I715533

(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 I715533 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：104120633　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl.：　*C07D311/20 (2006.01)*　*C07D401/12 (2006.01)*

C07D405/12 (2006.01)　*C07D409/14 (2006.01)*

A61K31/4433 (2006.01)　*A61K31/4436 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/25　美國　62/017,201

(71)申請人：美商賽基昆堤塞爾研發公司 (美國) CELGENE QUANTICEL RESEARCH INC. (US)
美國

(72)發明人：波羅爾　艾莫格 BOLOOR, AMOGH (US)；陳　洋K CHEN, YOUNG K. (US)；瓦雷斯　麥克　布倫南 WALLACE, MICHAEL BRENNAN (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：30 項　圖式數：0　共 404 頁

(54)名稱

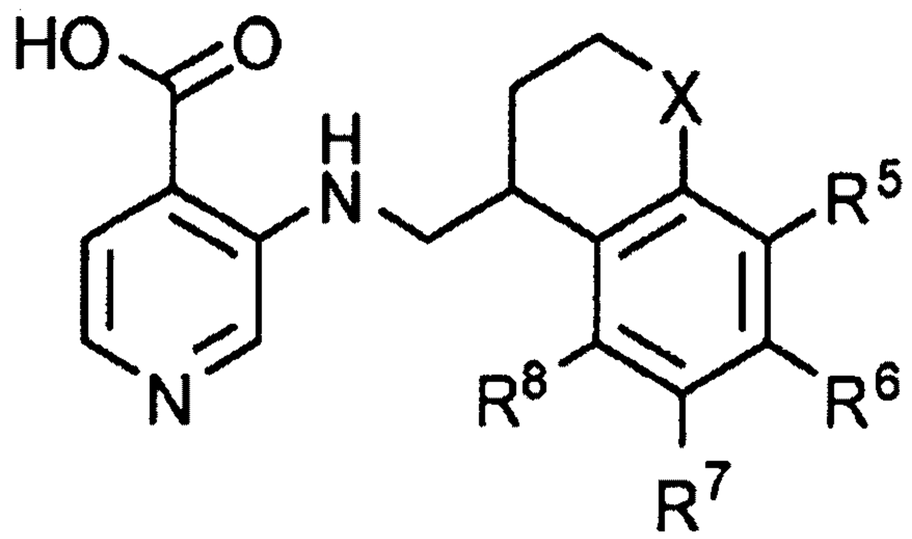
組織蛋白去甲基化酶抑制劑

(57)摘要

本發明概言之係關於用於治療癌症及贅瘤性疾病之組合物及方法。本文提供經取代之吡啶衍生化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。該等標題化合物及組合物可用於抑制組織蛋白去甲基化酶。此外，該等標題化合物及組合物可用於治療癌症，例如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌及/或黑色素瘤及諸如此類。

The present disclosure relates generally to compositions and methods for treating cancer and neoplastic disease. Provided herein are substituted pyridine derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds. The subject compounds and compositions are useful for inhibition histone demethylase. Furthermore, the subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer, such as prostate cancer, breast cancer, bladder cancer, lung cancer and/or melanoma and the like.

特徵化學式：



(II)

公告本

I715533

發明摘要

※ 申請案號：104120633

※ 申請日：104年6月25日

※IPC 分類：*C07D 311/20* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

組織蛋白去甲基化酶抑制劑

HISTONE DEMETHYLASE INHIBITORS

【中文】

本發明概言之係關於用於治療癌症及贅瘤性疾病之組合物及方法。本文提供經取代之吡啶衍生化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。該等標題化合物及組合物可用於抑制組織蛋白去甲基化酶。此外，該等標題化合物及組合物可用於治療癌症，例如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌及/或黑色素瘤及諸如此類。

【英文】

The present disclosure relates generally to compositions and methods for treating cancer and neoplastic disease. Provided herein are substituted pyridine derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds. The subject compounds and compositions are useful for inhibition histone demethylase. Furthermore, the subject compounds and compositions are useful for the treatment of cancer, such as prostate cancer, breast cancer, bladder cancer, lung cancer and/or melanoma and the like.

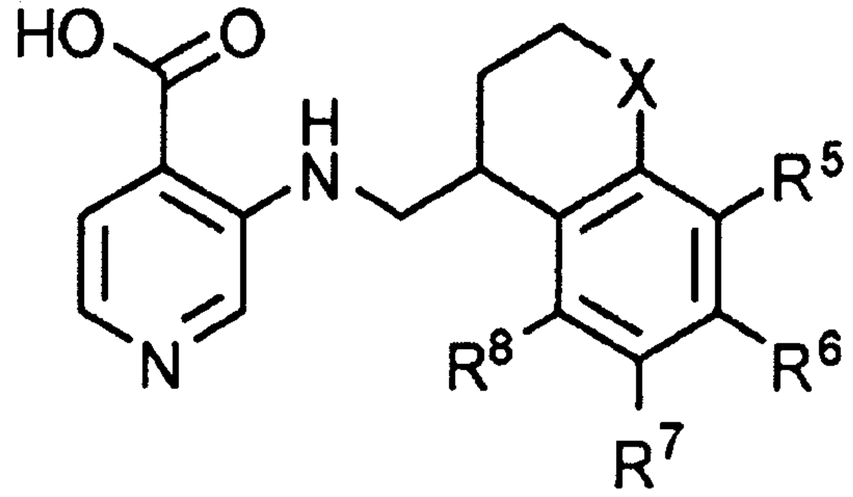
【代表圖】

【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】：



(II)

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】

組織蛋白去甲基化酶抑制劑

HISTONE DEMETHYLASE INHIBITORS

交叉參考

本申請案主張於2014年6月25日提出申請之美國臨時申請案62/017,201之權益，其全部內容以引用方式併入本文中。

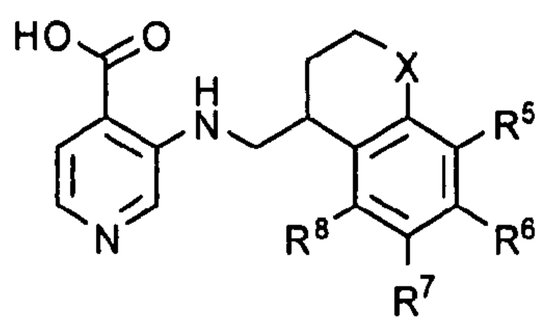
【先前技術】

業內存在有效治療癌症及贅瘤性疾病之需求。

【發明內容】

本文提供經取代之吡啶衍生化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。該等標題化合物及組合物可用於抑制組織蛋白去甲基化酶。此外，該等標題化合物及組合物可用於治療癌症，例如前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌及/或黑色素瘤及諸如此類。本文所述經取代之吡啶衍生化合物係基於在4-位處帶有羧酸、羧酸酯或其羧酸生物類性體且在3-位處帶有經取代之胺基的二取代之吡啶環。

一個實施例提供具有式(I)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中，

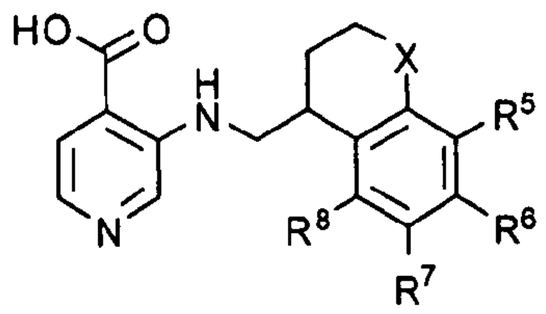
X係O或CH_2；

R^5、R^6、R^7及R^8各自獨立地選自氫、視情況經取代之雜環基、視

情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^6、R^7或R^8中之至少一者並不為氫。

一個實施例提供具有式(II)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II)

其中，

X係O或CH_2；

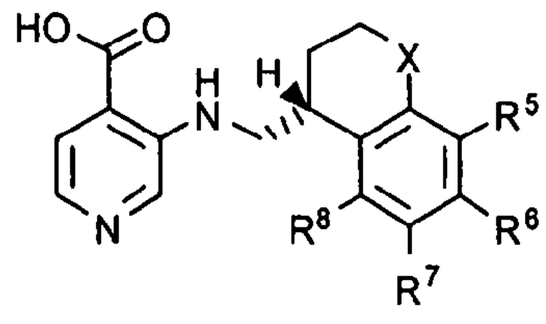
R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳

環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

一個實施例提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa)之結構：



(IIa)

其中，

X係O或CH_2；

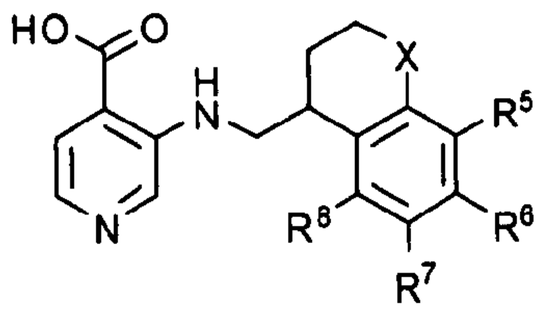
R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經

取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

一個實施例提供具有式(III)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(III)

其中，

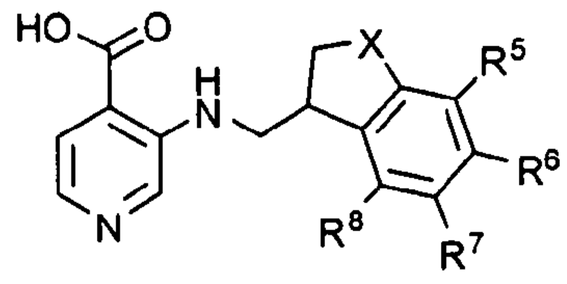
X係O或CH_2；

R^5、R^6、R^7及R^8中之至少一者選自視情況經取代之雜環基、視情

況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

其餘R^5、R^6、R^7及R^8基團係獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

一個實施例提供具有式(V)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(V)

其中，

X係O或CH_2；

R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經

取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之載劑及如本文所述經取代之吡啶衍生化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

一個實施例提供抑制組織蛋白去甲基化酶之方法，其包含使組織蛋白去甲基化酶與如本文所述經取代之吡啶衍生化合物或去立體異構物接觸。

一個實施例提供治療有需要之個體之癌症之方法，其包含向該個體投與包含如本文所述經取代之吡啶衍生化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽的組合物。

以引用方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及單獨地指出將每一個別公開案、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非上下文另外明確規定，否則本文及隨附申請專利範圍中所用單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，在提及「一種試劑」時包括複數種此試劑，且在提及「細胞」時包括提及彼等熟習此項技術者已知之一或多個細胞(或複數個細胞)及其等效物。在本文中針對物理性質(例如分子量)或化學性質(例如化學式)使用範圍時，意欲包括其中之範圍及具體實施例之所有組合及次組合。在提及數量或數值範圍時，術語「約」意指所提及之數量或數值

範圍係實驗可變性內(或統計學實驗誤差內)之近似值，且由此數量或數值範圍可在所述數量或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及諸如「包含(comprise或comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」等相關術語)並不意欲排除以下情形：例如，在其他某些實施例中，本文所述任一物質組成、組合物、方法或製程或諸如此類之實施例可「由所述特徵組成」或「基本上由所述特徵組成」。

定義

除非說明相反之情形，否則說明書及隨附申請專利範圍中所用之以下術語具有下文所指示之含義。

「胺基」係指-NH_2基團。

「氰基」係指-CN基團。

「硝基」係指-NO_2基團。

「氧雜」係指-O-基團。

「側氧基」係指=O基團。

「側硫基(thioxo)」係指=S基團。

「亞胺基」係指=N-H基團。

「肟基」係指=N-OH基團。

「肼基」係指=N-NH_2基團。

「烷基」係指僅由碳及氫原子組成、不含不飽和、具有1至15個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團(例如，C_1-C_{15}烷基)。在某些實施例中，烷基包含1至13個碳原子(例如，C_1-C_{13}烷基)。在某些實施例中，烷基包含1至8個碳原子(例如，C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至5個碳原子(例如，C_1-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至4個碳原子(例如，C_1-C_4烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至3個碳原子(例如，C_1-C_3烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至2個碳原子(例

如，C_1-C_2烷基)。在其他實施例中，烷基包含1個碳原子(例如，C_1烷基)。在其他實施例中，烷基包含5至15個碳原子(例如，C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基包含2至10個碳原子(例如，C_2-C_{10}烷基)。在其他實施例中，烷基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5烷基)。在其他實施例中，烷基選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵附接至分子之其餘部分。除非在說明書中另外具體闡述，否則烷基視情況由以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基甲矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個雙鍵且具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，烯基包含2至4個碳原子。烯基藉由單鍵附接至分子之其餘部分，例如，乙烯基(ethenyl) (即，乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及諸如此類。除非在說明書中另外明確說明，否則烯基視情況由以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基甲矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-$

$N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個三鍵、具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，炔基具有2至4個碳原子。炔基藉由單鍵附接至分子之其餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。除非在說明書中另外明確說明，否則炔基視情況由以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基甲矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接至基團、僅由碳及氫組成、不含不飽和且具有1至12個碳原子的直鏈或具支鏈二價烴鏈，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及諸如此類。伸烷基鏈經由單鍵附接至分子之其餘部分且經由單鍵附接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團之附接點可為伸烷基鏈中之一個碳或鏈內之任兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含1至8個碳原子(例如，C_1-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含1至5個碳原子(例如，C_1-C_5伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含1至4個碳原子(例如，C_1-C_4伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含1至3個碳原子(例如，C_1-C_3伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含1至2個碳原子

(例如，C_1-C_2伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含1個碳原子(例如，C_1伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含5至8個碳原子(例如，C_5-C_8伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含2至5個碳原子(例如，C_2-C_5伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含3至5個碳原子(例如，C_3-C_5伸烷基)。除非在說明書中另外明確說明，否則伸烷基鏈視情況由以下取代基中之一或多者取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、側硫基、亞胺基、肟基、三甲基甲矽烷基、$-OR^a$、SR^a、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、$-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「芳基」係指在芳香族單環或多環烴環系統中藉由自環碳原子去除氫原子衍生之基團。芳香族單環或多環烴環系統僅含有氫及來自5至18個碳原子之碳，其中環系統中之至少一個環完全不飽和，即，根據休克爾理論(Hückel theory)其含有環狀、離域$(4n+2)\pi$-電子系統。衍生芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、茚、二氫茚、茚、四氫萘及萘等基團。除非在說明書中另外具體闡述，否則術語「芳基」或前綴「ar-」 (例如在「芳烷基」中)意欲包括視情況由一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b$-OR^a、$-R^b$-$OC(O)-R^a$、$-R^b$-$OC(O)-OR^a$、$-R^b$-$OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b$-$N(R^a)_2$、$-R^b$-$C(O)R^a$、$-R^b$-$C(O)OR^a$、$-R^b$-$C(O)N(R^a)_2$、$-R^b$-O-R^c-

$C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一R^b獨立地為直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外表明，否則上述取代基中之每一者未經取代。

「芳烷基」係指式$-R^c-$芳基(其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及諸如此類)的基團。芳烷基之伸烷基鏈部分視情況如上文針對伸烷基鏈所述經取代。芳烷基之芳基部分視情況如上文針對芳基所述經取代。

「芳烯基」係指式$-R^d-$芳基之基團，其中R^d為如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分視情況如上文針對芳基所述經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分視情況如上文針對伸烯基所定義經取代。

「芳炔基」係指式$-R^e-$芳基之基團，其中R^e為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分視情況如上文針對芳基所述經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分視情況如上文針對伸炔基鏈所定義經取代。

「芳烷氧基」係指經由氧原子鍵結之式$-O-R^c-$芳基(其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及諸如此類)的基團。芳烷基之伸烷基鏈部分視情況如上文針對伸烷基鏈所述經取代。芳烷基之芳基部分視情況如上文針對芳基所述經取代。

「碳環基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳香族單環或多環烴基團，其可包括具有3至15個碳原子之稠合或橋接環系統。在某些實施例中，碳環基包含3至10個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含5至7個碳原子。碳環基藉由單鍵附接至分子之其餘部分。碳環基

可為飽和(即，僅含有C-C單鍵)或不飽和(即，含有一或多個雙鍵或三鍵)。完全飽和之碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括(例如)金剛烷基、降莰基(即，雙環[2.2.1]庚烷基)、降莰烯基、萘烷基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚烷基及諸如此類。除非在說明書中另外明確說明，否則術語「碳環基」意欲包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一R^b獨立地為直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外表明，否則上述取代基中之每一者皆未經取代。

「碳環基烷基」係指式$-R^c-$碳環基之基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基視情況如上文所定義經取代。

「碳環基烷氧基」係指經由氧原子鍵結之式$-O-R^c-$碳環基之基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基視情況如

上文所定義經取代。

「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基團取代的如上文所定義之烷基，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及諸如此類。氟烷基之烷基部分可視情況如上文針對烷基所定義經取代。

「雜環基」係指包含2至12個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之穩定3-至18員非芳香族環基團。除非在說明書中另外明確說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子可視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜環基部分地或完全飽和。雜環基可經由環中任一原子附接至分子之其餘部分。該等雜環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎啉基(thiomorpholinyl)、硫嗎啉基(thiamorpholinyl)、1-側氧基-硫嗎啉基及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。除非在說明書中另外明確說明，否則術語「雜環基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代之如上文所定義之雜環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-$

$OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t係1或2）、$-R^b-S(O)_tR^a$（其中t係1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t係1或2）及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t係1或2），其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一R^b獨立地為直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外表明，否則上述取代基中之每一者皆未經取代。

「*N*-雜環基」或「N-附接之雜環基」係指含有至少一個氮且雜環基與分子之其餘部分之附接點為雜環基中之氮原子之如上文所定義之雜環基。*N*-雜環基視情況如上文針對雜環基所述經取代。該等N-雜環基之實例包括(但不限於) 1-嗎啉基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡嗪基、1-吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啉基及咪唑啶基。

「*C*-雜環基」或「C-附接之雜環基」係指含有至少一個雜原子且雜環基與分子之其餘他部分之附接點為雜環基中之碳原子之如上文所定義之雜環基。*C*-雜環基視情況如上文針對雜環基所述經取代。該等*C*-雜環基之實例包括(但不限於) 2-嗎啉基、2-或3-或4-六氫吡啶基、2-六氫吡嗪基、2-或3-吡咯啶基及諸如此類。

「雜環基烷基」係指式$-R^c$-雜環基之基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處附接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈視情況如上文針對伸烷基鏈所定義經取代。雜環基烷基之雜環基部分視情況如上文針對雜環基所定義經取代。

「雜環基烷氧基」係指經由氧原子鍵結之式$-R^c$-雜環基的基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則雜環

基視情況在氮原子處附接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈視情況如上文針對伸烷基鏈所定義經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分視情況如上文針對雜環基所定義經取代。

「雜芳基」係指包含2至17個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之衍生自3至18員芳香族環基團之基團。本文所用雜芳基可為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一個環為完全不飽和，即，根據休克爾理論其含有環狀、離域(4n+2) π-電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基經由環之任一原子附接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧雜環己基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl，benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、環戊[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]噌啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]嗒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]嗒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、5,8-亞甲基(methano)-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-

吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、呔嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]嗒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl，即噻吩基(thienyl))。除非在說明書中另外明確說明，否則術語「雜芳基」意欲包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代之如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、側硫基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t係1或2)，其中每一R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一R^b獨立地為直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外表明，否則上述取代基中之每一者皆未經取代。

「*N*-雜芳基」係指含有至少一個氮且雜芳基與分子之其餘部分

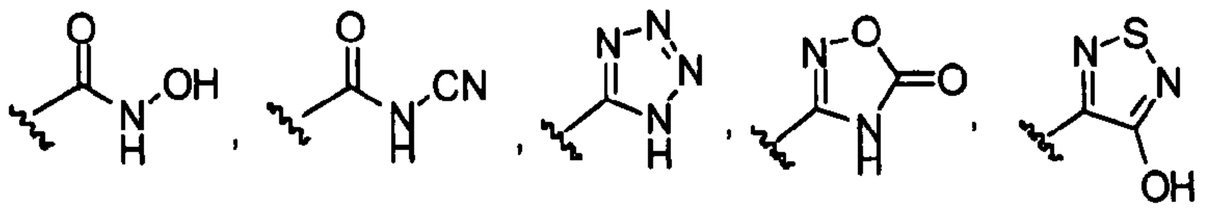
之附接點為雜芳基中之氮原子之如上文所定義之雜芳基。*N*-雜芳基視情況如上文針對雜芳基所述經取代。

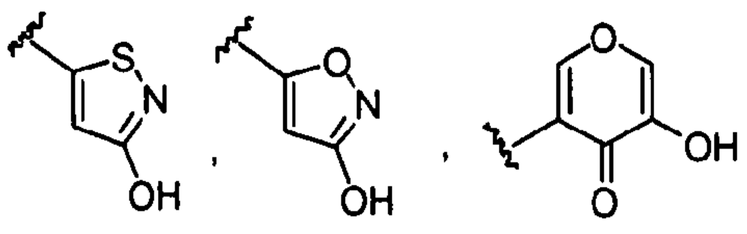
「C-雜芳基」係指如上文所定義且雜芳基與分子之其餘部分之附接點為雜芳基中之碳原子之雜芳基。*C*-雜芳基視情況如上文針對雜芳基所述經取代。

「雜芳烷基」係指式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處附接至烷基。雜芳烷基之伸烷基鏈視情況如上文針對伸烷基鏈所定義經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分視情況如上文針對雜芳基所定義經取代。

「雜芳基烷氧基」係指經由氧原子鍵結之式-O-R^c-雜芳基的基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基視情況在氮原子處附接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈視情況如上文針對伸烷基鏈所定義經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分視情況如上文針對雜芳基所定義經取代。

本文所用「羧酸生物類性體」係指作為羧酸部分呈現類似物理、化學及/或化學性質之官能基或部分。羧酸生物類性體之實例包括(但不限於)





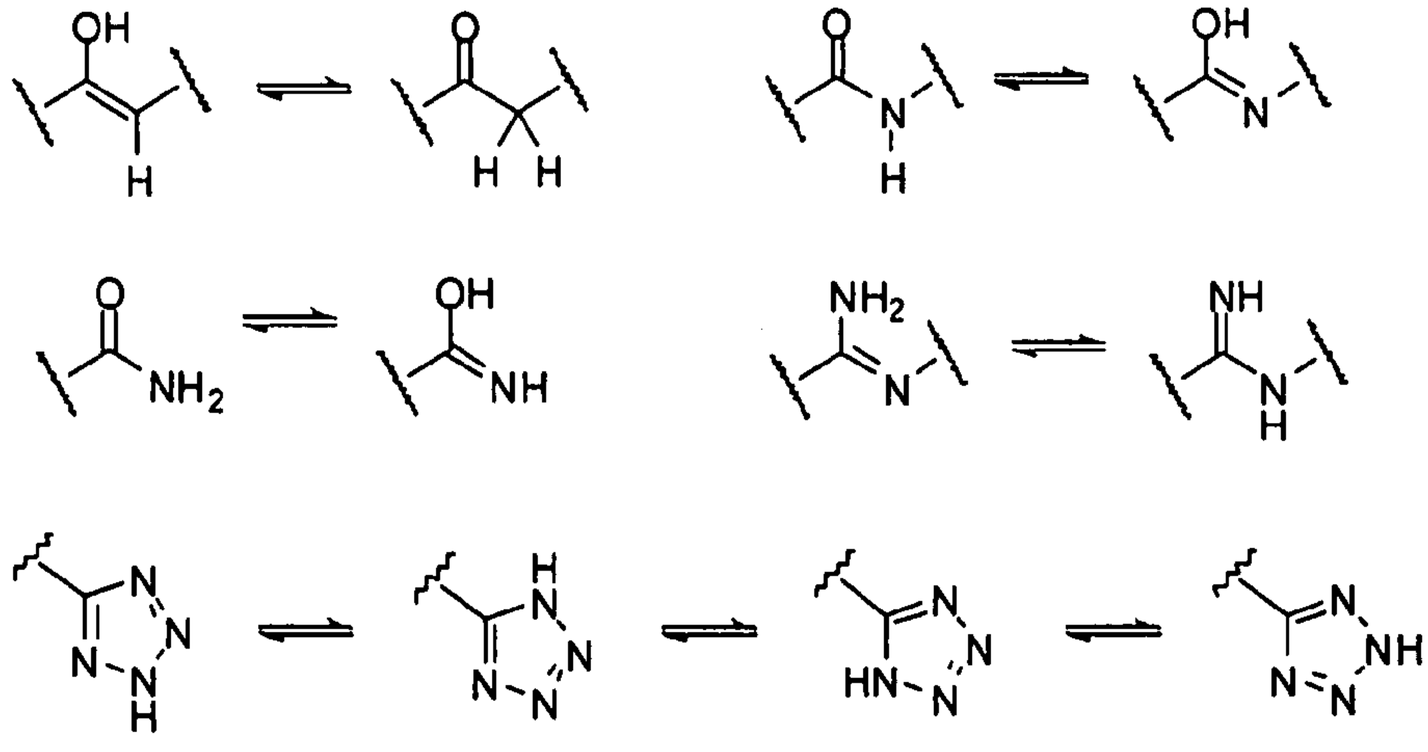
及諸如此類。

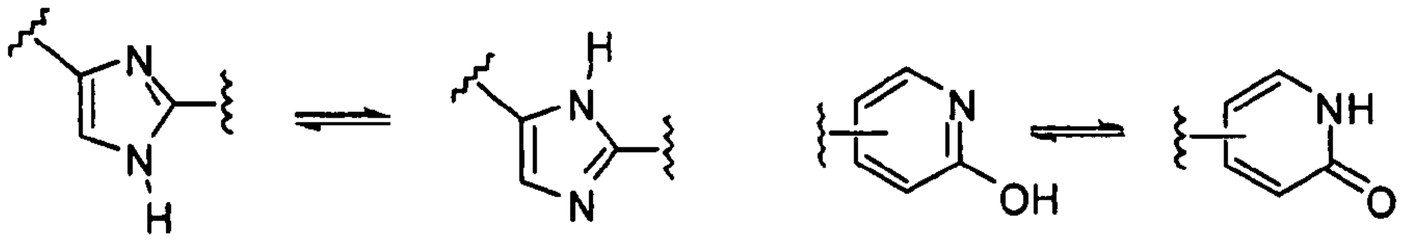
在一些情況下，化合物或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-或(D)-或(L)-(針對胺基酸)。在本文所述化合物含有烯烴雙鍵或幾何不對稱性之其

他中心時，且除非另外指定，否則化合物意欲包括E及Z幾何異構物二者(例如，順式或反式)。同樣，亦意欲包括所有可能異構物以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構物形式。術語「幾何異構物」係指烯烴雙鍵之*E*或*Z*幾何異構物(例如，順式或反式)。術語「位置異構物」係指圍繞中心環之結構異構物，例如圍繞苯環之鄰-、間-及對-異構物。

「立體異構物」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構的化合物，其不可互換。預計本文提供之揭示內容涵蓋各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物」，其係指分子結構係彼此之不可重疊鏡像之兩種立體異構物。

「互變異構物」係指自分子之一個原子至同一分子之另一原子可能發生質子位移的化合物。在某些實施例中，本文所呈現之化合物可以互變異構物形式存在。在可能發生互變異構化的情況中，存在互變異構物之化學平衡。互變異構物之確切比率取決於若干因素，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構物平衡之一些實例包括：





「可選」或「視情況」意指隨後闡述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該說明包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況

不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意指芳基可經取代或可不經取代，且該說明包括經取代芳基及無取代芳基二者。

「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽二者。本文所述之任一經取代之吡啶衍生化合物之醫藥上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥上適宜之鹽形式。本文所述化合物之較佳醫藥上可接受之鹽係醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指彼等保留游離鹼之生物有效性及性質之鹽，其不會在生物學上或其他方面不合意，且其係利用諸如以下等無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及諸如此類。亦包括利用諸如以下等有機酸形成之鹽：脂肪族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳香酸、脂肪族及芳香族磺酸等，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。因此，實例性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及諸如此類。亦涵蓋胺基酸之鹽(例如精胺酸鹽)、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(例如，參見Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)，其全文以引用方式併入本文中)。鹼性化合物之酸加成鹽可藉由根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術使游離鹼形式與

足量之期望酸接觸以產生鹽來製備。

「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指彼等不會在生物學上或其他方面不合意且保留游離酸之生物有效性及性質之鹽。該等鹽係使無機鹼或有機鹼加成至游離酸來製備。醫藥上可接受之鹼加成鹽可利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級胺、二級胺及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環狀胺及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普羅卡因(procaine)、*N,N*-二苄基乙二胺、氯普羅卡因(chloroprocaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、*N*-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂及諸如此類之鹽。參見Berge等人，見上文。

如本文所用之「治療」(「treatment」或「treating」)或「緩解」(「palliating」)或「改善」(「ameliorating」)在本文中可互換使用。該等術語係指用於獲得有益或期望結果(包括但不限於治療益處及/或預防益處)之方法。「治療益處」意指根除或改善所治療之潛在病症。亦可藉由以下方式來達成治療益處：根除或改善一或多種與潛在病症相關之生理症狀，使得在患者中觀察到改良，儘管該患者可能仍受到潛在病症之折磨。對於預防益處而言，即使可能尚未作出對疾病之診斷，仍可向具有發生特定疾病之風險之患者或向報告疾病之一或多種生理症狀之患者投與組合物。

「前藥」意指可在生理條件下或藉由溶劑分解轉化成本文所述

生物活性化合物之化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥上可接受之生物活性化合物之前體。當向個體投與時，前藥可為非活性的，但例如藉由消解在活體內轉化成活性化合物。前藥化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優點(例如，參見Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985)，第7-9頁，21-24 (Elsevier, Amsterdam)。

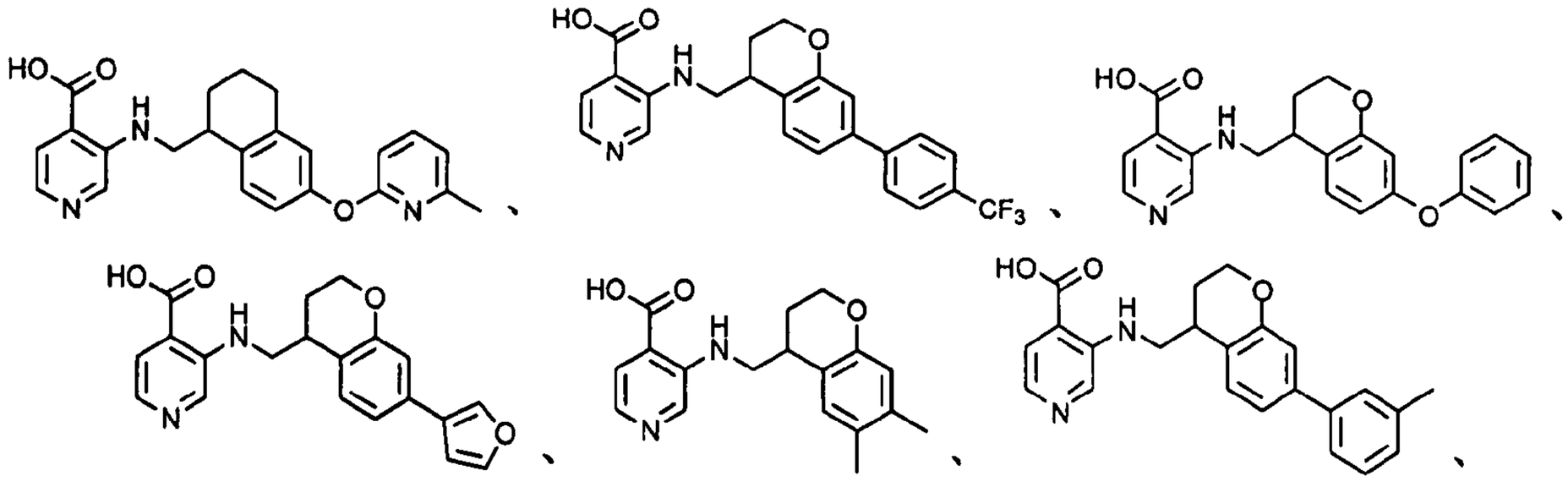
關於前藥之論述提供於以下文獻中：T.等人，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A.C.S. Symposium Series，第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design，編輯Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，該兩篇文獻皆以引用方式全部併入本文中。

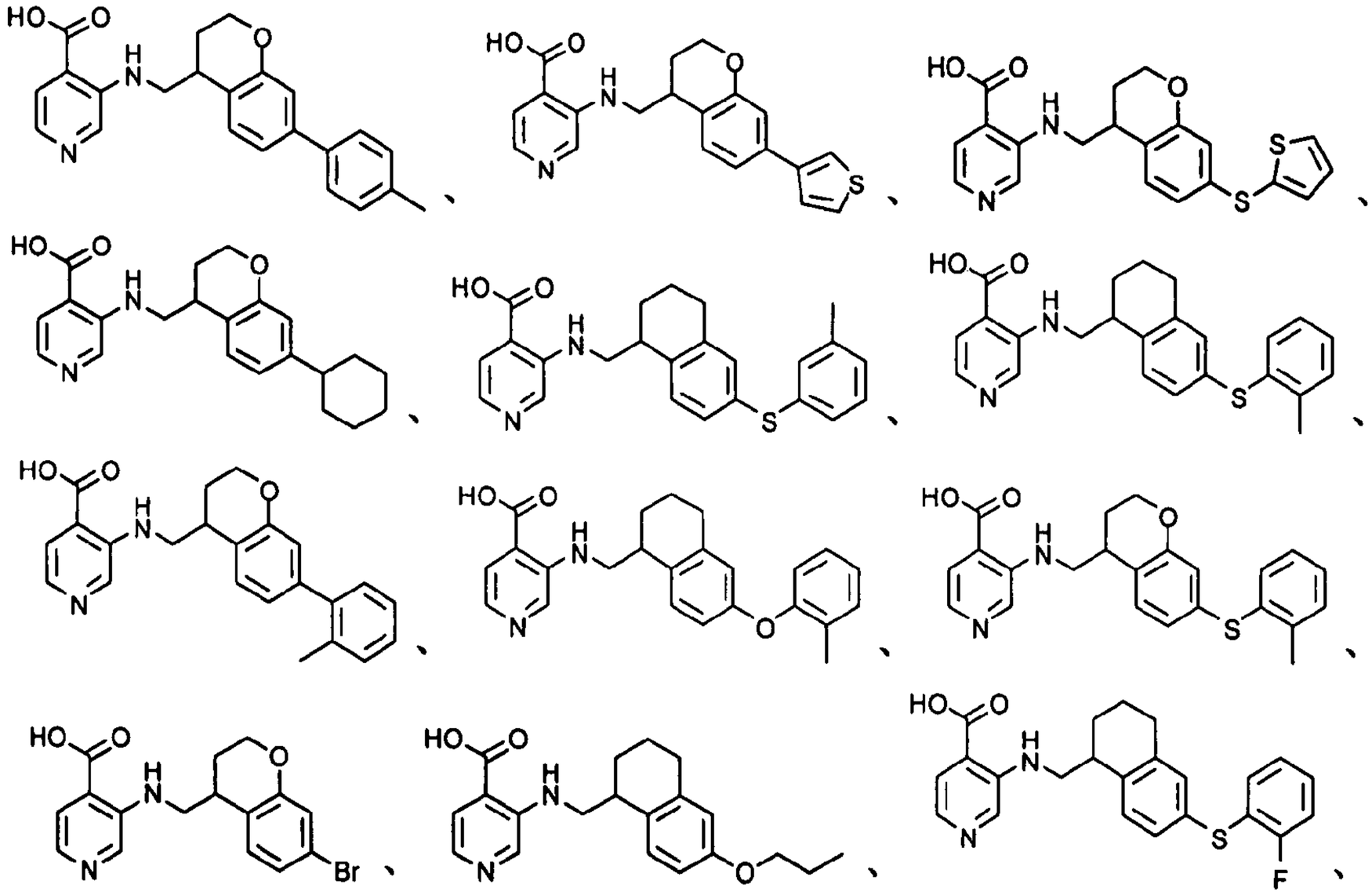
術語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結之載劑，當向哺乳動物個體投與此前藥時，該等載劑在活體內釋放活性化合物。如本文所述活性化合物之前藥可藉由以以下方式對存在於活性化合物中之官能基改質來製備：在常規操作中或在活體內將改質物解離成母體活性化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巯基鍵結至任何基團之化合物，當向哺乳動物個體投與活性化合物之前藥時，該基團解離而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之醇或胺官能基之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物及諸如此類。

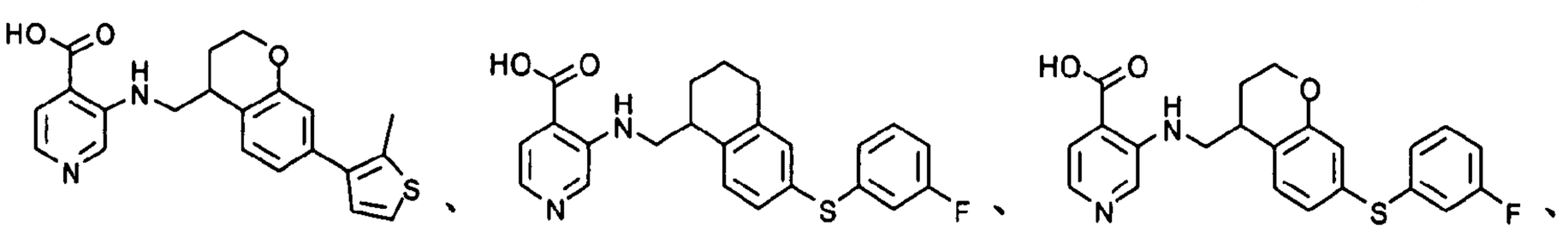
經取代之吡啶衍生化合物

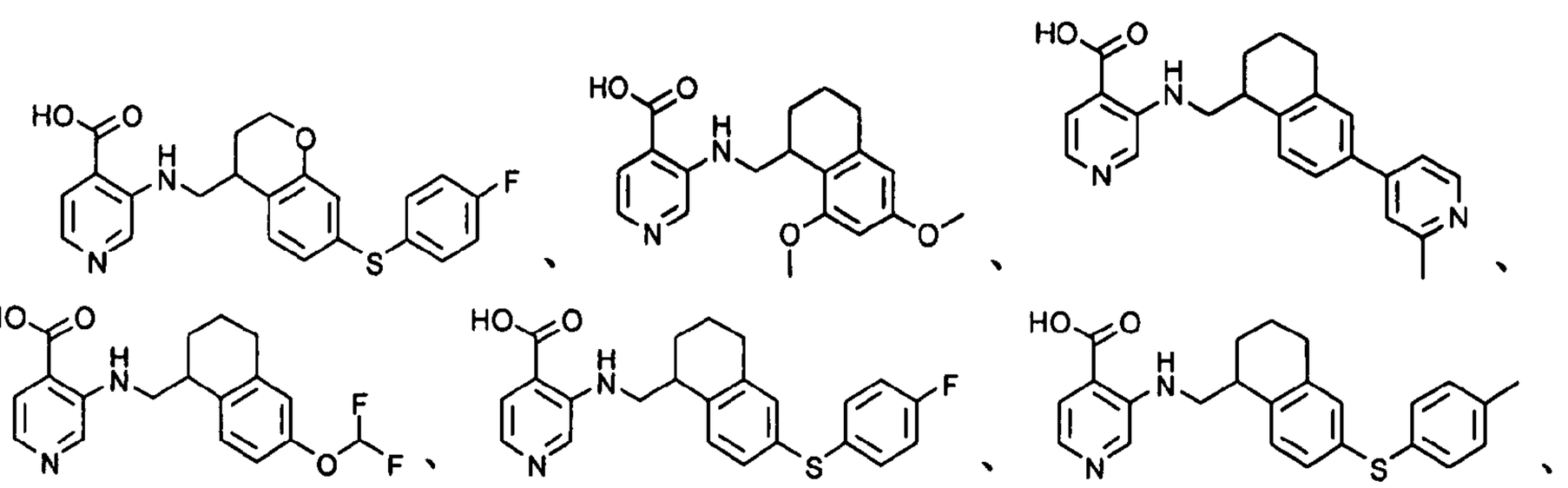
本文所述抑制組織蛋白去甲基化酶之經取代之吡啶衍生化合物。該等化合物及包含該等化合物之組合物可用於治療癌症及贅瘤性疾病。在一些實施例中，本文所述化合物可用於治療前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌及/或黑色素瘤及諸如此類。

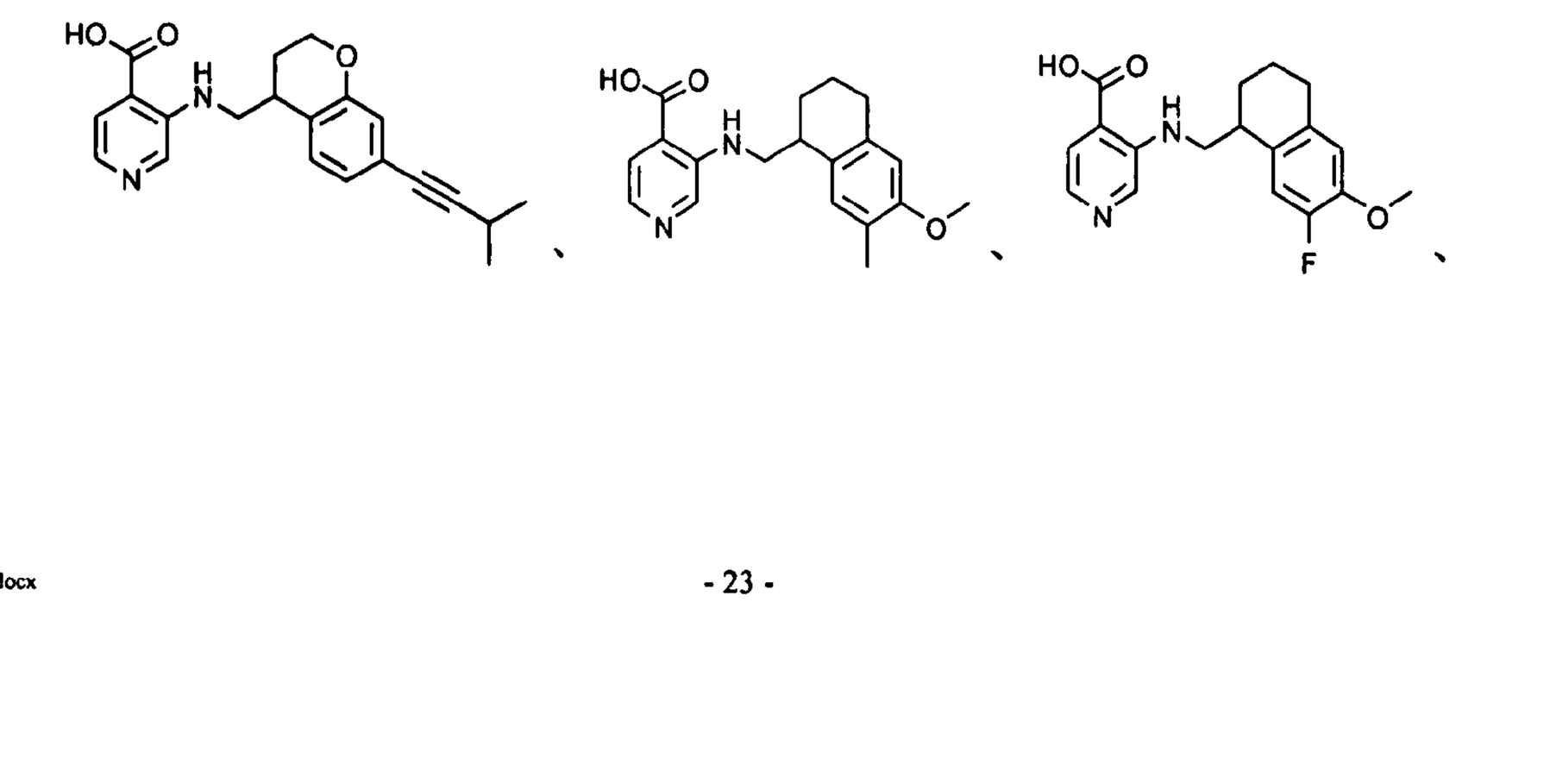
一個實施例提供選自以下之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：

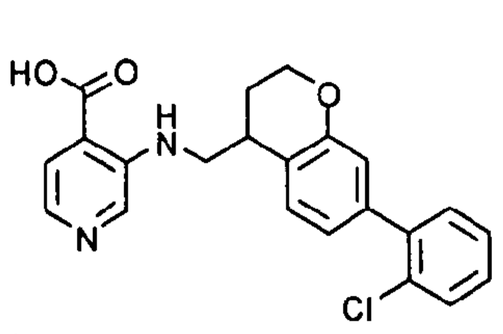
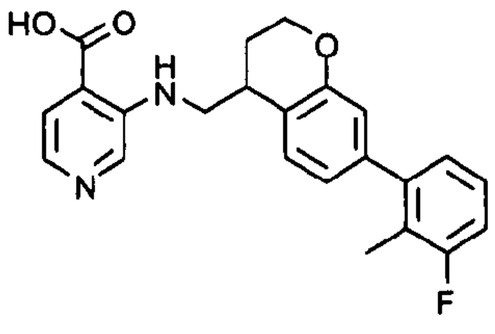
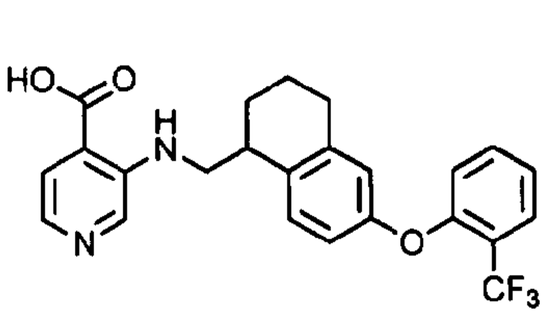
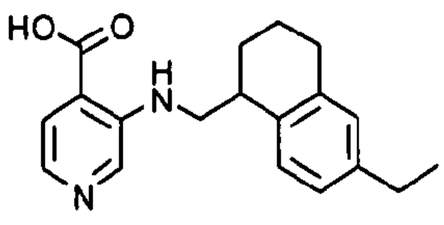
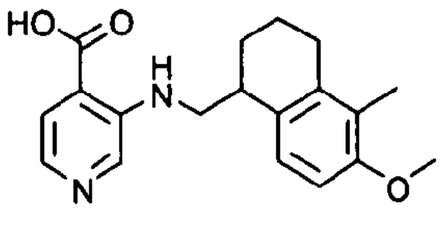
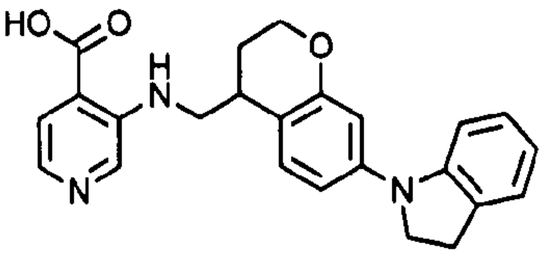
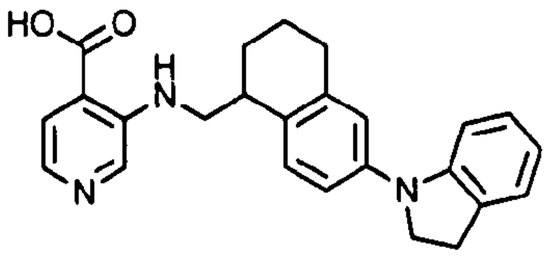
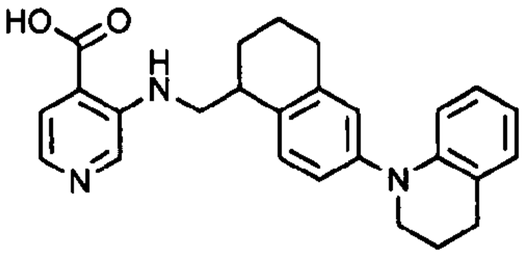
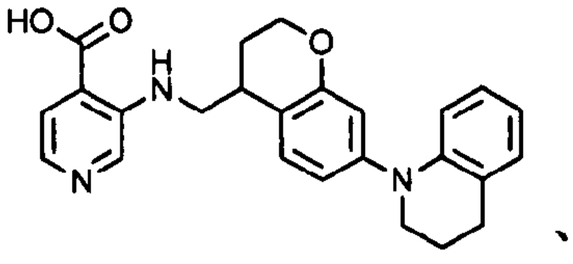
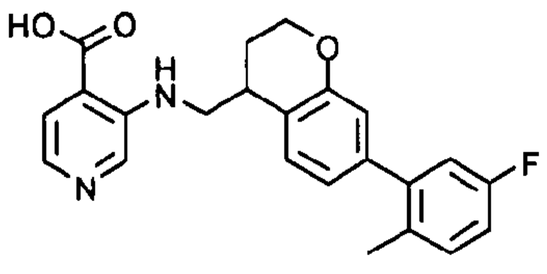
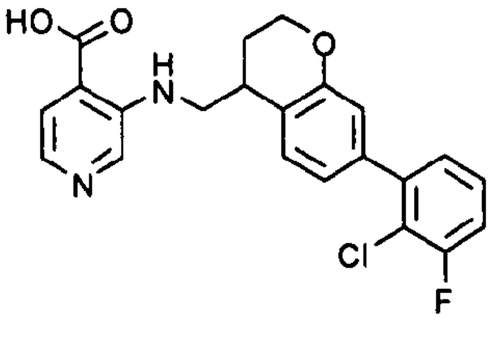
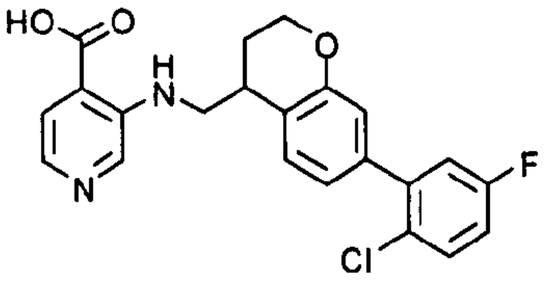
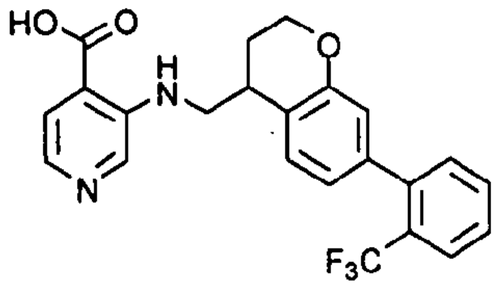
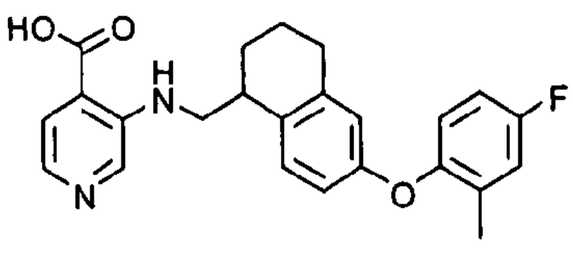
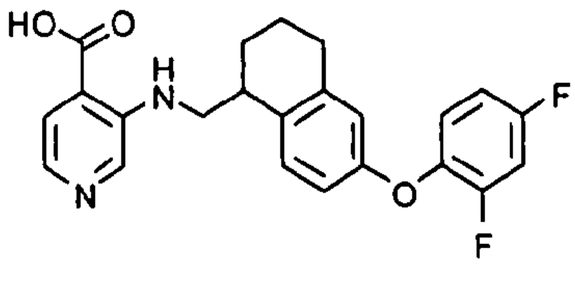
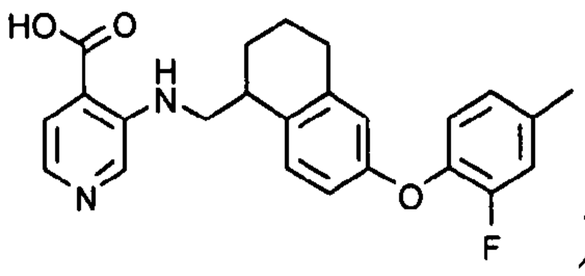
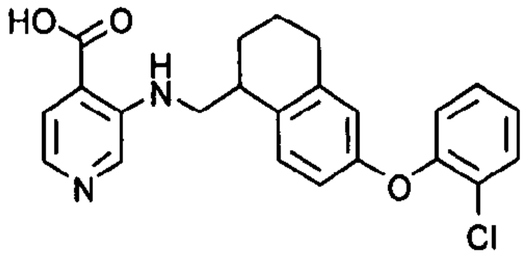




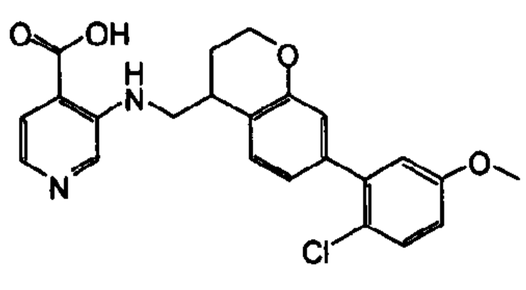
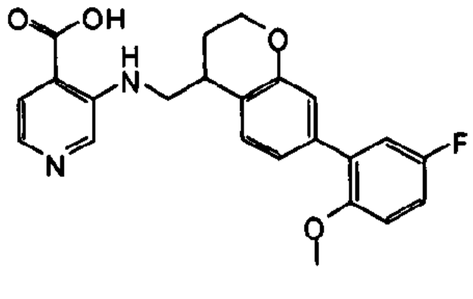
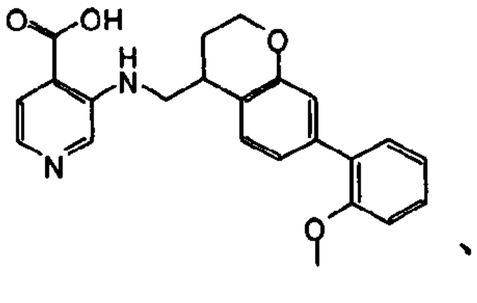
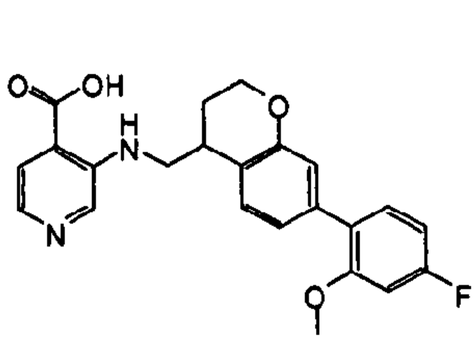
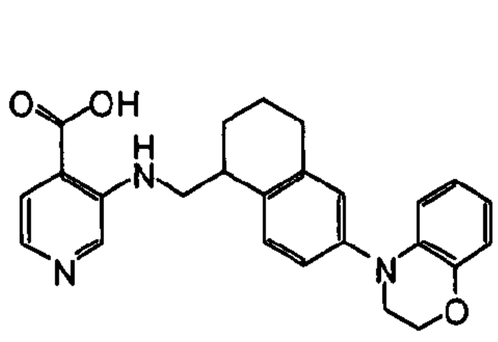
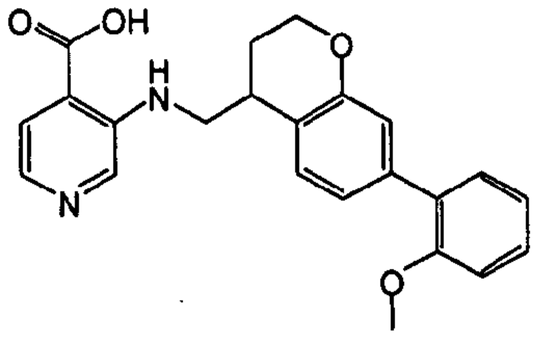
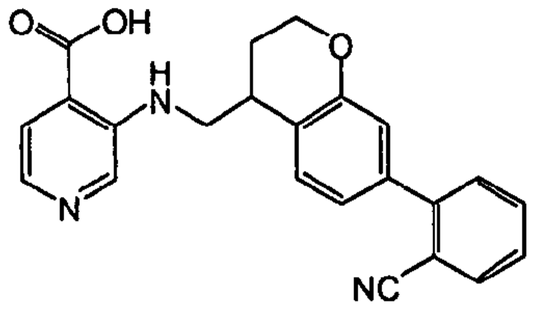




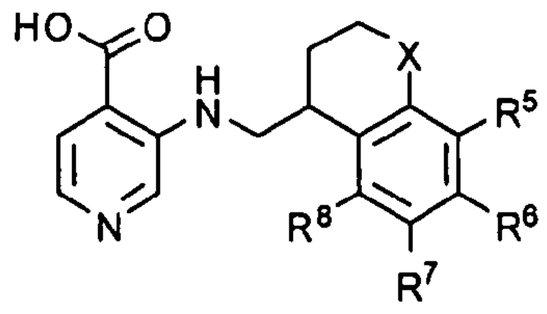



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

一個實施例提供選自以下之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：


、

、

、

、

、

、

及
。

一個實施例提供具有式(I)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中，

X係O或CH_2；

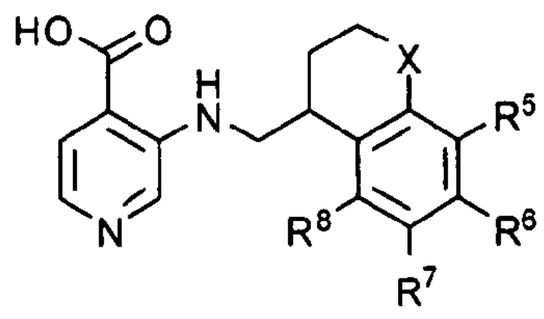
R^5、R^6、R^7及R^8各自獨立地選自氫、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^6、R^7或R^8中之至少一者並不為氫。

另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O。另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。

另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7係氫。另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7及R^8係氫。另一實施例提供式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6並不為氫。

一個實施例提供具有式(II)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(II)

其中，

X係O或CH_2；

R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視

情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。

另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7係氫。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7及R^8係氫。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6並不為氫。

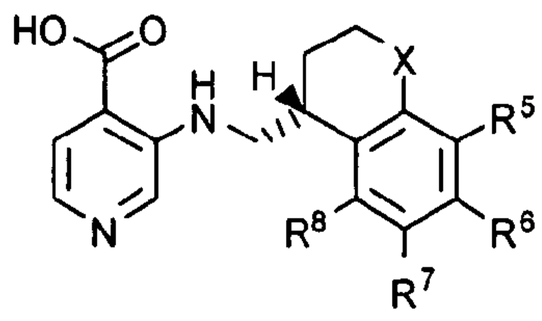
另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基氧基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基烷基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基烷氧基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-

SO_2-或視情況經取代之雜芳基-S-。

另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之烷基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之雜芳基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之雜環基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之環烷基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之環烷基烷基。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之芳基-CO-。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體

異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之雜芳基-CO-。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之環烷基-CO-。另一實施例提供式(II)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之烷基-CO-。

一個實施例提供式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa)之結構：



(IIa)

其中，

X係O或CH_2；

R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視

情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^7係氫。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；且R^5、R^7及R^8係氫。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基氧基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-或視情況經取代之雜芳基-S-。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況

經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之雜芳基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取

代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之C1-C3烷基；且R^2係視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之C1-C3烷基；且R^2係視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、視情況經取代之C2-C5烯基、鹵素、氰基、羥基、胺基、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、視情況經取代之C2-C5烯基、鹵素、氰基、羥基、胺基、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之烷

基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經

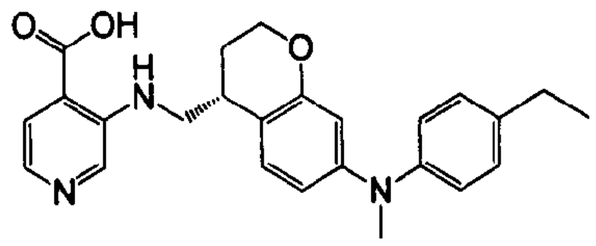
取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個視情況經取代之C1-C5烷基取代之視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個視情況經取代之C1-C5烷基取代之視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。

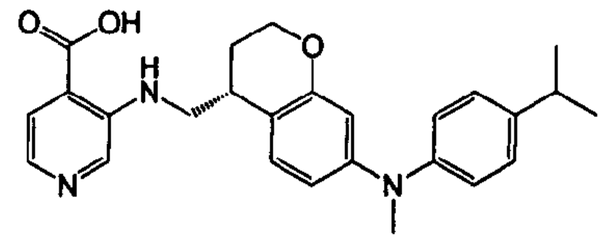
另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



。

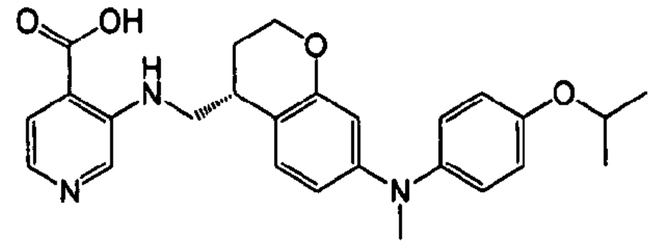
另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有

以下結構：



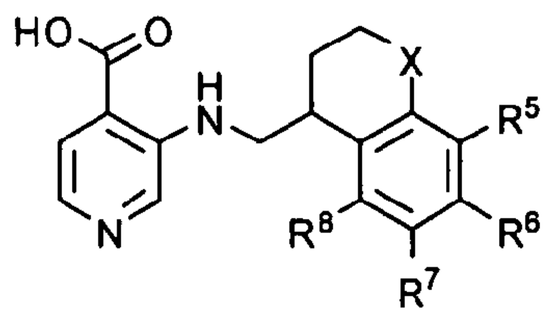
。

另一實施例提供式(IIa)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



。

一個實施例提供具有式(III)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(III)

其中，

X係O或CH_2；

R^5、R^6、R^7及R^8中之至少一者選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

其餘R^5、R^6、R^7及R^8基團係獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取

代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-$N(R^1)(R^2)$，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。

另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7係氫。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7及R^8係氫。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6並不為氫。

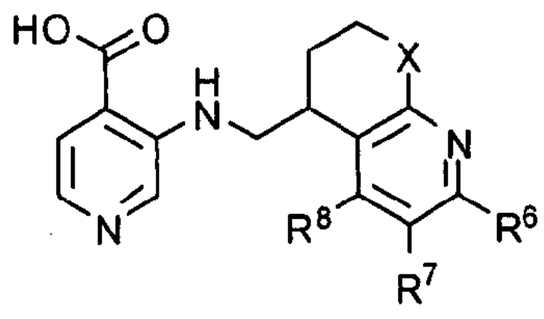
另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受

之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基氧基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基烷基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基烷氧基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-或視情況經取代之雜芳基-S-。

另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之烷基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之芳基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，且R^2係視情況經取代之雜芳基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之雜環基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之環烷基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之環烷基烷基。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之芳基-CO-。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之雜芳基-CO-。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之環烷基-CO-。另一實施例提供式(III)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-$N(R^1)(R^2)$，且R^2係視情況經取代之烷基-CO-。

一個實施例提供具有式(IV)之結構之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽：



(IV)

其中，

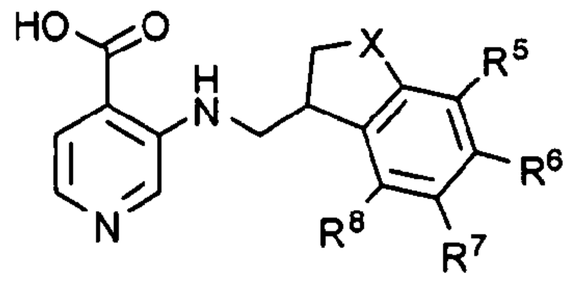
X係O或CH_2；

R^6係視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或-$N(R^1)(R^2)$，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且

R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6烷氧基。

一個實施例提供具有式(V)之結構之化合物或其立體異構物或醫

藥上可接受之鹽：



(V)

其中，

X係O或CH_2；

R^6選自視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基氧基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、-OH、-CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6烷氧基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基、視情況經取代之C_3-C_7碳環基氧基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷基、視情況經取代之C_4-C_{12}碳環基烷氧基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-S-、視情況經取代之C_7-C_{14}芳烷氧基、視情況經取代之雜芳基、及視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烷氧基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-、視情況經取代之雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或視情況經取代之烷基，且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環

基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O。另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^7係氫。另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係視情況經取代之C_6-C_{10}芳基-SO_2-或視情況經取代之雜芳基-S-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受

之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之雜芳基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之雜芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之C1-C3烷基；且R^2係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視

情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基-CO-、視情況經取代之環烷基-CO-或視情況經取代之烷基-CO-。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、視情況經取代之C2-C5烯基、鹵素、氰基、羥基、胺基、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之烷基胺基、視情況經取代之二烷基胺基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素、視情況經取代之C1-C5烷氧基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況

經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烷氧基或視情況經取代之環烷氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係視情況經取代之烷基；且R^2係經至少一個視情況經取代之C1-C5烷基取代之視情況經取代之芳基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。

另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2；R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係經至少一個選自以下之取代基取代之視情況經取代之芳基：視情況經取代之C1-C5烷基、鹵素或視情況經取代之C1-C5烷氧基。

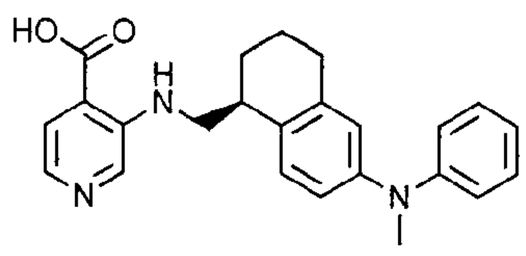
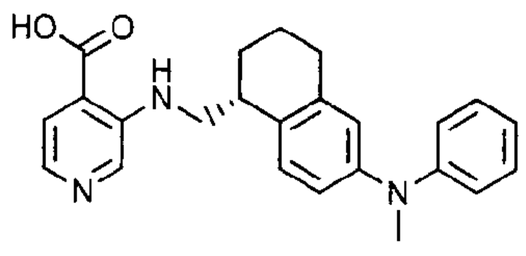
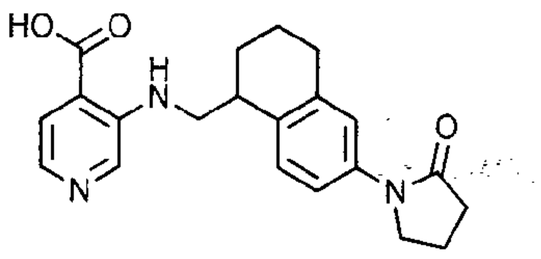
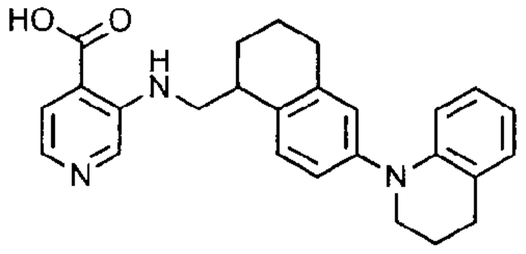
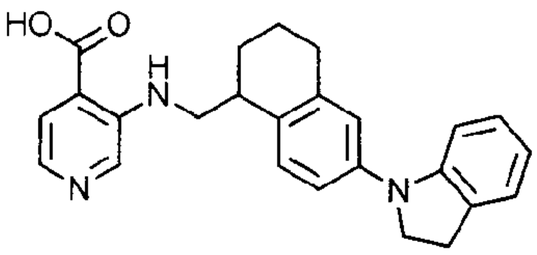
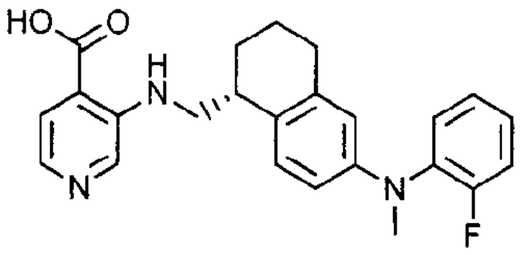
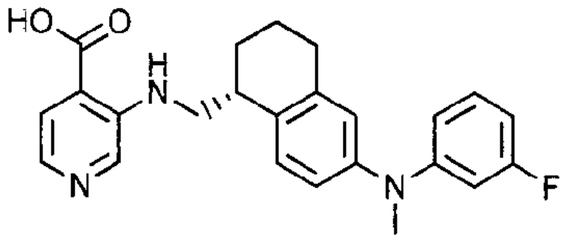
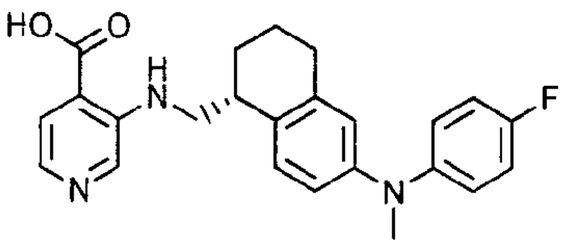
另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係O；R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係CH_3基團；且R^2係視情況經取代之芳基。

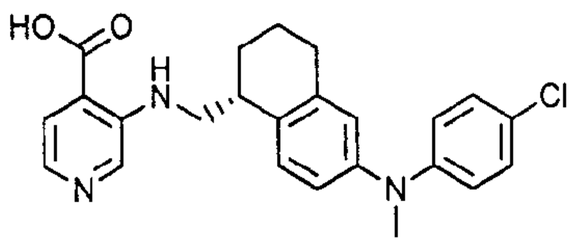
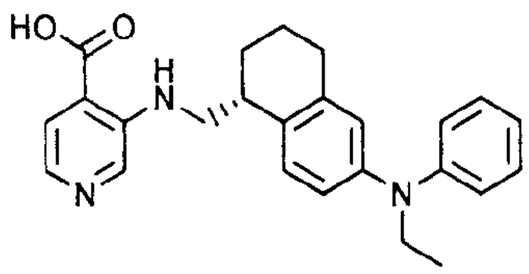
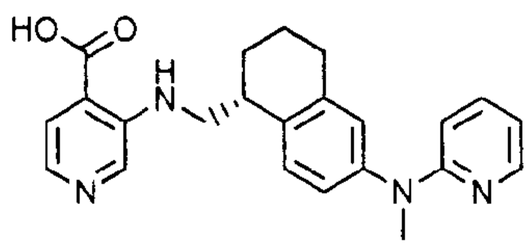
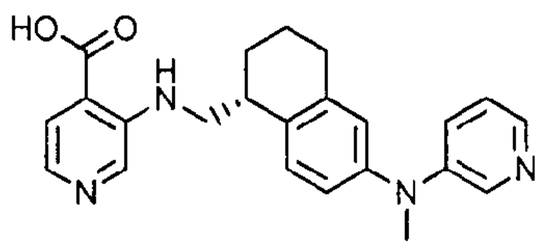
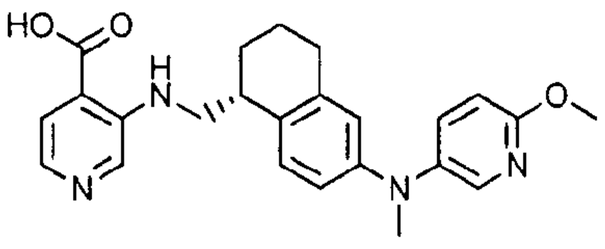
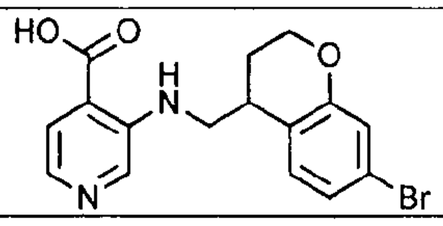
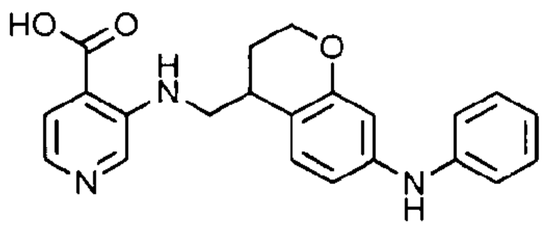
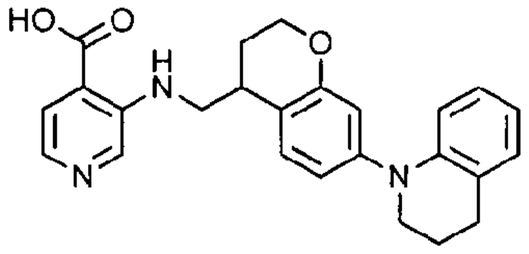
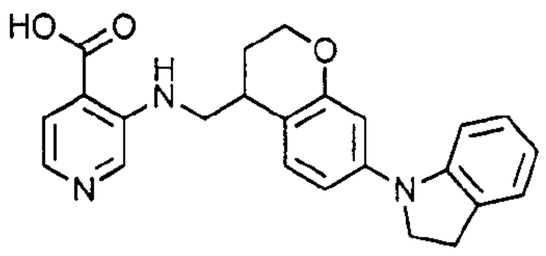
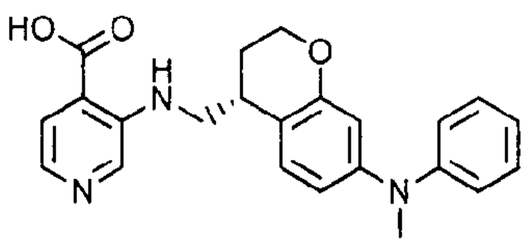
另一實施例提供式(V)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2；R^5、R^7及R^8係氫；且R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係

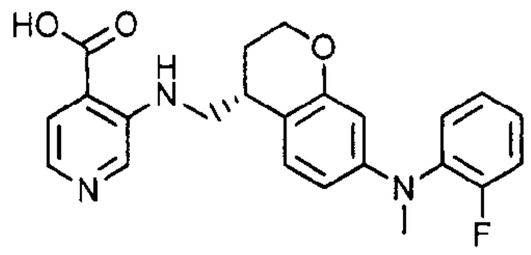
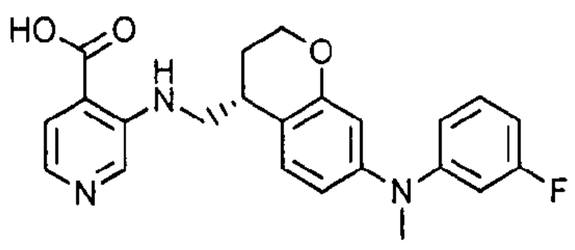
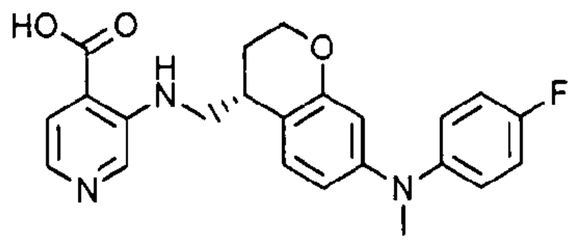
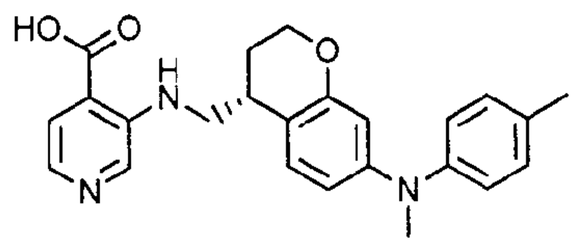
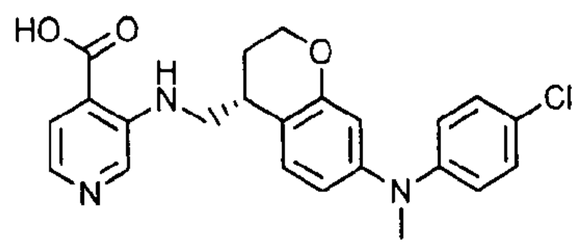
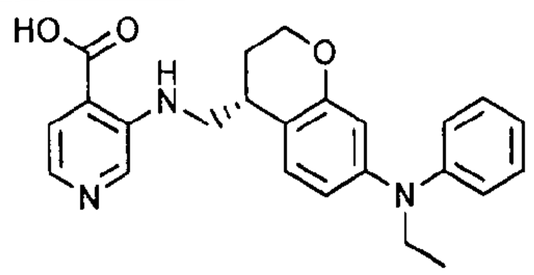
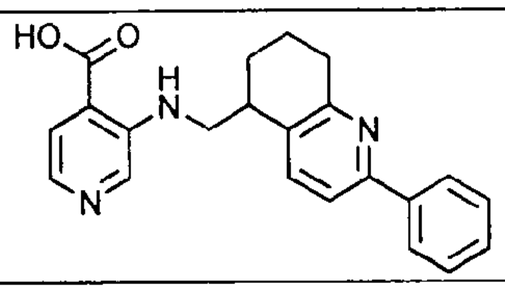
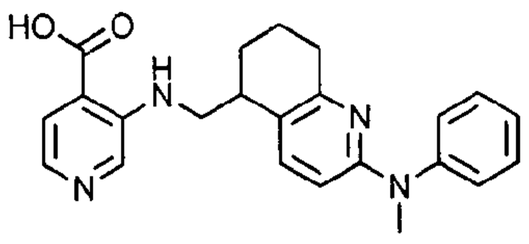
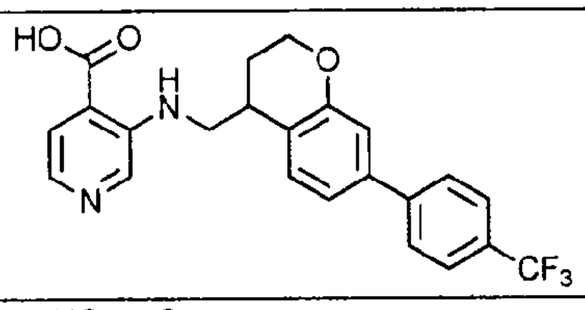
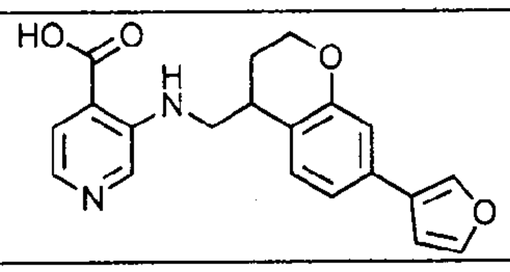
CH_3基團；且R^2係視情況經取代之芳基。

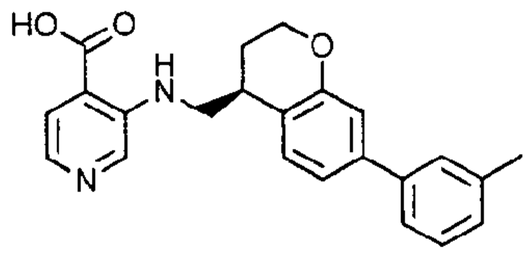
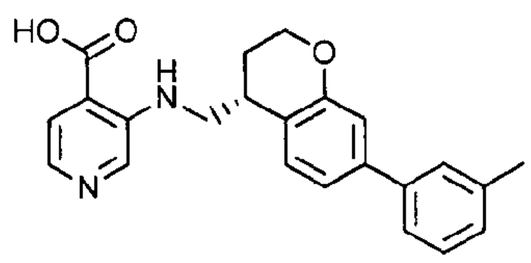
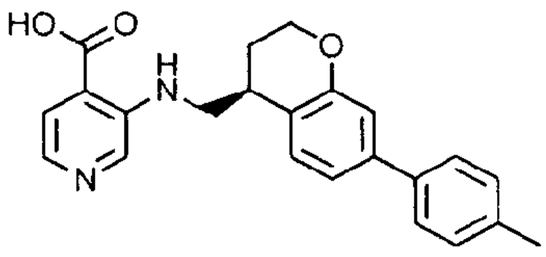
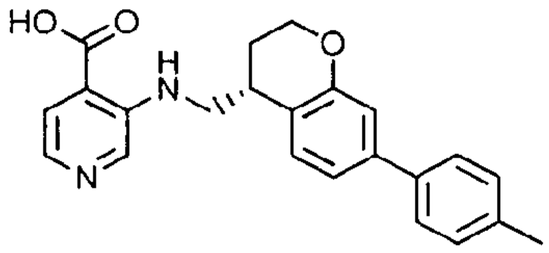
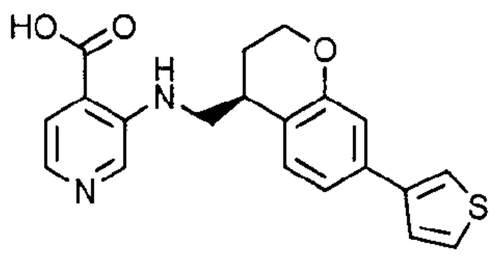
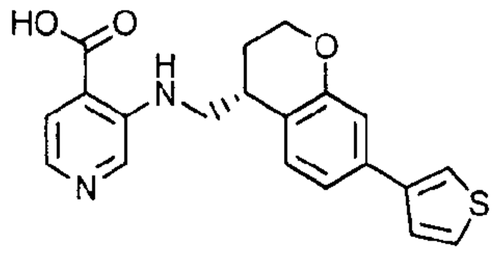
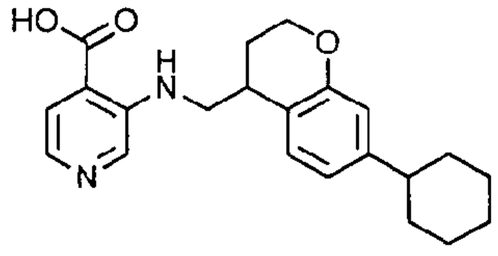
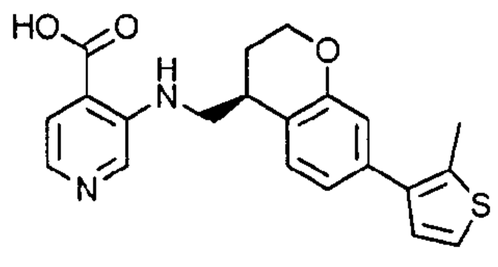
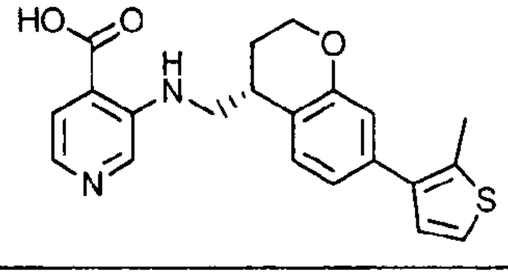
在一些實施例中，如本文所述經取代之吡啶衍生化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽具有表1中提供之結構。

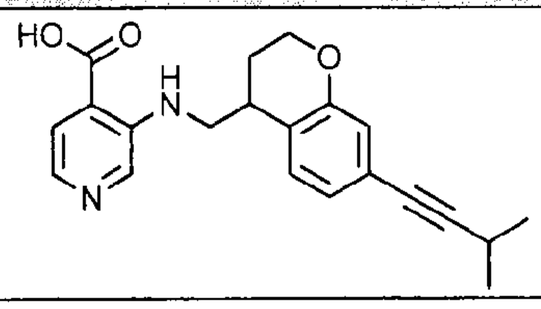
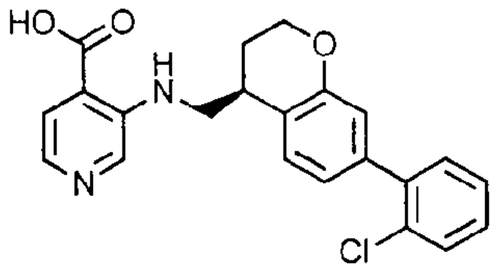
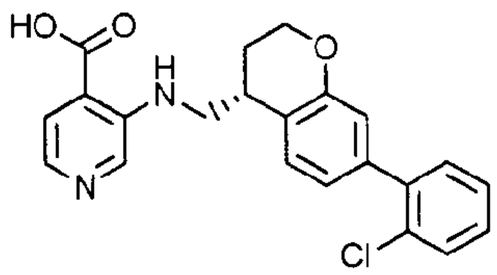
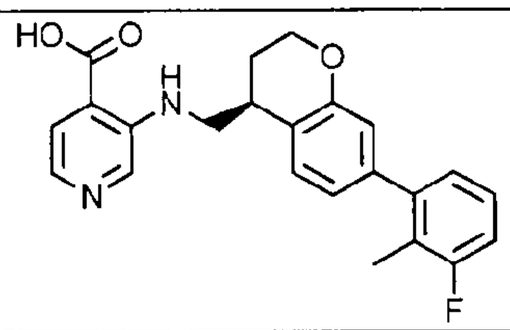
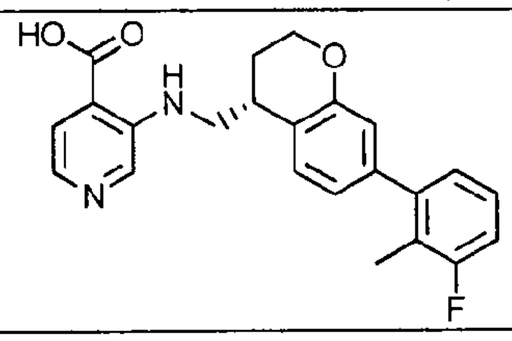
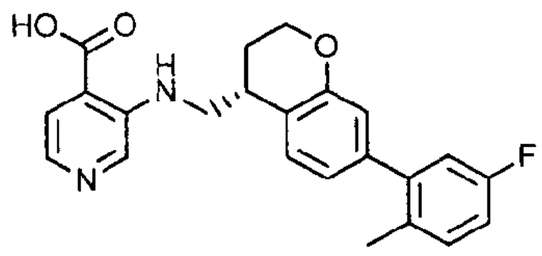
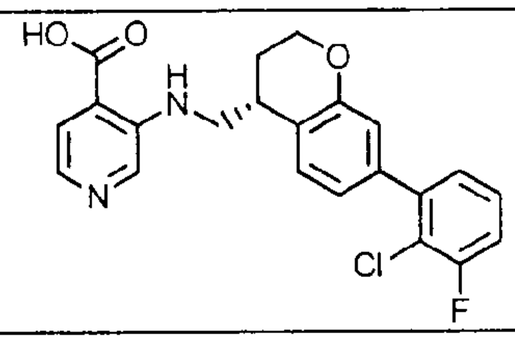
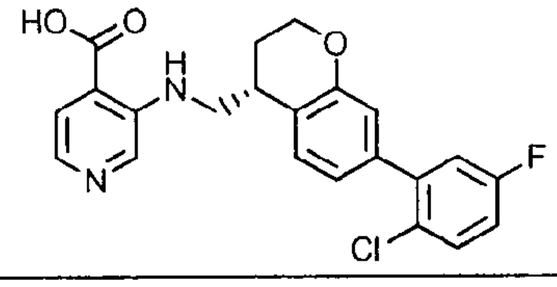
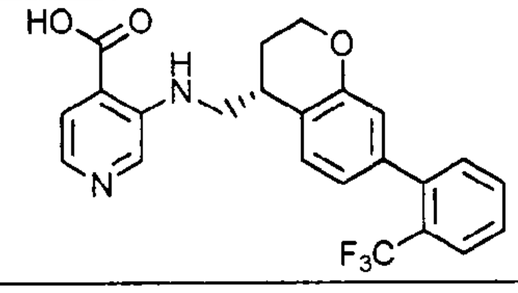
表1

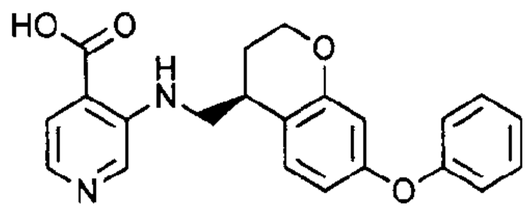
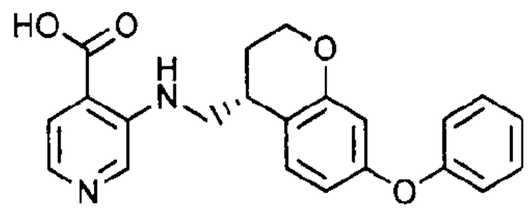
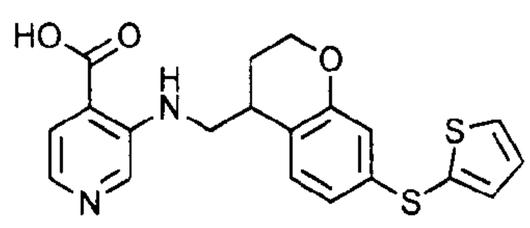
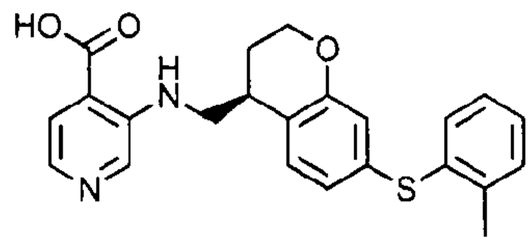
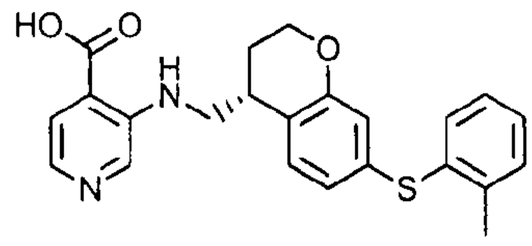
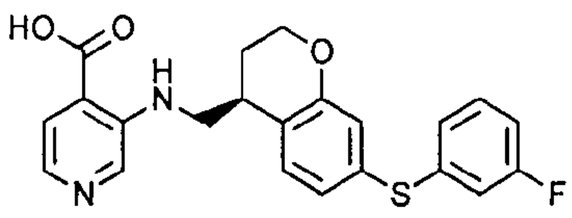
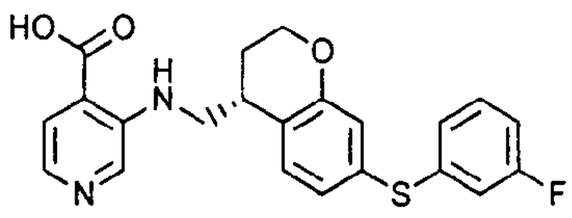
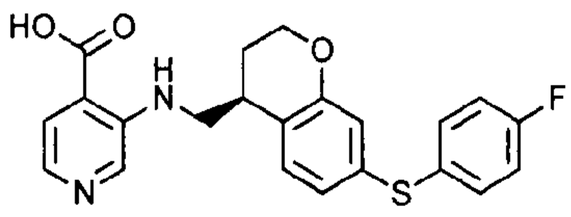
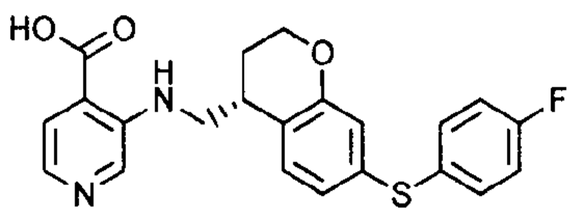
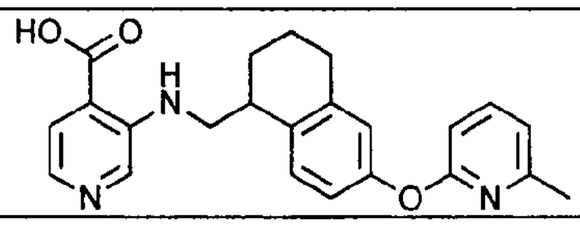
化學合成實例	結構	備註
1		3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
2		3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
3		3-({[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
4		3-({[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
5		3-({[6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
6		3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
7		3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
8		3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

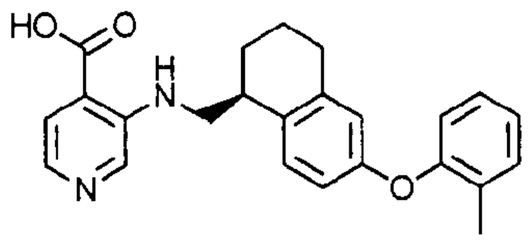
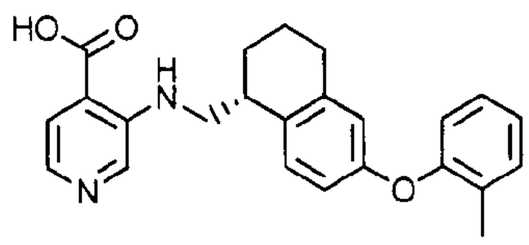
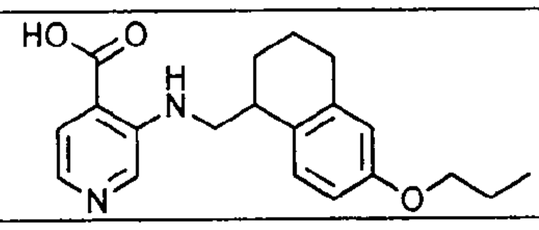
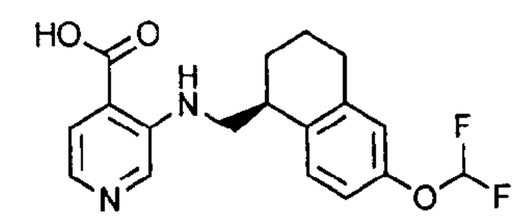
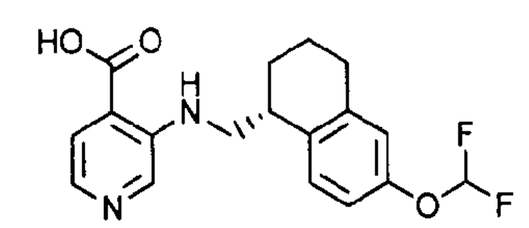
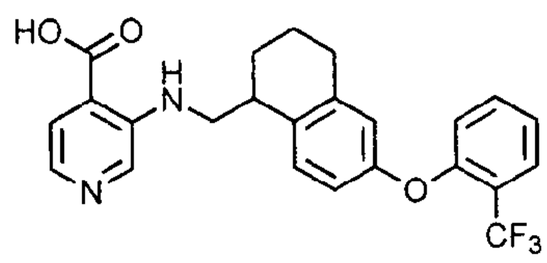
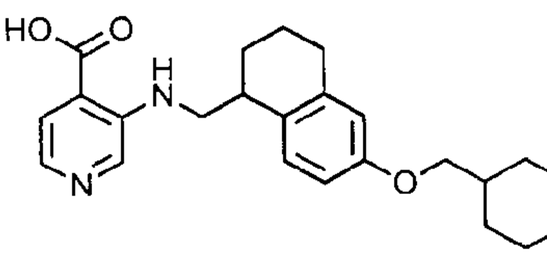
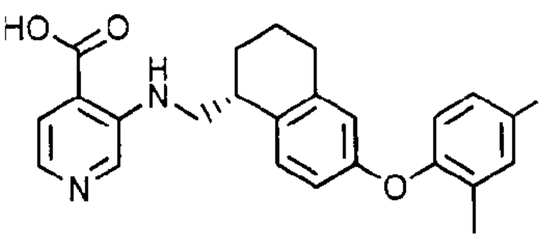
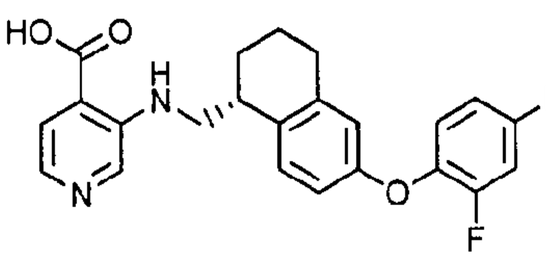
化學合成實例	結構	備註
9		3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
10		3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
11		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
12		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
13		3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
14		3-{[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸
15		3-({[7-(苯基胺基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
16		3-({[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
17		3-({[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
18		3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

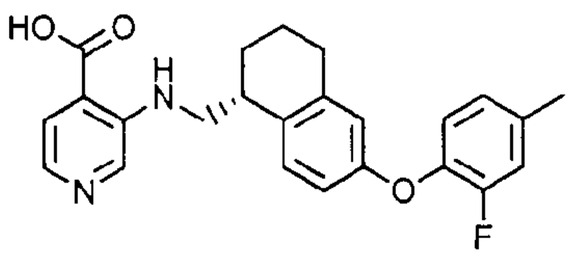
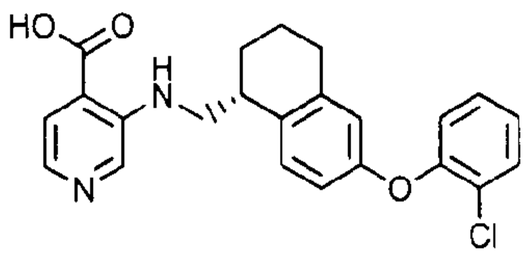
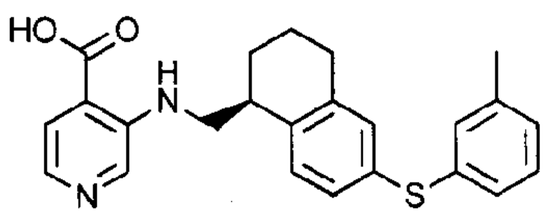
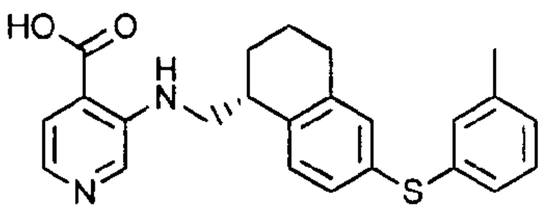
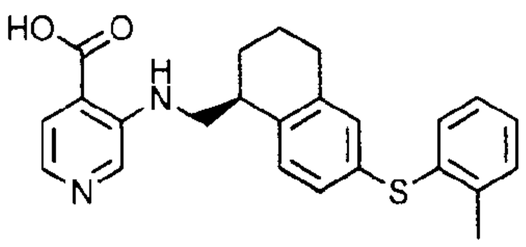
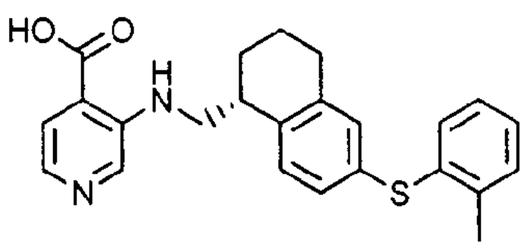
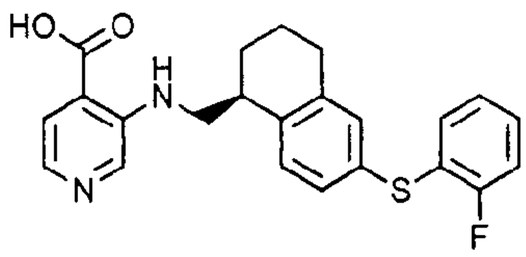
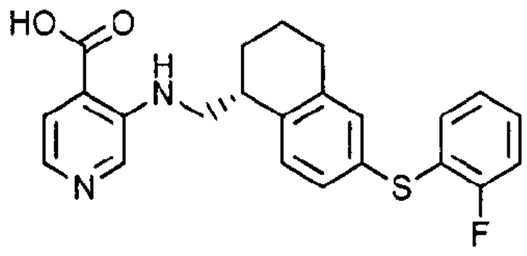
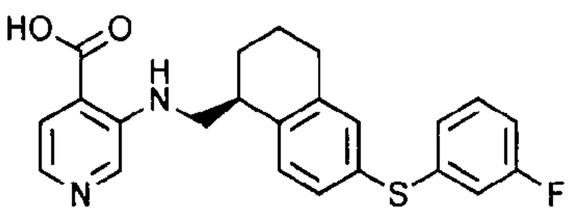
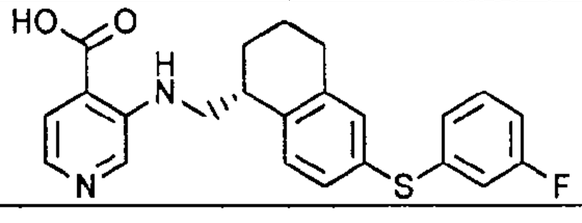
化學合成實例	結構	備註
19		3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
20		3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
21		3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
22		3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
23		3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
24		3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
25		3-{[(2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸
26		3-[({2-[甲基(苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
27		3-[({7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
28		3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡

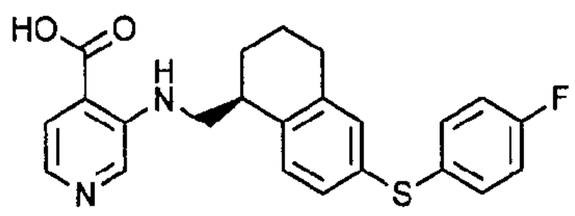
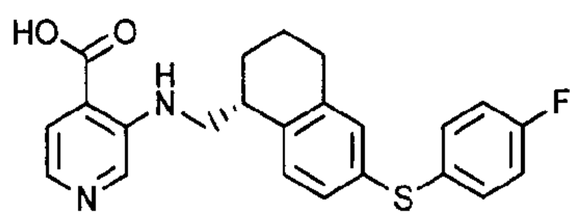
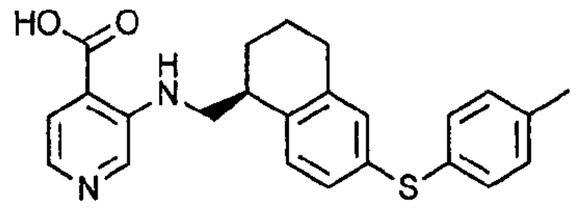
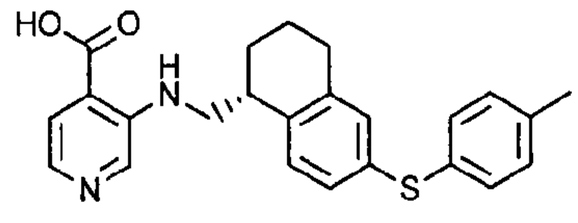
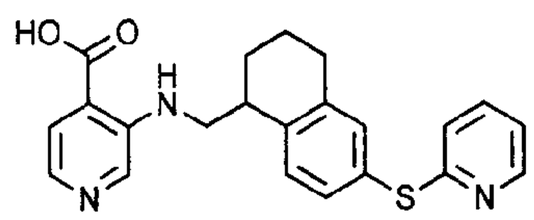
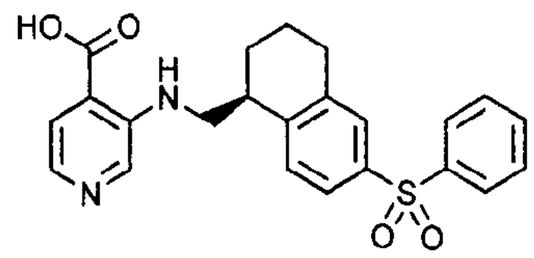
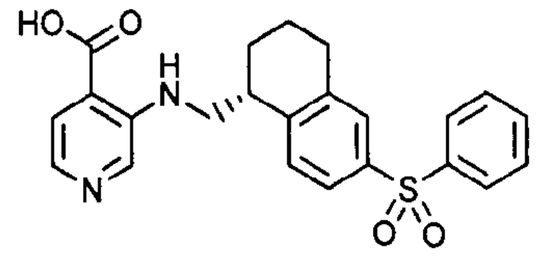
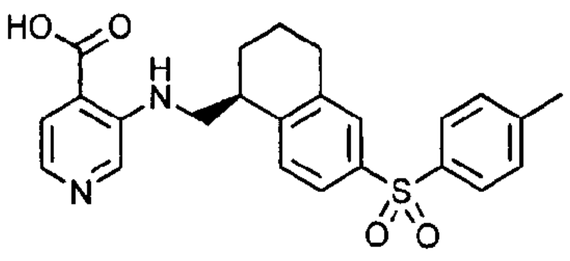
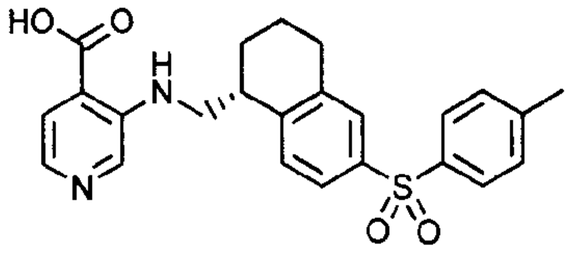
化學合成實例	結構	備註
		啶-4-甲酸
29		3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
30		3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
31		3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
32		3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
33		3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
34		3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
35		3-({[(4R)-7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
36		3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
37		3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

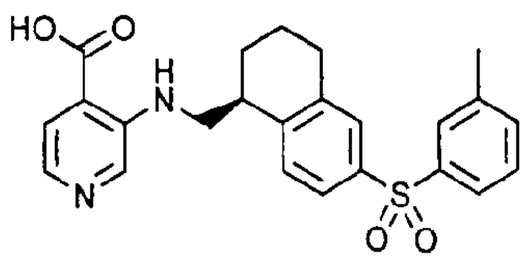
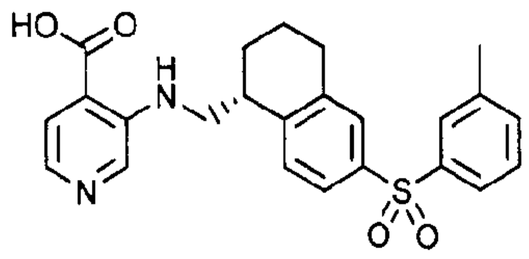
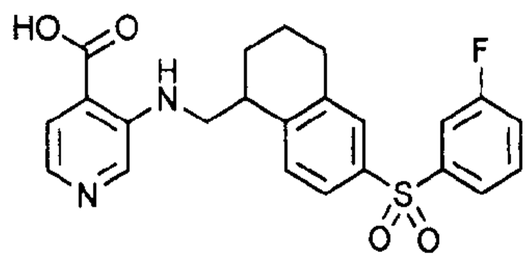
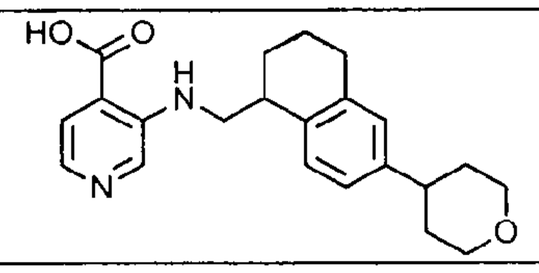
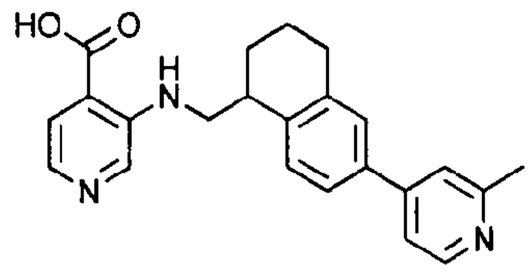
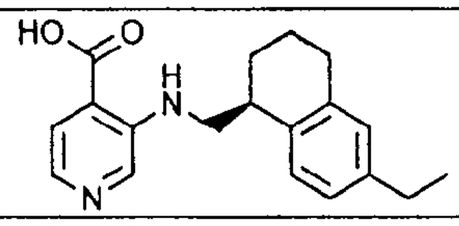
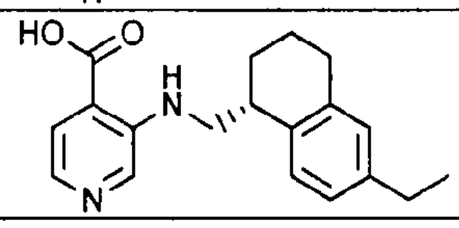
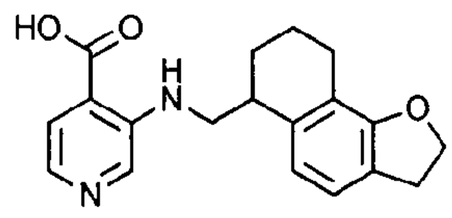
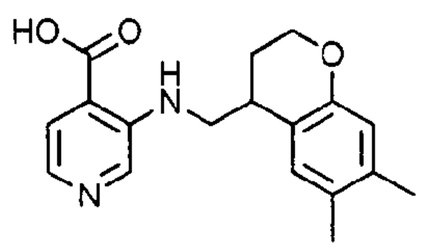
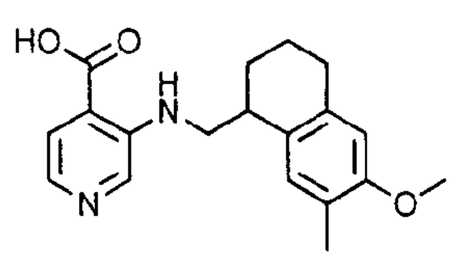
化學合成實例	結構	備註
38		3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
39		3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
40		3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
41		3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
42		3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
43		3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
44		3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
45		3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
46		3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

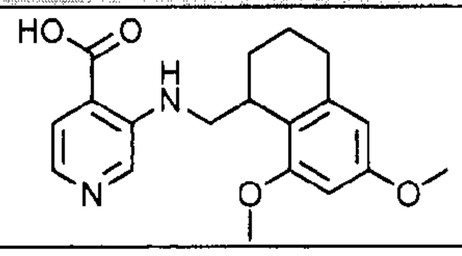
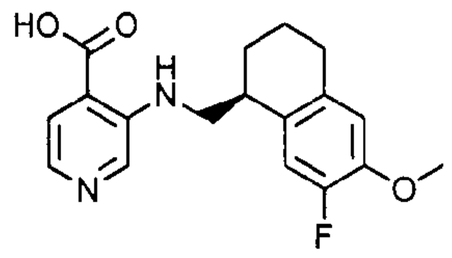
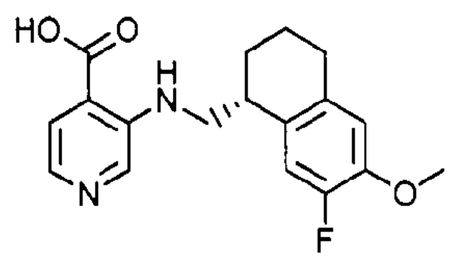
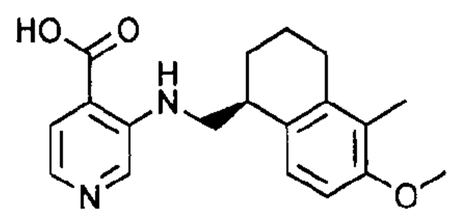
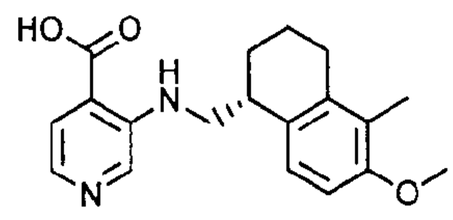
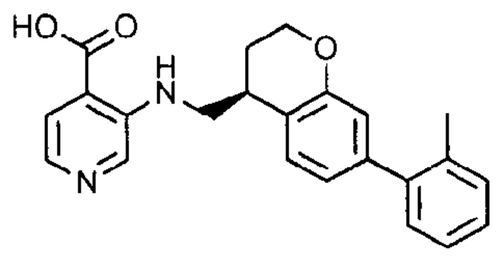
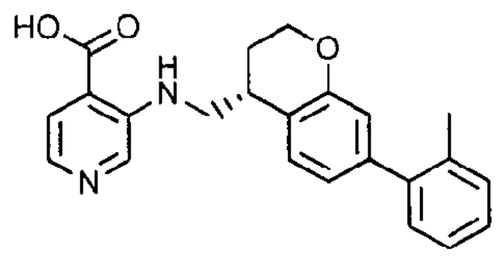
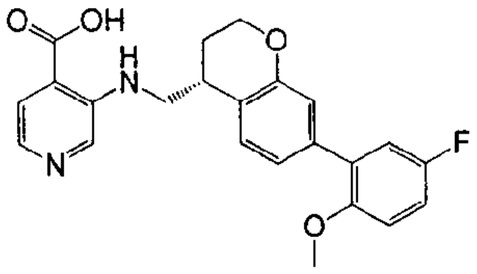
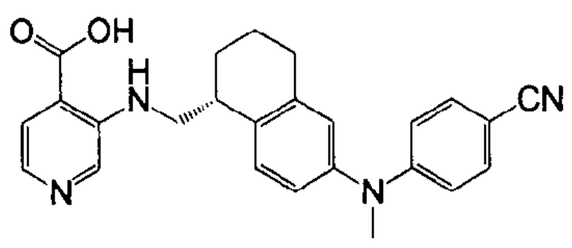
化學合成實例	結構	備註
47		3-({[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
48		3-({[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
49		3-({[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
50		3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
51		3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
52		3-({[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
53		3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
54		3-({[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
55		3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
56		3-[({6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]

