



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201315724 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：101133381

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D471/06 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P5/42 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/15

世界智慧財產權組織

PCT/CN2011/079673

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾比 瓊安尼 AEBI, JOHANNES (CH)；亞雷 科特 AMREIN, KURT (CH)；賀恩 斯伯格 貝諾伊特 HORNSPERGER, BENOIT (FR)；諾斯特 海勒 KNUST, HENNER (DE)；庫恩 伯恩德 KUHN, BERND (CH)；劉永福 LIU, YONGFU (CN)；麥奇 漢斯 P MAERKI, HANS P. (CH)；麥威 亞歷山卓 V MAYWEG, ALEXANDER V. (DE)；莫爾 彼得 MOHR, PETER (CH)；譚學非 TAN, XUEFEI (US)；周明偉 ZHOU, MINGWEI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：104 項 圖式數：0 共 306 頁

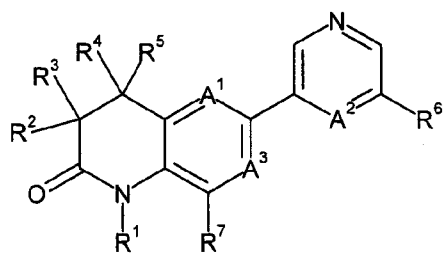
(54)名稱

新穎二氫喹啉-2-酮衍生物

NEW DIHYDROQUINOLINE-2-ONE DERIVATIVES

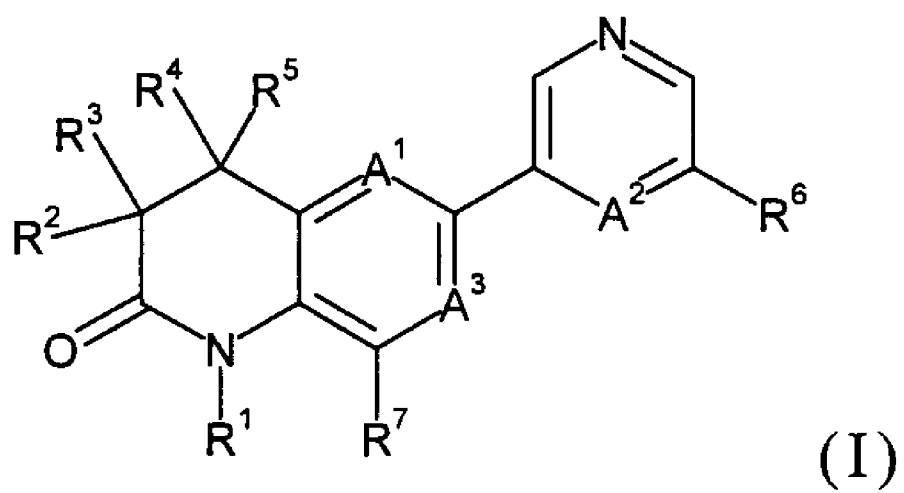
(57)摘要

本發明提供具有通式(I)之新穎化合物：



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A^1 、 A^2 及 A^3 係如本文所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201315724 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：101133381

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D471/06 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P5/42 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/15

世界智慧財產權組織

PCT/CN2011/079673

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾比 瓊安尼 AEBI, JOHANNES (CH)；亞雷 科特 AMREIN, KURT (CH)；賀恩 斯伯格 貝諾伊特 HORNSPERGER, BENOIT (FR)；諾斯特 海勒 KNUST, HENNER (DE)；庫恩 伯恩德 KUHN, BERND (CH)；劉永福 LIU, YONGFU (CN)；麥奇 漢斯 P MAERKI, HANS P. (CH)；麥威 亞歷山卓 V MAYWEG, ALEXANDER V. (DE)；莫爾 彼得 MOHR, PETER (CH)；譚學非 TAN, XUEFEI (US)；周明偉 ZHOU, MINGWEI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：104 項 圖式數：0 共 306 頁

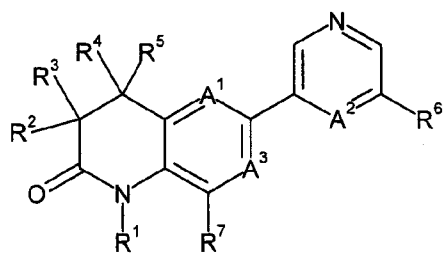
(54)名稱

新穎二氫喹啉-2-酮衍生物

NEW DIHYDROQUINOLINE-2-ONE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供具有通式(I)之新穎化合物：



(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A^1 、 A^2 及 A^3 係如本文中所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之方法。

發明專利說明書

01/12/2013

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號：101133381

※ 申請日：101.9.12

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

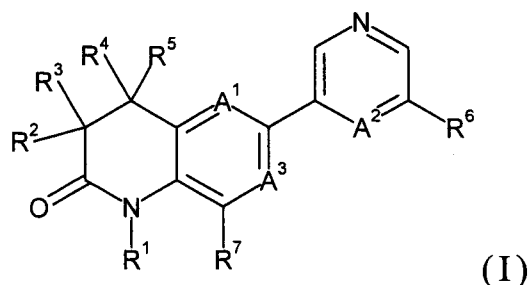
新穎二氫喹啉-2-酮衍生物

NEW DIHYDROQUINOLINE-2-ONE DERIVATIVES

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 5/42 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

二、中文發明摘要：

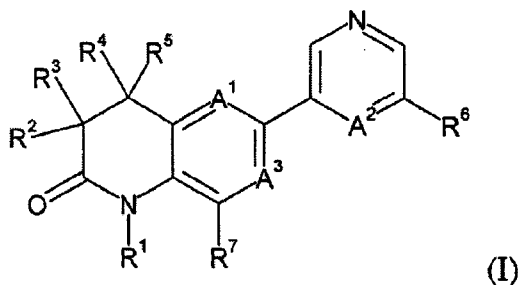
本發明提供具有通式(I)之新穎化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A^1 、 A^2 及 A^3 係如本文
中所述；包括該等化合物之組合物，及使用該等化合物之
方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides novel compounds having the general formula (I)



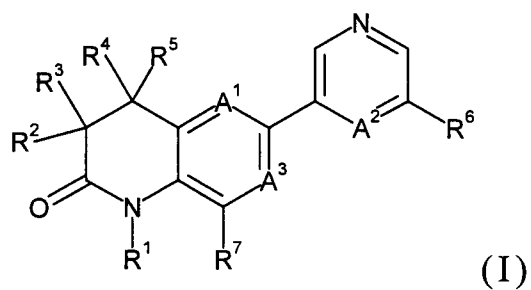
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 , A^2 and A^3 are as described herein, compositions
including the compounds and methods of using the compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

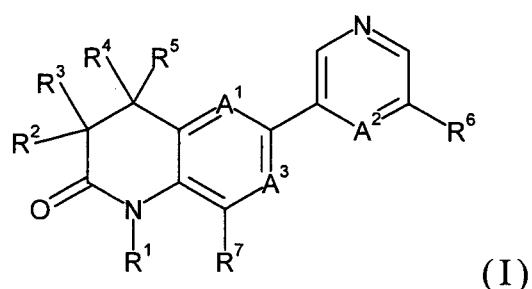


六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對哺乳動物之治療或預防有用之有機化合物，且特定而言，係關於用於治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群 (Cushing syndrom) 之醛固酮合成酶 (CYP11B2 或 CYP11B1) 抑制劑。

本發明提供式 (I) 之新穎化合物



其中

R¹ 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R² 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R³ 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R⁴ 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R³ 及 R⁴ 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵；

R⁵ 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R⁶ 為 H 或 R⁸，其中若 R⁶ 為 H，則 A¹ 及 A³ 中至少一者為 N；

R⁷ 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R¹ 及 R⁷ 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成由一至

三個獨立地選自以下之取代基取代的雜環烷基：

H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 、
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 或
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ ；

R^9 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{10} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{11} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵；

R^{12} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基或雜環
 烷基；

R^{13} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{14} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ ；

R^{15} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基
 烷基、鹵烷氧基烷基或羥烷基；

R^{16} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷
 基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取
 代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、
 經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、
 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$
 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取
 代之苯基烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基

及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1；

或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{13} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{11} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取

代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

R^{17} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、鹵環烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷基羧氧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羧基、經取代之胺羧基、烷基羧胺基、環烷基羧胺基、烷基羧胺基烷基及環烷基羧胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羧基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷

基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、
 羥烷基及烷氧基烷基；

R^{19} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

A^1 為 CR^{20} 或 N；

A^2 為 CR^{21} 或 N；

A^3 為 CR^{22} 或 N；

R^{20} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{21} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{22} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各自獨立地選自 H、烷基、羥烷基、鹵
 烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷
 基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧
 基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷
 基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷
 基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰
 基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、鹵素、羥基、側氧基、
 氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之
 胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經
 取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基
 羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺
 基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原
 子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷
 基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷
 基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；其中若 m 為零且 R^9

及 R^{15} 或 R^{11} 及 R^{15} 或 R^{13} 及 R^{15} 或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，則 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{16} 中至少一者不同於 H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基、經取代之胺基、胺羰基、經取代之胺羰基(其中經取代之胺基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個烷基取代)及 $-C(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ ，其中 R^{18} 為烷基、鹵烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

m 為零或 1，其中若 m 為 1，則 n 與 p 之總和為 2、3 或 4；

n 為零、1 或 2；

p 為零、1 或 2；

q 為零、1 或 2；

r 為零、1 或 2，其中若 m 為零，則 r 為零；

t 為零、1 或 2；

或醫藥學上可接受之鹽或酯。

【先前技術】

本文中描述醛固酮合成酶抑制劑，其具有保護器官/組織不受由絕對或相對過量之醛固酮引起之損傷的潛能。在發達國家中，高血壓影響約 20% 之成年群體。在 60 歲及 60 歲以上長者中，此百分比增加至超過 60%。高血壓個體展示增加之其他生理併發症(包括中風、心肌梗塞、心房顫動、心臟衰竭、周邊血管疾病及腎臟損傷)風險。腎素血

管緊張素醛固酮系統為與高血壓、體積及鹽平衡有關且最近與直接導致心臟衰竭或腎病晚期之終末器官損傷有關的路徑。ACE抑制劑及血管緊張素受體阻斷劑(ARB)已成功用於改善患者生存期及生活品質。此等藥物未產生最大保護作用。在相對較大數目之患者中，ACE及ARB引起所謂的醛固酮逃逸(醛固酮含量在首先之初始下降後回到病理學含量之現象)。已證實，藉由礦物性皮質素受體拮抗劑阻斷醛固酮可將不適當增加之醛固酮含量(相對於鹽攝取量/含量)之有害結果最小化。直接抑制醛固酮合成預計提供甚至更佳之保護作用，因為其將同時亦降低醛固酮之非基因組作用。

醛固酮對Na/K輸送之影響引起腎臟中對鈉及水之再吸收增加及鉀之分泌。總體上其引起血容量增加且因此血壓增加。醛固酮除在調節腎臟鈉再吸收中之作用以外，亦可對腎臟、心臟及血管系統產生有害作用，尤其在「高鈉」環境中。已顯示在該等條件下，醛固酮引起氧化應力增加，其最終可導致器官損傷。將醛固酮輸注至腎功能不全大鼠(藉由高鹽處理或藉由單側腎切除)中對腎臟誘發多種損害，包括由蛋白尿反映之腎絲球擴張、足細胞損傷、間質性炎症、系膜細胞增殖及纖維化。更特定而言，醛固酮顯示增加腎臟中之黏著分子ICAM-1的表現。ICAM-1關鍵性地參與腎小球炎症。類似地，醛固酮顯示增加發炎性細胞因子(諸如介白素IL-1b及IL-6)、MCP-1及骨橋蛋白之表現。在細胞級別上，已證實在血管纖維母細胞中醛固酮可

增加I型膠原蛋白mRNA(纖維化介體)之表現。醛固酮亦刺激IV型膠原蛋白在大鼠系膜細胞中之累積且誘導纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1(PAI-1)在平滑肌細胞中之表現。總之，醛固酮已顯現為涉及腎損害之關鍵激素。醛固酮在調節心血管風險中發揮同樣重要之作用。

存在充足的臨床前證據證明MR拮抗劑(螺內酯(spironolactone)及依普利酮(eplerenone))在各種臨床前模型中改善血壓、心臟及腎臟功能。

近年來，臨床前研究強調CYP11B2為導致心血管及腎臟發病率及死亡率之重要因素。CYP11B2抑制劑FAD286及MR拮抗劑螺內酯係在慢性腎病之大鼠模型(高血管緊張素II暴露；高鹽及單腎切除)中評估。血管緊張素II及高鹽處理引起蛋白尿、氮血症、腎血管肥大、腎絲球損傷、增加之PAI-1及骨橋蛋白mRNA表現以及腎小管間質纖維化。兩種藥物皆防止此等腎臟效應且減輕心臟及主動脈內側肥大。用FAD286處理4週後，血漿醛固酮降低，而螺內酯處理4週及8週卻使醛固酮增加。類似地，單獨螺內酯(而非FAD286)增強血管緊張素II及鹽刺激PAI-1 mRNA在主動脈及心臟中之表現。在其他研究中，CYP11B2抑制劑FAD286改善患有實驗性心臟衰竭之大鼠中之血壓及心血管功能及結構。在相同研究中，FAD286顯示改善腎臟功能及形態。

向原發性醛固酮症患者投與口服活性CYP11B2抑制劑(LCI699)得出結論為：其有效抑制原發性醛固酮症患者中

之CYP11B2，從而使循環醛固酮含量顯著降低，且其醫治低鉀血症且適度降低血壓。對糖皮質激素軸之作用與化合物之不良選擇性及對皮質醇合成之潛在抑制相一致。此等資料結合在一起支持CYP11B2抑制劑可降低不適當高之醛固酮含量之觀點。達成針對CYP11B1之良好選擇性對免於HPA軸上之不希望之副作用而言為重要的且將區分不同CYP11B2抑制劑。

【發明內容】

本發明之目標為式(I)化合物及其上述鹽及酯及其作為治療活性物質之用途；一種製造該等化合物、中間體、醫藥組合物、含有該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽或酯的藥物的方法；該等化合物、鹽或酯用於治療或預防疾病(尤其是治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群)之用途；及該等化合物、鹽或酯用於製造供治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群之藥物的用途。

術語「烷氧基」表示式-O-R'之基團，其中R'為烷基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。特定烷氧基包括甲氧基、乙氧基及第三丁氧基。

術語「烷氧基烷氧基」表示烷氧基，其中烷氧基之至少一個氫原子已經另一烷氧基置換。烷氧基烷氧基之實例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基

乙氧基、甲氧基丙氧基及乙氧基丙氧基。特定烷氧基烷氧基包括甲氧基甲氧基及甲氧基乙氧基。

術語「烷氧基烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經烷氧基烷氧基置換。烷氧基烷氧基烷基之實例包括甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、乙氧基乙氧基甲基、甲氧基丙氧基甲基、乙氧基丙氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基乙基、乙氧基乙氧基乙基、甲氧基丙氧基乙基及乙氧基丙氧基乙基。

術語「烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經烷氧基置換。例示性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基丙基及乙氧基丙基。特定烷氧基烷基包括甲氧基甲基及甲氧基乙基。更特定烷氧基烷基為甲氧基甲基。

術語「烷氧羰基」表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為烷氧基。烷氧羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。特定烷氧羰基為式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為甲氧基或第三丁氧基。

術語「烷基」表示具有1至12個碳原子之單價直鏈或分支鏈飽和烴基團。在特定實施例中，烷基具有1至7個碳原子，且在更特定實施例中具有1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。特定烷基包括甲基、異丙基或乙基。更

特定烷基為甲基。

術語「烷基羰基」具有式 $-C(O)-R'$ ，其中 R' 為烷基。烷基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為甲基或乙基。

術語「胺基羰胺基」表示胺基，其中 $-NH_2$ 基團之一個氫原子經烷基羰基置換。烷基羰胺基之實例包括 R' 為甲基或乙基之基團。

術語「烷基羰胺基烷基」表示胺基烷基，其中 $-NH_2$ 基團之一個氫原子經烷基羰基置換。烷基羰胺基烷基之實例包括 R' 為甲基或乙基之基團。

術語「烷基羰氧基烷基」表示羧烷基，其中 $-OH$ 基團之氫原子經烷基羰基置換。烷基羰氧基烷基之實例包括烷基羰氧基甲基及烷基羰氧基乙基。特定烷基羰氧基烷基為烷基羰氧基甲基。更特定烷基羰氧基烷基為甲基羰氧基甲基。

術語「烷基環烷基」表示環烷基，其中該環烷基之至少一個氫原子經烷基置換。烷基環烷基之實例包括甲基-環丙基、二甲基-環丙基、甲基-環丁基、二甲基-環丁基、甲基-環戊基、二甲基-環戊基，甲基-環己基及二甲基-環己基。特定烷基環烷基包括甲基-環丙基及二甲基-環丙基。

術語「烷基環烷基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子經烷基環烷基置換。烷基環烷基烷基之實例包括甲基-環丙基甲基、二甲基-環丙基甲基、甲基-環丙基乙基、二甲基-環丙基乙基、甲基-環丁基甲基、二甲基-環丁

基甲基、甲基-環丁基乙基、二甲基-環丁基乙基、甲基-環戊基甲基、二甲基-環戊基甲基、甲基-環戊基乙基、二甲基-環戊基乙基、甲基-環己基甲基、二甲基-環己基甲基、甲基-環己基乙基、二甲基-環己基乙基、甲基-環庚基甲基、二甲基-環庚基甲基、甲基-環庚基乙基、二甲基-環庚基乙基、甲基-環辛基甲基、二甲基-環辛基甲基、甲基-環辛基乙基及二甲基-環辛基乙基。

術語「胺基」表示 -NH_2 基團。

術語「胺基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經胺基置換。胺基烷基之實例包括胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基甲基丙基及二胺基丙基。

術語「胺羰基」具有式 -C(O)-NH_2 。

術語「芳基」表示包含6至10個碳環原子之單價芳族碳環單環或雙環系統。芳基之實例包括苯基及萘基。特定芳基為苯基。

術語「雙環系統」表示經由共同單鍵或雙鍵(并環雙環系統)、經由三個或三個以上共同原子之序列(橋接雙環系統)或經由單個共同原子(螺雙環系統)彼此稠合的兩個環。雙環系統可為飽和、部分不飽和、不飽和或芳族環系統。雙環系統可包含選自N、O及S的雜原子。

術語「羰基」表示 -C(O)- 基團。

術語「氰基」表示 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 基團。

術語「環烷氧基」表示式 -O-R' 之基團，其中 R' 為環烷基。環烷氧基之實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基。

基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。特定環烷氧基為環丙氧基。

術語「環烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經環烷氧基置換。環烷氧基烷基之實例包括環丙氧基甲基、環丙氧基乙基、環丁氧基甲基、環丁氧基乙基、環戊氧基甲基、環戊氧基乙基、環己氧基甲基、環己氧基乙基、環庚氧基甲基、環庚氧基乙基、環辛氧基甲基及環辛氧基乙基。

術語「環烷基」表示具有3至10個環碳原子之單價飽和單環或雙環烴基團。在特定實施例中，環烷基表示具有3至8個環碳原子之單價飽和單環烴基團。雙環意謂由具有兩個共有碳原子之兩個飽和碳環組成。特定環烷基為單環環烷基。單環環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為雙環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。特定單環環烷基為環丙基。

術語「環烷基烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之至少一個氫原子經環烷基置換。環烷基烷氧基之實例包括環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環庚基甲氧基及環辛基甲氧基。

術語「環烷基烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子經環烷基烷氧基置換。環烷基烷氧基烷基之實例包括環丙基甲氧基甲基、環丙基甲氧基乙基、環丁基甲氧基甲基、環丁基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環戊基甲氧基乙基、環己基甲氧基甲基、環己基甲氧基乙基。

基、環庚基甲氧基甲基、環庚基甲氧基乙基、環辛基甲氧基甲基及環辛基甲氧基乙基。

術語「環烷基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子經環烷基置換。環烷基烷基之實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基丙基及環戊基丁基。

術語「環烷基羰基」具有式 $-C(O)-R'$ ，其中 R' 為環烷基。環烷基羰基之實例包括式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為環丙基。

術語「環烷基羰胺基」表示胺基，其中 $-NH_2$ 基團之一個氫原子經環烷基羰基置換。烷基羰胺基之實例包括 R' 為環丙基之基團。

術語「環烷基羰胺基烷基」表示胺基烷基，其中 $-NH_2$ 基團之一個氫原子經環烷基羰基置換。烷基羰胺基烷基之實例包括 R' 為環丙基之基團。

術語「鹵烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。術語「全鹵烷氧基」表示烷氧基，其中該烷氧基之所有氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。鹵烷氧基之實例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟甲基乙氧基、三氟二甲基乙氧基及五氟乙氧基。特定鹵烷氧基為三氟甲氧基及 2,2-二氟乙氧基。

術語「鹵烷氧基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經鹵烷氧基置換。鹵烷氧基烷基之實例包括氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、氟乙氧

基甲基、二氟乙氧基甲基、三氟乙氧基甲基、氟甲氧基乙基、二氟甲氧基乙基、三氟甲氧基乙基、氟乙氧基乙基、二氟乙氧基乙基、三氟乙氧基乙基、氟甲氧基丙基、二氟甲氧基丙基、三氟甲氧基丙基、氟乙氧基丙基、二氟乙氧基丙基及三氟乙氧基丙基。特定鹵烷氧基烷基為2,2-二氟乙氧基乙基。

術語「鹵烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。術語「全鹵烷基」表示烷基，其中該烷基之所有氫原子已經相同或不同鹵素原子置換。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基及五氟乙基。特定鹵烷基為三氟甲基及三氟乙基。

術語「鹵環烷基」表示環烷基，其中該環烷基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子、尤其氟原子置換。鹵環烷基之實例包括氟環丙基、二氟環丙基、氟環丁基及二氟環丁基。

術語「鹵環烷基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經鹵環烷基置換。鹵環烷基烷基之實例包括氟環丙基甲基、氟環丙基乙基、二氟環丙基甲基、二氟環丙基乙基、氟環丁基甲基、氟環丁基乙基、二氟環丁基甲基及二氟環丁基乙基。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且表示氟、氯、溴或碘。特定鹵素為氯及氟。

術語「鹵羥烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫

原子已經相同或不同鹵素原子置換且該烷基之至少一個氫原子已經羥基置換。

術語「雜芳基」表示具有5至12個環原子之單價芳族雜環單環或雙環系統，其包含1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，其餘環原子為碳。雜芳基之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、三嗪基、氮呋基、二氮呋基、異噁唑基、苯并呋喃基、異噻唑基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基及喹諾啉基。特定雜芳基包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、異噁唑基及異噻唑基。更特定雜芳基包括咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、異噁唑基及異噻唑基。

特定而言，在R¹⁸之定義中，特定雜芳基包括咪唑基、噁唑基、呋喃基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基及異噁唑基。更特定而言，噁唑基、吡啶基及吡唑基。

術語「雜環烷基」表示具有3至9個環原子之單價飽和或

部分不飽和單環或雙環系統，其包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。在特定實施例中，雜環烷基為具有4至7個環原子之單價飽和單環系統，其包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。單環飽和雜環烷基之實例為氮丙啶基、氧呋基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡唑啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、高哌嗪基、氧氮雜環庚基及噻嗪烷基。雙環飽和雜環烷基之實例為8-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、吡啶基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基、3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基、3-硫雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。部分不飽和雜環烷基之實例為二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫噁唑基、四氫吡啶基或二氫哌喃基。雜環烷基之更特定實例為吡咯啶基、吡唑啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、高哌嗪基、氧氮雜環庚基、噻嗪烷基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。雜環烷基之更特定實例為吡咯啶基、哌啶基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。

特定而言，在R¹⁶之定義中，特定雜環烷基為氧雜環丁

基。

特定而言，由 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成之雜環烷基為氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基或四氫吡啶基。更特定而言，吡咯啉基。

特定而言，由 R^{11} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成之雜環烷基為氮雜環丁基或吡咯啉基。

特定而言，由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成之雜環烷基為吡咯啉基、哌啉基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基、異噻唑啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基或2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。更特定而言，硫代嗎啉基或1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基。更特定而言，吡咯啉基或1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基。

特定而言，由 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成之雜環烷基為氧雜環丁基。

術語「羥基」表示-OH基團。

術語「羥烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經羥基置換。羥烷基之實例包括羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥甲基丙基及二羥丙基。特定實例為羥甲基。

術語「側氧基」表示二價氧原子=O。

術語「苯基烷基」表示烷基，其中該烷基之至少一個氫原子已經苯基置換。苯基烷基之實例為苯甲基及苯乙基。苯基烷基之特定實例為苯甲基。

術語「四唑基烷基」表示烷基，其中該烷基之一個氫原子已經四唑基置換。四唑基烷基之實例為四唑基甲基及四

唑基乙基。四唑基烷基之特定實例為四唑基甲基。

術語「三唑基烷基」表示烷基，其中該烷基之一個氫原子已經三唑基置換。三唑基烷基之實例三唑基甲基及三唑基乙基。三唑基烷基之特定實例為三唑基甲基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性的彼等鹽，其在生物學上或其他方面無不良反應。鹽係由無機酸及有機酸形成，無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸，尤其為鹽酸，且有機酸諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸及其類似酸。另外，此等鹽可藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代胺；環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亞胺樹脂及其類似物。式(I)化合物之特定醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽及檸檬酸鹽。

「醫藥學上可接受之酯」意謂通式(I)化合物可在官能基處衍生化而得到能夠在活體內轉化回成母體化合物之衍生物。該等化合物之實例包括生理學上可接受且代謝上不穩

定之酯衍生物，諸如甲氧基甲酯、甲基硫基甲酯及特戊醯氧甲酯。另外，與代謝上不穩定之酯類似之能夠活體內產生通式(I)母體化合物之通式(I)化合物之任何生理學上可接受之等效物皆屬於本發明之範疇內。

術語「保護基」(PG)表示選擇性地阻斷多官能化合物中之反應性位點以使得化學反應可選擇性地在另一不受保護之反應性位點處進行的基團，其含義習知與在合成化學中之含義有關。保護基可在適當點處加以移除。例示性保護基為胺基保護基、羧基保護基或羥基保護基。特定保護基為第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)及苯甲基(Bn)。更特定保護基為第三丁氧基羰基(Boc)及苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定保護基為第三丁氧基羰基(Boc)。縮寫uM意謂微莫耳濃度且等於符號 μM 。

本發明化合物亦可在一個或多個構成該等化合物之原子處含有非自然比例之原子同位素。舉例而言，本發明亦包括本發明之同位素標記變體，其與本文中所述者相同，除了以下事實：一個或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之該原子之主要原子質量或質量數的原子置換。所指定之任何特定原子或元素之所有同位素及其用途皆涵蓋在本發明化合物之範疇內。可併入本發明化合物之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H (「D」)、 ^3H (「T」)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I

及¹²⁵I。本發明之某些同位素標記化合物(例如用³H或¹⁴C標記之化合物)適用於化合物及/或受質組織分佈檢定。氚同位素(³H)及碳14(¹⁴C)同位素因其易於製備及可偵測性而有用。用諸如氘(亦即²H)之較重同位素進一步取代可得到由於較大代謝穩定性(例如活體內半衰期增加或劑量要求降低)而產生的某些治療益處且因此在一些情況下可為較佳的。諸如¹⁵O、¹³N、¹¹C及¹⁸F之正電子發射同位素適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢驗受質受體佔有率。本發明之同位素標記化合物通常可藉由遵循與下文之流程及/或實例所揭示之程序類似之程序藉由用同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備。特定而言，一或多個H原子已經²H原子置換之式(I)化合物亦為本發明之實施例。

式(I)化合物可含有若干不對稱中心，且可以光學純對映異構體、對映異構體之混合物(諸如外消旋體)、光學純非對映異構體、非對映異構體之混合物、非對映異構外消旋體或非對映異構外消旋體之混合物的形式存在。

根據 Cahn-Ingold-Prelog 慣例，不對稱碳原子可具有「R」或「S」組態。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽或酯，尤其為如本文中所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，更尤其為如本文中所述之式(I)化合物。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中

- R^1 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^2 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^3 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^4 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^5 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^6 為 H 或 R^8 ，其中若 R^6 為 H，則 A^1 及 A^3 中至少一者為 N；
 R^7 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 、
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 或
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ ；
 R^9 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^{10} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^{11} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^{12} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 或 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基；
 R^{13} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 R^{14} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；
 或 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ ；
 R^{15} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基
 烷基、鹵烷氧基烷基或羥烷基；
 R^{16} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷
 基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取
 代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、

經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、
 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$
 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取代之苯基
 烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代
 之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取
 代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷
 基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、
 環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基
 烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、
 鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基
 烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰
 基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺
 基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取
 代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰
 胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺
 基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原
 子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷
 基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷
 基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為H或烷
 基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1；

或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環
 烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及
 經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{13} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取

代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{11} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

R^{17} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、鹵環烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷基羧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羧基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羧基、經取代之胺羧基、烷基羧胺基、環烷基羧胺基、烷基羧胺基烷基

及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；

R^{19} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

A^1 為 CR^{20} 或 N；

A^2 為 CR^{21} 或 N；

A^3 為 CR^{22} 或 N；

R^{20} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{21} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{22} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各自獨立地選自 H、烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原

子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；其中若 m 為零，則 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 中至少一者不同於 H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基、經取代之胺基、胺羰基或經取代之胺羰基，其中經取代之胺基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個烷基取代；

m 為零或 1，其中若 m 為 1，則 n 與 p 之總和為 2、3 或 4；

n 為零、1 或 2；

p 為零、1 或 2；

q 為零、1 或 2；

r 為零、1 或 2，其中若 m 為零，則 r 為零；

t 為零、1 或 2；

或醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 為 H 或烷基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 為烷基。

本發明之另一實施例中為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 為甲基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^2 為H。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^3 為H。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^4 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

○ 本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^4 為H或烷基。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^4 為H。

本發明之一更特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^5 為H或烷基。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^5 為H。

○ 本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^6 為H且 A^1 及 A^3 中至少一者為N。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^6 為 R^8 。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^7 為H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^7 為H。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^1 及 R^7 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成雜環烷基，其經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^9 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^9 為H、烷基或環烷基。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^9 為H或烷基。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^9 為H。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 為H或烷基。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 為H。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{11} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{11} 為H。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{12} 為H。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{13} 為H。

○ 本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{14} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

本發明之一更特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{14} 為H。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ 。

○ 另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或羥烷基。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 為H、烷基或烷氧基烷基。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 為H或烷基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 為H。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化

合物，其中 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取代之苯基烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至

少為1。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為H、羥烷基、苯基烷基、經烷基取代之雜環烷基、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)OR^{18}$ ，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1。另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為H、羥烷基、苯基烷基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)OR^{18}$ ，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為羥烷基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)OR^{18}$ 。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為H、羥烷基或苯基烷基，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為H、羥乙基、羥甲基丁基或苯甲基，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為羥烷基或 $-S(O)_2R^{18}$ 。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為羥烷基。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為羥乙基、羥甲基丁基或苯甲基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為 $-S(O)_2R^{18}$ 。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{16} 為 $-C(O)R^{18}$ 。

本發明之另一實施例為如本文中所描述之式(I)化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代。

本發明之一特定實施例為如本文中所描述之式(I)化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：羧烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經一至三個獨立地選自羧烷基及側氧基之取代基取代。

本發明之一更特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成之雜環烷基係選自吡咯啉基、哌啉基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基、異噻唑啉基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。

本發明之一更特定實施例為如本文中所述之式(I)化合

物，其中由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成之雜環烷基係選自吡咯啉基、哌啉基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成2-羥甲基-吡咯啉-1-基、2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基或在硫原子上經兩個側氧基取代之異噻唑啉基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成2-羥甲基-吡咯啉-1-基或2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、羥烷基、烷基羧氧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基及鹵素。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、羥烷基、烷基羧氧基烷基或經一至三個烷氧基取代之雜環烷基。

本發明之另一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、羥烷基、烷基羧氧基烷基或經一至三個烷氧基取代之雜芳基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，

其中 R^{18} 為烷基或經一至三個獨立地選自烷基及鹵素之取代基取代之雜芳基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為經一至三個獨立地選自烷基及鹵素之取代基取代之雜芳基。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為烷基。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{18} 為乙基。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^1 為 CR^{20} 。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^2 為 CR^{21} 。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^3 為 CR^{22} 。

本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{20} 為H或鹵素。

本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{20} 為H。

本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{21} 為H、烷基或鹵素。

本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{21} 為H或烷基。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合

物，其中 R^{21} 為 H。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{22} 為 H 或鹵素。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各自獨立地選自氫、羥烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。

○ 本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{22} 為 H。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各自獨立地選自氫、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。

○ 本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各自獨立地選自氫、羥烷基及側氧基。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 中之至少一者不同於氫。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^1 為 N。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^2 為 N。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物，其中 A^3 為

N。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 m 為零或 1，其中若 m 為 1，則 n 、 p 及 q 之總和為 2、3、4、5 或 6。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 m 為 1。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 m 為零。

另外，本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 n 為零或 1。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 n 為零。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 p 為零或 1。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 q 為零或 1。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 q 為零。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 r 為零且 m 為零。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 t 為 2。

本發明之另一實施例為如本文中所述之式(I)化合物，其中 t 為零。

如本文中所述之式(I)化合物之特定實例係選自

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-醯胺；

乙酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基胺甲醯基]-甲酯；

2-羥基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙醯胺；

6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-乙胺基甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-((S)-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-(5-苯甲基胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-

2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-

1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-3,4-二
氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-
吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-
基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(1,4,4-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-
6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-
3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-
二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1,1-二側氧基-1λ⁶-硫代嗎啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-
1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-
甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡
啶-3-基甲基]-吡咯啉-2-甲酸甲酯；

1-甲基-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-
基甲基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-

喹啉-2-酮；

6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-6-[6-(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡嗪-2-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

6-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啶-2-酮；

1-甲基-6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啶-2-酮；

1-甲基-6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1H-[1,7]噻啶-2-酮；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙鹽胺；

丙烷-2-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

3-甲氧基-異噁唑-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

環丙烷甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺；

6-[5-(1,1-二側氧基-1λ⁶-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

另外，如本文所述之式(I)化合物之特定實例選自：

(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

(R)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(R)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二

氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((S)-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((S)-1-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S或R)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-

1H-喹啉-2-酮；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-{6-[6-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-吡嗪-2-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-((S)-1-環丙烷羰基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丁醯胺；

3,3,3-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

2-羥基-2-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

2-甲氧基-嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-三氟甲基-呋喃-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四

氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-1-環丙烷羰基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

4-氟-2,6-二甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-環丙基-1-(2,2,2-三氯-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲

基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-嘧啶-3-基甲基]-醯胺；

○

6-甲氧基-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

○

6-氯-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-6-甲基-噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-環丙基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-環丙基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

6-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,6-二氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-氯-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

N-{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-丙醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-氯-3-甲氧基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-甲基-5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

N-{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-丙醯胺；

5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(R)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

1-甲基-6-[5-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺醯胺；

6-甲氧基-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

環丙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,4-二氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-

基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-氯-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡啶-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-乙磺醯基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

2,2,2-三氟-乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

C,C,C-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲烷磺醯胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-7-

氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-醯胺；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{2-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{環丙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-甲基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-

喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙基}-醯胺；

乙烷磺酸乙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸異丙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸(2-乙氧基-乙基)-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸乙基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-{5-[2-(1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-

基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

乙烷磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

乙烷磺酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

乙烷磺酸甲基-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-鹽胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

N-甲基-N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙鹽胺；

1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-鹽胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-鹽胺；

1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-鹽胺；

乙烷磺酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-

6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

6-{5-[(3-乙基-氧雜環丁烷-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(8-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

N-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

(外消旋)-N-{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

(S)-3-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-

6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四

氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

5'-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-5,6-二氫-4H-[3,3']聯吡啶-1-甲酸第三丁酯；

{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

3-氯-吡啶-2-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(3-側氧基-2,3,6,7-四氫-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

N-((反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基)-甲烷磺醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-甲基-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((S)-1-乙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-{5-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸乙酯；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

N-{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹

啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

N-{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

N-[4-氟-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

N-{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

如本文中所述之式(I)化合物之更特定實例係選自

6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-

吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

另外，如本文中所述之式(I)化合物之更特定實例選自：

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-

3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-{5-[2-(1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸甲基-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

N-{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-

吡啶-3-基氧基]-環己基}-甲烷磺醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-甲基-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-6-{5-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

用於製造如本文中所述之式(I)化合物之方法為本發明之一目標。

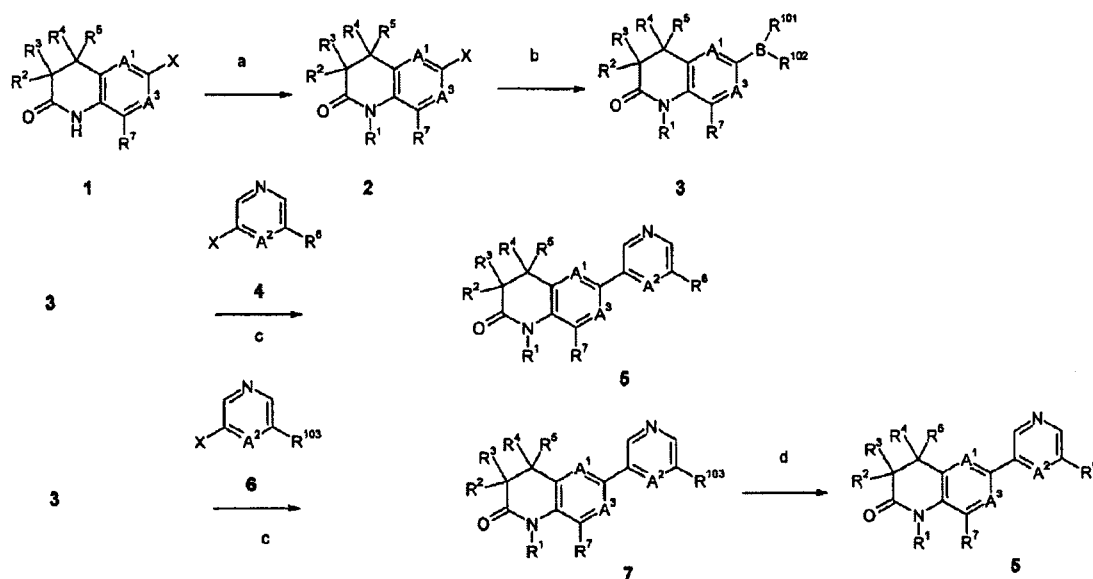
本發明之式(I)化合物可以依序或收斂式合成途徑製備。本發明之合成顯示於以下通用流程中。執行反應及純化所得產物所需之技能為熟習此項技術者所知。若在反應期間產生對映異構體或非對映異構體之混合物，則此等對映異構體或非對映異構體可藉由本文中所述或熟習此項技術者已知之方法(諸如對掌性層析或結晶)來分離。以下方法描述中所用之取代基及指數具有本文中指定之含義。

在本文中使用以下縮寫：

AcOH=乙酸，BOC=第三丁氧基羰基，BuLi=丁基鋰，CDI=1,1-羰基二咪唑，CH₂Cl₂=二氯甲烷，DBU=2,3,4,6,7,

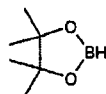
8,9,10-八氫-嘧啶并[1,2-a]氮呼，DCE=1,2-二氯乙烷，DCM=二氯甲烷，DIBALH=氫化二異丁基鋁，DCC=N,N'-二環己基碳化二亞胺，DMA=N,N-二甲基乙醯胺，DMAP=4-二甲基胺基吡啶，DMF=N,N-二甲基甲醯胺，EDCI=N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，EtOAc=乙酸乙酯，EtOH=乙醇，Et₂O=乙醚，Et₃N=三乙胺，eq=當量，HATU=六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏷，HPLC=高效液相層析，HOBT=1-羥基苯并三唑，許尼希氏鹼(Huenig's base)=iPr₂NEt=N-乙基二異丙胺，IPC=過程控制，LAH=氫化鋁鋁，LDA=二異丙基胺基鋁，LiBH₄=硼氫化鋁，MeOH=甲醇，NaBH₃CN=氰基硼氫化鈉，NaBH₄=硼氫化鈉，NaI=碘化鈉，Red-Al=氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉，RT=室溫，TBDMSCl=氯化第三丁基二甲基矽烷，TFA=三氟乙酸，THF=四氫呋喃，quant=定量。

流程 1a



X為鹵素或 OSO_2CF_3

R^{101} 及 R^{102} 例如與其所連接之硼原子一起形成



R^{103} 代表例如流程2a及2b中所示之取代基，

其允許在合成中之隨後階段中進一步轉化為 R^6

內醯胺化合物1(流程1a)為已知的或可藉由本文中所述或熟習此項技術者已知之方法來製備(亦參見用於替代合成化合物5及7之流程1b)；化合物1可在氮氣下使用鹼(如氫化鈉或鈉或第三丁醇鉀)烷基化，隨後較佳在 0°C 與約 80°C 之間的溫度範圍內添加溶劑(如DMF或THF)中之式 R^1-X (其中X為鹵素、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)之烷基化劑，獲得N-烷基化內醯胺2(步驟a)。

