋噻基)、嘌呤基和咪唑并吡啶基。

【0032】 6,6-稠合雜芳基(10-員雜芳基)基團之實例包括喹啉基、異喹啉基、吡啶基、萘啶基(1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基)、喹啉基、喹呋啉基、4H-喹啉基、四氫喹啉基、吡啶基和噻啶基。

【0033】 除非另有指出，否則所有的雙環系可在任一環之任何適合的位置相連接。

【0034】 術語「鹵素」和「鹵基」係代表氯、氟、溴或碘取代基。「側氧(oxo)」係代表雙鍵氧基團；例如，若直接與碳原子相連接則形成羰基($C=O$)。「羥基」希望係指-OH。如文中所用，術語「氰基」係指-CN 基團。

【0035】 如文中所用，「視需要經取代」係指一基團(例如烷基、環烷基、烷氧基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團)或環或部份(例如碳環或雜環或部份)可為未取代，或此基團、環或部份可經一或多個所定義之取代基取代。在其中基團可由許多替代基團中選出的情況下，此選擇的基團可相同或不同。

【0036】 術語「獨立地」係指當一個以上的取代基係由許多可能的取代基中選出時，該等取代基可相同或不同。

【0037】 術語「醫藥上可接受」係指該等化合物、物質、組成物和劑型，其在良好的醫藥判斷之範圍內，適合用於與人類和動物組織接觸而無過量的毒性、刺激性或其他問題或併發症，具相當之合理利益/風險比例。

【0038】 如文中所用，術語「本發明化合物」係指如文中所定義之式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物，亦即任何鹽或非鹽形式(例如，為游離酸或鹼形式，或為鹽，特別是其醫藥上可接受鹽)及其任何物理形式(例如，包括非固體形式(例如液體或半固體形式)及固體形式(例如非晶或晶體形式，特定的多形物形式、溶劑化物形式，包括水合物形式(例如單-、二-和半-水合物)，以及各種形式的混合物。

【0039】 因此，在本發明內係包括如文中所定義之式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物，以任何鹽或非鹽形式或其任何物理形式，以及各種形式的混合物。當本發明內包括此等化合物之同時，應了解，如文中所定義之式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物，以任何鹽或非鹽形式或

其任何物理形式，可具有不同程度的活性、不同生物可利用性和不同的處理特性供用於調配目的。

【0040】 在本發明化合物之一實施例中，X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂、CF₂、CH(CH₃)、N(CH₃)或 CH(OH)。在一特定的實施例中，X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂或 N(CH₃)。在另外的實施例中，X 為 S、SO、SO₂或 CO。又在另外的實施例中，X 為 CF₂、CH(CH₃)或 CH(OH)。在另一實施例中、X 為 O、CH₂、NH 或 N(CH₃)。在選擇的實施例中，X 為 O 或 CH₂。

【0041】 在本發明化合物之一實施例中，Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂。在另外的實施例中，Y 為 CH₂CH₂。在選擇的實施例中，Y 為 CH₂。

【0042】 在本發明化合物之一實施例中，Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH。在另外的實施例中，Z¹ 為 CR¹ 而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH。在另一實施例中、Z¹、Z² 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z³ 為 CR³。在另一實施例中，Z¹、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z² 為 CR²。又在另一實施例中，Z¹、Z² 和 Z³ 各自為 CH 而 Z⁴ 為 CR⁴。在另外的實施例中，Z¹ 和 Z² 為 CH，Z³ 為 CR³，而 Z⁴ 為 CR⁴。在另外的實施例中、Z¹ 和 Z⁴ 為 CH，Z² 為 CR²，而 Z³ 為 CR³。在另外的實施例中，Z¹ 和 Z³ 為 CH，Z² 為 CR²，而 Z⁴ 為 CR⁴。在另外的實施例中、Z¹ 為 CH，Z² 為 CR²，Z³ 為 CR³，而 Z⁴ 為 CR⁴。

【0043】 又在本發明化合物之另外的實施例中，Z¹ 和 Z³ 二者皆為 N，Z² 為 CH 而 Z⁴ 為 CH 或 CR⁴。又在本發明化合物之另外的實施例中，Z¹ 和 Z³ 二者皆為 N，Z² 為 CH 或 CR² 和 Z⁴ 為 CH。又在其他的實施例中，Z¹ 為 N，Z² 為 CR² 而 Z³ 和 Z⁴ 為 CH。又在其他的實施例中，Z¹ 為 N，而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 為 CH。

【0044】 在本發明化合物之一實施例中，R¹ 為氟。在另外的實施例中，R¹ 為甲基。

【0045】 在一實施例中，R² 和 R³ 為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)

烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)
 烷基 C(O)NH-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基
 SO₂(C₂-C₄) 烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄) 烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄) 烷基
 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜
 環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、3-6 員環烷
 基、5-6 員雜芳基,或 5-6 員雜芳基-C(O)NH,

其中該 3-6 員環烷基、5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基視需要係經 1 或 2 個
 各自獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷
 基-CN；

而另一個 R² 和 R³ 為鹵素、氰基或(C₁-C₆)烷基。

【0046】 在本發明化合物之一實施例中，R² 和 R³ 之一為鹵素、氰基、
 (C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、羥基、B(OH)₂、-COOH、
 鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、
 (C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷
 基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)
 烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)
 烷基 C(O)NH-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基
 SO₂(C₂-C₄) 烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄) 烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄) 烷基
 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜
 環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、5-6 員雜芳
 基,或 5-6 員雜芳基-C(O)NH,

其中該 5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基係視需要經 1 或 2 個各自獨立地由下
 列組成之群中選出的取代基取代：(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷基-CN；

而另一個 R² 和 R³ 為鹵素或(C₁-C₆)烷基。

【0047】 在另外的實施例中，R² 為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)
 烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、羥基、B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基
 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、3-5 員環烷基,或 5-6 員雜芳基，其
 中該 3-5 員環烷基或 5-6 員雜芳基係視需要經(C₁-C₃)烷基取代基取代；及
 Z³ 為 CH 或 CR³，而 R³ 為氰基、(C₁-C₆)烷基或視需要經(C₁-C₃)烷基取代之
 5-6 員雜芳基。在另外的實施例中，R² 為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、羥基、

B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基或 5-6 員雜芳基，其中該 5-6 員雜芳基視需要經(C₁-C₃)烷基取代基取代；及 Z³ 為 CH。

【0048】 在另外的實施例中，R³ 為鹵素、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、B(OH)₂、-COOH、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 SO₂(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基-C(O)NH，文中該 5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基係視需要經(C₁-C₃)烷基或-(C₁-C₃)烷基-CN 取代；及 Z² 為 CH。

【0049】 在另外的實施例中，R³ 為鹵素、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、B(OH)₂、-COOH、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基)-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 SO₂(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基-C(O)NH，文中該 5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基係視需要經(C₁-C₃)烷基或-(C₁-C₃)烷基-CN 取代；及 Z² 為 CH。

【0050】 在特定的實施例中，R² 為氟、氯、溴、-CN、-CH₃、-OCH₃、-OCHF₂、-OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂-、CH₃OCH₂CH₂O-、環丙基、5*H*-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

【0051】 在其他特定的實施例中，R² 為氟、氯、溴、-CN、-CH₃、-OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂-、CH₃OCH₂CH₂O-、5*H*-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

【0052】 在另外特定的實施例中， R^2 為氯、溴、-CN、-CH₃、-OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂-、CH₃OCH₂CH₂O-、5*H*-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

【0053】 在特定的實施例中， R^3 為氟、氯、溴、-CN、-OCH₃、-OCHF₂、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、吡啶-2-基、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基。

【0054】 在其他特定的實施例中， R^3 為氟、氯、溴、-OCH₃、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基。

【0055】 又在其他實施例中， R^3 為氟、氯、溴、-OCH₃、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基。

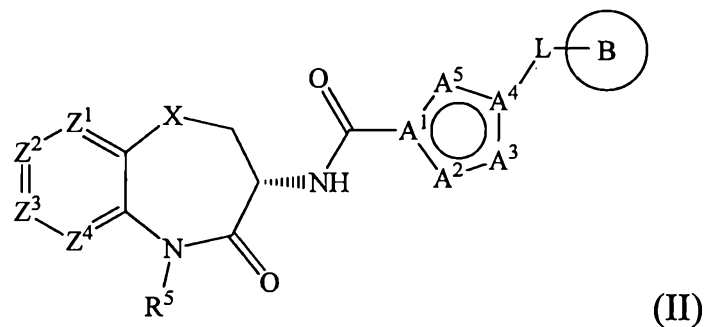
【0056】 在本發明化合物之一實施例中， R^4 為氟、氯、甲基或三氟甲基。在另外的實施例中， R^4 為氟。又在另外的實施例中， R^4 為甲基。

【0057】 在本發明化合物之一實施例中， R^5 為 H。在另外的實施例中， R^5 為甲基。

【0058】 在本發明化合物之一實施例中，A 為苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基，其中羰基基團和 L 為 A 環上經取代 1,3。

【0059】 在另外的實施例中，A 為含有一個氧或硫原子及視需要含有一或二個氮原子之 5 員雜芳基；特言之，A 為呋喃基、噻吩基、𠵼唑基、異𠵼唑基，噻唑基或𠵼二唑基(更特言之，1,2,4-𠵼二唑基或 1,3,4-𠵼二唑基)。在另外的實施例中，A 為含有一個氮原子及視需要含有一、二或三個另外的氮原子之 5 員雜芳基；特言之，A 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基(更特言之，1,2,3-三唑基或 1,2,4-三唑基)或四唑基。在選擇的實施例中，A 為三唑基。又在本發明之實施例中，A 為 5 或 6 員雜環烷基，特言之，A 為哌啶基或吡咯啶基。在本發明之另一實施例中，A 為選自苯基和吡啶基之 6 員芳香基團。

【0060】 本發明之另外的實施例係關於式(II)之化合物：



其中：

A^1 為 C，

A^4 為 C 或 N，

及 A^2 、 A^3 和 A^5 各自獨立地係選自 CH、 CR^A 、O、S、N、NH 和 NR^A 形成一呋喃基、噻吩基、𠵼唑基、異𠵼唑基、噻唑基、𠵼二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基環基團，

其中該環基團係含有 0 或 1 個的 CR^A 和 NR^A 之一；及

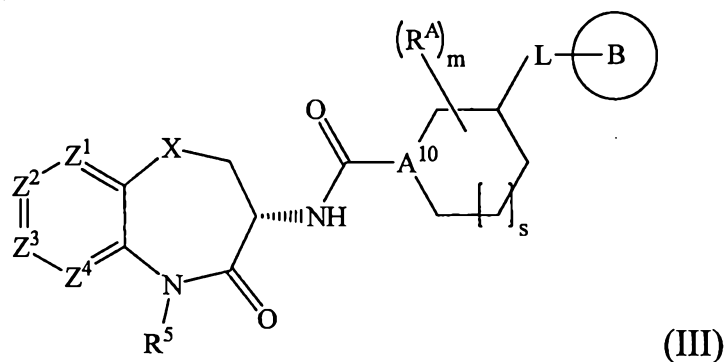
其中 X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^5 、L 和 B 係如文中所定義，

或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0061】 在選擇的實施例中， A^1 為 C， A^4 為 C 或 N，而 A^2 、 A^3 和 A^5 各自獨立地係選自 CH、O、N 和 NH 形成一嘮唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基環基團。

【0062】 在其他選擇的實施例中， A^1 和 A^4 各自為 C，而 A^2 、 A^3 和 A^5 各自獨立地係選自 N 和 NH 形成三唑基環基團。

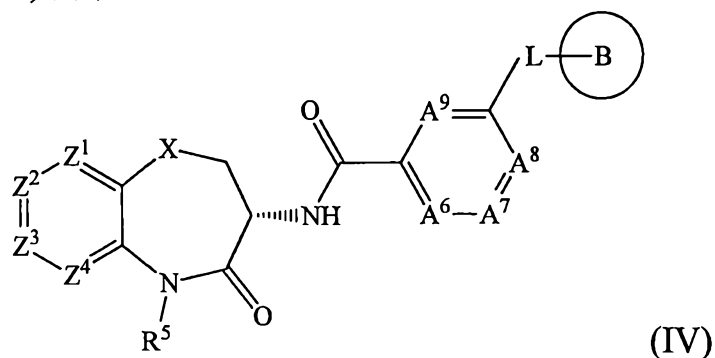
【0063】 在本發明另外的實施例中，其中 A 為哌啶基或吡咯啶基，可以式(III)代表：



其中 s 為 0 或 1， A^{10} 為 N 且 X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^5 、 R^A 、m、L 和 B 係如文中所定義。在特定的實施例中，m 為 0 而 A 為未取代之哌啶基或吡咯啶基基團。

【0064】 在本發明化合物之一實施例中，m 為 0。在另外的實施例中，m 為 1 而 R^A 為 (C_1-C_4) 烷基，特言之 R^A 為 (C_1-C_2) 烷基。在選擇的實施例中， R^A 為甲基。

【0065】 本發明另一實施例，其中 A 為苯基、吡唑基或吡唑基-N-氧化物，可以式(IV)表示：



其中：

A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 各自為 CH；

A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 之一為 CR^A 而其他的 A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 為 CH；

A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 之一為 N 而其他的 A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 為 CH；

A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 之一為 N-O 而其他的 A^6 、 A^7 、 A^8 和 A^9 為 CH；
及 X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^5 、L 和 B 係如文中所定義。

【0066】 在本發明化合物之一實施例中，L 為 O、S、NH、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CHF、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃)、CH₂NH 或 CH(OH)。在另外的實施例中，L 為 O、S、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃)或 CH(OH)。在另外的實施例中，L 為 CH₂O、CH₂CH₂、CH₂NH 或 CH₂N(CH₃)。在另一實施例中，L 為 N(CH₃)、CH(CH₃)或 CH(OH)。在另外進一步之實施例中，L 為-(R)CH(CH₃)。又在另一實施例中，L 為 O、CH₂ 或 NH。在一選擇的實施例中，L 為 O。在另外選擇的實施例中，L 為 CH₂。

【0067】 在本發明化合物之一實施例中，B 係視需要經(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基取代；其中該(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基為未取代或經 1 或 2 個各自獨立地由下列選出之取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、硝基和(C₁-C₄)烷基 C(O)-。在本發明化合物之一實施例中，B 為視需要經取代之 5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基。在一實施例中，B 為視需要經取代之吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異𠵼唑基、嗎福啉基、四氫吡喃基或四氫呋喃基，其中該吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異𠵼唑基、嗎福啉基、四氫吡喃基或四氫呋喃基，視需要係經 1 或 2 個各自獨立選擇的(C₁-C₄)烷基取代基取代。在另外的實施例中，B 為係視需要經取代的吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異𠵼唑基、嗎福啉基或四氫呋喃基取代，其中吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異𠵼唑基、嗎福啉基或四氫呋喃基係視需要經 1 或 2 個各自獨立選擇的(C₁-C₄)烷基取代基取代。在特定的實施例中，B 為噻吩-2-基(噻吩-2-基)、5-甲基-噻吩-2-基(5-甲基-噻吩-2-基)、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基異𠵼唑-4-基、四氫吡喃-3-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基或 2-甲基嘧啶-5-基。

【0068】 在其他的特定實施例中，B 為噻吩-2-基(噻吩-2-基)、5-甲基-噻吩-2-基(5-甲基-噻吩-2-基)、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡

唑-1-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基和 2-甲基嘧啶-5-基。

【0069】 在特定的實施例中，B 為噻吩-2-基、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基和 2-甲基嘧啶-5-基。

【0070】 在本發明化合物之另外的實施例中，B 為未經取代之(C₃-C₆)環烷基或苯基。在本發明選擇的實施例中，B 為未經取代之環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一特定的實施例中，B 為未經取代之環戊基或環己基。在本發明化合物之另外選擇的實施例中，B 為未經取代之苯基。

【0071】 在另外選擇的實施例中，B 為經取代之苯基。在一實施例中，B 為經 1 或 2 個獨立地由下列選出之取代基取代的苯基：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、消基和(C₁-C₄)烷基 C(O)-。在其他的實施例中，B 為經 1 或 2 個獨立地由下列選出之取代基取代的苯基：鹵素、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基。在特定的實施例中，B 為經 1 個選自下列之取代基取代的苯基：氟、氯、溴、碘、硝基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基和-COCH₃。在特定的實施例中，B 為經 1 或 2 個獨立地由下列選出之取代基取代的苯基：碘、氟、氯、溴、甲基和甲氧基。

【0072】 在一選擇的實施例中，B 為經 1 或 2 個獨立地由下列選出之取代基取代的苯基：氟、氯、溴和甲基，特言之，B 為經 1 或 2 個氟取代基取代之苯基。在特定的實施例中，B 為環戊基、環己基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-碘苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或 4-甲氧基苯基。在其他的實施例中，B 為 2,3-二氟苯基或 2,6-二氟苯基。

【0073】 在本發明化合物之一實施例中，-L-B 基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)烯基或(C₃-C₆)烯氧基。在另外的實施例中，-L-B 基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基或(C₃-C₅)烯氧基。在特定的實施例中，-L-B 為 -OCH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-OCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ 或 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂。在特定的實施例中，-L-B 為 -OCH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃ 或 -CH₂CH(CH₃)₂。

【0074】 本發明之代表性化合物包括實例之化合物。應了解，本發明係涵蓋游離鹼之式(I)化合物及其鹽類，例如其醫藥上可接受鹽。在一實施例中本發明係關於游離鹼形式之式(I)化合物。在另外的實施例中，本發明係關於鹽形式之式(I)化合物，特別是其醫藥上可接受鹽。進一步應了解，在一實施例中，本發明係關於游離鹼形式之實例化合物。在另外的實施例中，本發明係關於鹽形式之實例化合物，特別是醫藥上可接受鹽。

【0075】 特言之，本發明係關於(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；(S)-5-苯甲基-N-(6-氟-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；及5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。特言之，本發明係關於(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；(S)-5-苯甲基-N-(6-氟-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；或5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽。

【0076】 更特言之，本發明係關於(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺及(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽。

【0077】 本發明係關於(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。因此，本發明一特定的化合物為(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺之鹽。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]

氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺之醫藥上可接受鹽。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺之鹼加成鹽。又在另外的實施例中，本發明化合物為晶體形式之無水(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)，其特徵為圖7之PXRD模式。又在另外的實施例中，本發明之特定的化合物為晶體形式之無水(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)，其特徵為表1中之繞射數據。

【0078】 本發明係關於(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。因此，本發明一特定的化合物為(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺之醫藥上可接受鹽。在另外的實施例中，本發明化合物為(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺之鹼加成鹽。

【0079】 在一特定的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂ 或 N(CH₃)；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH；或 Z¹ 為 CR¹，而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH；或 Z¹、Z² 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z³ 為 CR³；或 Z¹、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z² 為 CR²；或 Z¹、Z² 和 Z³ 各自為 CH 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z² 為 CH，Z³ 為 CR³ 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z⁴ 為 CH，Z² 為 CR² 而 Z³ 為 CR³；或 Z¹ 和 Z³ 為 CH，Z² 為 CR² 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 為 CH，Z² 為 CR²，Z³ 為 CR³ 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 二者為 N，Z² 為 CH 而 Z⁴ 為 CH 或 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 二者為 N，Z² 為 CH 或 CR² 而 Z⁴ 為 CH；或 Z¹ 為 N，Z² 為 CR² 而 Z³ 和 Z⁴ 為 CH；或 Z¹ 為 N 而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 為 CH；

R^1 為甲基，

R^2 為氟、氯、溴、-CN、-CH₃、-OCH₃、-OCHF₂、-OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂-、CH₃OCH₂CH₂O-、環丙基、5*H*-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；

R^3 為氟、氯、溴、-CN、-OCH₃、-OCHF₂、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、吡啶-2-基、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基；

R^4 為氟、氯、甲基或三氟甲基；

R^5 為 H 或甲基；

A 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、哌啶基、吡咯啉基、苯基或吡啶基；

m 為 0 或 m 為 1 而 R^A 為甲基；

L 為 O、S、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、-(*R*)CH(CH₃)、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃)或 CH(OH)；及

B 為噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、四氫哌喃-3-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、環戊基、環己基、苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-碘苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二氟苯基或 2,6-二氟苯基；

或 -L-B- R^B 為 -OCH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ 或 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂；

或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0080】 在另外特定的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

X 為 O、S、SO、SO₂、NH、CO、CH₂ 或 N(CH₃)；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH；或 Z¹ 為 CR¹ 而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH；或 Z¹、Z² 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z³ 為 CR³；或 Z¹、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z² 為 CR²；或 Z¹、Z² 和 Z³ 各自為 CH 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 為 CH，Z² 為 CR² 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 二者為 N，Z² 為 CH 而 Z⁴ 為 CH 或 CR⁴；或 Z¹ 為 N，Z² 為 CR² 而 Z³ 和 Z⁴ 為 CH；或 Z¹ 為 N 而 Z²、Z³ 和 Z⁴ 為 CH；

R¹ 為甲基，

R² 為氟、氯、溴、-CN、-CH₃、-OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂-、CH₃OCH₂CH₂O-、5H-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；

R³ 為氟、氯、溴、-OCH₃、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基；

R⁴ 為氟、氯、甲基或三氟甲基；

R⁵ 為 H 或甲基；

A 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、哌啶基、吡咯啉基、苯基或吡啶基；

m 為 0 或 m 為 1 而 R^A 為甲基；

L 為 O、S、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃) 或 CH(OH)；及

B 為噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、環戊基、

環己基、苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-碘苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或 4-甲氧基苯基；

或 $-L-B-R^B$ 為 $-OCH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ；

或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0081】 在另外特定的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

X 為 O、 CH_2 、NH 或 $N(CH_3)$ ；

Y 為 CH_2 或 CH_2CH_2 ；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自為 CH；或 Z^1 為 CR^1 而 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自為 CH；或 Z^1 、 Z^2 和 Z^4 各自為 CH 而 Z^3 為 CR^3 ；或 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 各自為 CH 而 Z^2 為 CR^2 ；或 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自為 CH 而 Z^4 為 CR^4 ；或 Z^1 和 Z^3 為 CH， Z^2 為 CR^2 而 Z^4 為 CR^4 ；或 Z^1 和 Z^3 二者為 N， Z^2 為 CH 而 Z^4 為 CH 或 CR^4 ；或 Z^1 為 N， Z^2 為 CR^2 而 Z^3 和 Z^4 為 CH；或 Z^1 為 N 而 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 為 CH；

R^1 為甲基，

R^2 為氯、溴、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $B(OH)_2$ 、 $CF_3C(OH)_2$ 、 $CH_3OCH_2CH_2O$ 、5H-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；

R^3 為氟、氯、溴、 $-OCH_3$ 、 $B(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、 CH_3SO_2 、 $CH_3SO_2NHC(O)$ 、 $CH_3C(O)NH$ 、 $(CH_3)_2NC(O)$ 、 $CH_3OC(O)$ 、 $(CH_3)C(O)N(CH_3)$ 、 $HOCH_2CH_2C(O)NH$ 、 $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$ 、 $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NH$ 、 $CH_3OC(O)NH$ 、嗎福啉-4-基- CO 、吡咯啉-1-基- $CH_2CH_2NHC(O)$ 、四氫呋喃-2-基- CH_2O 、吡咯啉-1-基- CH_2CH_2O 、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基- $C(O)NH$ 、或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基；

R^4 為氟或甲基；

A 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、哌啶基、吡咯啉基、苯基或吡啶基；

m 為 0 或 m 為 1 而 R^A 為甲基；

L 為 O、S、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃) 或 CH(OH)；及

B 為噻吩-2-基、吡啶-1-基、3,5-二甲基吡啶-1-基、4-甲基吡啶-1-基、3,5-二甲基異噻唑-4-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、環戊基、環己基、苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-碘苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或 4-甲氧基苯基；

或 $-L-B$ 為 $-OCH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ；

或其醫藥上可接受鹽。

【0082】 在另外特定的實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 X 為 O 或 CH₂；Y 為 CH₂；Z¹、Z² 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z³ 為 CR³；或 Z¹、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z² 為 CR²；或 Z¹、Z² 和 Z³ 各自為 CH 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 為 CH，Z² 為 CR² 而 Z⁴ 為 CR⁴；R² 為氟、氯、溴或-CH₃；R³ 為 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；R⁴ 為氟；R⁵ 為 H 或甲基；A 為三唑基；m 為 0；L 為 CH₂；及 B 為環戊基或苯基；或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽。

【0083】 本發明化合物可含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌中心)，例如對掌性碳，或對掌性-SO-基團。存在本發明化合物中的對掌性碳之立體化學一般係以化合物名稱及/或以文中所說明的化學結構代表。含有一或多個對掌中心之本發明化合物可以外消旋混合物、非對映異構物混合物、富含鏡相異構物之混合物、富含非對映異構物混合物，或以鏡相異構上或非對映異構上純的個別立體異構物存在。

【0084】 本發明化合物之個別立體異構物(或可能為富含立體異構物之混合物)可使用熟習本項技術者已知的方法來解析。例如，此解析可(1)藉由形成非對映異構物鹽類、複合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構物-專一性試劑之選擇性反應，藉由酵素性氧化或還原；或(3)藉由氣相-液相或液相層析於對掌環境中，例如於對掌性載體上，例如帶有結合對掌性配體之矽氧或在對掌性溶劑的存在下，進行。熟習技術者應了解，當所欲的立體

異構物藉由上述的其中一項分離製程轉變成另外的化學實體時，需要一另外的步驟解離所欲的形式。另一種選擇，特定的立體異構物可藉由不對稱合成，使用光學活性試劑、基質、催化劑或溶劑，或藉由不對稱性轉化作用將一鏡相異構物轉變成另一鏡像異構物，加以合成。

【0085】 本發明亦包括各種本發明化合物的氘化形式，一特定的此形式之實例為 N-[(3S)-7-氘-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基]-5-(苯基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺。與碳原子相連結的各可用的氫原子可獨立地經氘原子置換。熟習本項技術者應知道如何合成本發明化合物之氘化形式。例如， α -氘化 α -胺基酸可從市面上購得或可藉由習用的技術來製備(參見，例如：Elmes, Y. and Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 6, 537-40)。應用此等化合物則可製備其中對掌中心的氫原子係經氘原子置換之化合物。其他市售的氘化起始物可用於製備本發明化合物之氘化類似物(參見，例如：甲基- d_3 -胺可得自 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI)或其可使用習用的技術，應用氘化試劑(例如使用氘化鋰鋁或硼氘化鈉還原或藉由金屬-鹵素交換，接著以 D_2O 或甲醇- d_3 進行驟冷)來合成。

【0086】 熟習技術者應了解，當溶劑分子於結晶期間併入晶體晶格中時，可形成式(I)化合物之溶劑化物(特別是水合物)，特別是任一式(I-IV)之化合物，包括式(I)化合物之鹽類的溶劑化物，特別是任一式(II-V)之化合物。本發明之範圍包括可能的化學計量以及非化學計量言及/或水合物形式。

【0087】 當所揭示的化合物或其鹽係以結構來命名或描述時，應了解，此化合物或鹽，包括其溶劑化物(特別是水合物)，可以晶體形式、非晶形式或其混合物存在。此化合物或鹽，包括其溶劑化物(特別是水合物)，亦可具有多形性(亦即發生不同晶形之能力)。這些晶體形式典型地係稱為「多形物」。應了解，當以結構來命名或描述時，所揭示的化合物或其溶劑化物(特別是水合物)亦包括其所有的多形物。多形物具有相同的化學組成但在堆積、幾何排列及其他晶體固態之描述性質上不同。多形物，因此可具有不同的物理性質，例如形狀、密度、硬度、可變形性、安定性和溶解性質。多形物典型地係具有不同的熔點；IR 光譜和 X-光粉末繞射模式，其可用於辨識。本項技術之一般者應了解，例如藉由改變和調整用於結晶/在結晶化合物之條件，可產生不同的多形物。熟習本項技術者熟知和了解，涉及得

到 X-光粉末繞射(PXRD)模式所用的裝置、濕度、溫度、粉末晶體之向位和其他參數可能在外觀、密度和繞射模式之直線位置上造成某些變異性。與文中所提供的圖式之 X-光粉末繞射模式「實質上一致」，為一熟習本項技術者應可視為代表與該圖所提的 PXRD 模式之化合物具有相同晶形之化合物的 PXRD 模式。例如，PXRD 模式可與圖 7 相同，或更可能其可能有些許不同。此一 PXRD 模式可能不必要顯示文中所示之各繞射模式的線條，及/或在外觀、密度或因涉及得到數據之條件的差異所造成的該等線條之位置移動上可能顯現些許變化。熟習本項技術者，藉由將其 PXRD 模式作比較，能決定此晶體化合物之樣本是否具有與文中所述之形式相同之形式，或不同形式。例如，熟習本項技術者可將晶體形式之無水(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)之樣本的 PXRD 模式與圖 7 的 PXRD 模式重疊，並使用本項技術之專業和知識，容易地決定此樣本的 PXRD 模式是否實質上與圖 7 之 PXRD 模式一致。若 PXRD 模式實質上與圖 7 一致，則此樣本可容易及正確地鑑別為與文中所述之晶體形式的無水(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)具有相同的形式。同樣地，熟習本項技術者能決定由 PXRD 模式所得到的特定繞射角(以 2θ 表示)是否在所述值之大約相同的位置。

【0088】 因為其潛在的醫藥用途，所以式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)化合物之鹽類，為醫藥上可接受的鹽類。適合的醫藥上可接受鹽類包括酸或鹼加成鹽。

【0089】 如文中所用，術語「醫藥上可接受」係指適合醫藥用途之化合物。適用於醫藥之本發明化合物的鹽類和溶劑化物形式(例如水合物和鹽類之水合物)為該等其中相對離子或結合的溶劑為醫藥上可接受的。具有非-醫藥上可接受的相對離子或結合溶劑之鹽類和溶劑化物係在本發明的範圍內，例如，用作為製備其他本發明化合物及其鹽類和溶劑化物之中間物。

【0090】 鹽類可在式(I)化合物，特別是任一式(II-V)化合物之最終分離和純化期間原位製備。若鹼性式(II-V)之化合物係以鹽分離，則此化合物之對應的游離鹼形式可藉由任何本項技術已知的適合方法來製備，包括將鹽以無機或有機鹼處理，適合地具有高於化合物游離鹼形式 pK_a 之無機或

有機鹼。同樣的，若含有羧基或其他酸性功能基團之所揭示化合物係以鹽分離，則此化合物之對應的游離鹼形式可藉由任何本項技術已知的適合方法來製備，包括將鹽以無機或有機酸處理，適合地具有低於化合物游離酸形式 pK_a 之無機或有機酸。本發明亦提供將本發明化合物之鹽，例如鹽酸鹽，轉變成本發明化合物之另一種鹽，例如硫酸鹽。

【0091】 含有鹼性胺或其他鹼性功能基團之式(I)化合物，特別是式(II-V)化合物，可藉由任何本項技術中已知的適合方法來製備，例如以酸處理游離鹼。所形成的醫藥上可接受鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、十二烷基硫酸鹽(依托酸鹽)、乙-1,2-二磺酸鹽(乙二磺酸鹽)、乙磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、半乳糖二酸鹽(黏酸鹽)、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩醯胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、丙酸鹽、焦麩醯胺酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽)、十一烯酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽、2,2-二氯乙酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、2-酮戊二酸鹽、4-乙醯胺苯甲酸鹽及 4-胺基水楊酸鹽。

【0092】 含有羧基或其他酸性功能基團之所揭示的鹽類可藉由與適合的鹼反應來製備。此醫藥上可接受鹽可以提供醫藥上可接受陽離子之鹼來製造，其包括鹼金屬鹽類(特別是鈉和鉀)、鹼金屬鹽類(特別是鈣和鎂)、鋁鹽和銨鹽；以及由生理上可接受的有機鹼所製造之鹽類，例如三甲胺、三乙胺、嗎福啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二環己基胺、 N,N' -二苯甲基乙二胺、2-羥基乙胺、雙-(2-羥基乙基)胺、三-(2-羥基乙基)胺、普魯卡因、二苯甲基哌啶、去氫松酯胺、 N,N' -雙去氫松酯胺、葡糖胺、 N -甲基葡糖胺、可力丁(collidine)、奎寧、喹啉和鹼性胺基酸例如離胺酸和精胺酸。在一實施例中，式(I)化合物之醫藥上可接受的鹼加成鹽為其鈉鹽或鉀鹽。

【0093】 因為本發明化合物係希望用於醫藥組成物中，所以應容易了解，其較佳地各自係以實質上純的形式來提供，例如至少60%純度，更適合地至少75%純度及較佳地至少85%，特別是至少98%純度(%係以重量為基準之重量比)。不純的化合物之製備物可用於製備醫藥組成物中所用之更純的形式。

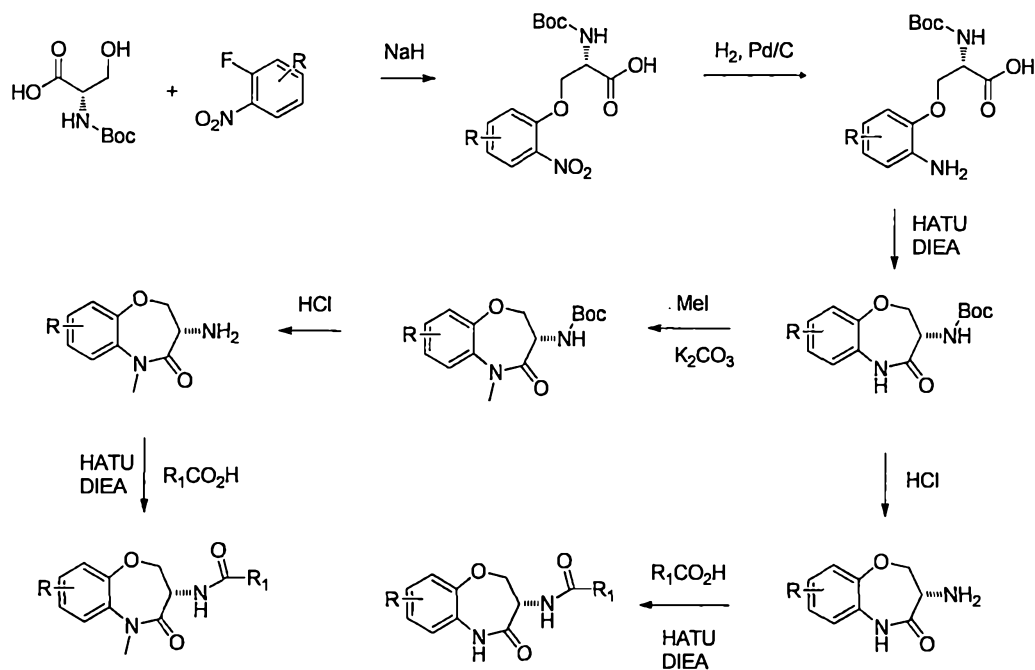
通用合成方法

【0094】 本發明化合物可使用下列流程中所說明之合成製程或藉由利用熟習技術之有機化學家的知識來製備。這些流程中所提供的合成，利用適當的前驅物可應用於製造具有各種不同R基團之本發明化合物，其適合地(若需要)係經保護，以達到與文中所概述的反應之相容性。隨後去保護(當需要時)，得到一般所揭示性質之化合物。當僅以式(I-IV)化合物顯示流程時，其為可用於製造本發明化合物之方法的例證。

【0095】 中間物(用於製備本發明化合物之化合物)亦可以鹽類存在。因此，有關中間物，「式(數字)之化合物」一詞係指具有該結構式之化合物或其醫藥上可接受鹽。

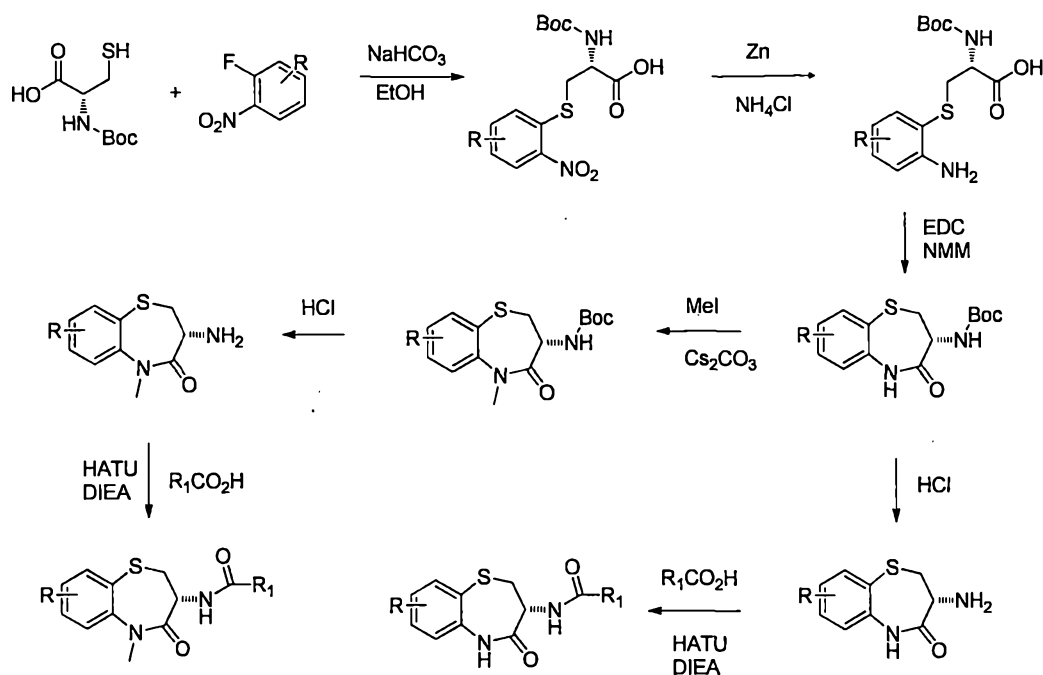
【0096】 (S)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-3-基)甲醯胺可經由流程1中所概述之通用方法來製備。Boc-L-絲胺酸可以適合的經取代1-氟-2-硝基苯以鹼縮合，接著將硝基基團還原成胺並使用醯胺偶合劑環化成Boc保護的(S)-3-胺基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呼-4(5H)-酮。Boc保護基可使用酸性條件來移除且所生成的游離胺可使用醯胺偶合劑與適合的酸偶合。Boc保護的(S)-3-胺基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呼-4(5H)-酮亦可甲基化，得到Boc保護的(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呼-4(5H)-酮，然後可使用酸性條件將其去保護，並將生成的游離胺使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。

流程1



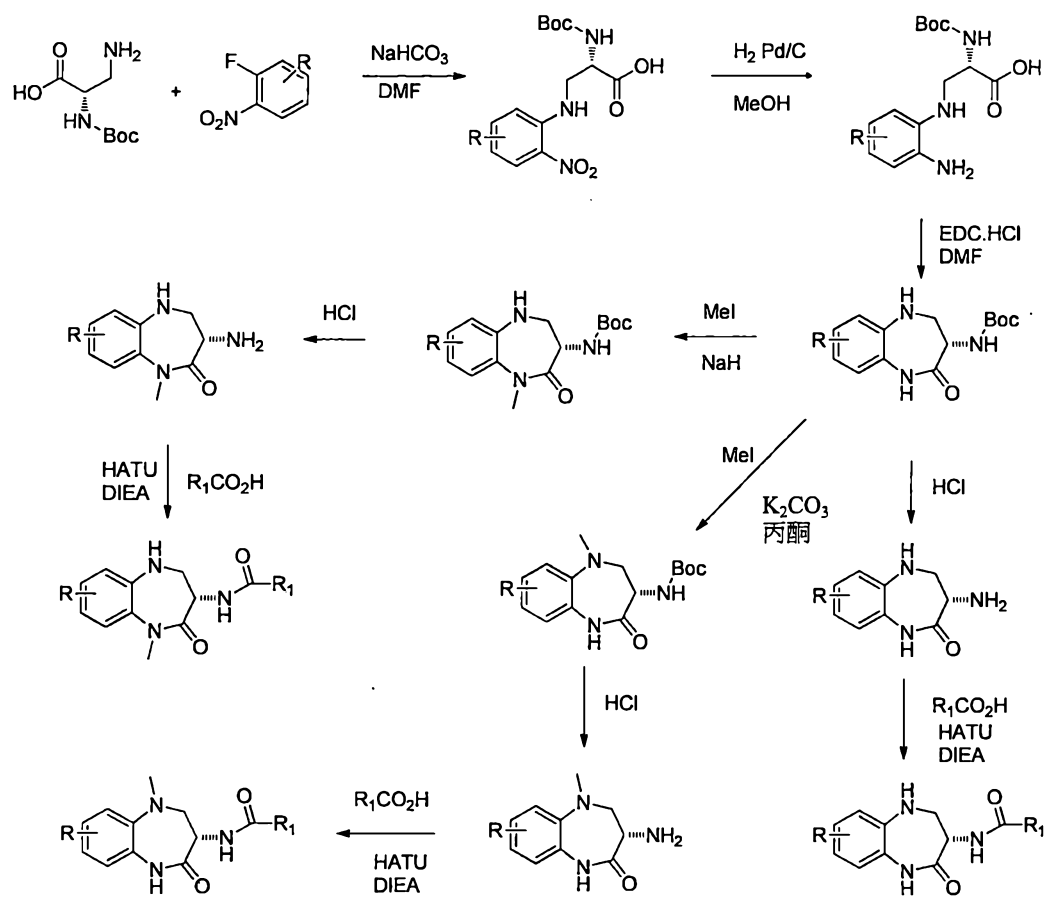
【0097】 (R)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮呋-3-基)甲醯胺可經由流程2中所概述之通用方法來製備。Boc-L-半胱胺酸可以適合的經取代1-氟-2-硝基苯以鹼縮合，接著將硝基基團還原成胺並使用醯胺偶合劑環化成Boc保護的(R)-3-胺基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮呋-4(5H)-酮。Boc保護基可使用酸性條件來移除且所生成的游離胺可使用醯胺偶合劑與適合的酸偶合。Boc保護的(R)-3-胺基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮呋-4(5H)-酮亦可甲基化，得到Boc保護的(R)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮呋-4(5H)-酮，然後可使用酸性條件將其去保護，並將生成的游離胺使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。

流程2



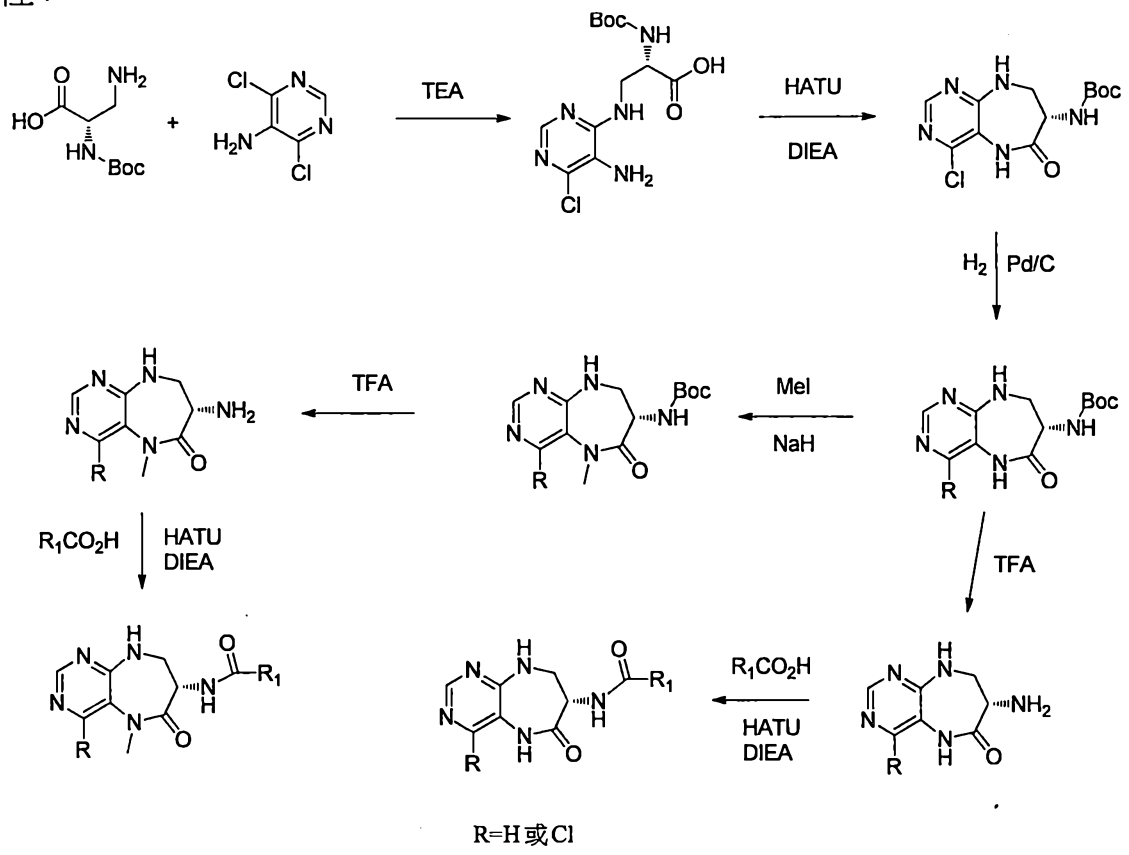
【0098】 (S)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)甲醯胺可經由流程3中所概述之通用方法來製備。3-胺基丙胺酸可以適合的經取代1-氟-2-硝基苯以鹼縮合，接著將硝基基團還原成胺並使用醯胺偶合劑環化成Boc保護的(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-2(3H)-酮。Boc保護基可使用酸性條件來移除且所生成的游離胺可使用醯胺偶合劑與適合的酸偶合。Boc保護的(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-2(3H)-酮亦可以碘甲烷使用氫化鈉作為鹼甲基化，得到Boc保護的(S)-3-胺基-1-甲基-4,5-二氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-2(3H)-酮，然後可使用酸性條件將其去保護，並將生成的游離胺使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。另外，Boc保護的(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-2(3H)-酮亦可以碘甲烷使用碳酸鉀作為鹼於乙醇中甲基化，得到Boc保護的(S)-3-胺基-5-甲基-4,5-二氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-2(3H)-酮，然後可使用酸性條件將其去保護，並將生成的游離胺使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。

流程3



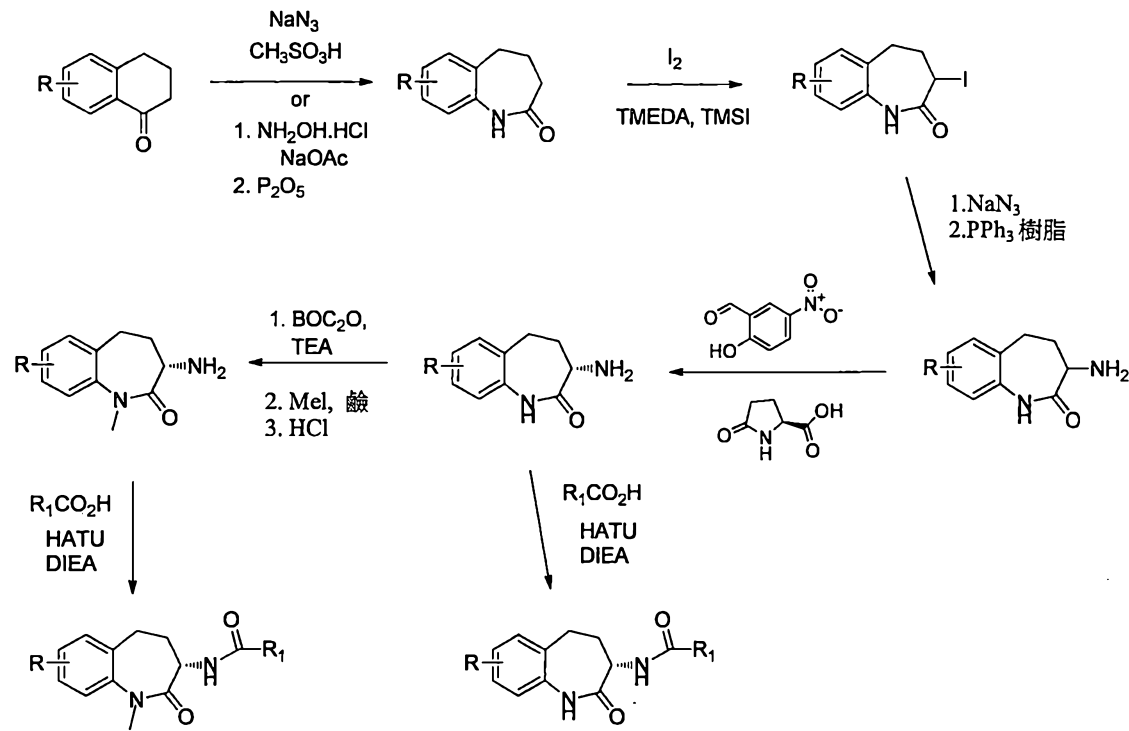
【0099】 (S)-N-(6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘓啶并[4,5-b][1,4]二氮呷-7-基)甲醯胺可經由流程4中所概述之通用方法來製備。Boc-L-絲胺酸可以適合的以4,6-二氯嘓啶-5-胺於鹼的存在下(例如三乙胺)縮合，接著使用醯胺偶合劑環化成Boc保護的(S)-7-胺基-4-氯-8,9-二氫-5H-嘓啶并[4,5-b][1,4]-4氮呷-6(7H)-酮。然後可使用氫化作用以鈀/碳催化劑藉由還原移除氯化物。然後Boc保護基可使用酸性條件來移除且所生成的游離胺可使用醯胺偶合劑與適合的酸偶合。另外，Boc保護的(S)-7-胺基-8,9-二氫-5H-嘓啶并[4,5-b][1,4]二氮呷-6(7H)-酮可在鹼的存在下甲基化，使用酸性條件去保護，且所生成的游離胺可使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合，產生(S)-N-(5-甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘓啶并[4,5-b][1,4]二氮呷-7-基)甲醯胺(流程4, R=H)。若未移除氯化物，則重複此程序，產生對應的(S)-N-(4-氯-5-甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘓啶并[4,5-b][1,4]二氮呷-7-基)甲醯胺(流程4, R=Cl)。

流程4



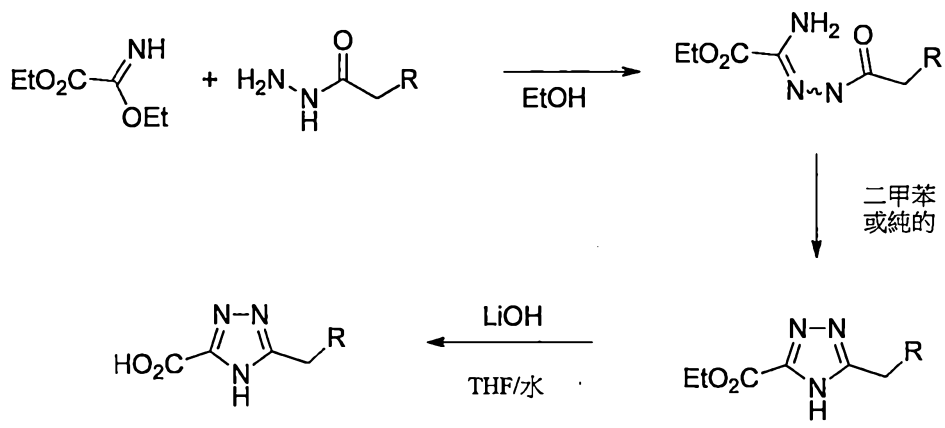
【0100】 (S)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)甲醯胺可經由流程5中所概述之通用方法來製備。適當經取代的四氫萘酮(tetralone)可經由酸媒介的施密特反應(Schmidt reaction)以疊氮鈉或由以經基胺反應所形成的對應酮肟之貝克曼重排，轉變成1,3,4,5-四氫-1-苯并氮呋-2-酮。然後1,3,4,5-四氫-1-苯并氮呋-2-酮可藉由碘三甲基矽烷媒介的碘化作用轉變成 α -碘苯內醯胺，隨後以疊氮鈉轉變成 α -疊氮苯內醯胺，及接著以三苯基膦進行施陶丁格還原(Staudinger reduction)，產生 α -胺基苯內醯胺。 α -胺基苯內醯胺之外消旋化/解析可使用L-焦麩胺酸和5-硝基水楊醛，如Armstrong等人於Tetrahedron Letters 1994，第3239-42頁中所述來進行，產生(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮。然後此胺可使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。另外，此胺可以Boc保護基基團保護，然後以碘甲烷於內醯胺氮上甲基化，接著使用酸性條件去保護。將生成的游離胺使用醯胺偶合劑與適當的酸偶合。

流程5



【0101】 5-經取代-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸可經由流程6中所概述之通用方法來製備。將適合的經取代乙醯肼以2-乙氧基-2-亞胺乙酸乙酯於乙醇中縮合。然後將生成的2-胺基-2-(2-經取代亞肼基)乙酸乙酯均勻或於高沸點溶劑例如二甲苯中加熱，環化成5-經取代-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯。然後可將其使用水性鹼溶液水解，例如氫氧化鋰於THF和水中之溶液。

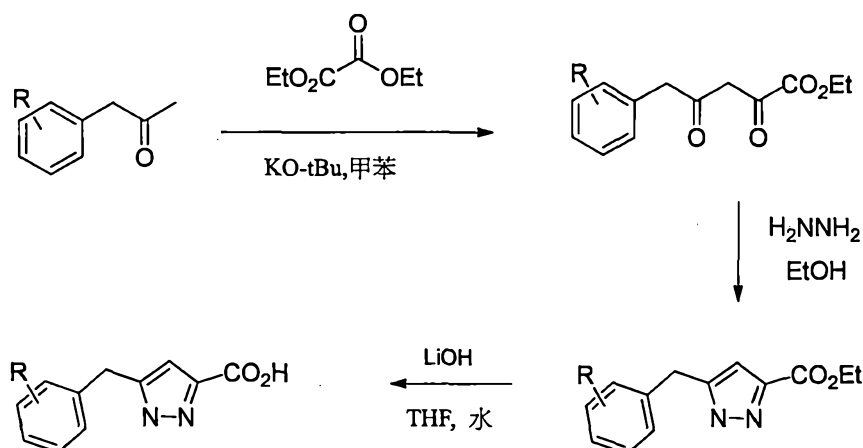
流程6



【0102】 5-苯甲基-1H-吡唑-3-羧酸可依照流程7中所示的路徑來製備。將適當經取代的苯甲基甲基酮以草酸二乙酯在鹼的存在下(例如第三丁醇鈉)於乙醇中縮合。然後將生成的5-(經取代-苯基)-2,4-二側氧戊酸乙酯以

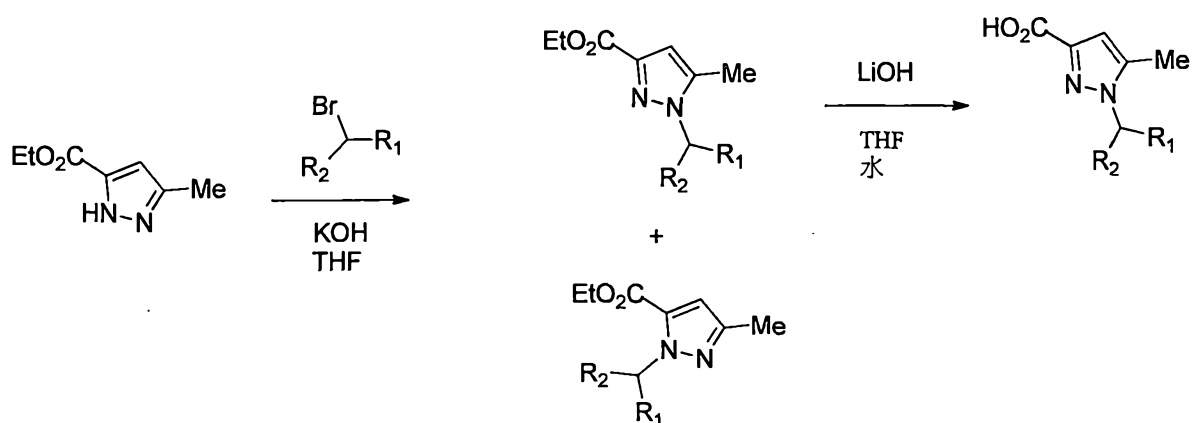
肼於乙醇中縮合，環化成5-經取代苯甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。然後可將其使用水性鹼溶液水解，例如氫氧化鋰於THF和水中之溶液。

流程7



【0103】 5-甲基-1-經取代-1H-吡唑-3-羧酸可依照流程8中所示的路徑來製備。將3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯在鹼的存在下(例如氫氧化鉀)以適合的烷化劑(例如烷基或芳基溴化物)烷基化，得到所欲的5-甲基-1-丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯和非所欲的幾合異構物3-甲基-1-經取代-1H-吡唑-5-羧酸乙酯草酸乙酯之混合物。可使用層析分離5-甲基-1-經取代-1H-吡唑-3-羧酸乙酯，及然後使用水性鹼溶液水解，例如氫氧化鋰於THF和水中之溶液，產生5-甲基-1-丙基-1H-吡唑-3-羧酸。

流程8



【0104】 本發明化合物特別可用於治療 RIP1 激酶-媒介的疾病或病症。RIP1 激酶-媒介的疾病或病症為此等藉由活化 RIP1 激酶所媒介的疾病或病症，及因此為其中抑制 RIP1 激酶可提供利益之疾病或病症。本發明化合物特別可用於治療可能至少部份係藉由計畫性細胞壞死所調節的疾病/病

症，特別是發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和 SoJIA)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、修格連氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂質症候群(APS)、血管炎、骨性關節炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC))、腎炎、乳糜瀉(Celiac disease)、自體免疫 ITP、移直排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA)、心肌梗塞(MI)、亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症、過敏疾病(例如氣喘和異位性皮膚炎)、多發性硬化症、第 I 型糖尿病、韋格納肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酵素(ICE, 亦稱為凋亡蛋白酶-1)有關的熱症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群(TRAPS)和牙周炎。

【0105】 本發明化合物特別可用於治療可能至少部份係藉由計畫性細胞壞死、細胞凋亡或產生發炎性細胞激素所調節的疾病/病症，特別是發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和全身性幼年特發性關節炎(SoJIA)、乾癬性關節炎)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、修格連氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂質症候群(APS)、血管炎、骨性關節炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC)、乙醯胺酚毒性、肝毒性)、腎損傷/疾病(腎炎、腎移植、手術、投予腎毒性藥物例如順鉑、急性腎損傷(AKI))、乳糜瀉、自體免疫特發性血小板減少紫斑症(自體免疫 ITP)、移直排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、動脈硬化、亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症(ALS)、過敏疾病(例如氣喘和異位性皮膚炎)、多發性硬化症、第 I 型糖尿病、韋格納肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酵素(ICE, 亦稱為凋亡蛋白酶-1)有關的熱症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群(TRAPS)、牙周炎。NEMO-缺陷症候群(NF- κ -B

必須調節基因(亦稱為 IKK γ 或 IKKG)缺陷症候群)、HOIL-1 缺陷((亦稱為 RBCK1)血基質-氧化的 IRP2 泛素連接酶-1 缺陷)、直鏈泛素鏈組裝複合物 (LUBAC)缺陷症候群、血液和實體器官惡性腫瘤、細菌感染和病毒感染(例如結核病和流感)，及溶小體儲積症(特別是高雪氏症，並包括 GM2 神經節苷脂儲積症、 α -甘露糖苷儲積症、天門冬醯胺葡萄糖胺尿症、膽固醇酯儲積症、慢性胺基己糖苷酶 A 缺乏症、胱胺酸儲積症、Danon 病、法布瑞氏症、法伯病、岩藻糖苷儲積症、半乳糖唾液酸儲積症、GM1 神經節糖苷沉積症、黏脂質儲積症、嬰兒游離的唾液酸儲積症、幼年型胺基己糖苷酶 A 缺乏症、克拉伯病(Krabbe disease)、溶酶體酸脂肪酶缺乏症、異染性腦白質失養症、黏多醣儲積症、多發性硫酸脂酶缺乏症、尼曼匹克症、神經元蠟樣脂褐質沉積症、龐貝氏症、緻密成骨不全症、桑德霍夫病、辛德勒疾病、唾液酸儲積症、戴薩克斯症和伍爾曼氏病)。