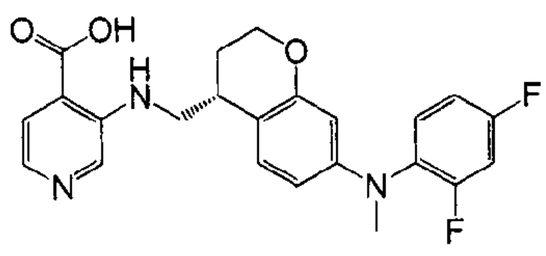
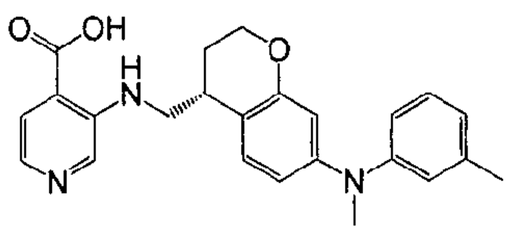
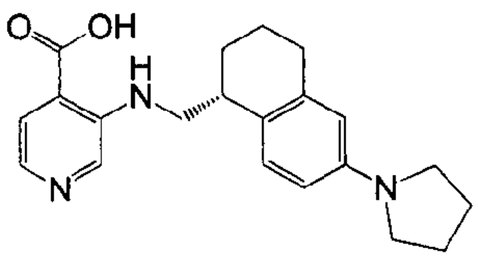
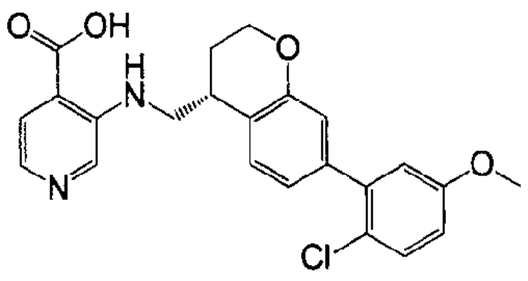
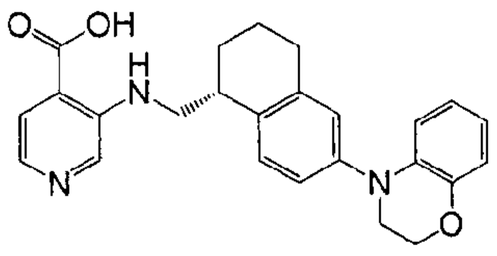
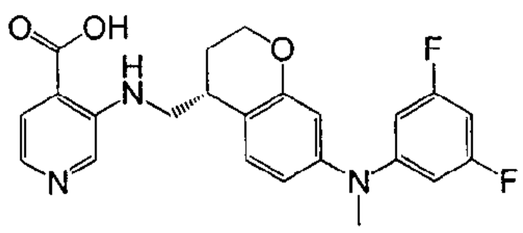
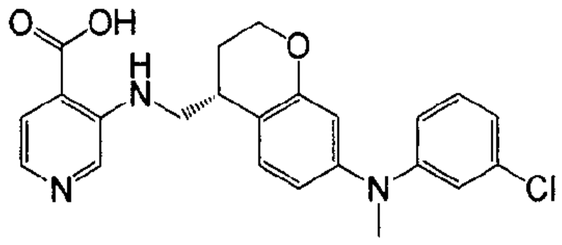
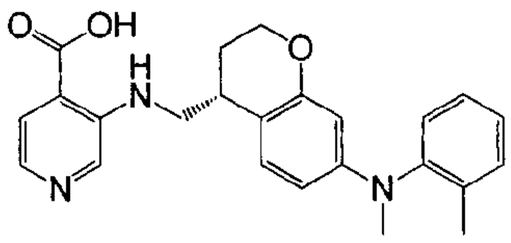
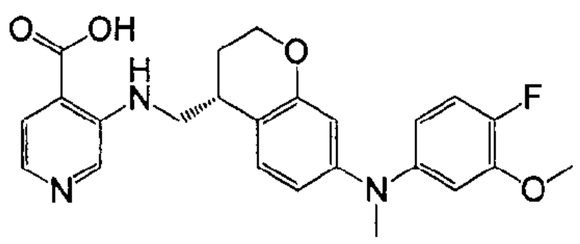
化學合成實例	結構	備註
		吡啶-4-甲酸
57		3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
58		3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
59		3-{[(6-丙氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸
60		3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
61		3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
62		3-[({6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
63		3-({[6-(噁烷-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
64		3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
65		3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

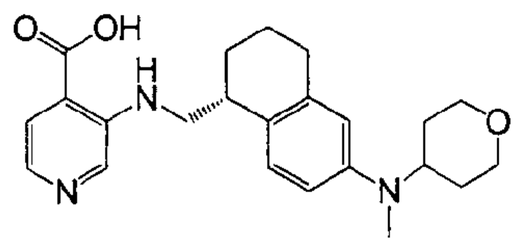
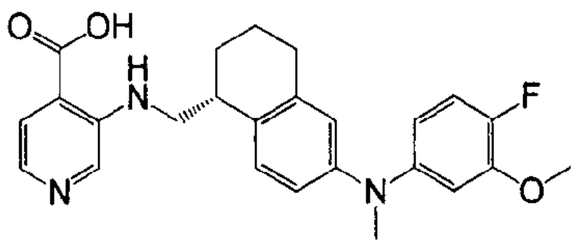
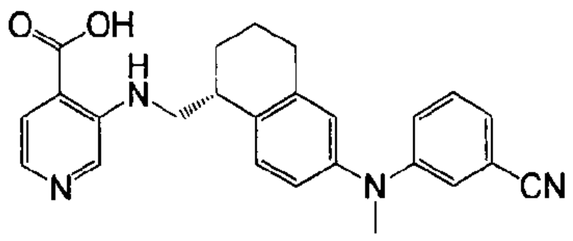
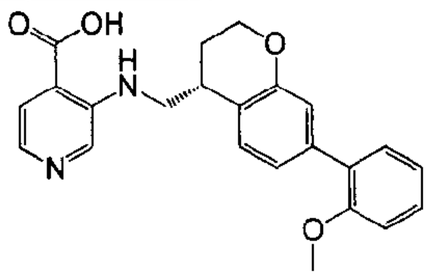
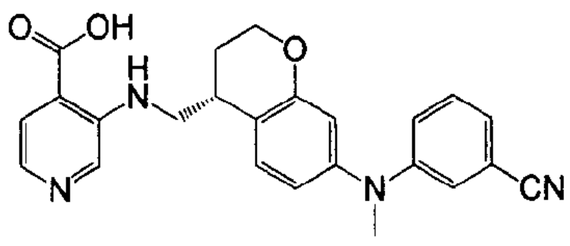
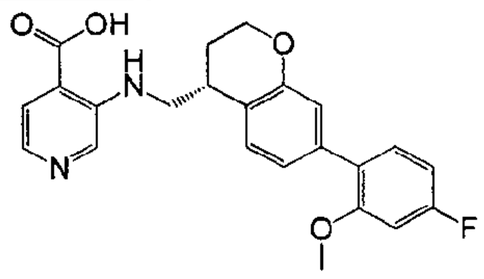
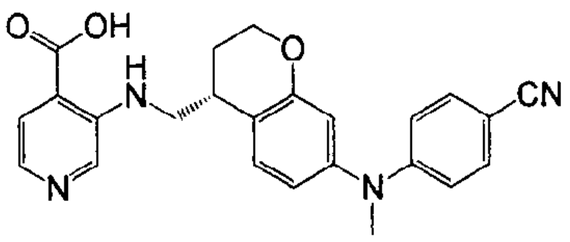
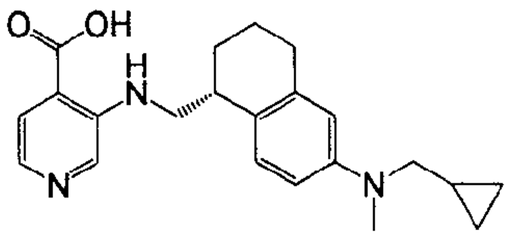
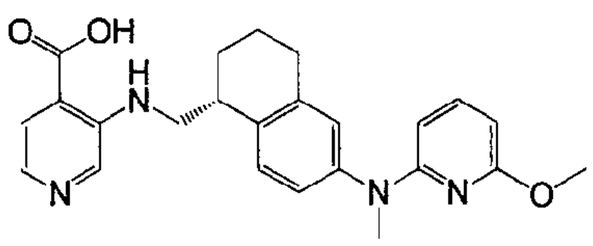
化學合成實例	結構	備註
66		3-({[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
67		3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
68		3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
69		3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
70		3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
71		3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
72		3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
73		3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
74		3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
75		3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)

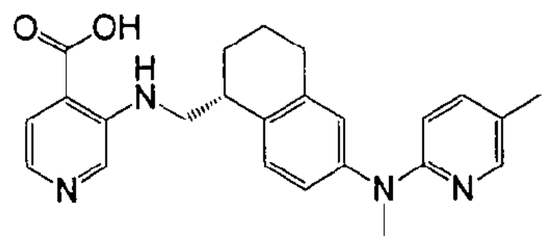
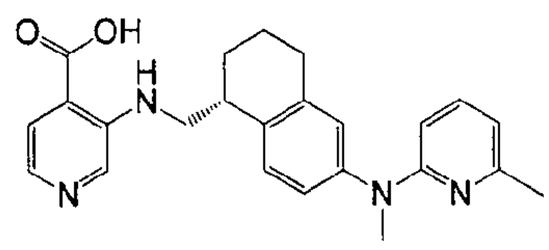
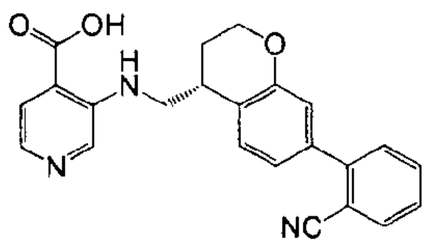
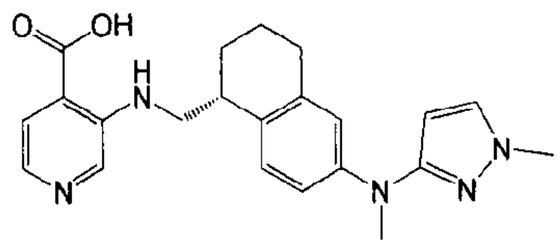
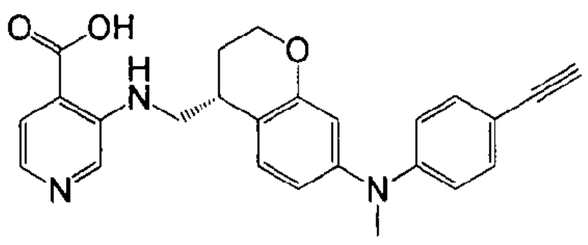
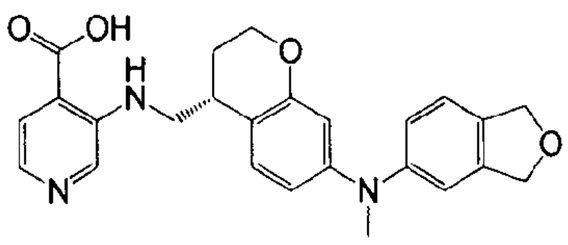
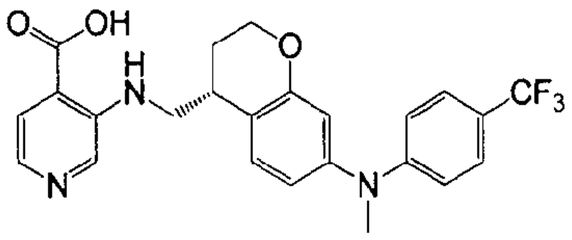
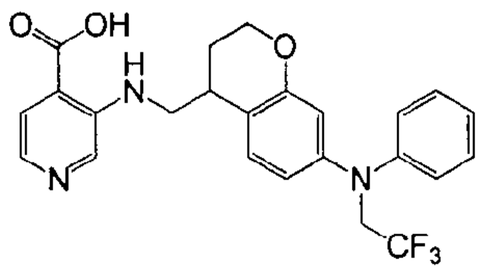
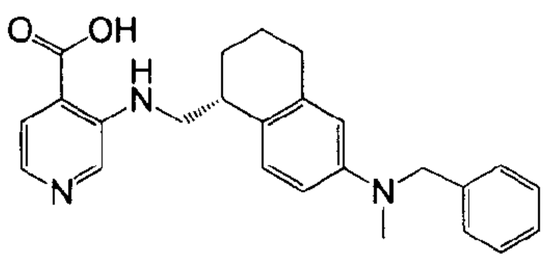
化學合成實例	結構	備註
		吡啶-4-甲酸
76		3-({[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
77		3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
78		3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
79		3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
80		3-({[6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
81		3-({[(1S)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
82		3-({[(1R)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
83		3-({[(1S)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
84		3-({[(1R)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

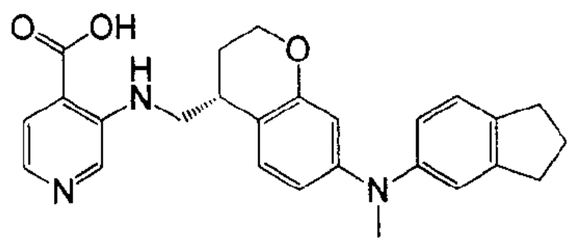
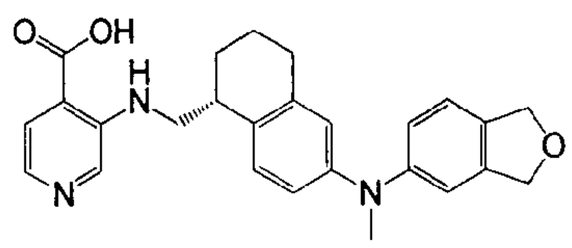
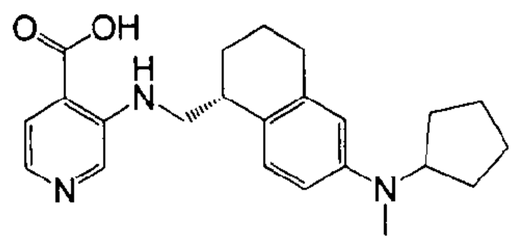
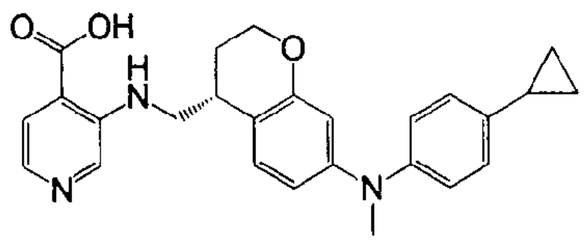
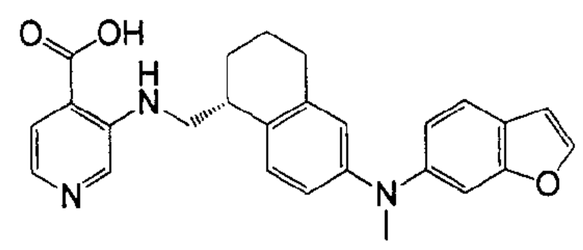
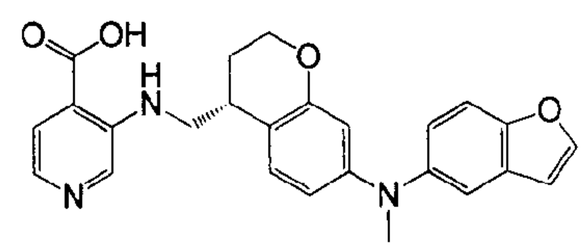
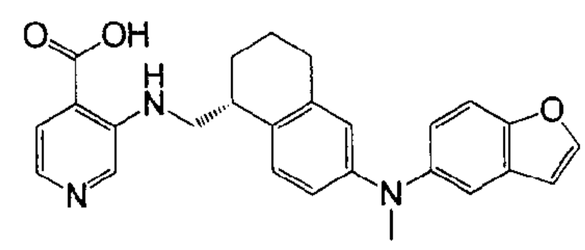
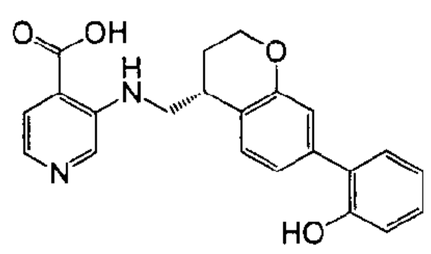
化學合成實例	結構	備註
85		3-({[(1S)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
86		3-({[(1R)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
87		3-({[6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
88		3-({[6-(噁烷-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
89		3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸，鹽酸鹽
90		3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
91		3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
92		3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
93		3-{[(6,7-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸
94		3-{[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸

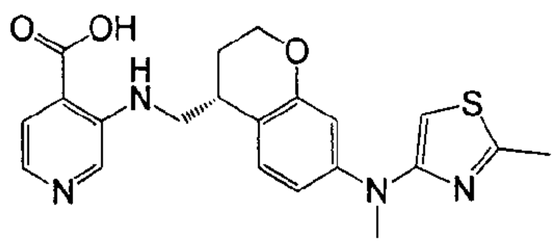
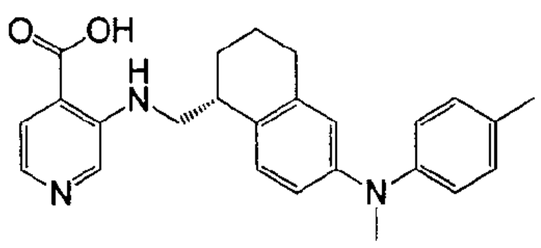
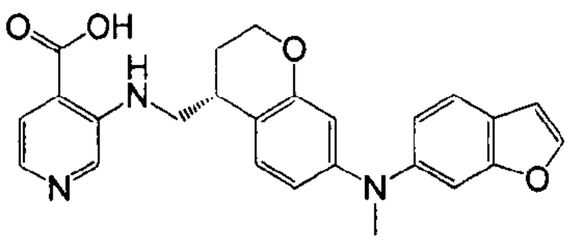
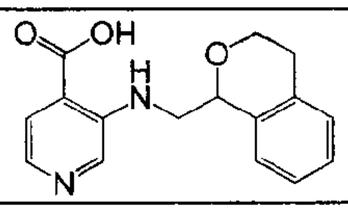
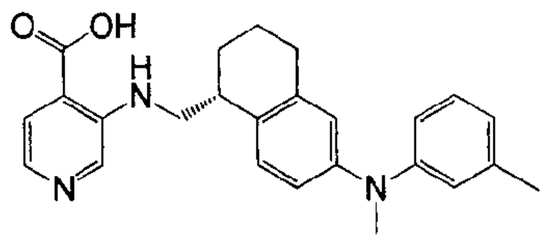
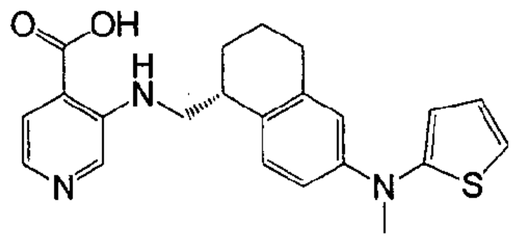
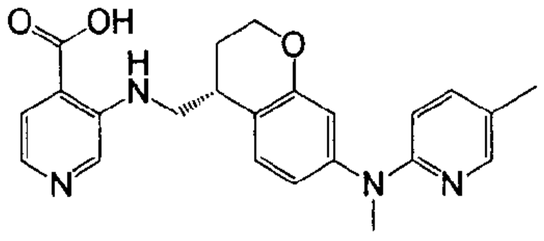
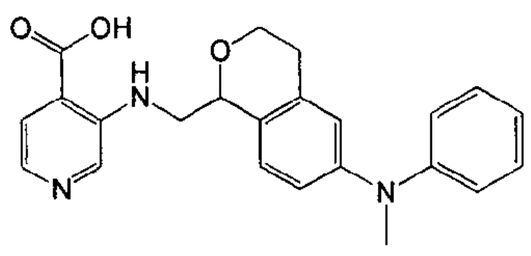
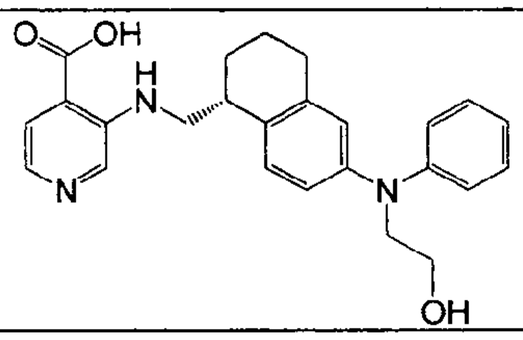
化學合成實例	結構	備註
95		3-{[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸
96		3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
97		3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
98		3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
99		3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
100		3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
101		3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
102		3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
103		3-({[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

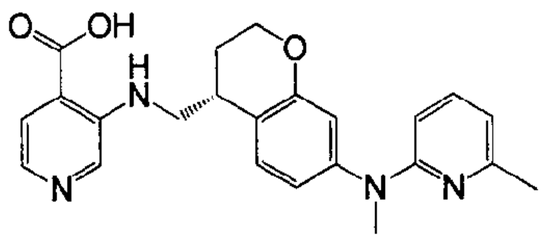
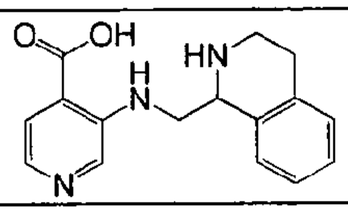
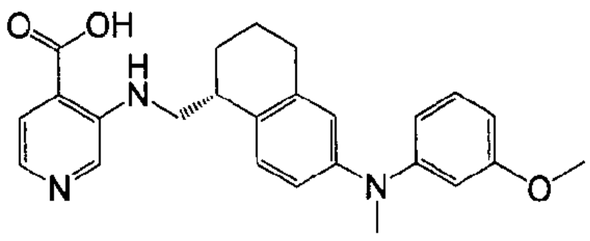
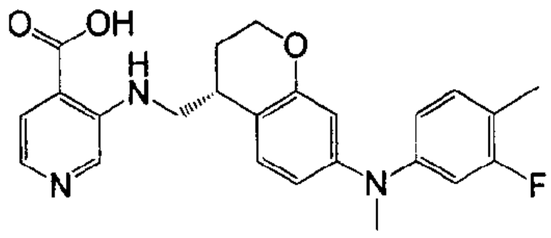
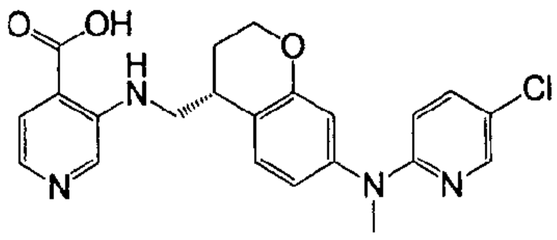
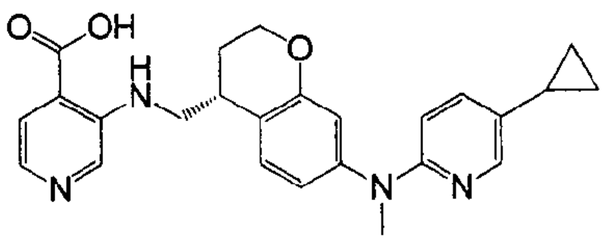
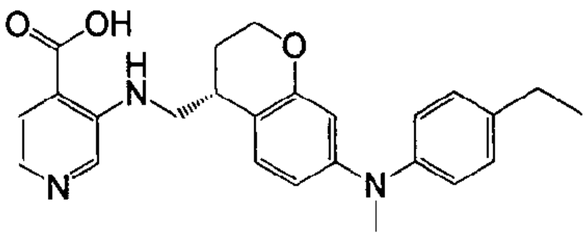
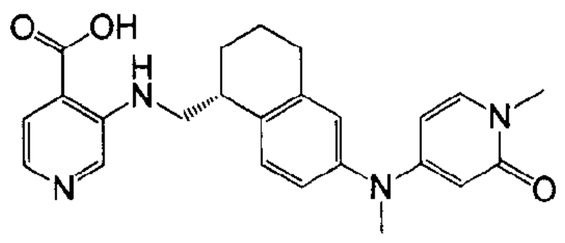
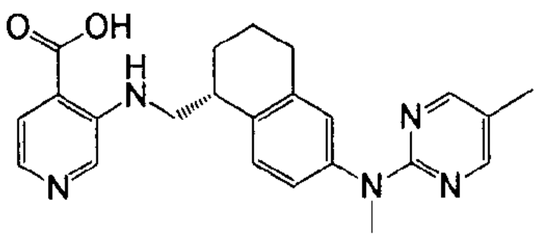
化學合成實例	結構	備註
104		3-({[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
105		3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
106		3-({[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
107		3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
108		3-({[(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
109		3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
110		3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
111		3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
112		3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

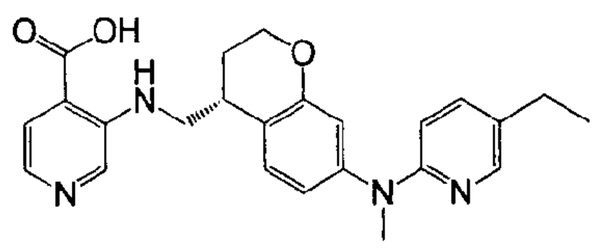
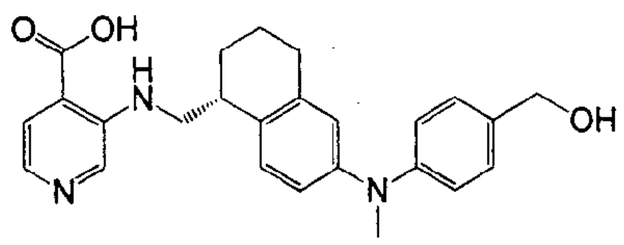
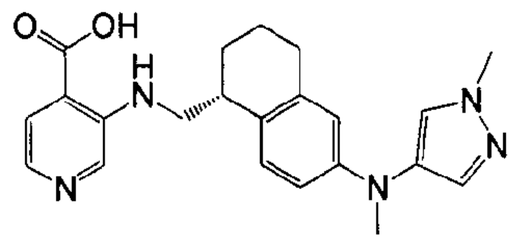
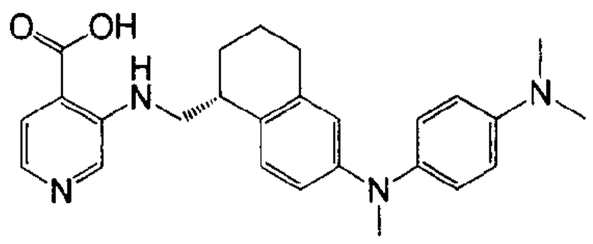
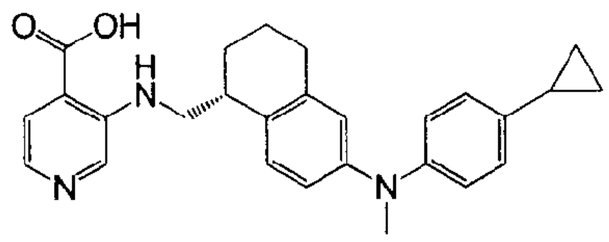
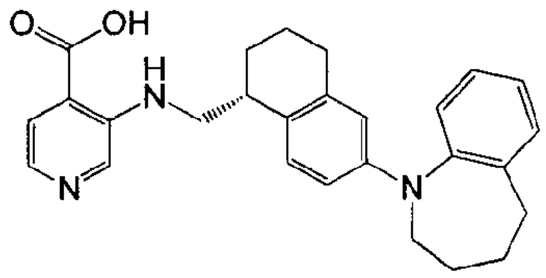
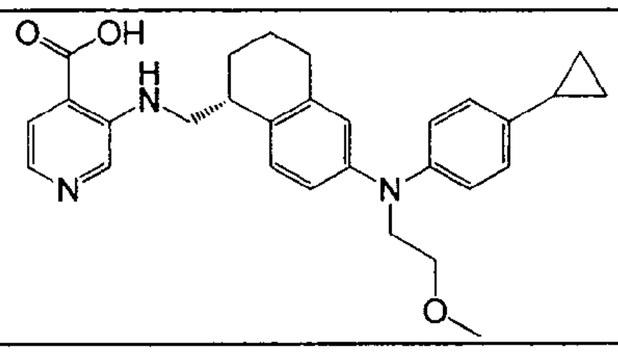
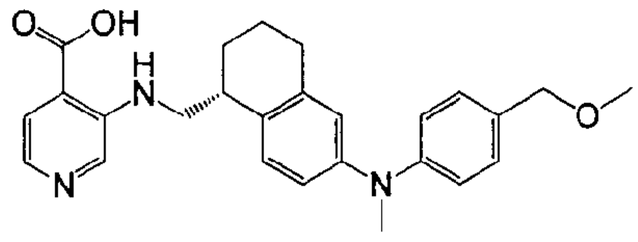
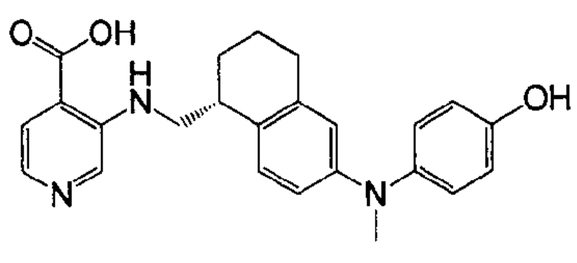
化學合成實例	結構	備註
113		3-({[(1R)-6-[甲基(噁烷-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
114		3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
115		3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
116		3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
117		3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
118		3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
119		3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
120		3-({[(1R)-6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
121		3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲氧基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

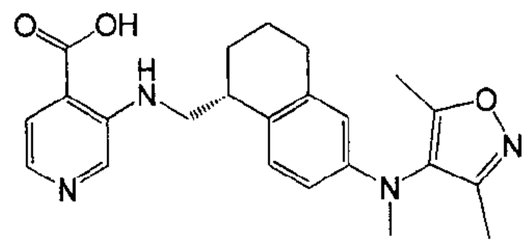
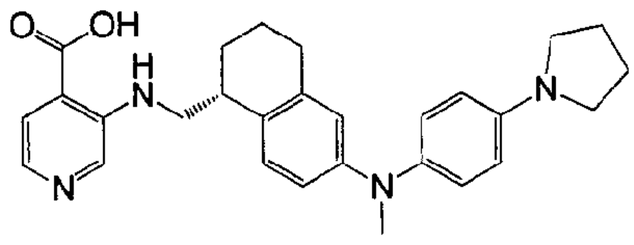
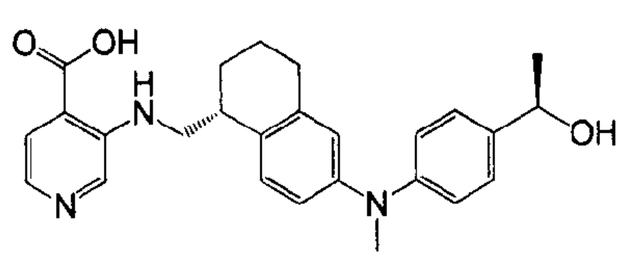
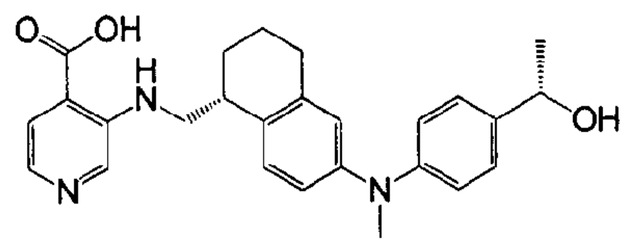
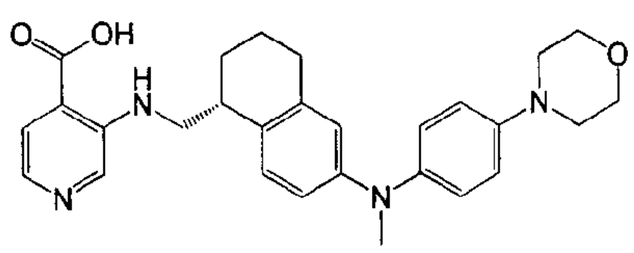
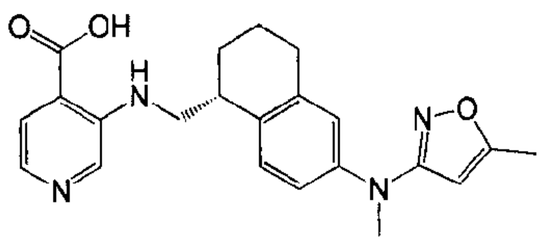
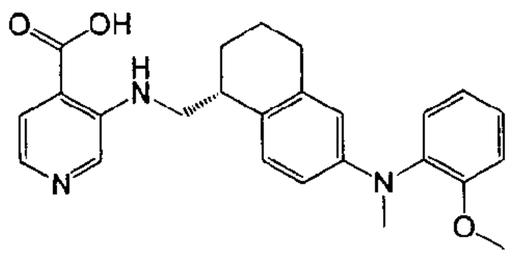
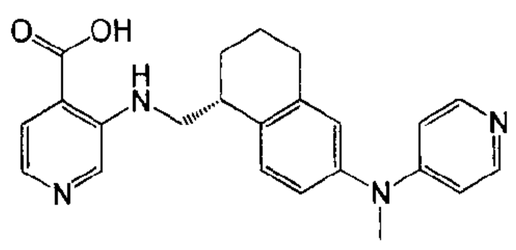
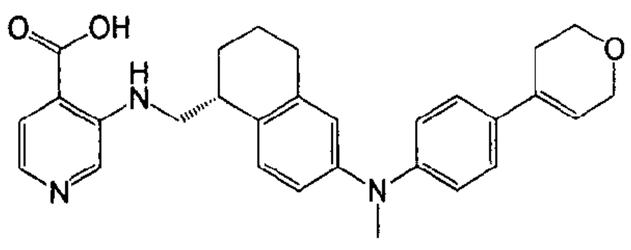
化學合成實例	結構	備註
122		3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
123		3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
124		3-({[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
125		3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
126		3-({[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
127		3-({[(4R)-7-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
128		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
129		3-[({7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
130		3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

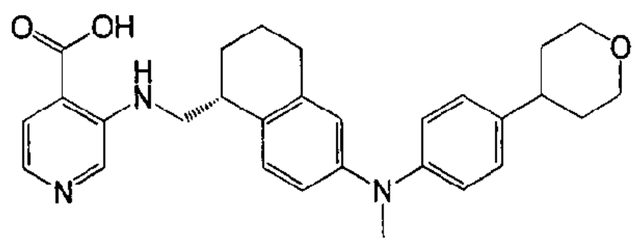
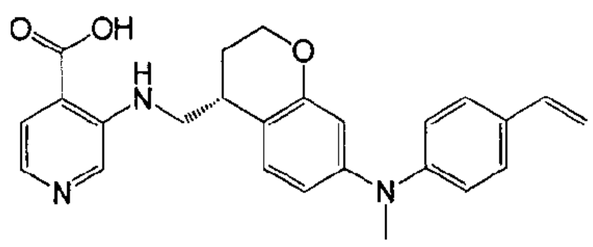
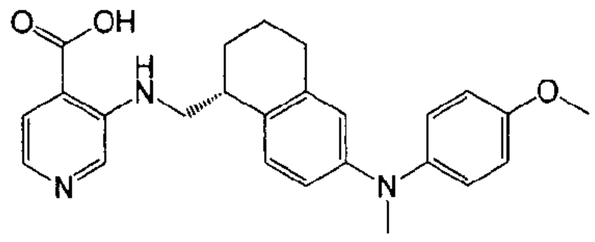
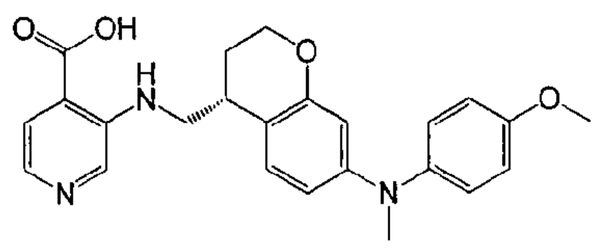
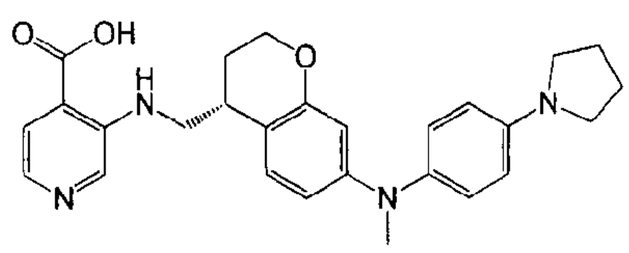
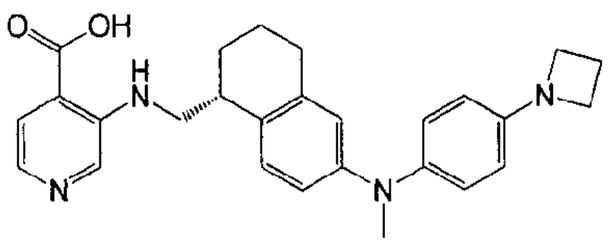
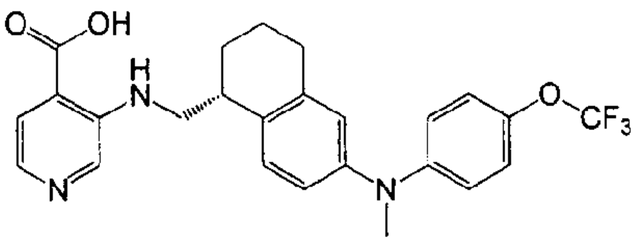
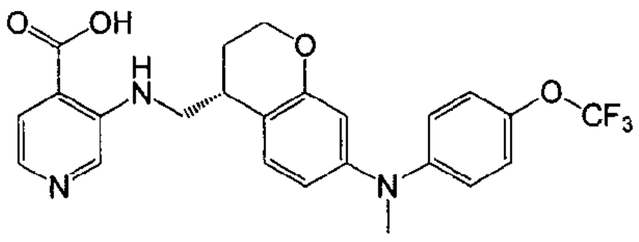
化學合成實例	結構	備註
131		3-({[(4R)-7-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
132		3-({[(1R)-6-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
133		3-({[(1R)-6-[環戊基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
134		3-({[(4R)-7-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
135		3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
136		3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
137		3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
138		3-({[(4R)-7-(2-羥基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

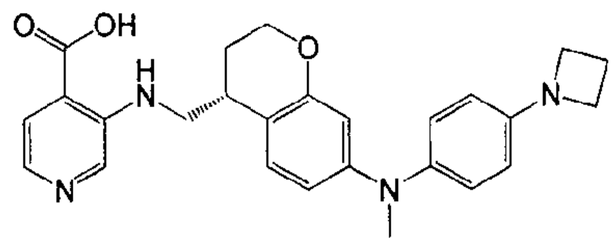
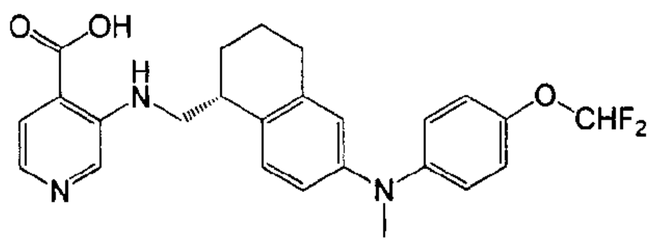
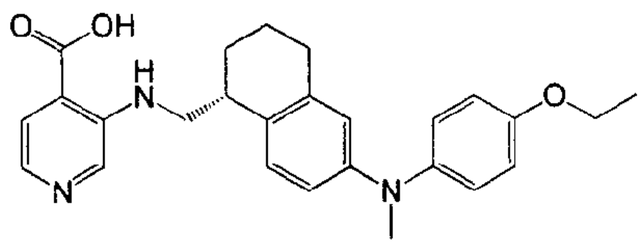
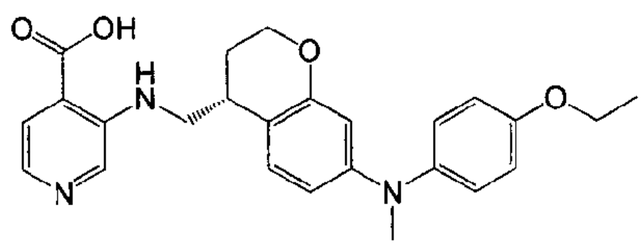
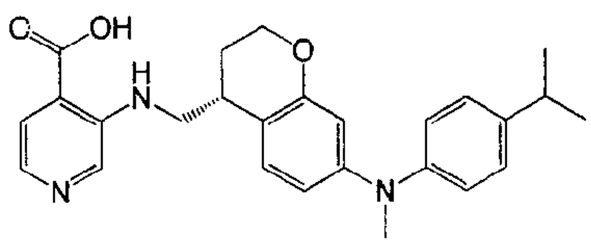
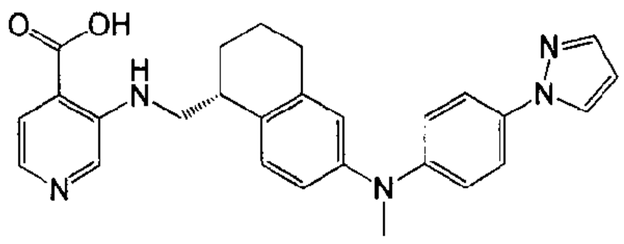
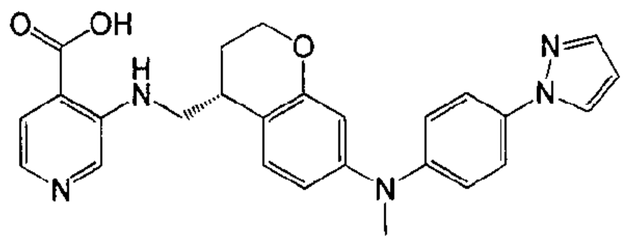
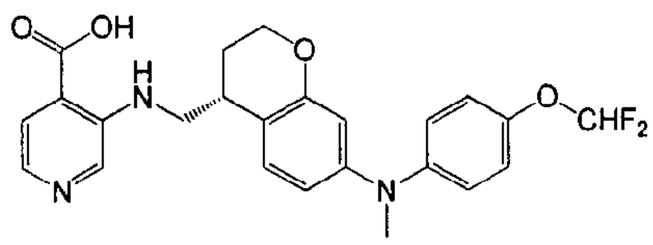
化學合成實例	結構	備註
139		3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
140		3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
141		3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
142		3-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
143		3-({[(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
144		3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
145		3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
146		3-[({6-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
147		3-({[(1R)-6-[(2-羥基乙基)(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

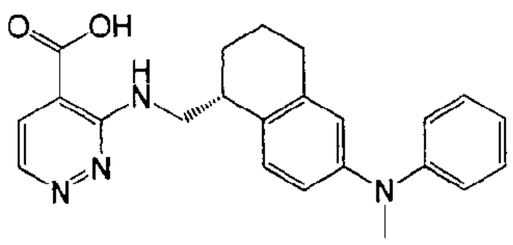
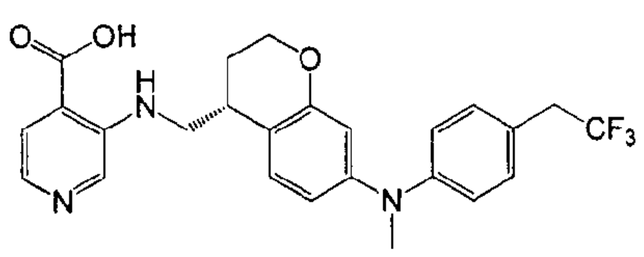
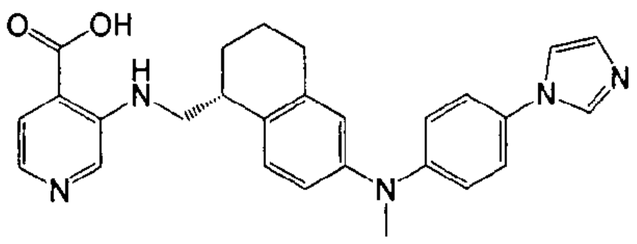
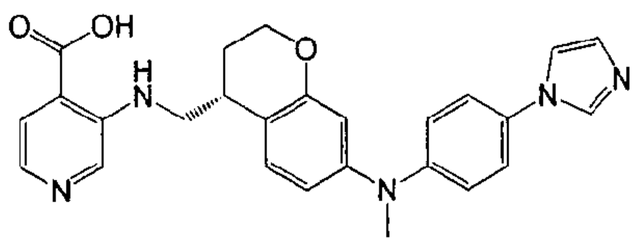
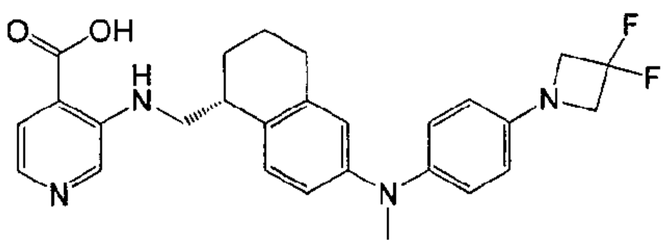
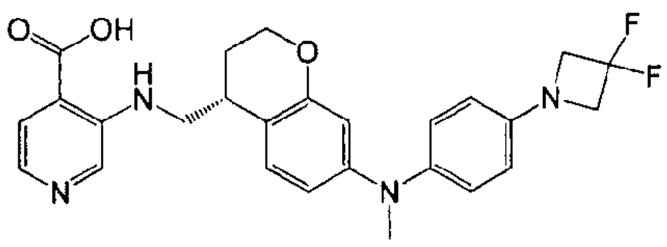
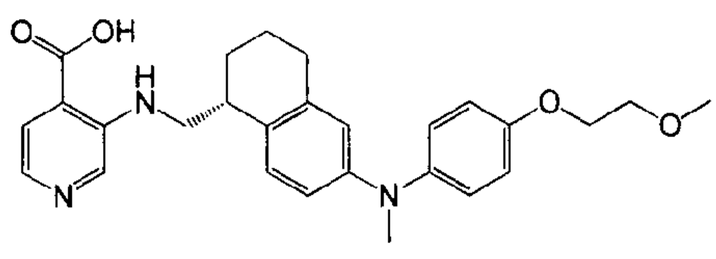
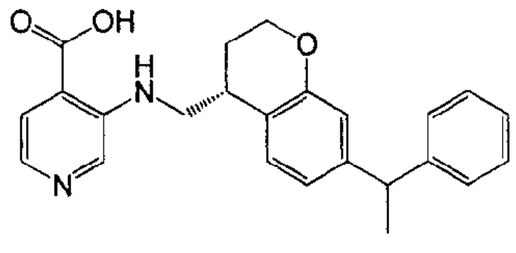
化學合成實例	結構	備註
148		3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
149		3-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸
150		3-({[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
151		3-({[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
152		3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
153		3-({[(4R)-7-[(5-環丙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
154		3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
155		3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
156		3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

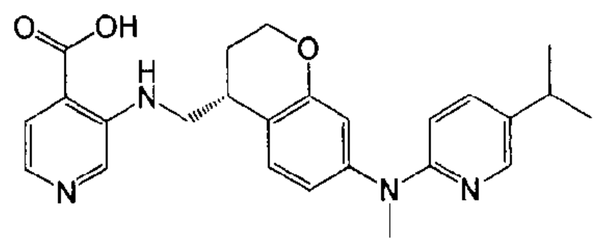
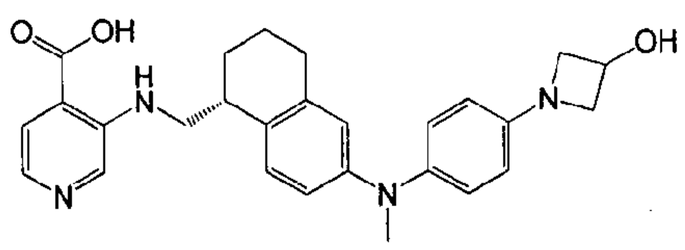
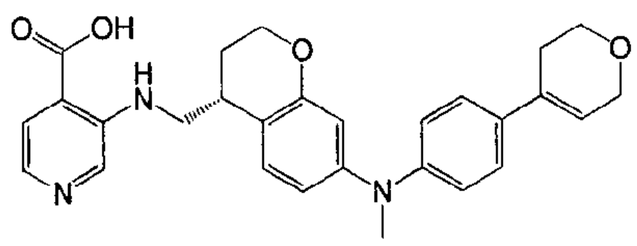
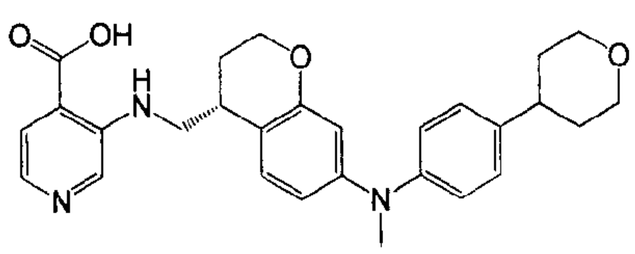
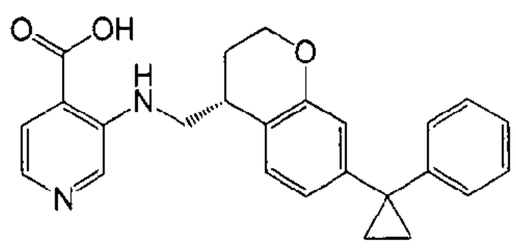
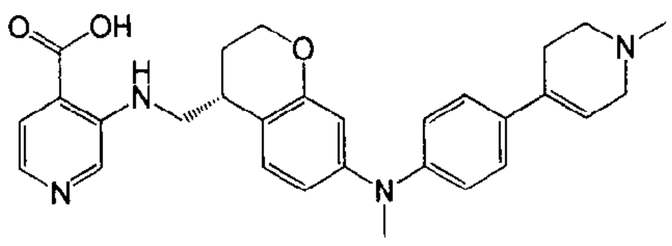
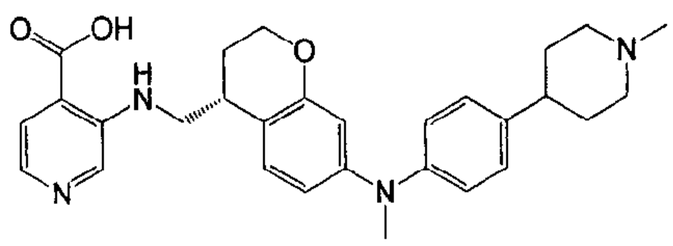
化學合成實例	結構	備註
157		3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
158		3-({[(1R)-6-{[4-(羥基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
159		3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
160		3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
161		3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
162		3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呯-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
163		3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(2-甲氧基乙基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
164		3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
165		3-({[(1R)-6-[(4-羥基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

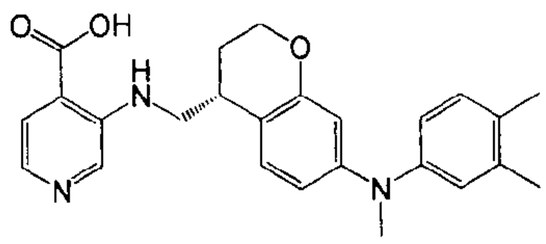
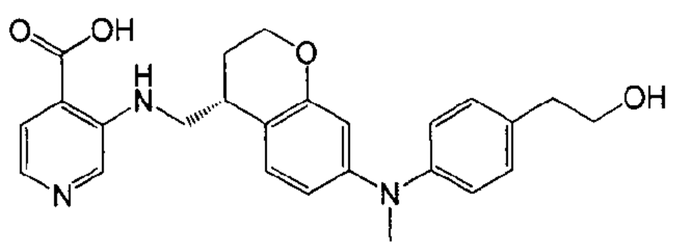
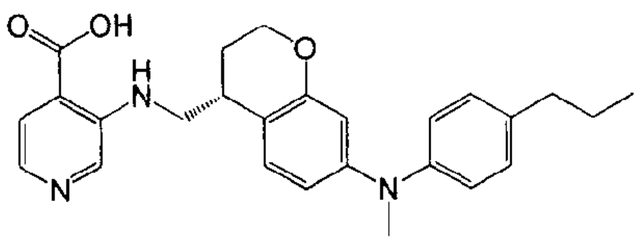
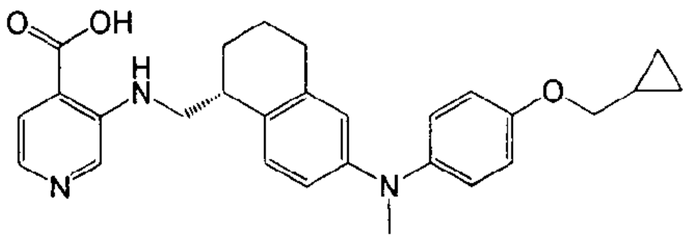
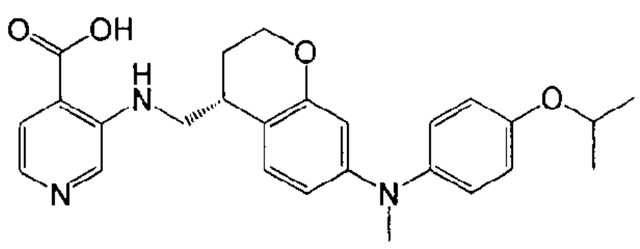
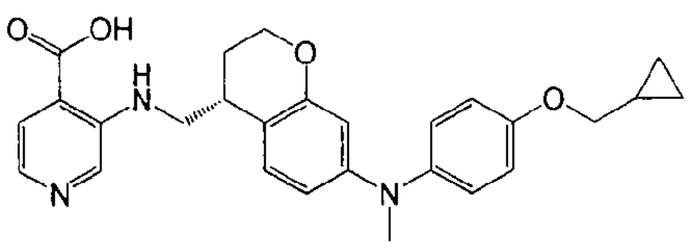
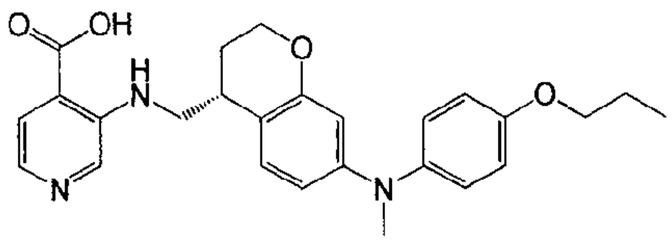
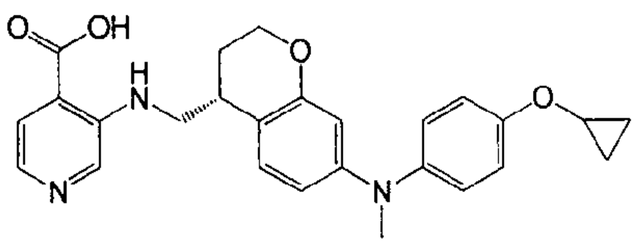
化學合成實例	結構	備註
166		3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
167		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
168		3-({[(1R)-6-({4-[(1R)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
169		3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
170		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
171		3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
172		3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
173		3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
174		3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)

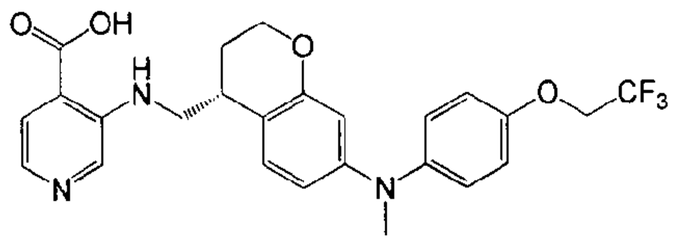
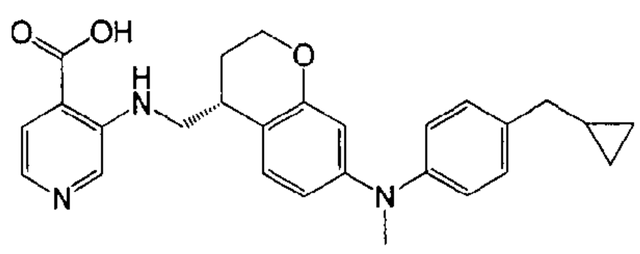
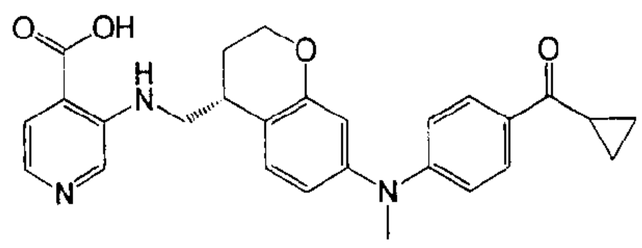
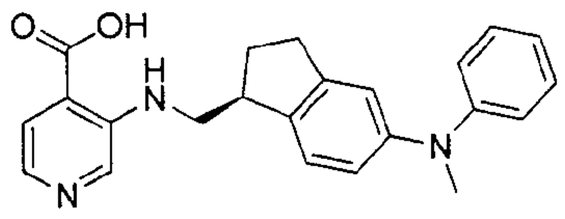
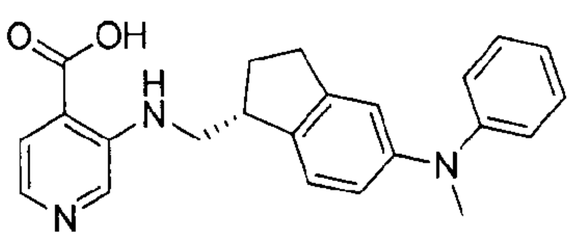
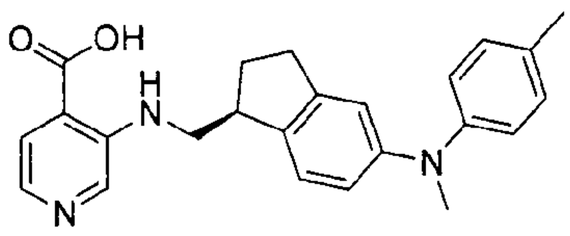
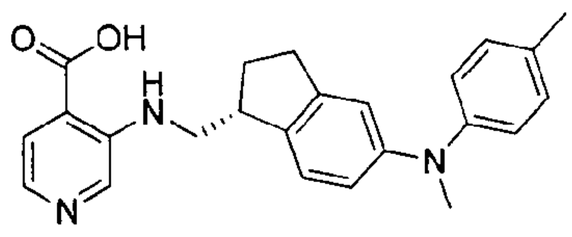
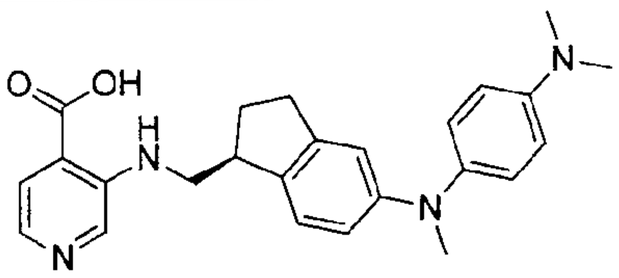
化學合成實例	結構	備註
		吡啶-4-甲酸
175		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
176		3-({[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
177		3-({[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
178		3-({[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
179		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
180		3-({[(1R)-6-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
181		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
182		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

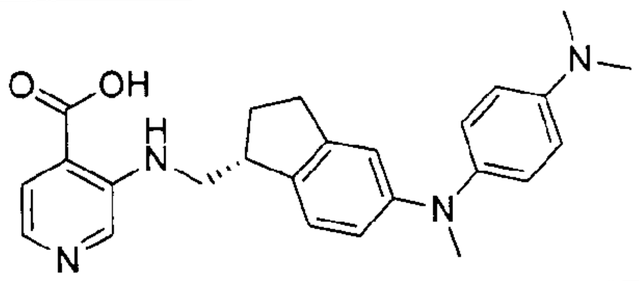
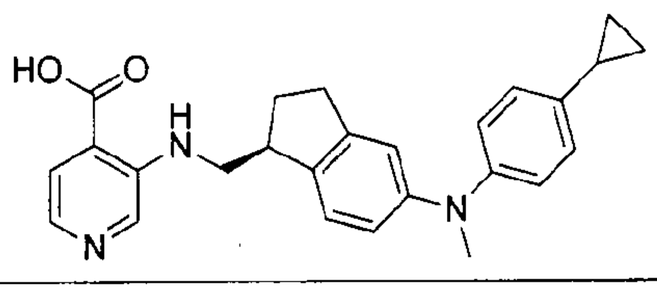
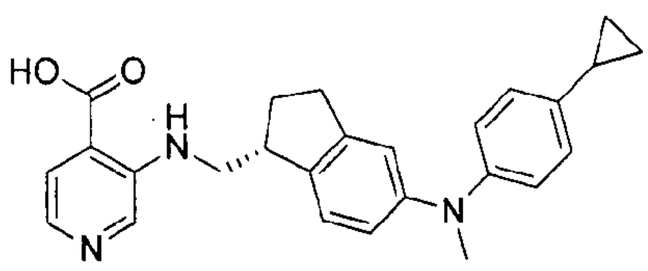
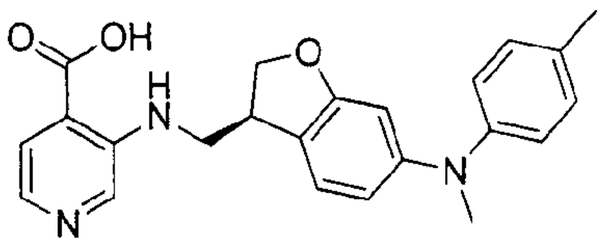
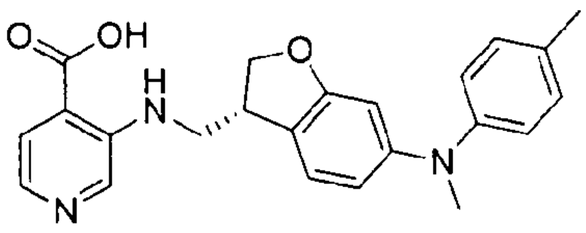
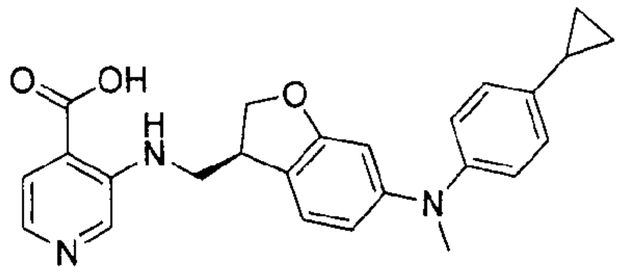
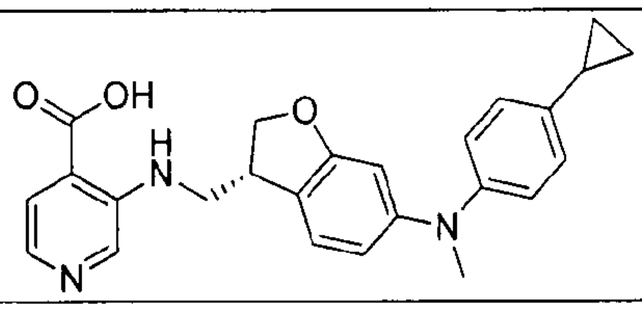
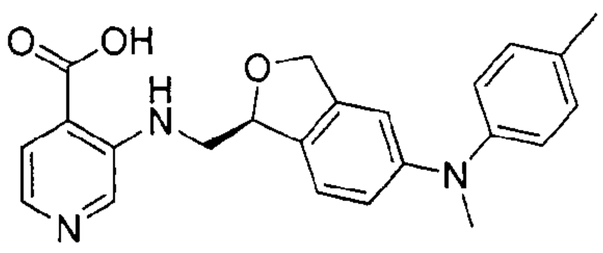
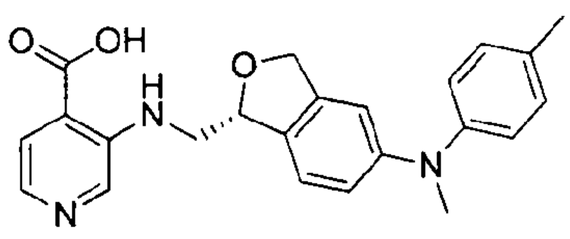
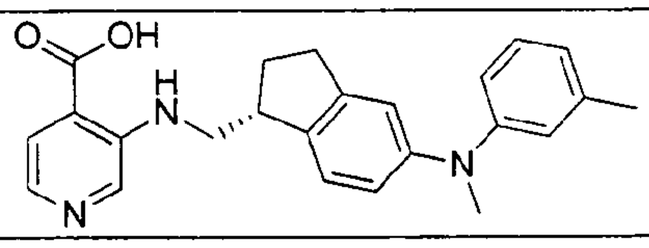
化學合成實例	結構	備註
183		3-({[(4R)-7-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
184		3-({[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
185		3-({[(1R)-6-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
186		3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
187		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
188		3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
189		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
190		3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

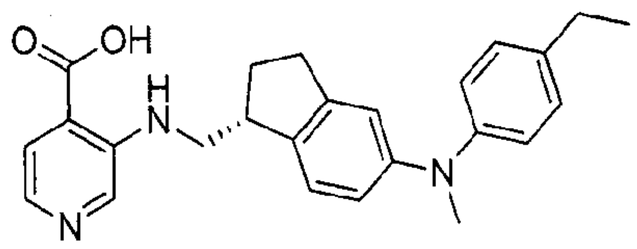
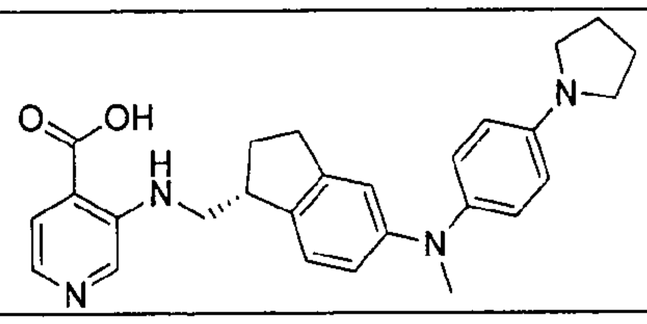
化學合成實例	結構	備註
191		3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)嗒嗪-4-甲酸
192		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
193		3-({[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
194		3-({[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
195		3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
196		3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
197		3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
198		3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

化學合成實例	結構	備註
199		3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
200		3-({[(1R)-6-{[4-(3-羥基氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
201		3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
202		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
203		3-({[(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
204		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
205		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

化學合成實例	結構	備註
206		3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
207		3-({[(4R)-7-{[4-(2-羥基乙基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
208		3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
209		3-({[(1R)-6-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
210		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
211		3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
212		3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
213		3-({[(4R)-7-[(4-環丙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

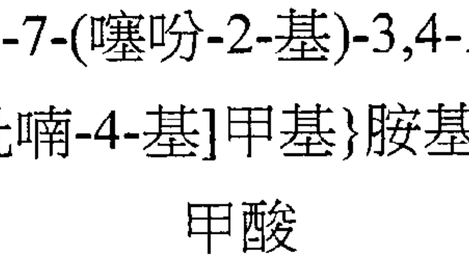
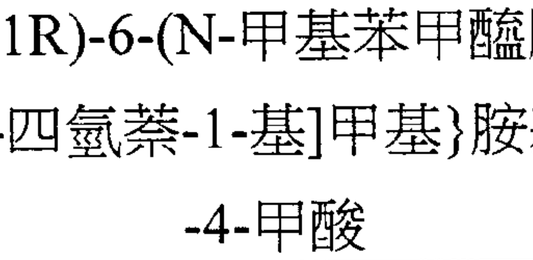
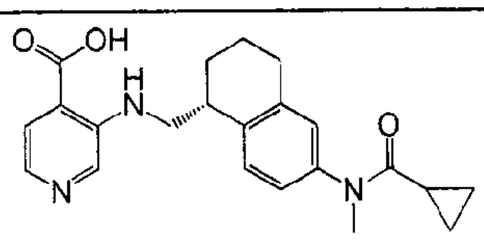
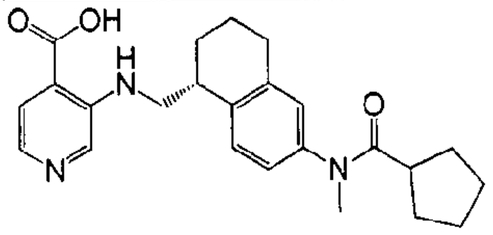
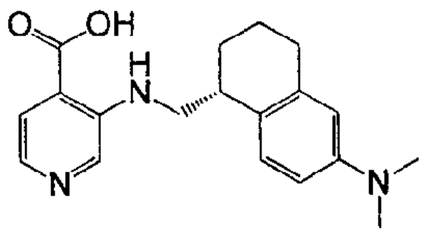
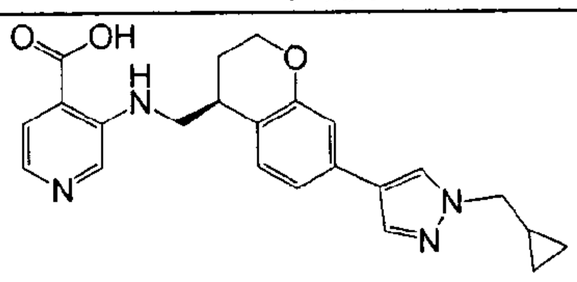
化學合成實例	結構	備註
214		3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
215		3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
216		3-({[(4R)-7-[(4-環丙烷羰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
217		3-({[(1S)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
218		3-({[(1R)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
219		3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
220		3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
221		3-({[(1S)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

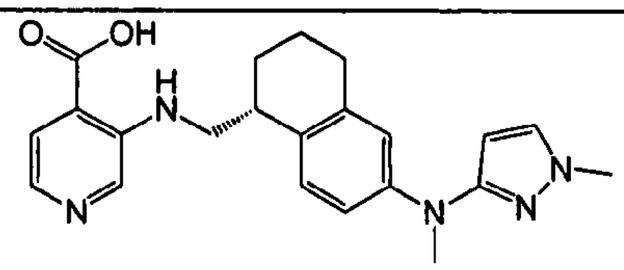
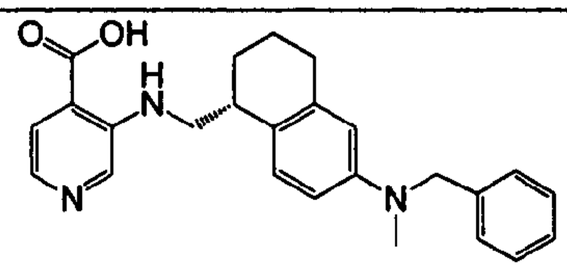
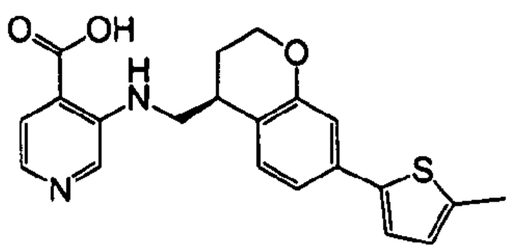
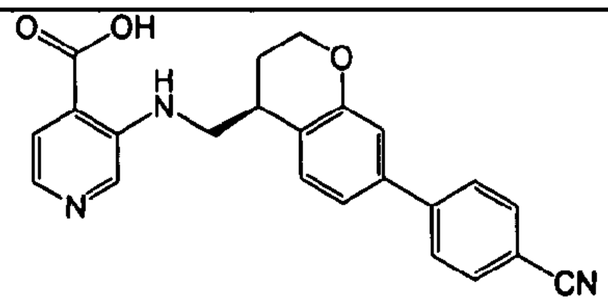
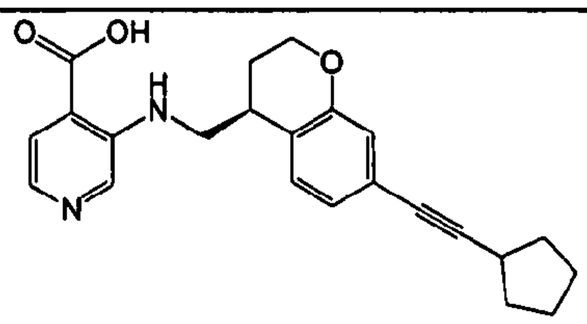
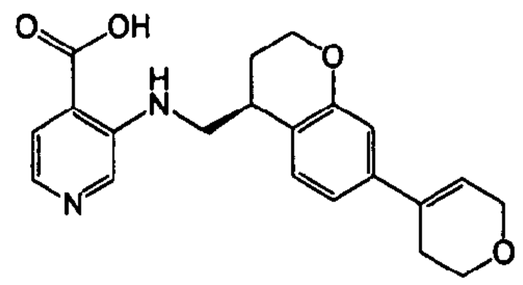
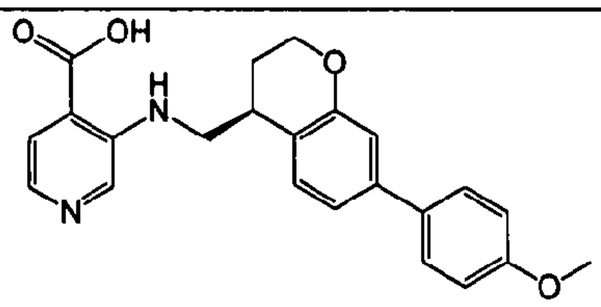
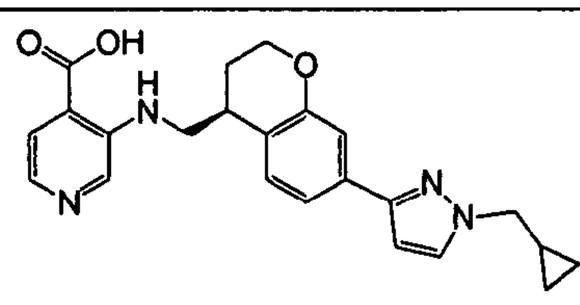
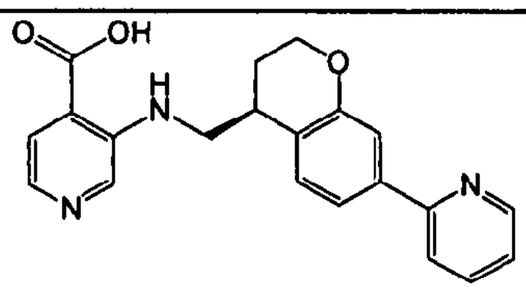
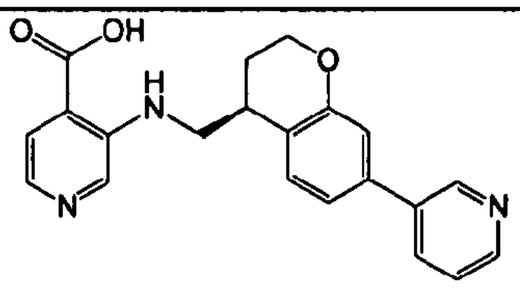
化學合成實例	結構	備註
222		3-({[(1R)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
223		3-({[(1S)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
224		3-({[(1R)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
225		3-({[(3S)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
226		3-({[(3R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
227		3-({[(3S)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
228		3-({[(3R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
229		3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
230		3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
231		3-({[(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲

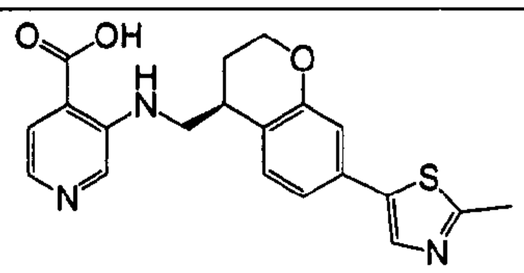
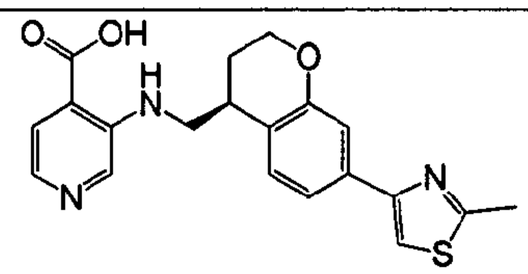
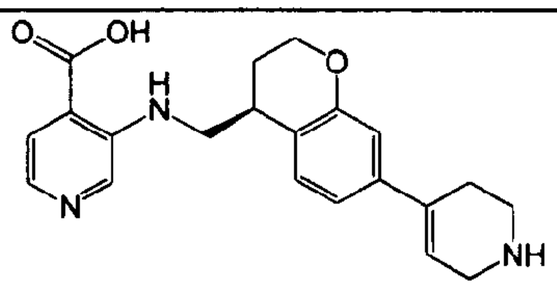
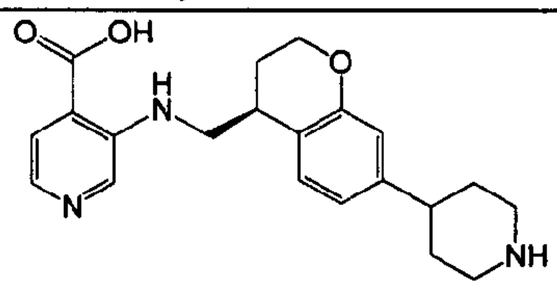
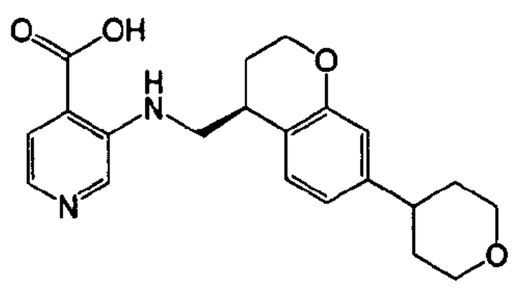
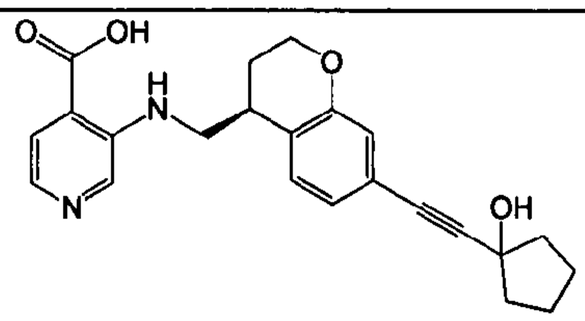
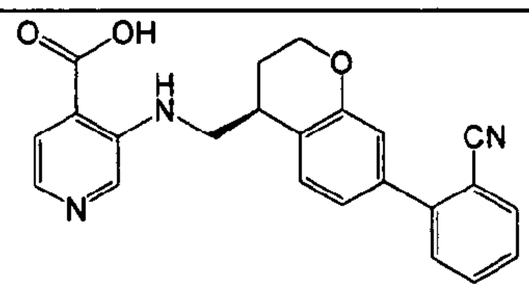
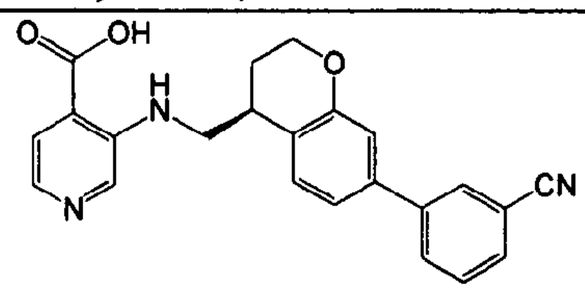
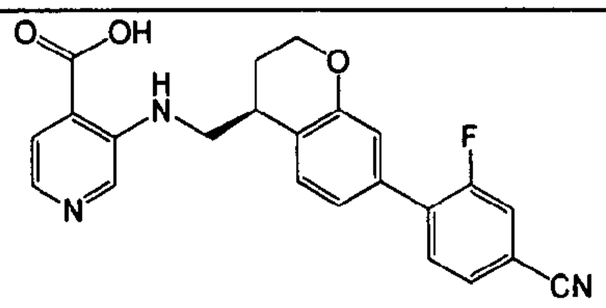
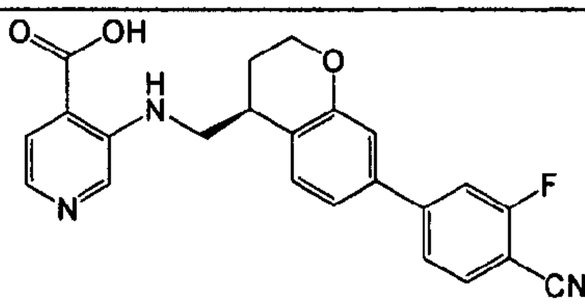
化學合成實例	結構	備註
		基}胺基)吡啶-4-甲酸
231		3-({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
232		3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

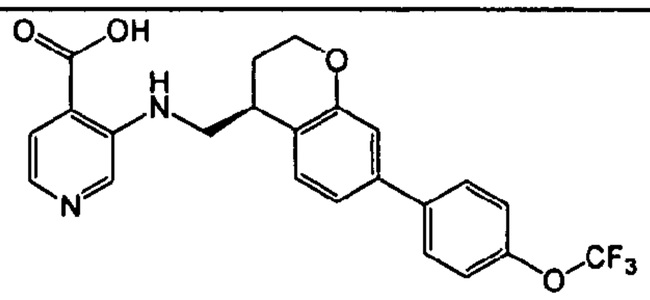
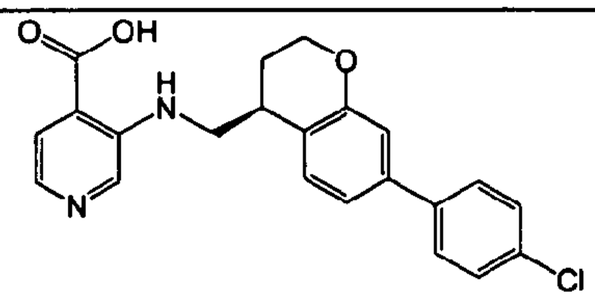
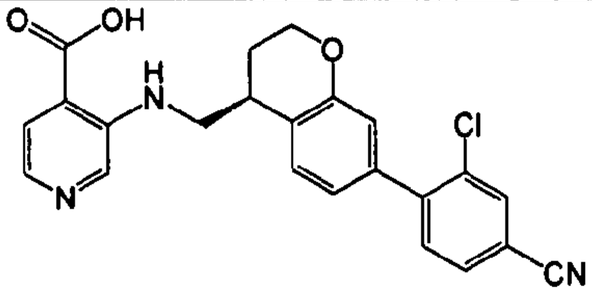
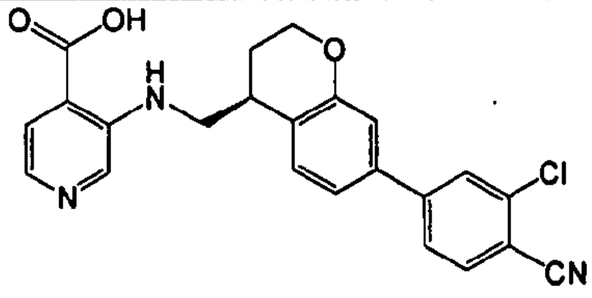
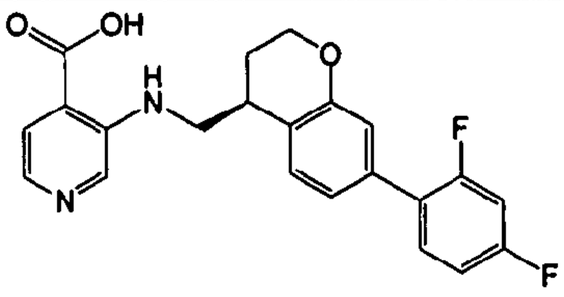
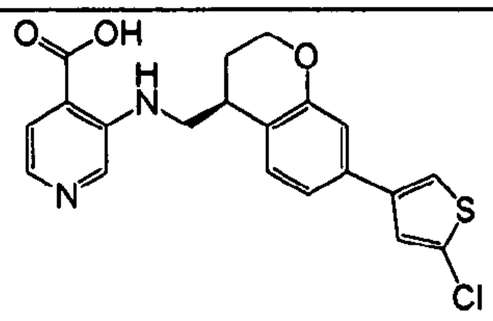
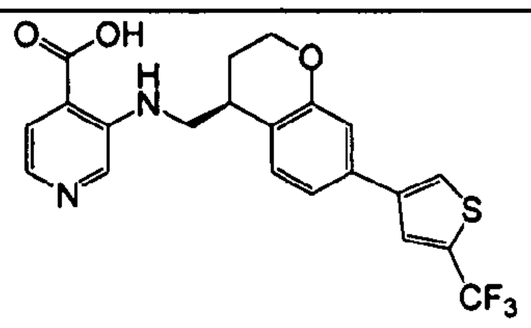
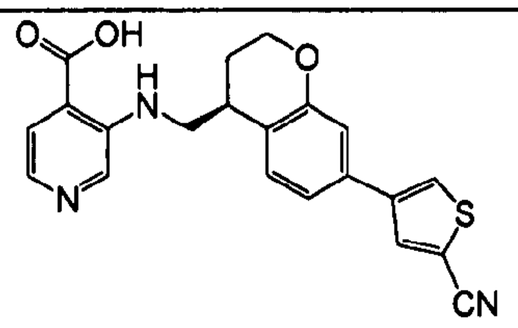
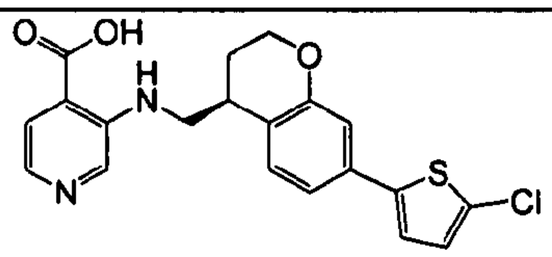
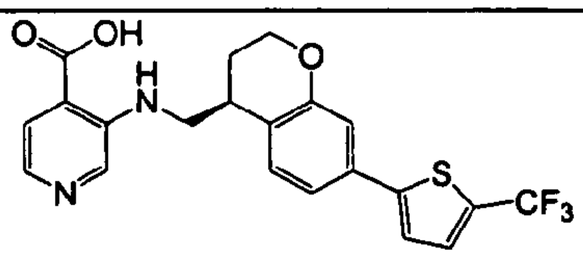
在一些實施例中，如本文所述經取代之吡啶衍生化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽具有表2中提供之結構。

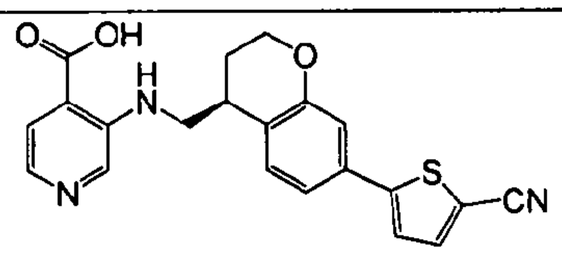
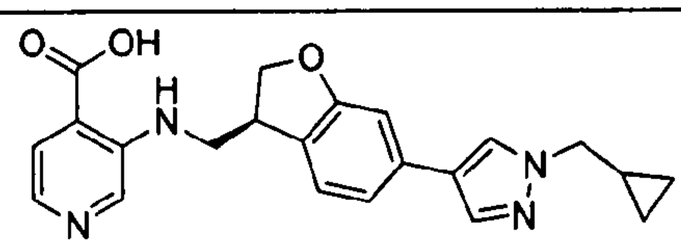
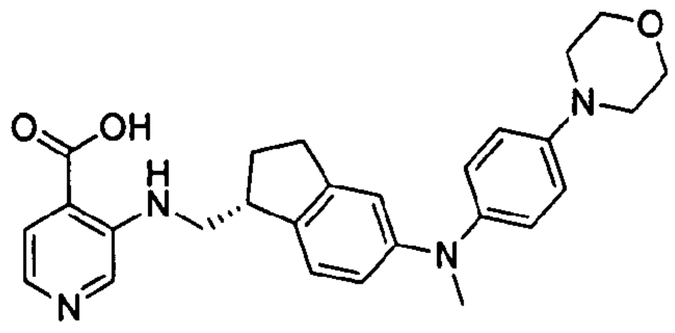
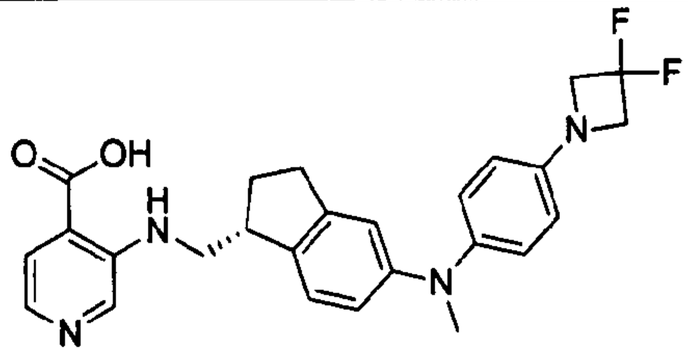
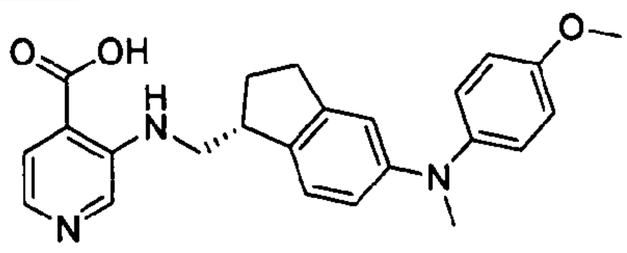
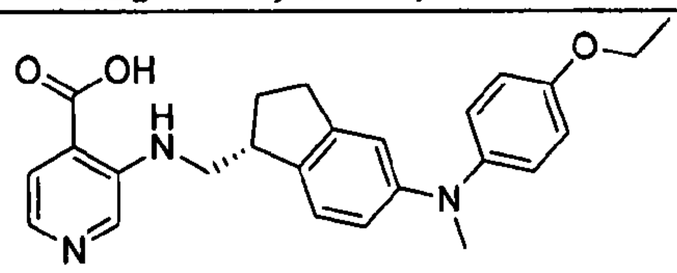
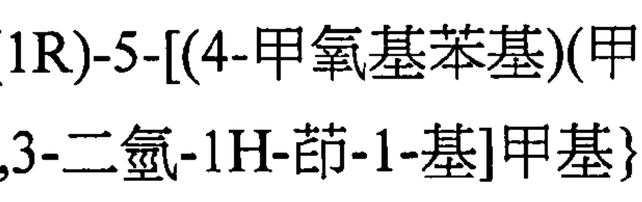
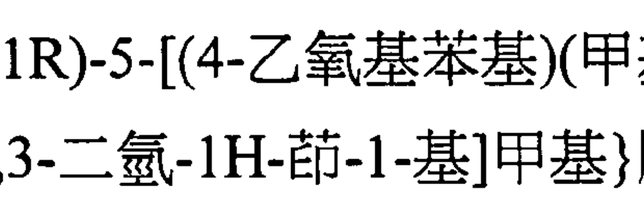
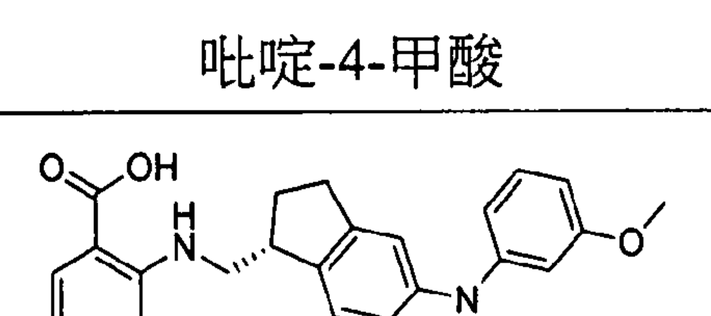
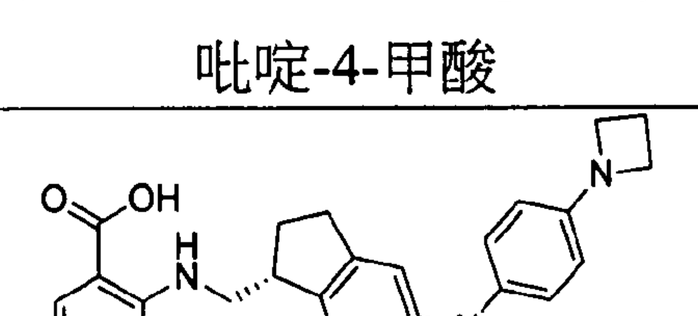
表2

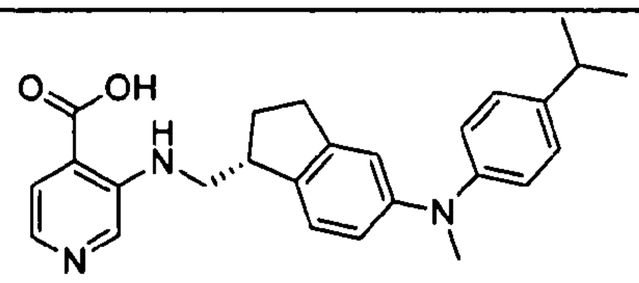
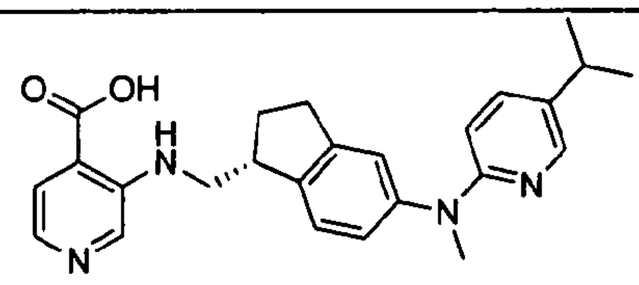
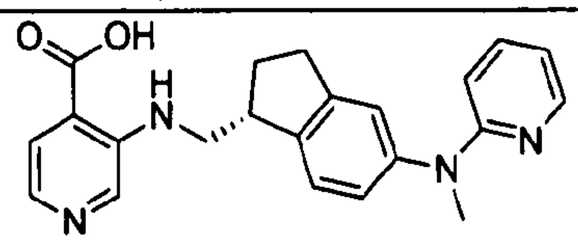
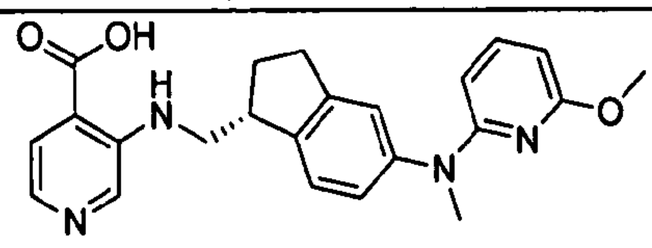
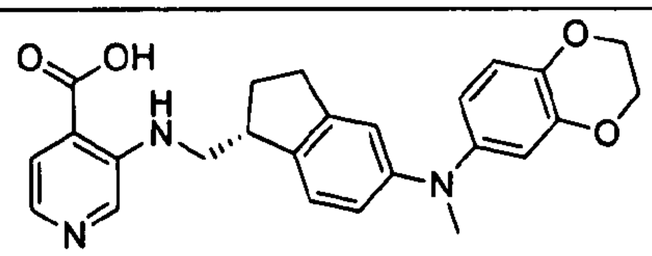
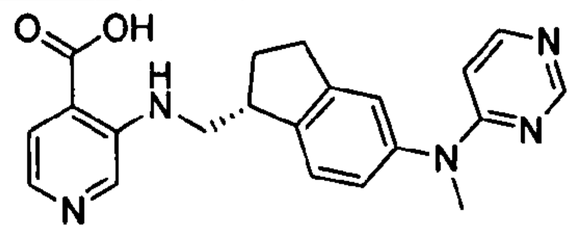
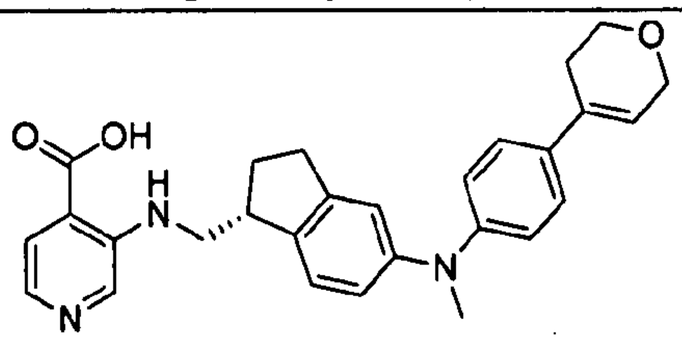
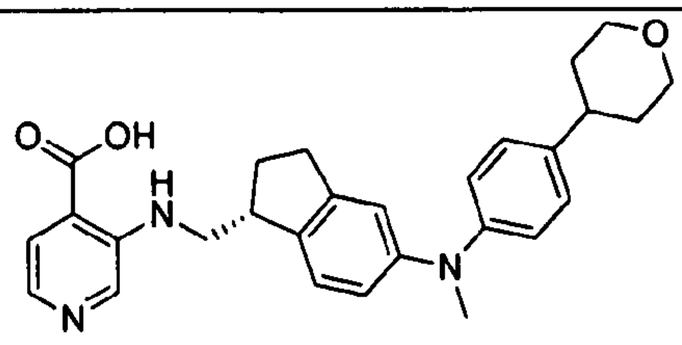
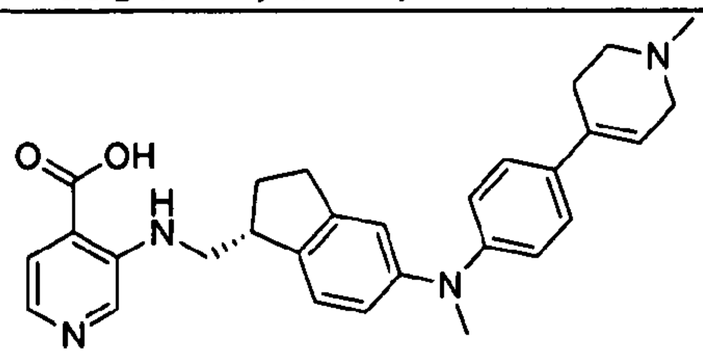
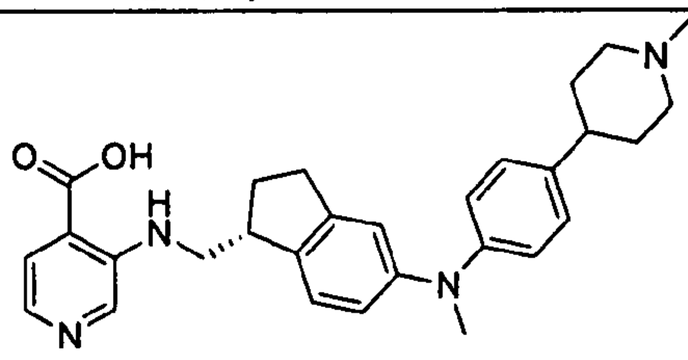
 3-({[(4S)-7-(噻吩-2-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-6-(N-甲基苯甲醯胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-6-(N-甲基環丙烷醯胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-6-(N-甲基環戊烷醯胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-6-(二甲基胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

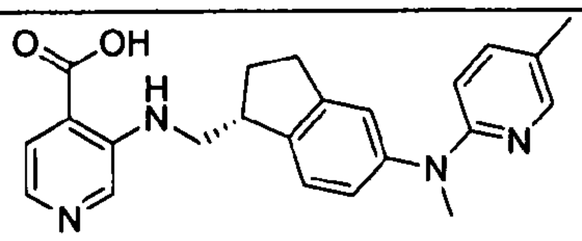
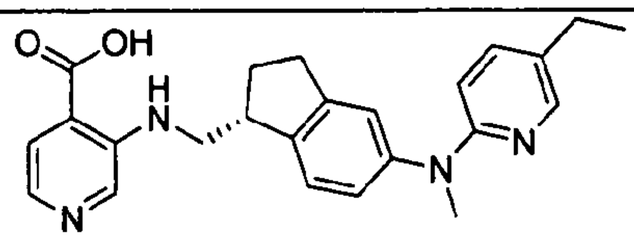
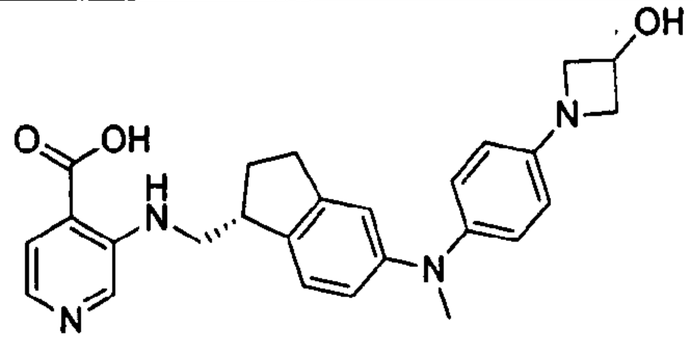
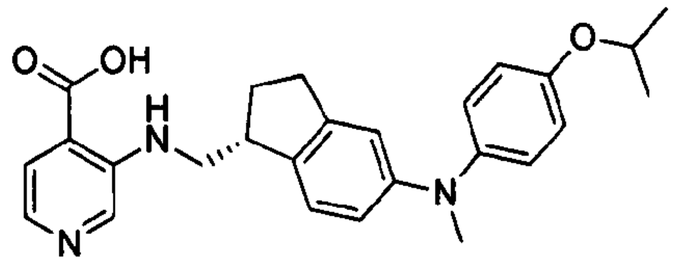
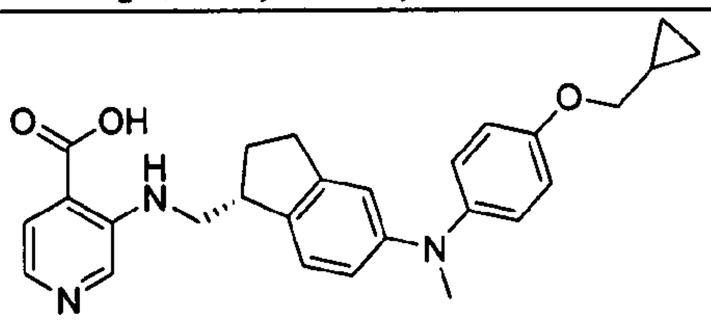
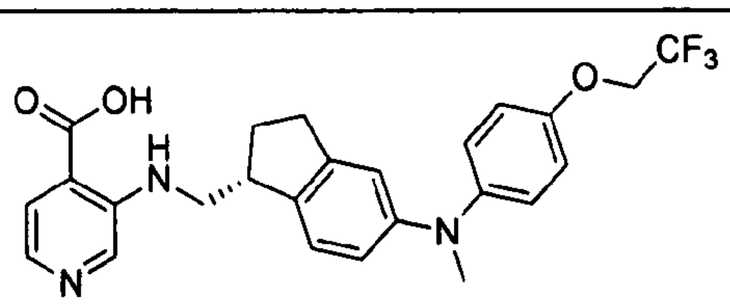
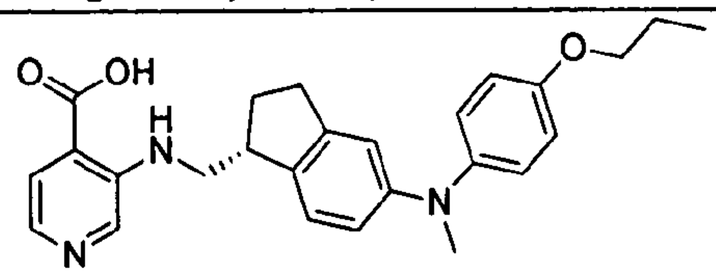
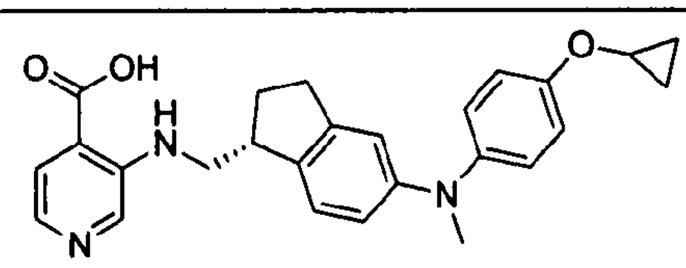
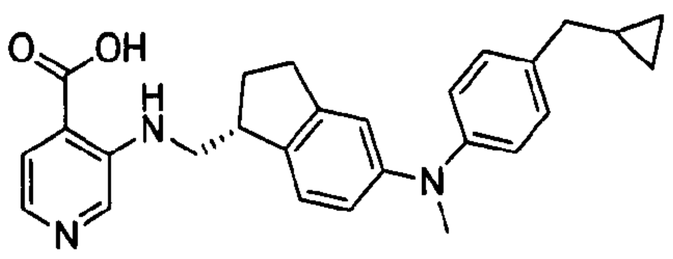
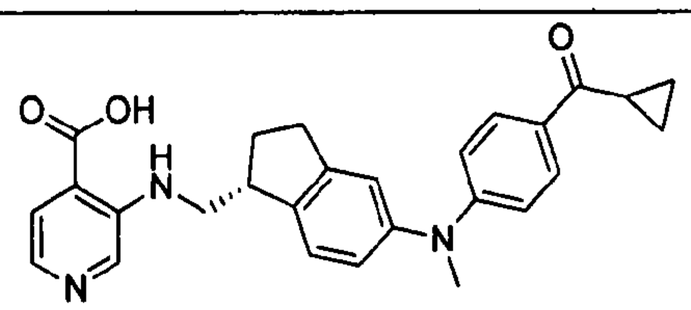
 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(5-甲基噻吩-2-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(4-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2-環戊基乙炔基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

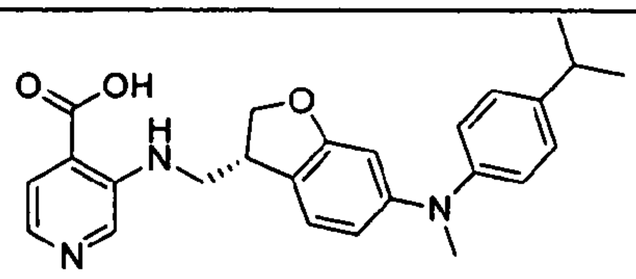
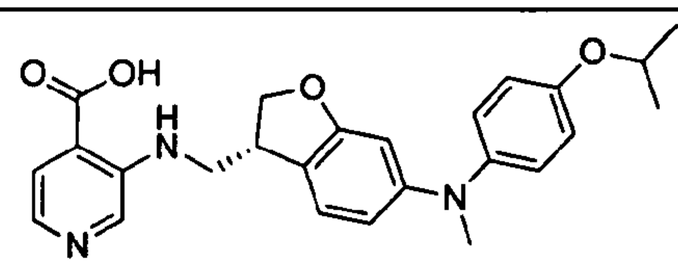
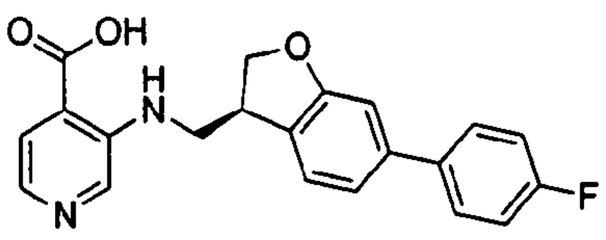
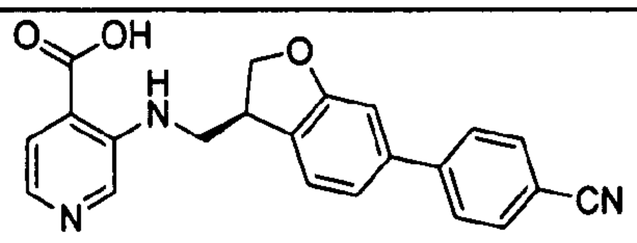
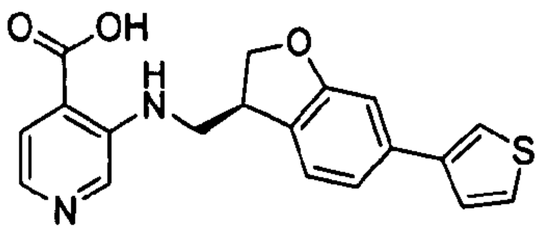
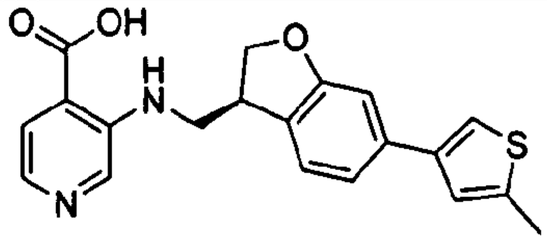
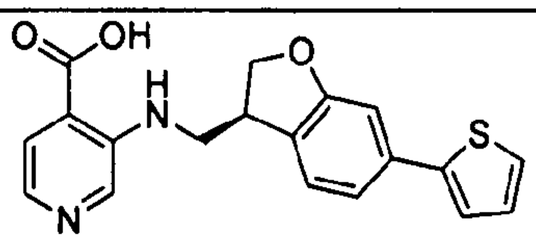
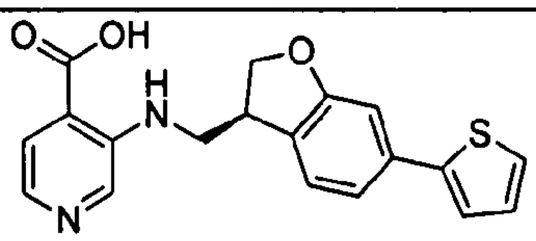
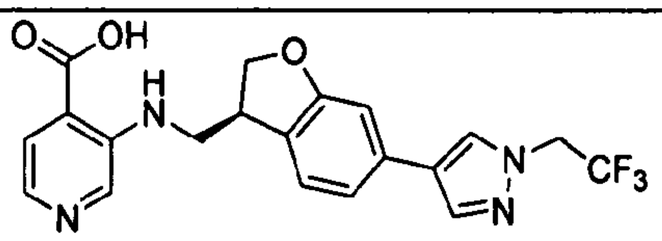
 3-({[(4S)-7-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(噁烷-4-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[2-(1-羥基環戊基)乙炔基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(3-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(4-氰基-2-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(4-氰基-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

 3-({[(4S)-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(4-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2-氯-4-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(3-氯-4-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(2,4-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(5-氯噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-(5-氰基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(4S)-7-(5-氯噻吩-2-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(4S)-7-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

 3-({[(4S)-7-(5-氰基噻吩-2-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[(3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[3-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(3-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[甲基(嘧啶-4-基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

 3-({[(1R)-5-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(3-羥基氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-[甲基(4-丙氧基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(4-環丙氧基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(1R)-5-{[4-(環丙基甲基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(1R)-5-[(4-環丙烷羰基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

 3-({[(3R)-6-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3R)-6-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(4-氰基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(噻吩-3-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(5-甲基噻吩-3-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-(噻吩-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	 3-({[(3S)-6-(5-甲基噻吩-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸
 3-({[(3S)-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	

經取代之吡啶衍生化合物之製備

本文所述反應中所用化合物係根據彼等熟習此項技術者已知之有機合成技術自市售化學品及/或自化學文獻中所述之化合物開始製

得。「市售化學品」係自標準商業來源獲得，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals有限公司(Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH公司(Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice公司(West Chester, PA)、Crescent Chemical公司(Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak公司(Rochester, NY)、Fisher Scientific公司(Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals公司(Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical公司Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical公司(Orem, UT)、Pfaltz & Bauer公司(Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical公司(Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product公司(New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals公司(Rockville, MD)及Wako Chemicals USA公司(Richmond, VA)。

熟習此項技術者已知之方法係藉助各種參考書及數據庫來鑑別。詳細說明可用於製備本文所述化合物之反應物之合成或向闡述該製備之文章提供參考文獻的適宜參考書及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」，John Wiley & Sons公司，New York；S. R. Sandler等人，「Organic Functional Group Preparations」，第2版，Academic Press, New York, 1983；H. O. House, 「Modern Synthetic Reactions」，第2版，W. A. Benjamin公司Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」，第2版，John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March, 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」，第4版，Wiley-Interscience, New York,

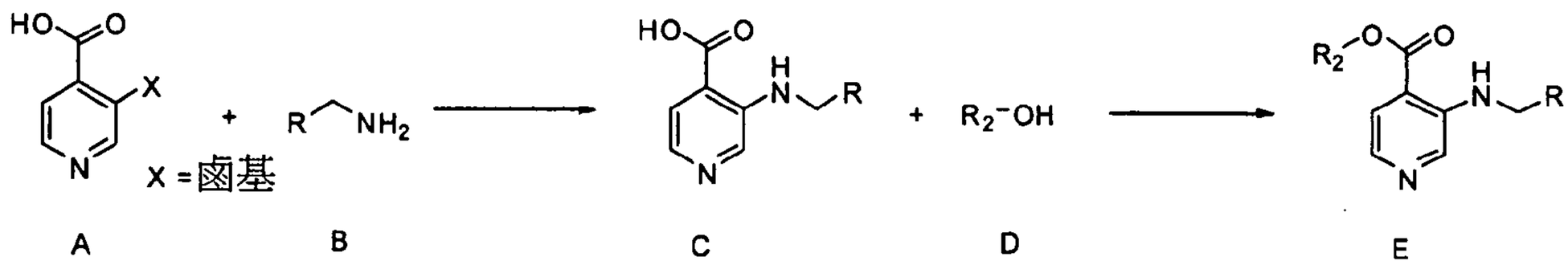
1992。詳細說明可用於製備本文所述化合物之反應物之合成或向闡述該製備之文章提供參考文獻的其他適宜參考書及論文包括(例如) Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」，第二修訂及增補版(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」，第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」，第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2；Otera, J.(編輯)「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0；Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X，8卷；「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons，超過55卷；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons，73卷。