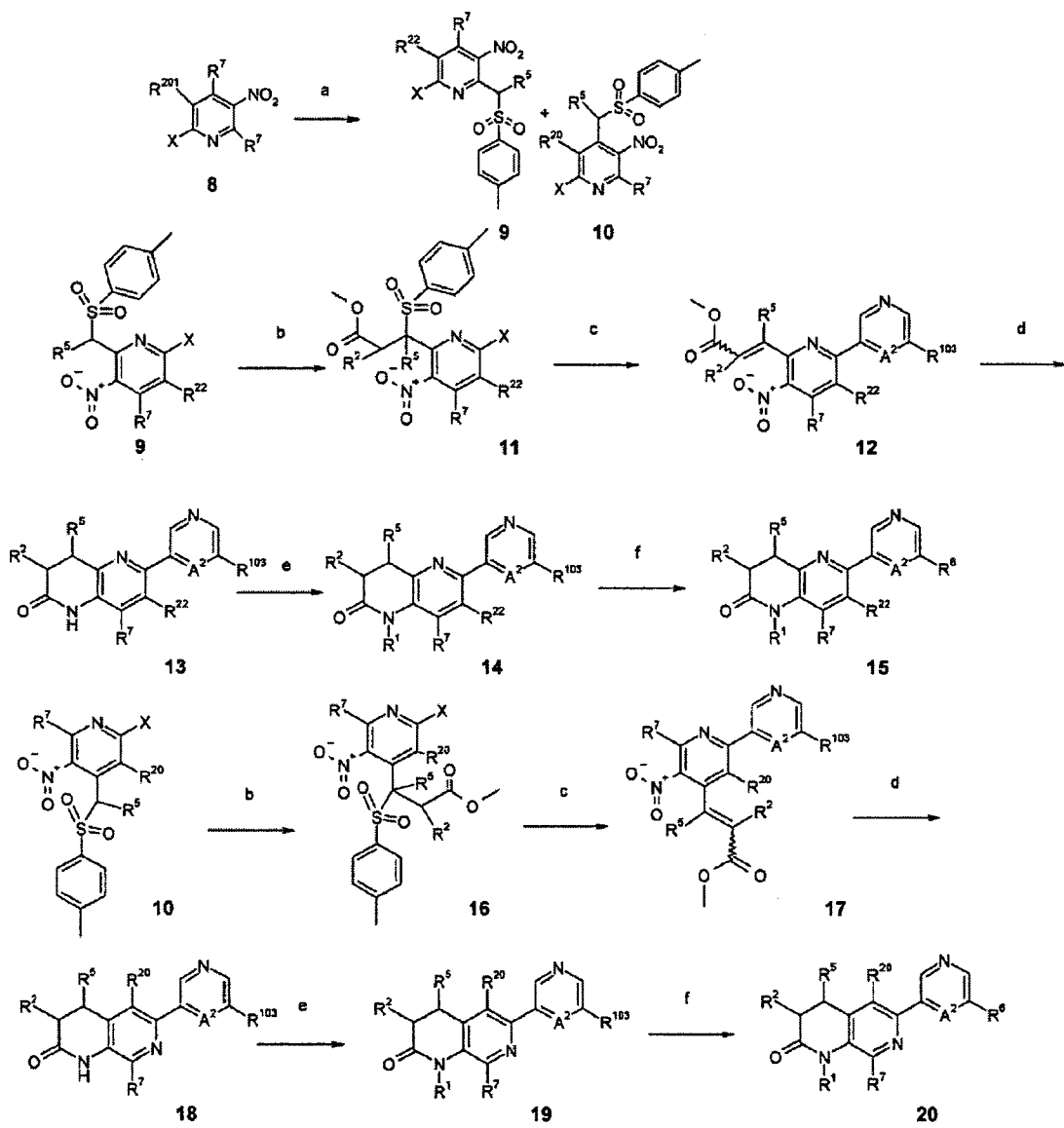
內醯胺2與例如4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)在如二甲亞砜或二噁烷之溶劑中、在乙酸鉀及催化劑(如二氯化(1,1'-雙-二苯膦基)-二茂鐵)鈹(II)(與二氯甲烷之1:1複合物)存在下、在高達約 100°C 之溫度下反應，獲得酮酸酯化合物3(步驟b)。酮酸酯化合物3與合適芳基鹵

化物4或6(關於芳基鹵化物4或6之可能合成，參見流程2)之縮合可在溶劑(諸如二甲亞砷、甲苯、乙醇、二噁烷、四氫呋喃或*N,N*-二甲基甲醯胺)中且在惰性氛圍(諸如氬氣或氮氣)中、在較佳室溫與約130°C之間的溫度範圍內使用鈴木條件(Suzuki condition)，例如在催化劑存在下及在鹼存在下進行，產生加合物5或7(步驟c)，該等催化劑諸如三(鄰甲苯基)膦/乙酸鈹(II)、肆-(三苯基膦)-鈹、氯化雙(三苯基膦)鈹(II)或二氯[1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵]鈹(II)，視情況呈二氯甲烷複合物(1:1)形式，且該鹼諸如水性或非水性磷酸鉀、鈉或碳酸鉀。化合物7可藉由以下流程、實例中所描述之方法或藉由熟習此項技術者所熟知之方法來進一步轉化為通式5之化合物(步驟d)。

在如THF之溶劑中且在如*tert*-BuOK之鹼存在下，在-78°C與室溫之間的溫度範圍內，在硝基鄰位上具有至少一個氫取代基R⁷之鹵基-硝基吡啶化合物8(流程1b)與1-氯-1-R⁵-甲烷磺醯基-4-甲基-苯反應，獲得區位異構物9及10(步驟a)。在如*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中且在例如碳酸鈉或碳酸鉀之弱鹼存在下，較佳在室溫與約80°C之間的溫度範圍內，用鹵乙酸酯化合物處理物9及10，獲得乙酸酯加合物11及16(步驟b)。加合物11及16與合適之雜芳基酮酸衍生物在如對於步驟c(流程1a)所描述之條件下進行鈴木反應，同時發生4-甲基-苯-磺醯基之消除反應，獲得含有丙烯酸酯部分之加合物12及17(步驟c)。催化氫化(例如在高溫下且在約50-200 psi之H₂壓力下，使用Pd/C及AcOH甲醇

溶液)獲得內醯胺化合物**13**及**18**(步驟d)。在如THF或*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在如氫化鈉或氫化鉀之鹼存在下，在較佳約0℃下，用烷基化劑(如烷基或環烷基鹵化物、烷基或環烷基甲苯磺酸酯或烷基或環烷基甲磺酸酯)處理內醯胺化合物**13**及**18**，獲得烷基化內醯胺化合物**14**及**19**(步驟e)。烷基化內醯胺化合物**14**及**19**可藉由以下流程、實例中所描述之方法或藉由熟習此項技術者所熟知之方法來進一步轉化為通式**15**或**20**之化合物(步驟f)。

流程 1b

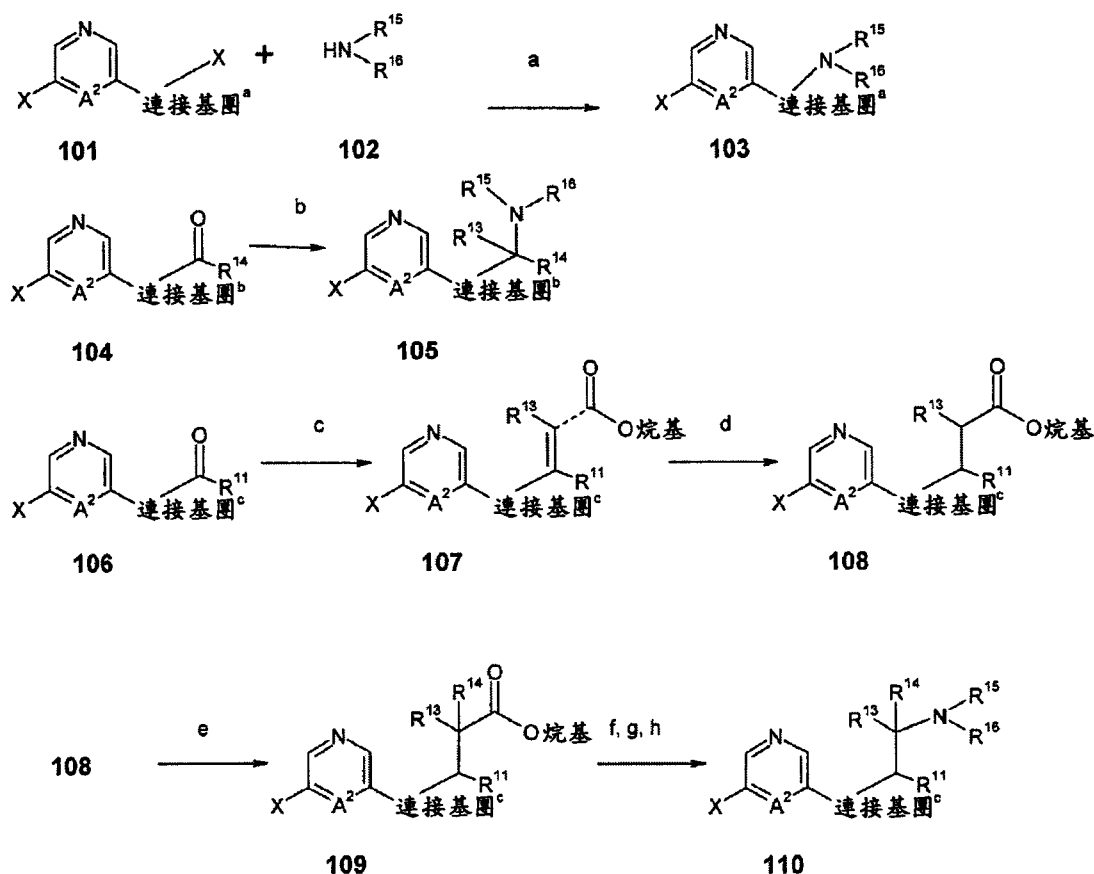


X為鹵素或 OSO_2CF_3

R^{103} 代表例如流程2a及2b中所示之取代基，
其允許在合成中之隨後階段中進一步轉化為 R^6

R^{201} 為H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基

流程 2a



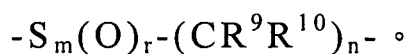
X為鹵素或OSO₂CF₃

流程 2a 及 2b 描述對應於流程 1 中之芳基鹵化物 4 及 6 之芳基鹵化物化合物 103、105、110、114、117 及 121 之可能合成。流程 2a 中使用之術語連接基團定義如下：

連接基團^a = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-、
-N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q- 或 -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-(CR¹³R¹⁴)_q-；

連接基團^b = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-、-N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p- 或 -S_m(O)_r-(CR⁹R¹⁰)_n-(CR¹¹R¹²)_p-；

連接基團^c = -O_m-(CR⁹R¹⁰)_n-、-N_mR¹⁷-(CR⁹R¹⁰)_n- 或



帶有脂族連接基團^a之化合物 **101**(流程 2a)自身或在例如與氫化鈉形成陰離子後，在如 *N,N'*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在 0°C 與約 100°C 之間的溫度範圍內與胺基化合物 **102**反應，以形成加合物 **103**(步驟 a)。不存在連接基團^a之化合物 **101**與胺基化合物 **102**(R^{16} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基經取代之雜環烷基、雜芳基或經取代之雜芳基)在鹼(如許尼希氏鹼)存在下，在溶劑(如丁醇)中且在高溫下直接反應，或藉由使用 Pd(0)催化胺化反應(布赫瓦爾德-哈特維希偶合(*Buchwald-Hartwig coupling*))在惰性氛圍(諸如氬氣或氮氣)下、在鈀催化劑(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)或乙酸鈀(II)($\text{Pd}(\text{COOCH}_3)_2$))、膦配位體(如三苯基膦、外消旋-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘(*rac*-BINAP)或(R)-(-)-1-[(S)-2-(二環己膦基)二茂鐵基]乙基雙(第三丁基膦))及鹼(諸如 Cs_2CO_3 或第三丁醇鉀)存在下，在溶劑(如甲苯、乙醇或水或其混合物)中，在室溫或高溫(藉此可習知地或者藉由微波照射達成加熱)下反應，以獲得不存在連接基團^a之經取代之加合物 **103**(步驟 a)。

在溶劑(如 1,4-二噁烷)中，在碘化銅(I)、碳酸鉀或碳酸鈉及螯合 1,2-二胺基化合物(如 *N,N'*-二甲基伸乙二胺或反-1,2-二胺基-己烷)存在下，在較佳藉助於微波加熱的高溫下，不存在連接基團^a之化合物 **101**與胺基化合物 **102**(R^{16} 為

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$)反應，以獲得不存在連接基團^a之經取代之加合物**103**(步驟a)。

合適之還原胺化程序如下將醛或酮**104**轉化為胺基化合物**105**：例如，在一步程序中，在溶劑(如甲醇)中，較佳在約室溫下用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 處理醛或酮**104**及合適之胺基部分；或在兩步程序中，首先在溶劑(如甲醇或甲苯)中、較佳在室溫與溶劑回流溫度之間的溫度下用異丙醇鈦(IV)處理，隨後較佳在 0°C 至室溫下與 NaBH_4 反應；或者，可將用異丙醇鈦(IV)處理後所獲得之亞胺蒸發，接著再溶解於溶劑(如THF)中且較佳在 -40°C 至 0°C 下用格林鈉試劑(Grignard reagent) R^{13}MgX 處理，產生帶有特定 R^{13} 取代基之胺基化合物**105**(步驟b)。

醛與酮**106**在溶劑(如四氫呋喃)中，較佳在約 0°C 至溶劑之回流溫度下，使用例如視情況帶有另一在亞甲基處取代之 R^{13} 之試劑(如二甲基(甲氧羰基)甲基磷酸酯)及鹼(如氫化鈉)發生霍納爾-埃蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)反應，以獲得不飽和酯**107**(步驟c)。不飽和酯**107**中之雙鍵可如下進行還原：例如在溶劑(如甲醇)中，較佳在約 0°C 至室溫下使用氯化鎳與硼氫化鈉之混合物作為還原劑，產生酯化合物**108**(步驟d)。 α 單取代酯或二取代酯**109**可由酯**108**如下合成：在溶劑(如四氫呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)中用鹼(如LDA或HMDS)處理，隨後添加一種或依序添加兩種烷基鹵化物，反應較佳在 -78°C 至室溫下進行(步驟e)。酯

109可如下進一步轉化為適於充當流程1中之化合物4或6之胺基化合物110：例如醃胺形成，在約室溫下，使用氫甲醇溶液進行；何夫曼重排(*Hofmann rearrangement*)，較佳在約0°C至溶劑之回流溫度下，在溶劑(乙醇)中用氫氧化鈉及溴處理；且隨後藉由熟習此項技術者已知之方法引入R¹⁵及R¹⁶取代基(步驟f、g、h)。

胺基化合物110亦可如下獲得：將酯109水解為相應酸，隨後較佳在回流下、在溶劑(如甲苯)中用二苯基磷醃基疊氮化物、TEA處理，且隨後在溶劑(如THF)中、較佳在約室溫下用例如三甲基矽烷酸鈉處理，隨後藉由熟習此項技術者已知之方法引入R¹⁵及R¹⁶取代基(步驟f、g、h)。

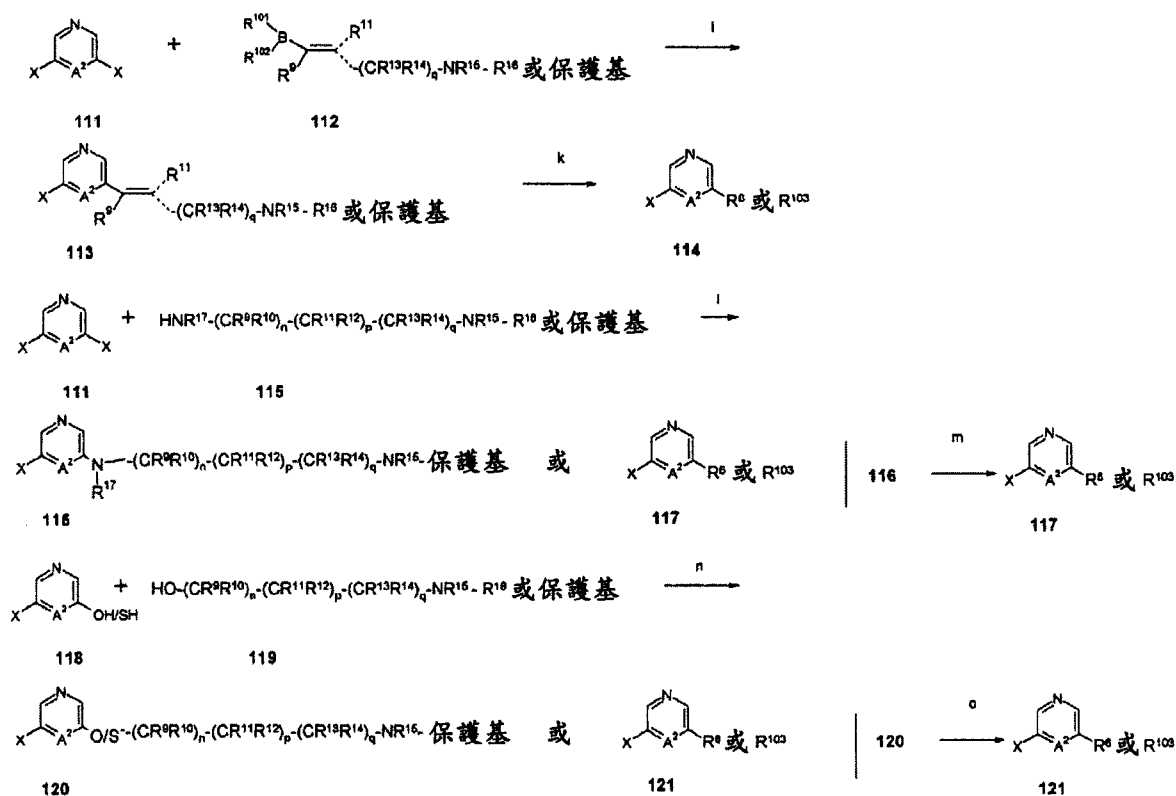
經二鹵素或雙(三氟甲磺酸酯)取代之雜芳族化合物111(流程2b)與不飽和酮酸衍生物112在如流程1步驟c中所述之鈴木條件下反應產生加合物113(步驟i)。移除化合物113中之雙鍵(例如藉由催化氫化)，隨後藉由其他標準合成修飾將化合物113轉化為合成組元114(步驟k)。

化合物111與胺基化合物115在如針對不存在連接基團^a之化合物101轉化為化合物103所述之條件下反應，獲得化合物116或117(步驟l)。化合物116可藉由其他標準合成修飾來轉化為合成組元117(步驟m)。

苯酚或硫酚118與醇119在光延條件(*Mitsunobu condition*)下，例如使用三苯基磷及偶氮二甲酸二第三丁酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸雙(4-氯苯基)酯作為試劑，在溶劑(如甲苯、二氯甲烷或四氫呋喃)

中，較佳在周圍溫度下反應，以獲得加合物 120 或 121 (步驟 n)。化合物 120 可藉由其他修飾而轉化為合成組元 121，該等修飾包括例如使用間氯過苯甲酸在硫處氧化為各別亞碸或碸 (步驟 o)。

流程 2b



X 為鹵素或 OSO_2CF_3

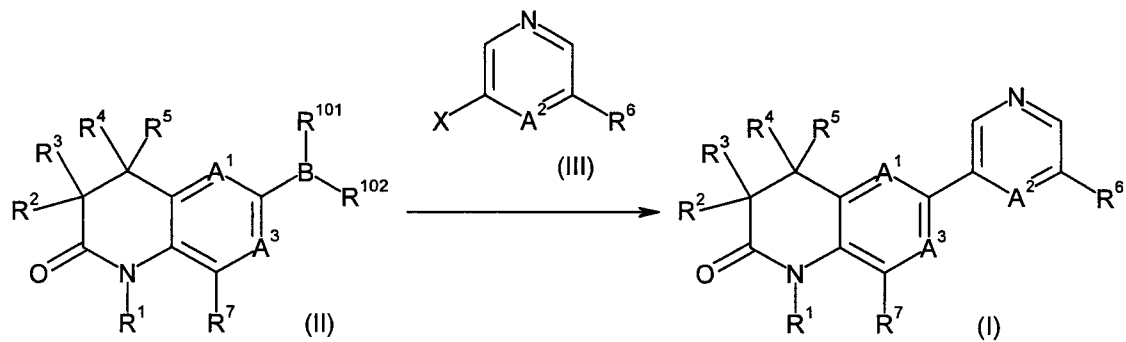
R^{101} 及 R^{102} 例如與其所連接之硼原子一起形成



R^{103} 代表取代基，

其允許在合成中之隨後階段中進一步轉化為 R^6

另外，本發明之一實施例為一種製備如上文所定義之式 (I) 化合物的方法，其包含式 (II) 化合物在式 (III) 化合物存在下之反應；



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如技術方案 1 中所定義，且其中 X 為鹵素或三氟甲磺酸酯， R^{101} 及 R^{102} 為烷基、環烷基或與其連接之硼原子一起形成硼啉基。

特定而言，在催化劑(諸如視情況呈二氯甲烷複合物(1:1)形式之三鄰甲苯基磷/乙酸鈣(II)、肆-(三苯基磷)-鈣、氯化雙(三苯基磷)鈣(II)或二氯[1,1'-雙(二苯基磷)-二茂鐵]鈣(II))存在下，且在鹼(諸如水性或非水性磷酸鉀、碳酸鈉或碳酸鉀)存在下，在溶劑(諸如二甲亞砜、甲苯、乙醇、二噁烷、四氫呋喃或 N,N -二甲基甲醯胺)中，且在惰性氛圍(諸如氬氣或氮氣)中，在特定而言室溫與約 130° 之間的溫度範圍內，其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如技術方案 1 中所定義，且其中 X 為鹵素或三氟甲磺酸酯， R^{103} 及 R^{104} 為烷基、環烷基或與其連接之硼原子一起形成硼啉基。

另外，本發明之一目標為用作治療活性物質之如本文中所述之式(I)化合物。

同樣，本發明之一目標為包含如本文中所述之式(I)化合物及治療惰性載劑的醫藥組合物。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群之用途。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防慢性腎病之用途。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防充血性心臟衰竭之用途。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防高血壓之用途。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防原發性醛固酮症之用途。

本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防慢性腎病。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防充血性心臟衰竭。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防高血壓。

另外，本發明之一特定實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於治療或預防原發性醛固酮症。

本發明亦關於如本文中所述之式(I)化合物用於製備供治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛

固酮症及庫欣症候群之藥物的用途。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於製備供治療或預防慢性腎病之藥物的用途。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於製備供治療或預防充血性心臟衰竭之藥物的用途。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於製備供治療或預防高血壓之藥物的用途。

另外，本發明之一實施例為如本文中所述之式(I)化合物用於製備供治療或預防原發性醛固酮症之藥物的用途。

另外，本發明之一目標為一種治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

另外，本發明之一實施例為一種治療或預防慢性腎病之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

另外，本發明之一實施例為一種治療或預防充血性心臟衰竭之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

另外，本發明之一實施例為治療或預防高血壓之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

另外，本發明之一實施例為一種治療或預防原發性醛固酮症之方法，該方法包含投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

如本文中所述之式(I)，其係根據任何一種所描述之方法製造。

檢定程序

本文鑑別 G-402 細胞株可用作異位表現(短暫或穩定地)CYP11家族之酶的宿主細胞。特定而言，開發異位表現人類 CYP11B1、人類 CYP11B2、人類 CYP11A1、食蟹猴 CYP11B1 或食蟹猴 CYP11B2 酶活性之穩定 G-402 細胞。重要的是，所鑑別之細胞株 G-402 表現對於 CYP11 家族之活性具有重要作用的輔因子(腎上腺皮質鐵氧還蛋白(adrenodoxin)及腎上腺皮質鐵氧還蛋白還原酶)，且在此等細胞中未偵測到 CYP11 家族之相對酶活性(與 H295R 細胞相比)。因此，G-402 細胞株獨特地適合作為用於異位表現 CYP11 家族之酶的宿主細胞。

G-402 細胞可由 ATCC(CRL-1440)獲得且最初來源於腎臟平滑肌瘤。

表現質體含有在合適之啟動子(CMV 啟動子)控制下之用於人類/犬 CYP11B1 或 CYP11B2 之 ORF 及合適之抗性標記(新黴素(neomycin))。使用標準技術將表現質體轉染至 G-402 細胞中且接著選擇此等細胞用於表現所指定抗性標記。接著選擇個別細胞純系並使用 11-脫氧皮質固酮(Cyp11B2)或 11-脫氧皮質醇(Cyp11B1)作為受質，就展示所要酶活性進行評估。

如上所述建立表現 CYP11 構築體的 G-402 細胞且在 37°C 下、在 5% CO₂/95% 空氣之氛圍下維持於含有 10% FCS 及

400 µg/mL G418(遺傳黴素(Geneticin))之改良型參考伊氏5a培養基(McCoy's 5a Medium Modified)(ATCC目錄第30-2007號)中。細胞酶檢定係在含有經2.5%炭處理之FCS及適當濃度之受質(0.3至10 uM 11-脫氧皮質固酮、11-脫氧皮質醇或皮質固酮)之DMEM/F12培養基中進行。為檢定酶活性，將細胞塗至96孔盤上且培育16小時。接著將上清液之等分試樣轉移並分析預期產物(對於CYP11B2為醛固酮；對於CYP11B1為皮質醇)之濃度。此等類固醇之濃度可使用分析醛固酮或皮質醇的HTRF檢定(得自CisBio)來測定。

對所產生類固醇之釋放的抑制可用作細胞酶檢定期間所添加之測試化合物對各別酶抑制的度量。化合物對酶活性之劑量依賴性抑制係藉助於繪製所添加抑制劑濃度(x軸)與所量測類固醇/產物含量(y軸)之關係圖來計算。接著藉由使用最小二乘法用以下4參數S形函數(Morgan-Mercer-Flodin(MMF)模型)擬合原始資料點來計算抑制：

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

其中，A為最大y值，B為使用XLFit測定之EC₅₀因數，C為最小y值且D為斜率值。

最大值A對應於抑制劑不存在下所產生之類固醇量，值C對應於酶完全受抑制時偵測到之類固醇量。

本文中所主張之化合物之EC₅₀值係用所述基於G402之檢定系統測得。Cyp11B2酶活性係在1 µM脫氧皮質固酮及不

同量之抑制劑存在下測得；Cyp11B1酶活性係在1 μM脫氧皮質醇及不同量之抑制劑存在下測得。

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
1	0.170	3.70
2	0.430	>3
3	0.715	>3
4	0.011	0.35
5	0.019	1.08
6	0.098	3.34
7	0.056	0.57
8	0.049	2.33
9	0.829	>10
10	0.020	0.17
11	0.076	0.41
12	0.002	0.05
13	0.319	17.89
14	0.308	1.57
15	0.019	1.20
16	0.011	0.86
17	4.649	>10
18	0.058	0.75
19	0.023	0.80
20	0.003	0.02
21	0.021	0.26
22	0.025	0.10
23	0.032	0.39
24	0.007	0.22
25	0.005	0.11

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
26	0.018	0.57
27	0.007	0.27
28	0.121	0.78
29	0.260	5.56
30	0.170	10.22
31	0.172	>3
32	1.293	>10
33	1.256	>10
34	0.416	29.22
35	0.325	>10
36	0.071	2.57
37	0.044	1.59
38	0.081	1.50
39	0.010	0.12
40	0.015	0.75
41	0.067	5.56
42	0.028	0.16
43	0.040	1.56
44	0.005	0.568
45	0.087	0.863
46	0.005	0.298
47	0.003	0.061
48	0.049	0.392
49	0.271	1.003
50	0.003	0.024

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
51	0.032	1.872
52	0.030	0.139
53	0.008	0.453
54	n.d.	3.855
55	0.682	11.133
56	0.040	0.587
57	0.026	0.393
59	0.033	0.710
60	0.685	n.d.
61	0.508	20.108
62	0.177	8.543
63	0.731	15.994
64	0.423	12.328
65	0.315	13.084
66	0.710	n.d.
67	0.160	7.675
68	0.350	33.719
69	0.411	3.492
70	0.202	15.608
71	0.081	2.497
72	0.007	0.101
73	0.017	0.575
74	0.286	n.d.
75	0.008	0.509
76	0.023	0.452
77	0.042	0.223
78	0.121	1.145
79	0.035	0.302

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
80	0.043	0.493
81	0.172	4.635
82	0.008	0.020
83	0.009	0.046
84	0.034	0.526
85	0.003	0.048
86	0.004	0.108
87	0.017	1.066
88	0.001	0.013
89	0.014	0.276
90	0.011	1.497
91	0.043	3.068
92	0.016	0.632
93	0.023	0.613
94	0.023	1.336
95	0.017	1.781
96	0.022	1.676
97	0.006	0.111
98	0.011	0.360
99	0.035	1.117
100	0.007	0.140
101	0.002	0.179
102	0.014	1.441
103	0.015	2.927
104	0.010	0.094
105	0.086	2.581
106	0.020	2.683
107	0.002	0.044

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
108	0.032	1.110
109	0.078	0.712
110	0.006	0.187
111	0.004	0.081
112	0.006	0.151
113	0.075	1.575
114	0.008	0.142
115	0.001	0.014
116	0.003	0.081
117	0.008	0.121
118	0.004	0.682
119	0.006	0.075
120	0.000	0.008
121	0.019	1.371
122	0.009	0.535
123	0.062	2.917
124	0.005	0.138
125	0.003	0.154
126	0.007	0.642
127	0.012	0.400
128	0.119	2.286
129	0.030	0.613
130	0.162	10.483
131	0.003	0.440
132	0.029	4.800
133	0.010	0.837
134	0.003	0.094
135	0.006	0.163

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
136	0.047	2.433
137	0.006	0.872
138	0.003	0.267
139	0.018	0.455
140	0.114	6.646
141	0.856	19.889
142	0.003	0.380
143	0.009	0.051
144	0.004	0.460
145	0.175	3.779
151	0.005	0.090
152	0.154	4.752
153	0.375	11.100
154	0.114	1.427
155	0.047	0.589
156	0.155	1.374
157	0.463	3.256
158	0.239	6.429
159	0.180	7.933
160	0.113	0.716
161	0.001	0.008
162	0.062	2.853
163	0.061	2.387
164	0.009	0.207
165	0.013	0.494
166	0.022	1.206
167	0.018	0.898
168	0.014	0.273

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
169	0.035	0.850
170	0.015	0.699
171	0.009	0.420
172	0.001	0.069
173	0.031	0.800
174	0.033	1.225
175	0.007	0.688
176	0.128	n.d.
177	0.117	8.464
178	0.010	0.535
179	0.012	0.169
180	0.033	1.891
181	0.025	2.320
182	0.006	0.302
183	0.004	0.268
184	0.227	9.741
185	0.633	9.289
186	0.011	0.199
187	0.027	0.705
188	0.014	0.572
189	0.002	0.093
190	0.007	0.442
191	0.010	0.777
192	0.029	1.981
193	0.022	1.009
194	0.041	1.704
195	0.001	0.056
196	0.008	0.514

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
197	0.004	0.062
198	0.007	0.188
199	0.003	0.028
200	0.001	0.031
201	0.024	0.436
202	0.013	0.170
203	0.083	4.957
204	0.020	2.237
205	0.097	4.025
206	0.010	0.237
207	0.044	2.543
208	0.059	4.202
209	0.162	7.544
210	0.030	1.344
211	0.005	0.119
212	0.051	4.834
213	0.041	0.834
214	0.030	0.104
216	0.042	0.879
217	0.029	1.256
218	0.029	1.196
219	0.012	0.557
220	0.002	0.040
222	0.004	1.008
223	0.036	2.855
224	0.006	0.173
225	0.006	0.691
226	0.011	1.767

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
227	0.004	0.157
228	0.009	0.356
229	0.010	0.656
230	0.001	0.007
231	0.019	0.802
232	0.001	0.016
233	0.013	0.219
234	0.027	2.258
235	0.109	4.662
236	0.003	0.077
237	0.008	0.143
238	0.005	0.513
239	0.021	0.401
240	0.250	15.012
241	0.007	0.251
242	0.100	3.686
243	0.001	0.026
244	0.002	0.075
245	0.001	0.072
246	0.013	4.723
247	0.005	0.069

實例	EC50 人類 CYP11B2 μM	EC50 人類 CYP11B1 μM
248	0.000	0.007
249	0.014	0.261
250	0.035	1.247
251	0.001	0.006
252	0.026	0.468
253	0.193	4.475
254	0.001	0.049
255	0.013	1.325
256	0.008	0.158
257	0.022	0.679
258	0.013	0.291
259	0.001	0.154
260	0.000	0.001
261	0.062	1.222
262	0.084	1.817
263	3.101	n.d.
264	0.024	2.921
265	0.009	0.623
266	0.054	0.623
267	0.001	0.236

如本文所述之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽或其酯之EC₅₀(CYP11B2)值在0.000001 uM與1000 uM之間，特定化合物之EC₅₀(CYP11B2)值在0.00005 uM與500 uM之間，更特定化合物之EC₅₀(CYP11B2)值在0.0005 uM與5 uM之間。此等結果已藉由使用所描述之酶檢定獲得。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥物(例如呈醫藥製劑之形式)。醫藥製劑可內部投與，諸如經口(例如錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、經鼻(例如鼻用噴霧形式)或經直腸(例如栓劑形式)。然而，投藥亦可以諸如肌肉內或靜脈內之非經腸方式(例如注射溶液形式)實現。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學上惰性之無機或有機佐劑處理以製備錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。舉例而言，可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等作為用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之佐劑。

適合於軟明膠膠囊之佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

適合於製備溶液及糖漿之佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

適合於注射溶液之佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

適合於栓劑之佐劑為例如天然油或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療學上有價值之物質。

劑量可在廣泛範圍內變化，當然將適於各特定情況之個

別要求。一般而言，在經口投藥之情況，每公斤體重約0.1 mg至20 mg、較佳每公斤體重約0.5 mg至4 mg(例如每人約300 mg)之每日劑量較佳分成1-3個可由例如相同量組成之個別劑量應適當。然而，顯然，當顯示需要時，可超出本文指定之上限。

根據本發明，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防醛固酮介導之疾病。

本文中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯亦展示對CYP11B1之可變抑制作用。此等化合物可用於抑制CYP11B1合併可變地抑制CYP11B2。該等化合物可用於治療或預防顯示過量皮質醇產生/含量或過量皮質醇與醛固酮含量之病狀(例如庫欣症候群、燒傷患者、抑鬱症、創傷後壓力症、慢性壓力、促腎上腺皮質腺瘤、庫欣病)。

根據本發明，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防心血管病狀(包括高血壓及心臟衰竭)、腎臟病狀、肝臟病狀、血管病狀、發炎性病狀、疼痛、視網膜病、神經病變(諸如周邊神經病變)、胰島素病、水腫、內皮細胞功能不良、壓力感受器功能不良；纖維化疾病、抑鬱症及其類似病症。

心血管病症包括充血性心臟衰竭、冠心病、心律不齊、動脈纖維性顫動、心臟病變、射血分數降低、舒張性及收縮性心功能不良、冠狀動脈類纖維素性壞死、心臟衰竭、肥厚性心肌症、動脈順應性減弱、舒張性充盈減弱、缺血、左心室肥大、心肌及血管纖維化、心肌梗塞、心肌壞

死性病變、心肌壞死性病變心律不整、預防心源性猝死、再狹窄、中風、血管損傷。

腎臟病狀包括急性及慢性腎衰竭、晚期腎病、肌酐清除率降低、腎絲球過濾率降低、糖尿病性腎病變、網狀系膜基質擴張伴有或不伴有顯著細胞增生、腎絲球毛細血管之局灶性血栓形成、總體類纖維素性壞死、腎絲球硬化症、缺血性損害、惡性腎硬化(諸如缺血性收縮、微蛋白尿、腎病變、蛋白尿、腎血流量降低、腎動脈病變、毛細血管內(內皮及系膜)及/或毛細血管外細胞(新月體)腫大及增殖。

肝臟病狀包括(但不限於)肝硬化、肝腹水、肝充血、非酒精性脂肪肝及其類似病狀。

血管病狀包括(但不限於)血栓性血管病(諸如壁上類纖維素性壞死、紅血球溢出及破碎，及官腔及/或壁上血栓形成)、增生性動脈病(諸如由黏質細胞外基質包圍之腫大肌內膜細胞及結節性增厚)、動脈粥樣硬化、血管順應性降低(諸如僵硬、心室順應性降低及血管順應性降低)、內皮細胞功能不良及其類似病狀。

發炎性病狀包括(但不限於)關節炎(例如骨關節炎)、發炎性氣管病(例如慢性阻塞性肺病(COPD))及其類似病狀。

疼痛包括(但不限於)、急性疼痛、慢性疼痛(例如關節痛)及其類似疼痛。

水腫包括(但不限於)周邊組織水腫、肝充血、脾充血、肝腹水、呼吸性或肺充血及其類似病症。

胰島素病包括(但不限於)胰島素抗性、I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖敏感性、糖尿病前狀態、症候群X及其類似病症。

纖維化疾病包括(但不限於)心肌及腎臟內纖維化、腎臟間質性纖維化及肝臟纖維化。

此外，如本文中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯亦可用於治療或預防選自由以下組成之群的心血管病狀：高血壓、心臟衰竭(尤其是心肌梗塞後心臟衰竭)、左心室肥大及中風。

在另一實施例中，心血管病症為高血壓。

在另一實施例中，心血管病症為心臟衰竭。

在另一實施例中，心血管病症為左心室肥大。

在另一實施例中，心血管病症為中風。

在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防腎臟病狀。

在另一實施例中，腎臟病症為腎病變。

在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防II型糖尿病。

在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及酯可用於治療或預防I型糖尿病。

【實施方式】

本發明在下文中由不具有限制性特徵之實例來說明。

在製備性實例以對映異構體混合物形式獲得之情況下，可藉由本文中所述之方法或藉由熟習此項技術者已知之方

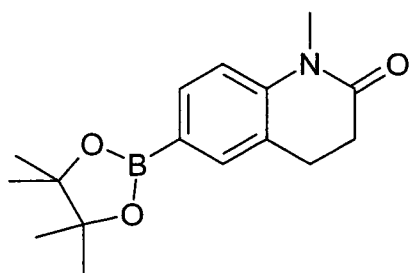
法(諸如對掌性層析或結晶)分離純對映異構體。

實例

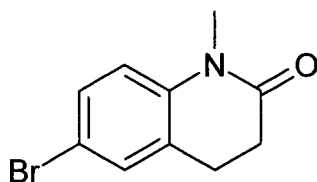
除非另外定義，否則所有實例及中間體係在氫氣氛圍下製備。

中間體 A-1

1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



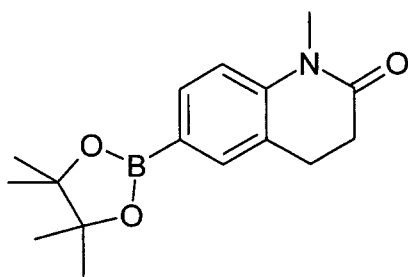
[A] 6-溴-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



向冷卻至 0°C 之 6-溴-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮 (5 g, 22.1 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之溶液中逐份添加第三丁醇鉀 (4.96 g, 44.2 mmol) 且在 0°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘。接著，添加碘甲烷 (4.08 g, 28.8 mmol) 且使反應混合物升溫至室溫並持續攪拌隔夜。再次添加 MeI (1.25 g, 8.86 mmol) 且加熱反應混合物至 40°C 直至反應完成。混合物用 EtOAc 稀釋，倒入 100 mL 之 1 M HCl 中且用 EtOAc (2×200 mL) 萃取水相。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾

燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至30% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈灰白色固體之標題化合物(4.23 g, 80%)。MS: 240.0, 242.1 ($M+H^+$)。

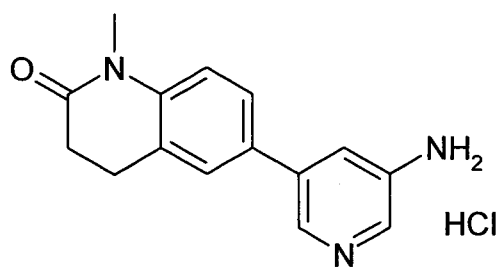
[B] 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



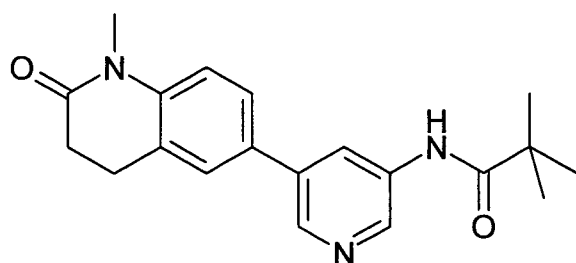
將6-溴-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(3 g, 12.5 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(3.81 g, 15.0 mmol)、乙酸鉀(3.68 g, 37.5 mmol)及二噁烷(48 mL)裝入燒瓶。用Ar淨化混合物，接著添加二氯[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵鈹(II)二氯甲烷複合物(1:1)][PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂加合物](457 mg, 0.625 mmol)，且加熱所得混合物至80℃隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，經由Dicalite過濾並用EtOAc(2×150 mL)洗滌。所得濾液用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至40% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈灰白色固體之標題化合物(2.63 g, 73%)。MS: 288.0 ($M+H^+$)。

中間體A-2

6-(5-胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽

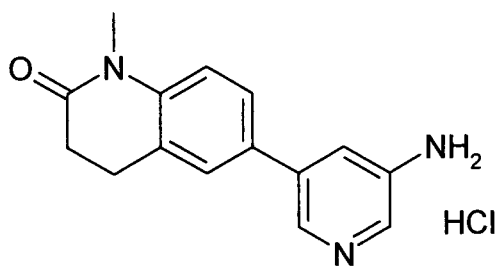


[A] 2,2-二甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙醯胺



將 *N*-(5-溴吡啶-3-基)特戊醯胺 (0.2 g, 0.778 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (中間體 A-1) (0.246 g, 0.856 mmol) 及 DMF (4 mL) 裝入微波瓶。用氫氣淨化反應混合物；接著添加氯化雙(三苯基膦)鈹(II) (0.055 g, 0.078 mmol)，隨後添加 1 N Na₂CO₃ 水溶液 (2.33 mL, 2.33 mmol)，且在微波中在 120°C 下加熱反應物 5 分鐘。反應混合物用 EtOAc 稀釋，經由 Dicalite 過濾並用 EtOAc (2×20 mL) 洗滌。所得濾液用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (0.195 g, 74%)。MS: 338.2 (M+H⁺)。

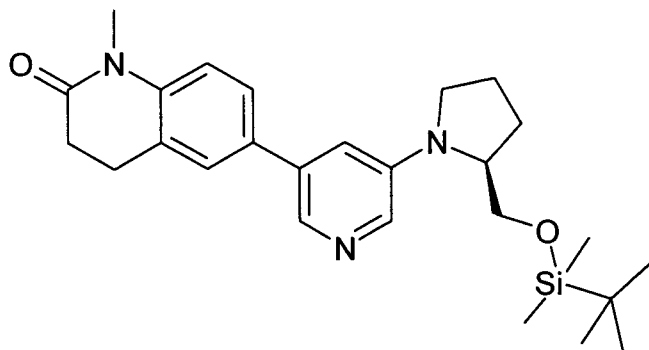
[B] 6-(5-胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽



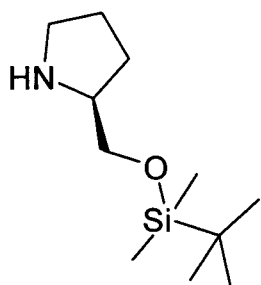
將 2,2-二甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙醯胺 (0.195 g, 0.578 mmol) 於 1 N HCl 水溶液 (5.78 mL) 中之懸浮液加熱至 90°C 隔夜。將反應混合物蒸發至乾且所得固體物質於 MeOH 中濕磨，濾出並在高真空中進一步乾燥，獲得呈灰白色固體呈 HCl 鹽形式之標題化合物 (0.115 g, 69%)。MS: 254.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-3

6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啉-1-基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