【0106】 治療上述疾病/病症可關於，更特言之，改善因所述疾病所造成之持續器官損傷或傷害。例如，本發明化合物特別可用於改善在缺血性腦損傷或創傷性腦損傷後之腦組織損傷或傷害，或用於改善心肌梗塞後之心組織損傷或傷害，或用於改善與亨丁頓氏症、阿茲海默症或帕金森氏症有關的腦損傷或傷害，或用於改善與非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病或原發性硬化性膽管炎有關的肝損傷或傷害。此外，治療由文中所述的疾病/病症選出之疾病/病症，可關於，更特言之，改善與乙醯胺酚過量給劑有關的肝組織損傷或傷害，或用於改善腎臟移植或投予腎毒性藥物或物質(例如順鉑)後之腎組織損傷或傷害。

【0107】 本發明化合物特別可用於治療發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和 SoJIA)、移直排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、多發性硬化症和腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群。更特言之，本發明化合物特別可用於治療發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和全身性幼年特發性關節炎(SoJIA))、移直排斥及/或實體器官之缺血性再灌注損傷。

【0108】 治療 RIP1-媒介的疾病症狀，或更廣義地治療免疫媒介的疾病，例如(但不限於)過敏疾病、自體免疫疾病、預防移植排斥等，可使用本發明化合物作為單一治療，或以雙重或多重組合治療來進行，特別是用於治療難治的病例，例如與其他的抗發炎及/或抗-TNF 組合，其可如本項技術所知，以一治療上有效量來給藥。

【0109】 任一式(I-IV)之化合物及其醫藥上可接受鹽類可單獨使用或與其他的治療劑組合。根據本發明之組合治療因此係包括投予至少一種式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，及至少一種其他的治療活性劑。較佳地，根據本發明之組合治療係包括投予至少一種式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，及至少一種其他的治療活性劑。任一式(I-IV)之化合物及其醫藥上可接受鹽類，和其他治療活性劑可以單一的醫藥組成物一起給藥或分開給藥，且當分開給藥時，其可以任何順序同時或先後進行。本發明化合物和其他的治療活性劑之量以及相對的給藥時間將經選擇，以便於達到所欲的組合治療效用。任一式(I-IV)之化合物及其醫藥上可接受鹽類，和其他治療活性劑之量以及相對的給藥時間將經選擇，以便於達到所欲的組合治療效用。因此，在另一方面，係提供包括任一式(I-IV)化合物或其醫藥上可接受鹽與一或多種其他治療活性劑一起之組合物。在一方面，係提供包括(S)-5- 苯甲基 -N-(5- 甲基 -4- 側氧 -2,3,4,5- 四氫 苯并 [b][1,4] 氧氮吡 -3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽與一或多種其他治療活性劑一起之組合物。在另一方面，係提供包括(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽與一或多種其他治療活性劑一起之組合物。因此在本發明一方面，任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽以及包括任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽類之組成物可用於與一或多種其他治療活性劑，例如抗-發炎劑及/或抗-TNF 劑組合，或包括一或多種其他治療活性劑，例如抗-發炎劑及/或抗-TNF 劑。

【0110】 例如，本發明化合物可與其他的抗發炎劑組合給藥，用於任何上述適應症，包括口服或局部皮質類固醇(例如潑尼松(prednisone)(Deltasone®)和布地奈德(budesonide))、抗-TNF 劑(包括抗-TNF 生物製劑)、5-胺基水楊酸和美沙拉嗪(mesalamine)製備物、羥氯奎寧

(hydroxycloquine)、硫嘌呤(硫唑嘌呤(azathioprin)、巯基嘌呤)、甲胺喋呤(methotrexate)、環磷醯胺、環孢靈素、JAK 抑制劑(托法替尼(tofacitinib))、抗-IL6 生物製劑、抗-IL1 或 IL12 或 IL23 生物製劑(優特克單抗(ustekinumab)(Stelara®))、抗-整合素藥劑(那他株單抗(natalizumab)(Tysabri®))、抗-CD20 或 CD4 生物製劑及其他細胞激素抑制劑或 T-細胞或 B-細胞受體或介白素之生物製劑。

【0111】 本發明化合物可與其他用於任何上述適應症之抗發炎劑組合給藥，包括口服或局部皮質類固醇(例如潑尼松(Deltasone®)和布地奈德)、抗-TNF 劑(包括抗-TNF 生物製劑)、5-胺基水楊酸和美沙拉嗪製備物、羥氯奎寧、硫嘌呤(硫唑嘌呤、巯基嘌呤)、甲胺喋呤、環磷醯胺、環孢靈素、鈣調磷酸酶(calcineurin)抑制劑(環孢靈素、匹美克洛莫司(pimecrolimus)、他克莫司(tacrolimus))、黴酚酸(mycophenolic acid)(CellCept®)、mTOR 抑制劑(西羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus))、JAK 抑制劑(托法替尼)、(Xeljanz®)、Syk 抑制劑(福他替尼(fostamatinib))、抗-IL6 生物製劑、抗-IL1(阿那白滯素(Kineret®)、卡那單抗(canakinumab)(Ilaris®)、列洛西普(rilonacept)(Arcalyst®))、抗-IL12 和 IL23 生物製劑(優特克單抗(Stelara®))、抗-IL17 生物製劑(塞庫金單抗(secukinumab))、抗-CD22(依帕珠單抗(epratuzumab))、抗-整合素藥劑(那他株單抗(natalizumab)(Tysabri®))、維多珠單抗(vedolizumab)(Entyvio®))、抗-IFN α (西法木單抗(sifalimumab))、抗-CD20 或 CD4 生物製劑及其他細胞激素抑制劑或 T-細胞或 B-細胞受體或介白素之生物製劑。

【0112】 適合的抗發炎生物藥劑之實例包括 Actemra®(抗-IL6R mAb)、抗-CD20 mAb(利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)和奧法木單抗(ofatumumab)(Arzerra®))、阿巴西普(abatacept)(Orencia®)、阿那白滯素(Kineret®)、優特克單抗(Stelara®)和貝利單抗(belimumab)(Benlysta®)。其他適合的抗發炎生物藥劑之實例包括 Actemra®(抗-IL6R mAb)、抗-CD20 mAb(利妥昔單抗(Rituxan®)和奧法木單抗(Arzerra®))、阿巴西普(Orencia®)、阿那白滯素(Kineret®)、卡那單抗(Ilaris®)、列洛西普(Arcalyst®)、塞庫金單抗、依帕珠單抗(epratuzumab)、西法木單抗(sifalimumab)、優特克單抗(Stelara®)和貝利單抗(belimumab)(Benlysta®)。適

合的抗-TNF 劑生物藥劑之實例包括依那西普(Enbrel®)、阿達木單抗(Humira®)、英夫利西單抗(Remicade®)、賽妥珠單抗(Cimzia®)和戈利木單抗(Simponi®)。

【0113】 因此，本發明之一實施例係關於抑制 RIP1 激酶之方法，其包括將細胞與本發明化合物接觸。在另外的實施例中，本發明係關於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(特言之，文中所述之疾病或病症)之方法，其包括將一治療上有效量之式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽，投予有此需要之人類。

【0114】 在一特定的實施例中，本發明係關於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(特言之，文中所述之疾病或病症)之方法，其包括將一治療上有效量之(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，投予有此需要之人類。在另外特定的實施例中，本發明係關於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(特言之，文中所述之疾病或病症)之方法，其包括將一治療上有效量之(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，投予有此需要之人類。

【0115】 特言之，本發明係提供本發明化合物供用於治療上。本發明亦提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療上。本發明特言之係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(例如，文中所述之疾病或病症)。

【0116】 特言之，本發明係提供文中所述的化合物或其醫藥上可接受鹽供用於治療上。更特言之，本發明係提供(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽供用於治療上。本發明進一步係提供(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽類供用於治療上。

【0117】 在另外的實施例中，本發明係提供本發明化合物供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症。特言之，本發明係提供文中所述的化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症。在另外的實

施例中。本發明係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受，供用於治療可能至少部分由計畫性細胞壞死、凋亡或產生細胞激素所調控的疾病/病症，特別是發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和全身性幼年特發性關節炎(SoJIA)、乾癬性關節炎)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、修格連氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂質症候群(APS)、血管炎、骨性關節炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC))、腎炎、乳糜瀉、自體免疫特發性血小板減少紫斑症(自體免疫 ITP)、移植排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、動脈硬化、亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症(ALS)、過敏疾病(例如氣喘和異位性皮膚炎)、多發性硬化症、第 I 型糖尿病、韋格納肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酵素(ICE, 亦稱為凋亡蛋白酶-1)有關的熱症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群(TRAPS)、牙周炎、NEMO-缺陷症候群(NF- κ -B 必須調節基因(亦稱為 IKK γ 或 IKKG)缺陷症候群)、HOIL-1 缺陷((亦稱為 RBCK1)血基質-氧化的 IRP2 泛素連接酶-1 缺陷)、直鏈泛素鏈組裝複合物(LUBAC)缺陷症候群、血液和實體器官惡性腫瘤、細菌感染和病毒感染(例如結核病和流感)，及溶小體儲積症(特別是高雪氏症，並包括 GM2 神經節苷脂儲積症、 α -甘露糖苷儲積症、天門冬醯胺葡萄糖胺尿症、膽固醇酯儲積症、慢性胺基己糖苷酶 A 缺乏症、胱胺酸儲積症、Danon 病、法布瑞氏症、法伯病、岩藻糖苷儲積症、半乳糖唾液酸儲積症、GM1 神經節糖苷儲積症、黏脂質儲積症、嬰兒游離的唾液酸儲積疾病、幼年型胺基己糖苷酶 A 缺乏症、克拉伯病(Krabbe disease)、溶酶體酸脂肪酶缺乏症、異染性腦白質失養症、黏多醣儲積症、多發性硫酸脂酶缺乏症、尼曼匹克症、神經元蠟樣脂褐質沉積症、龐貝氏症、緻密成骨不全症、桑德霍夫病、辛德勒疾病、唾液酸儲積症、戴薩克斯症和伍爾曼氏病)，其中治療上述疾病/病症可關於，更特言之，改善由所述疾病所造成之持續器官損傷或傷害。

【0118】 在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療發炎性腸疾病。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療克隆氏症。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療潰瘍性大腸炎。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療乾癬。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療視網膜剝離。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療視網膜色素變性。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療關節炎。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療類風濕性關節炎。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療脊椎關節炎。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療痛風。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療全身性幼年特發性關節炎。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療移植排斥。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，供用於治療實體器官之缺血性再灌注損傷。

【0119】 本發明更特言之係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，作為活性治療物質之用途。更特言之，係提供文中所述的化合物供治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症之用途。因此，本發明係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽作為活性治療物質用於治療患有激酶媒介的疾病或病症之有此需要的人類之用途。

【0120】 本發明進一步係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(例如文中所述之疾病或病症)之用途。特言之，本發明亦提供文中所述之化合物或其醫藥上可接受鹽於製造醫藥品供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(例如文中所述之疾病或病症)之用途。更特言之，本發明亦提供(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]

氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(例如文中所述之疾病或病症)之用途。本發明進一步係提供(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療 RIP1 激酶媒介的疾病或病症(例如文中所述之疾病或病症)之用途。因此，本發明係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療患有 RIP1 激酶媒介的疾病或病症之有此需要的人類之用途。

【0121】 在一實施例中，本發明係提供式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療可能至少部分由計畫性細胞壞死、凋亡或產生細胞激素所調控的疾病/病症之用途，特別是發炎性腸疾病(包括克隆氏症和潰瘍性大腸炎)、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風和全身性幼年特發性關節炎(SoJIA)、乾癬性關節炎)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、修格連氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂質症候群(APS)、血管炎、骨性關節炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC))、腎炎、乳糜瀉、自體免疫特發性血小板減少紫斑症(自體免疫ITP)、移植排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、動脈硬化、亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症(ALS)、過敏疾病(例如氣喘和異位性皮膚炎)、多發性硬化症、第 I 型糖尿病、韋格納肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酵素(ICE, 亦稱為凋亡蛋白酶-1)有關的熱症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群(TRAPS)、牙周炎、NEMO-缺陷症候群(NF- κ -B 必須調節基因(亦稱為 IKK γ 或 IKKG)缺陷症候群)、HOIL-1 缺陷((亦稱為 RBCK1)血基質-氧化的 IRP2 泛素連接酶-1 缺陷)、直鏈泛素鏈組裝複合物(LUBAC)缺陷症候群、血液和實體器官惡性腫瘤、細菌感染和病毒感染(例如結核病和流感)，及溶小體儲積症(特別是高雪氏症，並包括 GM2 神經節苷脂儲積症、 α -甘露糖苷儲積症、天門冬醯胺葡萄糖胺尿症、膽固醇酯儲積症、慢性胺基己糖

苷酶 A 缺乏症、胱胺酸儲積症、Danon 病、法布瑞氏症、法伯病、岩藻糖苷儲積症、半乳糖唾液酸儲積症、GM1 神經節糖苷儲積症、黏脂質儲積症、嬰兒游離的唾液酸儲積疾病、幼年型胺基己糖苷酶 A 缺乏症、克拉伯病 (Krabbe disease)、溶酶體酸脂肪酶缺乏症、異染性腦白質失養症、黏多醣儲積症、多發性硫酸脂酶缺乏症、尼曼匹克症、神經元蠟樣脂褐質儲積症、龐貝氏症、緻密成骨不全症、桑德霍夫病、辛德勒疾病、唾液酸儲積症、戴薩克斯症和伍爾曼氏病)，其中治療上述疾病/病症可關於，更特言之，改善由所述疾病所造成之持續器官損傷或傷害。

【0122】 在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療發炎性腸疾病之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療克隆氏症之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療潰瘍性大腸炎之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療乾癬之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療視網膜剝離之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療視網膜色素變性之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療關節炎之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療類風濕性關節炎之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療脊椎關節炎之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療痛風之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療全身性幼年特發性關節炎之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療移植排斥之用途。在另外的實施例中，本發明係提供式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽，於製造醫藥品供用於治療實體器官之缺血性再灌注損傷之用途。

【0123】 治療上「有效量」希望係指化合物之量，當投予需要此治療之病患時，如文中所定義，係足以起治療作用。因此，例如治療上有效量之式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其醫藥上可接受鹽為一本發明藥劑之量，當投予一有此需之病患時，係足以調節及/或抑制 RIP1 激酶之活性，使得受此活性所媒介的疾病症狀減低、緩解或受阻。相當於此量之一特定化合物之量將依照各種因素，例如特定的化合物(例如特定化合物之效價(pIC_{50})、效用(EC_{50})和生物半衰期)、疾病症狀及其嚴重性、需要此治療之病患的身份(例如年齡、體型和重量)可不同，但然而可由熟習本項技術者例行來決定。同樣地，化合物之治療期效和給藥時段(劑量間之時段和給劑時間選擇，例如餐前/餐中/餐後)將根據需要治療之哺乳動物的身份、特定化合物及其性質(例如藥物動力學特性)、疾病或病症及其嚴重度和特定的組成物及所用的方法可不同，但然而可由熟習本項技術者來決定。

【0124】 「治療」希望係指至少減輕病患的疾病或病症。用於減輕疾病或病症之治療方法包括以任何習用上可接受的方式使用本發明中之化合物，例如用於防止、延緩、預防、治療或治癒如文中所述之 RIP1-激酶媒介的疾病或病症。

【0125】 本發明化合物可以任何適合的給藥路徑來投予，包括全身性給藥和局部給藥二者。全身性給藥包括口服給藥、非經腸給藥、經皮給藥、直腸給藥和以吸入給藥。非經腸給藥係指腸道以外、經皮或以吸入的給藥路徑，且其典型地係藉由注射或輸注。非經腸給藥包括靜脈內、肌肉內和皮下注射或輸注。吸入係指投予至病患的肺部，無論係經由嘴巴或經由鼻通道。局部給藥包括塗敷在皮膚上。

【0126】 本發明化合物可投予一次或根據給劑療法來給藥，其中係於一段給予的時期以不同的時間間隔投予許多劑量。例如劑量可每天投予一、二、三或四次。劑量可投予至達到所欲的治療效用為止或無限期地維持所欲的治療效用。本發明化合物之適合的給劑療法係依照該化合物的藥物動力學性質，例如吸收性、分布性和半衰期而定，其可由熟習技術者來決定。此外，適合的給劑療法，包括給予此療法的效期，就本發明化合物而言係依照所欲治療的疾病或病症、疾病或病症的嚴重度、所欲治療病患的年齡和生理狀況、所欲治療病患的醫療史、同時治療之性質、所欲的治

療效用及類似因素，在熟習技術者之專業和知識內而定。熟習技術者進一步應了解，此給劑療法在得到個別病患的反應或於一段時間後當個別病患需要改變時，可能需要調整。每日總劑量範圍係從 1 mg 至 2000 mg，較佳地，每日總劑量範圍係從 1 mg 至 250 mg。

【0127】 對用於治療而言，本發明化合物一般(但非必要)係在投予病患前調配成醫藥組成物。因此，本發明亦關於包括本發明化合物及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

【0128】 在一實施例中，係提供包括(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。在另外的實施例中，係提供包括(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。在另外的實施例中，係提供包括具有圖 7 之 PXRD 模式的晶體(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。在另外的實施例中，係提供包括其特徵為表 1 之繞射數據的晶體(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。在一實施例中，係提供包括(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。在另外的實施例中，係提供包括(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺或其醫藥上可接受鹽及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

【0129】 本發明之醫藥組成物可以大量形式來製備和包裝，其中可提取一有效量之本發明化合物及然後，例如以散劑、糖漿及注射溶液給予病患。另一種選擇，本發明之醫藥組成物可單位劑形來製備和包裝。就口服施用，例如可投予一或多個錠劑或膠囊。一劑量的醫藥組成物含有至少一治療上有效量之本發明化合物(亦即式(I)化合物，特別是任一式(I-IV)之化合物或其鹽，特別是其醫藥上可接受鹽)。當製備成單位劑型時，此醫藥組成物可含有從 1 mg 至 1000 mg 的本發明化合物。

【0130】 如文中所提供，含有 1 mg 至 1000 mg 本發明化合物的單位劑型(醫藥組成物)可每天投予一、二、三或四次，較佳地每天一、二或三次，及更佳地每天一或二次，以達到治療 RIP1 媒介的疾病或病症之作用。

【0131】 本發明之醫藥組成物典型地係含有一種本發明化合物。然而，在特定的實施例中，本發明之醫藥組成物係含有一種以上的本發明化合物。此外，本發明之醫藥組成物可視需要進一步包括一或多種另外的醫藥活性化合物。

【0132】 如文中所用，「醫藥上可接受賦形劑」係指涉及賦予組成物形態或堅實度之物質、組成物或媒劑。當混合時，各賦形劑必須與其他醫藥組成物的成份相容，使其在投予病患時而得以避免實質上降低本發明化合物之效力的相互作用力以及可能造成醫藥組成物為醫藥上不可接受之相互作用力。此外，各賦形劑當然必須具夠高的純度使其為醫藥上可接受的。

【0133】 本發明化合物和醫藥上可接受一或多種賦形劑典型地將調配成適合以所欲給藥路徑投予病患之劑型。習用的劑型包括該等適合(1)口服給藥，例如錠劑、膠囊、囊片、片劑、口含錠、散劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、袋劑、藥包；(2)非經腸給藥，例如無菌溶液、懸浮液、重建用之散劑；(3)經皮給藥，例如透皮貼片；(4)直腸給藥，例如栓劑；(5)吸入，例如氣霧和溶液；及(6)局部給藥，例如乳霜、軟膏、乳液、溶液、糊漿、糖漿、泡沫和凝膠。

【0134】 適合的醫藥上可接受賦形劑將依所選的特定劑型而變。此外，適合的醫藥上可接受賦形劑可依照其在組成物中的特定功能做選擇。例如，特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生均勻的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生安定的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其一旦投予病患後，幫助攜帶或承載化合物或本發明化合物從一器官或身體的一部分至另一器官或身體的部分之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其增進病患依從性之能力作選擇。

【0135】 適合的醫藥上可接受賦形劑包括下列類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、結著劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、成粒劑、塗膜劑、濕潤

劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、風味遮蔽劑、調色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑和緩衝劑。熟習技術者應了解，特定的醫藥上可接受賦形劑可用作一種以上的功能，並且可依照存在調配物中的賦形劑之多寡及存在醫藥組成物中的其他成份，用作另外的功能。

【0136】 熟習技術者具有本項技術之知識及技術，使其能選擇供本發明使用之適量的合適醫藥上可接受賦形劑。此外，有許多描述醫藥上可接受賦形劑並且可用於選擇適合的醫藥上可接受賦形劑之資源供熟習技術者使用。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences(麥可出版公司)、The Handbook of Pharmaceutical Additives(高爾出版有限公司)及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients(美國醫藥學會及醫藥出版社)。

【0137】 本發明之醫藥組合物係使用熟習本項技術者已知之技術和方法所製備。某些本項技術中常用的方法係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences(麥可出版公司)中。因此，本發明另外的實施例為製備醫藥組成物之方法，其包括將具有圖 7 之 PXRD 模式的晶體(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)與一或多種醫藥上可接受賦形劑混合之步驟。在另外的實施例中，係提供製備醫藥組成物之方法，其包括將特徵為表 1 之繞射數據的晶體(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)與一或多種醫藥上可接受賦形劑混合之步驟。

【0138】 在一方面，本發明係關於固體口服劑型，例如(但不限於)錠劑或膠囊，其係包含一有效量之本發明化合物及一稀釋劑或填充劑。適合的稀釋劑和填充劑包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)、硫酸鈣及磷酸氫鈣。口服固體劑型可進一步包括一結著劑。適合的結著劑包括澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉和預明膠化澱粉)、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、黃耆膠、關華豆膠、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)和纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素)。口服固體劑型可進一步包括一崩解劑。適合的崩解劑包括：交鏈聚乙烯吡咯烷酮、澱粉甘醇酸鈉、交鏈羧甲基纖

維素、藻酸和羧甲基纖維素鈉。口服固體劑型可進一步包括一潤滑劑。適合的潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣和滑石。

【圖式簡單說明】

【0139】

圖 1A 係顯示在以實例 12 化合物或媒劑口服預給劑，接著同時以 i.v. 投予小鼠 TNF 和 zVAD 後，於小鼠中隨時間之溫度損失。

圖 1B 係顯示在以實例 12 化合物或媒劑口服預給劑，接著同時以 i.v. 投予小鼠 TNF 和 zVAD 之 2.5 小時後，小鼠之溫度損失。

圖 2A 係顯示在以實例 12 化合物或媒劑口服預給劑，接著以 i.v. 投予小鼠 TNF 後，小鼠中隨時間之溫度損失。

圖 2B 係顯示在以實例 12 化合物或媒劑口服預給劑，接著以 i.v. 投予小鼠 TNF 之 6 小時後，小鼠之溫度損失。

圖 3A 係顯示以實例 77 化合物預處理，接著以 TNF α + QvD 處理之小鼠 L929 纖維肉瘤細胞中細胞的 ATP 量。

圖 3B 係顯示以實例 77 化合物預處理，接著以 TNF α + QvD 處理之人類單核細胞白血病 U937 纖維肉瘤細胞中細胞的 ATP 量。

圖 4A 係顯示在以實例 161 化合物或媒劑口服預給劑，接著同時以 i.v. 投予小鼠 TNF 和 zVAD 後，小鼠中隨時間之溫度損失。-

圖 4B 係顯示在以實例 161 化合物或媒劑口服預給劑，接著同時以 i.v. 投予小鼠 TNF 和 zVAD 之 6 小時後，小鼠之溫度損失。

圖 5A 係顯示在以實例 161 化合物或媒劑口服預給劑，接著以 i.v. 投予小鼠 TNF 後，小鼠中隨時間之溫度損失。

圖 5B 係顯示在以實例 161 化合物或媒劑口服預給劑，接著以 i.v. 投予小鼠 TNF 之 6 小時後，小鼠之溫度損失。-

圖 6A 係顯示以實例 161 化合物預處理，接著以 TNF α + QvD 處理之小鼠 L929 纖維肉瘤細胞中細胞的 ATP 量。

圖 6B 係顯示以實例 161 化合物預處理，接著以 TNF α + QvD 處理之人類單核細胞白血病 U937 纖維肉瘤細胞中 ATP 的 IC₅₀ 曲線。數據係正常化至 10mM Nec-1，其係設定在 100% 存活。

圖 7 為晶體形式之無水(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(游離鹼)的 x-光粉末繞射(PXRD)模式。

【實施方式】

實例

【0140】 下列實例係說明本發明。這些實例並不希望限制本發明之範圍，而是提供熟習技術者製備和使用本發明化合物、組成物和方法之指南。在描述本發明之特定實施例時，熟習技術者應了解，在不悖離本發明的精神和範圍下，可做各種改變和修改。

【0141】 文中所述的反應可應用於製造具有如文中所定義各種不同取代基基團(例如 R^1 、 R^2 等)之本發明化合物。熟習技術者應了解，若特定的取代基與文中所述的合成方法不相容時，此取代基可用對反應條件穩定之適合的保護基團保護。此保護基團可在反應程序中適合的點移除，以提供所欲的中間物或目標化合物。適合的保護基團以及使用此等保護基團之保護和去保護不同取代之方法已為熟習本項技術者所熟知；其實例可參見 T. Greene 和 P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis*(第 3 版), John Wiley & Sons, NY(1999)。

【0142】 文中所描述的中間物和最終化合物之名稱係使用來自 Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4(<http://www.acdlabs.com/>)之 ACD/Name Pro V6.02 軟體命名程式，或來自 CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA(www.cambridgesoft.com)之 ChemBioDraw Ultra 一部份的 ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0 命名程式所產生。

【0143】 熟習本項技術者應了解，在特定的情況下這些程式可能以結構描述化合物命名為此化合物之互變異構物。應了解，任何有關所命名的化合物或以結構描述的化合物希望係涵蓋所有此等化合物之互變異構物及其互變異構物的任何混合物。

實例

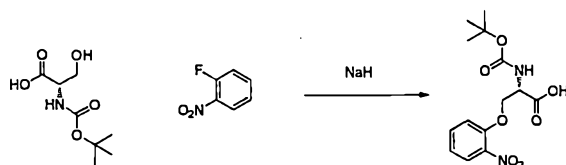
【0144】 在下列實驗說明中，可能使用下列縮寫：

縮寫	意義
AcOH	乙酸
aq	水溶液
BOC, tBOC	第三丁氧基羰基
brine	飽和氯化鈉水溶液
BuOH	丁醇
CDCl ₃	氘化氯仿
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CH ₂ Cl ₂ 或 DCM	二氯甲烷
CH ₃ CN 或 MeCN	乙腈
CH ₃ NH ₂	甲胺
d	天
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	1,2-二氯甲烷
DIEA 或 DIPEA	二異丙基乙基胺
DMA	二甲基乙烯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
equiv	當量
Et	乙基
Et ₃ N 或 TEA	三乙胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
FCC	快速管柱層析
h, hr	小時
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1 基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基六氟磷酸銨
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析
ICl	氯化碘
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N'</i> -二異丙基乙基胺
KOt-Bu	第三丁醇鉀
KOH	氫氧化鉀

LCMS	液相層析-質譜
LiHDMS	六甲基二矽胺化鋰
LiOH	氫氧化鋰
Me	甲基
MeOH 或 CH ₃ OH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
min	分鐘
MS	質譜
μw	微波
NaBH ₄	硼氫化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
N ₂ H ₂	肼
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
NiCl ₂ •6H ₂ O	氯化鎳(II)六水合物
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Pd/C	碳上鈀
Ph	苯基
POCl ₃	磷醯氯
PSI	每平方英寸之磅力
rm 或 rxn mixture	反應混合物
rt	室溫
satd.	飽和
sm	起始物
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMEDA	四甲基乙二胺
TMSI	三甲基碘矽烷
TMSN ₃	疊氮三甲基矽烷
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物
t _R 或 R _f	滯留時間

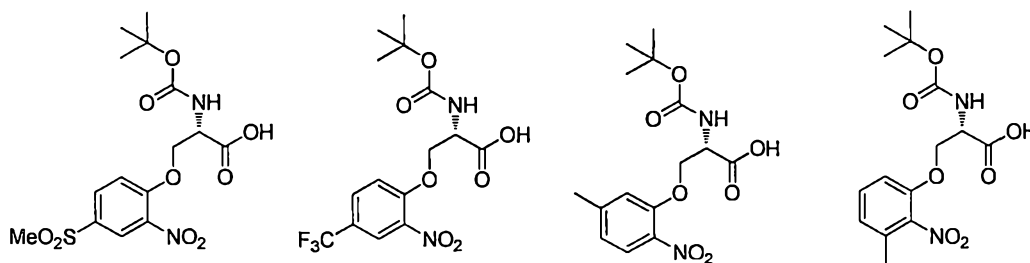
製備1

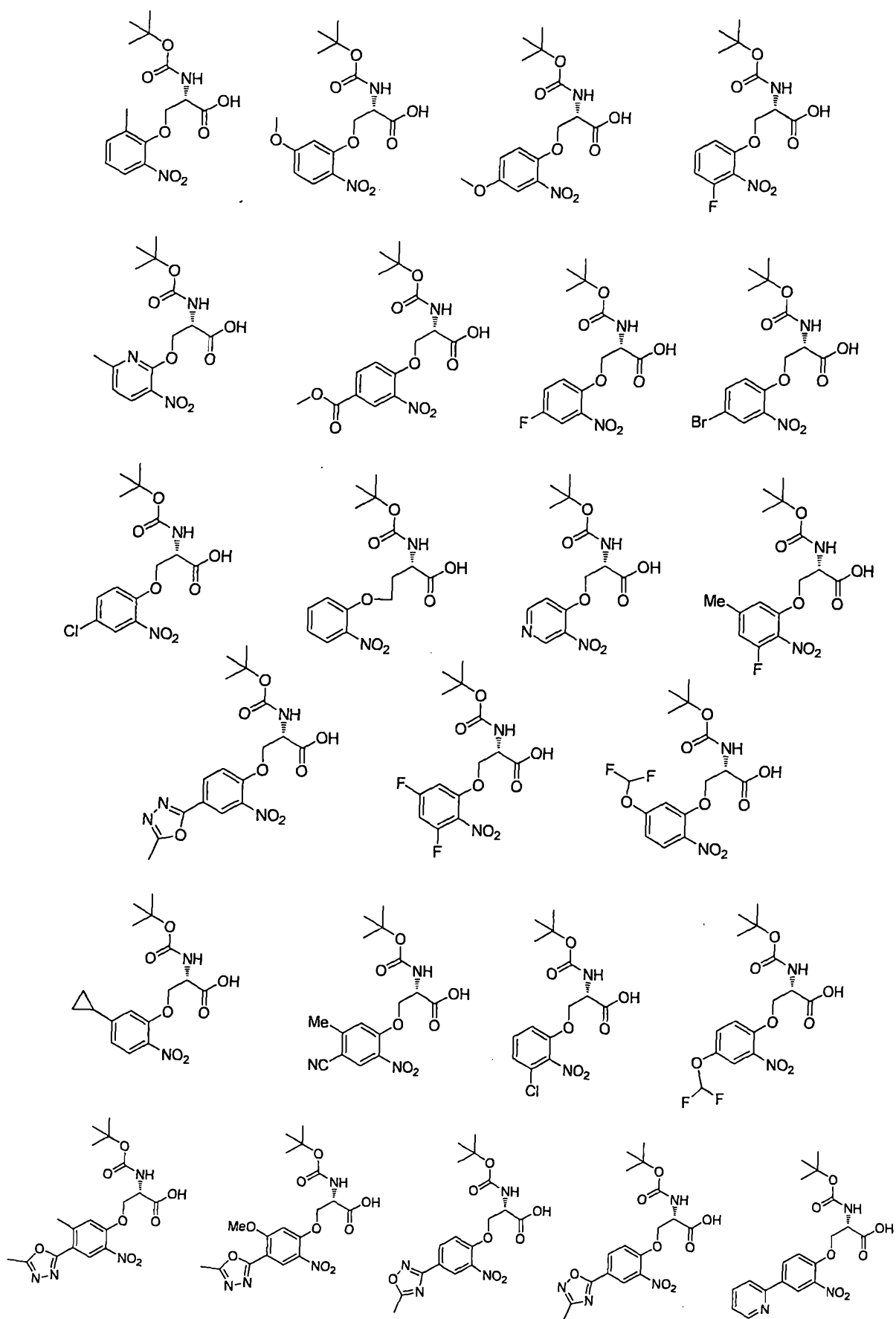
(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-硝基苯氧基)丙酸



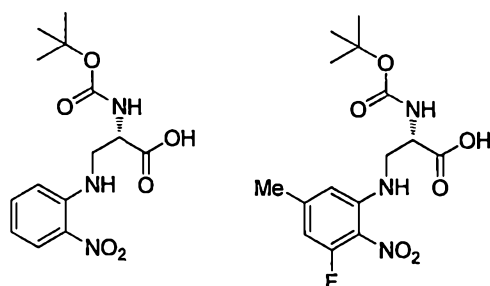
【0145】 於氫化鈉(9.75 g, 244 mmol)之 DMF(250 mL)懸浮液中於 10 min 內在 0°C 逐滴加入(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丙酸(25 g, 122 mmol)之 50 mL 的 DMF 溶液。觀察到有劇烈的氣體釋出。一旦氣體釋出停止，於 0°C 均勻地逐滴加入 1-氟-2-硝基苯(12.85 mL, 122 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 hr。將反應混合物置於乙酸乙酯(1000 mL)和 0.5 M HCl 溶液(1000 mL)間分溶。進行分層，以水(3 x 400 ml)、鹽水(400 mL)清洗有機層，並於減壓下濃縮，得到粗產物。將粗化合物以矽膠管柱使用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液純化，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-硝基苯氧基)丙酸(32 g, 76 mmol, 62.3 %產率)為紅黃色半固體。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 7.88(dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H), 7.52 - 7.61(m, 1 H), 7.06 - 7.15(m, 2 H), 5.68(br. d., 1 H), 4.75(br. s., 1 H), 4.60 - 4.72(m, 1 H), 2.07(s, 2 H), 1.48(s, 9 H)。MS(*m/z*)325.13(M-H⁺)。

【0146】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



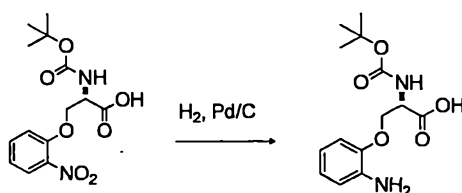


【0147】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用(S)-3-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-丙酸，如 Scott B. Hoyt 等人於專利申請案 WO 2008/106077 中所述，加以合成。



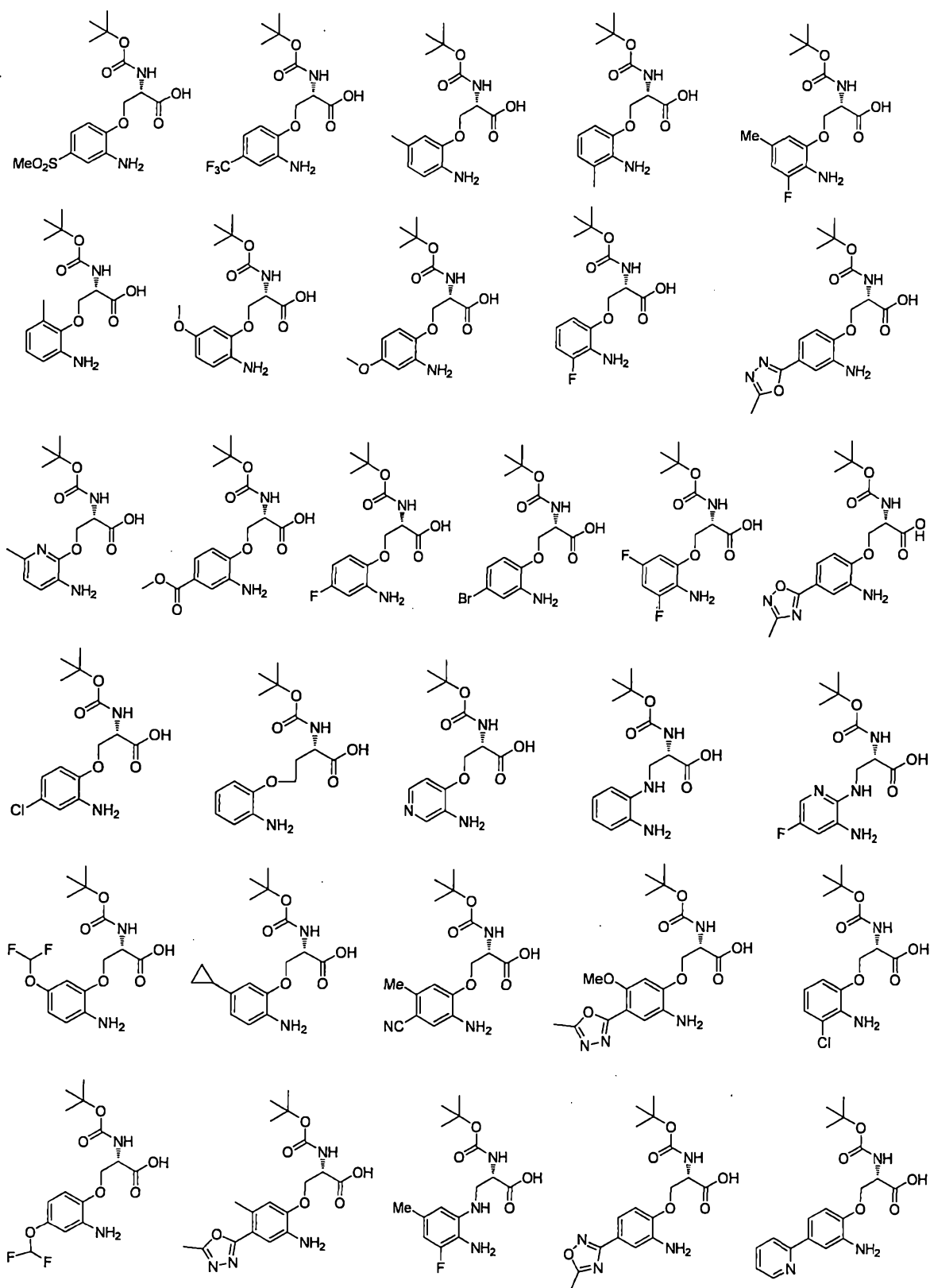
製備 2

(S)-3-(2-胺基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸



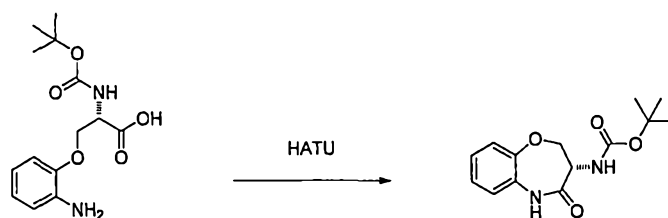
【0148】 將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-硝基苯氧基)丙酸(32 g, 98 mmol)和Pd/C(2.82 g, 2.65 mmol)於甲醇(500 mL)中之溶液使用Parr裝置以60 PSI於rt氫化2 hr。TLC(10% MeOH之DCM溶液；Rf: 0.4)顯示所有的起始物完全轉化並將反應混合物經由矽藻土床過濾。將矽藻土床以甲醇清洗(130 mL, 3次)並將組合的濾液濃縮，得到(S)-3-(2-胺基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(32 g, 95 mmol, 97 %產率)為淡棕色半固體。將此殘餘物用於下個步驟無進一步純化。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 7.42(br. s., 1H), 6.74(d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.70(m, 1H), 6.57 - 6.62(m, 1H), 6.47(td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.40(d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.24(dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 4.00(dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 1.41(s, 9H)。MS(m/z)295.19(M-H⁺), 222.15(- tBuO group)。

【0149】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



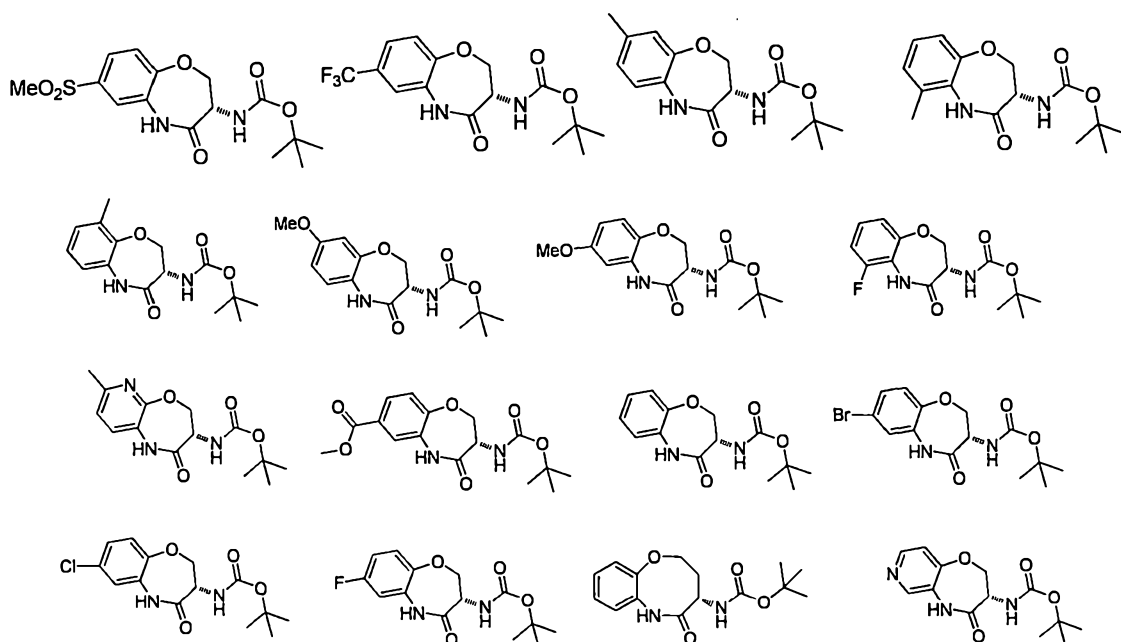
製備3

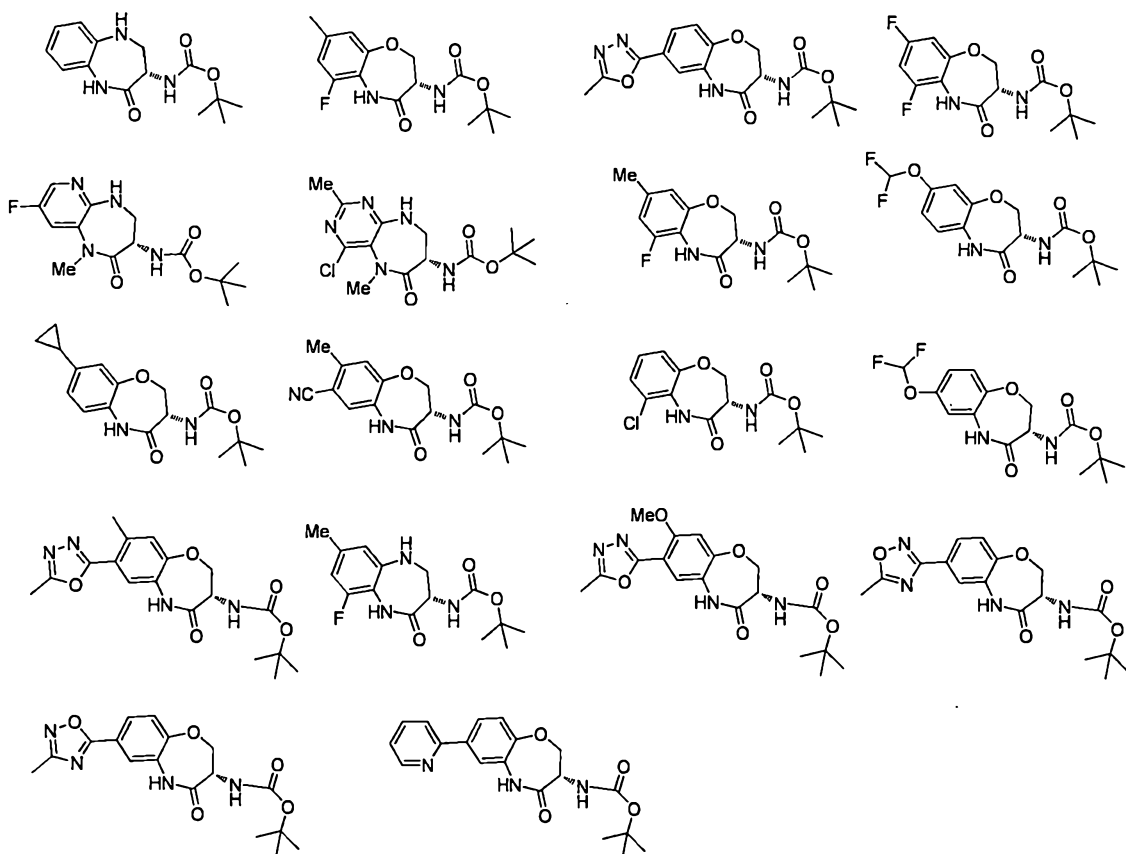
(S)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0150】 於10°C氮氣下經攪拌的(S)-3-(2-胺基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(23 g, 78 mmol)和DIPEA(14.91 mL, 85 mmol)之DMSO(230 mL)溶液中於15 min期間分次加入HATU(29.5 g, 78 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌16 hr。以水(900 mL)讓反應驟冷(使得固體形成)並於18°C攪拌20 min。將生成的固體過濾，以過量的水清洗(3次)並真空乾燥(高真空)，得到(S)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(18g, 61.6 mmol, 79 %產率)為淡棕色固體。TLC: 50% EtOAc之己烷溶液；Rf: 0.55。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm 9.92(s, 1 H), 6.99 - 7.21(m, 5 H), 4.17 - 4.45(m, 3 H), 1.36(s, 9 H)。MS(m/z): 179.16([M-BOC]+ H⁺)。

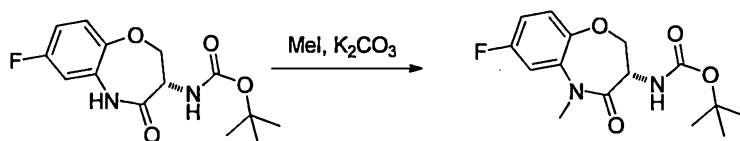
【0151】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。





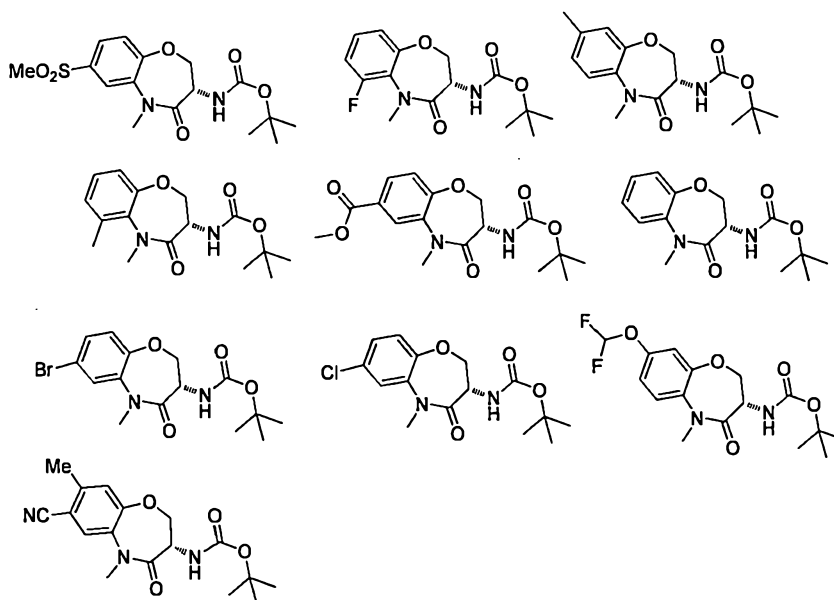
製備4

(S)-(7-氟-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



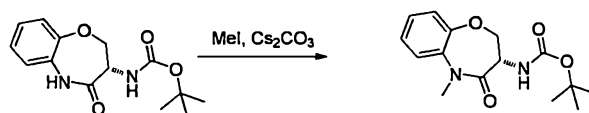
【0152】 於(S)-(7-氟-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(0.89g, 2.70 mmol)和 K_2CO_3 (0.392 g, 2.84 mmol)之DMF(10.0 mL)溶液中於rt加入MeI(0.161 mL, 2.57 mmol)之DMF溶液。將反應混合物於rt攪拌至隔夜，然後另再加入0.74 eq的MeI和 K_2CO_3 並以LCMS監測反應。將反應混合物以EtOAc稀釋及然後以水(2x)、sat. aq. NH_4Cl 和鹽水清洗。將有機層於真空濃縮然後以FCC純化FCC [EtOAc/Hex: 15-50%]，得到所欲產物(640 mg, 76%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ : 7.44(dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.25(m, 2H), 7.10(td, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.42(m, 3H), 3.28(s, 3H), 1.35(s, 9H). MS(m/z)211.1([M-BOC] $^+$ H^+).

【0153】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



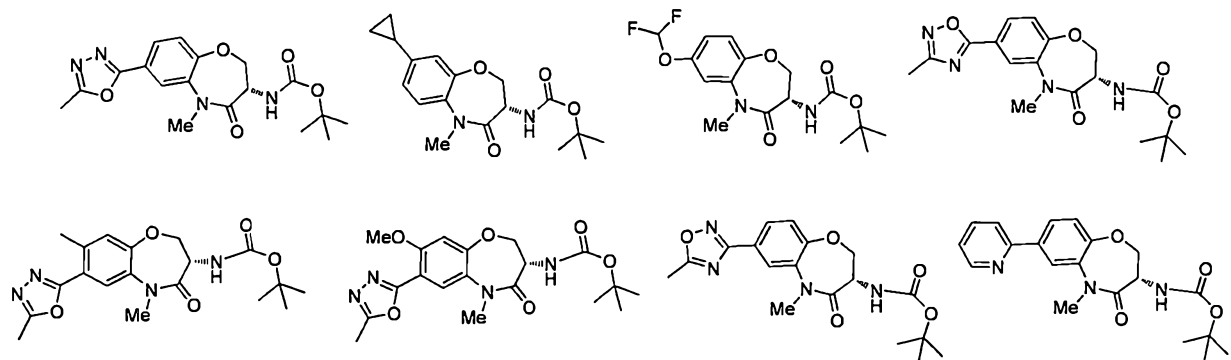
製備5

(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0154】 於室溫氮氣下經攪拌的(S)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(30 g, 108 mmol)和Cs₂CO₃(49.2 g, 151 mmol)之DMF(300 mL)溶液中於15 min期間逐滴加入碘甲烷(8.09 mL, 129 mmol)。將反應混合物於rt攪拌16 hr。TLC(30% EtOAc之己烷溶液；R_f: 0.4)顯示反應完全。將反應倒入冷水(1500 mL)，有形成固體，將生成固體過濾，以水(2次)清洗濾餅並於真空乾燥，得到粗化合物。將其以5% Et₂O之己烷溶液(300 mL)濕磨，得到(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(19g, 62.7 mmol, 58.1 %產率)為棕色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 7.47(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.33(m, 2H), 7.14 - 7.21(m, 2H), 4.25 - 4.41(m, 3H), 3.28(s, 3H), 1.34(s, 9H)。MS(m/z)193.33([M-BOC]+ H⁺)。

【0155】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



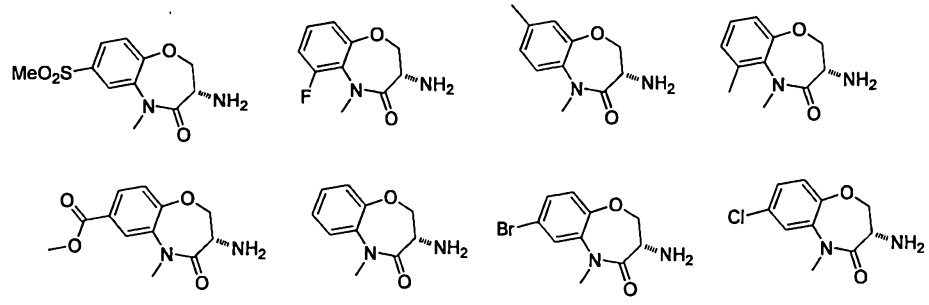
製備6

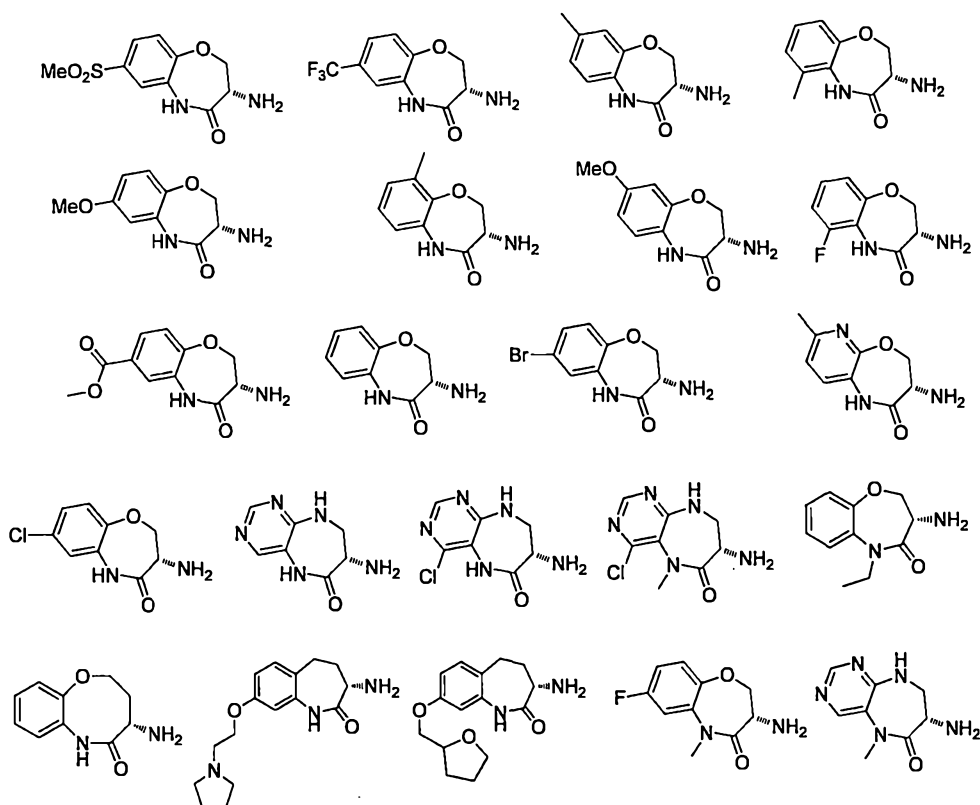
(S)-3-胺基-7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡喃-4(5H)-酮三氟乙酸鹽



【0156】 於(S)-(7-氟-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(105.0 mg, 0.354 mmol)之 DCM(1.5 mL)懸浮液中加入 TFA(0.191 mL, 2.481 mmol)。反應幾乎立即變成均相並將其於 rt 攪拌及以 LCMS 監測(約 2h)。將反應以乙醚稀釋然後於減壓下濃縮(重複 3 次)，得到所欲的產物為 TFA 鹽。將此樣本與甲苯共沸一次。假定定量的回收率。

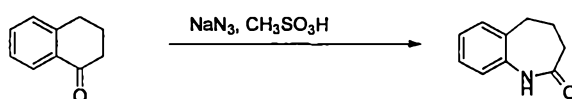
【0157】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。





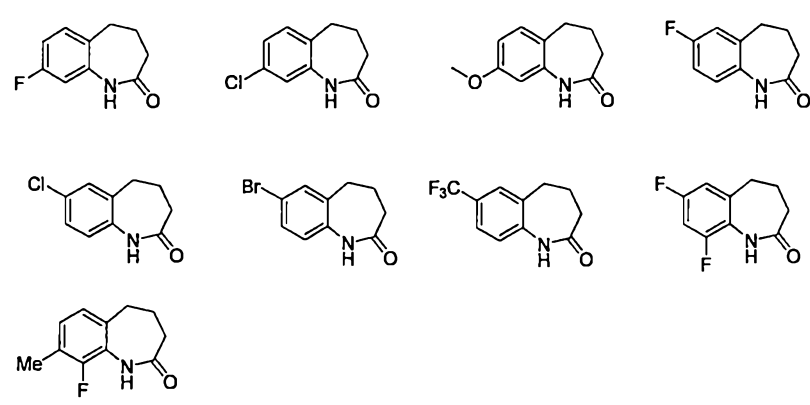
製備7

4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



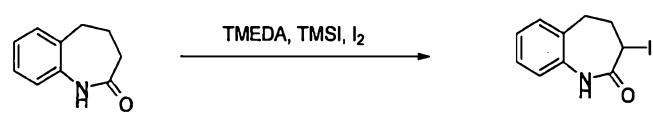
【0158】 於冰/鹽水浴上冷卻的3,4-二氫萘-1(2H)-酮(4.55 mL, 34.2 mmol)之甲磺酸(40 mL)溶液中於15分鐘內分5次加入疊氮鈉(2.5 g, 38.5 mmol)。有緩和氣體釋出。將混合物攪拌冷卻15分鐘，然後於rt攪拌30分鐘。將反應倒在冰上並攪拌10分鐘。將生成的固體過濾，以水和己烷沖洗並乾燥，得到6.10 g棕色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.51(br. s., 1H), 7.16 - 7.29(m, 2H), 7.04 - 7.12(m, 1H), 6.96(d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.68(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 - 2.19(m, 4H)；MS(m/z)162.0(M+H⁺)。

【0159】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



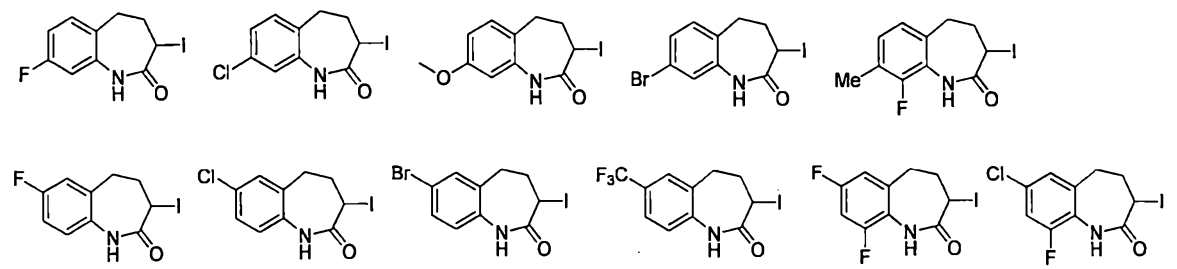
製備8

3-碘-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



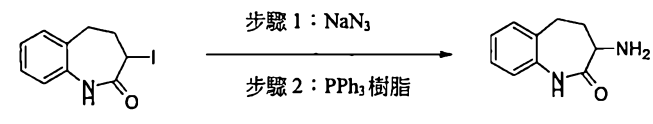
【0160】 於冰/水浴上冷卻的4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(10.6 g, 65.8 mmol)之DCM(150 mL)混合物中加入TMEDA(29.8 mL, 197 mmol)，然後於20分鐘期間逐滴加入TMSI(26.9 mL, 197 mmol)。將混合物攪拌冷卻60分鐘，加入碘(25.03 g, 99 mmol)並將混合物另再攪拌冷卻60分鐘。將反應以5% Na₂S₂O₃進行驟冷並攪拌15分鐘。將生成的固體過濾並乾燥，得到11.3 g黃褐色固體。將濾液層分離。將有機層濃縮成固體，以乙醚濕磨及過濾固體和乾燥，得到5.52 g淡棕色固體(87%產率，二批)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.93(s, 1H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.09 - 7.17(m, 1H), 6.99(d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.63(dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.81(m, 4H)；MS(m/z)288.0(M+H⁺)。

【0161】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備9

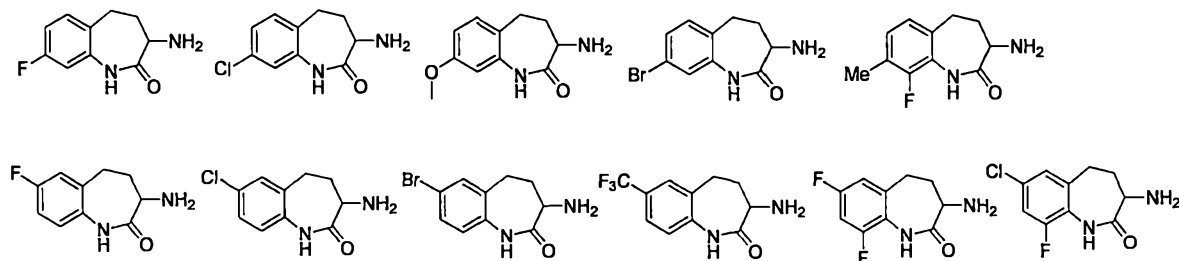
3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



【0162】 步驟1：於3-碘-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(16.8 g, 58.5 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(100 mL)之溶液中加入疊氮鈉(4.57 g, 70.2 mmol)(輕微放)並將混合物於rt攪拌1小時。30分鐘後有沉澱形成。將冰加到反應中及然後以300 mL水稀釋。有更多固體沉澱出並將混合物攪拌10分鐘。將過濾的黃褐色固體以水沖洗並直接用於下個步驟(未乾燥，因為下個步驟含有水)。小量乾燥供HNMR分析。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 10.05(s, 1H), 7.20 - 7.33(m, 2H), 7.06 - 7.17(m, 1H), 7.00(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.81(m, 2H), 2.41(tt, J = 12.7, 7.8 Hz, 1H), 2.04 - 2.17(m, 1H); MS(m/z)203.0(M+H⁺).