特定及類似反應物亦可藉助由Chemical Abstract Service of the American Chemical Society製備之已知化學品索引(其可在多數公共及大學圖書館獲取)以及藉助在線數據庫(更多細節可聯繫the American Chemical Society, Washington, D.C.)來鑑別。已知但未以目錄形式市售之化學品可由定製化學合成公司製備，其中許多標準化學供應公司

(例如，彼等上文所列示者)提供定製合成服務。用於製備及選擇本文所述經取代之吡啶及嗒嗪衍生化合物之醫藥鹽的參考文獻係P. H. Stahl及C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

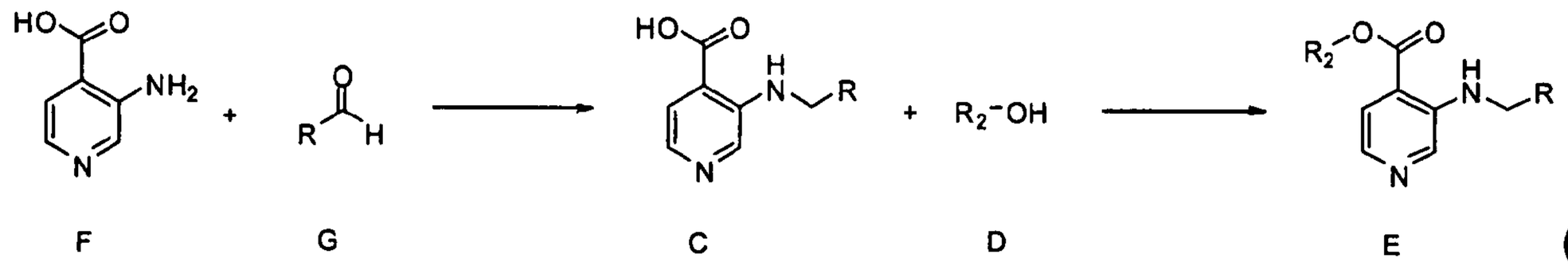
經取代之吡啶衍生化合物係藉由下文方案1-3中所述之一般合成途徑製備。

方案1



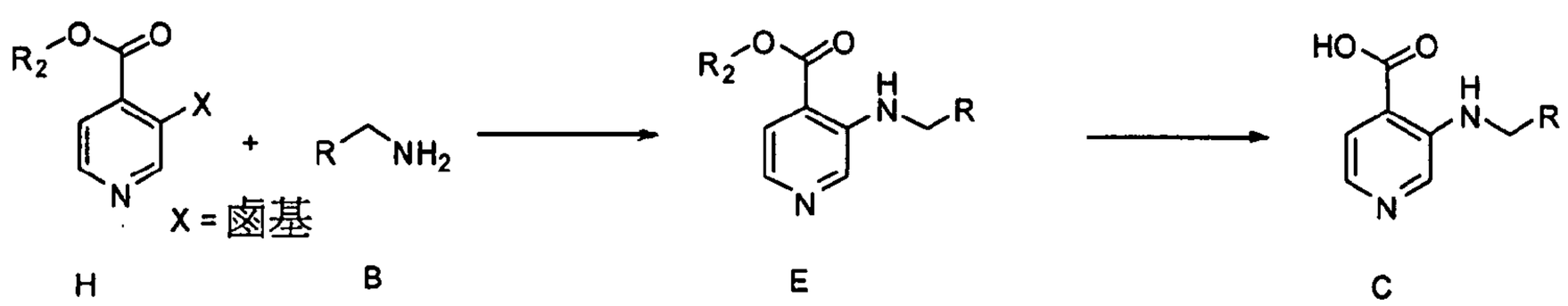
參照方案1，混合化合物**A**及胺化合物**B**並在多種條件下處理以形成化合物**C**。舉例而言，化合物**A**與胺**B**之混合物可在適當溶劑中於介於120℃至172℃範圍內之溫度下經受微波輻照。酯化合物**E**可使用偶合劑(例如HATU)在鹼存在下自化合物**C**及醇**D**製備。

方案2



參照方案2，混合化合物**F**及醛化合物**G**並在還原性胺化條件下處理以形成化合物**C**。酯化合物**E**可使用偶合劑(例如HATU)在鹼存在下自化合物**C**及醇**D**製備。

方案3



參照方案3，混合化合物**H**及胺化合物**B**並在多種條件下處理以形

成化合物**E**。舉例而言，化合物**H**及胺**B**之混合物可在微波輻照下在適當溶劑中於介於100℃至120℃範圍內之溫度下經受Buchwald反應。可使用鹼性條件(例如1N NaOH水溶液)水解酯化合物**E**以產生化合物**C**。

醫藥組合物

在某些實施例中，如本文所述經取代之吡啶衍生化合物係以純化學品形式投與。在其他實施例中，組合如本文所述經取代之吡啶衍生化合物與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥上適宜或可接受之載劑(在本文中亦稱作醫藥上適宜(或可接受)之賦形劑、生理上適宜(或可接受)之賦形劑或生理上適宜(或可接受)之載劑)，如(例如)Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro，第21版，Mack Pub.公司，Easton, PA (2005))中所述，其全部內容皆以引用方式併入本文中。

因此，本文提供醫藥組合物，其包含至少一種經取代之吡啶衍生化合物或其立體異構物、前藥、醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物或N-氧化物連同一或多種醫藥上可接受之載劑及視情況其他治療及/或預防成份。若載劑與組合物之其他成份相容且對組合物之受體(即，個體)無害，則載劑(或賦形劑)係可接受或適宜的。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之載劑及式(I)、(II)、(IIa) (III)、(IV)或(V)化合物或其互變異構物、立體異構物、幾何異構物、N-氧化物或醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

在某些實施例中，如由式(I)、(II)、(IIa) (III)、(IV)或(V)所述之經取代之吡啶衍生化合物係實質上純的，此乃因其含有小於約5%或小於約1%或小於約0.1%之其他有機小分子，例如(例如)在合成方法之一或多個步驟中產生之污染性中間體或副產物。

適宜經口劑型包括(例如)錠劑、丸劑、囊劑或硬質或軟質明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中之另一適宜材料之膠囊。可使用適

宜之無毒固體載劑，其包括例如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石粉、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及諸如此類。(例如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro，第21版，Mack Pub.公司，Easton, PA (2005))。

包含至少一種如本文所述經取代之吡啶衍生化合物之組合物之劑量可有所不同，此取決於患者(例如，人類)之病況(亦即，疾病之階段)、總體健康狀況、年齡及熟習醫學技術者將用於測定劑量之其他因素。

醫藥組合物可以適於如由熟習醫學技術者所確定所欲治療(或預防)之疾病之方式投與。適當劑量及適宜持續時間及投與頻率將藉由諸如此患者之病況、患者疾病之類型及嚴重程度、活性成份之特定形式及投與方法等因素來確定。一般而言，適當劑量及治療方案以足以提供治療及/或預防益處(例如，改良之臨床結果，例如更頻繁之完全或部分緩解、或更長之無疾病及/或總體存活、或症狀嚴重程度之減輕)之量提供組合物。最佳劑量通常可使用實驗模型及/或臨床試驗來確定。最佳劑量可取決於患者之身體質量、體重或血容量。

對於本文所述經取代之吡啶衍生化合物而言，經口劑量通常介於約1.0 mg至約1000 mg範圍內，每天一至四次或更多次。

組織蛋白去甲基化酶

染色質係構成染色體之DNA與蛋白質之複合物。組織蛋白係染色質之主要蛋白質組份，其用作DNA在其周圍纏繞之線軸。染色質結構變化受組織蛋白之共價修飾及非組織蛋白結合蛋白影響。已知可在不同位點處共價修飾組織蛋白之若干類別之酶。

蛋白質可藉由在離胺酸之胺基及精胺酸之胍基上甲基化或在天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽上或在蛋白質之C-末端上羧基甲基化經轉譯後修飾。轉譯後蛋白質甲基化參與多種細胞過程，例如RNA加工、受體介

導之信號傳導及細胞分化。廣泛已知轉譯後蛋白質甲基化係在組織蛋白上發生，已知該等反應係由組織蛋白甲基轉移酶催化，該等組織蛋白甲基轉移酶將甲基自S-腺苷甲硫胺酸(SAM)轉移至組織蛋白。已知組織蛋白甲基化參與多種生物過程，包括異染色質形成、X-染色體滅活及轉錄調控(Lachner等人，(2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124；Margueron等人，(2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176)。

與乙醯化(其通常與轉錄活化相關)不同，組織蛋白甲基化是否導致轉錄活化或抑制取決於甲基化之特定位點及甲基化程度(例如，特定組織蛋白離胺酸殘基經單-、二-或三-甲基化)。然而，通常，H3K9、H3K27及H4K20上之甲基化與基因沉默相關聯，而H3K4、H3K36及H3K79上之甲基化通常與活性基因表現相關。另外，H3K4之三-及二-甲基化通常標記活性轉錄基因之轉錄起始位點，而H3K4之單-甲基化與增強子序列相關。

如本文中提及之「去甲基化酶」或「蛋白質去甲基化酶」係指自胺基酸側鏈去除至少一個甲基之酶。一些去甲基化酶作用於組織蛋白，例如，用作組織蛋白H3或H4去甲基化酶。舉例而言，H3去甲基化酶可使H3K4、H3K9、H3K27、H3K36及/或H3K79中之一或多者去甲基化。或者，H4去甲基化酶可使組織蛋白H4K20去甲基化。已知可使單-、二-及/或三-甲基化受質去甲基化之去甲基化酶。此外，組織蛋白去甲基化酶可作用於甲基化核心組織蛋白受質、單核小體受質、二核小體受質及/或寡核小體受質、肽受質及/或染色質(例如，在基於細胞之分析中)。

首先發現之離胺酸去甲基化酶係離胺酸特異性去甲基化酶1(LSD1/KDM1)，其使用黃素作為輔因子使單-及二-甲基化H3K4或H3K9二者去甲基化。在使用甲醛釋放分析發現H3K36去甲基化酶時，預測且確認第二類含有Jumonji C (JmjC)結構域之組織蛋白去甲

基化酶，其命名為含有JmjC結構域之組織蛋白去甲基化酶1(JHDM1/KDM2A)。

隨後鑑別更多含有JmjC結構域之蛋白質且其可種系發生地簇集成七個亞家族：JHDM1、JHDM2、JHDM3、JMJD2、JARID、PHF2/PHF8、UTX/UTY及僅JmjC結構域。

JMJD2家族

蛋白質之JMJD2家族係已知可使三-及二-甲基化H3-K9去甲基化之組織蛋白-去甲基化酶之家族，且係第一個經鑑別出之組織蛋白三-甲基去甲基化酶。具體而言，經發現JMJD2家族成員之異位表現會顯著降低三-及二-甲基化H3-K9之含量，同時增加單-甲基化H3- K9之含量，該單-甲基化H3- K9會使異染色質蛋白1 (HPl)去定域化且降低活體內異染色質之總體含量。jumonji蛋白質之JMJD2亞家族之成員包括JMJD2C及其同系物JMJD2A、JMJD2B、JMJD2D及JMJD2E。Jumonji蛋白質之JMJD2亞家族中發現之常見結構特徵包括JmjN、JmjC、PHD及Tdr序列。

已知JMJD2C (亦稱作GASC1及KDM4C)可使三-甲基化H3K9及H3K36去甲基化。藉由JMJD2C之組織蛋白去甲基化係經由依賴於鐵及α-酮戊二酸之羥基化反應發生，其中α-酮戊二酸藉由JMJD2C之氧化去羧產生二氧化碳、琥珀酸酯及高價鐵(ferryl)且高價鐵隨後使離胺酸H3K9之甲基成羥基化物，從而釋放甲醛。已知JMJD2C可藉由核受體PPARγ調節脂肪生成之調控且已知其可參與胚胎幹細胞中之自我更新的調控。

JARID家族

如本文所用，「JARID蛋白質」包括JARID1亞家族(例如，JARID1A, JARID1B, JARID1C及JARID1D蛋白質)及JARID2亞家族以及其同系物中之蛋白質。JARID蛋白質之進一步說明及列示可參見

Klose等人 (2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727。JARID1家族含有若干保守結構域：JmjN、ARID、JmjC、PHD及C5HC2鋅指。

最初發現JARID1A (亦稱作KDM5A或RBP2)作為視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白之結合配偶體。隨後發現JARID1A可用作三-及二-甲基化H3K4之去甲基化酶，且已發現可促進細胞生長，同時抑制衰老及分化。舉例而言，剔除小鼠細胞JARID1A會抑制細胞生長，誘發衰老及分化，且引起活體外胚胎幹細胞之多能性損失。已發現JARID1A在胃癌中會過表現且已發現JARID1A之減損可降低小鼠癌症模型中之腫瘤形成。另外，研究已證實視網膜母細胞結合蛋白2 (RBP2)組織蛋白去甲基化酶之減損可阻抑無*Rb1*或*Men1*之小鼠中之腫瘤形成(Lin等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2011年8月16日，108(33),13379-86；doi: 10.1073/pnas.1110104108)，且研究之作者推斷出RBP2-抑制藥物可具有抗癌活性。

最初係在實驗中發現JARID1B (亦稱作KDM5B及PLU1)，以發現藉由HER2酪胺酸激酶調控之基因。始終持續發現JARID1B在乳房癌細胞系中會過表現，但已在正常成人組織中卻發現JARID1B之限制性，睪丸除外。另外，已發現90%之侵襲性導管癌會表現JARID1B。另外，已發現JARID1B在前列腺癌中上調，但在良性前列腺中具有更受限表現，且亦已發現在膀胱癌及肺癌(SCLC及NSCLC二者)中上調。亦已發現JARID1B抑制腫瘤阻抑基因(例如BRCA1、CAV1及14-3-3σ)，且發現JARID1B之敲除會增加該等基因處三-甲基化H3K4之含量。

UTX/UTY家族

UTX/UTY家族包括KDM6A、KDM6B及UTY。KDM6A (亦稱作UTX)及KDM6B (亦稱作JMJD3)作用於二-及三甲基化H3K27且對於發育係重要的，而UTY之受質及作用仍有待闡明。KDM6A (UTX)及

KDM6B (JMJD3)二者藉由用作致癌多梳(PcG)蛋白之拮抗劑皆展示腫瘤阻抑特徵。PcG蛋白係重要之抑制組織蛋白標記，其催化H3K27之三-及二甲基化。PcG基因之特徵在於通常在癌症中過表現或擴增之癌基因。

在額外實施例中，係抑制組織蛋白-去甲基化酶之方法，其包含使酶與如本文揭示之經取代之吡啶衍生化合物接觸，其中組織蛋白-去甲基化酶包含JmjC結構域。在額外實施例中，係抑制組織蛋白-去甲基化酶之方法，其包含使酶與如本文揭示之經取代之吡啶衍生化合物接觸，其中組織蛋白-去甲基化酶選自JARID1A、JARID1B或JMJD2C。在額外實施例中，係抑制組織蛋白-去甲基化酶之方法，其包含使酶與如本文揭示之經取代之吡啶衍生化合物接觸，其中組織蛋白-去甲基化酶選自JARID1A、JARID1B、JMJD2C及JMJD3。在一個實施例中，係抑制組織蛋白-去甲基化酶JMJD3之方法，其包含使JMJD3酶與如本文揭示之經取代之吡啶衍生化合物接觸。在一個實施例中，係抑制組織蛋白-去甲基化酶JMJD2C之方法，其包含使JMJD2C酶與如本文揭示之經取代之吡啶衍生化合物接觸。

治療方法

本文揭示廣泛或關於一或多種具體靶基因調節細胞或個體中之去甲基化之方法。去甲基化可經調節以控制多種細胞功能，包括但不限於：分化；增殖；細胞凋亡；腫瘤形成、白血病生成或其他致癌轉變事件；頭髮脫落；或性分化。舉例而言，在特定實施例中，本文提供治療有需要之個體之由組織蛋白甲基化及/或去甲基化調控之疾病之方法，其係藉由調節包含JmjC結構域之去甲基化酶(例如，組織蛋白去甲基化酶，例如JHDM蛋白)之活性來達成。

在一個實施例中，提供治療有需要之患者之癌症之方法，其包含向患者投與包含式(I)、(II)、(IIa) (III)、(IV)或(V)化合物或其醫藥

上可接受之鹽的組合物。在另一實施例中，係治療患者之癌症之方法，其中癌症選自前列腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。

在額外實施例中，係抑制腫瘤生長之方法，其包含將腫瘤暴露於包含式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)或(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽的組合物，其中腫瘤之特徵在於視網膜母細胞瘤基因(*RB1*)功能損失。

在額外實施例中，係抑制腫瘤生長之方法，其包含將腫瘤暴露於包含式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)或(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽的組合物，其中腫瘤之特徵在於多重內分泌贅瘤形成1型基因(*Men1*)功能損失。

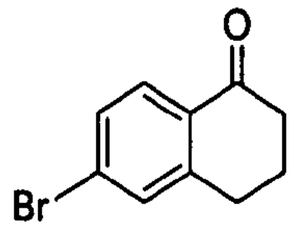
熟習此項技術者根據本發明將明瞭其他實施例及用途。以下實例僅提供用於闡釋各實施例且不應視為以任何方式限制本發明。

實例

I.化學合成

除非另有說明，否則試劑及溶劑按自商業供應商接收時狀態使用。使用無水溶劑及烘乾玻璃器皿進行對水分及/或氧敏感之合成轉變。產率未經最佳化。反應時間係近似值且未經最佳化。除非另有說明，否則在矽膠上實施管柱層析及薄層層析(TLC)。頻譜係以ppm(δ)給出且偶合常數J係以赫茲報告。對於質子頻譜而言，使用溶劑峰作為參考峰。

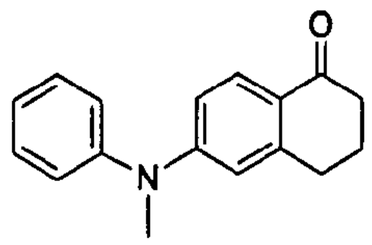
製劑1a： 6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



於0℃下向6-胺基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(5.0 g, 31 mmol)於25% HBr (16 mL)中之溶液中逐滴添加$NaNO_2$ (2.35 g, 34 mmol)於水(10 mL)中之溶液。隨後於0℃下將懸浮液轉移至CuBr (8.9 g, 62 mmol)於48%

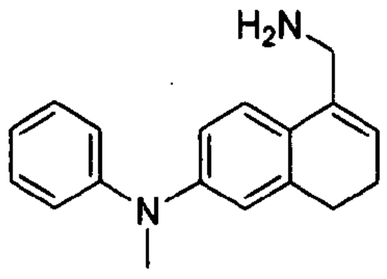
HBr (30 mL)中之攪拌混合物。使所得混合物升溫至rt並攪拌1小時。將混合物用EtOAc萃取，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(0%-60% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生5.6 g (80%)淺黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.10-2.16 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.9 Hz)。$C_{10}H_9BrO$之[M+H]計算值225, 227；實驗值225, 227。

製劑1b：6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(2.0 g, 8.9 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(960 mg, 8.9 mmol)、Cs_2CO_3 (4.4 g, 13.4 mmol)、BINAP (310 mg, 0.5 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (110 mg, 0.5 mmol)。將混合物於100℃下在氮下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，且藉由矽膠層析(30%-80% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生1.52 g (68%)淺褐色油狀標題化合物。$C_{17}H_{17}NO$之[M+H]計算值252；實驗值252。

製劑1c：5-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-7,8-二氫萘-2-胺，鹽酸鹽

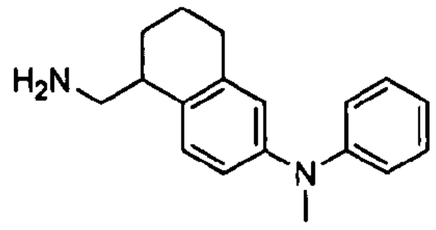


於rt下向製劑1b (1.52 g, 6.0 mmol)及ZnI_2 (150 mg)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加TMSCN (1.2 g, 12 mmol)。將混合物於60℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至rt並利用添加THF (20 mL)來稀釋。於rt下緩慢添加LAH溶液(5 mL，2.4 M，於THF中，12 mmol)，並將溶液攪拌0.5小時。將反應物利用添加EtOAc (10 mL)、及隨後水(1 mL)及1 M NaOH水溶液(1 mL)來驟冷。將溶液乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.52 g (89%)白色固體狀粗製1-(胺基甲基)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫

萘-1-醇。

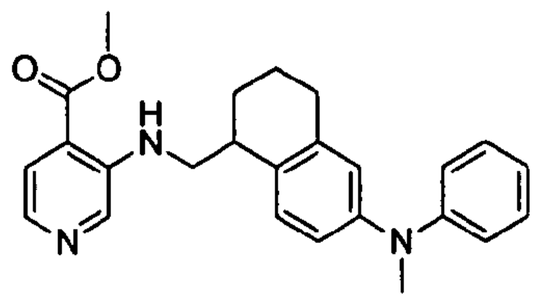
向此中間體(1.52 g, 5.4 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中鼓泡乾燥HCl氣體2 min，同時冷卻反應物以便不使溫度超過30℃。隨後將混合物於rt下攪拌1小時。在減壓下蒸發甲醇，以產生1.4 g (98%)呈HCl鹽形式之標題化合物。$C_{18}H_{20}N_2$之[M+H]計算值265；實驗值265。

製劑1d： 5-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



於rt下在N_2下向製劑1c (1.4 g, 5.3 mmol)於MeOH (30 mL)及濃HCl (三滴)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將懸浮液於rt下在50 psi氫下攪拌16小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，用飽和Na_2CO_3調節至pH=8~9，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生830 mg (59%)黃色油狀標題化合物。$C_{18}H_{22}N_2$之[M+H]計算值267；實驗值267。

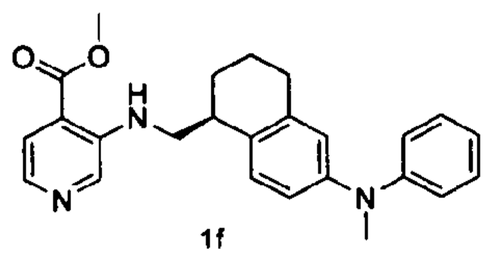
製劑1e： 3-[({6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



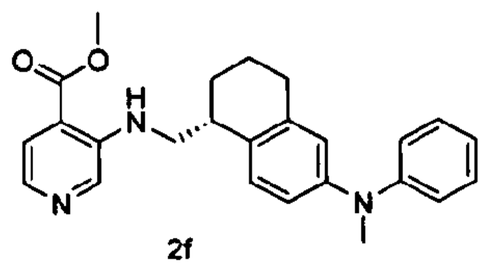
向製劑1d (500 mg, 1.88 mmol)於DMA (12 mL)中之溶液中添加3-氟異菸酸甲基酯(300 mg, 1.93 mmol)。將反應混合物於170℃下在微波中攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。藉由矽膠層析(20-80% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生200 mg (26%)黃色油狀標題化合物。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值402。

製劑1f： 3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯，及

製劑2f： 3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



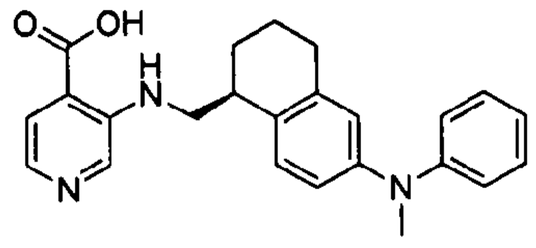
1f



2f

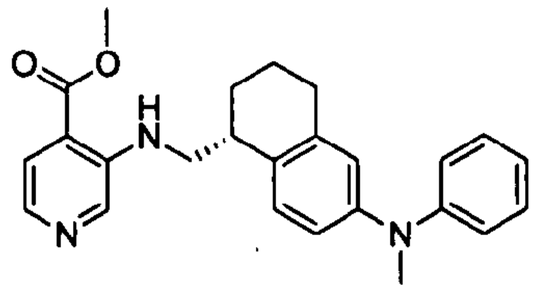
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA, 250 mm * 4.6 mm 5um；移動相：Hex:EtOH = 85:15；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑1e (200 mg)，以產生95 mg (47%)製劑1f (6.54 min)及92 mg (46%)製劑2f (7.91 min)，其各自呈黃色油形式。

實例1：3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



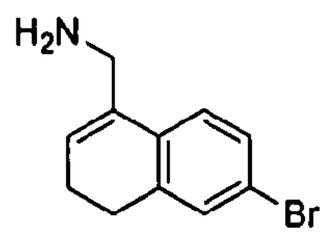
於rt下向製劑1f (95 mg, 0.24 mmol)於THF (6 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (31 mg, 0.72 mmol)，並將反應混合物攪拌過夜。濃縮反應混合物以去除THF，將殘餘物用水稀釋並用1.0 N HCl水溶液酸化至pH=3~4。藉由過濾收集沈澱並用EtOAc/醚洗滌。在真空下乾燥固體，以產生52 mg (56%)黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.65-2.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.04-3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.78-6.92 (5H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

實例2：3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



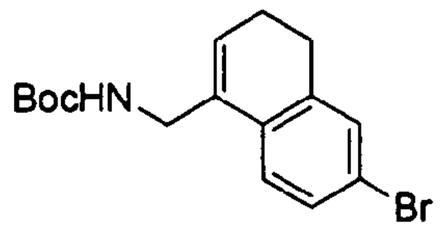
標題化合物係以53%產率自製劑2f根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.65-2.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.04-3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.78-6.92 (5H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值388。

製劑3a：(6-溴-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



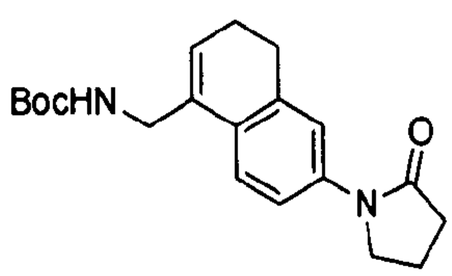
於rt下向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(5.00 g, 22.0 mmol)及ZnI_2 (300 mg)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加TMSCN (4.36 g, 44.0 mmol)。將混合物於60℃下加熱過夜。將反應混合物冷卻至rt，並緩慢添加LAH溶液(20.0 mL，2.4 M，於THF中，44.0 mmol)。將反應物於40℃下攪拌2小時。將反應物冷卻至0℃，於0℃下利用添加EtOAc (10 mL)、及隨後水(5 mL)及10% NaOH水溶液(5 mL)驟冷。將混合物經由矽藻土過濾並濃縮，以產生4.5 g (79%)褐色油狀粗製1-(胺基甲基)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-醇中間體。向此中間體(4.5 g, 17.4 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加4N HCl/二噁烷(20 mL)溶液，並將混合物於回流下攪拌10 min。將混合物冷卻至室溫並濃縮，以產生3.6 g (75%)黃褐色固體狀標題化合物。$C_{11}H_{12}BrN$之[M+H]計算值237, 239；實驗值237, 239。

製劑3b： N-[(6-溴-3,4-二氫萘-1-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯



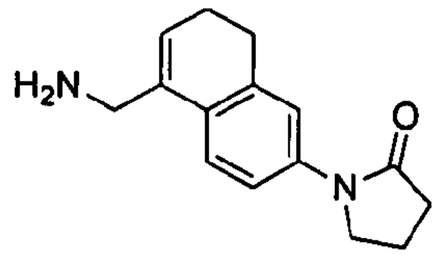
向製劑3a (1.05 g, 3.84 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (1.6 mL, 11.5 mmol)、Boc_2O (2.1 g, 9.6 mmol)及DMAP (94 mg, 0.77 mmol)。將混合物於rt下攪拌1小時。將反應物濃縮，並藉由矽膠層析(20-60% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生900 mg (69%)白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (9H, s), 2.24-2.29 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 4.12 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.56 (1H, br s), 6.03 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26-7.32 (2H, m)。

製劑3c： N-{[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-3,4-二氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



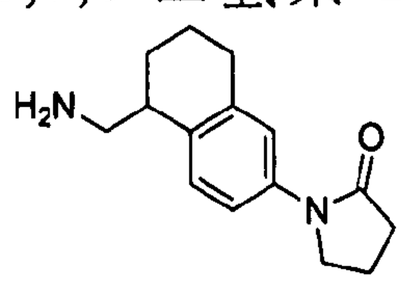
向製劑3b (900 mg, 2.67 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加2-吡咯啶酮(680 mg, 8.0 mmol)、Cs_2CO_3 (1.3 g, 4.0 mmol)、BINAP (283 mg, 0.45 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (60 mg, 0.27 mmol)。在100℃下在氮下將混合物攪拌4小時。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(30-80% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生470 mg (51%)白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.38 (9H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.68 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.81 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.92 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.86 (1H, s), 7.02 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s)。

製劑3d： 1-[5-(胺基甲基)-7,8-二氫萘-2-基]吡咯啶-2-酮，鹽酸鹽



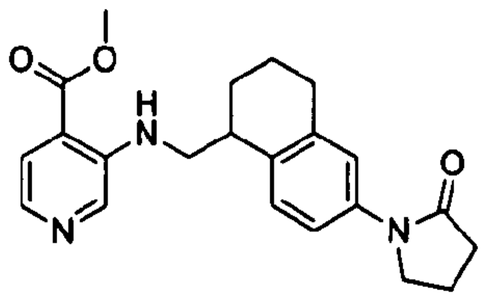
將製劑3c (470 mg, 1.37 mmol)於4 N HCl/二噁烷(10 mL)中之溶液於rt下攪拌過夜。將混合物濃縮至330 mg (99%)黃褐色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 2.19-2.23 (2H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.96 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, s), 6.26 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz)。$C_{15}H_{18}N_2O$之[M+H]計算值243；實驗值243。

製劑3e：1-[5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]吡咯啶-2-酮



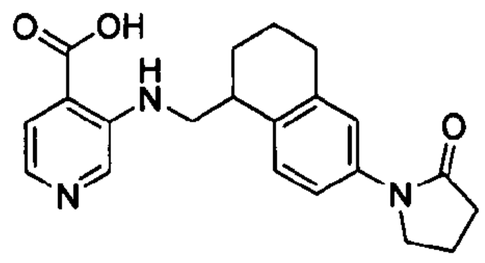
於rt下在N_2下向製劑3d (330 mg, 1.36 mmol)於MeOH (10 mL)及濃HCl (一滴)中之溶液中添加10% Pd/C (50 mg)。將懸浮液在50 psi氫下攪拌過夜。將反應混合物經由矽藻土過濾，用飽和Na_2CO_3調節至pH=8~9，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生240 mg (72%)白色固體狀標題化合物。$C_{15}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值245；實驗值245。

製劑3f： 3-({[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



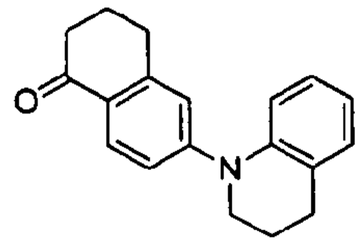
標題化合物係以15%產率自製劑3e根據製劑1e之一般程序製備。$C_{22}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值380；實驗值380。

實例3： 3-({[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



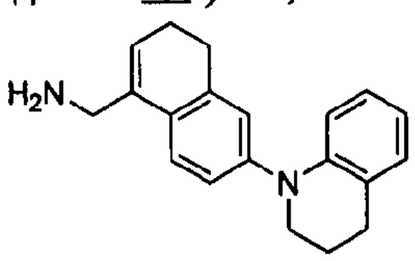
標題化合物係以92%產率自製劑3f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.69 (1H, m), 1.78-1.84 (3H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.70-2.73 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{21}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值366；實驗值366。

製劑4a：6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



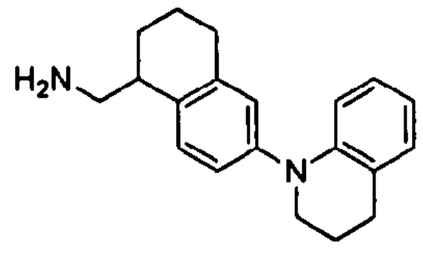
向4-甲苯-1-磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(1.0 g, 3.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(0.55 g, 4.1 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (92 mg, 0.41 mmol)、BINAP (383 mg, 0.61 mmol)及Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.1 mmol)。將混合物在氮下加熱至回流過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以產生0.72 g (76%)褐色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90(dt, J = 7.6 Hz, 1.2Hz, 1H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H)。$C_{19}H_{19}NO$之[M+H]計算值278；實驗值278。

製劑4b：[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



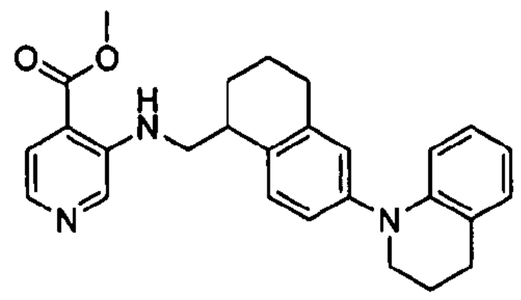
標題化合物係以65%產率自製劑4a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{20}H_{22}N_2$之[M+H]計算值291；實驗值291。

製劑4c：[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



標題化合物係以96%產率自製劑4b根據製劑3e之一般程序製備，只是於50℃下加熱反應物。$C_{20}H_{24}N_2$之[M+H]計算值293；實驗值293。

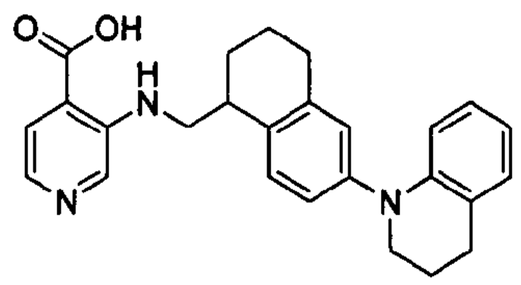
製劑4d： 3-({[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑4c (0.49 g, 1.7 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加3-溴異菸酸甲基酯(0.36 g, 1.7 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (31 mg, 0.033 mmol)、Xantphos (58 mg, 0.1 mmol)及Cs_2CO_3 (0.76 g, 2.3 mmol)。將混合物在氮下加熱至回流過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(10-30% EtOAc/Hex)純化殘餘物，以產生0.35 g (49%)淺黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.0 Hz 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.97-1.75 (m, 4H)。$C_{27}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值428；實驗值428。

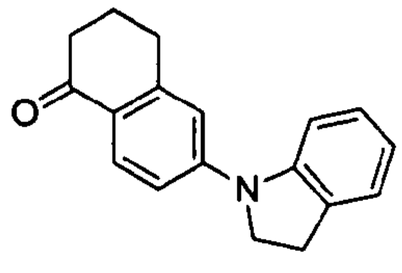
實例4：3-({[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺

基)吡啶-4-甲酸



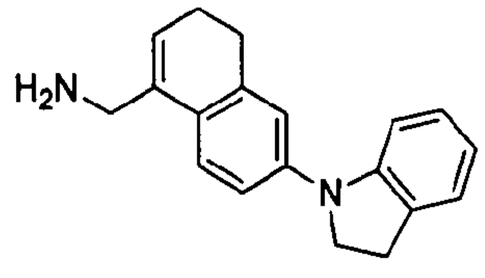
標題化合物係以21%產率自製劑4d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 7.6 Hz, 8.0Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.6Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 6H)。$C_{26}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值414；實驗值414。

製劑5a： 6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



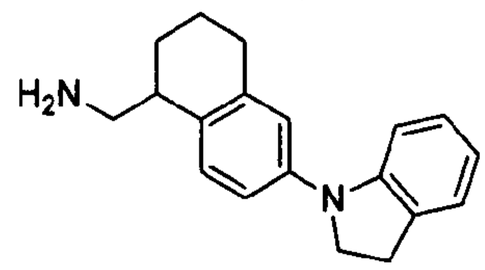
標題化合物係以93%產率使用吲哚啉根據製劑4a之一般程序製備。$C_{18}H_{17}NO$之[M+H]計算值264；實驗值264。

製劑5b： [6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以77%產率自製劑5a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{19}H_{20}N_2$之[M+H]計算值277；實驗值277。

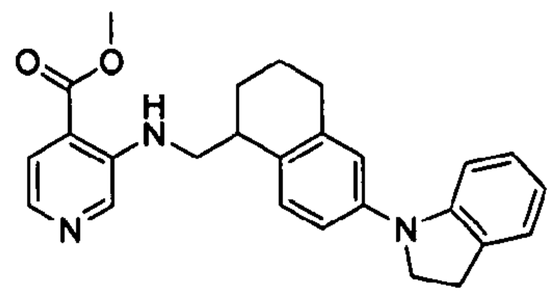
製劑5c： [6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



標題化合物係以97%產率自製劑5b根據製劑3e之一般程序製備，只是於50℃下加熱反應物。$C_{19}H_{22}N_2$之[M+H]計算值279；實驗值

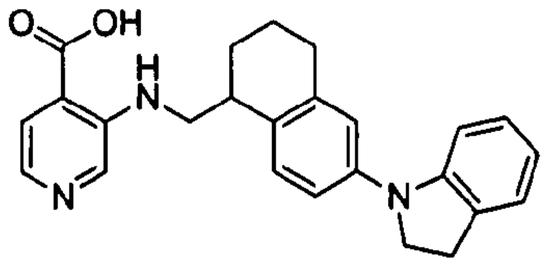
279。

製劑5d： 3-({[6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



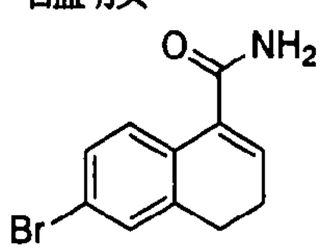
標題化合物係以24%產率自製劑5c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{26}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值414；實驗值414。

實例5： 3-({[6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以78%產率自製劑5d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-2.88 (4H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.03-3.10 (3H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.88 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.67-6.71 (1H, m), 6.93-6.94 (1H, m), 7.02-7.04 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值400；實驗值400。

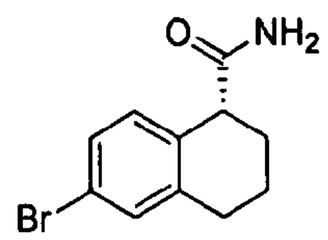
製劑6a： 6-溴-3,4-二氫萘-1-甲醯胺



向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(5.46 g, 24.3 mmol)及ZnI_2 (50 mg)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加TMSCN (4.82 mL, 48.6 mmol)，並將溶液於60℃下攪拌過夜。將反應物冷卻至rt，並添加H_2SO_4 (5.6 mL)。隨後向反應物中添加AcOH (34 mL)、H_2SO_4 (25 mL)及H_2O (4 mL)，並

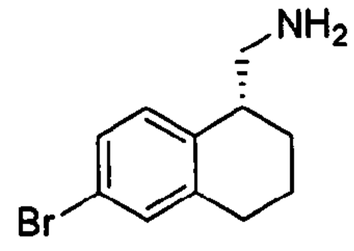
將其加熱至105℃並保持3小時。將混合物冷卻並傾倒至冰水(250 mL)上。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，並在真空下乾燥，以產生4.88 g (80%)灰白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.25-2.33 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, br s), 7.35-7.40 (3H, m), 7.65 (1H, br s)。$C_{11}H_{10}BrNO$之[M+H]計算值252, 254；實驗值252, 254。

製劑6b：(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-甲醯胺



向製劑6a (4.88 g, 19.4 mmol)於MeOH (75 mL)及THF (75 mL)中之溶液中添加$Ru(OAc)_2$[s-binap] (82 mg, 0.097 mmol)。將混合物於40℃下在120 psi氫下加熱過夜。濃縮溶液，以產生粗製標題化合物(ee > 80%)。自ACN重結晶，從而產生3.8 g (77%)白色固體狀標題化合物(ee > 96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55-1.62 (1H, m), 1.85-1.94 (3H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.98 (1H, br s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, br s)。$C_{11}H_{12}BrNO$之[M+H]計算值254, 256；實驗值254, 256。分析管柱：Chiralcel: AS-H，移動相：Hex: EtOH=60: 40。

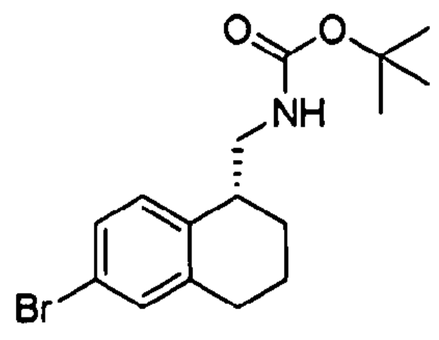
製劑6c：[(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



於rt下向製劑6b (2.5 g, 9.84 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加BH_3·THF (39.4 mL，1.0 M，於THF中，39.4 mmol)，並將溶液於55℃下加熱過夜。將溶液冷卻並用10% H_2SO_4 (8 mL)驟冷並攪拌6小時。用NH_4OH水溶液使溶液呈鹼性並用EtOAc萃取(3x)。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生2.36 g (100%)褐色油狀粗製標題化合物。

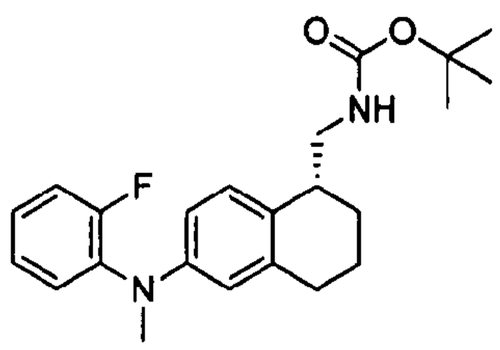
$C_{11}H_{14}BrN$之[M+H]計算值240, 242；實驗值240, 242。

製劑6d： N-{[(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



向製劑6c (2.36 g, 9.83 mmol)及DIEA (2.23 mL, 12.8 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加$(Boc)_2O$ (2.58 g, 11.8 mmol)，並將反應物於rt下攪拌2小時。將溶液用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮。藉由矽膠層析(10-60% EtOAc/Hex)進行純化，從而產生3.02 g (90%)白色固體狀標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (9H, s), 1.72-1.85 (4H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 4.61 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.22-7.27 (2H, m)。$C_{16}H_{22}BrNO_2$之[M+H]計算值340, 342；實驗值340, 342。

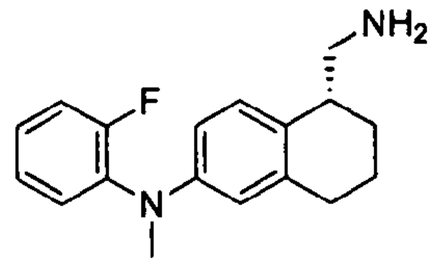
製劑6e： N-{[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



於rt下在N_2下向製劑6d (150 mg, 0.442 mmol)、2-氟-N-甲基苯胺(83 mg, 0.66 mmol)、BINAP (14 mg, 0.022 mmol)及Cs_2CO_3 (216 mg, 0.664 mmol)於甲苯(10 mL)中之懸浮液中添加$Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.01 mmol)。將反應物在105℃下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 8:1)進行純化，從而產生105 mg (62%)褐色油狀標題化合物。$C_{23}H_{29}FN_2O_2$之[M+H]計算值385；實驗值385。

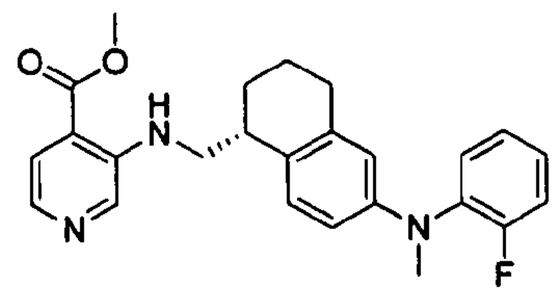
製劑6f： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-

胺



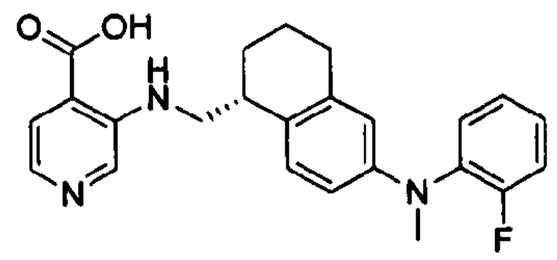
向製劑6e (105 mg, 0.273 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (5 mL, 1.0 M)，並將反應物於rt下攪拌30 min。將溶液濃縮，重新溶解於EtOAc中，並用飽和Na_2CO_3洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生79 mg (100%)黃色油狀標題化合物。$C_{18}H_{21}FN_2$之[M+H]計算值285；實驗值285。

製劑6g： 3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以60%產率自製劑6f根據製劑4d之一般程序製備。$C_{25}H_{26}FN_3O_2$之[M+H]計算值420；實驗值420。

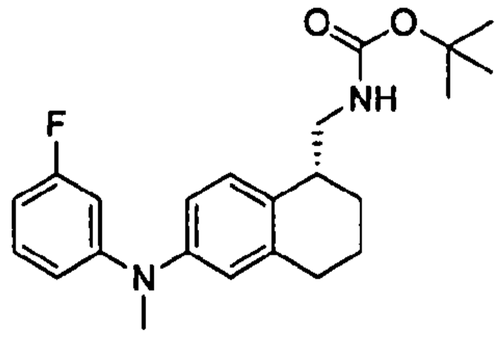
實例6： 3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以79%產率自製劑6g根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.83 (4H, m), 2.61-2.63 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 6.44-6.48 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{24}H_{24}FN_3O_2$之[M+H]計算值406；實驗值406。

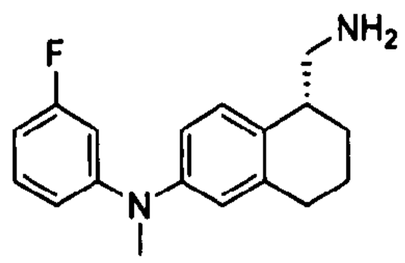
製劑7a： N-{[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲

基}胺基甲酸第三丁基酯



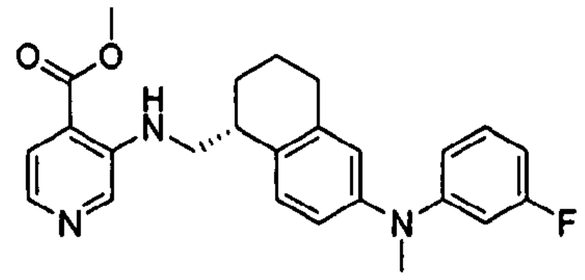
標題化合物係以56%產率自製劑6d及3-氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{23}H_{29}FN_2O_2$之[M+H]計算值385；實驗值385。

製劑7b：(5R)-5-(胺基甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



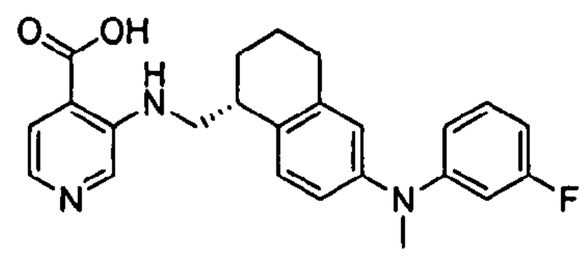
標題化合物係以定量產率自製劑7a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{18}H_{21}FN_2$之[M+H]計算值285；實驗值285。

製劑7c： 3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以66%產率自製劑7b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{25}H_{26}FN_3O_2$之[M+H]計算值420；實驗值420。

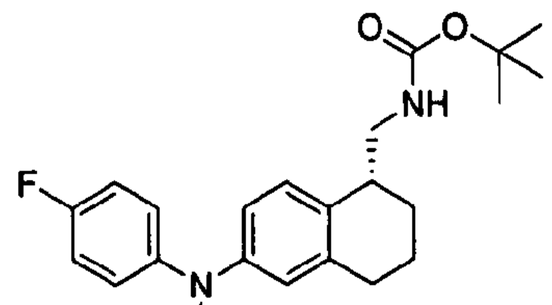
實例7：3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以76%產率自製劑7c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.44-3.50 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 6.51-6.58 (3H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, d, *J*

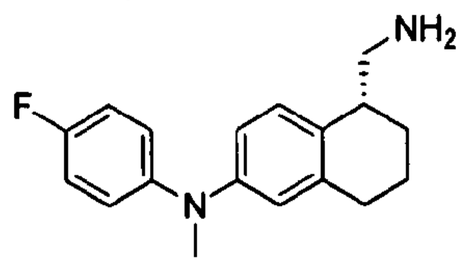
= 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{24}H_{24}FN_3O_2$之[M+H]計算值406；實驗值406。

製劑8a： N-{[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



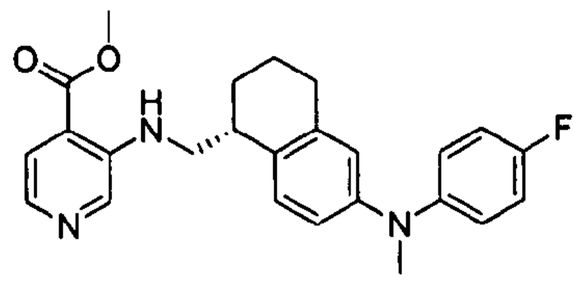
標題化合物係以76%產率自製劑6d及4-氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{23}H_{29}FN_2O_2$之[M+H]計算值385；實驗值385。

製劑8b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



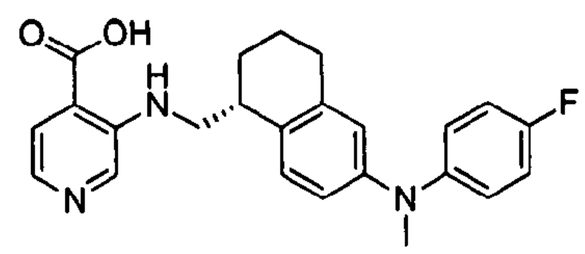
標題化合物係以定量產率自製劑8a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{18}H_{21}FN_2$之[M+H]計算值285；實驗值285。

製劑8c： 3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以42%產率自製劑8b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{25}H_{26}FN_3O_2$之[M+H]計算值420；實驗值420。

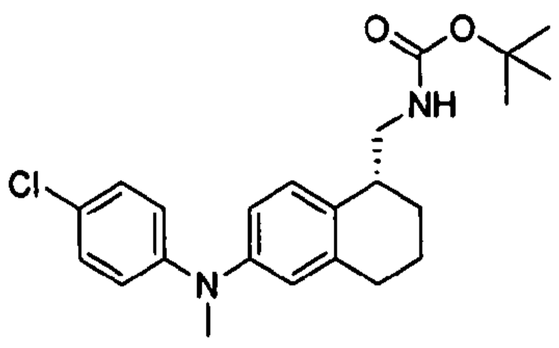
實例8： 3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以78%產率自製劑8c根據實例1之一般程序製備。

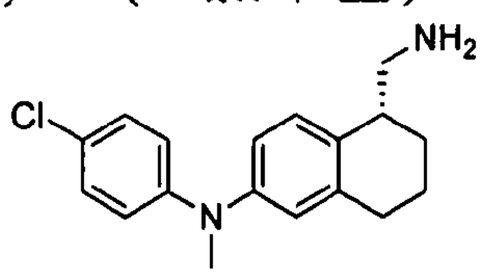
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (1H, m), 1.75-1.85 (3H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.39-3.45 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.68-6.73 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, s), 13.36 (1H, br s)。$C_{24}H_{24}FN_3O_2$之[M+H]計算值406；實驗值406。

製劑9a： N-{[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



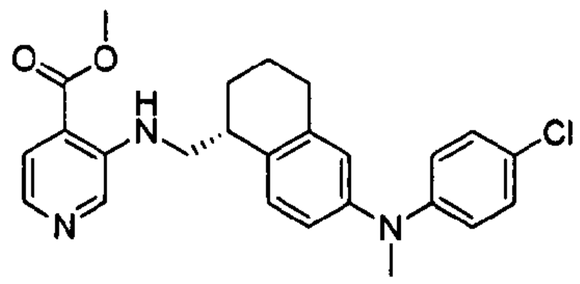
向製劑6d (200 mg, 0.59 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加4-氯-N-甲基苯胺(100 mg, 0.7 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol)、Xantphos (51 mg, 0.15 mmol)及NaOtBu (68 mg, 0.7 mmol)。將混合物於96℃下在微波中加熱1小時。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(0-10% MeOH/DCM)純化殘餘物，以產生168 mg (76%)淺黃色固體狀標題化合物。$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$之[M+H]計算值401；實驗值401。

製劑9b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(4-氯苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



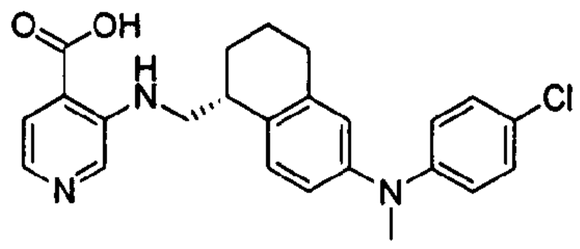
將製劑9a (168 mg, 0.42 mmol)在50% TFA/DCM中攪拌1小時。將溶液濃縮，並將殘餘物溶解於EtOAc中並用飽和 $NaHCO_3$洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生126 mg (定量)澄清油狀物。$C_{18}H_{21}ClN_2$之[M+H]計算值301；實驗值301。

製劑9c： 3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



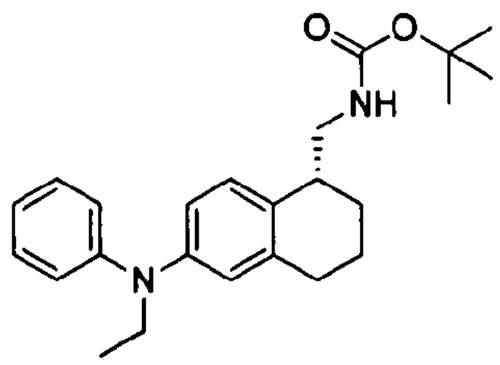
標題化合物係以12%產率自製劑9b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{25}H_{26}ClN_3O_2$之[M+H]計算值436；實驗值436。

實例9：3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



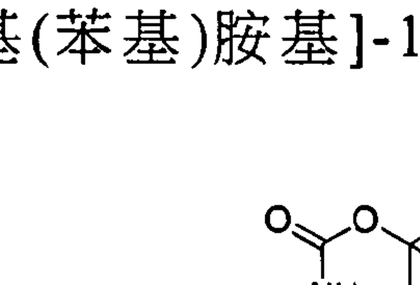
標題化合物係以76%產率自製劑9c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.73-1.79 (1H, m), 1.90-1.97 (3H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.12-3.15 (1H, s), 3.23 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.81-6.85 (4H, m), 7.15 (2H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76-7.82 (2H, m), 8.21 (1H, s)。$C_{24}H_{24}ClN_3O_2$之[M+H]計算值422；實驗值422。

製劑10a： N-{[(1R)-6-[乙基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以59%產率自製劑6d及N-乙基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{24}H_{32}N_2O_2$之[M+H]計算值381；實驗值381。

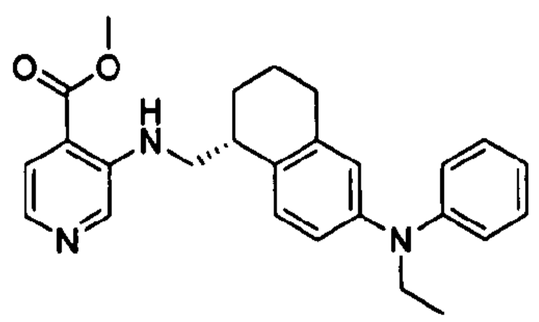
製劑10b：(5R)-5-(胺基甲基)-N-乙基-N-苯基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



標題化合物係以定量產率自製劑10a根據製劑9b之一般程序製

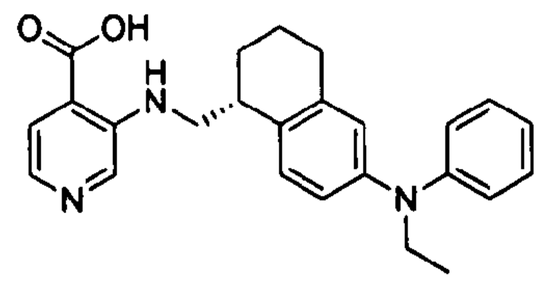
備。$C_{19}H_{24}N_2$之[M+H]計算值281；實驗值281。

製劑10c： 3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



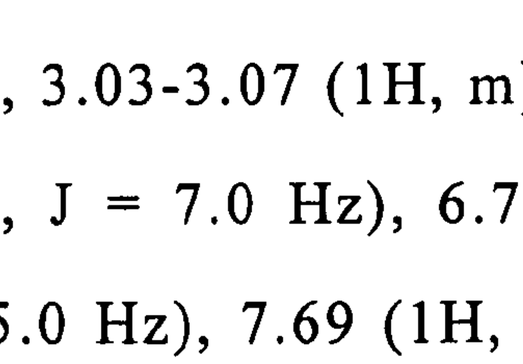
標題化合物係以82%產率自製劑10b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值416；實驗值416。

實例10： 3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



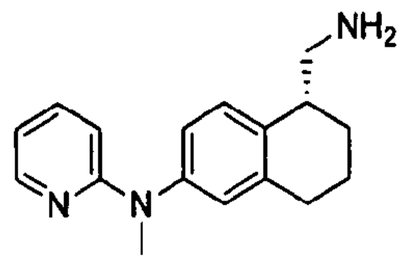
標題化合物係以90%產率自製劑10c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.63-1.83 (4H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.70 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.75-6.89 (5H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, s), 13.47 (1H, br s)。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值402。

製劑11a： N-{[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



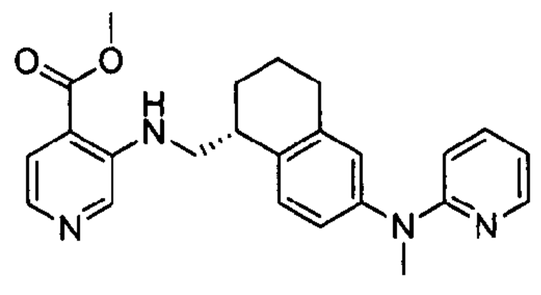
標題化合物係以41%產率自製劑6d及N-甲基-2-吡啶胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值368；實驗值368。

製劑11b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基吡啶-2-胺



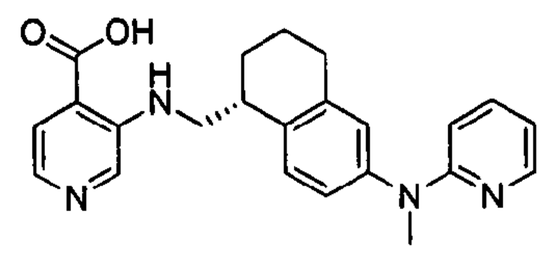
標題化合物係以99%產率自製劑11a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{21}N_3$之[M+H]計算值268；實驗值268。

製劑11c： 3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



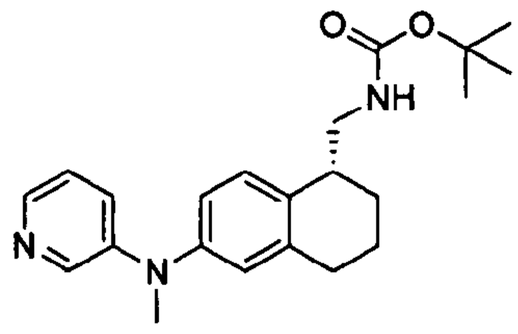
標題化合物係以42%產率自製劑11b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值403。

實例11：3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



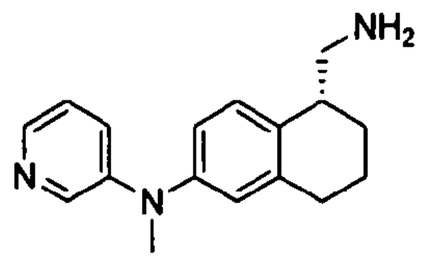
標題化合物係以32%產率自製劑11c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.71 (1H, m), 1.80-1.88 (3H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.61-6.64 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.19 (1H, br s)。$C_{23}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值389；實驗值389。

製劑12a： N-{[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



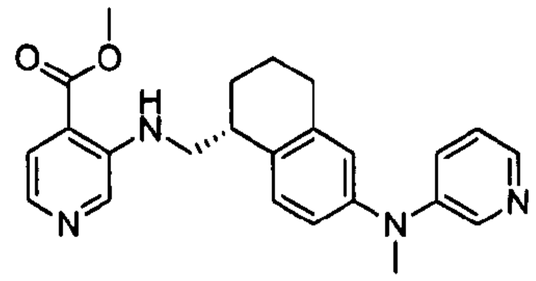
標題化合物係以77%產率自製劑6d及N-甲基-3-吡啶胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{22}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值368；實驗值368。

製劑12b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基吡啶-3-胺



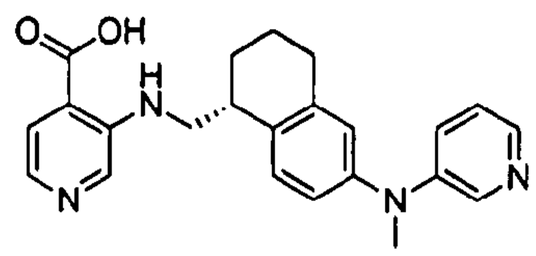
標題化合物係以88%產率自製劑12a根據製劑9b之一般程序製備。$C_{17}H_{21}N_3$之[M+H]計算值268；實驗值268。

製劑12c： 3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以27%產率自製劑12b根據製劑4d之一般程序製備。$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值403。

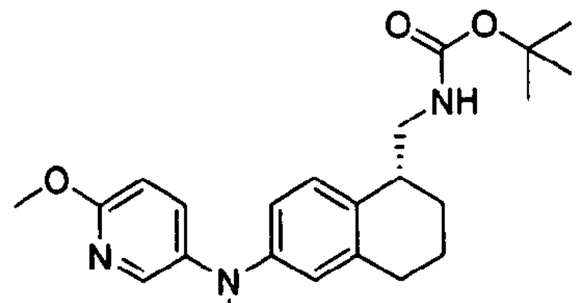
實例12：3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以62%產率自製劑12c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.75-1.79 (1H, m), 1.93-1.99 (3H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 7.92 (1H, br

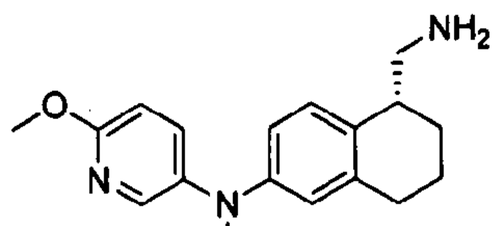
s), 8.04 (1H, br s), 8.15 (1H, s)。$C_{23}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值389；實驗值389。

製劑13a： N-{[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



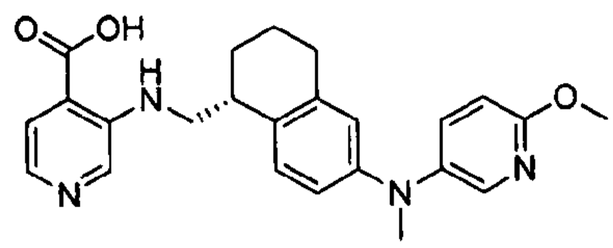
標題化合物係以64%產率自製劑6d及6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值398；實驗值398。

製劑13b： N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-6-甲氧基-N-甲基吡啶-3-胺



標題化合物係以98%產率自製劑13a根據製劑9b之一般程序製備。$C_{18}H_{23}N_3O$之[M+H]計算值298；實驗值298。

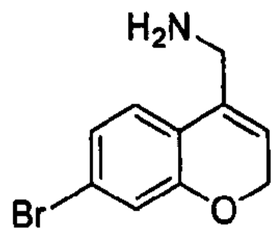
實例13： 3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



將3-氟異菸鹼酸(52 mg, 0.36 mmol)、製劑13b (108 mg, 0.36 mmol)及DIEA (64 mL, 0.36 mmol)在DMA (2 mL)中合併，並將溶液於168℃下在微波中加熱1小時。將溶液濃縮並藉由prep-HPLC (35-85% ACN/水，具有0.1%甲酸)純化，以產生58 mg (39%)淺黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.80 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.83 (3H,

s), 6.54-6.60 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.34 (1H, s), 13.29 (1H, br s)。$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值419；實驗值419。

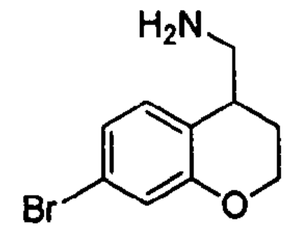
製劑14a：(7-溴-2H-吃烯-4-基)甲胺，鹽酸鹽



向7-溴吃烷-4-酮(5.00 g, 22.0 mmol)及ZnI_2 (30 mg)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加TMSCN (4.36 g, 44.0 mmol)，並將混合物於60℃下加熱過夜。將反應混合物冷卻至rt，並緩慢添加LAH溶液(20.0 mL，2.4 M，於THF中，44.0 mmol)。將混合物於40℃下攪拌2小時。於0℃下將反應物利用添加EtOAc (10 mL)、之後水(5 mL)及10% NaOH水溶液(5 mL)來驟冷。將反應混合物用EtOAc稀釋，乾燥($MgSO_4$)，經由矽藻土過濾並濃縮，以產生4.5 g (79%)黃色油狀粗製4-(胺基甲基)-7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-醇中間體。

向此中間體(4.50 g, 17.4 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加4N HCl/二噁烷(20 mL)溶液，並將混合物於回流下攪拌10 min。將混合物冷卻至rt並濃縮。自冷EtOAc沈澱殘餘物並收集，以產生3.6 g (75%)黃色固體狀標題化合物。$C_{10}H_{10}BrNO$之[M+H]計算值240, 242；實驗值240, 242。

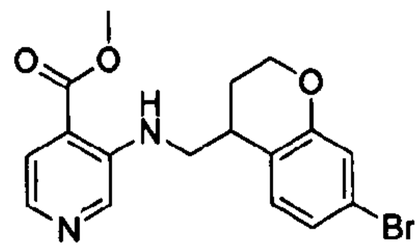
製劑14b：(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



於rt下向製劑14a (2.0 g, 7.2 mmol)於MeOH (20 mL)及AcOH (2 mL)中之溶液中添加拉尼Ni (Raney Ni) (200 mg)。將懸浮液在50 psi氫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，並用飽和Na_2CO_3將pH調節至7~8。

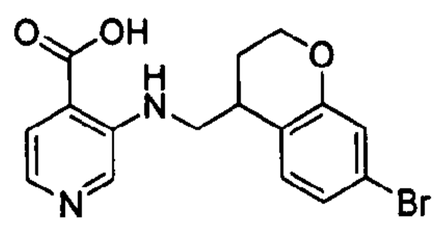
將溶液乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.32 g (75%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{12}BrNO$之[M+H]計算值242, 244；實驗值，242, 244。

製劑14c： 3-{[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



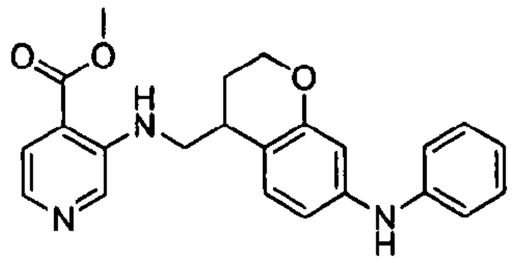
標題化合物係以44%產率自製劑9b根據製劑1e之一般程序製備。$C_{17}H_{17}BrN_2O_3$之[M+H]計算值377, 379；實驗值，377, 379。

實例14： 3-{[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸



標題化合物係以59%產率自製劑14c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-2.01 (2H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{16}H_{15}BrN_2O_3$之[M+H]計算值363, 365；實驗值，363, 365。

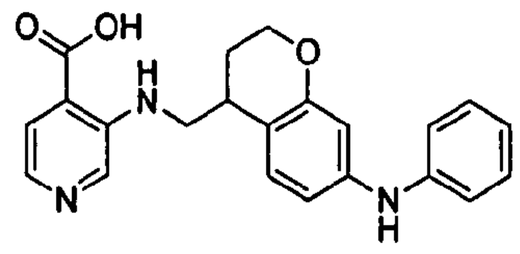
製劑15a： 3-({[7-(苯基胺基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



將製劑14c (100 mg, 0.26 mmol)、苯胺(25.0 mg, 0.26 mmol)、Cs_2CO_3 (130 mg, 0.40 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (2.0 mg, 0.007 mmol)及BINAP (9.0 mg, 0.013 mmol)於甲苯(10 mL)中之懸浮液於100℃下在N_2下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA = 1:1)進行純化，從

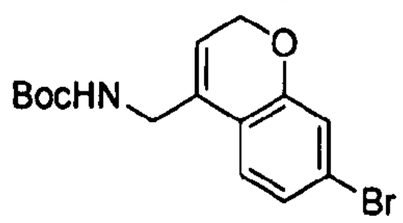
而產生54 mg (52%)褐色油狀標題化合物。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值390。

實例15： 3-({[7-(苯基胺基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



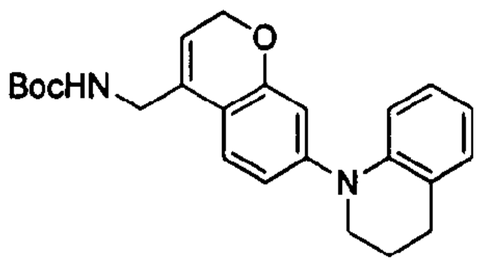
標題化合物係以71%產率自製劑15a根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.88 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 3.04-3.05 (1H, m), 3.3.43-3.48 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.48-6.61 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.11-7.23 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.38 (1H, s)。$C_{22}H_{21}N_3O_3$之[M+H]計算值376；實驗值376。

製劑16a： [(7-溴-2H-吃烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯



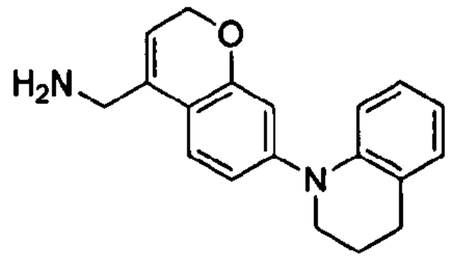
向製劑14a (3.6 g, 13 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加TEA (5.5 mL, 39 mmol)及$(Boc)_2O$ (3.40 g, 15.6 mmol)。將混合物於rt下攪拌2 h。濃縮反應物並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 4:1)純化殘餘物，以產生3.19 g (72%)黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97-7.03 (m, 3H), 5.72-5.75 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。$C_{15}H_{18}BrNO_3$之[M+H]計算值340, 342；實驗值340, 342。

製劑16b： N-{[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-2H-吃烯-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



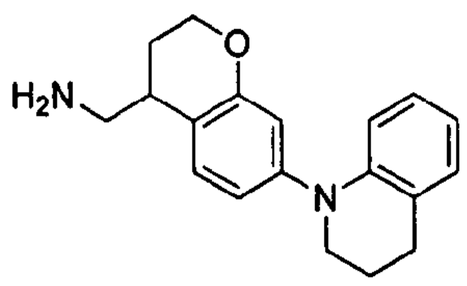
向製劑16a (500 mg, 1.47 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加1,2,3,4-四氫喹啉(215 mg, 1.62 mmol)、Cs_2CO_3 (719 g, 2.21 mmol)、BINAP (220 mg, 0.35 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0.18 mmol)。使混合物在氮下回流過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(PE: EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生360 mg (62%)黃色油狀標題化合物。$C_{24}H_{28}N_2O_3$之[M+H]計算值393；實驗值393。

製劑16c：[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



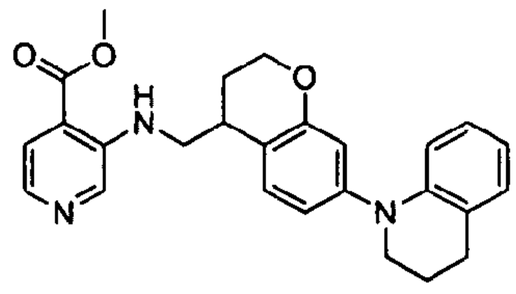
將製劑16b (360 mg, 0.918 mmol)於4N HCl/EtOAc (20 mL)中之溶液於rt下攪拌過夜。濃縮混合物，以產生黃色固體狀粗製標題化合物。$C_{19}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值293；實驗值293。

製劑16d：[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



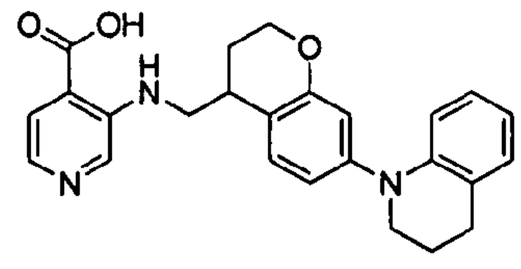
在N_2下向製劑16c (300 mg, 0.913 mmol)於MeOH (20 mL)及濃HCl (一滴)中之溶液中添加10% Pd/C (30 mg)。將懸浮液於rt下在50 psi氫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，用飽和K_2CO_3調節至pH=7~8，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生240 mg (90%)黃色油狀標題化合物。$C_{19}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值295；實驗值295。

製劑16e： 3-({[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



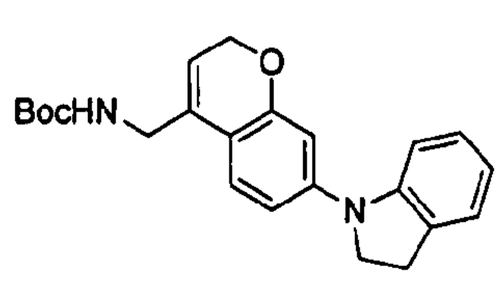
向製劑16d (240 mg, 0.816 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加3-溴異菸酸甲基酯(176 mg, 0.816 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0.016 mmol)、Xantphos (29 mg, 0.049 mmol)及Cs_2CO_3 (373 mg, 1.14 mmol)。將混合物在氮下加熱至回流過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(PE: EtOAc = 2:1)純化殘餘物，以產生90 mg (26%)黃色油狀標題化合物。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值430。

實例16：3-({[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



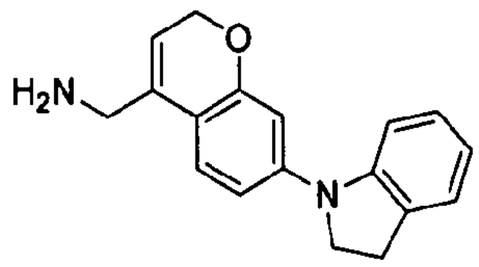
標題化合物係以86%產率自製劑16f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.08-3.12 (1H, m), 3.51-3.68 (3H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.65 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.70-6.73 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值416。

製劑17a： N-{[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2H-吡烯-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



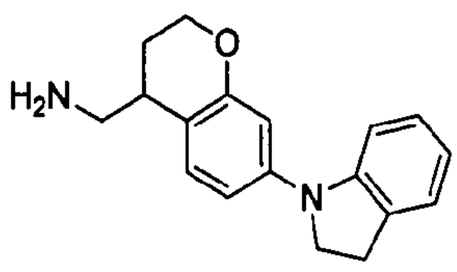
標題化合物係以59%產率自製劑16a及吲哚啉根據製劑16c之一般程序製備。$C_{23}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值379；實驗值379。

製劑17b：[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



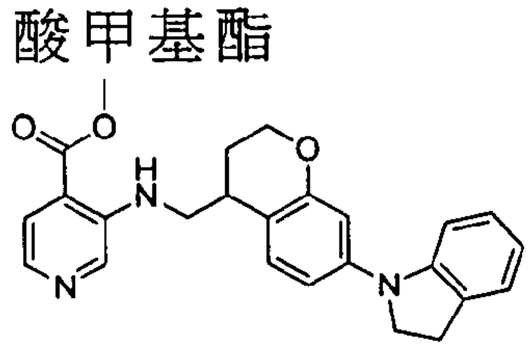
標題化合物係以84%產率自製劑17a根據製劑16c之一般程序製備。$C_{18}H_{18}N_2O$之[M+H]計算值279；實驗值279。

製劑17c：[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



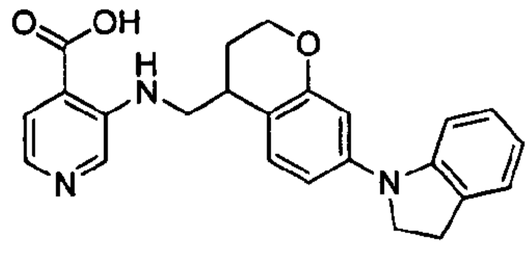
標題化合物係以86%產率自製劑17b根據製劑16d之一般程序製備。$C_{18}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值281；實驗值281。

製劑17d： 3-({[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



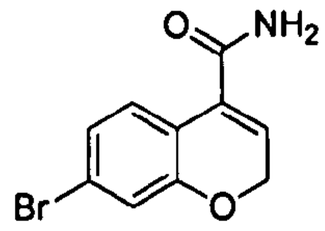
向製劑17c (350 mg, 1.25 mmol)於DMA (6 mL)中之溶液中添加3-氟異菸酸甲基酯(195 mg, 1.25 mmol)，並將反應混合物於170℃下在微波中攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)進行純化，從而產生79 mg (15%)黃色膠狀標題化合物。$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值416。

實例17：3-({[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



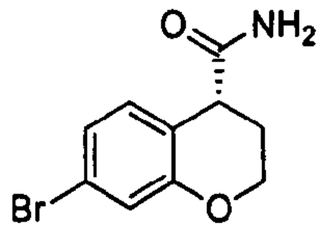
標題化合物係以43%產率自製劑17d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-1.90 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 3.03-3.09 (3H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.86 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.13-4.21 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{24}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值402；實驗值402。

製劑18a：7-溴-2H-吡烯-4-甲醯胺



向7-溴吡烷-4-酮(2.0 g, 8.8 mmol)及$AlCl_3$ (118 mg, 0.9 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加TMSCN (1.3 mL, 9.7 mmol)。將溶液於40℃下攪拌1.5小時。將反應物冷卻至rt，並添加H_2SO_4 (1.0 mL)，之後添加AcOH (13 mL)及更多H_2SO_4 (4.3 mL)。將反應物加熱至130℃並攪拌6小時。將反應物冷卻，傾倒至H_2O (100 mL)上並過濾。將濾餅溶解於THF (50 mL)中並過濾。將合併之有機溶液濃縮，以產生1.0 g (45%)灰白色固體狀粗製標題化合物。$C_{10}H_8BrNO_2$之[M+H]計算值254, 256；實驗值254, 256。

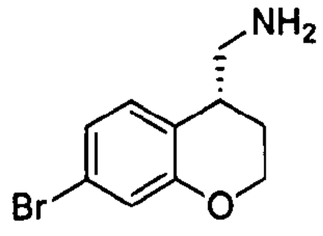
製劑18b：(4R)-7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-甲醯胺



向製劑18a (6.0 g, 23.6 mmol)於MeOH (70 mL)及THF (70 mL)中之溶液中添加$Ru(OAc)_2$[s-binap] (100 mg)。將混合物於80℃下在5.0 MPa H_2下加熱過夜。濃縮溶液以得到粗製標題化合物(ee > 90%)。將此物質自EtOAc重結晶，以產生3.5 g (58%, ee > 95%)白色固體。$C_{10}H_{10}BrNO_2$之[M+H]計算值256, 258；實驗值256, 258。分析管柱：

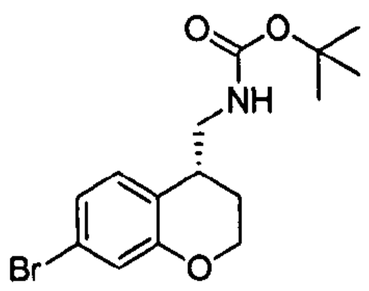
Chiralcel: AS-H，移動相：CO_2:MeOH = 70:30。

製劑18c：[(4R)-7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



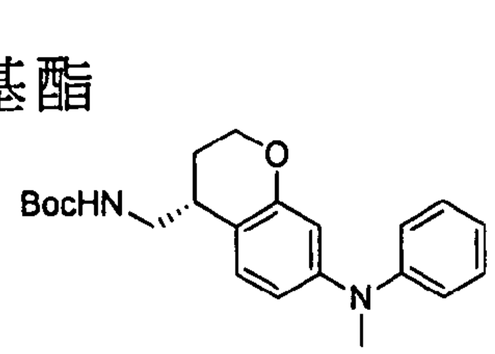
於rt下向製劑18b (500 mg, 2.0 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3·THF (9.8 mL, 1.0 M, 9.8 mmol)。將混合物於45℃下加熱3小時。將反應物用水(10 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9，且隨後用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生500 mg黃色油狀粗製標題化合物。$C_{10}H_{12}BrNO$之[M+H]計算值242, 244；實驗值242, 244。

製劑18d： N-{[(4R)-7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



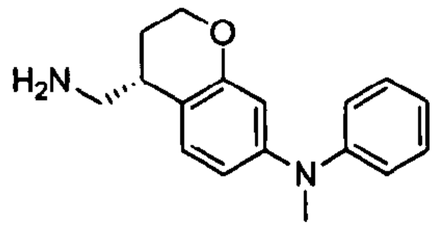
於0℃下向製劑18c (2.0 mmol)及TEA (0.8 mL, 5.9 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Boc_2O (510 mg, 2.3 mmol)，並將反應物於rt下攪拌過夜。濃縮溶液並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化，以產生270 mg (41%)黃色油狀標題化合物。$C_{15}H_{20}BrNO_3$之[M+H]計算值342, 344；實驗值342, 344。

製劑18e： N-{[(4R)-7-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



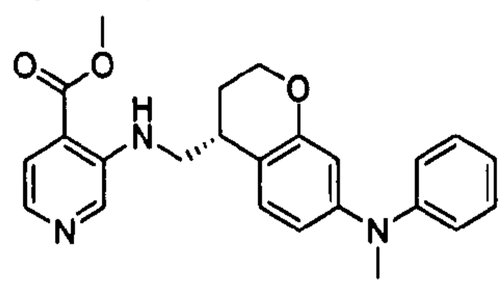
標題化合物係以57%產率自製劑18d及N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{28}N_2O_3$之[M+H]計算值369；實驗值369。

製劑18f：(4R)-4-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



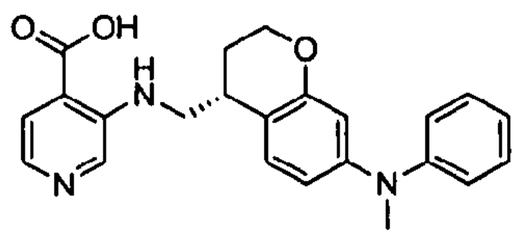
標題化合物係以定量產率自製劑18e根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值269；實驗值269。

製劑18g： 3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



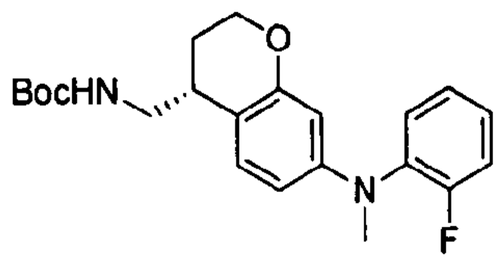
標題化合物係以68%產率自製劑18f根據製劑16f之一般程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值404。

實例18：3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



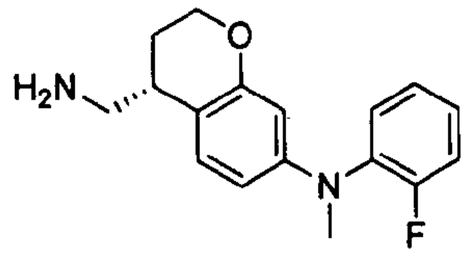
標題化合物係以32%產率自製劑18g根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-1.88 (1H, m), 1.96-1.97 (1H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.44-3.52 (1H, m), 3.64-3.66 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 6.36 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值390。

製劑19a： N-{[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



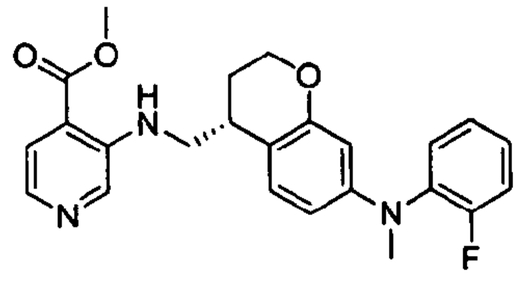
標題化合物係以65%產率自製劑18d及2-氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{27}FN_2O_3$之[M+H]計算值387；實驗值387。

製劑19b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



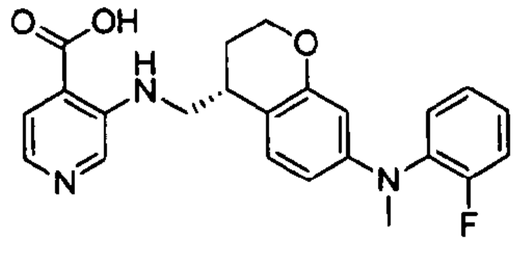
標題化合物係以定量產率自製劑19a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{19}FN_2O$之[M+H]計算值287；實驗值287。

製劑19c： 3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以50%產率自製劑19b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}FN_3O_3$之[M+H]計算值422；實驗值422。

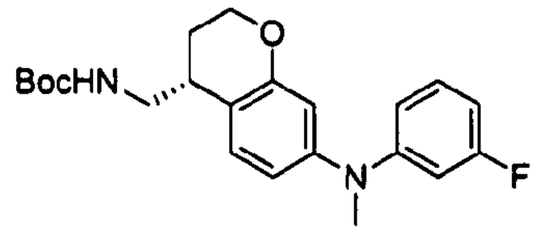
實例19：3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以88%產率自製劑19c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.81-1.85 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41-3.44 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.18 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.34 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82

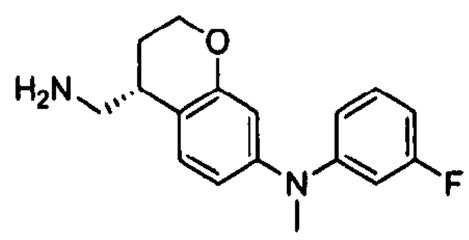
(1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{23}H_{22}FN_3O_3$之[M+H]計算值408；實驗值408。

製劑20a： N-{[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



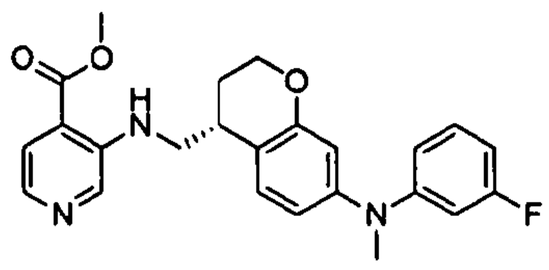
標題化合物係以83%產率自製劑18d及3-氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{27}FN_2O_3$之[M+H]計算值387；實驗值387。

製劑20b： (4R)-4-(胺基甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



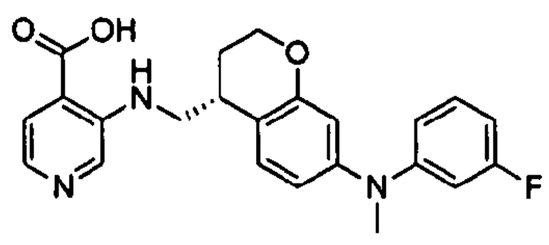
標題化合物係以定量產率自製劑20a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{19}FN_2O$之[M+H]計算值287；實驗值287。

製劑20c： 3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以12%產率自製劑20b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}FN_3O_3$之[M+H]計算值422；實驗值422。

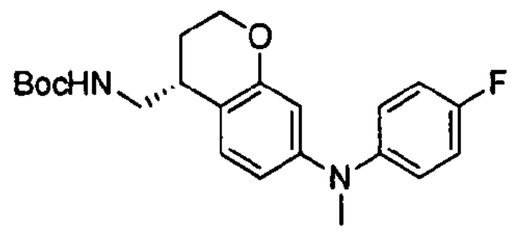
實例20： 3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以46%產率自製劑20c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ 8.30 (s, 1H), 7.74 (brs, 2H), 7.48 (d, J =

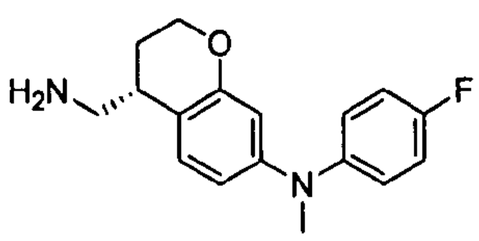
4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.59-6.45 (m, 4H), 6.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H)。$C_{23}H_{22}FN_3O_3$之[M+H]計算值408；實驗值408。

製劑21a： N-{[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



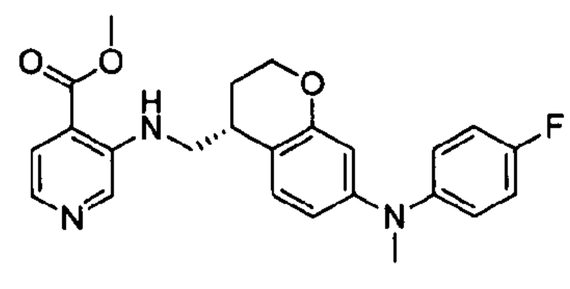
標題化合物係以55%產率自製劑18d及4-氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{27}FN_2O_3$之[M+H]計算值387；實驗值387。

製劑21b： (4R)-4-(胺基甲基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



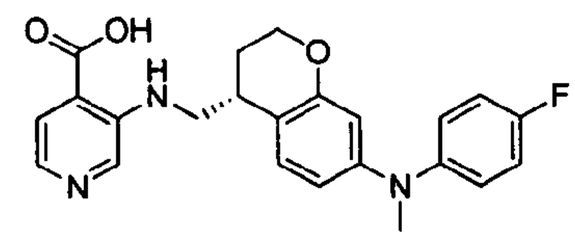
標題化合物係以定量產率自製劑21a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{19}FN_2O$之[M+H]計算值287；實驗值287。

製劑21c： 3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



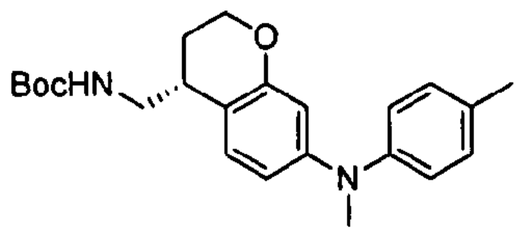
標題化合物係以83%產率自製劑21b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}FN_3O_3$之[M+H]計算值422；實驗值422。

實例21：3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



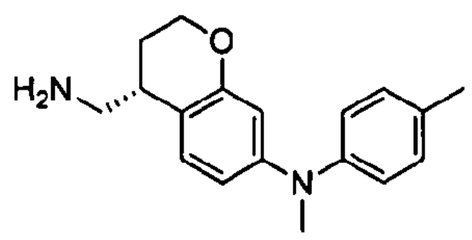
標題化合物係以83%產率自製劑21c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.82-1.87 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.43-3.49 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.16 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{23}H_{22}FN_3O_3$之[M+H]計算值408；實驗值408。

製劑22a： N-{[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



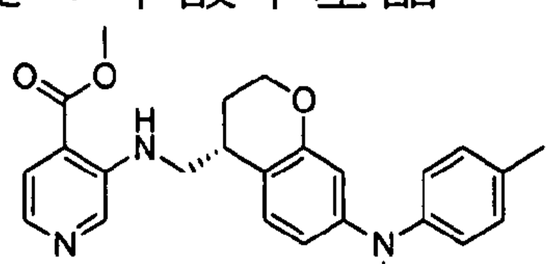
標題化合物係以45%產率自製劑18d及4-甲基-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值383；實驗值383。

製劑22b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-甲基-N-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



標題化合物係以定量產率自製劑22a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{18}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值283；實驗值283。

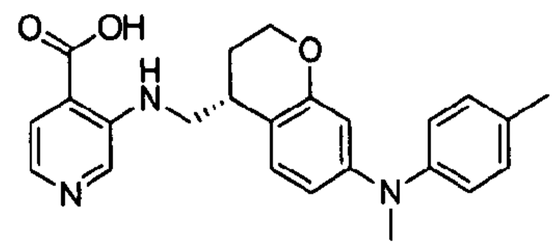
製劑22c： 3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以29%產率自製劑22b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值418。

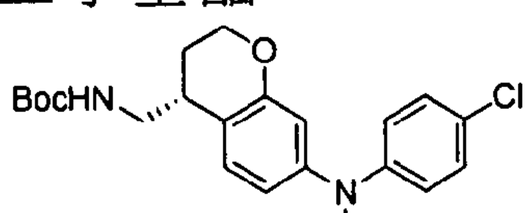
實例22：3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡

喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



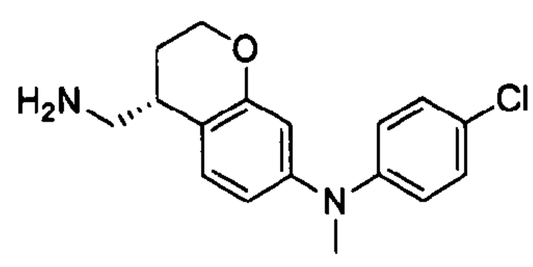
標題化合物係以79%產率自製劑22c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.86 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.02-3.05 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.38-6.40 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.14 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值404。

製劑23a： N-{[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



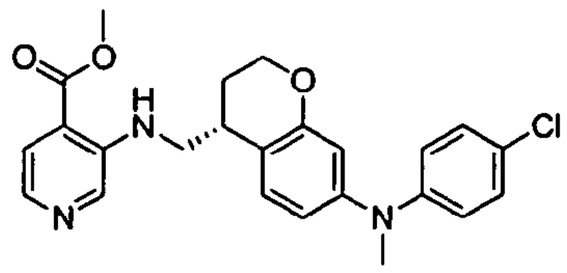
標題化合物係以65%產率自製劑18d及4-氯-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{27}ClN_2O_3$之[M+H]計算值403；實驗值403。

製劑23b： (4R)-4-(胺基甲基)-N-(4-氯苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



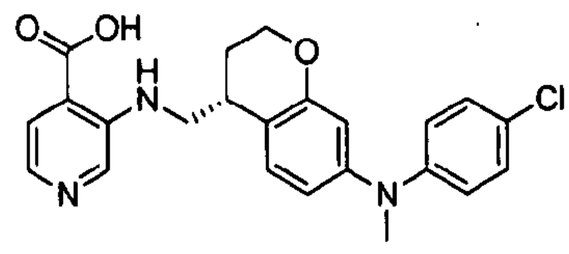
標題化合物係以定量產率自製劑23a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{17}H_{19}ClN_2O$之[M+H]計算值303；實驗值303。

製劑23c： 3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



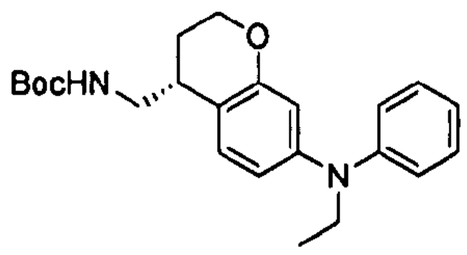
標題化合物係以18%產率自製劑21b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$之[M+H]計算值438；實驗值438。

實例23：3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



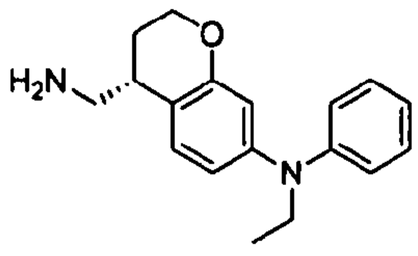
標題化合物係以51%產率自製劑23c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H)。$C_{23}H_{22}ClN_3O_3$之[M+H]計算值424；實驗值424。

製劑24a： N-{[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



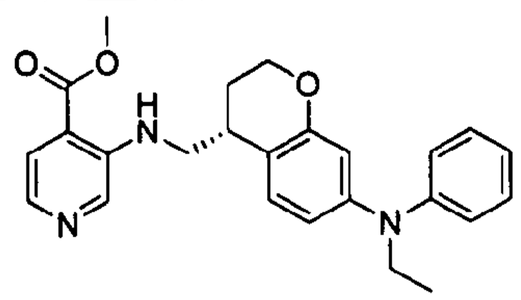
標題化合物係以68%產率自製劑18d及N-乙基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值383；實驗值383。

製劑24b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-乙基-N-苯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



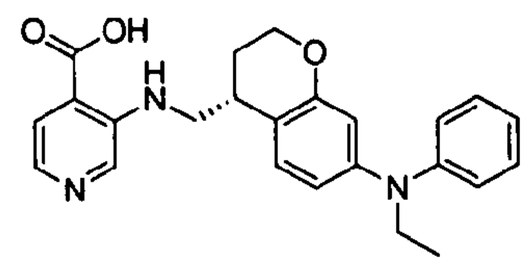
標題化合物係以定量產率自製劑24a根據製劑6f之一般程序製備。$C_{18}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值283；實驗值283。

製劑24c： 3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



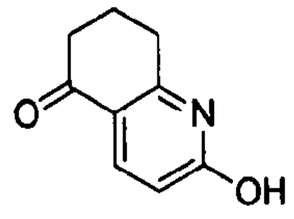
標題化合物係以33%產率自製劑22b根據製劑16e之一般程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值418。

實例24： 3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以58%產率自製劑24c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.65-3.72 (3H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.4 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值404。

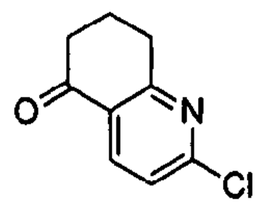
製劑25a： 2-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-酮



將3-胺基-2-環己烯-1-酮(25.0 g, 224.9 mmol)及丙炔酸甲基酯(23.6 g, 281 mmol)之混合物加熱回流1小時。將混合物冷卻並藉由過濾收集固體，用THF洗滌，以產生7.8 g (21%)黃色固體狀標題化合

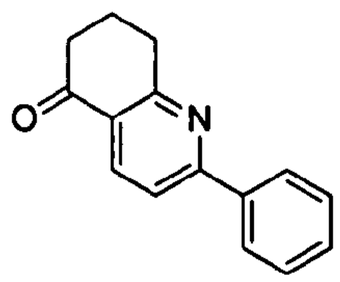
物。$C_9H_9NO_2$之[M+H]計算值164；實驗值164。

製劑25b：2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉-5-酮



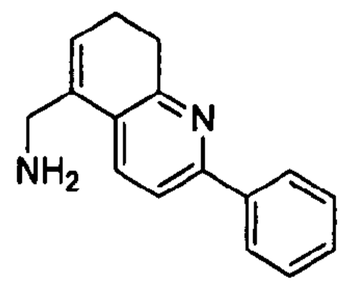
向製劑25a (7.8 g, 47.7 mmol)於ACN (120 mL)中之懸浮液中逐滴添加$POCl_3$ (14.6 g, 95.3 mmol)。將反應混合物加熱回流2小時且隨後濃縮。將殘餘物溶解於H_2O中，用2N NaOH鹼化至pH 8，並用EtOAc萃取。濃縮有機物並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 4:1)純化，以產生7.1 g (82%)灰白色固體狀標題化合物。C_9H_8ClNO之[M+H]計算值182；實驗值182。

製劑25c：2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-酮



將製劑25b (0.82 g, 4.5 mmol)、苯基硼酸(1.1 g, 9.1 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (0.25 g, 0.23 mmol)及Na_2CO_3 (1.5 g, 13.6 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (2 mL)中之懸浮液在N_2下加熱回流過夜。將反應混合物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 9:1)進行純化，從而產生1.1 g (85%)白色固體狀標題化合物。$C_{15}H_{13}NO_2$之[M+H]計算值224；實驗值224。

製劑25d：(2-苯基-7,8-二氫喹啉-5-基)甲胺, H_2SO_4鹽

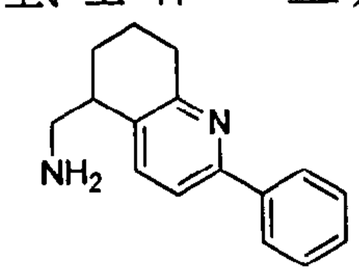


於rt下向製劑25c (1.0 g, 4.6 mmol)及ZnI_2 (20 mg)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加TMSCN (0.91 g, 9.2 mmol)。將溶液於110℃下加熱過夜。將反應物冷卻至0℃，並添加LAH (3.9 mL, 2.4 M, 9.2 mmol)，並

將反應物攪拌2小時。於0℃下將反應物利用添加EtOAc (20 mL)、之後水(0.4 mL)及10% NaOH水溶液(0.4 mL)驟冷。過濾混合物並濃縮。將所得固體用MTBE洗滌，以產生0.55 g (47%)褐色固體狀5-(胺基甲基)-2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇中間體。

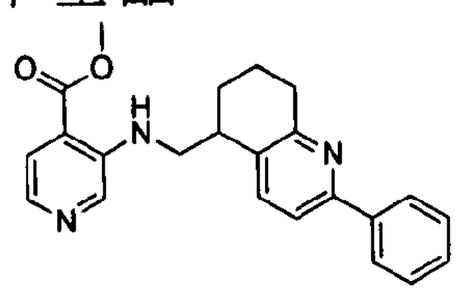
向5-(胺基甲基)-2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-醇(0.55 g, 2.2 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液中添加濃H_2SO_4 (24滴)，並將溶液於150℃下在Dean-Stark冷凝器下攪拌。將溶液冷卻至rt並濃縮，以產生粗製標題化合物。$C_{16}H_{16}N_2$之[M+H]計算值237；實驗值237。

製劑25e：(2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基)甲胺



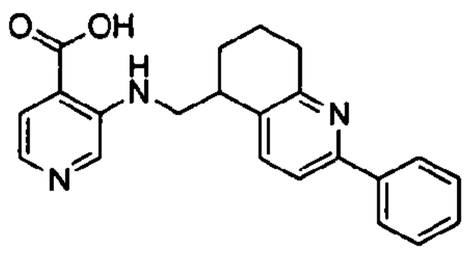
於rt下在N_2下向製劑25d (2.2 mmol)於MeOH (20 mL)及AcOH (2 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (270 mg)。將混合物在H_2下加熱至50℃過夜。經由矽藻土過濾反應物並濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋並用飽和 K_2CO_3溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮至0.52褐色油狀粗製標題化合物。$C_{16}H_{18}N_2$之[M+H]計算值239；實驗值239。

製劑25f： 3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



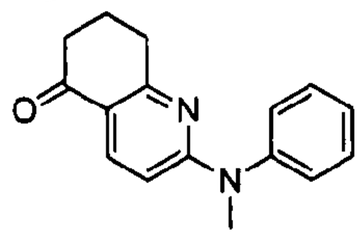
標題化合物係以54%產率自製劑25e根據製劑4d之一般程序製備。$C_{23}H_{23}N_3O_2$之[M+H]計算值374；實驗值，374。

實例25：3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



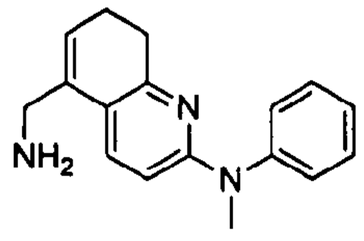
標題化合物係以41%產率自製劑25f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.22-3.23 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H)。$C_{22}H_{21}N_3O_2$之[M+H]計算值360；實驗值360，360。

製劑26a： 2-[甲基(苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-酮



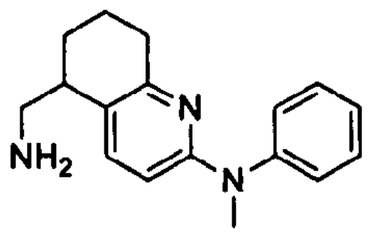
向製劑25b (4.5 g, 24.7 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加N-甲基苯胺(5.3 g, 49.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (456 mg, 0.49 mmol)、Xantphos (0.86 g, 1.48 mmol)及Cs_2CO_3 (11.3 g, 34.6 mmol)。將混合物在氮下加熱回流過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 20:1至10:1)純化殘餘物，以產生1.6 g (26%)灰白色固體狀標題化合物。$C_{16}H_{16}N_2O$之[M+H]計算值253；實驗值253。

製劑26b：5-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-7,8-二氫喹啉-2-胺，鹽酸鹽



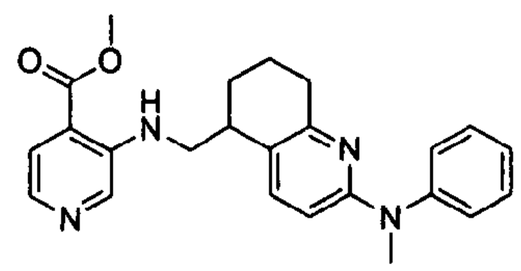
標題化合物係以51%產率自製劑26a根據製劑25d之一般程序製備。$C_{17}H_{19}N_2$之[M+H]計算值266；實驗值266。

製劑26c：5-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-胺



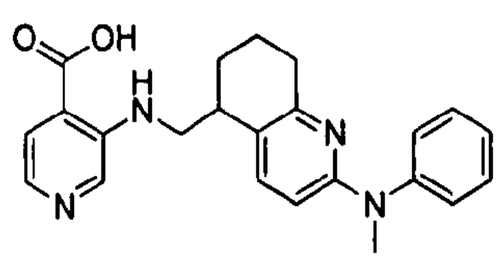
標題化合物係以定量產率自製劑26b根據製劑25e之一般程序製備。$C_{17}H_{21}N_2$之[M+H]計算值268；實驗值268。

製劑26d： 3-[({2-[甲基(苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



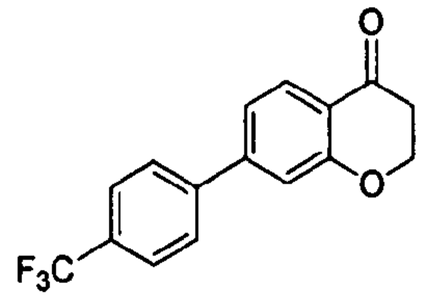
標題化合物係以30%產率自製劑26c根據製劑4d之一般程序製備。$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

實例26： 3-[({2-[甲基(苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



標題化合物係以47%產率自製劑26d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.72-1.93 (m, 4H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)。$C_{23}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

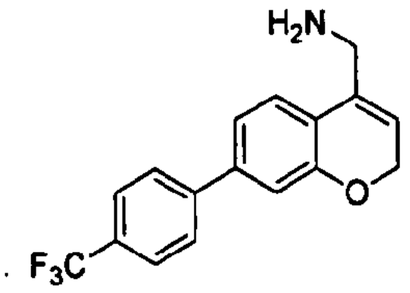
製劑27a： 7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



向7-溴-4-吃烷酮(1.0 g, 4.4 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加[4-(三氟甲基)苯基]醚酸(1.25 g, 6.6 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0.5 mmol)及K_2CO_3 (1.22 g, 8.8 mmol)。在105℃下在氮下將混合物攪拌4

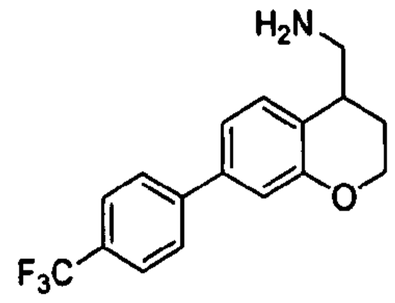
小時。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 4:1)純化殘餘物，以產生830 mg (61%)白色固體狀標題化合物。$C_{16}H_{11}F_3O_2$之[M+H]計算值293；實驗值，293。

製劑27b：{7-[4-(三氟甲基)苯基]-2H-吃烯-4-基}甲胺，鹽酸鹽



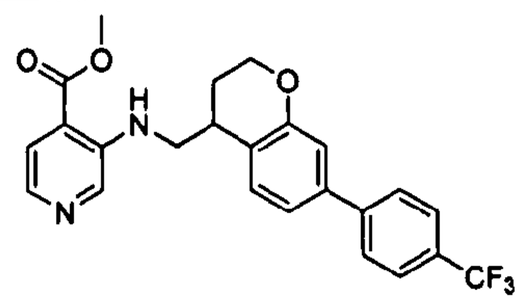
標題化合物係以41%產率自製劑27a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{14}F_3NO$之[M+H]計算值306；實驗值，306。

製劑27c：{7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲胺



標題化合物係以80%產率自製劑27b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{16}F_3NO$之[M+H]計算值308；實驗值，308。

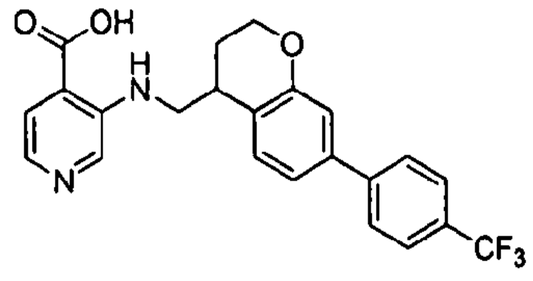
製劑27d： 3-[({7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



於rt下向製劑27c (260 mg, 0.85 mmol)於DMA (10 mL)中之溶液中添加3-氟異菸酸甲基酯(330 mg, 2.2 mmol)。將反應混合物於170℃下在微波中攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析純化，從而產生28 mg (7%)黃色固體狀標題化合物。$C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值443；實驗值，443。

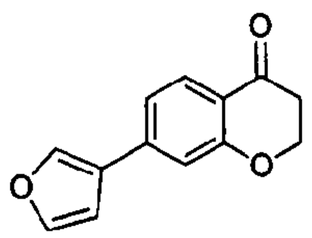
實例27：3-[({7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲

基)胺基]吡啶-4-甲酸



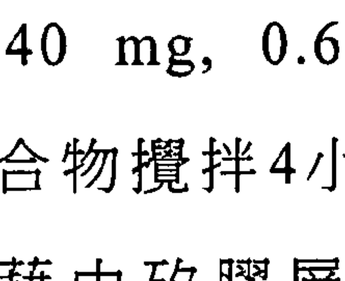
標題化合物係以59%產率自製劑38a根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.94-1.96 (1H, m), 2.02-2.03 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77-7.87 (5H, m), 8.41 (1H, s)。$C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值429；實驗值，429。

製劑28a：7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(1.5 g, 6.6 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(1.92 g, 9.9 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM (540 mg, 0.66 mmol)及飽和$NaHCO_3$ (2 mL)。在100℃下在氮下將混合物攪拌4小時。將混合物冷卻至rt並用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(4:1 PE:EtOAc)純化殘餘物，以產生1.18 g (83%)白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.82 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.71 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz)。$C_{13}H_{10}O_3$之[M+H]計算值215；實驗值，215。

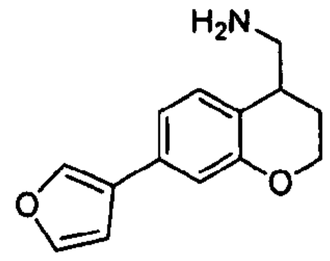
製劑28b：[7-(呋喃-3-基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以87%產率自製劑28a根據製劑3a之一般程序製

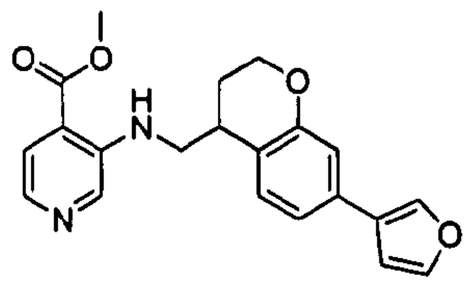
備。$C_{14}H_{13}NO_2$之[M+H]計算值228；實驗值，228。

製劑28c：[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



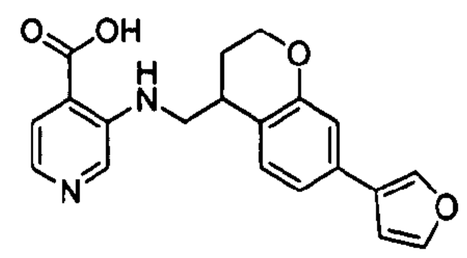
標題化合物係以57%產率自製劑28b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{14}H_{15}NO_2$之[M+H]計算值230；實驗值，230。

製劑28d： 3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



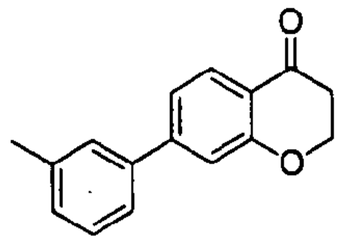
標題化合物係以14%產率自製劑28c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{21}H_{20}N_2O_4$之[M+H]計算值365；實驗值，365。