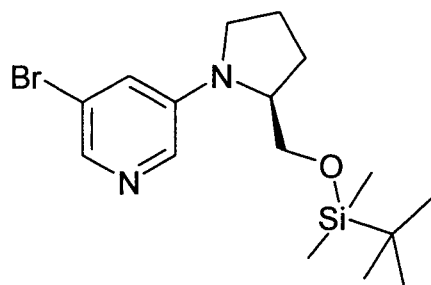


[A] (S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啉



向冷卻至 0°C 之 (S)-吡咯啉-2-基-甲醇 (0.69 g, 6.82 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加 TEA (1.38 g, 13.6 mmol), 隨後添加 TBDMS-Cl (1.03 g, 6.82 mmol) 之 DCM 溶液 (3 mL)。接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜並倒入 NH₄Cl (20 mL) 中。用 DCM (2×50 mL) 萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾, 獲得呈黃色油狀之標題化合物 (1.11 g, 76%)。MS: 216.2 (M+H⁺)。

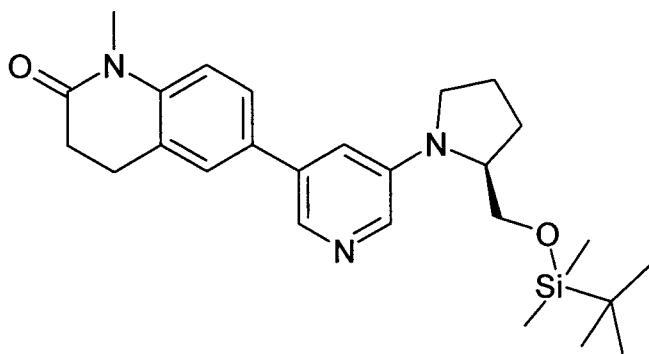
[B] 3-溴-5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啉-1-基]-吡啶



向 (S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡咯啉 (0.455 g, 2.11 mmol) 於甲苯 (20 mL) 中之溶液中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (Pd₂(dba)₃) (0.039 g, 0.042 mmol) 及外消旋-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘 (*rac*-BINAP) (0.066 g, 0.106 mmol)。用氫氣淨化溶液並加熱至 85°C 達 10 分鐘。冷卻至室溫後, 添加第三丁醇鈉 (0.406 g, 4.22 mmol) 及 3,5-二溴吡啶 (0.5 g, 2.11 mmol), 且接著將反應混合物加熱至 85°C 隔夜。將混合物倒入飽和 NH₄Cl (20 mL) 中且用 DCM (2×25 mL) 萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-

DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.412 g, 53%)。MS: 371.0, 372.9 ($M+H^+$)。

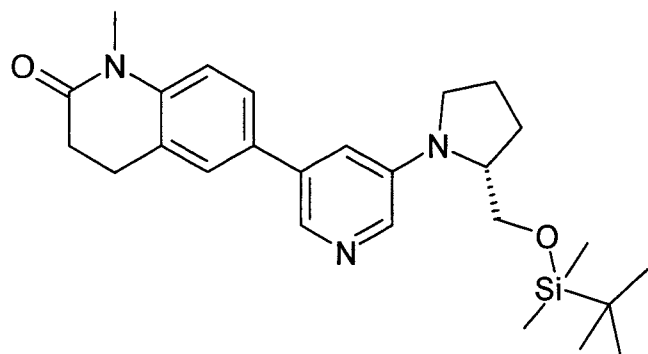
[C] 6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啶-1-基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



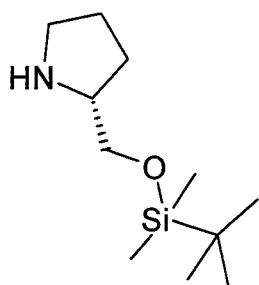
將3-溴-5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啶-1-基]-吡啶(0.091 g, 0.245 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體A-1, 0.077 g, 0.270 mmol)及DMF(1.5 mL)裝入微波瓶。用氫氣淨化反應混合物；接著添加氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.017 g, 0.025 mmol)，隨後添加1 N Na_2CO_3 水溶液(0.980 mL, 0.980 mmol)，且在微波中在120°C下加熱反應混合物30分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，倒入 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)中且用EtOAc(2×40 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.1 g, 90%)。MS: 452.1 ($M+H^+$)。

中間體A-4

6-{5-[(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基]-
吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

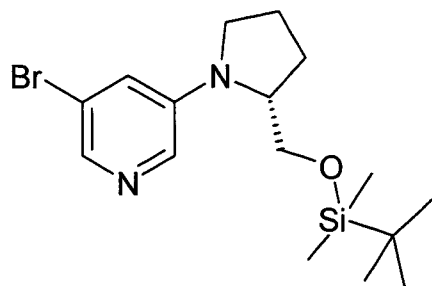


○ [A] (R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉



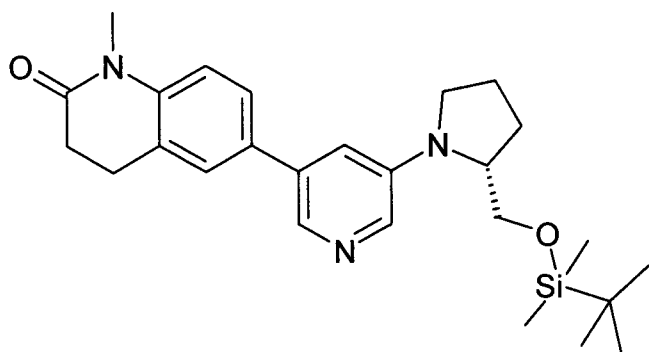
以類似於中間體 A-3[A]之製備所述之程序，使(R)-吡咯啉-
2-基-甲醇與 TBDMS-Cl 在 TEA 存在下反應，獲得呈黃色油
○ 狀之標題化合物。MS: 216.3 ($M+H^+$)。

[B] 3-溴-5-[(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-
1-基]-吡啶



以類似於中間體 A-3 [B]之製備所述之程序，使(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉與 3,5-二溴吡啉在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、外消旋-BINAP及第三丁醇鈉存在下反應，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 371.0, 372.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

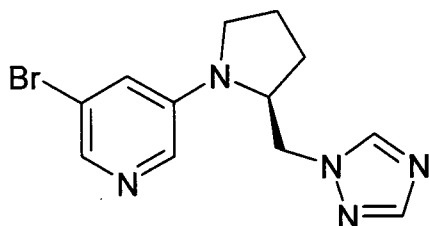
[C] 6-{5-[(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



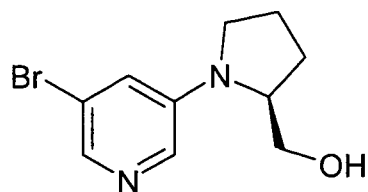
以類似於中間體 A-3 [C]之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 3-溴-5-[(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基]-吡啶偶合，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 452.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-5

3-溴-5-((S)-2-[1,2,4]三唑-1-基)甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶

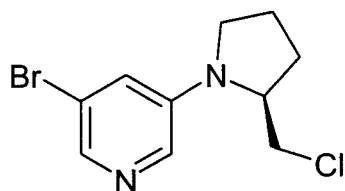


[A] [(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-吡咯啉-2-基]-甲醇



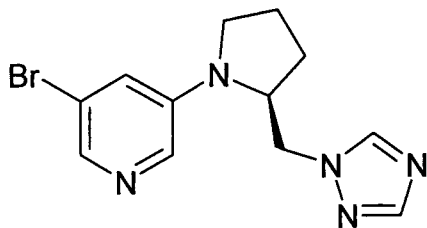
向 3-溴-5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基]-吡啶(中間體 A-3[B], 0.1 g, 0.269 mmol)在 MeOH(2 mL)中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(0.202 mL, 0.808 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。將混合物蒸發至乾, 用 DCM 稀釋殘餘物, 倒入 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)中並用 DCM(25 mL)萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發, 獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.060 g, 87%)。MS: 257.0, 259.0 (M+H⁺)。

[B] 3-溴-5-((S)-2-氯甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶



向冷卻至 0°C 之 (S)-(1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯啉-2-基)甲醇(0.060 g, 0.233 mmol)於 DCM(1 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(0.112 g, 0.932 mmol)。在此溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘且接著使其升溫至室溫並持續攪拌隔夜。混合物用 DCM 稀釋, 倒入 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)中並用 DCM(2×20 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾, 獲得呈橙色油狀之標題化合物(0.055 g, 86%)。MS: 275.0, 277.0 (M+H⁺)。

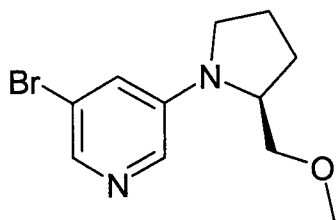
[C] 3-溴-5-((S)-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶



向 NaH (0.011 g, 0.272 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 1H-1,2,4-三唑 (0.016 g, 0.236 mmol) 並在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。接著，向反應混合物中添加 3-溴-5-((S)-2-氯甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶 (0.05 g, 0.181 mmol) 之 DMF 溶液 (0.5 mL)，加熱至 80°C 隔夜。混合物用 DCM 稀釋，倒入 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 中並用 DCM (2×10 mL) 萃取水層。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈黃色油狀之標題化合物 (0.04 g, 72%)。MS: 308.0, 310.0 (M+H⁺)。

中間體 A-6

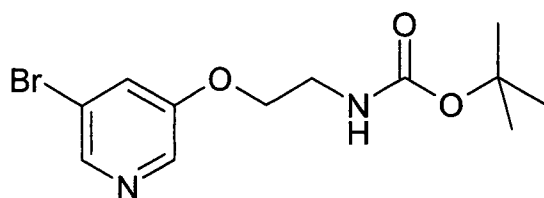
3-溴-5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶



以類似於中間體 A-3 [B] 之製備所述之程序，使 (S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉與 3,5-二溴吡啶在 Pd₂(dba)₃、外消旋-BINAP 及第三丁醇鈉存在下反應，以獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 271.1, 273.1 (M+H⁺)。

中間體 A-7

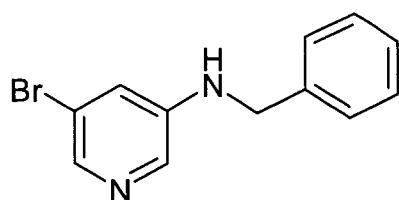
[2-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯



向冷卻至 0℃ 之 5-溴吡啶-3-酚 (0.5 g, 2.87 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中添加三苯基磷 (0.829 g, 3.16 mmol) 且逐份添加 2-羥乙基胺基甲酸第三丁酯 (0.51 g, 3.16 mmol) 之 THF 溶液 (5 mL)，隨後添加逐份雙 (4-氯苯甲基) 偶氮二甲酸酯 (1.16 g, 3.16 mmol)，且接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物用 EtOAc 稀釋，倒入 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 中並用 EtOAc (2×100 mL) 萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物溶解於乙醚 (50 mL) 中並於冰箱中靜置 2 小時。此時間之後，濾出固體沈澱物並將所得濾液蒸發至乾。殘餘物以 0 至 30% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物 (0.57 g, 63%)。MS: 317.0 及 319.0 (M+H⁺)。

中間體 A-8

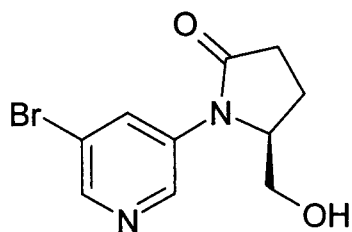
苯甲基-(5-溴-吡啶-3-基)-胺



以類似於中間體 A-3 [B]之製備所述之程序，使苯甲基胺與 3,5-二溴吡啶在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、外消旋-BINAP及第三丁醇鈉存在下反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 262.9, 264.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-9

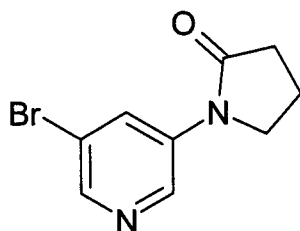
(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-5-羥甲基-吡咯啉-2-酮



在密封管中，將 3,5-二溴吡啶 (0.5 g, 2.11 mmol) 與 (S)-5-(羥甲基)吡咯啉-2-酮 (0.243 g, 2.11 mmol)、碘化銅(I) (0.040 g, 0.021 mmol)、碳酸鉀 (0.583 g, 4.22 mmol) 及 *N,N'*-二甲基伸乙二胺 (0.037 g, 0.042 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中合併。將反應混合物加熱至 110°C 隔夜。將混合物冷卻至室溫，經由 Dicalite 過濾並用 DCM 洗滌。殘餘物以 0 至 10% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物 (0.140 g, 25%)。MS: 271.1, 273.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-10

1-(5-溴-吡啶-3-基)-吡咯啉-2-酮

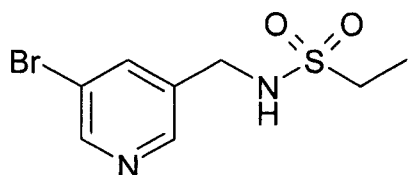


以類似於中間體 A-9 之製備所述之程序，使吡咯啉-2-酮與 3,5-二溴吡啶偶合，產生呈淺黃色固體狀之標題化合物。

MS: 241.0, 243.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-11

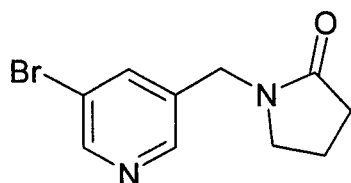
乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺



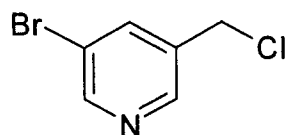
將 5-溴菸鹼醛 (2.55 g, 13.7 mmol)、乙磺醯胺 (2.99 g, 27.4 mmol) 及甲苯 (250 mL) 裝入燒瓶，接著逐滴添加異丙醇鈦 (5.84 g, 20.6 mmol)。加熱反應混合物至 115°C 隔夜且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (200 mL) 及 MeOH (200 mL) 中且在 0°C 下逐份添加 NaBH_4 (1.04 g, 27.4 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘且接著倒入水 (100 mL) 中且所得懸浮液經由 Dicalite 墊過濾並用 DCM (3×100 mL) 洗滌。分離水層並用 DCM (2×200 mL) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在矽膠上預吸附。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈橙色固體狀之標題化合物 (3.01 g, 79%)。MS: 279.0, 281.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-12

1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-吡咯啉-2-酮

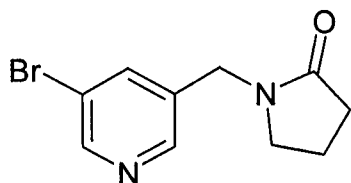


[A] 3-溴-5-氯甲基-吡啶



向冷卻至 0℃ 之 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (3 g, 16.0 mmol) 於 DCM (15 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯 (7.59 g, 63.8 mmol) 並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物倒至冰/水 (20 mL) 上，用濃 NaOH (8 mL) 鹼化並用 EtOAc (2×50 mL) 萃取。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 40% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物 (3.08 g, 93%)。MS: 206.0, 207.9 (M+H⁺)。

[B] 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-吡咯啉-2-酮

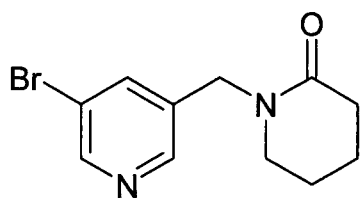


向氫化鈉 (60%，存於礦物油中，0.044 g, 1.09 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之懸浮液中添加吡咯啉-2-酮 (0.081 g, 0.945 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘。接著，添加 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (0.15 g, 0.727 mmol) 且在 60℃ 下加熱所得懸浮液隔夜。混合物用水 (2 mL) 淬滅並用 EtOAc (2×10

mL) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物 (0.217 g, 87%)。MS: 251.1, 257.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-13

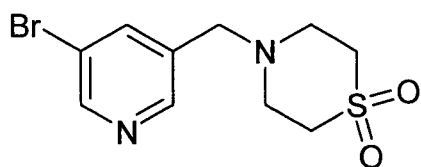
1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-哌啶-2-酮



以類似於中間體 A-12 [B] 之製備所述之程序，使哌啶-2-酮與 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (中間體 A-12[A]) 在 NaH 存在下反應，獲得呈無色油狀之標題化合物。MS: 269.2, 271.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-14

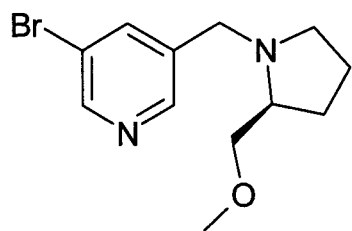
4-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-硫代嗎啉 1,1-二氧化物



以類似於中間體 A-12 [B] 之製備所述之程序，使硫代嗎啉 1,1-二氧化物與 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (中間體 A-12[A]) 在 NaH 存在下反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 304.9, 307.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-15

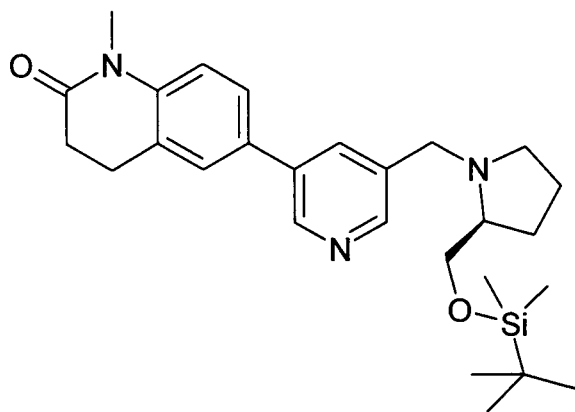
3-溴-5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶



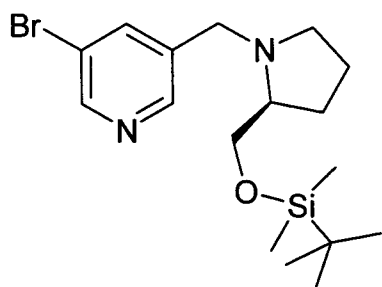
以類似於中間體 A-12 [B]之製備所述之程序，使(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啉與3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12[A])在 NaH 存在下反應，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 285.0, 286.9 ($M+H^+$)。

中間體 A-16

6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

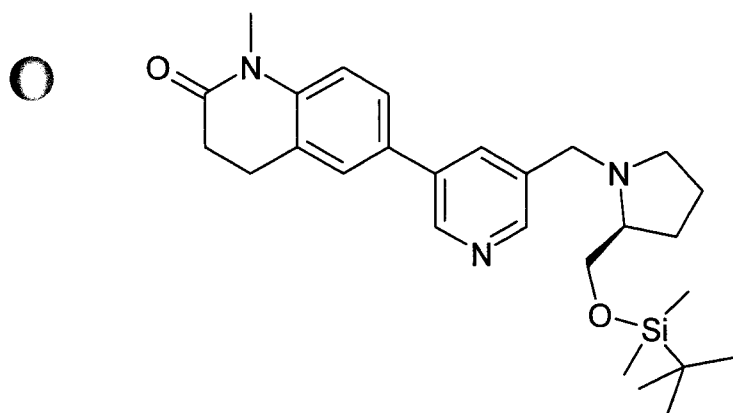


[A] 3-溴-5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶



以類似於中間體 A-12 [B]之製備所述之程序，使 (S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉(中間體 A-3[A])與 3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12[A])在 NaH 存在下反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 385.2, 387.2 ($M+H^+$)。

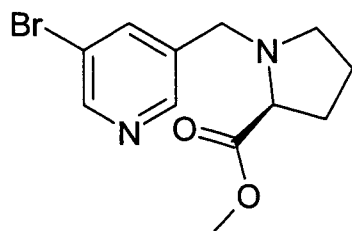
[B] 6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



以類似於中間體 A-3[C]之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 3-溴-5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶偶合，獲得呈灰白色蠟狀固體狀之標題化合物。MS: 352.3 ($M+H^+$)。

中間體 A-17

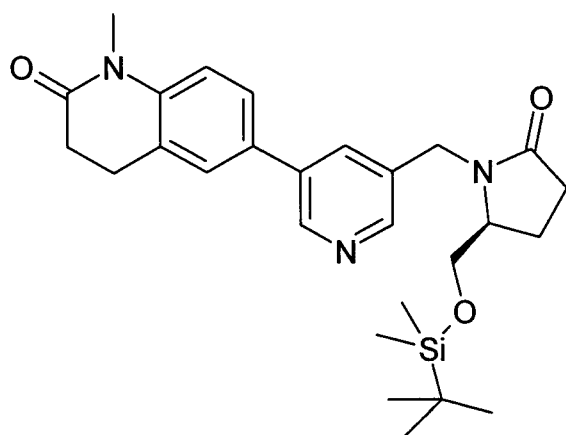
(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-吡咯啉-2-甲酸甲酯



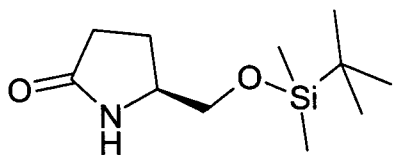
以類似於中間體 A-12 [B]之製備所述之程序，使(S)-吡咯啉-2-甲酸甲酯與3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12[A])在NaH存在下反應，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 299.2, 301.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-18

6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

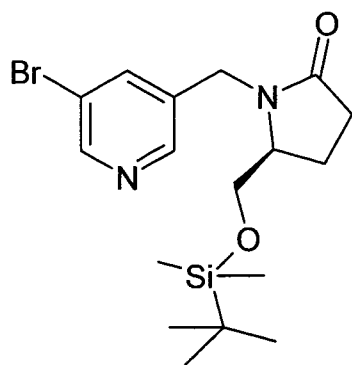


[A] (S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-2-酮



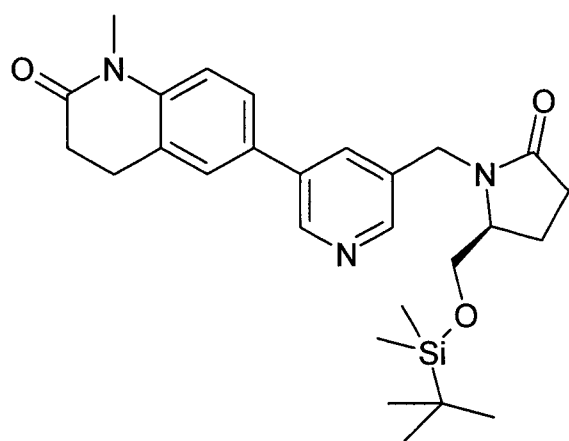
以類似於中間體 A-3 [A]之製備所述之程序，使(S)-5-羥甲基-吡咯啉-2-酮與TBDMS-Cl在TEA存在下反應，獲得呈無色液體狀之標題化合物。MS: 230.3 ($M+H^+$)。

[B] (S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-2-酮



以類似於中間體 A-12 [B]之製備所述之程序，使(S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-2-酮與3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12[A])在NaH存在下反應，獲得呈無色油狀之標題化合物。MS: 399.2, 401.2 ($M+H^+$)。

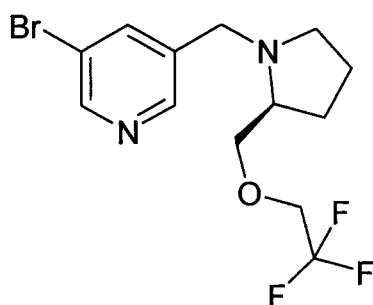
[C] 6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



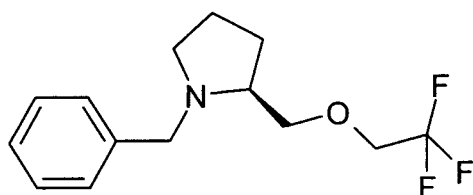
以類似於中間體 A-3 [C]之製備所述之程序，使1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-吡咯啉-2-酮偶合，獲得呈棕色泡沫狀之標題化合物。MS: 480.3 ($M+H^+$)。

中間體 A-19

3-溴-5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶

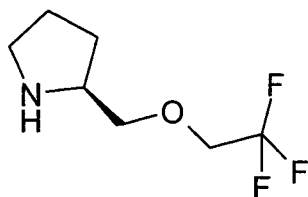


[A] (S)-1-苯甲基-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉



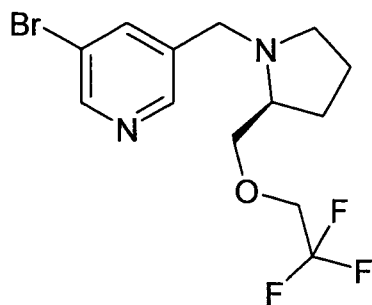
向氫化鈉(60%，存於礦物油中，0.314 g，7.84 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液中添加(S)-(1-苯甲基-吡咯啉-2-基)-甲醇(1.0 g，5.23 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。接著，添加甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.4 g，7.84 mmol)並在室溫下持續攪拌隔夜。反應混合物用H₂O(10 mL)淬滅並用EtOAc(2×50 mL)萃取。合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物以0至5% MeOH(1% NH₄OH)-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺黃色液體狀之標題化合物(0.706 g，37%)。MS: 274.3 (M+H⁺)。

[B] (S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉



向 (S)-1-苯甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-吡咯啉 (0.5 g, 1.83 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中之溶液中添加許尼希氏鹼 (1.18 g, 9.15 mmol)。用 Ar 淨化燒瓶三次並添加 10% Pd/C (0.487 g, 0.457 mmol) 至混合物中。用氫氣淨化燒瓶三次並在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。混合物經由 Celite 墊過濾，用 MeOH (20 mL) 洗滌且真空濃縮所得溶液，獲得呈無色半固體狀之標題化合物 (0.250 g, 75%)。MS: 184.1 ($M+H^+$)。

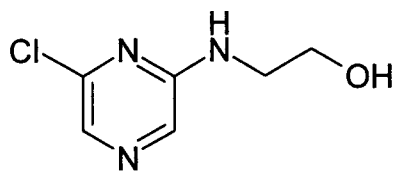
[C] 3-溴-5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶



以類似於中間體 A-12 [B] 之製備所述之程序，使 (S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉與 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (中間體 A-12 [A]) 在 NaH 存在下反應，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 353.1, 355.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-20

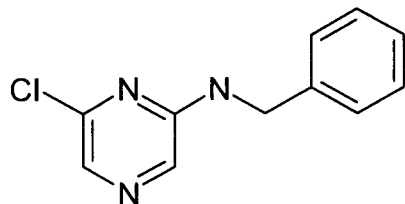
2-(6-氯-吡嗪-2-基胺基)-乙醇



在密封管中，將2,6-二氯吡嗪(1 g, 6.71 mmol)與2-氨基乙醇(0.492 g, 8.05 mmol)、許尼希氏鹼(1.13 g, 8.73 mmol)於BuOH(7 mL)中混合，且加熱反應混合物至80℃隔夜。真空濃縮混合物，且殘餘物分配於NaHCO₃(20 mL)與EtOAc(100 mL)之間。分離有機相，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈淺黃色泡沫狀之標題化合物(0.583 g, 50%)。MS: 174.1 (M+H⁺)。

中間體 A-21

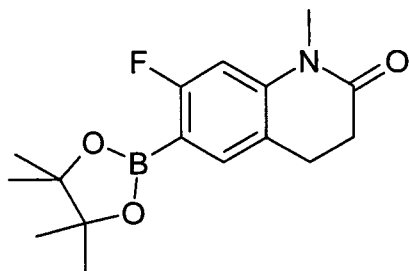
苯甲基-(6-氯-吡嗪-2-基)-胺

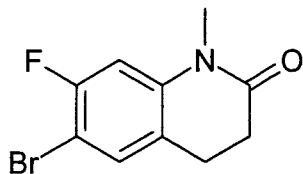


以類似於中間體 A-20之製備所述之程序，使苯甲基胺與2,6-二氯吡嗪在許尼希氏鹼存在下反應，獲得呈淺黃色泡沫狀之標題化合物。MS: 220.1 (M+H⁺)。

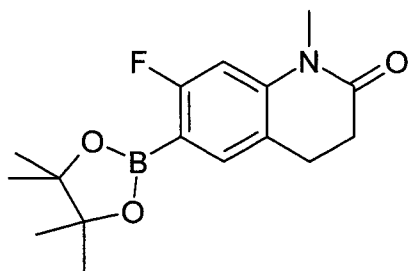
中間體 A-22

7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



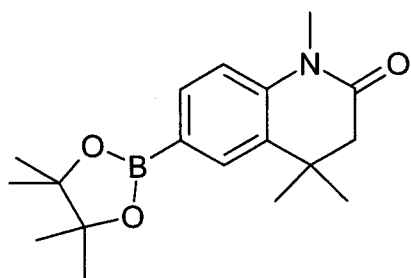
[A] 6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

以類似於中間體 A-1 [A]之製備所述之程序，使6-溴-7-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與碘甲烷在第三丁醇鉀存在下反應，獲得呈白色泡沫狀之標題化合物。MS: 258.0, 259.9 (M+H⁺)。

[B] 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

以類似於中間體 A-1 [B]之製備所述之程序，使6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)在乙酸鉀及PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂存在下反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 306.1 (M+H⁺)。

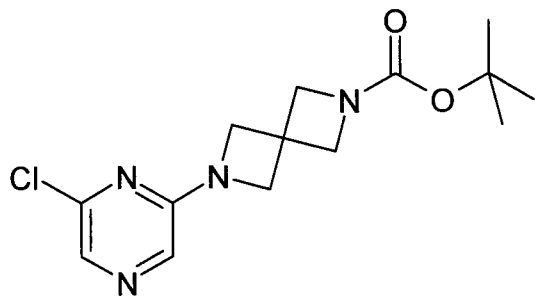
中間體 A-23**1,4,4-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮**



以類似於中間體 A-1 [B]之製備所述之程序，使 6-溴-1,4,4-三甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)在乙酸鉀及 PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ 存在下反應，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 316.1 (M+H⁺)。

中間體 A-24

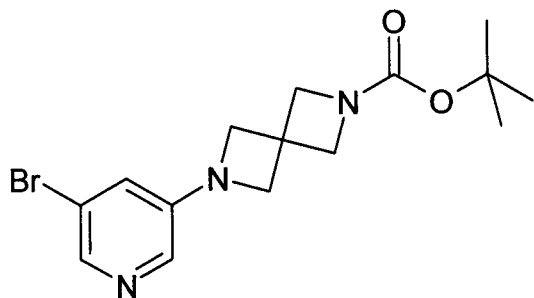
6-(6-氯-吡嗪-2-基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-20之製備所述之程序，使 2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯與 2,6-二氯吡嗪在許尼希氏鹼存在下反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。

中間體 A-25

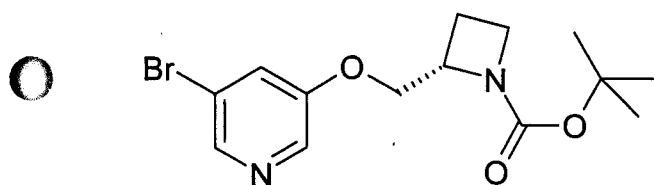
6-[5-溴-吡啶-3-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-3 [B]之製備所述之程序，使 2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯與 3,5-二溴吡啶在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、外消旋-BINAP 及第三丁醇鈉存在下反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。

中間體 A-26

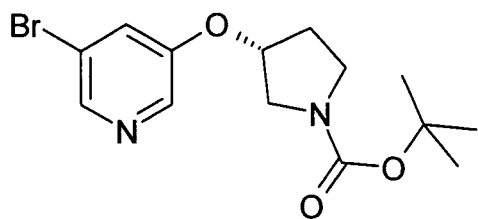
(S)-2-(5-溴-吡啶-3-基氧基甲基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-7之製備所述之程序，使 5-溴吡啶-3-醇與 (S)-2-羥甲基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯基)偶氮二甲酸酯及三苯基膦存在下反應，獲得呈非晶形無色固體狀之標題化合物。MS: 343.1 及 345.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-27

○ (R)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

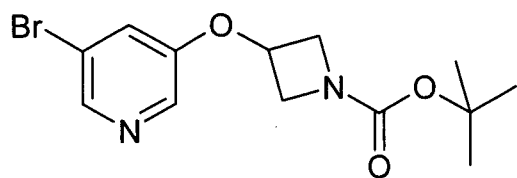


以類似於中間體 A-7之製備所述之程序，使 5-溴吡啶-3-醇與 (S)-3-羥基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯基)偶氮二甲酸酯及三苯基膦存在下反應，獲得呈白色固體之標

題化合物。MS: 343.1及345.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-28

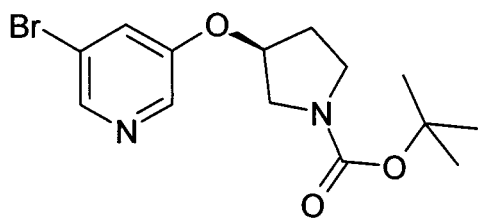
3-(5-溴吡啶-3-基氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向5-溴吡啶-3-酚(0.285 g, 1.64 mmol)於DMF(2.5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.453 g, 3.28 mmol)，隨後添加3-溴-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.425 g, 1.8 mmol)之DMF溶液(0.5 mL)，且加熱反應混合物至60℃並攪拌隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，倒入飽和 $NaHCO_3$ 溶液(10 mL)中並用EtOAc(2×20 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至50% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈無色結晶固體狀之標題化合物(0.539 g, 100%)。MS: 329.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-29

(S)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

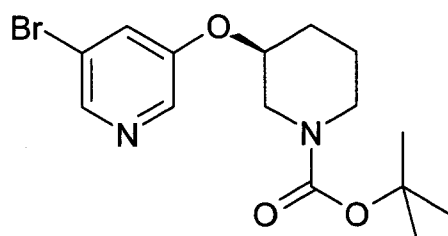


以類似於中間體 A-7之製備所述之程序，使5-溴吡啶-3-酚與(R)-3-羥基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯甲基)偶氮二甲酸酯及三苯基磷存在下反應，獲得呈無色油狀之標

題化合物。MS: 343.1及345.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-30

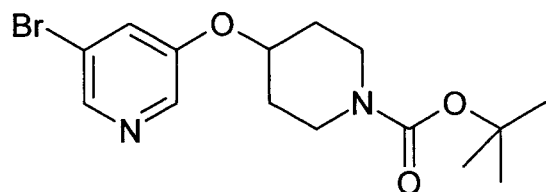
(S)-3-(5-溴吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-7之製備所述之程序，使5-溴吡啶-3-醇與(R)-3-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯甲基)偶氮二甲酸酯及三苯基磷存在下反應，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 357.1及359.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-31

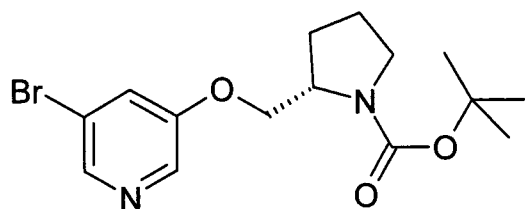
4-(5-溴吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-7之製備所述之程序，使5-溴吡啶-3-酚與4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯甲基)偶氮二甲酸酯及三苯基磷存在下反應，獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 357.0及359.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-32

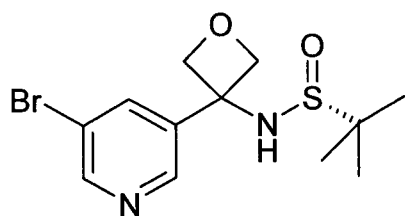
(S)-2-((5-溴吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



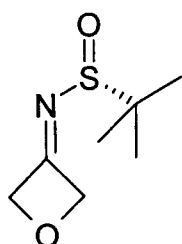
以類似於中間體 A-7 之製備所述之程序，使 5-溴吡啶-3-酚與 (S)-2-(羥甲基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯基)偶氮二甲酸酯及三苯基膦存在下反應，獲得呈無色油狀之標題化合物。MS: 357.0 及 359.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-33

(R)-N-(3-(5-溴吡啶-3-基)氧雜環丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



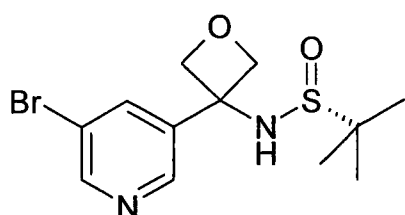
[A] (R)-2-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-亞基)-丙烷-2-亞磺醯胺



向 $Ti(OEt)_4$ (2.02 g, 7.53 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中添加 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (0.854 g, 7.05 mmol)，隨後添加氧雜環丁烷-3-酮 (0.493 g, 6.84 mmol) 之 THF 溶液 (5 mL) 並加熱反應混合物至 $50^\circ C$ 隔夜。冷卻後，反應混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋且在攪拌下緩慢添加飽和鹽水溶液

(20 mL)。15分鐘後，混合物經由 Dicalite 塞過濾並用 EtOAc 洗滌。分離有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 40% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物 (0.242 g, 20%)。MS: 176.2 (M+H⁺)。

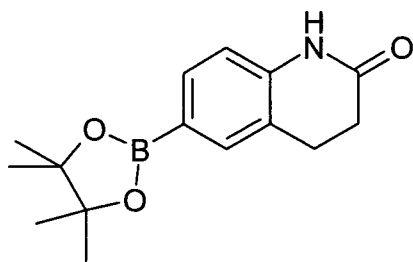
[B] (R)-N-(3-(5-溴吡啶-3-基)氧雜環丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



經 5 分鐘向在 -78°C 冷卻之 3-溴-5-碘吡啶 (0.14 g, 0.493 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中逐滴添加 nBuLi (462 μl, 0.74 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘，接著逐滴添加 (R)-2-甲基-N-(氧雜環丁烷-3-亞基)-丙烷-2-亞磺醯胺 (0.1 g, 0.567 mmol) 之 THF 溶液 (1 mL)。在 -78°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘，接著使其升溫至室溫。混合物用水 (2 mL) 淬滅並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 100% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物 (0.096 g, 58%)。MS: 333.0 及 335.1 (M+H⁺)。

中間體 A-34

6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

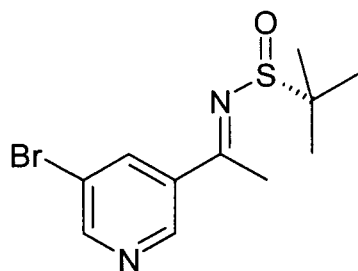


以類似於中間體 A-1 [B]之製備所述之程序，使 6-溴-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)在乙酸鉀及 $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 存在下反應，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 274.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-35

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(S及 R)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺

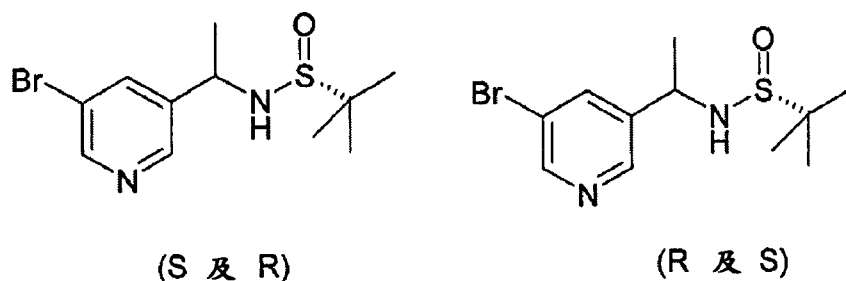
[A] (R,E)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向 1-(5-溴吡啶-3-基)乙酮 (1.01 g, 5.04 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中逐滴添加 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (0.555 g, 4.58 mmol)，隨後逐滴添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.23 g, 4.58 mmol)，且加熱反應混合物至 40°C 隔夜。冷卻後，在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc (80 mL) 中。劇烈攪拌此溶液，同時緩慢添加飽和鹽水溶液 (20 mL)。15 分鐘

後，混合物經由Dicalite塞過濾並用EtOAc洗滌。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥並蒸發至乾。殘餘物以0至50% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.964 g, 69%)。MS: 303.1及305.0 (M+H⁺)。

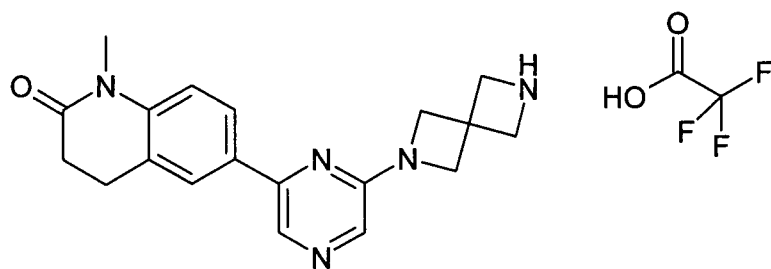
[B] (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S及R)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺



向0°C冰浴冷卻之(R,E)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.3 g, 0.989 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄(0.075 g, 1.98 mmol)，且在此溫度下攪拌反應混合物30分鐘且接著在室溫下攪拌另外30分鐘。混合物用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅，蒸發有機溶劑並用EtOAc(2×25 mL)萃取所得水溶液。合併之有機物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.293 g, 97%)，其為兩種非對映異構體之2:1混合物。MS: 305.0及307.1 (M+H⁺)。

中間體 A-36

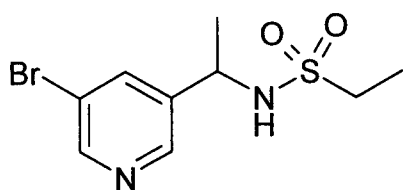
6-(6-(2,6-二氫螺[3.3]庚烷-2-基)吡嗪-2-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 2,2,2-三氟乙酸鹽



向 6-[6-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡嗪-2-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(實例 28, 0.231 g, 0.53 mmol) 於 DCM(3 mL) 中之溶液中添加 TFA(0.605 g, 5.3 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物與甲苯一起蒸發若干次且接著以 20 至 98% MeOH-H₂O(0.05% TEA) 梯度溶離在 Gemini-NX 管柱上藉由逆相 HPLC 純化殘餘物, 獲得呈黃色固體狀之標題化合物 (TFA 鹽)(0.203 g, 99%)。MS: 336.3 (M+H⁺)。

中間體 A-37

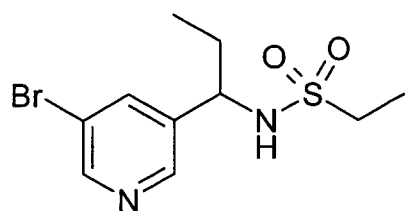
(外消旋)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)乙磺醯胺



以類似於中間體 A-11 之製備所述之程序, 使 1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酮與乙磺醯胺在四異丙醇鈦且接著 NaBH₄ 存在下反應, 獲得呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 293.1 及 295.3 (M+H⁺)。

中間體 A-38

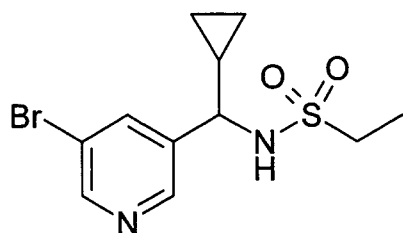
(外消旋)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)丙基)乙磺醯胺



將 5-溴菸鹼醛 (0.5 g, 2.69 mmol)、乙磺醯胺 (0.367 g, 3.36 mmol) 及 甲苯 (25 mL) 裝入燒瓶，接著逐滴添加四異丙醇鈦 (1.53 g, 5.38 mmol)。加熱反應混合物至 110°C 隔夜且接著真空濃縮。將殘餘物溶解於 THF (25 mL) 中並冷卻至 -40°C。在此溫度下逐滴添加溴化乙基鎂於乙醚中之 3 M 溶液 (2.24 mL, 6.72 mmol)，且所得混合物緩慢升溫至 -20°C 並攪拌 2.5 小時。將混合物倒入飽和 NH_4Cl 溶液 (15 mL) 中，過濾所得懸浮液並用 DCM (2×50 mL) 萃取濾液。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物 (0.5 g, 56%)。MS: 307.1 及 308.9。