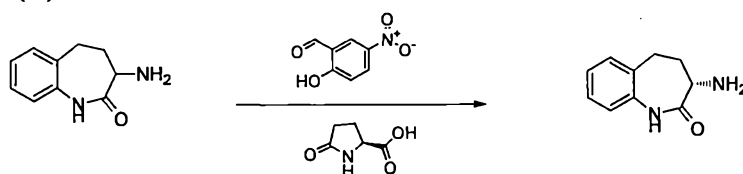
【0163】 步驟2：於3-疊氮基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮之THF(120 mL)溶液中加入1.0 mL水和PPh₃樹脂(21.5 g, 3 mmol/g承載量, 1.1 eq, 64.4 mmol, Aldrich)。於rt攪拌20小時。將反應過濾移除樹脂，以THF沖洗並將濾液濃縮。以10% DCM/乙醚濕磨固體，過濾並乾燥，得到黃褐色固體(9.13 g, 85%產率於二個步驟)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.68(br. s., 1H), 7.18 - 7.29(m, 2H), 7.04 - 7.13(m, 1H), 6.96(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.13(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.70(m, 2H), 2.27(tt, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.83(m, 1H), 1.62(br. s., 2H); MS(m/z)177.0(M+H⁺).

【0164】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備10

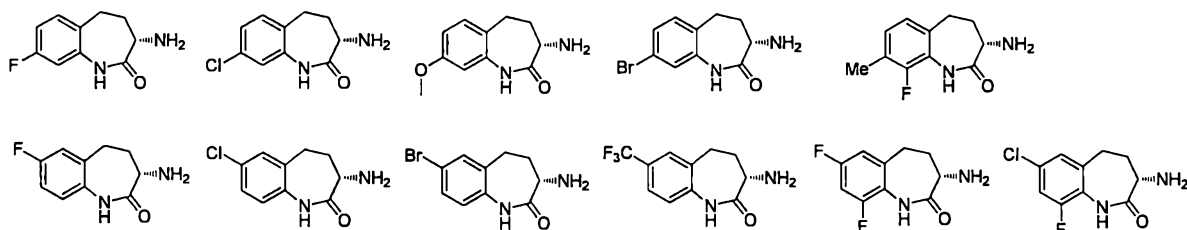
(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



【0165】 於3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(24.1 g, 127 mmol)之異丙醇(300 mL)溶液中於70°C加入L-焦麩胺酸(16.42 g, 127 mmol)。攪拌30分鐘。加入400 mL異丙醇以幫助攪拌。然後加入2-羥基-5-硝基苯甲醛(0.638 g, 3.82 mmol)，並將混合物於70°C攪拌3.5天。將混合物冷卻至rt，過濾固體，以異丙醇和己烷沖洗。將固體乾燥，得到焦麩胺酸鹽(33 g, 84%)。%ee = 97.4% @ 220 nm及 97.8% @ 254 nm。MS(m/z)177.0(M+H⁺)。

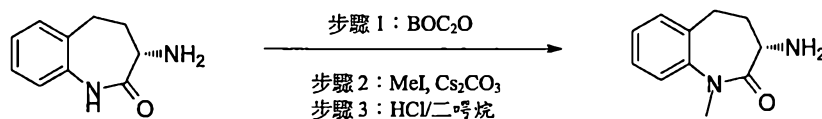
【0166】 將(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮、焦麩胺酸鹽(33 g)以最少量的濃NH₄OH鹼化並以DCM萃取4次。將組合的有機層濃縮成固體，將其以乙醚濕磨，過濾並乾燥，得到淡橙色/黃褐色固體為游離鹼(19.01 g, 81%)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.70(br. s., 1H), 7.17 - 7.30(m, 2H), 7.05 - 7.13(m, 1H), 6.96(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15(dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 2.56 - 2.73(m, 2H), 2.28(tt, J = 12.9, 7.6 Hz, 1H), 2.04(br. s., 2H), 1.69 - 1.83(m, 1H); MS(m/z)177.0(M+H⁺)。

【0167】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備11

(S)-3-胺基-1-甲基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮, HCl鹽



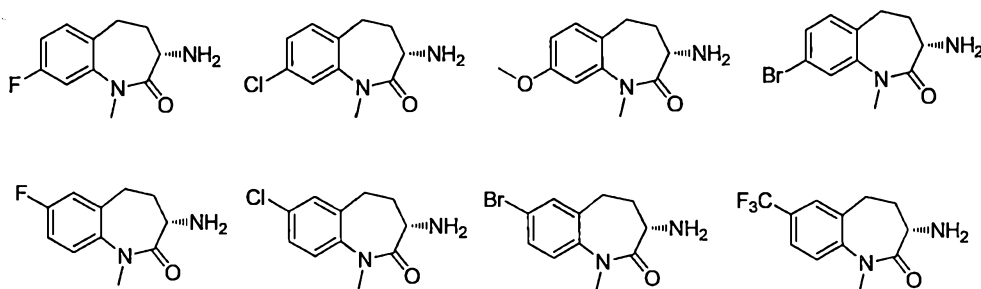
【0168】 步驟1：於(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(0.615 g, 3.49 mmol)之DCM(20 mL)混合物中加入TEA(0.730 mL, 5.24 mmol)和BOC₂O(0.851 mL, 3.66 mmol)。將反應於rt攪拌1小時，以水稀釋並進行分層。將有機層濃縮並乾燥，得到950 mg的(S)-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯為灰白色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.71(s, 1H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.08 - 7.15(m, 1H), 6.95-7.03(m, 2H), 3.87(dt, J = 12.1, 8.2

Hz, 1H), 2.61 - 2.70(m, 2H), 2.19(ddd, $J = 12.0, 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.01 - 2.12(m, 1H), 1.34(s, 9H) ; MS(m/z)277($M+H^+$).

【0169】 步驟2：於碳酸銨(1.592 g, 4.89 mmol)和(S)-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(950 mg, 3.40 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(10 mL)混合物中加入碘甲烷(0.262 mL, 4.19 mmol)。將反應於rt攪拌20小時，然後加入水(30 mL)並將混合物劇烈攪拌15分鐘。將生成的固體過濾，以水和己烷沖洗並乾燥，得到800 mg的(S)-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯為灰白色固體。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34 - 7.39(m, 2H), 7.29(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.18 - 7.24(m, 1H), 7.03(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.86(dt, $J = 11.6, 8.3$ Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 2.60 - 2.66(m, 2H), 2.01 - 2.13(m, 2H), 1.33(s, 9H) ; MS(m/z)291($M+H^+$).

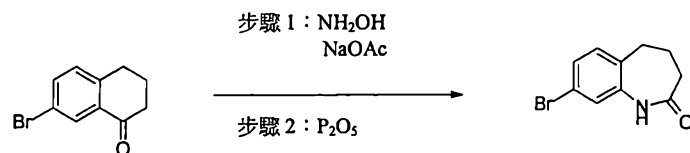
【0170】 步驟3：於(S)-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(800 mg, 2.73 mmol)之DCM(20 mL)溶液中加入HCl(4.0 M之二噁烷溶液)(4.0 mL, 16.00 mmol)。將混合物於rt攪拌1.5小時，然後濃縮並乾燥，得到670 mg的(S)-3-胺基-1-甲基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮,HCl鹽為黃褐色固體。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.33(br. s., 3H), 7.39 - 7.43(m, 2H), 7.36(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.24 - 7.30(m, 1H), 3.62(dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 2.70 - 2.77(m, 2H), 2.44(ddd, $J = 12.1, 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.07 - 2.17(m, 1H) ; MS(m/z)191($M+H^+$).

【0171】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備12

8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮

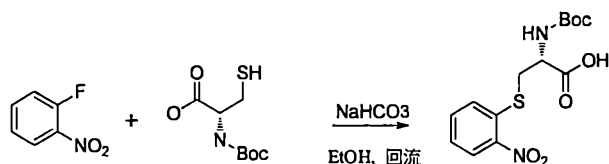


【0172】 步驟1：於乙酸鈉(7.47 g, 91 mmol)之水(13.33 mL)溶液中加入羥基胺鹽酸鹽(6.33 g, 91 mmol)，然後乙醇(40 mL)和7-溴-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(10.25 g, 45.5 mmol)。將白色漿液於80°C加熱45分鐘。將反應從熱中移出，攪拌10分鐘，然後倒在冰上並攪拌直到所有的冰融化。將升成固體過濾，以水沖洗並乾燥，得到白色固體(10.58 g, 95%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ：11.29(s, 1H), 7.94(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.66(dt, J = 16.9, 6.3 Hz, 4H), 1.74(quin, J = 6.4 Hz, 2H)；MS(m/z)240/242($\text{M}+\text{H}^+$)，溴裂分模式。

【0173】 步驟2：於甲磺酸(100 mL)中加入五氧化磷(9.70 g, 68.3 mmol)並將混合物於90°C加熱1.5小時。移除熱並於10分鐘內分次加入7-溴-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(10.58 g, 43.2 mmol)。將混合物於80°C加熱20小時。將反應從熱中移出並倒在冰上，然後沿著冰緩慢加入50% w/w NaOH以控制溫度。將生成的沉澱攪拌10分鐘，過濾，以水沖洗並乾燥，得到粉紅色粉末，其為80%純度(9.81 g, 74%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ ：9.61(s, 1H), 7.19 - 7.32(m, 2H), 7.13(d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.66(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 - 2.21(m, 4H)；MS(m/z)240/242($\text{M}+\text{H}^+$)，溴裂分模式。

製備13

(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((2-硝基苯基)硫基)丙酸

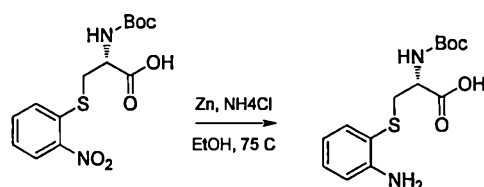


【0174】 於(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-巰基丙酸(5.02 g, 22.69 mmol)之水中溶液(32 mL)中加入 NaHCO_3 (5.72 g, 68.1 mmol)於25°C攪拌下緩慢地加入1-氟-2-硝基苯(3.20 g, 22.69 mmol)之乙醇(40 mL)溶液。將反應混合物於回流下攪拌4h並冷卻至rt。LCMS顯示反應完全。於真空下移除乙醇並將生成的水相以水(50 mL)稀釋，以乙醚(2 x 100 mL)清洗，(丟棄的乙醚層LCMS

顯示次要產物)。將水層以1N HCl水溶液酸化至pH 4並以DCM(2x300 mL)萃取。將有機層組合，以鹽水清洗，以Na₂SO₄乾燥並真空濃縮，得到標題化合物為黃色固體(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((2-硝基苯基)硫基)丙酸(7 g, 20.4 mmol, 90 %產率)。MS(m/z)343(M+H⁺)。

製備 14

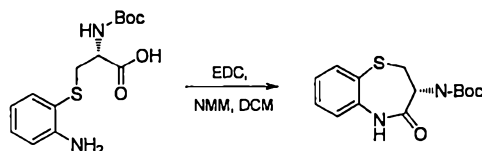
(R)-3-((2-胺基苯基)硫基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸



【0175】 於(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((2-硝基苯基)硫基)丙酸(0.8 g, 2.337 mmol)之MeOH(100 mL)溶液中於25°C加入氯化銨(0.250 g, 4.67 mmol)和鋅(1.528 g, 23.37 mmol)。於rt攪拌1h後，將混合物加熱至75°C歷時2 h。然後將生成的混合物直接經由矽藻土過濾並將矽藻土以沸騰的MeOH(2x100 mL)清洗。將組合的有機層於真空下部份濃縮(25 mL)並將殘餘物於rt放置至隔夜。以過濾移除固體鹽類，然後將DCM(100 mL)和水(100 mL)加到濾液中，將生成的有機層以水(3x100 mL)清洗，以Na₂SO₄乾燥並於真空濃縮，得到標題化合物為固體(R)-3-((2-胺基苯基)硫基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(700 mg, 2.241 mmol, 96 %產率)。MS(m/z)313(M+H⁺)。

製備15

(R)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯

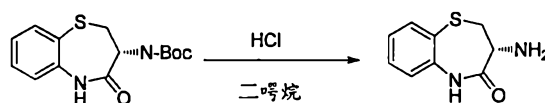


【0176】 於(R)-3-((2-胺基苯基)硫基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(3.3g, 10.56 mmol)之DCM(100 mL)溶液中加入N1-((乙基亞胺基)伸甲基)-N3,N3-二甲基丙-1,3-二胺鹽酸鹽(2.228 g, 11.62 mmol)。於rt攪拌5min，然後加入4-甲基嗎福啉(1.742 mL, 15.85 mmol)。將反應混合物於25 °C攪拌5h。LCMS顯示產物及反應完全。移除所有的DCM並加入200 mL的EtOAc及

將混合物以水、0.1N HCl(aq)、NaHCO₃(aq)和鹽水清洗。將有機層以Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。ISCO純化(以0-70%的EtOAc之己烷溶液容離)，得到純的標題化合物為(R)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(1.5 g, 5.10 mmol, 48.2 %產率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 7.73 - 7.57(m, 1 H), 7.39(td, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 2 H), 7.27 - 7.03(m, 2 H), 5.58(br. s., 1 H), 4.49(dt, *J* = 7.2, 11.8 Hz, 1 H), 3.85(dd, *J* = 6.7, 11.0 Hz, 1 H), 2.95(t, *J* = 11.4Hz, 1 H), 1.42(s, 9 H)。MS(*m/z*)295(M+H⁺)。

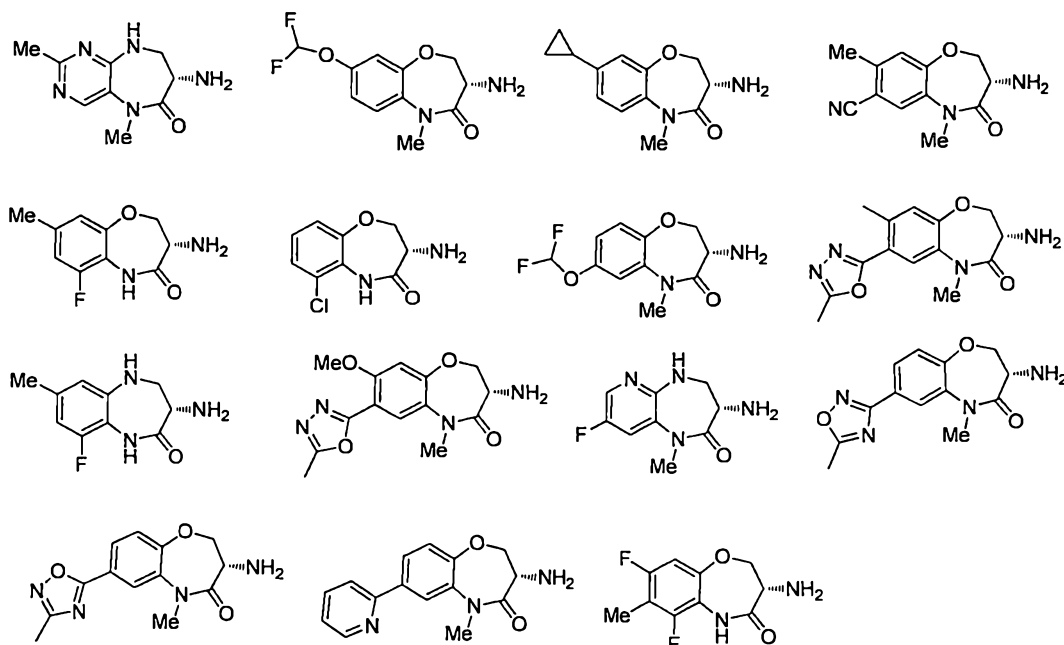
製備16

(R)-3-胺基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮吡-4(5H)-酮, Hydrochloride



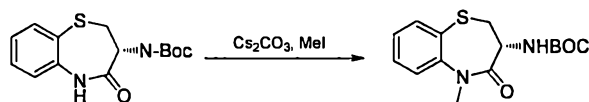
【0177】 於(R)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.340 mmol)之二噁烷溶液中(3 mL)加入HCl(0.425 mL, 1.699 mmol, 4M之二噁烷溶液)。將反應混合物於25°C攪拌18h。LCMS顯示產物無起始物。移除所有的溶劑及以乙醚清洗固體並使用此固體無進一步純化。MS(*m/z*)195(M+H⁺)。

【0178】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備17

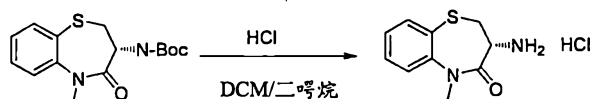
(R)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0179】 於(R)-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg, 0.679 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(5 mL)溶液中加入Cs₂CO₃(332 mg, 1.019 mmol)。將反應混合物於rt攪拌5 min，然後加入MeI(0.051 mL, 0.815 mmol)。將反應混合物於rt攪拌3h及LCMS顯示反應完全。加入EtOAc並以水、鹽水清洗，及以乾燥Na₂SO₄。移除所有的溶劑，得到標題化合物為(R)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg, 0.649 mmol, 95 %產率)。MS(m/z)309(M+H⁺)。

製備18

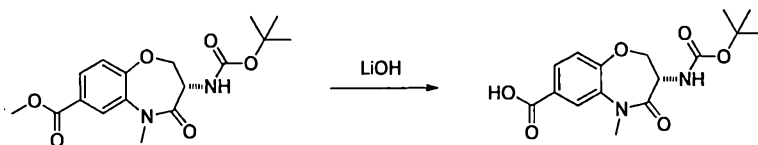
(R)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮吡-4(5H)-酮鹽酸鹽



【0180】 於(R)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(290 mg, 0.940 mmol)之DCM(3 mL)溶液中加入HCl(7.05 mL, 28.2 mmol, 4M之二噁烷溶液)。將反應混合物於25 °C攪拌3h。LCMS顯示產物無起始物。移除所有的溶劑並將固體(200mg, 87%)以乙醚和己烷清洗，且使用時無進一步純化。MS(m/z)209(M+H⁺)。

製備19

(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸

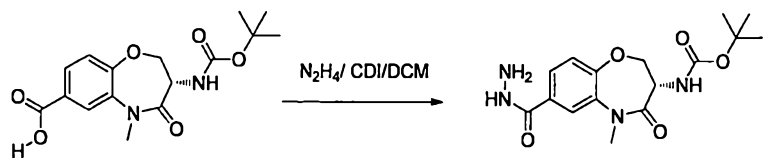


【0181】 於乙醚(500.0 mg, 1.427 mmol)之THF(16 mL)/水(5 mL)溶液中加入LiOH(2.141 mL, 2.141 mmol)之水溶液(1.0 mL)。3h後，將反應混合物倒入冷水中(70 mL)然後以EtOAc萃取二次。將水層酸化至pH~3然後以

EtOAc萃取二次，以萃取所欲的產物。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾，然後真空濃縮。將固體與甲苯共沸二次然後濃縮成最終固體，其具足夠純度供用於下個步驟。似乎無進一步純化的必要。產率：456 mg(90%)白色固體。MS(m/z)337.3(M+H⁺).

製備20

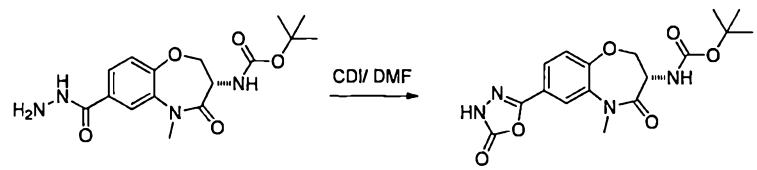
(S)-(7-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0182】 於(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸(228 mg, 0.678 mmol)之無水 DCM(5.5 ml)懸浮液中加入固體 CDI(115 mg, 0.712 mmol)。將反應混合物於 rt 攪拌 1h 30 min，然後將此混合物於 rt 緩慢逐滴加到分開攪拌中之無水肼(217 mg, 6.78 mmol)之 3.0 mL 的無水 DCM 溶液中。1h 後，將反應混合物以 DCM 稀釋，然後以水和鹽水清洗。將樣本以 Na₂SO₄乾燥及濃縮後，固體產物具足夠的純度進行下個步驟(164 mg, 69%)。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ：9.84(s, 1H), 7.88(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.55(br. s., 1H), 4.30 - 4.41(m, 4H), 3.31(s, 3H), 1.34(s, 9H)。MS(m/z)351.3(M+H⁺).

製備21

(S)-(5-甲基-4-側氧-7-(5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯

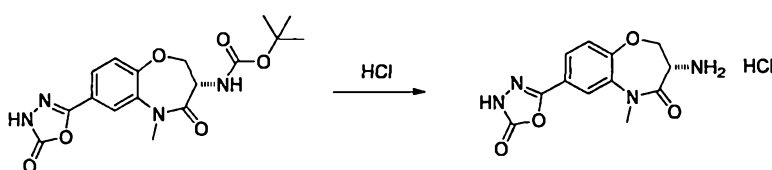


【0183】 於(S)-(7-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(191.0 mg, 0.545 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3.0 mL)溶液中加入TEA(0.114 mL, 0.818 mmol)，接著加入CDI(97 mg,

0.600 mmol)。將混合物於rt攪拌。將反應混合物以EtOAc稀釋然後以冷的稀HCl、水(2x)和鹽水清洗。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾，然後真空濃縮。將殘餘物以小量的DCM清洗然後過濾並收集，為白色粉末，然將其用於下個步驟無進一步純化(150.0 mg, 80%)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 12.67(br. s., 1H), 7.83(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.45(m, 3H), 1.35(s, 9H). MS(m/z)377.3(M+H⁺).

製備22

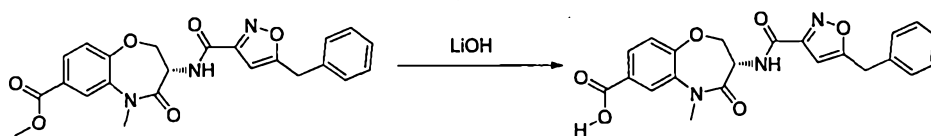
(S)-3-胺基-5-甲基-7-(5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮,鹽酸鹽



【0184】 於(S)-(5-甲基-4-側氧-7-(5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(40.0 mg, 0.106 mmol)之DCM(1.0 mL)溶液中加入4M HCl之1,4-二噁烷溶液(0.531 mL, 2.126 mmol)。將混合物於rt攪拌1h。將反應混合物真空濃縮，然後與甲苯共沸二次，得到所欲產物。MS(m/z)277.1(M+H⁺).

製備23

(S)-3-(5-苯甲基異噻唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸

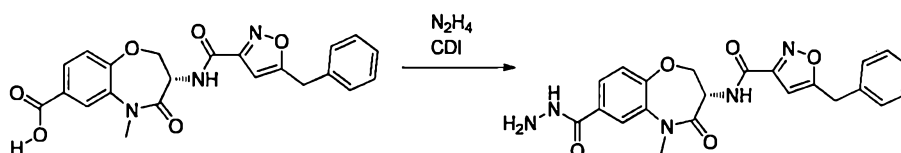


【0185】 於(S)-3-(5-苯甲基異噻唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸甲酯(332 mg, 0.762 mmol)之THF(6 mL)/水(2.0 mL)溶液中加入LiOH(1.144 mL, 1.144 mmol)之水溶液。將反應於rt攪拌約2h。將反應混合物以水稀釋然後以EtOAc萃取二次。將水層酸化至pH~3然後將其以EtOAc萃取二次。將後面的有機層以Na₂SO₄乾燥然後過濾並真空濃縮，得到所欲產物為固體。將固體於甲苯中加溫然後傾析，得到最終固體產物，將其直接用於下個步驟。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 13.18(br. s.,

1H), 8.87(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.87(dt, J = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 4.64(dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22(s, 2H). MS(m/z)422.3(M+H⁺).

製備24

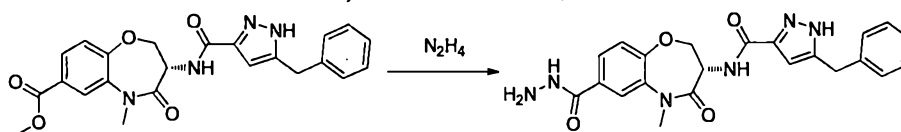
(S)-5-苯甲基-N-(7-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



【0186】 於(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸(178.0 mg, 0.422 mmol)之 DCM(6.0 mL)懸浮液中加入 CDI(75 mg, 0.465 mmol)。將反應混合物於 rt 攪拌 1h 30 min。然後將混合物緩慢逐滴加到肼(0.199 mL, 6.34 mmol)之 0.50 mL DCM 之溶液中。1h 後 LCMS 顯示約 79 %轉化成所欲產物。將反應混合物以 DCM 稀釋然後以水和鹽水清洗。將樣本以 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮後，固體產物具足夠的純度進行下個步驟。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.86(s, 1H), 8.90(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.38(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.8, 7.9 Hz, 1H), 4.62(dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 4.54(br. s., 2H), 4.44(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.33(s, 3H). MS(m/z)436.2(M+H⁺).

製備 25

(S)-5-苯甲基-N-(7-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺

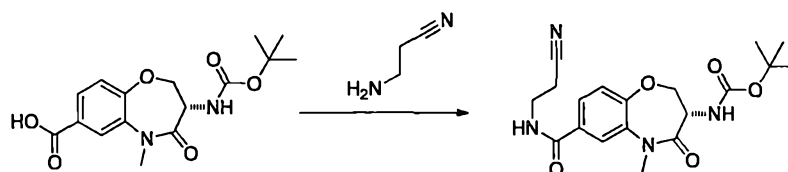


【0187】 於(S)-3-(5-苯甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸甲酯(191.0 mg, 0.440 mmol)之 MeOH(5.0 mL)溶液中加入肼單水合物(0.058 mL, 1.199 mmol)之 MeOH(1.0

mL)溶液。將反應混合物回流至隔夜，然後將其以EtOAc稀釋並以水分溶。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾，然後真空濃縮。將殘餘物以FCC純化(MeOH-DCM: 0-7.0%)得到所欲產物(119.0 mg, 62.3%). ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 13.22(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.09(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.34(m, 6H), 6.37(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.84(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.62(m, 3H), 4.36 - 4.47(m, 1H), 3.99(s, 2H). MS(m/z)435.2(M+H⁺).

製備26

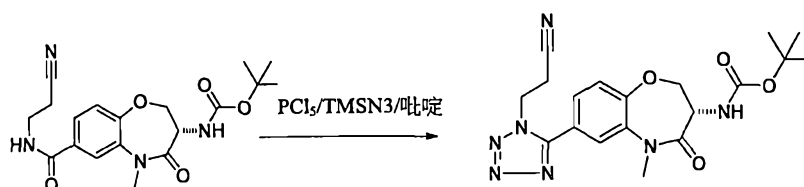
(S)-(7-((2-氰基乙基)胺甲醯基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮
呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0188】 於(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫
苯并[b][1,4]氧氮呋-7-羧酸(185.0 mg, 0.550 mmol)之DCM(5.0 mL)溶液中於1
min內逐滴加入1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(88 mg, 0.660 mmol)之
DCM(0.10 mL)溶液。將反應混合物於rt攪拌1h並變成均相溶液。將反應混合
物以冰浴冷卻然後逐滴加入3-胺基丙腈(154 mg, 2.200 mmol)之DCM(0.25
mL)溶液。10 min後，移除冰浴，然後加入10 % aq檸檬酸溶液並將混合物劇
烈攪拌15 min。將有機層分離，以sat. aq碳酸氫鈉、鹽水清洗，然後以Na₂SO₄
乾燥並真空濃縮。將殘餘物以FCC純化[EtOAc-Hex: 45-80%]得到所欲產物
(190.0 mg, 89%)。MS(m/z)389.3(M+H⁺).

製備27

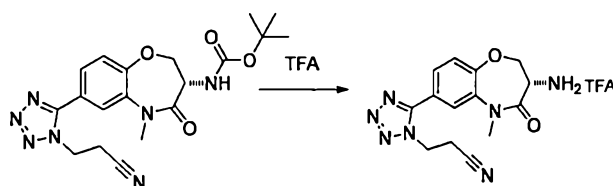
(S)-(7-(1-(2-氰基乙基)-1H-四唑-5-基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]
氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0189】 於(S)-(7-((2-氰基乙基)胺甲醯基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(188.0 mg, 0.484 mmol)和吡啶(0.243 mL, 3.00 mmol)之DCM(2.0 mL)溶液中加入五氯化磷(161 mg, 0.774 mmol)。將反應混合物加熱回流3.0 h。將反應混合物冷卻至rt然後加入TMSN₃(0.257 mL, 1.936 mmol)並將反應混合物攪拌至隔夜。於20 h, 加入5.0 eq的TMS-N₃接著3.0 eq吡啶。將反應混合物於油浴中升溫至45度C歷時~4h。將反應混合物小心地最初以數滴sat. aq. NaHCO₃進行驟冷, 然後5 min後加入過量的HCO₃並將混合物攪拌15 min。將有機層分離並以10% aq檸檬酸和鹽水清洗。將有機溶液以Na₂SO₄乾燥, 過濾並真空濃縮。將殘餘物以FCC純化(EtOAc-Hex : 50 -70 %)得到所欲產物(152.0 mg, 72%)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 7.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.87(m, 2H), 4.35 - 4.54(m, 3H), 3.24(t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.36(s, 9H). MS(m/z)414.3(M+H⁺).

製備28

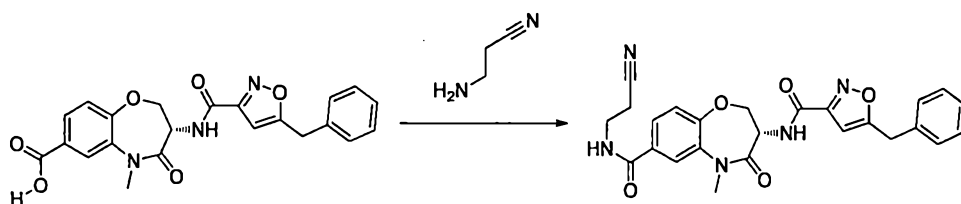
(S)-3-(5-(3-胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-7-基)-1H-四唑-1-基)丙腈,三氟乙酸鹽



【0190】 於(S)-(7-(1-(2-氰基乙基)-1H-四唑-5-基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(152 mg, 0.368 mmol)之DCM(1.0 mL)溶液中加入TFA(0.50 mL, 6.49 mmol)。將混合物於rt攪拌1h然後將反應混合物真空濃縮成殘餘物, 將其與甲苯共沸, 得到固體產物, 將其直接用於下個步驟(149.0 mg, 95%)。MS(m/z)314.2(M+H⁺).

製備29

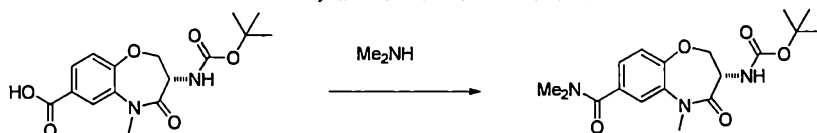
(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-N-(2-氰基乙基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-7-甲醯胺



【0191】 於(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸(87.0 mg, 0.206 mmol)之DCM(2.0 mL)懸浮液中於1 min內逐滴加入1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(33.1 mg, 0.248 mmol)之DCM(0.10 mL)溶液。將反應混合物於rt攪拌1h並變成均相溶液。將反應混合物於冰浴中冷卻然後逐滴加入3-胺基丙腈(57.9 mg, 0.826 mmol)之DCM(0.25 mL)溶液。移除冰浴，然後加入10 % aq檸檬酸溶液並將混合物劇烈攪拌15 min。將有機層分離，以sat. aq碳酸氫鈉和鹽水清洗，然後以硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物以FCC純化(EtOAc-Hex : 60-80%)得到所欲產物(67.0 mg, 68.5 %)。MS(m/z)474.4(M+H⁺)。製備30

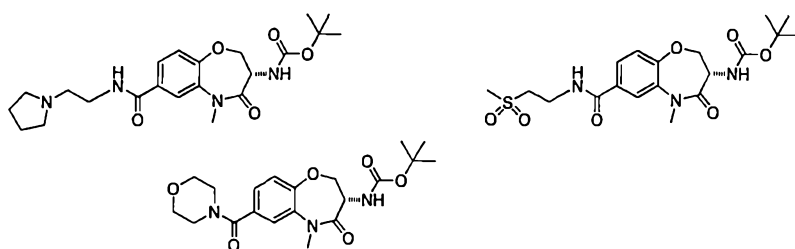
製備30

(S)-3-(5-甲基-7-(N,N-二甲基胺甲醯基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0192】 於(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸(100.0 mg, 0.297 mmol)之DMSO(2.0 mL)溶液中加入DIEA(0.109 mL, 0.624 mmol)然後HATU(113 mg, 0.297 mmol)。5 min後，加入二甲基胺(0.156 mL, 0.312 mmol)並將反應混合物於rt攪拌。將反應混合物以EtOAc稀釋然後以sat. aq. NH₄Cl、水和鹽水清洗。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，將殘餘物以FCC純化[EtOAc-Hex : 15-50%]得到所欲產物(44.0 mg, 40.7 %)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 7.53(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.31(m, 1H), 7.21 - 7.25(m, 1H), 7.18(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.44(m, 3H), 3.29(s, 3H), 2.99(br. s., 6H), 1.35(s, 9H). MS(m/z)364.0(M+H⁺)。製備30

【0193】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



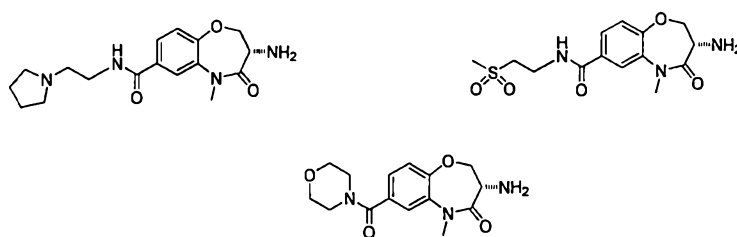
製備31

(S)-3-胺基-N,N,5-三甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-7-甲醯胺三
氟乙酸鹽



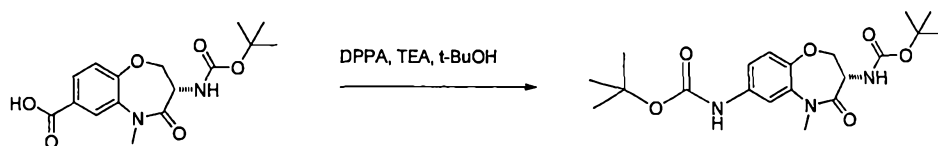
【0194】 於(S)-(5-甲基-7-(*N,N*-二甲基胺甲醯基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫
苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(46.0mg, 0.113 mmol)之DCM(1.5
mL)懸浮液中加入TFA(0.175 mL, 2.269 mmol)。將反應混合物於rt攪拌4h及
以LC/MS發現反應完全。將反應混合物真空濃縮然後與甲苯共沸二次。使
用此殘餘物無進一步純化並直接用於下個步驟。MS(*m/z*)264.0(*M*+*H*⁺)。

【0195】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之
方法所合成。



製備 32

(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3,7-二基)二胺甲酸二第
三丁酯

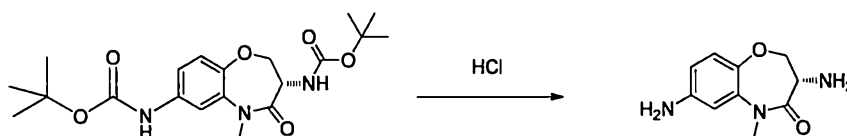


【0196】 將(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫
苯并[b][1,4]氧氮呋-7-羧酸(78.0 mg, 0.232 mmol)、疊氮磷酸二苯酯
(DPPA)(0.070 mL, 0.325 mmol)、TEA(0.091 mL, 0.649 mmol)和 tBuOH(0.439

mL, 4.59 mmol)於甲苯中之混合物先加熱至 70 度 C 歷時 30 min，然後加熱至 100 度 C 至隔夜。20 min 後觀察到一些所欲的產物；將反應混合物留置隔夜及似乎反應完全。於真空移除溶劑然後將殘餘物以 FCC 純化[E/H 25 %]。(不需要後續處理並將樣本以管柱充分純化)； ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9.47(br. s., 1H), 7.54(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.39(m, 1H), 4.20 - 4.26(m, 2H), 3.23(s, 3H), 1.48(s, 9H), 1.35(s, 9H). MS(m/z)408.3($M+H^+$).

製備33

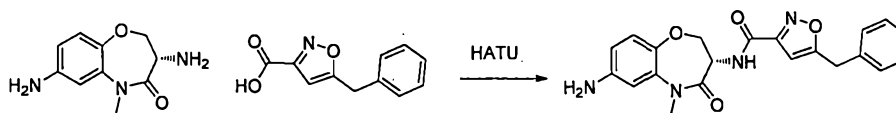
(S)-3,7-二胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮



【0197】 於(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3,7-二基)二胺甲酸二第三丁酯(75.0 mg, 0.184 mmol)之DCM(1.5 mL)懸浮液中加入HCl(0.782 mL, 3.13 mmol)。將反應混合物於rt攪拌至隔夜。蒸發溶劑，然後將殘餘物與甲苯共沸，得到固體殘餘物，將其用於下個步驟無進一步純化；假設定量產率。MS(m/z)208.1($M+H^+$).

製備34

(S)-N-(7-胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺



【0198】 將 5-苯甲基異噁唑-3-羧酸(37.4 mg, 0.184 mmol 和 HATU(77 mg, 0.202 mmol)於乙腈(2.5 mL)(1 mL)中之溶液攪拌 1h。將此混合物緩慢地加到(9.0 eq)N-甲基嗎福啉(0.182 mL, 1.656 mmol)和(S)-3,7-二胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮, 2 鹽酸鹽(51.5 mg, 0.184 mmol)混合物之第二混合物中。LCMS 顯示主要一種產物 70 %加上雙-偶合 23%。將反應混合物以 EtOAc 稀釋然後以水和鹽水清洗。以硫酸鈉乾燥及過濾後，將樣本真空濃縮及以 FCC 純化[EtOAc-Hex : 20 - 60%]。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 8.78(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.39(m, 5H), 6.87(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58(d, J =

2.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.43(dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.77 - 4.87(m, 1H), 4.36 - 4.44(m, 1H), 4.20 - 4.27(m, 3H), 3.22(s, 3H). MS(m/z)393.2($M+H^+$).

製備35

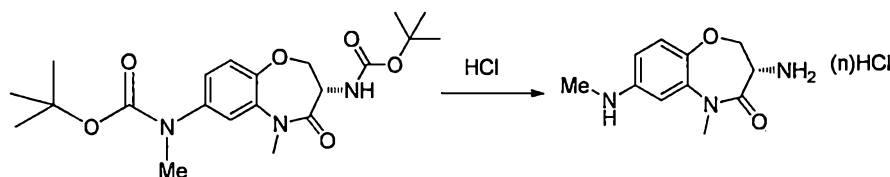
(S)-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-7-基)(甲基)胺甲酸第三丁酯



【0199】 於(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-3,7-二基)二胺甲酸二第三丁酯(60.0 mg, 0.147 mmol)DMF(1.0 mL)之懸浮液中加入 Cs_2CO_3 (48.0 mg, 0.147 mmol)然後MeI(9.21 μL , 0.147 mmol)。將反應混合物與第二批40 mg量之反應組合併將二批一起處理。將反應混合物以EtOAc稀釋然後連續以水和鹽水清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥及過濾。將濃縮的殘餘物以FCC純化(EtOAc-Hex : 15 -35 %)得到86.0 mg所欲產物與一些起始物之混合物(7:3 by LC/MS)將其用於下個步驟。MS(m/z)422.4($M+H^+$).

製備36

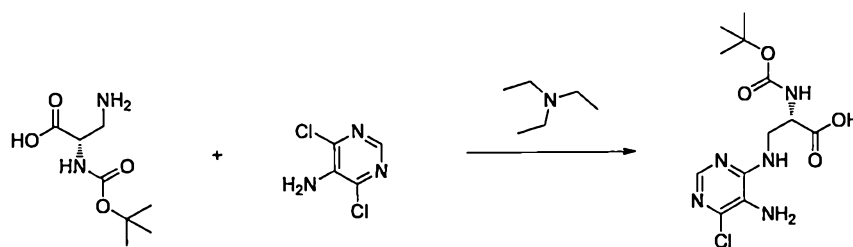
(S)-3-胺基-5-甲基-7-(甲基- 胺基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呼-4(5H)-酮



【0200】 於來自前面步驟之(S)-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-7-基)(甲基)胺甲酸第三丁酯(86.0 mg, 0.204 mmol)的DCM(3.0 ml)混合物中加入HCl(1.020 mL, 4.08 mmol)之4 M HCl於1,4-二噁烷中之溶液。將反應混合物於rt攪拌至隔夜然後另再加入0.5 mL的4M HCl之1,4-二噁烷溶液並持續攪拌1h。將反應混合物真空濃縮，然後與甲苯共沸得到具有所欲產物之殘餘固體，將其直接用於下個步驟。MS(m/z)222.1($M+H^+$).

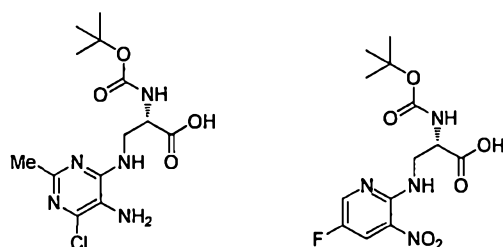
製備37

(S)-3-((5-胺基-6-氯嘓啶-4-基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸



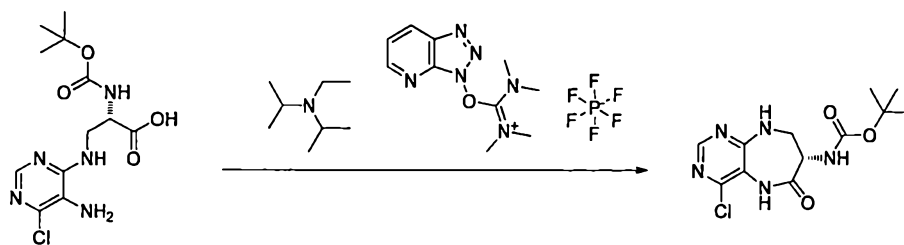
【0201】 於4,6-二氯嘧啶-5-胺(0.402 g, 2.448 mmol)和三乙胺(0.751 mL, 5.39 mmol)之BuOH(10 mL)懸浮液中於rt加入(S)-3-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(0.5 g, 2.448 mmol)。將反應混合物於90°C加熱。加熱1hr後，另再加入10 mL的BuOH和EtOH(15 mL)至反應混合物中。加熱2天後(注意：仍有一些起始物殘留)，將反應混合物濃縮，然後以水和EtOAc稀釋。分層後，以EtOAc(x2)萃取水溶液，及然後以1N HCl(pH約3)酸化水溶液。以EtOAc(x3)萃取後，將組合的有機溶液以鹽水清洗，以MgSO₄乾燥。過濾及真空蒸發後，得到(S)-3-((5-胺基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(430 mg, 1.296 mmol, 52.9 %產率)為淡棕色固體，將其用於下個反應無進一步純化。MS(m/z)332.2(M+H⁺). ¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 12.67(br. s., 1H), 7.75(s, 1H), 7.09(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.91(m, 1H), 5.05(s, 2H), 4.24(td, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.82(m, 1H), 3.55 - 3.68(m, 1H), 1.35 - 1.41(m, 9H).

【0202】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法，使用4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺和2-氯-5-氟-3-硝基吡啶以DMSO作為溶劑於70°C所合成。



製備 38

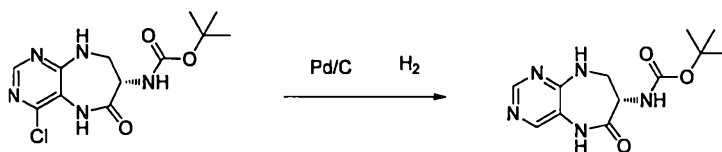
(S)-((4-氯-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呿-7-基)胺甲酸第三丁酯



【0203】 於(S)-3-((5-胺基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(300 mg, 0.904 mmol)和HATU(378 mg, 0.995 mmol)之DMSO(4.0 mL)溶液中於rt加入DIEA(0.237 mL, 1.356 mmol)。於rt 5 hr後，另再加入378 mg的HATU和0.24 mL的DIEA。於rt攪拌至隔夜後，加入水，然後以EtOAc(x3)萃取。將組合的有機溶液以鹽水清洗，以MgSO₄乾燥。過濾及真空蒸發後，將粗物質以矽膠管柱層析純化(Biotage, 25 g濾心, 10%至60% EtOAc之己烷溶液)，得到(S)-(4-氯-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)胺甲酸第三丁酯(125 mg, 0.394 mmol, 43.6 %產率)為無色固體。MS(m/z)314.2(M+H⁺). ¹H NMR(DMSO-d₆)δ : 9.49(s, 1H), 8.14 - 8.22(m, 1H), 8.07(s, 1H), 6.95(d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.34(m, 1H), 3.41 - 3.51(m, 2H), 1.39(s, 9H).

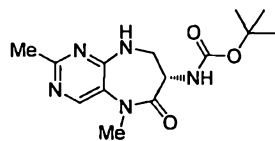
製備39

(S)-(6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)胺甲酸第三丁酯



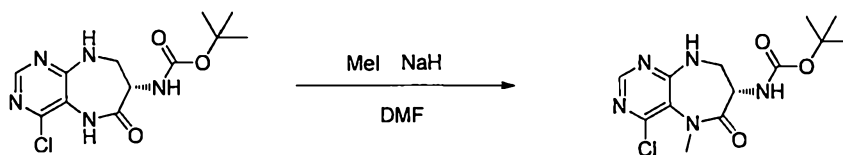
【0204】 於(S)-(4-氯-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)胺甲酸第三丁酯(300 mg, 0.956 mmol)溶於EtOH(5 mL)、EtOAc(5.00 mL)和MeOH(7.5 mL)中之懸浮液中於rt加入Pd/C(153 mg, 0.143 mmol)。將反應混合物於H₂氣球下攪拌3 hr。將反應混合物過濾並以EtOAc和MeOH清洗。將組合的濾液真空蒸發並將產生的固體(S)-(6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)胺甲酸第三丁酯(260 mg, 0.912 mmol, 95 %產率)用於下個反應無進一步純化。MS(m/z)280.2(M+H⁺). ¹H NMR(DMSO-d₆)δ : 10.32(s, 1H), 9.41(br. s., 1H), 8.50(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.06(d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.50(m, 1H), 3.53 - 3.63(m, 1H), 3.40 - 3.52(m, 1H), 1.40(s, 9H).

【0205】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係由(S)-(4-氯-2,5-二甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呋-7-基)胺甲酸第三丁酯，使用類似上述之方法所合成。



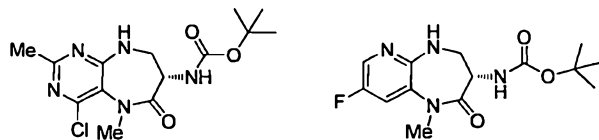
製備40

(S)-(4-氯-5-甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呋-7-基)胺甲酸第三丁酯



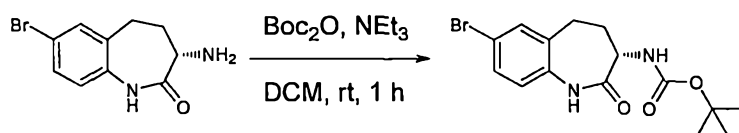
【0206】 於(S)-(4-氯-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呋-7-基)胺甲酸第三丁酯(0.7 g, 2.231 mmol)之DMF(10 ml)溶液中於rt加入NaH(0.094 g, 2.343 mmol)。於rt 30 min後，加入碘甲烷(0.146 ml, 2.343 mmol)並攪拌1 hr 20 min。加入水引發沉澱。將固體過濾並以水和己烷清洗。收集濕固體並於50°C真空烘箱中乾燥，得到(S)-(4-氯-5-甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呋-7-基)胺甲酸第三丁酯(620 mg, 1.797 mmol, 81%產率)為無色固體。將其用於下個反應無進一步純化。MS(m/z)328.2(M+H⁺)。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 8.18(s, 1H), 8.09(br. d, 1H), 7.02(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.48(m, 1H), 3.37 - 3.54(m, 2H), 3.12(s, 3H), 1.38(s, 9H)。

【0207】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備41

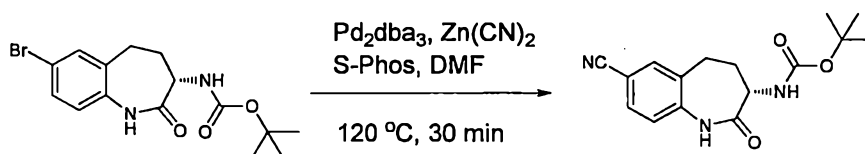
(S)-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0208】 於(S)-3-胺基-7-溴-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(800 mg, 3.14 mmol)之DCM(20 mL)混合物中加入NEt₃(0.656 mL, 4.70 mmol)和BOC₂O(0.764 mL, 3.29 mmol)。將混合物於rt攪拌1 h，及然後以H₂O(20 mL)稀釋。將有機層分離並濃縮。將生成的殘餘物以Isco Combiflash純化(20%-80% EtOAc/己烷；40g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為白色固體(900 mg, 81 %產率)。¹H NMR(CDCl₃)δ ppm 9.21(s, 1H), 7.32(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.68(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.31(m, 1H), 2.76 - 2.95(m, 1H), 2.52 - 2.68(m, 2H), 1.94 - 2.01(m, 1H), 1.39(s, 9H)；MS(m/z)：355(M+H⁺)。

製備42

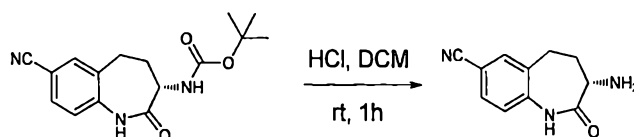
(7-氰基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0209】 將(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg, 0.563 mmol)、氰化鋅(99 mg, 0.845 mmol)、Pd₂dba₃(258 mg, 0.282 mmol)和S-Phos(277 mg, 0.676 mmol)於5 mL微波瓶中混合。於瓶中通入N₂ 3次，及然後加入2mL的DMF。將反應混合物使用Emrys Optimizer微波(150W, 吸收正常, 120 °C, 20 min)。然後將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物以Isco Combiflash純化(20%-50% EtOAc/己烷；40g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為棕色油狀物。將此油狀物凍乾成淡黃色固體(146 mg, 86 %產率)。¹H NMR(CDCl₃)δ ppm 9.18(s, 1H), 7.47 - 7.59(m, 2H), 7.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26(dt, J = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 2.84 - 3.00(m, 1H), 2.62 - 2.79(m, 2H), 1.98 - 2.12(m, 1H), 1.41(s, 9H)；MS(m/z)：302(M+H⁺)。

製備43

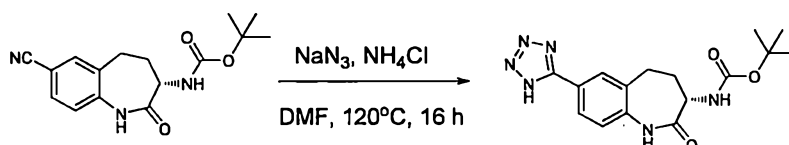
3-胺基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-7-甲腈



【0210】 於(7-氰基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(70 mg, 0.234 mmol)之DCM(5 mL)混合物中加入HCl(4N之二噁烷溶液)(0.31 mL, 1.23 mmol)。將反應混合物於rt攪拌1 h。然後將混合物濃縮並乾燥。將此粗物質帶至下個步驟無純化(47 mg, 100%產率)。MS(m/z) : 202(M+H⁺)。

製備44

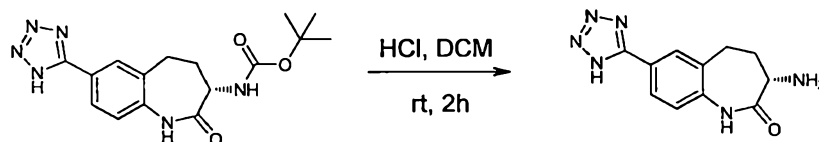
(S)-(2-側氧-7-(1H-四唑-5-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0211】 將(S)-(7-氰基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.332 mmol)溶於DMF(2 mL)，及然後加入疊氮鈉(64.9 mg, 0.999 mmol)和氯化銨(53.8 mg, 1.006 mmol)。將混合物維持在120 °C歷時16 h。將混合物過濾及然後將濾液濃縮並將殘餘物以Isco Combiflash純化(2%-10% MeOH/CH₂Cl₂, 10% NEt₃之MeOH溶液；12g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為無色油狀物(114 mg, 100 %產率)。MS(m/z) : 345(M+H⁺)。

製備45

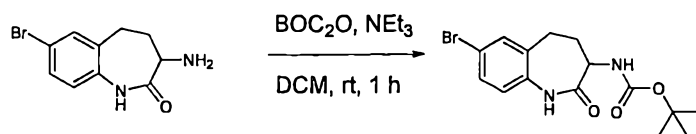
(S)-3-胺基-7-(1H-四唑-5-基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



【0212】 將(S)-(2-側氧-7-(1H-四唑-5-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(114 mg, 0.332 mmol)溶於DCM(2 mL)，及然後加入HCl(4 N之二噁烷溶液, 0.83 mL)。將混合物維持在rt歷時2 h。將反應混合物濃縮成灰白色固體。MS(m/z) : 245(M+H⁺)。

製備46

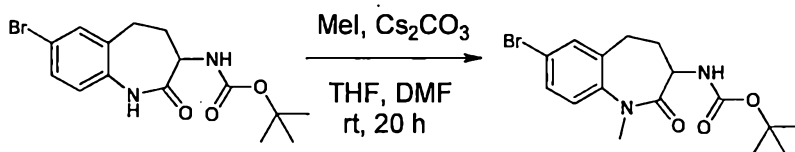
(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0213】 於3-胺基-7-溴-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(1.7g, 6.66 mmol)之DCM(50 mL)混合物中加入NEt₃(1.393 mL, 10.00 mmol)和BOC₂O(1.625 mL, 7.00 mmol)。將混合物維持在rt歷時1 h。然後將反應混合物以水稀釋及將有機層分離，濃縮並於高真空下乾燥16 h。將此粗物質帶至下個步驟無進一步純化(2.36 g, 100 %產率)。MS(m/z) : 355(M+H⁺)。製備47

製備47

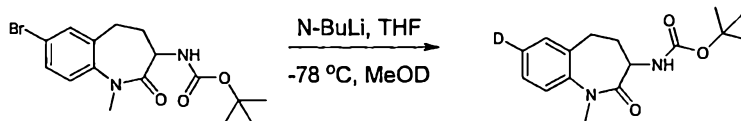
(7-溴-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0214】 於羧酸鉀(3.04 g, 9.33 mmol)和(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(2.36 g, 6.66 mmol)之1ml DMF和THF(50 mL)混合溶液中的混合物中加入碘甲烷(0.500 mL, 8.00 mmol)。將反應混合物維持在rt歷時20 h。然後將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物以Isco Combiflash純化(10%-50% EtOAc/己烷；330 g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為白色固體(1.6 g, 65 %產率)。¹H NMR(CDCl₃)δ ppm 7.44(dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.37(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23(dt, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.73 - 2.91(m, 1H), 2.49 - 2.65(m, 2H), 1.87 - 2.03(m, 1H), 1.42(s, 9H) ; MS(m/z) : 369(M+H⁺)。製備48

製備48

(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基)胺甲酸1,1-二甲基乙基酯-d1

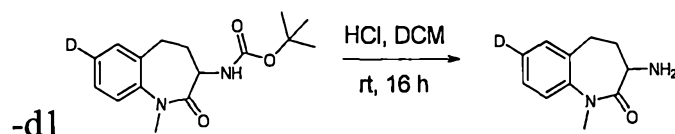


【0215】 將(7-溴-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(80 mg, 0.217 mmol)溶於50ml THF及然後冷卻至-78°C。於

-78°C逐滴加入N-丁基鋰(2.5M之己烷溶液)(0.217 mL, 0.542 mmol)。將反應混合物保持在-78°C歷時30 min，及然後以MeOD進行驟冷。將混合物以sat.NaHCO₃(aq)清洗。將有機層分離並以Isco Combiflash純化(20%-80% EtOAc/己烷；12g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為白色固體(64 mg, 100 %產率)。¹H. NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 1.41(s, 9 H)1.95(dd, J=7.45, 3.92 Hz, 1 H)2.51 - 2.68(m, 2 H)2.73 - 2.98(m, 1 H)3.41(s, 3 H)4.19 - 4.34(m, 1 H)5.37 - 5.64(m, 1 H)7.11 - 7.24(m, 2 H)7.23 - 7.38(m, 1 H)；MS(m/z)：292(M+H⁺)。

製備49

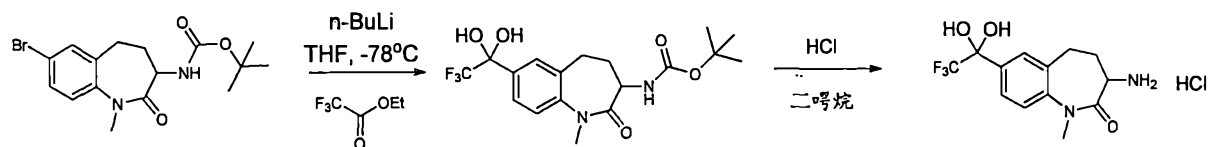
3-胺基-1-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯并氮呋-2-酮



【0216】 將(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基)胺甲酸1,1-二甲基乙基酯-d1(64 mg)溶於2mL DCM，及然後逐滴加入0.54 mL HCl(4N之二噁烷溶液)。將反應混合物維持在rt歷時4 h。然後將混合物濃縮並將粗產物帶至下個步驟無進一步純化(35 mg, 84 %產率)。MS(m/z)：192(M+H⁺)。

製備50

3-胺基-1-甲基-7-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基乙基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯并氮呋-2-酮



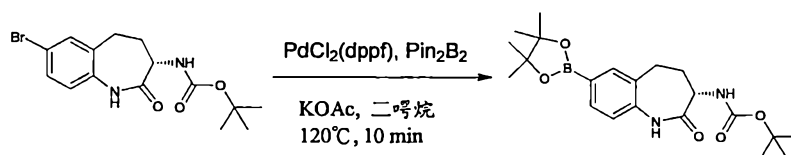
【0217】 將(7-溴-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(100 mg, 0.271 mmol)溶於50ml THF及然後冷卻至-78 °C。於-78°C逐滴加入N-丁基鋰(2.5M之己烷溶液, 0.271 mL, 0.677 mmol)。將混合物維持在-78 °C歷時30 min，及然後於-78°C逐滴加入2,2,2-三氟乙酸乙酯(0.129 mL, 1.083 mmol)。添加後混合物轉成無色溶液。將此混合物維持在-78°C歷時1 h，及然後緩慢升溫至rt。將反應混合物以MeOH進行驟冷，及

然後以sat.NH₄Cl(aq)清洗。將有機層分離和濃縮清洗。將殘餘物以Isco Combiflash純化(20%-80% EtOAc/己烷；40g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為黃色油狀物(24 mg, 23 %產率)。MS(m/z)：404(M+H⁺)。

【0218】 將[1-甲基-2-側氧-7-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基]胺甲酸1,1-二甲基乙基酯(125 mg, 0.324 mmol)溶於DCM(2 mL)，及然後加入HCl(4N之二噁烷溶液)(0.809 mL, 3.24 mmol)。將黃色溶液維持在室溫歷時16小時。然後將此溶液濃縮，得到3-胺基-1-甲基-7-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基乙基)-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯并氮呋-2-酮為黃色油狀物(92 mg, 100%產率)。MS(m/z)：304(M+H⁺)。

製備51

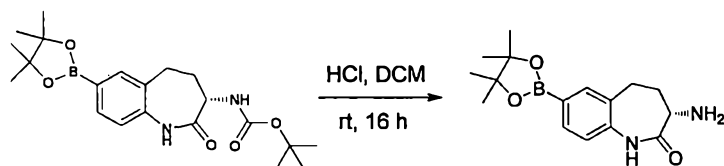
(S)-(2-側氧-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0219】 將(S)-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg, 0.563 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(157 mg, 0.619 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂接合物(46.0 mg, 0.056 mmol)和乙酸鉀(182 mg, 1.858 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中混合。將反應混合物置入Emrys Optimizer(150W, 吸收正常, 120 °C, 10 min)。然後將反應混合物製於H₂O和DCM間分溶。將有機層以鹽水清洗，以MgSO₄乾燥並濃縮成棕色殘餘物。將此殘餘物以Isco Combiflash純化(10%-80% EtOAc/己烷；40g RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為白色固體(82 mg, 36 %產率)。MS(m/z)：402(M+H⁺)。

製備52

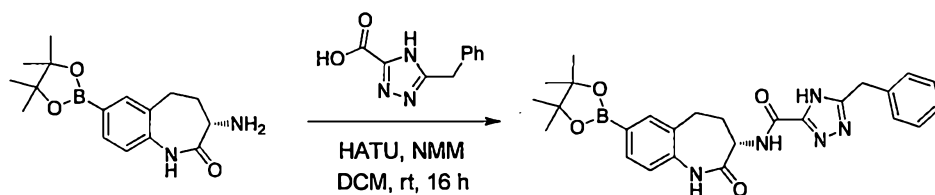
(S)-3-胺基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



【0220】 將(S)-(2-側氧-7-(4,4,5,5-tetra 甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(82 mg, 0.205 mmol)溶於 2mL DCM，及然後逐滴加入 HCl(4N 之二噁烷溶液, 1.408 mL, 5.63 mmol)。將反應溶液維持在 rt 歷時 16 h。然後將溶液濃縮成黃色油狀物(62 mg, 100 %產率)。MS(m/z) : 302(M+H⁺)。

製備53

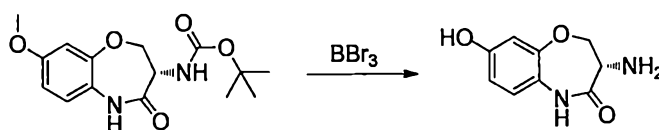
(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



【0221】 於經磁性攪拌的 5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸(41.7 mg, 0.205 mmol)之 5mL DCM 溶液中於 rt 加入 4-甲基嗎福啉(66.4 mg, 0.657 mmol)和 HATU(94 mg, 0.246 mmol)。將(S)-3-胺基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(62 mg, 0.205 mmol)及於 2mL DCM 中之溶液加到此混合物中。將反應混合物維持在 rt 歷時 16 h。然後將粗混合物以 Isco Combiflash 純化(20%-50% EtOAc/己烷; 40g RediSep 管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為黃色固體(65 mg, 65 %產率)。MS(m/z) : 488(M+H⁺)。

製備54

(S)-3-胺基-8-羥基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呋-4(5H)-酮

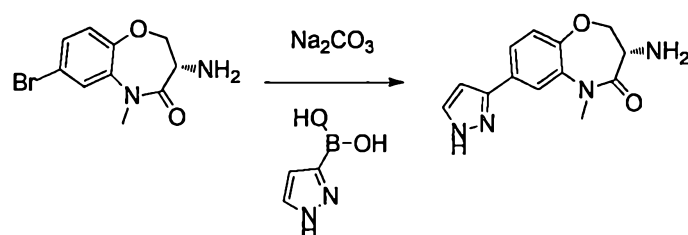


【0222】 將(S)-(8-甲氧基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(300 mg, 0.973 mmol)溶於 DCM(15 mL)並於冰/鹽水浴中冷卻。然後加入三溴化硼(2.92 mL, 2.92 mmol)並將反應攪拌冷卻 10 分鐘。

移除冰浴並於 rt 攪拌 60 分鐘。另再加入 2.0 mL BBr₃ 並攪拌 45 分鐘，然後另再加入 2 mL BBr₃ 及另再攪拌 20 分鐘。將反應於冰浴中冷卻，以 5 mL satd. NaHCO₃ 進行驟冷並劇烈攪拌 5 分鐘。水溶液的 pH 為~ 7-8。進行分層並以 10% MeOH/DCM 萃取水層：二個有機層含有不純物而水層含有主要產物。將水層濃縮，得到 2.4 g 粗固體(含有無機鹽類)。直接用於下個步驟。
MS(m/z)195.0(M+H⁺).