實例28：3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



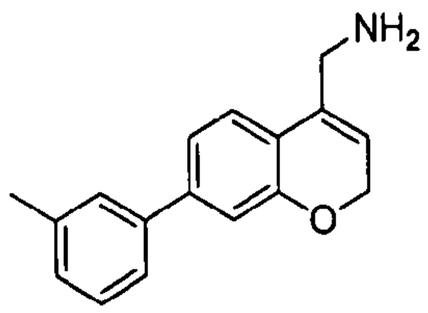
標題化合物係以71%產率自製劑28d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.89-1.91 (1H, m), 1.97-2.00 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.43 (1H, s)。$C_{20}H_{18}N_2O_4$之[M+H]計算值351；實驗值，351。

製劑29a：7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



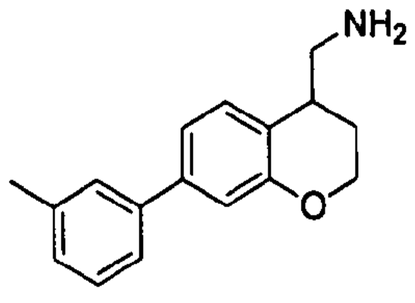
於rt下在N_2下向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(2.0 g, 8.9 mmol)、3-甲苯硼酸(1.8 g, 13.2 mmol)、Na_2CO_3 (2.8 g, 26.4 mmol)於二噁烷(40 mL)及水(2 mL)中之懸浮液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (509 mg, 0.4 mmol)。將反應物在100℃下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 12:1)進行純化，從而產生2.0 g (96%)白色油狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.59 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。$C_{16}H_{14}O_2$之[M+H]計算值239；實驗值，239。

製劑29b：[7-(3-甲基苯基)-2H-吡烯-4-基]甲胺



標題化合物係以29%產率自製劑29a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{17}NO$之[M+H]計算值252；實驗值，252。

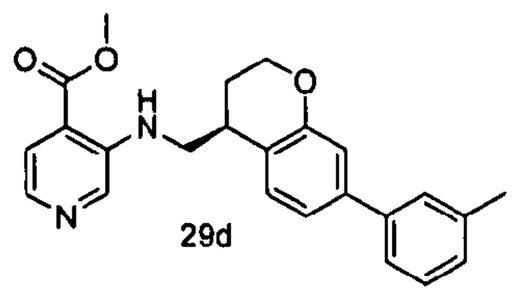
製劑29c：[7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺

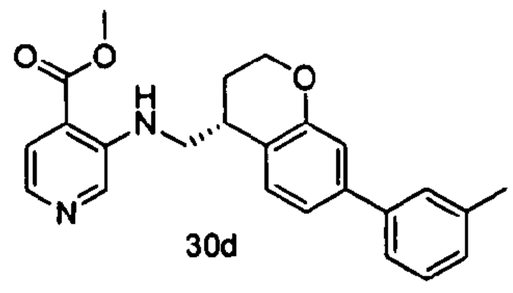


標題化合物係以99%產率自製劑29b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{19}NO$之[M+H]計算值254；實驗值，254。

製劑29d： 3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑30d： 3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯

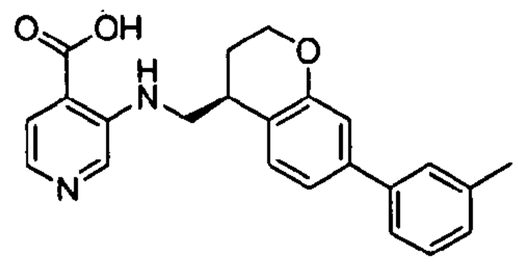

29d


30d

標題化合物之外消旋物(200 mg)係以22%產率自製劑29c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

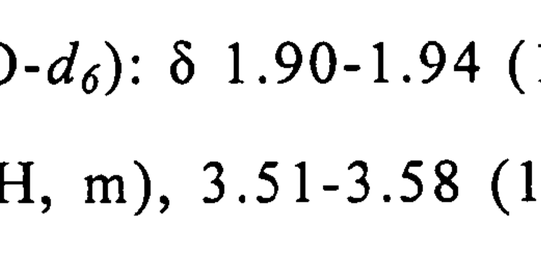
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA 5um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T: 30℃)分離，從而產生50 mg (25%)製劑30d (9.211 min)及52 mg (26%)製劑29d (11.640 min)，其各自呈黃色油形式。

實例29：3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以89%產率自製劑29d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.17-3.20 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 7.29-7.43 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.45 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

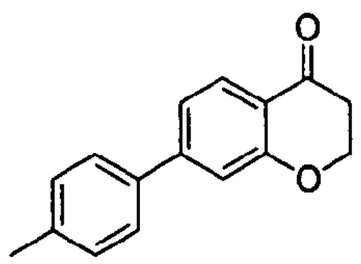
實例30：3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以90%產率自製劑30d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.17-3.20 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.71-3.77 (1H, m),

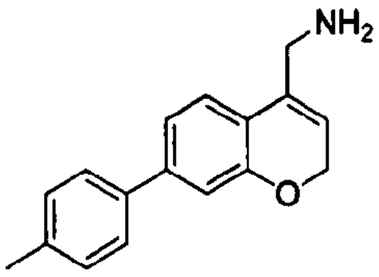
4.21-4.25 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 7.29-7.43 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.45 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

製劑31a：7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



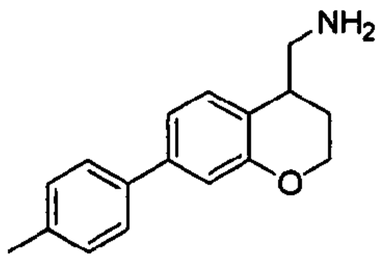
標題化合物係以95%產率自4-甲苯醚酸根據製劑27a之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.27 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz)。$C_{16}H_{14}O_2$之[M+H]計算值239；實驗值，239。

製劑31b：[7-(4-甲基苯基)-2H-吡烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以51%產率自製劑31a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{17}NO$之[M+H]計算值252；實驗值，252。

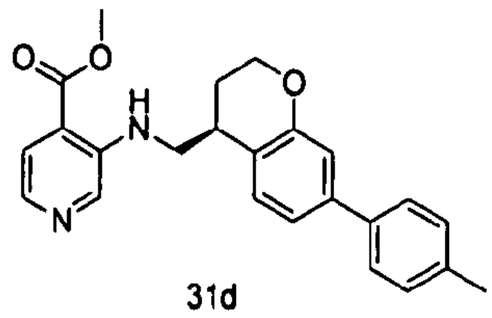
製劑31c：[7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



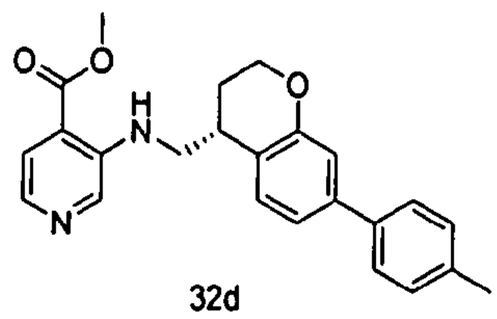
標題化合物係以72%產率自製劑31b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{19}NO$之[M+H]計算值254；實驗值，254。

製劑31d： 3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑32d： 3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



31d

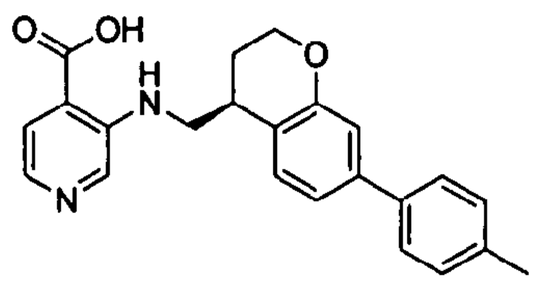


32d

標題化合物之外消旋物(370 mg)係以30%產率自製劑29c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA, 250 mm*4.6 mm, 5um；移動相：Hex:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離，從而產生160 mg (43%)製劑32d (10.07 min)及135 mg (36%)製劑31d (12.88 min)，其各自呈黃色油形式。

實例31：3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

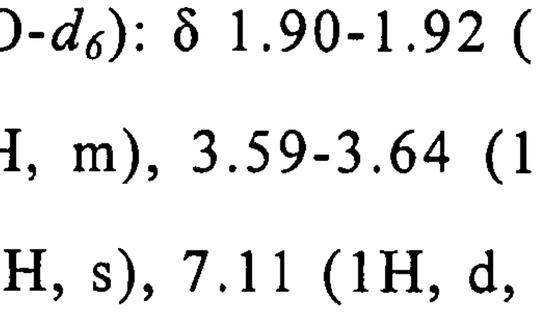


標題化合物係以59%產率自製劑31d根據實例1之一般程序製備。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.92 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 2.32(3H, s), 3.20-3.25 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.30 (1H, bs), 8.61 (1H, s)。

$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

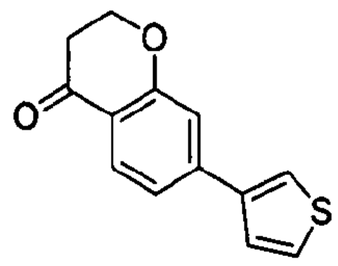
實例32：3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以71%產率自製劑32d根據實例1之一般程序製備。

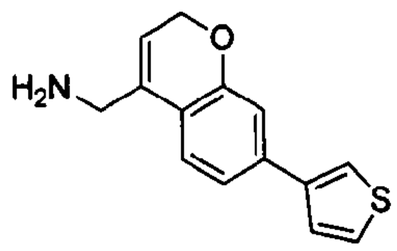
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.92 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.20-3.25 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.30 (1H, bs), 8.61 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

製劑33a：7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



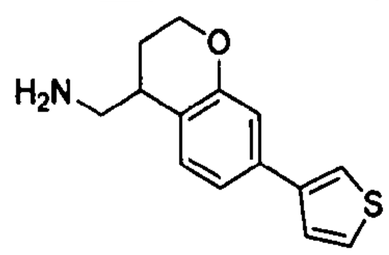
標題化合物係以85%產率自3-噻吩基酮酸根據製劑27a之一般程序製備。$C_{13}H_{10}O_2S$之[M+H]計算值231；實驗值，231。

製劑33b：[7-(噻吩-3-基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以77%產率自製劑33a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{14}H_{13}NOS$之[M+H]計算值244；實驗值，244。

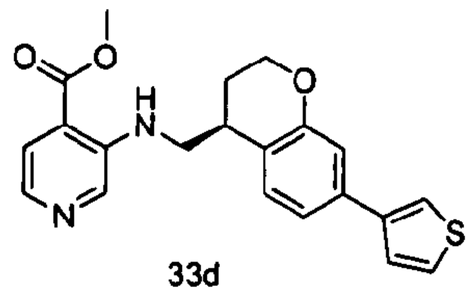
製劑33c：[7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



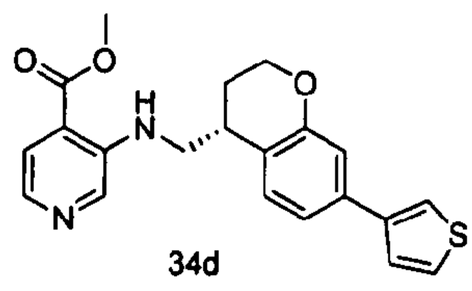
標題化合物係以99%產率自製劑33b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{14}H_{15}NOS$之[M+H]計算值246；實驗值，246。

製劑33d： 3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑34d： 3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



33d

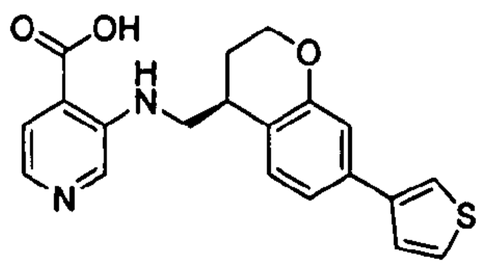


34d

標題化合物之外消旋物(250 mg)係以16%產率自製劑33c根據製劑1e之一般程序製備。

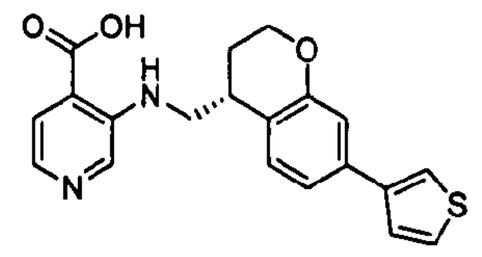
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: AS 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 80:20，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生83 mg (33%)製劑34d (9.489 min)及76 mg (30%)製劑33d (11.968 min)，其各自呈黃色固體形式。

實例33：3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以64%產率自製劑33d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.92 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.14-3.18 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.85-7.87 (2H, m), 8.45 (1H, s)。$C_{20}H_{18}N_2O_3S$之[M+H]計算值367；實驗值，367。

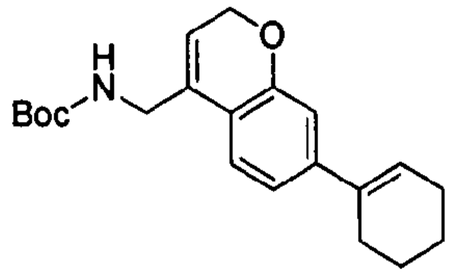
實例34：3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以62%產率自製劑34d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-1.93 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.16-3.17 (1H, m), 3.55-3.57 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.20-4.24 (2H,

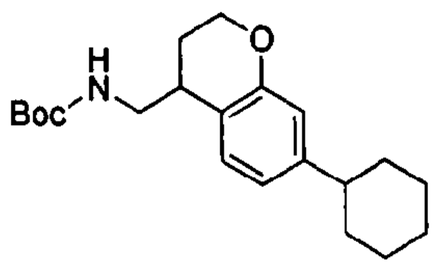
m), 7.13 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.61 (3H, m), 7.85-7.86 (2H, m), 8.44 (1H, s)。$C_{20}H_{18}N_2O_3S$之[M+H]計算值367；實驗值，367。

製劑35a： N-{[7-(環己-1-烯-1-基)-2H-吡烯-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



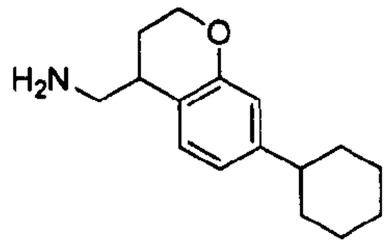
向製劑3b (600 mg, 1.76 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加化合物1-環己烯-基-硼酸頻哪醇酯(404 mg, 1.94 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (204 mg, 1.76 mmol)、Na_2CO_3 (8.0 mL, 2.0 mol/L, 14 mmol)。將混合物於80℃下在氮下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生450 mg (75%)淺紅色固體狀標題化合物。$C_{21}H_{27}NO_3$之[M+H]計算值342；實驗值，342。

製劑35b： N-[(7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以88%產率自製劑35a根據製劑3e之一般程序製備。$C_{21}H_{31}NO_3$之[M+H]計算值346；實驗值，346。

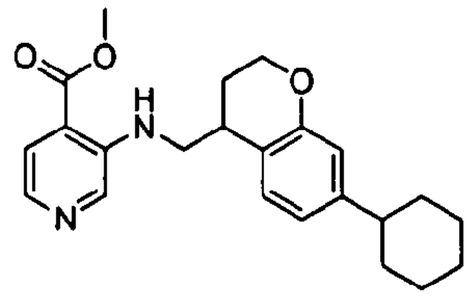
製劑35c： (7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



向製劑35b (400 mg, 1.16 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加EtOAc/HCl (10 mL, 1.0 M)，並將反應混合物於rt下攪拌4小時。將反應混合物濃縮，並將殘餘物吸收於飽和K_2CO_3水溶液(20 mL)中並用

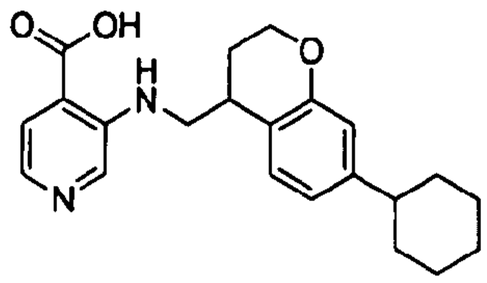
EtOAc (3x10 mL)萃取。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生289 mg (定量)灰褐色油狀標題化合物。$C_{16}H_{23}NO$之[M+H]計算值246；實驗值，246。

製劑35d： 3-({[(4R)-7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



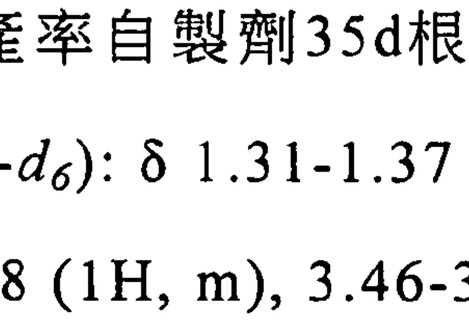
標題化合物係以20%產率自製劑35c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{23}H_{28}N_2O_3$之[M+H]計算值381；實驗值，381。

實例35：3-({[(4R)-7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以48%產率自製劑35d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31-1.37 (5H, m), 1.66-1.97 (7H, m), 2.36-2.39 (1H, m), 3.06-3.08 (1H, m), 3.46-3.48 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.14-4.17 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{22}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值367；實驗值，367。

製劑36a：3-({[7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯

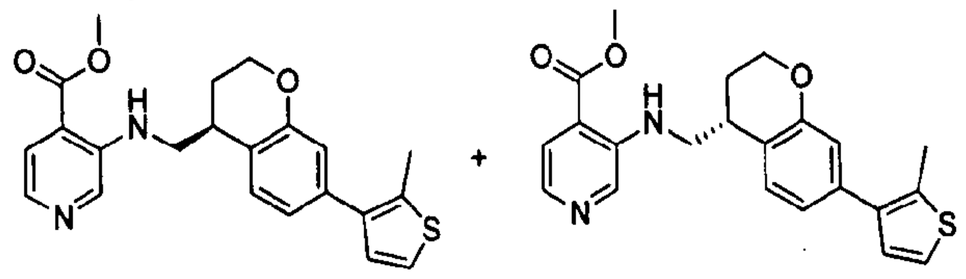


向製劑14c (285 mg, 0.756 mmol)於DME (15 mL)中之溶液中添加

化合物2-甲基噻吩-3-硼酸(161 mg, 1.13 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.76 mmol)及Na_2CO_3 (1.2 mL, 2 N, 2.4 mmol)。將混合物在氮下在回流下攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，以產生117 mg (39%)黃色油狀標題化合物。$C_{22}H_{22}N_2O_3S$之[M+H]計算值395；實驗值，395。

製劑36b： 3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

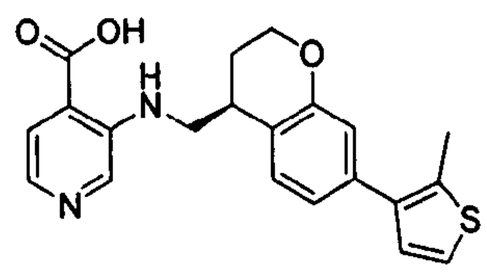
製劑37b： 3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



36b　　37b

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel OD, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑36a (117 mg)，從而產生47 mg (31%)製劑36b (8.686 min)及44 mg (29%)製劑37b (10.759 min)，其各自呈黃色油形式。

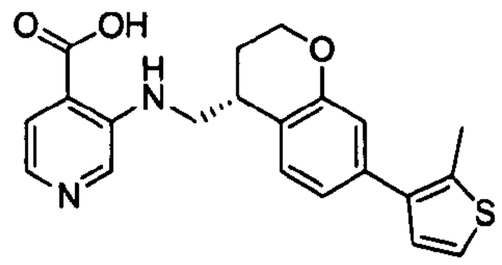
實例36： 3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以91%產率自製劑36b根據實例1之一般程序製備。

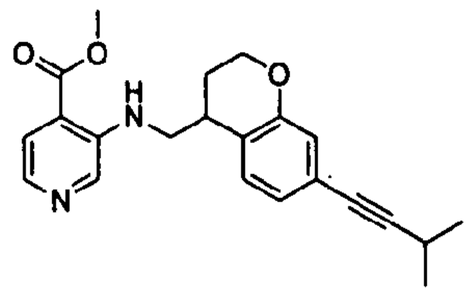
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.89-1.93 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.19-3.22 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.56 (1H, s)。$C_{21}H_{20}N_2O_3S$之[M+H]計算值381；實驗值，381。

實例37：3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



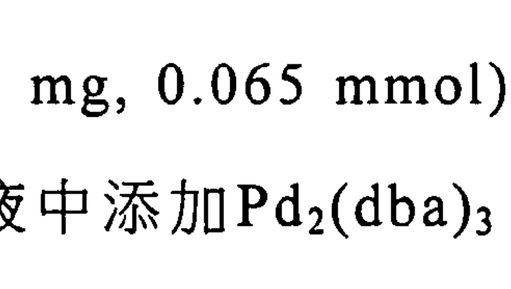
標題化合物係以95%產率自製劑37b根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.93 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.16-3.21 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.47 (1H, s)。$C_{21}H_{20}N_2O_3S$之[M+H]計算值381；實驗值，381。

製劑38a： 3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



於rt下在N_2下向製劑14c (50 mg, 0.13 mmol)、3-甲基-1-丁炔(27 mg, 0.40 mmol)、PPh_3 (17 mg, 0.065 mmol)及CuI (5 mg, 0.026 mmol)於TEA (10 mL)中之懸浮液中添加$Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.013 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。將反應物濃縮並藉由prep-HPLC純化，以產生25 mg (52%)黃色油狀標題化合物。$C_{22}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值365；實驗值，365。

實例38：3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

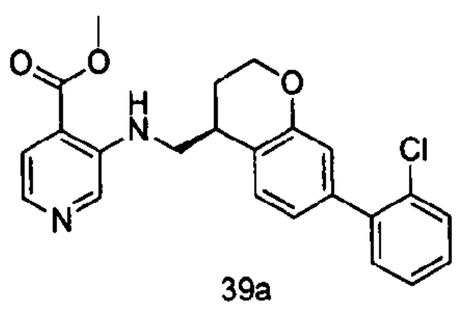


標題化合物係以83%產率自製劑38a根據實例1之一般程序製備。

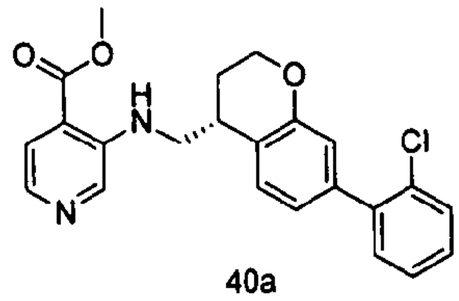
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19-1.26 (6H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{21}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值351；實驗值，351。

製劑39a： 3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑40a： 3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



39a

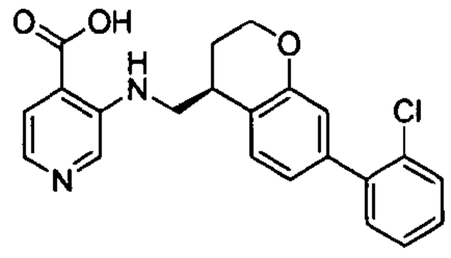


40a

向製劑14c (300 mg, 0.8 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加2-氯苯基硼酸(186 mg, 1.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (92 mg, 0.08 mmol)及K_2CO_3 (221 mg, 1.6 mmol)。在105℃下在氮下將混合物攪拌12小時。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)純化殘餘物，以產生150 mg (46%)無色油狀外消旋物。$C_{23}H_{21}ClN_2O_3$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IA 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生40 mg (27%)製劑40a (8.862 min)及45 mg (30%)製劑39a (11.567 min)，其各自呈黃色油形式。

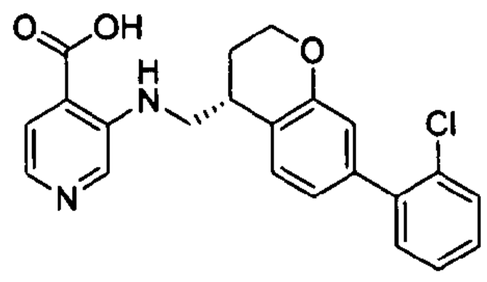
實例39：3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以90%產率自製劑39a根據實例1之一般程序製備。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.92-1.97 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 6.73 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{22}H_{19}ClN_2O_3$之[M+H]計算值395；實驗值，395。

實例40：3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

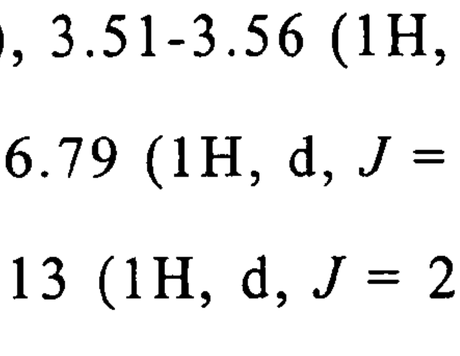


標題化合物係以81%產率自製劑40a根據實例1之一般程序製備。

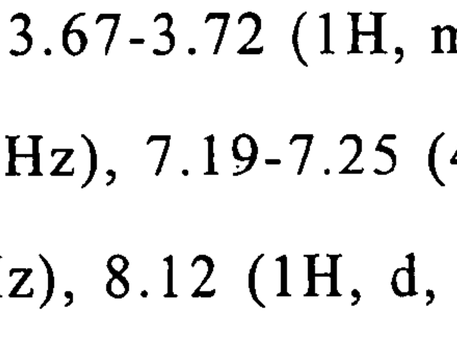
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.92-1.97 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 6.73 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{22}H_{19}ClN_2O_3$之[M+H]計算值395；實驗值，395。

製劑41a： 3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯，及

製劑42a： 3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



41a

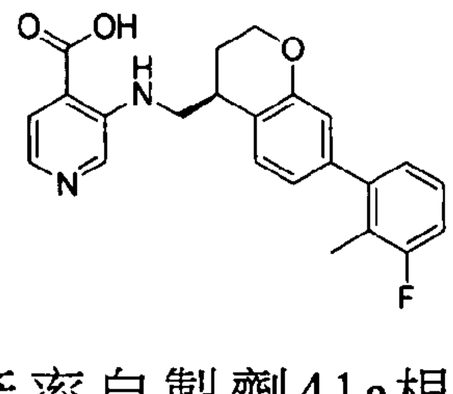


42a

向製劑14c (400 mg, 1.06 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加3-氟-2-甲基苯基硼酸(245 mg, 1.59 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (123 mg, 1.06 mmol)及Na_2CO_3 (338 mg, 3.18 mmol)。將混合物於110℃下在氮下攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)純化，從而產生170 mg (39%)黃色油狀標題化合物。$C_{24}H_{23}FN_2O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

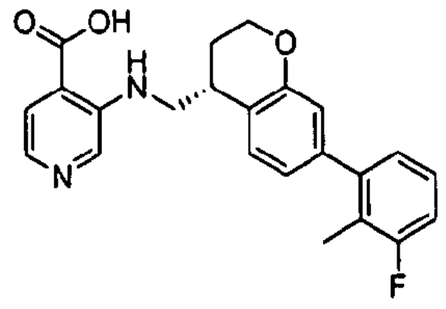
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IC, 250*4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH = 70:30；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離，從而產生68 mg (32%)製劑41a (6.921 min)及68 mg (32%)製劑42a (7.486 min)，其各自呈黃色油形式。

實例41：3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



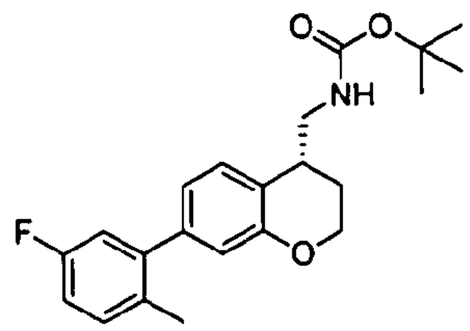
標題化合物係以81%產率自製劑41a根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.91-2.05 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.46 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_3$之[M+H]計算值393；實驗值，393。

實例42：3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



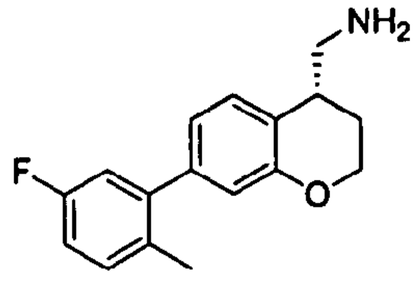
標題化合物係以85%產率自製劑42a根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.94-2.13 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18-3.21 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.46 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_3$之[M+H]計算值393；實驗值，393。

製劑43a： N-{[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



於rt下在N_2下向製劑18d (200 mg, 0.58 mmol)、5-氟-2-甲基苯基硼酸(135 mg, 0.88 mmol)及Na_2CO_3 (184 mg, 1.74 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (0.5 mL)中之懸浮液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (67 mg, 0.06 mmol)。將反應物在100℃下攪拌過夜。過濾反應物並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化，以產生150 mg (70%)黃色油狀標題化合物。$C_{22}H_{26}FNO_3$之[M+H]計算值372；實驗值，372。

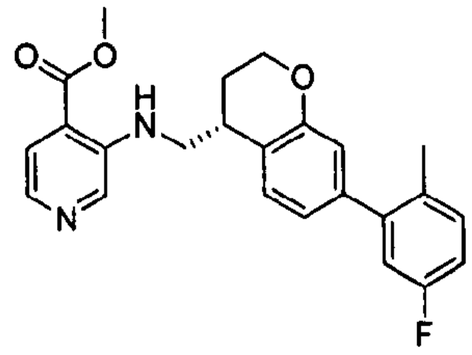
製劑43b： [(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



於rt下向製劑43a (150 mg, 0.40 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中

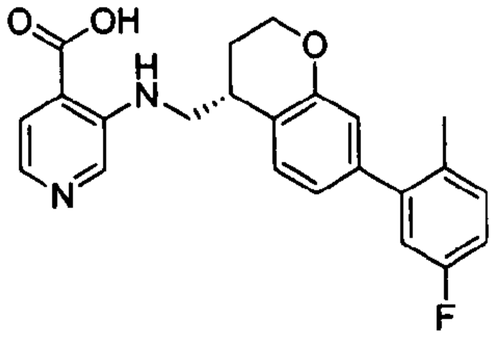
添加HCl/EtOAc (8 mL, 1.0 M)，並將反應物攪拌2小時。將溶液濃縮，重新溶解於EtOAc中，並用飽和Na_2CO_3洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生黃色油狀標題化合物。$C_{17}H_{18}FNO$之[M+H]計算值272；實驗值，272。

製劑43c： 3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



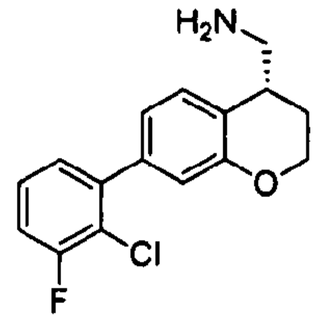
標題化合物係以49%產率自製劑43b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

實例43： 3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



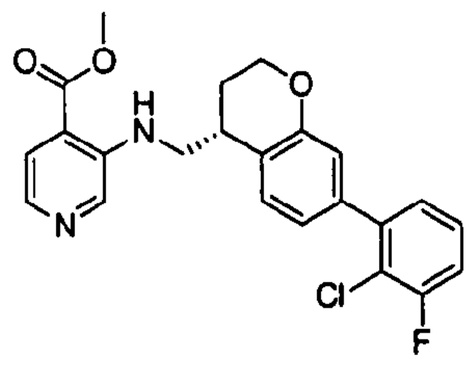
標題化合物係以89%產率自製劑43c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.17-3.21 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 7.09 (1H, td, J = 3.2, 8.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.44 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_3$之[M+H]計算值393；實驗值，393。

製劑44a： [(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



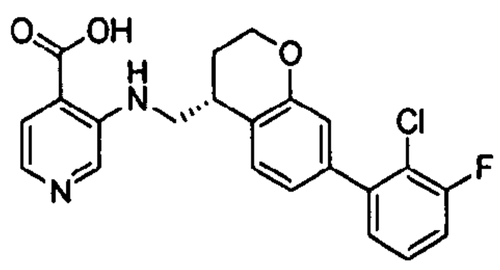
標題化合物係以78%產率自2-氯-3-氟苯基酮酸及製劑18d根據製劑43a及43b之程序製備。$C_{16}H_{15}ClFNO$之[M+H]計算值292；實驗值，292。

製劑44b： 3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



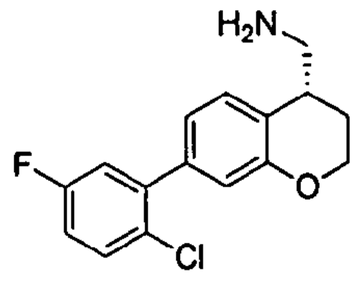
標題化合物係以28%產率自製劑44a根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{20}ClFN_2O_3$之[M+H]計算值427；實驗值，427。

實例44：3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



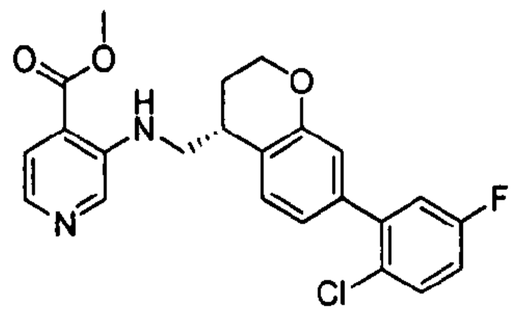
標題化合物係以48%產率自製劑44b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.96 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。$C_{22}H_{18}ClFN_2O_3$之[M+H]計算值413；實驗值，413。

製劑45a： [(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



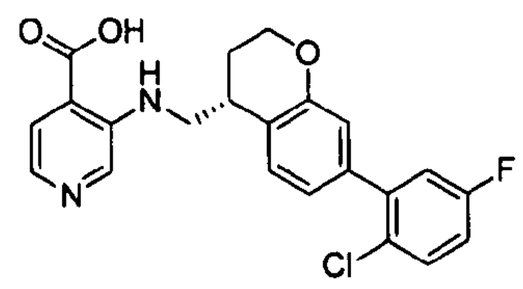
標題化合物係以77%產率自2-氯-5-氟苯基醋酸及製劑18d根據製劑43a及43b之程序製備。$C_{16}H_{15}ClFNO$之[M+H]計算值292；實驗值，292。

製劑45b： 3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



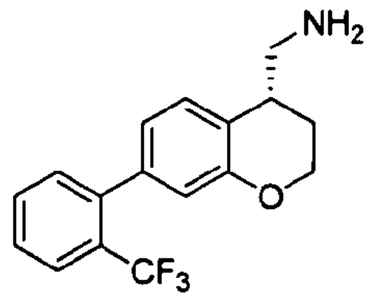
標題化合物係以46%產率自製劑45a根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{20}ClFN_2O_3$之[M+H]計算值427；實驗值，427。

實例45： 3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



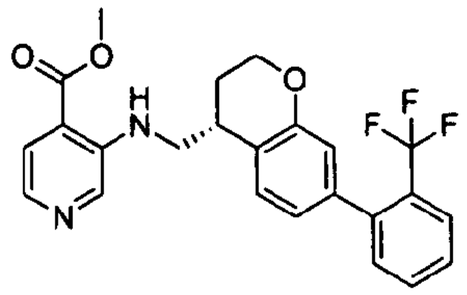
標題化合物係以52%產率自製劑45b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.89-1.94 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。$C_{22}H_{18}ClFN_2O_3$之[M+H]計算值413；實驗值，413。

製劑46a： [(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



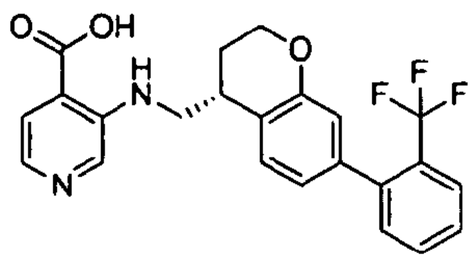
標題化合物係以59%產率自2-(三氟甲基)苯基硼酸及製劑18d根據製劑43a及43b之程序製備。$C_{17}H_{16}F_3NO$之[M+H]計算值308；實驗值，292。

製劑46b： 3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



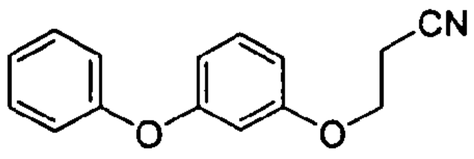
標題化合物係以62%產率自製劑45a根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值443；實驗值，443。

實例46： 3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以66%產率自製劑46b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.95 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.20-4.26 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 8.46 (1H, s)。$C_{23}H_{19}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值429；實驗值，429。

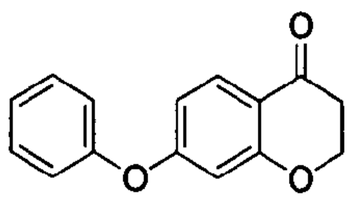
製劑47a： 3-(3-苯氧基苯氧基)丙腈



向3-苯氧基苯酚(3.0 g, 16.1 mmol)於乙腈(10.6 mL, 161 mmol)中

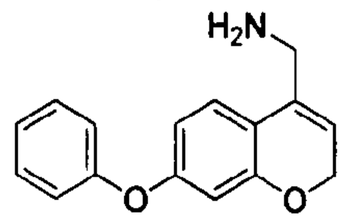
之溶液中添加*tert*-BuOH (120 mg, 1.6 mmol)及K_2CO_3 (225 mg, 1.6 mmol)。將混合物回流2天。將反應物過濾並濃縮，並藉由HPLC純化殘餘物，以產生2.78 g (72%)無色膠狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.55 (1H, s), 6.64 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 8.0 Hz) 7.35 (2H, t, *J* = 8.0 Hz)。

製劑47b：7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



在氮下於0℃至5℃下向製劑47a (2.78 g, 11.6 mmol)於TFA (4.5 mL)中之溶液中緩慢添加TfOH (1.54 mL)。將混合物於0℃至5℃下攪拌3小時，且隨後於rt下攪拌16小時。將反應物冷卻至0℃並用水驟冷，於rt下攪拌3小時。將反應物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由HPLC純化殘餘物，以產生2.5 g (89%)黃色膠狀物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.73 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.50 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.46 (2H, t, *J* = 8.1 Hz) 7.75 (1H, d, *J* = 8.7 Hz)。$C_{15}H_{12}O_3$之[M+H]計算值241；實驗值，241。

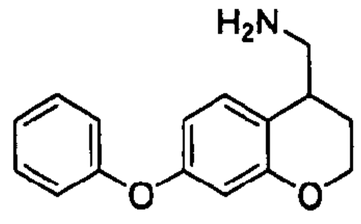
製劑47c：(7-苯氧基-2H-吃烯-4-基)甲胺



標題化合物係以65%產率自製劑47b根據製劑16a之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 3.89 (2H, s), 4.72 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 5.86 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 6.35 (1H, s), 6.49 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.30 (2H, t, *J* = 8.0 Hz)。$C_{16}H_{15}NO_2$之[M+H]計算值254；實驗值，

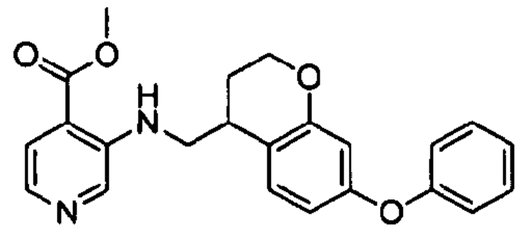
254。

製劑47d：(7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



於rt下在N_2下向製劑47c (1.5 g, 6.0 mmol)於MeOH (150 mL)及一滴濃HCl中之溶液中添加10% Pd/C (250 mg)。將懸浮液於rt下在H_2下攪拌16小時。經由矽藻土過濾反應混合物，並用飽和Na_2CO_3將pH調節至8~9。將溶液乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.0 g (67%)黃色膠狀標題化合物。$C_{16}H_{17}NO_2$之[M+H]計算值256；實驗值，256。

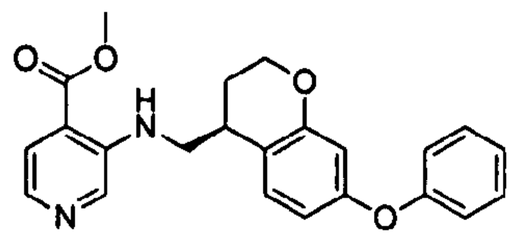
製劑47e： 3-{[(7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



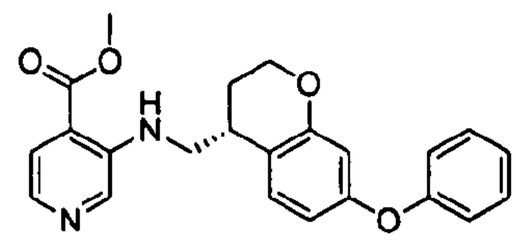
標題化合物係以15%產率自製劑47d根據製劑1e之一般程序製備。$C_{23}H_{22}N_2O_4$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

製劑47f： 3-({[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑48f： 3-({[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



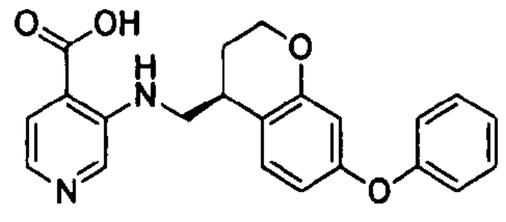
47f



48f

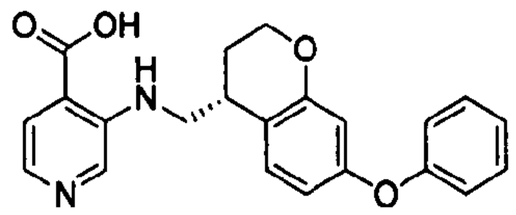
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH = 60:40；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)純化製劑47e (120 mg)，以產生43 mg (36%)製劑48f (7.36 min)及45 mg (38%)製劑47f (10.26 min)，其各自呈淺黃色油形式。

實例47：3-({[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



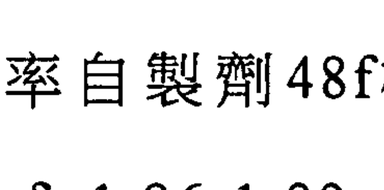
標題化合物係以74%產率自製劑47f根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 3.13-3.17 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 4.14-4.25 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.94 (2H, s), 8.55 (1H, s)。$C_{22}H_{20}N_2O_4$之[M+H]計算值377；實驗值，377。

實例48：3-({[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以77%產率自製劑48f根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.89 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 3.14-3.16 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 4.13-4.25 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.15 (1H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.95 (2H, s), 8.56 (1H, s)。$C_{22}H_{20}N_2O_4$之[M+H]計算值377；實驗值，377。

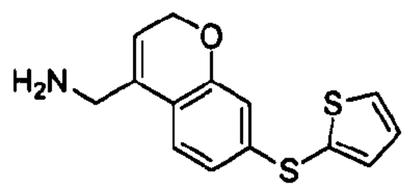
製劑49a： 7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



在密封容器中將7-溴吃烷-4-酮(1.5 g, 6.6 mmol)、噻吩-2-硫醇(0.68 mL, 7.3 mmol)及碳酸鉀(1.37 g, 9.9 mmol)在ACN (50 mL)中合併，並將反應物於78℃下加熱過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉

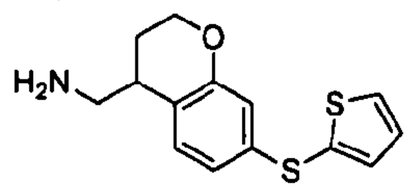
由矽膠層析(10-60% EtOAc/己烷)純化，從而產生1.6 g (93%)黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.48 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 5.4, 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz)。$C_{13}H_{10}O_2S_2$之[M+H]計算值263；實驗值263。

製劑49b： [7-(噻吩-2-基硫基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



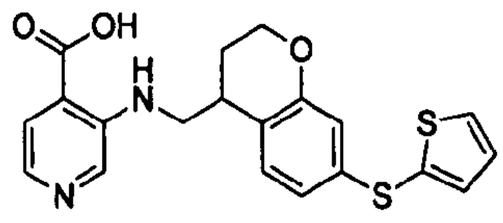
標題化合物係以25%產率自製劑49a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{14}H_{13}NOS_2$之[M+H]計算值276；實驗值276。

製劑49c： [7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



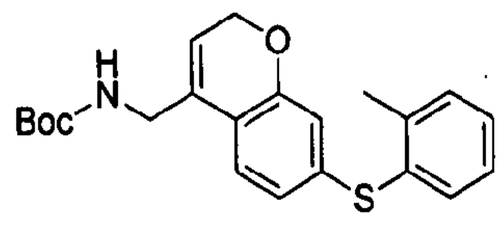
標題化合物係以定量產率自製劑49b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{14}H_{15}NOS_2$之[M+H]計算值278；實驗值278。

實例49： 3-({[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



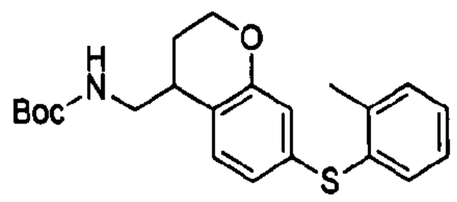
標題化合物係以5%產率自製劑49c根據實例13之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.98 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 5.3, 3.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{20}H_{18}N_2O_3S$之[M+H]計算值399；實驗值399。

製劑50a： N-({7-[(2-甲基苯基)硫基]-2H-吃烯-4-基}甲基)胺基甲酸第三丁基酯



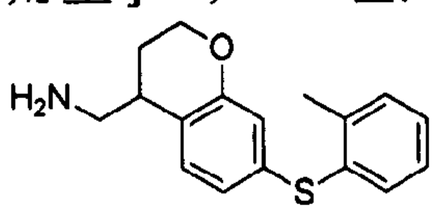
於rt下在N_2下向製劑16a (1.2 g, 3.5 mmol), 2-甲基噻吩(438 mg, 3.53 mmol)及Xantphos (102 mg, 0.176 mmol)於二噁烷(25 mL)及DIEA (1.2 mL, 7.0 mmol)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (82 mg, 0.088 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)進行純化，從而產生483 mg (36%)橙色油狀物。$C_{22}H_{25}NO_3S$之[M+H]計算值384；實驗值，384。

製劑50b： N-({7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基甲酸第三丁基酯



於rt下向製劑50a (483 mg, 1.26 mmol)於MeOH (10 mL)及AcOH (2 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (150 mg)。將混合物與50 psi H_2一起攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。將殘留物溶於EtOAc中並用包含Na_2CO_3洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生450 mg (93%)灰褐色油狀標題化合物。$C_{22}H_{27}NO_3S$之[M+H]計算值386；實驗值，386。

製劑50c： {7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲胺

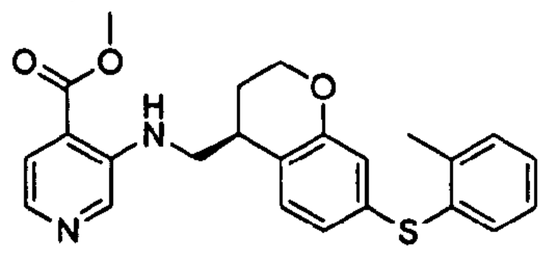


向製劑50b (450 mg, 1.17 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加HCl/EtOAc (10 mL, 1.0 M)，並將反應物於rt下攪拌過夜。濃縮溶液，並將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和 Na_2CO_3洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生320 mg (96%)橙色油狀標題化合物。$C_{17}H_{19}NOS$之

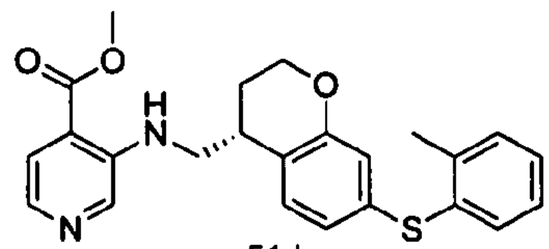
[M+H]計算值286；實驗值，286。

製劑50d： 3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑51d： 3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



50d

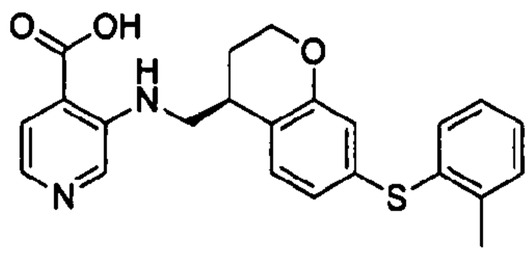


51d

標題化合物之外消旋物(150 mg)係以32%產率自製劑50c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_3S$之[M+H]計算值421；實驗值，421。

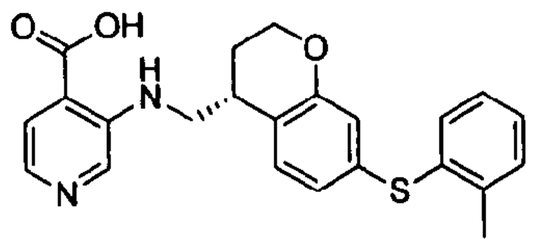
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IA 5um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生60 mg (40%)製劑51d (7.746 min)及62 mg (41%)製劑50d (10.602 min)，其各自呈黃色油形式。

實例50：3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



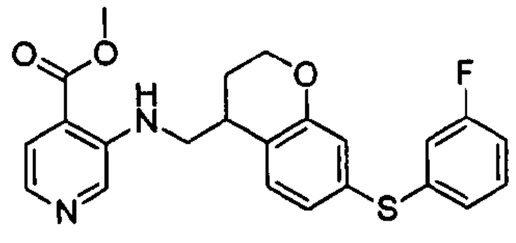
標題化合物係以76%產率自製劑56d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.10-3.13 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_3S$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

實例51：3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以90%產率自製劑51d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.88 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.10-3.13 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.68-6.70 (1H, m), 7.22-7.35 (5H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_3S$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

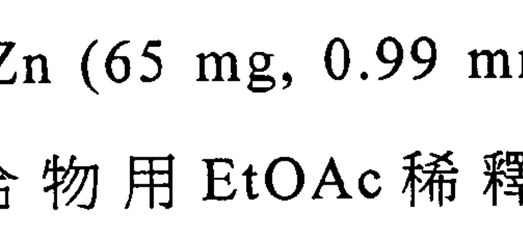
製劑52a： 3-[({7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



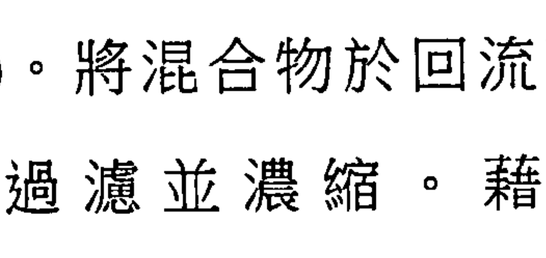
向製劑14c (310 mg, 0.82 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加3,3'-二氟二苯基二硫化物(105 mg, 0.41 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (34 mg, 0.041 mmol)及Zn (65 mg, 0.99 mmol)。將混合物於回流下在氮下攪拌過夜。將混合物用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，以產生112 mg (32%)黃色油狀標題化合物。$C_{23}H_{21}F_2O_3S$之[M+H]計算值425；實驗值，425。

製劑52b： 3-({[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑53b： 3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



52b

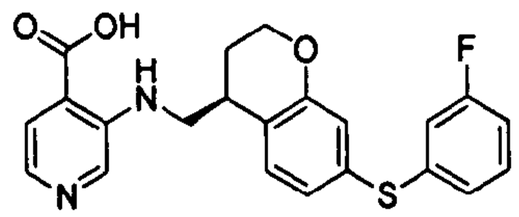


53b

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移

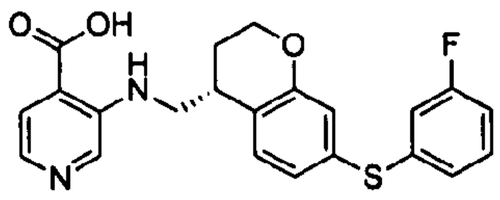
動相：Hex:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑52a (112 mg)，以產生44 mg (29%)製劑53b (7.697 min)及43 mg (29%)製劑52b (10.724 min)，其各自呈黃色油形式。

實例52：3-({[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



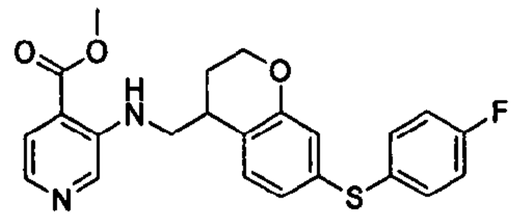
標題化合物係以78%產率自製劑52b根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-2.01 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.43 (1H, s)。$C_{22}H_{19}FN_2O_3S$之[M+H]計算值411；實驗值，411。

實例53：3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以68%產率自製劑53b根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-2.01 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.89-6.91 (1H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{22}H_{19}FN_2O_3S$之[M+H]計算值411；實驗值，411。

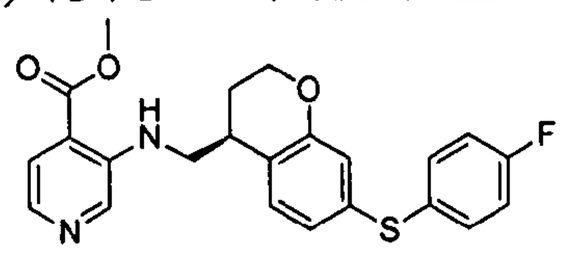
製劑54a： 3-[({7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



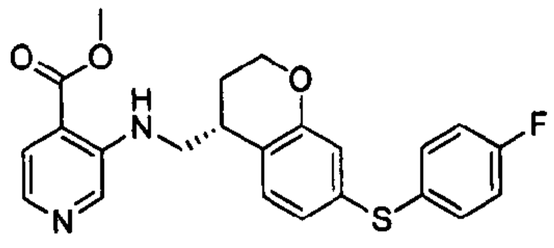
標題化合物係以53%產率自3,3'-二氟二苯基二硫化物根據製劑52a之一般程序製備。$C_{23}H_{21}F_2O_3S$之[M+H]計算值425；實驗值，425。

製劑54b： 3-({[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑55b： 3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



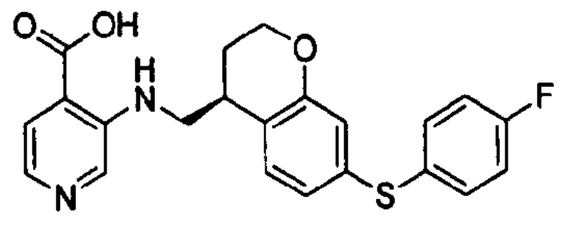
54b



55b

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IA, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑54a (179 mg)，以產生70 mg (41%)製劑55b (9.350 min)及70 mg (41%)製劑54b (16.515 min)，其各自呈黃色油形式。

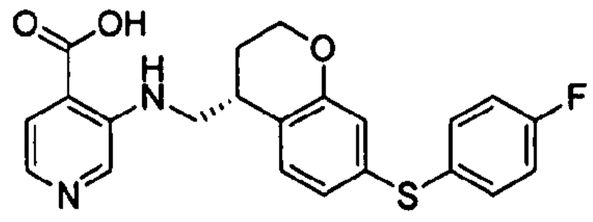
實例54：3-({[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以86%產率自製劑54b根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.98 (2H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{22}H_{19}FN_2O_3S$之[M+H]計算值411；實驗值，411。

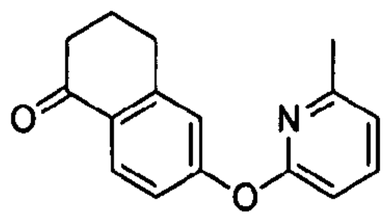
實例55：3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]

甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



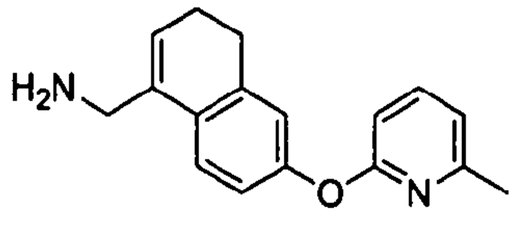
標題化合物係以85%產率自製劑55b根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-2.00 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{22}H_{19}FN_2O_3S$之[M+H]計算值411；實驗值，411

製劑56a：6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



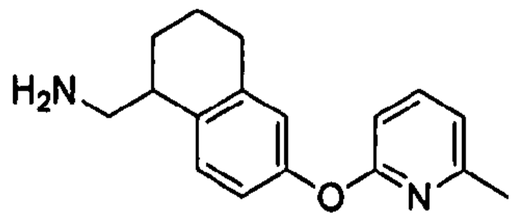
將6-羥基-1-四氫萘酮(3.0 g, 18 mmol)、2-氟-6-甲基吡啶(2.06 g, 18.5 mmol)及Cs_2CO_3 (12.1 g, 37.0 mmol)於DMF (150 mL)中之懸浮液於150℃下在N_2下在密封容器中攪拌過夜。將反應物傾倒至水(300 mL)中並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA = 5:1)進行純化，從而產生1.2 g (26%)紅色油狀標題化合物。$C_{16}H_{15}NO_2$之[M+H]計算值254；實驗值254。

製劑56b：{6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



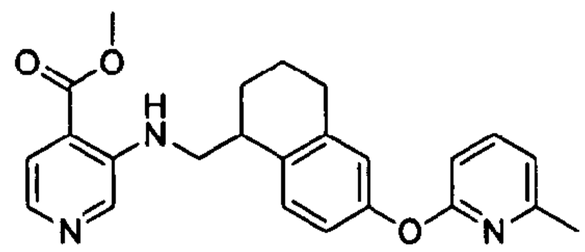
標題化合物係以71%產率自製劑56a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{18}N_2O$之[M+H]計算值267；實驗值267。

製劑56c：{6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



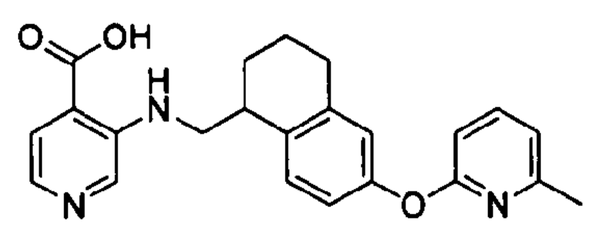
標題化合物係以定量產率自製劑56b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值269；實驗值269。

製劑56d： 3-[({6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



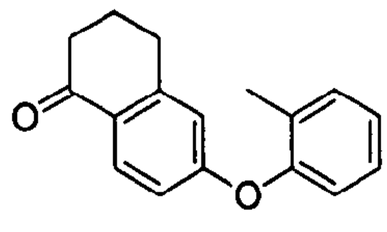
標題化合物係以66%產率自製劑56c根據製劑1e之程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

實例56： 3-[({6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



標題化合物係以42%產率自製劑56d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 1.80-1.82 (1H, m), 1.97-2.01 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.81-2.85 (2H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.51-3.66 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83-7.89 (2H, m), 8.21 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

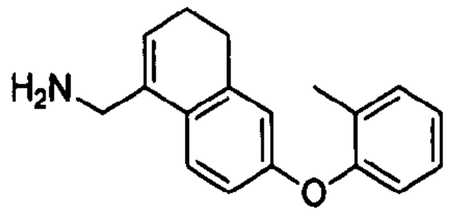
製劑57a： 6-胺基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



將6-胺基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(1.0 g, 4.4 mmol)、鄰甲酚(0.72 g, 6.7 mmol)、1-吡啶-2-基丙酮(0.12 g, 0.89 mmol)、Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.9 mmol)及CuBr (70 mg, 0.44 mmol)於DMSO (10 mL)中之懸浮液於110℃下在N_2下攪拌過夜。將反應物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 30:1至10:1)進行純

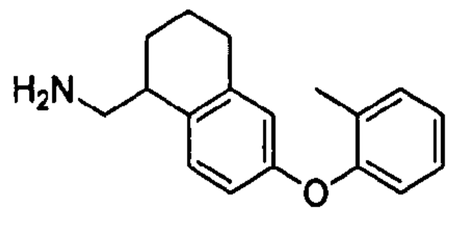
化，從而產生0.77 g (69%)無色油狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.07-2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)。$C_{17}H_{16}O_2$之[M+H]計算值253；實驗值，253。

製劑57b：[6-(2-甲基苯氧基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以73%產率自製劑57a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NO$之[M+H]計算值266；實驗值，266。

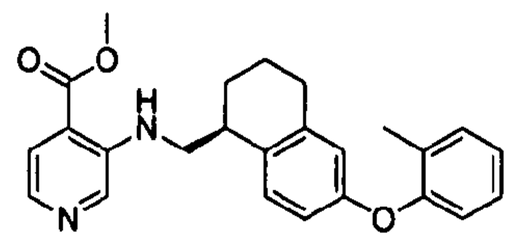
製劑57c：[6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



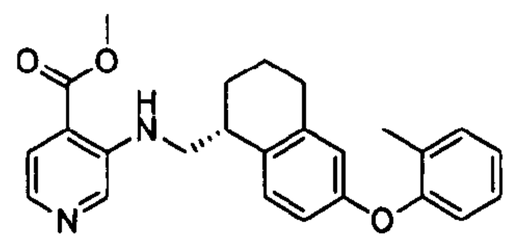
標題化合物係以93%產率自製劑57b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{18}H_{21}NO$之[M+H]計算值268；實驗值，268。

製劑57d： 3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑58d： 3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



57d



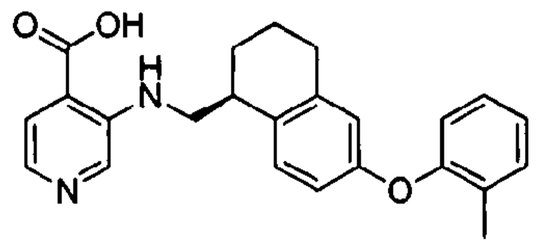
58d

標題化合物之外消旋物(300 mg)係以26%產率自製劑72c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生108 mg (36%)製劑57a (6.053 min)及108 mg (36%)製劑

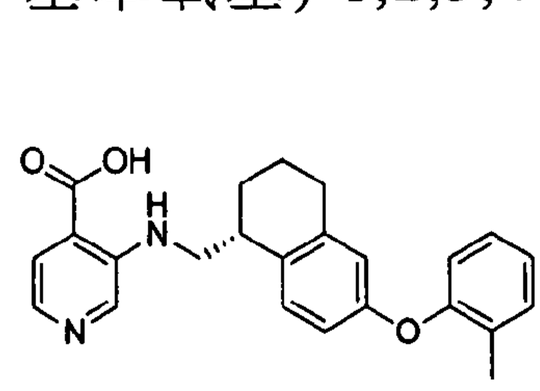
58a (6.873 min)，其呈無色油形式。

實例57：3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



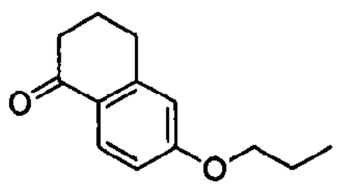
標題化合物係以67%產率自製劑57d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

實例58：3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



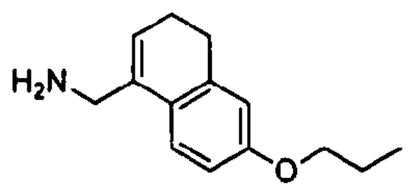
標題化合物係以81%產率自製劑58d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

製劑59a： 6-丙氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



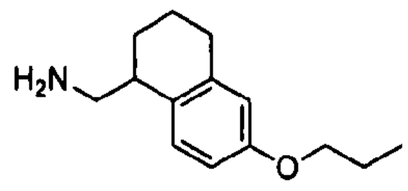
在密封容器中將6-羥基-1-四氫萘酮(2.0 g, 12.3 mmol)、溴-丙烷(2.24 mL, 24.7 mmol)、碘化鉀(2.05 g, 12.3 mmol)及碳酸鉀(3.41 g, 24.7 mmol)在ACN (50 mL)中合併，並將反應物於122℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(10-50% EtOAc/己烷)進行純化，從而產生2.36 g (94%)澄清油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.04 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88-2.93 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8, 4.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz)。$C_{13}H_{16}O_2$之[M+H]計算值205；實驗值205。

製劑59b： (6-丙氧基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



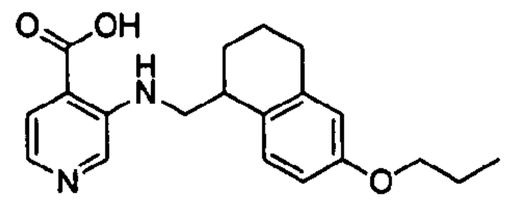
標題化合物係以54%產率自製劑59a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{14}H_{18}NO$之[M+H]計算值218；實驗值218。

製劑59c： (6-丙氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



標題化合物係以定量產率自製劑59b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{14}H_{20}NO$之[M+H]計算值220；實驗值220。

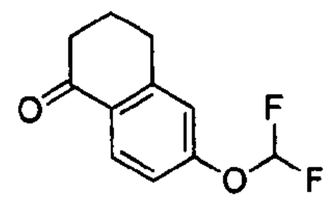
實例59：3-{[(6-丙氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸



標題化合物係以26%產率自製劑59c根據實例13之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65-1.82 (6H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.64-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz),

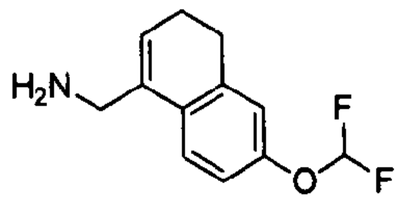
7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.70 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.35 (1H, s), 13.40 (1H, br s)。$C_{20}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值341；實驗值341。

製劑60a：6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



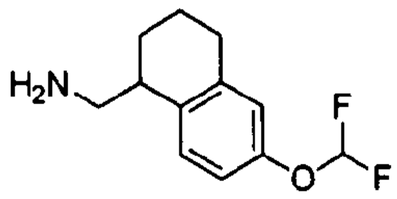
將6-羥基-1-四氫萘酮(5.0 g, 30.8 mmol)於DMA (75 mL)中之溶液冷卻至0℃。使氟利昂(freon)鼓泡進入混合物10 min。添加Cs_2CO_3 (30.1 g, 92.5 mmol)，並將反應物於50℃下在密封容器中加熱2小時。將混合物傾倒至冰水中並用EtOAc萃取。將有機物乾燥並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1至5:1)進行純化，從而產生5.1 g (78%)灰白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.11-2.17 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

製劑60b：[6-(二氟甲氧基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以53%產率自製劑60a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{12}H_{13}F_2NO$之[M+H]計算值226；實驗值226。

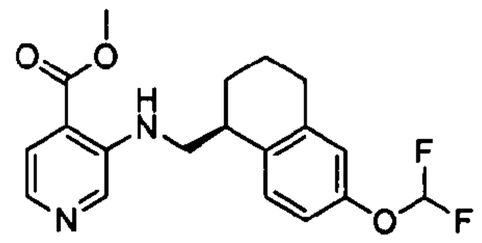
製劑60c：[6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



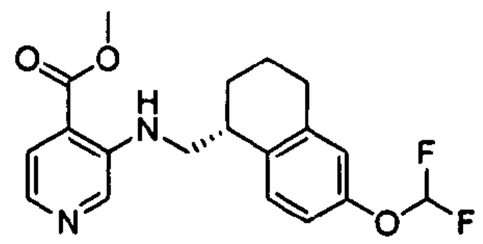
標題化合物係以85%產率自製劑60b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{12}H_{15}F_2NO$之[M+H]計算值228；實驗值228。

製劑60d： 3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑61d： 3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



60d

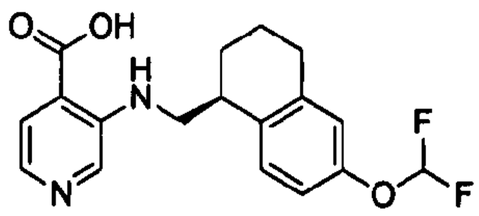


61d

標題化合物之外消旋物係以25%產率自製劑60c根據製劑1e之一般程序製備。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生20%產率之製劑60d (6.240 min)及16%產率之製劑61d (6.718 min)，其各自呈無色油形式。

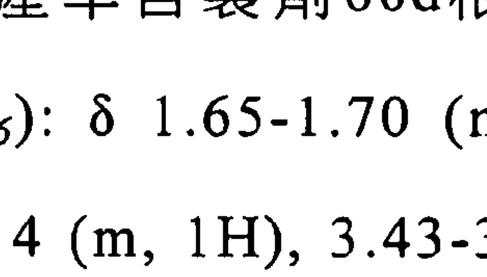
實例60：3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以71%產率自製劑60d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.70 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.18 (t, J = 74.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。

$C_{18}H_{18}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值349；實驗值，349。

實例61：3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

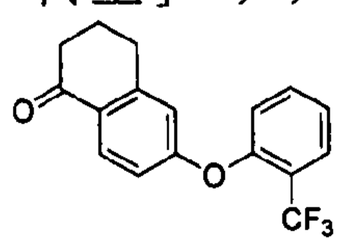


標題化合物係以78%產率自製劑61d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.71 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 3H),

2.67-2.80 (m, 2H), 3.09-3.12 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.18 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。

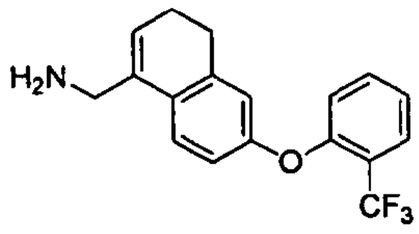
$C_{18}H_{18}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值349；實驗值，349。

製劑62a： 6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



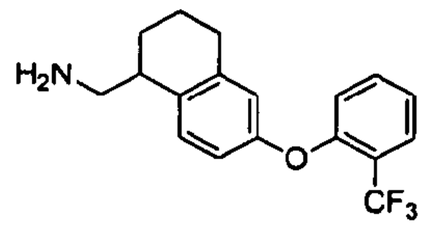
於rt下向6-羥基-1-四氫萘酮(2.5 g, 15.4 mmol)及2-碘三氟甲苯(25 g, 92 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaH (0.74 g, 60%, 18.5 mmol)。將混合物加熱至50℃直至固體溶解且隨後冷卻。向混合物中添加CuCl (1.53 g, 15.4 mmol)，之後添加叁(二氧雜3,6-庚基)胺(1.65 mL, 5.15 mmol)。將混合物於145℃下加熱過夜。將反應物用水稀釋，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(0-20% EtOAc/己烷)進行純化，從而產生850 mg (18%)黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.09-2.16 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, td, J = 8.2, 0.6 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.2 Hz)。$C_{17}H_{13}F_3O_2$之[M+H]計算值307；實驗值307。

製劑62b： {6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



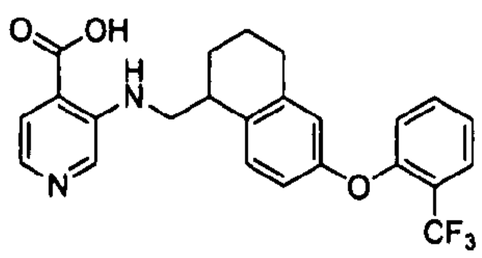
標題化合物係以58%產率自製劑62a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{16}F_3NO$之[M+H]計算值320；實驗值320。

製劑62c： {6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



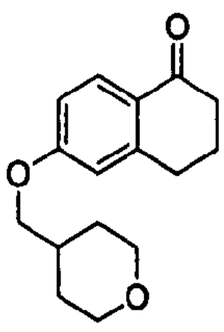
標題化合物係以定量產率自製劑62b根據製劑3e之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.68-1.92 (4H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 2.82-2.96 (3H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz)。$C_{18}H_{18}F_3NO$之[M+H]計算值322；實驗值322。

實例62：3-[({6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



標題化合物係以15%產率自製劑62c根據實例13之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.85 (4H, m), 2.67-2.79 (2H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.44-3.63 (2H, m), 6.80-6.82 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.5 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.70 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.36 (1H, s), 13.34 (1H, br s)。$C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值443；實驗值443。

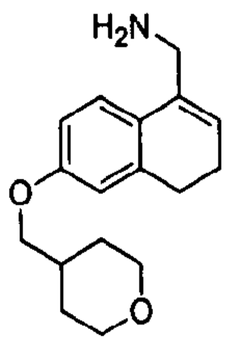
製劑63a：6-(噁烷-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



於0℃下向6-羥基-1-四氫萘酮(2.0 g, 12.4 mmol)、四氫吡喃-4-甲醇(1.7 g, 14.8 mmol)及三苯基膦(6.5 g, 24.7 mmol)於THF (40 mL)中之懸浮液中添加DEAD (4.3 g, 24.7 mmol)。將反應物於rt下攪拌過夜。

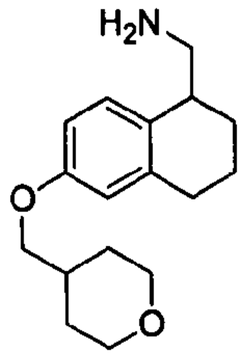
濃縮溶液並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 12:1)純化，以產生3.2 g (100%)黃色油狀標題化合物。$C_{16}H_{20}O_3$之[M+H]計算值261；實驗值，261。

製劑63b：[6-(噁烷-4-基甲氧基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



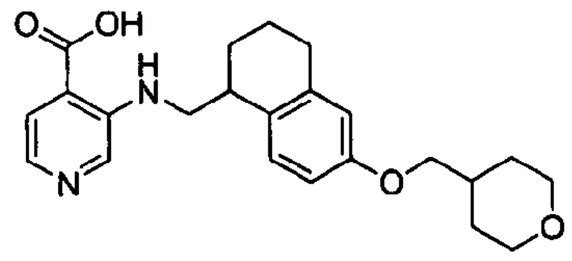
標題化合物係以71%產率自製劑63a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{23}NO_2$之[M+H]計算值274；實驗值，274。

製劑63c： [6-(噁烷-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



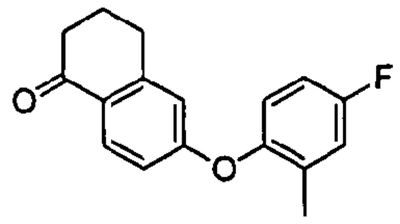
標題化合物係以定量產率自製劑63b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{25}NO_2$之[M+H]計算值276；實驗值，276。

實例63：3-({[6-(噁烷-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



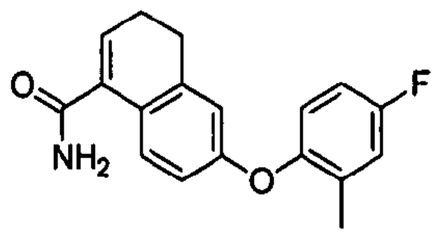
標題化合物係以5%產率自製劑63c根據實例13之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28-1.33 (2H, m), 1.64-1.77 (6H, m), 1.80-1.84 (1H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.28-3.45 (3H, m), 3.51-3.52 (1H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.84-3.89 (2H, m), 6.65-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{23}H_{28}N_2O_4$之[M+H]計算值397；實驗值，397。

製劑64a：6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



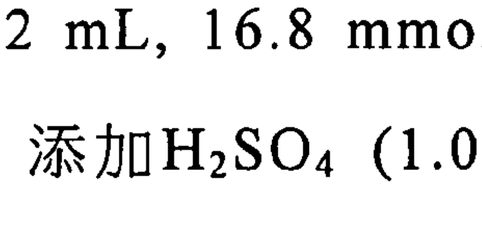
於rt下在N_2下向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(2.0 g, 8.9 mmol)、4-氟-2-甲基苯酚(1.7 g, 13.3 mmol)、1-吡啶-2-基丙酮(240 mg, 1.8 mmol)及Cs_2CO_3 (5.8 g, 17.8 mmol)於DMSO (40 mL)中之懸浮液中添加CuBr (127 mg, 0.9 mmol)。將反應物在100℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，用水(50 mL)稀釋，並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用水(3×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 30:1)進行純化，從而產生2.3 g (95%)無色油狀標題化合物。$C_{17}H_{15}FO_2$之[M+H]計算值271；實驗值，271。

製劑64b：6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-3,4-二氫萘-1-甲醯胺



於rt下向製劑64a (2.3 g, 8.4 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加ZnI_2 (20 mg)及TMSCN (2.2 mL, 16.8 mmol)，並將溶液於60℃下攪拌過夜。將反應物冷卻至rt。添加H_2SO_4 (1.0 mL)，之後添加AcOH (12 mL)、H_2SO_4 (4.3 mL)及H_2O (1.3 mL)。將反應物加熱至130℃並保持6小時。將溶液冷卻，用H_2O (50 mL)稀釋，並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。藉由矽膠層析(PE:THF = 1:1)進行純化，從而產生500 mg (20%)白色固體狀標題化合物。$C_{18}H_{16}FNO_2$之[M+H]計算值298；實驗值，298。

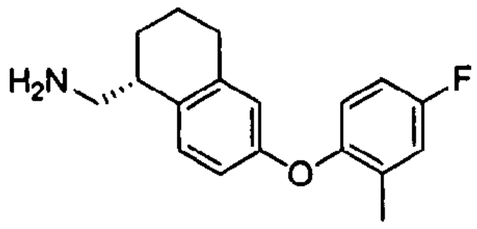
製劑64c：(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-甲醯胺



於rt下向製劑64b (400 mg, 1.4 mmol)於MeOH (10 mL)及THF (10

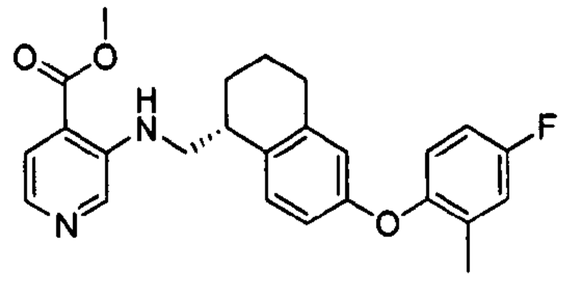
mL)中之溶液中添加$Ru(OAc)_2$[s-binap] (5 mg)。將混合物於50℃下與2.5 MPa H_2一起加熱2天。濃縮反應物並將所得固體自EtOAc重結晶，以產生120 mg (30%)白色固體狀標題化合物。$C_{18}H_{18}FNO_2$之[M+H]計算值300；實驗值，300。管柱：Chiralcel AS-H，移動相：70:30 CO_2:MeOH(0.2DEA)，ee = 97%, 3.04 min。

製劑64d：[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



於rt下向製劑64c (150 mg, 0.50 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3·THF (2.5 mL, 1.0 M, 2.5 mmol)。將混合物於55℃下加熱6小時。將反應物冷卻，用水(10 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 9，並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生160 mg (定量)黃色油狀粗製標題化合物。$C_{18}H_{20}FNO$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

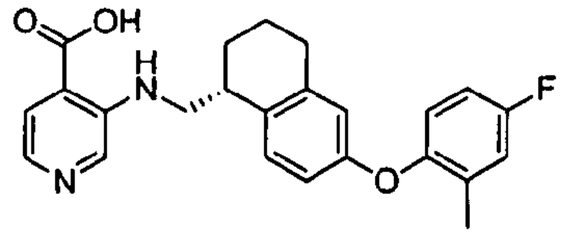
製劑64e： 3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



於rt下在N_2下向製劑64d (0.50 mmol)、3-溴異菸酸甲基酯(119 mg, 0.55 mmol)、Xantphos (43 mg, 0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (228 mg, 0.70 mmol)於甲苯(15 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (23 mg, 0.03 mmol)。將反應物於100℃下攪拌2小時。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)進行純化，從而產生88 mg (42%)黃色油狀標題化合物。$C_{25}H_{25}FN_2O_3$之[M+H]計算值421；實驗值，421。

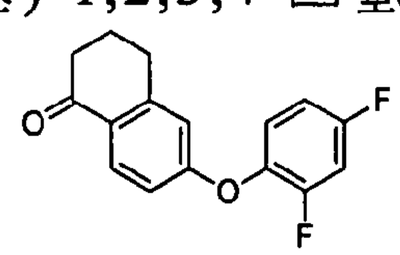
實例64：3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}

胺基)吡啶-4-甲酸



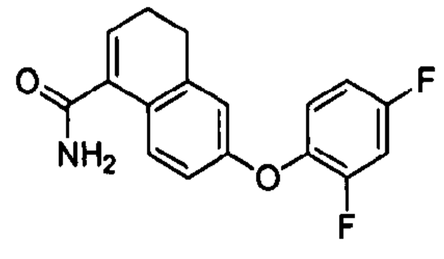
標題化合物係以60%產率自製劑64e根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.65-2.68 (2H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.04 (1H, td, J = 2.8, 8.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.8, 8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{24}H_{23}FN_2O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

製劑65a：6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



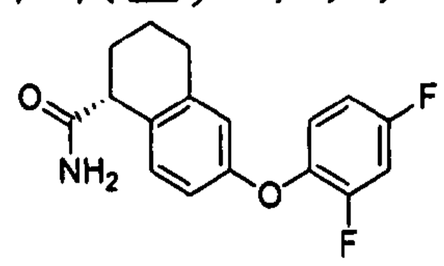
標題化合物係以65%產率自2,4-二氟苯酚根據製劑64a之程序製備。$C_{16}H_{12}F_2O_2$之[M+H]計算值275；實驗值，275。

製劑65b：6-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氫萘-1-甲醯胺



標題化合物係以44%產率自製劑65a根據製劑64b之程序製備。$C_{17}H_{13}F_2NO_2$之[M+H]計算值302；實驗值，302。

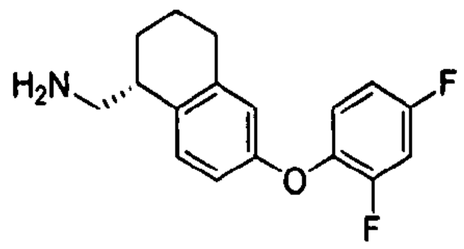
製劑65c：(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-甲醯胺



標題化合物係以46%產率自製劑65b根據製劑64c之程序製備。

$C_{17}H_{15}F_2NO_2$之[M+H]計算值304；實驗值，304。

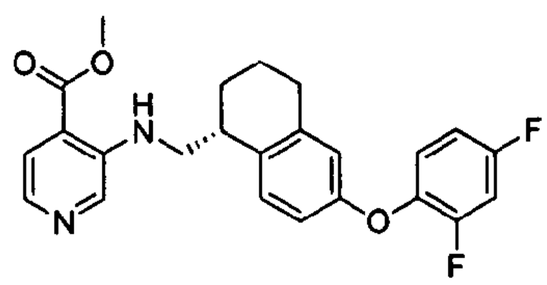
製劑65d：[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



標題化合物係以89%產率自製劑65c根據製劑64d之程序製備。

$C_{17}H_{17}F_2NO$之[M+H]計算值290；實驗值，290。

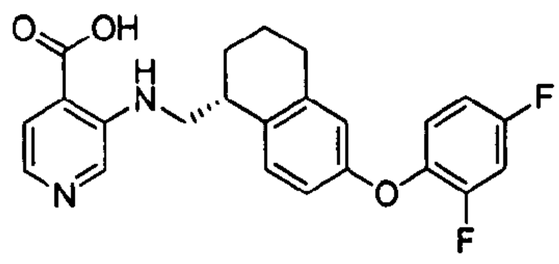
製劑65e： 3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以52%產率自製劑65d根據製劑64e之程序製備。

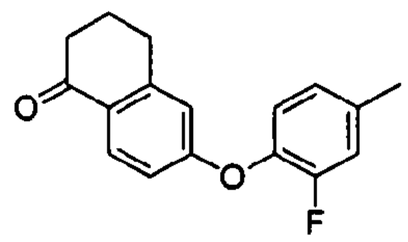
$C_{24}H_{22}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值425；實驗值，425。

製劑65：3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



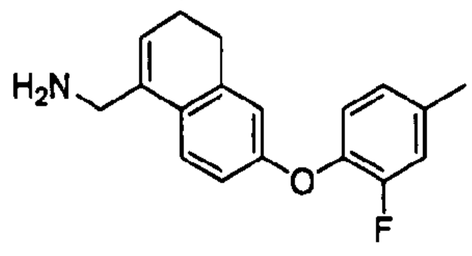
標題化合物係以67%產率自製劑65e根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.80-1.83 (3H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 6.71-6.74 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{23}H_{20}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值411；實驗值，411。

製劑66a：6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



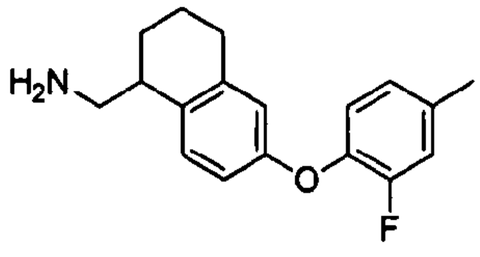
標題化合物係以54%產率自2-氟-4-甲基苯酚根據製劑64a之程序製備。$C_{17}H_{15}FO_2$之[M+H]計算值271；實驗值，271。

製劑66b：[6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以78%產率自製劑66a根據製劑3a之程序製備。$C_{18}H_{18}FNO$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

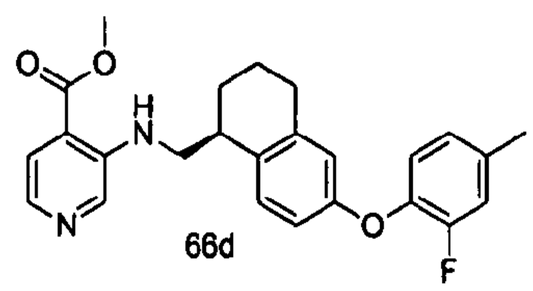
製劑66c：[6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺

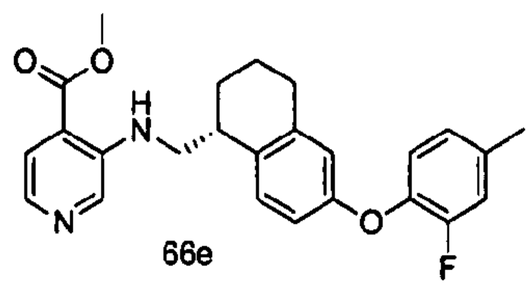


標題化合物係以92%產率自製劑66b根據製劑3e之程序製備。$C_{18}H_{20}FNO$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

製劑66d： 3-({[(1S)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑66e： 3-({[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯

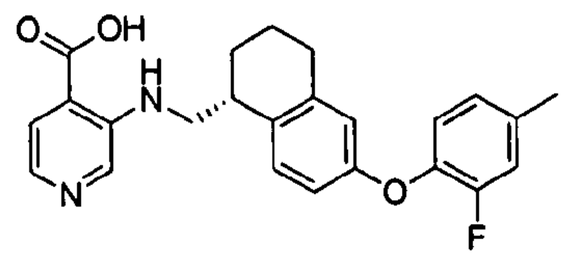




標題化合物之外消旋物係以57%產率自製劑66c根據製劑1e之一般程序製備。藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IA 5um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生29%產率之製劑66e (6.855 min)及29%之製劑66d (8.064 min)，其各自呈黃色油形式。$C_{25}H_{25}FN_2O_3$之[M+H]計算值

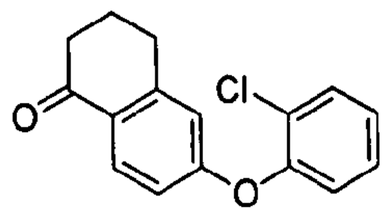
421；實驗值，421。

實例66：3-({[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



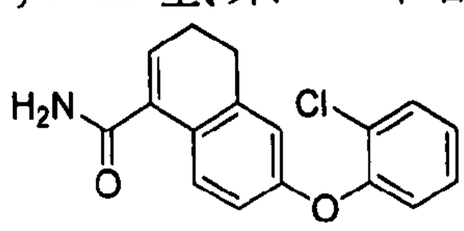
標題化合物係以83%產率自製劑66e根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.83 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.65-2.69 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 7.03-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{23}FN_2O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

製劑67a：6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



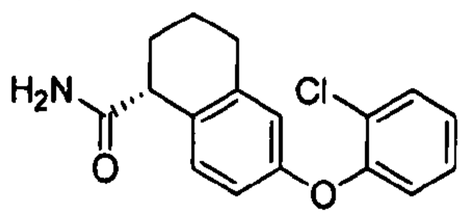
標題化合物係以64%產率自2-氯酚根據製劑64a之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.09-2.15 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。$C_{16}H_{13}ClO_2$之[M+H]計算值273；實驗值，273。

製劑67b：6-(2-氯苯氧基)-3,4-二氫萘-1-甲醯胺



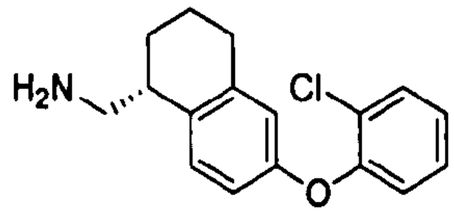
標題化合物係以32%產率自製劑67a根據製劑64b之程序製備。$C_{17}H_{14}ClNO_2$之[M+H]計算值300；實驗值，300。

製劑67c：(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-甲醯胺



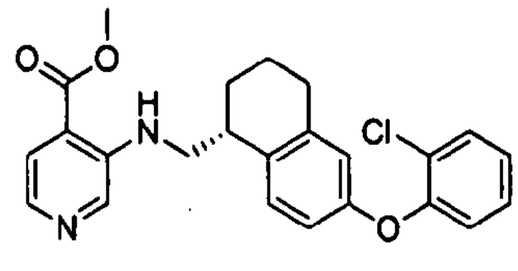
標題化合物係以52%產率自製劑67b根據製劑64c之程序製備。$C_{17}H_{16}ClNO_2$之[M+H]計算值302；實驗值，302。

製劑67d：[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



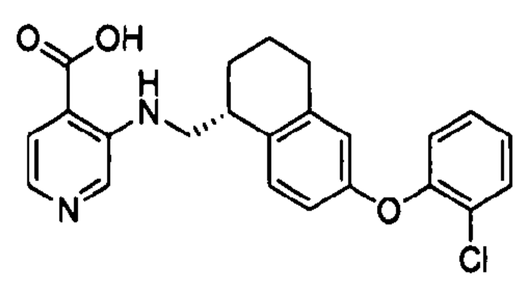
標題化合物係以88%產率自製劑67c根據製劑64d之程序製備。$C_{17}H_{18}ClNO$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑67e： 3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以31%產率自製劑67d根據製劑64e之程序製備。$C_{24}H_{23}ClN_2O_3$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

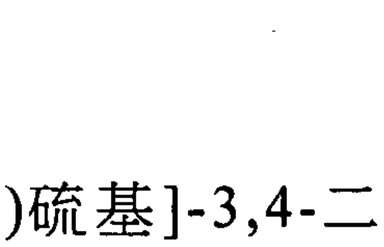
實例67：3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以41%產率自製劑67e根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.70 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 670-6.74 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)。$C_{23}H_{21}ClN_2O_3$之

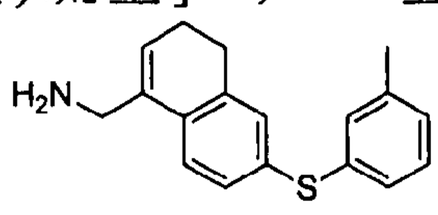
[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑68a： 6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



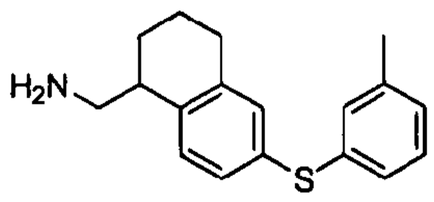
將三氟甲烷磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(1.8 g, 6.1 mmol)、3-甲苯-1-硫醇(0.76 g, 6.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (142 mg, 0.153 mmol)、Xantphos (177 mg, 0.306 mmol)及DIEA (1.58 g, 12.2 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之懸浮液於回流下在N_2下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)進行純化，從而產生1.8 g (100%)橙色油狀標題化合物。$C_{17}H_{16}OS$之[M+H]計算值269；實驗值，269。

製劑68b： {6-[(3-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以69%產率自製劑68a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NS$之[M+H]計算值282；實驗值，282。

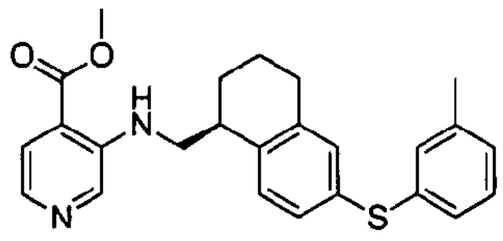
製劑68c： {6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



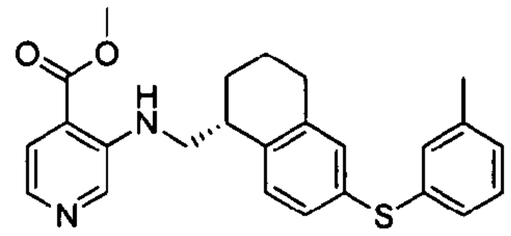
標題化合物係以92%產率自製劑68b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{18}H_{21}NS$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

製劑68d： 3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑69d： 3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



68d

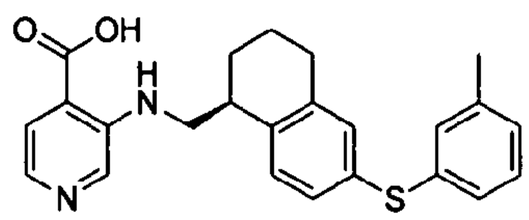


69d

標題化合物之外消旋物係以25%產率自製劑68c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_2S$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IA 5um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生38%產率之製劑68d (6.259 min)及37%之製劑69d (6.802 min)，其各自呈黃色油形式。

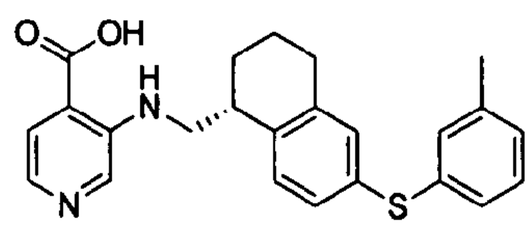
實例68：3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以80%產率自製劑68d根據實例1之一般程序製備。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.85 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 3.56-3.57 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 7.83-7.84 (1H, m), 8.35 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

實例69：3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

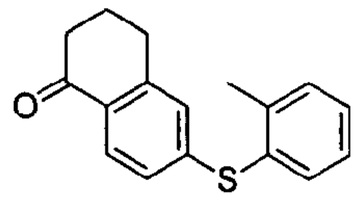


標題化合物係以83%產率自製劑69d根據實例1之一般程序製備。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.85 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.67-2.71 (2H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.56-3.57 (1H, m),

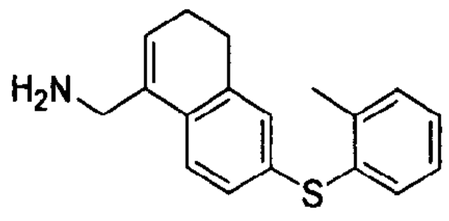
7.05-7.15 (5H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

製劑70a：6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



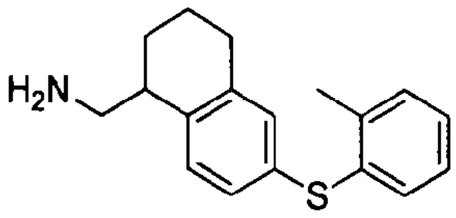
標題化合物係以92%產率自3-甲苯-1-硫醇根據製劑68a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}OS$之[M+H]計算值269；實驗值，269。

製劑70b：{6-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以89%產率自製劑68a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NS$之[M+H]計算值282；實驗值，282。

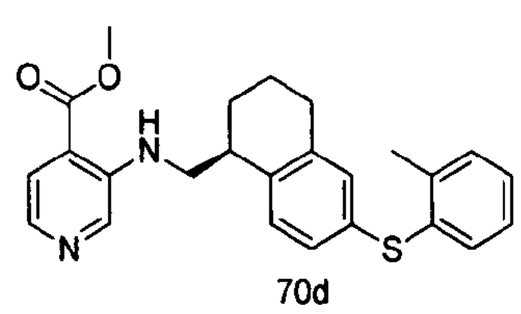
製劑70c：{6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



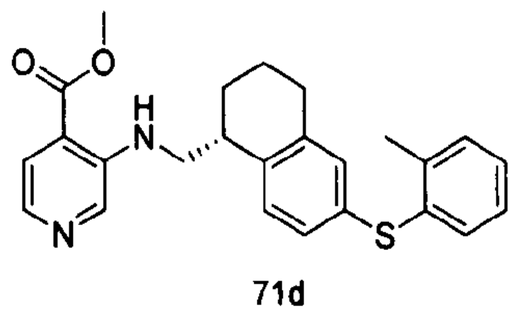
標題化合物係以88%產率自製劑70b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{18}H_{21}NS$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

製劑70d： 3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑71d： 3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



70d

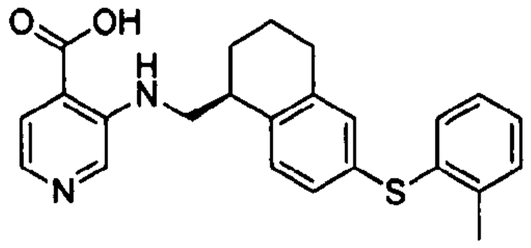


71d

標題化合物之外消旋物(550 mg)係以37%產率自製劑70c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_2S$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

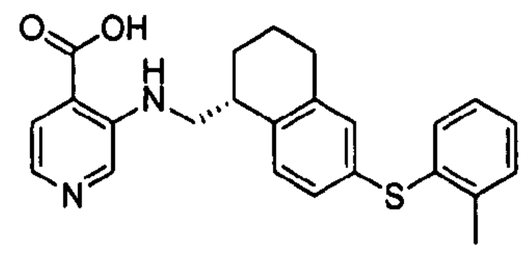
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離160 mg (11%)製劑70d (6.645 min)及150 mg (10%)製劑71d (7.659 min)，其各自呈黃色油形式。

實例70：3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



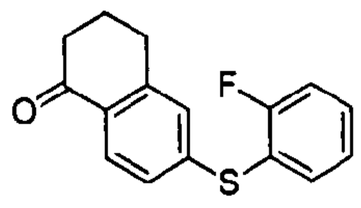
標題化合物係以84%產率自製劑70d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.67-2.70 (2H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

實例71： 3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



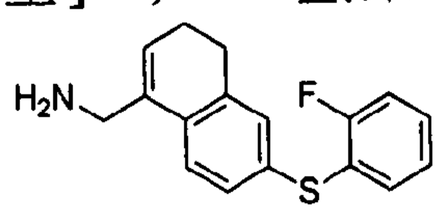
標題化合物係以93%產率自製劑71d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.67-2.70 (2H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

製劑72a：6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



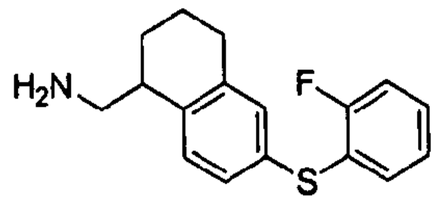
於rt下在N_2下向4-甲苯-1-磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(3.0 g, 10.2 mmol)、2,2'-二氟二苯基二硫化物(1.0 mL, 5.1 mmol)及Zn (800 mg, 12.2 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (374 mg, 0.51 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 30:1至10:1)進行純化，從而產生2.4 g (86%)灰白色固體狀標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.07-2.13 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.51 (dt, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。$C_{16}H_{13}FOS$之[M+H]計算值273；實驗值，273。

製劑72b：{6-[(2-氟苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以80%產率自製劑72a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}FNS$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

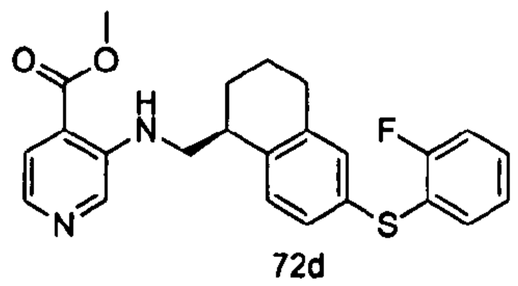
製劑72c：{6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



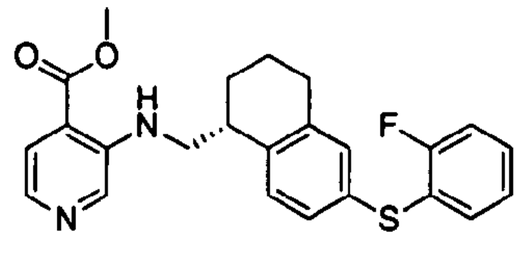
標題化合物係以71%產率自製劑72b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{18}FNS$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑72d： 3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑73d： 3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



72d

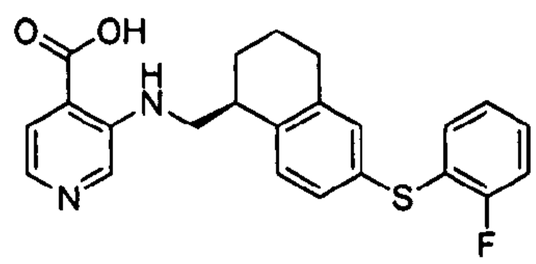


73d

標題化合物之外消旋物(410 mg)係以28%產率自製劑72c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_2S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

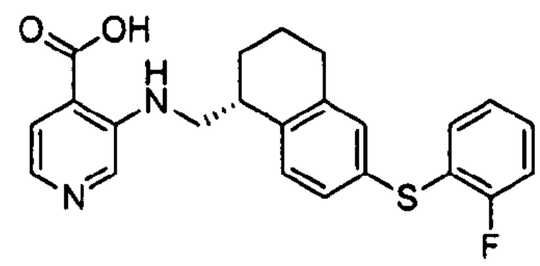
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生115 mg (28%)製劑71d (7.352 min)及114 mg (28%)製劑72d (8.388 min)，其各自呈無色油形式。

實例72：3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以88%產率自製劑72d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.70 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)。$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

實例73：3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

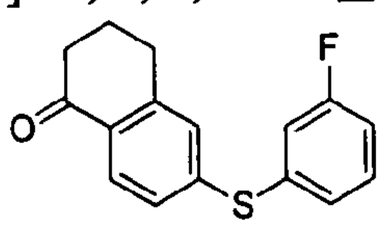


標題化合物係以50%產率自製劑73d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.69 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 3H),

2.65-2.76 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)。

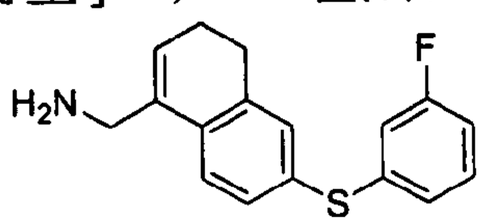
$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑74a：6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



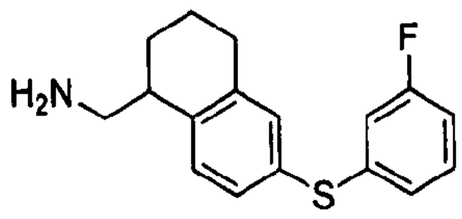
標題化合物係以76%產率自3,3'-二氟二苯基二硫化物根據製劑72a之一般程序製備。$C_{16}H_{13}FOS$之[M+H]計算值273；實驗值，273。

製劑74b：{6-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以54%產率自製劑74a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}FNS$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

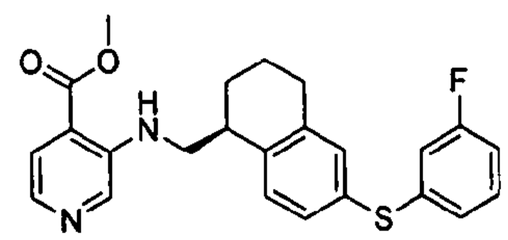
製劑74c：{6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



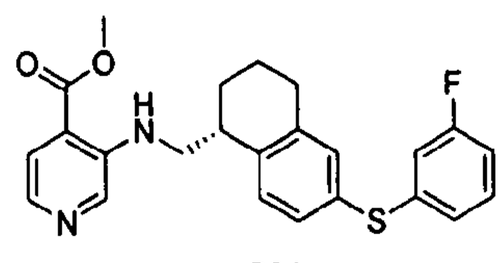
標題化合物係以75%產率自製劑74b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{18}FNS$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑74d： 3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑75d： 3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



74d



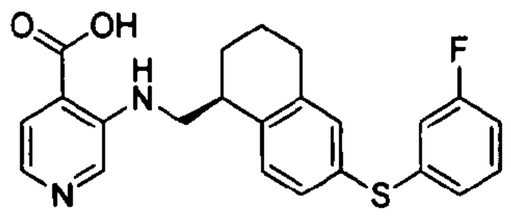
75d

標題化合物之外消旋物(600 mg)係以43%產率自製劑74c根據製劑

1e之一般程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_2S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

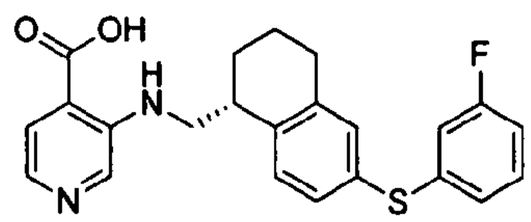
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: OD-H 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex: EtOH:DEA = 70:30:0.2，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生80 mg (13%)製劑74d (6.571 min)及70 mg (12%)製劑75d (7.213 min)，其各自呈黃色油形式。

實例74：3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



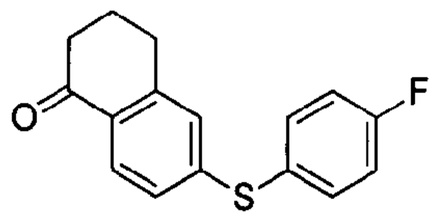
標題化合物係以64%產率自製劑74d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.69 (1H, m), 1.79-1.83 (3H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 7.01-7.08 (3H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.23 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

實例75：3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



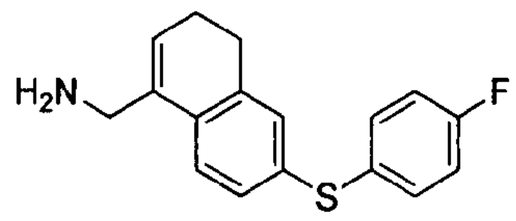
標題化合物係以74%產率自製劑75d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.69 (1H, m), 1.79-1.83 (3H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.10-3.12 (1H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 7.01-7.08 (3H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.23 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑76a：6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



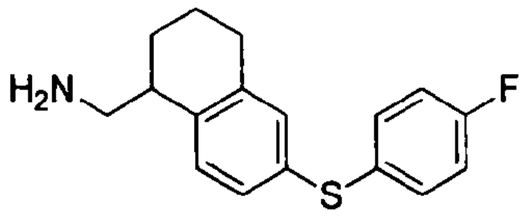
向4-甲苯-1-磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(5.0 g, 17.0 mmol)於二噁烷(75 mL)中之溶液中添加4-氟噻吩(2.6 g, 20.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (392 mg, 0.43 mmol)、Xantphos (492 mg, 0.85 mmol)及DIEA (4.4 g, 34.0 mmol)。將混合物在氮下加熱至回流過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 20:1至5:1)純化殘餘物，以產生3.6 g (77%)灰白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.08-2.13 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.94 (br s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。$C_{16}H_{13}FOS$之[M+H]計算值273；實驗值，273。

製劑76b：{6-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以69%產率自製劑76a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}FNS$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

製劑76c：{6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺

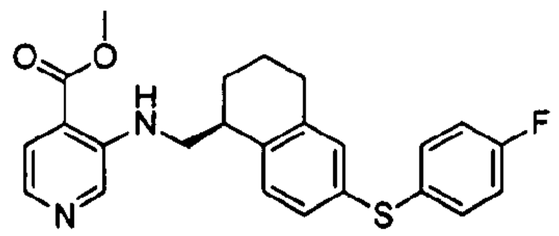


標題化合物係以97%產率自製劑76b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{18}FNS$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

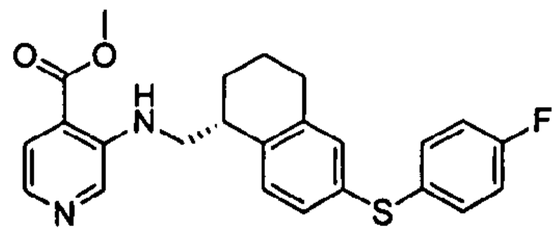
製劑76d： 3-({[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑77d： 3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺

基)吡啶-4-甲酸甲基酯



76d

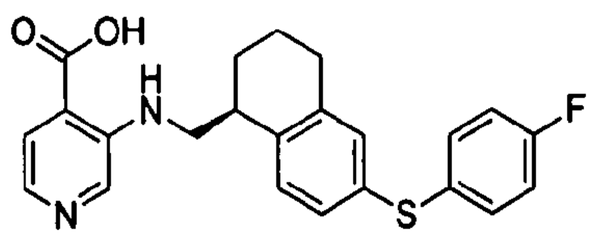


77d

標題化合物之外消旋物(330 mg)係以20%產率自製劑76c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_2S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

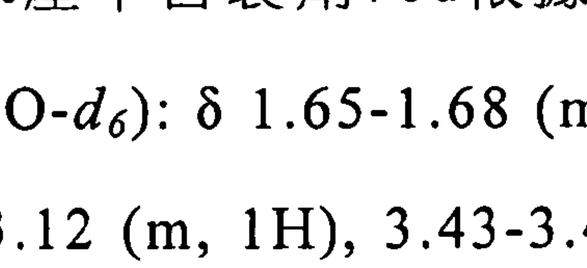
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生84 mg (25%)製劑76d (6.916 min)及91 mg (28%)製劑77d (7.681 min)，其各自呈無色油形式。

實例76：3-({[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以48%產率自製劑76d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.68 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 3H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

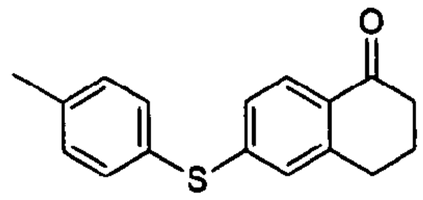
實例77：3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以57%產率自製劑77d根據實例1之一般程序製備。

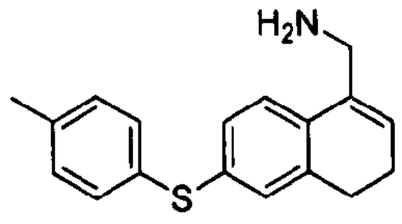
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.69 (m, 1H), 1.77-1.84 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。$C_{23}H_{21}FN_2O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑78a：6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



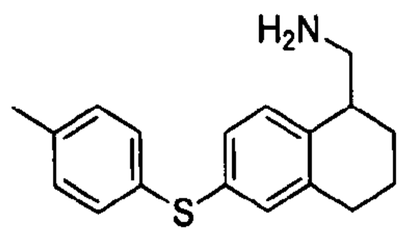
標題化合物係以96%產率自4-甲苯基二硫化物根據製劑72a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}OS$之[M+H]計算值269；實驗值，269。

製劑78b：{6-[(4-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫萘-1-基}甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以77%產率自製劑76a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NS$之[M+H]計算值282；實驗值，282。

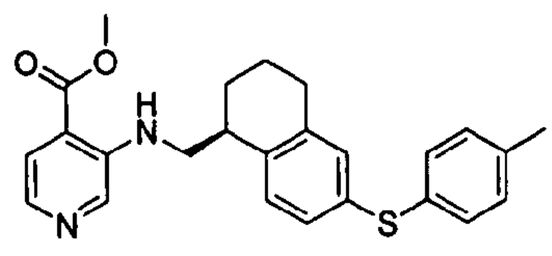
製劑78c：{6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲胺



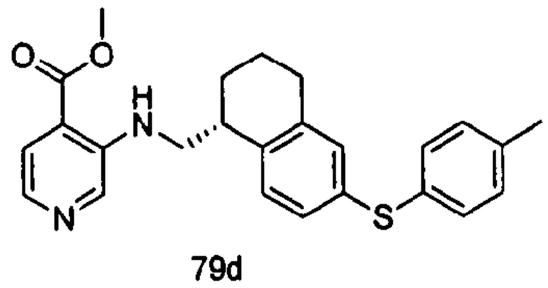
標題化合物係以68%產率自製劑78b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{18}H_{21}NS$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

製劑78d： 3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑79d： 3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



78d

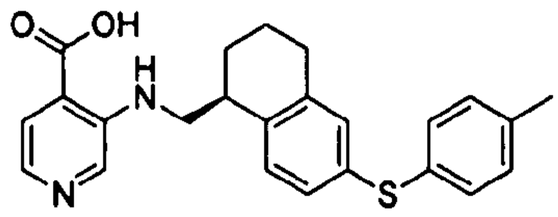


79d

標題化合物之外消旋物(200 mg)係以20%產率自製劑78c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_2S$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