中間體 A-39

(外消旋)-N-((5-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲基)乙磺醯胺

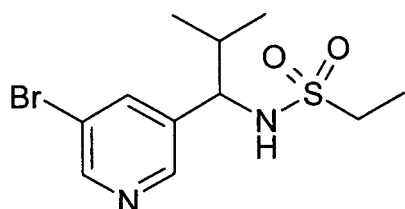


以類似於中間體 A-38 之製備所述之程序，使 5-溴菸鹼醛與乙磺醯胺在四異丙醇鈦且接著溴化環丙基鎂 (0.5 M 之 THF

溶液)存在下反應，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 319.0及320.9 ($M+H^+$)。

中間體 A-40

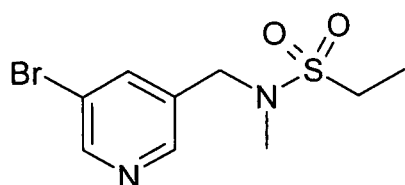
(外消旋)-*N*-(1-(5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丙基)乙磺醯胺



以類似於中間體 A-38之製備所述之程序，使5-溴菸鹼醛與乙磺醯胺在四異丙醇鈦且接著氯化異丙基鎂(2 M之THF溶液)存在下反應，獲得呈紅色油狀之標題化合物。MS: 321.0及323.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-41

N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*-甲基乙磺醯胺

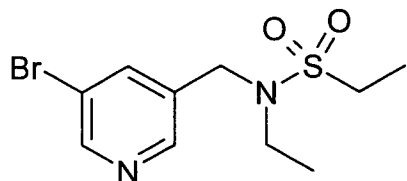


向0℃冰浴冷卻之乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-11, 0.21 g, 0.752 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液中添加存於礦物油中之60% NaH(0.039 g, 0.98 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。接著，添加MeI(0.136 g, 0.96 mmol)且在0℃下攪拌反應物另外15分鐘，隨後用氨水溶液(2 mL)淬滅。混合物進一步用鹽水稀釋且接著用EtOAc(2×15 mL)

萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.209 g, 85%)，其未經進一步純化即使用。MS: 293.1及295.1($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-42

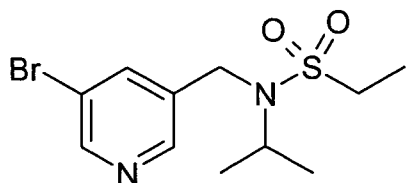
N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*-乙基乙磺醯胺



向 0°C 冰浴冷卻之乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-11, 0.051 g, 0.182 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加存於礦物油中之60% NaH(0.011 g, 0.274 mmol)，且在室溫下攪拌混合物20分鐘。接著，添加碘乙烷(0.045 g, 0.292 mmol)且攪拌反應混合物3小時，隨後用水(5 mL)淬滅。用EtOAc(2×15 mL)萃取水溶液。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈橙色油狀之標題化合物(0.051 g, 82%)，其未經進一步純化即使用。MS: 307.1及309.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-43

N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*-異丙基乙磺醯胺

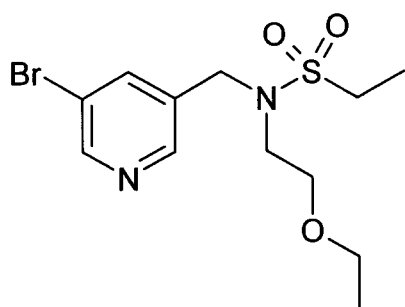


以類似於中間體 A-42之製備所述之程序，使乙烷磺酸(5-

溴 - 吡啶 -3-基 甲基)- 磺胺 (中間體 A-11) 與 2-碘丙烷在 NaH(60%，存於礦物油中)存在下反應，在 Gemini-NX 管柱上藉由逆相 HPLC 純化後獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 323.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-44

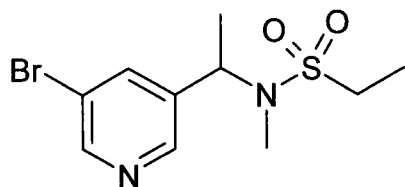
N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*-2-乙氧基-乙基乙磺磺胺



以類似於中間體 A-42 之製備所述之程序，使乙烷磺酸(5-溴 - 吡啶 -3-基 甲基)- 磺胺 (中間體 A-11) 與 2-溴乙基乙醚在 NaH(60%，存於礦物油中)存在下反應，在藉由 Gemini-NX 管柱上藉由逆相 HPLC 純化後獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 351.0 及 353.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-45

(外消旋)-*N*-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)-*N*-甲基乙磺磺胺

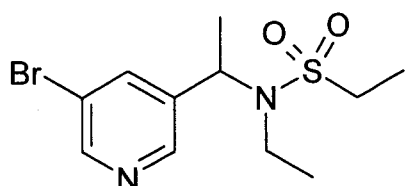


以類似於中間體 A-41 之製備所述之程序，使 *N*-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)乙磺磺胺 (中間體 A-37) 與 MeI 在 NaH(60%，

存於礦物油中)存在下反應，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 307.1及309.2 ($M+H^+$)。

中間體 A-46

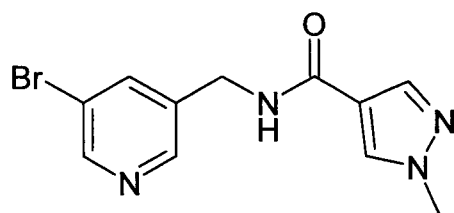
(外消旋)-*N*-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)-*N*-乙基乙磺醯胺



以類似於中間體 A-42 之製備所述之程序，使 *N*-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)乙磺醯胺 (中間體 A-37) 與碘乙烷在 NaH(60%，存於礦物油中)存在下反應，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 321.0及323.1 ($M+H^+$)。

中間體 A-47

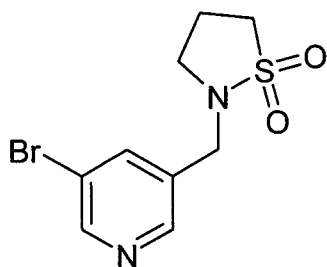
1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺



以類似於實例 75 之製備所述之程序，使 (5-溴吡啶-3-基)甲胺與 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 297.1及295.0 ($M+H^+$)。

中間體 A-48

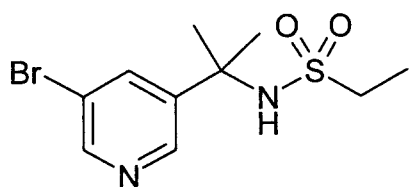
2-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-異噻唑啉 1,1-二氧化物



以類似於中間體 A-12[B]之製備所述之程序，使異噻唑啉 1,1-二氧化物與 3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12[A])在 NaH 存在下反應，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 292.8 及 290.9 ($M+H^+$)。

中間體 A-49

N-(2-(5-溴吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙磺醯胺

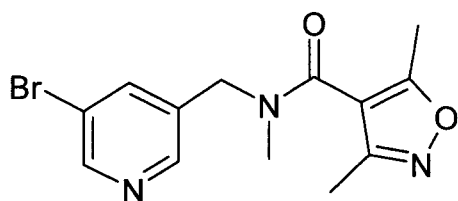


將 1-(5-溴吡啶-3-基)乙酮 (0.5 g, 2.5 mmol)、乙磺醯胺 (0.341 g, 3.12 mmol) 及 甲苯 (25 mL) 裝入燒瓶，接著逐滴添加四異丙醇鈦 (1.42 g, 5 mmol)。加熱反應混合物至 110°C 隔夜且接著真空濃縮，獲得呈淺棕色油狀之亞胺中間體 (0.73 g)。將一部分此亞胺中間體 (0.4 g) 溶解於 THF (10 mL) 中且將混合物冷卻至 -78°C。在此溫度下逐滴添加 3 M 溴化甲基鎂於乙醚中之溶液 (1.14 mL, 3.43 mmol)，且在 -70°C 下攪拌所得混合物 3 小時。接著使其升溫至 0°C，隨後用飽和 NH_4Cl 溶液 (10 mL) 淬滅。過濾所得懸浮液並用 DCM (2×30 mL) 萃取濾液。合併之有機物經

Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.1 g, 17%)，其未經進一步純化即使用。MS: 307.1及309.1 (M+H⁺)。

中間體 A-50

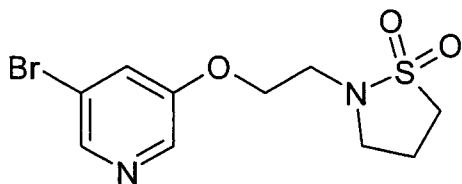
N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*,3,5-三甲基異噁唑-4-甲醯胺



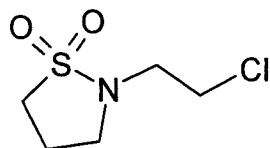
以類似於中間體 A-41之製備所述之程序，使3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-甲基-醯胺(如中間體 A-47之製備中所述而製備)與MeI在NaH(60%於礦物油中)存在下反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 326.3及324.2 (M+H⁺)。

中間體 A-51

3-溴-5-[2-(1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶

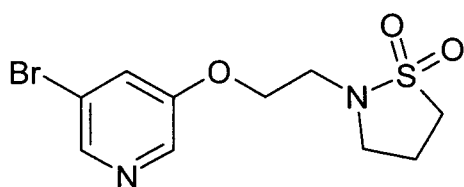


[A] 2-(2-氯-乙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物



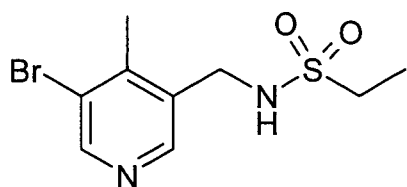
向 2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉)-乙醇 (0.14 g, 0.847 mmol) 於 DCM (4 mL) 中之溶液中添加 SOCl₂ (0.151 g, 1.27 mmol), 且加熱反應混合物至 40°C 維持 2 小時。將混合物冷卻至室溫, 用 DCM 稀釋, 倒入飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 中並用 DCM (2×20 mL) 萃取水層。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾, 獲得呈橙色油狀之標題化合物 (0.046 g, 30%), 其未經進一步純化即使用。MS: 184.1 (M+H⁺)。

[B] 3-溴-5-[2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶



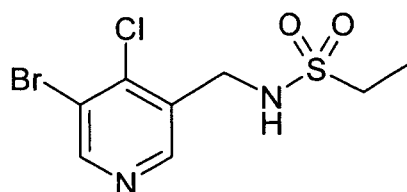
向 2-(2-氯-乙基)-異噻唑啉-1,1-二氧化物 (0.046 g, 0.253 mmol) 及 5-溴吡啶-3-醇 (0.04 g, 0.230 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (0.064 g, 0.46 mmol), 隨後添加 KI (0.008 g, 0.046 mmol), 且加熱反應混合物至 60°C 並攪拌隔夜。混合物用 EtOAc 稀釋, 倒入飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL) 中並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈黃色油狀之標題化合物 (0.015 g, 20%), 其未經進一步純化即使用。MS: 321.3 及 323.2 (M+H⁺)。

中間體 A-52

N-((5-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)乙磺醯胺

以類似於中間體 A-11 之製備所述之程序，首先使 5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲醛與乙磺醯胺反應，隨後用 NaBH₄ 之 MeOH 溶液還原因此形成之亞胺，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 293.1 及 295.3 (M+H⁺)。

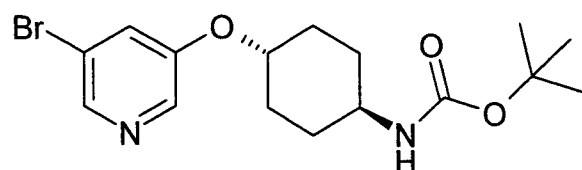
中間體 A-53

N-((5-溴-4-氯吡啶-3-基)甲基)乙磺醯胺

以類似於中間體 A-11 之製備所述之程序，首先使 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛與乙磺醯胺反應，隨後用 NaBH₄ 之 MeOH 溶液還原因此形成之亞胺，獲得呈淺橙色固體狀之標題化合物。MS: 313.2 及 315.1 (M+H⁺)。

中間體 A-54

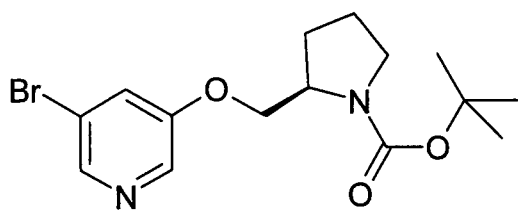
(反)-4-(5-溴吡啶-3-基氧基)環己基甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-7 之製備所述之程序，使 5-溴吡啶-3-酚與(順)-(4-羥基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯甲基)偶氮二甲酸酯及三苯基磷存在下反應，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 371.3 及 373.3 ($M+H^+$)。

中間體 A-55

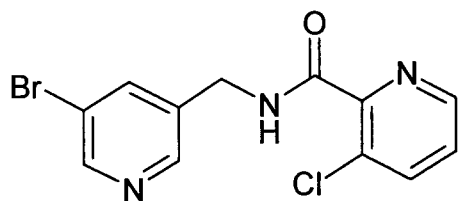
(R)-2-((5-溴吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



以類似於中間體 A-7 之製備所述之程序，使 5-溴吡啶-3-酚與(R)-2-(羥甲基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯在雙(4-氯苯甲基)偶氮二甲酸酯及三苯基磷存在下反應，獲得呈橙色油狀之標題化合物。MS: 357.3 及 359.3 ($M+H^+$)。

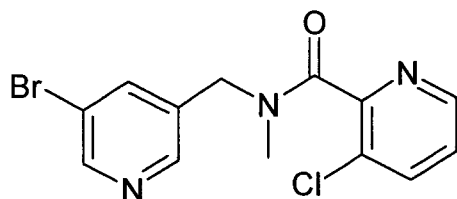
中間體 A-56

N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-3-環吡啶甲醯胺



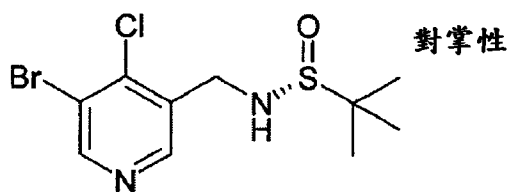
以類似於實例 75 之製備所述之程序，使(5-溴吡啶-3-基)甲胺與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 326.2 及 328.2 ($M+H^+$)。

中間體 A-57

N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-3-氯-*N*-甲基吡啶甲醯胺

以類似於中間體 A-41 之製備所述之程序，使 *N*-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-3-環吡啶甲醯胺(中間體 A-56)與 MeI 在 NaH(60% 於礦物油中)存在下反應，獲得呈深棕色油狀之標題化合物。MS: 340.2 及 342.2 ($M+H^+$)。

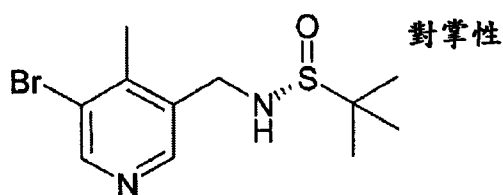
中間體 A-58

(R)-*N*-((5-溴-4-氯吡啶-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

以類似於中間體 A-35 [B] 之製備所述之程序，將 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(5-溴-4-氯-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基醯胺(以類似於中間體 A-35[A] 之製備所述之程序自 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及 5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛製備)用 $NaBH_4$ 之 MeOH 溶液還原，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 325.2 ($M+H^+$)。

中間體 A-59

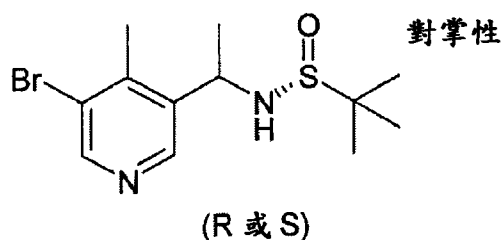
(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺



以類似於中間體 A-35 [B]之製備所述之程序，將(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基醯胺(以類似於中間體 A-35 [A]之製備所述之程序自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲醛製備)用 NaBH_4 之 MeOH 溶液還原，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 305.3 及 307.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-60

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R或S)-1-(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺

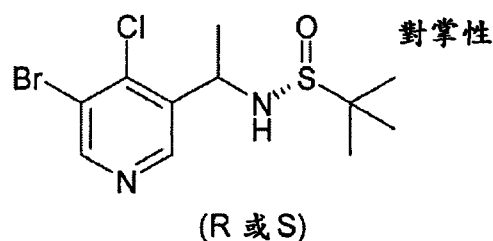


以類似於自相應亞胺中間體製備中間體 A-49 所述之程序，使(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基醯胺(以類似於中間體 A-35 [A]之製備所述之程序自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲醛製備)與溴化甲基鎂反應，獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 319.2 及 321.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體 A-61

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R或S)-1-(5-溴-4-氯-吡啶-3-

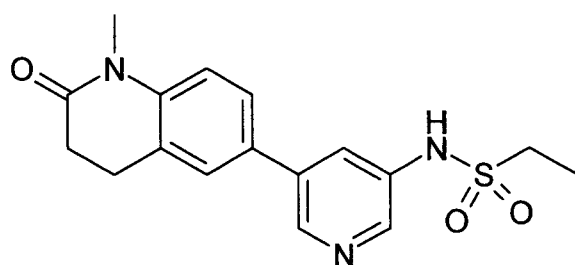
基)-乙基]-噻胺



以類似於自相應亞胺中間體製備中間體A-49所述之程序，使(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(5-溴-4-氯-吡啶-3-基)-亞甲-(E)-基噻胺(以類似於中間體A-35[A]之製備所述之程序自(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺噻胺及5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛製備)與溴化甲基鎂反應，獲得呈橙色油狀之標題化合物。MS: 341.2 (M+H⁺)。

實例 1

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-噻胺

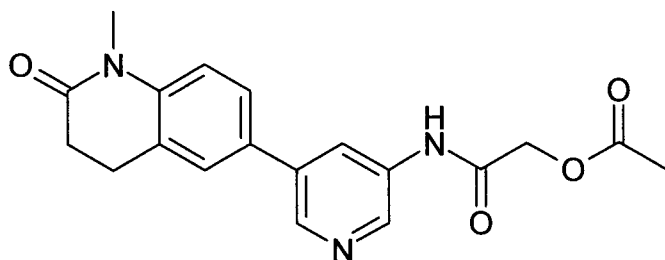


向6-(5-胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-2, 0.02 g, 0.079 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.024 g, 0.237 mmol)，隨後添加乙磺噻氯(0.01 g, 0.079 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。混合物用DCM稀釋，倒入水(5 mL)中並用DCM(2×20

mL)萃取水層。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至10% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.007 g，23%)。MS: 346.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 2

乙酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基胺甲鹽基]-甲酯

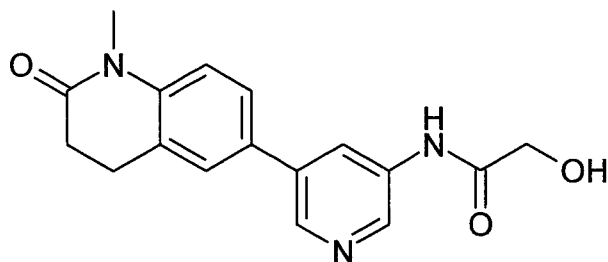


向 6-(5-胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(中間體 A-2, 0.045 g, 0.155 mmol)於 DCM(1.5 mL)中之溶液中添加 TEA(0.039 g, 0.388 mmol)，隨後添加乙酸 2-氯-2-側氧乙酯(0.017 g, 0.124 mmol)之 DCM 溶液(1 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。混合物用 DCM 稀釋，倒入 NaHCO_3 水溶液(10 mL)中並用 DCM(2×25 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物(0.025 g, 46%)。MS: 354.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 3

2-羥基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡

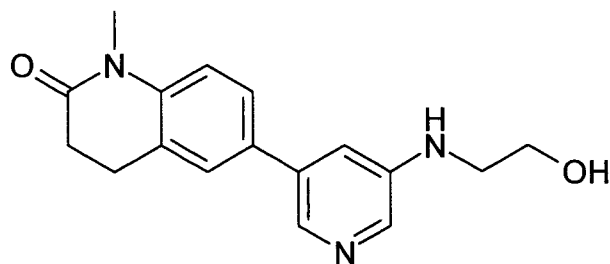
吡啶-3-基]-乙醯胺



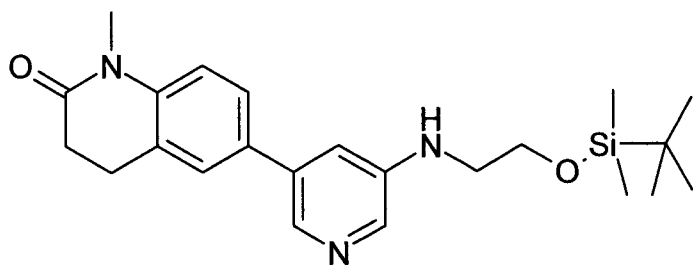
向乙酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基胺甲醯基]-甲酯(實例2, 0.025 g, 0.071 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加1 M Na₂CO₃水溶液(0.354 mL), 且在室溫下攪拌反應混合物1小時。將混合物蒸發至乾, 將殘餘物溶解於EtOAc(20 mL)中並用NaHCO₃水溶液(5 mL)洗滌。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並蒸發至乾, 獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物(0.02 g, 91%)。MS: 312.1 (M+H⁺)。

實例4

6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

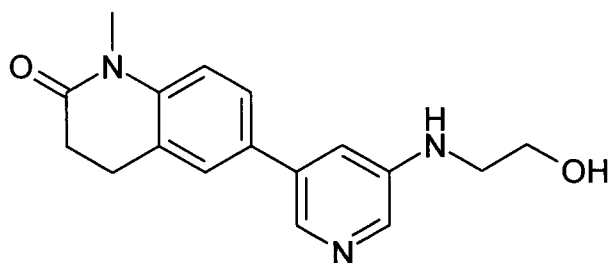


[A] 6-{5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基胺基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



向 6-(5-胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(中間體 A-2, 0.062 g, 0.214 mmol)於 MeOH(1.5 mL)中之溶液中添加 AcOH(0.154 g, 2.57 mmol), 隨後添加 2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙醛(0.039 g, 0.225 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。接著, 添加 NaBH₃CN (0.027 g, 0.428 mmol)之 THF 溶液(0.6 mL)至反應混合物中並在室溫下持續攪拌 2 小時。混合物用 EtOAc 稀釋, 倒入 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)中並用 EtOAc(2×25 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.06 g, 68%)。MS: 412.3 (M+H⁺)。

[B] 6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



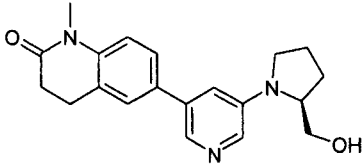
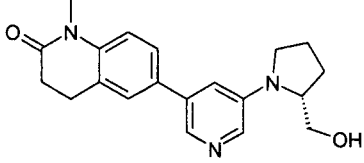
向 6-{5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基胺基]-吡啶-3-

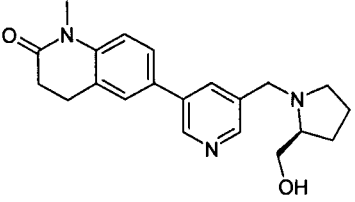
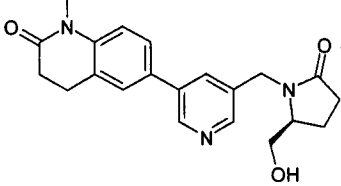
基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(0.06 g, 0.146 mmol)於MeOH(2.5 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.255 ml, 1.02 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物2小時。將混合物真空濃縮, 將殘餘物溶解於EtOAc(20 mL)中並用NaHCO₃水溶液(5 mL)洗滌。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至2% MeOH(1% NH₄OH)-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.01 g, 22%)。

MS: 298.3 (M+H⁺)。

下表1中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於實例4 [B]之製備所述之程序來製備。

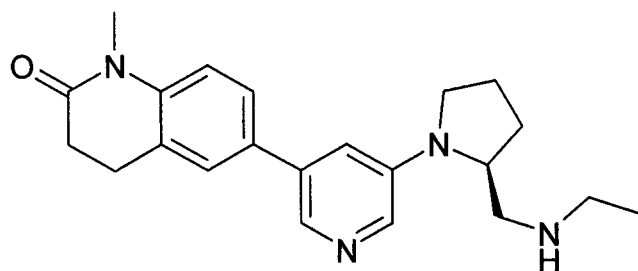
表 1

實例	名稱及結構	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
5	6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啶-1-基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-3)	淺黃色固體	338.2
6	6-[5-((R)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	6-{5-[(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啶-1-基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-4)	淺黃色固體	338.2

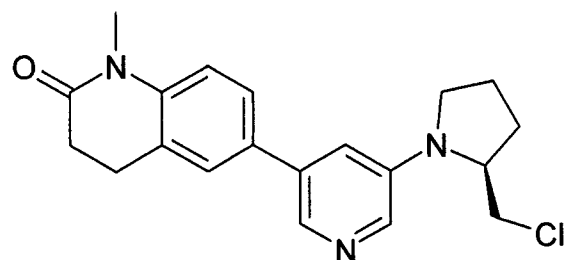
實例	名稱及結構	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
7	6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (中間體A-16)	灰白色 蠟狀 固體	352.3
8	6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	6-{5-[(S)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-18)	白色 泡沫	366.2

實例 9

6-[5-((S)-2-乙胺基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

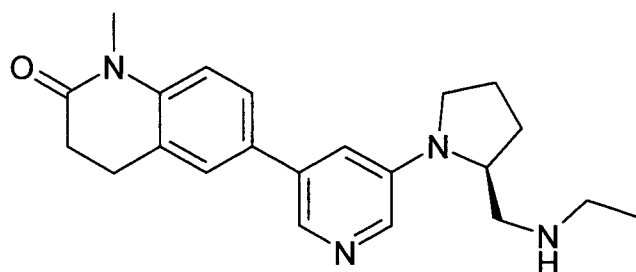


[A] 6-[5-((S)-2-氯甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



以類似於中間體 A-5 [B] 之製備所述之程序，使 6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 5)與亞硫醯氯反應，獲得呈橙色油狀之標題化合物。MS: 356.1 ($M+H^+$)。

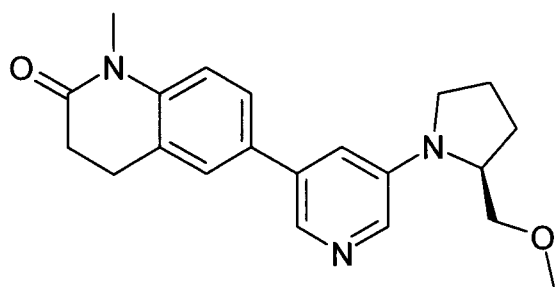
[B] 6-[5-((S)-2-乙胺基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



在密封管中，將 6-[5-((S)-2-氯甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(0.066 g, 0.185 mmol)於 CH_3CN (2.5 mL) 中之溶液與 K_2CO_3 (0.064 g, 0.464 mmol)、TEA(0.188 g, 1.85 mmol)、碘化鈉(0.028 g, 0.185 mmol)及乙胺鹽酸鹽(0.151 g, 1.85 mmol)混合。接著加熱反應混合物至 $80^\circ C$ 隔夜。混合物用 EtOAc 稀釋，倒入 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)中並用 EtOAc(2×20 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 15% MeOH(1% NH_4OH)-DCM 梯度分離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈橙色膠狀之標題化合物(0.02 g, 30%)。MS: 365.2 ($M+H^+$)。

實例 10

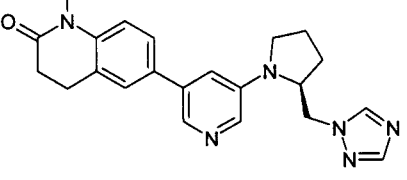
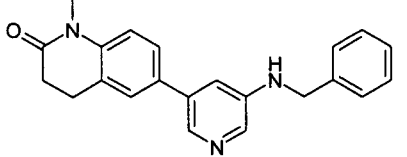
6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-

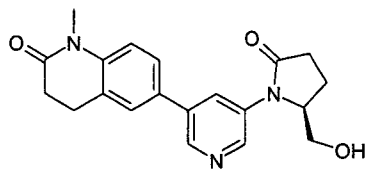
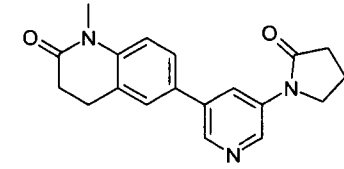
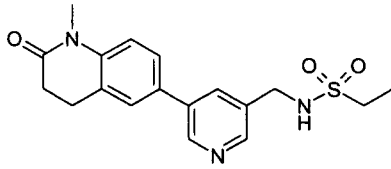
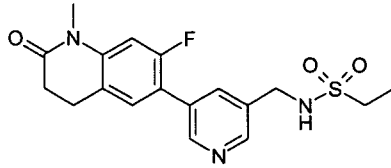
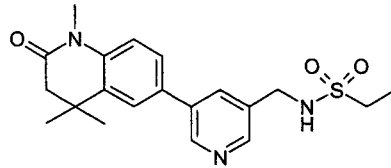
3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

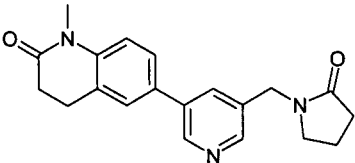
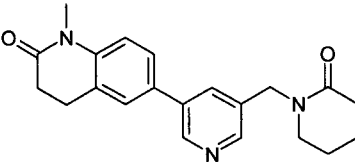
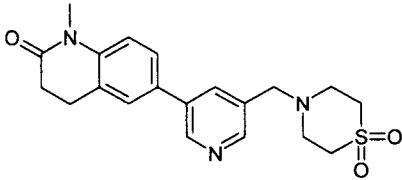
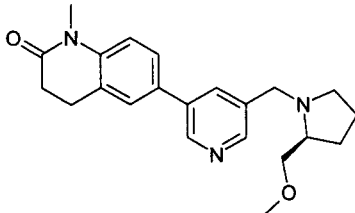
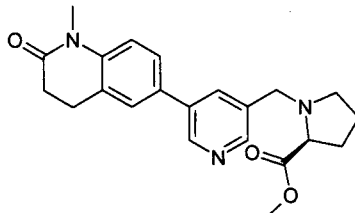
以類似於中間體 A-3 [C]之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 3-溴-5-((*S*)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶(中間體 A-6)偶合，獲得呈黃色油狀之標題化合物。MS: 352.3 ($M+H^+$)。

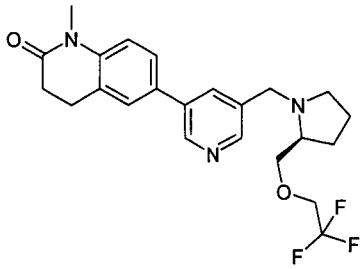
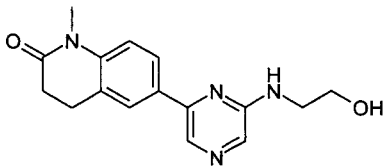
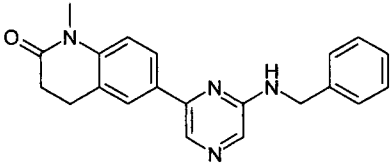
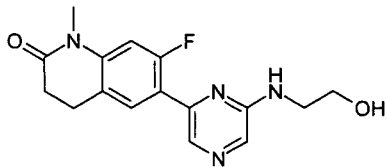
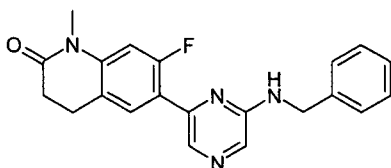
下表 2 中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於中間體 A-3 [C]之製備所述之程序來製備。

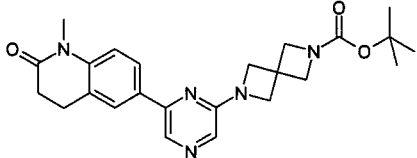
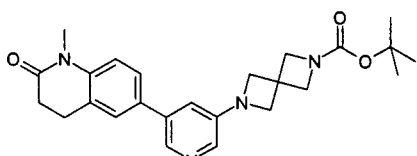
表 2

實例	名稱	起始物質	外形	MS ($M+H^+$)
11	1-甲基-6-[5-((<i>S</i>)-2-[1,2,4]三唑-1-基)-2-吡啶基]-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	3-溴-5-((<i>S</i>)-2-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶(中間體 A-5)及 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體 A-1)	淺棕色 泡沫	389.1
12	6-(5-苯甲基胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	苯甲基-(5-溴-吡啶-3-基)-胺(中間體 A-8)及 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體 A-1)	白色 固體	344.1

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
13	6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-5-羥甲基-吡咯啉-2-酮(中間體A-9)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	白黃泡沫	352.3
14	1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-(5-溴-吡啶-3-基)-吡咯啉-2-酮(中間體A-10)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	白色固體	322.1
15	乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	白色泡沫	360.1
16	乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)	白色固體	378.2
17	乙烷磺酸[5-(1,4,4-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)及1,4,4-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-23)	灰白色固體	388.1

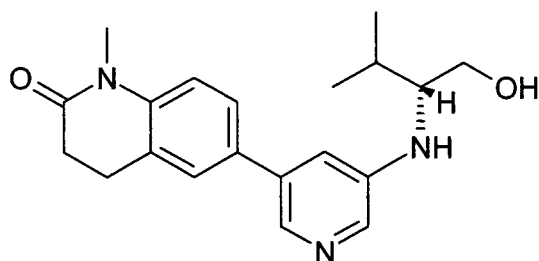
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
18	1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-吡咯啉-2-酮(中間體A-12)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	棕色 泡沫	336.4
19	1-甲基-6-[5-(2-側氧基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-哌啶-2-酮(中間體A-13)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	白色 固體	350.3
20	6-[5-(1,1-二側氧基-1λ ⁶ -硫代嗎啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	4-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-硫代嗎啉1,1-二氧化物(中間體A-14)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	白色 固體	386.2
21	6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	3-溴-5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶(中間體A-15)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色油 狀物	366.3
22	(S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-吡咯啉-2-甲酸甲酯 	(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-吡咯啉-2-甲酸甲酯(中間體A-17)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	棕色油 狀物	380.3

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
23	1-甲基-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	3-溴-5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啶(中間體A-19)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色蠟狀固體	434.4
24	6-[6-(2-羥基-乙基氨基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	2-(6-氯-吡嗪-2-基胺基)-乙醇(中間體A-20)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	淺棕色固體	299.2
25	6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	苯甲基-(6-氯-吡嗪-2-基)-胺(中間體A-21)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	淺黃色固體	345.1
26	7-氟-6-[6-(2-羥基-乙基氨基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	2-(6-氯-吡嗪-2-基胺基)-乙醇(中間體A-20)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)	白色固體	317.1
27	6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	苯甲基-(6-氯-吡嗪-2-基)-胺(中間體A-21)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)	黃色固體	362.9

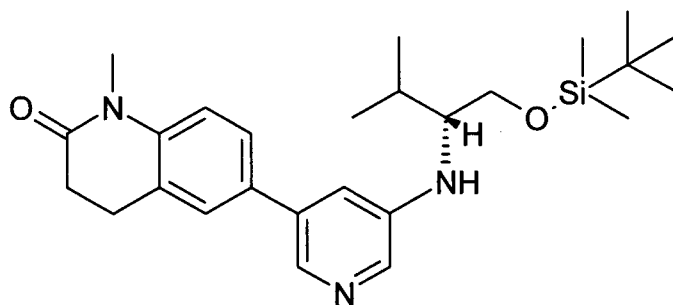
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
28	6-[6-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡嗪-2-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯 	6-(6-氯-吡嗪-2-基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(中間體24)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	灰白色固體	436.1
29	6-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯 	6-(5-溴-吡啶-3-基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(中間體25)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	棕色蠟狀固體	435.3

實例 30

6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

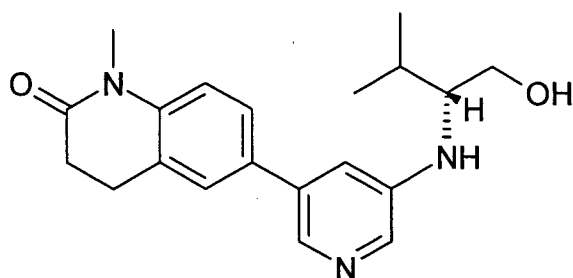


[A] 6-{5-[(R)-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-甲基-丙胺基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



以類似於中間體 A-3 [B] 及 A-3 [C] 之製備所述之程序：i) 使 (R)-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-2-甲基-丙胺與 3,5-二溴吡啶反應而獲得 (5-溴-吡啶-3-基)-[(R)-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-2-甲基-丙基]-胺；ii) 隨後與 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)縮合，獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 454.3 ($M+H^+$)。

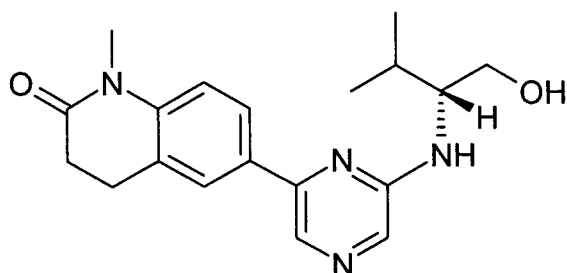
[B] 6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



在 10 mL 圓底燒瓶中，將 6-{5-[(R)-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧甲基)-2-甲基-丙胺基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (60 mg, 132 μmol) 溶解於 THF (1.5 mL) 中，獲得淺黃色溶液且冷卻至 0°C。逐滴添加 1 M TBAF 於 THF 中之溶液 (132 μl , 132 μmol)。在 0°C 下攪拌溶液 1.5 小時並分配於飽和 NaHCO_3 水溶液及 AcOEt (3 $\times$) 之間。收集有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並真空蒸發。粗物質藉由急驟層析(矽膠，20 g，100% EtOAc ，隨後 1% MeOH/EtOAc) 純化，獲得呈淺黃色泡沫狀之標題化合物 (22 mg, 49%)。MS: 340.2 ($M+H^+$)。

實例 31

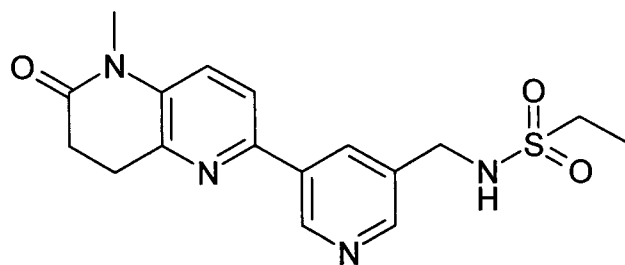
6-[6-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



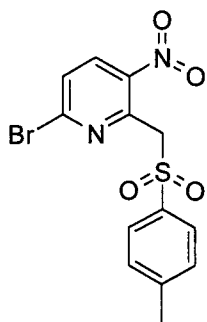
以類似於中間體 A-20 及 A-3[C] 之製備所述之程序：i) 使 (R)-2-胺基-3-甲基-丁烷-1-醇與 2,6-二氯吡嗪反應而獲得 (R)-2-(6-氯-吡嗪-2-基胺基)-3-甲基-丁烷-1-醇；ii) 隨後與 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)縮合，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 341.2 ($M+H^+$)。

實例 32

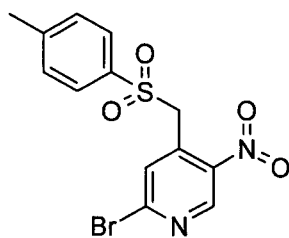
乙烷磺酸 [5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啉-2-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



[A] 6-溴-3-硝基-2-(甲苯-4-磺醯基甲基)-吡啶

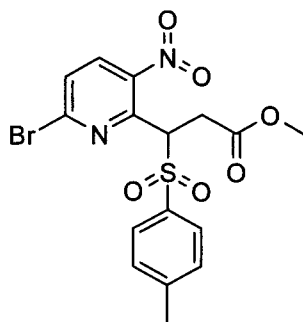


及2-溴-5-硝基-4-(甲苯-4-磺醯基甲基)-吡啶



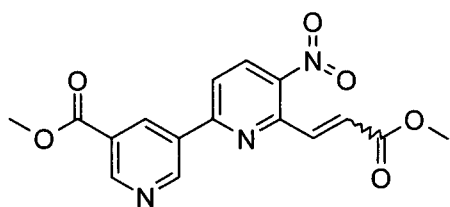
在-78℃下向2-溴-5-硝基-吡啶(3.4 g, 25.0 mmol)及1-氯甲烷磺醯基-4-甲基-苯(3.4 g, 25 mmol)於THF(100 mL)中之攪拌溶液中添加t-BuOK溶液(1.0 M於THF中, 55 mL)。攪拌30分鐘後, 添加AcOH(3.0 mL)至上述溶液中且使反應混合物升溫至室溫並攪拌另外20分鐘。在用EtOAc萃取反應混合物後, 有機層用鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥乾燥, 過濾並真空濃縮, 獲得懸浮液(50 mL), 過濾該懸浮液後獲得呈蒼白色固體狀之2-溴-5-硝基-4-(甲苯-4-磺醯基甲基)-吡啶(3.25 g, 35%); 真空濃縮濾液, 得到呈淺黃色固體狀之6-溴-3-硝基-2-(甲苯-4-磺醯基甲基)-吡啶(4.2 g, 45%)。MS: 371.1及373.1 (M+H⁺)。

[B] 3-(6-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-3-(甲苯-4-磺醯基)-丙酸甲酯



將 6-溴-3-硝基-2-(甲苯-4-磺酰基甲基)-吡啶 (3.3 g, 9.0 mmol)、溴-乙酸甲酯 (2.1 mL, 22.5 mmol) 及 K_2CO_3 (8.4 g, 60.8 mmol) 之混合物懸浮於 DMF (18.0 mL) 中，且在 40°C 下攪拌 1 小時，隨後倒入水 (50 mL) 中。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈淺黃色固體狀之 3-(6-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-3-(甲苯-4-磺酰基)-丙酸甲酯 (3.9 g, quant.)。MS: 443.1 及 445.1 ($M+H^+$)。

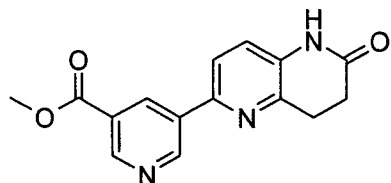
[C] 6-(2-甲氧羰基-乙烯基)-5-硝基-[2,3']聯吡啶-5'-甲酸甲酯



將 3-(6-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-3-(甲苯-4-磺酰基)-丙酸甲酯 (1.2 g, 2.7 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (190 mg, 0.27 mmol)、 Na_2CO_3 (572 mg, 5.4 mmol) 及 3-(甲氧羰基)吡啶-5-酮酸頻哪醇 (926 mg, 3.5 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (4.0 mL) 中且在 120°C 下加熱所得反應混合物 3 小時，隨後將其倒入 H_2O (50