製備55

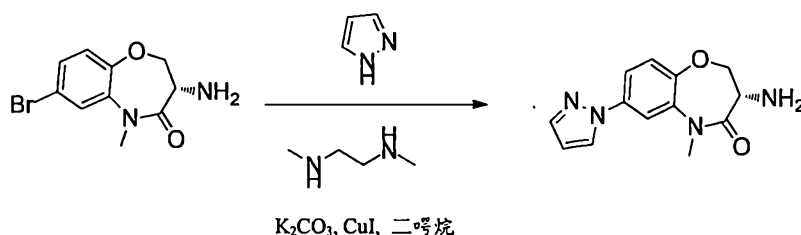
(S)-3-胺基-5-甲基-7-(1H-吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮



【0223】 將(S)-3-胺基-7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮(50.5 mg, 0.186 mmol)、(1H-吡啶-3-基)硼酸(31.3 mg, 0.279 mmol)、碳酸鈉(59.2 mg, 0.559 mmol)和Pd(PPh₃)₄(21.53 mg, 0.019 mmol)於DME(2 mL)和水(0.7 mL)中混合並將反應以油浴於85°C加熱3小時。2小時後，加入更多的Pd(PPh₃)₄(15 mg)和硼酸(15 mg)。於油浴3小時後，將反應置於微波中以120°C微波15 min。將反應置於10% MeOH/DCM和水間分溶。將有機層濃縮並以Biotage純化(4 g矽膠管柱；0.5-5% MeOH/DCM(加上NH₄OH), 15 min.)，得到 30 mg 淡黃色油狀物 60% 產率。¹H NMR(DMSO-d₆)δ：7.79(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.76(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.35(s, 3H), 1.72(br. s., 2H)；MS(m/z)259.1(M+H⁺).

製備56

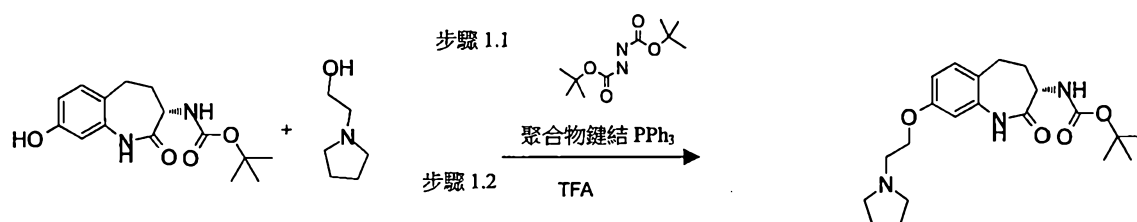
(S)-3-胺基-5-甲基-7-(1H-吡啶-1-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮



【0224】 將(S)-3-胺基-7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮(100 mg, 0.369 mmol)、1H-吡啶(50.2 mg, 0.738 mmol)和碳酸鉀(153 mg, 1.107 mmol)加到1,4-二噁烷(2.0 mL)中並於氮氣下將混合物脫氣。然後加入碘化銅(I)(35.1 mg, 0.184 mmol)和N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺(0.020 mL, 0.184 mmol)並將於100°C加熱3天。冷卻至rt, 以水和10% MeOH/DCM稀釋並進行分層。將有機層濃縮並以Biotage純化(12 g矽膠管柱; 0.5-3% MeOH/DCM(加上NH₄OH), 15 min.; 3-4.5%, 3 min; 4.5% 5 min.), 得到18 mg 淡棕色固體19%產率。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 8.54(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 - 6.59(m, 1H), 4.29(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.02(t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.68(br. s., 1H), 3.36(s, 3H), 1.75(br. s., 2H); MS(m/z)259.1(M+H⁺).

製備57

(S)-(2-側氧-8-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯

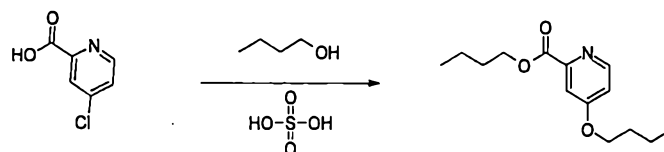


【0225】 將聚合物鍵結PPh₃(3 mmol/g承載, 2.5 eq, 330 mg)、(S)-(8-羥基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(130 mg, 0.400 mmol)和2-(吡咯啉-1-基)乙醇(0.094 mL, 0.800 mmol)於THF(4 mL)中混合。接著加入疊氮二羧酸二第三丁酯(184 mg, 0.800 mmol)並將混合物於rt攪拌3天。另再加入0.5 eq的下列試劑: 聚合物鍵結PPh₃、疊氮二羧酸二第三丁酯和2-(吡咯啉-1-基)乙醇並另再攪拌24小時。將反應經由小的矽藻土塞過濾, 以10% MeOH/DCM沖洗。將濾液濃縮, 置於DCM和6N NaOH間分溶並進行分層。將粗物質濃縮並以Biotage純化(4 g矽膠管柱; 1-5% MeOH/DCM(加上NH₄OH), 15 min.), 得到74 mg白色泡沫46%產率。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.64(s, 1H), 7.15(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70(dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.57(d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.10(m, 2H), 3.88(dt, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 2.77(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 - 2.62(m, 2H), 2.53(m, 1H), 2.09 - 2.22(m,

2H), 1.95 - 2.07(m, 2H), 1.62 - 1.71(m, 5H), 1.34(s, 9H) ;
MS(m/z)390.3(M+H⁺).

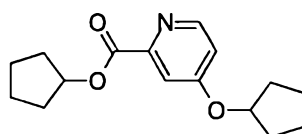
製備58

4-丁氧基吡啶甲酸丁酯



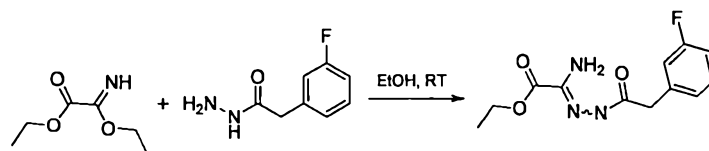
【0226】 於4-氯2-吡啶甲酸(1 g, 6.35 mmol)和丁-1-醇(5.80 ml, 63.5 mmol)之混合物中加入硫酸(0.101 ml, 1.904 mmol)並加熱至80°C歷時2天。冷卻至rt後，將反應混合物以水稀釋並以1N NaOH溶液中中和至pH 5-6，然後以EtOAc(x3)萃取。以MgSO₄乾燥、過濾和真空蒸發後，將殘餘物以Biotage純化(50 g濾心, 0% to 40% EtOAc之己烷溶液)，得到4-丁氧基吡啶甲酸丁酯(765 mg, 3.04 mmol, 48.0 %產率)。MS(m/z)252.1(M+H⁺)。 ¹H NMR(CDCl₃)δ : 8.55(d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95(dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.42(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.09(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77 - 1.87(m, 4H), 1.43-1.57(m, 4H), 0.97-1.03(m, 6H).

【0227】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



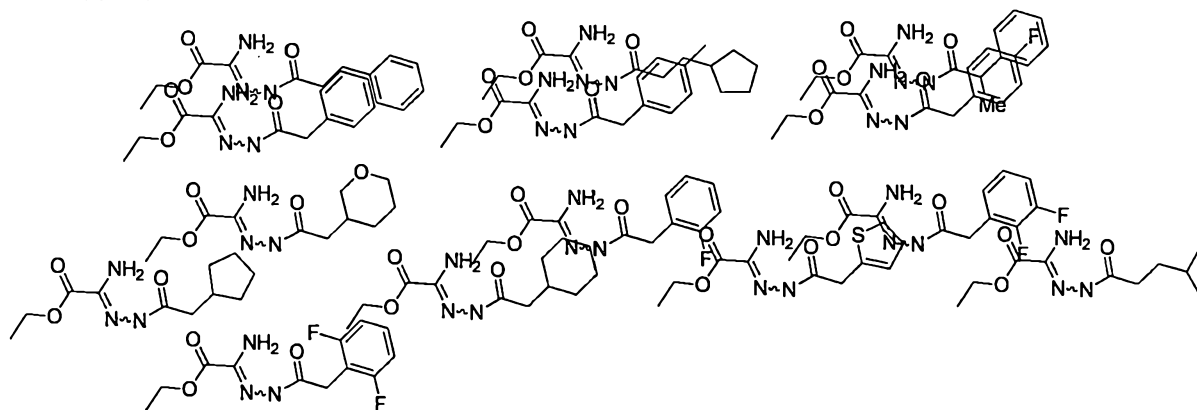
製備59

2-胺基-2-(2-(2-(3-氟苯基)乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯



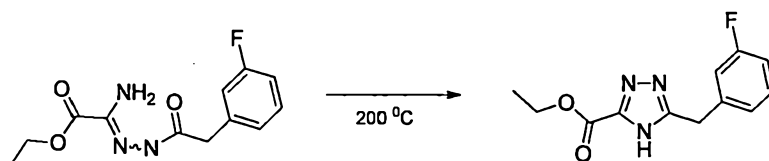
【0228】 將2-(3-氟苯基)乙醯肼(2.90 g, 17.22 mmol)和2-乙氧基-2-亞胺基乙酸乙酯(2.5 g, 17.22 mmol)於乙醇(30 mL)中氮氣rt下攪拌至隔夜，將生成的懸浮液過濾。以EtOH清洗白色固體並於真空下乾燥，得到標題化合物2-胺基-2-(2-(2-(3-氟苯基)乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯(3 g, 11.23 mmol, 65.2 %產率)，其使用時無進一步純化。MS(m/z)268(M+H⁺)。

【0229】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



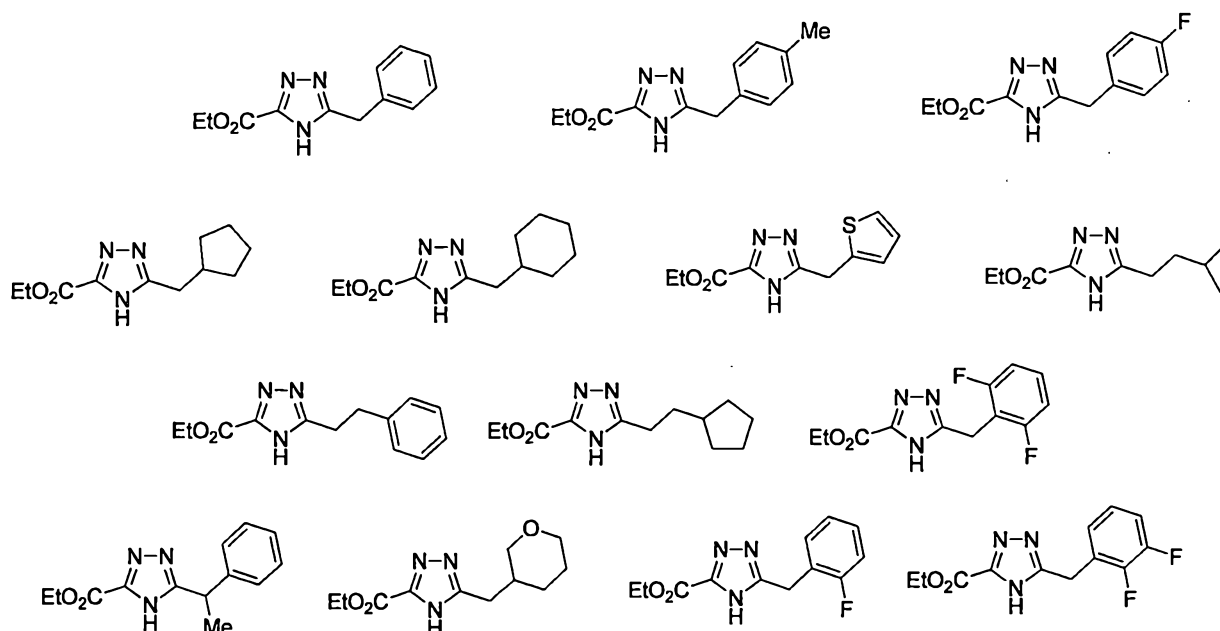
製備60

5-(3-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯



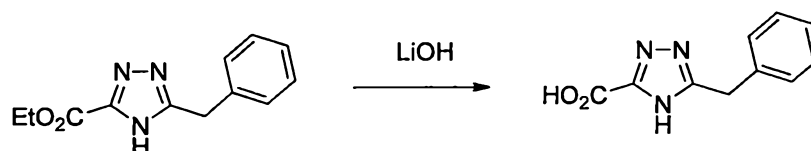
【0230】 將置於燒瓶內之2-胺基-2-(2-(2-(3-氟苯基)乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯(3 g, 11.23 mmol)於200°C預熱油浴中放置15分鐘。讓融化物冷卻，並將生成的固體置入MeOH(20 mL)中，及然後蒸發溶劑。將生成的白色固體懸浮於乙醚(30 mL)中，攪拌10分鐘，過濾，以乙醚(40 mL)清洗並於真空下乾燥，得到標題化合物5-(3-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(1.2 g, 4.81 mmol, 42.9 %產率)，其使用時無進一步純化。MS(m/z)250(M+H⁺)。

【0231】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



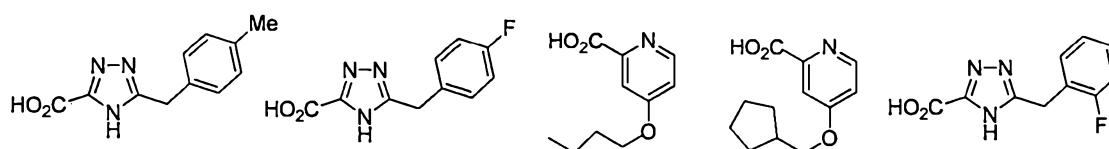
製備61

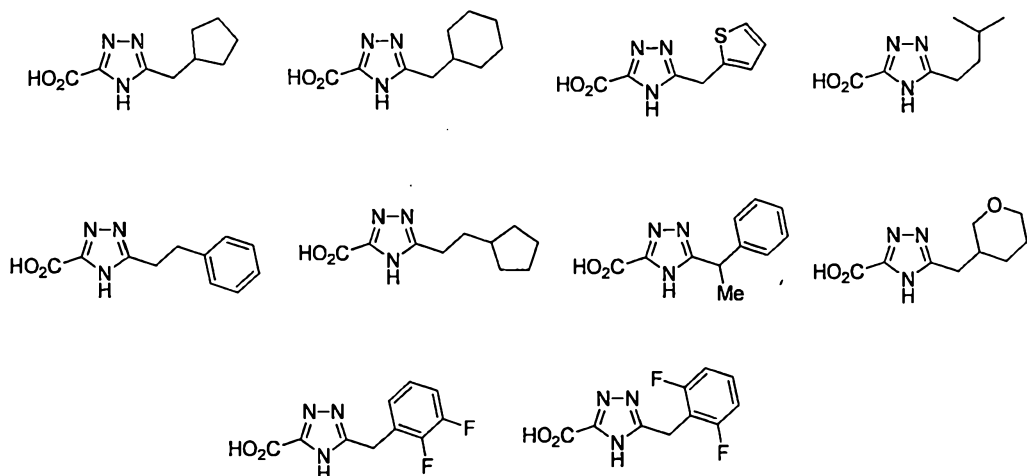
5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸



【0232】 於5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(8.29 g, 35.85 mmol)之THF(100 mL)溶液中加入氫氧化鋰(2.00 g, 84 mmol)之水溶液(20 mL)。將混合物於室溫攪拌20小時。將反應濃縮移除THF並加入濃HCl直到pH ~ 2，於此時有固體沉澱出。將懸浮液於冰/水浴中攪拌15分鐘，過濾，以冷水清洗並於真空下乾燥，得到6.93 g(80%產率)的5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸鹽酸鹽。MS(m/z)204(M+H⁺)。

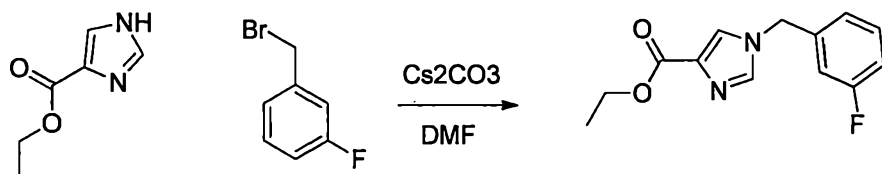
【0233】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。





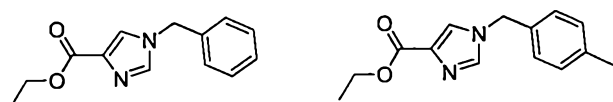
製備62

1-(3-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯



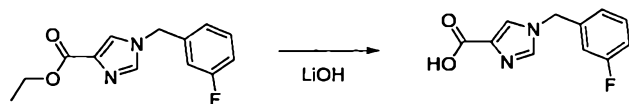
【0234】 於1H-咪唑-4-羧酸乙酯(1 g, 7.14 mmol)、Cs₂CO₃(2.56 g, 7.85 mmol)和N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(5 mL)之溶液中加入1-(溴甲基)-3-氟苯(1.349 g, 7.14 mmol)。將反應混合物攪拌5h。LCMS顯示反應完全含有產物。加入150 mL的EtOAc並以水、鹽水萃取及以Na₂SO₄乾燥。蒸發所有的溶劑，得到粗產物為1-(3-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯(1.7 g, 6.85 mmol, 96 %產率)。MS(m/z)250(M+H⁺)。

【0235】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備63

1-(3-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸



【0236】 將新鮮製備的氫氧化鋰(34.2 mL, 68.5 mmol)於N₂下加到攪拌中、室溫的1-(3-氟苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯(1.7 g, 6.85 mmol)之

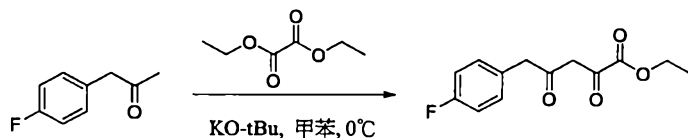
THF(25 mL)溶液中。然後將反應於rt攪拌至隔夜且LCMS顯示反應完全。將反應濃縮及然後溶於H₂O(10 mL)。逐滴加入2N HCl直到pH=3。由反應沉澱出白色固體，將其過濾並以冷H₂O清洗。將固體於真空下乾燥至隔夜，得到標題產物 1-(3- 氟 苯 甲 基)-1H- 咪 唑 -4- 羧 酸 (1.2 g, 79.5%)。MS(m/z)221(M+H⁺)。

【0237】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



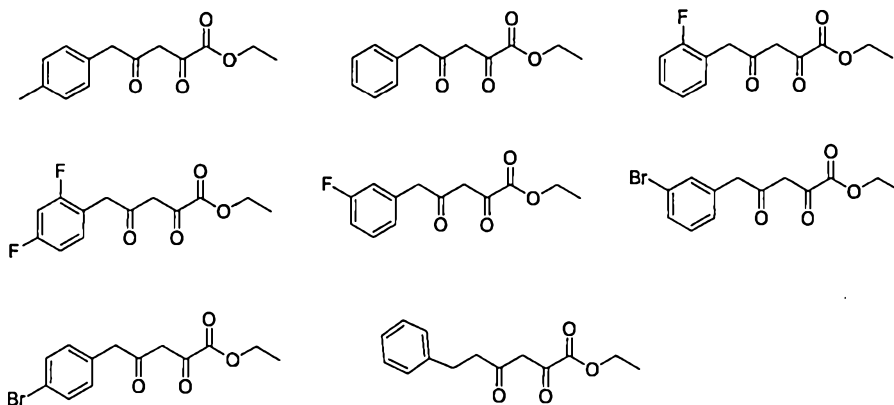
製備64

5-(4-氟苯基)-2,4-二側氧戊酸乙酯



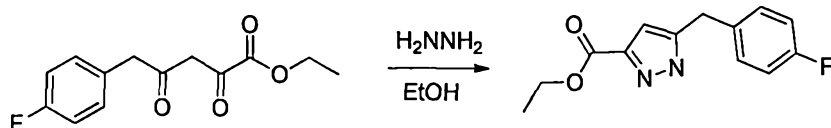
【0238】 於0°C氮氣下經攪拌的1-(4-氟苯基)丙-2-酮(25 g, 164 mmol)、草酸二乙酯(28.8 g, 197 mmol)之甲苯(300 mL)溶液中加入第三丁醇鉀(23.97 g, 214 mmol)之甲苯(300 mL)溶液。將反應混合物於0°C再攪拌2小時及然後於rt攪拌至隔夜。LCMS顯示反應完全。移除所有的甲苯並將殘餘物溶於水及中和至pH =6並以EtOAc萃取二次。將有機層組合，以鹽水清洗並以Na₂SO₄乾燥。移除所有的溶劑，得到標題化合物，使用時無進一步純化(32g, 77%)。MS(m/z)253(M+H⁺)。

【0239】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



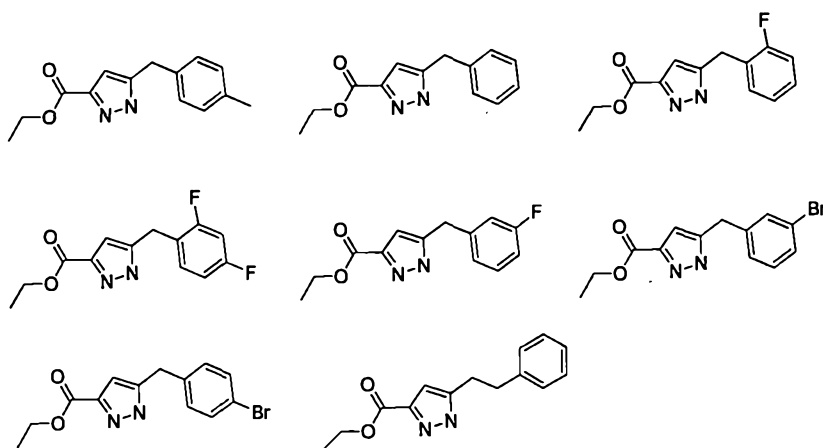
製備65

5-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



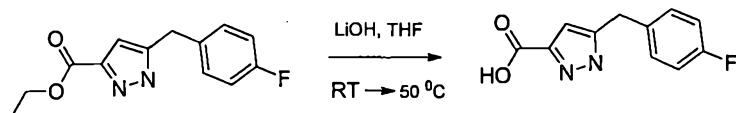
【0240】 將肼(1.095 mL, 34.9 mmol)於 N_2 下加到攪拌中室溫的5-(4-氟苯基)-2,4-二側氧戊酸乙酯(8 g, 31.7 mmol)之乙醇(100 mL)溶液中。然後將反應加熱回流(95°C oil bath)直到以HPLC判斷反應完全(3h)。將反應濃縮並以矽膠層析純化(固體承載, Isco, 0-45%之EtOAc的己烷溶液)。僅將純的溶離份組合並濃縮, 得到產物為5-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(4 g, 16.11 mmol, 50.8 %產率)。MS(m/z)249($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0241】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備66

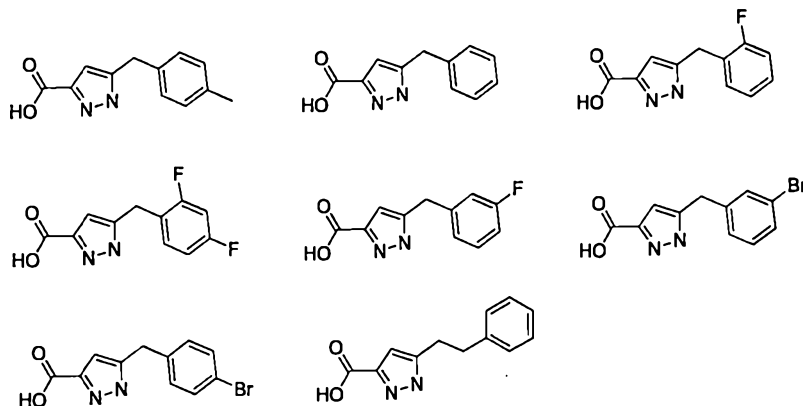
5-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸



【0242】 將新鮮製備的2M LiOH水溶液(64.5 mL, 129 mmol)於 N_2 下加到攪拌中、室溫的5-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(4 g, 16.11 mmol)之THF(65 mL)溶液中。然後將反應於rt攪拌12小時且LCMS顯示70%完成。加熱至 50°C 歷時2h且反應完成。將反應濃縮及然後溶於20 mL H_2O 。於攪拌中的水溶液中逐滴加入2N HCl, 直到pH=4。由反應沉澱出白色固體, 將其過濾並以冷 H_2O 清洗。將固體於真空下乾燥至隔夜(於 40°C) , 得到產物為

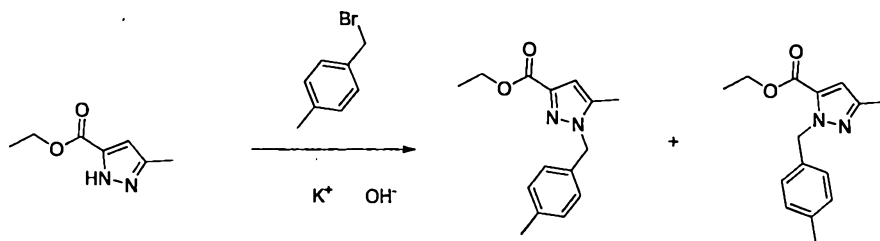
5-(4- 氟 苯 甲 基)-1H- 吡 唑 -3- 羧 酸 (3g, 85%) 。 MS(m/z)221(M+H⁺) 。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ : 12.59 - 13.70(m, 1H), 7.01 - 7.41(m, 4H), 6.46(s, 1H), 3.95(s, 2H).

【0243】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備67

乙基 5-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

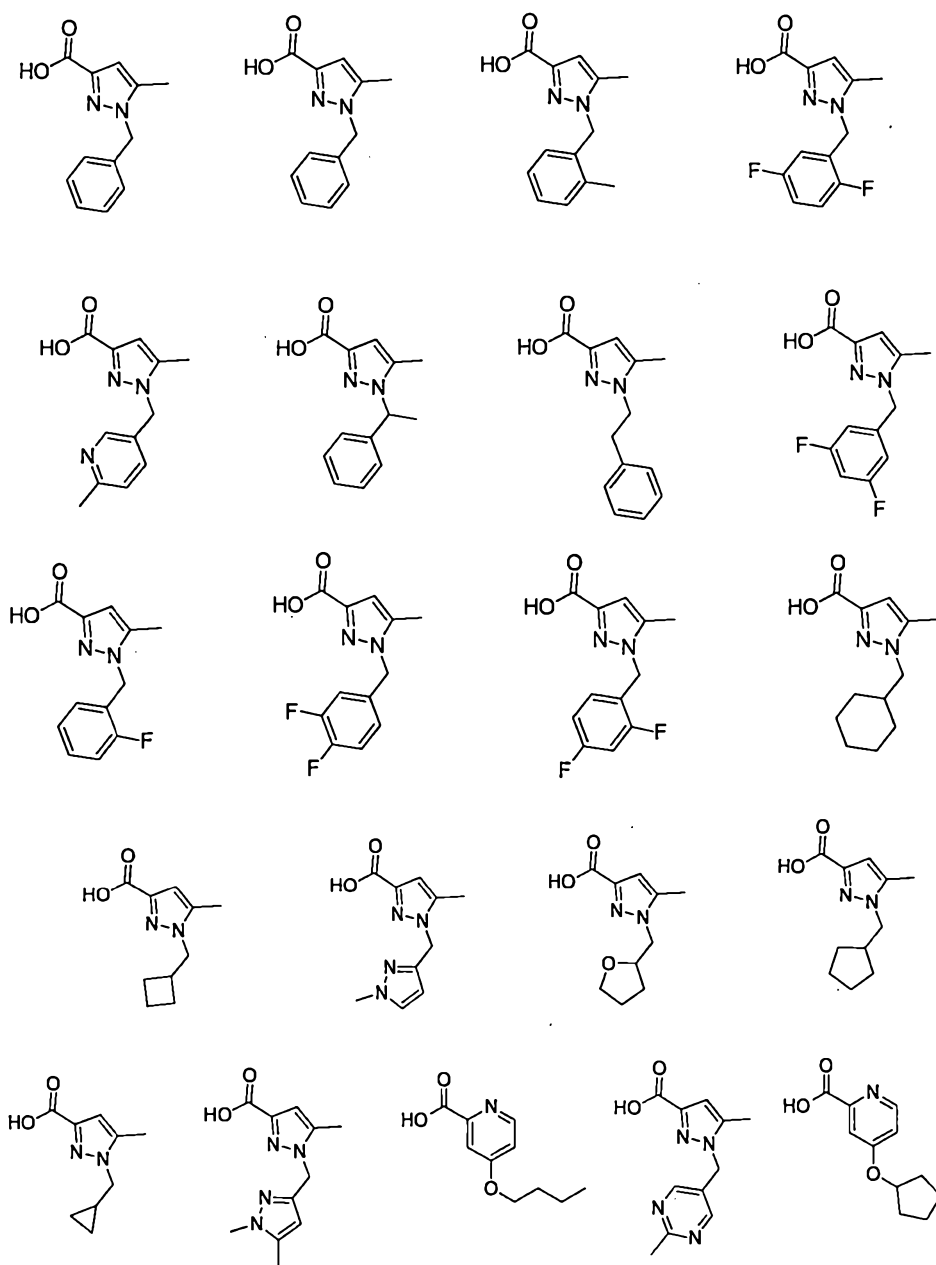


【0244】 於 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(607 mg, 3.94 mmol) 之 THF(20 mL)溶液中加入KOH(221 mg, 3.94 mmol)。於rt 1 h後，反應混合物轉成懸浮液，然後加入1-(溴甲基)-4-甲基苯(729 mg, 3.94 mmol)並加熱回流。隔夜後，將反應混合物冷卻至rt並濃縮。將殘餘物進行Biotage(濾心50g/預濕 5% EtOAc/Hex/ 溶離劑 : 5% 至 25% EtOAc，然後保持 25% EtOAc/Hex)，得到5-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(833 mg, 3.16 mmol, 80 %產率) 為所欲產物及位置異構物 3-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(58 mg, 0.220 mmol, 5.59 % 產率)。5-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3羧酸乙酯：¹H NMR(CDCl₃)δ : 7.13(d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.03(d, 2H), 6.62(br. s., 1H), 5.36(br. s., 2H), 4.42(dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.34(br. s., 3H), 2.19(s, 3H), 1.35 - 1.50(m, 3H)；MS(m/z)259.1(M+H⁺)。位置異構物3-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-

2

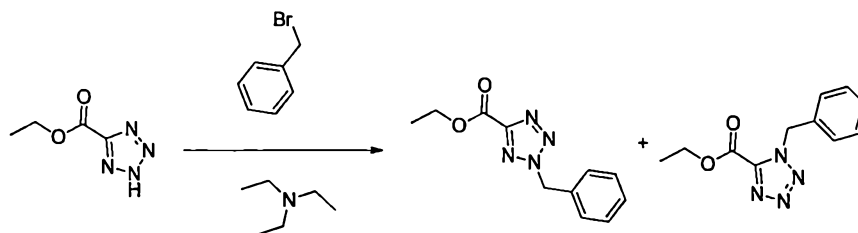
【0246】 於 5-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(830 mg, 3.21 mmol)之THF(3.0 mL)和水(3.0 mL)溶液中於rt加入氫氧化鋰、H₂O(539 mg, 12.85 mmol)。於rt攪拌至隔夜後，將反應混合物真空濃縮。以水稀釋(5 mL)水層並以1N HCl(約5.1 mL)酸化至pH 3-4。收集生成的白色固體並於真空烘箱中乾燥，得到5-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-羧酸(670 mg, 2.88 mmol, 90 %產率)為白色固體。MS(m/z)231.1(M+H⁺)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 12.58(br. s., 1H), 7.16(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03(d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 5.32(s, 2H), 2.27(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

【0247】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備69

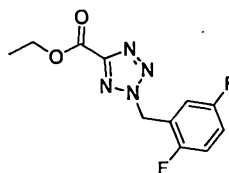
2-苯甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯



【0248】 於2H-四唑-5-羧酸乙酯, 鈉鹽800 mg, 4.85 mmol)之DMF(8 mL)溶液中於rt加入(溴甲基)苯(1.151 mL, 9.69 mmol)。於rt攪拌48 hr後, 將Et₃N(1.013 mL, 7.27 mmol)加到反應混合物中, 然後攪拌至隔夜。加入水後, 以EtOAc萃取反應混合物。將組合的有機溶液以水和鹽水清洗, 以MgSO₄乾燥。過濾和濃縮後, 將殘餘物以Biotage處理(50g的矽膠濾心; 溶離劑: 5%至15% EtOAc, 然後保持15%

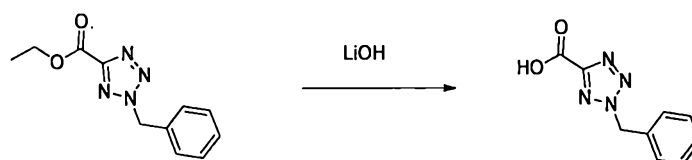
EtOAc/Hex), 得到2-苯甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯(342 mg, 1.473 mmol, 30.4 %產率, 未最適化)為主要產物: MS(m/z)233.1(M+H⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆)d: 7.36 - 7.46(m, 5H), 6.05(s, 2H), 4.40(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33(t, 3H)。得到位置異構物1-苯甲基-1H-四唑-5-羧酸乙酯(87 mg, 0.375 mmol, 7.73 %產率)為次要產物: ¹H NMR(DMSO-d₆)d: 7.29 - 7.43(m, 5H), 5.92(s, 2H), 4.44(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33(t, 3H) (注意: 亦得到一些兩種產物之混合物)。

【0249】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



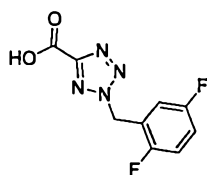
製備70

2-苯甲基-2H-四唑-5-羧酸



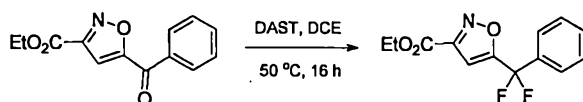
【0250】 於2-苯甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯(338 mg, 1.455 mmol)之THF(3 mL)和水(3.00 mL)溶液中加入LiOH(183 mg, 4.37 mmol)。於rt攪拌1hr後，將反應混合物真空濃縮並將殘餘的水溶液以1N HCl酸化(約pH ~2-3)。有小量的白色固體沉澱出。收集固體後，將水溶液置於排氣罩中，使其緩慢蒸發水分。得到另外的白色固體(依循此步驟二次。注意：一些產物仍偵測到水)。將組合的固體以50 °C真空烘箱乾燥，得到2-苯甲基-2H-四唑-5-羧酸(167.4 mg, 0.820 mmol, 56.3 %產率)為白色固體。MS(m/z)205.0(M+H⁺)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ：14.30(br. s., 1H), 7.33 - 7.49(m, 5H), 6.03(s, 2H)。

【0251】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備71

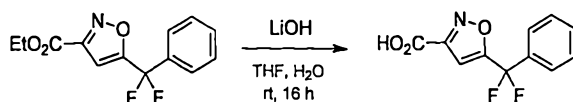
5-(二氟(苯基)甲基)異𪗇唑-3-羧酸乙酯



【0252】 將5-苯甲酰基異𪗇唑-3-羧酸乙酯(630 mg, 2.57 mmol)溶於2 mL的二氯乙烷(DCE)，及然後於0°C逐滴加入DAST(0.944 mL, 7.71 mmol)之2 mL的DCE溶液。將反應混合物維持在50 °C歷時16 h，及然後將混合物濃縮。將生成的棕色殘餘物以Isco Combiflash純化(10 %-30 % EtOAc/己烷；80 g Isco RediSep管柱)。將收集的含產物之溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為黃色油狀物(207 mg, 31 %產率)。¹H NMR(CDCl₃)δ ppm 7.56 - 7.64(m, 2H), 7.45 - 7.56(m, 3H), 6.87(s, 1H), 4.45(q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.41(t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS(m/z)：268(M+H⁺)。

製備72

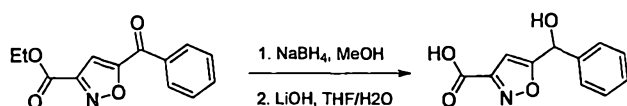
5-(二氟(苯基)甲基)異𪗇唑-3-羧酸



【0253】 將5-(二氟(苯基)甲基)異噁唑-3-羧酸乙酯(207 mg, 0.775 mmol)溶於2 mL的THF，及然後氫氧化鋰單水合物(48.8 mg, 1.162 mmol)。將反應混合物維持在rt歷時16 h。逐滴加入4N HCl/二噁烷將反應混合物中和。然後將混合物過濾並將濾液濃縮成黃色油狀物(185 mg, 100 %產率)。MS(m/z) : 240(M+H⁺)。

製備73

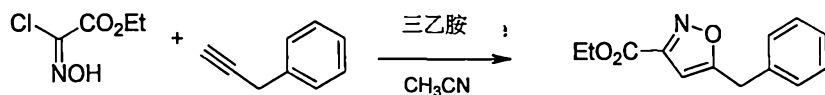
5-(羥基(苯基)甲基)異噁唑-3-羧酸



【0254】 將5-苯甲醯基異噁唑-3-羧酸乙酯(400 mg, 1.631 mmol)溶於5 mL MeOH，及然後於0°C加入NaBH₄(93 mg, 2.447 mmol)。將反應混合物維持在rt歷時16 h。將混合物濃縮，及然後置於sat. NaHCO₃(aq)和DCM間分溶。將有機層濃縮並溶於1 mL THF。將LiOH水溶液(1.2 mL, 50 mg/mL溶液)加到此THF溶液中。將混合物維持在rt歷時16 h。於此混合物中加入HCl溶液(0.8 mL, 4N之二噁烷溶液)。將有機層分離並濃縮成黃色油狀物(190 mg, 53 %產率)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 7.26 - 7.54(m, 6H), 6.50(s, 2H), 5.91(s, 1H); MS(m/z) : 220(M+H⁺)。

製備74

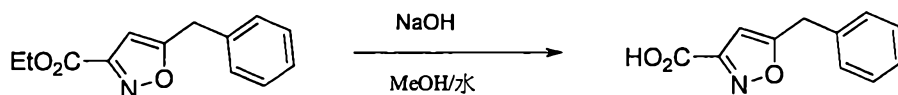
5-苯甲基異噁唑-3-羧酸乙酯



【0255】 將2-氯-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(39.1 g, 258 mmol)分散於丙-2-炔-1-基苯(10 g, 86 mmol)和三乙胺(29.4 mL, 430 mmol)之CH₃CN(300 mL)溶液中。於80°C放置至隔夜後，真空移除溶劑。將粗物質溶於EtOAc(200 mL)並以飽和的碳酸氫鈉溶液(50 mL)、水(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)清洗。將有機層分離並以硫酸鈉乾燥及真空蒸發，得到5-苯甲基異噁唑-3-羧酸乙酯(6 g, 25.9 mmol, 30 %產率)為黃色固體。直接用於下個步驟無進一步純化。MS(m/z) : 232(M+H⁺)。

製備75

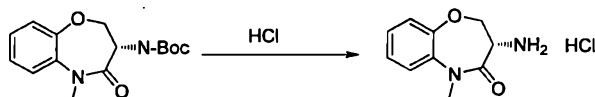
5-苯甲基異𪗇唑-3-羧酸



【0256】 將5-苯甲基異𪗇唑-3-羧酸乙酯溶液(6 g, 25.9 mmol)分散於氫氧化鈉(2.1 mL, 78 mmol)之甲醇(100 mL)和水(10 mL)溶液中。於20°C放置2 h後，真空移除溶劑。將殘餘物以稀HCl(20 mL)酸化及然後以EtOAc(50 mL)萃取。將有機層以水(20 mL)和飽和食鹽水(20 mL)清洗，並以硫酸鈉乾燥。真空蒸發，得到5-苯甲基異𪗇唑-3-羧酸(3.2 g, 15.31 mmol, 59.0 %產率)為黃色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ ppm 14.0(bs, 1H), 7.2 - 7.4(m, 5H), 6.6(s, 1H), 4.2(s, 2H)；MS(m/z)：204(M+H⁺)。

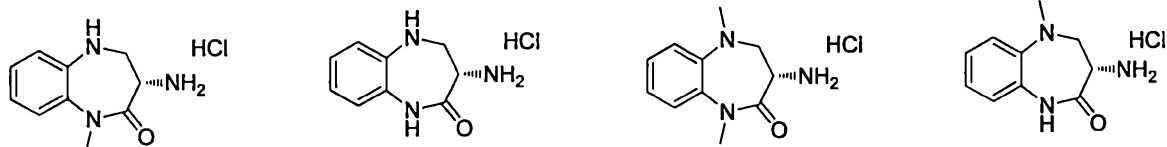
製備76

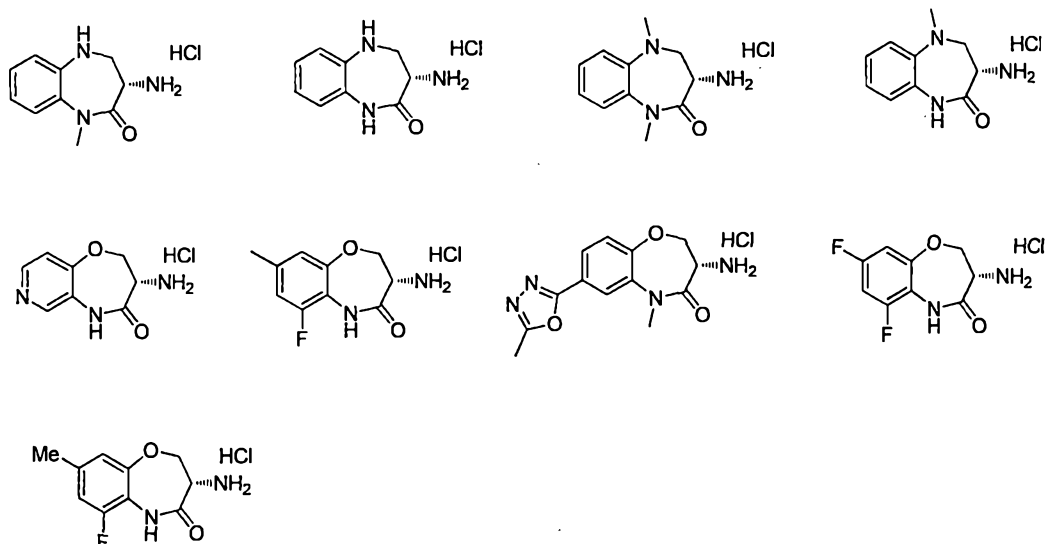
(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮鹽酸鹽



【0257】 於(S)-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(28 g, 96 mmol)之DCM(300 mL)溶液中加入4M HCl(71.8 mL, 287 mmol)並於室溫氮氣下將反應攪拌3 hr。蒸發溶劑至乾，得到粗化合物，將其以乙醚(200 mL)濕磨，過濾並真空乾燥，得到(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮鹽酸鹽(22.2 g, 97 mmol, 101 %產率)為棕色固體。MS(m/z)：193.20(M+H⁺)。

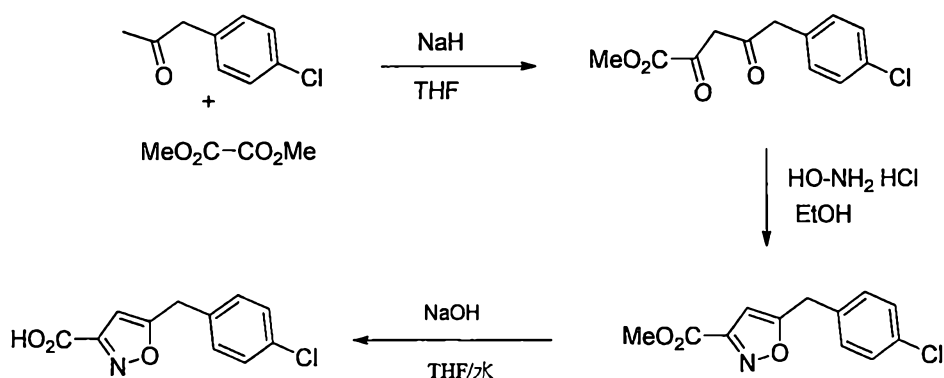
【0258】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。





製備 77

5-(4-氯苯基)異𪗇唑-3-羧酸



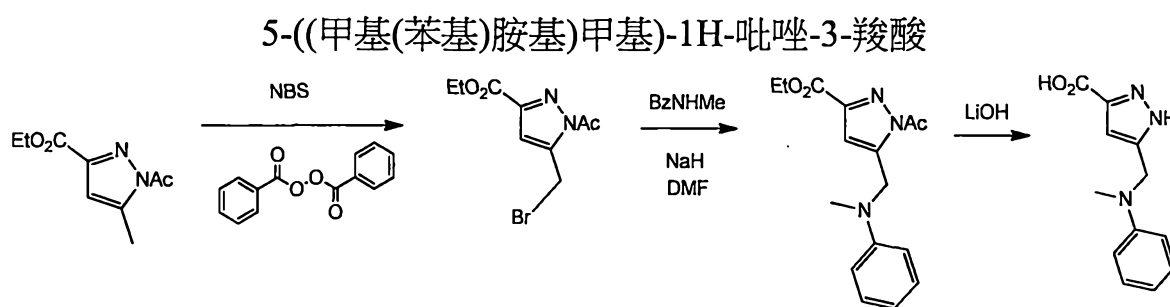
【0259】 於冰浴中之1-(4-氯苯基)丙-2-酮(10 g, 59.3 mmol)的THF(150 mL)溶液中於30分鐘內分次加入NaH(1.423 g, 59.3 mmol)。於室溫加入草酸二甲酯(7.0 g, 59.3 mmol)歷時1小時並將混合物於25°C攪拌2小時。真空移除溶劑並將殘餘物溶於EtOAc，將其以水清洗。分離水層並以EtOAc萃取。將組合的有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾和真空濃縮，得到5-(4-氯苯基)-2,4-二側氧戊酸甲酯(15g, 50.1 mmol, 84 %產率)為油狀物，將其用於下個步驟無進一步純化。MS(m/z)：255/257(M+H⁺)。

【0260】 於5-(4-氯苯基)-2,4-二側氧戊酸甲酯(5 g, 19.63 mmol)之乙醇(80 mL)溶液中加入羥基胺鹽酸鹽(1.364 g, 19.63 mmol)及然後將混合物於78°C攪拌2小時監測。真空移除溶並將殘餘物溶於EtOAc，將其以水清洗。分離水層並以EtOAc萃取。將組合的有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾和真空濃

縮，得到5-(4-氯苯基)異噁唑-3-羧酸甲酯(4.7 g, 16.81 mmol, 86 %產率)為固體，將其用於下個步驟無進一步純化。MS(m/z) : 252/254(M+H⁺)。

【0261】 於冰浴上的5-(4-氯苯基)異噁唑-3-羧酸甲酯(100 mg, 0.397 mmol)之THF(5 mL)溶液中加入NaOH(15.89 mg, 0.397 mmol)之水溶液(5 mL)。將混合物於室溫攪拌2小時。真空移除溶和將殘餘物溶於水。加入1N HCl將水溶液酸化至pH=2-3。過濾收集沉澱的生成固體並真空乾燥，得到純的5-(4-氯苯基)異噁唑-3-羧酸(90 mg, 0.360 mmol, 91 %產率)為白色固體。MS(m/z) : 238/240(M+H⁺)。

製備78



【0262】 於1-乙醯基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(2 g, 10.19 mmol)和NBS(1.996 g, 11.21 mmol)之CCl₄(20 mL)混合物中於室溫加入過氧酞苯甲酸(0.123 g, 0.51 mmol)接著回流5小時。LCMS顯示產物帶有一些起始物殘留。移除所有的溶劑並將殘餘物以快速層析以固體承載純化(以0-30%的乙酸乙酯之己烷溶液溶離)，得到產物。將溶離份組合並移除所有的溶劑，得到粗產物為1-乙醯基-5-(溴甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.6 g, 5.82 mmol, 57.1 %產率)MS(m/z)232 /234(M + H⁺, -乙醯基)。

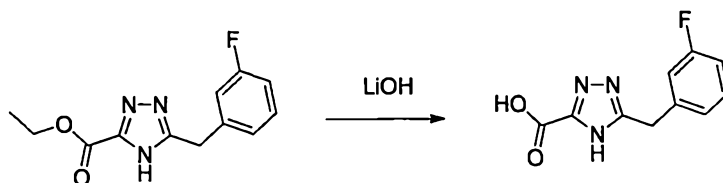
【0263】 於N-甲基苯胺(42.9 mg, 0.4 mmol)之DMF(2 mL)溶液中於20°C加入NaH(21.84 mg, 0.546 mmol)。將反應混合物攪拌5 min。然後加入1-乙醯基-5-(溴甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(100 mg, 0.364 mmol)並將混合物於室溫再攪拌3小時。LCMS顯示反應完全。以水滴將反應進行驟冷並移除溶劑至乾。將粗1-乙醯基-5-((甲基(苯基)胺基)甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(100 mg, 91%)用於水解無進一步純化。MS(m/z)260(M + H⁺ - 乙醯基)。

【0264】 於1-乙醯基-5-((甲基(苯基)胺基)甲基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(110 mg, 0.365 mmol)之THF(2 mL)溶液中加入LiOH(1.825 mL, 3.65 mmol)之水溶液(1.0 mL)。將反應混合物於室溫攪拌16小時及然後加熱至50°C歷時

4 h，於此時LCMS顯示水解完成。冷卻至0°C並加入1N HCl直到pH=2。將生成的固體過濾並真空乾燥。直接使用5-((甲基(苯基)胺基)甲基)-1H-吡唑-3-羧酸(80mg, 95%)無進一步純化。MS(m/z)= 231(M + H⁺)

製備79

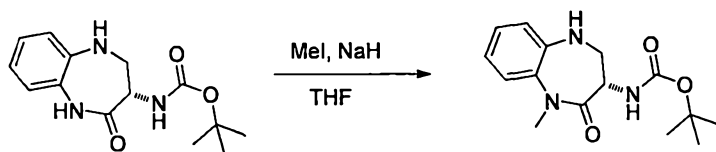
5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸



【0265】 將新鮮製備的LiOH(11.03 mL, 22.07 mmol)於N₂下加到攪拌中室溫之5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(1.1 g, 4.41 mmol)的THF(10 mL)溶液中。然後將反應於rt攪拌5h且LCMS顯示反應完全。將反應濃縮及然後溶於10.0 mL H₂O。逐滴加入2N HCl直到pH= 4。將從反應沉澱的白色固體過濾出並以冷H₂O清洗。於真空下乾燥固體至隔夜，得到標題產物5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸(750 mg, 3.39 mmol, 77 %產率)。MS(m/z)222(M+H⁺)。

製備80

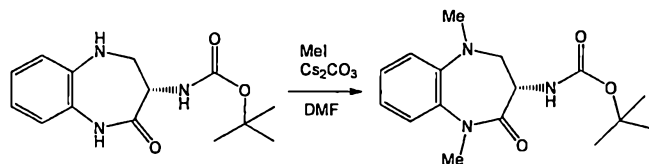
(S)-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0266】 於室溫氮氣下經攪拌的NaH(72.1 mg, 1.803 mmol)之THF(25 mL)懸浮液中於5 min內逐滴加入(S)-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.803 mmol)之THF(10 mL)溶液。將反應混合物於室溫攪拌1小時及然後於2 min內逐滴加入碘甲烷(0.114 mL, 1.821 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌36小時。將反應以水(40 mL)進行驟冷及以EtOAc萃取(3 x 75 mL)。經有機層以無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到粗產物(700 mg)。將其以矽膠管柱使用25-50% EtOAc之己烷溶液純化，得到(S)-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯(340 mg, 1.162 mmol, 64 %產率)為灰白色固體。MS(m/z)192.15([M-BOC]+ H⁺)。

製備81

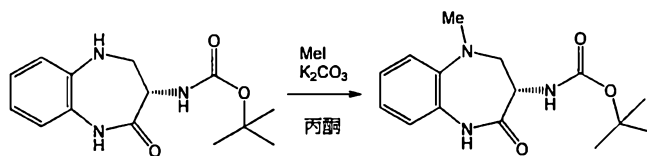
(S)-(1,5-二甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0267】 於(S)-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(167 mg, 0.602 mmol)之DMF(2 mL)溶液中加入Cs₂CO₃(785 mg, 2.409 mmol)接著加入MeI(0.113 mL, 1.807 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。以EtOAc稀釋溶液並以水和鹽水清洗，以Na₂SO₄乾燥和濃縮。將粗物質以管柱純化(10 to 60% EA/己烷)得到(S)-(1,5-二甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(123 mg, 0.403 mmol, 66.9 %產率)。

製備82

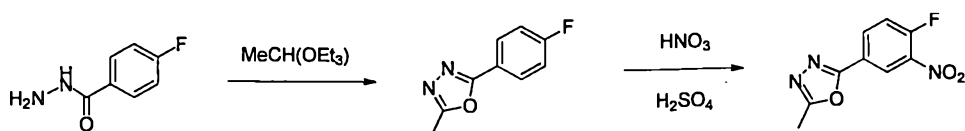
(S)-(1-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯



【0268】 於(S)-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.803 mmol)和碳酸鉀(336 mg, 2.434 mmol)之丙酮(10 mL)懸浮液中加入碘甲烷(1.240 mL, 19.83 mmol)。將反應混合物密封並使用CEM微波操作器加熱至80°C歷時40min。冷卻後，將反應混合物過濾並於減壓下濃縮，得到粗產物(600 mg)。將粗產物以矽膠(100-200網孔)快速層析使用20-40 %乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，得到(S)-(1-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(390 mg, 1.298 mmol, 72.0 %產率)。TLC：30% EtOAc之己烷溶液；R_f：0.35。MS(m/z)290.21(M+H⁺)。

製備83

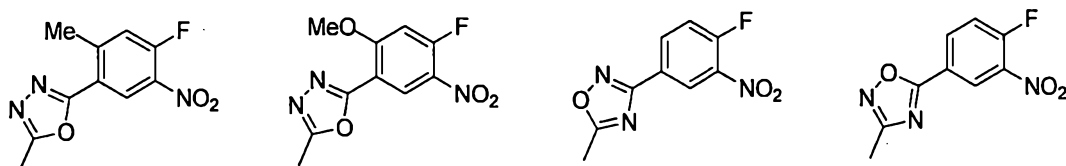
2-(4-氟-3-硝基苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑



【0269】 將4-氟苯甲醯肼(18 g, 117 mmol)之1,1,1-三乙氧基乙烷(85 ml, 467 mmol)之懸浮液於150°C加熱。於150°C回流24 hr後，將反應溶液冷卻至室溫，然後有固體沉澱出。通入氮氣2-3分鐘後，以1-2%乙醚之己烷溶液處理生成的固體。收集和以己烷清洗固體後，接著於50°C真空乾燥，得到2-(4-氟苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(17.80 g, 99 mmol, 85 %產率)為淡棕色固體：MS(m/z)179.0(M+H⁺)；¹H NMR(DMSO-d₆) δ：7.97 - 8.10(m, 2H), 7.38 - 7.51(m, 2H), 2.58(s, 3H)。