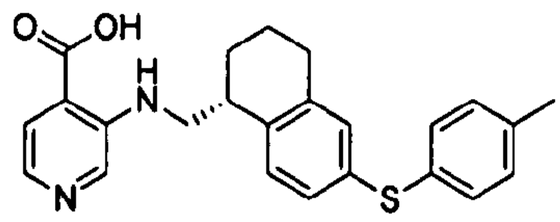
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel IC, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH = 80:20；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離，從而產生66 mg (33%)製劑78d (9.08 min)及66 mg (33%)製劑79d (10.33 min)，其各自呈黃色油形式。

實例78：3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



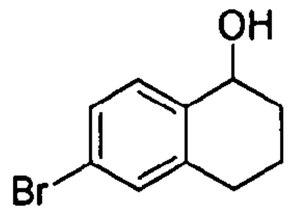
標題化合物係以40%產率自製劑78d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.67 (1H, m), 1.75-1.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64-2.71 (2H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

實例79：3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



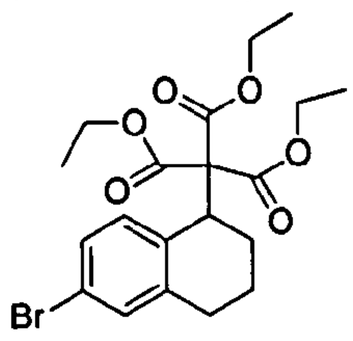
標題化合物係以40%產率自製劑79d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (1H, m), 1.76-1.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64-2.68 (2H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_2S$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

製劑80a：6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-醇



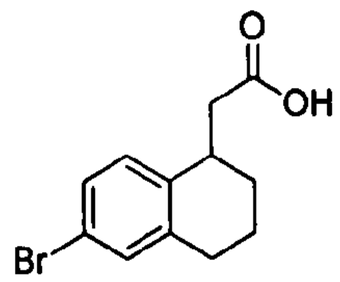
於rt下向6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(2.0 g, 8.9 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (1.6 g, 42.7 mmol)，並將反應物攪拌30 min。將反應物用水(10 mL)稀釋並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.9 g (94%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{11}BrO_2$之[M+H]計算值227, 229；實驗值227, 229。

製劑80b： (6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲烷三甲酸三乙基酯



向製劑80a (1.83 g, 8.1 mmol)及三甲酸三乙基甲烷酯(3.76 g, 16.2 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加n-Bu_3P (4.0 mL, 16.2 mmol)，並在N_2下將溶液冷卻至-50℃。逐滴添加DIAD (3.2 mL, 16.2 mmol)，並將反應混合物攪拌30 min。濃縮反應物。添加水(50 mL)及3N NaOH (50 mL)，並將溶液用醚萃取。將有機物用3N NaOH、水、1N HCl及鹽水洗滌。將溶液乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(10% EtOAc/己烷)進行純化，從而產生2.84 g (79%)白色固體狀標題化合物。$C_{20}H_{25}BrO_6$之[M+H]計算值441, 443；實驗值441, 443。

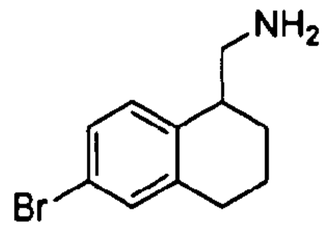
製劑80c：2-(6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸



於rt下向製劑80b (2.84 g, 6.4 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加1.5 N NaOH (50 mL)，並將混合物回流20小時。濃縮反應混合物。

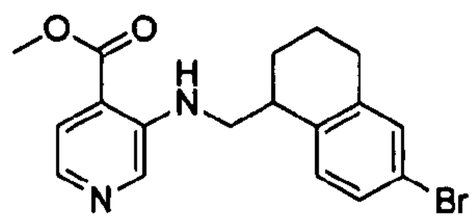
添加冰乙酸(50 mL)，並將反應物回流3小時。濃縮反應混合物並將殘餘物吸收於水中並用醚萃取。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.58 g (91%)黃色油狀標題化合物。$C_{12}H_{13}BrO_2$之[M+H]計算值269, 271；實驗值269, 271。

製劑80d：(6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



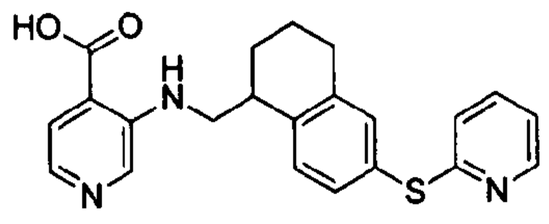
於rt下向製劑80c (0.8 g, 3.0 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加草醯氯(0.4 mL, 4.5 mmol)及DMF (5滴)，並將混合物攪拌1小時。在真空中去除溶劑，並將殘餘物溶解於丙酮(20 mL)中。於0℃下緩慢添加NaN_3 (390 mg, 6.0 mmol)於H_2O (3 mL)中之溶液。10 min後，將混合物用水及鹽水稀釋，並用甲苯萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且隨後加熱回流30 min。濃縮溶液並重新溶解於二噁烷(10 mL)中 於100℃下將溶液逐滴添加至濃HCl (20 mL)中。20 min後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM/MeOH (1:1)中，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 8，過濾並濃縮，以產生灰褐色油狀標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。$C_{11}H_{14}BrN$之[M+H]計算值240, 242；實驗值240, 242。

製劑80e： 3-{[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



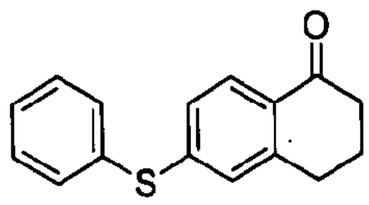
標題化合物係以6%產率自製劑80d根據製劑1e之程序製備。$C_{18}H_{19}BrN_2O_2$之[M+H]計算值375, 377；實驗值375, 377。

實例80：3-({[6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



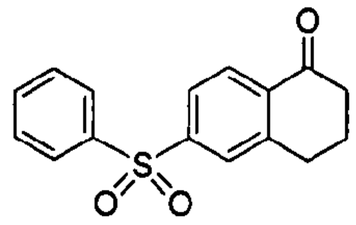
於rt下在N_2下向製劑80e (72 mg, 0.19 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(84 mg, 0.38 mmol)及Zn (60 mg, 0.91 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加Pd(dppf)Cl_2 (30 mg, 0.038 mmol)，並將反應物於60℃下攪拌過夜。將反應物用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由prep-TLC (PE:EA = 2:1)純化殘餘物，以產生灰褐色油狀物。將此油狀物溶解於THF (3 mL)及H_2O (1 mL)中。添加$LiOH{\cdot}H_2O$ (2 mg)，並將反應物於rt下攪拌2小時。將反應混合物用1.0 N HCl水溶液酸化至pH=3，濃縮並藉由prep-HPLC純化，以產生4.8 mg (6%)黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.81-1.86 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 3H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)。$C_{22}H_{21}N_3O_2S$之[M+H]計算值392；實驗值，392。

製劑81a：6-(苯基硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



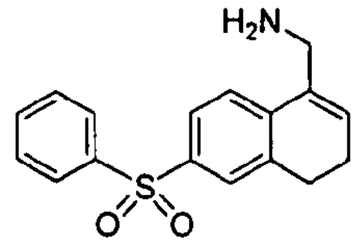
在氮下向4-甲苯-1-磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(8.83 g, 30 mmol)及二苯基二硫化物(3.27 g, 15 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加Zn粉(2.34 g, 36 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (1.22 g, 1.5 mmol)，並將反應物回流過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，以產生5.93 g (77%)橙色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.06-2.12 (2H, m), 2.61 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.85 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.39-7.42 (3H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。$C_{16}H_{14}OS$之[M+H]計算值255；實驗值，255。

製劑81b：6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



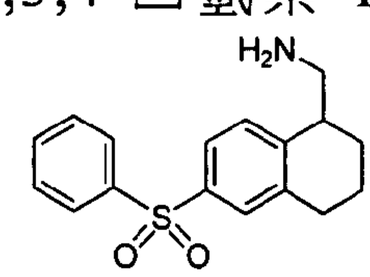
向製劑81a (1.72 g, 6.77 mmol)於MeOH/MeCN (1:1, 30 mL)中之溶液中添加過硫酸氫鉀複合鹽(16.6 g, 27 mmol)於水中之另一溶液。將混合物於rt下攪拌2小時。將反應物用EtOAc稀釋並過濾，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生1.9 g (98%)無色膠狀標題化合物。$C_{16}H_{14}O_3S$之[M+H]計算值287；實驗值，287。

製劑81c：[6-(苯磺醯基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺



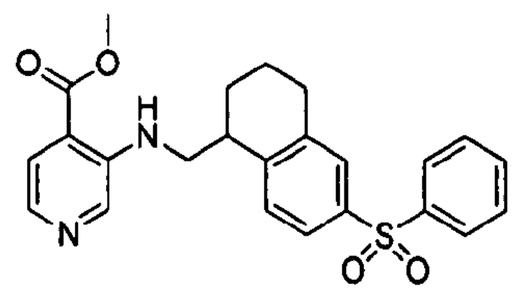
標題化合物係以31%產率自製劑81b根據製劑3a之程序製備。$C_{17}H_{17}NO_2S$之[M+H]計算值300；實驗值，300。

製劑81d：[6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



標題化合物係以91%產率自製劑81c根據製劑3e之程序製備。$C_{17}H_{19}NO_2S$之[M+H]計算值302；實驗值，302。

製劑81e： 3-({[6-(苯磺醯基)-3,4-二氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯

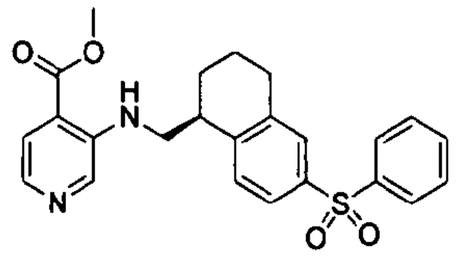


標題化合物係以43%產率自製劑81d根據製劑1e之程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_4S$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

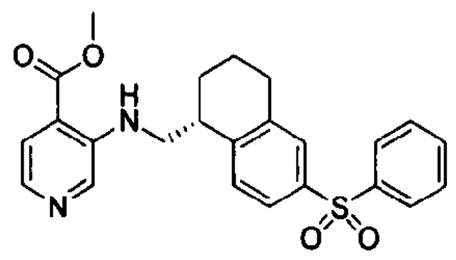
製劑81f： 3-({[(1S)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡

啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑82f： 3-({[(1R)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



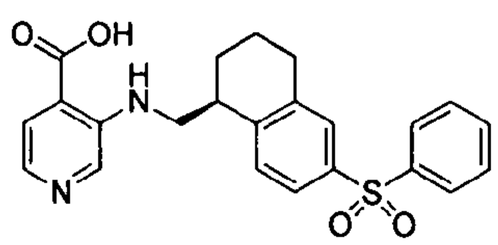
81f



82f

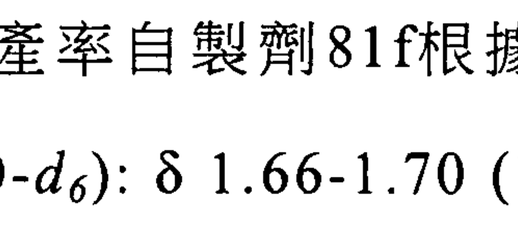
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel AS-H, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：Hex:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑81e (360 mg)，以產生116 mg (32%)製劑81f (10.39 min)及107 mg (30%)製劑82f (20.88 min)，其各自呈黃色油形式。

實例81：3-({[(1S)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以81%產率自製劑81f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.70 (1H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.75-2.88 (2H, m), 3.18-3.19 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 7.55-7.71 (7H, m), 7.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_4S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

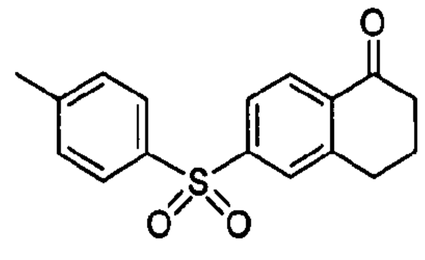
實例82：3-({[(1R)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以90%產率自製劑82f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.70 (1H, m), 1.77-1.85 (3H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.57-3.61 (1H,

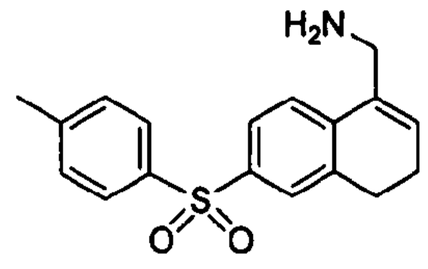
m), 7.55-7.76 (7H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_4S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

製劑83a：6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



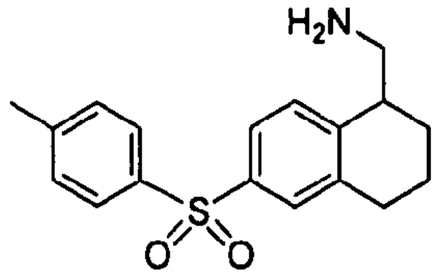
標題化合物係以97%產率自製劑78a根據製劑81b之一般程序製備。$C_{17}H_{16}O_3S$之[M+H]計算值301；實驗值，301。

製劑83b：[6-(4-甲苯磺醯基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以60%產率自製劑83a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NO_2S$之[M+H]計算值314；實驗值，314。

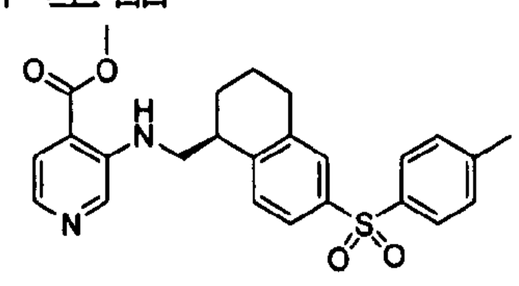
製劑83c：[6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



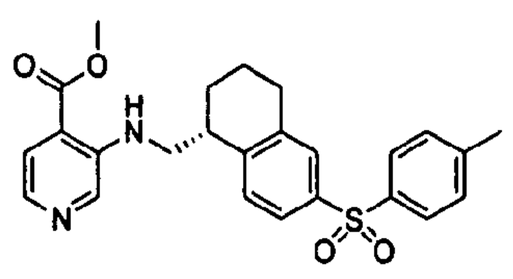
標題化合物係以78%產率自製劑83b根據製劑3e之程序製備。$C_{18}H_{21}NO_2S$之[M+H]計算值316；實驗值，316。

製劑83d： 3-({[(1S)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑84d： 3-({[(1R)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



83d



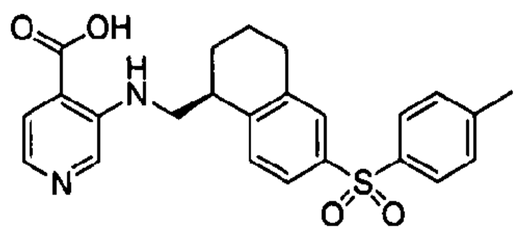
84d

標題化合物之外消旋物(226 mg)係以24%產率自製劑83c根據製劑

1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_4S$之[M+H]計算值451；實驗值，451。

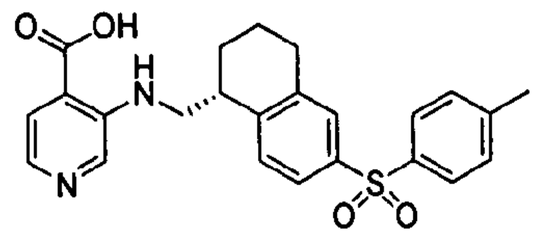
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel AS-H, 250 mm * 4.6 mm 5 um；移動相：MeOH:EtOH = 50:50；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30 ℃)分離，從而產生95 mg (42%)製劑83d (9.67 min)及86 mg (38%)製劑84d (16.75 min)，其各自呈無色油形式。

實例83：3-({[(1S)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



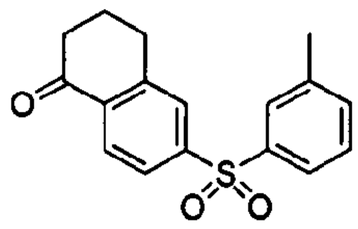
標題化合物係以56%產率自製劑83d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.69 (1H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.76-2.83 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (3H, m), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_4S$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

實例84：3-({[(1R)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



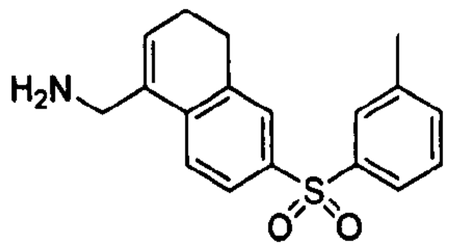
標題化合物係以63%產率自製劑84d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.69 (1H, m), 1.76-1.86 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.76-2.86 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.35-3.48 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (3H, m), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_4S$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

製劑85a：6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



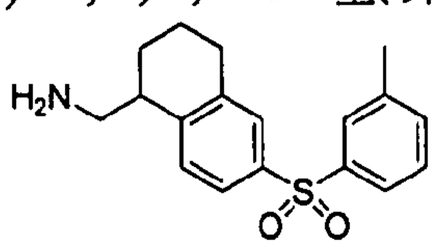
標題化合物係以84%產率自製劑68a根據製劑81b之一般程序製備。$C_{17}H_{16}O_3S$之[M+H]計算值301；實驗值，301。

製劑85b：[6-(3-甲苯磺醯基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以95%產率自製劑85a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{18}H_{19}NO_2S$之[M+H]計算值314；實驗值，314。

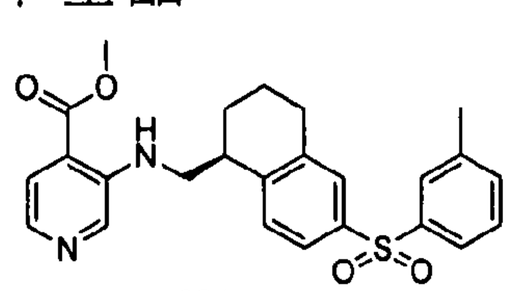
製劑85c：[6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



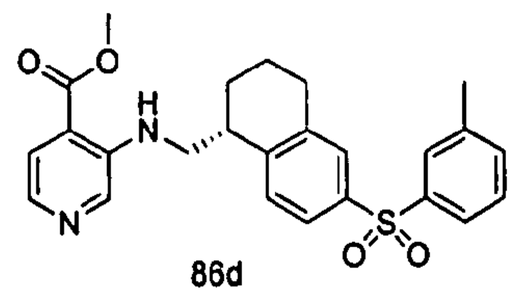
標題化合物係以64%產率自製劑85b根據製劑3e之程序製備。$C_{18}H_{21}NO_2S$之[M+H]計算值316；實驗值，316。

製劑85d： 3-({[(1S)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑86d： 3-({[(1R)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



85d



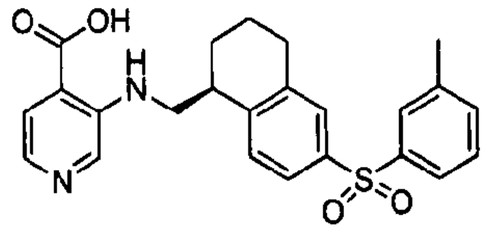
86d

標題化合物之外消旋物(230mg)係以16%產率自製劑85c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{25}H_{26}N_2O_4S$之[M+H]計算值451；實驗值，451。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: AS 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，以產生77 mg (33%)製劑85d (9.653 min)及77 mg (33%)製劑86d

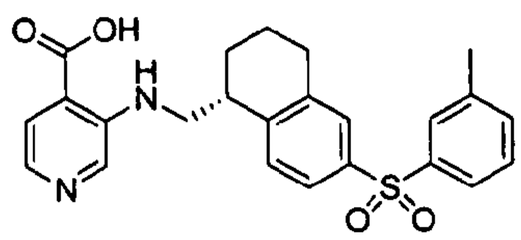
(15.046 min)，其各自呈黃色油形式。

實例85：3-({[(1S)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



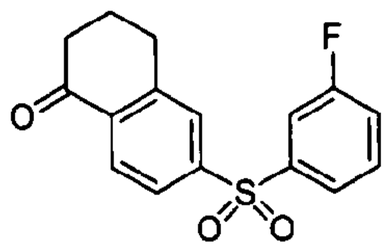
標題化合物係以95%產率自製劑85d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.87 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.76-2.88 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 7.66-7.85 (5H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_4S$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

實例86：3-({[(1R)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



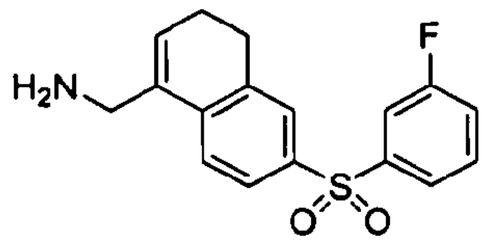
標題化合物係以78%產率自製劑86d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.83 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.78-2.88 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 7.49-7.57 (3H, m), 7.66-7.83 (5H, m), 7.88 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_4S$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

製劑87a：6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



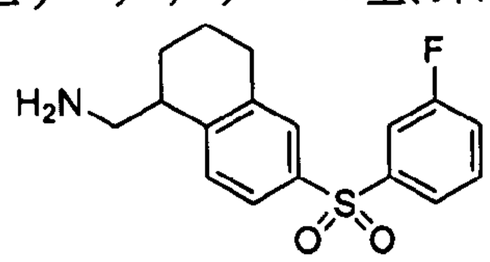
標題化合物係以40%產率自製劑74a根據製劑81b之一般程序製備。$C_{16}H_{13}FO_3S$之[M+H]計算值305；實驗值，305。

製劑87b：[6-(3-氟苯磺醯基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



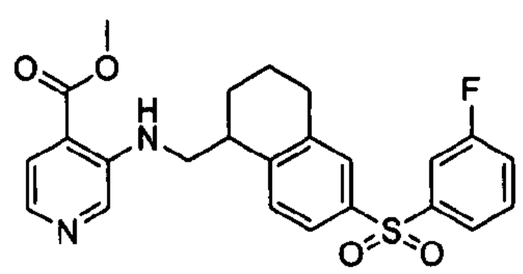
標題化合物係以87%產率自製劑87a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{16}FNO_2S$之[M+H]計算值318；實驗值，318。

製劑87c：[6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



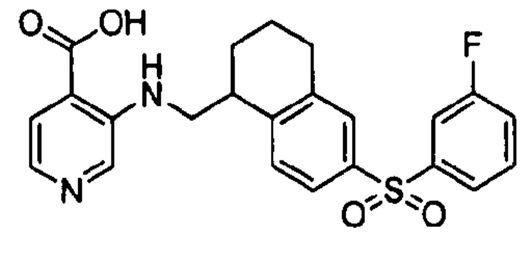
標題化合物係以73%產率自製劑87b根據製劑3e之程序製備。$C_{17}H_{18}FNO_2S$之[M+H]計算值320；實驗值，320。

製劑87d： 3-({[6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



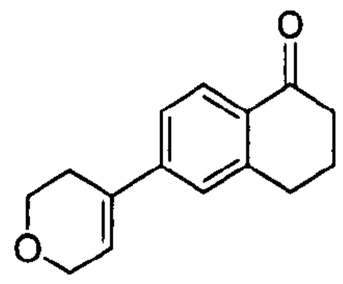
標題化合物係以6%產率自製劑87c根據製劑1e之程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_4S$之[M+H]計算值455；實驗值，455。

實例87：3-({[6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



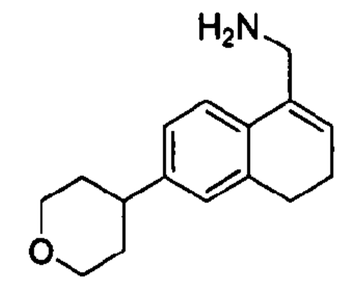
標題化合物係以73%產率自製劑87d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.65-7.87 (8H, m), 8.40 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_4S$之[M+H]計算值441；實驗值，441。

製劑88a：6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



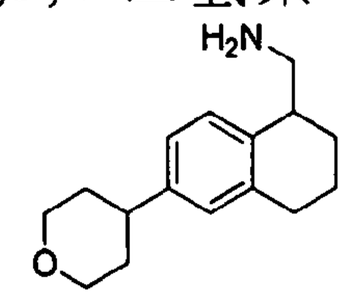
向三氟甲烷磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(1.4 g, 4.76 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加3,6-二氫-2H-吡喃-4-硼酸頻哪醇酯(1.0 g, 4.76 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$·DCM (408 mg, 0.5 mmol)及飽和$NaHCO_3$溶液(2 mL)。在100℃下在氮下將混合物攪拌2小時。將混合物冷卻至rt並用EtOAc稀釋，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 4:1)純化殘餘物，以產生930 mg (86%)黃色固體狀標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.13-2.16 (2H, m), 2.53 (2H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.34 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz)。$C_{15}H_{16}O_2$之[M+H]計算值229；實驗值，229。

製劑88b：[6-(噁烷-4-基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺



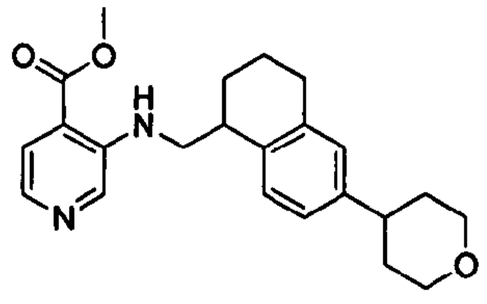
標題化合物係以40%產率自製劑88a根據製劑3a之程序製備。$C_{16}H_{21}NO$之[M+H]計算值244；實驗值，244。

製劑88c：[6-(噁烷-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



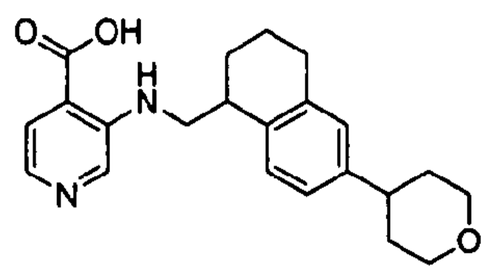
標題化合物係以86%產率自製劑88b根據製劑3e之程序製備。$C_{16}H_{23}NO$之[M+H]計算值246；實驗值，246。

製劑88d： 3-({[6-(噁烷-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



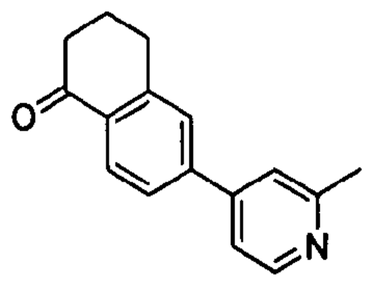
標題化合物係以17%產率自製劑88c根據製劑1e之程序製備。$C_{23}H_{28}N_2O_3$之[M+H]計算值381；實驗值，381。

實例88：3-({[6-(噁烷-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



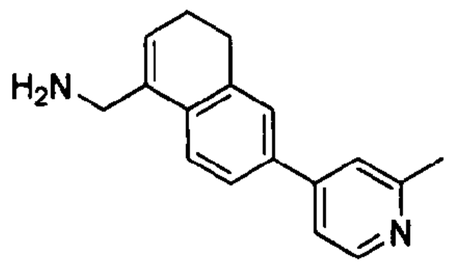
標題化合物係以69%產率自製劑88d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.68 (5H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.65-2.72 (3H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.37-3.45 (3H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{22}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值367；實驗值，367。

製劑89a：6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



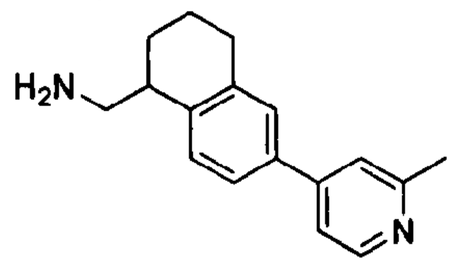
於rt下在N_2下向4-甲苯-1-磺酸5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基酯(1.3 g, 4.4 mmol)、2-甲基吡啶-4-硼酸頻哪醇酯(800 mg, 3.7 mmol)、Na_2CO_3 (773 mg, 7.3 mmol)及$LiCl{\cdot}H_2O$ (442 mg, 7.3 mmol)於EtOH/H_2O/甲苯(4.4 mL/ 2.3 mL / 20.0 mL)中之懸浮液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (211 mg, 0.2 mmol)。將反應物在100℃下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)進行純化，從而產生865 mg (定量)黃色固體狀標題化合物。$C_{16}H_{15}NO$之[M+H]計算值238；實驗值，238。

製劑89b：[6-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氫萘-1-基]甲胺，鹽酸鹽



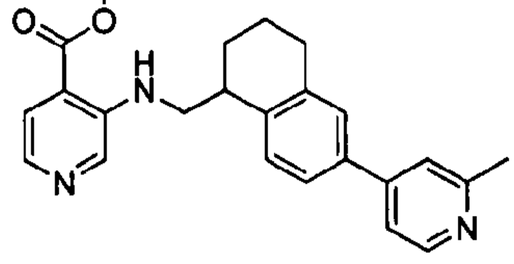
標題化合物係以44%產率自製劑89a根據製劑3a之程序製備。$C_{17}H_{18}N$之[M+H]計算值251；實驗值，251。

製劑89c：[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



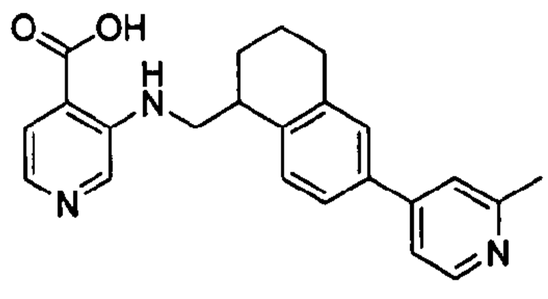
標題化合物係以98%產率自製劑89b根據製劑3e之程序製備。$C_{17}H_{20}N$之[M+H]計算值253；實驗值，253。

製劑89d： 3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以5%產率自製劑88c根據製劑1e之程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

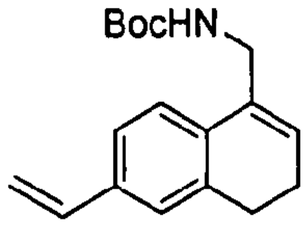
實例89：3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸，鹽酸鹽



標題化合物係以40%產率自製劑89d根據實例1之一般程序製備，且藉由prep-HPLC純化產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75-1.92 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.25-3.29 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.82

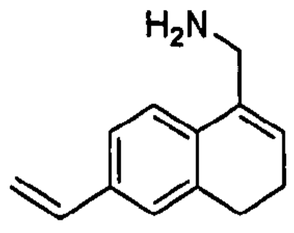
(2H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, brs), 8.20-8.22 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 6.4 Hz)。$C_{23}H_{23}N_3O_2$之[M+H]計算值374；實驗值，374。

製劑90a： N-[(6-乙烯基-3,4-二氫萘-1-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯



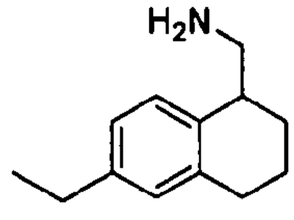
向製劑3b (1.0 g, 2.97 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加乙烯基三氟硼酸鉀(600 mg, 4.45 mmol)、K_2CO_3 (820 mg, 5.94 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (74 mg, 0.09 mmol)。在80℃下在氮下將混合物攪拌2小時。將混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由HPLC純化殘餘物，以產生700 mg (82%)白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.48 (9H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.57 (1H, s), 5.20 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.71 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.00-6.02 (1H, m), 6.63-6.71 (1H, m), 7.19-7.24 (2H, m)。$C_{18}H_{23}NO_2$之[M+H]計算值286；實驗值，286。

製劑90b：(6-乙烯基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



將製劑90a (700 mg, 2.45 mmol)於6N HCl/EA溶液(10 mL)中之混合物於rt下攪拌過夜。濃縮反應混合物，以產生400 mg (88%)黃色固體狀標題化合物。$C_{13}H_{15}N$之[M+H]計算值186；實驗值，186。

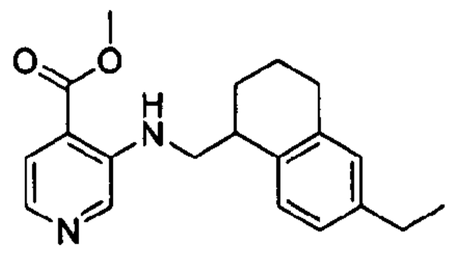
製劑90c：(6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



標題化合物係以98%產率自製劑88b根據製劑3e之程序製備。

$C_{13}H_{19}N$之[M+H]計算值190；實驗值，190。

製劑90d： 3-{[(6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯

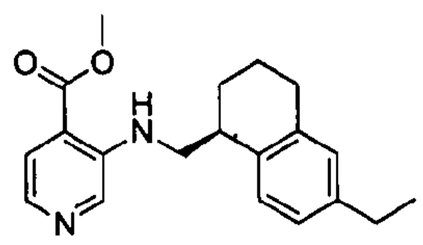


標題化合物係以28%產率自製劑90c根據製劑1e之程序製備。

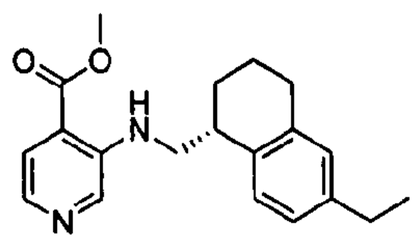
$C_{20}H_{24}N_2O_2$之[M+H]計算值325；實驗值，325。

製劑90e： 3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑91e： 3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



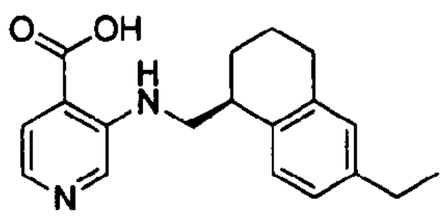
90e



91e

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel OJ, 250 mm * 4.6 mm 5um；移動相：70:30 CO_2:MeOH；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T = 30℃)分離製劑90d (146 mg)，以產生56 mg (38%)製劑91e (2.16 min)及53 mg (36%)製劑90e (2.88 min)，其各自呈黃色膠形式。

實例90：3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

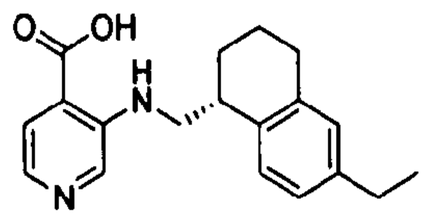


標題化合物係以58%產率自製劑90e根據實例1之一般程序製備。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.64-1.68 (1H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H,

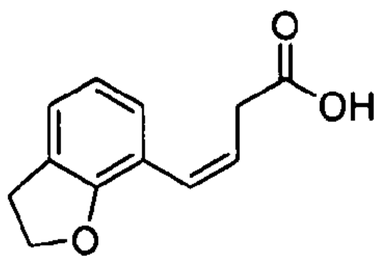
d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_2$之[M+H]計算值311；實驗值，311。

實例91：3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



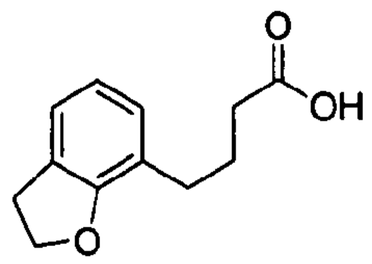
標題化合物係以72%產率自製劑91e根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.63-1.69 (1H, m), 1.77-1.87 (3H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_2$之[M+H]計算值311；實驗值，311。

製劑92a：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)丁-3-烯酸



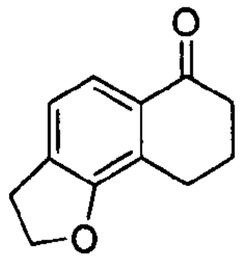
於-20℃下向(2-羧基乙基)三苯基溴化鏻(617 mg, 1.5 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaHMDS (1.5 mL, 3.0 mmol)，並將反應物攪拌20 min。於-78℃下向反應物中添加2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-甲醛(200 mg, 1.4 mmol)，並將反應物攪拌過夜同時升溫至rt。將反應物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (3×30 mL)萃取。將有機物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生黃色固體狀粗製標題化合物。$C_{12}H_{12}O_3$之[M+H]計算值205；實驗值，205。

製劑92b： 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)丁酸



於rt下在N_2下向製劑92a (6.8 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg)。將混合物於rt下與50 psi H_2一起攪拌過夜。將反應物經由矽藻土過濾並濃縮，以產生1.2 g (86%)黃色油狀粗製標題化合物。$C_{12}H_{14}O_3$之[M+H]計算值207；實驗值，207。

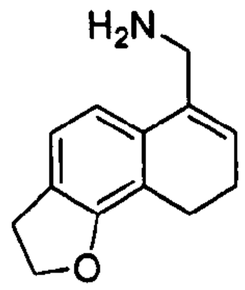
製劑92c： 2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-酮



於rt下向製劑92b (1.2 g, 5.8 mmol)中添加PPA (5 mL)，並將反應物於95℃下攪拌1.5小時。於rt下將溶液傾倒至水(50 mL)中，用EtOAc (3×50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 15:1)進行純化，從而產生200 mg (18%)黃色固體狀標題化合物。

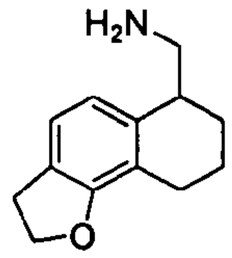
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.11-2.15 (2H, m), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.85 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.28 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 4.65 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)。$C_{12}H_{12}O_2$之[M+H]計算值189；實驗值，189。

製劑92d： 2H,3H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲胺，鹽酸鹽



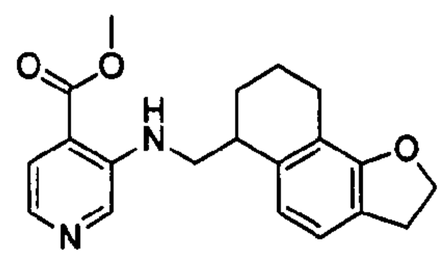
標題化合物係以72%產率自製劑92c根據製劑3a之一般程序製備。$C_{13}H_{15}NO$之[M+H]計算值202；實驗值，202。

製劑92e： 2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲胺



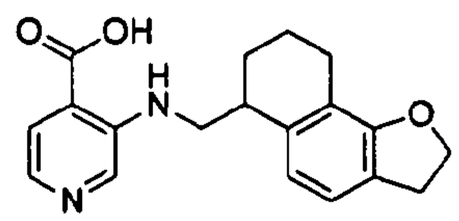
標題化合物係以定量產率自製劑92d根據製劑3e之一般程序製備。$C_{13}H_{17}NO$之[M+H]計算值204；實驗值，204。

製劑92f： 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



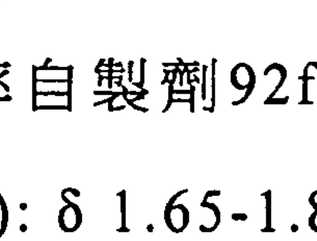
標題化合物係以26%產率自製劑92f根據製劑1e之一般程序製備。$C_{20}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值339；實驗值，339。

實例92： 3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以81%產率自製劑92f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.84 (4H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 3.05-3.14 (3H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 4.99 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{19}H_{20}N_2O_3$之[M+H]計算值325；實驗值，325。

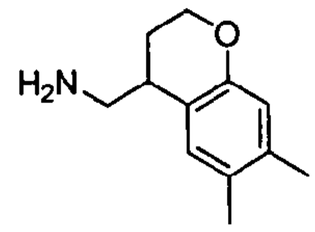
製劑93a： (6,7-二甲基-2H-吃烯-4-基)甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以26%產率自6,7-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮根據製劑3a之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.54-2.60 (2H, m),

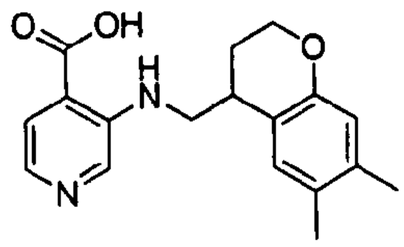
2.81-2.88 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, s)。$C_{12}H_{15}NO$之[M+H]計算值190；實驗值190。

製劑93b： (6,7-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲胺



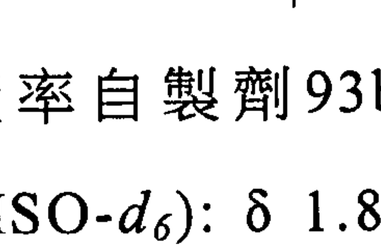
標題化合物係以定量產率自製劑93a根據製劑3e之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.54-2.60 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, s)。$C_{12}H_{17}NO$之[M+H]計算值192；實驗值192。

實例93：3-{[(6,7-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸



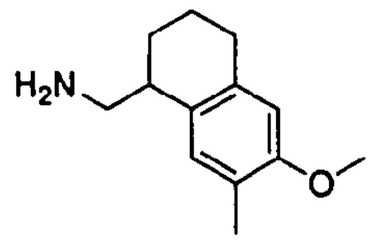
標題化合物係以21%產率自製劑93b根據實例13之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.81-1.99 (2H, m), 2.11(3H, s), 2.12 (3H, s), 3.02-3.06 (1H, m), 3.43-3.67 (2H, m), 4.06-4.17 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.42 (s, 1H), 13.38 (1H, br s)。$C_{18}H_{20}N_2O_3$之[M+H]計算值313；實驗值313。

製劑94a： (6-甲氧基-7-甲基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



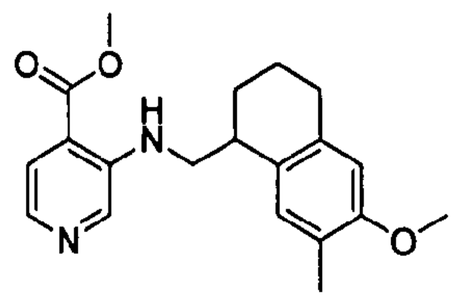
標題化合物係以56%產率自6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮根據製劑3a之一般程序製備。$C_{13}H_{17}NO$之[M+H]計算值204；實驗值204。

製劑94b： (6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



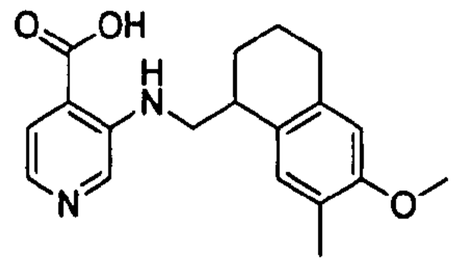
標題化合物係以定量產率自製劑94a根據製劑3e之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.85 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.69-2.75 (3H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.95 (1H, s)。$C_{13}H_{19}NO$之[M+H]計算值206；實驗值206。

製劑94c： 3-{[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以66%產率自製劑94b根據製劑4d之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.76-1.92 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.74-2.79 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{20}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值341；實驗值341。

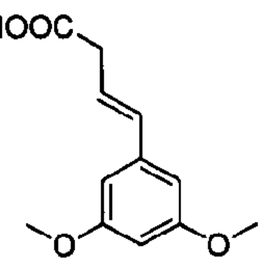
實例94：3-{[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸



標題化合物係以63%產率自製劑94c根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.81 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.66-2.71 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.71

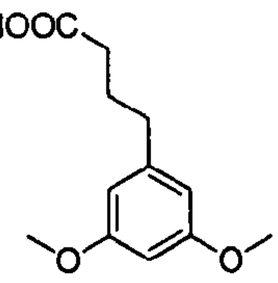
(1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值327；實驗值327。

製劑95a：4-(3,5-二甲氧基苯基)丁-3-烯酸



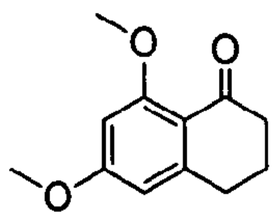
於-20℃下在N_2下向(2-羧基乙基)三苯基溴化鏻(13.7 g, 33 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS (33 mL, 66 mmol)並將反應物攪拌20 min。將反應物冷卻至-78℃並添加3,5-二甲氧基苯甲醛(5.0 g, 30 mmol)，並將反應混合物攪拌過夜同時升溫至rt。將反應物用水驟冷並用EtOAc萃取。將水層用稀釋HCl溶液酸化至pH=2並再次用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生2.54 g (38%)橙色膠狀標題化合物。$C_{12}H_{14}O_4$之[M+H]計算值223；實驗值，223。

製劑95b：4-(3,5-二甲氧基苯基)丁酸



於rt下在N_2下向製劑95a (2.54 g, 11.4 mmol)於MeOH (25 mL)及濃HCl (三滴)中之溶液中添加10% Pd/C (0.5 g)。將懸浮液在50 psi H_2下攪拌3小時。經由矽藻土過濾反應混合物並濃縮，以產生2.27 g (88%)無色油狀標題化合物。$C_{12}H_{16}O_4$之[M+H]計算值225；實驗值，225。

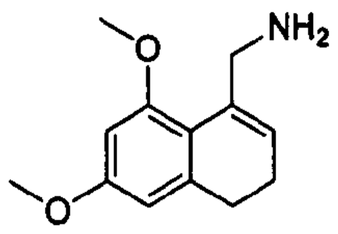
製劑95c：6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



將製劑95b (2.27 g, 10 mmol)及PPA (30 g)之混合物於95℃下加熱30 min。將膠溶解於水中並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾

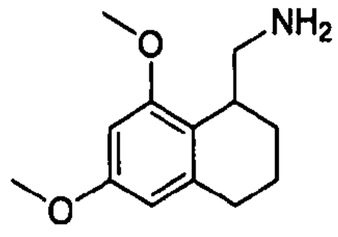
燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，以產生1.2 g (57%)黃褐色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.96 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.38 (2H, d, J = 2.4 Hz)。$C_{12}H_{14}O_3$之[M+H]計算值207；實驗值，207。

製劑95d：(6,8-二甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



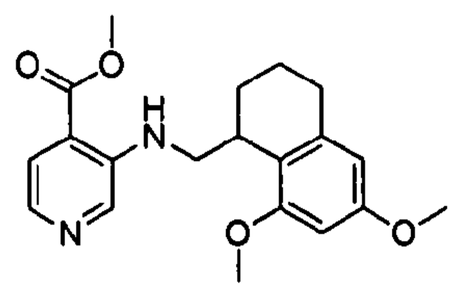
標題化合物係以46%產率自製劑95c根據製劑3a之一般程序製備。$C_{13}H_{17}NO_2$之[M+H]計算值220；實驗值，220。

製劑95e：(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



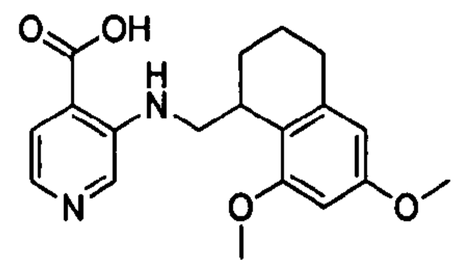
標題化合物係以87%產率自製劑95d根據製劑3e之一般程序製備。$C_{13}H_{19}NO_2$之[M+H]計算值222；實驗值，222。

製劑95f： 3-{[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



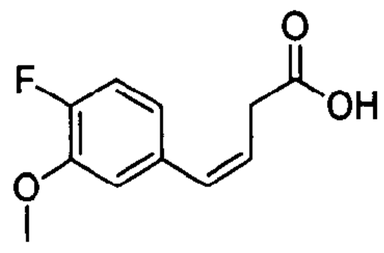
標題化合物係以38%產率自製劑95e根據製劑1e之一般程序製備。$C_{20}H_{24}N_2O_4$之[M+H]計算值357；實驗值，357。

實例95：3-{[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸



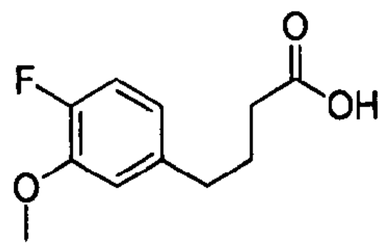
標題化合物係以46%產率自製劑95f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.51-1.57 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.53 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_4$之[M+H]計算值343；實驗值，343。

製劑96a：4-(4-氟-3-甲氧基苯基)丁-3-烯酸



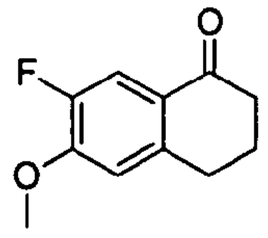
於-20℃下向(2-羧基乙基)三苯基溴化鏻(14.8 g, 35.7 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加NaHMDS (35.8 mL, 71.5 mmol)，並將反應物攪拌20 min。於-78℃下向反應物中添加4-氟-3-甲氧基苯甲醛(5.0 g, 32.5 mmol)，並將反應物攪拌過夜同時升溫至rt。將反應物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將有機物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮，以產生6.0 g (88%)黃色固體狀粗製標題化合物。$C_{11}H_{11}FO_3$之[M+H]計算值211；實驗值，211。

製劑96b：4-(4-氟-3-甲氧基苯基)丁酸



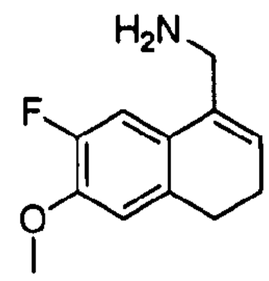
在N_2下向製劑96a (6.0 g, 28.6 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (1.2 g)，並將混合物於rt下在50 psi H_2下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物並濃縮，以產生5.8 g (96%)灰白色固體狀粗製標題化合物。$C_{11}H_{13}FO_3$之[M+H]計算值213；實驗值，213。

製劑96c：7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



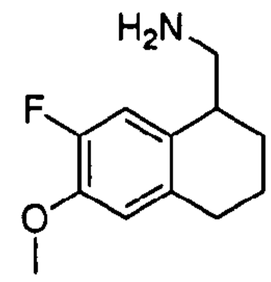
於rt下向製劑96b (5.8 g, 27.4 mmol)中添加PPA (30 g)，並將反應物於95℃下攪拌0.5小時。於rt下將溶液傾倒至水(50 mL)中，並用EtOAc (3×50 mL)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:1)進行純化，從而產生3.1 g (58%)灰白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.09-2.16 (2H, m), 2.60 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.91 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 11.6 Hz)。$C_{11}H_{11}FO_2$之[M+H]計算值195；實驗值，195。

製劑96d：(7-氟-6-甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以83%產率自製劑96c根據製劑3a之一般程序製備。$C_{12}H_{14}FNO$之[M+H]計算值208；實驗值，208。

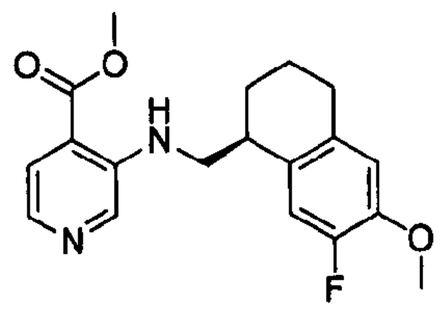
製劑96e：(7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



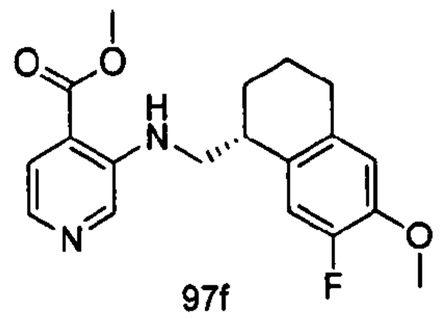
標題化合物係以定量產率自製劑96d根據製劑3e之一般程序製備。$C_{12}H_{16}FNO$之[M+H]計算值210；實驗值，210。

製劑96f： 3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯，及

製劑97f： 3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



96f

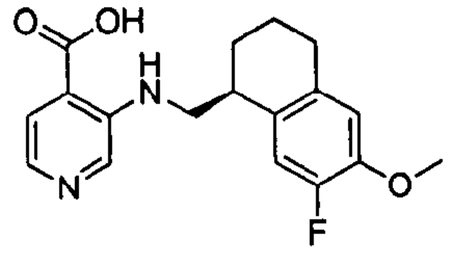


97f

標題化合物之外消旋物係以25%產率自製劑96e根據製劑1e之一般程序製備。$C_{19}H_{21}FN_2O_3$之[M+H]計算值345；實驗值，345。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IA 5um 4.6*250mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生40%產率之製劑96f (7.937 min)及37%之製劑97f (10.383 min)，其各自呈無色油形式。

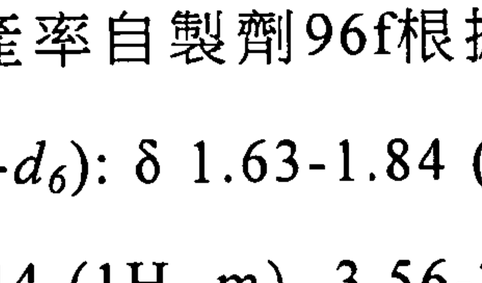
實例96：3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以65%產率自製劑96f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.84 (4H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。

$C_{18}H_{19}FN_2O_3$之[M+H]計算值331；實驗值，331。

實例97：3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

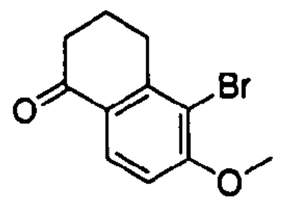


標題化合物係以64%產率自製劑97f根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.86 (4H, m), 2.63-2.74 (2H, m),

3.01-3.04 (1H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。

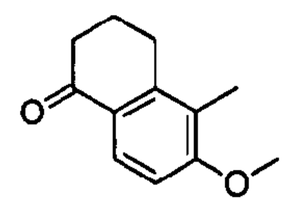
$C_{18}H_{19}FN_2O_3$之[M+H]計算值331；實驗值，331。

製劑98a：5-溴-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



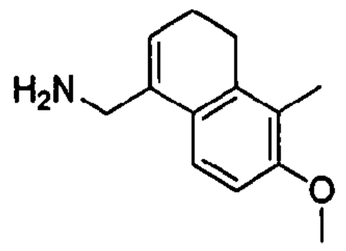
於rt下向6-甲氧基-1-四氫萘酮(2.0 g, 11.4 mmol)及NBS (2.0 g, 11.4 mmol)於H_2O (30 mL)中之懸浮液中添加濃H_2SO_4 (1.2 mL, 22.7 mmol)。將反應物於60℃下攪拌3小時。過濾混合物並濃縮。藉由prep-HPLC純化，從而產生1.2 g (41%)白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.13-2.18 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.97 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz)。$C_{11}H_{11}BrO_2$之[M+H]計算值255, 257；實驗值，255, 257。

製劑98b：6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



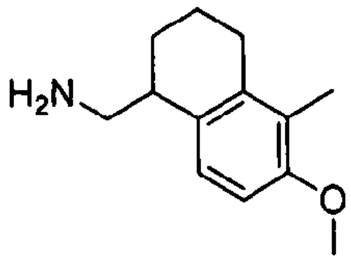
於rt下在N_2下向製劑98a (100 mg, 0.39 mmol)、甲基三氟硼酸鉀(48 mg, 0.39 mmol)及Cs_2CO_3 (381 mg, 1.2 mmol)於H_2O (2 mL)及DMF (18 mL)中之懸浮液中添加$Pd(dppf)Cl_2$·DCM (32 mg, 0.04 mmol)。將反應物在120℃下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 15:1)進行純化，從而產生40 mg (54%)白色固體狀標題化合物。$C_{12}H_{14}O_2$之[M+H]計算值191；實驗值，191。

製劑98c：(6-甲氧基-5-甲基-3,4-二氫萘-1-基)甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以42%產率自製劑98b根據製劑3a之一般程序製備。$C_{13}H_{17}NO$之[M+H]計算值204；實驗值，204。

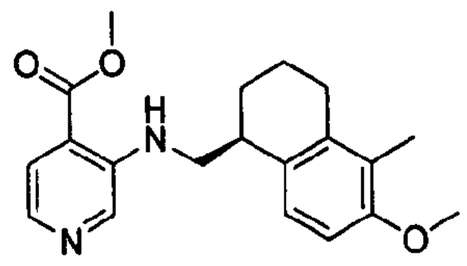
製劑98d：(6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲胺



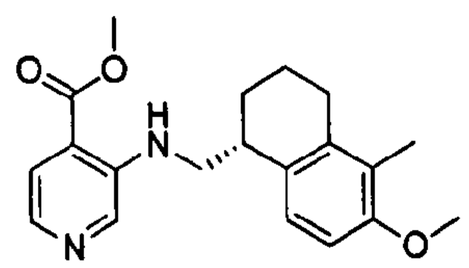
標題化合物係以定量產率自製劑98c根據製劑3e之一般程序製備。$C_{13}H_{19}NO$之[M+H]計算值206；實驗值，206。

製劑98d： 3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯，及

製劑99d： 3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



98d

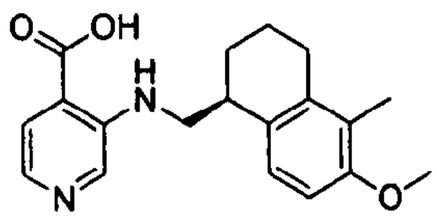


99d

標題化合物之外消旋物係以43%產率自製劑99c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{19}H_{21}FN_2O_3$之[M+H]計算值345；實驗值，345。

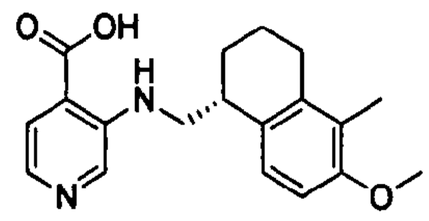
藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: OJ-H 5um 4.6*250 mm，移動相：CO_2:MeOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生40%產率之製劑99d (2.17 min)及28%之製劑98d (3.10 min)，其各自呈黃色油形式。

實例98：3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



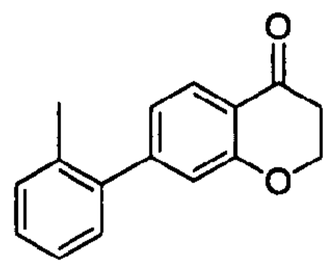
標題化合物係以63%產率自製劑98d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-1.77 (3H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.52-2.56 (1H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.74 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值327；實驗值，327。

實例99：3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以93%產率自製劑99d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-1.77 (3H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.52-2.56 (1H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.74 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{19}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值327；實驗值，327。

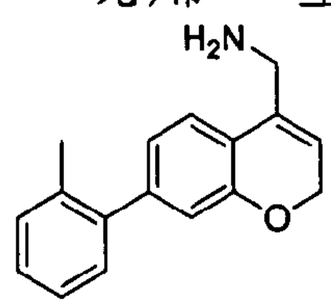
製劑100a：7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-酮



向7-溴-4-吒烷酮(2.0 g, 8.8 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加2-甲基苯基硼酸(1.8 g, 13.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.5 g, 0.44 mmol)及Na_2CO_3 (2.8 g, 26.4 mmol)。將混合物在100℃下在氮下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生2.1 g (定量)灰白色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

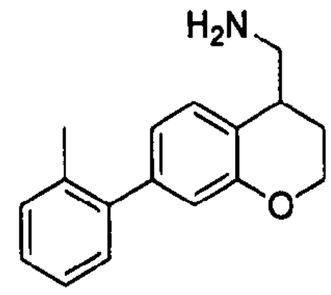
δ2.29 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H)。$C_{16}H_{14}O_2$之[M+H]計算值239；實驗值，239。

製劑100b：[7-(2-甲基苯基)-2H-吃烯-4-基]甲胺，鹽酸鹽



標題化合物係以47%產率自製劑100a根據製劑3a之一般程序製備。$C_{17}H_{17}NO$之[M+H]計算值252；實驗值，252。

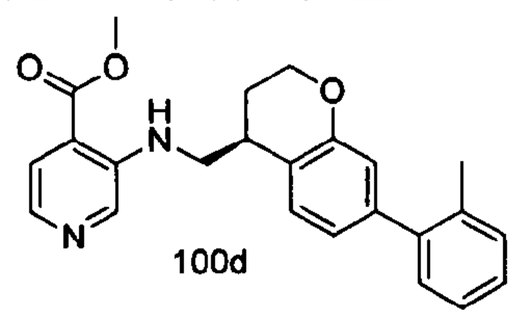
製劑100c：[7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



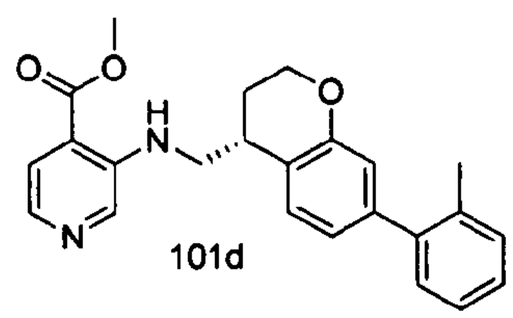
標題化合物係以定量產率自製劑100b根據製劑3e之一般程序製備。$C_{17}H_{19}NO$之[M+H]計算值254；實驗值，254。

製劑100d： 3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑101d： 3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



100d



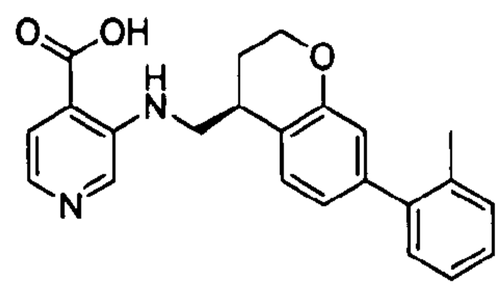
101d

標題化合物之外消旋物(440 mg)係以25%產率自製劑100c根據製劑1e之一般程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 70:30，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：30℃)分

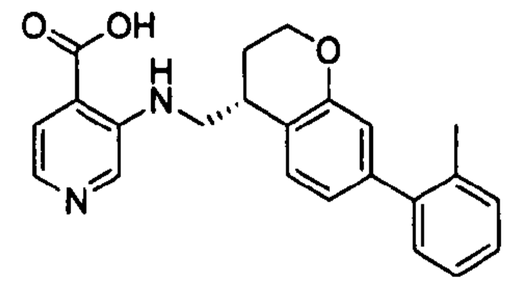
離，從而產生179 mg (41%)製劑100d (7.49 min)及189 mg (43%)製劑101d (8.82 min)，其各自呈無色油形式。

實例100：3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以80%產率自製劑100d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.96 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

實例101：3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

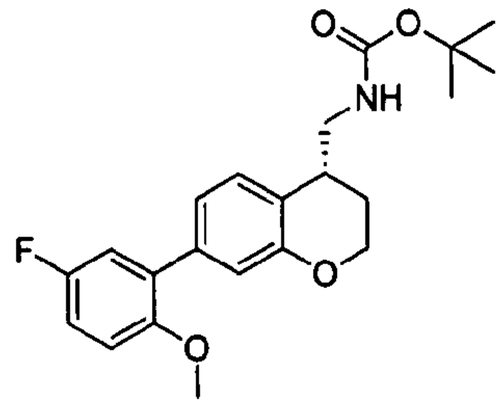


標題化合物係以74%產率自製劑101d根據實例1之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.96 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 2H), 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)。

$C_{23}H_{22}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

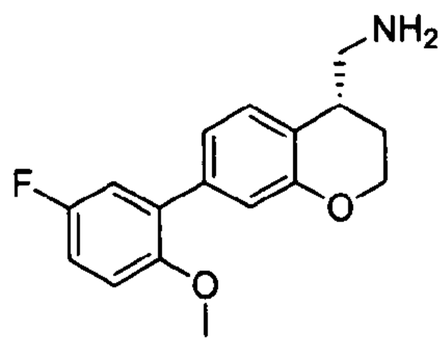
製劑102a： N-{[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



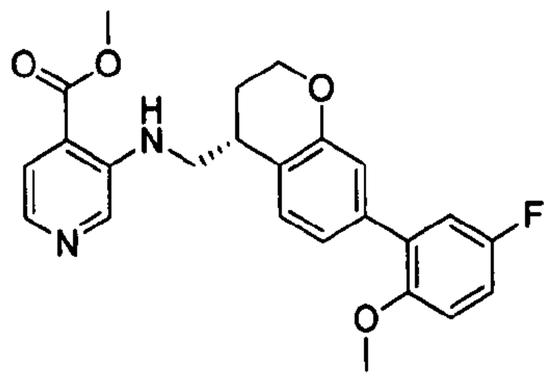
標題化合物係以80%產率自5-氟-2-甲氧基苯基酮酸及製劑18d根據製劑43a之程序製備。$C_{22}H_{26}FNO_4$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

製劑102b：[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



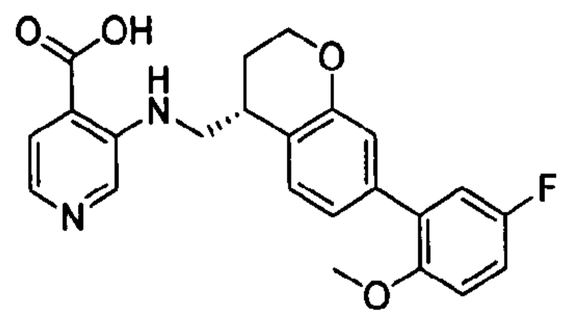
標題化合物係以78%產率自製劑102a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{18}FNO_2$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑102c： 3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



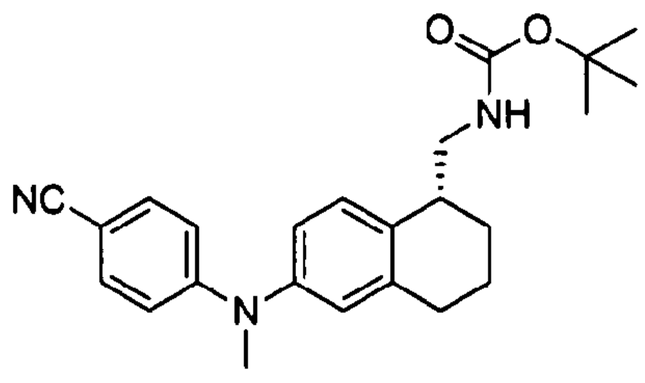
標題化合物係以56%產率自製劑102b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_4$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

實例102：3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



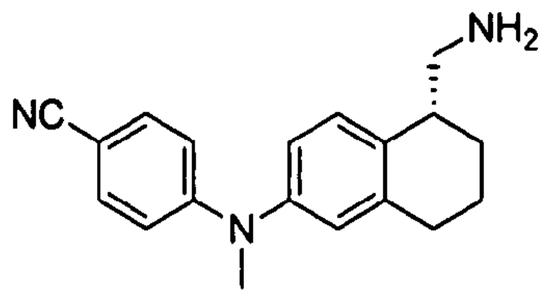
標題化合物係以90%產率自製劑102c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.94 (1H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.44 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_4$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑103a： N-{[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



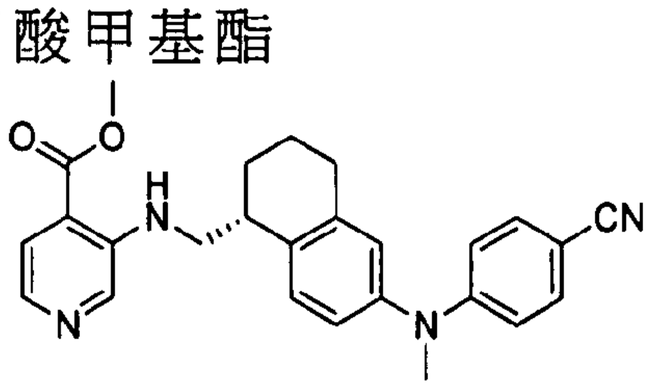
標題化合物係以47%產率自製劑6d及4-氰基-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{24}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值392；實驗值392。

製劑103b： 4-{[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基](甲基)胺基}苯甲腈



標題化合物係以95%產率自製劑103a根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{21}N_3$之[M+H]計算值292；實驗值，292。

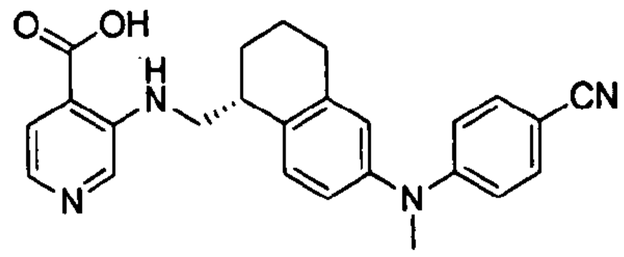
製劑103c： 3-({[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以68%產率自製劑103b根據製劑4d之程序製備。

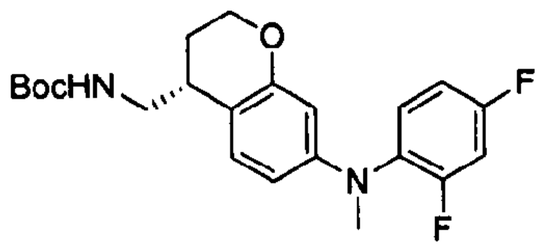
$C_{26}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值427；實驗值，427。

實例103：3-({[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



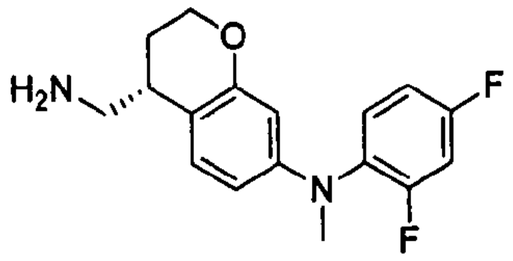
標題化合物係以48%產率自製劑103c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.87 (4H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.45-3.51 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.37 (1H, s), 13.37 (1H, br s)。$C_{25}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值436；實驗值，413。

製劑104a： N-{[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



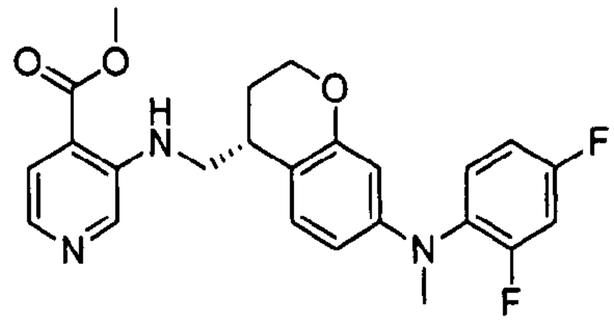
標題化合物係以29%產率自製劑18d及2,4-二氟-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值405；實驗值405。

製劑104b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



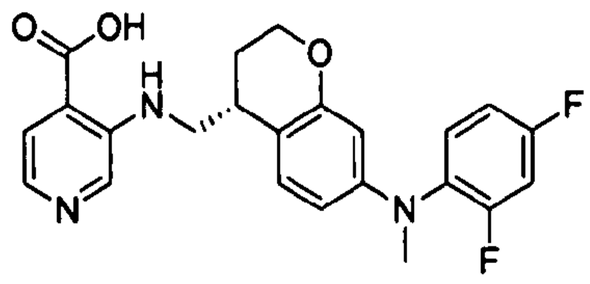
標題化合物係以78%產率自製劑104a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{18}F_2N_2O$之[M+H]計算值305；實驗值，305。

製劑104c： 3-({[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



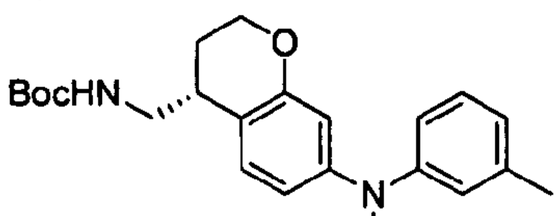
標題化合物係以70%產率自製劑104b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{213}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值440；實驗值，440。

實例104： 3-({[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以34%產率自製劑104c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.86 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.00 (1H, d, J =2.4 Hz), 6.14 (1H, d, J =6.3 Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值426；實驗值，426。

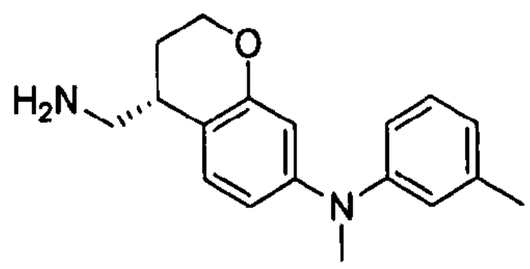
製劑105a： N-{[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以33%產率自製劑18d及3-甲基-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值383；實驗值383。

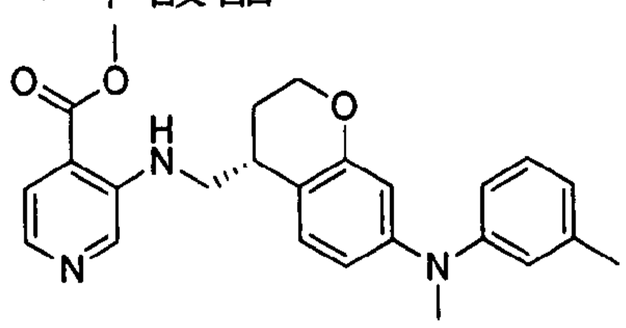
製劑105b： (4R)-4-(胺基甲基)-N-甲基-N-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-

苯并吡喃-7-胺



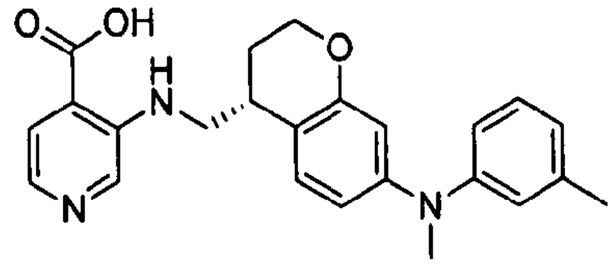
標題化合物係以93%產率自製劑105a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值283；實驗值，283。

製劑105c：3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸酯



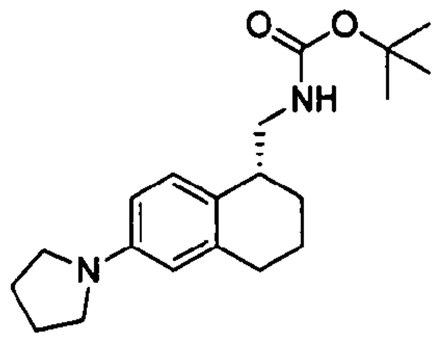
標題化合物係以77%產率自製劑105b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

實例105：3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



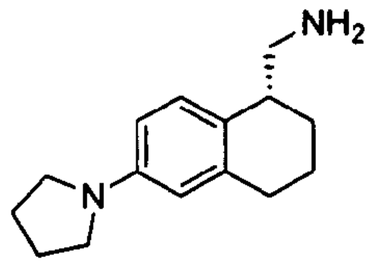
標題化合物係以39%產率自製劑105c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.87 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.04-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 6.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.76-6.83 (3H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑106a： N-{[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



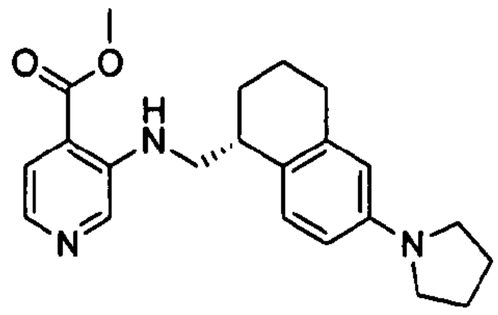
在N_2下向製劑6d (200 mg, 0.59 mmol)、吡咯啶(84 mg, 1.18 mmol)、JohnPhos (27 mg, 0.09 mmol)及*t*-BuONa (57 mg, 0.59 mmol)於甲苯(10 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (55 mg, 0.06 mmol)，並將反應物回流3小時。過濾反應物並濃縮. 藉由HPLC純化，從而產生144 mg (73%)黃色油狀標題化合物。$C_{20}H_{30}N_2O_2$之[M+H]計算值331；實驗值，331。

製劑106b：[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



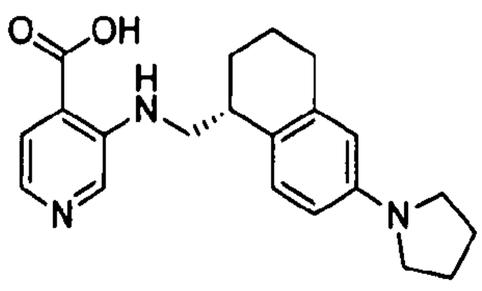
標題化合物係以95%產率自製劑106a根據製劑43b之程序製備。$C_{15}H_{22}N_2$之[M+H]計算值231；實驗值，231。

製劑106c： 3-({[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以19%產率自製劑106b根據製劑4d之程序製備。$C_{22}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值366；實驗值，366。

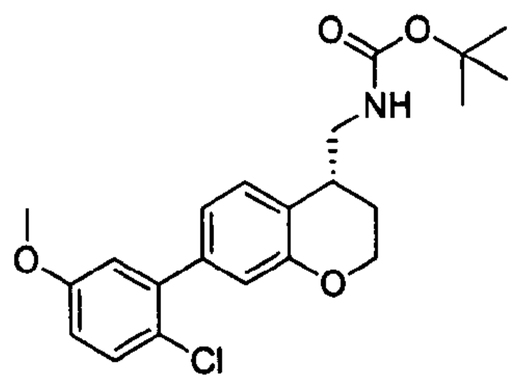
實例106：3-({[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以15%產率自製劑106c根據實例1之一般程序製

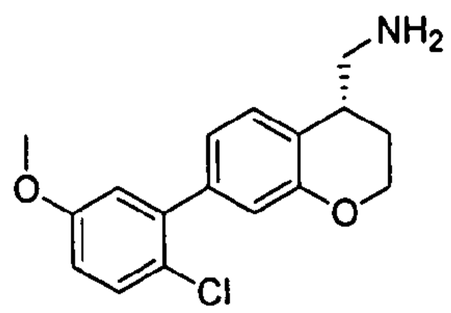
備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.62 (1H, m), 1.74-1.78 (3H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55-7.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.77-7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.23 (1H, s)。$C_{21}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值352；實驗值，352。

製劑107a： N-{[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



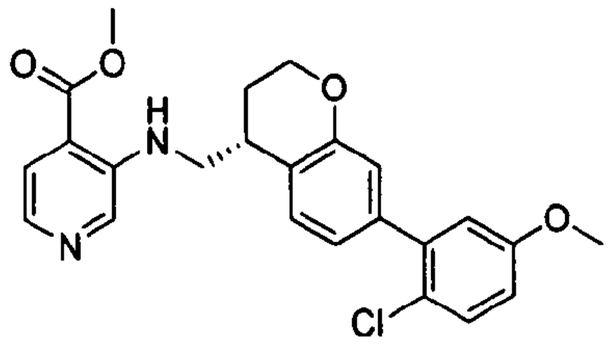
標題化合物係以68%產率自2-氯-5-甲氧基苯基硼酸及製劑18d根據製劑43a之程序製備。$C_{22}H_{26}ClNO_4$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑107b： [(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



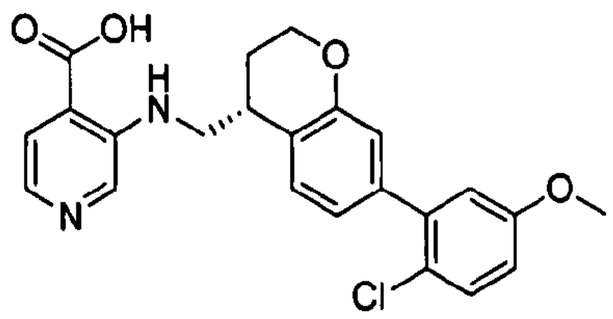
標題化合物係以79%產率自製劑107a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{18}ClNO_2$之[M+H]計算值304；實驗值，304。

製劑107c： 3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



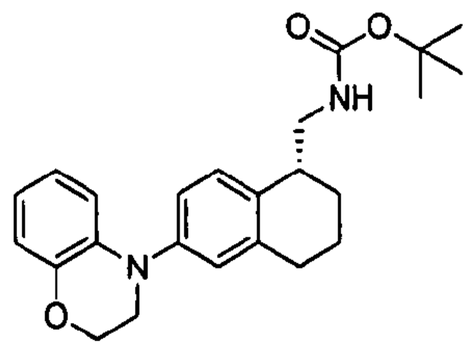
標題化合物係以48%產率自製劑107b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{23}ClN_2O_4$之[M+H]計算值439；實驗值，439。

實例107： 3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



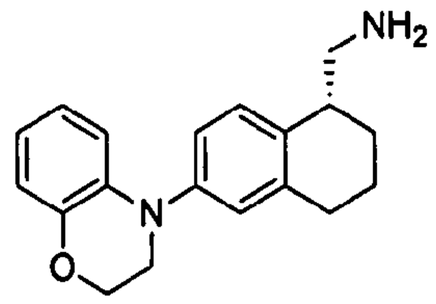
標題化合物係以84%產率自製劑107c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.95 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.47 (1H, s)。$C_{23}H_{21}ClN_2O_4$之[M+H]計算值425；實驗值，425。

製劑108a： N-{[(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以58%產率自製劑6d及3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪根據製劑9a之一般程序製備。$C_{24}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值395；實驗值，395。

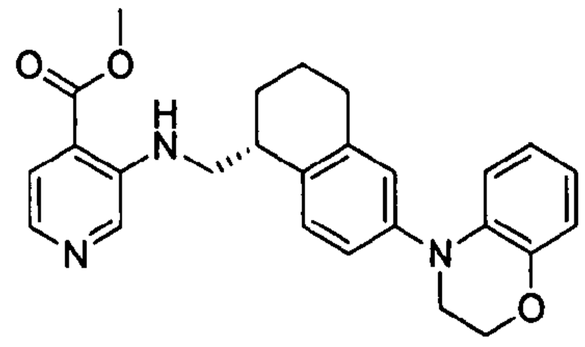
製劑108b： [(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲胺



標題化合物係以93%產率自製劑108a根據製劑43b之程序製備。

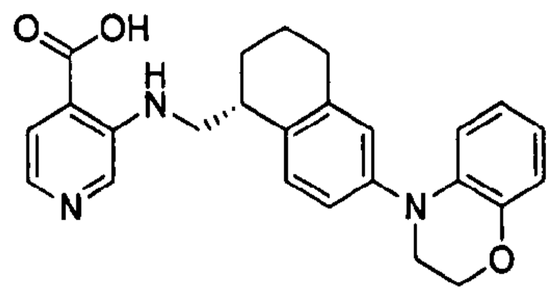
$C_{19}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值295；實驗值，295。

製劑108c： 3-({[(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



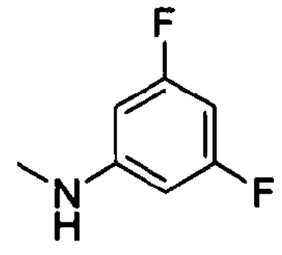
標題化合物係以55%產率自製劑108b根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

實例108： 3-({[(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以86%產率自製劑108c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.70 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.08-3.11 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.58-3.65 (3H, m), 4.22 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.67-6.71 (2H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

製劑109a： 3,5-二氟-N-甲基苯胺

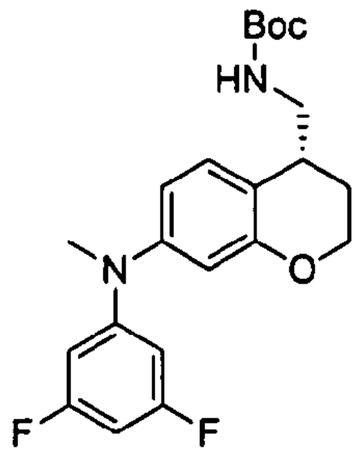


將3,5-二氟苯胺(5.0 g, 38.7 mmol)於HCOOH (15 mL)中之溶液加熱回流4小時。將混合物傾倒至冰水中並攪拌0.5小時。藉由過濾收集白色固體，並在真空下乾燥，以產生4.8 g (79%)粗製N-(3,5-二氟苯

基)甲醯胺。

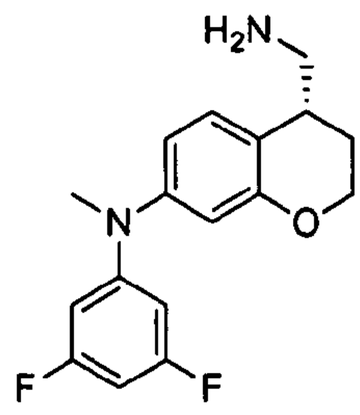
於r.t下向$LiAlH_4$ (3.0 g, 78.9 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中添加N-(3,5-二氟苯基)甲醯胺(4.8 g, 30.6 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。將混合物攪拌過夜且隨後利用添加水(3.0 mL)、10% NaOH水溶液(3.0 mL)及水(9.0 ml)驟冷。過濾反應混合物並用EtOAc萃取。將有機物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生3.8 g (86%)灰褐色油狀標題化合物。

製劑109b： N-{[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



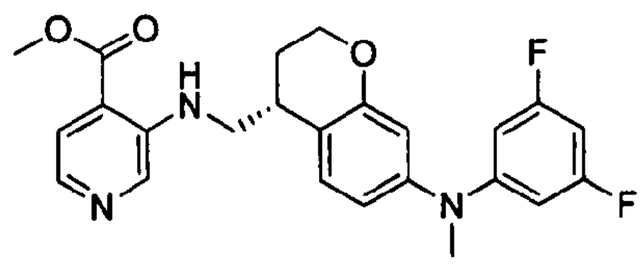
標題化合物係以74%產率自製劑18d及製劑109a根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{267}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值405；實驗值405。

製劑109c： (4R)-4-(胺基甲基)-N-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



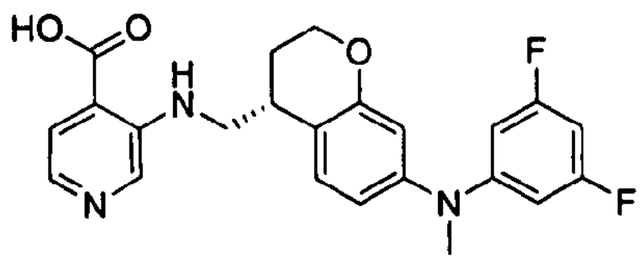
標題化合物係以94%產率自製劑109b根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{18}F_2N_2O$之[M+H]計算值305；實驗值，305。

製劑109d： 3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸酯



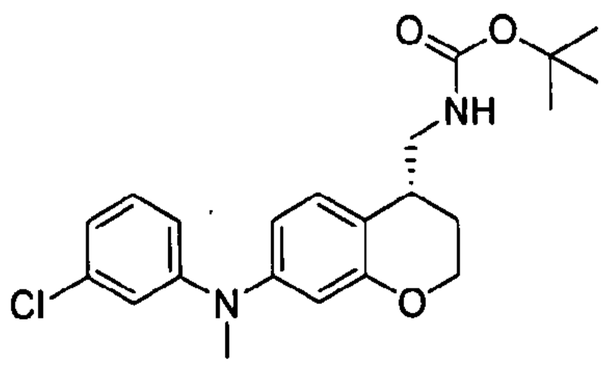
標題化合物係以38%產率自製劑109c根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{23}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值440；實驗值，440。

實例109：3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



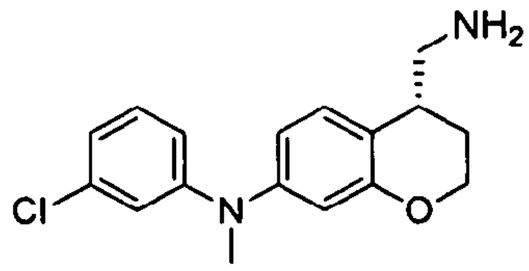
標題化合物係以86%產率自製劑109c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.34-6.37 (2H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值426；實驗值，426。

製劑110a： N-{[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



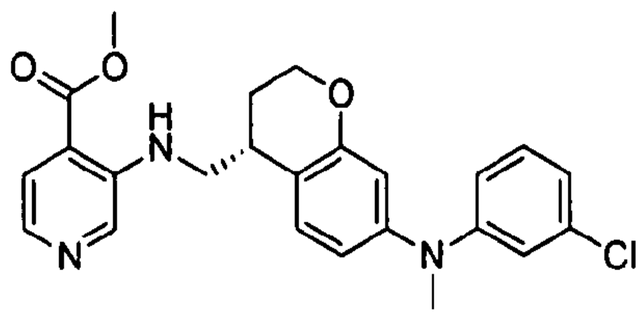
標題化合物係以37%產率自製劑18d及3-氯-N-甲基苯胺根據製劑6e之一般程序製備。$C_{22}H_{27}ClN_2O_3$之[M+H]計算值403；實驗值403。

製劑110b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-(3-氯苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



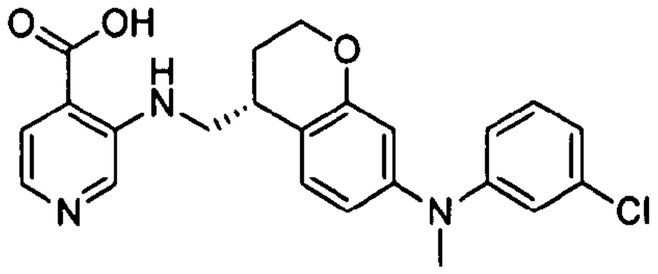
標題化合物係以79%產率自製劑110a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{19}ClN_2O$之[M+H]計算值303；實驗值，303。

製劑110c：3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸酯



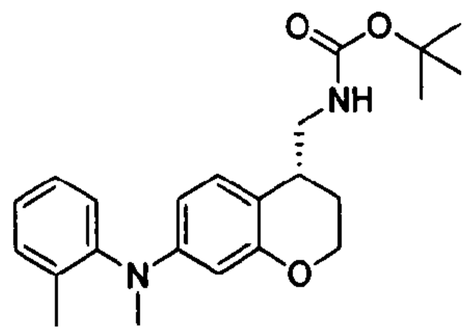
標題化合物係以50%產率自製劑110b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{24}ClN_3O_3$之[M+H]計算值438；實驗值，438。

實例110：3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



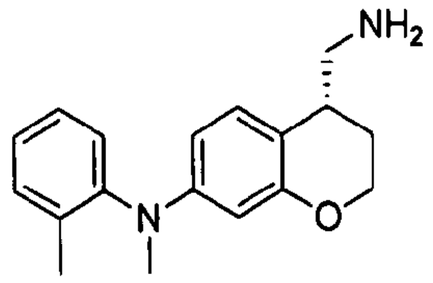
標題化合物係以82%產率自製劑110c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.90 (1H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.62-6.64 (1H, m), 6.79-6.85 (3H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{23}H_{22}ClN_3O_3$之[M+H]計算值424；實驗值，424。

製劑111a： N-{[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



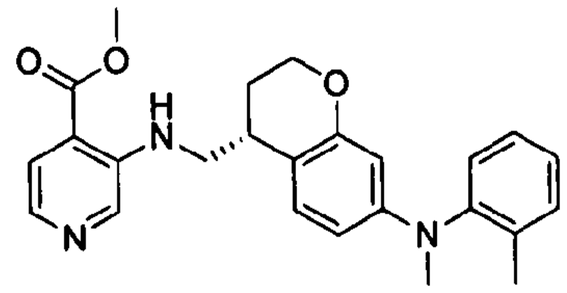
標題化合物係以27%產率自製劑18d及N,2-二甲基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值383；實驗值383。

製劑111b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-甲基-N-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



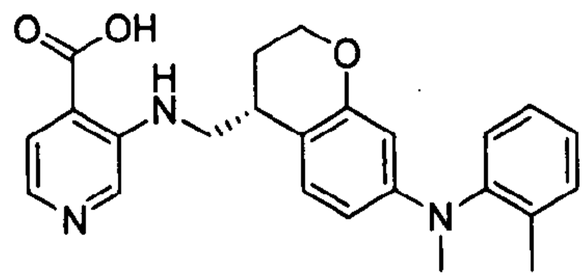
標題化合物係以96%產率自製劑111a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值283；實驗值，283。

製劑111c： 3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以11%產率自製劑111b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

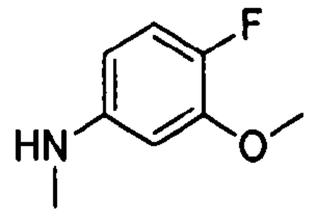
實例111：3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以58%產率自製劑111c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.83-1.93 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.84 (1H, s), 5.98-6.00 (1H, m), 7.04

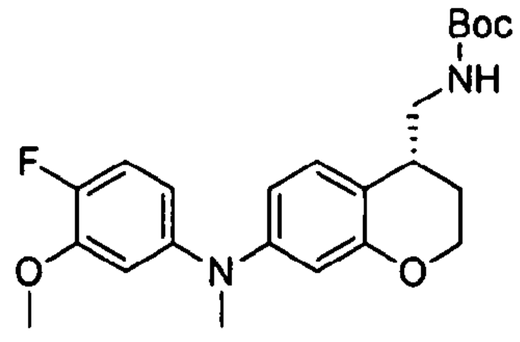
(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑112a：4-氟-3-甲氧基-N-甲基苯胺



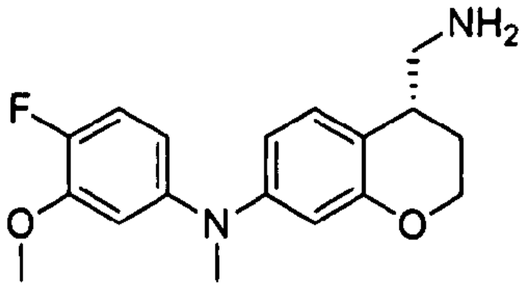
標題化合物係以75%產率自4-氟-3-甲氧基-苯胺根據製劑109a之一般程序製備。

製劑112b： N-{[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



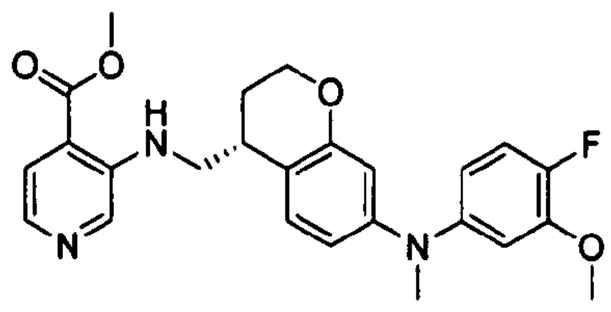
標題化合物係以49%產率自製劑18d及製劑112a根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{29}FN_2O_4$之[M+H]計算值417；實驗值417。

製劑112c： (4R)-4-(胺基甲基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



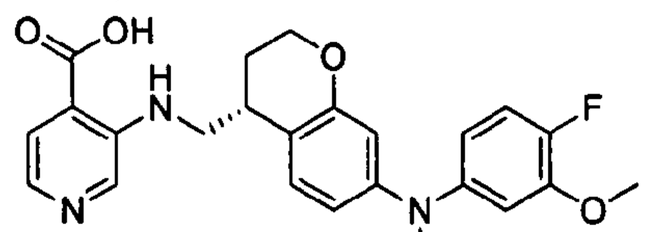
標題化合物係以94%產率自製劑112b根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{21}FN_2O_2$之[M+H]計算值317；實驗值，317。

製劑112d： 3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



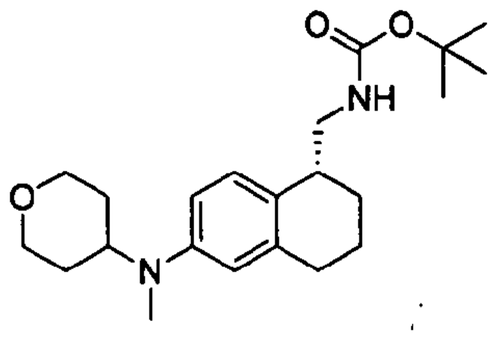
標題化合物係以66%產率自製劑112c根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{26}FN_3O_4$之[M+H]計算值450；實驗值，450。

實例112：3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



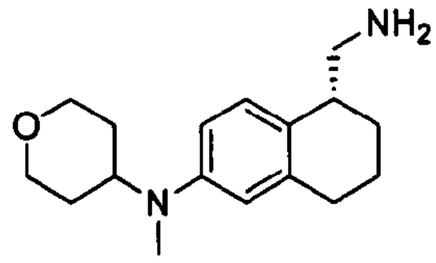
標題化合物係以78%產率自製劑112d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.82-1.87 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.56 (1H, d J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{24}H_{24}FN_3O_4$之[M+H]計算值438；實驗值，438。

製劑113a： N-{[(1R)-6-[甲基(噁烷-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



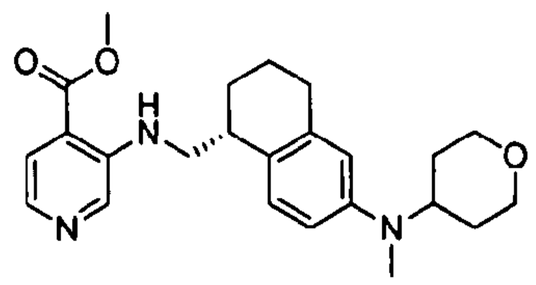
向製劑6d (400 mg, 1.18 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加N-甲基噁烷-4-胺(270 mg, 2.36 mmol)、Cs_2CO_3 (770 mg, 2.36 mmol)、BINAP (38 mg, 0.06 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0.06 mmol)。在100℃下在N_2下將混合物攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由HPLC純化殘餘物，以產生70 mg (15%)黃色膠狀標題化合物。$C_{22}H_{34}N_2O_3$之[M+H]計算值375；實驗值，375。

製劑113b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基噁烷-4-胺



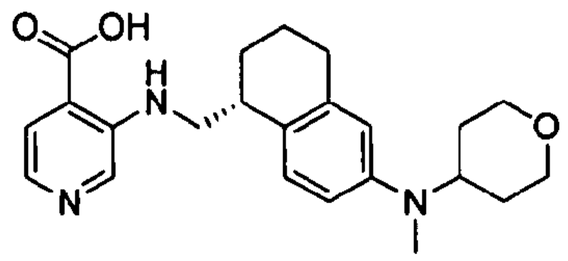
標題化合物係以99%產率自製劑113a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{26}N_2O$之[M+H]計算值275；實驗值，275。

製劑113c： 3-({[(1R)-6-[甲基(噁烷-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



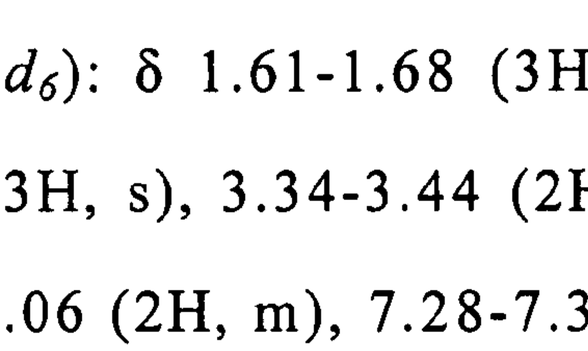
標題化合物係以26%產率自製劑113b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值410；實驗值，410。

實例113： 3-({[(1R)-6-[甲基(噁烷-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



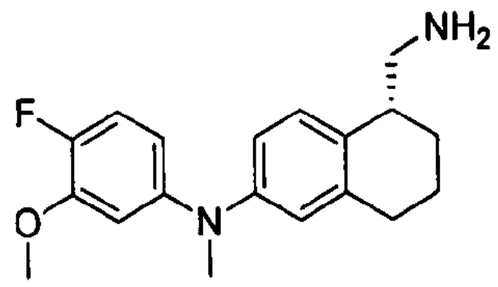
標題化合物係以10%產率自製劑113c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.68 (3H, m), 1.83-2.06 (6H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.44 (2H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.01-4.06 (2H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz)。$C_{23}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值396；實驗值，396。

製劑114a： N-{[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



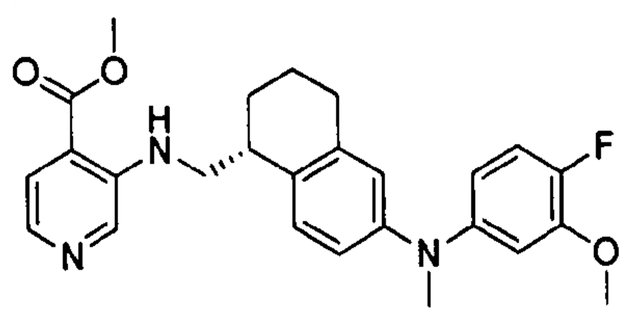
標題化合物係以41%產率自製劑6d及製劑112a根據製劑6e之一般程序製備。$C_{24}H_{31}FN_2O_3$之[M+H]計算值415；實驗值415。

製劑114b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



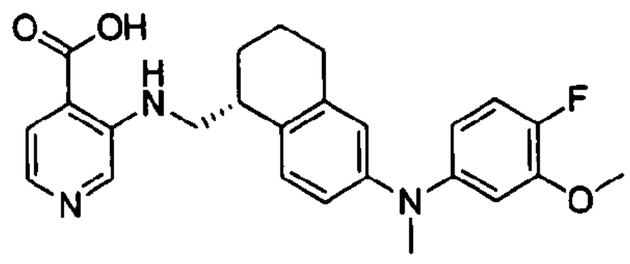
標題化合物係以85%產率自製劑114a根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{23}FN_2O$之[M+H]計算值315；實驗值，315。

製劑114c： 3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



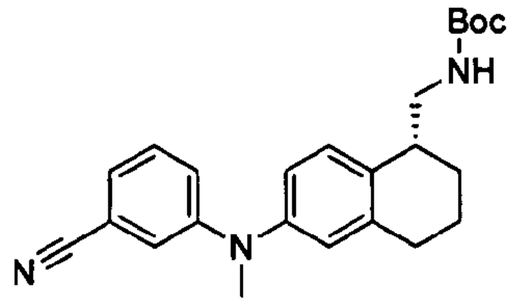
標題化合物係以62%產率自製劑114b根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{28}FN_3O_3$之[M+H]計算值450；實驗值，450。

實例114： 3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



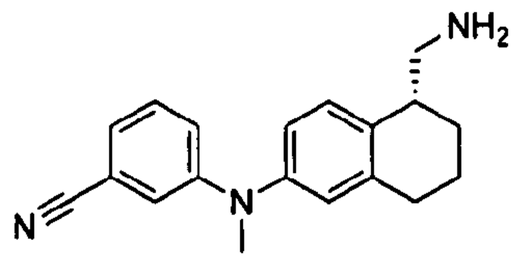
標題化合物係以98%產率自製劑114c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.84 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.38-3.45 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 6.70-6.78 (3H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{25}H_{26}FN_3O_3$之[M+H]計算值436；實驗值，436。

製劑115a： N-{[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



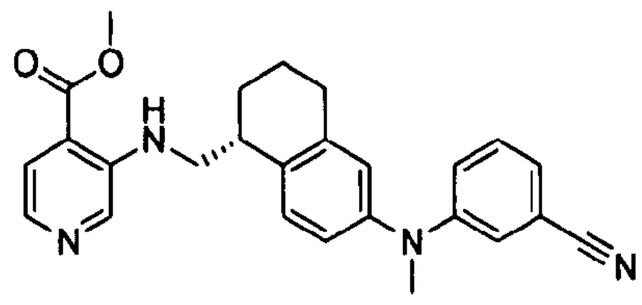
標題化合物係以36%產率自製劑6e及3-氰基-N-甲基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{24}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值392；實驗值392。

製劑115b： 3-{[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基](甲基)胺基}苯甲腈



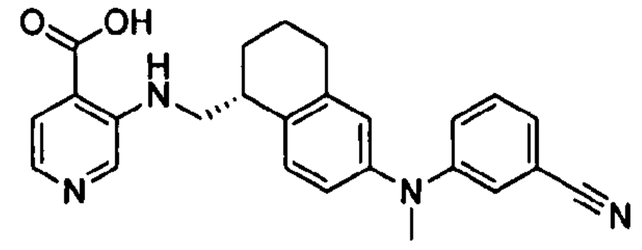
標題化合物係以97%產率自製劑115a根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{21}N_3$之[M+H]計算值292；實驗值，292。

製劑115c： 3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以69%產率自製劑115b根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值427；實驗值，427。

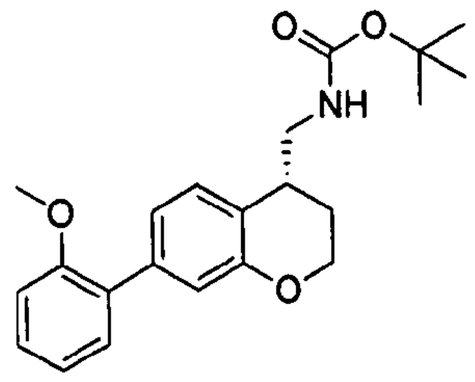
實例115： 3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以76%產率自製劑115c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.66-1.87 (4H, m), 2.72-2.74 (2H, m),

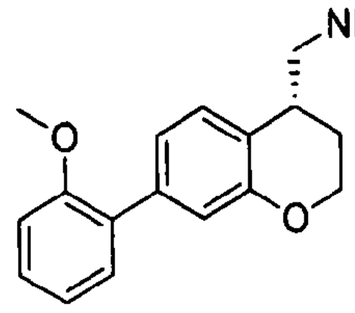
3.11-3.17 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.51-3.53 (1H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 6.95-6.96 (2H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.91 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{25}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值413；實驗值，413。

製劑116a： N-{[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



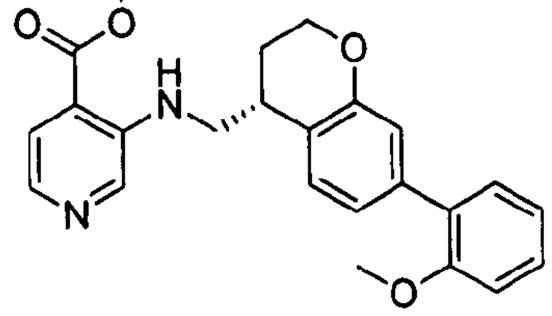
標題化合物係以83%產率自2-甲氧基苯基醋酸及製劑18d根據製劑43a之程序製備。$C_{22}H_{27}NO_4$之[M+H]計算值370；實驗值，370。

製劑116b： [(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



標題化合物係以定量產率自製劑116a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{19}NO_2$之[M+H]計算值270；實驗值，270。

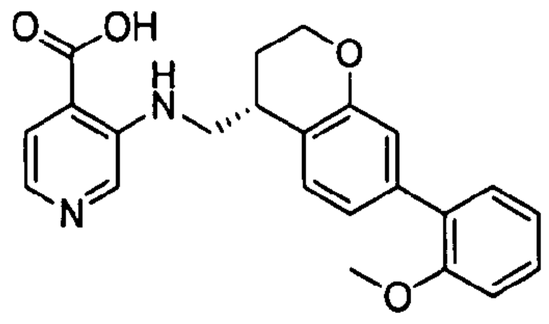
製劑116c： 3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以57%產率自製劑116b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{24}N_2O_4$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

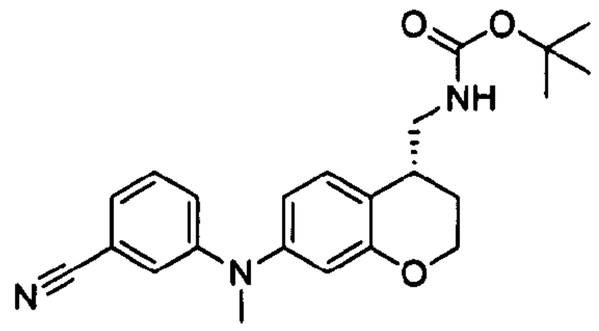
實例116： 3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]

甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



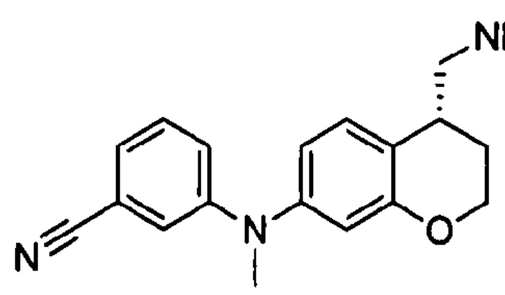
標題化合物係以75%產率自製劑116c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.93 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.45 (1H, s)。$C_{23}H_{22}N_2O_4$之[M+H]計算值391；實驗值，391。

製劑117a： N-{[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以55%產率自製劑18d及3-氰基-N-甲基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值394；實驗值，394。

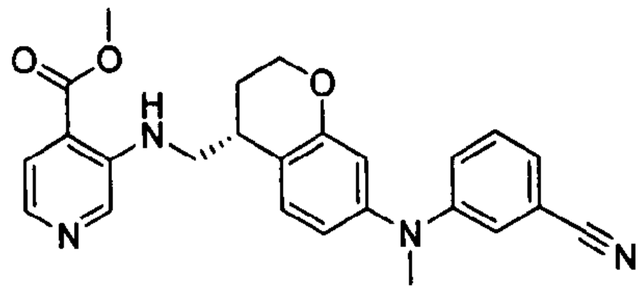
製劑117b： 3-{[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基](甲基)胺基}苯甲腈



標題化合物係以定量產率自製劑117a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{19}N_3O$之[M+H]計算值294；實驗值，294。

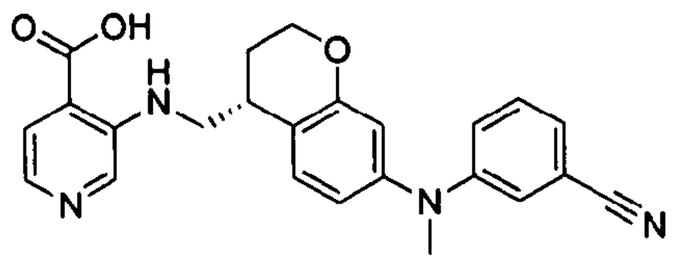
製劑117c： 3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯

并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



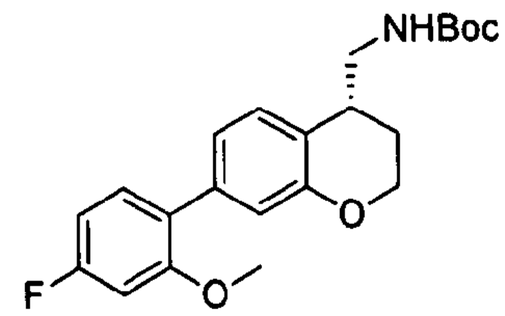
標題化合物係以56%產率自製劑117b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{24}N_4O_3$之[M+H]計算值429；實驗值，429。

實例117： 3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以85%產率自製劑117c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.98 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.65-6.68 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{24}H_{22}N_4O_3$之[M+H]計算值415；實驗值，415。

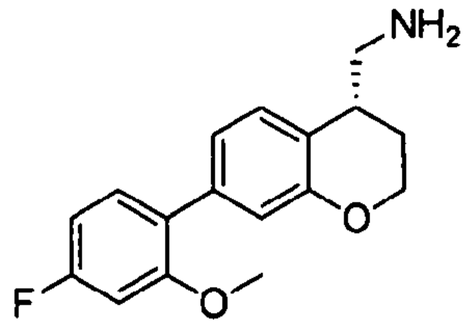
製劑118a： N-{[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以60%產率自4-氟-2-甲氧基苯基硼酸及製劑18d根據製劑43a之程序製備。$C_{22}H_{26}FNO_4$之[M+H]計算值388；實驗值，388。$C_{22}H_{26}FNO_4$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

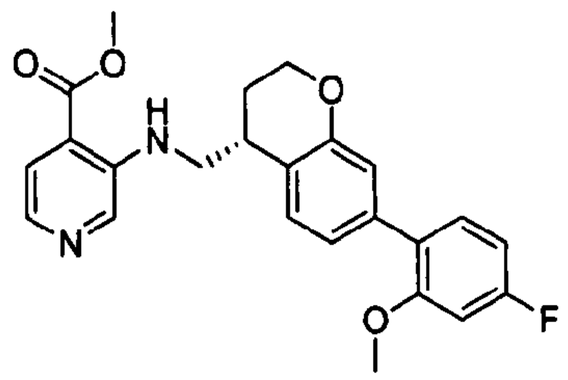
製劑118b： [(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-

基]甲胺



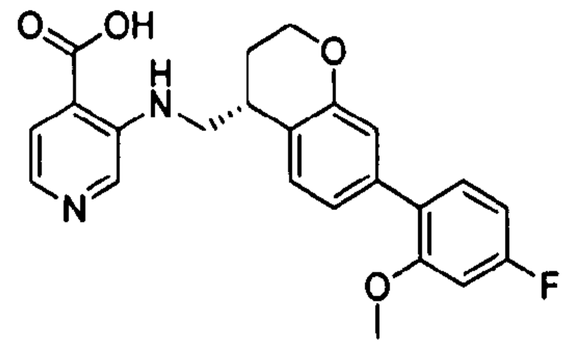
標題化合物係以95%產率自製劑118a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{18}FN_2O_4$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑118c： 3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以63%產率自製劑118b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{23}FN_2O_4$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