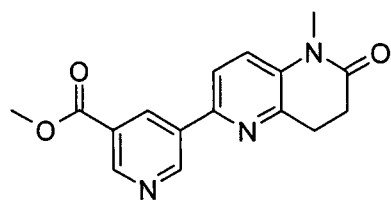
mL)中。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈淺黃色固體狀之 6-(2-甲氧羰基-乙烯基)-5-硝基-[2,3']聯吡啶-5'-甲酸甲酯(926 mg, quant.)。MS: 344.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[D] 5-(6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啶-2-基)-菸鹼酸甲酯



將 6-(2-甲氧羰基-乙烯基)-5-硝基-[2,3']聯吡啶-5'-甲酸甲酯 (926 mg, 2.7 mmol)、10% Pd/C(300 mg)及 AcOH(1.3 mL)懸浮於甲醇(300 mL)中，且在 50°C 下、在 50 psi H_2 壓力下攪拌反應混合物 13 小時。過濾後，將反應混合物真空濃縮，獲得呈淺黃色固體狀之粗產物 5-(6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啶-2-基)-菸鹼酸甲酯(500 mg, 65.4%)。MS: 284.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

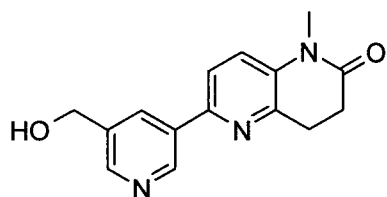
[E] 5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啶-2-基)-菸鹼酸甲酯



在 0°C 下向 5-(6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啶-2-基)-菸鹼酸甲酯(430 mg, 1.52 mmol)於 THF(15.0 mL)中之攪拌溶液中添加 60% NaH(91 mg, 2.28 mmol)，且在 $2-5^\circ\text{C}$ 下攪拌反

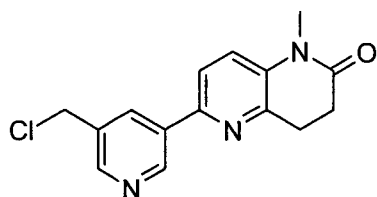
應混合物 0.5 小時，隨後添加 CH_3I (0.3 mL, 4.56 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，將其倒入水 (5.0 mL) 中。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈淺黃色固體狀之 5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啉-2-基)-菸鹼酸甲酯 (383.7 mg, 85%)。MS: 298.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[F] 6-(5-羥甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啉-2-酮



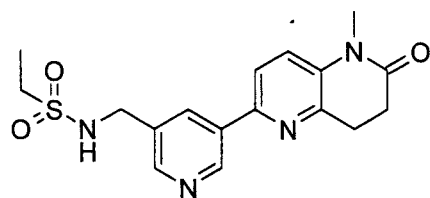
在室溫下向 5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啉-2-基)-菸鹼酸甲酯 (270 mg, 0.91 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉 (300 mg, 8.0 mmol)。攪拌隔夜後，藉由添加水 (5.0 mL) 來將反應混合物淬滅。接著將其真空濃縮而獲得淺黃色油狀物。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈白色固體狀之 6-(5-羥甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啉-2-酮 (190 mg, 77.6%)。MS: 270.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[G] 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啉-2-酮



在 0°C 下，將 6-(5-羥甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]喹啉-2-酮 (170 mg, 0.63 mmol) 之 DCM 溶液 (15 mL) 用亞硫酰氯 (0.32 mL, 4.0 mmol) 處理。添加後，使反應混合物在 2-5°C 下攪拌 2 小時，隨後將其倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 中。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈黃色油狀之 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]喹啉-2-酮 (156 mg, 86.3%)。MS: 288.1 (M+H⁺)。

[H] 乙烷磺酸 [5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]喹啉-2-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

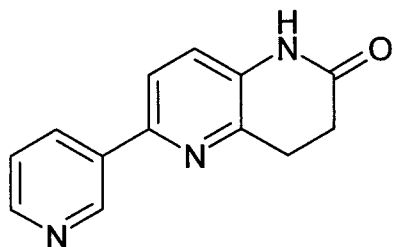


在室溫下向乙烷磺酸醯胺 (118 mg, 1.08 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 中之攪拌溶液中添加 60% NaH (35 mg, 0.81 mmol)，且攪拌所得反應混合物 0.5 小時，隨後添加 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]喹啉-2-酮 (156 mg, 0.54 mmol)。在室溫下持續攪拌另外 2 小時後，添加水 (1.0 mL)。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得粗產物，藉由製備型

HPLC純化，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物(15 mg，7.7%)。MS: 361.1 ($M+H^+$)。

實例 33

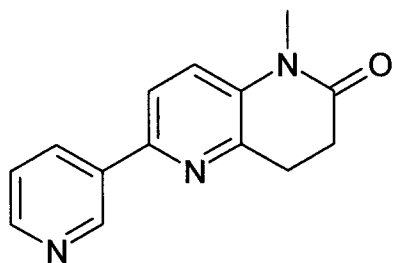
6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]噻啉-2-酮



以類似於實例 32(步驟 [C]至 [D])之製備所述之程序，使用 3-(6-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-3-(甲苯-4-磺醯基)-丙酸甲酯及 3-吡啶酮酸作為相應起始物質來製備標題化合物。MS: 226.1 ($M+H^+$)。

實例 34

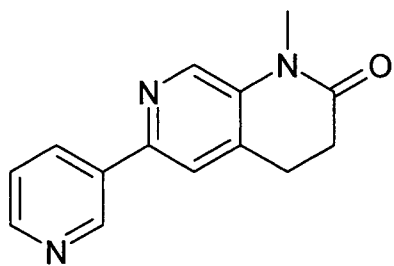
1-甲基-6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]噻啉-2-酮



以類似於實例 32(步驟 [E])之製備所述之程序，使用 6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1*H*-[1,5]噻啉-2-酮(實例 33)作為相應起始物質來製備標題化合物。MS: 240.2 ($M+H^+$)。

實例 35

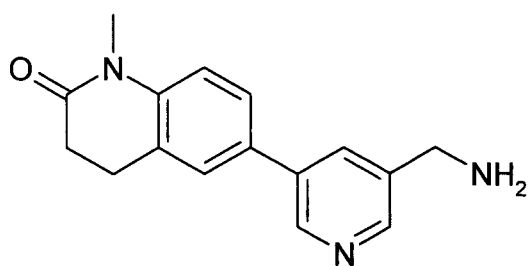
1-甲基-6-吡啶-3-基-3,4-二氫-1*H*-[1,7]噻啉-2-酮



以類似於實例 32(步驟[B]至[E])之製備所述之程序，使用 2-溴-5-硝基-4-(甲苯-4-磺醯基甲基)-吡啶(實例 32 [A])及 3-吡啶酮酸作為相應起始物質來製備標題化合物。MS: 240.1 ($M+H^+$)。

實例 36

6-(5-氨基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

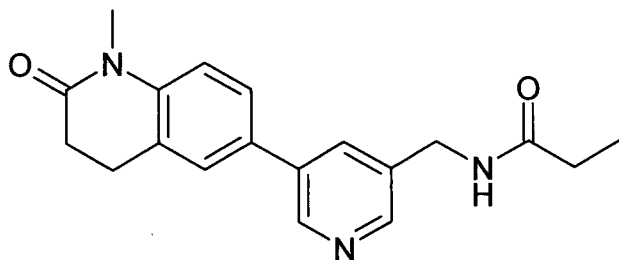


將 5-溴-吡啶-3-基-甲基胺 (0.5 g, 2.67 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1, 0.845 g, 2.94 mmol)及 EtOH(48 mL)裝入圓底燒瓶中。接著，添加肆(三苯基膦)鉀(0)(0.093 g, 0.080 mmol)，隨後添加 Na₂CO₃水溶液(8 mL, 0.312 g, 2.94 mmol)，且加熱反應混合物至 85°C 隔夜。將混合物蒸發至乾，將殘餘物溶解於 EtOAc 中，經由 Dicalite 過濾並用 EtOAc(2×50 mL)洗滌。將濾液蒸發至乾。接著，殘餘物以 0 至 20% MeOH(1% NH₄OH)-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層

析純化，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.7 g，94%)。MS: 268.2 ($M+H^+$)。

實例 37

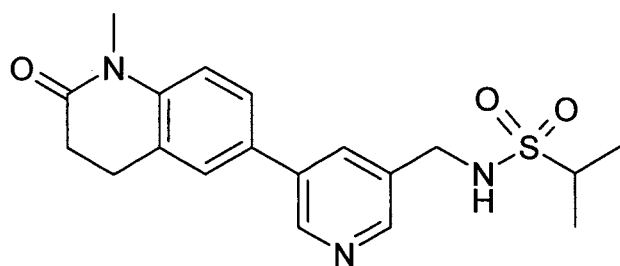
N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺



向 6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(實例 36，0.05 g，0.187 mmol)於無水 DMF(1 mL)中之溶液中添加 EDCI(0.039 g，0.206 mmol)、許尼希氏鹼(0.060 g，0.468 mmol)及丙酸(0.021 g，0.282 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，倒入飽和 NH_4Cl 溶液(5 mL)中並用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 10% MeOH(1% NH_4OH)-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.029 g，48%)。MS: 324.4 ($M+H^+$)。

實例 38

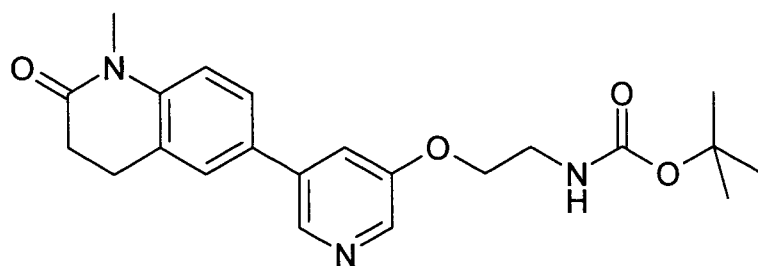
丙烷-2-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



向冷卻至 0℃ 之 6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(實例 36, 0.05 g, 0.187 mmol)於 DCM(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.038 g, 0.374 mmol)及異丙磺醯氯(0.029 g, 0.206 mmol)。在 0℃ 下攪拌所得懸浮液 4 小時且接著使其升溫至室溫並持續攪拌 2 小時。反應混合物用 DCM 稀釋, 倒入 H₂O(5 mL)中並用 DCM(2×10 mL)萃取。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 10% MeOH(1% NH₄OH)-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.023 g, 33%)。MS: 374.1 (M+H⁺)。

實例 39

{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

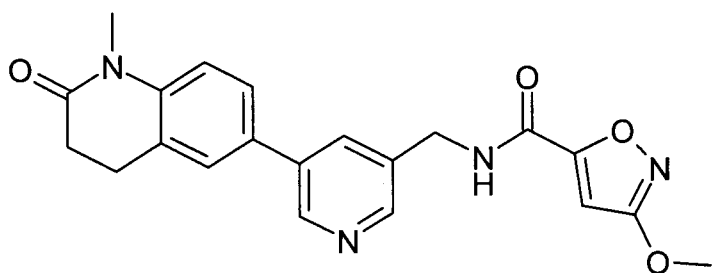


以類似於中間體 A-3 [C]之製備所述之程序, 將 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-

2-酮(中間體 A-1)與[2-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(中間體 A-7)偶合，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 398.1 ($M+H^+$)。

實例 40

3-甲氧基-異噁唑-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

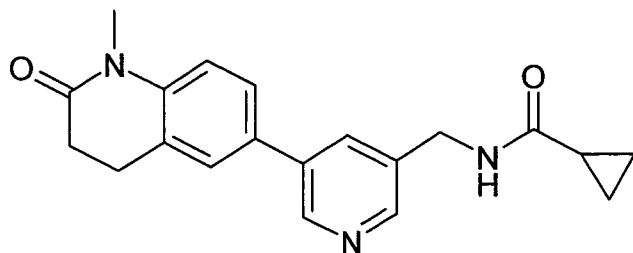


向 6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(實例 36, 0.05 g, 0.187 mmol)於無水 DCM(1 mL)中之溶液中添加 EDCI(0.039 g, 0.206 mmol)、羥基苯并三唑(0.032 g, 0.206 mmol)、許尼希氏鹼(0.060 g, 0.468 mmol)及 3-甲氧基-異噁唑-5-甲酸(0.040 g, 0.281 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。反應混合物用 EtOAc 稀釋，倒入飽和 NaHCO_3 溶液(5 mL)中並用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 10% MeOH(1% NH_4OH)-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.03 g, 41%)。MS: 393.1 ($M+H^+$)。

實例 41

環丙烷甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-

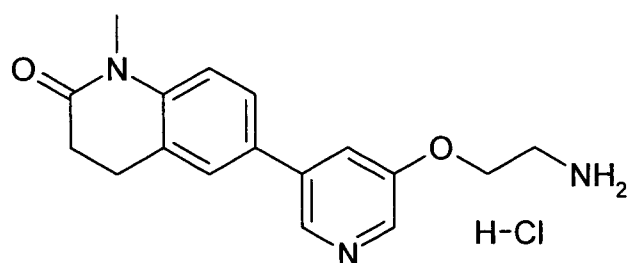
吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例37之製備所述之程序，使6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(實例36)與環丙烷甲酸反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 336.3 ($M+H^+$)。

實例42

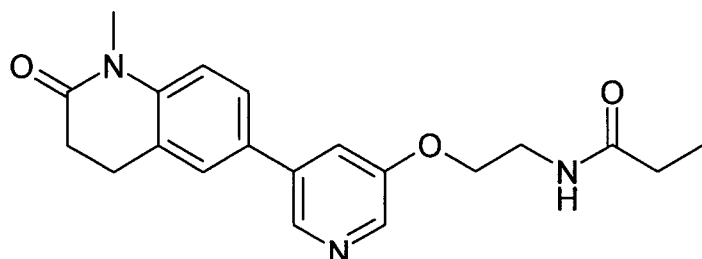
6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽



向{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(實例39，0.06 g，0.151 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.151 mL，0.604 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濾出所得懸浮液且固體物質在乙醚中濕磨，濾出並在高真空中進一步乾燥，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.046 g，91%)。MS: 298.3 ($M+H^+$)。

實例 43

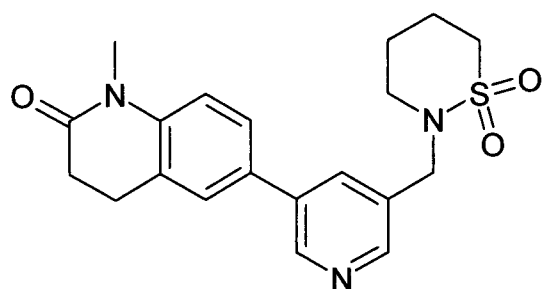
N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺



以類似於實例 37 之製備所述之程序，使 6-5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 42)與丙酸反應，獲得呈白色固體狀之標題化合物。MS: 354.3 ($M+H^+$)。

實例 44

6-[5-(1,1-二側氧基-1λ⁶-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

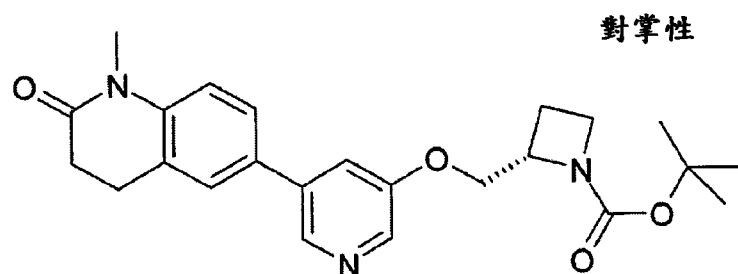


以類似於中間體 A-12 [B]之製備所述之程序及中間體 A-3 [C]之製備所述之程序，使[1,2]噻嗪烷 1,1-二氧化物與 3-溴-5-氯甲基-吡啶(中間體 A-12 [A])在 NaH 存在下反應，獲得 2-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-[1,2]噻嗪烷 1,1-二氧化物，其隨

後與 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)反應，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 386.2 ($M+H^+$)。

實例 45

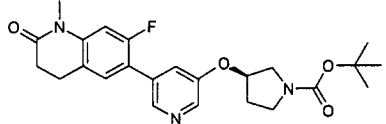
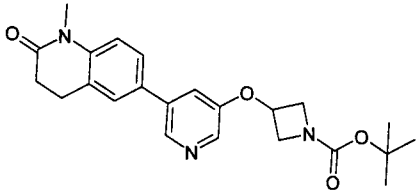
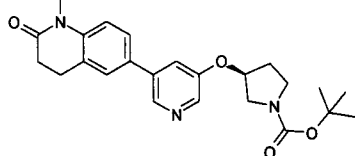
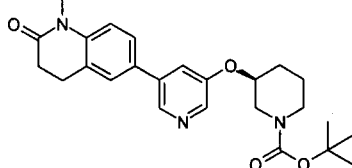
(*S*)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

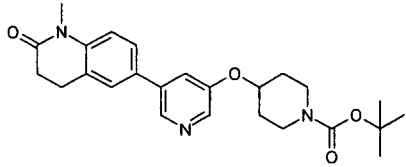
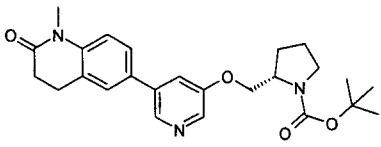
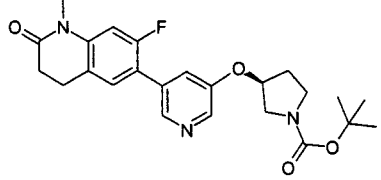
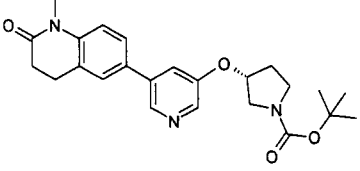


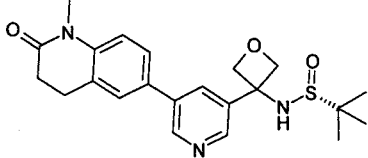
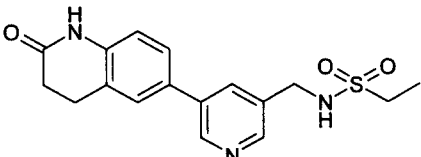
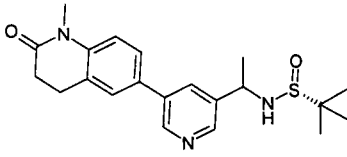
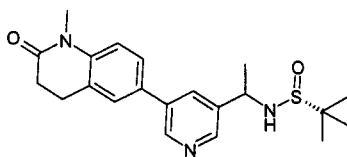
將 (*S*)-2-(5-溴-吡啶-3-基氧基甲基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間體 A-26, 0.260 g, 0.76 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1, 0.239 g, 0.83 mmol)及 DMF(3 mL)裝入密封管。接著添加氯化雙(三苯基膦)鉍(II)(0.053 g, 0.076 mmol)，隨後添加 1 N Na_2CO_3 水溶液(2.27 mL, 2.27 mmol)，且加熱反應物至 110°C(預熱油浴)維持 1 小時。混合物用 EtOAc 稀釋，經由 Dicalite 過濾並用 EtOAc(20 mL)洗滌。將所得濾液倒入 NaHCO_3 水溶液(20 mL)中並用 EtOAc(20 mL)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發。殘餘物以 0 至 100% EtOAc-庚烷梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈淺棕色泡沫狀之標題化合物(0.277 g, 86%)。MS: 424.1 ($M+H^+$)。

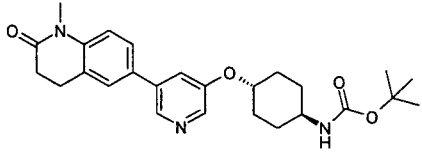
下表3中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於實例45之製備所述之程序來製備。

表3

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
46	(R)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 	(R)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(中間體A-27)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)	無色固體	442.3
47	3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 	3-(5-溴吡啶-3-基氧基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間體A-28)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	410.5
48	(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 	(S)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(中間體A-29)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	424.1
49	(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯 	(S)-3-(5-溴吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-30)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色油狀物	438.3

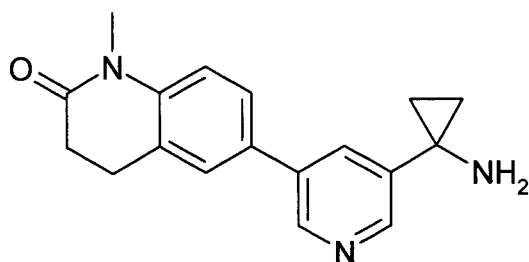
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
50	4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯 	4-(5-溴吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-31)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色非晶形固體	438.3
51	(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 	(S)-2-((5-溴吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-32)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	438.5
52	(S)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 	(S)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-29)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-22)	無色固體	n.d.
53	(R)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 	(R)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-27)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	424.2

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
54	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-醯胺 	(R)-N-(3-(5-溴吡啶-3-基)氧雜環丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間體A-33)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼噻-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	非晶形棕色固體	414.4
55	乙烷磺酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噻-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(中間體A-34)	非晶形無色固體	346.1
56	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺  (S或R)	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S及R)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺(中間體A-35)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼噻-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)，隨後HPLC分離。	非晶形無色固體	386.1
57	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺  (R或S)	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S及R)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺(中間體A-35)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼噻-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)，隨後HPLC分離。	非晶形無色固體	386.1

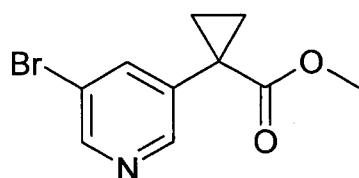
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
58	{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯 	(反)-4-(5-溴吡啶-3-基氧基)環己基甲酸第三丁酯(中間體A-54)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)。	灰白色固體	452.5

實例 59

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



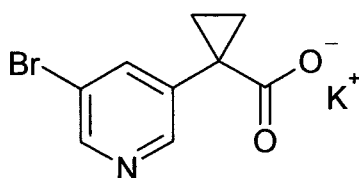
[A] 1-(5-溴吡啶-3-基)環丙烷甲酸甲酯



向 0°C 冰浴冷卻之 2-(5-溴吡啶-3-基)乙酸甲酯 (4 g, 17.4 mmol) 於 DMF (80 mL) 中之溶液中添加存於礦物油中之 60% NaH (0.918 g, 38.3 mmol)，且在 0°C 下攪拌反應混合物 15 分鐘。接著，在 0°C 下添加 1,2-二溴乙烷 (3.27 g, 17.4 mmol) 於 DMF (16 mL) 中之溶液。添加後，在室溫下攪拌混

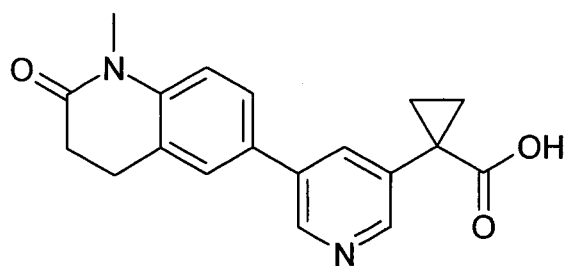
合物 1 小時。依序添加另兩份存於礦物油中之 60% NaH (2×0.2 g)，直至轉化完成。接著，將反應混合物倒入 H_2O (50 mL) 中並用 EtOAc (3×125 mL) 萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈棕色油狀之標題化合物 (4.764 g, 99%)，其未經進一步純化即使用。MS: 256.0 及 258.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

[B] 1-(5-溴吡啶-3-基)環丙烷甲酸鉀



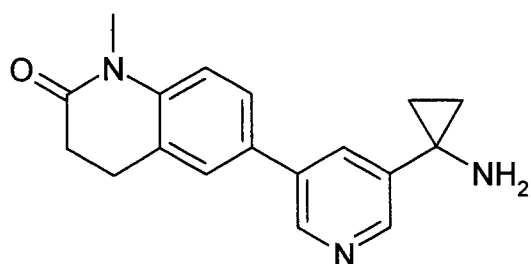
向 1-(5-溴吡啶-3-基)環丙烷甲酸甲酯 (4.764 g, 18.6 mmol) 於 THF (190 mL) 中之溶液中添加 90% 三甲基矽烷醇鉀 (2.65 g, 18.6 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著，過濾混合物並用 THF 洗滌，獲得呈淺棕色固體狀之所要產物 (2.668 g)。將母液濃縮至約 50 mL 之 THF。添加另一份 90% 三甲基矽烷醇鉀 (0.43 g) 並在室溫下持續攪拌 5 小時。接著，過濾混合物並再次用 THF 洗滌，獲得第二批所要產物 (0.953 g)，將其與第一批合併，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物 (3.621 g, 59.1%)。MS: 242.0 及 244.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

[C] 1-(5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)吡啶-3-基)環丙烷二甲酸



將 1-(5-溴吡啶-3-基)環丙烷甲酸鉀(0.5 g, 1.52 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1, 0.479 g, 1.67 mmol)及 DMF(7 mL)裝入燒瓶。接著，添加氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.106 g, 0.152 mmol)，隨後添加 1 N Na₂CO₃水溶液(3.64 mL, 2.4 mmol)，且加熱反應物至 120°C(預熱油浴)維持 1 小時。將混合物蒸發至乾且殘餘物以 0 至 15% MeOH-DCM 梯度分離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.551 g, 100%)。MS: 323.4 (M+H⁺)。

[D] 6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

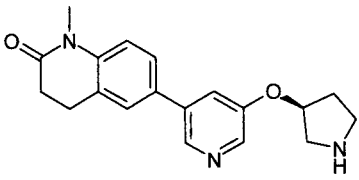
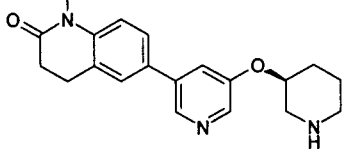


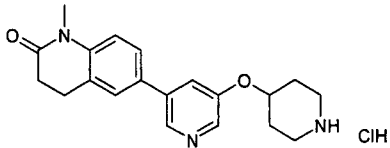
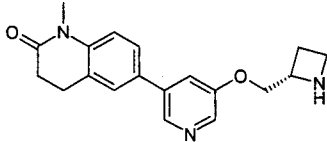
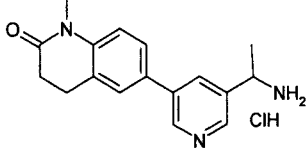
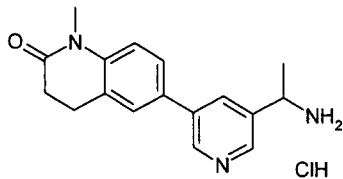
向 1-(5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)吡啶-3-基)環丙烷甲酸(0.551 g, 1.52 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加 TEA(0.185 g, 1.83 mmol)及二苯基磷鹽基疊氮化物(0.419 g, 1.52 mmol)，且接著加熱反應混合物至回流維

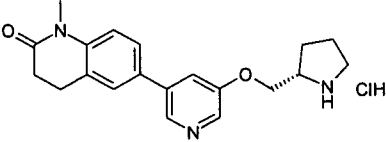
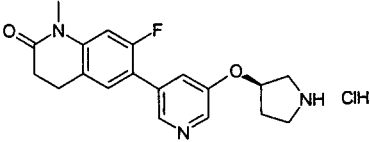
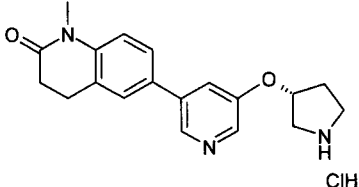
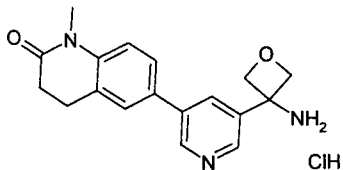
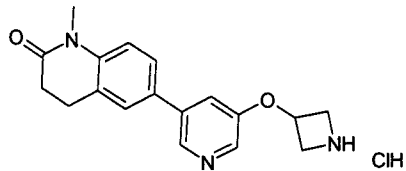
持4小時。冷卻至0℃後，添加1 M三甲基矽烷酸鈉之THF溶液(3.04 mL, 3.04 mmol)，且在室溫下攪拌混合物45分鐘。在用0.1 M HCl水溶液(40 mL)淬滅後，用乙醚洗滌水溶液(2次)，接著用1 M NaOH水溶液鹼化且接著用DCM(2×100 mL)萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.333 g, 71%)。MS: 294.4 (M+H⁺)。

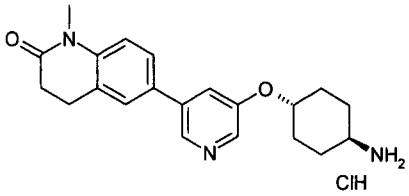
下表4所列之化合物係以類似於實例42之製備所述之程序(藉由直接蒸發或藉由鹼性萃取隨後矽膠或逆相層析分離呈HCl鹽形式之化合物)、藉由HCl甲醇溶液處理適當起始物質來製備：

表 4

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
60	1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 	(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例48)	黃色固體	324.3
61	1-甲基-6-[5-((S)-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例49)	無色非晶形固體	338.3

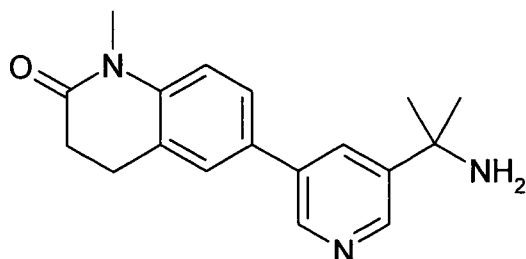
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
62	1-甲基-6-[5-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 	4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例50)	淺黃色固體	338.4
63	6-[5-((S)-1-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(實例45)	淺黃色油狀物	324.2
64	6-[5-((S或R)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽  (S或R)	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺(實例56)	無色固體	282.1
65	6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽  (R或S)	(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺(實例57)	無色固體	282.1

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
66	1-甲基-6-[5-((S)-1-吡咯啉-2-基 甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫- 1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 	(S)-2-[5-(1-甲基-2- 側氧基-1,2,3,4-四 氫-喹啉-6-基)-吡啶- 3-基氧基甲基]-吡咯 啉-1-甲酸第三丁酯 (實例51)	黃色固體	338.2
67	7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啉-3- 基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫- 1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 	(R)-3-[5-(7-氟-1-甲 基-2-側氧基-1,2,3,4- 四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基氧基]-吡咯 啉-1-甲酸第三丁酯 (實例46)	淺黃色 固體	342.3
68	1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啉-3-基氧 基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹 啉-2-酮鹽酸鹽 	(R)-3-[5-(1-甲基-2- 側氧基-1,2,3,4-四 氫-喹啉-6-基)-吡啶- 3-基氧基]-吡咯啉- 1-甲酸第三丁酯(實 例53)	黃色固體	324.5
69	6-[5-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)- 吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H- 喹啉-2-酮鹽酸鹽 	(R)-2-甲基-丙烷-2- 亞磺酸 {3-[5-(1-甲 基-2-側氧基-1,2,3,4- 四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基]-氧雜環丁 烷-3-基}-醯胺(實例 54)	淺黃色固 體	310.2
70	6-[5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡 啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹 啉-2-酮鹽酸鹽 	3-[5-(1-甲基-2-側氧 基-1,2,3,4-四氫-喹 啉-6-基)-吡啶-3-基 氧基]-氮雜環丁烷- 1-甲酸第三丁酯(實 例47)	黃色固體	310.3

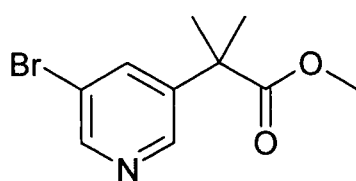
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
71	6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 	{{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯 (實例58)}	黃色固體	352.5

實例 72

6-[5-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



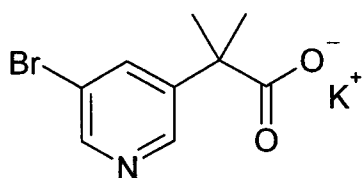
[A] 2-(5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯



向 0°C 冰浴冷卻之 2-(5-溴吡啶-3-基)乙酸甲酯 (0.7 g, 3.04 mmol) 於 DMF (14 mL) 中之溶液中添加存於礦物油中之 60% NaH (0.244 g, 6.09 mmol)，且攪拌反應混合物 15 分鐘。接著，在 0°C 下逐滴添加 MeI (0.864 g, 6.09 mmol) 之 DMF 溶液 (16 mL)。添加後，在室溫下攪拌混合物 1 小時。添加另一份存於礦物油中之 60% NaH (0.073 g) 至混合物中，在室

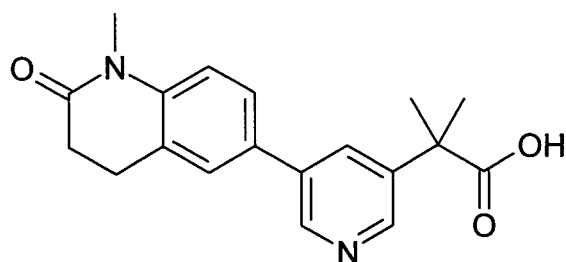
溫下攪拌1小時。將反應混合物倒入H₂O(15 mL)中並用EtOAc(3×50 mL)萃取水層。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾，獲得呈棕色油狀之標題化合物(0.617 g, 75%)，其未經進一步純化即使用。MS: 258.2及260.3 (M+H⁺)。

[B] 2-(5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丙酸鉀



以類似於實例59 [B]之製備所述之程序，使2-(5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(實例72[A])與90%三甲基矽烷醇鉀反應，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 244.3 (M+H⁺)。

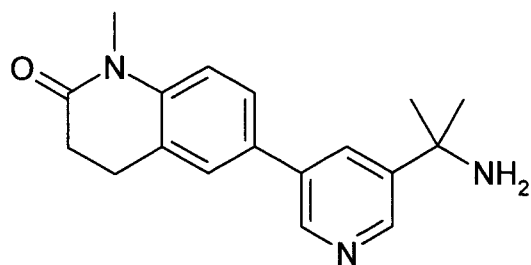
[C] 2-甲基-2-(5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)吡啶-3-基)丙酸



以類似於實例59[C]之製備所述之程序，使2-(5-溴吡啶-3-基)-2-甲基丙酸鉀(實例72 [B])與1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)在氯化雙(三苯基膦)鉀(II)及Na₂CO₃(1 M水溶液)存在下反

應，獲得呈棕色泡沫狀之標題化合物。MS: 325.4 (M+H⁺)。

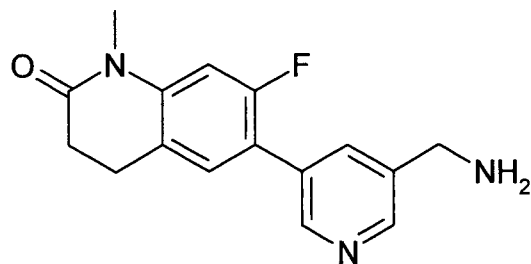
[D] 6-[5-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



以類似於實例 59[D]之製備所述之程序，使 2-甲基-2-(5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)吡啶-3-基)丙酸(實例 72 [C])與二苯基磷醯基疊氮化物在 TEA 且接著三甲基矽烷酸鈉(1 M THF 溶液)存在下反應，獲得呈淺棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 296.5 (M+H⁺)。

實例 73

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

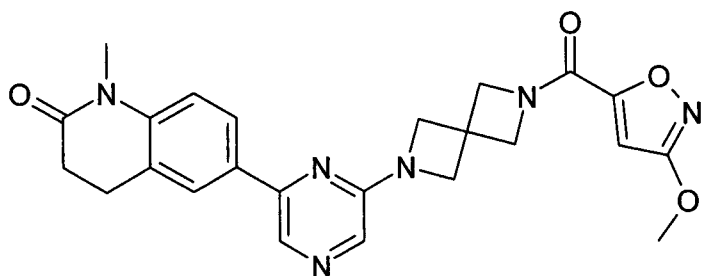


以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 3-胺基甲基-5-溴吡啶與 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體 A-22)反應，獲得呈淺黃色

固體狀之標題化合物。MS: 286.7(M+H⁺)。

實例 74

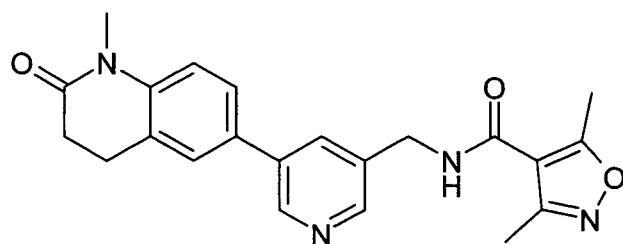
6-{6-[6-(3-甲氧基-異噁唑-5-羧基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-吡嗪-2-基}-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



向 6-(6-(2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-基)吡嗪-2-基)-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮 2,2,2-三氟乙酸酯(中間體 A-36, 0.030 g, 0.067 mmol)於 DCM(1 mL)中之溶液中添加 3-甲氧基異噁唑-5-甲酸(0.014 g, 0.1 mmol)及 TBTU(0.024 g, 0.073 mmol), 隨後添加許尼希氏鹼(0.022 g, 0.167 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用 EtOAc 稀釋, 倒入飽和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)中並用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.007 g, 20%)。MS: 461.3 (M+H⁺)。

實例 75

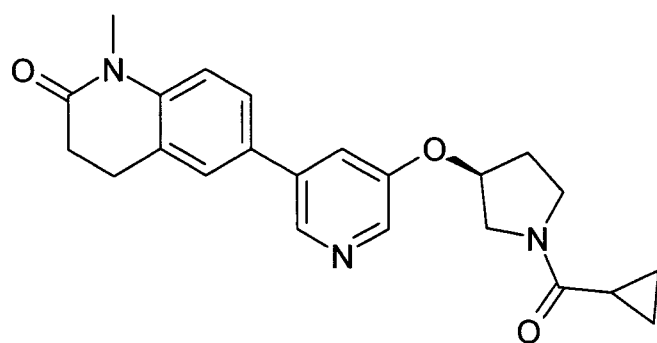
3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



向 6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(實例 36, 0.047 g, 0.177 mmol)於 DMF(1 mL)中之溶液中添加 3,5-二甲基異噁唑-4-甲酸(0.037 g, 0.266 mmol)及 TBTU(0.063 g, 0.195 mmol), 隨後添加 許尼希氏鹼(0.048 g, 0.372 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物在 Gemini-NX 管柱上以 20 至 98% MeOH-H₂O(0.05% TEA)梯度溶離藉由逆相 HPLC 直接純化, 獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.041 g, 59%)。MS: 391.3 (M+H⁺)。

實例 76

6-[5-((*S*)-1-環丙烷羧基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

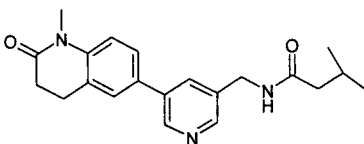
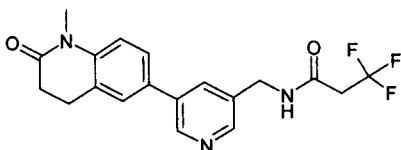


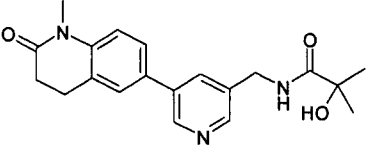
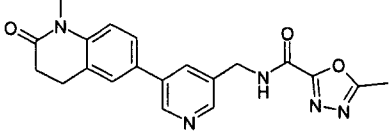
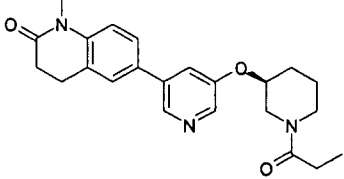
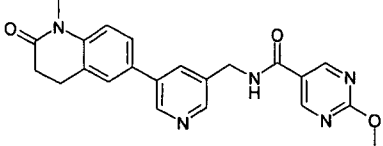
向 1-甲基-6-[5-((*S*)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 60, 0.05 g, 0.139 mmol)於無水 DCM(1.5 mL)中之溶液中添加環丙烷甲酯氯(0.015 g, 0.139 mmol), 隨後添加 TEA(0.035 g, 0.347 mmol), 且在

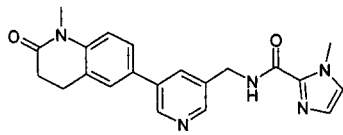
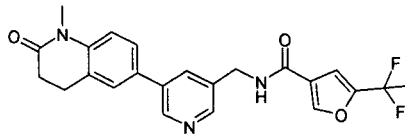
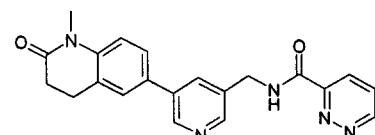
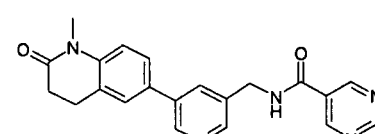
室溫下攪拌反應混合物1小時。接著，反應混合物用EtOAc稀釋，倒入飽和NaHCO₃溶液(10 mL)中並用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈無色泡沫狀之標題化合物(0.032 g，59%)。MS: 392.2 (M+H⁺)。

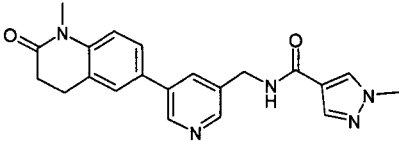
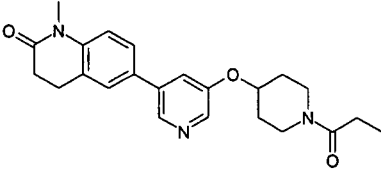
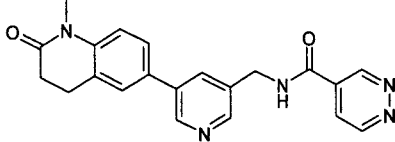
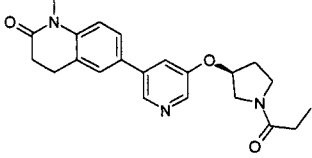
下表5中所列之化合物係藉由在如實例40、74、75或76中所述之適當偶合條件下處理適當起始物質來製備。

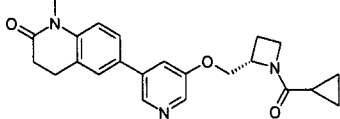
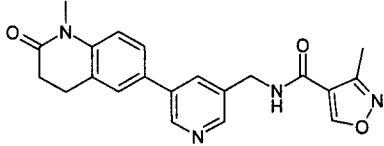
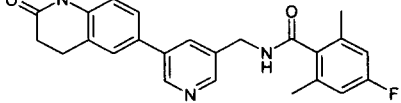
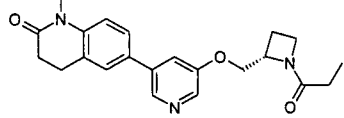
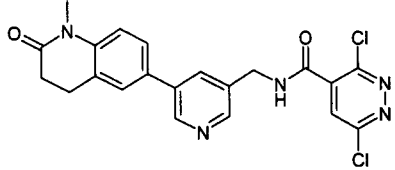
表5