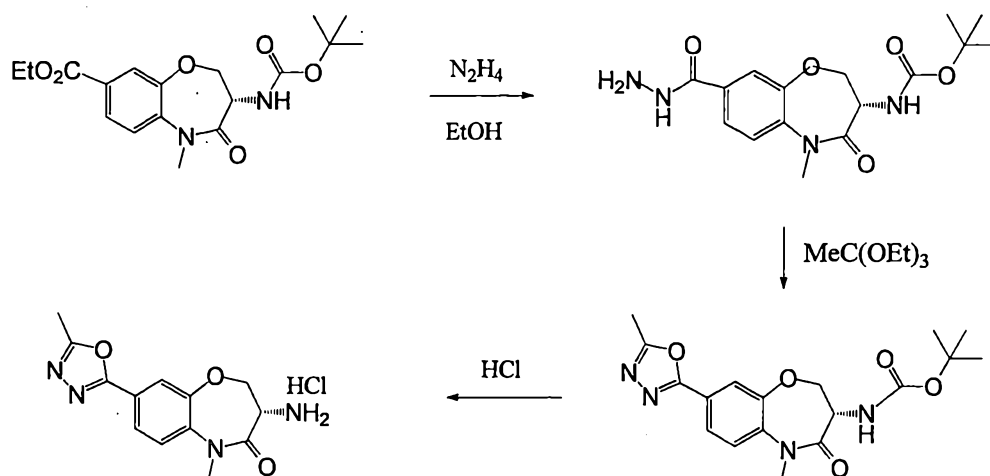
【0270】 於2-(4-氟苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(2 g, 11.23 mmol)之濃(發煙)H₂SO₄(8 ml)懸浮液(部份溶液，接近深紅色)中於0°C加入硝酸(1.394 ml, 28.1 mmol)(溶液顏色變成橙黃色)。於0°C 30 min後，將反應倒入冷水(約300 ml)。以過濾收集所生成的固體並以水清洗。將淡黃褐色固體於50°C真空烘箱中乾燥至隔夜，得到2-(4-氟-3-硝基苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(2.28 g, 10.22 mmol, 91 %產率)；MS(m/z)224.0(M+H⁺)；¹H NMR(DMSO-d₆) δ：8.61(dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.38(ddd, J = 8.8, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 2.62(s, 3H)。

【0271】 下列用於製備標題實例化合物之中間物係使用類似上述之方法所合成。



製備 84

(S)-3-胺基-5-甲基-8-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮,二鹽酸鹽



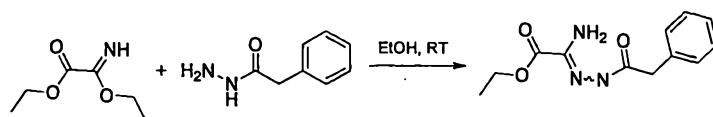
【0272】 將(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-8-羧酸乙酯(0.45 g, 1.235 mmol)和無水肼(0.465 mL, 14.82 mmol)之EtOH(5.0 mL)混合物加熱回流至隔夜。真空移除溶劑然後將生成的殘餘物懸浮於乙醚，過濾並以含5%乙醇之乙醚清洗，得到(S)-(8-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(253.0mg, 58.5 %)；MS(m/z)：351.3(M+H⁺)。

【0273】 將(S)-(8-(肼羰基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(253.0 mg, 0.722 mmol)之1,1,1-三乙氧基乙烷(2896 μ L, 15.89 mmol)之懸浮液於氮氣下加熱至150 $^{\circ}$ C。2h後，將反應混合物冷卻至室溫。一旦冷卻，有固體產物沉澱出並以過濾收集，然後以小量的乙醚清洗，得到(S)-(5-甲基-8-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(165.0 mg, 產率 61 %)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 7.89(dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.78(m, 2H), 7.25(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.42(br. s., 3H), 3.33(br. s., 3H), 2.60(s, 3H), 1.35(s, 9H)；MS(m/z)：375.3(M+H⁺)。

【0274】 於(S)-(5-甲基-8-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(165.0 mg, 0.441 mmol)之DCM(3.0 mL)溶液中加入4M HCl之1,4-二噁烷溶液(1.653 mL, 6.61 mmol)。將混合物於室溫攪拌1h。有固體產物從反應混合物中沉澱出並將其以過濾收集，然後以乙醚清洗，得到(S)-3-胺基-5-甲基-8-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮呋-4(5H)-酮, 雙鹽酸鹽(150.0 mg, 89%)。MS(m/z)：275.1(M+H⁺)。

製備85

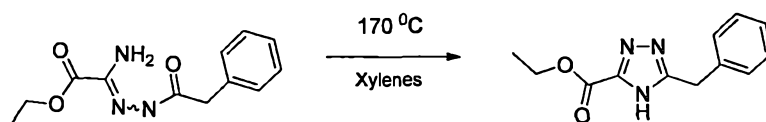
2-胺基-2-(2-(2-苯基乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯



【0275】 於2-苯基乙醯肼(20 g, 133 mmol)之乙醇(75 mL)和乙醚(250 mL)溶液中加入2-乙氧基-2-亞胺乙酸乙酯(20 g, 138 mmol)。於室溫攪拌4小時。10分鐘後沉澱開始形成。將生成的固體過濾出，以乙醚清洗並乾燥，得到2-胺基-2-(2-(2-苯基乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯(27.85 g, 產率 82%)為白色固體，其使用時無進一步純化。MS(m/z)250(M+H⁺)。

製備86

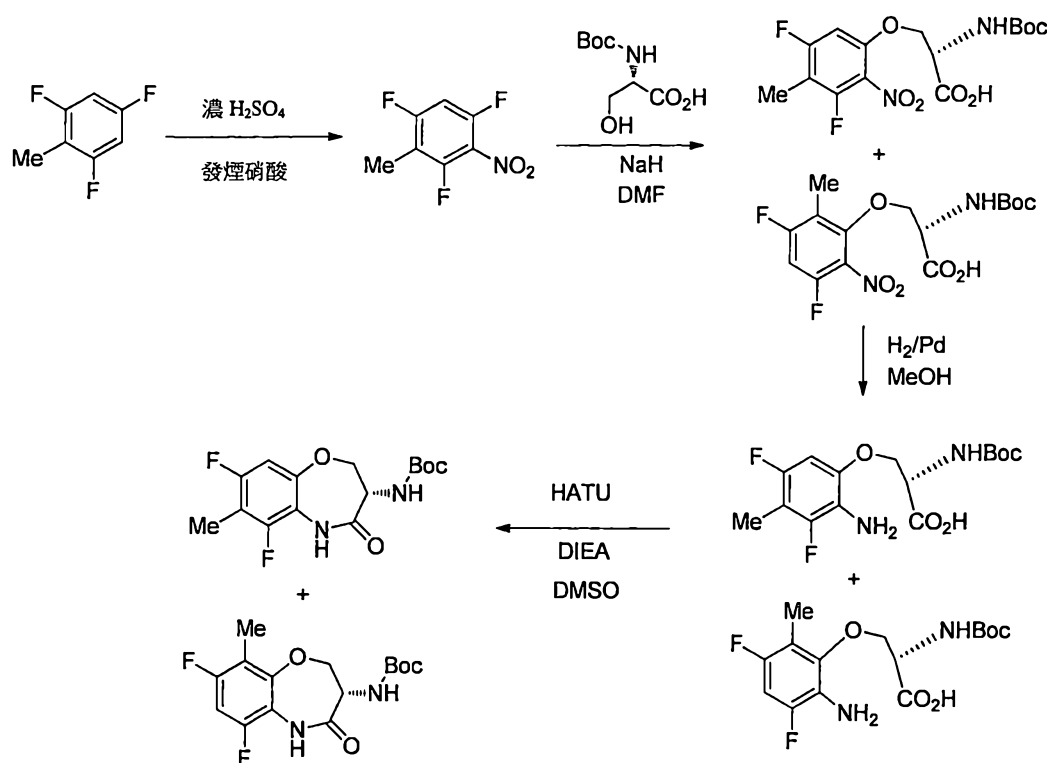
5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯



【0276】 將2-胺基-2-(2-(2-苯基乙醯基)亞肼基)乙酸乙酯(27.85 g, 109 mmol)懸浮於二甲苯(300 mL)中並於170 °C以迪恩-斯塔克分離器(Dean-Stark trap)加熱24小時。起初有非常濃稠的混合物形成，其在反應進行中逐漸變成淡黃色及均相。將反應冷卻至室溫並有固體沉澱出。加入乙醚並將反應混合物於冰/水浴中攪拌15分鐘。將固體過濾出，以乙醚和己烷沖洗並乾燥，得到5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(24.67 g, 95%產率)為白色固體，時使用時無進一步純化。MS(m/z)232(M+H⁺)。

製備87

(S)-(6,8-二氟-7-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)胺甲酸第三丁酯



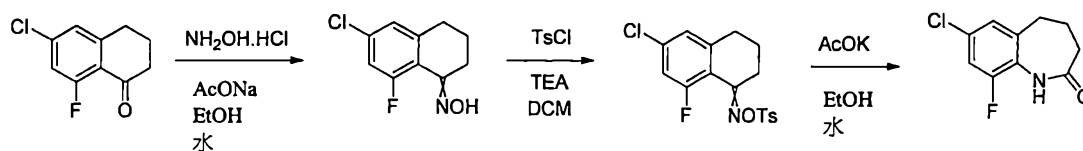
【0277】 於-10°C經攪拌的1,3,5-三氟-2-甲基苯(6.0 g, 41.1 mmol)之硫酸(46.0 ml, 862 mmol)溶液中於10 min內逐滴加入硝酸(1.835 ml, 41.1 mmol)於硫酸(15.32 ml, 287 mmol)中之混合物。將反應混合物於-10至15°C攪拌1.5 hr，於此時TLC顯示起始物耗盡。將反應混合物倒在冰-水上(500 mL)，以DCM萃取(250 mL)，並以水清洗有機層，以無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到1,3,5-三氟-2-甲基-4-硝基苯(6.9 g, 31.3 mmol, 76 %產率)為黃色液體。TLC：20% EtOAc之己烷溶液；R_f：0.65。GCMS(m/z)191(M⁺)。

【0278】 於0°C氮氣下經攪拌的1,3,5-三氟-2-甲基-4-硝基苯(6.9 g, 36.1 mmol)和NaH(2.89 g, 72.2 mmol)之DMF(70 mL)溶液中於5 min內逐滴加入(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-羥基丙酸(7.41 g, 36.1 mmol)之DMF(70 mL)溶液。將反應混合物於0-25 °C攪拌3 hr，於此時TLC顯示起始物耗盡。然後加入0.5M HCl(250 mL)，並以EtOAc萃取水層(500 mL)。以水(100 mL x 2)清洗有機層，接著以鹽水(100 mL)清洗。將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到粗的(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3,5-二氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)丙酸和(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3,5-二氟-4-甲基-2-硝基苯氧基)丙酸(1:1混合物)(12 g, 32 mmol, 89 %產率)為黃色膠狀物。將此粗化合物進行下個步驟。TLC：10%MeOH之DCM溶液；R_f：0.3。MS(m/z)375(M-H⁺)。

【0279】 於室溫氮氣下經攪拌的(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3,5-二氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)丙酸化合物和(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3,5-二氟-4-甲基-2-硝基苯氧基)丙酸(1:1)(12 g, 32 mmol)之甲醇(250 mL)溶液中於5 min內分次加入碳上鈾(2.55 g, 2.392 mmol)。將內容物於氮氣下以60 PSI壓力於25°C攪拌3 hr，於此時TLC顯示起始物耗盡。將反應混合物經由矽藻土墊過濾，以過量的甲醇清洗(300 mL)並濃縮，得到粗(S)-3-(2-胺基-3,5-二氟-4-甲基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸化合物和(S)-3-(2-胺基-3,5-二氟-6-甲基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(1:1混合物)(9 g, 92%回收率)。TLC：10% MeOH之DCM溶液；Rf：0.4。將此化合物用於下個步驟無進一步純化。

【0280】 於20°C氮氣下經攪拌的(S)-3-(2-胺基-3,5-二氟-4-甲基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸化合物和(S)-3-(2-胺基-3,5-二氟-6-甲基苯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(1:1)(9 g, 26.0 mmol)及DIEA(6.81 mL, 39.0 mmol)之DMSO(90 mL)溶液中於5 min內分次加入HATU(9.88 g, 26.0 mmol)。將反應混合物於25 °C攪拌20 h，於此時TLC顯示起始物耗盡。以水(500 mL)將反應進行驟冷，以EtOAc(300 mL)萃取並將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮得到粗產物。將其以製備式HPLC純化，得到(S)-(6,8-二氟-7-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯和(S)-(6,8-二氟-9-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(1.98 g, 23%)之位置異構物混合物為淡棕色固體。以對掌HPLC分離所欲的位置異構物(管柱：Chiralpak-IC(250*30*5.0μ)，移動相：正己烷:IPA(80:20)，流速：30 ml/min)立體異構物之混合物(2.57 g, 7.8 mmol)，得到(S)-(6,8-二氟-7-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(710 mg, 27%回收率)為灰白色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ：9.8(s, 1H), 7.15(m, 1H), 6.95(m, 1H), 4.35(m, 3H), 3.15(s, 3H), 1.35(s, 9H)。MS(m/z)329(M+H⁺)。製備88

7-氯-9-氟-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮



【0281】 於室溫氮氣下經攪拌的6-氯-8-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(3.2 g, 16.11 mmol)之乙醇(32 mL)和水(16 mL)溶液中一次加入乙酸鈉(2.64 g, 32.2 mmol)和羥基胺鹽酸鹽(2.239 g, 32.2 mmol)。將反應混合物於100°C攪拌1h。以TLC使用20%乙酸乙酯之己烷溶液作為移動相(二次溶離)監測反應。一旦反應完成，將反應混合物蒸發至乾並加入25mL的水。將懸浮液攪拌5 min 並過濾，以水(10 mL)、己烷(10 mL)清洗及真空乾燥，得到6-氯-8-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮肟(3.35g, 15.68 mmol, 97 %產率)為淡棕色固體，1:1之順式和反式立體異構物之混合物。MS(m/z)214/216(M+H⁺)。

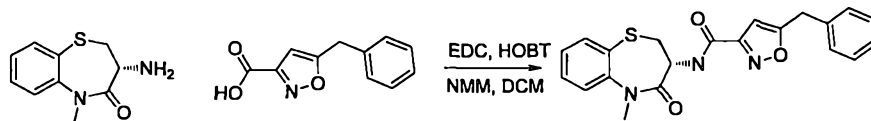
【0282】 於5°C氮氣下經攪拌的6-氯-8-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮肟(3.2 g, 14.98 mmol)和TEA(6.26 mL, 44.9 mmol)之DCM(90 mL)溶液中於5 min內分次加入甲苯磺酰氯(8.57 g, 44.9 mmol)。將反應混合物於rt攪拌18 hr。反應完全後(以TLC監測, 20%乙酸乙酯之己烷溶液)，將反應混合物以水稀釋，以DCM(2 x 90 mL)萃取。將有機層分離及以水清洗(2 x 50mL)，並將組合的有機層以鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發，得到粗產物。將粗產物加到矽膠管柱並以己烷/EtOAc溶離。收集產物溶離份：由5-6% EtOAc溶離液減壓下濃縮，得到6-氯-8-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮O-甲苯磺酰肟(3.0g, 6.61 mmol, 44.1 %產率)為淡棕色固體，4:1未指定順式和反式立體異構物之混合物。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 7.95(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.0(m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.65(m, 2H), 1.8(m, 2H); MS(m/z)368/370(M+H⁺)。

【0283】 於6-氯-8-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮O-甲苯磺酰肟(3g, 8.16 mmol)之乙醇(150 mL)和水(80 mL)溶液中加入乙酸鉀(17.61 g, 179 mmol)並將反應於100°C攪拌16h。反應完全後(以TLC, 30%乙酸乙酯之己烷溶液監測反應)，將反應混合物於減壓下蒸發以移除乙醇，將剩餘的水層進一步以水(5mL)稀釋於5°C冷卻30min。將形成的固體沉澱過濾出，以冷水、己烷清洗並真空乾燥，得到7-氯-9-氟-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮吡-2(3H)-酮(1g, 4.16 mmol, 51.0 %產率)為棕色固體。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 9.43(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.22(s, 1H), 2.75(m, 2H), 2.15(m, 4H); MS(m/z)213/215(M+H⁺)。

實例1

方法A

(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



【0284】 於5-苯甲基異噁唑-3-羧酸(208 mg, 0.919 mmol)之DCM(30 mL)溶液中加入N1-((乙基亞胺基)仲甲基)-N3,N3-二甲基丙-1,3-二胺鹽酸鹽(129 mg, 0.674 mmol)和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(103 mg, 0.674 mmol)，然後加入4-甲基嗎福啉(0.202 mL, 1.839 mmol)。於rt攪拌5min，然後加入(R)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]硫氮吡-4(5H)-酮,鹽酸鹽(150 mg, 0.613 mmol)。將反應混合物於25 °C攪拌5h。LCMS顯示產物且反應完全。移除所有的DCM並加入200 mL的EtOAc及以水、0.1N HCl aq, NaHCO₃ aq和鹽水清洗混合物。將有機層以Na₂SO₄乾燥並於減壓下濃縮，得到粗產物。ISCO純化(以0-50%的EtOAc之己烷溶液溶離)，得到標題化合物為(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺。將殘餘物以乙醚和己烷濕磨。將生成的固體過濾並以己烷沖洗及收集(200 mg, 83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.96(d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.67(d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.59(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.19(m, 6 H), 6.52(s, 1 H), 4.62 - 4.43(m, 1 H), 4.21(s, 2 H), 3.52(dd, *J* = 6.8, 11.4 Hz, 1 H), 3.71-3.44(m, 1 H), 3.30(s, 3 H)。MS(*m/z*)394(M+H⁺)。

實例 2

方法B

(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-1,1-二氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



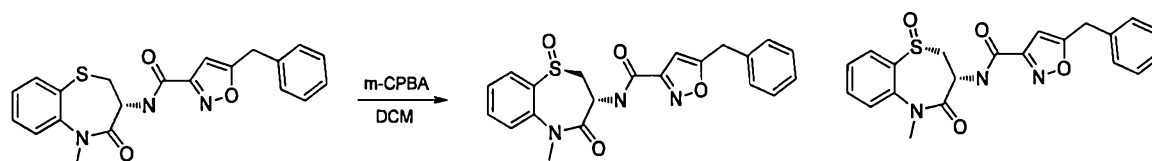
【0285】 於(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(69 mg, 0.175 mmol)之DCM(15 mL)溶液中於0°C加入3-氯過氧苯甲酸(101 mg, 0.438 mmol)。將反應混合物於0°C攪拌1 hr

並升溫至rt，然後於rt攪拌12 hr。將反應以冷的1N aq. NaOH溶液進行驟冷。以DCM萃取後，將組合的有機溶液以2.5% aq. Na₂S₂O₃溶液和鹽水清洗。以Na₂SO₄乾燥，過濾和濃縮後，將殘餘物進行管柱層析(ISCO 40g, 溶離劑：5%至50% EtOAc/Hex)，得到(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-1,1-二氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(60 mg, 0.141 mmol, 80 %產率)為膠狀物。以DCM和己烷濕磨，得到白色固體。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.14(d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.06 - 7.90(m, 2 H), 7.81(d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.64(t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.19(m, 5 H), 6.52(s, 1 H), 5.76(s, 1 H), 4.72(dt, *J* = 7.5, 11.2 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H), 4.14 - 3.95(m, 2 H), 3.29(s, 3 H)。
MS(*m/z*)426(*M*+H⁺)。

實例3和4

方法C

5-苯甲基-N-((1*S*,3*R*)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺和5-苯甲基-N-((1*R*,3*R*)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



【0286】 於(R)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(75 mg, 0.191 mmol)之DCM(15 mL)溶液中於0°C加入3-氯過氧苯甲酸(54.8 mg, 0.238 mmol)。將反應混合物於0°C攪拌1 hr並升溫至rt，然後於rt攪拌12 hr。將反應以冷的1N aq. NaOH溶液進行驟冷。以DCM萃取後，將組合的有機溶液以2.5% aq. Na₂S₂O₃溶液和鹽水清洗。以Na₂SO₄乾燥，過濾和濃縮後，將殘餘物進行管柱層析(ISCO 40g, 溶離劑：0%至40% EtOAc/Hex)，得到2種異構物為5-苯甲基-N-((1*R*,3*R*)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(64 mg, 0.156 mmol, 82 %產率)和5-苯甲基-N-((1*S*,3*R*)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(14 mg, 0.034 mmol,

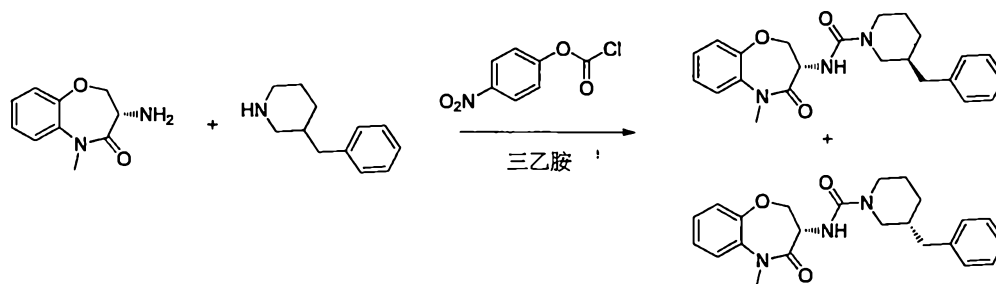
17.94 %產率)。5-苯甲基-N-((1S,3R)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異喹啉-3-甲醯胺。MS(m/z)410(M+H⁺)。1H

NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ = 9.06(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.75(m, 1 H), 7.73 - 7.63(m, 2 H), 7.55 - 7.44(m, 1 H), 7.42 - 7.20(m, 4 H), 6.54(s, 1 H), 5.76(s, 1 H), 4.73(dt, J = 7.6, 11.1 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H), 3.83(dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 1 H), 3.53(dd, J = 11.1, 14.4 Hz, 1 H), 3.25(s, 3 H)。5-苯甲基-N-((1R,3R)-5-甲基-1-氧化-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮吡-3-基)異喹啉-3-甲醯胺。MS(m/z)410(M+H⁺)。1H NMR(DMSO-d₆)8.89 - 9.19(m, 1H), 7.56 - 7.86(m, 4H), 7.22 - 7.48(m, 5H), 6.51(s, 1H), 4.45 - 4.65(m, 2H), 4.13 - 4.35(m, 3H), 3.30(s, 3H).

實例5

方法D

3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)哌啶-1-甲醯胺



【0287】 於(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮, 鹽酸鹽(100 mg, 0.437 mmol)和Et₃N(0.152 ml, 1.093 mmol)之THF(4 ml)懸浮液中於0°C加入4-硝基苯基氯甲酸酯(97 mg, 0.481 mmol)。45 min後, 加入3-苯甲基哌啶(0.085 ml, 0.481 mmol)和Et₃N(0.091 ml, 0.656 mmol)並升溫至rt。於rt. 2 hr後, 將反應混合物濃縮, 然後以MeOH-DMSO(2 mL, 1:1)稀釋。經由帶有0.2 μm PTFE膜之Acrodisc CR 25 mm注射過濾器過濾後, 將溶液以HPLC純化(Waters, 管柱: Waters Sunfire 30x150mm, 溶離劑: 乙腈:水TFA 50-100%, 流速: 50 ml/min), 得到3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)哌啶-1-甲醯胺(52.2 mg, 0.123 mmol, 28.2 %產率,

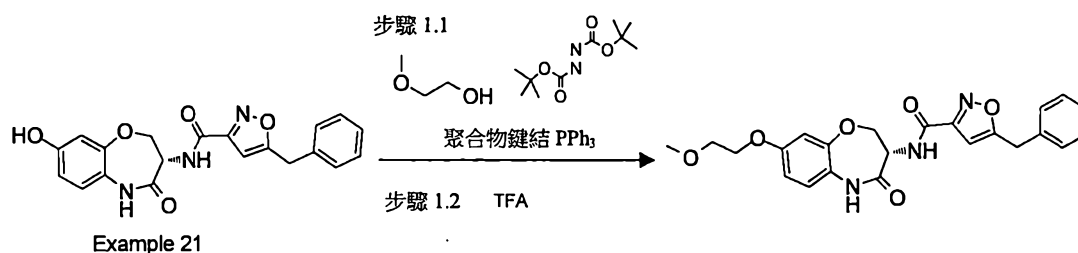
未最適化)為非對映異構物之混合物。MS(m/z)393.9(M+H⁺)。使用對掌性管柱分離後(Chiralpak IA-H, 溶離劑: 共溶劑: IPA, %共溶劑: 30%等張, 流速 = 4

mL/min), 得到二種未指定C-3哌啶絕對立體化學之非對映異構物。異構物A(9.9 mg): ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.14-7.36(m, 9H), 5.50(d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.86(dt, J = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 4.63(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 4.16(dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 3.87(dt, J = 13.1, 1.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.81(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.88(ddd, J = 12.9, 11.4, 3.2 Hz, 1H), 2.52 - 2.69(m, 2H), 2.45(dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.81(m, 3H), 1.36 - 1.46(m, 1H), 1.06 - 1.18(m, 1H)。MS(m/z)393.9(M+H⁺)。異構物B(13.9 mg): ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.09 - 7.73(m, 9H), 5.51(br. s., 1H), 4.79 - 4.92(m, 1H), 4.59 - 4.70(m, 1H), 4.10 - 4.20(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.42(s, 3H), 2.77 - 2.93(m, 1H), 2.40 - 2.67(m, 3H), 1.63 - 1.81(m, 3H), 1.38 - 1.49(m, 1H), 1.06 - 1.20(m, 1H)。MS(m/z)393.9(M+H⁺)。

實例6

方法E

(S)-5-苯甲基-N-(8-(2-甲氧基乙氧基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-3-基)異噁唑-3-甲醯胺

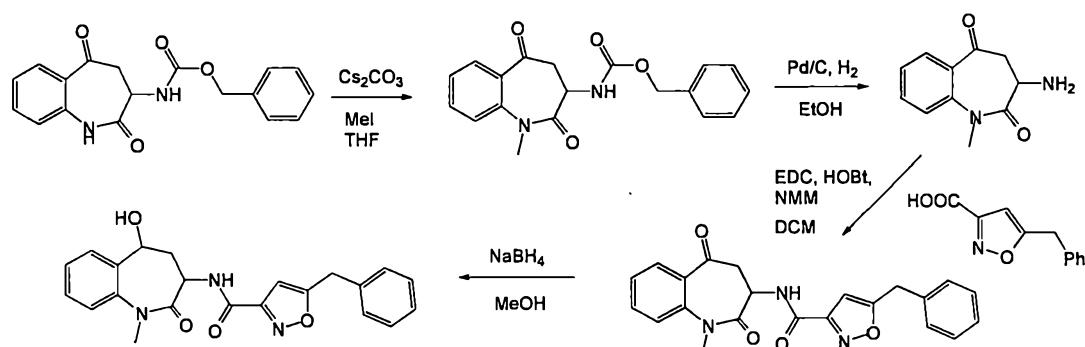


【0288】 將聚合物鍵結 PPh₃(1.6 mmol/g 承載, 2.5 eq, 268 mg)、(S)-5-苯甲基-N-(8-羥基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(65 mg, 0.171 mmol)和 2-甲氧基乙醇(0.027 mL, 0.343 mmol)於 THF(3 mL)中混合。接著加入疊氮二羧酸二第三丁酯(79 mg, 0.343 mmol)並將混合物於 rt 攪拌 20 小時。加入 TFA(0.066 mL, 0.857 mmol)並將混合物攪拌 1 小時。將反應經由矽藻土過濾, 以 10% MeOH/DCM 沖洗並濃縮。將粗物質置於 DCM 和 satd. NaHCO₃ 間分溶並進行分層。將有機層濃縮及以快速層

析 Biotage 純化(4 g 矽膠管柱; 0.5-3% MeOH/DCM(加上 NH_4OH), 15 min.) , 得到 37 mg 白色泡沫 48%產率。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.92(s, 1H), 8.77(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.40(m, 5H), 7.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.79(m, 2H), 6.57(s, 1H), 4.80(dt, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 4.50(t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 4.01 - 4.13(m, 2H), 3.60 - 3.68(m, 2H), 3.30(s, 3H); MS(m/z)438.3($\text{M}+\text{H}^+$).

實例7

5-苯甲基-N-(1-羥基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



【0289】 將(2,5-二側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸苯甲基酯(400 mg, 1.233 mmol)溶於10 mL的THF, 及然後加入 Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.08 mmol), 接著加入碘甲烷(0.116 mL, 1.850 mmol)。將反應混合物維持在室溫歷時16小時。然後將混合物過濾。將濾液濃縮, 及然後以Isco Combiflash 純化(15 %-80 % EtOAc/己烷; 40 g Isco RediSep管柱)。將含產物的溶離份組合並濃縮, 得到(1-甲基-2,5-二氧化-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸苯甲基酯為黃色油狀物(290 mg, 70 %產率)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm 7.53 - 7.72(m, 2H), 7.26 - 7.44(m, 6H), 7.21(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.14(d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.02 - 5.18(m, 2H), 4.95(ddd, J = 12.6, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.33(dd, 1H), 2.94(dd, J = 19.3, 12.8 Hz, 1H); MS(m/z): 339($\text{M}+\text{H}^+$).

【0290】 將苯甲基(1-甲基-2,5-二氧化-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸苯甲基酯(290 mg, 0.857 mmol)溶於乙醇(20 mL)。加入碳上鈀(10wt %承載, 91 mg, 0.857 mmol)。將反應混合物於氫氣球下維持在室溫歷時3 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮成黃色油狀物, 然後其因放置於高真空下16 h轉變為白色固體, 得到3-胺基-1-甲基-3,4-二氫-1H-苯并[b]氮呋

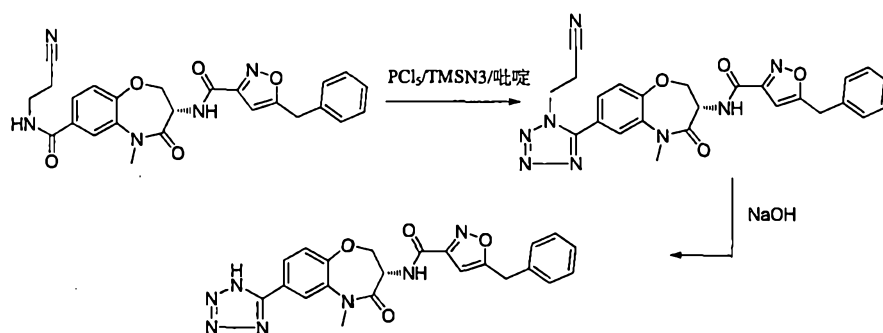
-2,5-二酮(158 mg, 90 %產率)。¹H NMR(MeOH-d₄)δ ppm 7.60 - 7.88(m, 2H), 7.23 - 7.59(m, 2H), 4.50 - 4.72(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.11 - 3.38(m, 1H), 2.08 - 2.31(m, 1H); MS(m/z): 205(M+H⁺).

【0291】 將5-苯甲基異喹啉-3-羧酸(29.8 mg, 0.147 mmol)溶於DCM(2 mL), 及然後加入N-羥基苯并三唑(24.75 mg, 0.162 mmol)和EDC(31.0 mg, 0.162 mmol)。將混合物維持在室溫歷時10min。然後加入N-甲基嗎福啉(0.057 mL, 0.514 mmol)和3-胺基-5-甲基-2,3-二氫-1H-苯并[b]氮呋-1,4(5H)-二酮(30 mg, 0.147 mmol)。將反應混合物維持在室溫歷時16 h。然後將混合物濃縮並將殘餘物以Isco Combiflash純化(10%-50% EtOAc/己烷; 24 g Isco RediSep管柱)。將含產物的溶離份組合並濃縮, 得到5-苯甲基-N-(5-甲基-1,4-二氧化-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異喹啉-3-甲醯胺為澄清油狀物, 其因放置於高真空下16 h轉變為白色固體(42 mg, 73 %產率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 3.00(dd, J=19.33, 12.76 Hz, 1 H)3.39 - 3.48(m, 4 H)4.13(s, 2 H)5.26(ddd, J=12.76, 6.44, 3.79 Hz, 1 H)6.35(s, 1 H)7.19 - 7.43(m, 7 H)7.55 - 7.72(m, 2 H)7.99(d, J=6.57 Hz, 1 H); MS(m/z): 390(M+H⁺).

【0292】 將5-苯甲基-N-(5-甲基-1,4-二氧化-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異喹啉-3-甲醯胺(20 mg, 0.051 mmol)溶於2mL的MeOH, 及然後於rt加入NaBH₄(2.91 mg, 0.077 mmol)。將混合物維持在rt歷時16 h。然後將混合物濃縮並置於sat. NaHCO₃(aq)和DCM間分溶。將有機層濃縮並將殘餘物以Isco Combiflash純化(1 %-10 % MeOH/CH₂Cl₂, 10% NEt₃之MeOH溶液; 4 g RediSep管柱)。將所收集含產物的溶離份組合並濃縮, 得到5-苯甲基-N-(1-羥基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異喹啉-3-甲醯胺為澄清油狀物(14 mg, 70 %產率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 2.34(d, J=4.55 Hz, 1 H)2.44(ddd, J=12.13, 10.86, 7.58 Hz, 1 H)2.67(td, J=11.68, 8.21 Hz, 1 H)3.43(s, 3 H)4.12(s, 2 H)4.51(dt, J=10.48, 7.89 Hz, 1 H)5.06(t, J=3.66 Hz, 1 H)6.32(s, 1 H)7.13 - 7.45(m, 8 H)7.67(dd, J=6.69, 2.15 Hz, 1 H)7.81(d, J=7.07 Hz, 1 H); MS(m/z): 392(M+H⁺).

實例8

(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-7-(1H-四唑-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異喹啉-3-甲醯胺

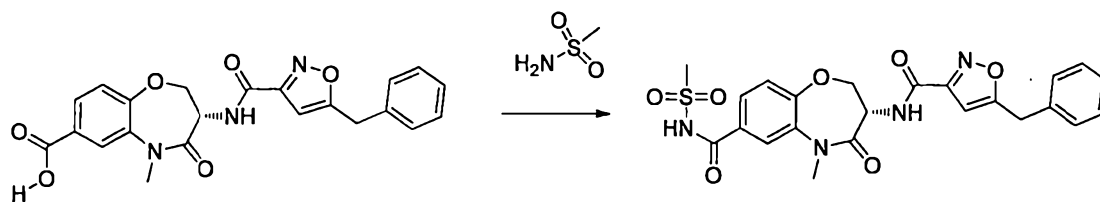


【0293】 步驟1：(S)-5-苯甲基-N-(7-(1-(2-氰基乙基)-1H-四唑-5-基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺。於(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-N-(2-氰基乙基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-7-甲醯胺(69.0 mg, 0.146 mmol)和吡啶(0.071 mL, 0.874 mmol)之DCM(2.0 mL)溶液中加入五氯化磷(45.5 mg, 0.219 mmol)。將反應混合物加熱回流3.0 hr然後另再加入0.25 eq PCl_5 。將反應混合物冷卻至rt然後加入 TMSN_3 (0.110 mL, 0.831 mmol)並將反應混合物於rt攪拌至隔夜。於20 h, 另再加入4.0 eq. of TMS-N_3 和3.0 eq. 吡啶至反應混合物中。小心地將反應混合物以數滴sat. aq. NaHCO_3 進行驟冷, 接著5 min後以過量的 NaHCO_3 進行驟冷。將混合物攪拌15 min。將有機層分離並以10 % aq檸檬酸和鹽水清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾和真空濃縮。將殘餘物以FCC純化(EtOAc-Hex : 50 -70 %)。MS(m/z)499.3($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0294】 步驟2：(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-7-(1H-四唑-5-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺。於(S)-5-苯甲基-N-(7-(1-(2-氰基乙基)-1H-四唑-5-基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺(42.0 mg, 0.084 mmol)之THF(2.0 mL)溶液中加入2.0 M NaOH(0.051 mL, 0.101 mmol)。將反應混合物攪拌2h然後以冷的1N HCl進行驟冷並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾然後真空濃縮。使用所得到的固體產物無進一步純化(36.0 mg, 96%)。 ^1H NMR(DMSO-d_6) δ : 8.92(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94(dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.39(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.87 - 4.96(m, 1H), 4.67(dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.39(s, 3H)。MS(m/z)446.3($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例9

(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-N-(甲基磺醯基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮吡-7-甲醯胺

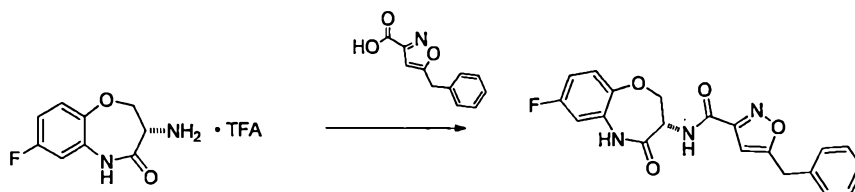


【0295】 於(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸(60.0 mg, 0.142 mmol)之DCM(2.0 mL)懸浮液中於1 min內逐滴加入1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(22.83 mg, 0.171 mmol)之DCM(0.10 mL)溶液。將反應混合物於rt攪拌1h並變成均相溶液。將此混合物逐滴加到甲磺醯胺(54.2 mg, 0.570 mmol)、TEA(0.079 mL, 0.570 mmol)和DMAP(1.044 mg, 8.54 μ mol)溶於1.0 mL DCM之混合物中並於rt持續攪拌2h。將反應混合物以EtOAc稀釋，然後以10% aq檸檬酸、水和鹽水清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾然後真空濃縮。將殘餘物以FCC純化[MeOH-DCM : 0-4.0 %]得到所欲產物(26.0 mg, 36.6%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 8.82(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 6H), 7.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.84(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.59(dd, J = 11.7, 10.0 Hz, 1H), 4.42(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.32(br. s., 3H), 2.95(s, 3H)。MS(m/z)499.1($M+\text{H}^+$)。

實例10

方法F

(S)-5-苯甲基-N-(7-氟-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺



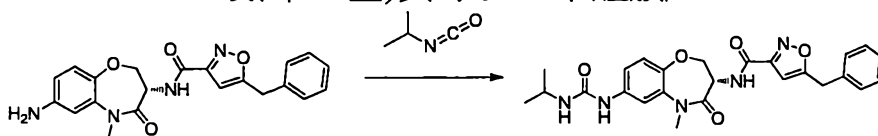
【0296】 於5-苯甲基異噁唑-3-羧酸(79 mg, 0.390 mmol)和DIEA(0.186 mL, 1.064 mmol)之DMSO(1 mL)溶液中一次加入HATU(135 mg, 0.355 mmol)。於rt攪拌5 min後，逐滴加入(S)-3-胺基-7-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮,三氟乙酸鹽(110.0 mg, 0.355 mmol)之DMSO(1 mL)溶液至混

合物中。將混合物於rt攪拌2 h。LCMS分析顯示仍有起始物。加入另量的 DIEA(0.20 mL)和HATU(0.11 g)並將混合物於rt攪拌2 h。將反應混合物以 EtOAc稀釋然後以水(3x)、NH₄Cl和鹽水清洗。將溶液以Na₂SO₄乾燥和真空濃縮後，將殘餘物以FCC純化 [EtOAc/Hex:25-60%]得到所欲產物(50 mg, 37%)。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 10.21(s, 1H), 8.88(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.40(m, 5H), 7.17(dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 6.92 - 7.00(m, 2H), 6.55 - 6.59(m, 1H), 4.83(dt, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.53(m, 2H), 4.23(s, 2H)。 MS(m/z)382.9(M+H⁺)。

實例11

方法G

(S)-5-苯甲基-N-(7-(3-異丙基脲基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺

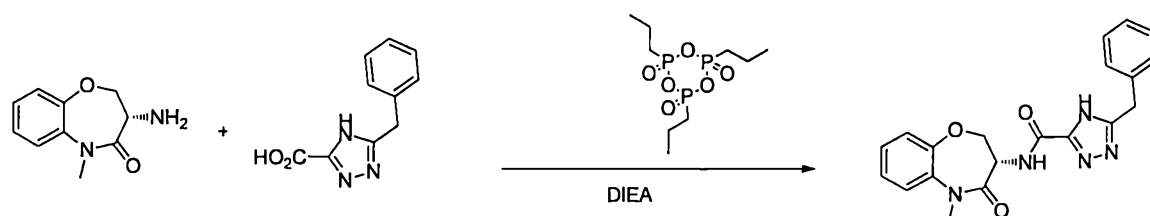


【0297】 於(S)-N-(7-胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺(50.0 mg, 0.112 mmol)之 DMF(0.50 mL)溶液中於 0°C 加入 2-異氰酸丙酯(0.023 mL, 0.235 mmol)。2 d 後，另再加入 2-異氰酸丙酯(0.023 mL, 0.235 mmol)並持續反應。將反應混合物以 EtOAc 稀釋然後連續以 sat. NH₄Cl、水和鹽水清洗。將有機層以 Na₂SO₄乾燥，過濾然後真空濃縮。將殘餘物以 FCC 純化[EtOAc/Hex-45 -80 %]。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 8.83(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 7.57(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 5H), 7.12 - 7.16(m, 1H), 7.05 - 7.09(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.06(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83(dt, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.53(m, 1H), 4.33(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.71 - 3.81(m, 1H), 3.26(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.09(s, 3H)。 MS(m/z)478.2(M+H⁺)。

實例12

方法H

(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



【0298】 將(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮, 鹽酸鹽(4.00 g, 16.97 mmol)、5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸, 鹽酸鹽(4.97 g, 18.66 mmol)和DIEA(10.37 mL, 59.4 mmol)於異丙醇(150 mL)中之混合物劇烈攪拌10分鐘及然後加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)(50%wt.溶於EtOAc)(15.15 mL, 25.5 mmol)。將混合物於rt攪拌10分鐘及然後以水驟冷並濃縮以移除異丙醇。將生成的粗物質溶於EtOAc並以1M HCl、satd. NaHCO₃和鹽水清洗。將有機層濃縮並以管柱層析純化(220 g矽膠管柱；20-90% EtOAc/己烷, 15 min.；90%, 15 min.)，得到標題化合物為淡橙色泡沫(5.37 g, 83%)。¹H NMR(MeOH-d₄)δ：7.40 - 7.45(m, 1H), 7.21 - 7.35(m, 8H), 5.01(dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.60(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.41(s, 3H)；MS(m/z)378.3(M+H⁺)。替代的製備：

【0299】 於(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮鹽酸鹽(100 g, 437 mmol)、5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸鹽酸鹽(110 g, 459 mmol)之DCM(2.5 L)溶液中於15°C加入DIPEA(0.267 L, 1531 mmol)。將反應混合物攪拌10 min.並於15°C緩慢地加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物≥50 wt.%溶於乙酸乙酯(0.390 L, 656 mmol)。於rt攪拌60 mins後LCMS顯示反應完全，於此時以水驟冷，置於DCM間分溶並以0.5N HCl aq(2 L)、飽和NaHCO₃水溶液(2 L)、鹽水(2 L)和水(2 L)清洗。將有機層分離並加入活性碳(100 g)和硫酸鈉(200 g)。將深色溶液震盪1 h之後過濾。然後將濾液於減壓下濃縮，得到產物為黃褐色泡沫(120 g)。將產物於50 °C高真空下乾燥16 h。¹H NMR顯示4-5% wt之乙酸乙酯存在。將樣本溶於EtOH(650 ml)並攪拌30 mins，之後使用旋轉器移除溶劑(水浴T=45 °C)。將產物於RT高真空下乾燥16 h(118 g, 72%產率)。將產物進一步於50°C高真空下乾燥5 h。¹H NMR顯示<1% 的EtOH且無乙酸乙酯。¹H NMR(400 MHz,

DMSO-*d*₆)δ ppm 4.12(s, 2 H), 4.31 - 4.51(m, 1 H), 4.60(t, *J*=10.36 Hz, 1 H), 4.83(dt, *J*=11.31, 7.86 Hz, 1 H), 7.12 - 7.42(m, 8 H), 7.42 - 7.65(m, 1 H), 8.45(br. s., 1 H), 14.41(br. s., 1 H) 。 MS(*m/z*)378(*M* + *H*⁺) .

結晶：

【0300】 將(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(100 mg)於60°C溶於0.9 mL的甲苯和0.1 mL的甲基環己烷，然後於室溫(20 °C)快速攪拌4天。4天後，回收灰白色固體(76 mg, 76%回收率)。此物質之X-光粉末繞射(PXRD)模式係如圖7所式且對應的繞射數據係提供於表1中。

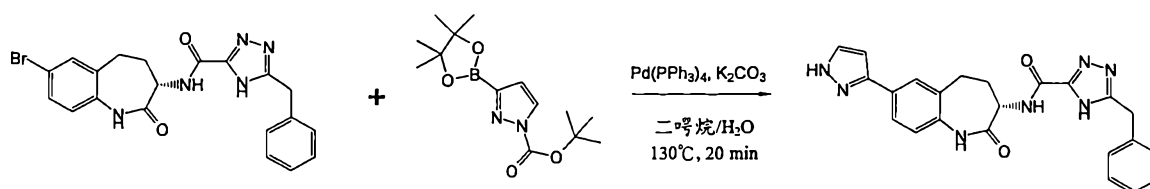
【0301】 PXRD分析係使用配置有銅陽極X-光管、可編程狹縫和備有鎳濾光器之X'Celerator偵測器之PAN分析式X'Pert Pro繞射儀來進行。發生器電壓和電流係分別設定在45kV和40mA，以於2 - 40°2θ的範圍內產生銅Kα射線粉末繞射模式。試驗樣品係使用瑪瑙臼和杵稍微研磨並將產生的細粉置入矽零背景板上。

表1.

繞射角(°2θ)
5.70
8.46
11.46
16.36
17.10
19.82
21.63
22.03
23.11
23.75
24.35
24.94

實例13
方法I

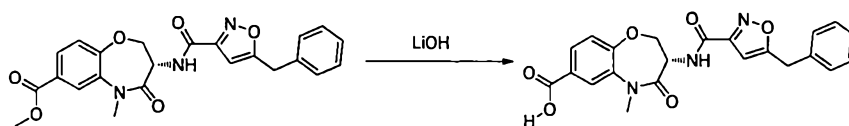
(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(1H-吡唑-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



【0302】 將(S)-5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮
 呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(60 mg, 0.136 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基
 -1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯(40.1 mg, 0.136
 mmol)、Pd(PPh₃)₄(29.8 mg, 0.026 mmol)和K₂CO₃(107 mg, 0.775 mmol)於1,4-
 二噁烷(2 mL)和水(1 mL)中混合。將反應混合物置於Emrys Optimizer(150W,
 吸收正常)並以130°C微波20 min。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘
 物以逆相HPLC純化(Waters Sunfire 30x150mm, 26-60% CH₃CN:H₂O(0.1 %
 TFA), 50 mg/mL)。將收集的含產物溶離份組合，以NaHCO₃中和及然後濃
 縮，得到所欲產物為白色固體(6 mg, 11 %產率)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ ppm
 10.05(s, 1H), 8.31(br. s., 1H), 7.77(s, 1H), 7.65 - 7.75(m, 2H), 7.19 - 7.42(m,
 5H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.38(dt, J = 11.2, 7.9 Hz,
 1H), 4.12(s, 2H), 2.66 - 2.90(m, 2H), 2.42 - 2.51(m, 1H), 2.28(br. s., 1H) ;
 MS(m/z) : 428(M+H⁺).

實例14

(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呼-7-羧酸



實例 78

【0303】 於(S)-3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-7-羧酸甲酯(332 mg, 0.762 mmol)之 THF(6 mL)/水(2.0 mL)溶液中加入 LiOH(1.144 mL, 1.144 mmol)之水溶液。將反應於 rt 攪拌約 2h。將反應混合物以水稀釋然後以 EtOAc 萃取二次。將水層酸化至 pH~3.0 然後以 EtOAc 萃取。將後面的有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，然後過濾並真空濃縮得到所欲產物為固體。將固體置於甲苯中加溫然後傾析，得到最終固體產物，將其直接用於下個步驟。¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 13.18(br. s., 1H), 8.87(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.3, 2.0 Hz,

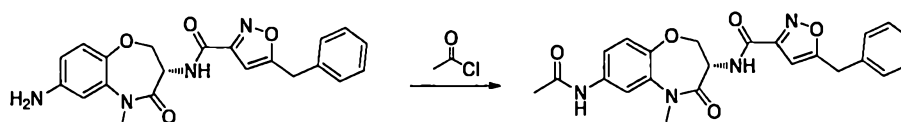
1H), 7.25 - 7.38(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.87(dt, J = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 4.64(dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22(s, 2H)。

MS(m/z)422.3(M+H⁺).

實例 15

方法 J

(S)-N-(7-乙醯胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯
甲基異噁唑-3-甲醯胺



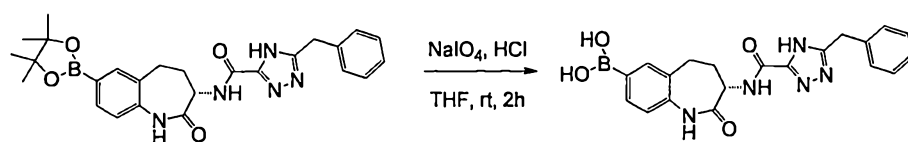
【0304】 (S)-N-(7-乙醯胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺。於(S)-N-(7-胺基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺(60.0 mg, 0.153 mmol)之 THF(2.0 mL)溶液中於 0°C 加入 DIEA(0.061 mL, 0.352 mmol)然後 AcCl(10.87 μ L, 0.153 mmol)。將反應混合物以 LCMS 監測。10 min 後反應顯示所欲的質量，其中所有的起始物耗盡。將反應混合物濃縮成固體殘餘物。將此固體懸浮於小量的 DCM 和 1mL 的 25% EtOAc/Hex 中。將懸浮液稍微加熱然後冷卻並過濾以收集固體產物。以乙醚清洗此固體。產率=56 mg 固體粉末；NMR 顯示許多雜質，所以將樣本進行 FCC [MeOH-DCM:0-3.0 %]。產率=18 mg。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ：10.11(s, 1H), 8.86(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.42(m, 6H), 7.15(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.84(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.56(m, 1H), 4.35(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.27(s, 3H), 2.06(s, 3H)。

MS(m/z)435.3(M+H⁺).

實例 16

方法 K

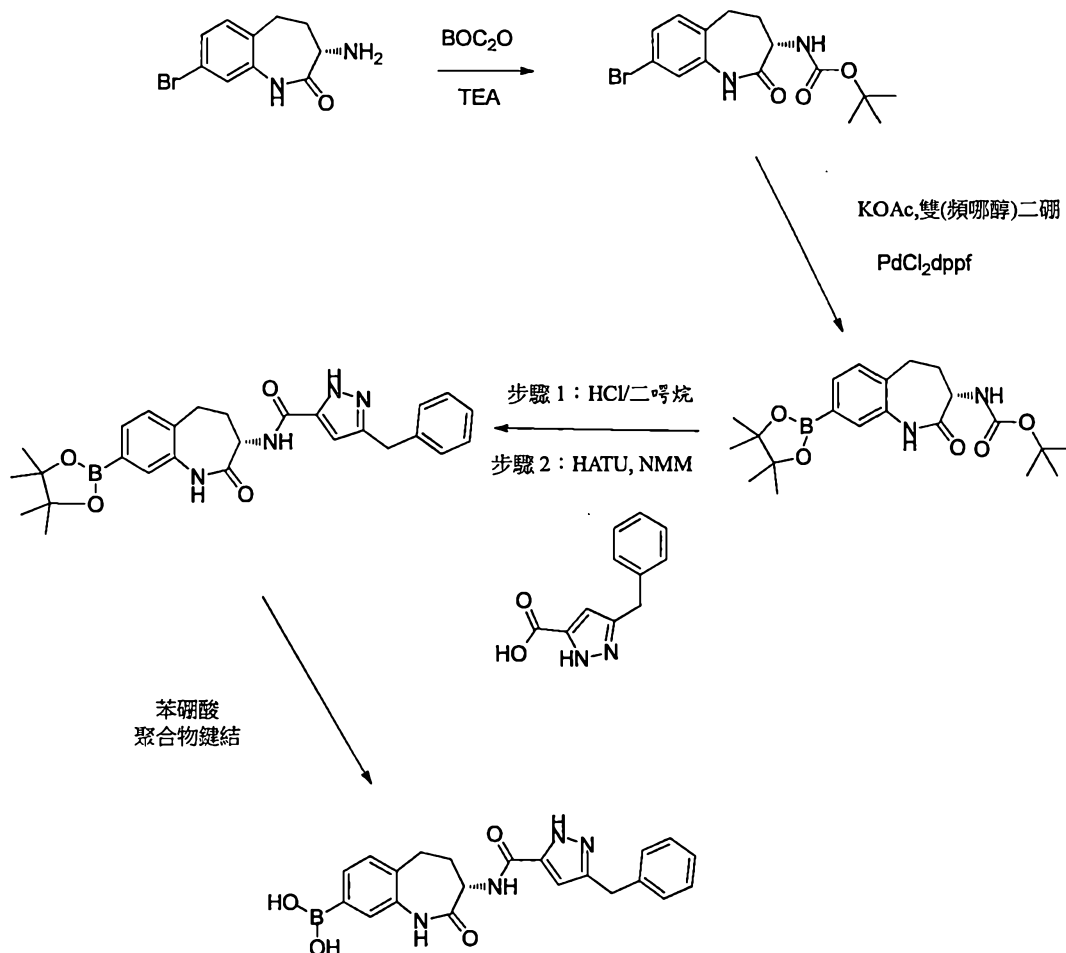
(S)-(3-(5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡-7-基)硼酸



【0305】 將(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(65 mg, 0.133 mmol)溶於 2mL THF，及然後加入過碘酸鈉(28.5 mg, 0.133 mmol)接著 HCl(1N 之 H₂O 溶液, 0.041 mL, 1.334 mmol)。將混合物維持在 rt 歷時 2 h。然後將混合物濃縮並將殘餘物以 Isco Combiflash 純化(2%-10% MeOH/CH₂Cl₂, 10% NEt₃ 之 MeOH 溶液；40g RediSep 管柱)。將收集的含產物溶離份組合並濃縮，得到所欲產物為無色油狀物，然後將其凍乾成白色固體(36 mg, 67 %產率)。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄)δ ppm 2.11 - 2.32(m, 1 H)2.57 - 2.74(m, 1 H)2.74 - 2.89(m, 1 H)2.97(td, J=13.33, 7.96 Hz, 1 H)4.12 - 4.22(m, 2 H)4.49 - 4.65(m, 1 H)6.98 - 7.17(m, 1 H)7.19 - 7.43(m, 5 H)7.51 - 7.66(m, 1 H)7.71(br. s., 1 H)；MS(m/z)：406(M+H⁺)。

實例 17

(S)-(3-(3-苯甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-8-基)硼酸



【0306】 於(S)-3-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(1.0 g, 3.92 mmol)之 DCM(30 mL)混合物中加入 TEA(0.820 mL, 5.88 mmol)和 BOC_2O (0.956 mL, 4.12 mmol)。將混合物於室溫攪拌 1.5 小時並有固體沉澱出。加入水並將混合物攪拌 5 分鐘及將固體過濾並乾燥，得到 869 mg 的 (S)-(8-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯為淡黃色固體。將濾液層分離並將有機層濃縮成固體。以乙醚濕磨固體，過濾及乾燥，得到 390 mg 淡黃色固體。產率 = 87%。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.81(s, 1H), 7.29 - 7.33(m, 1H), 7.24(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86(dt, J = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.72(m, 2H), 2.19(m, 1H), 2.06(td, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.34(s, 9H); MS(m/z)355/357(溴分裂模式)($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0307】 將氮氣通入(S)-(8-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(385 mg, 1.084 mmol)、乙酸鉀(532 mg, 5.42 mmol)和雙(頻哪醇)二硼(330 mg, 1.301 mmol)之 1,4-二噁烷(10 mL)中的混合物中 5 min。然後加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 接合物(89 mg, 0.108 mmol)並將混合物於

95°C 加熱 2 小時。將反應冷卻至室溫，以水和乙酸乙酯稀釋並經由矽藻土塞過濾。將濾液層分離。將有機層濃縮並以 Biotage 純化(10 g 矽膠管柱, 10-50% E/H, 10 min. ; 70%, 5 min.)，得到 344 mg 的(S)-(2-側氧-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯為黃褐色固體 77%產率。¹H NMR(DMSO-d₆)δ : 9.70(s, 1H), 7.41(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.33(m, 2H), 7.00(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.83(dt, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 2.68(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.34(s, 9H), 1.30(s, 12H) ; MS(m/z)403.4(M+H⁺)。

【0308】 於(S)-(2-側氧-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)胺甲酸第三丁酯(70 mg, 0.174 mmol)之 DCM(3 mL)混合物中加入 4.0 M HCl 之二噁烷溶液(218 μl, 0.870 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 天，濃縮以移除溶劑，得到(S)-3-苯甲基-N-(2-側氧-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺，將其直接用於下個步驟。MS(m/z)303.3(M+H⁺)。

【0309】 將 3-苯甲基-1H-吡啶-5-羧酸(38.7 mg, 0.191 mmol)和 HATU(79 mg, 0.209 mmol)之 CH₃CN(1 mL)和 DMSO(0.3 mL)溶液攪拌 40 分鐘。然後將其加到 N-甲基嗎福啉(0.067 mL, 0.609 mmol)和(S)-3-胺基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(來自前面步驟)於 CH₃CN(1 mL)中之混合物中。將混合物於室溫攪拌 40 分鐘。緩慢地加入水(5 mL)同時劇烈攪拌。有固體沉澱出並將其攪拌 5 分鐘，過濾和乾燥，得到 60 mg 淡棕色固體 70%產率。¹H NMR(MeOH-d₄)δ : 7.58(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.27 - 7.37(m, 4H), 7.19 - 7.26(m, 4H), 6.49(br. s., 1H), 4.54(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.02(s, 2H), 2.98(td, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.83(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.16 - 2.28(m, 1H), 1.36(s, 12H) ; MS(m/z)487.5(M+H⁺)。

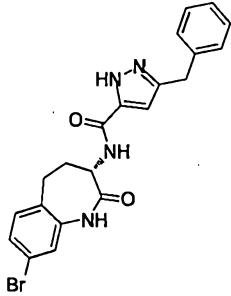
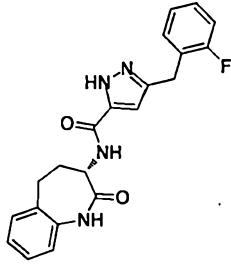
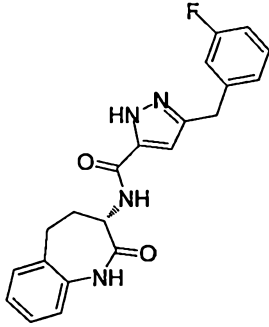
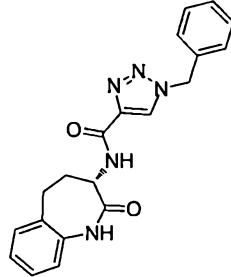
【0310】 於(S)-3-苯甲基-N-(2-側氧-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺(45 mg, 0.093 mmol)之 THF(2 mL)溶液中加入苯硼酸、聚合物鍵結[5 eq, 0.46 mmol, 170 mg(假設 2.6 mmol/g 承載)、2.6-3.2 mmol/g 承載]和濃 HCl(0.039 mL, 0.463 mmol)。將混合物於室溫攪拌 3 天。反應並未相當完全，所以加入更