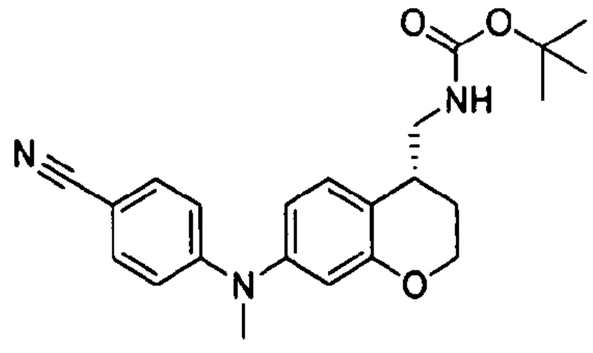
實例118： 3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以67%產率自製劑118c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.91-2.03 (2H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.60 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 11.2 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 3.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.87 (1H, d , J = 5.2 Hz), 8.45 (1H, s)。$C_{23}H_{21}FN_2O_4$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

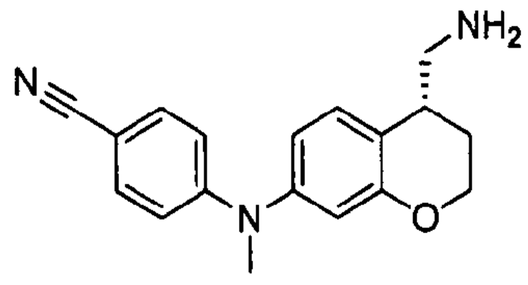
製劑119a： N-{[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯

并吡啶-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



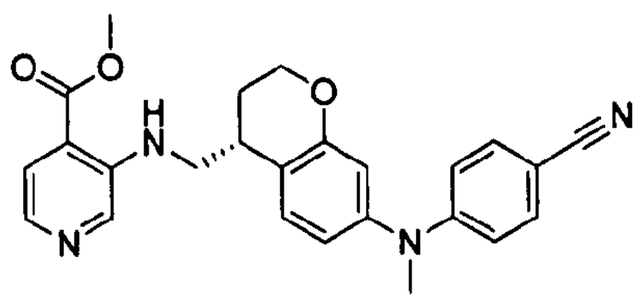
標題化合物係以57%產率自製劑18d及4-氰基-N-甲基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值394；實驗值，394。

製劑119b：4-{[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基](甲基)胺基}苯甲腈



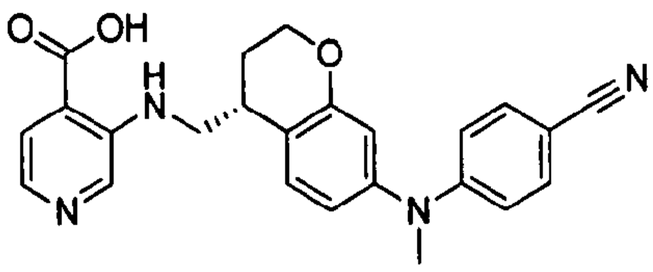
標題化合物係以定量產率自製劑119a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{19}N_3O$之[M+H]計算值294；實驗值，294。

製劑119c： 3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以50%產率自製劑119b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{24}N_4O_3$之[M+H]計算值429；實驗值，429。

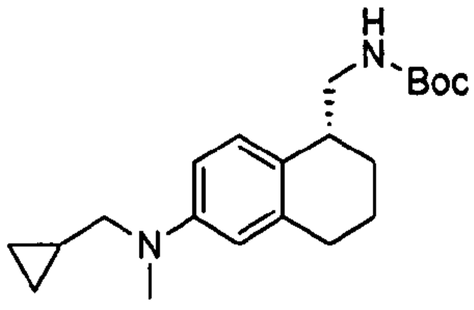
實例119： 3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以88%產率自製劑119c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-1.94 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m),

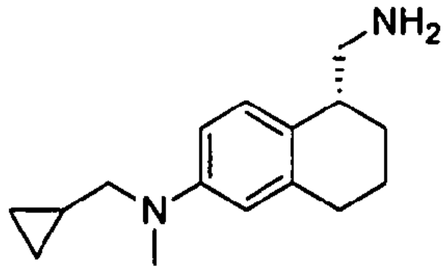
3.15-3.18 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.52-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.67 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.73-6.79 (3H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.54-7.59 (3H, m), 7.86 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s)。$C_{24}H_{22}N_4O_3$之[M+H]計算值415；實驗值，415。

製劑120a： N-{[(1R)-6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



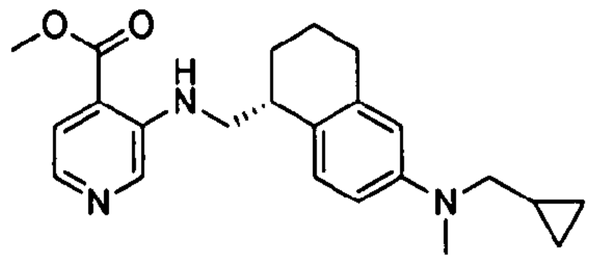
向製劑6d (0.5 g, 1.47 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加N-(環丙基甲基)-N-甲胺鹽酸鹽(0.36 g, 2.94 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0.029 mmol)、Xantphos (51 mg, 0.088mmol)及Cs_2CO_3 (2.4 g, 7.35 mmol)。將混合物在密封管中於130℃下加熱4 h。將混合物過濾並濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 9:1至4:1)純化殘餘物，以產生48 mg (9%)褐色油狀標題化合物。$C_{21}H_{32}N_2O_2$之[M+H]計算值345；實驗值，345。

製劑120b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(環丙基甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



標題化合物係以90%產率自製劑120a根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{24}N_2$之[M+H]計算值245；實驗值，245。

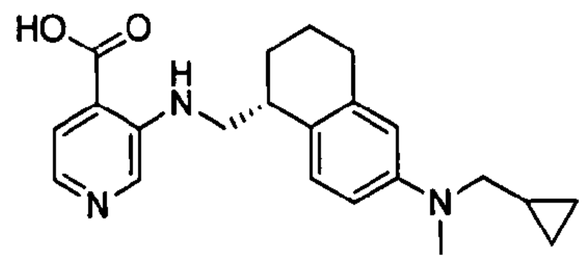
製劑120c： 3-({[(1R)-6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以38%產率自製劑120b根據製劑4d之程序製備。

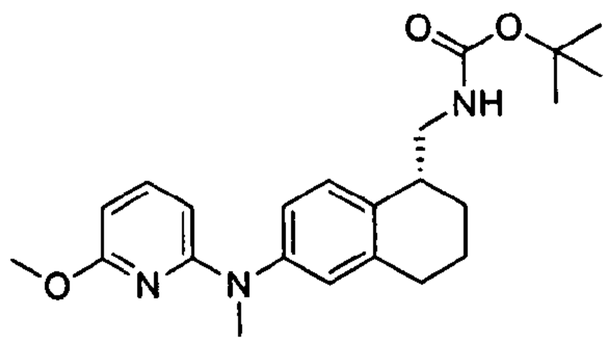
$C_{23}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值380；實驗值，380。

實例120： 3-({[(1R)-6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



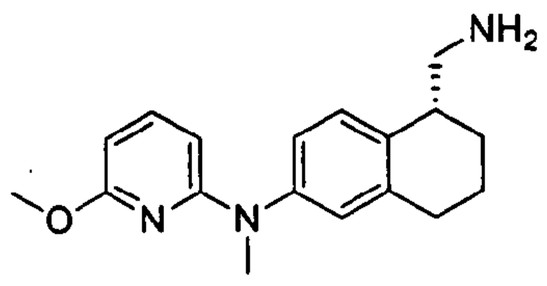
標題化合物係以50%產率自製劑120c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.33-0.37 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 1.91-2.05 (3H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 3.26 (3H, s)，3.30-3.32 (1H, m), 3.46 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, s) 8.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{22}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值366；實驗值，366。

製劑121a： N-{[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以58%產率自製劑6d及6-甲氧基-N-甲基吡啶-2-胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值398；實驗值，398。

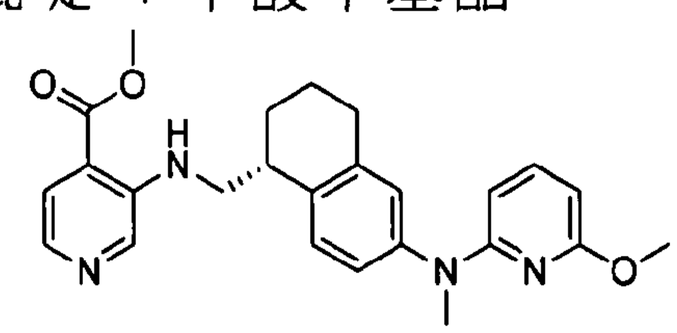
製劑121b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-6-甲氧基-N-甲基吡啶-2-胺



標題化合物係以定量產率自製劑121a根據製劑43b之程序製備。

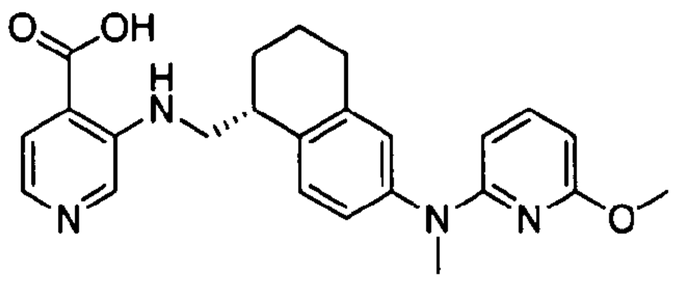
$C_{18}H_{23}N_3O$之[M+H]計算值298；實驗值，298。

製劑121c： 3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



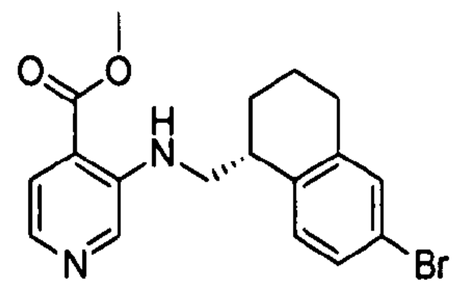
標題化合物係以28%產率自製劑121b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值433；實驗值，433。

實例121： 3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以50%產率自製劑121c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.87 (4H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.99-6.06 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.54 (1H, s)。$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

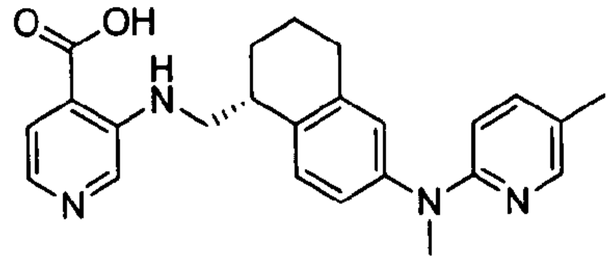
製劑122a： 3-({[(1R)-6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑6c (3.2 g, 13.39 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加3-溴-異菸酸甲基酯(3.47 g, 16.07 mmol)、Cs_2CO_3 (8.73 g, 26.78 mmol)、Xantphos (462 mg, 0.8 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (250 mg, 0.27 mmol)。將混合

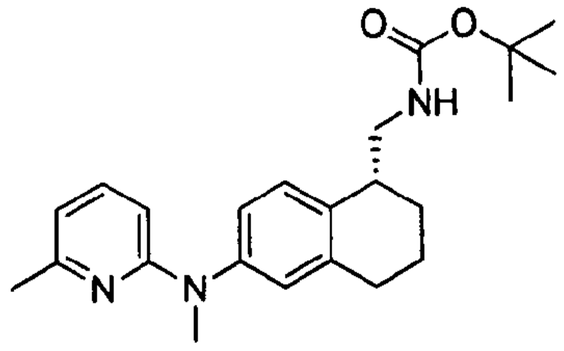
物在120℃下在氮下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生2.53 g (50%)黃色膠狀標題化合物。$C_{18}H_{19}BrN_2O_2$之[M+H]計算值375, 377；實驗值，375, 377。

實例122： 3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



向製劑122a (550 mg, 1.47 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加N,5-二甲基吡啶-2-胺(178 mg, 1.47 mmol)、*t*-BuONa (282 mg, 2.94 mmol)、JohnPhos (66 mg, 0.22 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (138 mg, 0.15 mmol)。將混合物在110℃下在氮下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，並將殘餘物藉由*prep*-HPLC純化成101 mg (16%)黃色固體。(在此反應過程期間發生酯之水解。) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.70 (1H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.70-2.72 (2H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.40-3.48 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s)。$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

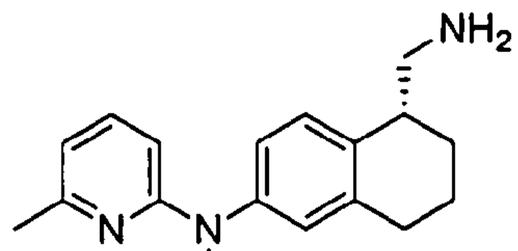
製劑123a： N-{[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以30%產率自製劑6d及N,6-二甲基吡啶-2-胺根據製

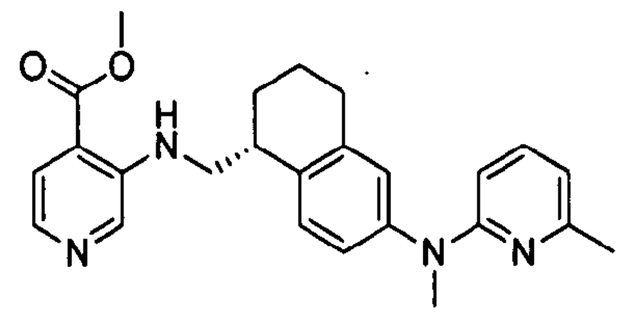
劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{31}N_3O_2$之[M+H]計算值382；實驗值，382。

製劑123b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N,6-二甲基吡啶-2-胺



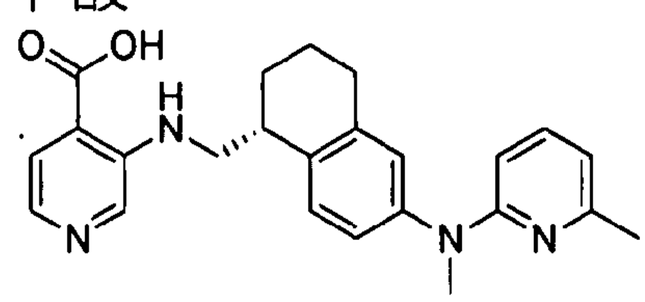
標題化合物係以定量產率自製劑123a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{23}N_3$之[M+H]計算值282；實驗值，282。

製劑123c： 3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以56%產率自製劑123b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{28}N_4O_2$之[M+H]計算值417；實驗值，417。

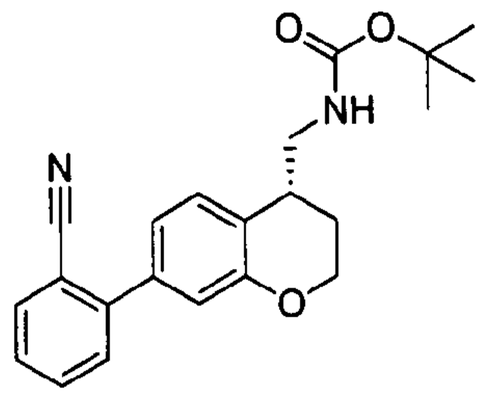
實例123： 3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以35%產率自製劑123c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.70 (1H, m), 1.82-1.84 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.70-2.74 (2H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 7.2, 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s)。

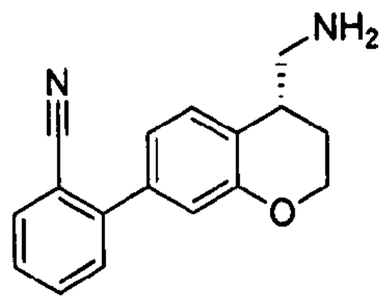
$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

製劑124a： N-{[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



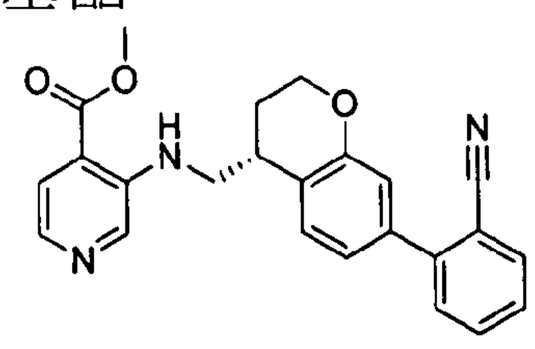
標題化合物係以29%產率自製劑18d及2-氰基苯基硼酸根據針對製劑43a概述之一般程序製備。$C_{22}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值365；實驗值，365。

製劑124b： 2-[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基]苯甲腈



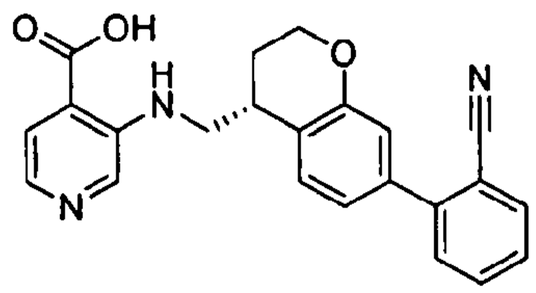
標題化合物係以定量產率自製劑124a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{16}N_2O$之[M+H]計算值265；實驗值，265。

製劑124c： 3-({[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



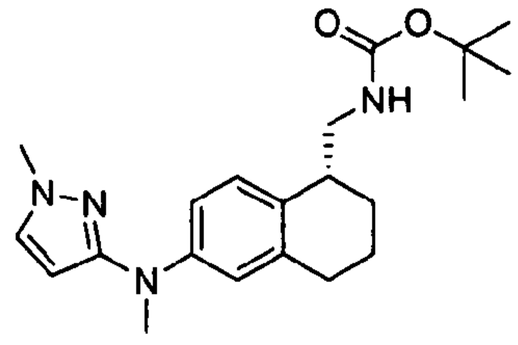
標題化合物係以24%產率自製劑124b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{21}N_3O_3$之[M+H]計算值400；實驗值，400。

實例124： 3-({[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



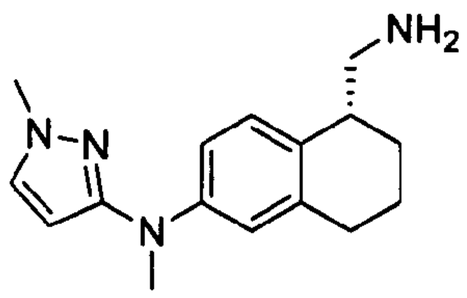
標題化合物係以54%產率自製劑124c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-2.06 (2H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.61 (3H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.47 (1H, s)。$C_{23}H_{19}N_3O_3$之[M+H]計算值386；實驗值，386。

製劑125a： N-{[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



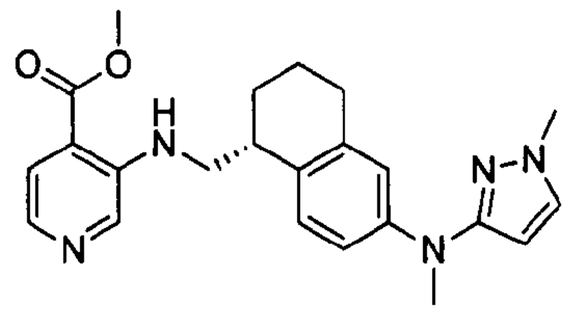
標題化合物係以62%產率自製劑6d及N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{21}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值371；實驗值，371。

製劑125b： N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺



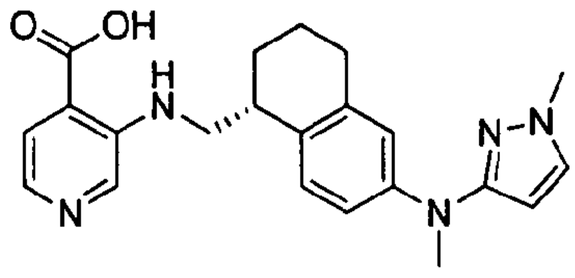
標題化合物係以定量產率自製劑125a根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{22}N_4$之[M+H]計算值271；實驗值，271。

製劑125c： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



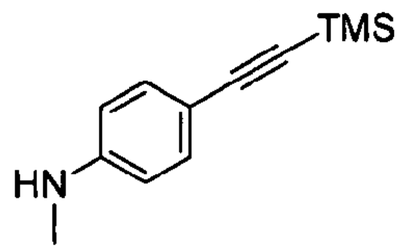
標題化合物係以24%產率自製劑125b根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{27}N_5O_2$之[M+H]計算值406；實驗值，406。

實例125： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



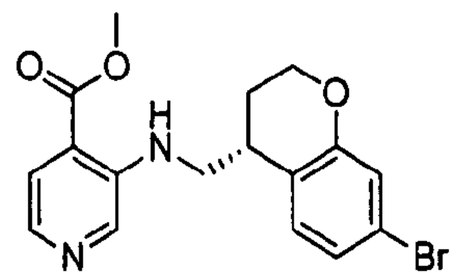
標題化合物係以90%產率自製劑125c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.82 (4H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.72 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.35 (1H, br s)。$C_{22}H_{25}N_5O_2$之[M+H]計算值392；實驗值，392。

製劑126a：N-甲基-4-[2-(三甲基矽基)乙炔基]苯胺



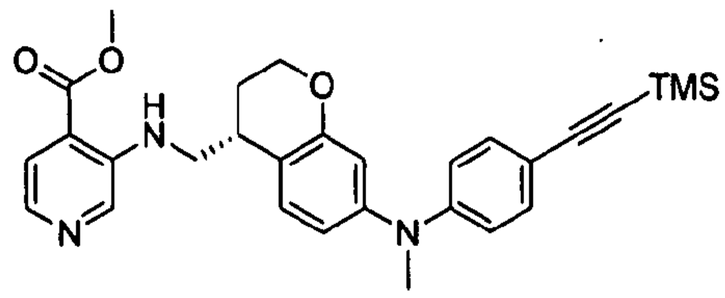
於r.t.下在N_2下向4-溴-N-甲基苯胺(500 mg, 2.7 mmol)、三甲基矽基乙炔(527 mg, 5.4 mmol)、CuI (92 mg, 0.5 mmol)及PPh_3 (233 mg, 0.9 mmol)於TEA (20 mL)中之懸浮液中添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (94 mg, 0.1 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。將反應物過濾，濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 20:1)純化，以產生200 mg (37%)黃色油狀標題化合物。$C_{12}H_{17}NSi$之[M+H]計算值204；實驗值，204。

製劑126b： 3-({[(4R)-7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



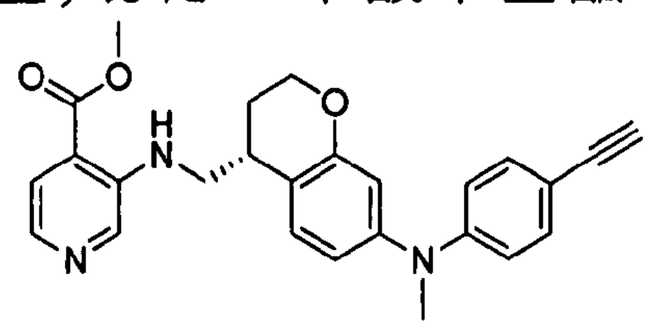
標題化合物係自製劑18c及3-溴-異菸酸甲基酯根據針對製劑122a概述之一般程序製備。$C_{17}H_{17}BrN_2O_3$之[M+H]計算值377, 379；實驗值，377, 379。

製劑126c： 3-({[(4R)-7-[甲基({4-[2-(三甲基矽基)乙炔基]苯基})胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



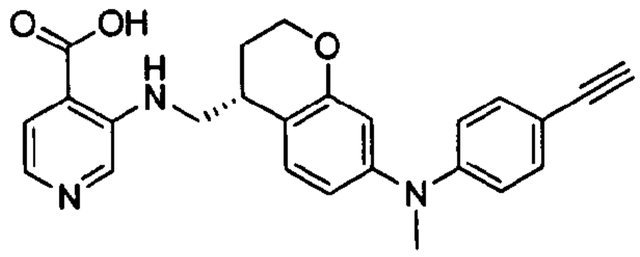
於r.t.下在N_2下向製劑126b (100 mg, 0.27 mmol)、N-甲基-4-[2-(三甲基矽基)-乙炔基]苯胺(54 mg, 0.27 mmol)、Xantphos (23 mg, 0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (123 mg, 0.38 mmol)於甲苯(10 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (12 mg, 0.01 mmol)。將反應物在110℃下攪拌過夜。將反應物過濾，濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化，以產生30 mg (23%)黃色油狀標題化合物。$C_{29}H_{33}N_3O_3Si$之[M+H]計算值500；實驗值，500。

製劑126d： 3-({[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



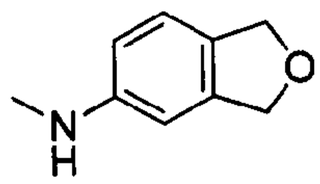
向製劑126c (50 mg, 0.10 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (0.20 mL，1.0 M，於THF中，0.20 mmol)，並將反應物於r.t.下攪拌1小時。濃縮溶液並在真空下乾燥。此材料未經純化即直接用於下一步驟。$C_{26}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

實例126： 3-({[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以49%產率自製劑126d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.83-1.88 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.49-3.51 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.94 (1H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.28-7.31(3H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{25}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值414；實驗值，414。

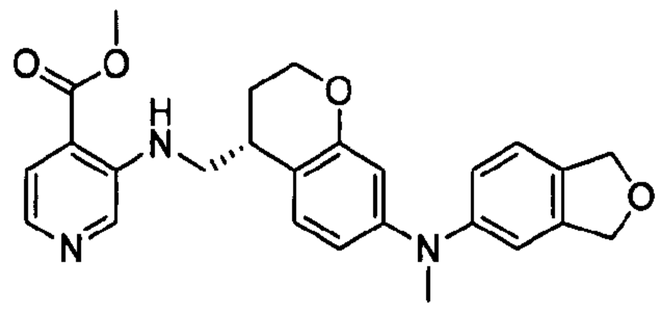
製劑127a：N-甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺



向HCOOH (10 mL)中添加1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺(300 mg, 2.2 mmol)，並將反應物於回流下攪拌過夜。將反應物濃縮，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH=8，並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生250 mg (69%)黃色油狀N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)甲醯胺。

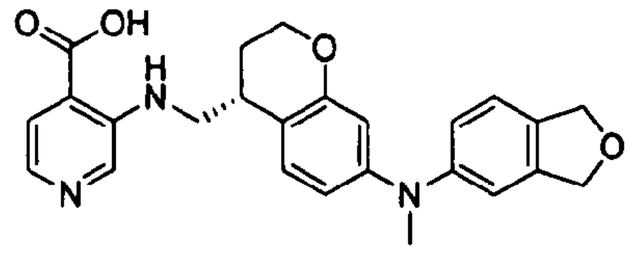
於0℃下向N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)甲醯胺(250 mg, 1.5 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加LAH (1.9 mL，2.4 M，於THF中，4.6 mmol)。將反應物於r.t.下攪拌2小時。將溶液用水(0.5 mL)及EtOAc (30 mL)稀釋，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生220 mg (96%)黃色油狀標題化合物。$C_9H_{11}NO$之[M+H]計算值150；實驗值，150。

製劑127b： 3-({[(4R)-7-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



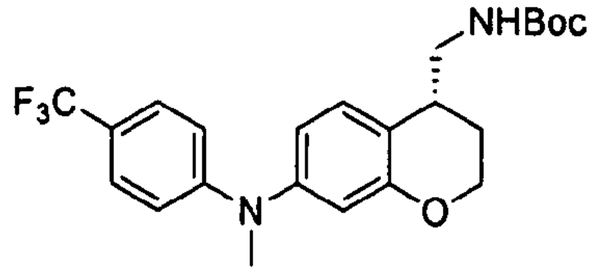
標題化合物係以40%產率自製劑126b及N-甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

實例127： 3-({[(4R)-7-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



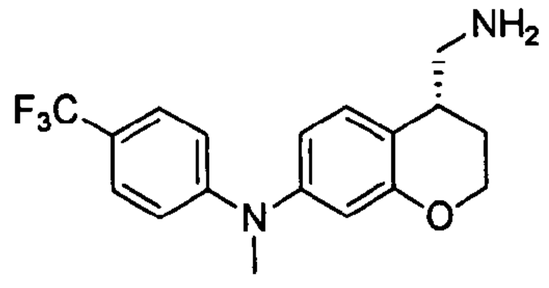
標題化合物係以90%產率自製劑127b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.87 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.44-3.50 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.95 (4H, s), 6.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_4$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

製劑128a： N-{[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



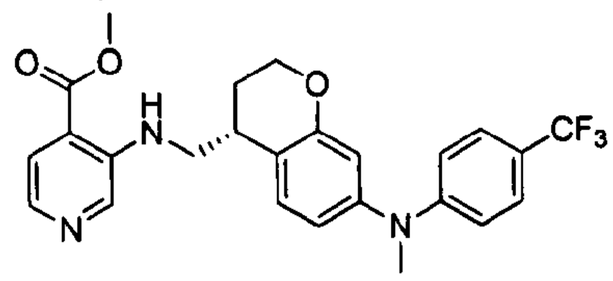
標題化合物係以23%產率自製劑18d及N-甲基-4-(三氟甲基)苯胺根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{23}H_{27}F_3N_2O_3$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

製劑128b：(4R)-4-(胺基甲基)-N-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



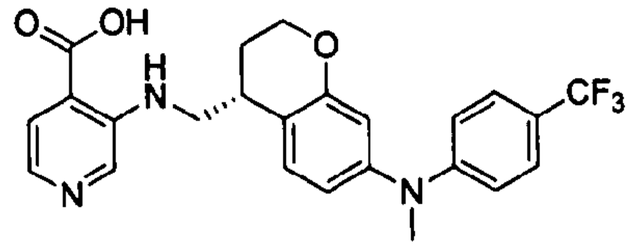
標題化合物係以95%產率自製劑128a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{19}F_3N_2O$之[M+H]計算值337；實驗值，337。

製劑128c： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



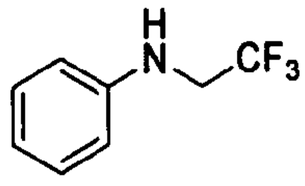
標題化合物係以60%產率自製劑128b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

製劑128： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以16%產率自製劑128c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.34 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s)。$C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值458；實驗值，458。

製劑129a： N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺

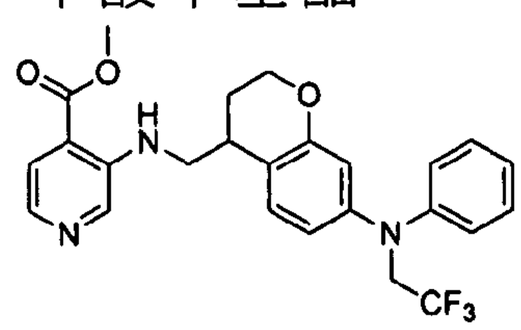


向苯胺(10.0 g, 107 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TFAA

(24.8 g, 118 mmol)及TEA (22 mL, 160 mmol)。將混合物於r.t.下攪拌2小時。將反應物用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生17.7 g (87%)白色固體狀2,2,2-三氟-N-苯基乙醯胺。

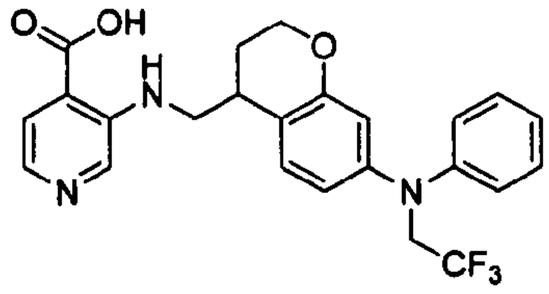
向2,2,2-三氟-N-苯基乙醯胺(5.0 g, 26 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加THF中之BH_3 (130 mL, 130 mmol, 1.0 M)。將所得混合物回流過夜。將混合物用水及甲醇驟冷，濃縮以去除大部分THF，並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生4.17 g (92%)無色油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.71-3.75 (2H, m), 6.66 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.20 (2H, t, *J* = 8.0 Hz)。

製劑129b： 3-[({7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以4%產率自製劑14c及製劑129a根據製劑15a之一般程序製備。$C_{25}H_{26}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

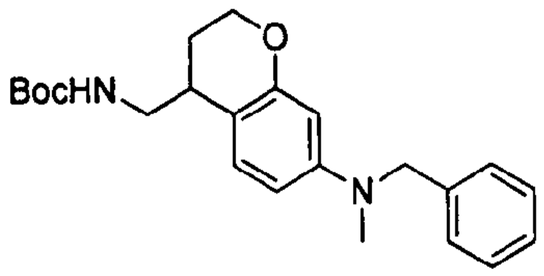
實例129：3-[({7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



標題化合物係以44%產率自製劑129b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 1.90-1.95 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 5.24 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 6.29 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.36 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.92-6.98 (3H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz),

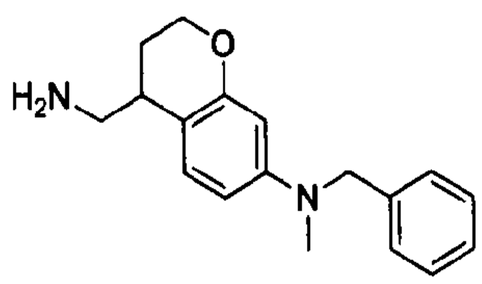
7.18-7.22 (2H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.23 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)。$C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值458；實驗值，458。

製劑130a： N-({7-[苄基(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基甲酸第三丁基酯



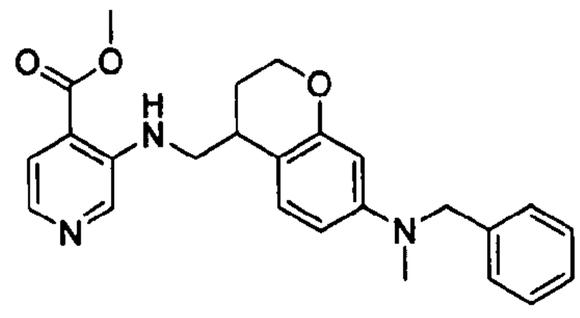
向N-[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.46 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加N-甲基-苄基胺(212 mg, 1.75 mmol)、Cs_2CO_3 (950 mg, 2.92 mmol)、BINAP (44 mg, 0.07 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0.07 mmol)。將混合物在100℃下在氮下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，並藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生362 mg (65%)無色膠狀標題化合物。$C_{23}H_{30}N_2O_3$之[M+H]計算值383；實驗值，383。

製劑130b： 4-(胺基甲基)-N-苄基-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



標題化合物係以97%產率自製劑130a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值283；實驗值，283。

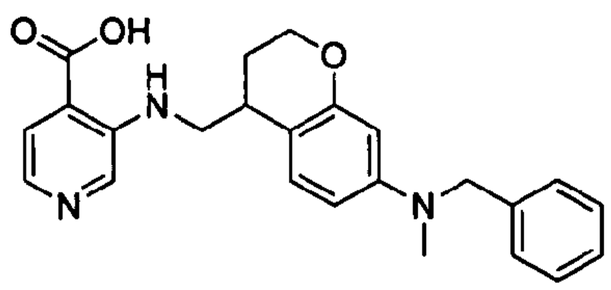
製劑130c： 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以4%產率自製劑130b根據製劑1e之一般程序製

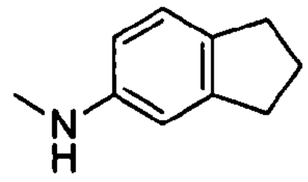
備。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

實例130： 3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



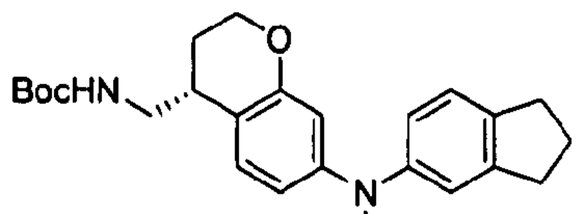
標題化合物係以76%產率自製劑130c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 1.84-1.93 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.10-3.15 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.12-7.14 (3H, m), 7.20-7.22 (3H, m), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.29 (1H,m)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑131a：N-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-胺



標題化合物係以16%總產率自2,3-二氫-1H-茚-5-胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{13}N$之[M+H]計算值148；實驗值，148。

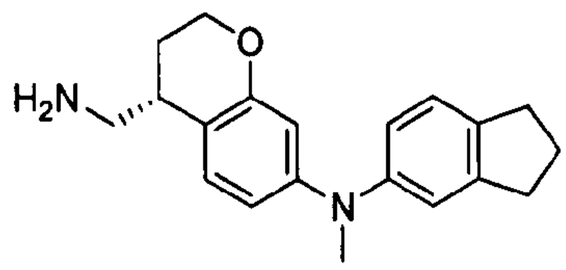
製劑131b： N-{[(4R)-7-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以73%產率自製劑18d及製劑131a根據針對製劑6e概述之一般程序製備。$C_{25}H_{32}N_2O_3$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

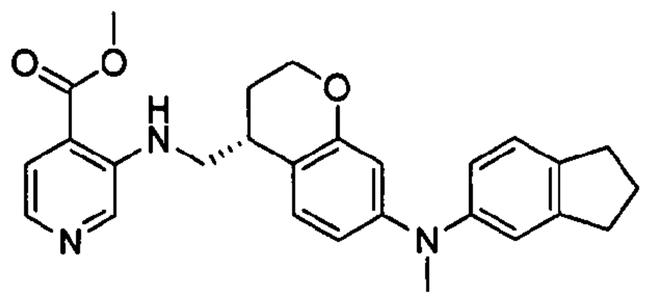
製劑131c：(4R)-4-(胺基甲基)-N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-N-甲基-3,4-二

氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



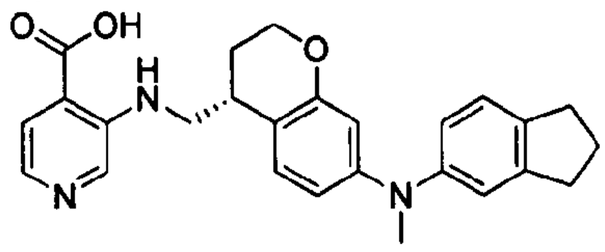
標題化合物係以98%產率自製劑131b根據製劑43b之程序製備。$C_{20}H_{24}N_2O$之[M+H]計算值309；實驗值，309。

製劑131d： 3-({[(4R)-7-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



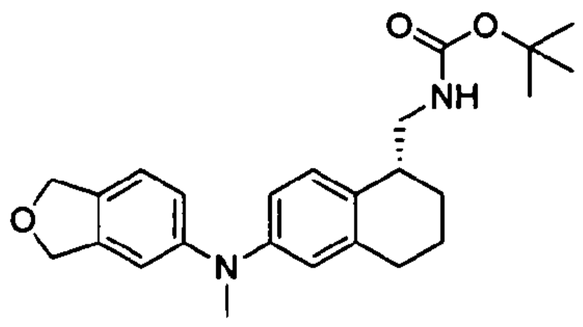
標題化合物係以51%產率自製劑131c根據製劑4d之程序製備。$C_{27}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值444；實驗值，444。

實例131： 3-({[(4R)-7-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



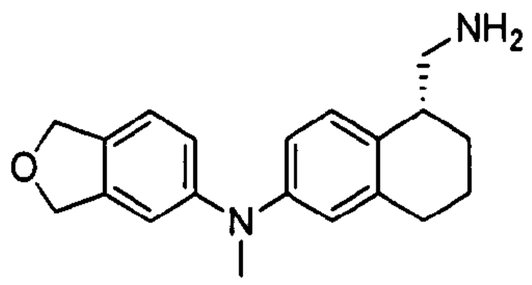
標題化合物係以24%產率自製劑131d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 2.79-2.83 (4H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

製劑132a： N-{[(1R)-6-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



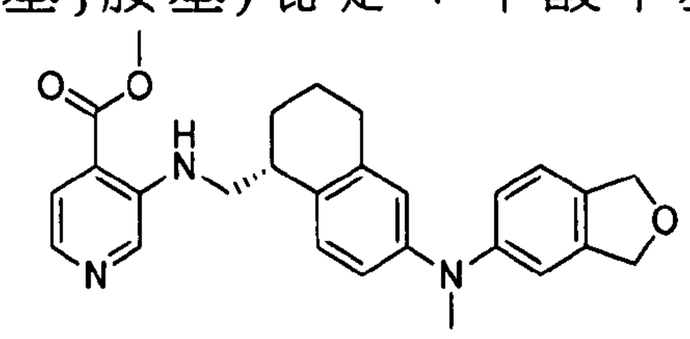
標題化合物係以48%產率自製劑18d及製劑127a根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{25}H_{32}N_2O_3$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑132b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺



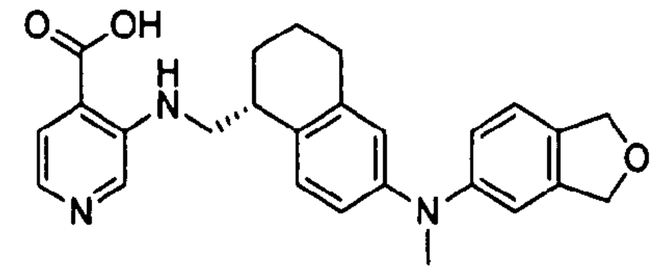
標題化合物係以定量產率自製劑132a根據製劑43b之程序製備。$C_{20}H_{24}N_2O$之[M+H]計算值309；實驗值，309。

製劑132c： 3-({[(1R)-6-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以60%產率自製劑132b根據製劑4d之程序製備。$C_{27}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值444；實驗值，444。

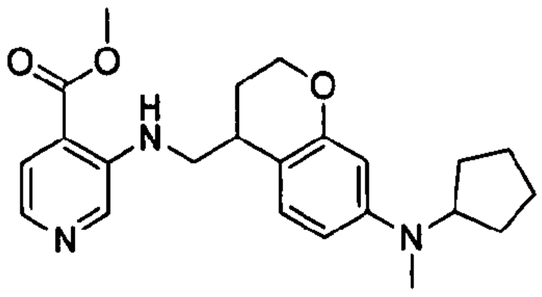
實例132：3-({[(1R)-6-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以84%產率自製劑132c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.84 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m),

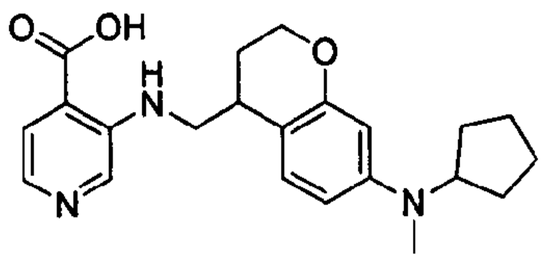
4.93 (4H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

製劑133a： 3-({[(1R)-6-[環戊基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



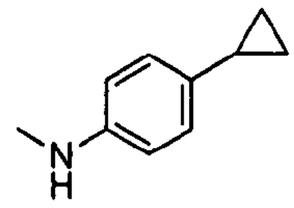
於r.t.下在N_2下向製劑14a (300 mg, 0.80 mmol)、N-甲基環戊胺(87 mg, 0.88 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (365 mg, 1.12 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (37 mg, 0.04 mmol)。將反應物在110℃下攪拌過夜。將反應物過濾、濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化，以產生20 mg (6%)黃色油狀標題化合物。$C_{23}H_{29}FN_3O_3$之[M+H]計算值396；實驗值，396。

實例133： 3-({[(1R)-6-[環戊基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



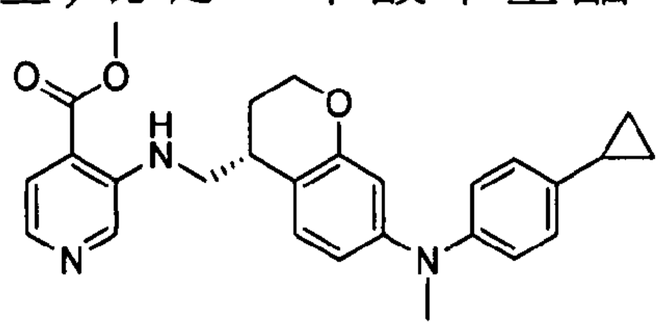
標題化合物係以48%產率自製劑133a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.32-1.34 (2H, m), 1.68-1.72 (3H, m), 1.84-1.87 (3H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.34-3.40 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.50 (1H, s)。$C_{22}H_{27}FN_3O_3$之[M+H]計算值382；實驗值，382。

製劑134a：4-環丙基-N-甲基苯胺



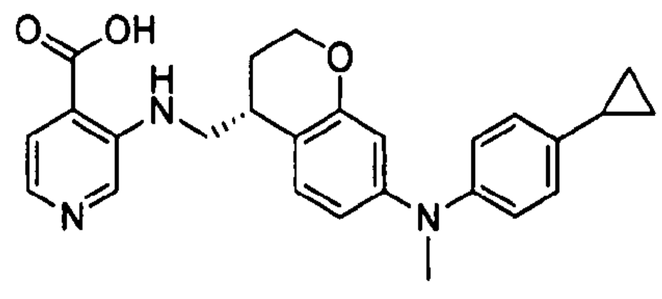
於r.t.下在N_2下向4-溴-N-甲基苯胺(500 mg, 2.69 mmol)、環丙基硼酸(462 mg, 5.38 mmol)、(環己基)$_3P^+HBF_4^-$ (99 mg, 0.27 mmol)及K_3PO_4 (2.0 g, 9.4 mmol)於甲苯(20 mL)及H_2O (1 mL)中之懸浮液中添加$Pd(OAc)_2$ (36 mg, 0.16 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。將反應物過濾，濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化，以產生268 mg (68%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{23}N$之[M+H]計算值148；實驗值，148。

製劑134b： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以4%產率自製劑126b及4-環丙基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值444；實驗值，444。

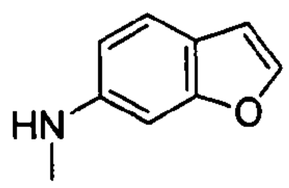
實例134： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以28%產率自製劑134b根據實例1之程序製備。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.60-0.63 (2H, m), 0.88-0.92 (2H, m), 1.85-1.89 (3H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.45-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.24-6.39 (1H, m), 6.93-7.03 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J

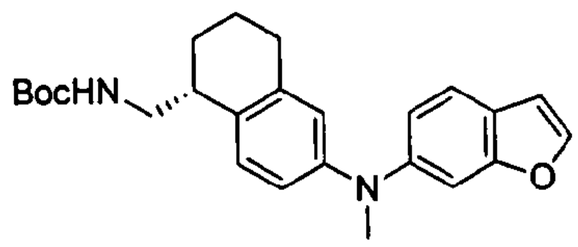
= 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

製劑135a：N-甲基-1-苯并呋喃-6-胺



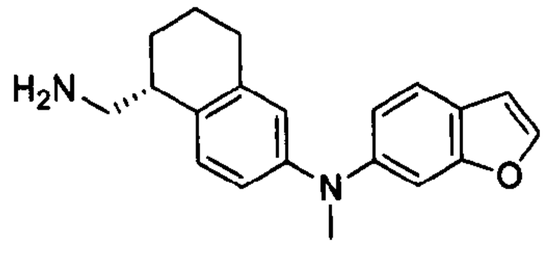
將6-溴-1-苯并呋喃(1.0 g, 5.1 mmol)、甲胺(2N, 25 mL, 50 mmol)、CuI (1.16 g, 6.1 mmol)及KOAc (1.25 g, 12.7 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物於100℃下在氮下在密封管中攪拌過夜。將混合物冷卻至r.t.，用氫氧化銨水溶液稀釋，並用EtOAc萃取。將有機層濃縮，並藉由矽膠層析純化殘餘物，以產生250 mg (33%)黃色油狀標題化合物。C_9H_9NO之[M+H]計算值148；實驗值，148。

製劑135b： N-{[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



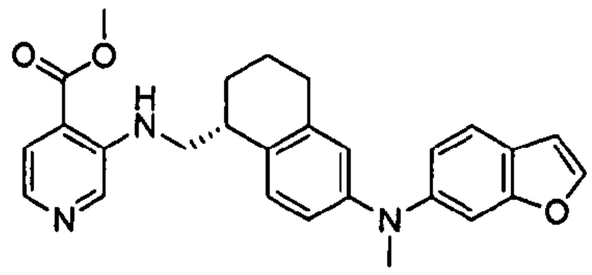
標題化合物係以61%產率自製劑6d及製劑135a根據針對製劑6e概述之一般程序製備。$C_{25}H_{30}N_2O$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

製劑135c：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基-1-苯并呋喃-6-胺



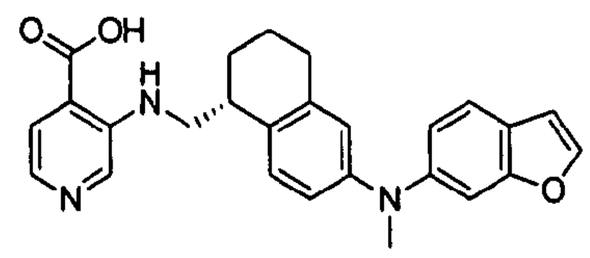
標題化合物係以95%產率自製劑135b根據製劑43b之程序製備。$C_{20}H_{22}N_2O$之[M+H]計算值307；實驗值，307。

製劑135d： 3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



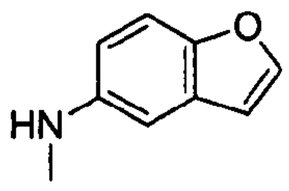
標題化合物係以50%產率自製劑135c根據製劑4d之程序製備。$C_{27}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值442；實驗值，442。

實例135： 3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



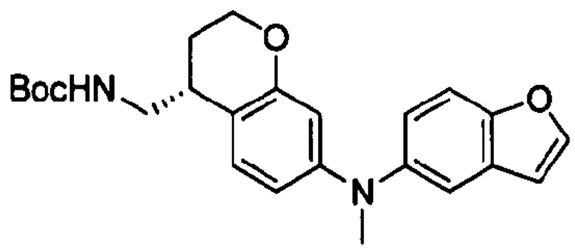
標題化合物係以43%產率自製劑135d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 1.73-1.96 (4H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.36-3.60 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.73-6.79 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.78-7.83 (2H, m), 8.15 (1H, s)。$C_{26}H_{26}N_3O_3$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

製劑136a：N-甲基-1-苯并呋喃-5-胺



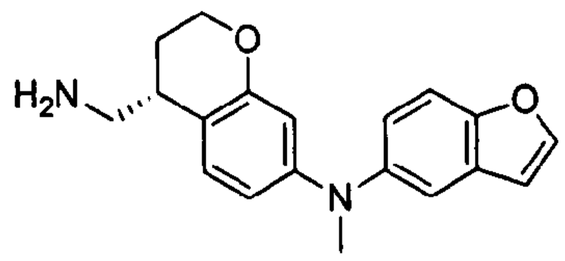
標題化合物係以76%總產率自1-苯并呋喃-5-胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。C_9H_9NO之[M+H]計算值148；實驗值，148。

製劑136b： N-{[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



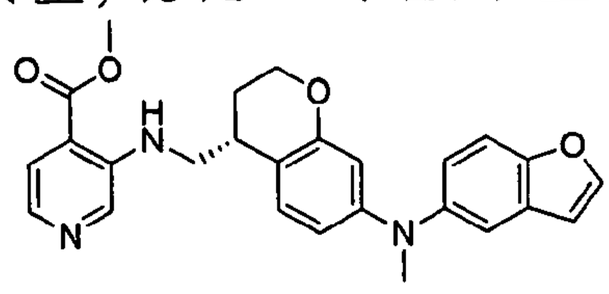
標題化合物係以14%產率自製劑18d及製劑136a根據針對製劑6e概述之一般程序製備。$C_{24}H_{28}N_2O_4$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑136c：(4R)-4-(胺基甲基)-N-(1-苯并呋喃-5-基)-N-甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-胺



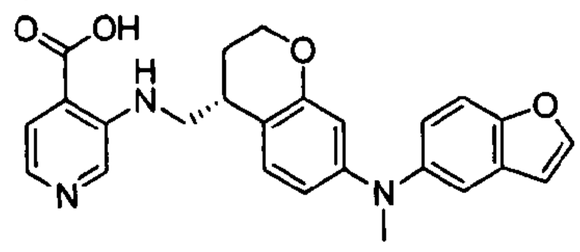
標題化合物係以75%產率自製劑136b根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{20}N_2O_2$之[M+H]計算值309；實驗值，309。

製劑136d： 3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



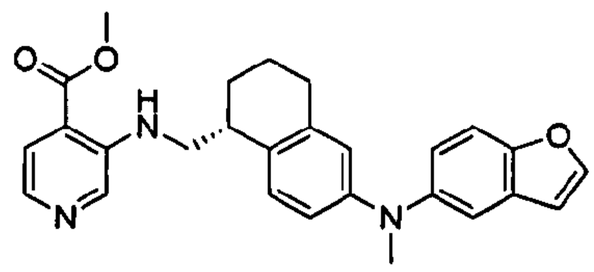
標題化合物係以53%產率自製劑136c根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{25}N_3O_4$之[M+H]計算值444；實驗值，444。

實例136： 3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



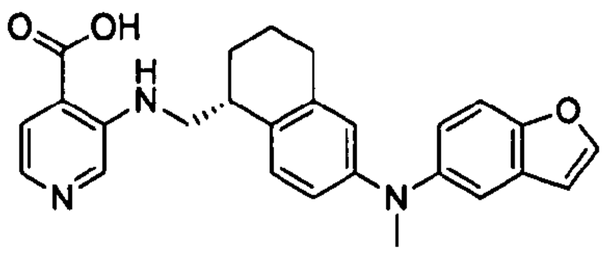
標題化合物係以50%產率自製劑136d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 1.83-1.88 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.17 (1H, d, J =5.6 Hz), 6.69 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.22 (1H, s)。$C_{25}H_{23}N_3O_4$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

製劑137a： 3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



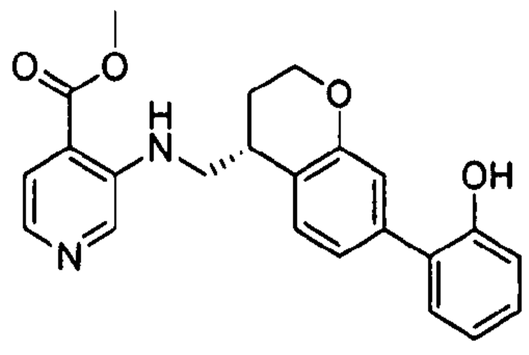
標題化合物係以15%產率自製劑122a及製劑136a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值442；實驗值，442。

實例137： 3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以23%產率自製劑137a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.76-1.79 (1H, m), 1.86-2.06 (3H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.13-3.17 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.51-3.63 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, s)。$C_{26}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

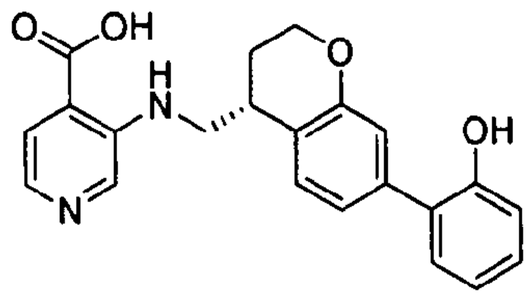
製劑138a： 3-({[(4R)-7-(2-羥基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑126b (180 mg, 0.48 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加2-羥基苯基硼酸(80 mg, 0.57 mmol)、K_2CO_3 (133 mg, 0.96 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol)。將混合物於105℃下在氮下攪拌4小時。將混合物冷卻，用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生147 mg (79%)黃色固體狀標題化合

物。$C_{23}H_{22}N_2O_4$之[M+H]計算值391；實驗值，391。

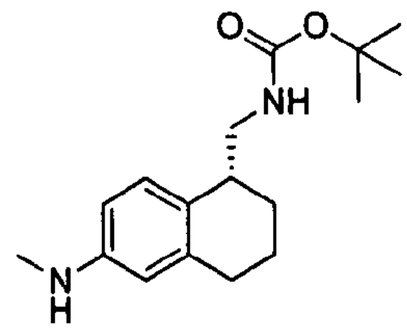
實例138： 3-({[(4R)-7-(2-羥基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以40%產率自製劑138a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-1.93 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 3.14-3.17 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.82-7.22 (6H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44 (1H, s), 9.44 (1H, s)。

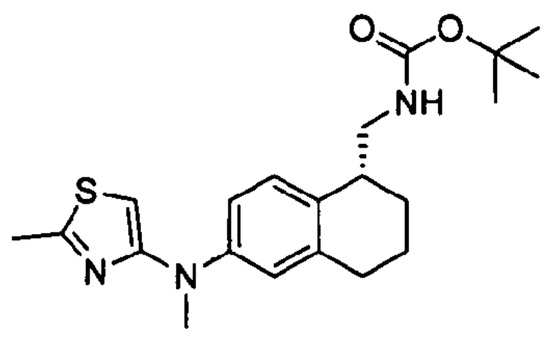
$C_{22}H_{20}N_2O_4$之[M+H]計算值377；實驗值，377。

製劑139a： N-{[(1R)-6-(甲基胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



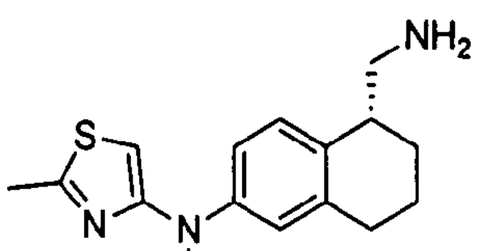
在微波管中將製劑6d (300 mg, 0.88 mmol)、CuI (201 mg, 1.06 mmol)、KOAc (216 mg, 2.2 mmol)及CuOAc (176 mg, 0.88 mmol)在DMF (3 mL)中合併。添加甲胺(0.7 mL，40%，於水中，8.8 mmol)，並將反應物於100℃下在微波中攪拌2小時，將反應物用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮。藉由矽膠層析(20%至80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，以產生186 mg (73%)黃色油狀標題化合物。$C_{17}H_{26}N_2O_2$之[M+H]計算值291；實驗值，291。

製劑139b： N-{[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



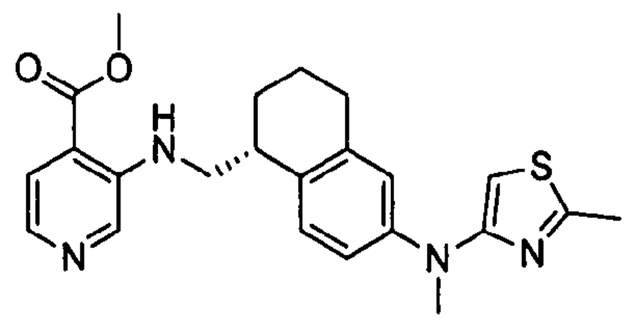
於r.t.下在N_2下向製劑139a (200 mg, 0.69 mmol)、4-溴-2-甲基-1,3-噻唑(184 mg, 1.03 mmol)、Xantphos (60 mg, 0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (315 mg, 0.97 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (32 mg, 0.04 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:1)純化殘餘物，以產生60 mg (23%)黃色油狀標題化合物。$C_{21}H_{29}N_3O_2S$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

製劑139c：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N,2-二甲基-1,3-噻唑-4-胺



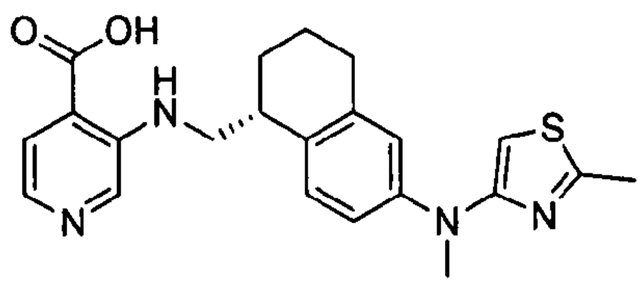
標題化合物係以定量產率自製劑136b根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{21}N_3S$之[M+H]計算值288；實驗值，288。

製劑139d： 3-({[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



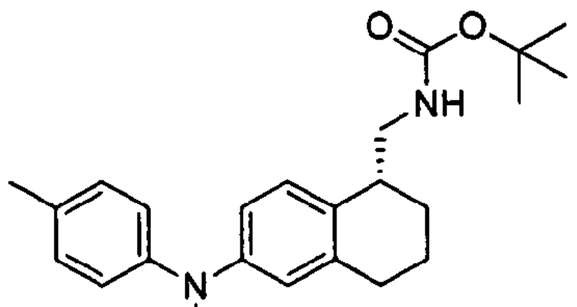
標題化合物係以23%產率自製劑139c根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{26}N_4O_2S$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

實例139： 3-({[(1R)-6-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



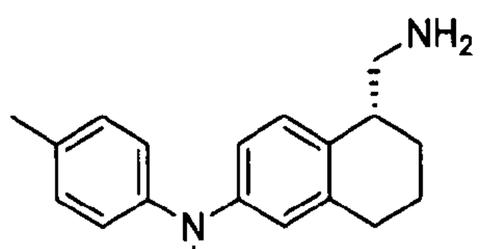
標題化合物係以63%產率自製劑139d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.651.69 (1H, m), 1.81-1.85 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.67-2.70 (2H, m), 3.05-3.07 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.42-3.45 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{22}H_{24}N_4O_2S$之[M+H]計算值409；實驗值，409。

製劑140a： N-{[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



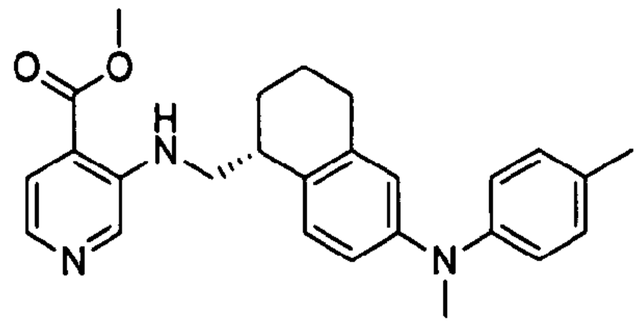
標題化合物係以38%產率自製劑6d及N,4-二甲基苯胺根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{26}H_{32}N_2O_2$之[M+H]計算值381；實驗值，381。

製劑140b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-甲基-N-(4-甲基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



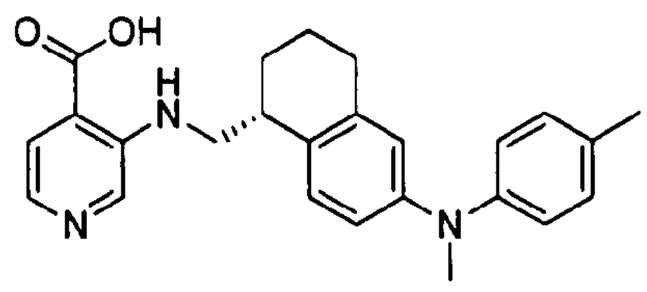
標題化合物係以定量產率自製劑140a根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{24}N_2$之[M+H]計算值281；實驗值，281。

製劑140c： 3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



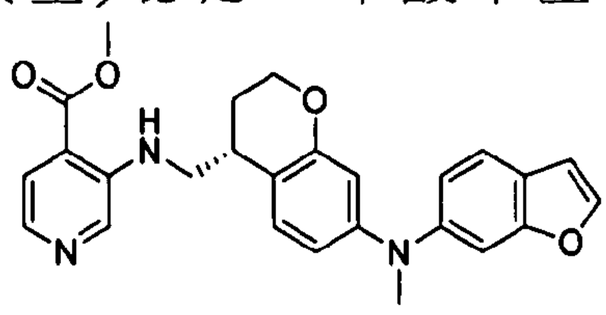
標題化合物係以76%產率自製劑140b根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

實例140： 3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以98%產率自製劑140c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.81 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.64-2.65 (2H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.38-3.42 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 6.66-6.71 (2H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值，402。

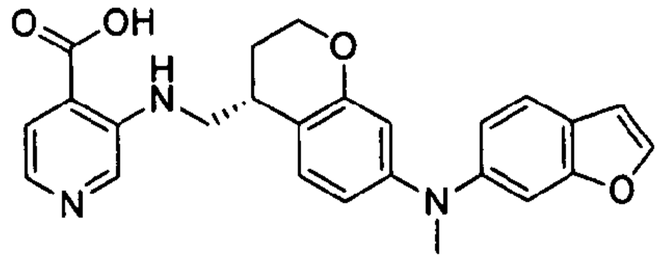
製劑141a： 3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑135a (250 mg, 1.71 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加製劑126b (536 mg, 1.42 mmol)、Cs_2CO_3 (926 mg, 2.84 mmol)、BINAP (44 mg, 0.07 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0.07 mmol)。將混合物在120℃下在氮下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，以產生160 mg (25%)白色固體狀標題化合物。$C_{26}H_{25}N_3O_4$之[M+H]計

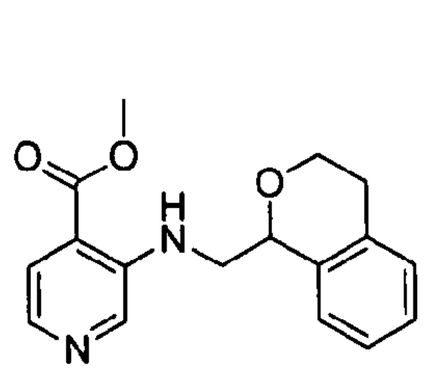
算值444；實驗值，444。

實例141： 3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



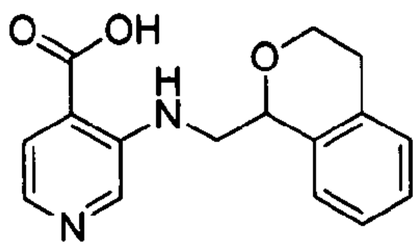
標題化合物係以40%產率自製劑141a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.83-1.87 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.46-3.51 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 8.41 (1H, s)。$C_{25}H_{23}N_3O_4$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

製劑142a： 3-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯



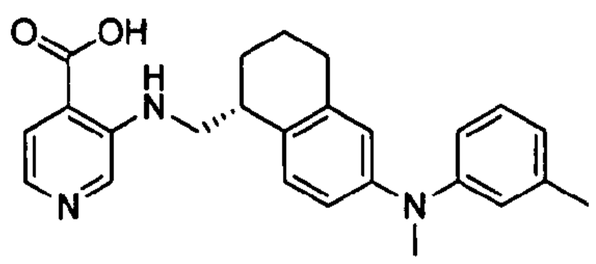
標題化合物係以70%產率自3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基甲胺根據製劑4d之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.72-2.78 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.78-3.87 (5H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15-7.22 (4H, m),7.60 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.91 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.31 (1H, s)。$C_{17}H_{18}N_2O_3$之[M+H]計算值299；實驗值，299。

實例142： 3-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



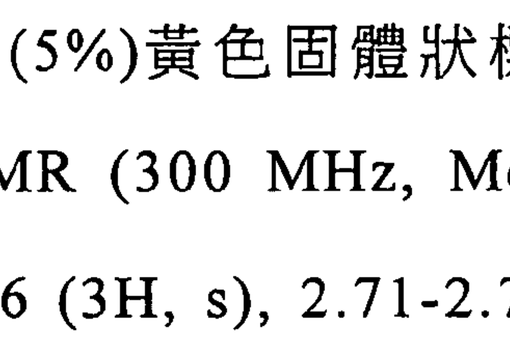
標題化合物係以53%產率自製劑142a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.69-2.74 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 12.52 (1H, br s)。$C_{16}H_{16}N_2O_3$之[M+H]計算值285；實驗值，285。

實例143： 3-({[(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



向製劑122a (374 mg, 1.0 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加N,3-二甲基苯胺(242 mg, 2.0 mmol)、*t*-BuONa (192 mg, 2.0 mmol)、JohnPhos (45 mg, 0.15 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0.1 mmol)。將混合物在N_2下回流3小時。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生21 mg (5%)黃色固體狀標題化合物。(在反應過程期間發生酯水解。) ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): δ 1.76-1.80 (1H, m), 1.83-2.02 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.71-2.75 (2H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.56-3.60 (2H, m), 6.73-6.78 (5H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值，402。

製劑144a： N-{[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯

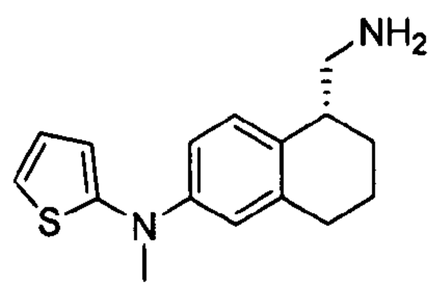


於r.t.下在N_2下向製劑139a (50 mg, 0.17 mmol)、2-溴-噻吩(56

mg, 0.34 mmol)、JohnPhos (8 mg, 0.03 mmol)及*t*-BuONa (33 mg, 0.34 mmol)於甲苯(10 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (16 mg, 0.02 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 8:1)純化殘餘物，以產生40 mg (63%)黃色油狀標題化合物。

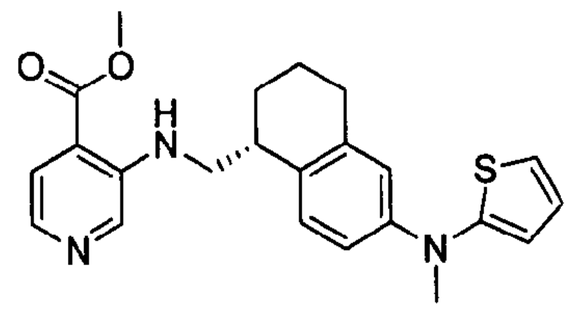
$C_{21}H_{28}N_2O_2S$之[M+H]計算值373；實驗值，373。

製劑144b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基噻吩-2-胺



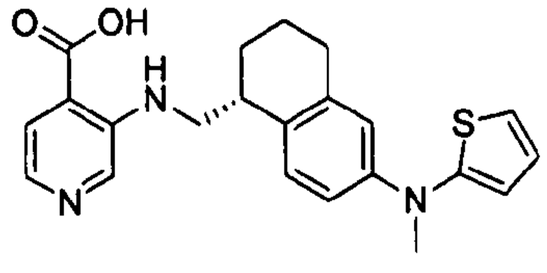
標題化合物係以定量產率自製劑144a根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{20}N_2S$之[M+H]計算值273；實驗值，273。

製劑144c： 3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以22%產率自製劑144b根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{25}N_3O_2S$之[M+H]計算值408；實驗值，408。

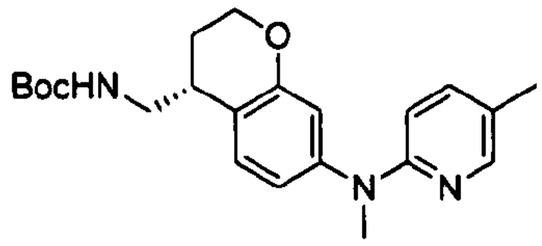
實例144： 3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以53%產率自製劑144c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.64 (1H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41-3.43 (1H, m),

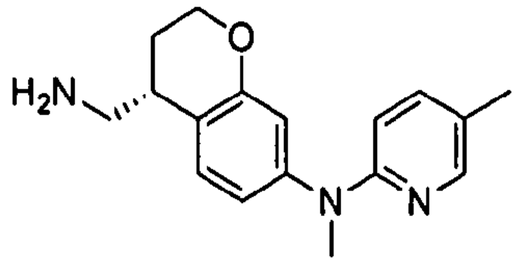
3.51-3.57 (1H, m), 6.59 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.88 (1H, dd, *J* = 3.9, 5.1 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 0.6, 5.1 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{22}H_{23}N_3O_2S$之[M+H]計算值394；實驗值，394。

製劑145a： N-{[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



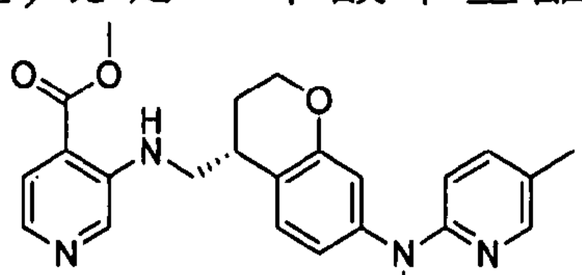
標題化合物係以9%產率自製劑18d及N,5-二甲基吡啶-2-胺根據針對製劑6e概述之一般程序製備。$C_{22}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值384；實驗值，384。

製劑145b： N-[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基]-N,5-二甲基吡啶-2-胺



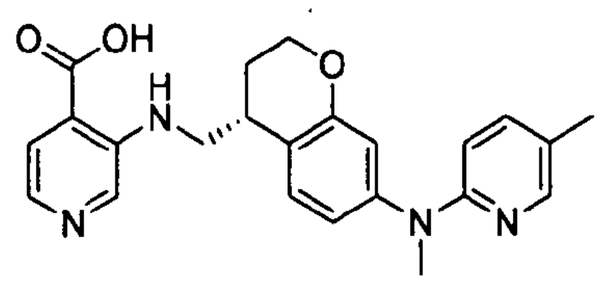
標題化合物係以定量產率自製劑145a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{21}N_3O$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

製劑145c： 3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



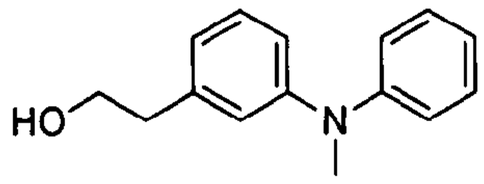
標題化合物係以78%產率自製劑145b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

實例145： 3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



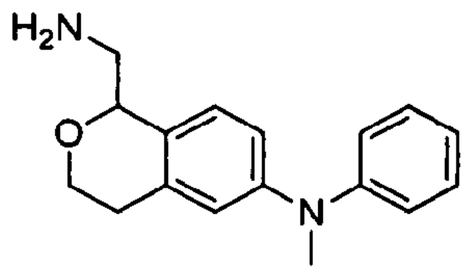
標題化合物係以65%產率自製劑145c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.91 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.10-3.14 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.55 (1H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.41 (1H, s)。$C_{23}H_{24}N_4O_3$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

製劑146a：2-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}乙-1-醇



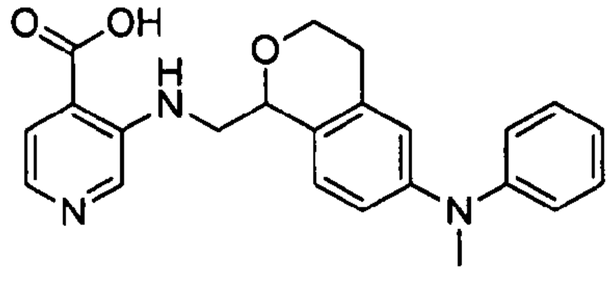
將1-溴-3-[2-(第三丁基二甲基矽基氧基)乙基]苯(2.5 g, 7.96 mmol)、N-甲基苯胺(1.02 g, 9.55 mmol)、Pd_2dba_3 (364 mg, 0.4 mmol)、Xantphos (691 mg, 1.19 mmol)及NaOtBu (727 mg, 9.55 mmol)在甲苯(12 mL)中合併，並將反應物於100℃下在微波中加熱90 min。將反應物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮。將殘餘物在70% TFA/DCM (10 mL)中攪拌2小時。濃縮溶液並藉由矽膠層析(30%至100% EtOAc/己烷)純化，以產生1.3 g (72%)澄清油狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.53 (1H, br s), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.31 (3H, s), 3.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.18-7.29 (3H, m)。$C_{15}H_{17}NO$之[M+H]計算值228；實驗值，228。

製劑146b：1-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-6-胺



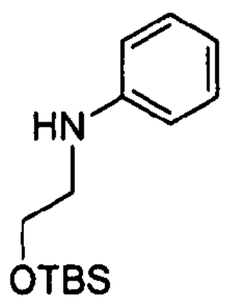
於0℃下將2-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}乙-1-醇(1.0 g, 4.4 mmol)在4N HCl/二噁烷(8 mL)中攪拌。添加胺基乙醛二乙基縮醛(880 mg, 6.6 mmol)，並將反應物於r.t.下攪拌1小時且隨後於108℃選在微波中攪拌1小時。濃縮溶液並藉由矽膠層析(0%至20% MeOH/DCM)純化，以產生150 mg (13%)黃色油狀標題化合物。$C_{17}H_{20}N_2O$之[M+H]計算值269；實驗值，269。

實例146： 3-[({6-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



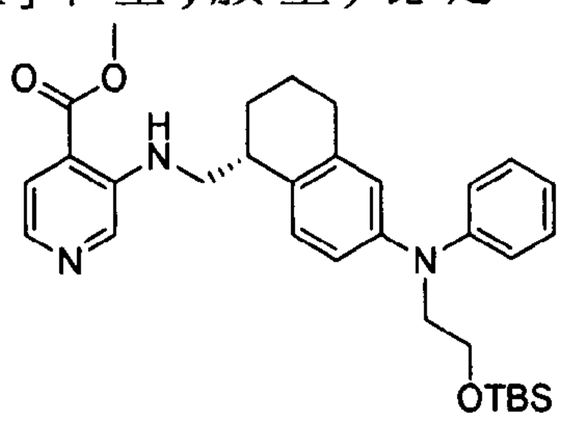
將3-氟異菸鹼酸(79 mg, 0.56 mmol)、製劑146b (150 mg, 0.56 mmol)及DIEA (0.098 mL, 0.56 mmol)在DMA (4 mL)中合併並於168℃下在微波中加熱1小時。濃縮溶液，並藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生18 mg (8%)黃褐色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.60-2.83 (1H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 6.78-6.98 (5H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.74 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s), 13.25 (1H, br s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

製劑147a：N-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}苯胺



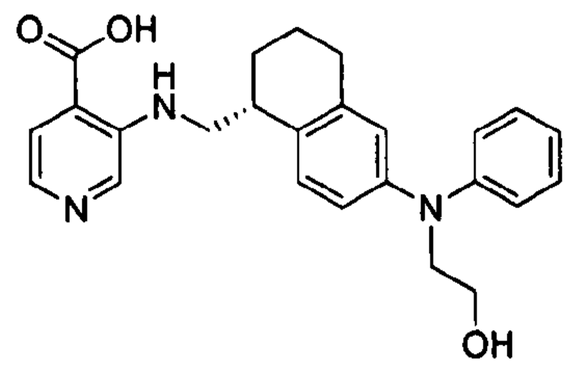
於r.t.下向2-(苯基胺基)乙-1-醇(2.0 g, 14.6 mmol)及咪唑(2.9 g, 43.7 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TBSCl (2.6 g, 16.0 mmol)，並將反應物攪拌2小時。將反應物用水(50 mL)稀釋並用DCM (50 mL × 3)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 40:1)進行純化，從而產生3.0 g (82%)黃色油狀標題化合物。

製劑147b： 3-({[(1R)-6-({2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}(苯基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以28%產率自製劑122a及N-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{32}H_{43}N_3O_3Si$之[M+H]計算值546；實驗值，546。

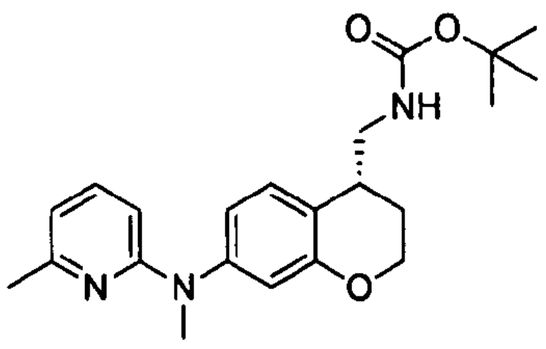
實例147：3-({[(1R)-6-[(2-羥基乙基)(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



於r.t.下向製劑147b (80 mg, 0.15 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (0.29 mL，1.0 M，於THF中，0.29 mmol)，並將反應物攪拌1小時。向反應混合物中添加H_2O (5 mL)及$LiOH{\cdot}H_2O$ (13 mg, 0.30 mmol)。將反應物於r.t.下攪拌2小時。濃縮溶液以去除THF，並將殘餘物用1.0 N HCl水溶液酸化至pH=5。藉由過濾收集固體且隨後藉由*prep*-HPLC純化，以產生化合物30 mg (48%)黃色固體狀標題化合物。

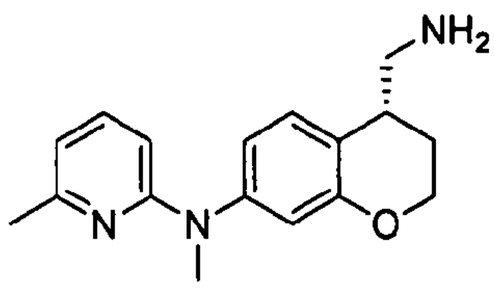
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.68 (1H, m), 1.74-1.84 (3H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.54-3.60 (3H, m), 3.72 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.73 (1H, br s), 6.80-6.93 (3H, m), 6.92 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.19-7.24 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑148a： N-{[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



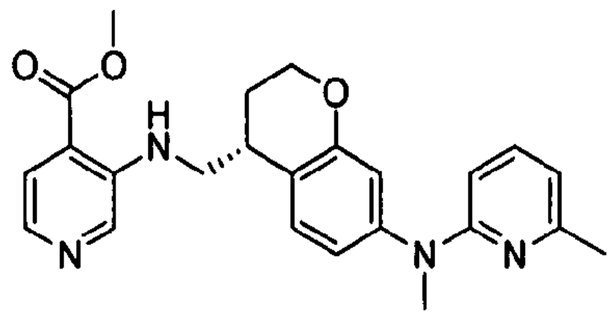
標題化合物係以27%產率自製劑18d及N,6-二甲基吡啶-2-胺根據針對製劑6e概述之一般程序製備。$C_{22}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值384；實驗值，384。

製劑148b：N-[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基]-N,6-二甲基吡啶-2-胺



標題化合物係以定量產率自製劑148a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{21}N_3O$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

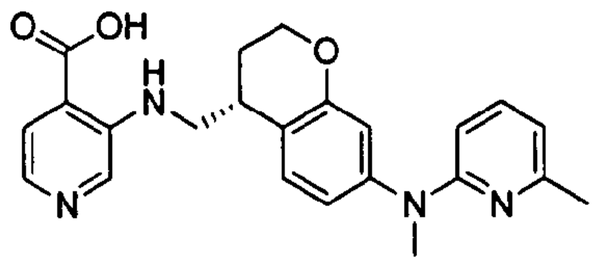
製劑148c： 3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以77%產率自製劑148b根據製劑4d之程序製備。

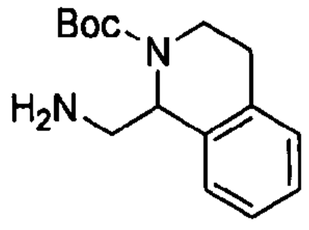
$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

實例148： 3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以78%產率自製劑148c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46-3.54 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.72-6.75 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{23}H_{24}N_4O_3$之[M+H]計算值405；實驗值，405。

製劑149a： 1-(胺基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

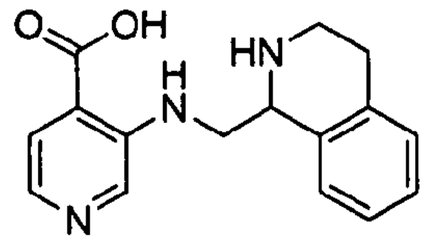


於r.t.下向1-(羥基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 3.8 mmol)及DIEA (0.812 mL, 4.56 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.324 mL, 4.18 mmol)，並將溶液攪拌過夜。將溶液用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，以產生粗製甲磺酸鹽中間體。

於52℃下將此甲磺酸鹽中間體在DMF (8 mL)中與疊氮化鈉(1.5 g, 22.8 mmol)一起攪拌過夜。將反應物用EtOAc (30 mL)稀釋，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (30 mL)中並在H_2氣球下在10% Pd/C存在下氫化過夜。經由矽藻土過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(0%至20% MeOH/DCM)進行純化，從而產生250 mg (25%)澄清油狀標題化

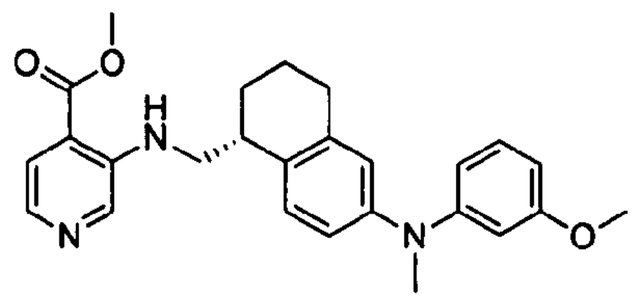
合物。$C_{15}H_{22}N_2O_2$之[M+H]計算值263；實驗值，263。

實例149： 3-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸



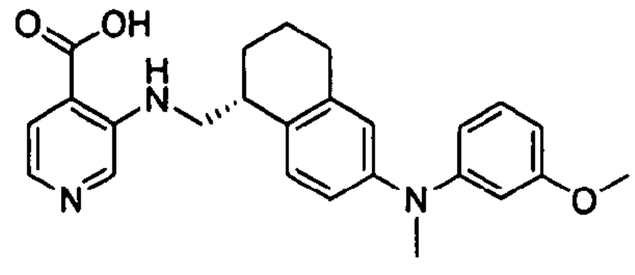
將3-氟異菸鹼酸(135 mg, 0.95 mmol)、製劑149a (250 mg, 0.95 mmol)及DIEA (0.17 mL, 0.95 mmol)在DMA (4 mL)中合併並於168℃下在微波中加熱1小時。濃縮溶液，且隨後將殘餘物在50% TFA/DCM (4 mL)中攪拌1小時。濃縮溶液，並藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生28 mg (7%)淺黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.00-3.05 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.80-3.86 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 7.26-7.35 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.90 (1H, br s), 9.40 (1H, br s)。$C_{16}H_{17}N_3O_2$之[M+H]計算值284；實驗值，284。

製劑150a： 3-({[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



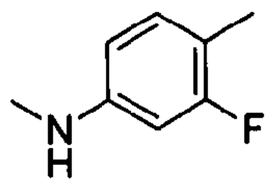
標題化合物係以43%產率自製劑122a及3-氟-N,4-二甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例150： 3-({[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



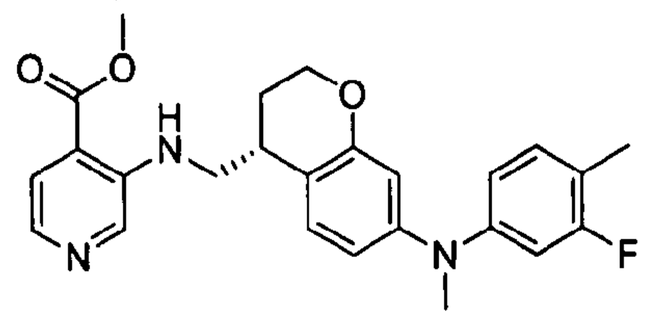
標題化合物係以92%產率自製劑150a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.67 (1H, m), 1.76-1.83 (3H, m), 2.65-2.67 (2H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.41-3.44 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.67 (3H, s), 6.40-6.45 (3H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.09 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑151a：3-氟-N,4-二甲基苯胺



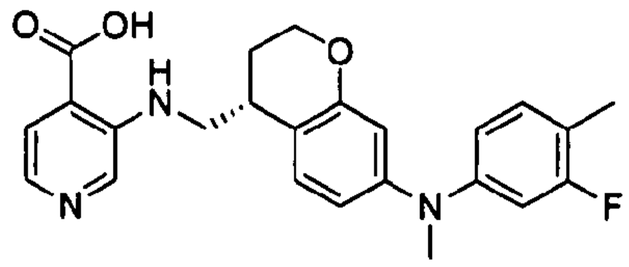
於r.t.下在N_2下向4-溴-2-氟-1-甲苯(1.0 g, 5.3 mmol)、KOAc (1.3 g, 13.2 mmol)及CuI (1.2 g, 6.4 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液中添加甲胺(26.5 mL, 2.0M in THF, 53.0 mmol)。將反應物於100℃下在密封管中攪拌過夜。將反應混合物過濾，用水(50 mL)稀釋，並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將有機層用氫氧化銨(50 mL × 3)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 20:1)純化殘餘物，以產生310 mg (42%)黃色油狀標題化合物。$C_8H_{10}FN$之[M+H]計算值140；實驗值，140。

製劑151b： 3-({[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



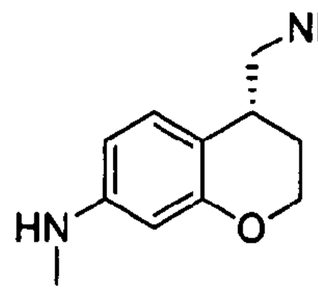
標題化合物係以58%產率自製劑126b及3-氟-N,4-二甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{25}H_{26}FN_3O_3$之[M+H]計算值436；實驗值，436。

實例151： 3-({[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



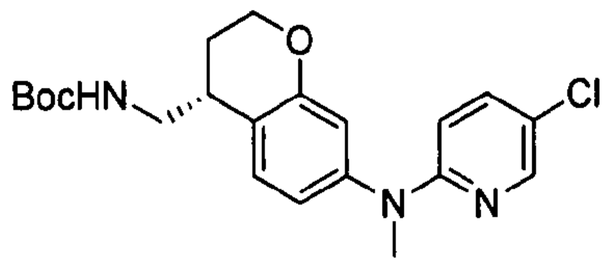
標題化合物係以93%產率自製劑151b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.83-1.89 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 2.12 (3H, s), 3.04-3.08 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.62-6.70 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{24}FN_3O_3$之[M+H]計算值422；實驗值，422。

製劑152a： N-{[(4R)-7-(甲基胺基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



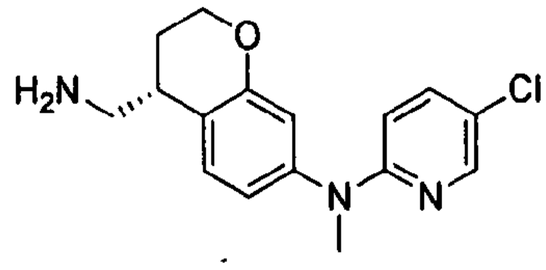
於r.t.下在N_2下向製劑18d (1.00 g, 2.91 mmol)、KOAc (710 mg, 7.25 mmol)、甲胺(15 mL, 2 M in THF)於DMF (30 mL)中之懸浮液中添加CuI (663 mg, 3.49 mmol)。將反應物密封並於100℃下攪拌過夜。將反應物用EtOAc稀釋，過濾，並用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)洗滌。濃縮有機層，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生286 mg (34%)黃色固體狀標題化合物。$C_{16}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值293；實驗值，293。

製劑152b： N-{[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



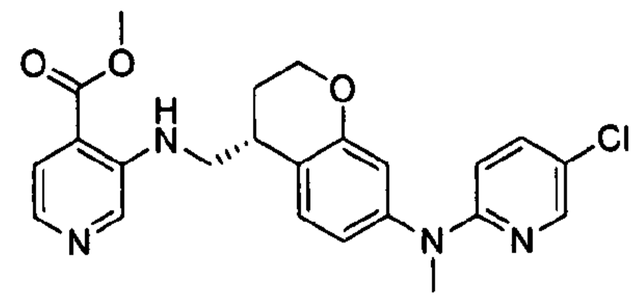
於r.t.下在N_2下向製劑152a (116 mg, 0.40 mmol)、5-溴-2-氯吡啶(153 mg, 0.80 mmol)、 S-phos (24 mg, 0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (182 mg, 0.56 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (36 mg, 0.04 mmol)。將反應物在120℃下攪拌過夜。過濾反應物並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生63 mg (39 %)黃色固體狀標題化合物。$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑152c：N-[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基]-5-氯-N-甲基吡啶-2-胺



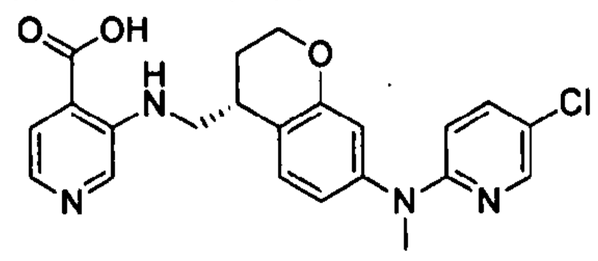
標題化合物係以97%產率自製劑152b根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{18}ClN_3O$之[M+H]計算值304；實驗值，304。

製劑152d： 3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以47%產率自製劑152c根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{23}ClN_4O_3$之[M+H]計算值439；實驗值，439。

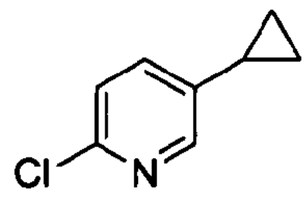
實例152： 3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以70%產率自製劑152d根據實例1之程序製備。^1H

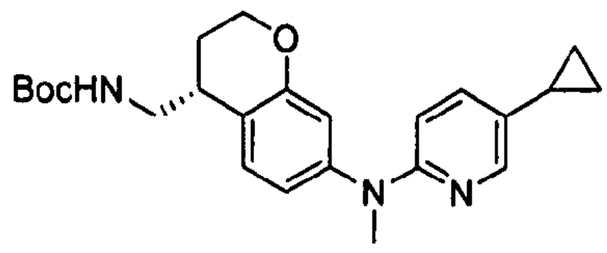
NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-2.21 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.49-3.56 (1H, m), 3.71-3.74 (1H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.71 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.15 (1H, s), 8.41 (1H, s)。$C_{22}H_{21}ClN_4O_3$之[M+H]計算值425；實驗值，425。

製劑153a：2-氯-5-環丙基吡啶



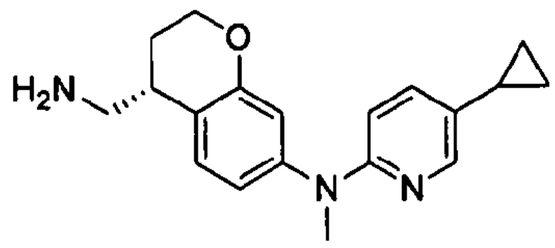
於r.t.下在N_2下向5-溴-2-氯吡啶(990 mg, 5.15 mmol)、環丙基酮酸(893 mg, 10.39 mmol)及Cs_2CO_3 (5.082 g, 15.45 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之懸浮液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (601 mg, 0.52 mmol)。將反應物於100℃下攪拌1小時。在過濾後，在真空中去除溶劑，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 50:1)純化殘餘物，以產生452 mg (57 %)無色油狀標題化合物。C_8H_8NCl之[M+H]計算值154；實驗值，154。

製劑153b： N-{[(4R)-7-[(5-環丙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



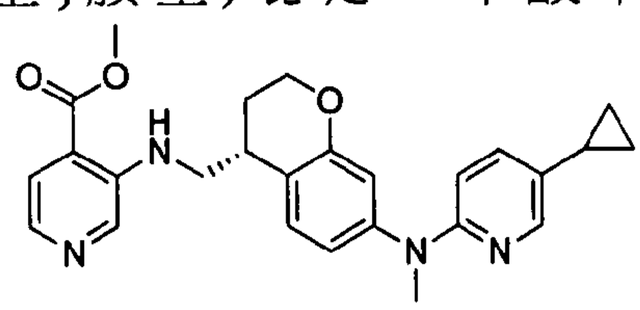
於r.t.下在N_2下向2-氯-5-環丙基吡啶(333 mg, 2.18 mmol)、製劑152a (317 mg, 1.09 mmol)、S-phos (70 mg, 0.17 mmol)及Cs_2CO_3 (499 mg, 1.53 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (101 mg, 0.11 mmol)。將反應物在120℃下攪拌過夜。在過濾後，在真空中去除溶劑，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生330 mg (75 %)黃色油狀標題化合物。$C_{24}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值410；實驗值，410。

製劑153c：N-[(4R)-4-(胺基甲基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-7-基]-5-環丙基-N-甲基吡啶-2-胺



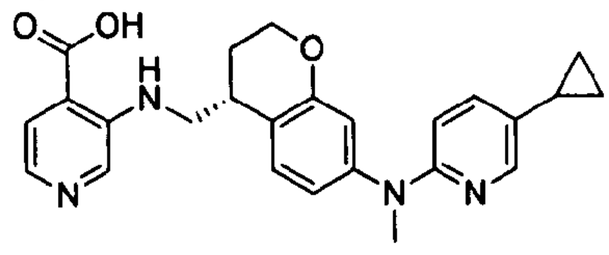
標題化合物係以94%產率自製劑153b根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{23}N_3O$之[M+H]計算值310；實驗值，310。

製劑153d： 3-({[(4R)-7-[(5-環丙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



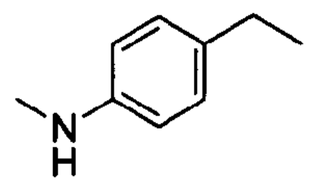
標題化合物係以86%產率自製劑153d根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值445；實驗值，445。

實例153： 3-({[(4R)-7-[(5-環丙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



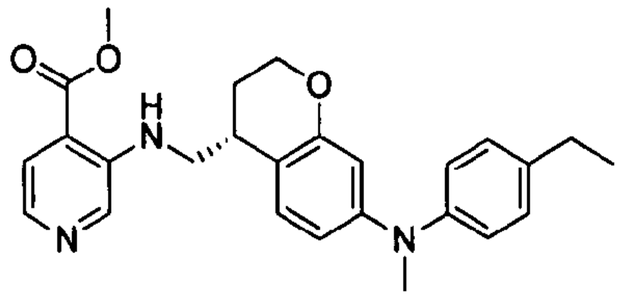
標題化合物係以39%產率自製劑153d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.55-0.59 (2H, m), 0.83-0.89 (2H, m), 1.78-2.02 (3H, m), 3.12-3.15 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.48-3.55 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 4.2, 13.5 Hz), 4.14-4.22 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, s), 6.74-6.71 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 8.41 (1H, s)。$C_{25}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值431；實驗值，431。

製劑154a：4-乙基-N-甲基苯胺



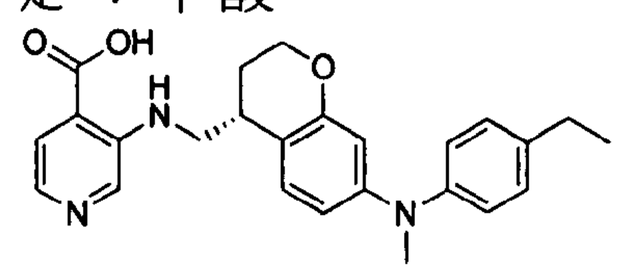
標題化合物係以60%總產率自4-乙基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{13}N$之[M+H]計算值136；實驗值，136。

製劑154b： 3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



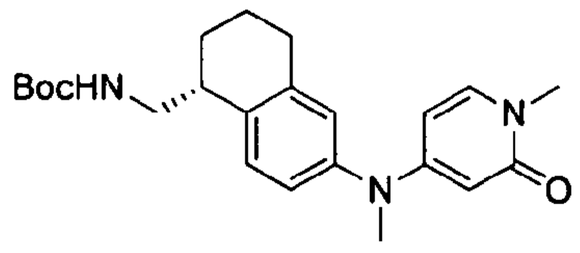
標題化合物係以48%產率自製劑126b及4-乙基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例154： 3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



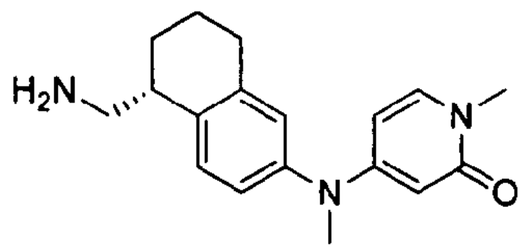
標題化合物係以82%產率自製劑154b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.54 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 5.1, 13.5 Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (3H, dd, J = 3.6, 8.1Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑155a： N-{[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



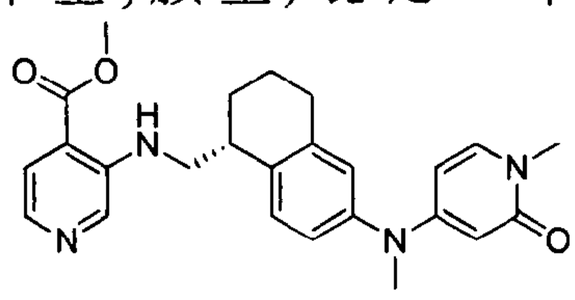
於r.t.下在N_2下向製劑139a (200 mg, 0.69 mmol)、4-溴-1-甲基-1,2-二氫吡啶-2-酮(259 mg, 1.38 mmol)、S-phos (45 mg, 0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (315 mg, 0.97 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (64 mg, 0.07 mmol)。將反應物在120℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 15:1)純化殘餘物，以產生162 mg (59%)黃色油狀標題化合物。$C_{23}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值398；實驗值，398。

製劑155b：4-{[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基](甲基)胺基}-1-甲基-1,2-二氫吡啶-2-酮



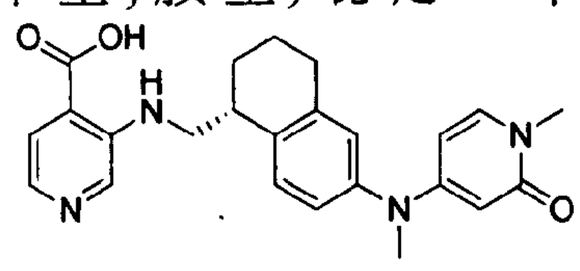
標題化合物係以54%產率自製劑155a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{23}N_3O$之[M+H]計算值298；實驗值，298。

製劑155c： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



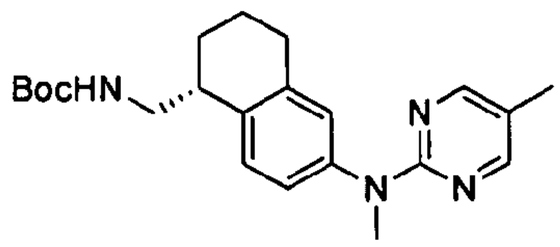
標題化合物係以65%產率自製劑155b根據製劑4d之程序製備。$C_{25}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值433；實驗值，433。

實例155： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



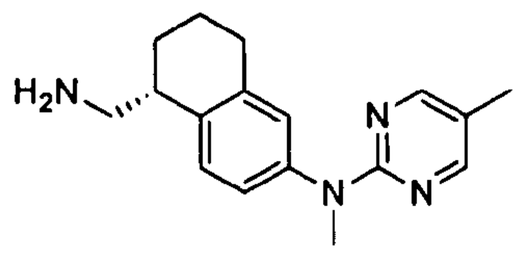
標題化合物係以42%產率自製劑155c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.76-1.87 (4H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.42-3.51 (2H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.65-5.67 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.34 (1H, s)。$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，419。

製劑156a： N-{[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



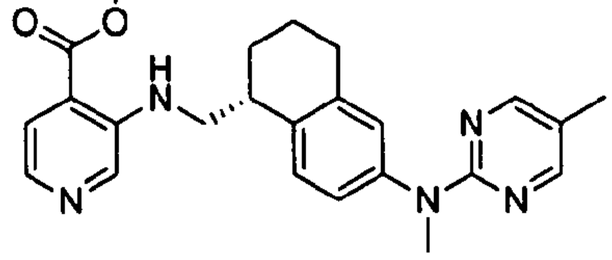
標題化合物係以21%產率自製劑139a及2-氯-5-甲基嘧啶根據針對製劑155a概述之一般程序製備。$C_{22}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值383；實驗值，383。

製劑156b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N,5-二甲基嘧啶-2-胺



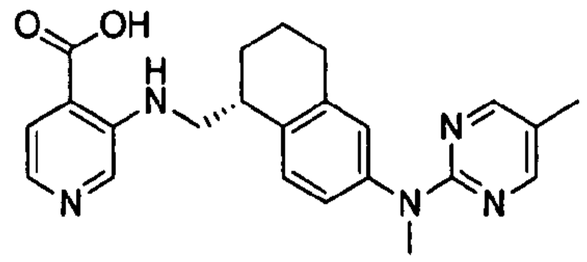
標題化合物係以98%產率自製劑156a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{22}N_4$之[M+H]計算值283；實驗值，283。

製劑156c： 3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



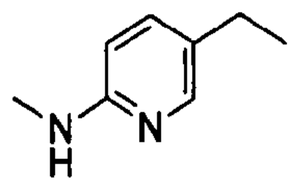
標題化合物係以59%產率自製劑156b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{27}N_5O_2$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

實例156： 3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



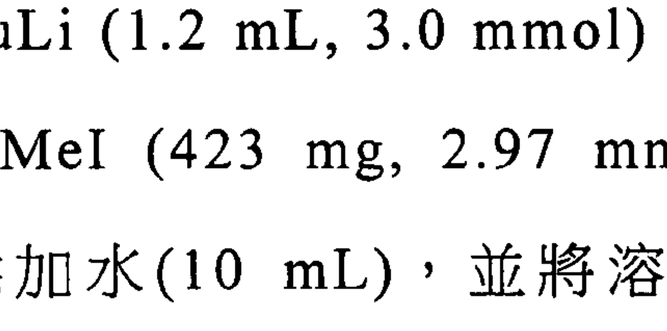
標題化合物係以57%產率自製劑156c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68-1.71 (1H, m), 1.83-1.86 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 4.8, 12.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.21 (2H, s), 8.38 (1H, s)。$C_{23}H_{25}N_5O_2$之[M+H]計算值403；實驗值，404。

製劑157a：5-乙基-N-甲基吡啶-2-胺



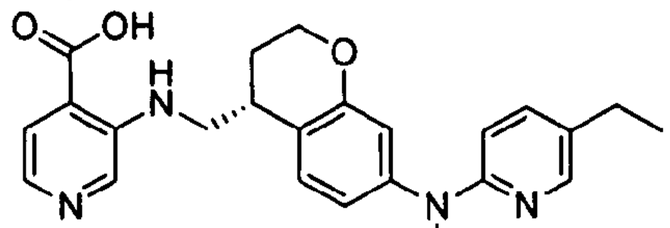
將5-乙基吡啶-2-胺(330 mg, 2.70 mmol)於THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃並添加n-BuLi (1.2 mL, 3.0 mmol)。將反應物於-78℃下攪拌30 min，且隨後添加MeI (423 mg, 2.97 mmol)。將反應物攪拌2小時，同時升溫至r.t。添加水(10 mL)，並將溶液用EtOAc (20 mL)萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生35 mg (9%)黃色油狀標題化合物。$C_8H_{12}N_2$之[M+H]計算值137；實驗值，137。

製劑157b： 3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



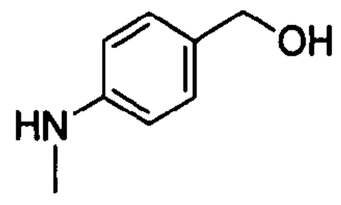
標題化合物係以42%產率自製劑126b及5-乙基-N-甲基吡啶-2-胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{25}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值433；實驗值，433。

實例157： 3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



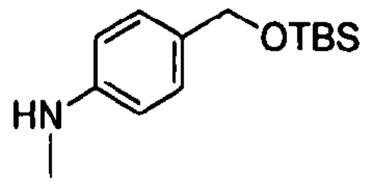
標題化合物係以80%產率自製劑157b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.13 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.88-2.03 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 3.11-3.13 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.64 (1H, m), 6.72-6.76 (1H, m), 7.33 (2H, d , J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值419；實驗值，419。

製劑158a：[4-(甲基胺基)苯基]甲醇



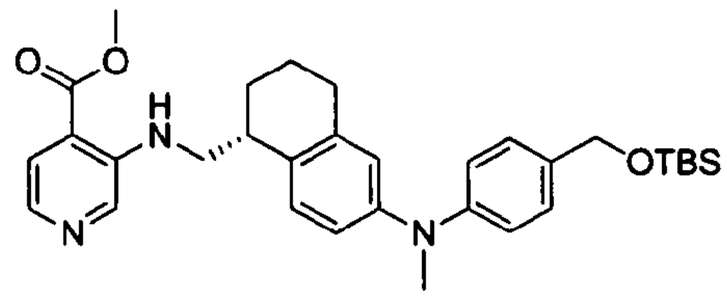
於0℃下向4-(甲基胺基)苯甲酸甲基酯(2.0 g, 12.1 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加LAH (6.1 mL，2.4 M，於THF中，14.5 mmol)。將反應物於r.t.下攪拌2小時。將反應物用EtOAc (50 mL)及水(2 mL)驟冷。將混合物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:1)進行純化，從而產生1.0 g (60%)黃色油狀標題化合物。$C_8H_{11}NO$之[M+H]計算值138；實驗值138。

製劑158b：4-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-N-甲基苯胺



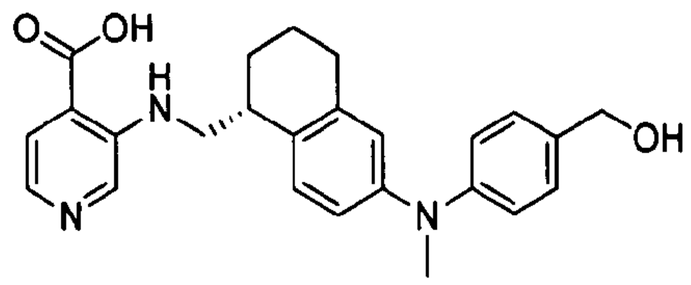
於r.t.下向[4-(甲基胺基)苯基]甲醇(500 mg, 3.7 mmol)及咪唑(248 mg, 3.7 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TBSCl (548 mg, 3.7 mmol)，將反應物攪拌2小時。將反應物用水(50 mL)稀釋並用DCM (50 mL × 3)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 40:1)純化殘餘物，以產生600 mg (66%)黃色油狀標題化合物。$C_{14}H_{15}NOSi$之[M+H]計算值252；實驗值252。

製劑158c： 3-({[(1R)-6-[(4-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}苯基)-(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以28%產率自製劑126b及製劑158b根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{32}H_{43}N_3O_3Si$之[M+H]計算值546；實驗值，546。

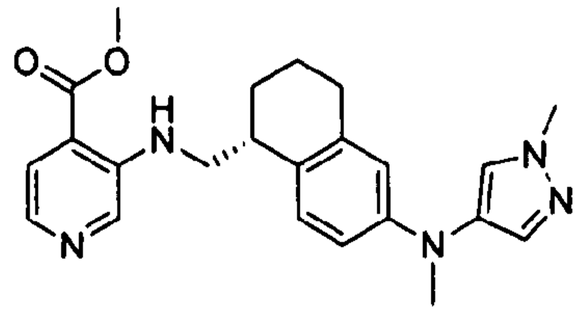
實例158： 3-({[(1R)-6-{[4-(羥基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



於r.t.下向製劑158c (80 mg, 0.15 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (0.29 mL，1.0 M，於THF中，0.29 mmol)，並將反應物攪拌1小時。添加水(5 mL)及$LiOH \cdot H_2O$ (26 mg, 0.60 mmol)，並將反應物於r.t.下攪拌2小時。在真空中去除THF，並將殘餘物用1.0 N HCl水溶液酸化至pH=5。過濾沈澱並藉由*prep*-HPLC純化，以產生40 mg (65%)黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.68 (1H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m),

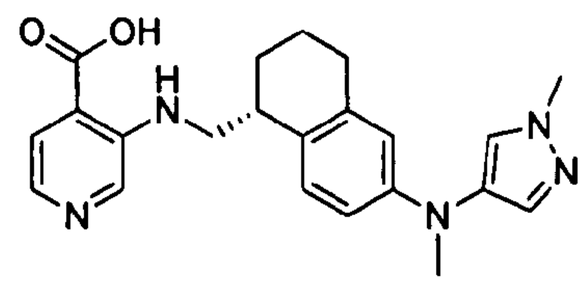
3.20 (3H, s), 3.41-3.46 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 4.41 (2H, s), 5.01 (1H, br s), 6.72-6.76 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.21 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑159a： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



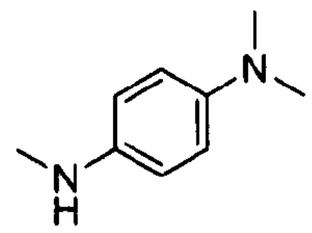
於r.t.下在N_2下向製劑122a (300 mg, 0.796 mmol)、N,1-二甲基-1H-吡唑-4-胺(106 mg, 0.955 mmol)、S-phos (49 mg, 0.119 mmol)及Cs_2CO_3 (363 mg, 1.114 mmol)於甲苯(30 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (73 mg, 0.080 mmol)。將反應物在120℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生100 mg (32%)黃色油狀標題化合物。$C_{23}H_{27}N_5O_2$之[M+H]計算值406；實驗值，406。