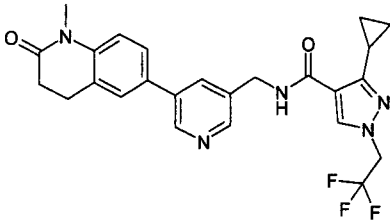
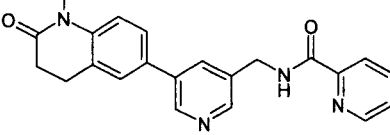
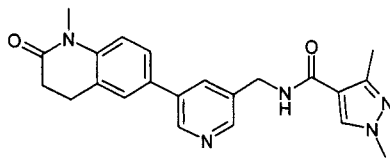
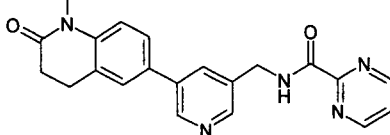
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備類似於	
77	3-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丁醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3-甲基-丁酸	無色固體	352.4
			實例74	
78	3,3,3-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3,3,3-三氟-丙酸	無色固體	378.3
			實例74	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
79	2-羥基-2-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及2-羥基-2-甲基-丙酸	無色固體	354.3
			實例74	
80	5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸	無色固體	378.3
			實例75	
81	1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((S)-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例61)及丙酸	橙色非晶形固體	394.1
			實例74	
82	2-甲氧基-嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及2-甲氧基-嘧啶-5-甲酸	無色固體	404.3
			實例75	

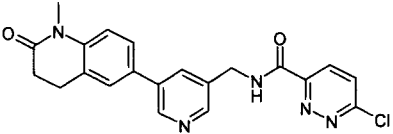
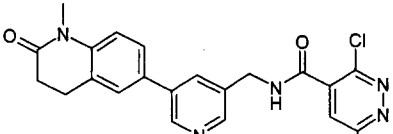
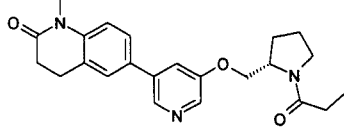
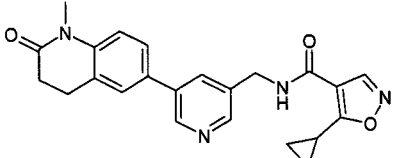
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
83	1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-甲酸	無色固體	376.2
			實例75	
84	5-三氟甲基-呋喃-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及5-三氟甲基-呋喃-3-甲酸	無色非晶形固體	430.4
			實例75	
85	噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及噻嗪-3-甲酸	無色固體	374.3
			實例75	
86	嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及2-嘧啶-5-甲酸	淺棕色固體	374.3
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
87	1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-甲酸[5-(1- 甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫- 喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯 胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及1-甲基- 1 <i>H</i> -吡啶-4-甲酸	無色固體	376.4
			實例75	
88	1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-哌啶- 4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二 氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-(哌啶- 4-基氧基)-吡啶-3- 基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹 啉-2-酮鹽酸鹽(實例 62)及丙酸	橙色非晶 形固體	394.1
			實例74	
89	噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧 基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及噻嗪-4- 甲酸	無色非晶 形固體	374.3
			實例75	
90	1-甲基-6-[5-((<i>S</i>)-1-丙醯基-吡 咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]- 3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((<i>S</i>)-吡 咯啶-3-基氧基)-吡 啶-3-基]-3,4-二氫- 1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸 鹽(實例60)及丙酸	淺黃色 油狀物	380.3
			實例74	

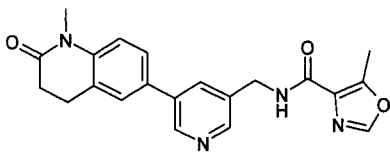
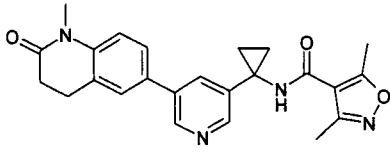
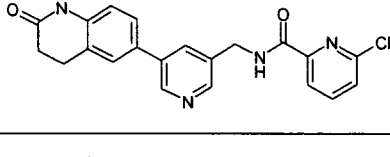
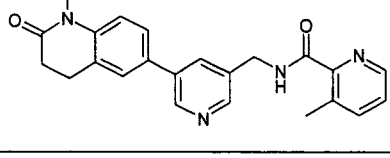
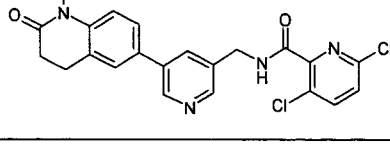
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
91	6-[5-((S)-1-環丙烷羰基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮		灰白色非晶形固體	392.2
			實例76	
92	3-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺		淺棕色固體	377.1
			實例75	
93	4-氟-2,6-二甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲醯胺		無色固體	418.3
			實例75	
94	1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮		淺黃色油狀物	380.3
			實例76	
95	3,6-二氯-嘧啶-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺		無色非晶形固體	442.3
			實例75	

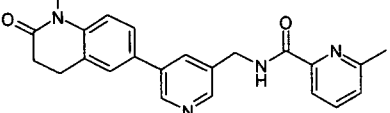
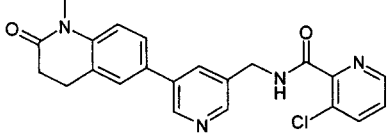
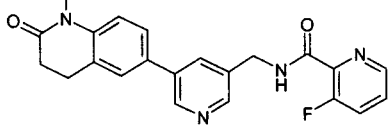
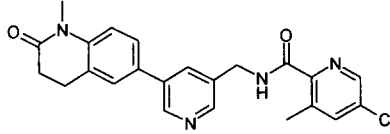
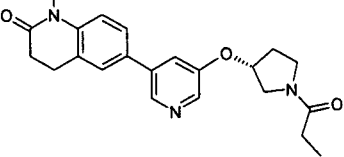
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
96	3-環丙基-1-(2,2,2-三氟-乙基)- 1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2- 側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6- 基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及3-環丙 基-1-(2,2,2-三氟-乙 基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸	無色固體	484.4
			實例75	
97	吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧 基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及吡啶-2- 甲酸	無色固體	373.3
			實例75	
98	1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸 [5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4- 四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲 基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及1,3-二甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸	無色非晶 形固體	390.3
			實例75	
99	嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧 基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-嘧 啶-3-基)-1-甲基-3,4- 二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 (實例36)及嘧啶-2- 甲酸	無色固體	374.3
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
100	6-甲氧基-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及6-甲氧基-噻嗪-3-甲酸	無色固體	404.5
			實例75	
101	5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-甲基-異噁唑-4-甲酸	無色固體	377.1
			實例40	
102	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺 	6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例42)及3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸	淺黃色固體	421.1
			實例75	
103	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺 	6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例42)及1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	無色固體	406.4
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
104	6-氯-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及6-氯-噻嗪-3-甲酸	無色固體	408.3
			實例40	
105	3-氯-6-甲基-噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3-氯-6-甲基-噻嗪-4-甲酸	無色固體	422.0
			實例40	
106	1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 鹽酸鹽(實例66)及丙醯氯	無色非晶形固體	394.3
			實例76	
107	5-環丙基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-環丙基-異噁唑-4-甲酸	無色非晶形固體	403.3
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
108	2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸	無色固體	445.3
			實例75	
109	2-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及2-甲基-噁唑-4-甲酸	灰白色固體	377.4
			實例75	
110	5-環丙基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及5-環丙基-噁唑-4-甲酸	無色非晶形固體	403.6
			實例75	
111	2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸	無色固體	391.3
			實例75	

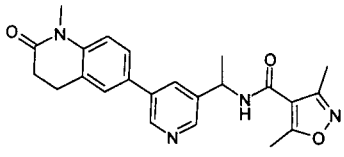
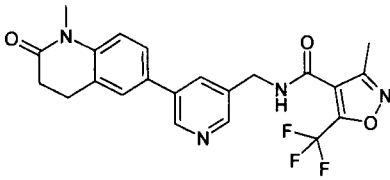
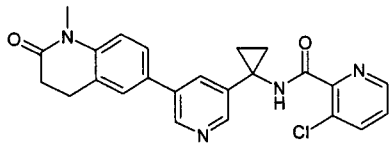
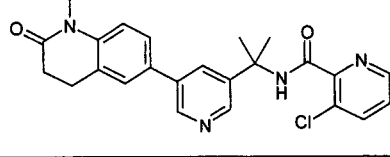
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
112	5-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-甲基-噁唑-4-甲酸	無色固體	377.4
			實例75	
113	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例59)及3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸	無色固體	417.4
			實例40	
114	6-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及6-氯-吡啶-2-甲酸	灰白色 固體	407.2
			實例75	
115	3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3-甲基-吡啶-2-甲酸	無色固體	387.2
			實例75	
116	3,6-二氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3,6-二氯-吡啶-2-甲酸	無色固體	441.2
			實例75	

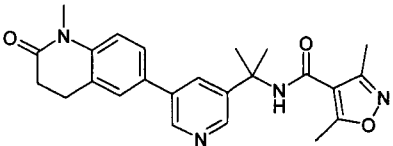
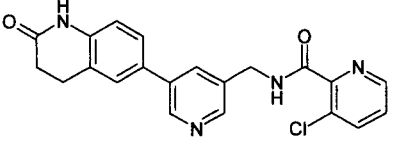
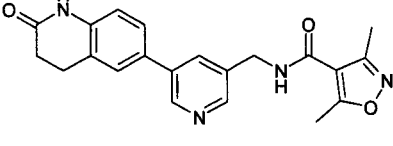
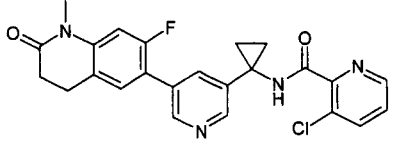
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
117	6-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及6-甲基-吡啶-2-甲酸	無色固體	387.2
			實例75	
118	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3-氯-吡啶-2-甲酸	灰白色固體	407.2
			實例75	
119	3-氟-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及3-氟-吡啶-2-甲酸	無色固體	391.2
			實例75	
120	5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸	灰白色固體	421.1
			實例75	
121	1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例68)及丙醯氯	淺黃色固體 實例76	380.2

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
122	7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例146)及丙醯氯	黃色固體	398.2
			實例76	
123	5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸	無色固體	442.5
			實例75	
124	5-甲基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-甲基-吡嗪-2-甲酸	無色固體	388.3
			實例75	
125	5-氯-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-氯-吡嗪-2-甲酸	無色固體	408.4
			實例75	
126	5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例36)及5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸	無色固體	442.4
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
127	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例73)及3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸	無色固體	409.5
			實例40	
128	1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	1-甲基-6-[5-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例148)及丙醯氣	黃色固體	394.5
			實例76	
129	1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	6-[5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例70)及丙醯氣	無色非晶形固體	366.5
			實例76	
130	N-{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-丙醯胺	6-[5-(3-胺基-氮雜環丁烷-3-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例69)及丙醯氣	無色非晶形固體	366.1
			實例76	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
131	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例73)及3-氯-吡啶-2-甲酸	灰白色 固體	425.4
			實例75	
132	3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例73)及3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸	無色非晶 形固體	460.3
			實例40	
133	7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例67)及丙醯氣	黃色固體	398.5
			實例76	
134	5-氯-3-甲氧基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及5-氯-3-甲氧基-吡嗪-2-甲酸	黃色非晶 形固體	438.1
			實例75	

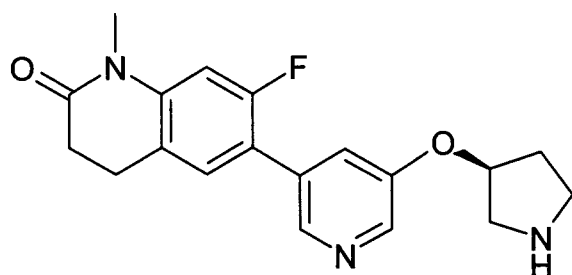
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
135	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺  (R或S)	6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例65)及3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸	無色固體	405.5
			實例74	
136	3-甲基-5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及3-甲基-5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸	灰白色固體	445.5
			實例40	
137	3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例59)及3-氯-吡啶-2-甲酸	灰白色固體	433.5
			實例75	
138	3-氯-吡啶-2-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例72)及3-氯-吡啶-2-甲酸	灰白色非晶形固體	435.5
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
139	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1- 甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基- 1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶- 3-基]-乙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-1-甲 基-乙基)-吡啶-3- 基]-1-甲基-3,4-二 氫-1H-喹啉-2-酮(實 例72)及3,5-二甲基- 異噁唑-4-甲酸	灰白色 固體	419.5
			實例40	
140	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(2-側氧 基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡 啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-嘧 啶-3-基)-3,4-二氫- 1H-喹啉-2-酮(實例 149)及3-氯-吡啶-2- 甲酸	淺黃色 固體	393.5
			實例75	
141	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5- (2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉- 6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡 啶-3-基)-3,4-二氫- 1H-喹啉-2-酮(實例 149)及3,5-二甲基- 異噁唑-4-甲酸	無色固體	377.5
			實例40	
142	3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(7-氟- 1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫- 喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙 基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-環丙 基)-吡啶-3-基]-7- 氟-1-甲基-3,4-二氫- 1H-喹啉-2-酮(實例 150)及3-氯-吡啶-2- 甲酸	淺棕色非 晶形固體	451.5
			實例75	

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
			其製備 類似於	
143	3-甲基-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺	6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例59)及3-甲基-吡啶-2-甲酸	無色固體	413.5
			實例75	
144	N-((反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基)-丙醯胺	6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例71)及丙醯氯	無色固體	408.5
			實例76	
145	5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸	淺棕色非晶形固體	431.5
			實例40	

實例 146

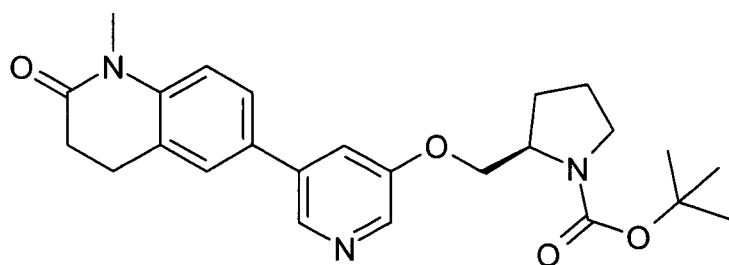
7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



以類似於實例42之製備所述之程序，使(S)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例52)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 342.1 (M+H⁺)。

實例147

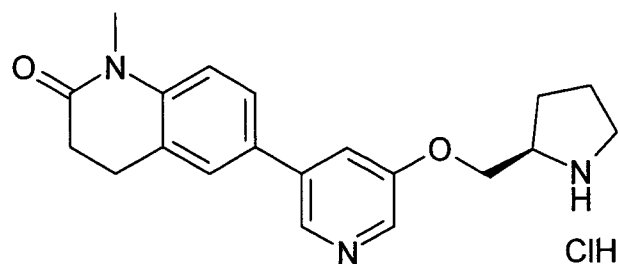
(R)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



以類似於實例45之製備所述之程序，使(R)-2-((5-溴吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(中間體A-55)與1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)反應，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 438.6 (M+H⁺)。

實例148

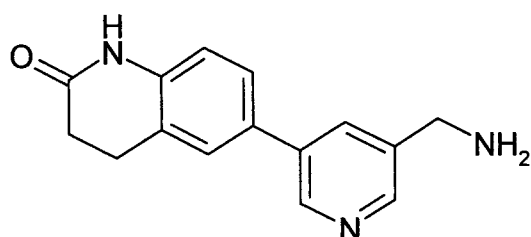
1-甲基-6-[5-((R)-1-吡咯啉-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽



以類似於實例42之製備所述之程序，使(R)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例147)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 338.2 ($M+H^+$)。

實例149

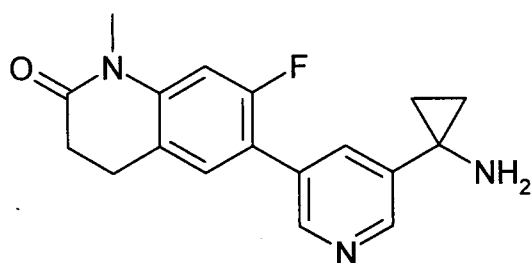
6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



以類似於實例45之製備所述之程序，使3-胺基甲基-5-溴吡啶與6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(中間體A-34)反應，獲得呈淡黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 254.4 ($M+H^+$)。

實例150

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

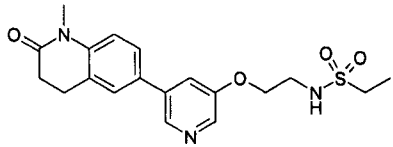
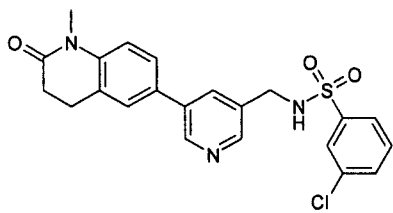
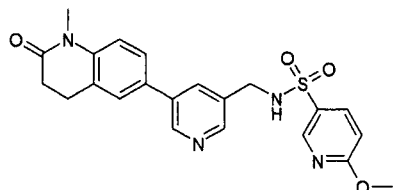


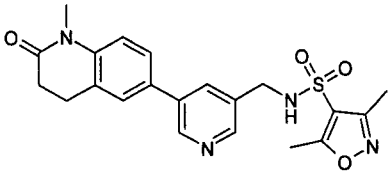
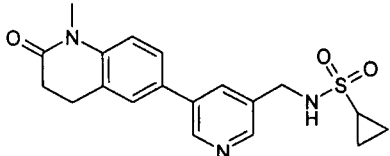
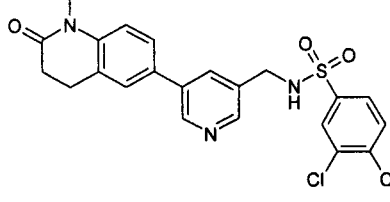
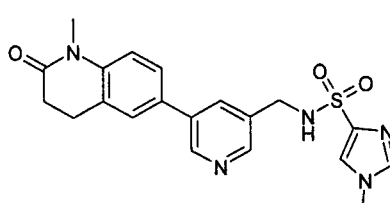
以類似於實例59之製備所述之程序，使1-(5-溴吡啶-3-基)

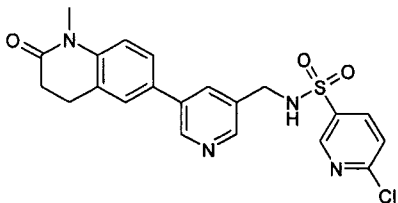
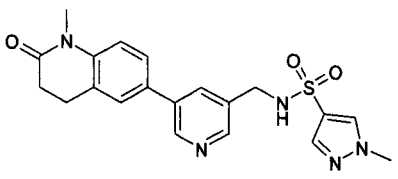
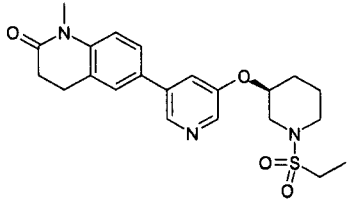
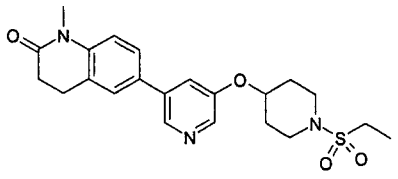
環丙烷甲酸鉀(實例 59 [B])與 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-22)反應且隨後與二苯基磷醯基疊氮化物及三甲基矽醇化鈉反應,獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: 312.5 ($M+H^+$)。

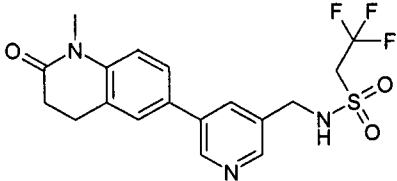
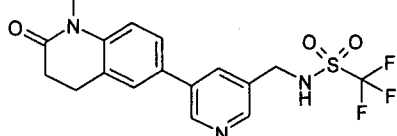
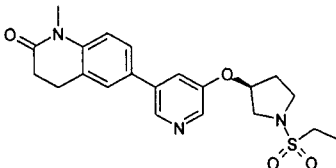
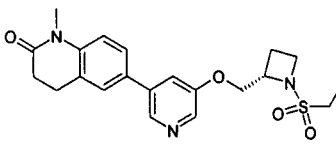
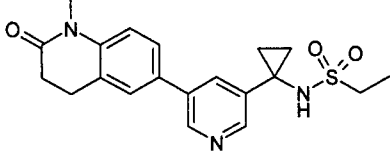
下表 6 中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於實例 38 之製備所述之程序來製備。

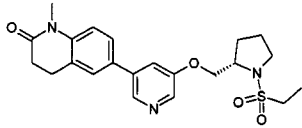
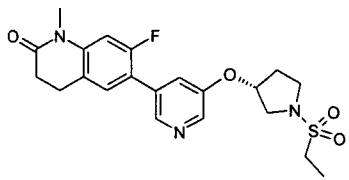
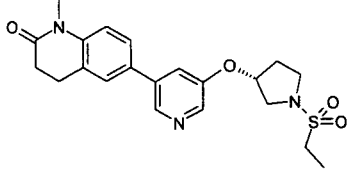
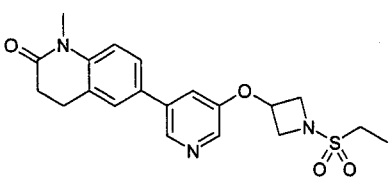
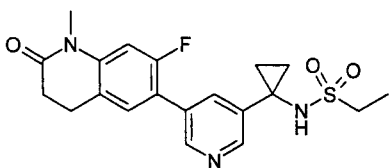
表 6

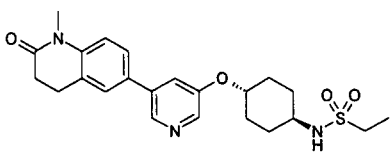
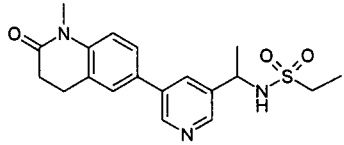
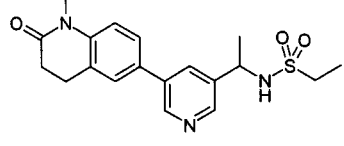
實例	名稱	起始物質	外形	MS ($M+H^+$)
151	乙烷磺酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺 	6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 42)及乙磺醯氯	無色油狀物	390.1
152	3-氯- <i>N</i> -[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例 36)及 3-氯-苯磺醯氯	淺黃色固體	442.2
153	6-甲氧基-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例 36)及 6-甲氧基-吡啶-3-甲酸	淺黃色固體	439.3

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
154	3,5-二甲基-異噁唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯氯	黃色固體	427.2
155	環丙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及環丙烷磺醯氯	灰白色固體	372.2
156	3,4-二氯-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及3,4-二氯-苯磺醯氯	淺黃色固體	476.1
157	1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯	灰白色固體	412.3

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
158	6-氯-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-氨基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及6-氯-吡啶-3-磺醯氯	淺黃色 固體	443.2
159	1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-氨基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例36)及1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯	淺棕色 固體	412.2
160	6-[5-((S)-1-乙磺醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((S)-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例61)及乙磺醯氯	無色固體	430.1
161	6-[5-(1-乙磺醯基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例62)及乙磺醯氯	無色非晶 形固體	430.1

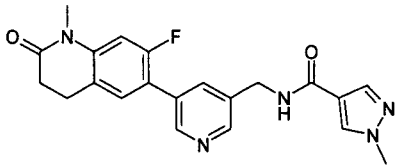
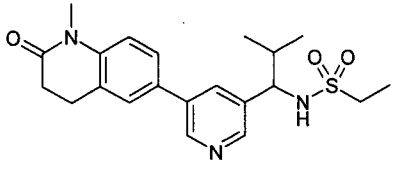
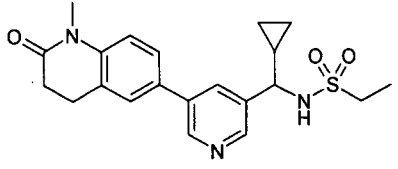
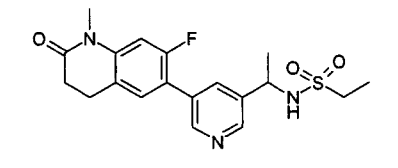
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
162	2,2,2-三氟-乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例36)及2,2,2-三氟-乙磺醯氯	無色固體	414.1
163	C,C,C-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 	6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例36)及三氟-甲烷磺醯氯	無色非晶形固體	400.0
164	6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例60)及乙磺醯氯	無色非晶形固體	416.1
165	6-[5-((S)-1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	6-[5-((S)-1-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例63)及乙磺醯氯	無色固體	416.1
166	乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(實例59)及乙磺醯氯	灰白色固體	386.3

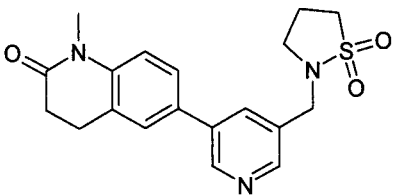
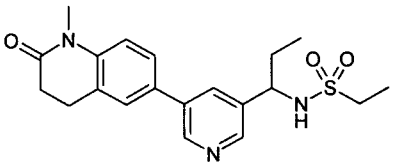
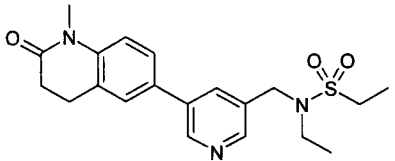
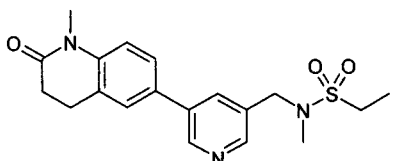
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
167	6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啉-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((S)-1-吡咯啉-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例66)及乙磺醯氣	無色非晶形固體	430.5
168	6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例67)及乙磺醯氣	灰白色固體	434.4
169	6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例68)及乙磺醯氣	無色油狀物	416.4
170	6-[5-(1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	6-[5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例70)及乙磺醯氣	無色非晶形固體	402.5
171	乙烷磺酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺 	6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例150)及乙磺醯氣	棕色非晶形固體	404.5

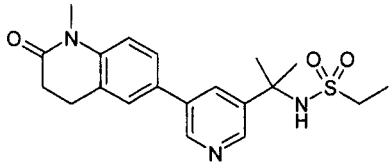
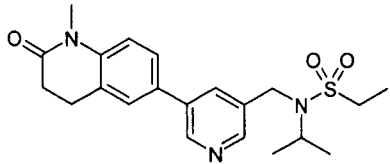
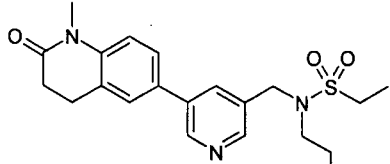
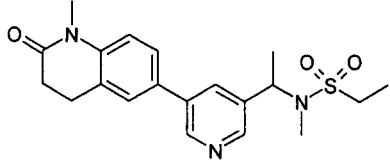
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
172	乙烷磺酸{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}- 鹽胺 	6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例71)及乙磺醯氯	黃色非晶形固體	444.4
173	乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}- 鹽胺  (R或S)	6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例65)及乙磺醯氯	無色非晶形固體	374.1
174	乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}- 鹽胺  (S或R)	6-[5-((S或R)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例64)及乙磺醯氯	無色非晶形固體	374.0

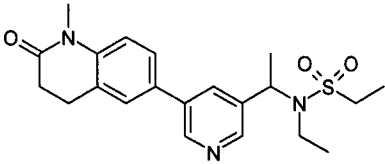
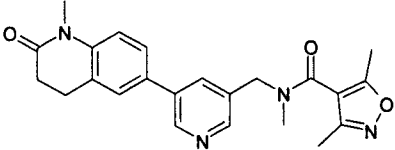
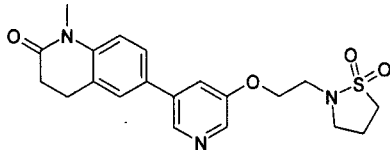
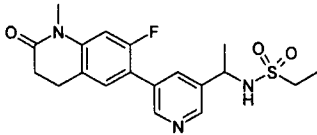
下表7中所列之化合物係以使用適當起始物質類似於實例45之製備所述之程序來製備。

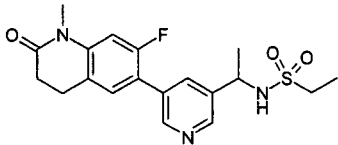
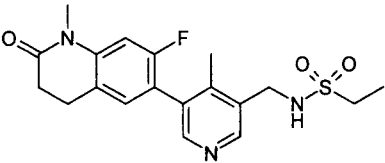
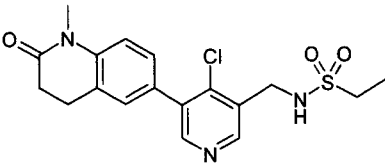
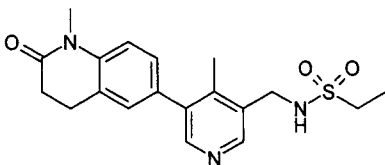
表 7

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
175	1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸[5-(7- 氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四 氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲 基]-醯胺 	1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4- 甲酸(5-溴-吡啶-3- 基甲基)-醯胺(中間 體A-47)及7-氟-1-甲 基-6-(4,4,5,5-四甲 基-[1,3,2]二氧硼啉-2- 基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> - 喹啉-2-酮(中間體A- 22)	無色固體	394.0
176	(外消旋)-乙烷磺酸{2-甲基-1- [5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4- 四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]- 丙基}-醯胺 	(外消旋)- <i>N</i> -(1-(5-溴 吡啶-3-基)-2-甲基 丙基)乙磺醯胺(中 間體A-40)及1-甲基- 6-(4,4,5,5-四甲基- [1,3,2]二氧硼啉-2- 基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹 啉-2-酮(中間體A-1)	黃色固體	402.5
177	(外消旋)-乙烷磺酸{環丙基- [5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4- 四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]- 甲基}-醯胺 	(外消旋)- <i>N</i> -((5-溴吡 啶-3-基)(環丙基)甲 基)乙磺醯胺(中間 體A-39)及1-甲基-6- (4,4,5,5-四甲基- [1,3,2]二氧硼啉-2- 基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹 啉-2-酮(中間體A-1)	無色非晶 形固體	400.3
178	(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(7- 氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四 氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙 基}-醯胺 	(外消旋)- <i>N</i> -(1-(5-溴 吡啶-3-基)乙基)乙 磺醯胺(中間體A- 37)及7-氟-1-甲基-6- (4,4,5,5-四甲基- [1,3,2]二氧硼啉-2- 基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹 啉-2-酮(中間體A- 22)	無色非晶 形固體	392.1

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
179	6-[5-(1,1-二側氧基-1λ ⁶ -異噻唑啉-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮 	2-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-異噻唑啉1,1-二氧化物(中間體A-48)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	372.1
180	(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙基}-醯胺 	(外消旋)- <i>N</i> -(1-(5-溴吡啶-3-基)丙基)乙磺醯胺(中間體A-38)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	淺黃色非晶形固體	388.0
181	乙烷磺酸乙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	<i>N</i> -((5-溴吡啶-3-基)甲基)- <i>N</i> -乙基乙磺醯胺(中間體A-42)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	淺黃色非晶形固體	388.2
182	乙烷磺酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	<i>N</i> -((5-溴吡啶-3-基)甲基)- <i>N</i> -甲基乙磺醯胺(中間體A-41)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	374.1

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
183	乙烷磺酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺 	<i>N</i> -(2-(5-溴吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙磺醯胺(中間體A-49)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	388.0
184	乙烷磺酸異丙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	<i>N</i> -((5-溴吡啶-3-基)甲基)- <i>N</i> -異丙基乙磺醯胺(中間體A-43)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	402.2
185	乙烷磺酸(2-乙氧基-乙基)-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	<i>N</i> -((5-溴吡啶-3-基)甲基)- <i>N</i> -2-乙氧基-乙基乙磺醯胺(中間體A-44)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	432.3
186	(外消旋)-乙烷磺酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺 	(外消旋)- <i>N</i> -(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)- <i>N</i> -甲基乙磺醯胺(中間體A-45)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色非晶形固體	388.4

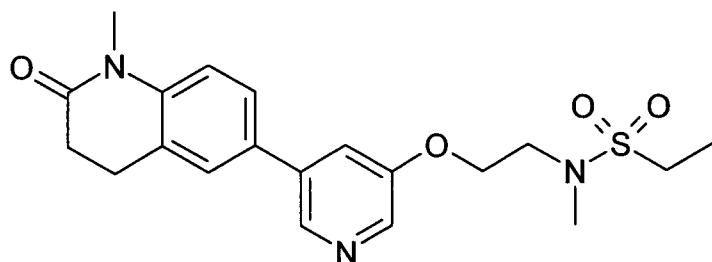
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
187	(外消旋)-乙烷磺酸乙基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺 	(外消旋)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)-N-乙基乙磺醯胺(中間體A-46)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色非晶形固體	402.5
188	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-N,3,5-三甲基異噁唑-4-甲醯胺(中間體A-50)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	405.5
189	6-{5-[2-(1,1-二側氧基-1λ ⁶ -異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	3-溴-5-[2-(1,1-二側氧基-1λ ⁶ -異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶(中間體A-51)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	淺黃色油狀物	402.4
190	乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺  (R或S)	(外消旋)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)乙磺醯胺(中間體A-37)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)，隨後用對掌性相HPLC分離。	無色非晶形固體	392.1

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
191	乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}- 鹽胺  (S或R)	(外消旋)-N-(1-(5-溴吡啶-3-基)乙基)乙磺鹽胺(中間體A-37)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22), 隨後用對掌性相HPLC分離。	無色非晶形固體	392.1
192	乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-鹽胺 	N-((5-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)乙磺鹽胺(中間體A-52)及7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-22)。	無色固體	392.5
193	乙烷磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺 	N-((5-溴-4-氯吡啶-3-基)甲基)乙磺鹽胺(中間體A-53)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	無色固體	394.3
194	乙烷磺酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺 	N-((5-溴-4-甲基吡啶-3-基)甲基)乙磺鹽胺(中間體A-52)及1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體A-1)	灰色固體	374.4

實例 195

乙烷磺酸甲基-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-

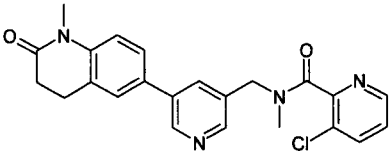
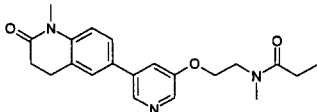
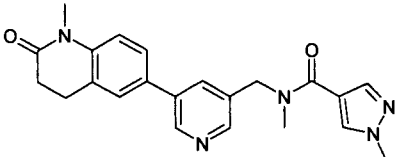
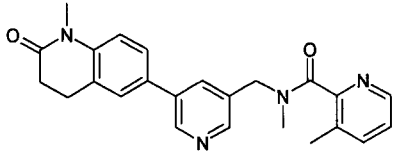
6-基)-吡啶-3-基氧基}-醯胺

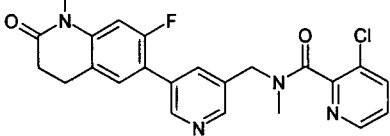
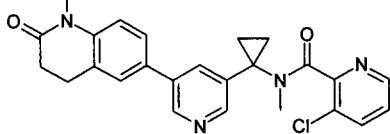
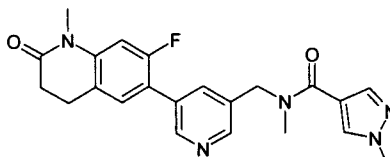


向 0°C 冰浴冷卻之乙烷磺酸 {2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺 (實例 151, 0.06 g, 0.154 mmol) 於 DMF (1.5 mL) 中之溶液中添加存於礦物油中之 60% NaH (0.008 g, 0.2 mmol), 且攪拌反應混合物 15 分鐘。接著, 添加 MeI (0.026 g, 0.185 mmol) 且在 0°C 下攪拌反應混合物另外 30 分鐘。混合物用氨水溶液 (1 mL) 淬滅, 用鹽水 (5 mL) 稀釋且接著用 EtOAc (2×20 mL) 萃取。合併之有機物經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。殘餘物以 0 至 5% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈淡黃色非晶形固體狀之標題化合物 (0.050 g, 80%)。MS: 404.4 (M+H⁺)。

下表 8 中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於實例 195 之製備所述之程序來製備。

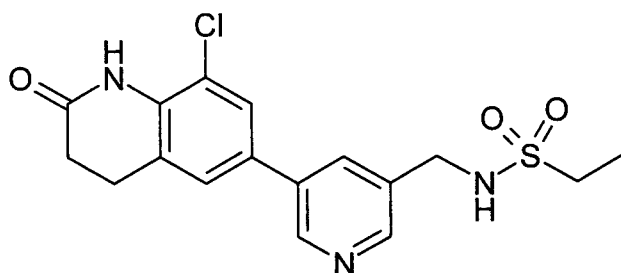
表 8

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
196	3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例118)	無色非晶形固體	421.4
197	N-甲基-N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺 	N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺(實例43)	無色非晶形固體	368.3
198	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例87)	無色非晶形固體	390.4
199	3-甲基-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例115)	無色非晶形固體	401.5

實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
200	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺 	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例131)	灰白色非晶形固體	439.1
201	3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺 	3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺(實例137)	無色非晶形固體	447.4
202	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺 	1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例175)	淺棕色固體	408.5

實例 203

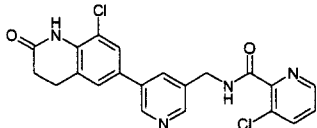
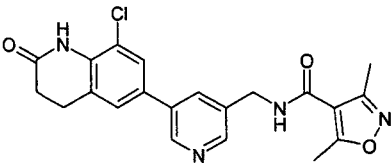
乙烷磺酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



向加熱至 65°C 之乙烷磺酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例 55, 0.681 g, 0.197 mmol)於 DMF(1 mL)中之溶液中添加 *N*-氯-丁二醯亞胺(0.034 g, 0.256 mmol), 且在此溫度下攪拌反應混合物隔夜。混合物用 EtOAc 稀釋, 倒入水(5 mL)中並用 EtOAc(2×10 mL)萃取。合併之有機物用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並蒸發。殘餘物在 Gemini-NX 管柱上以 MeOH-H₂O(0.05% TEA)梯度溶離藉由逆相 HPLC 純化, 獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物(0.025 g, 33%)。MS: 380.4 (M+H⁺)。

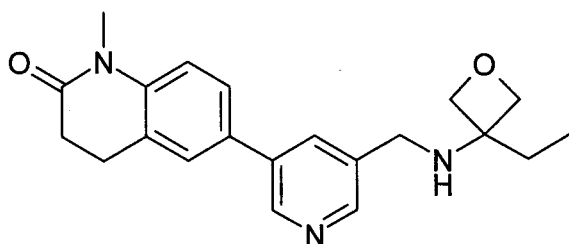
下表 9 中所列之化合物係使用適當起始物質以類似於實例 203 之製備所述之程序來製備。

表 9

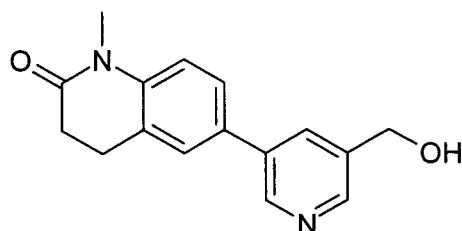
實例	名稱	起始物質	外形	MS (M+H ⁺)
204	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例 140)	無色固體	427.4
205	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 	3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例 141)	無色固體	411.4

實例 206

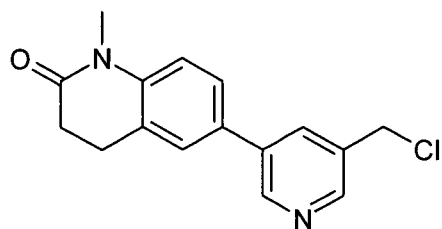
6-{5-[(3-乙基-氧雜環丁烷-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-1-
甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



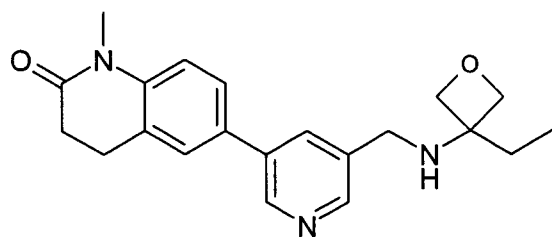
[A] 6-(5-羥甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



將(5-溴-吡啶-3-基)-甲醇(376 mg, 2.0 mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)(574 mg, 2.0 mmol)及DMF(4 mL)裝入微波瓶中。用氫氣淨化反應混合物後，添加氯化雙(三苯基磷)鈹(II)(140 mg, 0.2 mmol)及 2 N Na₂CO₃水溶液(2.0 mL, 4 mmol)，且在微波中在120℃下加熱反應物50分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，經由Dicalite過濾並用EtOAc(2×20 mL)洗滌。所得濾液用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(198 mg, 74%)。MS: 269.2 (M+H⁺)。

[B] 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

在 0℃ 下，用亞硫醯氯 (0.32 mL, 4.0 mmol) 緩慢處理 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (190 mg, 0.7 mmol) 之 DCM 溶液 (15 mL)。添加後，使反應混合物在 2-5℃ 下攪拌 2 小時，隨後將其倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 中。在用 EtOAc 萃取後，用鹽水洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈黃色油狀之標題化合物 (190 mg, 93.5%)。MS: 287.1 (M+H⁺)。

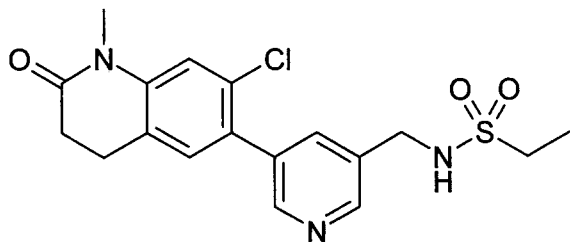
[C] 6-{5-[(3-乙基-氧雜環丁烷-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

在室溫下向 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (190 mg, 0.66 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 中之攪拌溶液中添加 K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol) 及 3-乙基-氧雜環丁烷-3-基胺 (415 mg, 3.0 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物另外 12 小時。在用 EtOAc 萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得粗產物，藉由

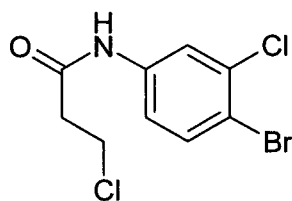
製備型 HPLC 純化，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物 (35 mg, 17.2%)。MS: 352.1 ($M+H^+$)。