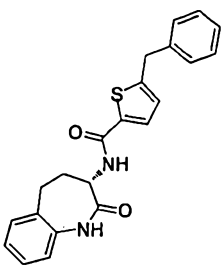
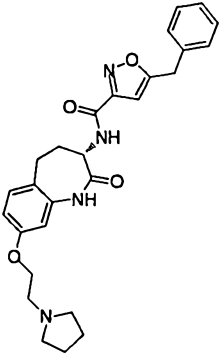
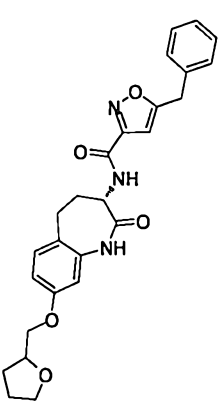
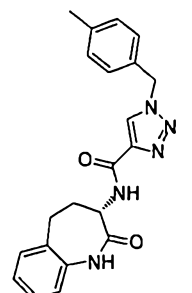
多的苯硼酸、聚合物鍵結(50 mg)並將混合物另再攪拌 4 小時，然後過濾以
移除樹脂並濃縮。加入水(3 mL)且有固體形成。將固體過濾並以管柱層析純
化(4 g 矽膠管柱；50-100%乙酸乙酯/己烷，然後 10%甲醇/乙酸乙酯)，得到
9 mg 的(S)-(3-(3-苯甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并
[b]氮呋-8-基)硼酸為灰白色固體 33%產率。¹H NMR(MeOH-d₄) δ: 7.46(d, J =
7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.36(m, 4H), 7.21 - 7.26(m, 3H), 6.48(br. s., 1H), 4.56(dd, J
= 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 2.92 - 3.03(m, 1H), 2.73 - 2.81(m, 1H), 2.63(br.
s., 1H), 2.20(m, 1H)；MS(m/z)405.4(M+H⁺)。

【0311】 下列化合物係經由適當的胺和酸使用所指之方法偶合，加以
製備。

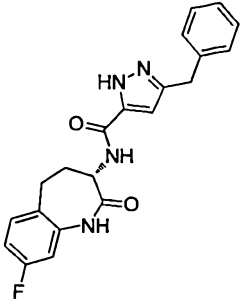
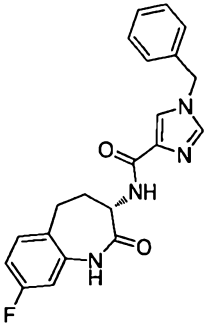
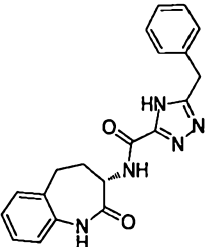
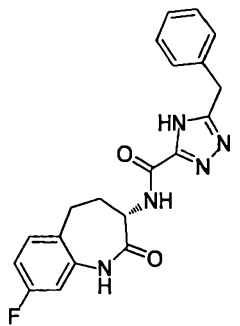
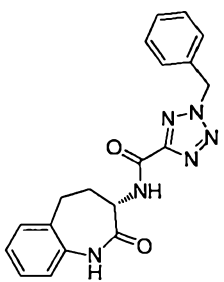
實例	名稱	結構	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺	方法
18	(S)-5-苯甲基 -N-(7-溴-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.88(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.40(m, 5H), 7.19(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.64(m, 1H), 4.41(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.30(s, 3H)	456/ 458	F
19	(S)-N-(7-溴-5-甲 基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-3-(4-甲基 苯甲基)-1H-吡唑 -5-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.18(s, 1H), 8.09(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11(s, 4H), 6.32 - 6.36(m, 1H), 4.79 - 4.89(m, 1H), 4.50 - 4.59(m, 1H), 4.39(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 3.30(s, 3H)	469/471	F
20	(S)-3-苯甲基 -N-(7-溴-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3-基)-1H-吡 唑-5-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 8.25(br. s., 1H), 7.24 - 7.42(m, 6H), 7.17 - 7.23(m, 2H), 7.08(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.14(dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.61(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 4.31(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 3.39(s, 3H)	455/457	F

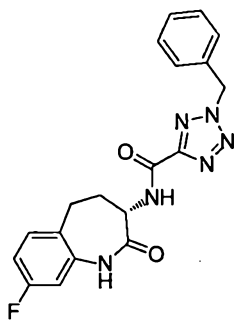
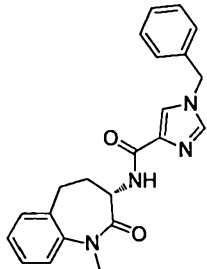
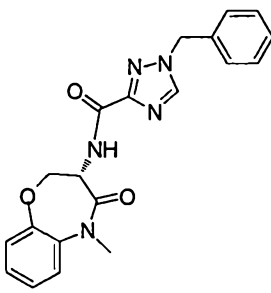
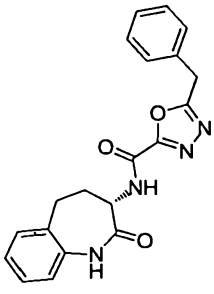
21	(S)-5-苯甲基 -N-(8-羟基-4-侧 氧-2,3,4,5-四氢 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)异噁唑 -3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.79(s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.73(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 - 7.41(m, 5H), 6.91(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 - 6.61(m, 3H), 4.79(dt, $J = 11.1, 7.3$ Hz, 1H), 4.47(t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.38(dd, $J = 10.4,$ 7.1 Hz, 1H), 4.22(s, 2H)	380	F
22	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-4-侧 氧-7-(1H-吡唑-3- 基)-2,3,4,5-四氢 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)异噁唑 -3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 12.94(s, 1H), 8.87(d, $J =$ 8.3 Hz, 1H), 7.88(d, $J =$ 2.0 Hz, 1H), 7.81(d, $J =$ 2.0 Hz, 1H), 7.73(dd, $J =$ 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.39(m, 7H), 6.81(br. m., 1H), 6.55(s, 1H), 4.84 - 4.96(m, 1H), 4.54 - 4.66(m, 1H), 4.36 - 4.47(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.36(s, 3H)	444	F
23	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-4-侧 氧-7-(1H-吡唑-1- 基)-2,3,4,5-四氢 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)异噁唑 -3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.90(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.58(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.80(m, 2H), 7.24 - 7.39(m, 6H), 6.56 - 6.60(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.91(dt, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H), 4.61(dd, $J = 11.6,$ 10.1 Hz, 1H), 4.44(dd, $J =$ 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.38(s, 3H)	444	F
24	(S)-5-苯甲基 -N-(8-溴-2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)异噁唑-3-甲 酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.03(s, 1H), 8.72(d, $J =$ 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.40(m, 7H), 7.21(d, $J =$ 2.0 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.28 - 4.40(m, 1H), 4.21(s, 2H), 2.61 - 2.78(m, 2H), 2.25 - 2.38(m, 2H)	440/442	F
25	(S)-N-(8-溴-2-侧 氧-2,3,4,5-四氢 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-3-(4-甲基 苯甲基)-1H-吡唑 -5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)\delta$: 7.36(dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.23 - 7.31(m, 2H), 7.06 - 7.16(m, 4H), 6.45(s, 1H), 4.55(dd, $J =$ 11.6, 8.1 Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 2.84 - 2.96(m, 1H), 2.74 - 2.83(m, 1H), 2.57 -	453/455	F

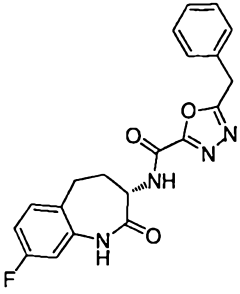
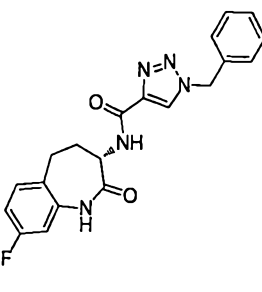
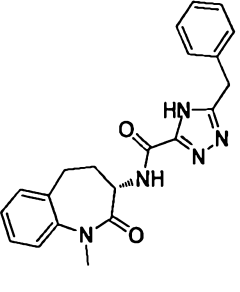
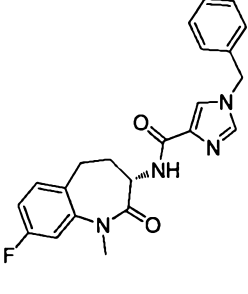
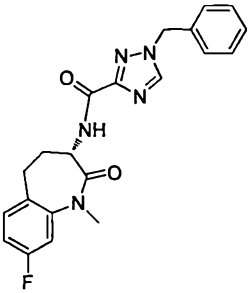
			2.70(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.20(m, 1H)		
26	(S)-3-苯甲基 -N-(8-溴-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-吡唑-5- 甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.15(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.93(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.39(m, 8H), 6.36(s, 1H), 4.28 - 4.39(m, 1H), 3.98(s, 2H), 2.70(m, 2H), 2.33 - 2.46(m, 1H), 2.09 - 2.31(m, 1H)	439/441	F
27	(S)-3-(2-氟苯甲 基)-N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-吡唑-5- 甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.18 - 7.36(m, 6H), 7.04 - 7.16(m, 3H), 6.45(s, 1H), 4.56(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 2.91 - 3.03(m, 1H), 2.73 - 2.81(m, 1H), 2.58 - 2.67(m, 1H), 2.13 - 2.25(m, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-氟苯甲 基)-N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-吡唑-5- 甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.28 - 7.38(m, 3H), 7.17 - 7.25(m, 1H), 7.03 - 7.14(m, 2H), 6.98(d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 4.57(dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 2.90 - 3.03(m, 1H), 2.73 - 2.81(m, 1H), 2.60-2.71(m, 1H), 2.15-2.25(m, 1H)	379	F
29	(S)-1-苯甲基 -N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 9.97(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.35(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.45(m, 7H), 7.11 - 7.21(m, 1H), 7.04(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 4.37(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.85(m, 2H), 2.34 - 2.46(m, 1H), 2.18 - 2.32(m, 1H)	362	F

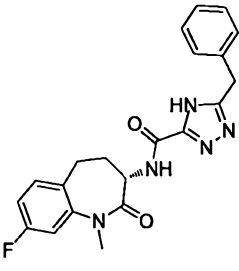
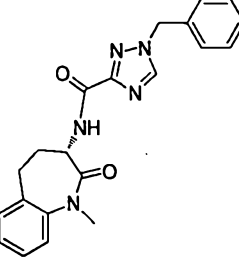
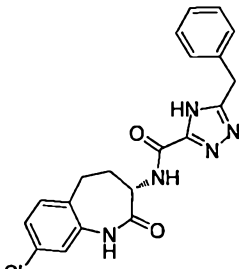
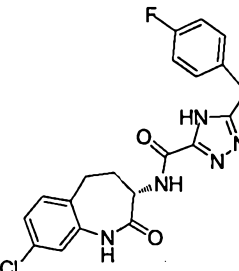
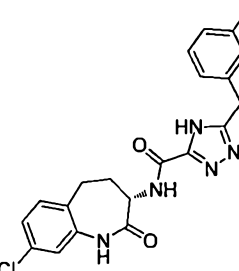
30	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)噻吩-2-甲醯 胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.83(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72(d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.36(m, 7H), 7.10 - 7.18(m, 1H), 7.03(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92(d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.34(m, 1H), 4.14(s, 2H), 2.72(m, 2H), 2.28(m, 2H)	377	F
31	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -8-(2-(吡咯啉-1- 基)乙氧 基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)異噁唑-3- 甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.87(s, 1H), 8.64(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.40(m, 5H), 7.19(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 6.59(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.29 - 4.41(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.96 - 4.12(m, 2H), 2.78(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60 - 2.71(m, 2H), 2.52(m, 4H), 2.21 - 2.35(m, 2H), 1.69(dt, J = 6.7, 3.2 Hz, 4H)	475	F
32	5-苯甲基 -N-((3S)-2-側氧 -8-((四氫呋喃-2- 基)甲氧 基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)異噁唑-3- 甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.87(s, 1H), 8.64(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.40(m, 5H), 7.19(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.60(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.35(dt, J = 11.2, 8.3 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 4.10 - 4.18(m, 1H), 3.83 - 4.00(m, 2H), 3.74 - 3.83(m, 1H), 3.63 - 3.72(m, 1H), 2.65(dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 2H), 2.19 - 2.36(m, 2H), 1.94 - 2.05(m, 1H), 1.77 - 1.93(m, 2H), 1.57 - 1.73(m, 1H)	462	F
33	(S)-1-(4-甲基苯 甲基)-N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)\delta$: 8.41(d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.15 - 7.39(m, 8H), 7.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.55 - 5.64(m, 2H), 4.53 - 4.64(m, 1H), 2.96(dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.73 - 2.84(m, 1H), 2.57 -	376	F

			2.71(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.19 - 2.29(m, 1H)		
34	(S)-1-(4-氟苯甲 基)-N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 8.40 - 8.46(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.38 - 7.45(m, 2H), 7.28 - 7.36(m, 2H), 7.19 - 7.24(m, 1H), 7.07 - 7.17(m, 3H), 5.64(s, 2H), 4.53 - 4.62(m, 1H), 2.91 - 3.04(m, 1H), 2.75 - 2.82(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.24(m, 1H)	380	F
35	(S)-3-苯甲基 -N-(8-氯-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-吡唑-5- 甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.27 - 7.36(m, 4H), 7.17 - 7.27(m, 4H), 7.13(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 4.55(dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 2.91(dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.85(m, 1H), 2.59 - 2.70(m, 1H), 2.21(m, 1H)	395/397	F
36	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氯-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 7.95(s, 2H), 7.55(s, 1H), 7.36 - 7.46(m, 3H), 7.26 - 7.33(m, 2H), 7.14 - 7.26(m, 2H), 7.06(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 4.71(dt, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.91 - 3.03(m, 1H), 2.66 - 2.85(m, 2H), 2.14(td, J = 11.8, 7.5 Hz, 1H)	396/398	F
37	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氯-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 7.92(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.50 - 7.60(m, 2H), 7.32 - 7.46(m, 3H), 7.19(m, 4H), 7.05(s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.70(dt, J = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 2.89 - 3.04(m, 1H), 2.59 - 2.86(m, 2H), 2.01 - 2.20(m, 1H)	395/397	F

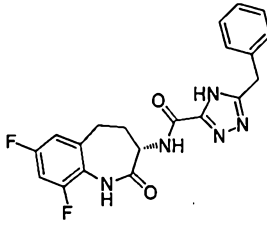
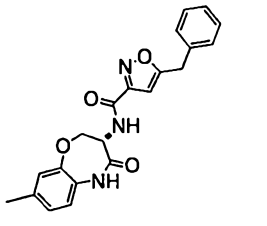
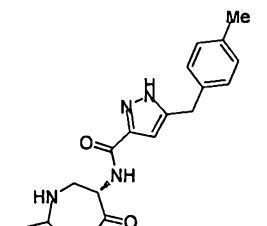
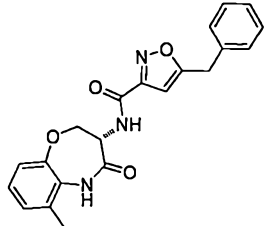
38	(S)-3-苯甲基 -N-(8-氟-2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-吡唑-5- 甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d4)δ : 7.29 - 7.40(m, 3H), 7.18 - 7.27(m, 3H), 6.95(td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.86(dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 6.49(br. s., 1H), 4.56(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 2.90(td, J = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 2.78(dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.62(br. s., 1H), 2.12 - 2.27(m, 1H)	379	F
39	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氟-2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d4)δ : 7.78(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.42(m, 6H), 6.95(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.86(dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.55(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 2.86 - 2.97(m, 1H), 2.75 - 2.83(m, 1H), 2.57 - 2.69(m, 1H), 2.18(td, J = 12.0, 7.3 Hz, 1H)	379	F
40	(S)-5-苯甲基 -N-(2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d4)δ : 7.18 - 7.48(m, 8H), 7.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.17(s, 2H), 2.97(m 1H), 2.77(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.23(m, 1H)	362	F
41	(S)-5-苯甲基 -N-(8-氟-2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d4)δ : 7.22 - 7.40(m, 6H), 6.96(td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 4.58(dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 2.86 - 2.98(m, 1H), 2.75 - 2.85(m, 1H), 2.57 - 2.72(m, 1H), 2.14 - 2.27(m, 1H)	380	F
42	(S)-2-苯甲基 -N-(2-侧氧 -2,3,4,5-四氢-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-2H-四唑-5- 甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d4)δ : 7.36 - 7.54(m, 5H), 7.28 - 7.36(m, 2H), 7.17 - 7.27(m, 1H), 7.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 4.60(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 2.98(td, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.79(dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.57 -	363	F

			2.72(m, 1H), 2.24 - 2.37(m, 1H)		
43	(S)-2-苯甲基 -N-(8-氟-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-2H-四唑-5- 甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.38 - 7.47(m, 5H), 7.34(dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 6.96(td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 4.61(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.99(m, 1H), 2.76 - 2.85(m, 1H), 2.56 - 2.68(m, 1H), 2.23 - 2.36(m, 1H)	381	F
44	(S)-1-苯甲基 -N-(1-甲基-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-1H-咪唑 -4-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.77(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.44(m, 9H), 5.25(s, 2H), 4.51(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 2.89(td, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 2.73(dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.54(tt, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 - 2.20(m, 1H)	375	F
45	(S)-1-苯甲基 -N-(5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3- 基)-1H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 8.58(s, 1H), 7.42 - 7.48(m, 1H), 7.28 - 7.42(m, 7H), 7.20 - 7.27(m, 1H), 5.49(s, 2H), 5.02(dd, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 4.61(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.43(dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 3.42(s, 3H)	378	H
46	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1,3,4-噁二唑 -2-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.27 - 7.41(m, 7H), 7.16 - 7.24(m, 1H), 7.10(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53(dd, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 2.91 - 3.05(m, 1H), 2.80(dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.66(m, 1H), 2.25 - 2.38(m, 1H)	363	H

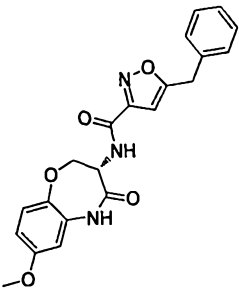
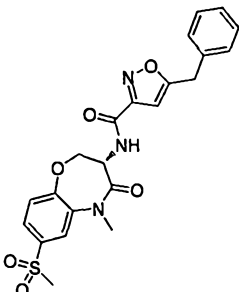
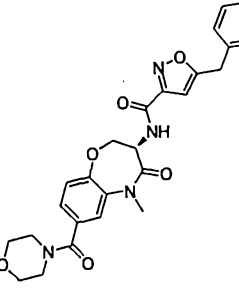
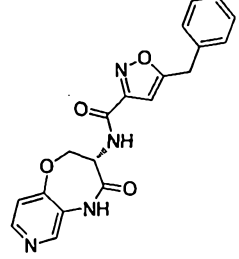
47	(S)-5-苯甲基 -N-(8-氟-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1,3,4-噁二唑 -2-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.27 - 7.40(m, 6H), 6.96(td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 2.90(dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.83(m, 1H), 2.52-2.64(m, 1H), 2.26 - 2.37(m, 1H)	381	H
48	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氟-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.07(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.39(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.42(m, 6H), 7.00(td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.86(dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 4.38(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.80(m, 2H), 2.21 - 2.47(m, 2H)	380	H
49	(S)-5-苯甲基 -N-(1-甲基-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.22 - 7.45(m, 10H), 4.54(dd, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.20(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.84 - 2.96(m, 1H), 2.70 - 2.78(m, 1H), 2.50 - 2.63(m, 1H), 2.12 - 2.24(m, 1H)	376	H
50	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氟-1-甲基 -2-側氧-2,3,4,5- 四氫-1H-苯并[b] 氮呋-3-基)-1H- 咪唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.78(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.25 - 7.44(m, 6H), 7.19(dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.96 - 7.08(m, 1H), 5.25(s, 2H), 4.51(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 2.72 - 2.91(m, 2H), 2.45 - 2.59(m, 1H), 2.07 - 2.21(m, 1H)	393	A
51	(S)-1-苯甲基 -N-(8-氟-1-甲基 -2-側氧-2,3,4,5- 四氫-1H-苯并[b] 氮呋-3-基)-1H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 8.57(s, 1H), 7.31 - 7.42(m, 6H), 7.20(dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 7.03(td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 4.54(dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 2.71 - 2.89(m, 2H), 2.49 - 2.62(m, 1H), 2.13 - 2.24(m, 1H)	394	A

52	(S)-5-苯甲基 -N-(8-氟-1-甲基 -2-側氧-2,3,4,5- 四氫-1H-苯并[b] 氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH-d}_4)\delta$: 7.25 - 7.39(m, 6H), 7.20(dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03(td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.71 - 2.91(m, 2H), 2.48 - 2.62(m, 1H), 2.12 - 2.24(m, 1H)	394	A
53	(S)-1-苯甲基 -N-(1-甲基-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-1H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH-d}_4)\delta$: 8.57(s, 1H), 7.32 - 7.44(m, 8H), 7.24 - 7.31(m, 1H), 5.48(s, 2H), 4.54(dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 2.83 - 2.93(m, 1H), 2.68 - 2.79(m, 1H), 2.49 - 2.63(m, 1H), 2.12 - 2.25(m, 1H)	376	A
54	(S)-5-苯甲基 -N-(8-氯-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH-d}_4)\delta$: 7.24 - 7.37(m, 7H), 7.22(dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.13(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.57(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 2.87 - 3.00(m, 1H), 2.75 - 2.84(m, 1H), 2.59-2.70(m, 1H), 2.16 - 2.29(m, 1H)	396/398	H
55	(S)-N-(8-氯-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-5-(4-氟苯 甲基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH-d}_4)\delta$: 7.26 - 7.40(m, 4H), 7.19 - 7.26(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.01 - 7.11(m, 2H), 4.57(dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 2.86 - 3.01(m, 1H), 2.75 - 2.85(m, 1H), 2.58 - 2.73(m, 1H), 2.14 - 2.30(m, 1H)	414/416	H
56	(S)-N-(8-氯-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-5-(3-氟苯 甲基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{MeOH-d}_4)\delta$: 7.31 - 7.39(m, 2H), 7.22(dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 7.16(m, 4H), 4.57(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 2.93(td, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.80(dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.58-2.71(m, 1H), 2.19 - 2.29(m, 1H)	414/416	H

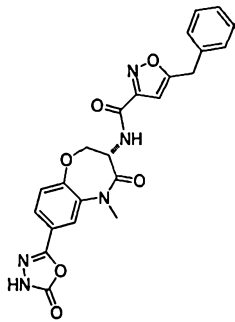
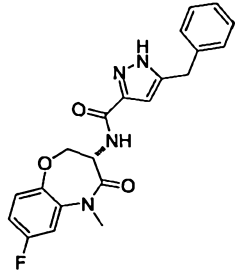
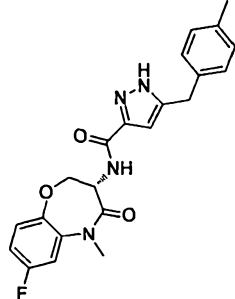
57	(S)-N-(8-氯-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮唑-3-基)-5-(4-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.33(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22(dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.19(m, 5H), 4.57(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.87 - 2.99(m, 1H), 2.76 - 2.84(m, 1H), 2.57 - 2.71(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.17-2.28(m, 1H)	410/412	H
58	(S)-N-(8-氟-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮唑-3-基)-5-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.27 - 7.44(m, 3H), 7.02 - 7.15(m, 2H), 6.96(td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.90(m, 1H), 4.58(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 2.86 - 2.99(m, 1H), 2.79(dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.73(m, 1H), 2.13 - 2.27(m, 1H)	398	H
59	(S)-N-(8-氟-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮唑-3-基)-5-(4-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.34(dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.23(m, 6H), 6.96(td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.87(dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.58(dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.92(td, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.79(dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.70(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.14-2.26(m, 1H)	394	H
60	(S)-N-(8-氟-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮唑-3-基)-5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(MeOH-d ₄)δ : 7.28 - 7.41(m, 2H), 6.93 - 7.18(m, 4H), 6.81 - 6.92(m, 1H), 4.58(dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 2.90(dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.85(m, 1H), 2.58 - 2.72(m, 1H), 2.15 - 2.29(m, 1H)	398	H
61	(S)-5-苯基-N-(4-侧氧-7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮唑-3-基)异噁唑-3-甲酰胺		N22077-36-A1 : ¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.36(s, 1H), 8.92(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 6H), 6.59(s, 1H), 4.86(ddd, J = 9.5, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.57(m,	431.9	F

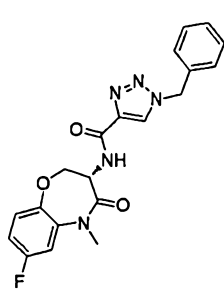
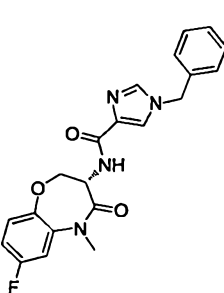
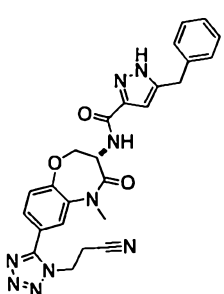
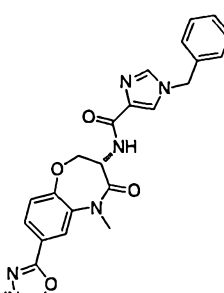
			2H), 4.23(s, 2H).		
62	(S)-5-苯甲基 -N-(7,9-二氟-2- 側氧-2,3,4,5-四 氫-1H-苯并[b]氮 呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ ppm 13.75 - 15.37(m, 1H), 9.97(s, 1H), 8.06 - 8.97(m, 1H), 6.93 - 7.69(m, 6H), 4.24 - 4.59(m, 1H), 4.14(br. s., 2H), 2.68 - 2.95(m, 2H), 2.32 - 2.46(m, 1H), 2.25(br. s., 1H)	398	H
63	(S)-5-苯甲基 -N-(8-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.01(s, 1H), 8.79(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.39(m, 5H), 6.94 - 7.02(m, 3H), 6.57(s, 1H), 4.75 - 4.83(m, 1H), 4.45 - 4.52(m, 1H), 4.36 - 4.42(m, 1H), 4.23(s, 2H), 2.27(s, 3H).	377.9	F
64	(S)-N-(1-甲基-2- 側氧-2,3,4,5-四 氫-1H-苯并 [b][1,4]二氮呋-3- 基)-5-(4-甲基苯 甲基)-1H-吡唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 13.16(s, 1 H), 7.91(d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.29(d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.88 - 7.20(m, 8 H), 6.34(s, 1 H), 5.39(d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.46 - 4.87(m, 1 H), 3.93(s, 2 H), 3.37 - 3.49(m, 1 H), 2.66 - 2.76(m, 3 H), 2.26 ppm(s, 3 H)	390	F
65	(S)-5-苯甲基 -N-(6-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 9.70(s, 1H), 8.73(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.39(m, 5H), 7.01 - 7.15(m, 3H), 6.56(s, 1H), 4.78(dt, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 4.54(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 10.1, 8.1 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 2.27(s, 3H).	377.9	F

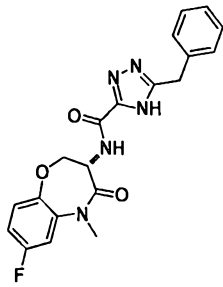
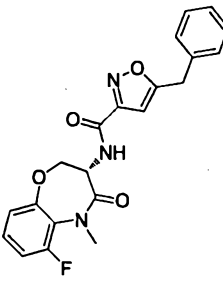
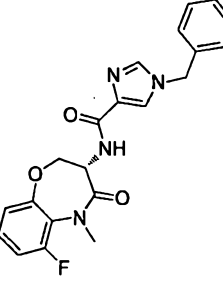
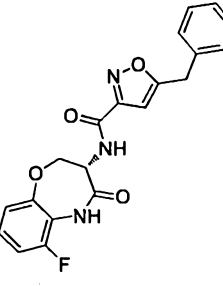
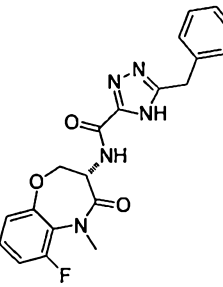
66	(S)-5-苯甲基 -N-(9-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.02(s, 1H), 8.84(d, 1H), 7.25 - 7.39(m, 5H), 7.02 - 7.08(m, 2H), 6.91 - 6.96(m, 1H), 6.56(s, 1H), 4.78(dt, J = 11.1, 7.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.58(m, 2H), 4.23(s, 2H), 2.25(s, 3H).	378.2	F
67	(S)-3-(5-苯甲基 異噁唑-3-甲醯胺 基)-5-甲基 -N-(2-(甲基磺 基)乙基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -7-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.89(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.84(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.38(m, 6H), 6.54(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.9, 7.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.68(m, 1H), 4.44(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.65 - 3.73(m, 2H), 3.39(t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.05(s, 3H) °	526.9	F
68	(S)-3-(5-苯甲基 異噁唑-3-甲醯胺 基)-5-甲基-4-側 氧-N-(2-(吡咯啉 -1-基)乙 基)-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-7-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.88(d, 1H), 8.52 - 8.59(m, 1H), 7.91 - 7.95(m, 1H), 7.75(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.40(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.67(m, 1H), 4.43(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.37 - 3.46(m, 2H), 2.56 - 2.64(m, 2H), 1.69(t, J = 3.3 Hz, 4H)	518.0	F
69	(S)-5-苯甲基 -N-(7-甲基-2-側 氧-1,2,3,4-四氫 吡啶并 [2,3-b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.18(s, 1H), 8.89(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.39(m, 5H), 7.01 - 7.07(m, 1H), 6.59(s, 1H), 4.77 - 4.86(m, 1H), 4.43 - 4.52(m, 2H), 4.24(s, 2H), 2.35(s, 3H) °	379.2	F
70	5-(羥基(苯基)甲 基)-N-((S)-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)噻吩-2- 甲醯胺		¹ H NMR(600 MHz, DMSO-d ₆)δ : 10.06(s, 1 H), 8.62(d, J=8.69 Hz, 1 H), 7.31 - 7.37(m, 2 H), 7.23 - 7.29(m, 1 H), 7.08 - 7.18(m, 4 H), 6.87 - 6.95(m, 1 H), 6.40(br. s., 1 H), 5.92(br. s., 1 H),	395.1	F

			4.81(dt, $J=10.39, 8.03$ Hz, 1 H), 4.45(td, $J=10.67, 4.72$ Hz, 1 H), 4.35 - 4.42(m, 1 H).		
71	(S)-5-苯甲基 -N-(7-甲氧基-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呋-3-基)異噁 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.06(s, 1H), 8.85(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 - 7.39(m, 5H), 7.08(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71(dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.67(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.81(dt, $J = 11.2, 7.7$ Hz, 1H), 4.35 - 4.50(m, 2H), 4.23(s, 2H), 3.73(s, 3H).	394.2	F
72	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-7-(甲 基磺醯基)-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.94(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83(dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.48(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 - 7.38(m, 5H), 6.55(s, 1H), 4.89(dt, $J = 11.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.66 - 4.72(m, 1H), 4.50(dd, $J = 9.9, 7.6$ Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.31(s, 3H) . [456.1].	456.1	F
73	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-7-(嗎 福啉-4-羰基)-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呋-3-基)異噁 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7.75(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.31 - 7.39(m, 6H), 7.22 - 7.25(m, 2H), 6.32(s, 1H), 5.06(dt, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.75(dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.31(dd, $J = 11.1, 10.1$ Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 3.75(br. s., 8H), 3.46(s, 3H).	491.2	F
74	(S)-5-苯甲基 -N-(4-側氧 -2,3,4,5-四氫吡 啶并[4,3-b][1,4] 氧氮呋-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.42(s, 1H), 8.88(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.24 - 7.40(m, 5H), 7.02(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 4.82(td, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.40 - 4.52(m, 2H), 4.24(s, 2H).	365.2	F

75	(S)-5-苯甲基 -N-(5,6-二甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.77(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.38(m, 7H), 7.08(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.74 - 4.82(m, 1H), 4.47(dd, J = 11.1, 10.1 Hz, 1H), 4.27(dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.13(s, 3H), 2.32(s, 3H)	392.1	F
76	(S)-3-(5-苯甲基 異噁唑-3-甲醯胺 基)-N,N,5-三甲 基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -7-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.86(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.39(m, 7H), 6.55(s, 1H), 4.88(dt, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.65(m, 1H), 4.44(dd, J = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.32(s, 3H), 2.98(d, J = 13.6 Hz, 6H)。	449.2	F
77	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.85(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 7H), 7.20 - 7.25(m, 1H), 6.54(s, 1H), 4.83(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.58(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.39(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.30(s, 3H)	378.3	F
78	(S)-3-(5-苯甲基 異噁唑-3-甲醯胺 基)-5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-7-羧酸甲酯		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.90(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.39(m, 6H), 6.55(s, 1H), 4.87(dt, J = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 4.66(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.47(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.88(s, 3H)。	436.4	F
79	S)-5-(環戊基甲 基)-N-(5-甲基 -7-(5-甲基 -1,3,4-噁二唑-2- 基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4-		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 8.66(d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.44(m, 6 H), 7.07 - 7.17(m, 1 H), 6.96 - 7.06(m, 2 H), 6.55(s, 1 H), 5.32(d, J=4.5 Hz, 1 H), 4.65(dt, J=11.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H),	452	H

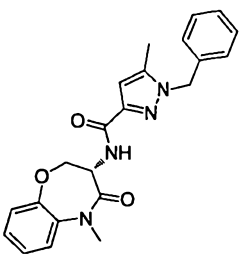
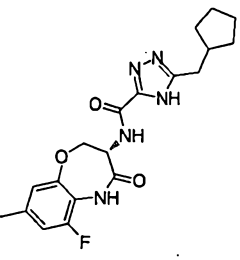
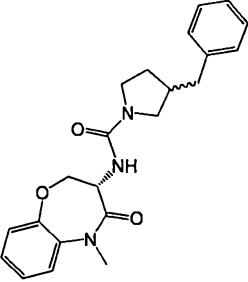
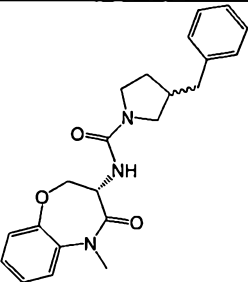
	三唑-3-甲酰胺		3.47 - 3.69(m, 2 H), 3.33 ppm(s, 3 H)		
80	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-7-(5-侧氧-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)异噻唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ 8.33 - 8.57(m, 1H), 8.04(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91(dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 4.51(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.72(d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.18 - 2.31(m, 1H), 1.40 - 1.80(m, 5H), 1.07 - 1.31(m, 3H)	462.2	F
81	(S)-5-苯甲基-N-(7-氟-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.22(br. s., 1H), 8.11(br. s., 1H), 7.47(dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.34(m, 6H), 7.09 - 7.16(m, 1H), 6.37(br. s., 1H), 4.84(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.56(m, 1H), 4.35 - 4.42(m, 1H), 3.98(br. s., 2H), 3.30(s, 3H)。	395.2	F
82	(S)-N-(7-氟-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.18(br. s., 1H), 8.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.15(m, 5H), 6.34(br. s., 1H), 4.84(dt, J = 11.4, 8.1Hz, 1H), 4.46 - 4.56(m, 1H), 4.35 - 4.42(m, 1H), 3.93(br. s., 2H), 3.30(s, 3H), 2.26(s, 3H).	409.3	F

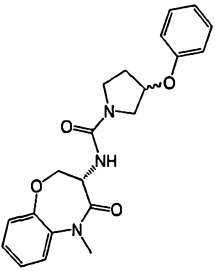
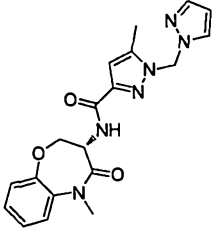
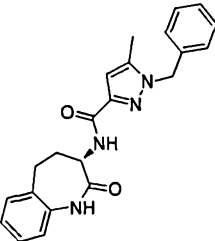
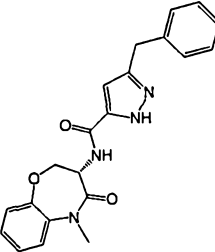
83	(S)-1-苯甲基 -N-(7-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.69(s, 1H), 8.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.41(m, 5H), 7.27(dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.13(td, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 4.88(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.60(dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 3.31(s, 3H) °	396.2	F
84	(S)-1-苯甲基 -N-(7-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.01(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.39(m, 6H), 7.13(td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.83(dt, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.50(m, 2H), 3.31(s, 3H) °	395.3	F
85	(S)-5-苯甲基 -N-(7-(1-(2-氰基 乙基)-1H-四唑 -5-基)-5-甲基-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呋-3-基)-1H- 吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.23(br. s., 1H), 8.11(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.48(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.34(m, 2H), 7.19 - 7.26(m, 3H), 6.38(s, 1H), 4.95(dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.88(m, 2H), 4.59 - 4.67(m, 1H), 4.48 - 4.54(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.24(t, J = 6.3 Hz, 2H) °	498.4	F
86	(S)-1-苯甲基 -N-(5-甲基-4-側 氧-7-(5-側氧-4,5- 二氫-1,3,4-噁二 唑-2-基)-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 12.66(br. s., 1H), 8.02(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.41(m, 6H), 5.23(s, 2H), 4.86(dt, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.60(m, 1H), 4.43 - 4.49(m, 1H), 3.36(s, 3H) °	377.3	A

87	(S)-5-苯甲基 -N-(7-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 14.38(br. s., 1H), 8.45(br. s., 1H), 7.48(dd, $J = 9.9$, 3.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.36(m, 6H), 7.14(td, $J = 8.5$, 2.9 Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 4.81 - 4.90(m, 1H), 4.60(t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.40(dd, $J = 9.7$, 7.7 Hz, 1H), 4.13(br. s., 2H), 3.31(s, 3H)。	396.2	A
88	(S)-5-苯甲基 -N-(6-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.91(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.43(m, 7H), 7.13(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.88(dt, $J = 11.6$, 7.9 Hz, 1H), 4.61(dd, $J = 11.4$, 10.1 Hz, 1H), 4.41(dd, $J = 10.0$, 7.7 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.22(d, 2H)。	396.3	F
89	(S)-1-苯甲基 -N-(6-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.02(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.76(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.24 - 7.43(m, 7H), 7.14(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.87(dt, $J = 11.4$, 7.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.57(m, 1H), 4.40(dd, $J = 10.0$, 7.7 Hz, 1H), 3.23(d, 3H)。	395.3	F
90	(S)-5-苯甲基 -N-(6-氟-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)異噁唑-3- 甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.08(s, 1H), 8.84(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 - 7.39(m, 7H), 7.06(d, 1H), 6.57(s, 1H), 4.87(dt, $J = 11.3$, 7.7 Hz, 1H), 4.62(t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.48(dd, $J = 10.2$, 7.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.26(m, 2H)。	382.3	F
91	(S)-5-苯甲基 -N-(6-氟-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 14.48(br. s., 1H), 8.52(br. s., 1H), 7.21 - 7.45(m, 7H), 7.14(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.89(dt, $J = 11.5$, 7.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.70(m, 1H), 4.41(dd, $J = 9.9$, 7.8 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.23(d, $J = 2.3$ Hz, 3H)。	396.3	H

92	(S)-N-(7-氟-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(4-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.31(s, 1H), 8.41(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.28(dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.20(m, 5H), 4.85(dt, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.70(m, 1H), 4.40(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 3.31(s, 3H)。	410.2	H
93	(S)-N-(6-氟-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(3-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.50(br. s., 1H), 7.25 - 7.44(m, 3H), 7.06 - 7.17(m, 4H), 4.89(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.64(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.42(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 3.23(d, 3H)。	414.2	H
94	(S)-5-苯甲基-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)呋喃-2-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.10(s, 1H), 8.39(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.38(m, 2H), 7.22 - 7.30(m, 3H), 7.09 - 7.18(m, 5H), 6.30(d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.86(m, 1H), 4.44 - 4.53(m, 1H), 4.35 - 4.42(m, 1H), 4.06(s, 2H)	363	F
95	(S)-3-(甲基(苯基)胺基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)苯甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.07(s, 1H), 8.64(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.49(m, 5H), 7.09 - 7.21(m, 5H), 6.97 - 7.08(m, 3H), 4.88(dt, J = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.56(m, 1H), 4.37 - 4.45(m, 1H), 3.30(s, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-氟苯甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.15(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.60(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.23(t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14(s, 4H), 5.66(s, 2H), 4.84(dt, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.58(m, 1H), 4.39 - 4.47(m, 1H)	382	F

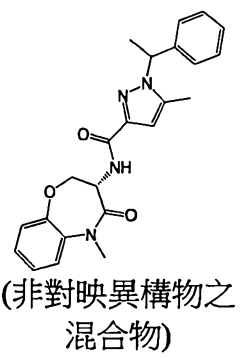
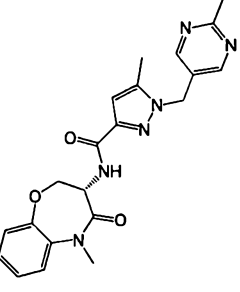
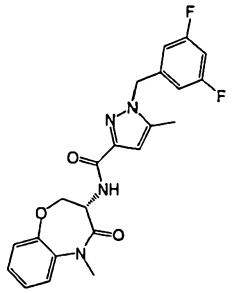
97	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4-苯氧基吡啶醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.89(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.43(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.60(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.44(m, 2H), 7.12 - 7.26(m, 5H), 7.01 - 7.10(m, 2H), 6.93(dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 5.05(dt, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 1H), 4.72(dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.29(dd, $J = 11.1, 9.9$ Hz, 1H), 3.42(s, 3H)	390	A
98	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-3-苯氧基苯甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.75(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.66(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.56(m, 3H), 7.38 - 7.46(m, 2H), 7.13 - 7.37(m, 5H), 7.04(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.91(dt, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.60(m, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H)	389	F
99	3-苯甲基-N-((S)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)哌啶-1-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.93(br. s., 1H), 7.02 - 7.34(m, 9H), 6.56(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54(dt, $J = 10.8, 7.9$ Hz, 1H), 4.23 - 4.44(m, 2H), 3.69 - 3.93(m, 2H), 2.64 - 2.85(m, 1H), 2.53 - 2.60(m, 1H), 2.34 - 2.48(m, 2H), 1.51 - 1.72(m, 3H), 1.17 - 1.40(m, 1H), 0.99 - 1.17(m, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-氯苯基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.88(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.45(m, 2H), 7.19 - 7.38(m, 5H), 6.56(s, 1H), 4.84(dt, $J = 11.5, 8.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.63(m, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 3.31(s, 3H)	412	F

101	(S)-1-苯甲基-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.40(m, 5H), 7.21 - 7.26(m, 1H), 7.13(d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.84(dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.60(m, 1H), 4.41(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.22(s, 3H)	391	F
102	(S)-5-(環戊基甲基)-N-(6-氟-8-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.17(br. s., 1H), 10.03(s, 1H), 8.34(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00(d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 4.86(dt, J = 11.0, 7.6 Hz, 1H), 4.60(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.47(dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 2.74(d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 2.20 - 2.30(m, 1H), 1.46 - 1.76(m, 6H), 1.14 - 1.28(m, 2H)	388.3	F
103	3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)吡咯啉-1-甲醯胺	 單一非對映異構物，C3 吡咯啉之絕對立體化學未知。	¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 7.27 - 7.34(m, 4H), 7.15 - 7.26(m, 5H), 5.24(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.88(dt, J = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 4.63(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 4.16(dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 3.44 - 3.55(m, 2H), 3.42(s, 3H), 3.27 - 3.36(m, 1H), 3.01 - 3.09(m, 1H), 2.71(d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.54(m, 1H), 1.96 - 2.06(m, 1H), 1.61 - 1.71(m, 1H)	380	D
104	3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)吡咯啉-1-甲醯胺	 單一非對映異構物，C3 吡咯啉之絕對立體化學未知。	¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 7.27 - 7.34(m, 4H), 7.15 - 7.26(m, 5H), 5.27(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.87(dt, J = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 4.64(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 4.17(dd, J = 11.2, 9.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.57(m, 2H), 3.42(s, 3H), 3.30(td, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 3.04(dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.74(m,	380	D

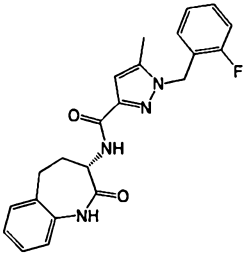
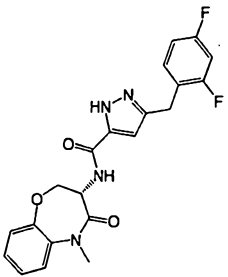
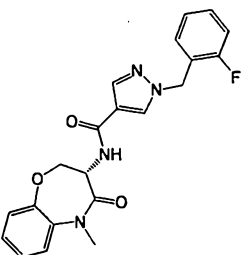
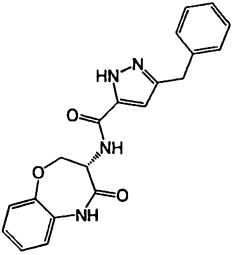
			2H), 2.43 - 2.56(m, 1H), 1.94 - 2.06(m, 1H), 1.60 - 1.72(m, 1H)		
105	N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-3-苯氧基 吡咯啉-1-甲醯胺	 (非對映異構物之混合物)	¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 7.44 - 7.50(m, 1H), 7.18 - 7.33(m, 5H), 6.90 - 6.99(m, 3H), 6.38(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03(br. s., 1H), 4.54 - 4.66(m, 1H), 4.36 - 4.45(m, 1H), 4.30 - 4.22(m, 1H), 3.37 - 3.62(m, 4H), 3.30 & 3.28 (two s, 3H), 2.03 - 2.19(m, 2H)	382	D
106	(S)-1-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.36(m, J = 14.7, 7.4, 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.22 - 7.26(m, 1H), 6.41 - 6.47(m, 3H), 6.30 - 6.35(m, 1H), 4.83(dt, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.57(m, 1H), 4.41(dd, J = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.46(s, 3H)	381	F
107	(S)-1-苯甲基-5-甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.00(s, 1H), 7.88(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.41(m, 5H), 7.09 - 7.22(m, 3H), 7.04(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.40(s, 2H), 4.34(dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.85(m, 2H), 2.37 - 2.49(m, 1H), 2.13 - 2.30(m, 4H)	375	F
108	(S)-3-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.22(br. s., 1H), 8.11(br. s., 1H), 7.50(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.36(m, 8H), 6.41(br. s., 1H), 4.83(dt, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 4.51(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.42(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.31(s, 3H)	377	F

109	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-((2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.53(m, 2H), 7.21 - 7.36(m, 3H), 6.40 - 6.47(m, 2H), 6.33(td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.14(s, 2H), 4.83(dt, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.56(m, 1H), 4.41(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.47(s, 3H)	408	F
110	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.37(m, 3H), 7.17(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.47(s, 1H), 5.35(s, 2H), 4.84(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.55(dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.21(s, 3H)	405	F
111	(S)-1-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.01(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.36(m, 3H), 6.43(s, 1H), 6.24(s, 2H), 5.86(s, 1H), 4.81(dt, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.55(m, 2H), 3.33(s, 3H), 2.48(s, 6H), 2.07(s, 3H)	409	F
112	(S)-3-(4-甲基苯基)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.18(br. s., 1H), 10.13(s, 1H), 8.10(br. s., 1H), 7.02 - 7.27(m, 8H), 6.37(br. s., 1H), 4.72 - 4.87(m, 1H), 4.34 - 4.53(m, 2H), 3.93(br. s., 2H), 2.27(s, 3H)	377	F
113	(S)-1-苯基-5-甲基-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.15(s, 1H), 8.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.42(m, 3H), 7.09 - 7.19(m, 6H), 6.52(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.81(dt, J = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.53(m, 2H), 2.23(s, 3H)	377	F

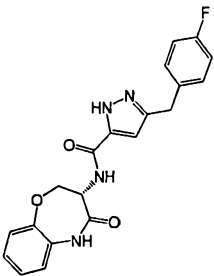
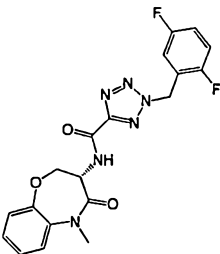
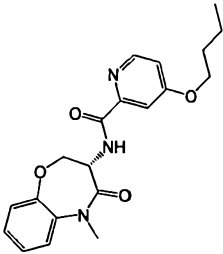
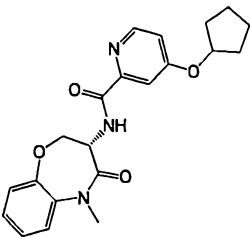
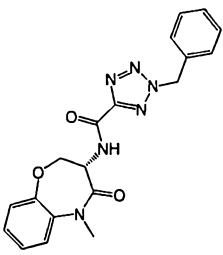
114	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-(2-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.02(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49(dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 - 7.38(m, 6H), 6.53(s, 1H), 6.40(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.83(dt, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.46 - 4.57(m, 1H), 4.41(dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.19(s, 3H)	405	F
115	(S)-1-(2,5-二氟苯甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.05(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.38(m, 5H), 6.76(ddd, $J = 8.8, 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 5.43(s, 2H), 4.83(dt, $J = 11.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.48 - 4.57(m, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.28(s, 3H)	427	F
116	(S)-1-苯甲基-5-甲基-N-(1-甲基-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 7.89(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 - 7.42(m, 7H), 7.12(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.46(s, 1H), 5.39(s, 2H), 4.34(dt, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.63 - 2.80(m, 2H), 2.35(tt, $J = 12.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 2.06 - 2.20(m, 1H)	389	F
117	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.47(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.07(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68(dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 - 7.53(m, 2H), 7.21 - 7.36(m, 3H), 6.49(s, 1H), 5.45(s, 2H), 4.84(dt, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 4.53(dd, $J = 11.5, 10.0$ Hz, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.28(s, 3H)	406	F
118	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-苯乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.04(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 - 7.37(m, 6H), 7.13(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.34(s, 1H), 4.85(dt, $J =$	405	F

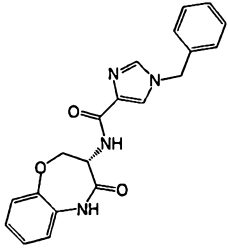
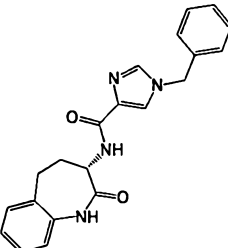
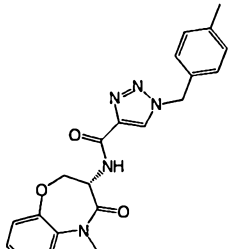
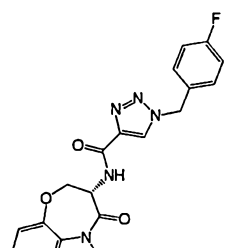
	胺		11.4, 8.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.60(m, 1H), 4.43(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 4.29(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33(s, 3H), 3.08(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97(s, 3H)		
119	5-甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	 (非對映異構物之混合物)	¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.07(dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.54(m, 1H), 7.23 - 7.39(m, 6H), 7.17(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.46(s, 1H), 5.68(q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.91(m, 1H), 4.57(ddd, J = 11.4, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.45(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.85(dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 3H, 實際上二個雙重峰係來自非對映異構物)	405	F
120	(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.60(s, 2H), 8.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.36(m, 3H), 6.47(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.83(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.32(s, 3H)	407	F
121	(S)-1-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.37(m, 4H), 6.78 - 6.88(m, 2H), 6.51(s, 1H), 5.44(s, 2H), 4.84(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.55(dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.24(s, 3H)	427	v

122	(S)-1-(2-氟苯甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.03(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.15 - 7.44(m, 6H), 6.93(td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 5.44(s, 2H), 4.83(dt, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.48 - 4.58(m, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.26(s, 3H)	409	F
123	(S)-1-(3,4-二氟苯甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.09(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.52(m, 2H), 7.20 - 7.37(m, 4H), 6.96(ddd, $J = 6.1, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 5.40(s, 2H), 4.84(dt, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.59(m, 1H), 4.41(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 2.24(s, 3H)	427	F
124	(S)-1-苯甲基-N-(1-甲基-2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.28(s, 1H), 8.25(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.20 - 7.43(m, 9H), 5.35(s, 2H), 4.37(dt, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 2.66 - 2.74(m, 2H), 2.12 - 2.23(m, 2H)	375	F
125	(S)-3-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 13.23(br. s., 1H), 8.09(br. s., 1H), 7.50(dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 - 7.37(m, 5H), 7.10 - 7.18(m, 2H), 6.37(br. s., 1H), 4.83(dt, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 4.50(t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.39(dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.98(br. s., 2H), 3.31(s, 3H)	395	F
126	(S)-1-(2,4-二氟苯甲基)-5-甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.02(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 - 7.37(m, 4H), 7.00 - 7.15(m, 2H), 6.49(s, 1H), 5.40(s, 2H), 4.83(dt, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.48 - 4.56(m, 1H), 4.40(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.27(s, 3H)	427	F

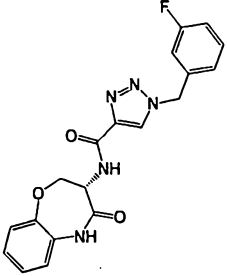
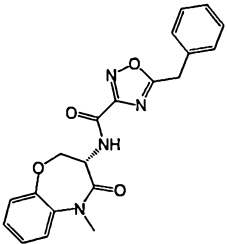
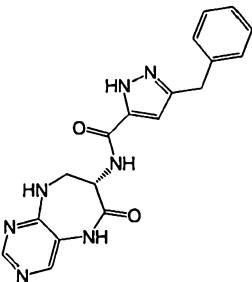
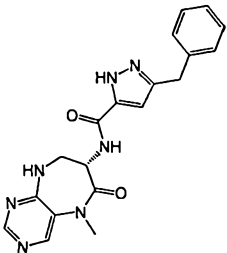
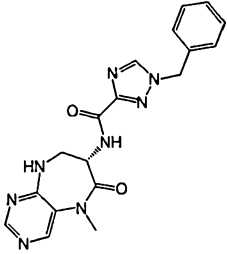
			3H)		
127	(S)-1-(2-氟苯甲基)-5-甲基-N-(2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 9.99(br. s., 1H), 7.78 - 7.94(m, 1H), 7.11 - 7.48(m, 6H), 6.88 - 7.10(m, 2H), 6.50(br. s., 1H), 5.43(br. s., 2H), 4.25 - 4.42(m, 1H), 2.64 - 2.85(m, 2H), 2.38 - 2.61(m, 4H), 2.05 - 2.22(m, 1H)	393	F
128	(S)-3-(2,4-二氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.22(br. s., 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.40(m, 5H), 7.06(td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.41(br. s., 1H), 4.83(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.51(t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.38(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 3.31(s, 3H)	413	F
129	(S)-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.37(d, 1H), 8.30(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.52(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.45(m, 1H), 7.18 - 7.36(m, 6H), 5.42(s, 2H), 4.89(dt, J = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.48(m, 2H), 3.30(s, 3H)	395	F
130	(S)-3-苯甲基-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.13(s, 1H), 8.19(br. s., 1H), 7.10 - 7.36(m, 10H), 6.44(br. s., 1H), 4.80(dt, J = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.51(m, 2H), 3.99(s, 2H)	363	F

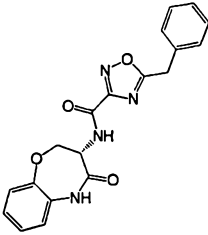
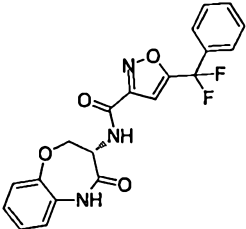
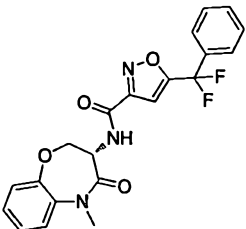
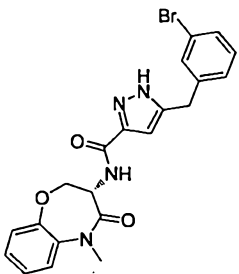
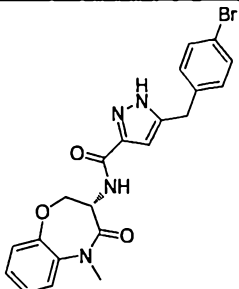
131	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.33(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.51(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 - 7.37(m, 7H), 5.30(s, 2H), 4.83 - 4.94(m, 1H), 4.30 - 4.49(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.29(s, 3H)	391	F
132	(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 7.91 - 7.98(m, 1H), 7.48 - 7.53(m, 1H), 7.42(t, $J =$ 1.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.39(m, 8H), 6.86(t, $J =$ 2.5 Hz, 1H), 6.51(dd, $J =$ 2.8, 1.8 Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.88(dt, $J = 11.9, 8.2$ Hz, 1H), 4.46(dd, $J =$ 11.8, 9.8 Hz, 1H), 4.31(dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.30(s, 3H)	773 (2M+Na)	F
133	(S)-1-(2,5-二氟苯甲基)-5-甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.99(s, 1H), 7.87(d, $J =$ 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.40(m, 4H), 7.13 - 7.20(m, 1H), 7.03(d, $J =$ 7.8 Hz, 1H), 6.77(ddd, $J =$ 8.7, 5.6, 3.3 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 5.42(s, 2H), 4.33(dt, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.64 - 2.82(m, 2H), 2.37 - 2.48(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.17(td, $J =$ 12.0, 7.7 Hz, 1H)	411	F
134	(S)-1-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.80(s, 1H), 7.81(d, $J =$ 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.44(m, 8H), 7.11 - 7.17(m, 1H), 7.03(d, $J =$ 7.5 Hz, 1H), 6.84(t, $J =$ 2.5 Hz, 1H), 6.48 - 6.54(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.32 - 4.46(m, 1H), 2.64 - 2.80(m, 2H), 2.24(td, $J =$ 9.6, 5.6 Hz, 2H)	360	F

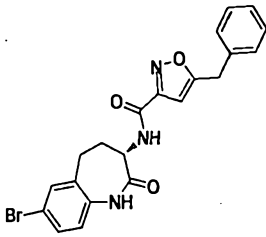
135	(S)-3-(4-氟苯甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 13.21(br. s., 1H), 10.13(br. s., 1H), 8.11(d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.06 - 7.36(m, 8H), 6.40(br. s., 1H), 4.80(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.35 - 4.53(m, 2H), 3.99(br. s., 2H)	381	F
136	(S)-2-(2,5-二氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.15(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.56(m, 2H), 7.22 - 7.41(m, 5H), 6.09(s, 2H), 4.88(dt, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.66(t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.43(dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.32(s, 3H)	415	F
137	(S)-4-丁氧基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)吡啶酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.88(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.38(m, 3H), 7.20(dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.86(dt, $J = 11.2, 7.8$ Hz, 1H), 4.44 - 4.60(m, 2H), 4.12(t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 1.66 - 1.78(m, 2H), 1.43(sxt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.93(t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	370	F
138	(S)-4-(环戊基氧基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)吡啶酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8.88(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.48(d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.56(m, 1H), 7.42(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.39(m, 3H), 7.16(dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.00(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.86(dt, $J = 11.1, 8.0$ Hz, 1H), 4.39 - 4.61(m, 2H), 3.34(br. s., 3H), 1.86 - 2.03(m, 2H), 1.51 - 1.77(m, 6H)	382	F
139	(S)-2-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.14(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 - 7.45(m, 8H), 6.03(s, 2H), 4.87(dt, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.65(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.42(dd, $J = 9.8, 8.0$ Hz,	379	F

			1H), 3.31(s, 3H)		
140	(S)-1-苯甲基 -N-(4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呼 -3-基)-1H-咪唑 -4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.17(s, 1H), 8.06(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.25 - 7.45(m, 5H), 7.03 - 7.24(m, 4H), 5.25(s, 2H), 4.71 - 4.84(m, 1H), 4.38 - 4.48(m, 2H)	363	F
141	(S)-1-苯甲基 -N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呼-3- 基)-1H-咪唑-4- 甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.01(s, 1H), 7.83 - 7.92(m, 2H), 7.72(s, 1H), 7.24 - 7.43(m, 7H), 7.12 - 7.20(m, 1H), 7.03(d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.32(dt, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 2.65 - 2.84(m, 2H), 2.40 - 2.50(m, 1H), 2.10(td, 1H)	361	F
142	(S)-N-(5-甲基-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呼-3-基)-1-(4- 甲基苯甲 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.66(s, 1H), 8.57(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.54(m, 2H), 7.17 - 7.36(m, 6H), 5.60(s, 2H), 4.86(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.60(t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.28(s, 3H)	392	F
143	(S)-1-(4-氟苯甲 基)-N-(5-甲基-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呼-3- 基)-1H-1,2,3-三 唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.70(s, 1H), 8.59(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.43(dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.37(m, 5H), 5.65(s, 2H), 4.86(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.61(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.32(s, 3H)	396	F