實例159： 3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



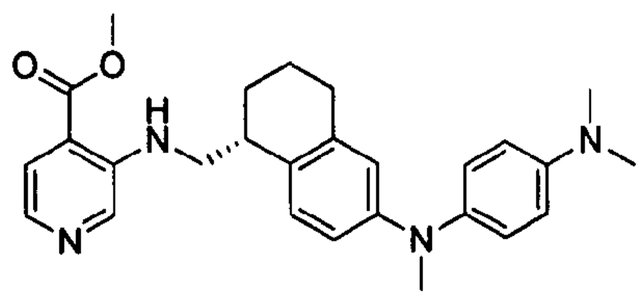
標題化合物係以52%產率自製劑159a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.73-1.76 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.91 (1H, s), 3.09 (3H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.51-6.52 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.53-7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.78-7.80 (1H, m), 8.29 (1H, s)。$C_{22}H_{25}N_5O_2$之[M+H]計算值392；實驗值，392。

製劑160a：1-N,1-N,4-N-三甲基苯-1,4-二胺



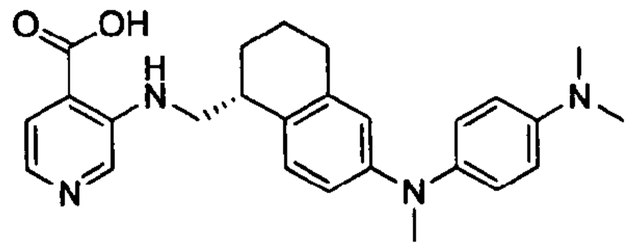
標題化合物係以52%總產率自1-N,1-N-二甲苯-1,4-二胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{14}N_2$之[M+H]計算值151；實驗值，151。

製劑160b： 3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以23%產率自製劑122a及製劑160a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{32}N_4O_2$之[M+H]計算值445；實驗值，445。

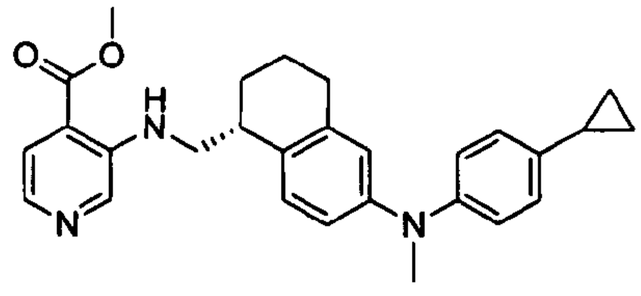
實例160： 3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以11%產率自製劑164b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.64 (1H, m), 1.75-1.80 (3H, m), 2.60-2.61 (2H, m), 2.88 (6H, s), 2.97-2.98 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.48-3.52 (2H, m), 6.42-6.49 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.30 (1H, s)。$C_{26}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值431；實驗值，431。

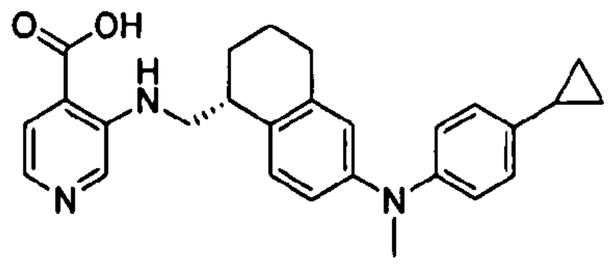
製劑161a： 3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-

1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



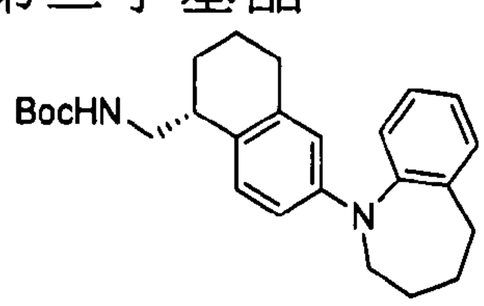
標題化合物係以28%產率自製劑122a及4-環丙基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{31}N_3O_2$之[M+H]計算值442；實驗值，442。

實例161： 3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以93%產率自製劑161a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.56-0.60 (2H, m), 0.84-0.90 (2H, m), 1.60-1.63 (1H, m), 1.75-1.86 (4H, m), 2.62-2.64 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 6.65-6.69 (2H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.31 (1H, s)。$C_{27}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

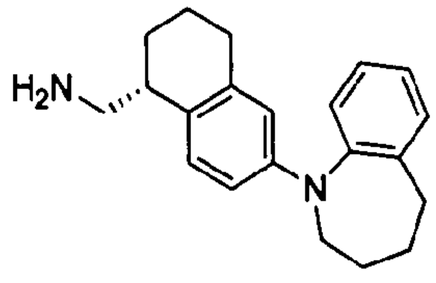
製劑162a： N-{[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以69%產率自製劑6d及2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{26}H_{34}N_2O_2$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

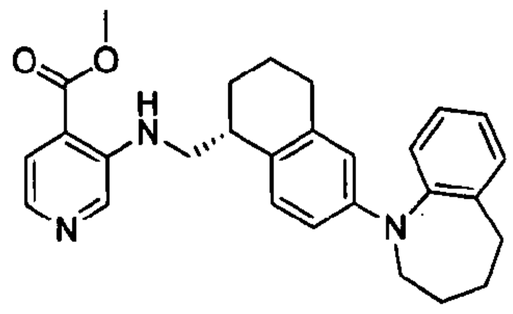
製劑162b：[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

-1-基]甲胺



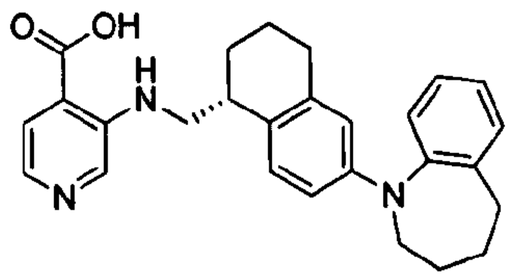
標題化合物係以定量產率自製劑162a根據製劑43b之程序製備。$C_{21}H_{26}N_2$之[M+H]計算值307；實驗值，307。

製劑162c： 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



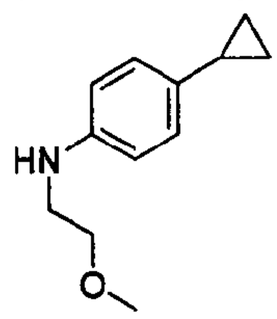
標題化合物係以76%產率自製劑162b根據製劑4d之程序製備。$C_{28}H_{31}N_3O_2$之[M+H]計算值442；實驗值，442。

實例162： 3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以65%產率自製劑145c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.56-1.89 (8H, m), 2.58 (4H, br s), 2.93-2.99 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.47-3.60 (3H, m), 6.28 (1H, s), 6.33-6.37 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.56 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{27}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

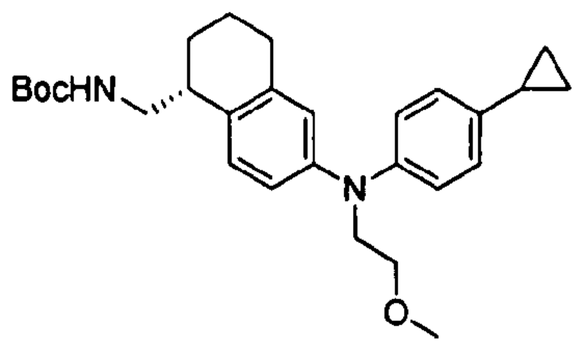
製劑163a： 4-環丙基-N-(2-甲氧基乙基)苯胺



向4-環丙基苯胺(800 mg, 6.0 mmol)及DIEA (1.05 mL, 6.0 mmol)於DCM中之溶液中添加甲氧基乙醯氯(0.55 mL, 6.0 mmol)，並將反應物於r.t.下攪拌2小時。將反應物用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，以產生粗製N-(4-環丙基苯基)-2-甲氧基乙醯胺。

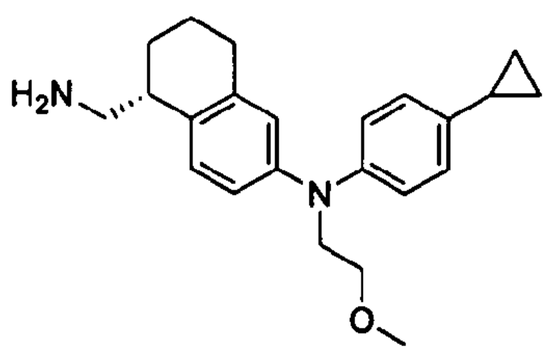
於0℃下向此N-(4-環丙基苯基)-2-甲氧基乙醯胺於THF (20 mL)中之溶液中添加LAH (5.0 mL，2.4 M，於THF中，12 mmol)。將反應物於r.t.下攪拌2小時。將溶液用水(0.5 mL)及EtOAc (30 mL)稀釋，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(0%至15% MeOH/DCM)進行純化，從而產生912 mg (79%)黃色油狀標題化合物。$C_{12}H_{17}NO$之[M+H]計算值192；實驗值，192。

製劑163b： N-{[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(2-甲氧基乙基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以69%產率自製劑6d及4-環丙基-N-(2-甲氧基乙基)苯胺根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{28}H_{38}N_2O_3$之[M+H]計算值451；實驗值，451。

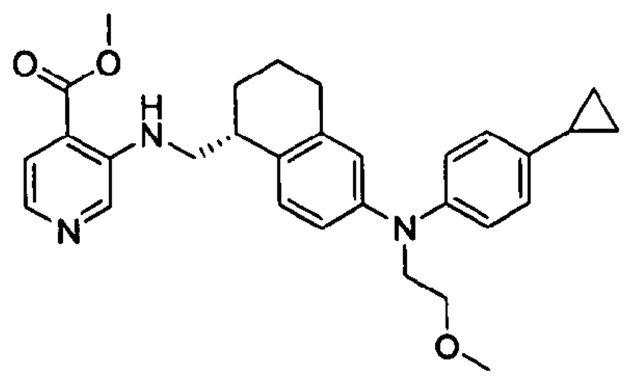
製劑163c： (5R)-5-(胺基甲基)-N-(4-環丙基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



標題化合物係以定量產率自製劑163b根據製劑43b之程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O$之[M+H]計算值351；實驗值，351。

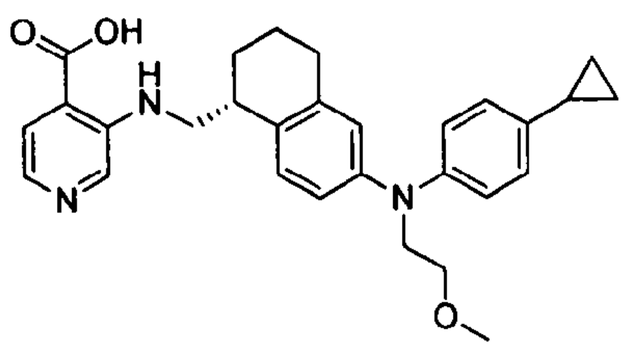
製劑163d： 3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(2-甲氧基乙基)胺基]-1,2,3,4-

四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



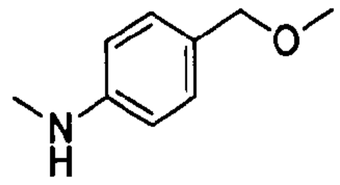
標題化合物係以72%產率自製劑163c根據製劑4d之程序製備。$C_{30}H_{35}N_3O_3$之[M+H]計算值486；實驗值，486。

實例163： 3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(2-甲氧基乙基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以65%產率自製劑163d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.58-0.62 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.71-1.85 (4H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.37-3.57 (4H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{29}H_{33}N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

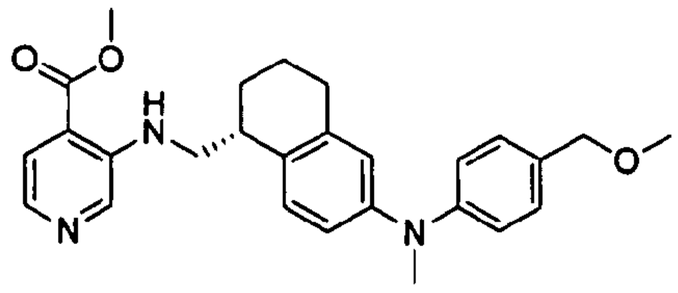
製劑164a：4-(甲氧基甲基)-N-甲基苯胺



標題化合物係以22%總產率自4-甲氧基甲基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{13}NO$之[M+H]計算值152；實驗值，152。

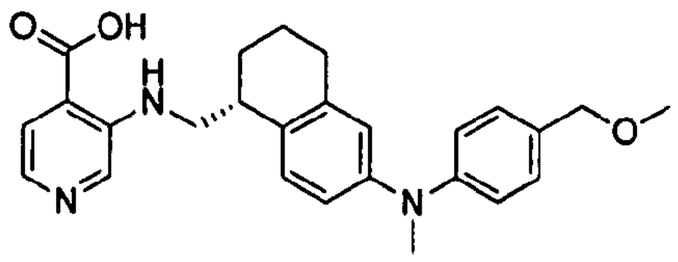
製劑164b： 3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-

四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



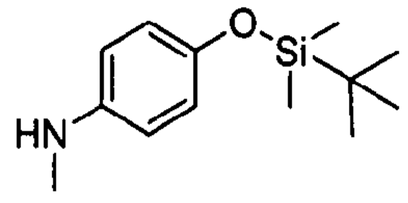
標題化合物係以23%產率自製劑122a及4-(甲氧基甲基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

實例164： 3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以33%產率自製劑164b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.79 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.02-3.04 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.31-3.40 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 4.28 (2H, s), 6.77-6.88 (4H, m), 7.14-7.24 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.31 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

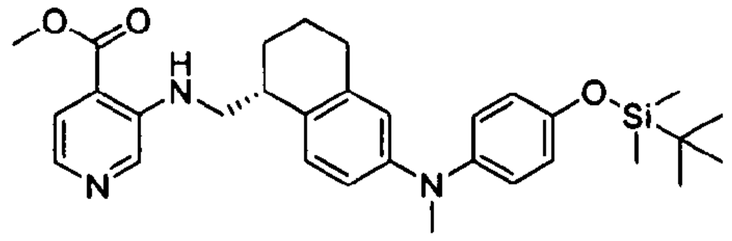
製劑165a：4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N-甲基苯胺



將4-(甲基胺基)苯酚(5.0 g, 29 mmol)、TBDMSCl (4.8 g, 32 mmol)及咪唑(9.9 g, 0.15 mol)於DCM中之溶液於r.t.下攪拌1小時。添加水，並將混合物用EtOAc萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化，以產生3.0 g (43%)深綠色油狀標題化合物。$C_{13}H_{23}NOSi$之[M+H]計算值238；實驗值，238。

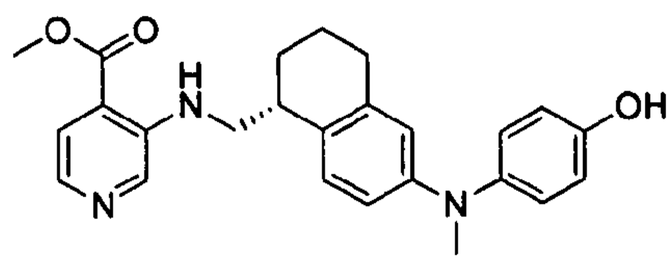
製劑165b： 3-({[(1R)-6-({4-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]苯基}-(甲

基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



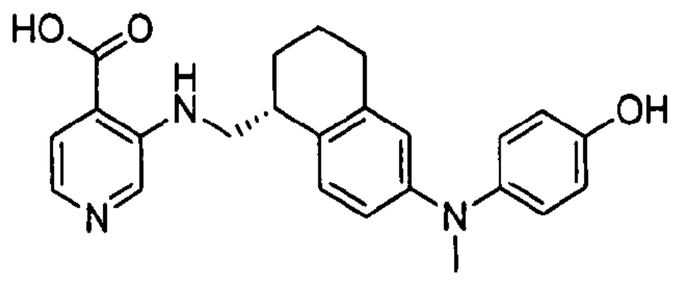
標題化合物係以36%產率自製劑122a及4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{31}H_{41}N_3O_3Si$之[M+H]計算值532；實驗值，532。

製劑165c： 3-({[(1R)-6-[(4-羥基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑165b (733 mg, 1.37 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中緩慢添加TBAF (3 mL, 3 mmol, 1 M)。將混合物於r.t.下攪拌20 min。向溶液中添加EtOAc (10 mL)及隨後添加水(10 mL)。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)純化，以產生576 mg (100%)黃色油狀標題化合物。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

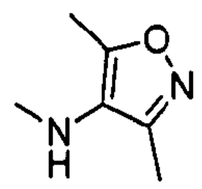
實例165： 3-({[(1R)-6-[(4-羥基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以88%產率自製劑165c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.81 (4H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.27-3.51 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.46 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.78 (1H, d, J =

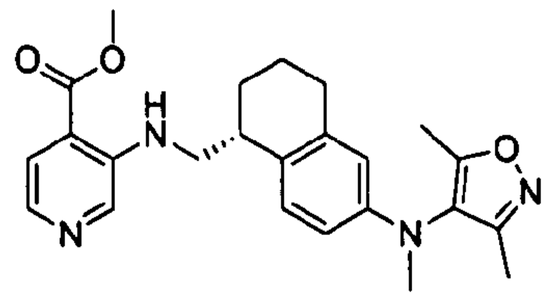
4.8 Hz), 8.27 (1H, s), 9.26 (1H, br s)。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

製劑166a：N,3,5-三甲基-1,2-噁唑-4-胺



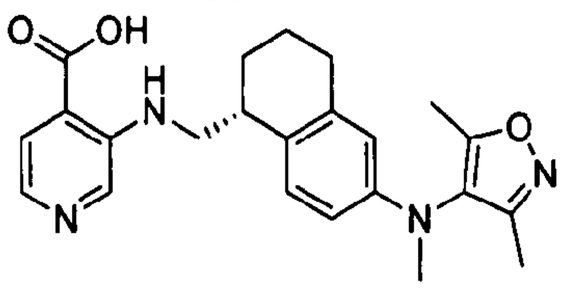
標題化合物係以33%總產率自二甲基-1,2-噁唑-4-胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_6H_{10}N_2O$之[M+H]計算值127；實驗值，127。

製劑166b： 3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



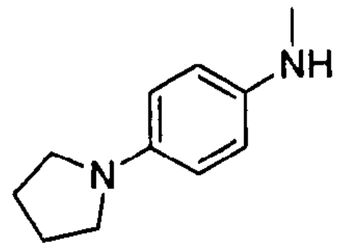
標題化合物係以36%產率自製劑122a及N,3,5-三甲基-1,2-噁唑-4-胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{24}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值421；實驗值，421。

實例166： 3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



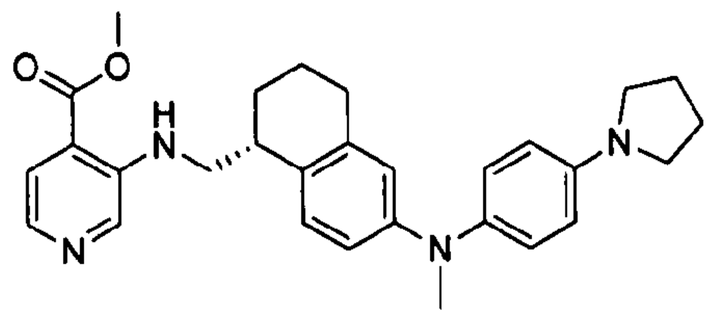
標題化合物係以91%產率自製劑166b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.64 (1H, m), 1.73-1.82 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.62-2.66 (2H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.38-3.41 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 6.31-6.33 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.31 (1H, s)。$C_{23}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

製劑167a：N-甲基-4-(吡咯啶-1-基)苯胺



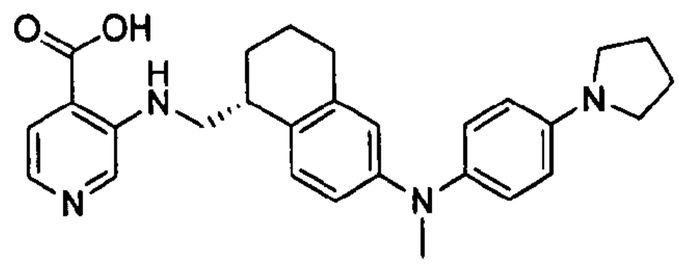
標題化合物係以74%總產率自4-(吡咯啶-1-基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{11}H_{16}N_2$之[M+H]計算值177；實驗值，177。

製劑167b： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



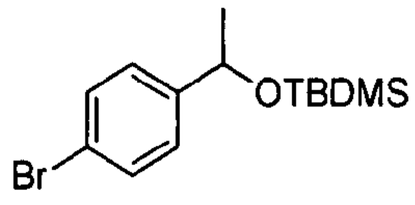
標題化合物係以55%產率自製劑122a及N-甲基-4-(吡咯啶-1-基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{29}H_{34}N_4O_2$之[M+H]計算值471；實驗值，471。

實例167： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



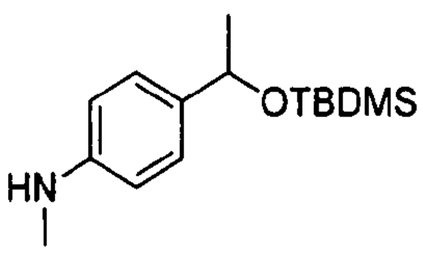
標題化合物係以77%產率自製劑167b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.58-1.62 (1H, m) 1.69-1.78 (3H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.92-2.96 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.52 (2H, d , J = 8.7 Hz) , 6.94 (2H, d , J = 8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, d , J = 4.8 Hz) , 7.79 (1H, d , J = 4.5 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{28}H_{32}N_4O_2$之[M+H]計算值457；實驗值，457。

製劑168a：[1-(4-溴苯基)乙氧基](第三丁基)二甲基矽烷



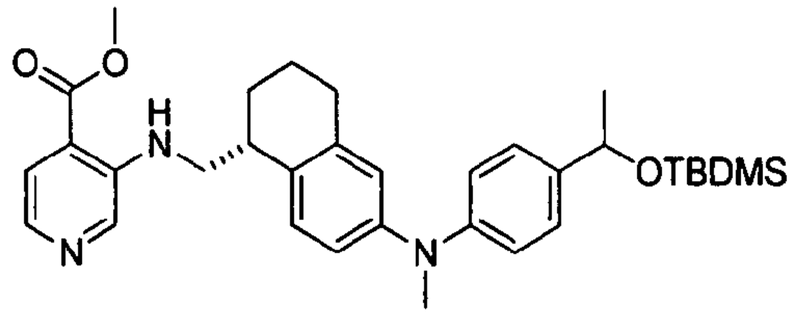
於r.t.下向1-(4-溴苯基)乙-1-醇(2.8 g, 13.93 mmol)及咪唑(2.84 g, 41.79 mmol)於DMF (35 mL)中之溶液中添加TBDMSCl (4.18 g, 27.86 mmol)，並將反應物攪拌過夜。將反應物用水(70 mL)稀釋並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 100:1)純化殘餘物，以產生4.08 g (95%)無色油狀標題化合物。

製劑168b：4-{1-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}-N-甲基苯胺



於r.t.下在N_2下向製劑168a (1.0 g, 3.18 mmol)、KOAc (780 mg, 7.96 mmol)及甲胺(16 mL，2 M，於THF中)於DMF (30 mL)中之懸浮液中添加CuI (728 mg, 3.83 mmol)。將反應容器密封並於100℃下攪拌過夜。在過濾後，將溶液用氫氧化銨(10 mL)稀釋並用EtOAc萃取。在真空中濃縮有機層，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生490 mg (58%)無色油狀標題化合物。$C_{15}H_{27}NOSi$之[M+H]計算值266；實驗值，266。

製劑168c： 3-[({6-[(4-{1-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}苯基)-(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸甲基酯

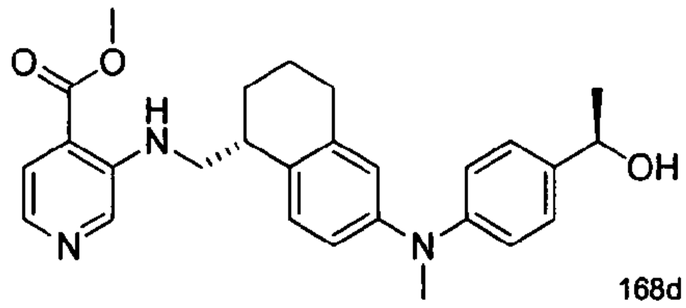


標題化合物係以32%產率自製劑122a及製劑168b根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{33}H_{45}N_3O_3Si$之[M+H]計算值560；實驗

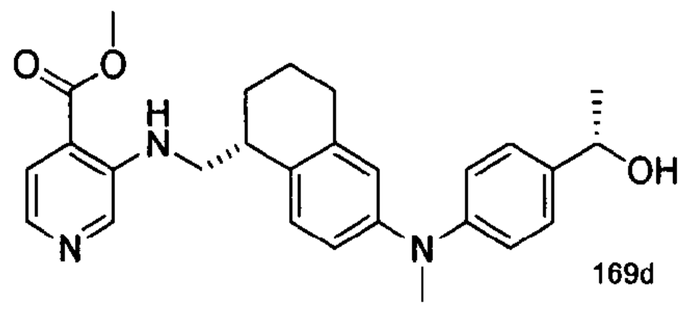
值，560。

製劑168d： 3-({[6-({4-[(1R)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑169d： 3-({[6-({4-[(1S)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



168d

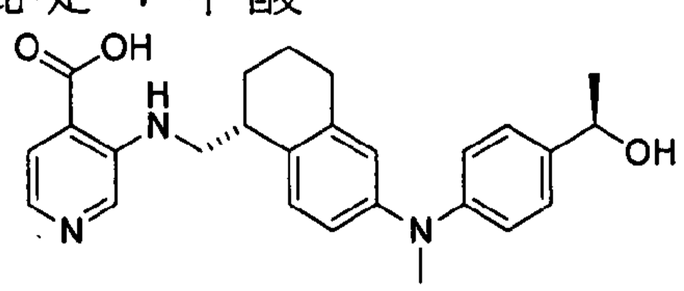


169d

於r.t.下向製劑168c (333 mg, 0.60 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (1.2 mL，1.0 M，於THF中，1.2 mmol)，並將反應物攪拌1小時。將溶液用EtOAc (30 mL)及水(10 mL)稀釋，並用5N HCl酸化至pH=5。將此混合物用EtOAc (50 mL × 3)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，以產生142 mg (54%)黃色固體狀外消旋物。$C_{27}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

藉由手性*prep*-HPLC (管柱：Chiralcel IA 5 um 4.6 * 250 mm，移動相：Hex:EtOH = 80:20；F：1.0 mL/min；W：230 nm；T: 30℃)分離，從而產生50 mg (30%)製劑168d (8.622 min)及55 mg (33%)製劑169d (9.751 min)，其各自呈黃色固體形式。羥基乙基立體中心之分配係任意的。

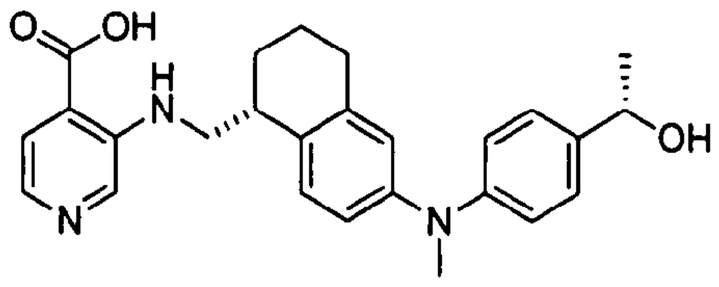
實例168： 3-({[6-({4-[(1R)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以15%產率自製劑168d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.63-1.67 (1H,

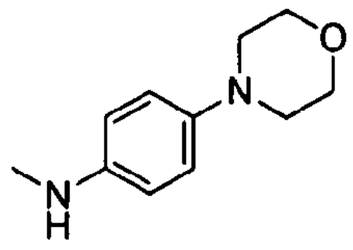
m), 1.77-1.84 (3H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.39-3.41 (1H, m), 3.42-3.44 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 4.64-4.66 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.71-6.75 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19-7.24 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例169： 3-({[6-({4-[(1S)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



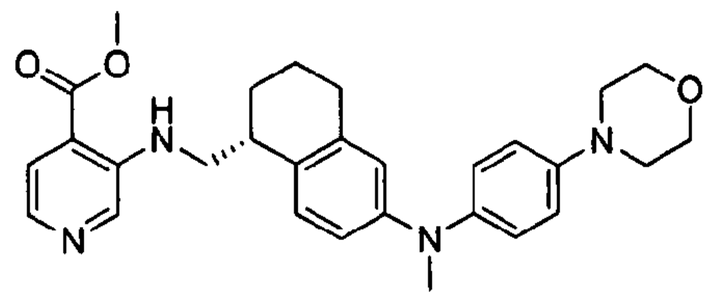
標題化合物係以17%產率自製劑169d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.63-1.67 (1H, m), 1.75-1.82 (3H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.34-3.38 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.71-6.75 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.24 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

製劑170a：N-甲基-4-(嗎啉-4-基)苯胺



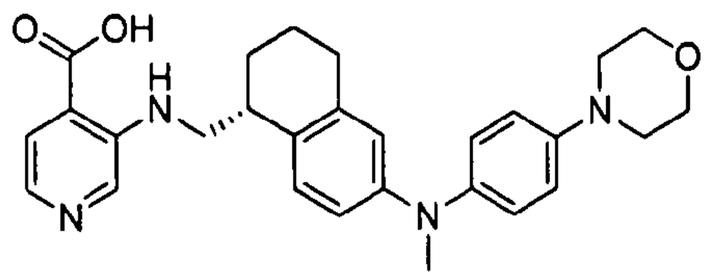
標題化合物係以48%總產率自4-(嗎啉-4-基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{11}H_{16}N_2O$之[M+H]計算值193；實驗值，193。

製劑170b： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



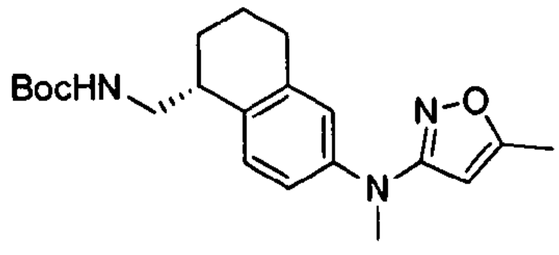
標題化合物係以46%產率自製劑122a及N-甲基-4-(嗎啉-4-基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{29}H_{34}N_4O_3$之[M+H]計算值487；實驗值，487。

實例170： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



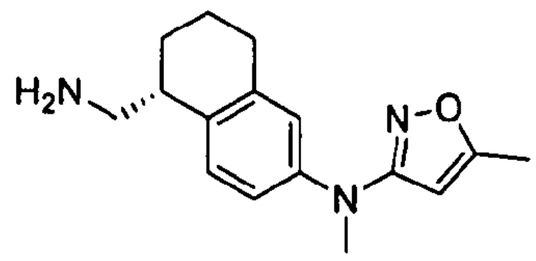
標題化合物係以66%產率自製劑166b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.63 (1H, m), 1.79-1.80 (3H, m), 2.60-2.63 (2H, m) 2.97-2.99 (1H, m), 3.05-3.07 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.31-3.36 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 6.51 (1H, m), 6.55-6.57 (1H, m), 6.91-6.99 (4H, m), 7.11 (1H, d , J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s)。$C_{28}H_{32}N_4O_3$之[M+H]計算值473；實驗值，473。

製劑171a： N-{[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



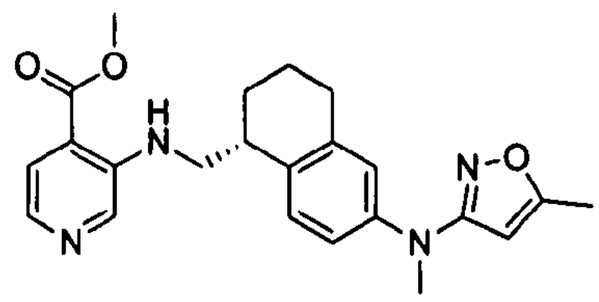
標題化合物係以55%產率自製劑6d及N,5-二甲基-1,2-噁唑-3-胺根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{21}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值372；實驗值，372。

製劑171b：N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N,5-二甲基-1,2-噁唑-3-胺



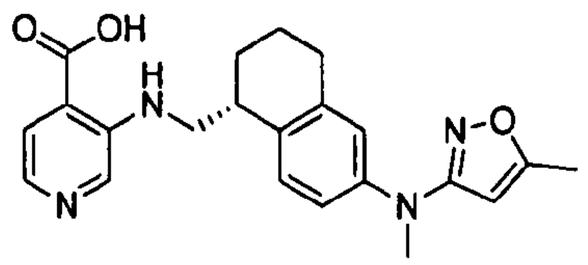
標題化合物係以定量產率自製劑171a根據製劑43b之程序製備。$C_{16}H_{21}N_3O$之[M+H]計算值272；實驗值，272。

製劑171c： 3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



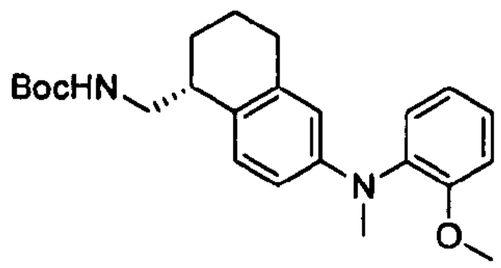
標題化合物係以69%產率自製劑171b根據製劑4d之程序製備。$C_{23}H_{26}N_4O_3$之[M+H]計算值407；實驗值，407。

實例171： 3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以72%產率自製劑171c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.33-3.65 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{22}H_{24}N_4O_3$之[M+H]計算值393；實驗值，393。

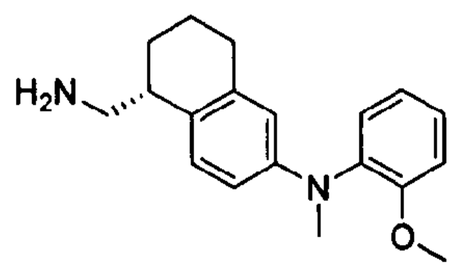
製劑172a： N-{[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



標題化合物係以39%產率自製劑6d及2-甲氧基-N-甲基苯胺根據

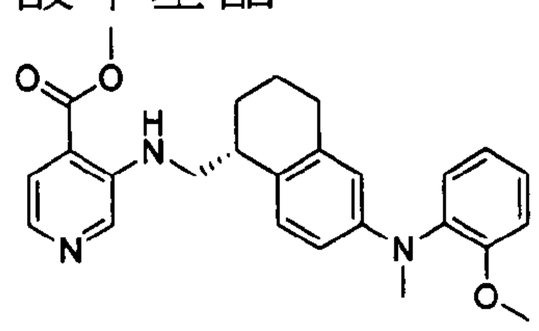
針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{24}H_{32}N_2O_3$之[M+H]計算值397；實驗值，397。

製劑172b：(5R)-5-(胺基甲基)-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



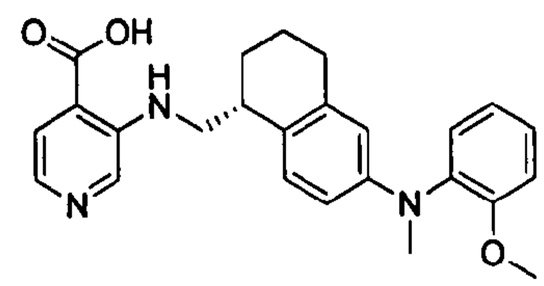
標題化合物係以定量產率自製劑172a根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{24}N_2O$之[M+H]計算值297；實驗值，297。

製劑172c： 3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



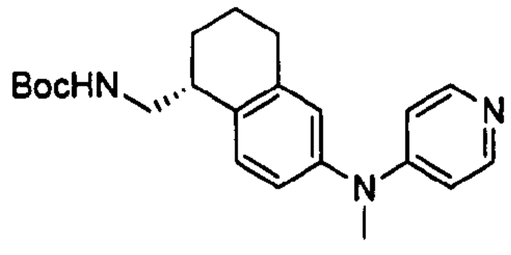
標題化合物係以44%產率自製劑172b根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例172： 3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



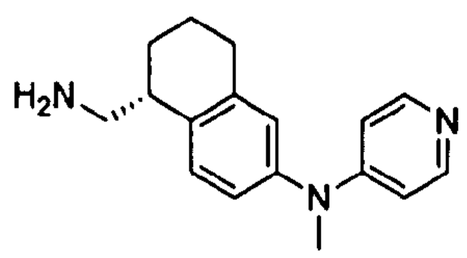
標題化合物係以47%產率自製劑172c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55-1.65 (1H, m), 1.71-1.82 (3H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.26-6.31 (2H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.96 (s, 1H)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑173a： N-{[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



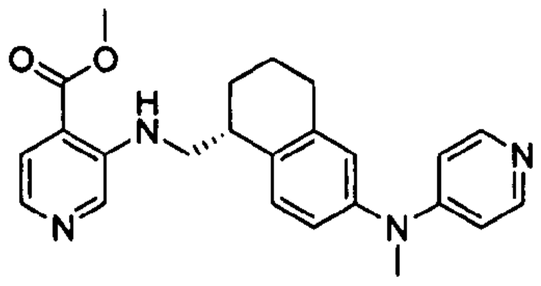
標題化合物係以59%產率自製劑6d及4-甲基胺基吡啶根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{22}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值368；實驗值，368。

製劑173b： N-[(5R)-5-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]-N-甲基吡啶-4-胺



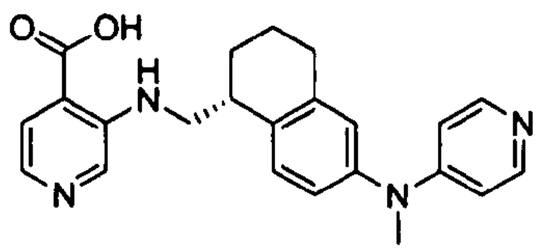
標題化合物係以定量產率自製劑173a根據製劑43b之程序製備。$C_{17}H_{21}N_3$之[M+H]計算值268；實驗值，268。

製劑173c： 3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以42%產率自製劑173b根據製劑4d之程序製備。$C_{24}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

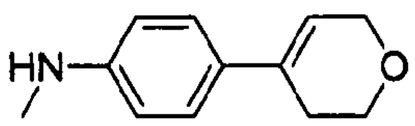
實例173： 3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以23%產率自製劑173c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.75-1.84 (1H, m), 1.96-2.05 (3H, m), 2.78-

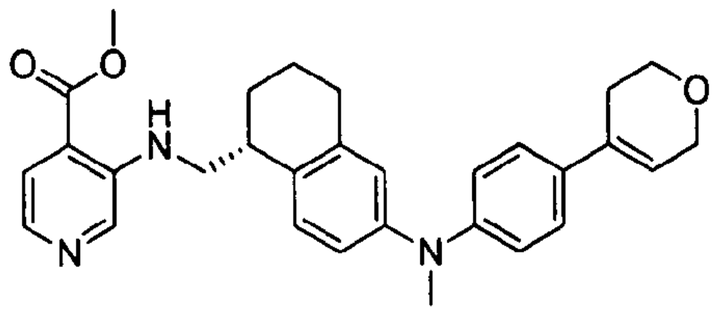
2.95 (2H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (2H, br s), 8.09-8.13 (3H, m)。$C_{23}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

製劑174a：4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺



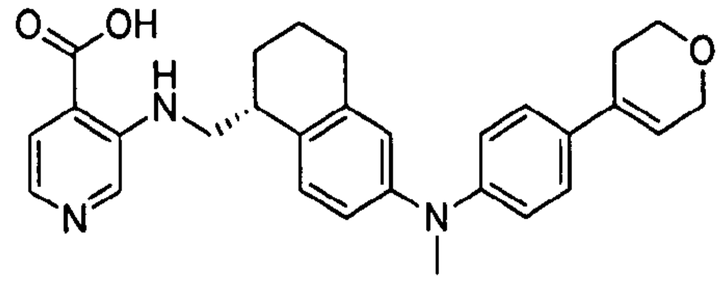
在N_2下向4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡喃(800 mg, 3.8 mmol)、S-Phos (160 mg, 0.38 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (72 mg, 0.08 mmol)及K_3PO_4 (96 mg, 3.8 mmol)於甲苯/H_2O (100 mL/20 mL)中之溶液中添加4-溴-N-甲基苯胺(712 mg, 3.84 mmol)。於115℃下攪拌過夜後，過濾並濃縮反應混合物。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生550 mg (76%)黃色固體狀標題化合物。$C_{12}H_{15}NO$之[M+H]計算值190；實驗值，190。

製劑174b 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以15%產率自製劑122a及4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{30}H_{33}N_3O_3$之[M+H]計算值484；實驗值，484。

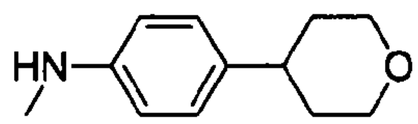
實例174： 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以32%產率自製劑174b根據實例1之程序製備。^1H

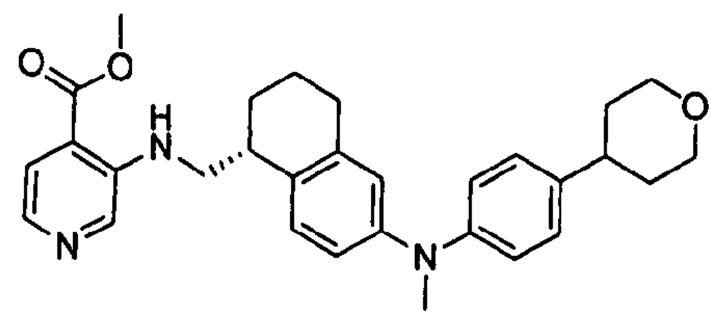
NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.63 (1H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.76-3.84 (4H, m), 4.17-4.18 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.80-6.86 (4H, t, J = 9.0 Hz), 7.22-7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73-7.75 (1H, d, J = 5.7 Hz) , 7.87-7.89 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{29}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值470；實驗值，470。

製劑175a：N-甲基-4-(噁烷-4-基)苯胺



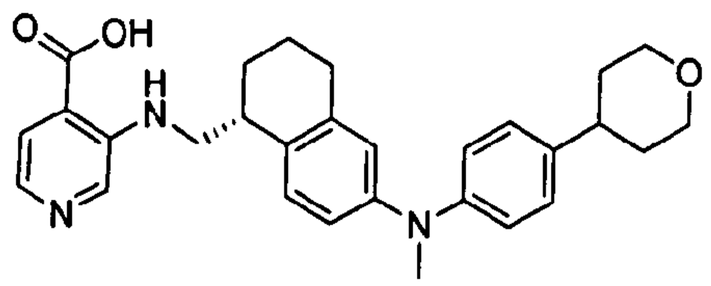
於r.t.下在N_2下向化合物4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-N-甲基苯胺(200 mg, 1.05 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (50 mg)。將反應物在1 atm H_2下攪拌過夜。將反應物經由矽藻土過濾並濃縮，以產生180 mg (89%)黃色固體。$C_{12}H_{15}NO$之[M+H]計算值190；實驗值，190。

製劑175b： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



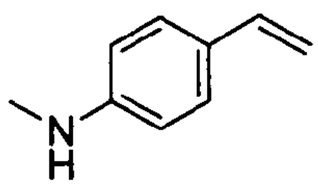
標題化合物係以44%產率自製劑122a及N-甲基-4-(噁烷-4-基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{30}H_{35}N_3O_3$之[M+H]計算值486；實驗值，486。

實例175： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



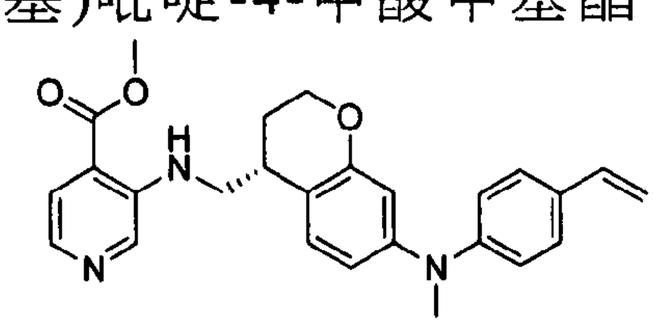
標題化合物係以93%產率自製劑175b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57-1.64 (5H, m) 1.75-1.78 (3H, m), 2.62-2.65 (3H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.35-3.44 (3H, m), 3.51-3.53 (1H, m), 3.89-3.93 (2H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 6.88 (2H, d , J = 8.4 Hz) , 7.11 (2H, d , J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz) , 7.1 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{29}H_{33}N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

製劑176a：4-乙烯基-N-甲基苯胺



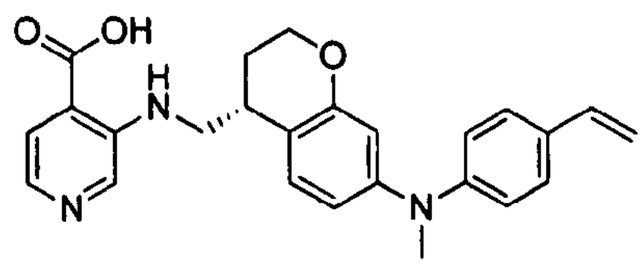
標題化合物係以13%總產率自4-乙烯基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{11}N$之[M+H]計算值134；實驗值，134。

製劑176b： 3-({[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以38%產率自製劑126b及4-乙烯基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

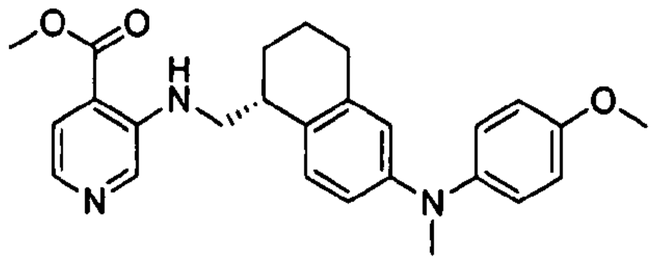
實例176： 3-({[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以98%產率自製劑176b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-1.97 (2H, m), 3.05-3.08 (1H, m),

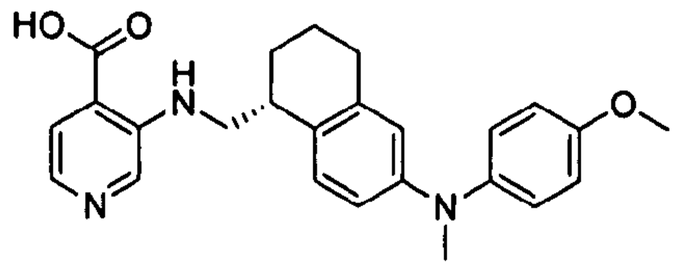
3.20 (3H, s) 3.42-3.49 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 5.06-5.10 (1H, m), 5.60-5.66 (1H, m), 6.42-6.43 (1H, m), 6.53-6.67 (2H, m), 6.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

製劑177a： 3-({[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



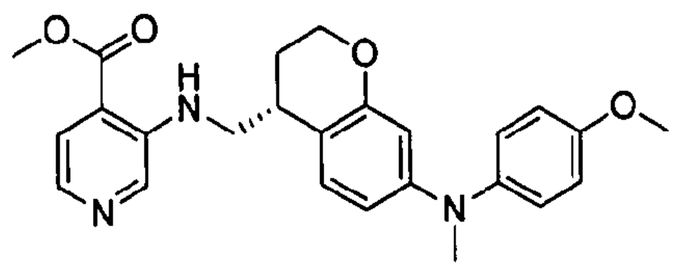
標題化合物係以52%產率自製劑122a及4-甲氧基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例177： 3-({[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



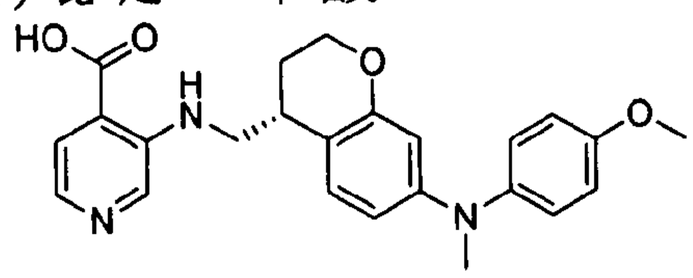
標題化合物係以84%產率自製劑177a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.60-1.81 (4H, m), 2.59-2.63 (2H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.37-3.56 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.49-6.54 (2H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑178a： 3-({[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



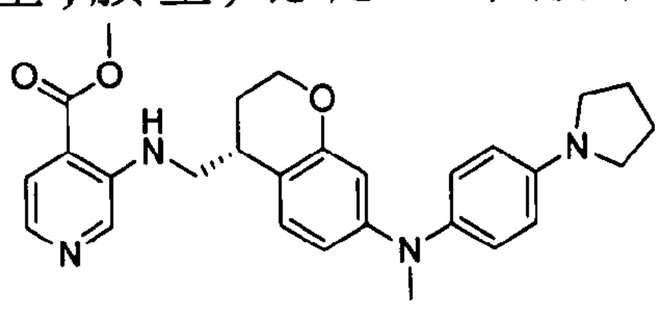
標題化合物係以51%產率自製劑126b及4-甲氧基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值434；實驗值，434。

實例178： 3-({[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



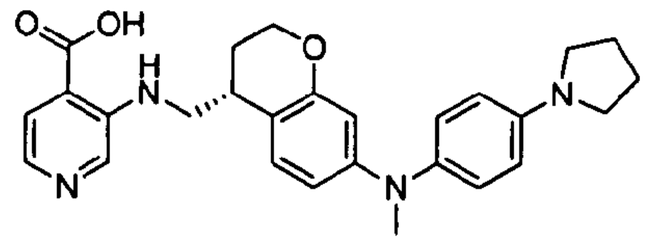
標題化合物係以84%產率自製劑178a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80-1.94 (2H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.04-4.12 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.22-6.25 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_4$之[M+H]計算值420；實驗值，420。

製劑179a： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



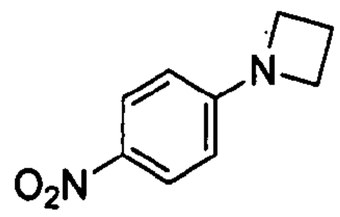
標題化合物係以35%產率自製劑126b及N-甲基-4-(吡咯啶-1-基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{32}N_4O_3$之[M+H]計算值473；實驗值，473。

實例179： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



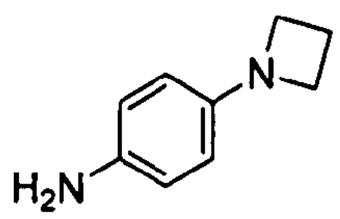
標題化合物係以87%產率自製劑179a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.80 (1H, m), 1.86-1.87 (5H, m), 2.97-2.98 (1H, m), 3.25-3.26 (3H, m), 3.38-3.39 (4H, m), 3.40-3.43 (1H, m), 3.55-3.56 (1H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 5.96-5.97 (1H, m) 6.12-6.14 (1H, m), 6.52-6.56 (2H, m), 6.99-7.02 (3H, m), 7.53-7.55 (1H, d , J = 4.8 Hz), 7.80-7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{27}H_{30}N_4O_3$之[M+H]計算值459；實驗值，459。

製劑180a：1-(4-硝基苯基)氮雜環丁烷



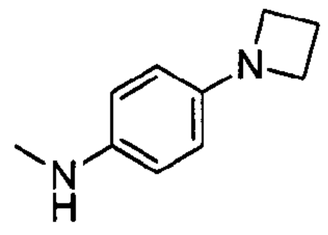
於r.t.下向氮雜環丁烷·HCl (3.98 g, 42.55 mmol)及K_2CO_3 (7.34 g, 53.19 mmol)於EtOH (100 mL)中之懸浮液中添加1-氟-4-硝基苯(5.0 g, 35.5 mmol)，並將反應物於40℃下攪拌過夜。過濾並濃縮混合物。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物700 mg (11%)標題化合物。$C_9H_{10}N_2O_2$之[M+H]計算值180；實驗值，180。

製劑180b：4-(氮雜環丁-1-基)苯胺



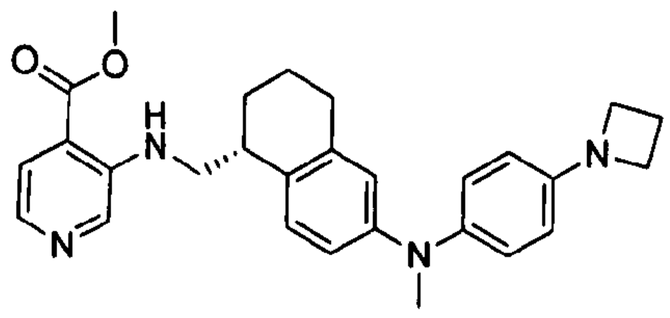
於r.t.下在N_2下向1-(4-硝基苯基)氮雜環丁烷(0.7 g, 3.9 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (70 mg)。在50 psi H_2下攪拌過夜後，將反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮，以產生580 mg (99%)褐色油狀標題化合物。$C_9H_{12}N_2$之[M+H]計算值149；實驗值，149。

製劑180c：4-(氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺



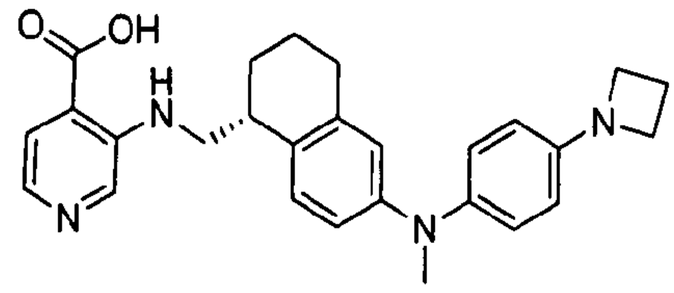
標題化合物係以73%總產率自4-(氮雜環丁-1-基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{14}N_2$之[M+H]計算值163；實驗值，163。

製劑180d： 3-({[(1R)-6-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



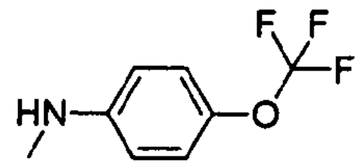
標題化合物係以50%產率自製劑122a及4-(氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{32}N_4O_2$之[M+H]計算值457；實驗值，457。

實例180： 3-({[(1R)-6-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



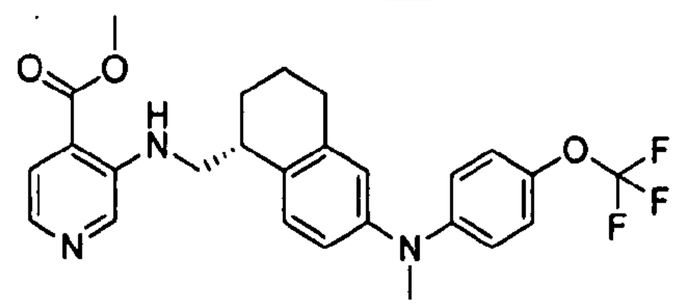
標題化合物係以73%產率自製劑180d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.64 (1H, m) 1.70-1.81 (3H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.30-3.42 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.3-3.79 (4H, m), 6.42-6.45 (4H, m), 6.93-6.95 (2H, m) , 7.06-7.08 (1H, m), 7.57 (1H, d , J = 4.5 Hz) , 7.83 (1H, d , J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{27}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值443；實驗值，443。

製劑181a： N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺



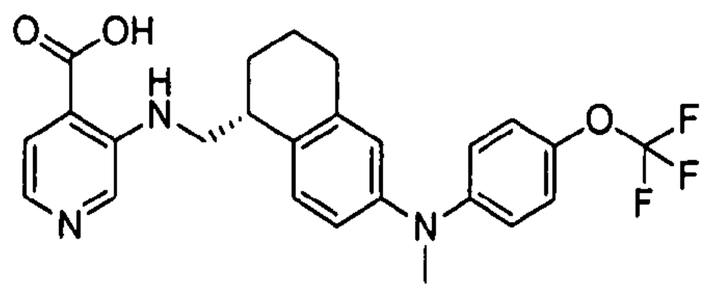
標題化合物係以68%總產率自4-(三氟甲氧基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_8H_8F_3NO$之[M+H]計算值192；實驗值，192。

製劑181b： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



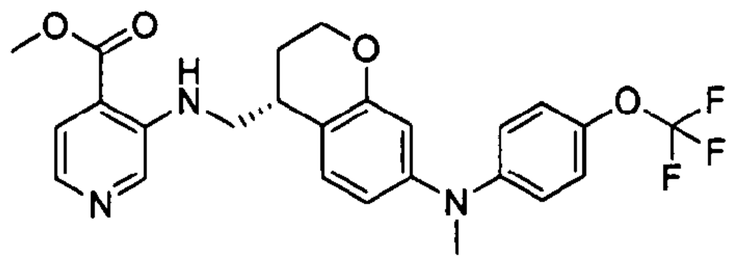
標題化合物係以67%產率自製劑122a及N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值486；實驗值，486。

實例181：3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



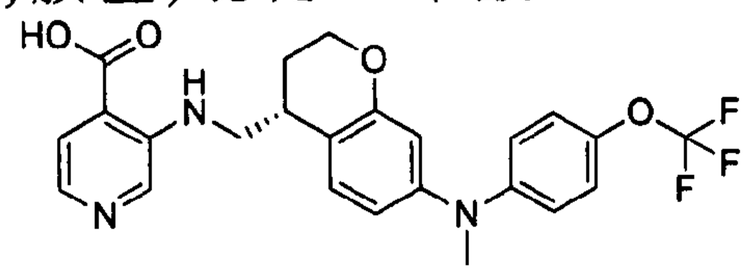
標題化合物係以94%產率自製劑181b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.84 (4H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.18-3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s) 3.40-3.47 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 6.85-6.88 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.55 (1H, d , J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

製劑182a： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



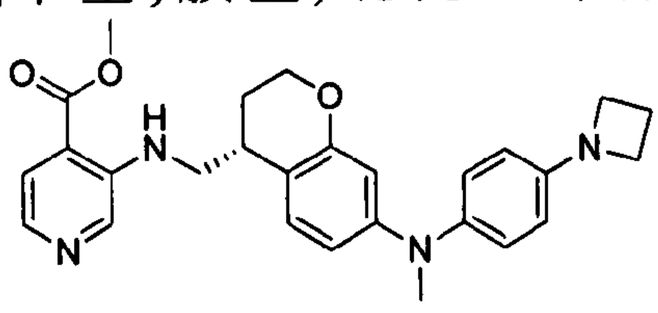
標題化合物係以32%產率自製劑126b及N-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{25}H_{24}F_3N_3O_4$之[M+H]計算值488；實驗值，488。

實例182：3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



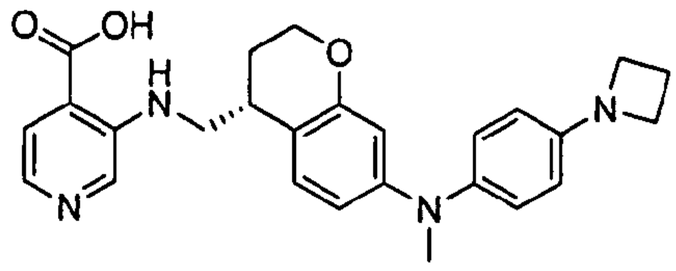
標題化合物係以89%產率自製劑182a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-1.98 (2H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.44-3.51 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.55-6.59 (1H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.55 (1H, d , J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$之[M+H]計算值474；實驗值，474。

製劑183a： 3-({[(4R)-7-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



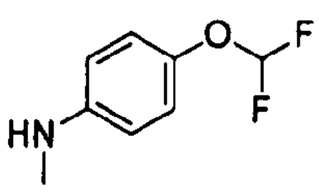
標題化合物係以51%產率自製劑126b及4-(氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{30}N_4O_3$之[M+H]計算值459；實驗值，459。

實例183： 3-({[(4R)-7-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



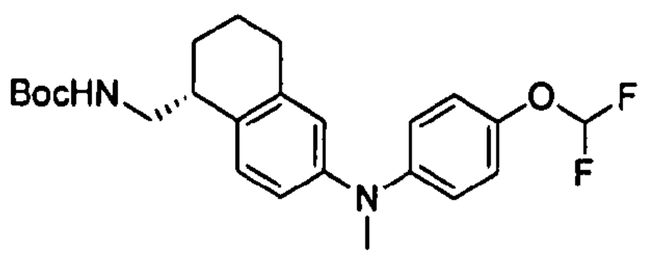
標題化合物係以81%產率自製劑183a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.82-1.95 (2H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.29-3.37 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 5.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25 (1H, s)。$C_{26}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值445；實驗值，445。

製劑184a：4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺



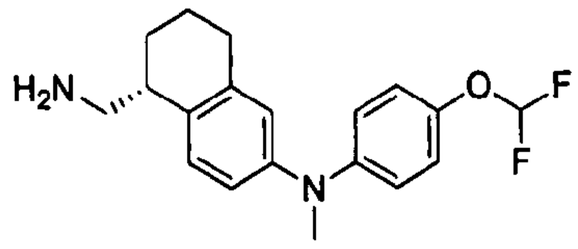
標題化合物係以82%產率自4-(二氟甲氧基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.82 (3H, s), 3.75 (1H, br s), 6.37 (1H, t, J = 75.0 Hz), 6.56 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz)。$C_8H_9F_2NO$之[M+H]計算值174；實驗值，174。

製劑184b： N-{[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



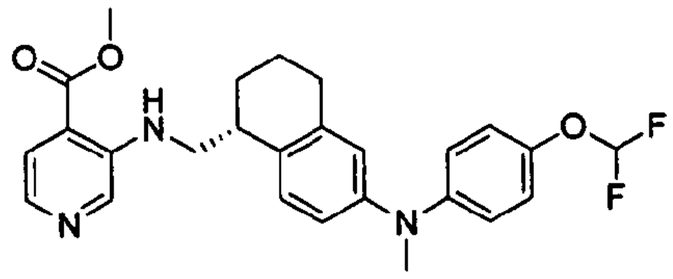
標題化合物係以59%產率自製劑6d及製劑184a根據針對製劑9a概述之一般程製備序。$C_{24}H_{30}F_2N_2O_3$之[M+H]計算值433；實驗值，433。

製劑184c：(5R)-5-(胺基甲基)-N-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



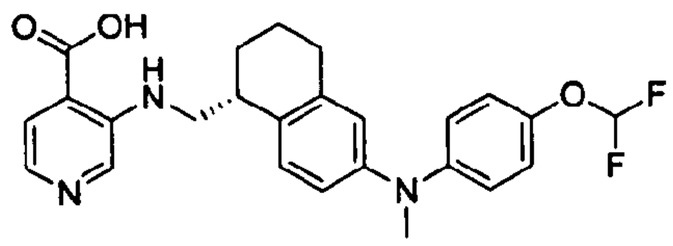
標題化合物係以定量產率自製劑184b根據製劑43b之程序製備。$C_{19}H_{22}F_2N_2O$之[M+H]計算值333；實驗值，333。

製劑184d： 3-({[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



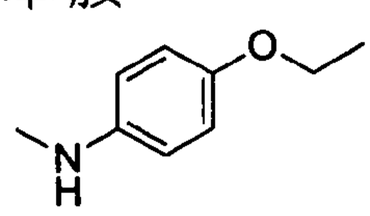
標題化合物係以76%產率自製劑184c根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{27}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值468；實驗值，468。

實例184： 3-({[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以84%產率自製劑184d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.91 (4H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 6.76-6.80 (2H, m), 6.90-7.28 (6H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.77 (1H, br s),7.82 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{25}H_{25}F_2N_3O_3$之[M+H]計算值454；實驗值，454。

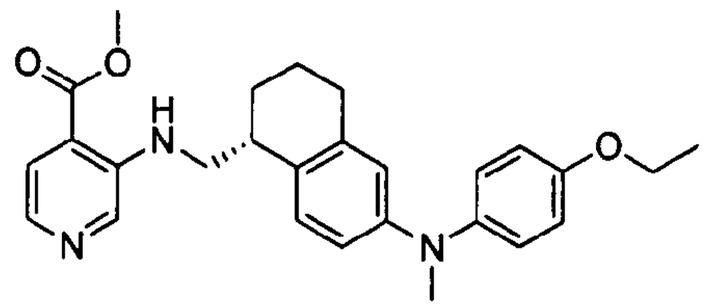
製劑185a： 4-乙氧基-N-甲基苯胺



標題化合物係以61%總產率自4-乙氧基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{13}NO$之[M+H]計算值152；實驗值，152。

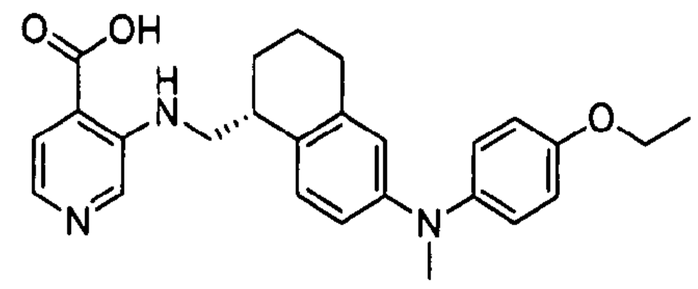
製劑185b： 3-({[(1R)-6-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-

1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



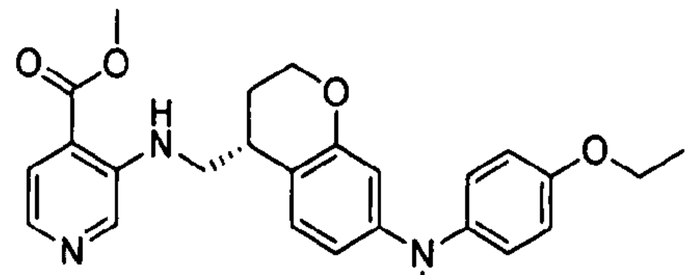
標題化合物係以28%產率自製劑122a及4-乙氧基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

實例185： 3-({[(1R)-6-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



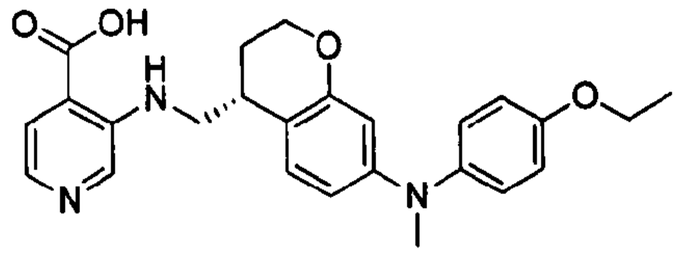
標題化合物係以33%產率自製劑185b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.62-1.78 (4H, m), 2.62-2.63 (2H, m), 2.95-2.97 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.99 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.51-6.57 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz),7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.20 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

製劑186a： 3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



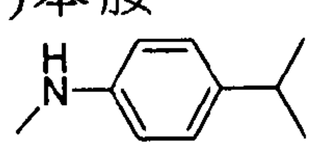
標題化合物係以58%產率自製劑126b及4-乙氧基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值448；實驗值，448。

實例186： 3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



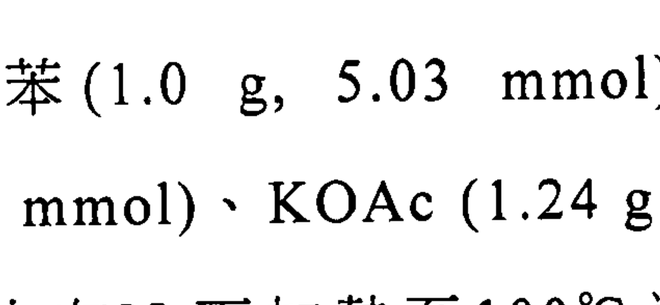
標題化合物係以94%產率自製劑186a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.81-1.84 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.45 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 4.00 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.06-4.16 (2H, m), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.25 (2H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03-7.09 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值434；實驗值，434。

製劑187a：N-甲基-4-(丙-2-基)苯胺



將1-溴-4-異丙基苯(1.0 g, 5.03 mmol)、甲胺(25 mL, 50.0 mmol)、CuI (1.15 g, 6.0 mmol)、KOAc (1.24 g, 12.6 mmol)及DMF (30 mL)之混合物在密封管中在N_2下加熱至100℃過夜。將混合物冷卻至r.t.，用水(100 mL)稀釋並用EtOAc萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化，以產生254 mg (34%)黃色油狀標題化合物。$C_{10}H_{15}N$之[M+H]計算值150；實驗值，150。

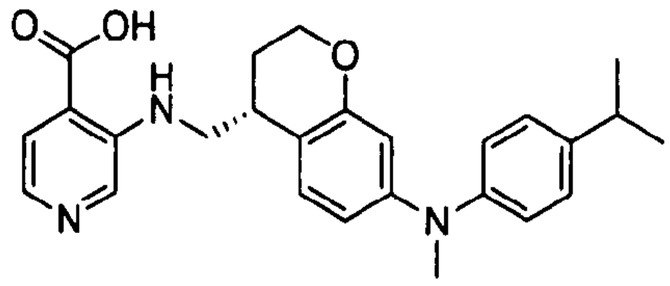
製劑187b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以57%產率自製劑126b及N-甲基-4-(丙-2-基)苯胺根

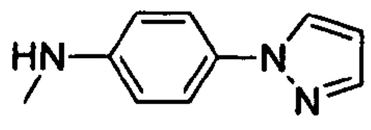
據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

實例187： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



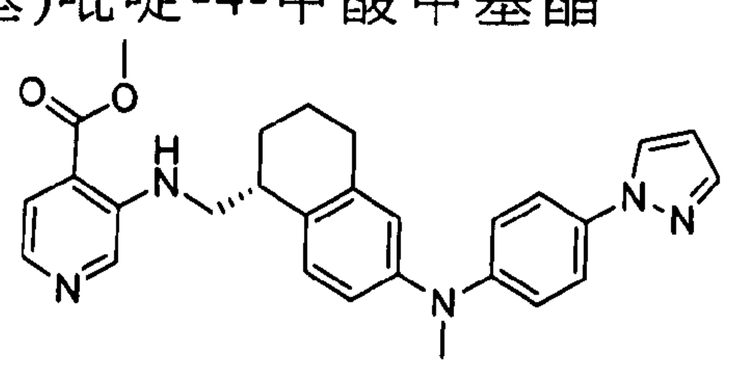
標題化合物係以90%產率自製劑187b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.83-1.99 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.44-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.19 (2H, m), 6.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.40 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

製劑188a：N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺



標題化合物係以98%總產率自4-(1H-吡唑-1-基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{11}N_3$之[M+H]計算值174；實驗值，174。

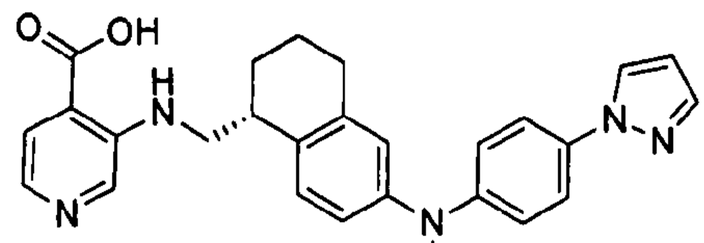
製劑188b： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以32%產率自製劑122a及N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)

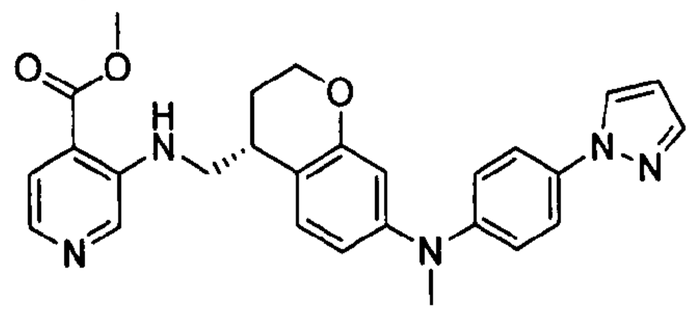
苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{29}N_5O_2$之[M+H]計算值468；實驗值，468。

實例188：3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



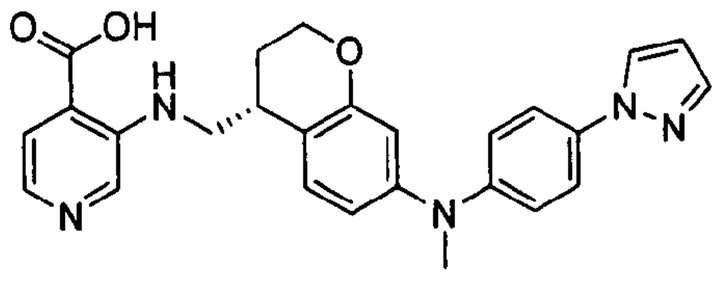
標題化合物係以57%產率自製劑188b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.07-3.08 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.42-3.47 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (2H, s)。$C_{27}H_{27}N_5O_2$之[M+H]計算值454；實驗值，454。

製劑189a： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



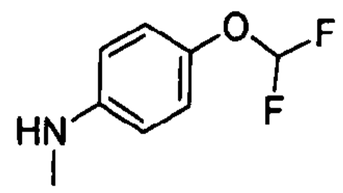
標題化合物係以52%產率自製劑126b及N-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{27}N_5O_3$之[M+H]計算值470；實驗值，470。

實例189： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



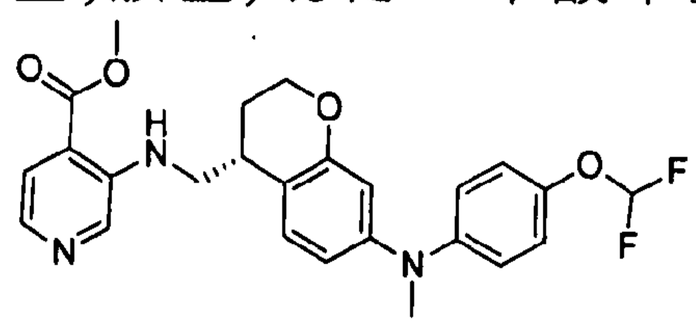
標題化合物係以83%產率自製劑189a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.85-1.90 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.46-3.52 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 6.43 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.69 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, s)。$C_{26}H_{25}N_5O_3$之[M+H]計算值456；實驗值，456。

製劑190a：4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺



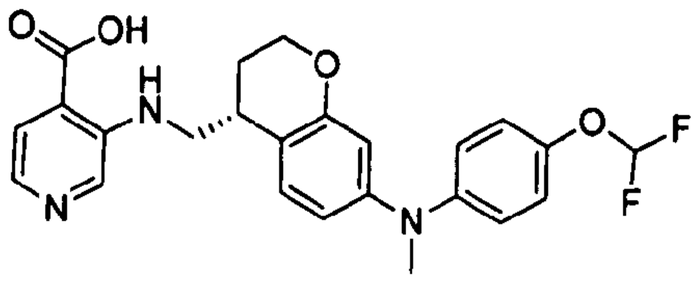
標題化合物係以29%總產率自4-(二氟甲氧基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_8H_9F_2NO$之[M+H]計算值174；實驗值，174。

製劑190b： 3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



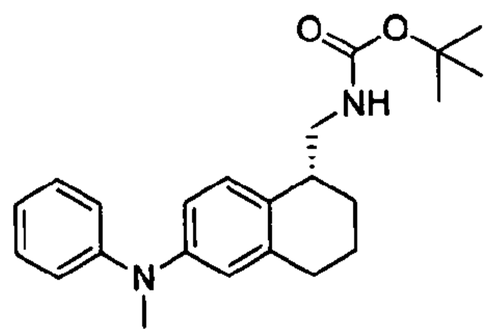
標題化合物係以75%產率自製劑126b及4-(二氟甲氧基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{25}H_{25}F_2N_3O_4$之[M+H]計算值470；實驗值，470。

實例190： 3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



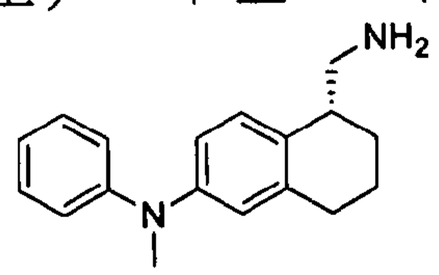
標題化合物係以89%產率自製劑190b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.83-1.87 (1H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43-3.49 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 74.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{24}H_{23}F_2N_3O_4$之[M+H]計算值456；實驗值，456。

製劑191a： N-{[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



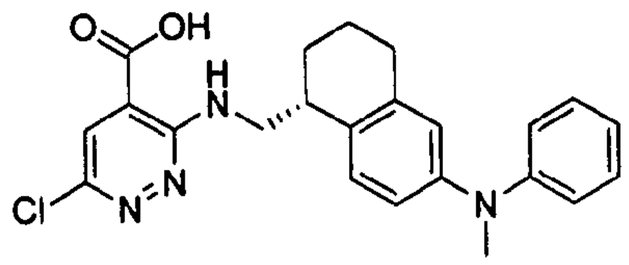
標題化合物係以69%產率自製劑6d及N-甲基苯胺根據製劑9a之一般程序製備。$C_{23}H_{30}N_2O_2$之[M+H]計算值367；實驗值，367。

製劑191b： (5R)-5-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



標題化合物係以96%產率自製劑191a根據製劑43b之程序製備。$C_{18}H_{22}N_2$之[M+H]計算值267；實驗值，267。

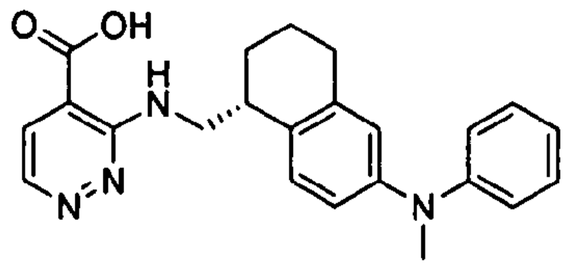
製劑191c： 6-氯-3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)嗒嗪-4-甲酸



將製劑191b (132 mg, 0.5 mmol)於1-丁醇中之0.3 M溶液與3,6-二氯嗒嗪-4-甲酸(97 mg, 0.5 mmol)及DIEA (304 μL, 1.8 mmol)合併。將

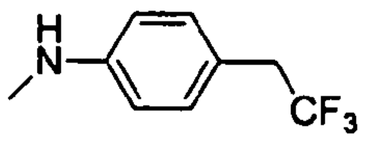
反應混合物加蓋並加熱至80℃並保持14小時。將混合物用水(10 mL)稀釋並用EtOAc (3 x 15 mL)萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鹽溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。所得橙色固體(190 mg)未經任何進一步純化即繼續使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59-1.90 (m, 4 H) 2.62-2.73 (m, 2 H) 3.10-3.17 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.56-3.69 (m, 1 H) 3.80-3.92 (m, 1 H) 6.76-6.94 (m, 5 H) 7.19-7.27 (m, 3 H) 7.75-7.79 (m, 1 H) 8.15-8.28 (m, 1 H)。$C_{23}H_{23}ClN_4O_2$之[M+H]計算值423；實驗值，423。

實例191： 3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)嗒嗪-4-甲酸



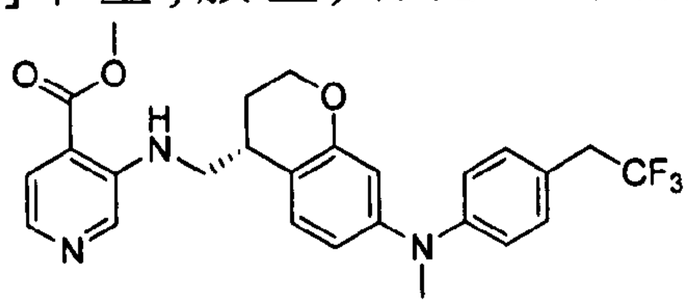
將製劑191c (171 mg, 0.4 mmol)於MeOH (7.1 mL)中之溶液用甲酸銨(51 mg, 0.8 mmol)及10 % Pd/C (Degussa) (25 mg)處理。使用微波輻照將反應混合物加熱至50℃並保持2小時。經由短的矽藻土塞過濾粗製反應混合物，將該塞用MeOH (約30 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液。將殘餘物用EtOAc (25 ml)稀釋，用水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並在真空中濃縮。藉由prep-HPLC純化所得殘餘物，以產生21 mg (14%)黃褐色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61-1.91 (m, 4 H) 2.61-2.74 (m, 2 H) 3.06-3.18 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.53-3.68 (m, 1 H) 3.85-3.96 (m, 1 H) 6.75-6.89 (m, 3 H) 6.89-6.95 (m, 2 H) 7.19-7.28 (m, 3 H) 7.67-7.75 (m, 1 H) 8.10-8.17 (m, 1 H) 8.57-8.63 (m, 1 H)。$C_{23}H_{24}N_4O_2$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

製劑192a：N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺



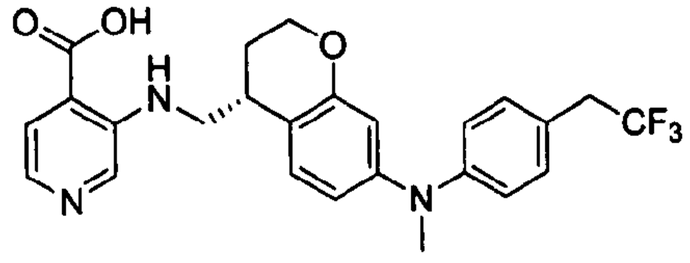
標題化合物係以77%產率自1-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)苯根據製劑187a之程序製備。$C_9H_{10}F_3N$之[M+H]計算值190；實驗值，190。

製劑192b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



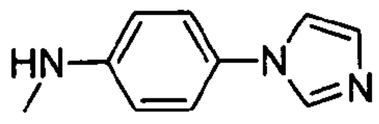
標題化合物係以47%產率自製劑126b及N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{26}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值486；實驗值，486。

實例192： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



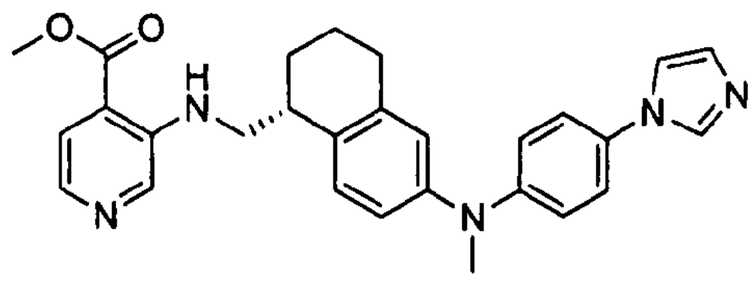
標題化合物係以88%產率自製劑192b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.46-3.58 (3H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{25}H_{24}F_3N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

製劑193a： 4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺



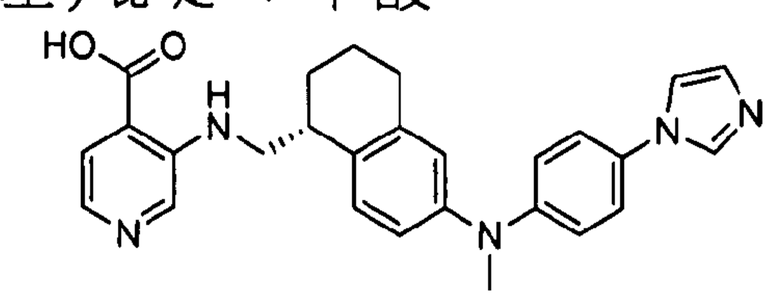
標題化合物係以33%總產率自4-(1H-咪唑-1-基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{11}N_3$之[M+H]計算值174；實驗值，174。

製劑193b： 3-({[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



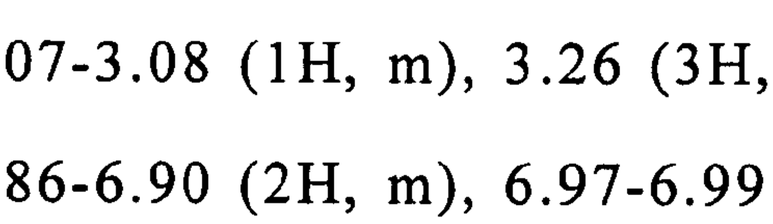
標題化合物係以43%產率自製劑122a及4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{29}N_5O_2$之[M+H]計算值468；實驗值，468。

實例193： 3-({[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



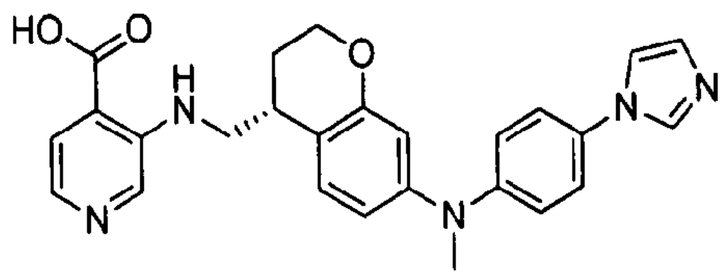
標題化合物係以82%產率自製劑193b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.07-3.08 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39-3.44 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, s)。$C_{27}H_{27}N_5O_2$之[M+H]計算值454；實驗值，454。

製劑194a： 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



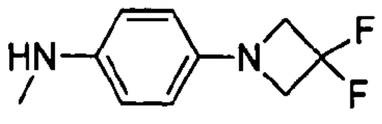
標題化合物係以72%產率自製劑126b及4-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{27}N_5O_3$之[M+H]計算值470；實驗值，470。

實例194： 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



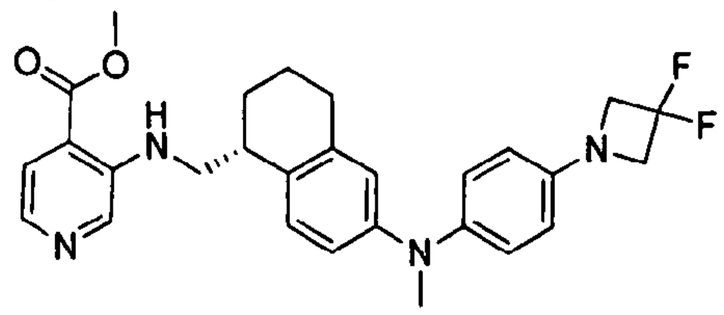
標題化合物係以81%產率自製劑194a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.87-1.90 (1H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.04-7.08 (3H, m), 7.25 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.13 (1H, s), 8.35 (1H, s)。$C_{26}H_{25}N_5O_3$之[M+H]計算值456；實驗值，456。

製劑195a：4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺



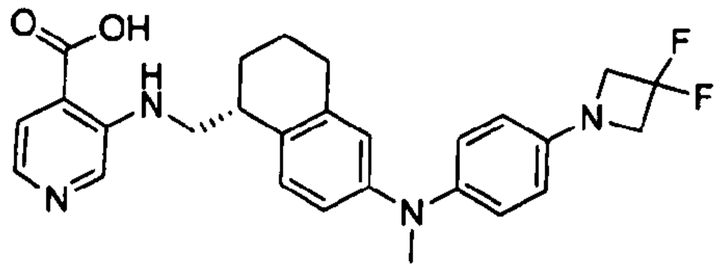
標題化合物係以10%總產率自3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽根據針對製劑180a、180b及180c概述之一般方案製備。$C_{10}H_{12}F_2N_2$之[M+H]計算值199；實驗值，199。

製劑195b： 3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



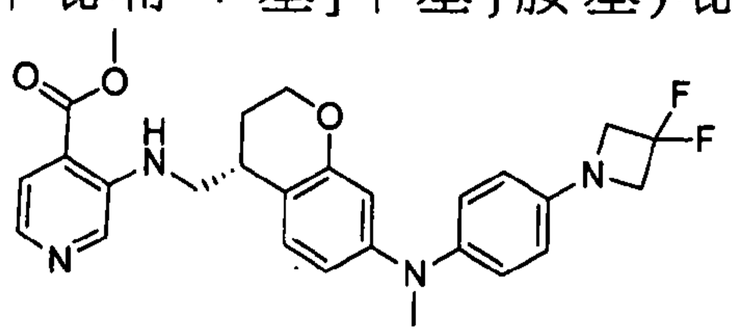
標題化合物係以39%產率自製劑122a及4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{28}F_2N_4O_2$之[M+H]計算值479；實驗值，479。

實例195： 3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



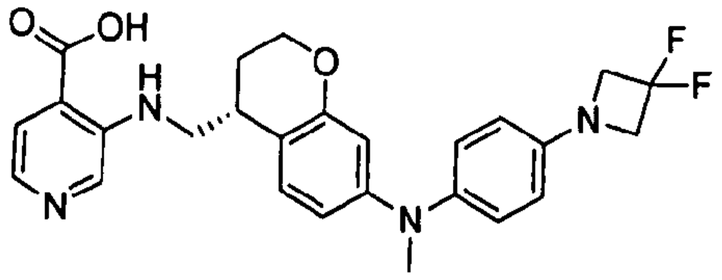
標題化合物係以90%產率自製劑195b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.65 (1H, m), 1.76-1.81 (3H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.33-3.41 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 4.24 (4H, t, J = 12.3 Hz), 6.48 (1H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{27}H_{28}F_2N_4O_2$之[M+H]計算值479；實驗值，479。

製劑196a： 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以35%產率自製劑126b及4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{28}F_2N_4O_3$之[M+H]計算值495；實驗值，495。

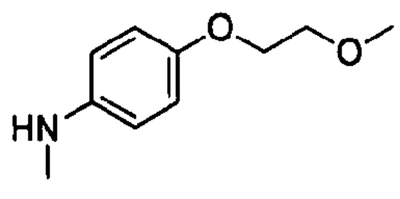
實例196： 3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以86%產率自製劑196a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.78-1.86 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.05-4.14 (2H, m), 4.25 (4H, t, J = 12.0 Hz), 6.07 (1H, s), 6.23 (1H, d, J

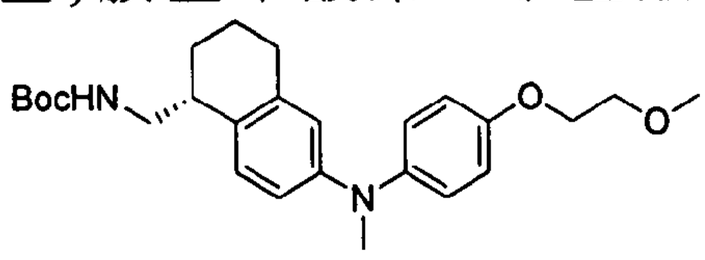
= 6.6 Hz), 6.58 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{26}H_{26}F_2N_4O_3$之[M+H]計算值481；實驗值，481。

製劑197a：4-(2-甲氧基乙氧基)-N-甲基苯胺



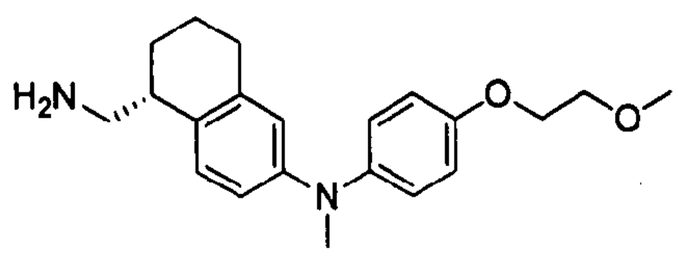
標題化合物係以88%產率自4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{15}NO_2$之[M+H]計算值182；實驗值，182。

製劑197b： N-{[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



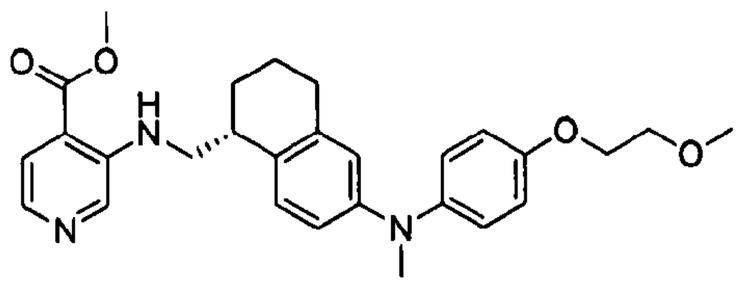
標題化合物係以53%產率自製劑6d及製劑197a根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{26}H_{36}N_2O_4$之[M+H]計算值441；實驗值，441。

製劑197c：(5R)-5-(胺基甲基)-N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



標題化合物係以定量產率自製劑197b根據製劑43b之程序製備。$C_{21}H_{28}N_2O_2$之[M+H]計算值341；實驗值，341。

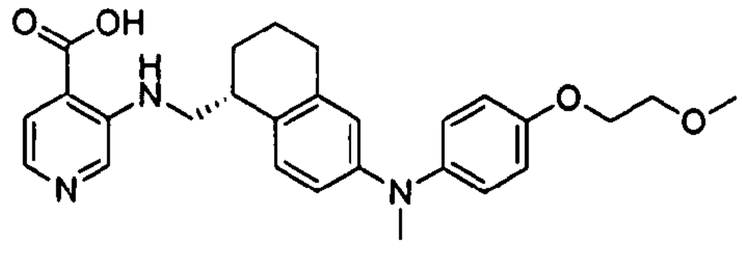
製劑197d： 3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以52%產率自製劑197c根據製劑4d之程序製備。

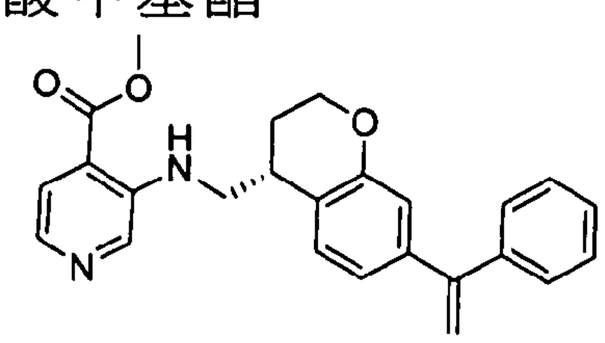
$C_{28}H_{33}N_3O_4$之[M+H]計算值476；實驗值，476。

實例197： 3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



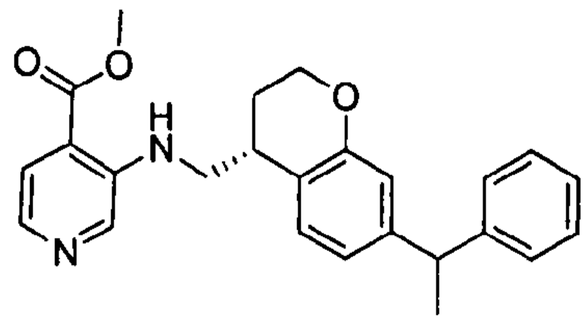
標題化合物係以62%產率自製劑197d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.60-1.79 (4H, m), 2.0-2.65 (2H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.38-3.54 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.51-6.58 (2H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.32 (1H, br s), 13.4 (1H, br s)。$C_{27}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值462；實驗值，462。

製劑198a： 3-({[(4R)-7-(1-苯基乙烯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



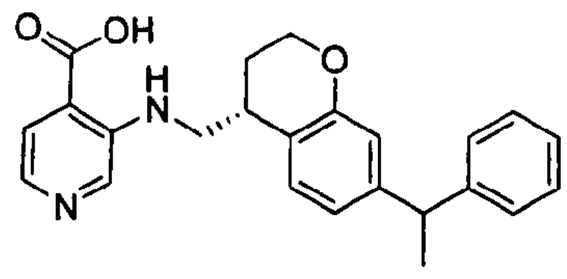
向4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基-乙烯基)-[1,3,2]二氧雜硼烷(612 mg, 2.66 mmol)、S-Phos (55 mg, 0.13 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0.0665 mmol)及K_3PO_4 (708 mg, 3.33 mmol)於ACN/H_2O(30 mL/10 mL)中之溶液中添加製劑126b (500 mg, 1.33 mmol)。將反應混合物在120℃下在N_2下攪拌過夜。藉由真空去除溶劑，並藉由矽膠層析(PE: EtOAc = 3:1)純化殘餘物，以產生200 mg (38%)標題化合物。$C_{25}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值401；實驗值，401。

製劑198b： 3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



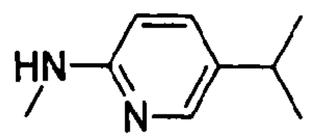
在N_2下於r.t.下向製劑198a (0.1 g, 0.25 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。在50 psi H_2下攪拌過夜後，將反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮。藉由*prep*-HPLC純化殘餘物，以產生50 mg (50%)褐色油狀標題化合物。$C_{25}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值403；實驗值，403。

實例198： 3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以83%產率自製劑198b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.52 (3H, d, J = 7.2 Hz) 1.80-1.90 (1H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14-7.29 (6H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{24}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值389；實驗值，389。

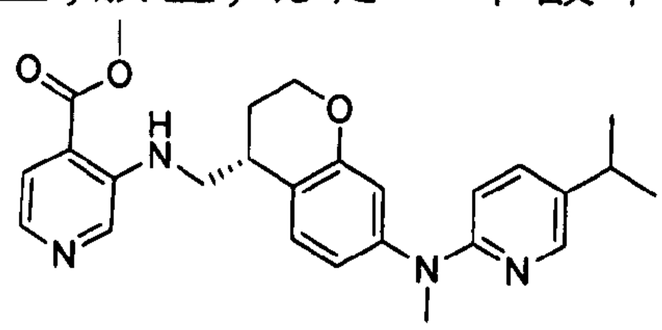
製劑199a：5-異丙基-N-甲基吡啶-2-胺



將5-異丙基-吡啶-2-基胺(0.5 g, 3.67 mmol)於無水THF中之溶液用N_2吹掃並冷卻至-78℃。逐滴添加n-BuLi (1.62 mL, 4.04 mmol)。將反應物在0℃下攪拌0.5小時，且隨後逐滴添加碘甲烷(0.25 mL, 4.04 mmol)。將所得混合物攪拌過夜，同時升溫至r.t。添加水(20 mL)，並

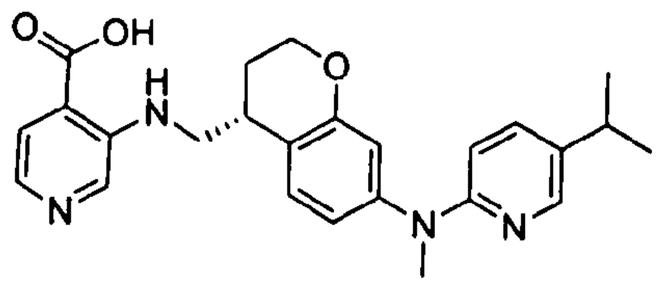
將混合物用EtOAc萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，並藉由矽膠層析(10%至30%之PE中之EtOAc)純化，以產生200 mg (36%)褐色油狀標題化合物。$C_9H_{14}N_2$之[M+H]計算值151；實驗值，151。

製劑199b： 3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



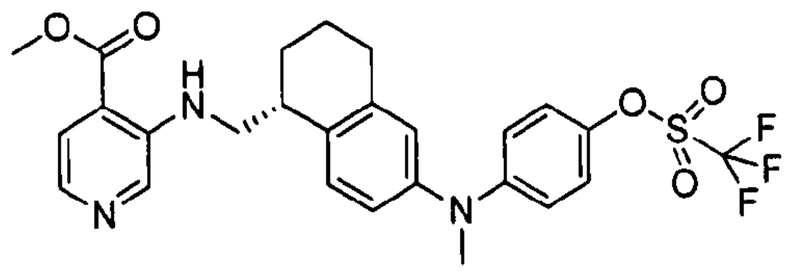
標題化合物係以65%產率自製劑126b及5-異丙基-N-甲基吡啶-2-胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{30}N_4O_3$之[M+H]計算值447；實驗值，447。

實例199： 3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



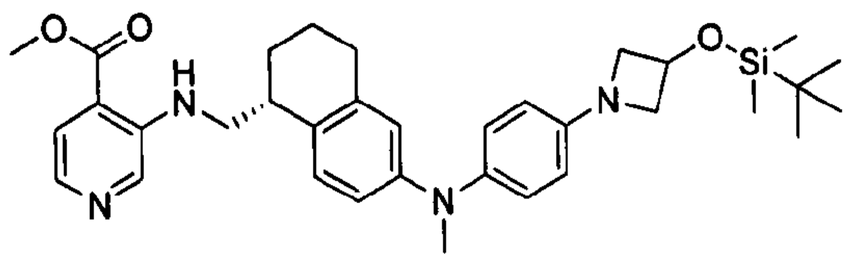
標題化合物係以82%產率自製劑199b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.85-1.93 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.48-3.56 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, s)。$C_{25}H_{28}N_4O_3$之[M+H]計算值433；實驗值，433。

製劑200a： 3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲烷磺醯基氧基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



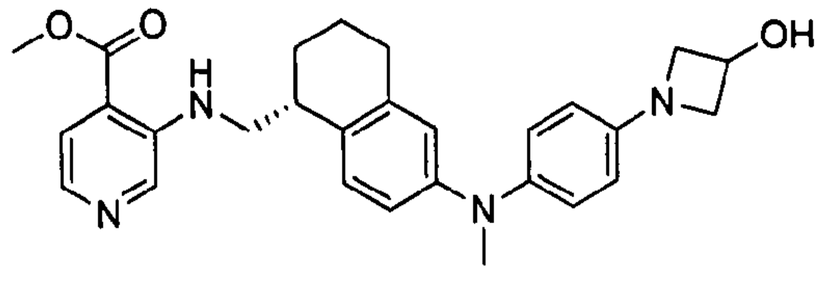
於0℃下向製劑165c (576 mg, 1.37 mmol)及吡啶(217 mg, 2.75 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中緩慢添加Tf_2O (407 mg, 1.44 mmol)。將混合物於rt下攪拌2小時。將混合物濃縮並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)純化，以產生553 mg (73%)黃色油狀標題化合物。$C_{26}H_{26}F_3N_3O_5S$之[M+H]計算值550；實驗值，550。

製劑200b： 3-({[(1R)-6-[(4-{3-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]氮雜環丁-1-基}苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



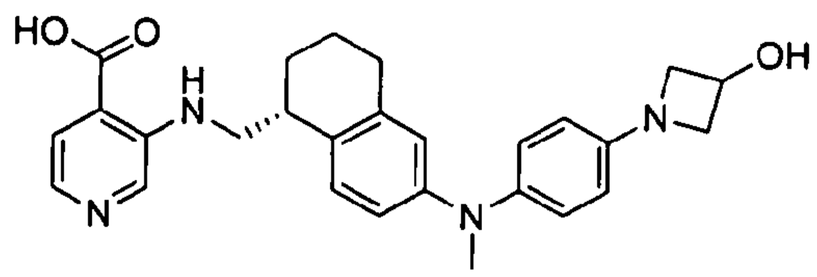
標題化合物係以55%產率自製劑200a及3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷根據製劑126c之程序製備。$C_{34}H_{46}N_4O_3Si$之[M+H]計算值587；實驗值，587。

製劑200c： 3-({[(1R)-6-{[4-(3-羥基氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



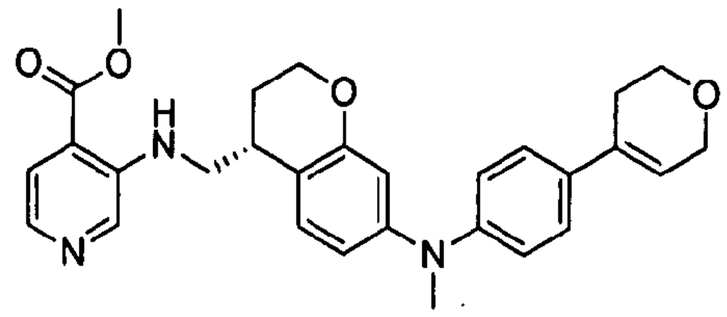
標題化合物係以89%產率自製劑200b根據製劑165c之程序製備。$C_{28}H_{32}N_4O_3$之[M+H]計算值473；實驗值，473。

實例200：： 3-({[(1R)-6-{[4-(3-羥基氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



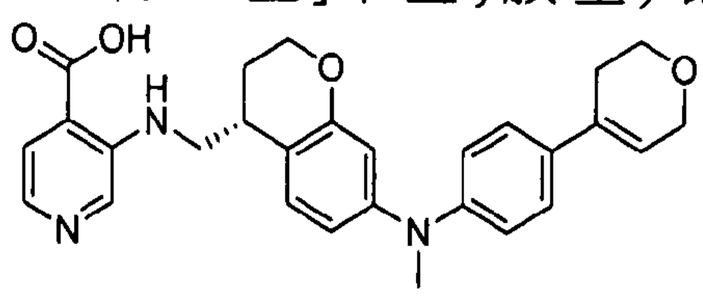
標題化合物係以95%產率自製劑200c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.58-1.79 (4H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 3.09 (3H, s) 3.26-3.32 (1H, m), 3.35-3.58 (4H, m), 4.02 (2H, t , J = 6.6 Hz), 4.50-4.54 (1H, m), 6.39-6.45 (4H, m), 6.92 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s)。$C_{27}H_{30}N_4O_3$之[M+H]計算值459；實驗值，459。

製劑201a： 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以49%產率自製劑126b及製劑174a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{29}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值486；實驗值，486。

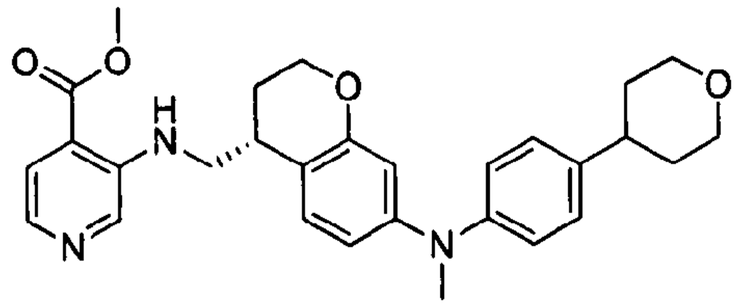
實例201： 3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以83%產率自製劑201a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86-1.98 (2H, m), 2.38-2.40 (2H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 4.11-4.19 (4H, m), 6.12 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 2.1

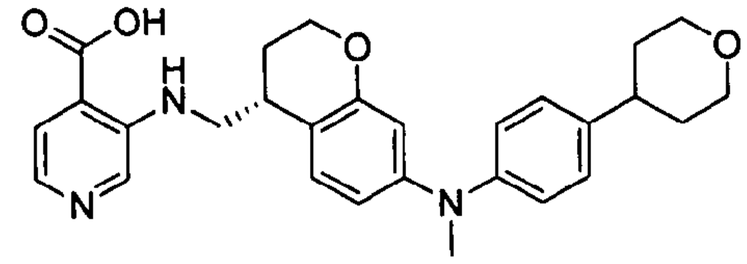
Hz), 6.50-6.53 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d , J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{28}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

製劑202a： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



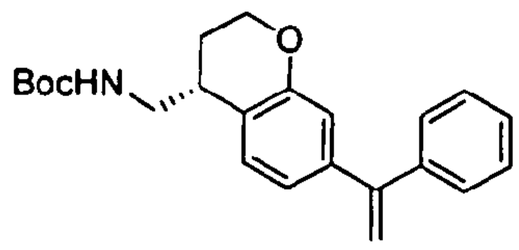
標題化合物係以42%產率自製劑126b及製劑175a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{29}H_{33}N_3O_4$之[M+H]計算值488；實驗值，488。

實例202： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



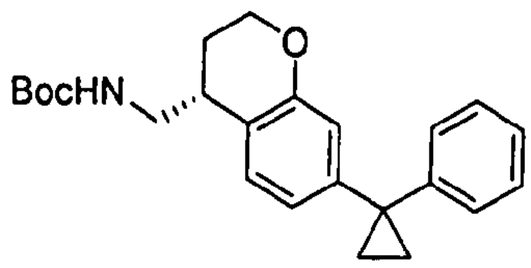
標題化合物係以96%產率自製劑202a根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.59-1.67 (4H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.39-3.46 (3H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 6.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.27-6.43 (1H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s)。$C_{28}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值474；實驗值，474。

製劑203a： N-{[(4R)-7-(1-苯基乙烯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



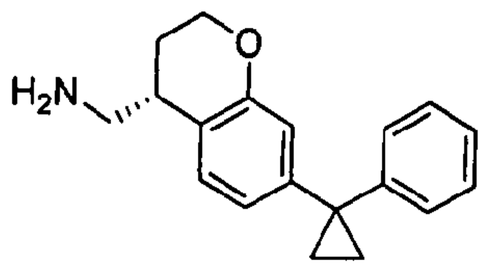
標題化合物係以87%產率自製劑18d及4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基-乙烯基)-[1,3,2]二氧雜硼烷根據製劑198a之程序製備。$C_{22}H_{27}NO_3$之計算值309；實驗值，309。

製劑203b： N-{[(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



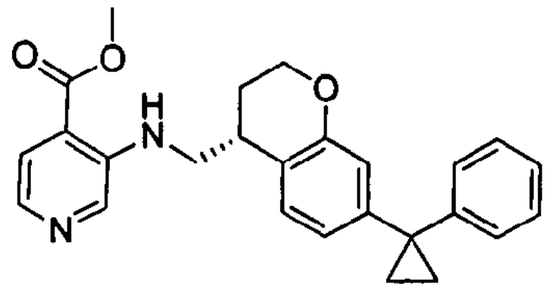
將製劑203a (0.2 g, 0.548 mmol)於DCE (5 mL)中之溶液用N_2吹掃並冷卻至0℃。向反應混合物中逐滴添加二乙基鋅(3.3 mL, 3.3 mmol)。在攪拌10 min後，逐滴添加二碘甲烷(1.76 g, 6.576 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，同時升溫至r.t。添加水(10 mL)，並將混合物用EtOAc萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，以產生13 mg (6%)褐色油狀標題化合物。$C_{24}H_{29}NO_3$之計算值323；實驗值，323。

製劑203c： [(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲胺



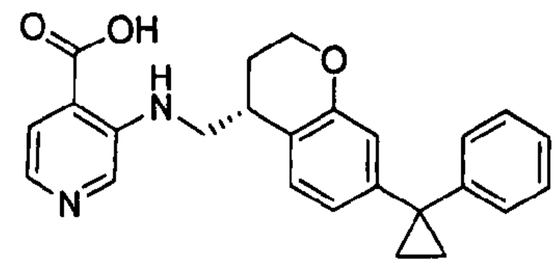
將製劑203b (30 mg)於HCl溶液(2.0 M，於EtOAc中，10 mL)中之混合物於r.t.下攪拌2小時。將溶液濃縮且未經進一步純化即用於下一反應。$C_{19}H_{21}NO$之計算值263；實驗值，263。

製劑203d： 3-({[(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



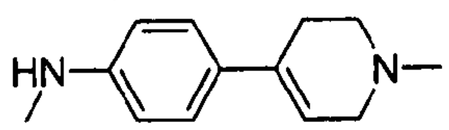
標題化合物係以40%產率自製劑203c根據製劑4d之程序製備。$C_{26}H_{26}N_2O_3$之[M+H]計算值415；實驗值，415。

實例203： 3-({[(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



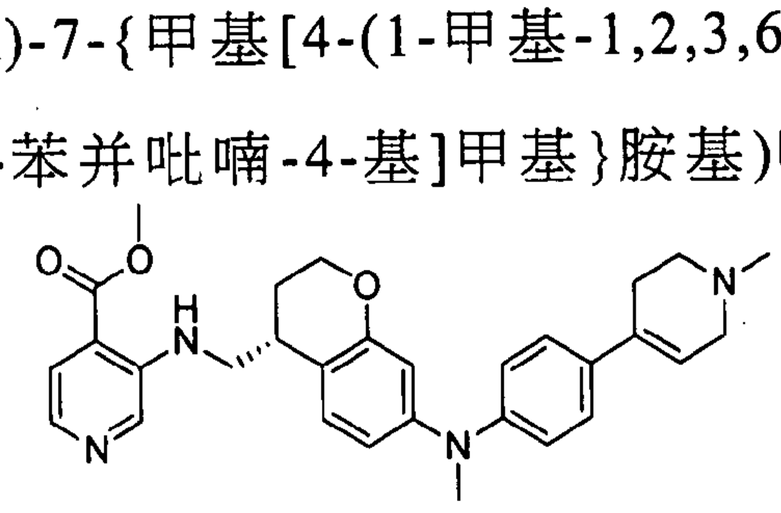
標題化合物係以63%產率自製劑203d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (4H, s), 1.80-1.87 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m) 3.42-3.51 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.15-7.30 (6H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, s)。$C_{25}H_{24}N_2O_3$之[M+H]計算值401；實驗值，401。

製劑204a：N-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯胺



標題化合物係以37%產率使用1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-酮酸頻哪醇酯根據製劑174a之製備之一般程序來製備。$C_{13}H_{18}N_2$之[M+H]計算值203；實驗值，203。