實例 207

乙烷磺酸 [5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

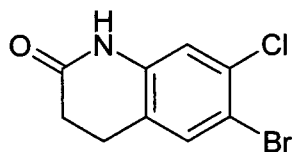


[A] *N*-(4-溴-3-氯-苯基)-3-氯-丙醯胺



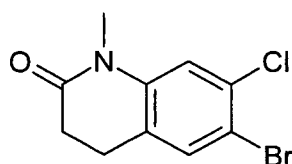
在 15°C 下向 4-溴-3-氯苯胺 (6.0 g, 29.1 mmol) 及 吡啶 (3.45 g, 43.6 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中之溶液中逐滴添加 3-氯丙醯氯 (5.53 g, 43.6 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，混合物用水且接著鹽酸 (2 N, 水溶液) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下移除溶劑。獲得呈油狀之產物 *N*-(4-溴-3-氯-苯基)-3-氯-丙醯胺 (8.20 g, 產率：95%)。MS: 298.0 ($M+H^+$)。

[B] 6-溴-7-氯-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



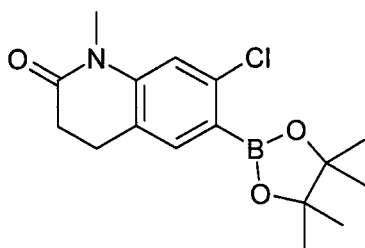
將 *N*-(4-溴-3-氯-苯基)-3-氯-丙醯胺 (1.0 g, 3.36 mmol) 及氯化鋁 (0.67 g, 5.04 mmol) 裝入裝有磁性攪拌棒之經火焰乾燥之 50 mL 燒瓶中。在預熱油浴中，燒瓶在 135 至 140°C 下加熱 2 小時。冷卻至室溫後，用冰水緩慢處理反應混合物，接著用 EtOAc 萃取。將有機層依次用水及鹽水洗滌並經無水 Na₂SO₄ 乾燥。蒸發溶劑後，殘餘物藉由自 EtOAc (2 mL) 再結晶純化，獲得呈固體狀之標題化合物 (0.44 g, 50%)。MS: 260.0 (M+H)⁺。

[C] 6-溴-7-氯-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



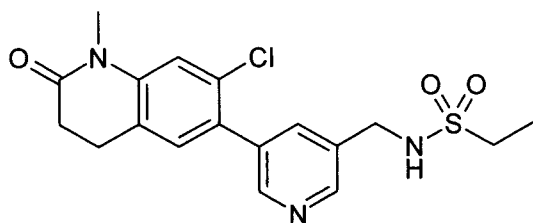
在 0°C 下，添加第三丁醇鉀 (0.45 g, 4.0 mmol) 至 6-溴-7-氯-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.52 g, 2.0 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中。接著，在 0°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘並添加碘甲烷 (0.18 g, 1.29 mmol)。攪拌所得混合物 2 小時，隨後添加水。用 EtOAc 萃取反應混合物後，有機層依次用水及鹽水洗滌。接著，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下移除溶劑，獲得呈白色固體狀之粗產物 (0.49 g, 90%)。MS: 274.0 (M+H)⁺。

[D] 7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



將 6-溴-7-氯-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.1 g, 0.36 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.13 g, 0.55 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵二氯-鈹(II) (14.7 mg, 0.018 mmol) 及乙酸鉀 (0.11 g, 1.08 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 中之混合物在微波中在 100℃ 下加熱 3 小時。混合物用 EtOAc 稀釋，用水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。殘餘物藉由急驟層析 (矽膠，30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (82 mg, 70%)。MS: 322.1 (M+H)⁺。

[E] 乙烷磺酸 [5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

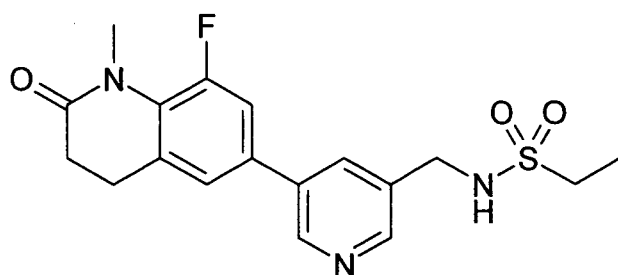


將 7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (20 mg, 0.06 mmol)、乙烷磺酸 (5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺 (中間體 A-11, 26 mg, 0.09 mmol)、氯化雙(三苯基膦)-鈹(II) (4.2 mg, 0.006 mmol) 及碳酸鈉 (2 N 水溶液, 0.06 mL) 於 DMF (1 mL) 中之混合物在微波中在 120℃ 下加熱 30 分鐘。混合物用 EtOAc 稀釋，用水

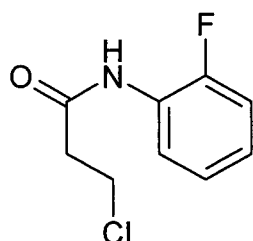
洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題產物(7.1 mg，30%)。MS: 394.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 208

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

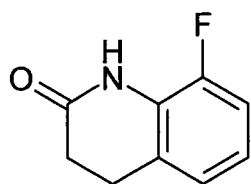


[A] 3-氯-N-(2-氟-苯基)-丙醯胺



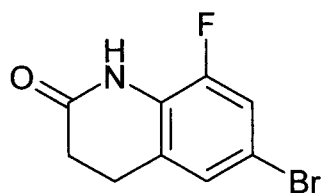
在15℃下向2-氟苯胺(6.67 g，60 mmol)及吡啶(5.21 g，66 mmol)於1,2-二氯乙烷(50 mL)中之溶液中逐滴添加3-氯丙醯氯(8.38 g，66 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，混合物用水且接著鹽酸(2 N，水溶液)洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈油狀之標題化合物(10.9 g，產率：90%)。MS: 202.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[B] 8-氟-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



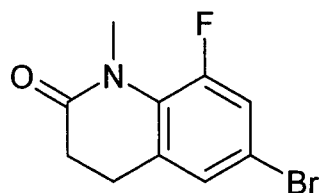
將 3-氯-*N*-(2-氟-苯基)-丙醯胺 (5.33 g, 26.5 mmol) 及 氯化鋁 (5.30 g, 39.7 mmol) 裝入裝有磁性攪拌棒之經火焰乾燥之 50 mL 燒瓶中。在預熱油浴中，燒瓶在 160°C 下加熱 1.5 小時。冷卻至室溫後，用冰水緩慢處理混合物並用 EtOAc 萃取。有機層依次用水及鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。接著所得殘餘物藉由急驟層析 (矽膠，30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到呈固體狀之標題化合物 (3.1 g, 70%)。MS: 166.0 (M+H)⁺。

[C] 6-溴-8-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



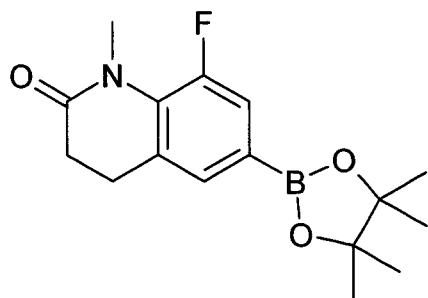
在 0°C 下，逐滴添加 NBS (0.62 g, 3.5 mmol) 至 8-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.52 g, 3.2 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌所得反應混合物 12 小時，隨後將其用水處理。經由過濾收集沈澱固體，用乙醚洗滌並真空乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物 (0.65 g, 85%)。MS: 244.1 (M+H)⁺。

[D] 6-溴-8-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



在 0°C 下，將 6-溴-8-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.21 g, 0.86 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液用第三丁醇鉀 (0.19 g, 1.72 mmol) 處理。在 0°C 下攪拌所得混合物 30 分鐘，隨後添加碘甲烷 (0.18 g, 1.29 mmol)。攪拌 2 小時後，反應混合物用水處理，用 EtOAc 萃取，依次用水及鹽水洗滌並經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除溶劑後，獲得呈白色固體狀之粗產物 (0.18 g, 80%)。MS: 258.0 (M+H)⁺。

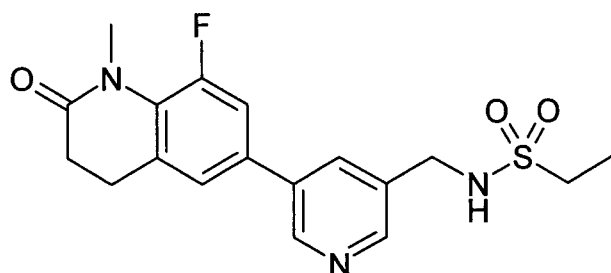
[E] 8-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



將 6-溴-8-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.18 g, 0.36 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.25 g, 1.05 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯鈹(II) (28.6 mg, 0.035 mmol) 及乙酸鉀 (0.21 g, 2.1 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 中之混合物在微波中在 100°C 下加熱 3 小時。用 EtOAc 稀釋後，有機層用水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟層析(矽膠，30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體狀

之標題化合物(0.15 g, 70%)。MS: 306.2 (M+H)⁺。

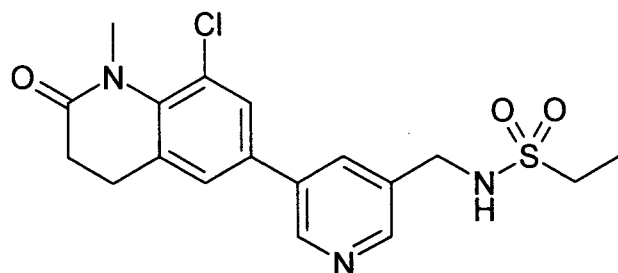
[F] 乙烷磺酸 [5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

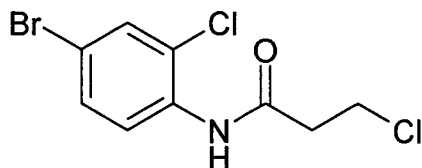


將 8-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(20 mg, 0.066 mmol)、乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-11, 27.4 mg, 0.098 mmol)、氯化雙(三苯基膦)-鈹(II)(4.6 mg, 0.0066 mmol)及碳酸鈉水溶液(2 N, 0.07 mL)於 DMF(1 mL)中之混合物在微波中在 120℃ 下加熱 30 分鐘。接著所得反應混合物用 EtOAc 稀釋, 用水洗滌, 經硫酸鈉乾燥並真空濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(12.4 mg, 50%)。MS: 378.1 (M+H)⁺。

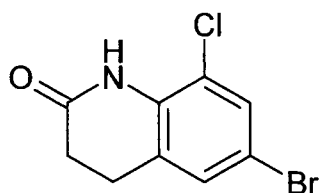
實例 209

乙烷磺酸 [5-(8-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



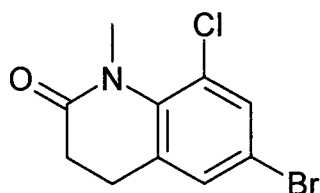
[A] *N*-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙醯胺

在 15°C 下向 4-溴-2-氯-苯胺 (32 g, 0.15 mol) 及吡啶 (13.45 g, 0.17 mol) 於 DCM (200 mL) 中之溶液中逐滴添加 3-氯丙醯氯 (21.65 g, 0.17 mol)。在室溫下攪拌 1 小時後，混合物用水且接著鹽酸 (2 N, 水溶液) 洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (10.9 g, 產率：90%)。

[B] 6-溴-8-氯-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

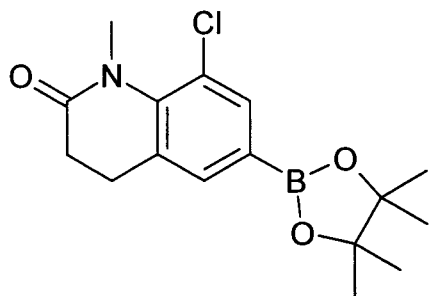
將 *N*-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙醯胺 (29.7 g, 0.1 mol) 及氯化鋁 (53.3 g, 0.4 mol) 裝入裝有磁性攪拌棒之經火焰乾燥之 500 mL 燒瓶中。在預熱油浴中，燒瓶在 140°C 下加熱 1 小時。冷卻至室溫後，混合物用冰水緩慢處理並用 EtOAc 萃取。有機層依次用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。接著所得殘餘物藉由急驟層析 (矽膠，30% 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (7.0 g, 27%)。

[C] 6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



在 0℃ 下，將 6-溴-8-氯-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (7.0 g, 26.9 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之溶液用第三丁醇鉀 (6.0 g, 53.8 mmol) 逐份處理。在 0℃ 下攪拌所得混合物 30 分鐘，隨後添加碘甲烷 (5.0 g, 35.0 mmol)。攪拌 12 小時後，反應混合物用水處理，用 EtOAc 萃取，依次用水及鹽水洗滌並經無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除溶劑後，獲得呈白色固體狀之粗產物 (3.3 g, 45%)。

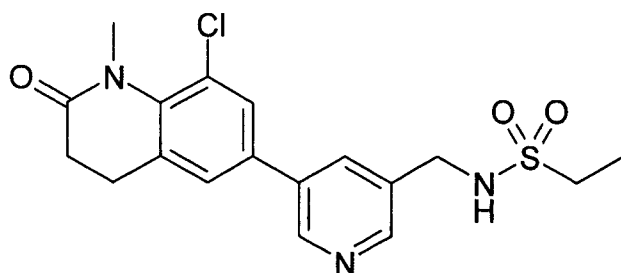
[D] 8-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



將 6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (0.23 g, 0.84 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.255 g, 1.01 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵-二氯鈹(II) (30.7 mg, 0.04 mmol) 及乙酸鉀 (0.247 g, 2.52 mmol) 於二噁烷 (5 mL) 中之混合物在微波中在 80℃ 下加熱隔夜。用 EtOAc 稀釋後，有機層用水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟層析(矽膠，30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色固體

狀之標題化合物(0.17 g, 63%)。

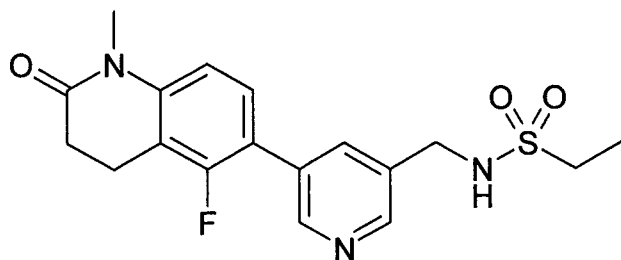
[E] 乙烷磺酸 [5-(8-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



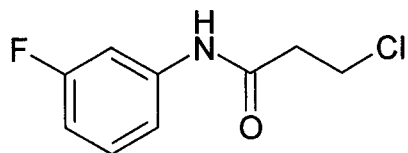
在氬氣保護下，將氯化雙(三苯基膦)鉀(II)(4 mg, 0.05 mmol)隨後1 N Na₂CO₃水溶液(1 mL)添加至8-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(160 mg, 0.5 mmol)及乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11, 158 mg, 0.6 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。所得反應混合物接著在微波中在110°C下加熱45分鐘。冷卻至室溫後，反應混合物用EtOAc(5 mL)稀釋並倒入飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)中。用EtOAc(3×5 mL)萃取水層。合併之有機層用水及鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，獲得粗產物，接著藉由製備型HPLC純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(65 mg, 45%)。MS: 394.1 (M+H)⁺。

實例 210

乙烷磺酸 [5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

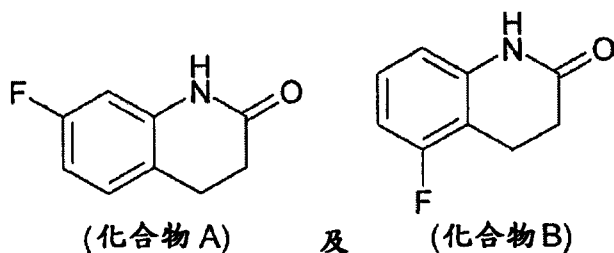


[A] 3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙醯胺



向3-氟苯胺(10 mL, 104.02 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加吡啶(21 mL, 260.2 mmol)及3-氯丙醯氯(12 mL, 124.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時直至藉由LC-MS分析顯示所有起始物質皆已消失。反應混合物接著用H₂O稀釋並用EtOAc萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並真空濃縮，得到呈固體之標題化合物。其未經進一步純化即用於下一步驟。

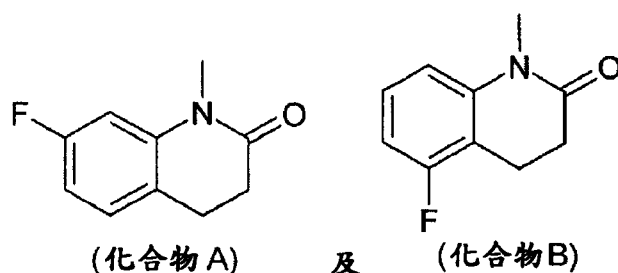
[B] 7-氟-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(化合物A)及5-氟-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(化合物B)



將3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙醯胺(10 g, 49.6 mmol)及AlCl₃(23.1 g, 173.6 mmol)裝入裝有磁性攪拌棒之經火焰乾燥之

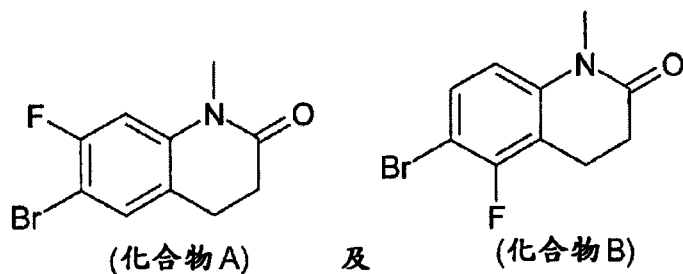
50 mL燒瓶中。在預熱油浴上，在120至125℃下加熱燒瓶2小時直至LC-MS指示反應完成。冷卻至室溫後，用冰水緩慢處理混合物。在用EtOAc萃取後，依次用水及鹽水洗滌合併之有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，得到白色固體，其為5.3:1比率之兩種區位異構產物(A:B)之粗混合物(7.63 g，93.2%)。

[C] 7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮及5-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮



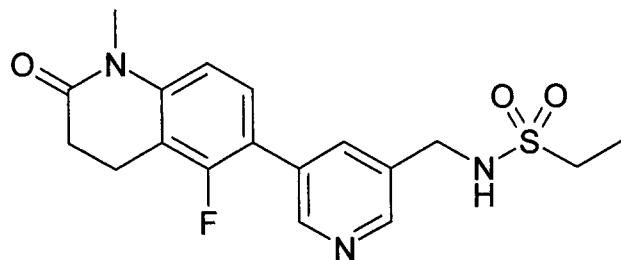
向7-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與5-氟-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(16.5 g，0.1 mol)之混合物於DMF(200 mL)中之冰冷溶液中分2份添加第三丁醇鉀(22.4 g，0.2 mol)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加MeI(25.4 g，0.18 mol)。添加後，使反應混合物緩慢升溫至室溫並在室溫下攪拌隔夜。接著將其用EtOAc(500 mL)稀釋並倒入200 mL之1 M HCl水溶液中。在用EtOAc(200 mL，3次)萃取後，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈油狀之標題化合物(16.0 g，89%)。其未經進一步純化即用於下一步驟。

[D] 6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮及6-溴-5-氟-

1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

向 7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與 5-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮 (16.0 g, 89.4 mmol) 之混合物於 DMF (200 mL) 中之冰冷溶液中添加 NBS (16.0 g, 89.4 mmol)。添加後，將反應混合物升溫至室溫並攪拌 3 小時。當 LC-MS 指示反應完成時，混合物用 EtOAc (500 mL) 稀釋並倒入 500 mL 水中。接著用 EtOAc (200 mL, 3×) 萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，獲得呈油狀之粗標題化合物 (18.0 g, 78%)。其未經進一步純化即用於下一步驟。

[E] 乙烷磺酸 [5-(5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

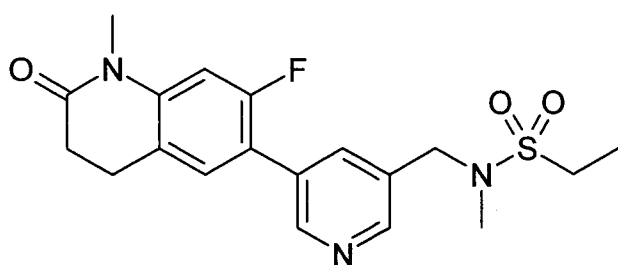


以類似於中間體 A-1 [B] 之製備所述之程序，使 6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮與 6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮之混合物與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-

雙(1,3,2-二氧硼啉)在乙酸鉀及PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂存在下反應，且隨後以類似於實例45之製備所述之程序使反應產物與乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)反應。藉由製備型HPLC分離粗反應產物，獲得乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例16)以及呈白色固體狀之標題化合物。MS: 378.1 (M+H)⁺。

實例 211

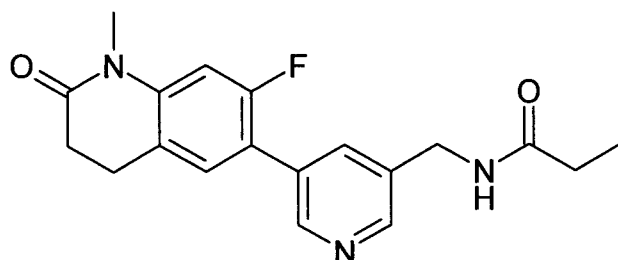
乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺



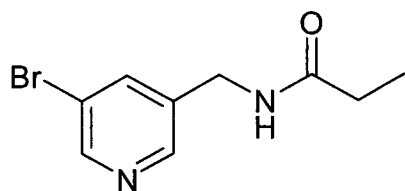
在0℃下向乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例16, 0.15 g, 0.39 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(67.2 mg, 0.60 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘，隨後逐滴添加碘甲烷(84.6 mg, 0.6 mmol)。攪拌2小時後，用水處理混合物並用EtOAc萃取。合併之有機層接著依次用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟層析(矽膠, 5%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(93 mg, 60%)。MS: 392.1 (M+H)⁺。

實例 212

N-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺

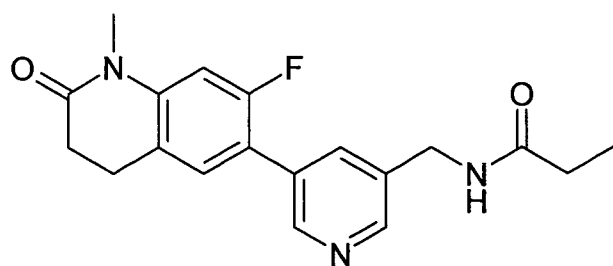


[A] *N*-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-丙醯胺



在 0°C 下向丙醯胺 (146 mg, 2.0 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 NaH (61 mg, 2.4 mmol)，且攪拌反應混合物 10 分鐘，隨後添加 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (中間體 A-12 [A]，412 mg, 2.0 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時，隨後添加水。接著，用 EtOAc 萃取反應混合物且合併之有機層藉由無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟層析純化，獲得呈固體狀之標題化合物 (400 mg, 82%)。

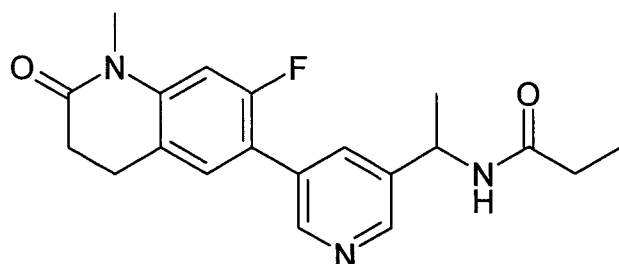
[B] *N*-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺

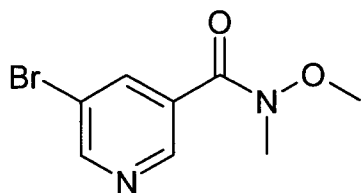


向經氫氣淨化1分鐘之7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體A-22, 168 g, 0.55 mmol)及*N*-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-丙醯胺(122 mg, 0.5 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物中添加氯化雙(三苯基膦)鈣(II)(38 mg, 0.054 mmol)及1 N Na₂CO₃水溶液(2.5 mL)。接著，在微波中在110℃下加熱所得反應混合物45分鐘。冷卻至室溫後，將其用EtOAc(5 mL)稀釋並倒入飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)中。用EtOAc(3×5 mL)萃取水層且合併之有機物用水及鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮。接著殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(30 mg, 18%)。MS: 342.1 (M+H)⁺。

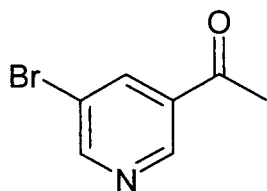
實例 213

(外消旋)-*N*-{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺



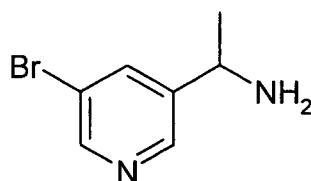
[A] 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-菸鹼醯胺

向5-溴-菸鹼酸(2.02 g, 10 mmol)及*O,N*-二甲基-羥胺(670 mg, 11 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加HOBt(400 mg, 0.3 mmol)、EDCI(2.09 g, 11 mmol)及Et₃N(1.11 g, 11 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。添加水至反應混合物中且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，藉由無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟層析純化，獲得呈固體狀之標題化合物(2.08 g, 85%)。

[B] 1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酮

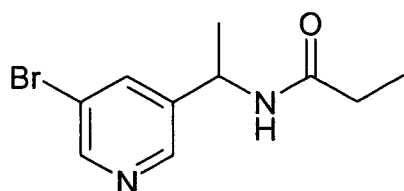
在-78℃下向5-溴-N-甲氧基-N-甲基-菸鹼醯胺(2.08 g, 8.5 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加MeMgBr(1.52 g, 12.75 mmol)。添加後，在室溫下攪拌反應混合物2小時，隨後用水淬滅。在用EtOAc萃取後，有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮。接著殘餘物藉由急驟柱層析純化，得到標題化合物(1.5 g, 88%)。

[C] (外消旋)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙胺



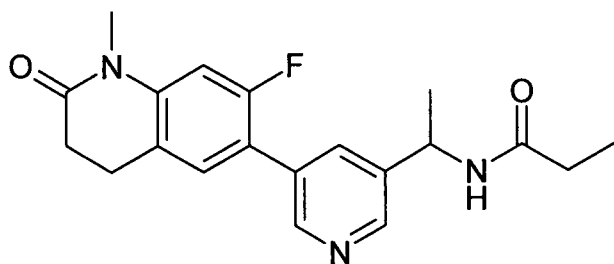
向 1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酮 (400 mg, 2 mmol) 於甲醇氨 (10 mL) 中之溶液中添加 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (1.14 g, 4 mmol)。所得反應混合物加熱至回流並攪拌隔夜。在 0°C 下冷卻後，添加 NaBH_4 至混合物中且使其升溫至室溫並攪拌 3 小時。添加水並用 EtOAc 萃取反應混合物。有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

[D] (外消旋)-N-[1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-丙醯胺



在 0°C 下，逐滴添加丙醯氯 (138 mg, 1.5 mmol) 至 (外消旋)-1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙胺 (201 mg, 1 mmol) 及 Et_3N (153 mg, 1.5 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，隨後將其濃縮至乾。將殘餘物再溶解於 EtOAc 中並用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析純化，獲得標題化合物 (200 mg, 78%)。

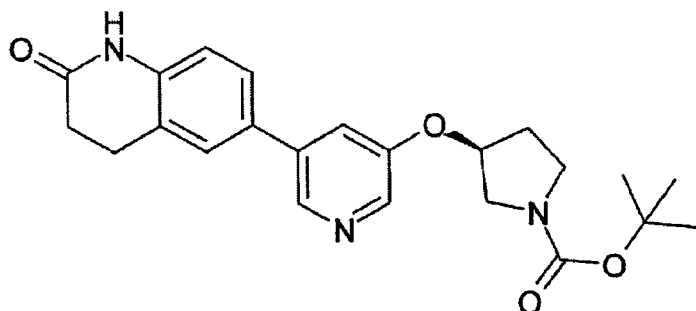
[E] (外消旋)-N-{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺



向經氫氣淨化1分鐘之7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體A-22, 168 g, 0.55 mmol)及(外消旋)-*N*-[1-(5-溴-吡啶-3-基)-乙基]-丙醯胺(125 mg, 0.5 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物中添加氯化雙(三苯基膦)鉀(II)(38 mg, 0.054 mmol)及1 N Na₂CO₃水溶液(2.5 mL)。接著，在微波中在100°C下加熱所得反應混合物45分鐘。冷卻至室溫後，將其用EtOAc(5 mL)稀釋並倒入飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)中。用EtOAc(3×5 mL)萃取水層且合併之有機物用水及鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，獲得呈白色固體狀之標題化合物(35 mg, 20%)。MS: 356.3 (M+H)⁺。

實例 214

(*S*)-3-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-yl)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

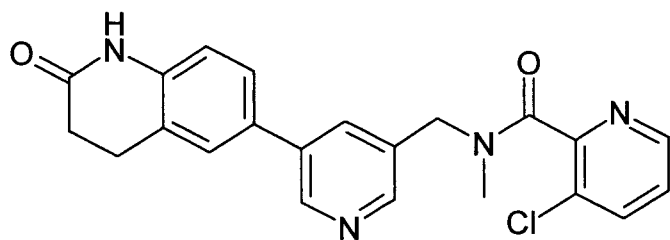


對掌性

以類似於實例45之製備所述之程序，使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮(中間體A-34)與(S)-3-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(中間體A-29)偶合，獲得呈深灰色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 410.6 ($M+H^+$)。

實例215

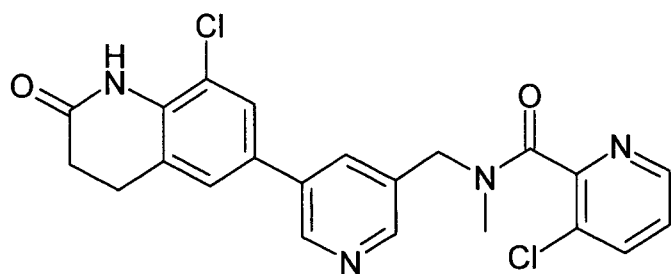
3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例45之製備所述之程序，使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮(中間體A-34)與*N*-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-3-氯-*N*-甲基吡啶甲醯胺(中間體A-57)偶合，獲得呈淺棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 407.5 ($M+H^+$)。

實例216

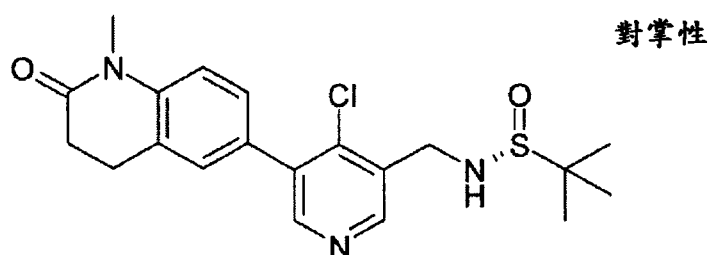
3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺



以類似於實例203之製備所述之程序，使3-氯-吡啶-2-甲酸
 甲基-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲
 基]-醯胺(實例215)與*N*-氯-丁二醯亞胺反應，獲得呈淺棕
 色固體狀之標題化合物。MS: 441.5 ($M+H^+$)。

實例217

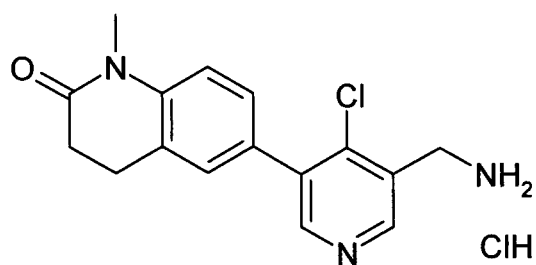
(*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-
 1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例45之製備所述之程序，使1-甲基-6-(4,4,5,5-
 四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間
 體A-1)與(*R*)-*N*-((5-溴-4-氯吡啶-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-
 磺醯胺(中間體A-58)偶合，獲得呈橙色固體狀之標題化合
 物。MS: 406.4 ($M+H^+$)。

實例218

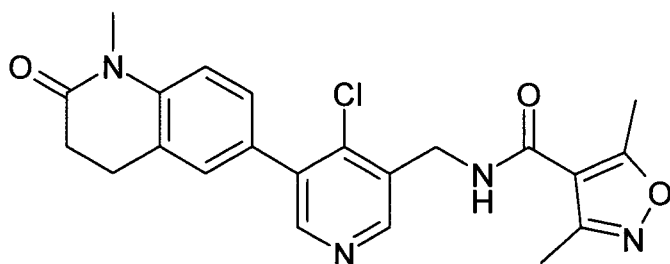
6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-
 2-酮鹽酸鹽



以類似於實例42之製備所述之程序，使(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例217)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 302.4 ($M+H^+$)。

實例219

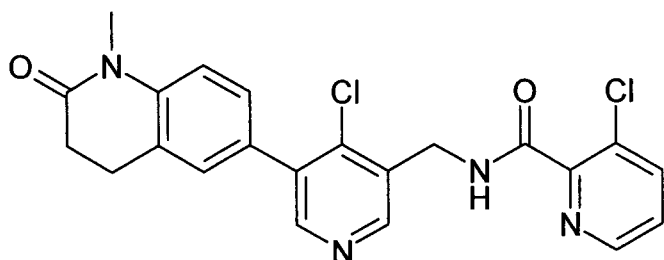
3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



向6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例218, 0.05 g, 0.148 mmol)於無水DMF(1 mL)中之溶液中添加EDCI(0.034 g, 0.077 mmol)、羥基苯并三唑(0.017 g, 0.077 mmol)、許尼希氏鹼(0.057 g, 0.443 mmol)及3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸(0.021 g, 0.148 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液2小時。反應混合物用EtOAc稀釋，倒入飽和NaHCO₃溶液(10 mL)中並用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。殘餘物以0至5% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.03 g, 48%)。MS: 425.4 ($M+H^+$)。

實例 220

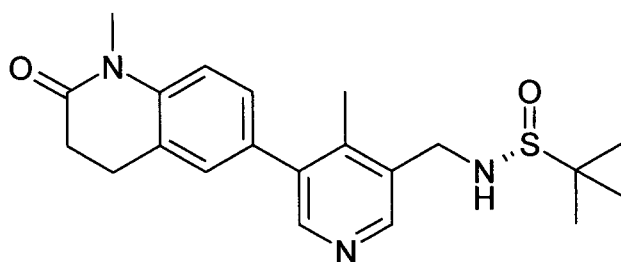
3-氯-吡啶-2-甲酸 [4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 75 之製備所述之程序，使 6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 218)與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 441.3 ($M+H^+$)。

實例 221

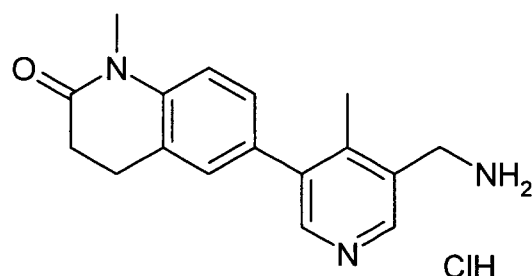
(*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 (*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-59)偶合，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 386.5 ($M+H^+$)。

實例 222

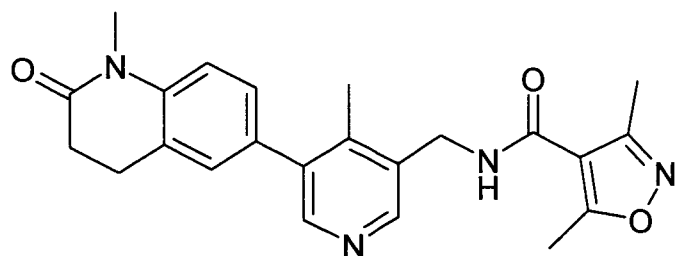
6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽



以類似於實例 42 之製備所述之程序，使 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺 (實例 221) 與氯化氫 (於二噁烷中) 於甲醇中反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 282.5 ($M+H^+$)。

實例 223

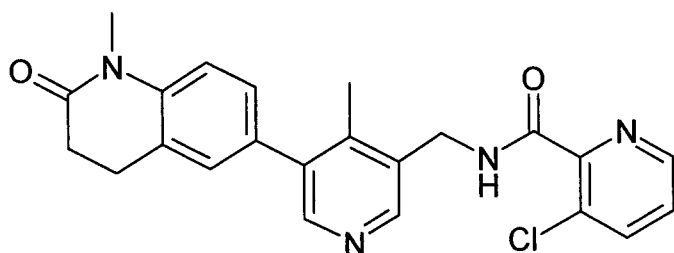
3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸 [4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 219 之製備所述之程序，使 6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 222) 與 3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 405.5 ($M+H^+$)。

實例 224

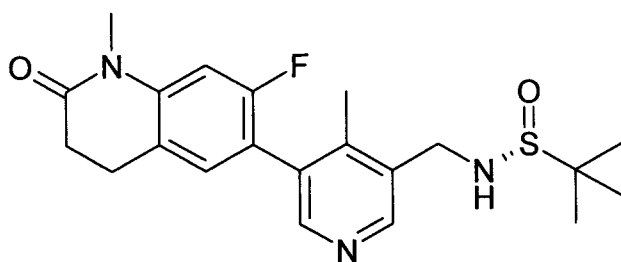
3-氯-吡啶-2-甲酸 [4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 75 之製備所述之程序，使 6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 222)與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 421.5 ($M+H^+$)。

實例 225

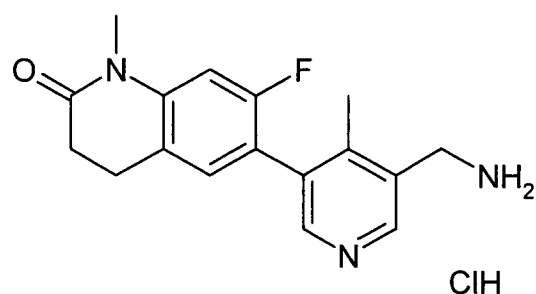
(*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-22)與 (*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-59)偶合，獲得呈棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 404.5 ($M+H^+$)。

實例 226

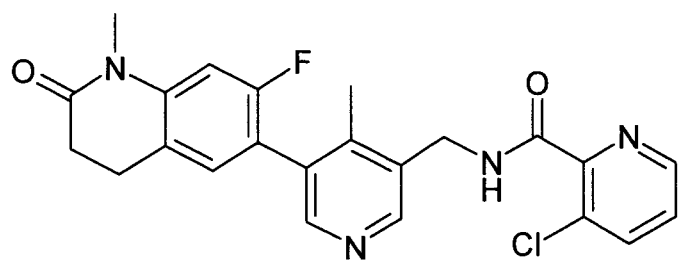
6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽



以類似於實例 42 之製備所述之程序，使 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺 (實例 225) 與氯化氫 (於二噁烷中) 於甲醇中反應，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物。
MS: 300.5 ($M+H^+$)。

實例 227

3-氯-吡啶-2-甲酸 [5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺

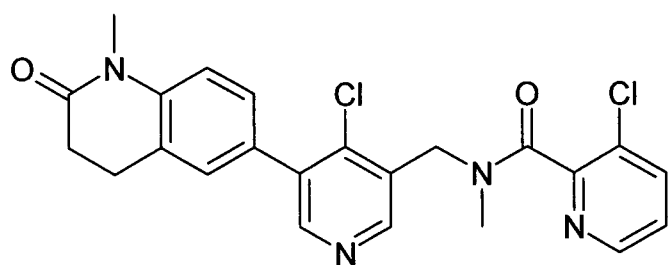


以類似於實例 75 之製備所述之程序，使 6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 226) 與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀

之標題化合物。MS: 439.4 ($M+H^+$)。

實例 228

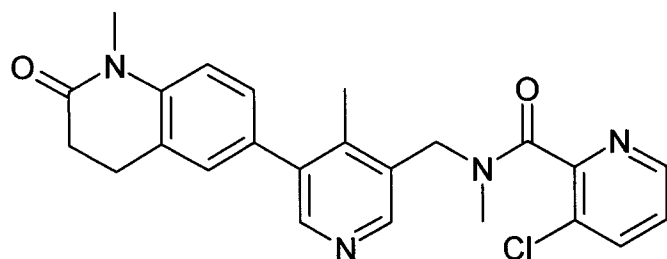
3-氯-吡啶-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺



以類似於實例 195 之製備所述之程序，使 3-氯-吡啶-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例 220)與氫化鈉及碘甲烷反應，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 455.1 ($M+H^+$)。

實例 229

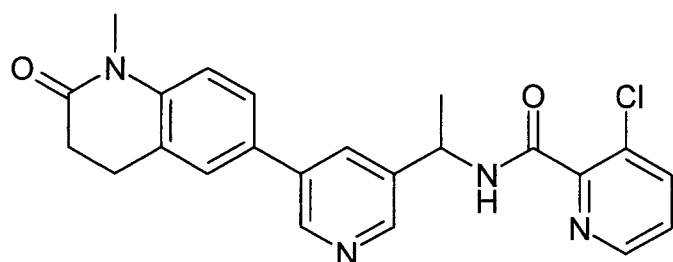
3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 195 之製備所述之程序，使 3-氯-吡啶-2-甲酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例 224)與氫化鈉及碘甲烷反應，獲得呈淺棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 435.5 ($M+H^+$)。

實例 230

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

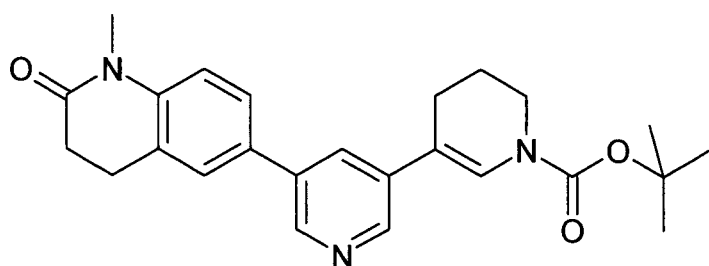


(R 或 S)

以類似於實例 74 之製備所述之程序，將 6-[5-((R 或 S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 65)與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 421.4 ($M+H^+$)。

實例 231

5'-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-5,6-二氫-4*H*-[3,3']聯吡啶-1-甲酸第三丁酯

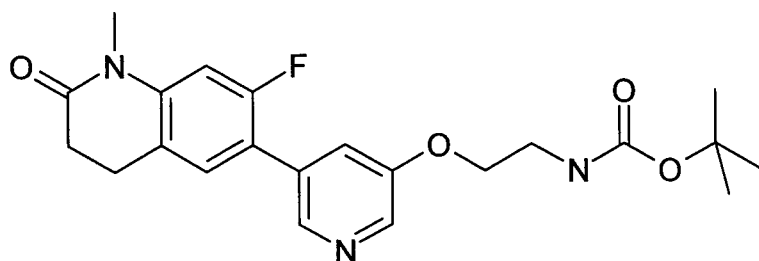


以類似於實例 45 之製備所述之程序，將 6-(5-溴-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(亦用製備實例 45 所用之程序，自 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)及 3,5-二溴吡啶製備)與

5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯偶合，獲得呈非晶形無色固體狀之標題化合物。MS: 420.5 ($M+H^+$)。