144	(S)-2-(2,5-二氟苯甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.17(s, 1H), 9.15(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.51(m, 1H), 7.33 - 7.41(m, 2H), 7.09 - 7.19(m, 4H), 6.10(s, 2H), 4.80 - 4.90(m, 1H), 4.57(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.45(dd, 1H)	401	F
145	(S)-2-苯甲基-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-2H-四唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.17(s, 1H), 9.14(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.46(m, 5H), 7.10 - 7.18(m, 4H), 6.05(s, 2H), 4.86(dt, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 4.57(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.45(dd, 1H)	365	F
146	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1,3,4-二唑-2-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 9.43(br. s., 1H), 7.52(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.41(m, 8H), 4.80(br. s., 1H), 4.65(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.45(m, 3H), 3.31(s, 3H)	379	F
147	(S)-5-苯甲基-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1,3,4-二唑-2-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 10.17(s, 1H), 9.43(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.42(m, 5H), 7.11 - 7.17(m, 4H), 4.79(dt, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 4.56(t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.44(dd, J = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 4.39(s, 2H)	365	F
148	(S)-3-苯甲基-N-(4-氯-5-甲基-6-侧氧-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 13.23(br. s., 1H), 8.22 - 8.31(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.02(br. s., 1H), 7.29 - 7.34(m, 2H), 7.21 - 7.27(m, 3H), 6.41(br. s., 1H), 4.80 - 4.92(m, 1H), 3.99(br. s., 2H), 3.64(br. s., 1H), 3.39 - 3.50(m, 1H), 3.17(s, 3H)	412	F
149	(S)-3-苯甲基-N-(4-氯-6-侧氧-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮吡-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 13.24(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.35(d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.05(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.37(m, 5H), 6.43(s, 1H), 4.73(t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.59 -	398	F

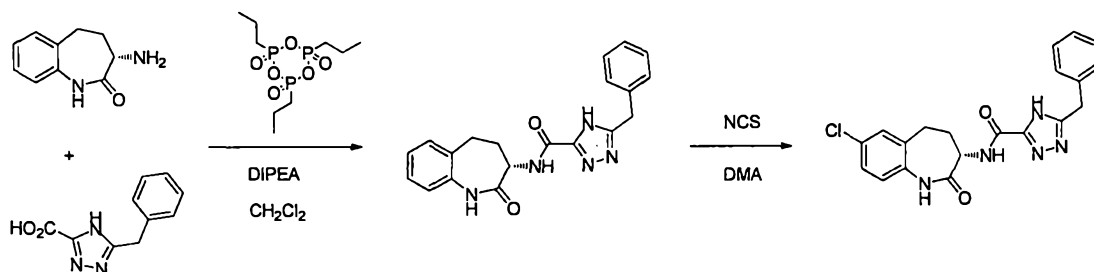
			3.69(m, 1H), 3.42 - 3.53(m, 1H)		
150	(S)-1-(3-氟苯甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 10.14(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.60(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44(q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 - 7.28(m, 7H), 5.70(s, 2H), 4.77 - 4.92(m, 1H), 4.48 - 4.61(m, 1H), 4.39 - 4.48(m, 1H)	382	F
151	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 9.10(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.41(m, 8H), 4.84(dt, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 4.62(dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 4.42(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 3.31(s, 3H)	379	F
152	(S)-3-苯甲基-N-(6-侧氧-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氢吡-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 13.22(br. s., 1H), 10.25(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(br. s., 1H), 7.95 - 8.04(m, 2H), 7.29 - 7.35(m, 2H), 7.20 - 7.28(m, 3H), 6.43(s, 1H), 4.55 - 4.65(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.54 - 3.63(m, 1H), 3.38 - 3.48(m, 1H)	364	F
153	(S)-3-苯甲基-N-(5-甲基-6-侧氧-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氢吡-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 9.08(br. s., 1H), 8.52(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.17(br. s., 1H), 7.19 - 7.36(m, 6H), 6.44(s, 1H), 4.78 - 4.89(m, 1H), 4.00(s, 2H), 3.55 - 3.70(m, 2H), 3.33(s, 3H)	378	F
154	(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-6-侧氧-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氢吡-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 9.10(br. s., 1H), 8.87(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.42 - 8.49(m, 2H), 7.30 - 7.43(m, 5H), 5.51(s, 2H), 4.82 - 4.89(m, 1H), 3.58 - 3.71(m, 2H), 3.34(s, 3H)	379	F

	基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺				
155	(S)-5-苯甲基-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 10.17(s, 1H), 9.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.46(m, 9H), 4.76 - 4.89(m, 1H), 4.37 - 4.61(m, 4H)	365	F
156	(S)-5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)异噁唑-3-甲酰胺		^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.34(t, 1 H)4.79(dd, J =10.36, 6.57 Hz, 1 H)5.09(dt, J =10.55, 6.60 Hz, 1 H)6.87(s, 1 H)7.05 - 7.10(m, 1 H)7.13 - 7.23(m, 3 H)7.45 - 7.68(m, 5 H)7.83(d, J =6.82 Hz, 1 H)8.26(s, 1 H)	400	A
157	(S)-5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)异噁唑-3-甲酰胺		^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.46(s, 3 H)4.28(dd, J =11.12, 9.85 Hz, 1 H)4.76(dd, J =9.85, 7.33 Hz, 1 H)5.04(dt, J =11.12, 7.07 Hz, 1 H)6.83(s, 1 H)7.18 - 7.32(m, 5 H)7.45 - 7.56(m, 3 H)7.56 - 7.64(m, 2 H)7.83(d, J =6.82 Hz, 1 H)	414	A
158	(S)-5-(3-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.34(s, 3 H)3.91(s, 2 H)4.21(dd, J =11.37, 9.85 Hz, 1 H)4.59(dd, J =9.85, 7.58 Hz, 1 H)5.06(dt, J =11.49, 7.64 Hz, 1 H)6.43(s, 1 H)7.00 - 7.21(m, 6 H)7.21 - 7.32(m, 2 H)8.07(d, J =7.58 Hz, 1 H)12.45(br. s., 1 H)	455	A
159	(S)-5-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.31(s, 3 H)3.97(s, 2 H)4.39(dd, J =9.60, 7.83 Hz, 1 H)4.52(t, J =10.74 Hz, 1 H)4.83(d, J =11.62 Hz, 1 H)6.38(s, 1 H)7.09 - 7.40(m, 5 H)7.43 -	455	A

			7.62(m, 3 H)8.08(d, J=8.08 Hz, 1 H)13.22(s, 1 H)		
160	5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		1H NMR(400 MHz, CDCl ₃)δ ppm 2.02 - 2.75(m, 2 H)2.77 - 3.09(m, 2 H)4.12(s, 2 H)4.66(dt, J=11.18, 7.67 Hz, 1 H)6.34(s, 1 H)6.91(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.23 - 7.39(m, 5 H)7.39 - 7.49(m, 3 H)7.68(d, J=6.82 Hz, 1 H)	442	F

實例 161

(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺



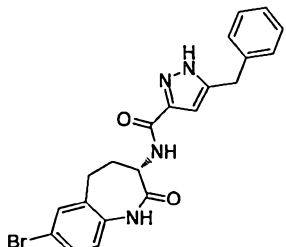
【0312】 製備 1：標題化合物係經由適當的胺和酸使用方法 H 偶合所製備。

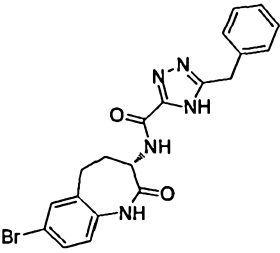
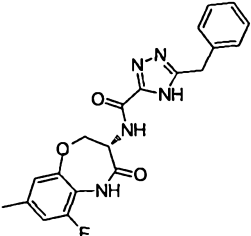
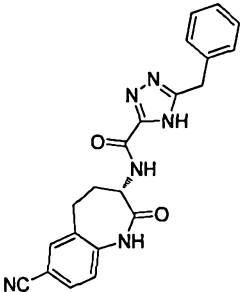
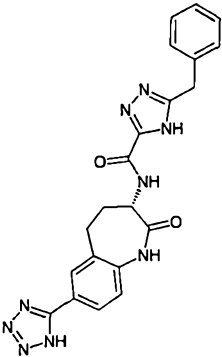
【0313】 製備 2：於(S)-3-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[b]氮呋-2(3H)-酮(50 g, 284 mmol)、5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸(72.1 g, 355 mmol)之二氯甲烷(1500 ml)溶液中於 15°C 加入 DIPEA(173 ml, 993 mmol)。將反應混合物攪拌 20 分鐘並於 15°C 緩慢地加入 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷 2,4,6-三氧化物(236 ml, 397 mmol)。將反應攪拌至隔夜。將生成的固體過濾並以 DCM 清洗固體。於 50°C 真空下將固體乾燥至隔夜。就過濾，係將其於旋轉-蒸發器濃縮並於黏稠的殘餘物中加入大量的水並攪拌，收集慢慢沉澱出之白色固體並以水和乙醚清洗固體。將固體於 50°C 真空下乾燥 3 天，得到產物(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(總回收量：102 g, 282 mmol, 99 %產率)。¹H NMR(MeOH-d₄)δ：7.18 - 7.48(m, 8H), 7.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58(m, 1H),

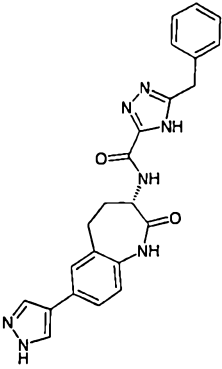
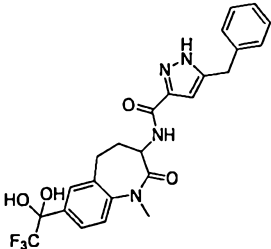
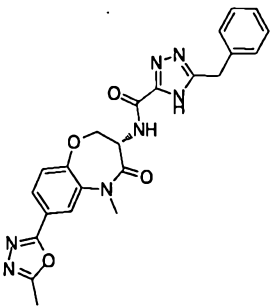
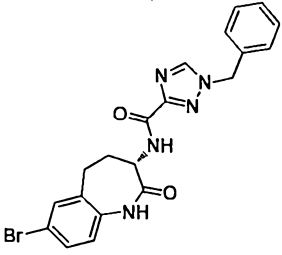
4.17(s, 2H), 2.97(m 1H), 2.77(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.23(m, 1H)。
MS(m/z)362(M+H⁺).

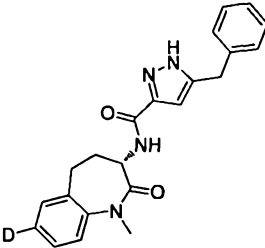
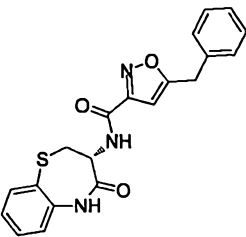
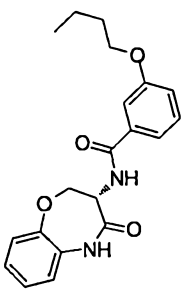
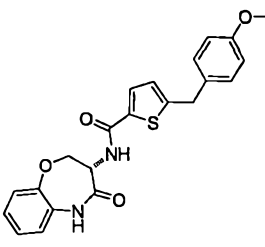
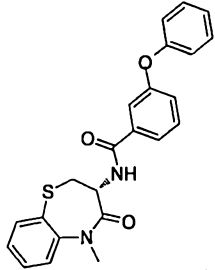
【0314】 於(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(35 g, 97 mmol)之 DMA(700 ml)溶液中於 0°C 加入 NCS(14.87 g, 111 mmol)。30 mins 後，將反應混合物升溫至 RT 並持續攪拌 5 hrs。將第二份的 NCS(3.88 g, 29.1 mmol)加到將反應混合物並再持續攪拌 24 hrs。然後加入第三份 NCS(1.293 g, 9.68 mmol)並將溶液於 rt 再攪拌 16 h。然後將反應以冷水進行驟冷。以過濾收集白色固體並以水清洗 3 次，得到(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(36 g, 91 mmol, 94 %產率)。將產物風乾至隔夜。藉由將(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(10 g, 25.3 mmol)懸浮於熱甲醇(500 mL)中歷時 1h 進行另外的純化。然後將溶液冷卻至 RT，過濾並以甲醇清洗固體 2 次(75 mL)，得到產物(7 g, 70%產率)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ：10.06(s, 1H), 8.31(br. s., 1H), 7.44(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.18-7.40(m, 7H), 7.05(d, J=8.6 Hz, 1H), 4.32(dt, J=11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.11(s, 2H), 2.63-2.80(m, 2H), 2.37-2.49(m, 1H), 2.25(br. s., 1H)。
MS(m/z)396/398(M+H⁺).

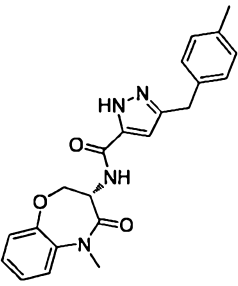
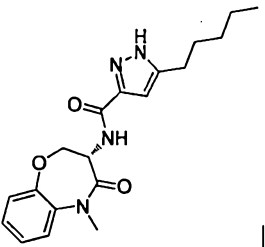
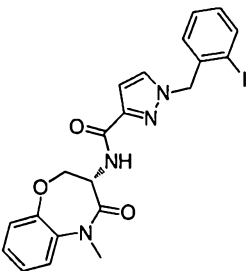
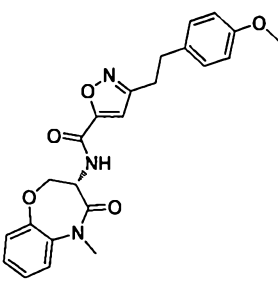
【0315】 下列化合物係經由適當的胺和酸使用所指之方法偶合，加以製備。

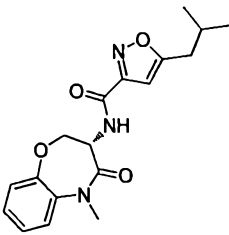
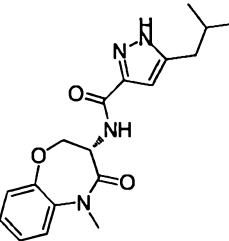
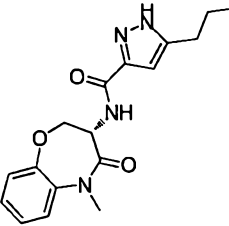
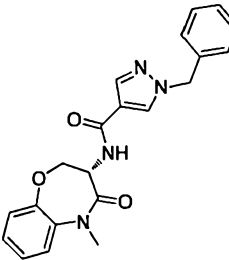
162	(S)-5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 2.17(m, 1 H)2.65(m, 1 H)2.72 - 2.81(m, 1 H)2.86 - 3.00(m, 1 H)4.03(s, 2 H)4.55(dd, J=11.62, 8.08 Hz, 1 H)6.47(s, 1 H)7.01(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.23(d, J=7.58 Hz, 3 H)7.30(d, J=6.82 Hz, 2 H)7.46(dd, J=8.46, 2.15 Hz, 1 H)7.53(d, J=2.27 Hz, 1 H)	440	F
-----	--	---	---	-----	---

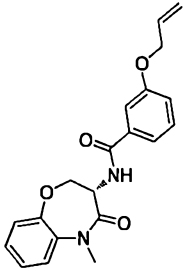
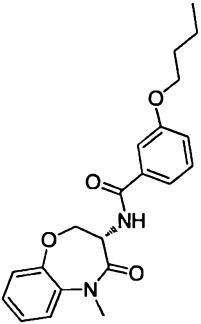
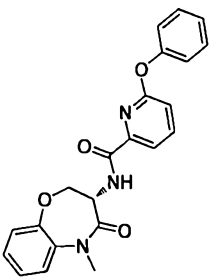
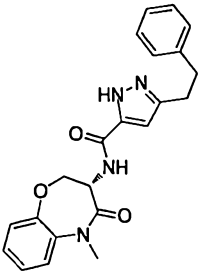
163	(S)-5-苯甲基 -N-(7-溴-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 2.66 - 2.80(m, 2 H)3.39(m, 2 H)4.12(br. s., 2 H)4.24 - 4.42(m, 1 H)6.99(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.16 - 7.41(m, 5 H)7.47(dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H)7.57(d, J=2.27 Hz, 1 H)10.06(s, 1 H)	442	H
164	(S)-5-苯甲基 -N-(6-氟-8-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 氧氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.38(br. s., 1H), 10.02(s, 1H), 8.42(br. s., 1H), 7.21 - 7.38(m, 5H), 7.00(d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.68(m, 1H), 4.45(dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 4.13(br. s., 2H), 2.30(s, 3H)	396.2	F
165	(S)-5-苯甲基 -N-(7-氰基-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 2.34(m, 2 H)2.62 - 2.87(m, 2 H)4.12(br. s., 2 H)4.23 - 4.48(m, 1 H)7.19(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.21 - 7.39(m, 5 H)7.75(dd, J=8.21, 1.89 Hz, 1 H)7.83(d, J=1.77 Hz, 1 H)8.30(br. s., 1 H)10.38(s, 1 H)	387	F
166	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -7-(1H-四唑-5- 基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 2.20 - 2.39(m, 1 H)2.44(m, 1 H)2.75 - 2.85(m, 2 H)4.11(s, 2 H)4.39(dt, J=11.37, 7.83 Hz, 1 H)7.12(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.20 - 7.38(m, 5 H)7.91(dd, J=8.21, 1.89 Hz, 1 H)7.97(d, J=1.52 Hz, 1 H)8.32(br. s., 1 H)10.12(s, 1 H)	430	F 1

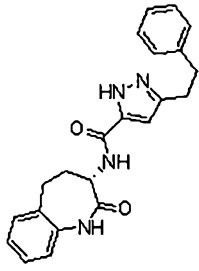
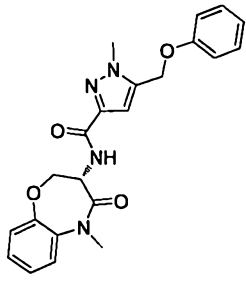
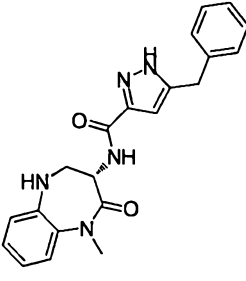
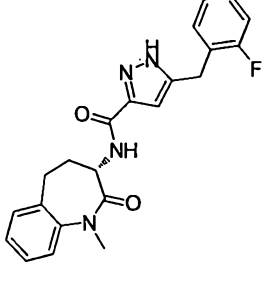
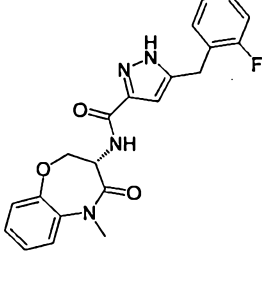
167	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -7-(1H-吡唑-4- 基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 1.42(d, J=7.83 Hz, 1 H)1.80 - 1.96(m, 1 H)1.97 - 2.11(m, 1 H)2.11 - 2.27(m, 1 H)3.35(s, 2 H)3.82(dd, J=11.49, 7.96 Hz, 1 H)6.29(d, J=8.08 Hz, 1 H)6.38 - 6.59(m, 5 H)6.65 - 6.82(m, 2 H)7.19(br. s., 2 H)	428	F
168	5-苯甲基-N-(1-甲 基-2-側氧 -7-(2,2,2-三氟 -1,1-二羥基乙 基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-1H-吡唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃)δ ppm 2.11(m, 2 H)2.51 - 2.70(m, 2 H)3.44(s, 3 H)4.00(s, 2 H)4.68(dt, J=11.56, 7.86 Hz, 1 H)6.50(s, 1 H)7.14 - 7.32(m, 6 H)7.37(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.96(s, 1 H)8.05(d, J=8.34 Hz, 1 H)8.22(d, J=7.83 Hz, 1 H)	489	F
169	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-7-(5- 甲基-1,3,4-噁二 唑-2-基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.38(br. s., 1H), 8.45(br. s., 1H), 8.04(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.37(m, 5H), 4.91(dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.81(m, 1H), 4.49(dd, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 4.14(br. s., 2H), 3.39(s, 3H), 2.61(s, 3H)	460.2	F
170	(S)-1-苯甲基 -N-(7-溴-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-1H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 2.22(t, J=11.62 Hz, 1 H)2.37 - 2.48(m, 1 H)2.63 - 2.79(m, 2 H)4.32(dt, J=11.43, 7.80 Hz, 1 H)5.48(s, 2 H)6.99(d, J=8.34 Hz, 1 H)7.27 - 7.42(m, 5 H)7.47(dd, J=8.46, 2.40 Hz, 1 H)7.57(d, J=2.27 Hz, 1 H)8.29(d, J=7.58 Hz, 1 H)8.82(s, 1 H)10.07(s, 1 H)	442	F

171	N-[(3S)-7-氘-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基]-5-(苯基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, MeOD-d ₄)δ ppm 2.10 - 2.21(m, 1 H)2.54(br. s., 1 H)2.68 - 2.81(m, 1 H)2.86(dd, J=13.26, 7.96 Hz, 1 H)3.41(s, 3 H)4.02(s, 2 H)4.52(dd, J=11.62, 7.83 Hz, 1 H)6.45(br. s., 1 H)7.23(d, J=7.33 Hz, 3 H)7.26 - 7.35(m, 4 H)7.35 - 7.44(m, 2 H)	376	A
172	(R)-5-苯甲基-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 7.80(br. s., 1H), 7.70(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.60(m, 1H), 7.18 - 7.48(m, 5H), 7.14(dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 4.86(dt, J = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 3.98(dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 3.04(t, J = 11.4 Hz, 1H)	380	A
173	(S)-3-丁氧基-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)苯甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.08(br. s., 1H), 8.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(d, J = 4.5 Hz, 4H), 7.16(br. s., 6H), 4.90(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.67(m, 2H), 4.02(br. s., 2H), 1.72(d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.30 - 1.56(m, 2H), 0.77 - 1.06(m, 3H)	355	F
174	(S)-5-(4-甲氧基苯甲基)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)噻吩-2-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.07(s, 1H), 8.52 - 8.69(m, 1H), 7.69(d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.28(m, 6H), 6.78 - 7.01(m, 3H), 4.67 - 4.94(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.72(s, 3H)	409	F
175	(R)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]硫氮呋-3-基)-3-苯氧基苯甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.91(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.75(m, 4H), 6.92 - 7.55(m, 8H), 4.58(dt, J = 12.1, 7.4 Hz, 1H), 3.52(dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 2H), 3.29(s, 3H)	405	A

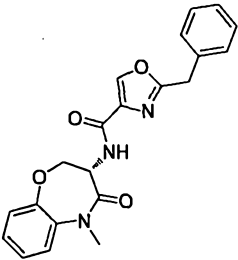
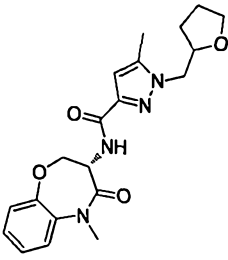
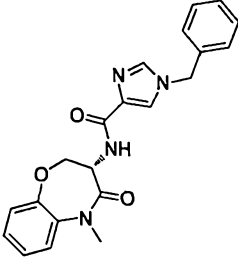
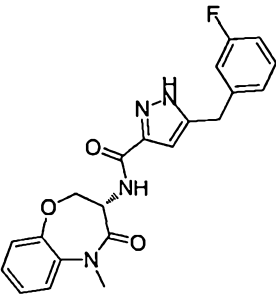
176	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.18(br. s., 1H), 8.40 - 8.72(m, 1H), 8.05(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.40(m, 6H), 6.34(br. s., 1H), 5.76(s, 1H), 4.72 - 5.01(m, 1H), 4.25 - 4.68(m, 2H), 3.93(br. s., 3H), 2.26(s, 3H)	391	A
177	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-戊基-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.04(s, 1H), 8.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.41(m, 3H), 6.38(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.97(m, 1H), 4.28 - 4.64(m, 2H), 2.49 - 2.56(m, 3H), 1.46 - 1.80(m, 2H), 1.12 - 1.43(m, 6H), 0.86(t, J = 6.9 Hz, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-碘苯甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.15(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 8.01(m, 2H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.45(m, 4H), 7.11(td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.65 - 6.83(m, 2H), 5.45(s, 2H), 4.85(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.55(dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.40(m, 3H)	503	F
179	(S)-3-(4-甲氧基苯乙基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-5-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 9.14(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.96 - 7.41(m, 5H), 6.75 - 6.97(m, 3H), 4.83(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.68(m, 2H), 3.64 - 3.78(m, 3H), 3.31(s, 3H), 2.83 - 3.07(m, 4H)	422	F

180	(S)-5-異丁基 -N-(5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.86(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.44(m, 3H), 6.58(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.61(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.71(d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00(dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.91(d, 6H)	344	F
181	(S)-5-異丁基 -N-(5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)-1H-吡唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.04(br. s., 1H), 8.09(br. s., 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.43(m, 3H), 6.39(br. s., 1H), 4.84(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.65(m, 2H), 2.48(d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.88(dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 1.09 - 1.41(m, 1H), 0.67 - 1.06(m, 6H)	343	F
182	(S)-N-(5-甲基-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呋-3-基)-5-丙 基-1H-吡唑-3-甲 醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.44(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.84(dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.67(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.58(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.69(m, 2H), 1.20 - 1.30(m, 0H), 0.88(t, J = 7.3 Hz, 3H)	329	F
183	(S)-1-苯甲基 -N-(5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3-基)-1H-吡唑 -4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.17 - 8.45(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.52(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.43(m, 9H), 5.28 - 5.47(m, 2H), 4.89(dt, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.57(m, 2H), 3.40(br. s., 3H)	377	F

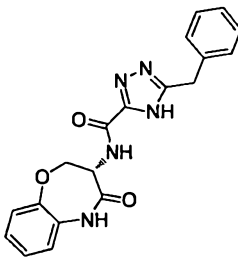
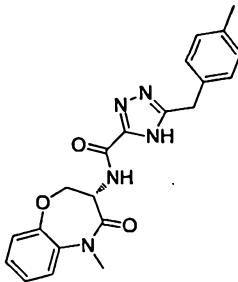
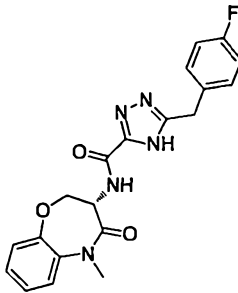
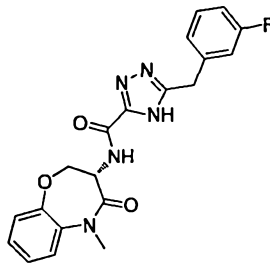
184	(S)-3-(烯丙氧基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)苯甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) 8.66(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 - 7.65(m, 8H), 5.93 - 6.21(m, J = 17.3, 10.5, 5.2, 5.2 Hz, 1H), 5.42(dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.28(dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.93(dt, J = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.73(m, 3H), 4.41(dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32(s, 3H)	353	F
185	(S)-3-丁氧基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)苯甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) 8.65(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.47(m, 5H), 7.05 - 7.17(m, 1H), 6.97(s, 1H), 4.93(dt, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 4.58(dd, J = 11.8, 10.0 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 4.02(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32(s, 3H), 1.61 - 1.82(m, 2H), 1.34 - 1.60(m, 2H), 0.95(t, J = 7.4 Hz, 3H)	367	F
186	(S)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-6-苯氧基吡啶酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) 8.42(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 - 8.11(m, 1H), 7.73(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.61(m, 3H), 7.20 - 7.39(m, 5H), 7.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81(dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.37(dd, J = 11.4, 10.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.39(m, 3H)	390	F
187	(S)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-3-苯乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) 13.09(br. s., 1H), 8.06(br. s., 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.39(m, 8H), 6.38(br. s., 1H), 4.83(dt, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.62(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.92(s, 4H)	391	A

188	(S)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-3-苯乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.09(br. s., 1H), 8.06(br. s., 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.39(m, 8H), 6.38(br. s., 1H), 4.83(dt, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.62(m, 2H), 2.92(s, 4H), 2.81-2.91(m, 2H)	375	A
189	(S)-1-甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-(苯氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.11(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 - 7.61(m, 9H), 6.76(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.84(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.66(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.32(d, J = 4.0 Hz, 2H)	407	F
190	(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.19(s, 1H), 7.91(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 - 7.46(m, 9H), 6.37(s, 1H), 5.38(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64(d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85 - 4.20(m, 3H), 3.65(d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.56(m, 1H), 3.33(s, 3H)	376	F
191	(S)-5-(2-氟苯甲基)-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.19(br. s., 1H), 7.91(br. s., 1H), 6.83 - 7.68(m, 7H), 6.29(br. s., 1H), 4.22 - 4.47(m, 1H), 3.86 - 4.20(m, 2H), 3.33(s, 3H), 2.57 - 2.87(m, 2H), 2.14(br. s., 2H)	393	A
192	(S)-5-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.27(br. s., 1H), 8.43 - 8.79(m, 1H), 8.09(br. s., 1H), 7.49(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 - 7.41(m, 6H), 6.32(br. s., 1H), 4.75 - 4.97(m, 1H), 4.25 - 4.66(m, 2H), 4.01(br. s., 2H), 3.34(s, 3H)	395	A

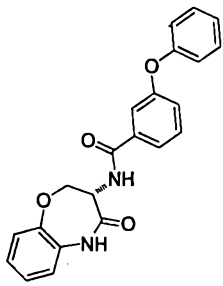
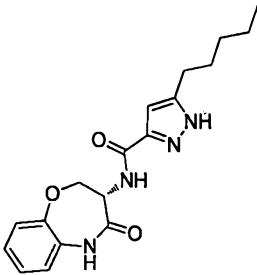
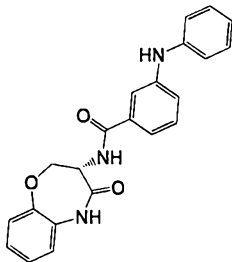
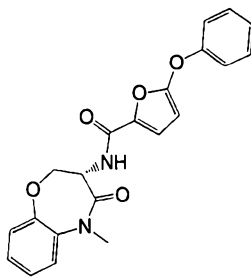
193	(S)-5-苯甲基-N-(5-側氧-3,4,5,6-四氫-2H-苯并[b][1,4]氧氮雜辛環-4-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)7.90(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.07 - 7.47(m, 7H), 6.32(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.56 - 4.88(m, 2H), 3.93 - 4.25(m, 3H), 2.26 - 2.48(m, 1H), 1.98 - 2.20(m, 1H)	378	A
194	(S)-5-((甲基(苯基)胺基)甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呿-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.27(br. s., 1H), 7.85 - 8.22(m, 1H), 6.42 - 7.68(m, 9H), 6.36(br. s., 1H), 4.83(br. s., 1H), 4.28 - 4.74(m, 4H), 3.17 - 3.42(m, 3H), 2.69(s, 3H)	406	A
195	(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呿-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 8.69(s, 1H), 8.57(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.43(m, 8H), 5.66(s, 2H), 4.86(d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.60(dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.40(m, 3H)	378	A
196	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呿-3-基)-5-(噻吩-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.42(br. s., 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.45(m, 4H), 6.93 - 7.02(m, 2H), 4.78 - 4.88(m, 1H), 4.59(t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.47(m, 3H), 3.32(s, 3H)	384.1	F
197	(S)-5-(2-氟苯甲基)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呿-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.26(br. s., 1H), 10.12(br. s., 1H), 8.11(br. s., 1H), 6.96 - 7.48(m, 9H), 6.34(br. s., 1H), 4.78(br. s., 1H), 4.29 - 4.63(m, 2H), 4.02(br. s., 2H)	381	A

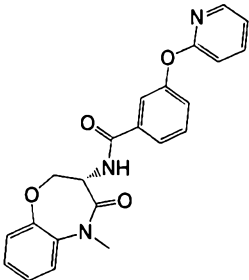
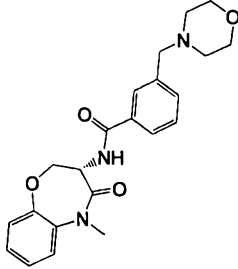
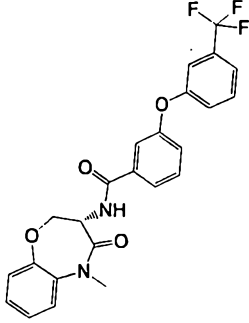
198	(S)-2-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)呋唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.56(s, 1H), 8.24(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.43(m, 8H), 4.83(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.57(dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.20 - 3.38(m, 3H)	378	A
199	5-甲基-N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)8.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 - 7.39(m, 3H), 6.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 - 5.40(m, 1H), 4.51 - 4.85(m, 1H), 3.94 - 4.47(m, 3H), 3.64 - 3.94(m, 1H), 3.44(d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.21 - 2.42(m, 3H), 2.05(s, 2H), 1.63 - 1.95(m, 2H), 1.18 - 1.41(m, 2H)	385	A
200	(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 7.98(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.42(m, 7H), 5.23(s, 2H), 4.81(dt, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.60(m, 2H), 3.22 - 3.43(m, 3H)	377	A
201	(S)-5-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.23(br. s., 1H), 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.43(m, 4H), 6.91 - 7.16(m, 3H), 6.41(s, 1H), 4.72 - 4.97(m, 1H), 4.27 - 4.63(m, 2H), 4.01(s, 2H), 3.15 - 3.43(m, 3H)	395	A

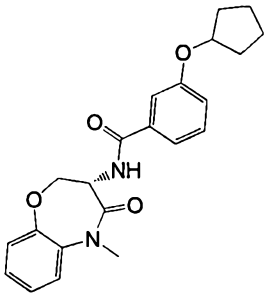
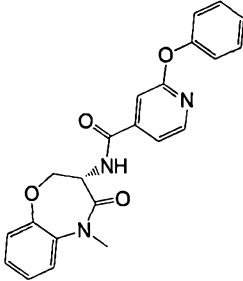
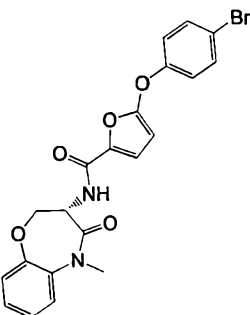
202	(S)-5-(3-氟苯甲基)-N-(4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.22(s, 1H), 10.13(s, 1H), 8.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.58(m, 2H), 6.94 - 7.22(m, 6H), 6.43(s, 1H), 4.71 - 4.94(m, 1H), 4.37 - 4.54(m, 2H), 4.02(s, 2H)	381	A
203	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)噻吩-2-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ 27 8.60(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71(d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.38(m, 8H), 6.95(d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.84(dt, J = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 4.50(dd, J = 11.7, 10.0 Hz, 1H), 4.37(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 3.30(s, 3H)	393	A
204	(S)-1-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 9.37(none, 1H), 7.99(d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.91(d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.79(d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.00 - 7.59(m, 8H), 5.25(s, 2H), 4.81(dt, J = 8.02, 11.24 Hz, 1H), 4.32 - 4.57(m, 2H), 3.32(d, J = 4.29 Hz, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-氟苯甲基)-N-(2-侧氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮吡-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)9.83(s, 1H), 8.44(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 - 8.13(m, 1H), 7.77(s, 1H), 6.69 - 7.57(m, 7H), 5.76(s, 1H), 5.50(s, 2H), 4.23 - 4.50(m, 1H), 2.61 - 2.84(m, 2H), 2.13 - 2.37(m, 2H)	379	A
206	(S)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1-(4-甲基苯甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)7.97(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.97 - 7.41(m, 6H), 5.76(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.81(dt, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.59(m, 2H),	391	A

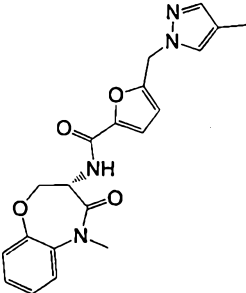
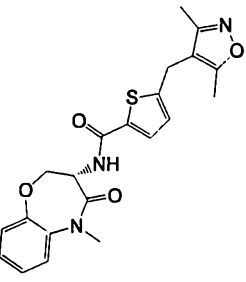
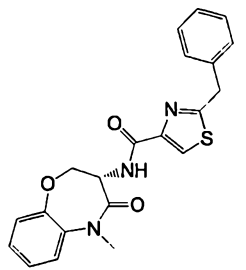
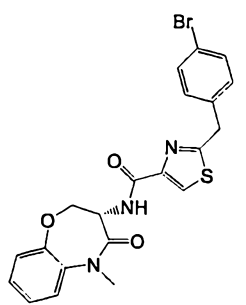
			3.34(s, 3H), 2.27(s, 3H)		
207	(S)-5-(4-甲基苯甲基)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.95 - 14.91(m, 1H), 10.16(s, 1H), 8.51(br. s., 1H), 7.08 - 7.52(m, 7H), 4.80(dt, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.64(m, 2H), 4.12(s, 2H), 2.51(s, 3H)	364	A
208	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡啶-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)14.13 - 14.72(m, 1H), 8.31 - 8.77(m, 1H), 6.82 - 7.66(m, 8H), 4.83(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.72(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.10 - 3.45(m, 3H), 2.27(s, 3H)	392	A
209	(S)-5-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)14.08 - 14.88(m, 1H), 8.48(br. s., 1H), 6.84 - 7.75(m, 8H), 4.83(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.60(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.00 - 3.47(m, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)14.09 - 14.89(m, 1H), 8.50(br. s., 1H), 6.75 - 7.62(m, 8H), 4.83(dt, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 4.60(t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 3.32(s, 3H)	396	A

211	(S)-1-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.72(s, 1H), 8.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.65(m, 8H), 5.68(s, 2H), 4.87(d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.60(dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.40(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.41(m, 3H)	396	A
212	(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 1 13.93 - 15.01(m, 1H), 8.22 - 8.73(m, 1H), 7.66(d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.06 - 7.45(m, 6H), 4.74 - 5.11(m, 1H), 4.54 - 4.70(m, 1H), 4.42(dd, J = 7.58, 9.85 Hz, 1H), 3.14 - 3.46(m, 3H)	412	A
213	(S)-1-苯甲基-N-(7-氯-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.00(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.51(m, 7H), 5.23(s, 2H), 4.83(dt, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.64(m, 2H), 3.26 - 3.39(m, 3H)	411	A
214	(S)-1-苯甲基-N-(7-氯-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)8.70(s, 1H), 8.60(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.52(m, 6H), 5.66(s, 2H), 4.88(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.62(dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.40(m, 3H)	412	A
215	(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)13.21(s, 1H), 8.10(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.51(m, 5H), 6.37(d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.84(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.67(m, 2H), 3.99(s, 2H), 3.18 - 3.41(m, 3H)	411	A

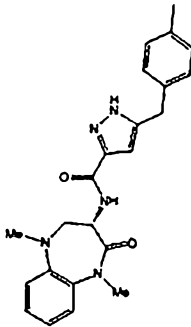
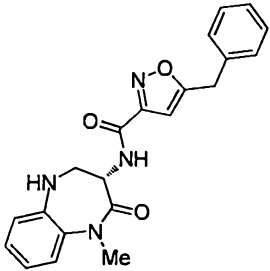
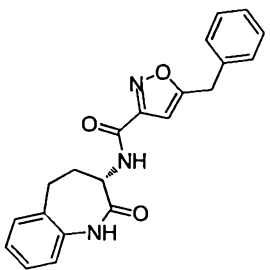
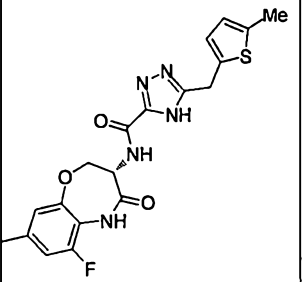
216	(S)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-3-苯氧基苯甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 10.06(s, 1H), 8.75(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.70(m, 1H), 7.48 - 7.55(m, 2H), 7.38 - 7.45(m, 2H), 7.09 - 7.24(m, 6H), 7.01 - 7.06(m, 2H), 4.81 - 4.93(m, 1H), 4.50(dd, J = 11.5, 10.6 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H)	375	A
217	(S)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-戊基-1H-吡唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 13.01(br s, 1H), 10.13(s, 1H), 8.06(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.18(m, 4H), 6.39(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76-4.83(m, 1H), 4.39 - 4.49(m, 2H), 2.60(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.59(quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 - 1.36(m, 4H), 0.86(t, J = 6.9 Hz, 3H)	343	A
218	(S)-N-(4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-3-(苯基胺基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 10.06(s, 1H), 8.57(d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.33(d, J = 5.05 Hz, 2H), 7.20 - 7.29(m, 3H), 7.11 - 7.19(m, 4H), 7.09(d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.86(t, J = 7.20 Hz, 1H), 4.84 - 4.93(m, 1H), 4.47 - 4.57(m, 1H), 4.38 - 4.46(m, 1H)	374	A
219	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-苯氧基呋喃-2-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.44(d, 1H), 7.51(dd, J = 1.77, 7.83 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.08 Hz, 2H), 7.23 - 7.36(m, 3H), 7.22(d, J = 3.54 Hz, 1H), 7.15 - 7.20(m, 1H), 5.88(d, J = 3.54 Hz, 1H), 4.84(dt, J = 8.08, 11.62 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 9.85, 11.62 Hz, 1H), 4.36(dd, J = 7.71, 9.98 Hz, 1H), 3.33(s, 3H)	379	A

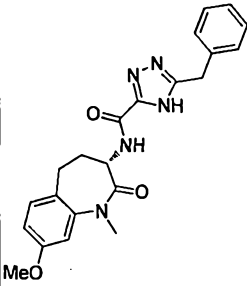
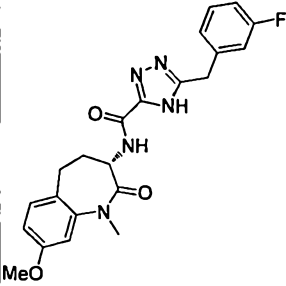
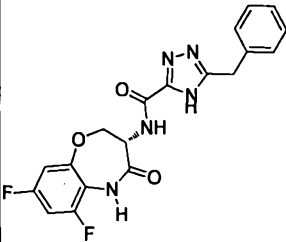
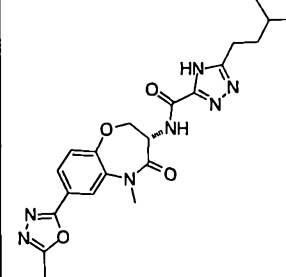
220	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-3-(吡啶-2-基氧基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.73(d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 8.16(dd, <i>J</i> = 1.26, 4.80 Hz, 1H), 7.85 - 7.93(m, 1H), 7.73(d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1H), 7.63(t, <i>J</i> = 1.89 Hz, 1H), 7.50 - 7.57(m, 2H), 7.34(dd, 2H), 7.26 - 7.32(m, 1H), 7.21 - 7.26(m, 1H), 7.13 - 7.18(m, 1H), 7.10(d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 4.92(dt, <i>J</i> = 8.12, 11.81 Hz, 1H), 4.56(dd, <i>J</i> = 9.98, 11.75 Hz, 1H), 4.40(dd, <i>J</i> = 7.71, 9.98 Hz, 1H), 3.31(s, 3H)	390	A
221	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-3-(嗎福啉 o 甲基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.77(d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 7.96(br. s., 2H), 7.56 - 7.72(m, 2H), 7.54(dd, <i>J</i> = 1.76, 7.78 Hz, 1H), 7.22 - 7.39(m, 3H), 4.94(dt, <i>J</i> = 8.22, 11.67 Hz, 1H), 4.58(dd, <i>J</i> = 9.91, 11.67 Hz, 1H), 4.43(dd, <i>J</i> = 7.91, 9.91 Hz, 1H), 4.36(br. s., 1H), 3.79 - 4.04(m, 2H), 3.59 - 3.77(m, 3H), 3.32(br. s, 5H)	396	A
222	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.78(d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 7.73(d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1H), 7.61 - 7.69(m, 1H), 7.56 - 7.60(m, 1H), 7.55(d, <i>J</i> = 5.52 Hz, 1H), 7.53(d, <i>J</i> = 1.51 Hz, 1H), 7.51(d, <i>J</i> = 1.76 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26 - 7.36(m, 2H), 7.21 - 7.26(m, 1H), 4.91(dt, <i>J</i> = 8.16, 11.80 Hz, 1H), 4.56(dd, <i>J</i> = 10.04, 11.80 Hz, 1H), 4.40(dd, <i>J</i> = 7.78, 9.79 Hz, 1H), 3.31(s, 3H)	457	A

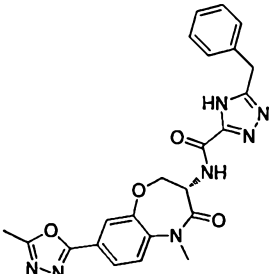
223	(S)-3-(環戊基氧基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.64(d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 7.52(dd, <i>J</i> = 1.76, 7.78 Hz, 1H), 7.33 - 7.43(m, 3H), 7.32(t, <i>J</i> = 2.51 Hz, 1H), 7.26 - 7.31(m, 1H), 7.21 - 7.26(m, 1H), 7.10(dt, <i>J</i> = 1.98, 7.59 Hz, 1H), 4.90 - 4.98(m, 1H), 4.84 - 4.90(m, 1H), 4.58(dd, <i>J</i> = 9.91, 11.67 Hz, 1H), 4.40(dd, <i>J</i> = 7.78, 9.79 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 1.84 - 1.99(m, 1H), 1.65 - 1.77(m, 3H), 1.53 - 1.65(m, 2H)	381	A
224	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-2-苯氧基異菸鹼醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 9.03(d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H), 8.30(d, <i>J</i> = 5.05 Hz, 1H), 7.47 - 7.55(m, 2H), 7.41 - 7.47(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.27 - 7.37(m, 2H), 7.21 - 7.27(m, 2H), 7.13 - 7.19(m, 2H), 4.91(dt, <i>J</i> = 7.99, 11.81 Hz, 1H), 4.56(dd, <i>J</i> = 10.11, 11.62 Hz, 1H), 4.44(dd, <i>J</i> = 7.83, 9.85 Hz, 1H), 3.32(s, 3H)	390	A
225	(S)-5-(4-溴苯氧基)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)呋喃-2-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.47(d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 7.60 - 7.66(m, 1H), 7.52(dd, <i>J</i> = 1.76, 7.78 Hz, 1H), 7.26 - 7.35(m, 2H), 7.23(q, <i>J</i> = 2.76 Hz, 1H), 7.13 - 7.19(m, 1H), 5.96(d, <i>J</i> = 3.76 Hz, 1H), 4.84(dt, <i>J</i> = 8.16, 11.80 Hz, 1H), 4.54(dd, <i>J</i> = 10.04, 11.54 Hz, 1H), 4.36(dd, <i>J</i> = 7.78, 9.79 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.08(s, 1H)	459	A

226	(S)-5-((4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)呋喃-2-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.48(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.52(dd, <i>J</i> = 1.89, 7.71 Hz, 1H), 7.28 - 7.36(m, 2H), 7.21 - 7.28(m, 2H), 7.15(d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 6.51(d, <i>J</i> = 3.54 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.84(dt, <i>J</i> = 8.27, 11.75 Hz, 1H), 4.54(dd, <i>J</i> = 9.85, 11.62 Hz, 1H), 4.37(dd, <i>J</i> = 7.71, 9.73 Hz, 1H), 3.31(s, 2H), 2.00(s, 2H)	381	A
227	(S)-5-((3,5-二甲基异呋唑-4-基)甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)噻吩-2-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.59(d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.52(dd, <i>J</i> = 1.76, 7.78 Hz, 1H), 7.20 - 7.42(m, 7H), 5.74(s, 2H), 4.87(dt, <i>J</i> = 8.03, 11.54 Hz, 1H), 4.59(dd, <i>J</i> = 10.04, 11.54 Hz, 1H), 4.40(dd, <i>J</i> = 7.91, 9.91 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 1.21(d, <i>J</i> = 6.27 Hz, 1H)	412	A
228	(S)-2-苯甲基-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)噻唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.41(d, <i>J</i> = 7.78 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.51(dd, <i>J</i> = 1.88, 7.65 Hz, 1H), 7.38(d, <i>J</i> = 4.52 Hz, 3H), 7.29 - 7.37(m, 4H), 7.27(td, <i>J</i> = 1.88, 7.84 Hz, 1H), 4.86(dt, <i>J</i> = 7.87, 11.36 Hz, 1H), 4.54 - 4.64(m, 1H), 4.45(dd, <i>J</i> = 7.78, 9.79 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.08(s, 1H)	394	A
229	(S)-2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)噻唑-4-甲酰胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.10(d, 1H), 7.51(dd, <i>J</i> = 1.76, 7.78 Hz, 1H), 7.20 - 7.36(m, 3H), 6.41(s, 1H), 4.84(dt, <i>J</i> = 7.91, 11.54 Hz, 1H), 4.47 - 4.56(m, 1H), 4.41(dd, <i>J</i> = 7.91, 9.91 Hz, 1H), 2.60(t, <i>J</i> = 7.65 Hz, 2H), 1.57(dt, <i>J</i> = 7.59, 14.93	472 474	A

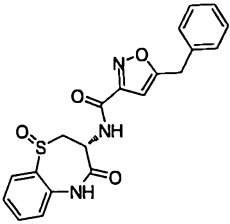
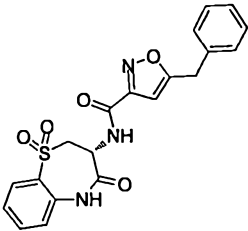
			H _z , 2H), 1.29(dq, <i>J</i> = 7.34, 14.87 Hz, 2H), 0.89(t, <i>J</i> = 7.40 Hz, 3H)		
230	(S)-N-(5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋喃-3-基)-3-(對甲苯氧基)苯甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8.72(d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 7.44-7.53(m, 2H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.20 - 7.25(m, 3H), 7.17(dd, <i>J</i> =1.63, 8.16 Hz, 1H), 6.95(d, <i>J</i> =8.53 Hz, 2H), 4.90(dt, <i>J</i> =8.06, 11.73 Hz, 1H), 4.56(dd, <i>J</i> =10.04, 11.80 Hz, 1H), 4.39(dd, <i>J</i> =7.91, 9.91 Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.30(s, 3H)	403	A
231	((S)-5-(環己基甲基)-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋喃-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.17(s, 1H), 8.42(d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.04(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.89(dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.45(d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.91(dt, <i>J</i> = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.73(m, 1H), 4.50(dd, <i>J</i> = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.61 - 2.68(m, 2H), 2.61(s, 3H), 0.90 - 1.76(m, 11H)	466.3	F
232	(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋喃-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 8.72(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.21 - 7.48(m, 6 H), 7.07 - 7.17(m, 1 H), 6.96 - 7.06(m, 2 H), 6.55(s, 1 H), 5.30(d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H), 4.59(dt, <i>J</i> =11.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H), 3.47 - 3.69(m, 2 H), 3.14(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H).	363	F
233	(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋喃-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 9.90(s, 1 H), 8.71(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 6.92 - 7.45(m, 9 H), 6.56(s, 1 H), 4.51(dt, <i>J</i> =12.1, 7.3 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H), 3.65(dd, <i>J</i> =11.9, 10.1 Hz, 1 H),	377	F

			3.17 - 3.31(m, 1 H), 2.74 ppm(s, 3 H)		
234	(S)-N-(1,5-二甲 基-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b][1,4]二氮 呋-3-基)-5-(4-甲 基苯甲基)-1H-吡 啶-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 13.17(br. s., 1 H), 7.93(d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.89 - 7.56(m, 8 H), 6.33(s, 1 H), 4.35 - 4.67(m, 1 H), 3.92(s, 2 H), 3.49(t, 1 H), 3.34(s, 3 H), 2.71(s, 3 H), 2.69(s, 1 H), 2.26 ppm(s, 3 H)	404	F
235	(S)-5-苯甲基 -N-(1-甲基-2-側 氧-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b][1,4] 二氮呋-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ = 8.66(d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.44(m, 6 H), 7.07 - 7.17(m, 1 H), 6.96 - 7.06(m, 2 H), 6.55(s, 1 H), 5.32(d, J=4.5 Hz, 1 H), 4.65(dt, J=11.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.22(s, 2 H), 3.47 - 3.69(m, 2 H), 3.33 ppm(s, 3 H)	377	F
236	(S)-5-苯甲基 -N-(2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)異噁唑-3-甲 醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 9.93(s, 1H), 8.65(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.40(m, 7H), 7.11 - 7.19(m, 1H), 7.04(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.27 - 4.48(m, 1H), 4.21(s, 2H), 2.63 - 2.83(m, 2H), 2.17 - 2.39(m, 2H)	362.0	F
237	(S)-N-(6-氟-8-甲 基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-5-((5-甲基 噻吩-2-基)甲 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆)δ : 14.53(br. s., 1H), 10.02(s, 1H), 8.49(br. s., 1H), 6.97 - 7.03(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.73(d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.65(m, 1H), 4.85(dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 4.63(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.30(s, 3H)	416.2	F

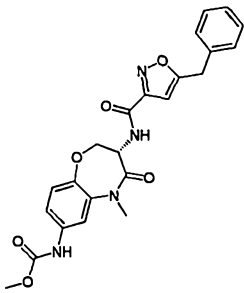
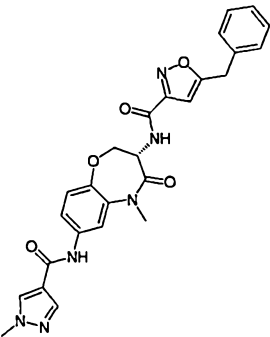
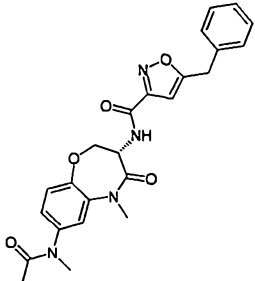
238	(S)-5-苯甲基 -N-(8-甲氧基-1- 甲基-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)δ ppm 14.35(br. s., 1 H), 8.19(br. s., 1 H)7.23 – 7.33(m, 6 H)6.99(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 6.85(dd, <i>J</i> =8.28, 2.26 Hz, 1 H)4.31 - 4.44(m, 1 H)4.12(br. s., 2 H)3.79(s, 3 H)3.31(s, 3 H)2.56 - 2.68(m, 2 H)2.25 – 2.40(m, 1 H)2.14(s, 1 H)	406.2	H
239	(S)-5-(3-氟苯甲 基)-N-(8-甲氧基 -1-甲基-2-側氧 -2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[b]氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)δ ppm 14.31(br. s., 1 H), 8.21(br. s., 1 H)7.37(q, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 H)7.25(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H)7.03 - 7.19(m, 3 H)6.93 - 7.03(m, 1 H)6.84(dd, <i>J</i> =8.28, 2.26 Hz, 1 H)4.27 - 4.43(m, 1 H)4.15(br. s., 2 H)3.79(s, 3 H)3.31(s, 3 H)2.59 - 2.71(m, 2 H)2.32(d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1 H)2.08(s, 1 H)	424.2	H
240	(S)-5-苯甲基 -N-(6,8-二氟-4- 側氧-2,3,4,5-四 氫苯并[b][1,4]氧 氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆)δ : 14.45(br. s., 1H), 10.09(s, 1H), 8.46(br. s., 1H), 7.20 - 7.37(m, 6H), 7.04(dt, <i>J</i> = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.90(dt, <i>J</i> = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 4.67(t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.51(dd, <i>J</i> = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.13(s, 2H).	400.2	H
241	(S)-5-異戊基 -N-(5-甲基-7-(5- 甲基-1,3,4-噁二 唑-2-基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆)δ : 14.16(br. s., 1H), 8.33 - 8.45(m, 1H), 8.04(d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.89(dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.45(d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.91(dt, <i>J</i> = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.69(t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.51(dd, <i>J</i> = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.73(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 1.50 - 1.63(m, 3H), 0.91(d, <i>J</i> =	440.2	H

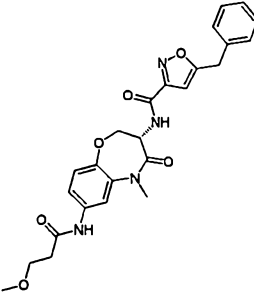
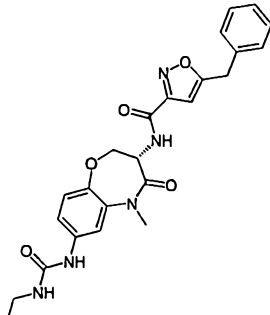
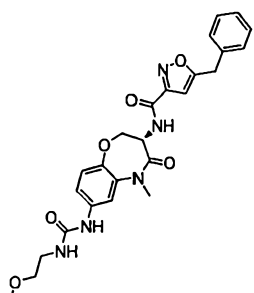
			6.3 Hz, 6H) ; MS(m/z) :		
242	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-8-(5- 甲基-1,3,4-噁二 唑-2-基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呼 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		1H NMR(DMSO-d6)δ : 14.41(br. s., 1H), 8.53(br. s., 1H), 7.91(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.78(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.36(m, 5H), 4.89(dt, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.71(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.52(dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.60(s, 3H) ;	460.2	F

【0316】 下列化合物係經由所指的氧化方法所製備。

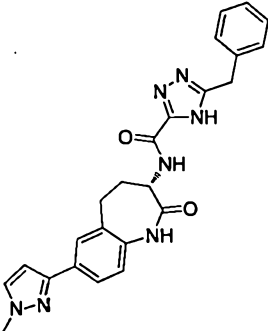
243	5-苯甲基 -N-((3R)-1-氧化 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 硫氮呼-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		1H NMR(400MHz, DMSO-d6)δ 1 = 10.34(br. s., 1 H), 9.24 - 8.70(m, 1 H), 7.87 - 7.52(m, 2 H), 7.48 - 7.12(m, 6 H), 6.53(s, 1 H), 4.88 - 4.55(m, 1 H), 4.22(s, 3 H), 4.03(dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 1 H), 3.56(dd, J = 11.0, 14.5 Hz, 1 H)	396	C
244	(R)-5-苯甲基 -N-(1,1-二氧化 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并[b][1,4] 硫氮呼-3-基)異 噁唑-3-甲醯胺		1H NMR(MeOH-d4) 8.06(dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.68(m, 1H), 7.15 - 7.45(m, 8H), 6.41(s, 1H), 4.97(dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.31(m, 2H), 3.89 - 4.07(m, 2H)	412	B

【0317】 下列化合物係經由適當的胺使用所指之方法醯化或異氰酸酯加成所製備。

245	(S)-(3-(5-苯甲基異噁唑-3-甲醯胺基)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-7-基)胺甲酸甲酯		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 9.80(s, 1H), 8.85(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.38(m, 6H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.83(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.56(m, 1H), 4.35(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.26(s, 3H).	451.2	J
246	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 9.96(s, 1H), 8.86(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.83(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.38(m, 5H), 7.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.87(dt, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.58(m, 1H), 4.38(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.30(s, 3H)。	501.4	J
247	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-7-(N-甲基乙醯胺基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 8.87(d, 1H), 7.56 - 7.61(m, 1H), 7.24 - 7.38(m, 7H), 6.54(s, 1H), 4.88(dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 4.60(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.47(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.31(s, 3H), 3.18(br. s., 3H), 1.83(br. s., 3H)	449.2	J