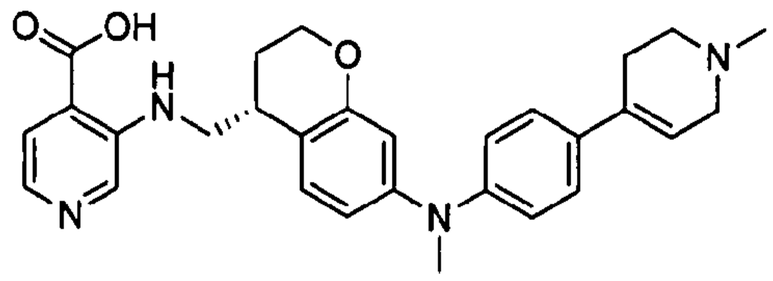
製劑204b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以20%產率自製劑126b及製劑204a根據針對製劑

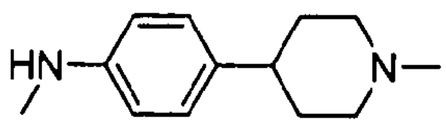
126c概述之一般程序製備。$C_{30}H_{34}N_4O_3$之[M+H]計算值499；實驗值，499。

實例204： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



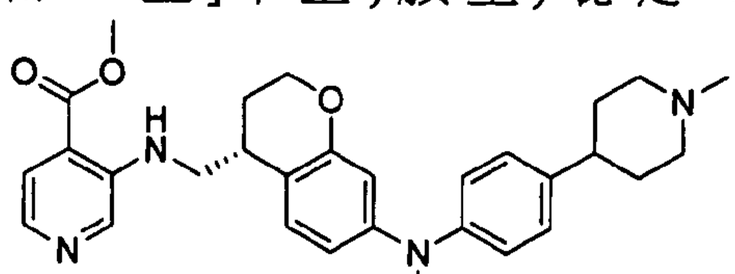
標題化合物係以16%產率自製劑204b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.82-1.98 (m, 2 H), 2.77-3.04 (m, 6 H), 3.04-3.08 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.30-3.76 (m, 5H), 4.11-4.16 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 2.1 Hz,), 6.55 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, 8.1 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.36 (s, 1H)。$C_{29}H_{32}N_4O_3$之[M+H]計算值485；實驗值，485。

製劑205a：N-甲基-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯胺



標題化合物係以90%產率自製劑204a根據製劑175a之一般程序製備。$C_{13}H_{20}N_2$之[M+H]計算值205；實驗值，205。

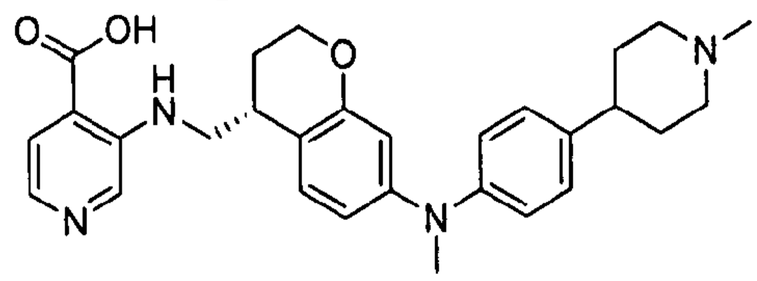
製劑205b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以18%產率自製劑126b及製劑205a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{30}H_{36}N_4O_3$之[M+H]計算值501；實驗值，501。

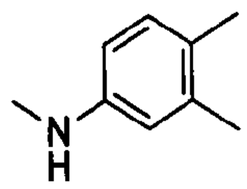
實例205： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-

3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



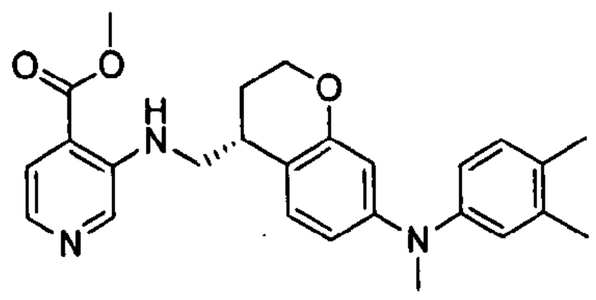
標題化合物係以14%產率自製劑205b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.90-1.93 (m, 6 H), 2.72 (s, 3 H), 3.00-3.03 (m, 3 H), 3.16 (s, 3H), 3.39-3.61 (m, 5H), 4.09-4.10 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.43 (dd, 1 H, J = 2.1, 8.7 Hz), 6.96 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.14 (d, 3 H, J = 8.7 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.82 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 8.36 (s, 1 H)。$C_{29}H_{34}N_4O_3$之[M+H]計算值487；實驗值，487。

製劑206a：N,3,4-三甲基苯胺



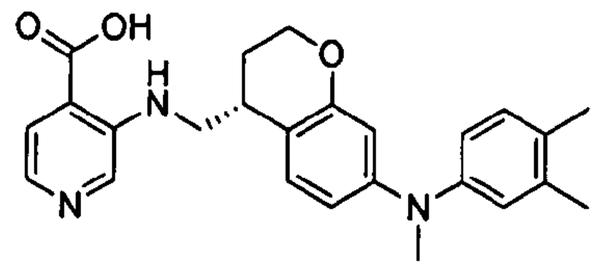
標題化合物係以33%總產率自3,4-二甲基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{13}N$之[M+H]計算值136；實驗值，136。

製劑206b： 3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



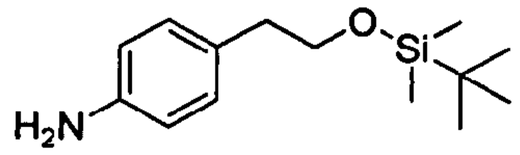
標題化合物係以43%產率自製劑126b及N,3,4-三甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

實例206： 3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



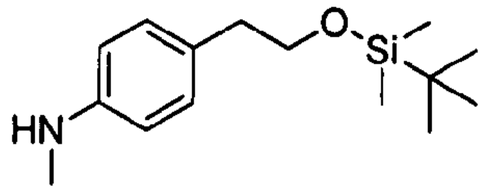
標題化合物係以87%產率自製劑206b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.97 (2H, m), 2.16 (6H, s) 2.99-3.03 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.48 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 6.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.32-6.36 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03-7.10 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值418；實驗值，418。

製劑207a：4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯胺



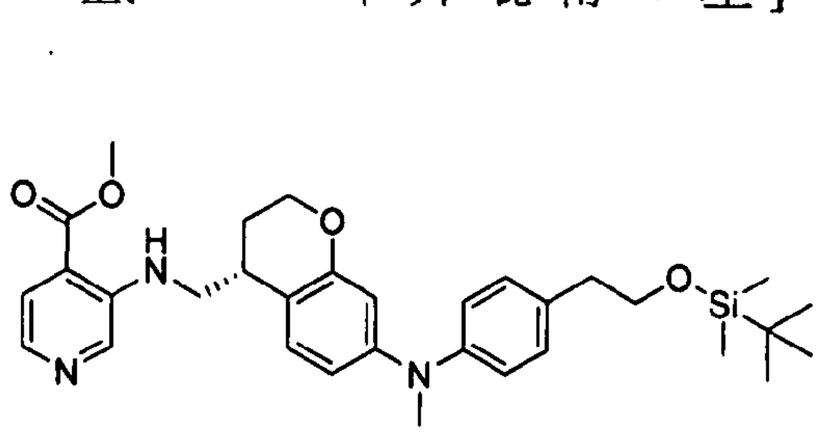
標題化合物係以定量產率自2-(4-胺基苯基)乙-1-醇根據製劑165a之程序製備。$C_{14}H_{25}NOSi$之[M+H]計算值252；實驗值，252。

製劑207b：4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-N-甲基苯胺



標題化合物係以49%總產率自4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{15}H_{27}NOSi$之[M+H]計算值266；實驗值，266。

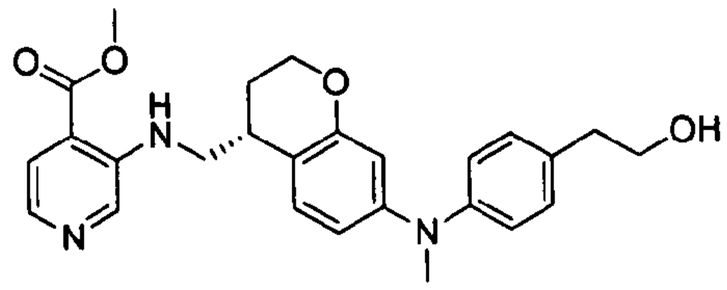
製劑207c： 3-({[(4R)-7-[(4-{2-[(第三丁基二甲基矽基)氧基]乙基}苯基)-(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以39%產率自製劑126b及製劑207b根據針對製劑

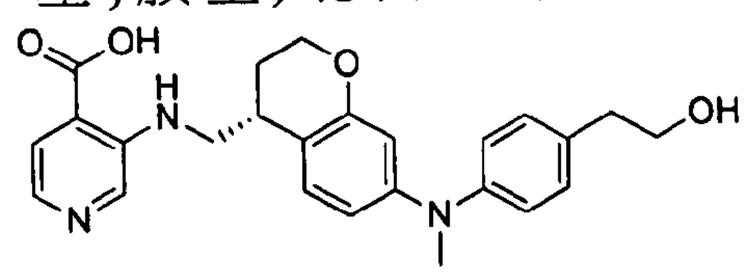
126c概述之一般程序製備。$C_{32}H_{43}N_3O_4Si$之[M+H]計算值562；實驗值，562。

製劑207d： 3-({[(4R)-7-{[4-(2-羥基乙基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



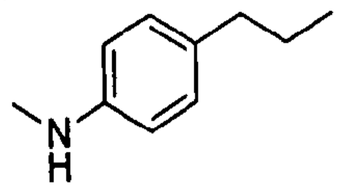
標題化合物係以80%產率自製劑207c根據製劑165c之程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值448；實驗值，448。

實例207： 3-({[(4R)-7-{[4-(2-羥基乙基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以95%產率自製劑207d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t , J = 7.2 Hz), 3.01-3.04 (1H, m), 3.12 (3H, s) 3.43-3.48 (1H, m), 3.53-3.66 (3H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.37-6.40 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.11-7.13 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值434；實驗值，434。

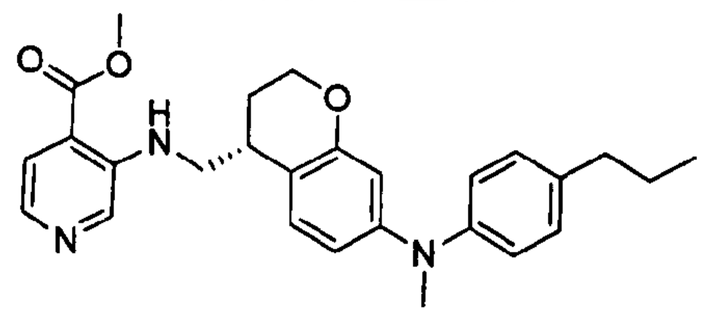
製劑208a： N-甲基-4-丙基苯胺



標題化合物係以95%總產率自4-丙基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{15}N$之[M+H]計算值150；實驗值，150。

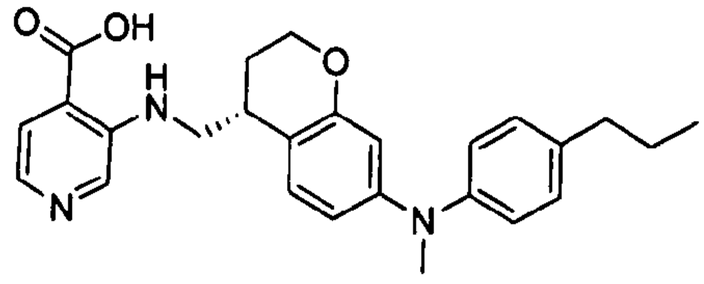
製劑208b： 3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并

吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



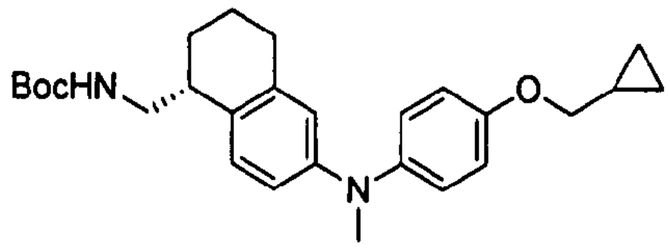
標題化合物係以24%產率自製劑126b及N-甲基-4-丙基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

實例208： 3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



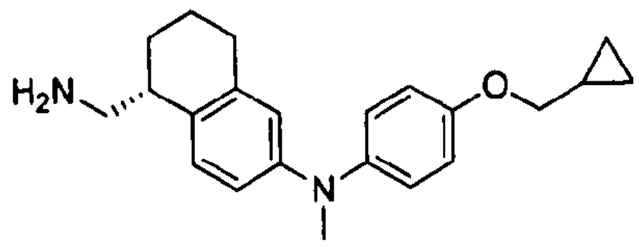
標題化合物係以88%產率自製劑208b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50-1.63 (2H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.40-3.50 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 6.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.40 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值432；實驗值，432。

製劑209a： N-{[(1R)-6-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基甲酸第三丁基酯



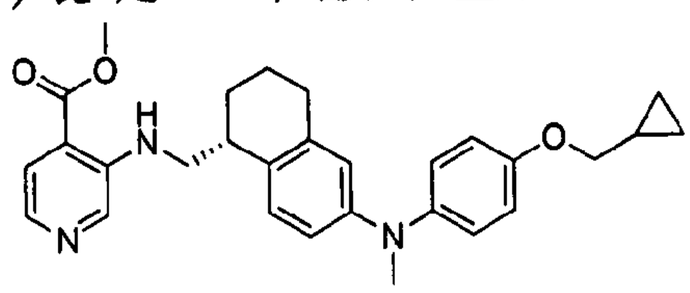
標題化合物係以66%產率自4-(環丙基甲氧基)-N-甲基苯胺及製劑6d根據針對製劑9a概述之一般程序製備。$C_{27}H_{36}N_2O_3$之[M+H]計算值437；實驗值，437。

製劑209b：(5R)-5-(胺基甲基)-N-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-胺



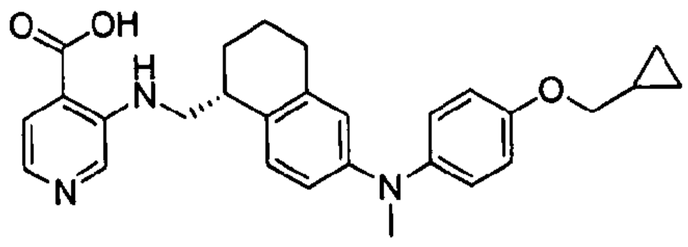
標題化合物係以定量產率自製劑209a根據製劑43b之程序製備。$C_{22}H_{28}N_2O$之[M+H]計算值337；實驗值，337。

製劑209c： 3-({[(1R)-6-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



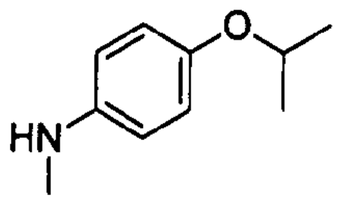
標題化合物係以72%產率自製劑209b根據製劑4d之程序製備。$C_{29}H_{33}N_3O_3$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

實例209： 3-({[(1R)-6-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



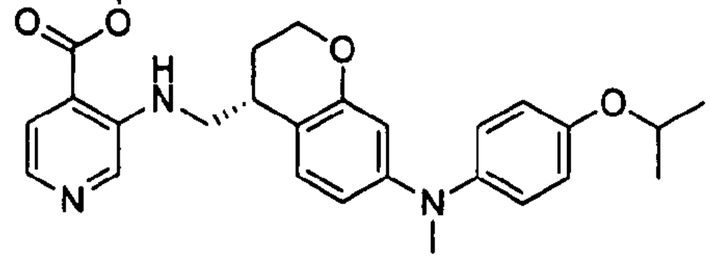
標題化合物係以89%產率自製劑209c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.24 (2H, s), 0.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 1.11-1.17 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.68-1.75 (3H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, s), 3.07 (3H, s), 3.25-3.46 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.43 (1H, s), 6.48 (1H, d, J= 7.4 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, s)。$C_{28}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值458；實驗值，458。

製劑210a：4-異丙氧基-N-甲基苯胺



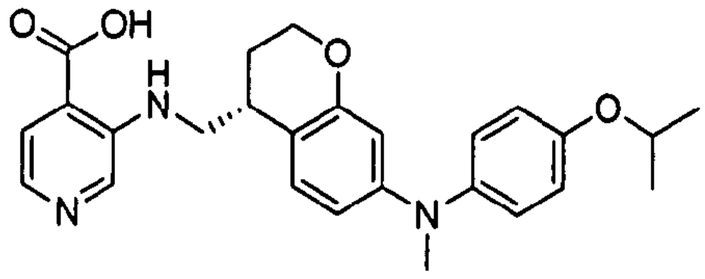
標題化合物係以96%總產率自4-異丙氧基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{15}NO$之[M+H]計算值166；實驗值，166。

製劑210b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



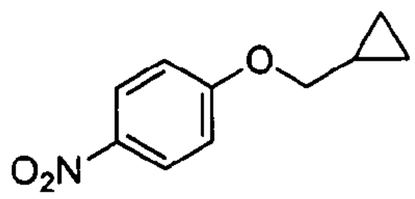
標題化合物係以45%產率自製劑126b及4-異丙氧基-N-甲基苯胺根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值462；實驗值，462。

實例210：3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



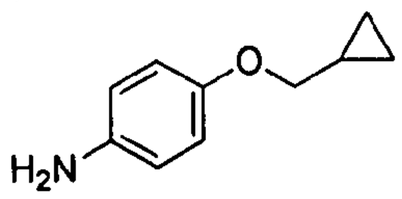
標題化合物係以78%產率自製劑210b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.79-1.86 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值448；實驗值，448。

製劑211a：1-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯



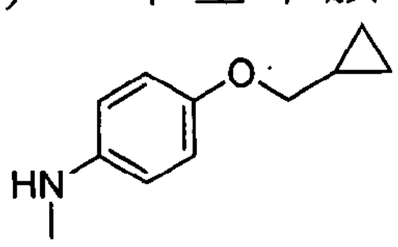
向(溴甲基)環丙烷(10.7 g, 79.07 mmol)及K_2CO_3 (19.9 g, 143.76 mmol)於DMF (80 mL)中之懸浮液中添加4-硝基苯酚(5.0 g, 35.9 mmol)，並將反應物於40℃下攪拌過夜。將反應混合物用水(300 mL)稀釋並用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將有機物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(0-5% EtOAc/PE)純化殘餘物，以產生6.77 g (98%)無色油狀標題化合物。$C_{10}H_{11}NO_3$之[M+H]計算值194；實驗值，194。

製劑211b：4-(環丙基甲氧基)苯胺



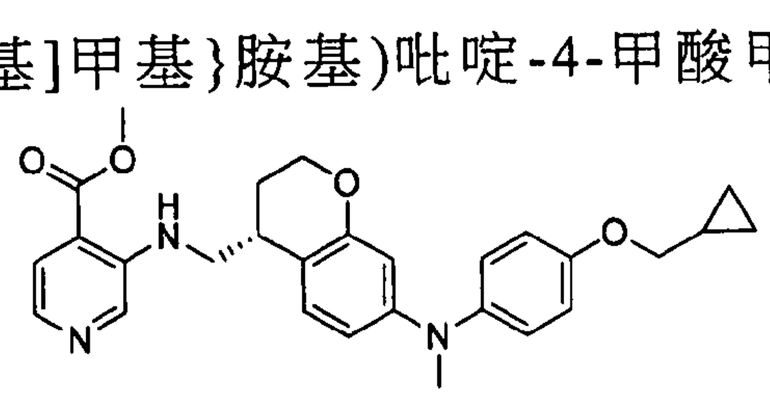
在N_2下向製劑211a (6.77 g, 35.1 mmol)於EtOAc (70 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (680 mg)，並將反應混合物在H_2下於r.t.下攪拌過夜。將反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮，以產生5.72 g (100%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{13}NO$之[M+H]計算值164；實驗值，164。

製劑211c：4-(環丙基甲氧基)-N-甲基苯胺



標題化合物係以91%總產率自製劑211b根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{11}H_{15}NO$之[M+H]計算值178；實驗值，178。

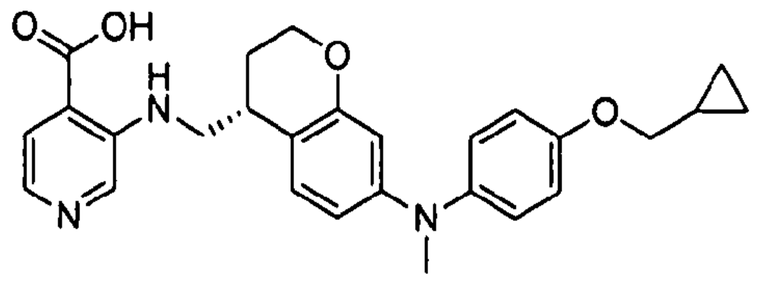
製劑211d： 3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以55%產率自製劑126b及製劑211c根據針對製劑

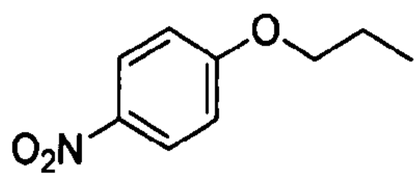
126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值474；實驗值，474。

實例211：3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



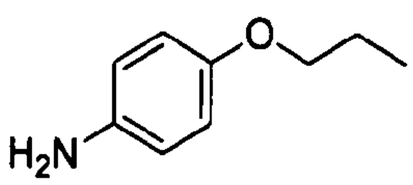
標題化合物係以89%產率自製劑210b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.29-0.34 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.16-1.24 (1H, m), 1.77-2.01 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.03-4.19 (2H, m), 6.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.25 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{27}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值460；實驗值，460。

製劑212a：1-硝基-4-丙氧基苯



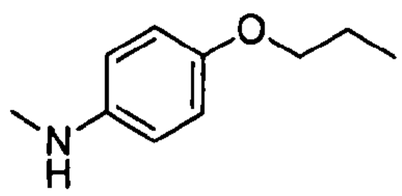
標題化合物係以98%產率根據製劑211a之程序製備。$C_9H_{11}NO_3$之[M+H]計算值182；實驗值，182。

製劑212b：4-丙氧基苯胺



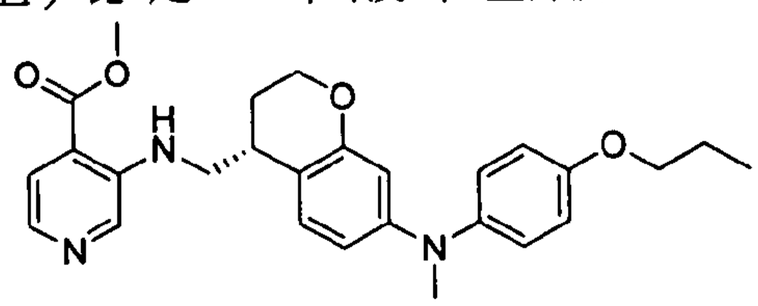
標題化合物係以100%產率自製劑212a根據製劑211b之程序製備。$C_9H_{13}NO$之[M+H]計算值152；實驗值，152。

製劑212c：N-甲基-4-丙氧基苯胺



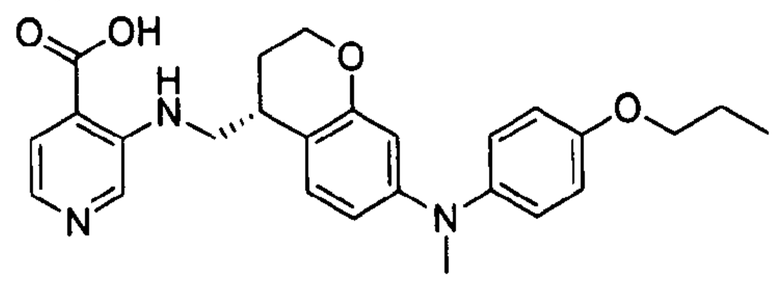
標題化合物係以86%總產率自4-丙氧基苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_{10}H_{15}NO$之[M+H]計算值166；實驗值，166。

製劑212d： 3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



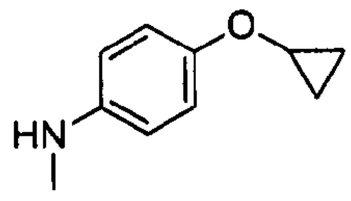
標題化合物係以56%產率自製劑126b及製劑212c根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{31}N_3O_4$之[M+H]計算值462；實驗值，462。

實例212： 3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



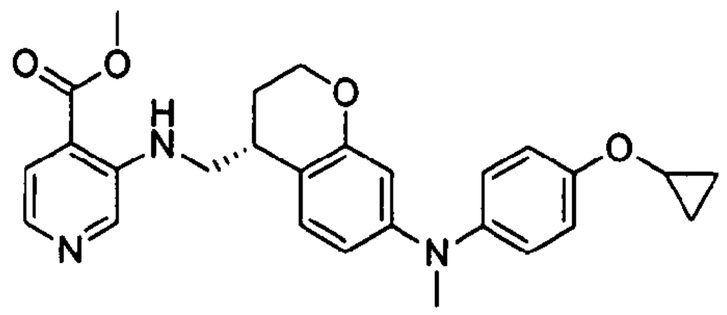
標題化合物係以88%產率自製劑212d根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.68-1.96 (4H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.09-4.14 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.25 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.5 Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{26}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值448；實驗值，448。

製劑213a： 4-環丙氧基-N-甲基苯胺



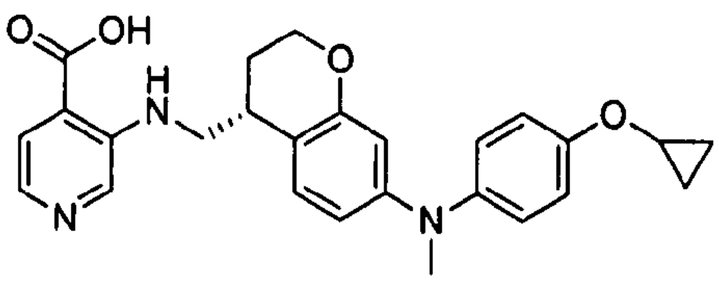
標題化合物係以17%產率自1-溴-4-環丙氧基苯根據製劑187a之程序製備。$C_{10}H_{13}NO$之[M+H]計算值164；實驗值，164。

製劑213b： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



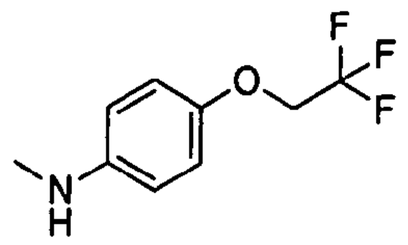
標題化合物係以22%產率自製劑126b及製劑213a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{27}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值460；實驗值，460。

實例213： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以59%產率自製劑213b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.62-0.68 (2H, m), 0.73-0.80 (2H, m), 1.77-2.01 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 6.11 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.5 Hz), 7.01-7.10 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s)。$C_{26}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值446；實驗值，446。

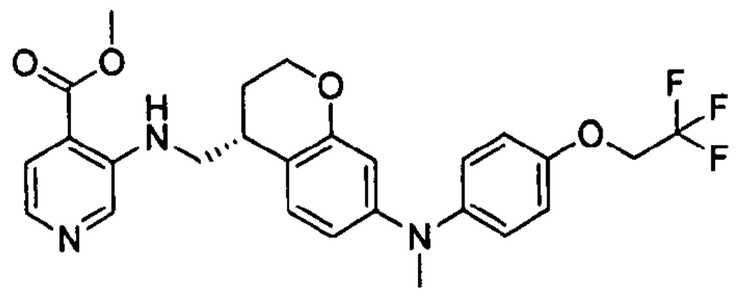
製劑214a： N-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺



標題化合物係以98%總產率自4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺根據針對製劑127a概述之一般程序製備。$C_9H_{10}F_3NO$之[M+H]計算值206；實驗值，206。

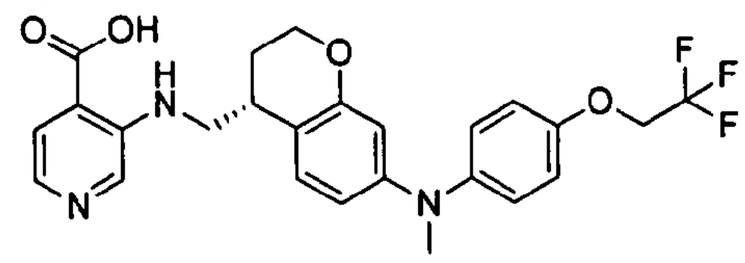
製劑214b： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}-3,4-

二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



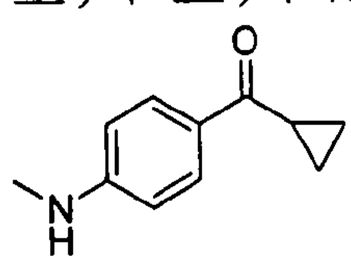
標題化合物係以35%產率自製劑126b及製劑214a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{26}H_{26}F_3N_3O_4$之[M+H]計算值502；實驗值，502。

實例214： 3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



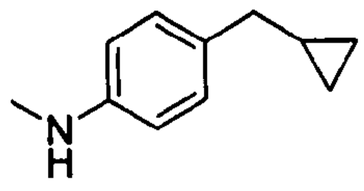
標題化合物係以62%產率自製劑214b根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.78-2.03 (2H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.73 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.01-7.12 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s)。$C_{25}H_{24}F_3N_3O_4$之[M+H]計算值488；實驗值，488。

製劑215a：環丙基(4-(甲基胺基)苯基)甲酮



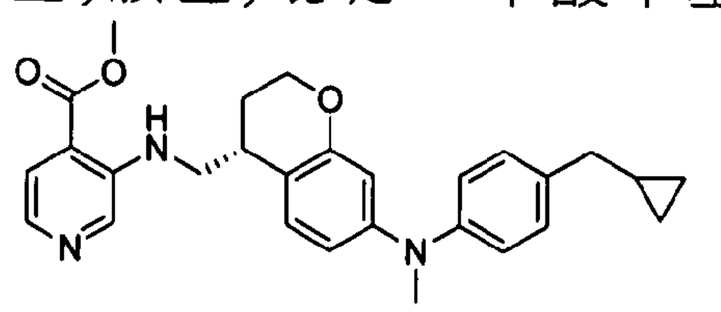
標題化合物係以57%產率自4-溴苯基環丙基酮根據製劑187a之程序製備。$C_{11}H_{13}NO$之[M+H]計算值176；實驗值，176。

製劑215b：4-(環丙基甲基)-N-甲基苯胺



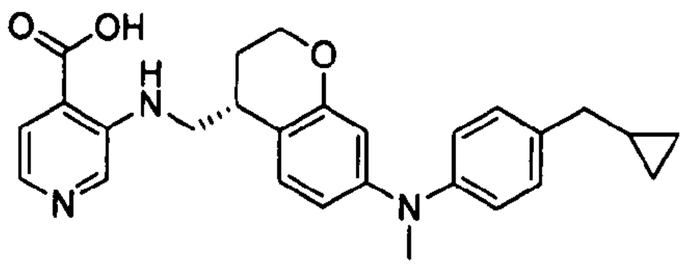
向乙二醇(5 ml)中添加製劑215a (0.5 g, 2.85 mmol)、肼單水合物(0.3 ml)及氫氧化鉀(0.4 g)，並將將混合物加熱回流1小時。隨後藉由開口加熱2小時蒸掉肼單水合物及水。將反應混合物冷卻並分配在水(20 ml)及乙酸乙酯(30 ml)之間，並分離有機層。將水層用乙酸乙酯(30 ml)萃取並將合併之有機相用水(15 ml)及鹽水(15 ml)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(0-10% EtOAc/PE)純化殘餘物，以產生0.22 g (48%)無色油狀標題化合物。$C_{11}H_{15}N$之[M+H]計算值162；實驗值，162。

製劑215c： 3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以40%產率自製劑126b及製劑215b根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{31}N_3O_3$之[M+H]計算值458；實驗值，458。

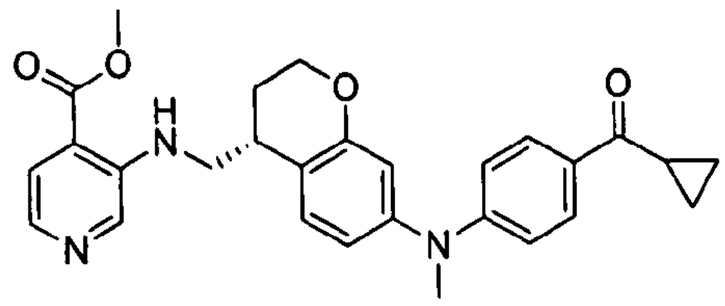
實例215： 3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以85%產率自製劑215c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.15-0.21 (2H, m), 0.43-0.50 (2H, m), 0.90-1.01 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.45 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.01-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41-3.50 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 6.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19

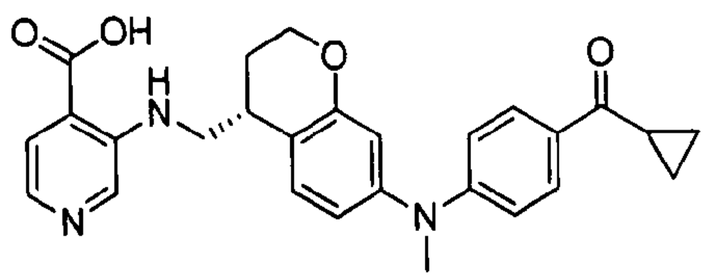
(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{27}H_{29}N_3O_3$之[M+H]計算值444；實驗值，444。

製劑216a： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙烷羰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



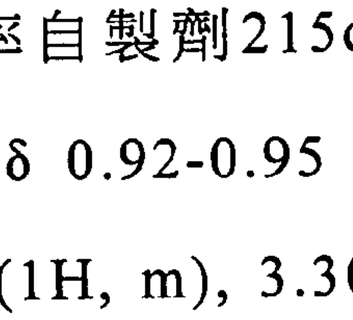
標題化合物係以58%產率自製劑126b及製劑215a根據針對製劑126c概述之一般程序製備。$C_{28}H_{29}N_3O_4$之[M+H]計算值472；實驗值，472。

實例216： 3-({[(4R)-7-[(4-環丙烷羰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以92%產率自製劑215c根據實例1之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92-0.95 (4H, m), 1.88-2.07 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.49-3.57 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1H, s)。$C_{27}H_{27}N_3O_4$之[M+H]計算值458；實驗值，458。

製劑217a： (6-溴-1H-茚-3-基)甲胺，鹽酸鹽

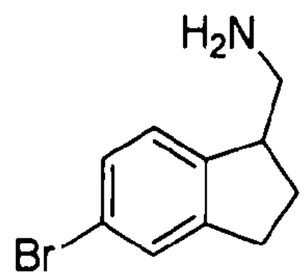


於rt下向5-溴-1-二氫茚酮(10.0 g, 47.4 mmol)及ZnI_2 (100 mg)於甲

苯(100 mL)中之溶液中添加TMSCN (15.0 mL, 94.8 mmol)。將溶液在60℃下加熱過夜。將反應物冷卻至rt，並添加THF (50 mL)。於rt下逐滴添加LAH (40.0 mL, 2.4 M, 94.8 mmol)，並將反應物於40℃下加熱3小時。於rt下添加EtOAc (50 mL)，並將反應混合物攪拌30 min。添加水(10 mL)，並將反應物攪拌30 min且隨後乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮成褐色油狀物。

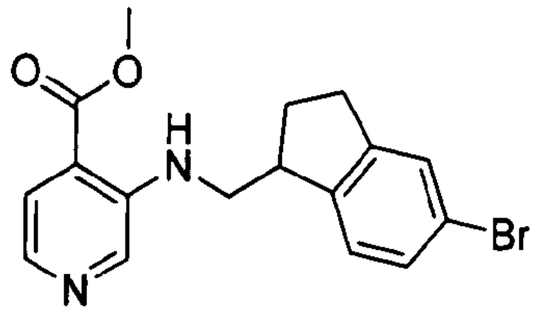
向此褐色油狀物於甲苯(50 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(30 mL, 1.0 M)，並將反應物於回流下攪拌10 min。將反應物冷卻至rt，並藉由過濾收集固體，以產生8.6 g (70%)黃色固體狀粗製標題化合物。$C_{10}H_{10}BrN$之[M+H]計算值224, 226；實驗值，224, 226。

製劑217b：(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲胺



於rt下向製劑217a (3.0 g, 11.5 mmol)於MeOH (50 mL)及AcOH (5 mL)中之溶液中添加拉尼Ni (300 mg)。將混合物於50℃下在50 psi H_2下攪拌過夜。過濾後，在真空下去除溶劑。將殘餘物用EtOAc稀釋並用K_2CO_3鹼化至pH 8。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生2.2 g (85%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{12}BrN$之[M+H]計算值226, 228；實驗值，226, 228。

製劑217c： 3-{[(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯

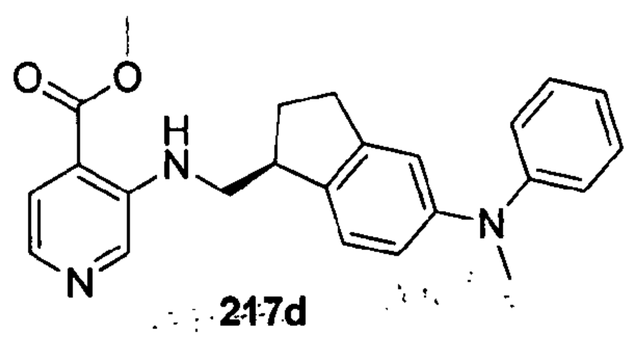


於rt下在N_2下向製劑217b (500 mg, 2.2 mmol)、3-溴異菸酸甲基酯(717 mg, 3.3 mmol)、Xantphos (192 mg, 0.3 mmol)及Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.1

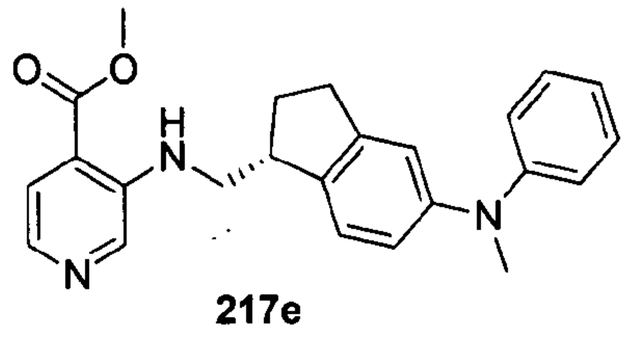
mmol)於甲苯(30 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (102 mg, 0.1 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。在過濾後，在真空中去除溶劑，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生380 mg (48%)黃色油狀標題化合物。$C_{17}H_{17}BrN_2O_2$之[M+H]計算值360, 362；實驗值，360, 362。

製劑217d： 3-({[(1S)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑217e： 3-({[(1R)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



217d

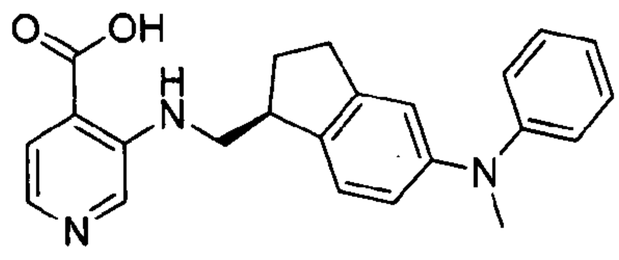


217e

於rt下在N_2下向製劑217c (380 mg, 1.05 mmol)、*N*-甲基苯胺(135 mg, 1.26 mmol)、Xantphos (91 mg, 0.16 mmol)及Cs_2CO_3 (479 mg, 1.47 mmol)於甲苯(30 mL)中之懸浮液中添加Pd_2dba_3 (48 mg, 0.053 mmol)。將反應物在回流下攪拌過夜。過濾後，在真空中去除溶劑，並藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，以產生150 mg (37%)黃色油狀產物外消旋物。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

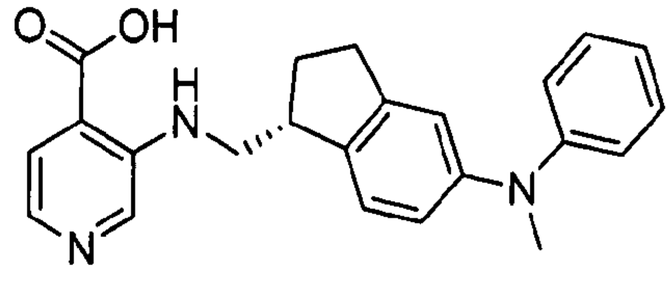
藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 80:20，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：環境溫度)分離，從而產生60 mg (40%)製劑217d (10.726 min)及50 mg (33%)製劑217e (13.051 min)，其各自呈黃色油形式。

實例217： 3-({[(1S)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



於rt下向製劑217d (40 mg, 0.10 mmol)於THF (5 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (4 mg, 0.20 mmol)，且將反應物攪拌2小時。在真空中去除THF，將殘餘物用1.0 N HCl水溶液酸化至pH=5。藉由過濾收集沈澱，以產生30 mg (77%)黃色固體狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.86 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.27-3.42 (2H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 6.81-6.92 (5H, m), 7.17-7.27 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_2$之[M+H]計算值374；實驗值，374。

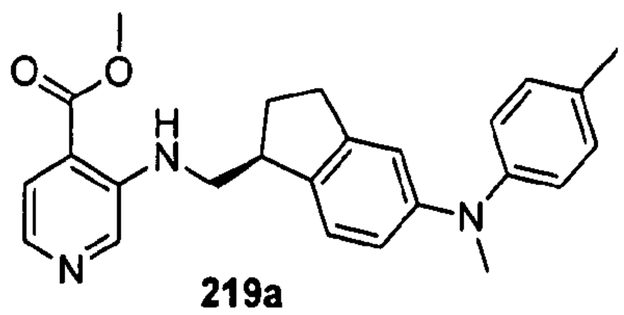
實例218： 3-({[(1R)-5-[甲基(苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



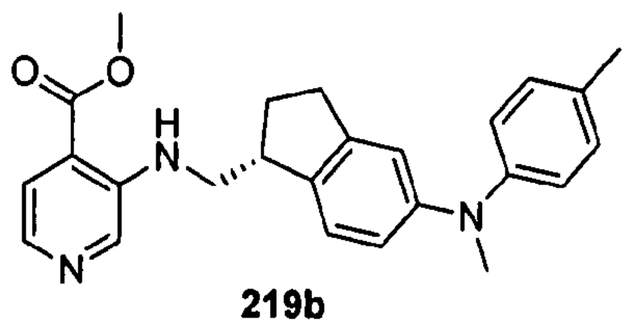
標題化合物係以90%產率自製劑217e根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.86 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.27-3.42 (2H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 6.81-6.92 (5H, m), 7.17-7.27 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_2$之[M+H]計算值374；實驗值，374。

製劑219a： 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑219b： 3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



219a

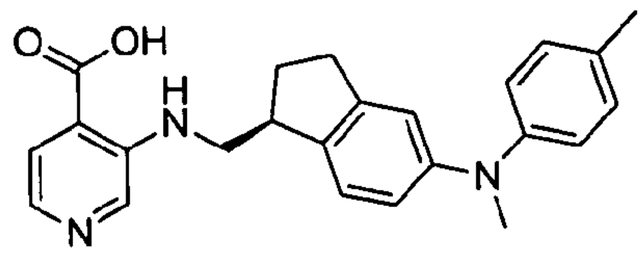


219b

標題化合物之外消旋物係以42%產率自製劑217c及*N*-甲基-*對*-甲苯胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值，402。

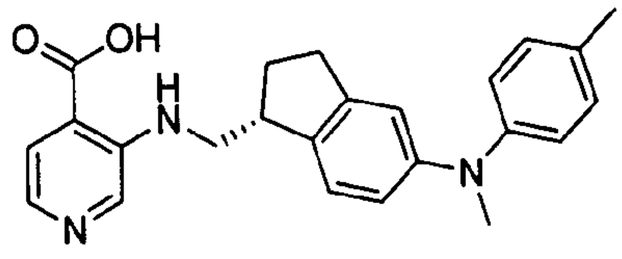
藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 60：40，F：1.0 mL/min，W：230 nm，T：環境溫度)分離，從而產生製劑219a (6.536 min, 43%產率)及製劑219b (7.378 min, 40%產率)，其各自呈黃色油形式。

實例219： 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以89%產率自製劑219b根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.77-1.83 (1H, m), 2.16-2.28 (4H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.29-3.39 (2H, m), 3.57-3.59 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 6.80-6.87 (3H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

實例220： 3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

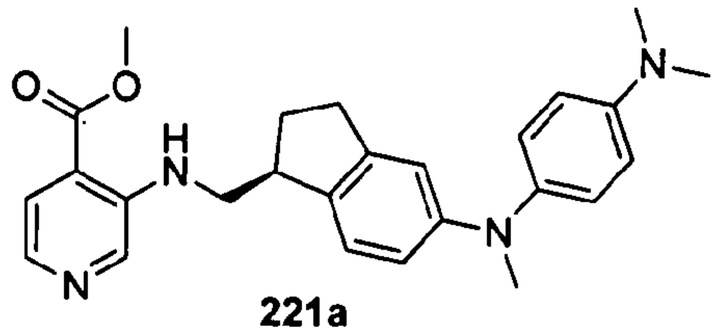


標題化合物係以75%產率自製劑219a根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.77-1.83 (1H, m), 2.16-2.28 (4H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.29-3.39 (2H, m), 3.57-3.59 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 6.80-6.87 (3H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20

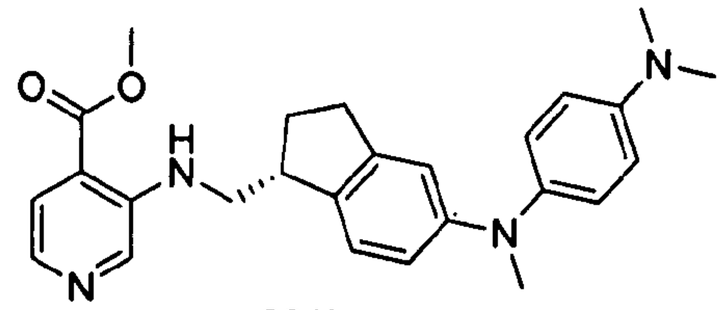
(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，388。

製劑221a： 3-({[(1S)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑221b： 3-({[(1R)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



221a

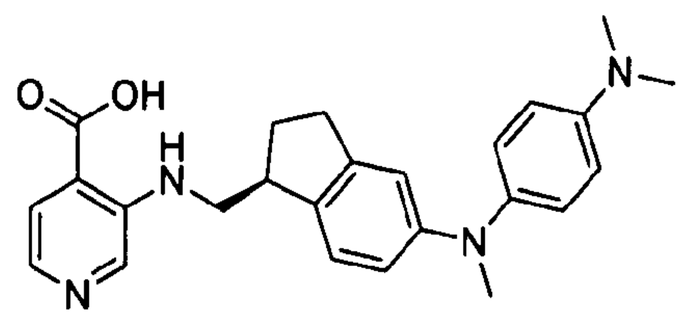


221b

標題化合物之外消旋物係以34%產率自製劑217c及1-*N*,1-*N*,4-*N*-三甲基苯-1,4-二胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{26}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值431；實驗值，431。

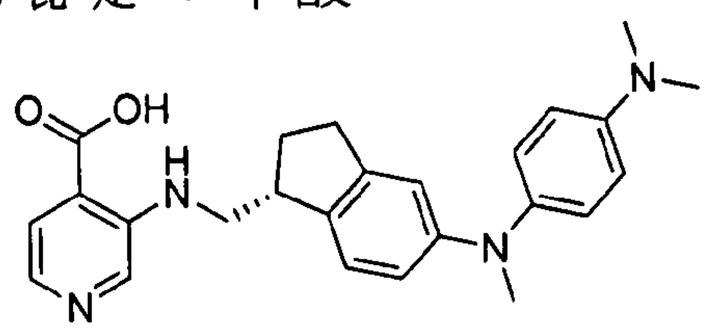
藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: ID 5 um 4.6*250mm，移動相：Hex:IPA = 50:50，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生製劑221a (10.573 min, 40%產率)及製劑221b (13.379 min, 42%產率)，其各自呈黃色油形式。

實例221：3-({[(1S)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以77%產率自製劑221a根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-1.80 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.65-3.31 (13H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 6.46-7.14 (7H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{25}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值417；實驗值，417。

實例222：3-({[(1R)-5-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

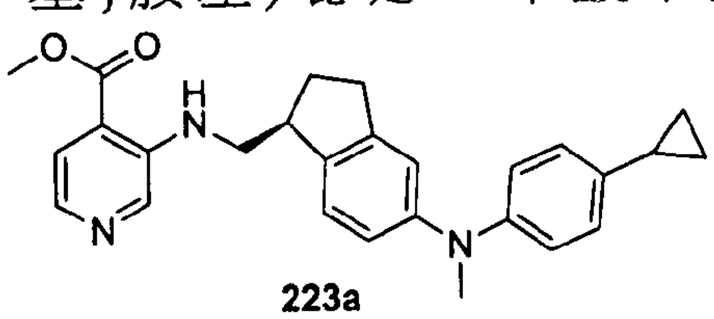


標題化合物係以78%產率自製劑221b根據實例217之程序製備。

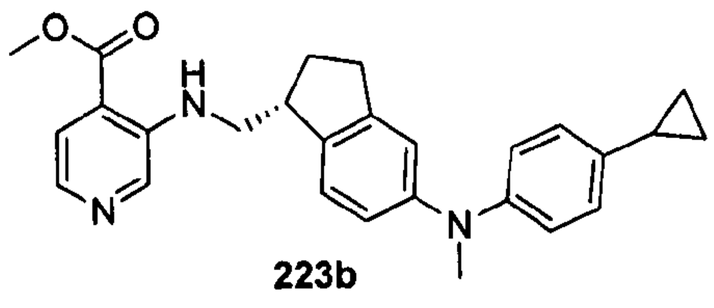
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-1.80 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.65-3.31 (13H, m), 3.49-3.51 (1H, m), 6.46-7.14 (7H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.29 (1H, s)。$C_{25}H_{26}N_4O_2$之[M+H]計算值417；實驗值，417。

製劑223a： 3-({[(1S)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑223b： 3-({[(1R)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



223a

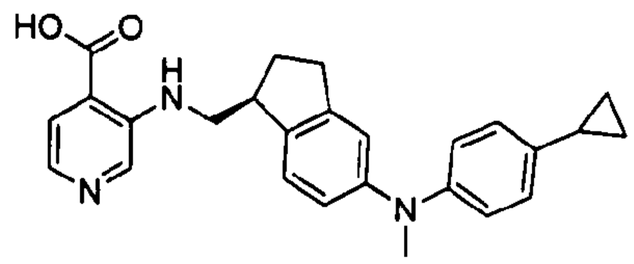


223b

標題化合物之外消旋物係以41%產率自製劑217c及4-環丙基-*N*-甲基苯胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{27}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值428；實驗值，428。

藉由手性HPLC (管柱：Chiralcel: ID 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:IPA = 70:30，F：1.0 mL / min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生製劑223a (9.737 min, 32%產率)及製劑223b (11.171 min, 29%產率)，其各自呈黃色油形式。

實例223： 3-({[(1S)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

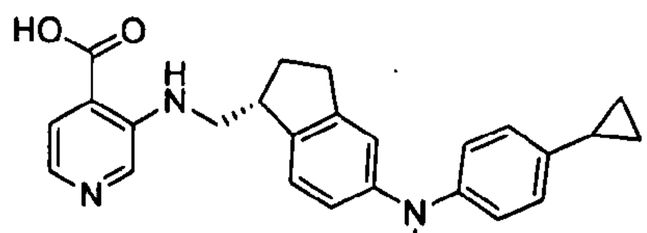


標題化合物係以78%產率自製劑223a根據實例217之程序製備。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.52-0.61 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.23 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.34 (1H, s)。

$C_{26}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值414；實驗值，414。

實例224：3-({[(1R)-5-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸

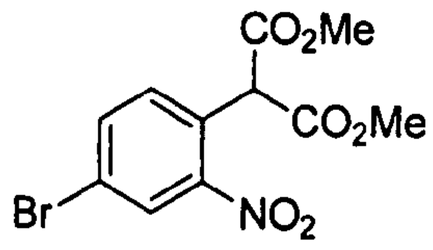


標題化合物係以91%產率自製劑223b根據實例217之程序製備。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.52-0.61 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.23 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.34 (1H, s)。

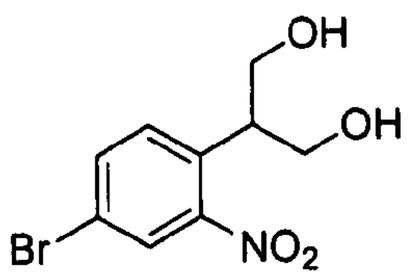
$C_{26}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值414；實驗值，414。

製劑225a： 2-(4-溴-2-硝基苯基)丙二酸1,3-二甲基酯



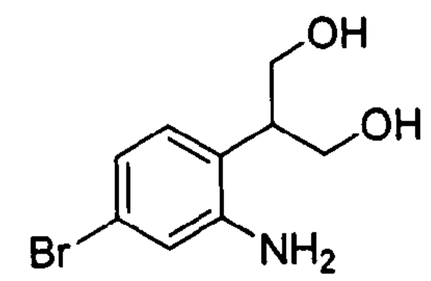
於0℃下向丙二酸二甲基酯(7.8 mL, 68.2 mmol)於DME (100 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (12.6 g, 91.0 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，且隨後添加4-溴-1-氟-2-硝基苯(10.0 g, 45.5 mmol)。將反應混合物在40℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，用水(200 mL)稀釋並用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。將殘餘物與PE:EtOAc = 8:1 (30 mL)一起研磨成13.0 g (86%)黃色固體狀標題化合物。$C_{11}H_{10}BrNO_6$之[M+H]計算值332, 334；實驗值，332, 334。

製劑225b：2-(4-溴-2-硝基苯基)丙烷-1,3-二醇



於rt下向製劑225a (500 mg, 1.5 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加BH_3-Me_2S (2.3 mL，1.0 M，於THF中，2.3 mmol)。將反應物在70℃下攪拌過夜。將反應物冷卻，用水(20 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 5，並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:2)純化殘餘物，以產生200 mg (48%)黃色固體狀標題化合物。$C_9H_{10}BrNO_4$之[M+H]計算值276, 278；實驗值，276, 278。

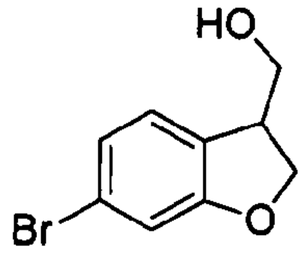
製劑225c：2-(2-胺基-4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇



於rt下向製劑225b (100 mg, 0.36 mmol)及NH_4Cl (10 mg, 0.18 mmol)於二噁烷(20 mL)中之懸浮液中添加Fe (203 mg, 3.60 mmol)。將反應物於80℃下攪拌2小時。經由矽藻土過濾反應物。將濾液用EtOAc (50 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)

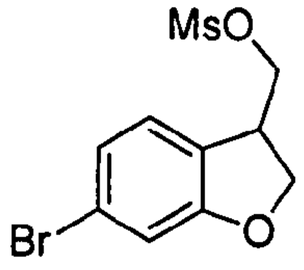
並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，以產生80 mg (90%)黃色固體狀標題化合物。$C_9H_{12}BrNO_2$之[M+H]計算值246, 248；實驗值，246, 248。

製劑225d：(6-溴-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)甲醇



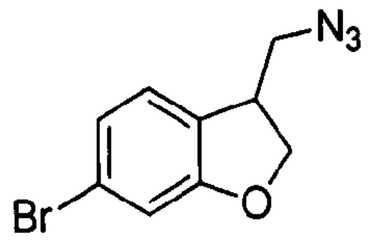
於0℃下向製劑225c (200 mg, 0.81 mmol)於水(4 mL)及濃H_2SO_4 (1 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (61 mg, 0.89 mmol)於水(2 mL)中之溶液。將反應物於rt下攪拌1.5小時，並於50℃下攪拌10 min。將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋，用飽和Na_2CO_3鹼化至pH 5，並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:2)純化殘餘物，以產生81 mg (44%)黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.56-3.61 (1H, m), 3.78 (2H, dd, *J* = 0.9, 5.7 Hz), 4.47-4.52 (1H, m), 4.66 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。

製劑225e：甲烷磺酸(6-溴-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)甲基酯



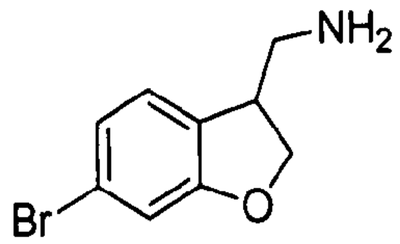
於0℃下向製劑225d (520 mg, 2.3 mmol)於吡啶(0.5 mL)及DCM (20 mL)中之溶液中添加MsCl (0.2 mL, 2.7 mmol)。將反應物於rt下攪拌過夜。將反應物用水(30 mL)稀釋並用DCM (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用0.1N HCl (10 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生650 mg (93%)黃色固體狀粗製標題化合物。

製劑225f：3-(疊氮基甲基)-6-溴-2,3-二氫-1-苯并呋喃



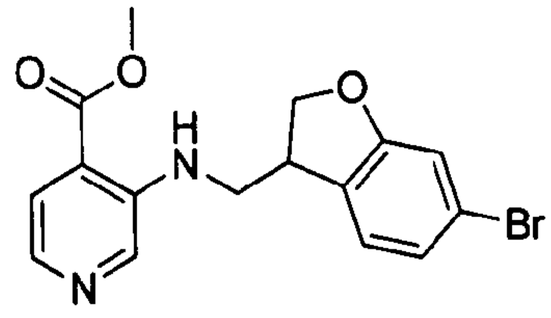
於rt下向製劑225e (200 mg, 0.65 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaN_3 (47 mg, 0.72 mmol)。將反應物在55℃下攪拌過夜。將溶液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA = 10:1)純化殘餘物，以產生107 mg (65%)黃色油狀標題化合物。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.44-3.63 (3H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 4.65 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)。

製劑225g：(6-溴-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)甲胺



於rt下向製劑225f (70 mg, 0.28 mmol)於THF (10 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (110 mg, 0.42 mmol)，並將反應物攪拌過夜。將反應物用水(30 mL)稀釋，用1N HCl酸化至pH=3，並用EtOAc (30 mL × 2)洗滌。將水層用飽和Na_2CO_3鹼化至pH=9並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生50 mg (78%)黃色油狀標題化合物。$C_9H_{10}BrNO$之[M+H]計算值228, 230；實驗值，228, 230。

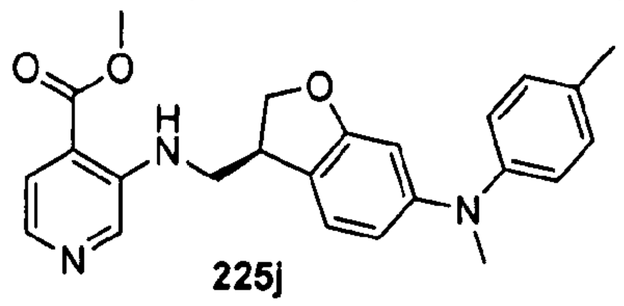
製劑225h： 3-{[(6-溴-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



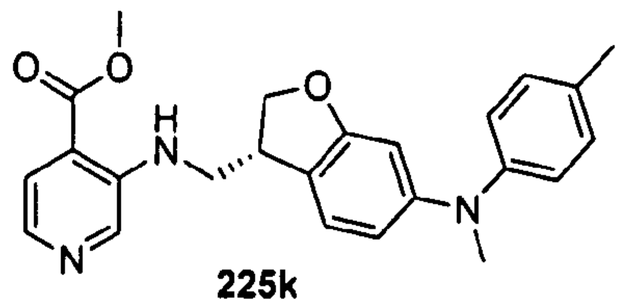
標題化合物係以63%產率自製劑225g根據製劑217c之程序製備。$C_{16}H_{15}BrN_2O_3$之[M+H]計算值363；實驗值，363。

製劑225j： 3-({[(3S)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑225k： 3-({[(3R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



225j

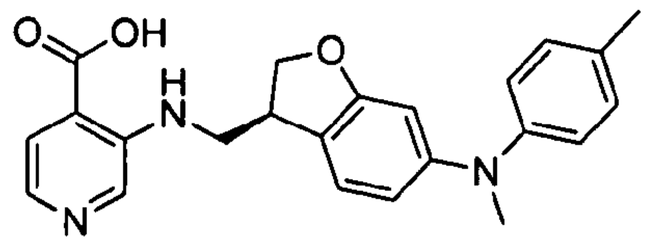


225k

標題化合物之外消旋物係以60%產率自製劑225h及*N*-甲基-*對*-甲苯胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

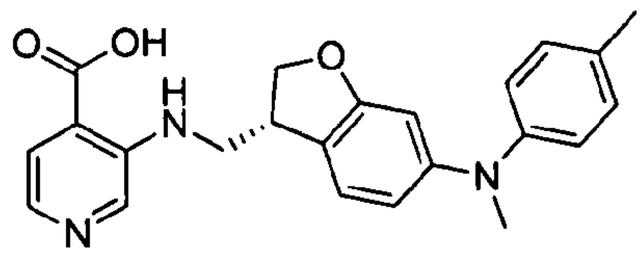
藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL / min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生製劑225j (7.814 min, 33%產率)及製劑225k (10.720 min, 38%產率)，其各自呈黃色油形式。

實例225： 3-({[(3S)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以97%產率自製劑225j根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.24 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.47 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.27-6.34 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

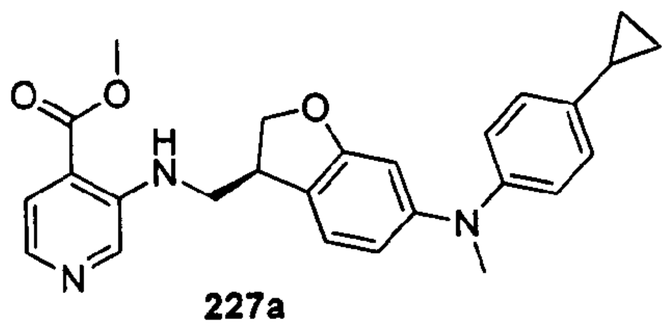
實例226： 3-({[(3R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



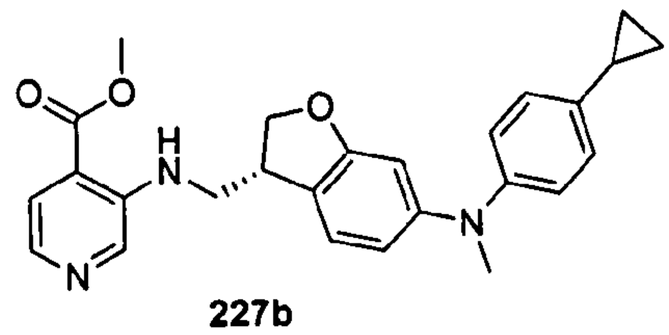
標題化合物係以98%產率自製劑225k根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.24 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.47 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.27-6.34 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

製劑227a： 3-({[(3S)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑227b： 3-({[(3R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



227a

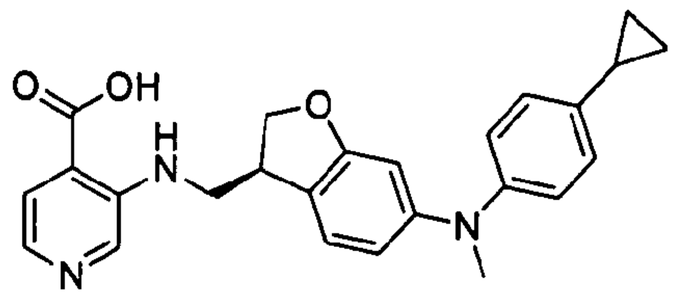


227b

標題化合物之外消旋物係以70%產率自製劑225h及4-環丙基-*N*-甲基苯胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。$C_{26}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值430；實驗值，430。

藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: IC 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL / min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生製劑227a (8.246 min, 17%產率)及製劑227b (11.339 min, 19%產率)，其各自呈黃色油形式。

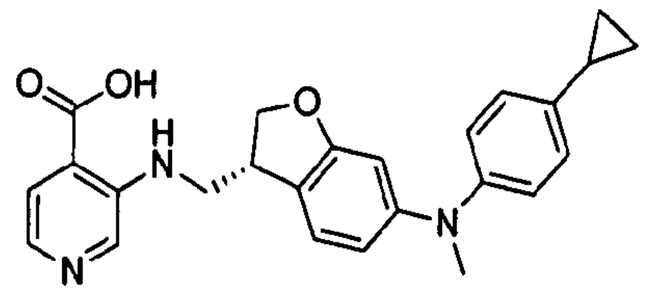
實例227： 3-({[(3S)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以98%產率自製劑227a根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.57-0.62 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.26-6.33 (2H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s)。

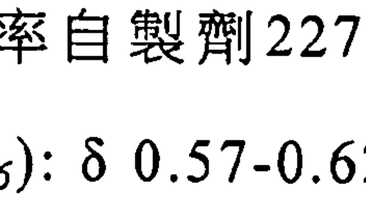
$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

實例228： 3-({[(3R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以94%產率自製劑227b根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.57-0.62 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.67-3.71 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.26-6.33 (2H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s)。$C_{25}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

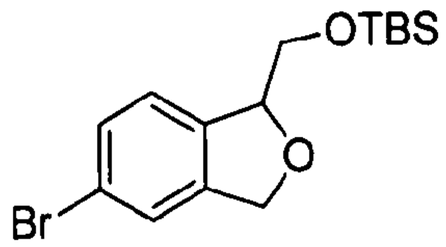
製劑229a：4-溴-2-(氯甲基)-1-碘苯



於0℃下向(5-溴-2-碘苯基)甲醇(1.4 g, 4.5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (3.2 g, 26.9 mmol)，並將反應物於rt下攪拌過

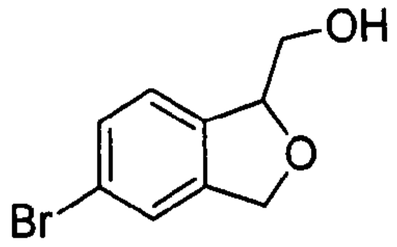
夜。濃縮溶液，並藉由矽膠層析(PE)純化殘餘物，以產生1.2 g (81%)褐色固體狀標題化合物。

製劑229b：[(5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基)甲氧基](第三丁基)二甲基矽烷



於-10℃下向製劑229a (1.0 g, 3.0 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加*i*-PrMgBr (1.6 mL，2.0 M，於THF中，3.2 mmol)，並將混合物攪拌2 min。於-10℃下添加(第三丁基-二甲基矽氧基)乙醛(578 g, 3.3 mmol)。將反應混合物於rt下攪拌1小時，且隨後於回流下加熱過夜。將反應物冷卻，用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE)純化殘餘物，以產生680 mg (66%)黃色油狀標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 3.72-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 5.02-5.18 (3H, m), 7.15 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.35-7.39 (2H, m). $C_{15}H_{23}BrO_2Si$之[M+H]計算值343, 345；實驗值，343, 345。

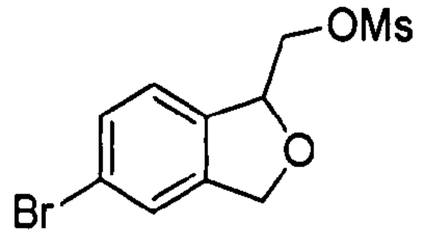
製劑229c：(5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基)甲醇



於rt下向製劑229b (5.0 g, 14.6 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加TBAF (27.4 mL，1.0 M，於THF中，24.7 mmol)，並將反應物攪拌30 min。將反應物用水(100 mL)稀釋，並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生3.0 g (90%)白色固體狀標題化合物。$C_9H_9BrO_2$之[M+H]計算值229,

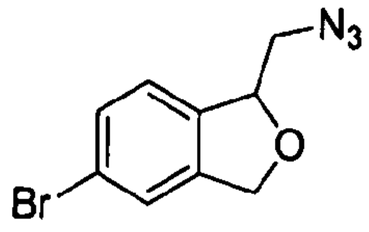
231；實驗值，229, 231。

製劑229d：甲烷磺酸(5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基)甲基酯



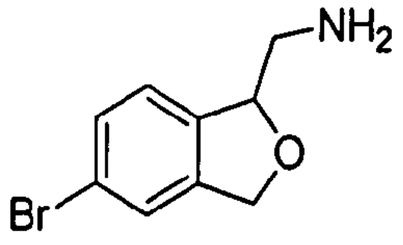
於0℃下向製劑229c (5.0 g, 13.2 mmol)於吡啶(3 mL)及DCM (100 mL)中之溶液中添加MsCl (1.2 mL, 15.8 mmol)，並將反應物於rt下攪拌過夜。將溶液用水(100 mL)稀釋並用DCM (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層用0.1 N HCl (20 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生4.0 g (100%)無色油狀標題化合物。

製劑229e：1-(疊氮基甲基)-5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃



於rt下向製劑229d (4.0 g, 13.1 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaN_3 (898 mg, 13.8 mmol)，並將反應物於60℃下攪拌過夜。將反應物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (80 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA = 10:1)純化殘餘物，以產生1.9 g (57%)黃色油狀標題化合物。

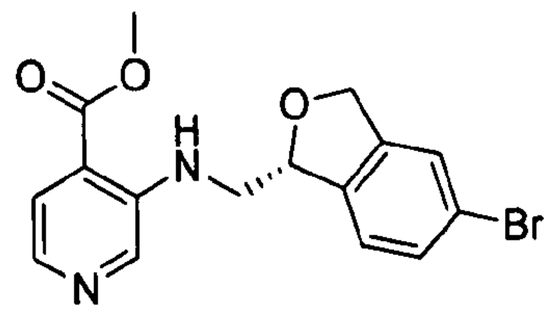
製劑229f：(5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基)甲胺



於rt下向製劑229e (1.9 g, 7.5 mmol)於THF (50 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加PPh_3 (3.0 g, 11.3 mmol)，並將反應物於60℃下攪拌過夜。將反應物用水(50 mL)稀釋，用1N HCl酸化至pH=3，並用EtOAc (50 mL × 2)洗滌。將水層用飽和Na_2CO_3鹼化至pH=9並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，以產生1.0 g (59%)黃色油狀標題化合物。$C_9H_{10}BrNO$之[M+H]計算值228, 230；實

驗值，228, 230。

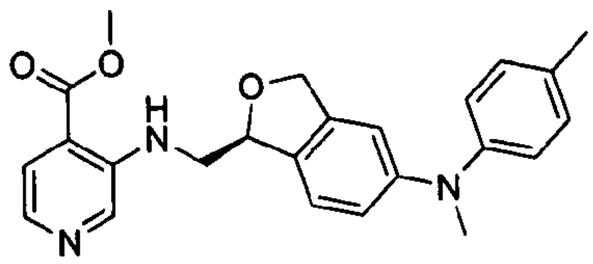
製劑229g： 3-{[(5-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸甲基酯



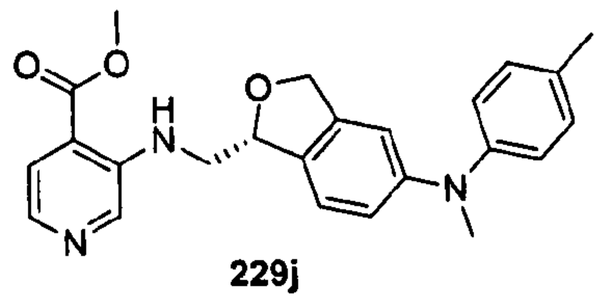
標題化合物係以53%產率自製劑229f根據製劑217c之程序製備。$C_{16}H_{15}BrN_2O_3$之[M+H]計算值363,365；實驗值，363, 365。

製劑229h： 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯；及

製劑229j： 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



229h

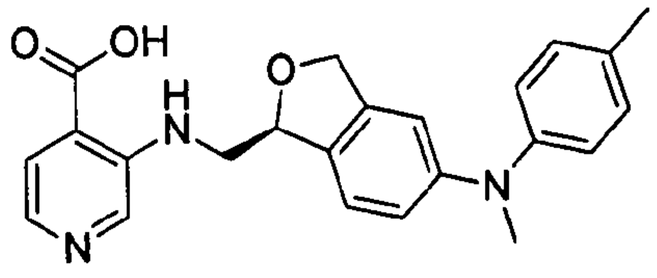


229j

標題化合物之外消旋物係以75%產率自製劑229g及*N*-甲基-*對*-甲苯胺根據製劑217d及217e之程序製備。$C_{24}H_{25}N_3O_3$之[M+H]計算值404；實驗值，404。

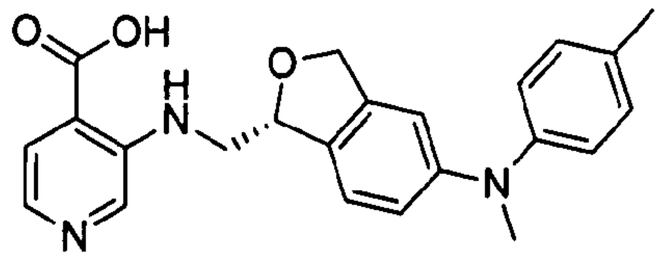
藉由手性prep-HPLC (管柱：Chiralcel: IE 5 um 4.6*250 mm，移動相：Hex:EtOH = 50:50，F：1.0 mL / min，W：230 nm，T：30℃)分離，從而產生製劑229h (9.673 min, 16%產率)及製劑229j (11.741 min, 18%產率)，其各自呈黃色油形式。

實例229： 3-({[(1S)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



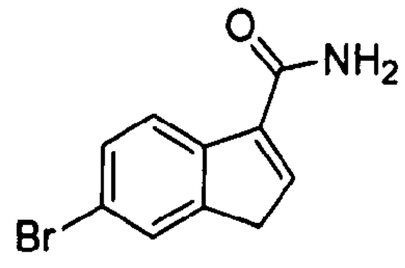
標題化合物係以90%產率自製劑229h根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.26 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.74-3.78 (1H, m), 4.90-4.99 (2H, m), 5.33-5.35 (1H, m), 6.78-6.80 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

實例230：3-({[(1R)-5-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以93%產率自製劑229j根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.26 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.74-3.78 (1H, m), 4.90-4.99 (2H, m), 5.33-5.35 (1H, m), 6.78-6.80 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.38 (1H, s)。$C_{23}H_{23}N_3O_3$之[M+H]計算值390；實驗值，390。

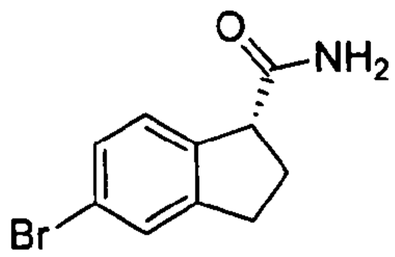
製劑231a：6-溴-1H-茚-3-甲醯胺



向5-溴-1-二氫茚酮(50 g, 0.23 mol)於甲苯(2000 mL)中之溶液中添加ZnI_2 (1.5 g)，並於40℃下攪拌混合物直至溶解為止。添加TMSCN (76 mL, 0.57 mol)，並將反應物於回流下攪拌6小時。濃縮溶液，並將殘餘物溶解於300 mL HOAc中。在將溫度保持在25℃下的同時，添加濃H_2SO_4 (100 mL)，之後添加水(30 mL)，且隨後將反應混合物於130℃下加熱2小時。將溶液冷卻至rt，用水稀釋，並藉由過濾收

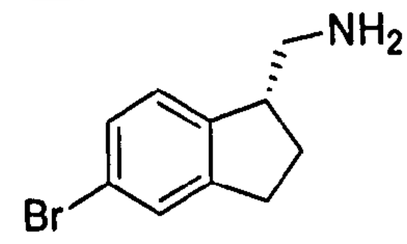
集固體。將濾餅在THF中研磨並藉由過濾收集，以產生25 g (44%)黃色固體狀標題化合物。$C_{10}H_8BrNO$之[M+H]計算值238, 240；實驗值，238, 240。

製劑231b：(1R)-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-甲醯胺



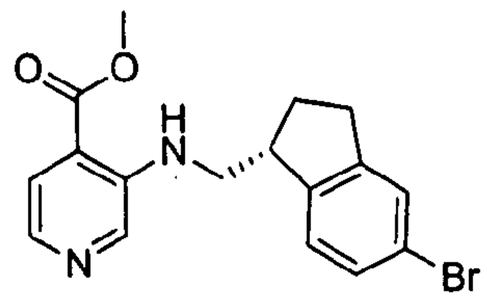
向製劑231a (5.0 g, 21 mmol)於MeOH/THF (200 mL, 1:1)中之溶液中添加$Ru(OAc)_2$[s-binap] (250 mg)。將混合物於60℃下在5.0 M Pa氫下攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，以產生5.3 g (100%)褐色固體狀粗製標題化合物(ee > 95%)。$C_{10}H_{10}BrNO$之[M+H]計算值240, 242；實驗值，240, 242。分析管柱：Chiralcel: AS-H，移動相：Hex: EtOH=60: 40。

製劑231c：[(1R)-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲胺



向製劑231b (5.3 g, 22 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加BH_3-THF (110 mL, 110 mmol, 1.0 M)。將所得混合物於rt下攪拌過夜。將混合物傾倒至水中並用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以產生4.27 g (85%)褐色油狀標題化合物。$C_{10}H_{12}BrN$之[M+H]計算值226, 228；實驗值，226, 228。

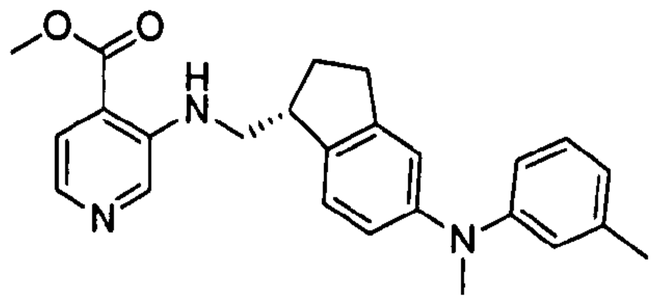
製劑231d： 3-({[(1R)-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑231c (4.27 g, 18.9 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加

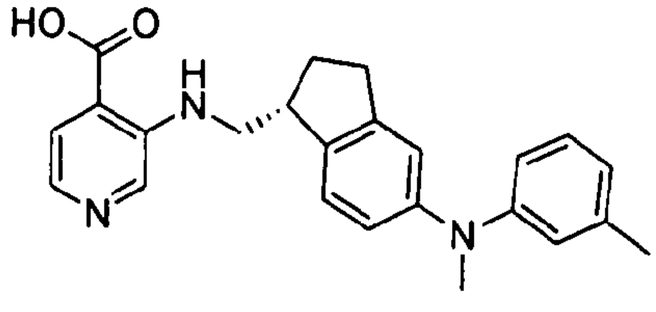
3-溴異菸酸甲基酯(4.9 g, 23 mmol)、Cs_2CO_3 (8.6 g, 26 mmol)、Xantphos (655 mg, 1.13 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (348 mg, 0.378 mmol)。將混合物在120℃下在氮下攪拌過夜。在過濾並濃縮後，藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)純化殘餘物，以產生1.8 g (26%)褐色油狀標題化合物。$C_{17}H_{17}BrN_2O_2$之[M+H]計算值361, 363；實驗值，361, 363。

製劑231e： 3-({[(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



向製劑231d (200 mg, 0.554 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加化合物*N*-甲基-*間*-甲苯胺(80 mg, 0.66 mmol)、Cs_2CO_3 (253 mg, 0.776 mmol)、Xantphos (48 mg, 0.083 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0.028 mmol)。將混合物在120℃下在氮下攪拌過夜。在過濾並濃縮後，藉由prep-HPLC純化殘餘物，以產生62 mg (28%)黃色油狀標題化合物。$C_{25}H_{27}N_3O_3$之[M+H]計算值402；實驗值，402。

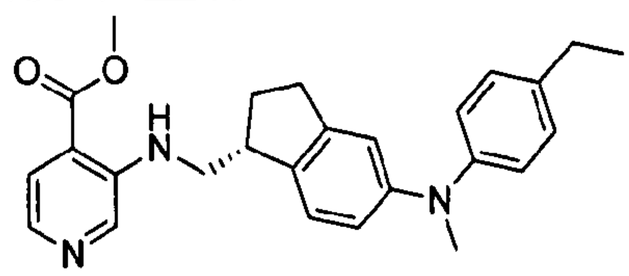
實例231： 3-({[(1R)-5-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以75%產率自製劑231d根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79-1.85 (1H, m), 2.21-2.27 (4H, m), 2.72-2.96 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.37-3.41 (2H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 6.65-6.72 (3H, m), 6.80 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.89 (1H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.24 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.33 (1H, s)。$C_{24}H_{25}N_3O_2$之[M+H]計算值388；實驗值，

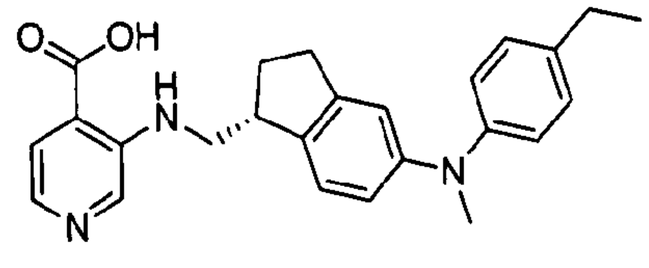
388。

製劑232a： 3-({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



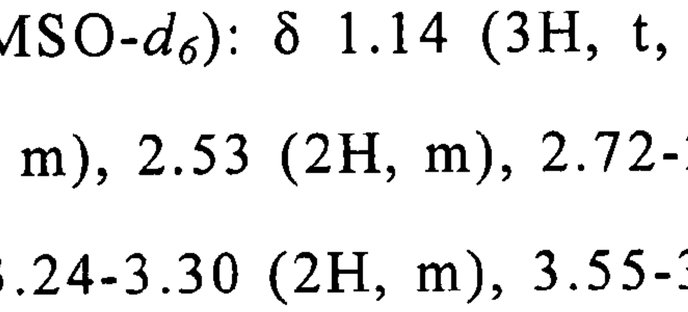
標題化合物係以26%產率自製劑231d及4-乙基-*N*-甲基苯胺根據製劑231e之程序製備。$C_{26}H_{29}N_3O_2$之[M+H]計算值416；實驗值，416。

實例232：3-({[(1R)-5-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以77%產率自製劑232a根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.77-1.84 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.24-3.30 (2H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (1H, s)。$C_{25}H_{27}N_3O_2$之[M+H]計算值402；實驗值，402。

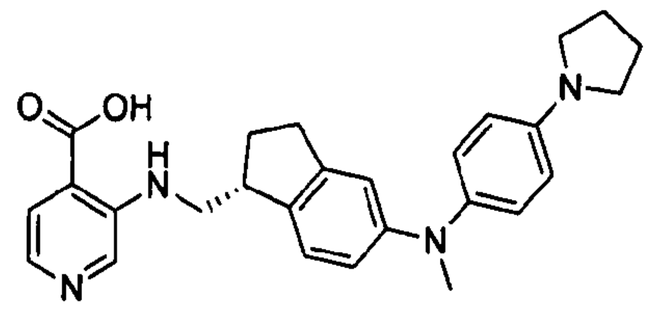
製劑233a： 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸甲基酯



標題化合物係以28%產率自製劑231d及*N*-甲基-4-(吡咯啶-1-基)苯胺根據製劑231e之程序製備。$C_{28}H_{32}N_4O_2$之[M+H]計算值457；實驗

值，457。

實例233： 3-({[(1R)-5-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸



標題化合物係以47%產率自製劑233a根據實例217之程序製備。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.77 (1H, m), 1.79 (4H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.47-3.49 (1H, m), 6.48 (4H, m), 6.95-6.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.09-7.12 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.24(1H, s)。$C_{27}H_{30}N_4O_2$之[M+H]計算值442；實驗值，443。

II.生物學評估

實例1a：JMJD2C活性之活體外酶抑制分析

此分析測定測試化合物抑制JMJD2C去甲基化酶活性之能力。桿狀病毒表現之JMJD2C (GenBank登錄號BC143571，AA 2-372)係自BPS Bioscience (目錄號50105)購得。

JMJD2C分析

在以下反應條件下在384孔板格式中測定測試化合物抑制JMJD2C之活性之能力：0.3 nM JMJD2C、300 nM H3K9me3-生物素標記之肽(Anaspec目錄號64360)、50 mM HEPES之分析緩衝液(pH7.3)中之2 μM α-酮戊二酸、0.005% Brij35、0.5 mM TCEP、0.2 mg/ml BSA、50 μM L-抗壞血酸鈉及2 μM硫酸銨鐵(II)。在5 mM EDTA存在下在LANCE檢測緩衝液(PerkinElmer)中分別以50 nM及1 nM之最終濃度添加檢測試劑Phycolink鏈黴抗生物素蛋白-別藻藍蛋白(Prozyme)及銪-抗

二-甲基化組織蛋白H3離胺酸9 (H3K9me2)抗體(PerkinElmer)後藉由TR-FRET定性地測定反應產物。

藉由以下起始分析反應：向板之每一孔中添加2 μl 900 nM H3K9me3-生物素標記之肽及6 μM α-酮戊二酸之混合物與3% DMSO中之2 μl 11點連續稀釋之抑制劑，之後添加2 μl 0.9 nM JMJD2C以起始反應。將反應混合物於室溫下培育30分鐘，並藉由添加含有100 nM Phycolink鏈黴抗生物素蛋白-別藻藍蛋白及2 nM銪-抗H3K9me2抗體之LANCE檢測緩衝液中的6 μl 5 mM EDTA終止。於室溫下培育1小時後藉由EnVisionMultilabel讀數器以TR-FRET模式(於320 nm下激發、於615 nm及665 nm下發射)對板進行讀數。對每一孔計算比率(665/615)且對其進行擬合以測定抑制常數(IC_{50})。

實例1b：JMJD3活性之活體外酶抑制分析

此分析測定測試化合物抑制JMJD3去甲基化酶活性之能力。桿狀病毒表現之JMJD3 (GenBank登錄號NM-001080424，AA1043-末端)係自BPS Bioscience (目錄號50115)購得。

JMJD3分析

JMJD3活性之酶分析係基於時間解析-螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢測。在以下反應條件下在384孔板格式中測定測試化合物抑制JMJD3之活性之能力：5 nM JMJD3、250 nM H3K27me3-生物素標記之肽(Anaspec目錄號64367)、50 mM HEPES之分析緩衝液(pH7.3)中之0.4 μM至2 μM α-酮戊二酸、0.005% Brij35、0.5 mM TCEP、0.2 mg/ml BSA、50 μM L-抗壞血酸鈉及5 μM硫酸銨鐵(II)。在5 mM EDTA存在下在LANCE檢測緩衝液(PerkinElmer)中分別以50 nM及1 nM之最終濃度添加檢測試劑Phycolink鏈黴抗生物素蛋白-別藻藍蛋白(Prozyme)及銪-抗二-甲基化組織蛋白H3離胺酸27 (H3K27me2)抗體(PerkinElmer)後藉由TR-FRET定性地測定反應產物。

藉由以下起始分析反應：向板之每一孔中添加2 μl 750 nM H3K27me3-生物素標記之肽及1.2 μM至6 μM α-酮戊二酸之混合物與3% DMSO中之2 μl 11點連續稀釋之抑制劑，之後添加2 μl 15 nM JMJD3以起始反應。將反應混合物於室溫下培育30分鐘，並藉由添加含有100 nM Phycolink鏈黴抗生物素蛋白-別藻藍蛋白及2 nM銪-抗H3K27me2抗體之LANCE檢測緩衝液中的6 μl 5 mM EDTA終止。於室溫下培育1小時後藉由EnVisionMultilabel讀數器以TR-FRET模式(於320 nm下激發、於615 nm及665 nm下發射)對板進行讀數。對每一孔計算665/615之讀數之比率且對其進行擬合以測定抑制常數(IC_{50})。

對本文所揭示化合物抑制去甲基化酶活性之能力進行定量並測定各別IC_{50}值。表3提供本文所揭示之各種化合物之IC_{50}值。

表3

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
1	3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	C
2	3-({[(1S)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
3	3-({[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
4	3-({[6-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
5	3-({[6-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
6	3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
7	3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
8	3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
9	3-({[(1R)-6-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
10	3-({[(1R)-6-[乙基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
11	3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
12	3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	
13	3-({[(1R)-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
14	3-{[(7-溴-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	
15	3-({[7-(苯基胺基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
16	3-({[7-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
17	3-({[7-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
18	3-({[(4R)-7-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	B
19	3-({[(4R)-7-[(2-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
20	3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
21	3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
22	3-({[(4R)-7-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
23	3-({[(4R)-7-[(4-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
24	3-({[(4R)-7-[乙基(苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
25	3-{[(2-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	B
26	3-[({2-[甲基(苯基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-5-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	B	C
27	3-[({7-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	C	
28	3-({[7-(呋喃-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	A
29	3-({[(4S)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
30	3-({[(4R)-7-(3-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
31	3-({[(4S)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
32	3-({[(4R)-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
33	3-({[(4S)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	A

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
34	3-({[(4R)-7-(噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
35	3-({[(4R)-7-環己基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
36	3-({[(4S)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
37	3-({[(4R)-7-(2-甲基噻吩-3-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	C
38	3-({[7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
39	3-({[(4S)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
40	3-({[(4R)-7-(2-氯苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
41	3-({[(4S)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
42	3-({[(4R)-7-(3-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
43	3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
44	3-({[(4R)-7-(2-氯-3-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
45	3-({[(4R)-7-(2-氯-5-氟苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
46	3-({[(4R)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
47	3-({[(4S)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-	C	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
48	3-({[(4R)-7-苯氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
49	3-({[7-(噻吩-2-基硫基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
50	3-({[(4S)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
51	3-({[(4R)-7-[(2-甲基苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
52	3-({[(4S)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
53	3-({[(4R)-7-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
54	3-({[(4S)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	B
55	3-({[(4R)-7-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
56	3-[({6-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	B	
57	3-({[(1S)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
58	3-({[(1R)-6-(2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
59	3-{[(6-丙氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	
60	3-({[(1S)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
61	3-({[(1R)-6-(二氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
62	3-[({6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	C	
63	3-({[6-(噁烷-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
64	3-({[(1R)-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
65	3-({[(1R)-6-(2,4-二氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
66	3-({[(1R)-6-(2-氟-4-甲基苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
67	3-({[(1R)-6-(2-氯苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
68	3-({[(1S)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
69	3-({[(1R)-6-[(3-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
70	3-({[(1S)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
71	3-({[(1R)-6-[(2-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
72	3-({[(1S)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
73	3-({[(1R)-6-[(2-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
74	3-({[(1S)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-	C	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
75	3-({[(1R)-6-[(3-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
76	3-({[(1S)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
77	3-({[(1R)-6-[(4-氟苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
78	3-({[(1S)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
79	3-({[(1R)-6-[(4-甲基苯基)硫基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
80	3-({[6-(吡啶-2-基硫基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
81	3-({[(1S)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
82	3-({[(1R)-6-(苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
83	3-({[(1S)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
84	3-({[(1R)-6-(4-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
85	3-({[(1S)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
86	3-({[(1R)-6-(3-甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
87	3-({[6-(3-氟苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
88	3-({[6-(噁烷-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
89	3-({[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
90	3-({[(1S)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
91	3-({[(1R)-6-乙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
92	3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-萘并[1,2-b]呋喃-6-基甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
93	3-{[(6,7-二甲基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	
94	3-{[(6-甲氧基-7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	
95	3-{[(6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲基]胺基}吡啶-4-甲酸	B	
96	3-({[(1S)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
97	3-({[(1R)-7-氟-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
98	3-({[(1S)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
99	3-({[(1R)-6-甲氧基-5-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	B
100	3-({[(4S)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
101	3-({[(4R)-7-(2-甲基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
102	3-({[(4R)-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
103	3-({[(1R)-6-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
104	3-({[(4R)-7-[(2,4-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
105	3-({[(4R)-7-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
106	3-({[(1R)-6-(吡咯啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
107	3-({[(4R)-7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
108	3-({[(1R)-6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
109	3-({[(4R)-7-[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
110	3-({[(4R)-7-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
111	3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
112	3-({[(4R)-7-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
113	3-({[(1R)-6-[甲基(噁烷-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
114	3-({[(1R)-6-[(4-氟-3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
115	3-({[(1R)-6-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
116	3-({[(4R)-7-(2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
117	3-({[(4R)-7-[(3-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
118	3-({[(4R)-7-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
119	3-({[(4R)-7-[(4-氰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
120	3-({[(1R)-6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
121	3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲氧基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
122	3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
123	3-({[(1R)-6-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
124	3-({[(4R)-7-(2-氰基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
125	3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
126	3-({[(4R)-7-[(4-乙炔基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	甲酸		
127	3-({[(4R)-7-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
128	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
129	3-[({7-[苯基(2,2,2-三氟乙基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	C	
130	3-({[(1R)-6-[苄基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
131	3-({[(4R)-7-[(2,3-二氫-1H-茚-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
132	3-({[(1R)-6-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
133	3-({[(1R)-6-[環戊基(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
134	3-({[(4R)-7-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
135	3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
136	3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
137	3-({[(1R)-6-[(1-苯并呋喃-5-基)(甲基)胺基]-	C	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
138	3-({[(4R)-7-(2-羥基苯基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
139	3-({[(4R)-7-[甲基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
140	3-({[(1R)-6-[甲基(4-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
141	3-({[(4R)-7-[(1-苯并呋喃-6-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
142	3-[(3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	B	
143	3-({[(1R)-6-[甲基(3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
144	3-({[(1R)-6-[甲基(噻吩-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
145	3-({[(4R)-7-[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	C
146	3-[({6-[甲基(苯基)胺基]-3,4-二氫-1H-2-苯并吡喃-1-基}甲基)胺基]吡啶-4-甲酸	B	
147	3-({[(1R)-6-[(2-羥基乙基)(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
148	3-({[(4R)-7-[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
149	3-[(1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基甲基)胺基]吡啶-4-	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	甲酸		
150	3-({[(1R)-6-[(3-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
151	3-({[(4R)-7-[(3-氟-4-甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
152	3-({[(4R)-7-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
153	3-({[(4R)-7-[(5-環丙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
154	3-({[(4R)-7-[(4-乙基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
155	3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
156	3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
157	3-({[(4R)-7-[(5-乙基吡啶-2-基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
158	3-({[(1R)-6-{[4-(羥基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
159	3-({[(1R)-6-[甲基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
160	3-({[(1R)-6-{[4-(二甲基胺基)苯基](甲基)胺	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
161	3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
162	3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-1-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
163	3-({[(1R)-6-[(4-環丙基苯基)(2-甲氧基乙基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
164	3-({[(1R)-6-{[4-(甲氧基甲基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
165	3-({[(1R)-6-[(4-羥基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
166	3-({[(1R)-6-[(二甲基-1,2-噁唑-4-基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
167	3-({[(1R)-6-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
168	3-({[(1R)-6-({4-[(1R)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
169	3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-羥基乙基]苯基}(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
170	3-({[(1R)-6-{甲基[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
171	3-({[(1R)-6-[甲基(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
172	3-({[(1R)-6-[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
173	3-({[(1R)-6-[甲基(吡啶-4-基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	
174	3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
175	3-({[(1R)-6-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
176	3-({[(4R)-7-[(4-乙烯基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
177	3-({[(1R)-6-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
178	3-({[(4R)-7-[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	
179	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
180	3-({[(1R)-6-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
181	3-({[(1R)-6-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
182	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}-	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
183	3-({[(4R)-7-{[4-(氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
184	3-({[(1R)-6-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
185	3-({[(1R)-6-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
186	3-({[(4R)-7-[(4-乙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
187	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
188	3-({[(1R)-6-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
189	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
190	3-({[(4R)-7-{[4-(二氟甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
191	3-({[(1R)-6-[甲基(苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)嗒嗪-4-甲酸	B	C
192	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]胺	B	C

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
	基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸		
193	3-({[(1R)-6-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
194	3-({[(4R)-7-{[4-(1H-咪唑-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
195	3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
196	3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
197	3-({[(1R)-6-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
198	3-({[(4R)-7-(1-苯基乙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
199	3-({[(4R)-7-{甲基[5-(丙-2-基)吡啶-2-基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
200	3-({[(1R)-6-{[4-(3-羥基氮雜環丁-1-基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
201	3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
202	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
203	3-({[(4R)-7-(1-苯基環丙基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
204	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	
205	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	A	
206	3-({[(4R)-7-[(3,4-二甲基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
207	3-({[(4R)-7-{[4-(2-羥基乙基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
208	3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	C	
209	3-({[(1R)-6-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	C
210	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(丙-2-基氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
211	3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲氧基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	

化學合成實例	名稱	JMJD2C IC_{50} (nM)	JMJD3 IC_{50} (nM)
212	3-({[(4R)-7-[甲基(4-丙氧基苯基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
213	3-({[(4R)-7-[(4-環丙氧基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
214	3-({[(4R)-7-{甲基[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
215	3-({[(4R)-7-{[4-(環丙基甲基)苯基](甲基)胺基}-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	
216	3-({[(4R)-7-[(4-環丙烷羰基苯基)(甲基)胺基]-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸	B	

註：將生物化學分析IC_{50}數據指定在以下範圍內：

A： ≤ 100 nM　　C： > 1000 nM至≤ 10,000 nM

B： > 100 nM至≤ 1000 nM　D： > 10,000 nM

測定在本文所述酶分析條件下以下兩種化合物抑制JMJD3或JMJD2C之能力。3-({[(4S)-7-苯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸(美國專利第8,952,151號之實例83)具有0.019 μM之JMJD3 IC_{50}及0.950 μM之JMJD2C IC_{50}。3-({[(4R)-7-苯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]甲基}胺基)吡啶-4-甲酸(美國專利第8,952,151號之實例84)具有2.15 μM之JMJD3 IC_{50}及0.150 μM之JMJD2C IC_{50}。*S*-鏡像異構物對JMJD3之效力較R-鏡像異構物大>100倍。*R*-鏡像異構物對JMJD2C之效力較S-鏡像異構物大約6倍。

實例2：活體外基於細胞之分析

JMJD2C抑制之主要細胞分析係在168小時化合物培育後經由溴去氧尿苷(BrdU)納入量測細胞增殖的分析。所測試細胞系包括JMJD2C基因擴增之細胞系KYSE-150。此係量測在S-期期間BrdU之DNA納入作為細胞增殖之直接讀數的定量ELISA分析。

分析原則：此係用於細胞增殖之定量之比色免疫分析。分析經測試化合物處理168小時之細胞完成S-期之能力作為其增殖潛能之量度。

分析方法：將人類KYSE-150 (SMAD4 mut、TP53 mut)食道癌細胞系以2,000個細胞/孔接種於96孔組織培養處理之板上。在培育過夜後，將細胞用11點稀釋系列之化合物以介於100 μM至2 nM範圍內之最終濃度處理。隨後在化合物存在下將細胞培育168小時。在化合物培育後，使用BrdU Cell Proliferation ELISA (Roche)分析細胞。首先將細胞與BrdU標記試劑一起培育2小時。2小時後，將BrdU納入之細胞固定並變性，用抗BrdU-過氧化酶抗體探測1.5小時並洗滌。最後，向每一孔中添加四甲基聯苯胺過氧化酶受質並保持15分鐘，之後添加H_2SO_4停止溶液。將板於450 nm下讀數，且使用下式將原始光學密度轉移至XLFit (IDBS)中用於IC_{50}計算：

fit = (D+((Vmax*(x^n))/((x^n)+(Km^n))))

表4提供本文所揭示之各種化合物之細胞IC_{50}值。

表4

實例	細胞IC_{50} (μM)	實例	細胞IC_{50} (μM)
2	A	119	B
3	D	120	B
4	B	121	A
5	B	122	A

實例	細胞IC_{50} (μM)	實例	細胞IC_{50} (μM)
6	A	123	A
7	A	124	C
8	A	125	B
9	A	126	B
10	A	127	B
11	A	131	A
12	B	132	A
13	B	133	C
14	D	134	A
15	C	135	A
16	B	136	A
17	B	139	A
18	A	140	A
19	A	141	B
20	A	142	D
21	A	144	A
22	A	145	A
23	A	146	A
24	A	147	B
25	D	148	B
26	C	150	A
27	C	151	A
28	C	152	B
30	B	153	A
32	C	154	A
34	B	155	D
35	C	156	B

實例	細胞IC_{50} (μM)	實例	細胞IC_{50} (μM)
37	B	157	A
38	D	158	B
40	A	159	C
42	B	160	A
43	A	161	A
44	B	163	A
45	B	164	A
46	A	165	C
48	C	166	D
49	C	167	A
51	C	168	A
53	B	169	A
55	B	170	A
56	C	171	D
58	A	172	B
59	C	173	D
61	C	174	A
63	D	175	A
64	A	176	A
65	B	177	A
66	A	178	A
67	B	179	A
69	B	180	A
71	B	183	A
73	B	184	A
73	B	185	A
77	A	186	A

實例	細胞IC_{50} (μM)	實例	細胞IC_{50} (μM)
79	A	187	A
80	C	188	A
82	D	189	B
84	D	190	A
86	D	191	A
88	D	192	A
89	D	193	B
91	C	194	C
92	C	196	A
93	C	197	A
94	B	198	A
95	D	199	A
97	C	200	B
99	C	201	A
101	A	202	A
102	B	203	B
103	B	204	D
104	B	205	D
105	A	206	A
106	B	207	B
109	B	208	A
110	A	209	A
111	B	210	A
112	C	211	A
114	B	212	A
115	B	213	A
116	B	214	A

實例	細胞IC_{50} (μM)	實例	細胞IC_{50} (μM)
117	B		

註：將生物化學分析IC_{50}數據指定在以下範圍內：

A： ≤ 0.10 μM　　C： > 1.0 μM至≤ 10 μM

B： > 0.10 μM至≤ 1.0 μM　　D： > 10 μM

實例3：活體內異種移植研究

將含有0.72 mg 17-β雌二醇之定時釋放丸粒經皮下植入nu/nu小鼠中。在含有10% FBS之RPMI中在5% CO_2、37℃下生長MCF-7細胞。將細胞旋轉並以1x 10^7個細胞/mL再懸浮於50% RPMI (無血清)及50% Matrigel中。在丸粒植入後2-3天在右側腹上皮下注射MCF-7細胞(100 μL/動物)並每兩週一次監測腫瘤體積(長度×寬度^2/2)。在腫瘤達到約200 mm^3之平均體積時，將動物隨機化並開始治療。在4週內每日使用媒劑或化合物治療動物。在整個研究中，每兩週一次監測腫瘤體積及體重。在治療時間結束時，獲取血漿及腫瘤試樣以分別用於藥物代謝動力學及藥效動力學分析。

III.醫藥劑型之製備

實例1：口服錠劑

藉由混合48重量%之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、45重量%之微晶纖維素、5重量%之低取代羥丙基纖維素及2重量%之硬脂酸鎂來製備錠劑。藉由直接壓縮來製備錠劑。將壓縮錠劑之總重量維持於250-500 mg。

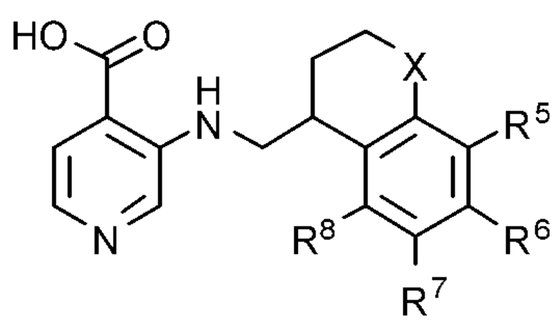
【符號說明】

無

公告本

申請專利範圍

1. 一種化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其具有式(II)之結構：



(II)

其中，

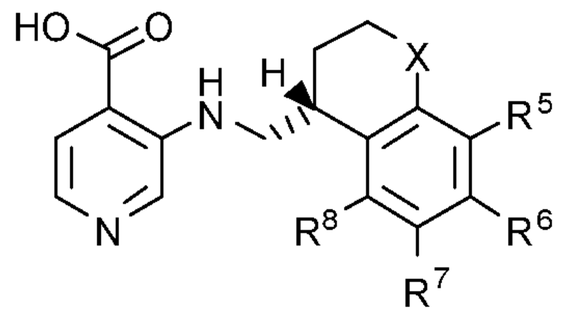
X係O或CH_2；

R^6選自C_1-C_2烷基、經鹵素、甲基、三氟甲基或CN取代之C_6芳基、包含1個選自O或S之雜原子的5-6員雜芳基、6員環烷基、包含1-2個選自N或O之雜原子的5-10員雜環基、包含1個選自O之雜原子的6員雜環基氧基、C_6芳氧基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、C_1-C_2烷氧基、經鹵素或甲基取代之苯基-S-、包含1個選自N之雜原子的6員雜環基烷基、包含1個選自N之雜原子的5員雜環基烷氧基、C_6-C_{10}芳基-SO_2-、包含1個選自S或N之雜原子的5-6員雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或C_1-C_2烷基，且R^2選自茚、C_6芳基、C_5環烷基、包含1-2個選自N、O或S之雜原子的C_5-C_6雜芳基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、包含1個選自O或N之雜原子的6員雜環基或C_3環烷基；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、C_1-C_6烷基；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

2. 如請求項1之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式(IIa)之結構：



(IIa)

其中，

X係O或CH_2；

R^6選自C_1-C_2烷基、經鹵素、甲基、三氟甲基或CN取代之C_6芳基、包含1個選自O或S之雜原子的5-6員雜芳基、6員環烷基、包含1-2個選自N或O之雜原子的5-10員雜環基、包含1個選自O之雜原子的6員雜環基氧基、C_6芳氧基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、C_1-C_2烷氧基、經鹵素或甲基取代之苯基-S-、包含1個選自N之雜原子的6員雜環基烷基、包含1個選自N之雜原子的5員雜環基烷氧基、C_6-C_{10}芳基-SO_2-、包含1個選自S或N之雜原子的5-6員雜芳基-S-或-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫或C_1-C_2烷基，且R^2選自茚、C_6芳基、C_5環烷基、包含1-2個選自N、O或S之雜原子的C_5-C_6雜芳基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、包含1個選自O或N之雜原子的6員雜環基或C_3環烷基；且

R^5、R^7及R^8各自獨立地選自氫、鹵素、C_1-C_6烷基；

前提係R^5、R^7及R^8中之至少一者係氫。

3. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係O。

4. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中X係CH_2。

5. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5係氫。

6. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其

中R^7係氫。

7. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^8係氫。

8. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5、R^7及R^8係氫。

9. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係包含1-2個選自N或O之雜原子的5-10員雜環基或包含1個選自O之雜原子的6員雜環基氧基。

10. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係C_6-C_{10}芳基-SO_2-或包含1個選自S或N之雜原子的5-6員雜芳基-S-。

11. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係氫；且R^2選自茚、C_6芳基、C_5環烷基、包含1-2個選自N、O或S之雜原子的C_5-C_6雜芳基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、包含1個選自O或N之雜原子的6員雜環基或C_3環烷基。

12. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^6係-N(R^1)(R^2)，其中R^1係C_1-C_2烷基；且R^2選自茚、C_6芳基、C_5環烷基、包含1-2個選自N、O或S之雜原子的C_5-C_6雜芳基、包含1個選自N之雜原子的C_6雜芳氧基、包含1個選自O或N之雜原子的6員雜環基或C_3環烷基。

13. 如請求項12之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基。

14. 如請求項12之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係包含1-2個選自N、O或S之雜原子的C_5-C_6雜芳基。

15. 如請求項12之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，

其中R^2係包含1個選自O或N之雜原子的6員雜環基或C_3環烷基。

16. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係C_1-C_2烷基。

17. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係CH_3基團。

18. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基，其係經至少一個選自以下之取代基取代：C1-C5烷基、C2-C5烯基、鹵素、氰基、羥基、胺基、C1-C5烷氧基、烷基胺基、二烷基胺基、包含1或2個選自O或N之雜原子的4-6員雜環基、包含1或2個選自O或N之雜原子的5員雜芳基、3員環烷基、3員環烷基烷氧基或3員環烷氧基。

19. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基，其係經至少一個選自以下之取代基取代：C1-C5烷基、鹵素、C1-C5烷氧基、包含1或2個選自O或N之雜原子的4-6員雜環基、包含1或2個選自O或N之雜原子的5員雜芳基、3員環烷基、3員環烷基烷氧基或3員環烷氧基。

20. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基，其係經至少一個選自以下之取代基取代：包含1或2個選自O或N之雜原子的4-6員雜環基、包含1或2個選自O或N之雜原子的5員雜芳基、3員環烷基、3員環烷基烷氧基或3員環烷氧基。

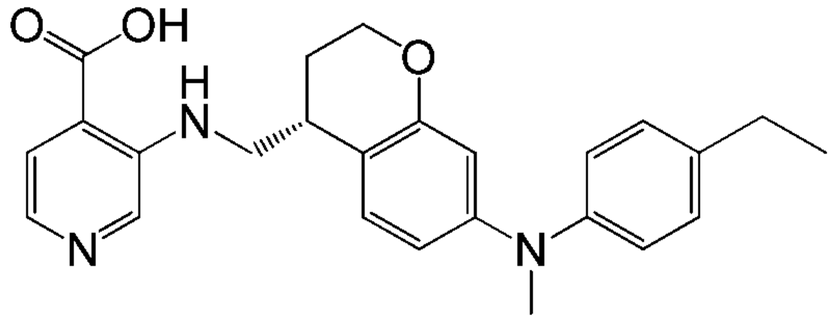
21. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基，其係經至少一個選自以下之取代基取代：C1-C5烷基、鹵素或C1-C5烷氧基。

22. 如請求項13之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係C_6芳基，其係經至少一個由鹵素或羥基取代之C1-C5烷

基取代。

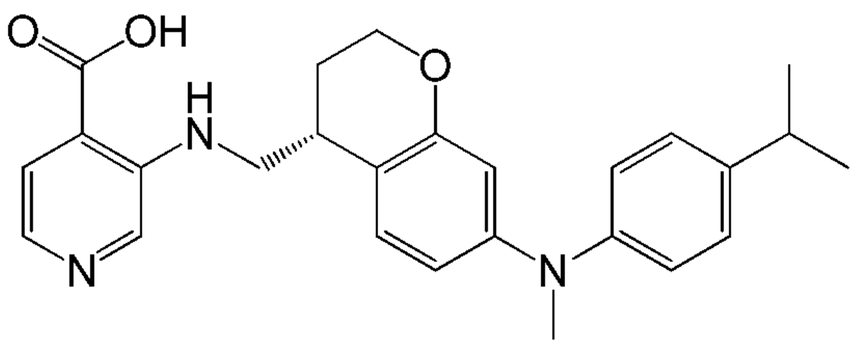
23. 如請求項21之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係CH_3基團，且X係O。

24. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



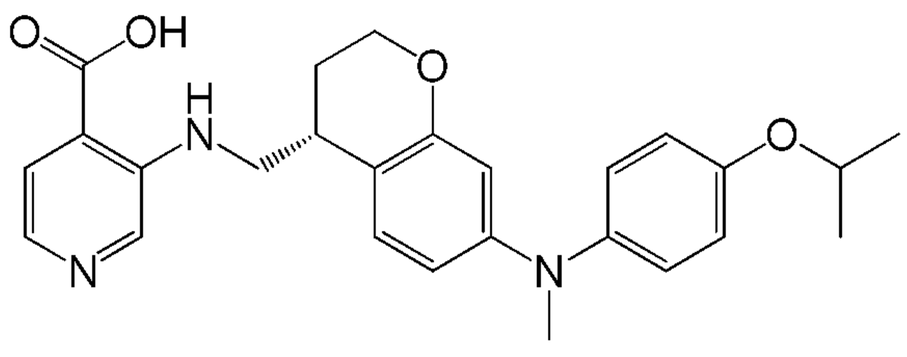
。

25. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



。

26. 如請求項2之化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



。

27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之式(II)化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

28. 一種體外(*in vitro*)抑制組織蛋白去甲基化酶JMJD3酶之方法，其包含使該組織蛋白去甲基化酶JMJD3酶與如請求項1至26中任一項之式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

29. 一種如請求項1至26中任一項之式(II)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽用於製備藥劑之用途，該藥劑係用於藉由使組

織蛋白去甲基化酶JMJD3酶與該藥劑接觸而抑制該組織蛋白去甲基化酶JMJD3酶。

30. 一種如請求項1至26中任一項之式(II)化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽於製備藥劑的用途，該用途係用於治療有需要之個體之癌症。