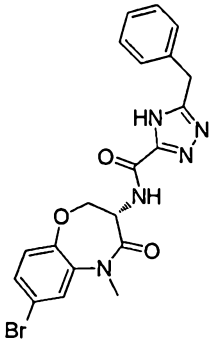
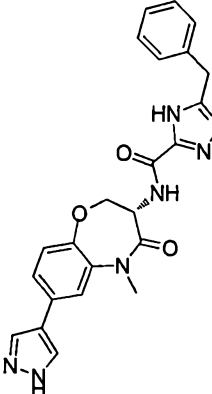
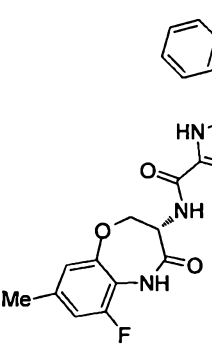
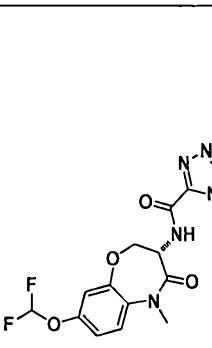
248	(S)-5-苯甲基 -N-(7-(3-甲氧基 丙醯胺基)-5-甲 基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呼 -3-基)異噁唑-3- 甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 10.12(s, 1H), 8.85(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.43(m, 6H), 7.16(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.84(dt, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.57(m, 1H), 4.33 - 4.39(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.62(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.25(s, 3H), 2.55(t, 2H).	479.2	J
249	(S)-5-苯甲基 -N-(7-(3-乙基脲 基)-5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呼-3-基)異噁唑 -3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 8.85(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 7.57(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.38(m, 5H), 7.15 - 7.20(m, 1H), 7.04 - 7.09(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.17(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.87(m, 1H), 4.46 - 4.53(m, 1H), 4.33(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.26(s, 3H), 3.07 - 3.15(m, 2H), 1.05(t, 3H).	464.3	G
250	(S)-5-苯甲基 -N-(7-(3-(2-甲氧 基乙基)脲基)-5- 甲基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呼 -3-基)異噁唑-3- 甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 8.83(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 7.56(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.39(m, 5H), 7.14 - 7.17(m, 1H), 7.06 - 7.10(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.26(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84(dt, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.53(m, 1H), 4.33(dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.37 - 3.40(m, 2H), 3.24 - 3.29(m, 8H) °	494.4	G

【0318】 下列化合物係經由鈴木偶合(Suzuki coupling)使用所指的方法所製備。

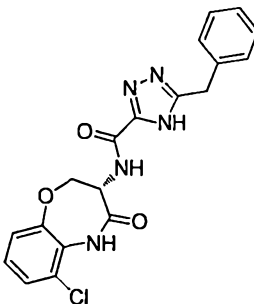
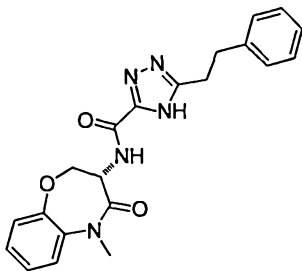
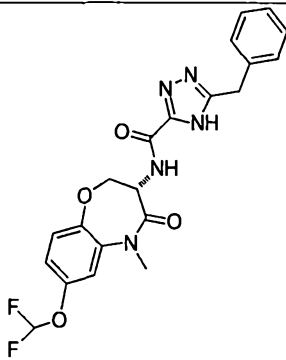
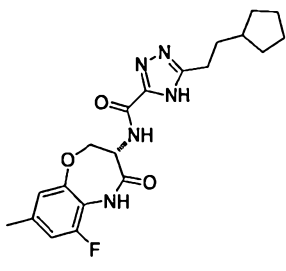
251	(S)-5-苯甲基 -N-(7-(1-甲基 -1H-吡唑-3- 基)-2-側氧 -2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[b]氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		1H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ ppm 2.12 - 2.42(m, 2 H)2.78(m, 2 H)3.88(s, 3 H)4.11(br. s., 2 H)4.37(dt, J=11.43, 7.93 Hz, 1 H)6.68(d, J=2.27 Hz, 1 H)7.05(d, J=8.08 Hz, 1 H)7.18 - 7.39(m, 5 H)7.68(dd, J=8.21, 1.89 Hz, 1 H)7.74(dd, J=8.84, 2.02 Hz, 2 H)8.22(br. s., 1 H)10.03(s, 1 H)	442	I
-----	---	---	--	-----	---

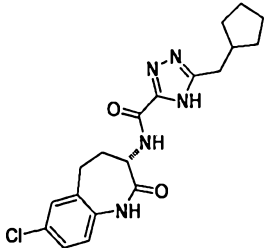
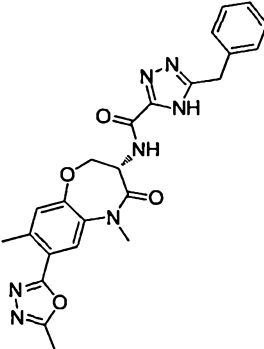
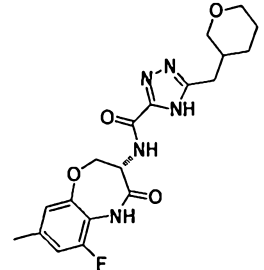
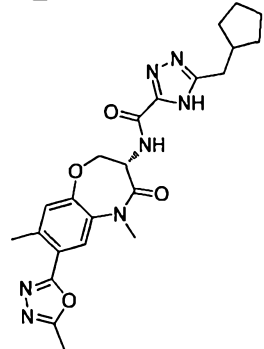
【0319】 下列化合物係經由適當的胺和酸使用所指之方法偶合，加以製備。

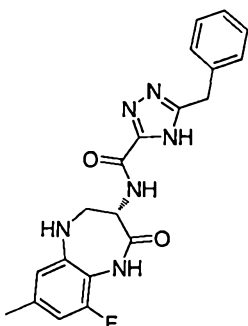
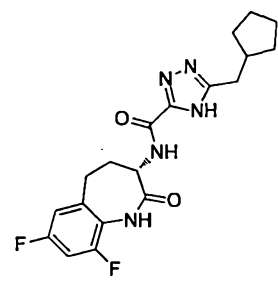
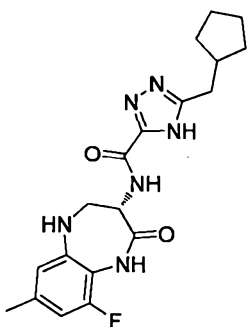
252	(S)-5-苯甲基-N-(2,5-二甲基-6-側氧-6,7,8,9-四氫-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮呋-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.45(br. s., 1H), 8.37(br. s., 1H), 8.24(s, 1H), 7.84(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.40(m, 5H), 4.68(t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13(br. s., 2H), 3.57 - 3.67(m, 1H), 3.41 - 3.50(m, 1H), 3.31(s, 3H), 2.38(s, 3H)	393	F
253	(S)-5-苯甲基-N-(8-氟-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.40(br. s., 1H), 8.37(br. s., 1H), 8.02(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.38(m, 5H), 6.44(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.72(ddd, J = 11.5, 6.9, 4.5 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.74(ddd, J = 11.0, 6.7, 4.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.55(m, 1H), 3.29(s, 3H)	396	F

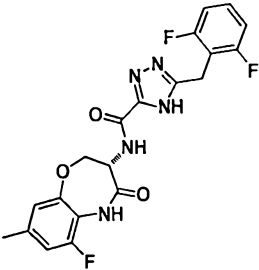
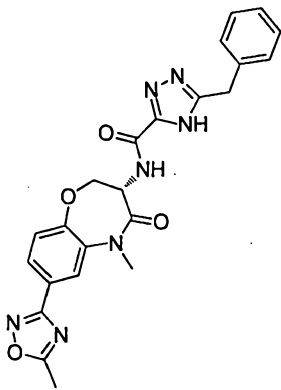
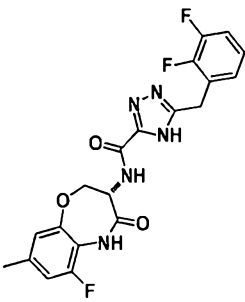
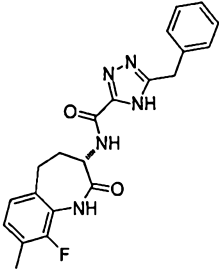
254	(S)-5-苯甲基 -N-(7-溴-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并 [b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 8.38 - 8.66(m, 1H), 7.77(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 - 7.60(m, 7H), 4.85(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.62(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.18 - 3.43(m, 3H)	456/ 458	H
255	5-苯甲基 -N-(7-(7-(1H-吡 唑-4-基)-5-甲基 -4-側氧-2,3,4,5- 四氫苯并 [b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(CDCl ₃)δ : 8.10(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85(s, 2H), 7.12 - 7.47(m, 8H), 5.12(br. s., 1H), 4.63 - 4.82(m, 1H), 4.32(t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.48(s, 3H)	444	I
256	((S)-N-(6-氟-8- 甲基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-5-(2-氟苯 甲基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.49(none, 1H), 10.00(s, 1H), 8.28 - 8.68(m, 1H), 6.73 - 7.53(m, 6H), 4.84(dt, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.61(t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.45(dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 2.30(s, 3H)	414	H
257	(S)-5-苯甲基 -N-(8-(二氟甲氧 基)-5-甲基-4-側 氧-2,3,4,5-四氫 苯并[b][1,4]氧氮 呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.37(br. s., 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.38(m, 8H), 4.85(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.62(t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.44(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 3.30(s, 3H)	444	F

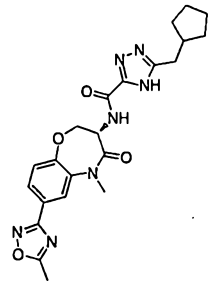
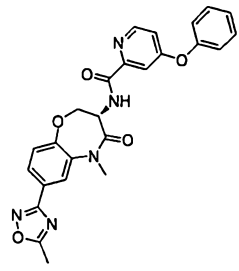
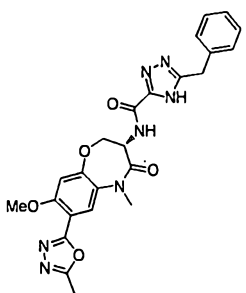
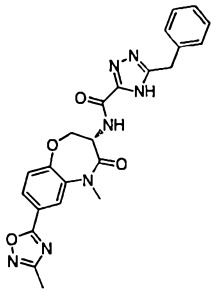
258	(S)-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(噻吩-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		NA	466	F
259	(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		在 DMSO-d ₆ 操作下於 ¹ H NMR 中觀察到非常廣的訊號	460	F
260	(S)-5-苯甲基-N-(8-環丙基-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ: 14.34(br. s., 1H), 8.33(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22-7.61(m, 7H), 6.84-7.03(m, 1H), 4.08-5.08(m, 3H), 4.01(s, 2H), 3.27(s, 3H), 0.58-1.46(m, 5H)	418	H
261	(S)-N-(7-氰基-5,8-二甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.31(br. s., 1H), 8.39(d, J=7.1 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.14(m, 4H), 4.86(m, 1H), 4.68(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.09(s, 2H), 3.33(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.27(s, 3H)	431	H
262	(S)-N-(6-氟-8-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(噻吩-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.56(br. s., 1H), 10.02(s, 1H), 8.53(br. s., 1H), 7.37 - 7.43(m, 1H), 6.87 - 7.03(m, 3H), 6.48 - 6.59(m, 1H), 4.85(dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 4.63(t, J = 10.7 Hz, 1H),	402	F

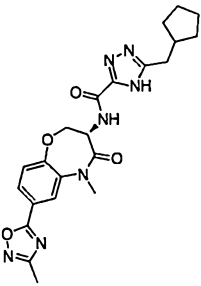
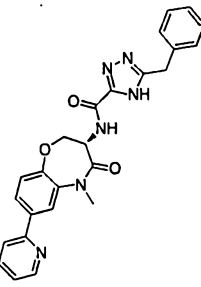
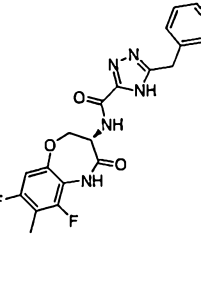
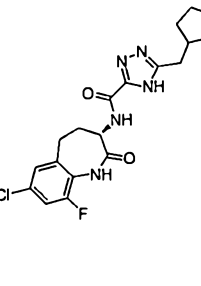
			4.46(dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 2.30(s, 3H)		
263	(S)-5-苯甲基-N-(6-氯-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 10.01(br. s., 1H), 8.51(br. s., 1H), 7.17-7.48(m, 9H), 4.81(dt, J=11.3, 7.9 Hz, 1H), 4.66(t, J=10.7 Hz, 1H), 4.47(dd, J=9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.12(s, 2H)	399	H
264	(S)-N-(5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.18(br. s., 1H), 8.37(br. s., 1H), 7.52(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 - 7.40(m, 8H), 4.79 - 4.90(m, 1H), 4.54 - 4.63(m, 1H), 4.39 - 4.48(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.05(br. s., 4H)	392	F
265	(S)-5-苯甲基-N-(7-(二氟甲氧基)-5-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.35(br. s., 1H), 8.43(br. s., 1H), 7.06 - 7.49(m, 9H), 4.86(dt, J = 11.3, 8.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.68(m, 1H), 4.35 - 4.47(m, 1H), 4.13(br. s., 2H), 3.32(s, 3H)	444	F
266	(S)-5-(2-环戊基乙基)-N-(6-氟-8-甲基-4-侧氧-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.24(br. s., 1H), 10.01(br. s., 1H), 8.38(br. s., 1H), 6.99(dd, J = 10.7, 1.1 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.61(t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 2.74(t, J = 7.3 Hz,	402	F

			2H), 2.31(s, 3H), 1.66 - 1.79(m, 6H), 1.44 - 1.62(m, 5H)		
267	(S)-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(環戊基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 10.09(s, 1H), 8.25(br. s., 1H), 7.45(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33(dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.56(m, 2H), 2.24(dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.86(m, 5H), 1.01 - 1.34(m, 3H)	388	H
268	(S)-5-苯甲基-N-(5,8-二甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 8.29 - 8.63(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.09 - 7.52(m, 7H), 4.90(dt, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.67(br. s., 1H), 4.46(dd, J = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 4.12(br. s., 2H), 3.32(s, 3H), 2.54 - 2.68(m, 6H)	474	F
269	N-((S)-6-氟-8-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-5-((四氫-2H-呋喃-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺	 (非對映異構物之混合物)	複雜的 ¹ H NMR 由於非對映異構物混合物	404	F
270	(S)-5-(環戊基甲基)-N-(5,8-二甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 8.26 - 8.44(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.90(dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.66(br. s., 1H), 4.48(dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 2.72(d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 -	466	A

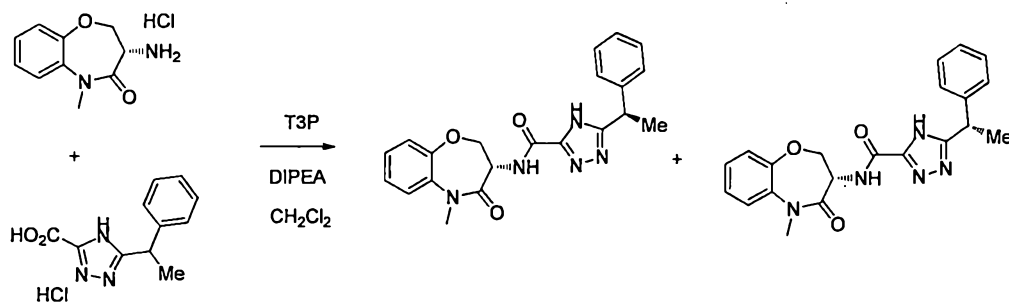
	基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		2.65(m, 6H), 2.19 - 2.30(m, 1H), 1.43 - 1.80(m, 8H)		
271	(S)-5-苯甲基-N-(9-氟-7-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呿-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆)δ : 14.38(br. s., 1H), 9.69(s, 1H), 8.29(br. s., 1H), 7.20 - 7.40(m, 5H), 6.41 - 6.55(m, 2H), 6.12(br. s., 1H), 4.62(ddd, J = 10.4, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 3.65 - 3.71(m, 2H), 2.19(s, 3H)	395	F
272	(S)-5-(環戊基甲基)-N-(7,9-二氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呿-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 14.10(br. s., 1H), 9.97(s, 1H), 8.25(br. s., 1H), 7.23 - 7.37(m, 1H), 7.16(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36(dt, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.85(m, 2H), 2.72(d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 - 2.49(m, 1H), 2.20 - 2.34(m, 2H), 1.49 - 1.75(m, 6H), 1.15 - 1.27(m, 2H)	390	F
273	(S)-5-(環戊基 甲基)-N-(9-氟-7-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呿-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 13.94(br. s., 1H), 9.71(s, 1H), 8.26(d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.46(d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.15(br. s., 1H), 4.64(ddd, J = 10.5, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.50(m, 1H), 2.75(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.36(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.48 - 1.77(m, 6H), 1.16 - 1.30(m, 2H)	387	F

274	(S)-5-(2,6-二氟苯甲基)-N-(6-氟-8-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.46(br. s., 1H), 10.01(s, 1H), 8.39(br. s., 1H), 7.41(quin, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.18(m, 2H), 6.99(d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 4.84(dt, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.68(m, 1H), 4.44(dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.15(br. s., 2H), 2.30(s, 3H)	432	F
275	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.45(br. s., 1H), 8.50(br. s., 1H), 8.02(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.36(m, 2H), 7.22 - 7.29(m, 3H), 4.90(dt, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.68(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.38(s, 3H), 2.69(s, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-二氟苯甲基)-N-(6-氟-8-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.40(br. s., 1H), 10.00(s, 1H), 8.34(br. s., 1H), 7.13 - 7.33(m, 3H), 6.99(d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 4.85(dt, J = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.69(m, 1H), 4.45(dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.18(br. s., 2H), 2.30(s, 3H)	432	F
277	(S)-5-苯甲基-N-(9-氟-8-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 9.95(s, 1H), 6.96-7.41(m, 8H), 4.26-4.50(m, 1H), 4.10(s, 2H), 2.67-2.98(m, 3H), 2.15-2.35(m, 4H)	394	H

278	(S)-5-(環戊基甲基)-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.20(br. s., 1H), 8.42(br. s., 1H), 8.02(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91(dt, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.67(t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.51(dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 2.72(d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69(s, 3H), 2.25(dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.47 - 1.75(m, 6H), 1.14 - 1.29(m, 2H)	452	H
279	(S)-N-(5-甲基-7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4-苯氧基吡啶醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 8.67(m, 1H), 8.45(m, 1H), 7.29-7.07(m, 10H), 5.04(m, 1H), 4.29-4.49(m, 2H), 2.62-2.93(m, 3H), 2.25(s, 3H)	472	H
280	(S)-5-苯甲基-N-(8-甲氧基-5-甲基-7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 7.88(s, 1H), 7.12-7.43(m, 6H), 4.91(s, 1H), 4.61-4.73(m, 1H), 4.46-4.57(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.58(s, 3H)	490	A
281	(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 8.53(d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.47(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.21-7.36(m, 6H), 4.91(dt, J=11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.68-4.75(m, 1H), 4.51(dd, J=9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.39(s, 3H), 2.44(s, 3H)	460	F

282	((S)-5-(環戊基 甲基)-N-(5-甲基 -7-(3-甲基 -1,2,4-噁二唑-5- 基)-4-側氧 -2,3,4,5-四氫苯 并 [b][1,4]氧氮 呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 8.46(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.16(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01(dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.48(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92(dt, J=11.5, 7.7 Hz, 1H), 4.67-4.76(m, 1H), 4.52(dd, J=9.8, 7.5 Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 2.72(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.24(dt, J=15.2, 7.6 Hz, 1H), 1.45-1.73(m, 6H), 1.14-1.25(m, 2H)	452	F
283	(S)-5-苯甲基 -N-(5-甲基-4-側 氧-7-(吡啶-2- 基)-2,3,4,5-四氫 苯并 [b][1,4]氧 氮呋-3- 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.43(br. s., 1H), 8.67-8.71(m, 1H), 8.49(br. s., 1H), 8.17(d, J=2.3 Hz, 1H), 8.00-8.09(m, 2H), 7.92(td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.41(m, 7H), 4.91(dt, J=11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.46(dd, J=9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 3.40(s, 3H)	455	F
284	(S)-5-苯甲基 -N-(6,8-二氟-7- 甲基-4-側氧 -2,3,4,5-四氫 苯 并[b][1,4]氧氮呋 -3-基)-4H-1,2,4- 三唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 10.09(br. s., 1H), 8.49(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.19-7.38(m, 5H), 7.02(dd, J=9.8, 1.5 Hz, 1H), 4.87(dt, J=11.3, 7.5 Hz, 1H), 4.64(t, J=10.7 Hz, 1H), 4.48(dd, J=10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.12(s, 2H), 2.15(s, 3H)	414	F
285	(S)-N-(7-氯-9-氟 -2-側氧-2,3,4,5- 四氫-1H-苯并[b] 氮呋-3-基)-5-(環 戊基 甲 基)-4H-1,2,4-三 唑-3-甲醯胺		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ : 14.14(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.22(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43-7.54(m, 1H), 7.35(s, 1H), 4.36(dt, J=11.3, 7.9 Hz, 1H), 2.62-2.88(m, 4H), 2.34-2.48(m, 1H), 2.19-2.32(m, 2H), 1.44-1.78(m, 6H), 1.10-1.29(m, 2H)	406/ 408	F

實例 286



【0320】 使用實例12所述的製程，將(S)-3-胺基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b][1,4]氧氮吡-4(5H)-酮鹽酸鹽(220 mg, 0.96 mmol)與5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸鹽酸鹽(256 mg, 1.0 mmol)反應，得到N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(330 mg, 89%產率)為2種非對映異構物之混合物。使用Gilson LC以含0.1% DEA之20:80 EtOAc/己烷溶離，進行2種非對映異構物分離。2種分離的非對映異構物各自帶有> 99%非對映異構物超量及各138 mg的產率。

【0321】 N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺：¹H NMR(DMSO-d₆)δ：8.46(br. s., 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.45(m, 8H), 4.84(dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.72(m, 1H), 4.25 - 4.49(m, 2H), 3.32(s, 3H), 1.63(d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS(m/z)392(M+H⁺)。

【0322】 N-((S)-5-甲基-4-側氧-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]氧氮吡-3-基)-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺：¹H NMR(DMSO-d₆)δ：8.45(br. s., 1H), 7.51(dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.42(m, 9H), 4.76 - 4.94(m, 1H), 4.53 - 4.70(m, 1H), 4.28 - 4.49(m, 2H), 3.26 - 3.42(m, 3H), 1.63(d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS(m/z)392(M+H⁺)。

醫藥組成物

實例 A

【0323】 使用習用的方法並如下調配，製備錠劑：

成份	每錠之量
化合物	5mg

微晶纖維素	100mg
乳糖	100mg
澱粉甘醇酸鈉	30mg
硬脂酸鎂	2mg
總計	237mg

實例 B

【0324】 使用習用的方法並如下調配，製備膠囊：

成份	每錠之量
化合物	15mg
乾燥澱粉	178mg
硬脂酸鎂	2mg
總計	195mg

生物分析：

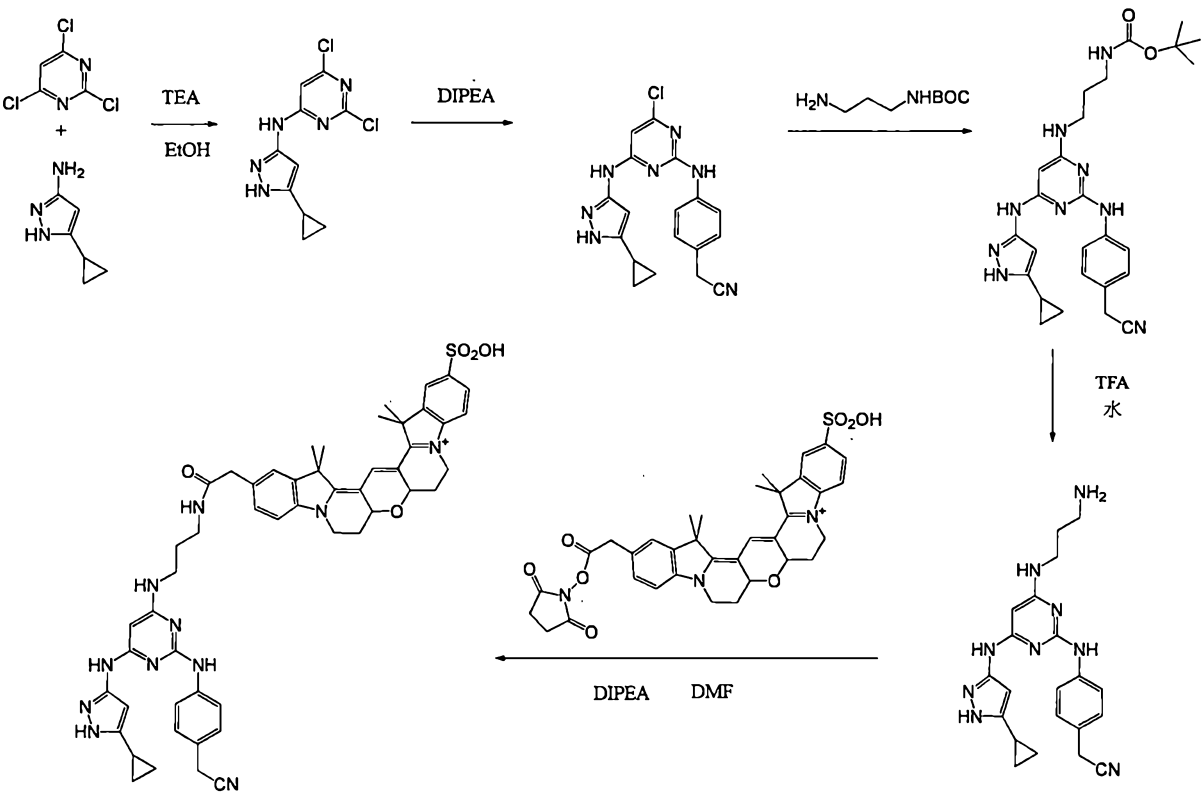
活體內生物分析

【0325】 進行一螢光偏極化結合分析，藉由與螢光標定的ATP競爭配體之競爭，用以定量新穎的試驗化合物在RIPK1之ATP結合袋中之相互作用。從桿狀病毒表現系統中純化GST-RipK1(1-375)並以10nM之最終分析濃度來使用。螢光標定的配體(14-(2-{3-({2-{4-(氰基甲基)苯基}胺基}-6-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)丙基]胺基}-2-側氧乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氫苯并[2",3"]吡啶并[8",7":5',6']吡喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-5-鎗-2-磺酸酯(如下述製備)係以5nM之最終分析濃度來使用。酵素和配體二者係於50mM HEPES pH7.5, 10mM NaCl, 50mM MgCl₂, 0.5mM DTT和0.02% CHAPS之溶液中製備。試驗化合物係於純DMSO中所製備並將100 nL分配至多孔盤之個別的孔槽中。接著，將5ul GST-RipK1(1-375)以二倍的最終分析濃度加到試驗化合物中，並於室溫培養10分鐘。培養後，於各反應中以二倍的最終分析濃度加入5ul的螢光標定配體溶液，並於室溫培養至少15分鐘。最後，將樣本置於能測量螢光偏極化之儀器上判讀。試驗化合物抑制作用係以內部分析對照之抑制百分比(%)來

表示。就濃度/劑量反應實驗，係將正常化的數據擬合並使用習用的技術測定 pIC_{50} 。將 pIC_{50} 平均用以測定最少2個實驗之平均值。

【0326】 如使用上述方法所測定，實例 1-286 之化合物具有介於約 5.0 至 9.0 之 pIC_{50} 。例如，實例 12、91、102、161、163 和 1695 化合物在上述方法中分別以約 7.6、7.6、7.8、7.9、7.9 和 7.2 之平均 pIC_{50} 抑制 RIP1 激酶。對這些化合物持續試驗，產生些微變化之平均 pIC_{50} (實例 161(7.7)和實例 169(7.3))。

【0327】 (14-(2-{[3-({2-[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-6-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)丙基]胺基}-2-側氧乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氫苯并[2",3"]呋[吡并[8",7":5',6']哌喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]呋哌-5-鎗-2-磺酸酯之製備



【0328】 將2,4,6-三氯嘧啶(Alfa, 12.25 g, 66.8 mmol)、3-胺基-5-環丙基-1H-吡唑(Fluorchem 8.23 g, 66.8 mmol)和三乙胺(11.2 mL, 80.4 mmol)之乙醇(100 mL)溶液於Ar(氣球)下於室溫攪拌16小時。真空移除溶劑並將粗物質溶於乙酸乙酯。將溶液以水清洗並乾燥(Na_2SO_4)，過濾和蒸發，得到米色固體。由乙腈再結晶後得到純產物為白色晶體固體。可能得到第二次產物。

從相同的條件下進行的二次操作中，29.0 g(88%)的2,6-二氯-N-(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺。產物含有~10%乙腈，但不管，帶至下個步驟。

【0329】 將(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-胺(25.8 g, 0.1 mol)和4-胺基苯基乙腈(Alfa, 13.91 g, 0.11 mol)之二異丙基乙基胺(Alfa, 342 mL)懸浮液於Ar(氣球)下110°C攪拌16小時。將生成的膠狀懸浮液溶於DCM，以水清洗並乾燥(Na_2SO_4)，過濾和濃縮。當DCM減至小量時留下物質並放置及產物由溶液釋出。過濾和以DCM清洗後，得到形成的2-(4-((4-氯-6-((5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙腈為米色粉末(10.6 g, 30.3 %)。

【0330】 將{4-[4-氯-6-(5-環丙基-1H-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-苯基}-乙腈(1.54 g, 4.2 mmol)和N-(2-胺基丙基)胺甲酸第三丁酯(Aldrich, 2.20 g, 12.6 mmol, 3.0 eq)之混合物於Ar(氣球)下115°C加熱16小時。將生成的玻璃狀固體以管柱層析純化(至少25 cm深度的矽膠，溶離劑= DCM $\rightarrow$ 5% MeOH之DCM溶液)。回收的起始物為從管柱溶離之第一黃色帶(溶離劑~ 2% MeOH之DCM溶液)當第二黃色帶經由管柱移出時，產物溶離(溶離劑~ 4% MeOH之DCM溶液)。一旦所有的產物已溶離，則紫色帶溶離。就溶離份之TLC分析，良好的溶離劑為1:1 EtOAc/石油醚。最初的產物溶離份含有微跡的較高 R_f 物質之汙染，然而最終的產物溶離份係含有微跡的較低 R_f 物質。因此，僅將中間的產物溶離份組合。得到(3-((2-((4-(氰基甲基)苯基)胺基)-6-((5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯為黃色泡沫(0.7 g, 33.0 %)。

【0331】 將(3-((2-((4-(氰基甲基)苯基)胺基)-6-((5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)丙基)胺甲酸第三丁酯(20 mg, 0.040 mmol)溶於冰冷的水(0.1 mL)之三氟乙酸(TFA)(1.9 mL)溶液中。讓反應混合物升至室溫並總計留置2小時。於減壓下移除過量的酸並以無水乙醚濕磨此油狀殘餘物數次。將殘餘的固體於減壓下乾燥。MS(m/z)403($M+H^+$)。分析式C₁₈ HPLC僅顯示一種主要組份。2-(4-((4-((3-胺基丙基)胺基)-6-((5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙腈之產率預估約98%。

【0332】 將2-(4-((4-((3-胺基丙基)胺基)-6-((5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙腈三氟乙酸鹽(3.2 mg, 6.18 μmol)和

14-{2-[(2,5-二氧化-1-吡咯啉基)氧基]-2-側氧乙基}-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氫苯并[2",3"]呋|吡并[8",7":5',6']哌喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]呋|哌-5-鎗-2-磺酸酯三氟乙酸鹽(2.6 mg, 3.37 μ mol)置於2ml Eppendorf試管中並加入DMF(200 μ l)。攪拌混合物直到所有的固體皆已溶解及然後將混合物藉由加入DIPEA(2 μ l, 0.011 mmol)酸化。將反應於室溫攪拌至隔夜。將反應混合物蒸發至乾並再溶解於DMSO/MeOH(<1ml)中，過濾(0.2 μ m)及施用於Phenomenex Jupiter C18製備式管柱並以下列梯度溶離(A = 0.1%三氟乙酸之水溶液, B= 0.1% TFA/90%乙腈/10%水)：流速 = 10ml/min., AU = 20/10(214nm)。目標產物以二個溶離份溶離。將二個溶離份組合並蒸發至乾，得到1.4 mg的14-(2-{[3-({2-([4-(氰基甲基)苯基]胺基)-6-[(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)胺基]-4-嘧啶基}胺基)丙基]胺基}-2-側氧乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氫苯并[2",3"]呋|吡并[8",7":5',6']哌喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]呋|哌-5-鎗-2-磺酸。

GST-RipK1 製備：His.GST.TEV.RIPK1 1-375

【0333】 從人類腎上腺 cDNA 選殖 RIPK1 基因[受體(TNFRSF)-交互作用絲胺酸-蘇胺酸激酶 1]。引子係由參考序列 NM_003804.3 帶有加入的 CACC Kozak 定向標籤供選殖至 pENTR/TEV/D-TOPO 中所設計。根據 Invitrogen 所述之方法，將 Gateway® LR 選殖用於位點特異形重組 RIPK1 下游與包含在目的載體 pDEST8-His.GST 內之 N-端 HisGST。根據製造商的方法在胺基酸 375 後使用 Quikchange Stratagene 致突變套組插入一停止密碼子並產生 pDEST8.His.GST.TEV.人類 RIPK1 1-375。使用 bac 對 bac 系統 (Invitrogen)根據製造商說明產生 His.GST.Tev.人類 RIPK1 1-375 桿狀病毒。草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*(Sf9))昆蟲細胞之轉染係使用 Fugene 6(Roche)，根據製造商的方法來進行。根據 David Wasilko 和 S Edward Lee, TIPS：Titerless Infected Cells Preservation and Scale up, BioProcessing Journal Fall 2006 p29-32，於桿狀細胞產生期間製備經 His.GST.TEV.人類 RIPK1 1-375 桿狀病毒感染的昆蟲細胞(BIIC)。將 20L Sf9 細胞於無血漿 Hyclone, SFX 培養基中(HyClone Laboratories, 925 West 1800 South Logan, Utah 84321)於 27°C 以 8×10^6 細胞/ml 植入密度於微波袋中以 25rpm 震盪速率，

氣流 18 至 22。在微波反應器中(WAVE Bioreactor, System 20/50EH)生長。細胞係於 27°C 下生長。將經 His.GST.TEV.人類 RIPK1 1-375 桿狀細胞感染的昆蟲細胞(BIIC)以 1.7 至 2.4×10^6 之細胞密度用於轉染 Sf9。將 2mL 的 BIIC(1×10^7 細胞/mL)加至 20L 細胞中。在轉染時震盪速率增加至 250rpm。轉染 72 小時後使用 Viafuge 收取細胞。將團塊稱重，微波袋密封並於 -80°C 冷凍。

【0334】 將 50g 細胞再懸浮於 250ml 解離緩衝液(50mM Tris pH 7.5, 250mM NaCl, 1mM DTT 及完全蛋白酶抑制劑(Complete Protease Inhibitor)錠劑(1/50ml, 來自 Roche Diagnostics)。於冰上、3x30"之 4 級動力，使用大探針於 Branson 超音波發生器上以超音波處理來解離細胞。然後於 4°C 以 15,000g 離心 30 分鐘使懸浮液澄清。將解離液從不溶的團塊傾析出並將此批於 4°C 以緩和翻滾式旋轉與 10 mL 的麩胱甘肽瓊脂(Pierce)結合 2h。將微珠包埋入管柱中並以解離緩衝液清洗至基線(無蛋白酶抑制劑)及然後以 20mM 還原的麩胱甘肽溶於 50mM Tris 之溶液(pH8)溶離。

【0335】 收集經 SDS-PAGE 鑑別為含有所指蛋白之溶離份(10ml 總容量)，濃縮至約 5ml 並載入 300ml SDX200 SEC 管柱上(GE Healthcare)，該管柱已於 50mM Tris, pH7.5, 150mM NaCl, 1mM DTT 和 10%甘油中平衡過。溶離的 Rip1 蛋白為 SEC 管柱溶離的二聚體。

【0336】 以 Bradford 分析使用 BSA 作為標準測定蛋白濃度。產率於 0.63mg/ml 時為 12.5mg。以考瑪斯(Coomassie)染色的 SDS-PAGE 凝膠掃描所測定的純度係 >95%。

【0337】 LCMS 分析顯示，主要的種類已失去 N-端甲硫胺酸，乙醯基化且具有一磷酸化位點。將蛋白分成等份並於 -80°C 冷凍供需要時使用。生物活體內分析

【0338】 RIP1 抑制劑的效用可使用 TNF-驅動的全身性發炎反應症候群模型(Duprez, L., 等人. 2011. Immunity 35(6):908-918)於小鼠於活體內試驗。此模型可以長時方式來進行(單獨使用 TNF 靜脈給藥)，其係在 ~7hr 內終止研究(於 IACUC 之溫度損失指南中)或短時方式(使用 TNF 加上凋亡蛋白酶抑制劑 zVAD 靜脈給藥)，其需要 ~3hr 結束(於 IACUC 之溫度損失指南中)。TNF(或 TNF/zVAD)引發的表徵包括溫度損失、於周邊產生許多細胞激

素(包括 IL-6、IL-1b、MIP1 β 和 MIP2)、肝和腸發炎及細胞標記增加(LDH 和 CK)以及血清中肝損傷(AST 和 ALT)。抑制這些 TNF(或 TNF/zVAD)所引發的表徵可以口服或 IP 預先給予選擇的本發明化合物來呈現。

【0339】 各試驗化合物係經由 TNF/zVAD 和 TNF(單獨)版本的模型來進行。例如，在同時靜脈(i.v.)投予小鼠 TNF(30 μ g/小鼠)和 zVAD(0.4mg/小鼠)15 分鐘前以媒劑或試驗化合物口服預先給劑小鼠(每組 7 隻小鼠)50mg/kg 的試驗化合物。小鼠之溫度損失係以直腸探棒來測量。依照 IACUC 方法，當對照組損失 7 度時終止研究。分別於圖 1A、1B、4A 和 4B 中提供隨時間表現的代表數據及 2.5 小時時間點時的數據。所有的數據係以平均值 $\pm$ 平均值的標準差來表示。在此模型中試驗化合物的數據係提供於表 2 中。

表 2

實例編號	劑量(mg/kg)	抑制%
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85
163	10	73
176	30	34
190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

【0340】 除了 TNF/zVAD 模型外，各化合物亦可以單獨 TNF 模型來試驗。就 TNF(單獨)版本的模型，係在投予小鼠 TNF(30 μ g/小鼠)15 分鐘前以媒劑或試驗化合物口服預先給劑小鼠(每組 7 隻小鼠)50mg/kg 的試驗化合物。隨時間及在 6 小時時間點之 TNF(單獨)模型的實例可分別參見圖 2A、

2B、5A 和 5B。所有的數據係以平均值±平均值的標準差來表示。在此模型中試驗化合物的數據係提供於表 3 中。

表 3.

<u>實例編號</u>	<u>劑量(mg/kg)</u>	<u>抑制%</u>
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

生物活體外分析

【0341】 RIP1 抑制劑之效用可用小鼠於活體外使用人類單核細胞白血病 U937 或小鼠 L929 纖維肉瘤細胞以細胞凋亡分析來試驗(He, S.等人, 2009. Cell 137(6):1100-1111)。將細胞維持在添加 10%胎牛血清、100U/ml 青黴素、100ug/ml 鏈黴素之 RPMI 中。就此分析，係將細胞以 5e5 細胞/ml 懸浮於添加 1%胎牛血清、100U/ml 青黴素、100ug/ml 鏈黴素之無酚紅的 RPMI 中。三十五(35)ul 的細胞懸浮液分成等份置入白色、一半面積分析盤中。將五(5)ul 的各 QVD(最終濃度 50uM)或化合物加到細胞中，並於 37°C 培養 30 min 至 1h。培養後，將 5ul TNFα(最終濃度 100ng/ml)加到細胞中並將樣本培養至隔夜。隔天，使用細胞 Titer-Glo 發光細胞存活率套組(可得自 Promega 公司, Madison, Wisconsin, USA)測定細胞的 ATP 量。例如，以媒劑或 10μM 的實例 77 處理 L929(圖 3A)或 U937(圖 3B)細胞。例如，以媒劑或所指濃度的實例 161 處理 L929(圖 6A)或 U937(圖 6B)細胞。存活率係藉由使用細胞 Titer-Glo 套組來定量細胞的 ATP 量所測定。所有的數據係以平均值±平均值的標準差來表示。

發明摘要

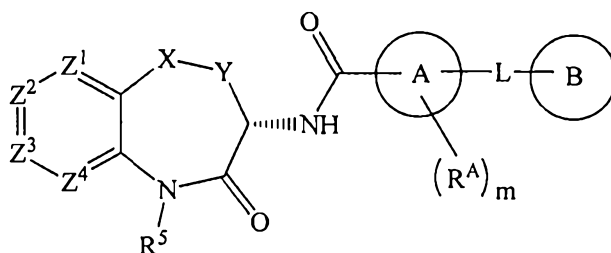
【發明名稱】(中文/英文)

作為激酶抑制劑之雜環醯胺類(一)

HETEROCYCLIC AMIDES AS KINASE INHIBITORS

【中文】

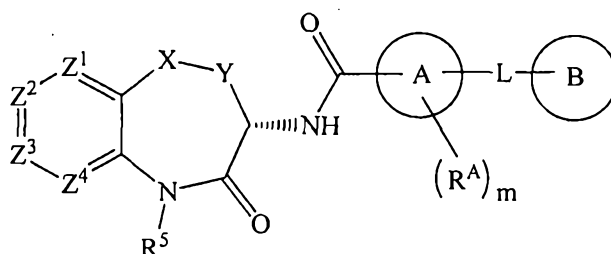
本發明係揭示具有下式之化合物：



其中 X、Y、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R⁵、R^A、m、A、L 和 B 係如文中所定義，以及彼等之製造和使用方法。

【英文】

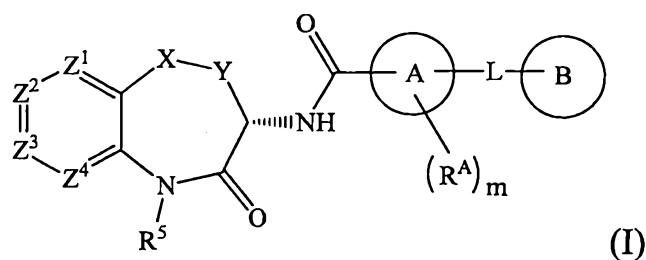
Disclosed are compounds having the formula:



wherein X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, R^A, m, A, L, and B are as defined herein, and methods of making and using the same.

申請專利範圍

1. 一種如式 (I) 之化合物：



其中：

X 為 CH_2 ；

Y 為 CH_2 或 CH_2CH_2 ；

Z^1 為 N、CH 或 CR^1 ；

Z^2 為 CH 或 CR^2 ；

Z^3 為 N、CH 或 CR^3 ；

Z^4 為 CH 或 CR^4 ；

R^1 為氟或甲基；

R^2 和 R^3 之一為鹵素、氰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、羥基、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、鹵基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{C}(\text{OH})_2$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 SO_2 -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -、 $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})\text{NC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{OC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{SO}_2(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -、5-6 員雜環烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、5-6 員雜環烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基- $\text{NHC}(\text{O})$ -、5-6 員雜環烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基-、3-6 員環烷基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ，

其中該 3-6 員環烷基、5-6 員雜環烷基與 5-6 員雜芳基係視需要經 1 或 2 個各自獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代：(C₁-C₄)烷基與-(C₁-C₄)烷基-CN；

而另一個 R² 和 R³ 為鹵素、氰基或(C₁-C₆)烷基；

R⁴ 為氟、氯、甲基或三氟甲基；

R⁵ 為 H 或甲基；

A 為苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基，其中羰基基團和 L 為在 A 環上經取代 1,3；

m 為 0 或 m 為 1 且 R^A 為(C₁-C₄)烷基；及

L 為 O、S、NH、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CHF、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃)、CH₂NH 或 CH(OH)；

B 為視需要經取代(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基；

其中該(C₃-C₆)環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基為未經取代或經一或二個各自獨立地由下列選出的取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、硝基和(C₁-C₄)烷基 C(O)-；

或-L-B 基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)烯基或(C₃-C₆)烯基氧基；

或其鹽。

2. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中：

X 為 CH₂；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹ 為 N、CH 或 CR¹；

Z² 為 CH 或 CR²；

Z³ 為 N、CH 或 CR³；

Z⁴ 為 CH 或 CR⁴；

R^1 為氟或甲基；

R^2 和 R^3 之一為鹵素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羥基、 $B(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、鹵基 (C_1-C_4) 烷基 $C(OH)_2$ -、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基 SO_2 -、 (C_1-C_4) 烷基 $SO_2NHC(O)$ -、 (C_1-C_4) 烷基 $C(O)NH$ -、 $((C_1-C_4)烷基)((C_1-C_4)烷基)NC(O)$ -、 $(C_1-C_4)烷基 OC(O)$ -、 $(C_1-C_4)烷基 C(O)N(C_1-C_4)烷基$ -、 $(C_1-C_4)烷基 NHC(O)$ -、 $(C_1-C_4)烷氧基 (C_2-C_4)烷基 NHC(O)$ -、 $(C_1-C_4)烷氧基 (C_2-C_4)烷基 C(O)NH$ -、 $(C_1-C_4)烷氧基 (C_2-C_4)烷基 NHC(O)NH$ -、 $(C_1-C_4)烷基 SO_2(C_2-C_4)烷基 NHC(O)$ -、 $(C_1-C_4)烷基 NHC(O)NH$ -、 $(C_1-C_4)烷基 OC(O)NH$ -、羥基 $(C_1-C_4)烷基 OC(O)NH$ -、5-6 員雜環烷基- $C(O)$ -、5-6 員雜環烷基- $(C_1-C_4)烷基-NHC(O)$ -、5-6 員雜環烷基- $(C_1-C_4)烷氧基$ -、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基- $C(O)NH$ ，

其中該 5-6 員雜環烷基與 5-6 員雜芳基係視需要經 1 或 2 個各自獨立地由下列組成之群中選出的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基和- $(C_1-C_4)烷基-CN$ ；

而另一個 R^2 和 R^3 為鹵素或 (C_1-C_6) 烷基；

R^4 為氟、氯或甲基；

R^5 為 H 或甲基；

A 為苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基，其中羰基基團和 L 為在 A 環上經取代 1,3；

m 為 0 或 m 為 1 且 R^A 為 (C_1-C_4) 烷基；及

L 為 O、S、NH、 $N(CH_3)$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、CHF、 CF_2 、 CH_2O 、 $CH_2N(CH_3)$ 、 CH_2NH 或 $CH(OH)$ ；

B 為視需要經取代 (C_3-C_6) 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基；

其中該 (C_3-C_6) 環烷基、苯基、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜環烷基為未經取代或經一或二個各自獨立地由下列選出的取代基取代：鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、硝基和 $(C_1-C_4)烷基 C(O)$ -；

或-L-B基團為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)烯基或(C₃-C₆)烯基氧基。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 Y 為 CH₂。

4. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中：

Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自為 CH；

Z¹為 CR¹而 Z²、Z³和 Z⁴各自為 CH；

Z¹、Z²和 Z⁴各自為 CH而 Z³為 CR³；

Z¹、Z³和 Z⁴各自為 CH而 Z²為 CR²；

Z¹、Z²和 Z³各自為 CH而 Z⁴為 CR⁴；

Z¹和 Z²為 CH，Z³為 CR³，而 Z⁴為 CR⁴；

Z¹和 Z⁴為 CH，Z²為 CR²，而 Z³為 CR³；

Z¹和 Z³為 CH，Z²為 CR²，而 Z⁴為 CR⁴；

Z¹為 CH，Z²為 CR²，Z³為 CR³，而 Z⁴為 CR⁴；

Z¹和 Z³兩者為 N，Z²為 CH而 Z⁴為 CH或 CR⁴；

Z¹和 Z³兩者為 N，Z²為 CH或 CR²而 Z⁴為 CH；

Z¹為 N、Z²為 CR²而 Z³和 Z⁴為 CH；或

Z³為 N，而 Z²、Z³和 Z⁴為 CH。

5. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 Z¹和 Z³為 CH，Z²為 CR²，而 Z⁴為 CR⁴。

6. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自為 CH。

7. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 R³為鹵素、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、B(OH)₂、-COOH、(C₁-C₄)烷基 SO₂-、(C₁-C₄)烷基 SO₂NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)NH-、((C₁-C₄)烷基)((C₁-C₄)烷基)NC(O)-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)-、(C₁-C₄)烷基 C(O)N(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷氧基(C₂-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 SO₂(C₂-C₄)烷基 NHC(O)-、(C₁-C₄)烷基 NHC(O)NH-、(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、羥基(C₁-C₄)烷基 OC(O)NH-、5-6 員雜環烷基-C(O)-、5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷基-NHC(O)-、

5-6 員雜環烷基-(C₁-C₄)烷氧基-、5-6 員雜芳基或 5-6 員雜芳基-C(O)NH，其中該 5-6 員雜環烷基和 5-6 員雜芳基為視需要經(C₁-C₃)烷基或-(C₁-C₃)烷基-CN 取代。

8. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 R² 為鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、羥基、B(OH)₂、-COOH、鹵基(C₁-C₄)烷基 C(OH)₂-、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基或 5-6 員雜芳基，其中該 5-6 員雜芳基為視需要經(C₁-C₃)烷基取代基取代。

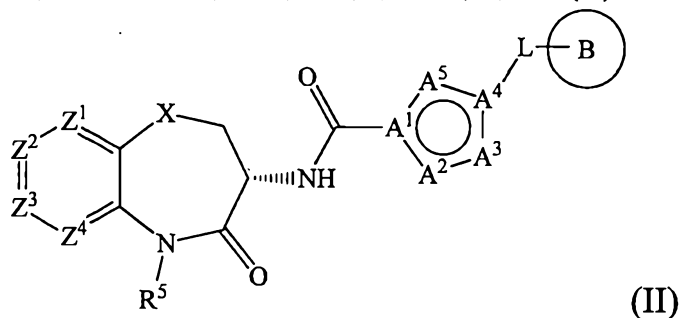
9. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中：

A 為呋喃基、噻吩基、嘓唑基、異嘓唑基、噻唑基或嘓二唑基；或

A 為吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基或四唑基；或

A 為哌啶基、吡咯啶基、苯基或吡啶基。

10. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，依據式(II)：



其中 A¹和 A⁴各自為 C，而 A²、A³和 A⁵各自獨立地選自 N 與 NH 以形成三唑基環基團。

11. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 L 為 CH₂。

12. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中：

B 為視需要經取代吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異嘓唑基、嗎福啉基或四氫呋喃基，其中吡唑基、噻吩基、吡啶基、側氧-吡啶基、嘧啶基、異嘓唑基、嗎福啉基或四氫呋喃基為視需要經一或兩個獨立地選自(C₁-C₄)烷基取代基取代；或

B 為未經取代(C₃-C₆)環烷基或苯基；或

B 為苯基，其係經 1 或 2 個獨立地選自鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷氧基、硝基和 (C₁-C₄)烷基 C(O)-之取代基取代。

13. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 B 為未經取代苯基。

14. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 B 為苯基，其經 1 或 2 個氟取代基取代。

15. 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中-L-B 為(C₃-C₆)烷基、(C₃-C₆)烷氧基或(C₃-C₅)烯基氧基。

16. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中：

X 為 CH₂；

Y 為 CH₂ 或 CH₂CH₂；

Z¹、Z²、Z³和 Z⁴各自為 CH；或 Z¹為 CR¹而 Z²、Z³和 Z⁴各自為 CH；或 Z¹、Z²和 Z⁴各自為 CH而 Z³為 CR³；或 Z¹、Z³和 Z⁴各自為 CH而 Z²為 CR²；或 Z¹、Z²和 Z³各自為 CH而 Z⁴為 CR⁴；或 Z¹和 Z³為 CH，Z²為 CR²而 Z⁴為 CR⁴；或 Z¹和 Z³兩者為 N，Z²為 CH而 Z⁴為 CH或 CR⁴；或 Z¹為 N，Z²為 CR⁴而 Z³和 Z⁴為 CH；或 Z³為 N而 Z²、Z³和 Z⁴為 CH；

R¹ 為甲基，

R² 為氟、氯、溴、-CN、-CH₃、OH、B(OH)₂、CF₃C(OH)₂、CH₃OCH₂CH₂O-、5H-四唑-5-基、吡唑-3-基或 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；

R³ 為氟、氯、溴、-OCH₃、B(OH)₂、-COOH、CH₃SO₂-、CH₃SO₂NHC(O)-、CH₃C(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)-、CH₃OC(O)-、(CH₃)C(O)N(CH₃)-、HOCH₂CH₂C(O)NH-、CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-、CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃OC(O)NH-、嗎福啉-4-基-CO-、吡咯啉-

1-基-CH₂CH₂NHC(O)-、四氫呋喃-2-基-CH₂O-、吡咯啉-1-基-CH₂CH₂O-、四唑-5-基、1-(2-氰基乙基)-四唑-5-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、1-甲基-吡唑-3-基、1-甲基-吡咯-4-基-C(O)NH-、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基或 5-側氧-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基；

R⁴ 為氟、氯、甲基或三氟甲基；

R⁵ 為 H 或甲基；

A 為呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、哌啶基、吡咯啉基、苯基或吡啶基；

m 為 0 或 m 為 1 且 R^A 為甲基；

L 為 O、S、N(CH₃)、CH₂、CH₂CH₂、CH(CH₃)、CF₂、CH₂O、CH₂N(CH₃) 或 CH(OH)；及

B 為噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、四氫呋喃-2-基、嗎福啉-4-基、吡啶-2-基、2-側氧-吡啶-1-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、環戊基、環己基、苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-碘苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或 4-甲氧基苯基；

或-L-B-R^B 為-

OCH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ 或 -CH₂CH₂CH(CH₃)₂。

17. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中 X 為 CH₂；Y 為 CH₂；Z¹、Z² 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z³ 為 CR³；或 Z¹、Z³ 和 Z⁴ 各自為 CH 而 Z² 為 CR²；或 Z¹、Z² 和 Z³ 各自為 CH 而 Z⁴ 為 CR⁴；或 Z¹ 和 Z³ 為 CH，Z² 為 CR² 而 Z⁴ 為 CR⁴；R² 為氟、氯、溴或-CH₃；R³ 為 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基；R⁴ 為氟；R⁵ 為 H 或甲基；A 為三唑基；m 為 0；L 為 CH₂；及 B 為環戊基或苯基。

18. 如請求項 1、2、16 或 17 中任一項之化合物或其鹽，其中該鹽為該化合物之醫藥上可接受鹽。
19. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 18 之化合物或其醫藥上可接受鹽，和一或多種醫藥上可接受賦形劑。
20. 一種化合物，其為：
 - (S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(1H-吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
 - (S)-(3-(5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-7-基)硼酸；
 - (S)-(3-(3-苯甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-8-基)硼酸；
 - (S)-5-苯甲基-N-(8-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；
 - (S)-N-(8-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-3-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；
 - (S)-3-苯甲基-N-(8-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；
 - (S)-3-(2-氟苯基)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；
 - (S)-3-(3-氟苯基)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；
 - (S)-1-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；
 - (S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)噻吩-2-甲醯胺；
 - (S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-8-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；

5-苯甲基-N-((3S)-2-側氧-8-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；

(S)-1-(4-甲基苯甲基)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

(S)-1-(4-氟苯甲基)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-2-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-2H-四唑-5-甲醯胺；

(S)-2-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-2H-四唑-5-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1,3,4-喹二唑-2-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1,3,4-喹二唑-2-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氟-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(8-氟-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(8-氟-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(4-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(3-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(4-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(4-甲基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(8-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(3-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-5-甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-5-甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

(S)-1-(2-氟苯甲基)-5-甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-(2,5-二氟苯甲基)-5-甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-氰基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(1H-四唑-5-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-7-(1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-苯甲基-N-(1-甲基-2-側氧-7-(2,2,2-三氟-1,1-二羥基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-苯甲基-N-(7-溴-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-[(3S)-7-氘-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呋-3-基]-5-(苯基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-3-苯乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

(S)-5-(2-氟苯甲基)-N-(1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺；

(S)-1-(3-氟苯甲基)-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)異噁唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(8-甲氧基-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-(3-氟苯甲基)-N-(8-甲氧基-1-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(環戊基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-(環戊基甲基)-N-(7,9-二氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(9-氟-8-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(7-氯-9-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(環戊基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-N-(7-氯-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(環戊基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

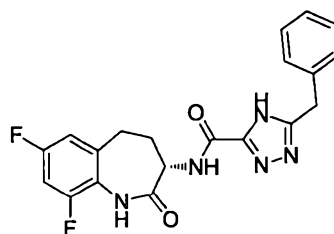
(S)-5-(環戊基甲基)-N-(7,9-二氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(S)-5-苯甲基-N-(9-氟-8-甲基-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；或

(S)-N-(7-氯-9-氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-5-(環戊基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其互變異構物、或其醫藥上可接受鹽。

21. 一種化合物，其為



或其互變異構物、或其醫藥上可接受鹽。

22. 如請求項 21 之化合物或其互變異構物或其醫藥上可接受鹽，其為 (S)-5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-側氧-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺，或其互變異構物。
23. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 20-22 任一項中之化合物或其互變異構物或其醫藥上可接受鹽，和一或多種醫藥上可接受賦形劑。
24. 一種如請求項 1、2、16 或 17 任一項中之化合物或其醫藥上可接受鹽或如請求項 20-22 任一項之化合物或其互變異構物或其醫藥上可接受鹽，係用於治療。
25. 一種如請求項 1、2、16 或 17 任一項中之化合物或其醫藥上可接受鹽或如請求項 20-22 任一項中之化合物或其互變異構物或其醫藥上可接受鹽於製造供治療 RIP1 激酶-媒介的疾病或病症之醫藥品之用途。
26. 如請求項 25 之用途，其中該疾病或病症係選自克隆氏症、潰瘍性大腸炎、乾癬、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、乾癬、視網膜剝離、視網膜色素變性、黃斑部退化、胰臟炎、異位性皮膚炎、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、痛風、全身性幼年特發性關節炎(SoJIA)、乾癬性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、修格連氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂質症候群、血管炎、骨性關節炎、非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎、乙醯胺酚毒性、肝毒性、與腎炎、腎移植、手術或投予腎毒性藥物相關之腎傷害/損傷、急性腎損傷、乳糜瀉、自體免疫特發性血小板減少紫斑症、移直排斥、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群、腦血管意外、中風、心肌梗塞、動脈硬化、亨丁頓氏症、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症、過敏疾病、氣喘、異位性皮膚炎、多發性硬化症、第 I 型糖尿病、韋格納肉芽腫、肺結節病、貝賽特氏病、介白素-1 轉化酵素有關的熱症候群、慢性阻塞性肺疾病、腫瘤壞死因子受體-有關的週期性症候群、牙周炎、NF- κ -B 必須調節基因缺陷症候群、血基質-氧化的 IRP2 泛素連接酶-1 缺陷、直鏈泛素鏈組裝複合物缺陷症候群、血液惡性腫瘤、實體器官惡性腫瘤、

細菌感染、病毒感染、結核病、流感、溶小體儲積症、高雪氏症、GM2 神經節苷脂儲積症、 α -甘露糖苷儲積症、天門冬醯胺葡萄糖胺尿症、膽固醇酯儲積症、慢性胺基己糖苷酶 A 缺乏症、胱胺酸儲積症、Danon 病、法布瑞氏症、法伯病、岩藻糖苷儲積症、半乳糖唾液酸儲積症、GM1 神經節糖苷沉積症、黏脂質儲積症、嬰兒游離的唾液酸儲積症、幼年型胺基己糖苷酶 A 缺乏症、克拉伯病(Krabbe disease)、溶酶體酸脂肪酶缺乏症、異染性腦白質失養症、黏多醣儲積症、多發性硫酸脂酶缺乏症、尼曼匹克症、神經元蠟樣脂褐質沉積症、龐貝氏症、緻密成骨不全症、桑德霍夫病、辛德勒疾病、唾液酸儲積症、戴薩克斯症和伍爾曼氏病；或可用於改善在缺血性腦損傷或創傷性腦損傷後之腦組織損傷或傷害，用於改善心肌梗塞後之心組織損傷或傷害，用於改善與亨丁頓氏症、阿茲海默症或帕金森氏症有關的腦損傷或傷害，用於改善與非酒精性脂肪肝炎、酒精性脂肪肝炎、自體免疫肝炎、自體免疫肝膽疾病或原發性硬化性膽管炎有關的肝損傷或傷害，用於改善與乙醯胺酚過量給劑有關的肝組織損傷或傷害，或用於改善腎臟移植或投予腎毒性藥物或物質後之腎組織損傷或傷害。

27. 如請求項 25 之用途，其中該疾病或病症係選自克隆氏症、潰瘍性大腸炎、乾癬、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、全身性幼年特發性關節炎 (SoJIA)、乾癬性關節炎、骨性關節炎、實體器官之缺血性再灌注損傷、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多發性硬化症或實體器官惡性腫瘤。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