實例 232

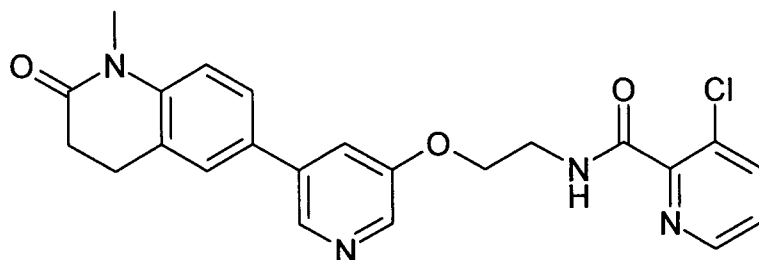
{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯



以類似於之實例 45 製備所述之程序，將 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體 A-22)與 [2-(5-溴-吡啶-3-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(中間體 A-7)偶合，獲得呈黃色蠟狀固體狀之標題化合物。MS: 416.4 ($M+H^+$)。

實例 233

3-氯-吡啶-2-甲酸 {2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺

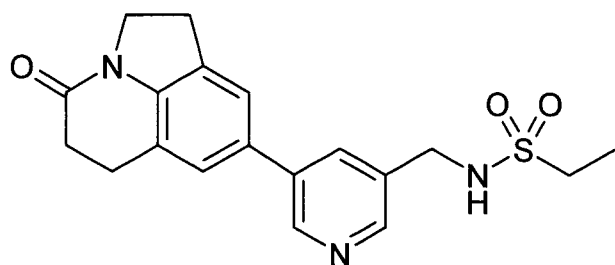


以類似於實例 75 之製備所述之程序，將 6-[5-(2-胺基-乙氧

基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例42)與3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈淺黃色黏性油狀之標題化合物。MS: 437.4 ($M+H^+$)。

實例 234

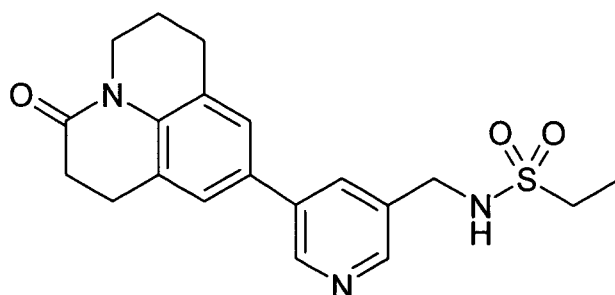
乙烷磺酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例45之製備所述之程序，將8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-5,6-二氫-1*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4(2*H*)-酮與乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11)偶合，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 372.2 ($M+H^+$)。

實例 235

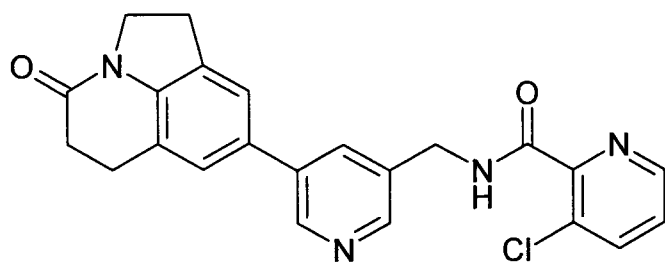
乙烷磺酸[5-(3-側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*,5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-9-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 45 之製備所述之程序，將 9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2,6,7-四氫吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5*H*)-酮(以類似於中間體 A-1 [B]之製備所述之程序自 9-溴-1,2,6,7-四氫吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3(5*H*)-酮及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)製備)與乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體 A-11)偶合，獲得呈灰白色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 386.2 ($M+H^+$)。

實例 236

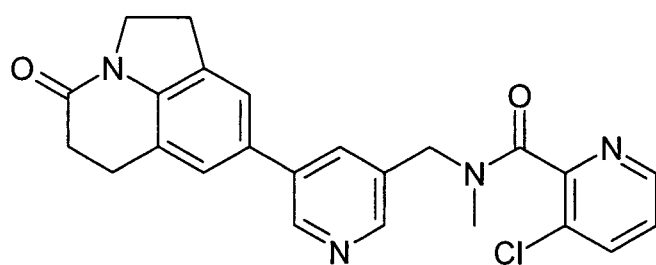
3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例 45 之製備所述之程序，將 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-5,6-二氫-1*H*-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2*H*)-酮與 *N*-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-3-氯吡啶甲醯胺(中間體 A-56)偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 419.3 ($M+H^+$)。

實例 237

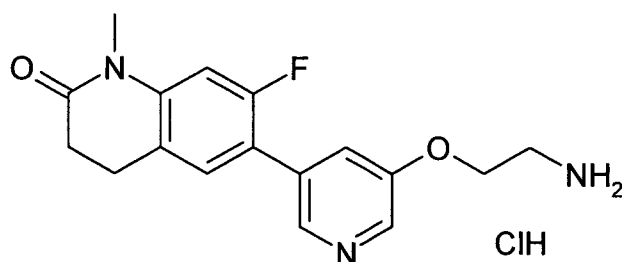
3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例195之製備所述之程序，使3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺(實例236)發生N-甲基化，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 433.4 ($M+H^+$)。

實例238

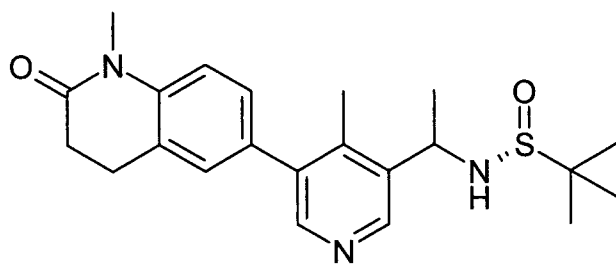
6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽



以類似於實例42之製備所述之程序，使{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯(實例232)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 316.5 ($M+H^+$)。

實例239

(*R*)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(*R*或*S*)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

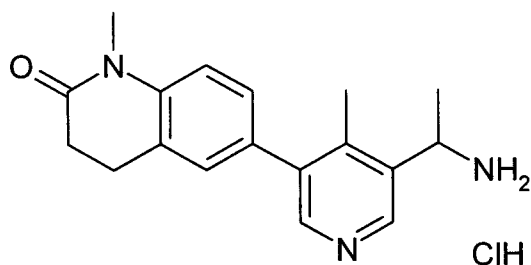


(R 或 S)

以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R 或 S)-1-(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺(中間體 A-60)反應，獲得呈深棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 400.5 ($M+H^+$)。

實例 240

6-[5-((R 或 S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽

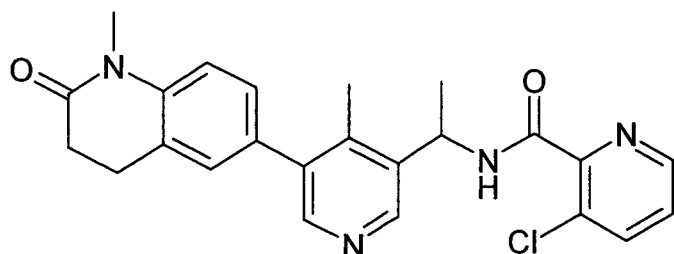


(R 或 S)

以類似於實例 42 之製備所述之程序，使 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 {(R 或 S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺(實例 239)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 296.5 ($M+H^+$)。

實例 241

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

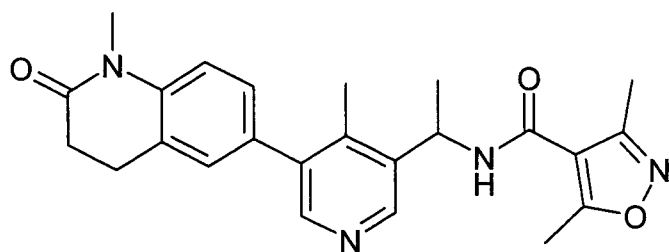


(R或S)

以類似於實例 75 之製備所述之程序，使 6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 240)與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 435.6 ($M+H^+$)。

實例 242

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

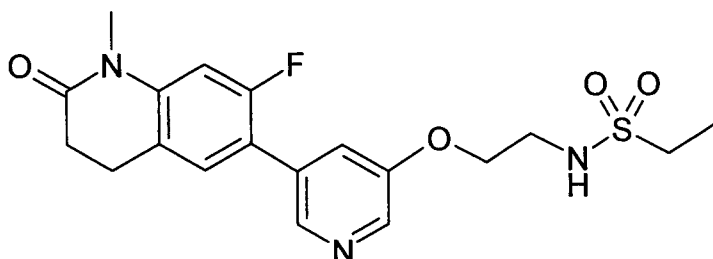


(R或S)

以類似於實例 219 之製備所述之程序，將 6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 240)與 3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 419.6 ($M+H^+$)。

實例 243

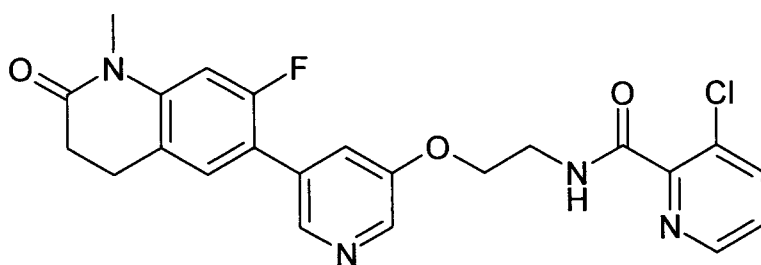
乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺



以類似於實例 38 之製備所述之程序，由 6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 238) 及乙烷磺醯氯獲得呈橙色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 408.4 ($M+H^+$)。

實例 244

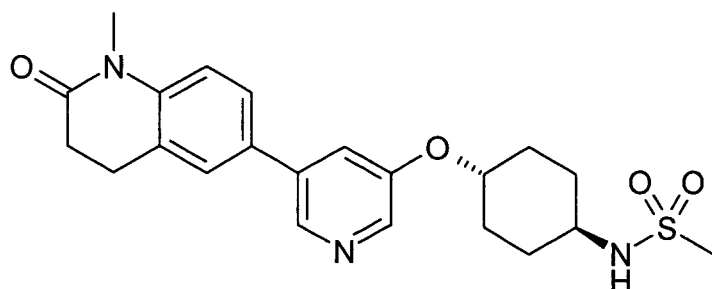
3-氯-吡啶-2-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺



以類似於實例 75 之製備所述之程序，將 6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 238) 與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 455.3 ($M+H^+$)。

實例 245

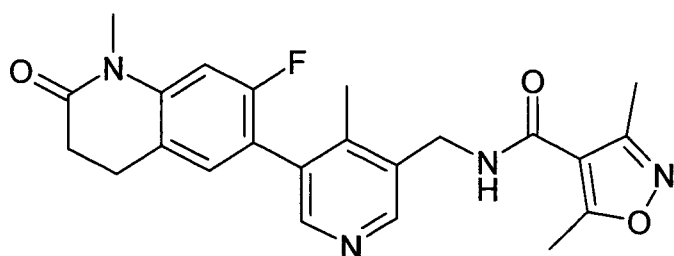
N-{((反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-甲磺醯胺



以類似於實例38之製備所述之程序，由6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例71)及甲磺醯氯獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 430.4 (M+H⁺)。

實例246

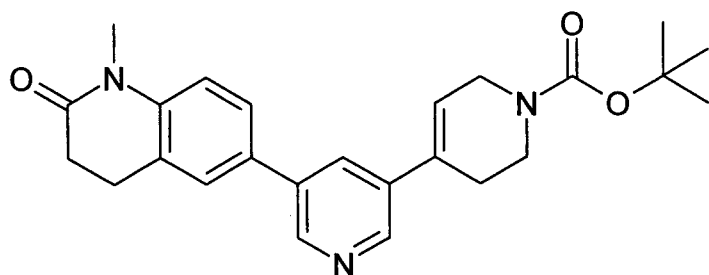
3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例219之製備所述之程序，將6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例226)與3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 423.6 (M+H⁺)。

實例247

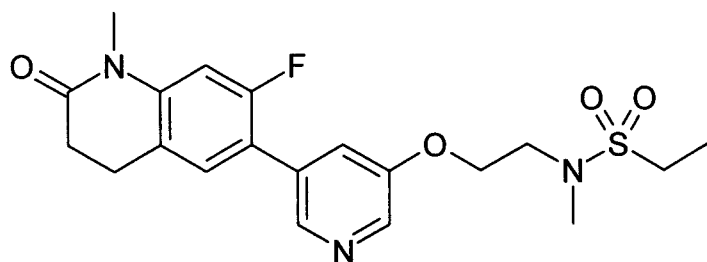
5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'*H*-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯



以類似於實例 45 之製備所述之程序，將 6-(5-溴-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(亦用製備實例 45 所用之程序，自 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-1)及 3,5-二溴吡啶製備)與 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯偶合，獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 420.5 ($M+H^+$)。

實例 248

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-甲基-醯胺

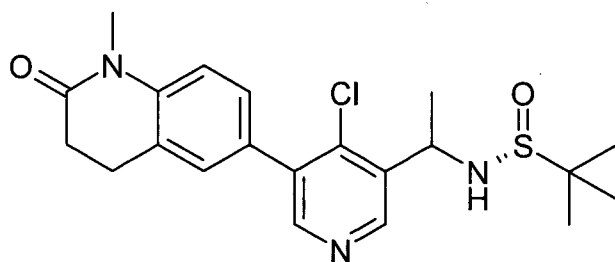


以類似於實例 195 之製備所述之程序，使乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺(實例 243)與氫化鈉及碘甲烷反應，獲得

呈橙色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 422.4 (M+H⁺)。

實例 249

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

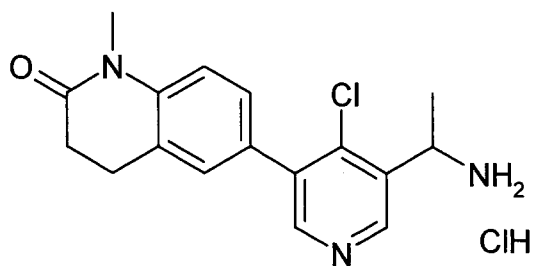


(R或S)

以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(中間體 A-1)與 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R或S)-1-(5-溴-4-氯-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺(中間體 A-61)反應，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 420.4 (M+H⁺)。

實例 250

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽



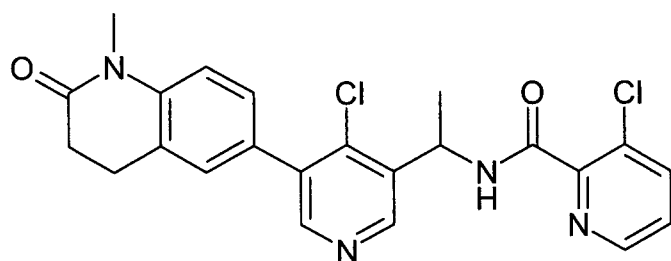
(R或S)

以類似於實例 42 之製備所述之程序，使 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-

喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺(實例249)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 316.4 ($M+H^+$)。

實例251

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

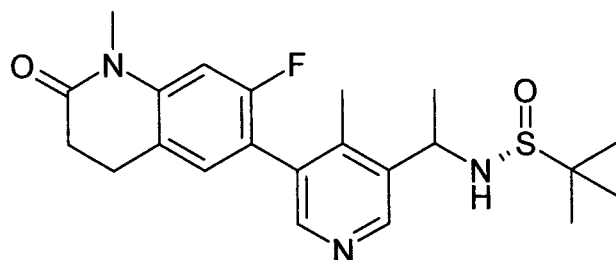


(R或S)

以類似於實例75之製備所述之程序，使6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例250)與3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 455.5 ($M+H^+$)。

實例252

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

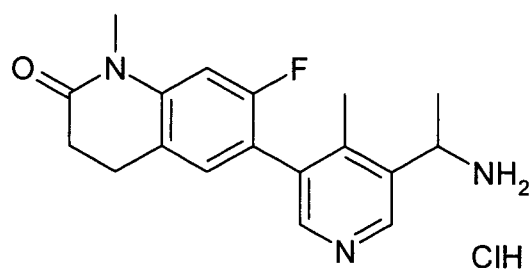


(R或S)

以類似於實例 45 之製備所述之程序，使 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮(中間體 A-22)與(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R或S)-1-(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-醯胺(中間體 A-60)反應，獲得呈黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 418.5 (M+H⁺)。

實例 253

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽

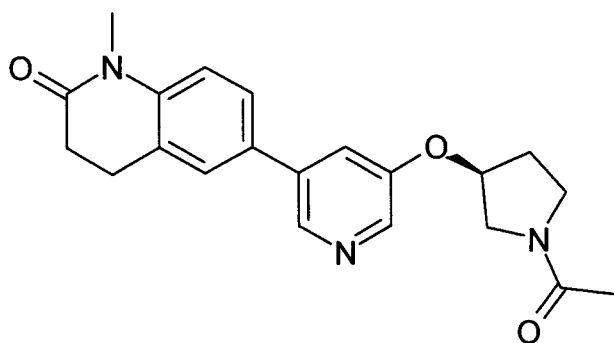


(R或S)

以類似於實例 42 之製備所述之程序，使(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺(實例 252)與氯化氫(於二噁烷中)於甲醇中反應，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 314.5 (M+H⁺)。

實例 254

6-[5-((S)-1-乙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

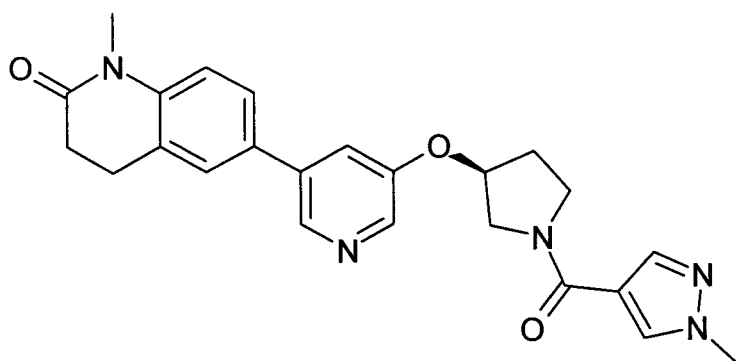


以類似於實例 76 中所述之程序，使 1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 60)與乙醯氯反應，獲得呈無色固體狀之標題化合物。

MS: 366.4 ($M+H^+$)。

實例 255

1-甲基-6-{5-[(S)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-羰基)-吡咯啉-3-基氧基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮

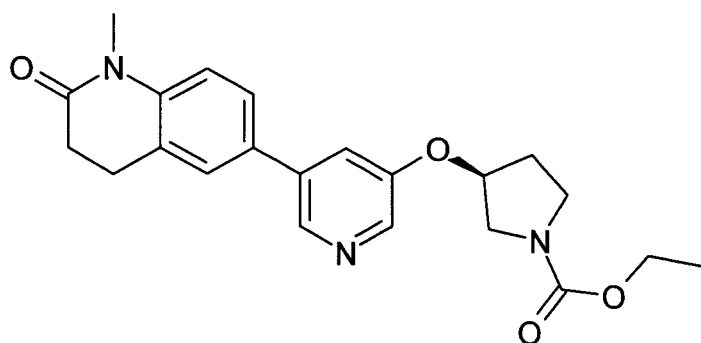


向 1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(0.04 g, 0.111 mmol, 實例 60)、1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(0.021 g, 0.167 mmol)及許尼希氏鹼(0.036 g, 0.278 mmol)於 EtOAc(2 mL)中之溶液中逐滴添加丙基膦酸酐(環狀三聚體)溶液(50%於 EtOAc 中, 0.177

mL, 0.25 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物用 EtOAc 稀釋, 倒入飽和 NaHCO_3 溶液 (5 mL) 中並用 EtOAc (2×20 mL) 萃取。合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並蒸發。殘餘物以 0 至 10% MeOH-DCM 梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化, 獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物 (0.036 g, 75.1%)。MS: 432.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 256

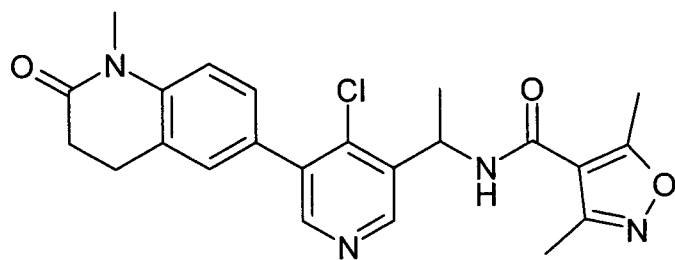
(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸甲酯



以類似於實例 76 中所述之程序, 使 1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 60) 與氯甲酸甲酯反應, 獲得呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 396.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 257

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸 {(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺

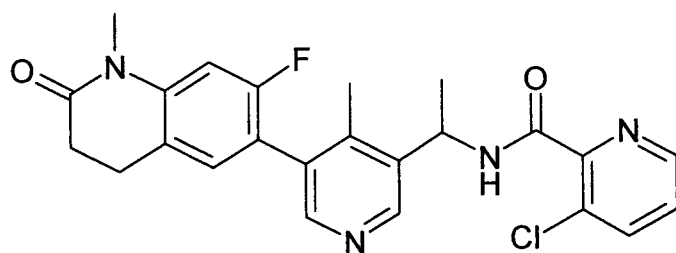


(R 或 S)

以類似於實例 219 之製備所述之程序，使 6-[5-((R 或 S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 250)與 3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈灰白色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 439.4 ($M+H^+$)。

實例 258

3-氯-吡啶-2-甲酸 {(R 或 S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺



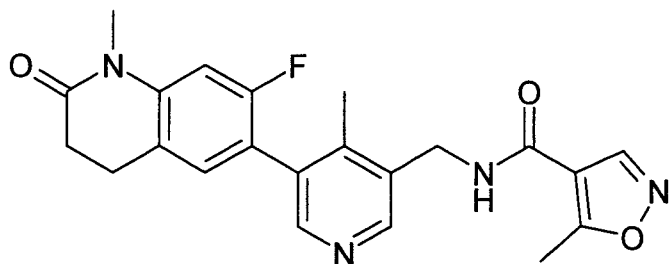
(R 或 S)

以類似於實例 75 之製備所述之程序，將 6-[5-((R 或 S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 253)與 3-氯-吡啶-2-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 453.4 ($M+H^+$)。

實例 259

5-甲基-異噁唑-4-甲酸 [5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四

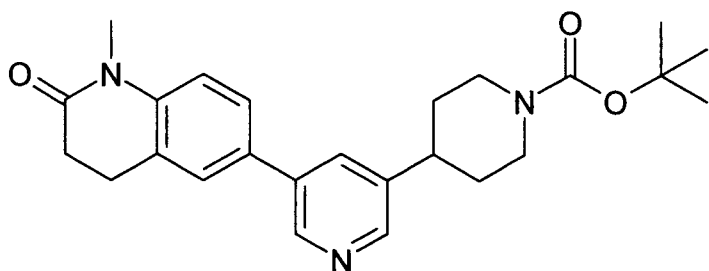
氮-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺



以類似於實例219之製備所述之程序，將6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例226)與5-甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 409.6 ($M+H^+$)。

實例260

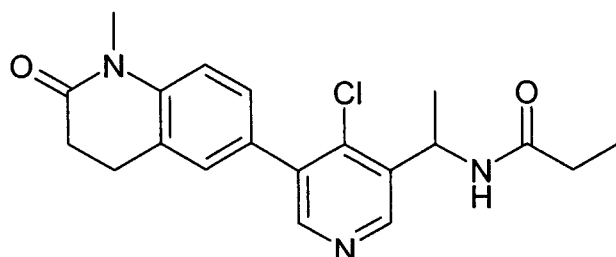
5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',4',5',6'-四氫-2'*H*-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯



使5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'*H*-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯(實例247，0.128 g，0.305 mmol)之MeOH溶液(50 mL)流經H-cube 2小時(流速：0.5毫升/分鐘；溫度：60℃；催化劑：10% Pd/C(THS 01111)；全氫模式)。所得溶液蒸發至乾，獲得呈黃色非晶形固體狀之標題化合物(0.106 g，74%)。MS: 422.5 ($M+H^+$)。

實例 261

N-{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺

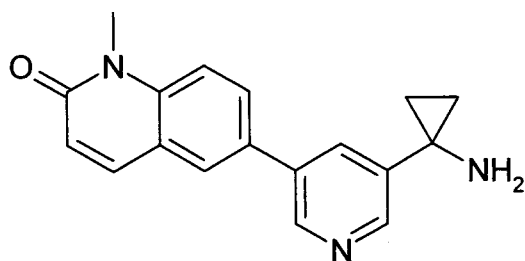


(R或S)

以類似於實例 76 中所述之程序，使 6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (實例 250) 與丙醯氯反應，獲得呈無色固體狀之標題化合物。MS: 372.5 ($M+H^+$)。

實例 262

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-1*H*-喹啉-2-酮

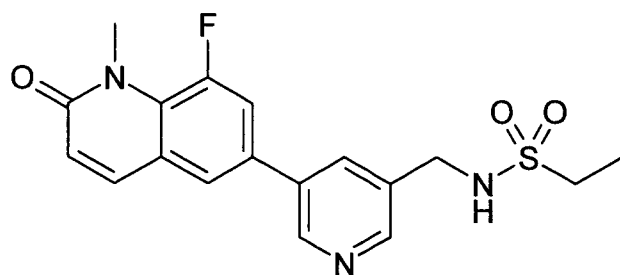


向 1-(5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)吡啶-3-基)環丙烷甲酸(實例 59[C]，0.3 g，0.931 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加 TEA(0.141 g，1.4 mmol)及二苯基磷酰基疊氮化物(0.384 g，1.4 mmol)，且接著加熱反應混合物至回流維持 4 小時。真空濃縮混合物，將殘餘物溶解於

THF(30 mL)中且將溶液冷卻至0℃。接著，添加 KOtBu (0.627 g, 5.58 mmol)於THF(13 mL)中之溶液且在0℃下攪拌混合物1小時，且接著在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮混合物，殘餘物預吸附於矽膠上並以0至10% MeOH-DCM梯度溶離藉由矽膠急驟層析純化，獲得黃色非晶形固體(0.104 g)。接著將此物質以MeOH-H₂O(0.05% TEA)梯度溶離在Gemini-NX管柱上藉由逆相HPLC進一步純化，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物(0.02 g, 7%)。MS: 292.3 (M+H⁺)。

實例 263

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

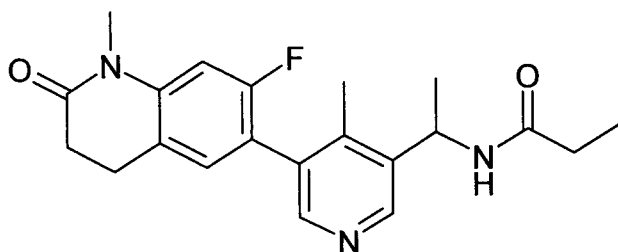


將8-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例208 [E], 20 mg, 0.066 mmol)、乙烷磺酸(5-溴-吡啶-3-基甲基)-醯胺(中間體A-11, 27.4 mg, 0.098 mmol)、氯化雙(三苯基膦)-鈹(II)(4.6 mg, 0.0066 mmol)及碳酸鈉水溶液(2 N, 0.07 mL)於DMF(1 mL)中之混合物在微波中在120℃下加熱30分鐘。在用EtOAc稀釋反應混合物後，有機層用水洗滌，經無水

Na₂SO₄乾燥並真空濃縮。殘餘物接著藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.5 mg, 10%)。MS: 376.3 (M+H)⁺。

實例 264

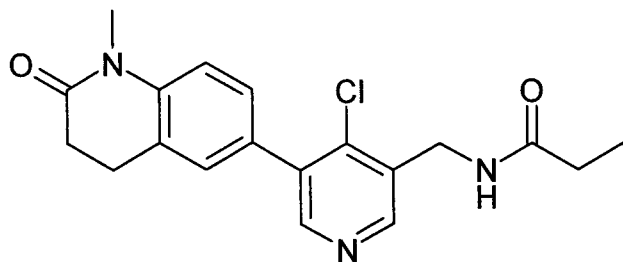
N-{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺



以類似於實例 76 中所述之程序，使 6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 253)與丙醯氯反應，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 370.6 (M+H⁺)。

實例 265

N-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺

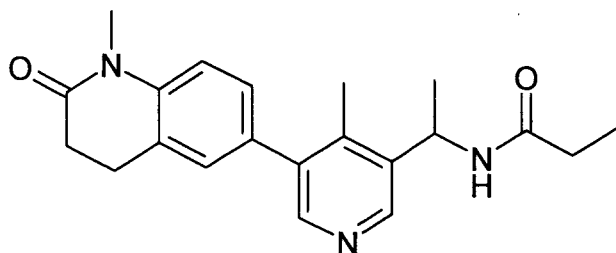


以類似於實例 76 中所述之程序，使 6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 218)與

丙醯氯反應，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 358.4 ($M+H^+$)。

實例 266

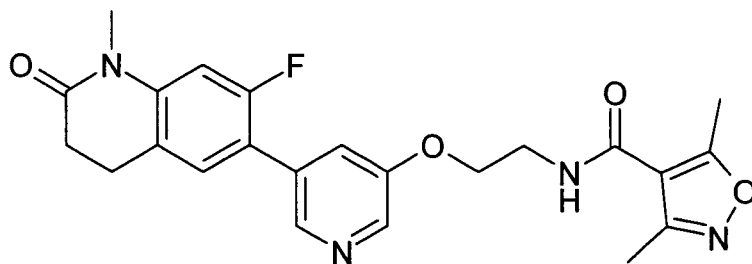
N-{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺



以類似於實例 76 中所述之程序，使 6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 240)與丙醯氯反應，獲得呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 352.5 ($M+H^+$)。

實例 267

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺



以類似於實例 219 之製備所述之程序，使 6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮鹽酸鹽(實例 238)與 3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸偶合，獲得呈無色

固體狀之標題化合物。MS: 439.4 (M+H⁺)。

實例 A

式(I)化合物可作為活性成分以本身已知之方式用於製備具有以下組成之錠劑：

	每錠劑
活性成分	200 mg
微晶纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	<u>20 mg</u>
	425 mg

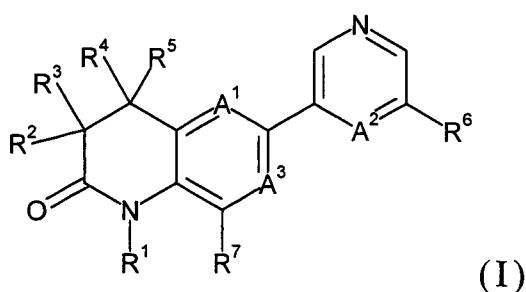
實例 B

式I化合物可作為活性成分以本身已知之方式用於製備具有以下組成之膠囊：

	每膠囊
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中

R^1 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^2 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^3 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^4 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵；

R^5 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^6 為H或 R^8 ，其中若 R^6 為H，則 A^1 及 A^3 中至少一者為N；

R^7 為H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^1 及 R^7 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經一至三個獨立地選自以下之取代基取代的雜環烷基：

H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 、
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 或
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ ；

R^9 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{10} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{11} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵；

R^{12} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基或雜環烷基；

R^{13} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{14} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ ；

R^{15} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或羥烷基；

R^{16} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取代之苯基烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基

烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基(oxo)、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H或烷基，則n、p及q之總和至少為1；

或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{13} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{11} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

R^{17} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、鹵環烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；

R^{19} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

A^1 為 CR^{20} 或 N；

A^2 為 CR^{21} 或 N；

A^3 為 CR^{22} 或 N；

R^{20} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{21} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{22} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各獨立地選自 H、烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基氧基、環烷基氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；

其中若 m 為零，且 R^9 及 R^{15} ，或 R^{11} 及 R^{15} ，或 R^{13} 及 R^{15} ，或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，則 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{16} 中至少一者不同於 H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基、經取代之胺基、胺羰基、經取代之胺羰基，其

中經取代之胺基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個烷基取代；及 $-C(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ ，其中 R^{18} 為烷基、鹵烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基；

m 為零或 1，其中若 m 為 1，則 n 與 p 之總和為 2、3 或 4；

n 為零、1 或 2；

p 為零、1 或 2；

q 為零、1 或 2；

r 為零、1 或 2，其中若 m 為零，則 r 為零；

t 為零、1 或 2；

或醫藥學上可接受之鹽或酯。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^2 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^3 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^4 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^5 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^6 為 H 或 R^8 ，其中若 R^6 為 H，則 A^1 及 A^3 中至少一者為 N；

R^7 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 、
 $-N_mR^{17}-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 或
 $-S_m(O)_r-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ ；

R^9 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{10} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{11} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{12} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基；

R^{13} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{14} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

或 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ ；

R^{15} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或羥烷基；

R^{16} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取代之苯基烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺

基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1；

或 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{13} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^{11} 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

或 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代；

R^{17} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、鹵環烷基、羥烷基、鹵羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之

雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基胺基、環烷基胺基、烷基胺基烷基及環烷基胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基；

R^{19} 為 H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

A^1 為 CR^{20} 或 N；

A^2 為 CR^{21} 或 N；

A^3 為 CR^{22} 或 N；

R^{20} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{21} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{22} 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基；

R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各獨立地選自H、烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基、羥烷基及烷氧基烷基；

其中若m為零，則 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 中至少一者不同於H、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基、經取代之胺基、胺羰基或經取代之胺羰基，其中經取代之胺基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個烷基取代；

- m 為零或1，其中若m為1，則n與p之總和為2、3或4；
- n 為零、1或2；
- p 為零、1或2；
- q 為零、1或2；

r 為零、1或2，其中若 m 為零，則 r 為零；

t 為零、1或2；

或醫藥學上可接受之鹽或酯。

3. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為H或烷基。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為烷基。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為甲基。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為H。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^3 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。
9. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^3 為H。
10. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^4 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。
11. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^4 為H或烷基。
12. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^4 為H。
13. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^5 為H或烷基。
14. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^5 為H。
15. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^6 為 R^8 。
16. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^7 為H、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。
17. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^7 為H。
18. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^7 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經一至三個獨立地選自以

下之取代基取代的雜環烷基：H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

19. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^8 為 $-O_m-(CR^9R^{10})_n-(CR^{11}R^{12})_p-(CR^{13}R^{14})_q-NR^{15}R^{16}$ 。

20. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^9 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

21. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^9 為H、烷基或環烷基。

22. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^9 為H或烷基。

23. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^9 為H。

24. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{10} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

25. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{10} 為H或烷基。

26. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{10} 為H。

27. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{11} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

28. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{11} 為H。

29. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子一起形成雙鍵。

30. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{12} 為H。

31. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{11} 及 R^{12} 與其所連接之碳原子一起形成環烷基。

32. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{13} 為H。

33. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{14} 為H、烷基、

鹵烷基、環烷基或鹵環烷基。

34. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{14} 為H。

35. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{10} 及 R^{14} 一起形成 $-(CH_2)_t-$ 。

36. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基或羥基烷基。

37. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 為H、烷基或烷氧基烷基。

38. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 為H或烷基。

39. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 為H。

40. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^9 及 R^{15} 與其所連接之氮原子及碳原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代。

41. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為H、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、苯基烷基、經取代之苯基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2OR^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 或 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ ，其中經取代之苯基烷基、經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基、烷基環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基烷基、鹵環烷基烷基、環烷基烷基、環

烷基烷氧基、環烷氧基、環烷氧基烷基、環烷基烷氧基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基、鹵烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵素、羥基、側氧基、氰基、三唑基烷基、四唑基烷基、胺基、經取代之胺基、胺基烷基、經取代之胺基烷基、胺羰基、經取代之胺羰基、烷基羰胺基、環烷基羰胺基、烷基羰胺基烷基及環烷基羰胺基烷基，其中經取代之胺基、經取代之胺基烷基及經取代之胺羰基係在氮原子上經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基烷基、羥烷基及烷氧基烷基，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1。

42. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為 H、羥烷基、苯基烷基、經烷基取代之雜環烷基、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)OR^{18}$ ，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1。

43. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為 H、羥烷基、苯基烷基、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)OR^{18}$ ，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1。

44. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為 H、羥烷基或苯基烷基，其中若 R^{15} 為 H 或烷基且 R^{16} 為 H 或烷基，則 n 、 p 及 q 之總和至少為 1。

45. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為羥烷基、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 。

46. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為H、羥乙基、羥甲基丁基或苯甲基，其中若 R^{15} 為H或烷基且 R^{16} 為H，則n、p及q之總和至少為1。
47. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為羥烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 。
48. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為羥烷基。
49. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為羥乙基、羥甲基丁基或苯甲基。
50. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 。
51. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{16} 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 。
52. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基或經取代之雜芳基，其中經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 取代。
53. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。
54. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成經取代之雜環烷基，其中經取代之雜環烷基係經一至三個獨立地選自羥烷基及側氧基之

取代基取代。

55. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成之該雜環烷基係選自吡咯啉基、哌啉基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基(thiazinanyl)、異噻唑啉基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。
56. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成之該雜環烷基係選自吡咯啉基、哌啉基、硫代嗎啉基、噻嗪烷基及2,6-二氮雜-螺[3.3]庚烷基。
57. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成2-羥甲基-吡咯啉-1-基、2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基或在硫原子上經兩個側氧基取代之異噻唑啉基。
58. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮原子一起形成2-羥甲基-吡咯啉-1-基或2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基。
59. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、鹵烷基、羥烷基、烷基羧氧基烷基、芳基、經取代之芳基、雜環烷基、經取代之雜環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基，其中經取代之芳基、經取代之雜環烷基及經取代之雜芳基係經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、羥烷基、鹵烷基、環烷基及鹵素。
60. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、羥烷基、烷基羧氧基烷基或經一至三個烷氧基取代

之雜環烷基。

61. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為烷基、環烷基、羥烷基、烷基羰氧基烷基或經一至三個烷氧基取代之雜芳基。

62. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為烷基或經一至三個獨立地選自烷基及鹵素之取代基取代之雜芳基。

63. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為經一至三個獨立地選自烷基及鹵素之取代基取代之雜芳基。

64. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為烷基。

65. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{18} 為乙基。

66. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^1 為 CR^{20} 。

67. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^2 為 CR^{21} 。

68. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^3 為 CR^{22} 。

69. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{20} 為H或鹵素。

70. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{20} 為H。

71. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{21} 為H、烷基或鹵素。

72. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{21} 為H或烷基。

73. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{21} 為H。

74. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{22} 為H或鹵素。

75. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{22} 為H。

76. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各獨立地選自氫、羥烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之

胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。

77. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各獨立地選自氫、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、烷氧羰基、側氧基、三唑基烷基及經取代之胺基烷基，其中經取代之胺基烷基係在氮原子上經一至兩個烷基取代。

78. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 係各獨立地選自氫、羥烷基及側氧基。

79. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 中之至少一者不同於氫。

80. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^1 為N。

81. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^2 為N。

82. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 A^3 為N。

83. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中m為零或1，其中若m為1，則n、p及q之總和為2、3、4、5或6。

84. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中m為1。

85. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中m為零。

86. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中n為零或1。

87. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中n為零。

88. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中p為零或1。

89. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中q為零或1。

90. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中q為零。

91. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中r為零且m為零。

92. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中t為2。

93. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中t為零。

94. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R⁶為H，且A¹及A³中至少一者為N。

95. 如請求項1至3中任一項之化合物，其選自：

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-醯胺；

乙酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基胺甲醯基]-甲酯；

2-羥基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙醯胺；

6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-乙胺基甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲

基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-((S)-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-(5-苯甲基胺基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(1,4,4-三甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-哌啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -硫代嗎啉-4-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡

啉-3-基甲基]-吡咯啉-2-甲酸甲酯；

1-甲基-6-{5-[(S)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-吡咯啉-1-基甲基]-吡啉-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-6-[6-(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-(6-苯甲基胺基-吡嗪-2-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡嗪-2-基]-2,6-二氫雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

6-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基]-2,6-二氫雜-螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啉-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[6-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡嗪-2-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,5]噻啉-2-基)-吡啉-3-基甲基]-鹽胺；

6-吡啉-3-基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啉-2-酮；

1-甲基-6-吡啉-3-基-3,4-二氫-1H-[1,5]噻啉-2-酮；

1-甲基-6-吡啉-3-基-3,4-二氫-1H-[1,7]噻啉-2-酮；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

丙烷-2-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

3-甲氧基-異噁唑-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

環丙烷甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺；

6-[5-(1,1-二側氧基-1λ⁶-[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

96. 如請求項1至3中任一項之化合物，其選自：

(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

(R)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯；

(S)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-3-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(R)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-

吡啶-3-基氧基]-環己基}-胺基甲酸第三丁酯；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((S)-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((S)-1-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S或R)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

1-甲基-6-[5-((R)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二

氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((反)-4-胺基-環己氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-(1-胺基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

6-{6-[6-(3-甲氧基-異噁唑-5-羰基)-2,6-二氮雜-螺[3.3]庚-2-基]-吡嗪-2-基}-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-((S)-1-環丙烷羰基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

3-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丁醯胺；

3,3,3-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

2-羥基-2-甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

2-甲氧基-嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四

氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-三氟甲基-呋喃-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

嘧啶-5-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-1-環丙烷羰基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氮-1H-喹啉-2-酮；

3-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

4-氟-2,6-二甲基-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-

吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-環丙基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-甲氧基-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

6-氯-噻嗪-3-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-6-甲基-噻嗪-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啉-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-環丙基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-環丙基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

6-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,6-二氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

7-氯-1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-甲基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-氯-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-[5-(1-丙醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

N-{3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-氧雜環丁烷-3-基}-丙醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,6-二氯-噻嗪-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-氯-3-甲氧基-吡嗪-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-甲基-5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

N-{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-丙醯胺；

5-三氟甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((S)-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(R)-2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

1-甲基-6-[5-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-(5-胺基甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氯-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺醯胺；

6-甲氧基-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-

1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

環丙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

3,4-二氯-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-苯磺鹽胺；

1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

6-氯-吡啶-3-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-哌啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-乙磺醯基-哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

2,2,2-三氟-乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

C,C,C-三氟-N-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲烷磺鹽胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-

基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

6-[5-((S)-1-乙磺醯基-吡咯啶-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-乙磺醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(1-乙磺醯基-氮雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-醯胺；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{2-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{環丙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-甲基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-

1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(外消旋)-乙烷磺酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-丙基}-醯胺；

乙烷磺酸乙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸異丙基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸(2-乙氧基-乙基)-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(外消旋)-乙烷磺酸乙基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噻唑-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-{5-[2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-

四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[4-氟-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸甲基-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

N-甲基-N-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-丙醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-甲基-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

3-氟-吡啶-2-甲酸甲基-{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-

1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

乙烷磺酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺

6-{5-[(3-乙基-氧雜環丁烷-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(8-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(5-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

N-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

(外消旋)-N-{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

(S)-3-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基

氧基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

3-氯-吡啉-2-甲酸甲基-[5-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啉-2-甲酸[5-(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-甲基-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-氯-吡啉-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啉-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啉-3-基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啉-2-甲酸[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[5-(7-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啉-3-基甲基]-醯胺；

6-(5-胺基甲基-4-甲基-吡啉-3-基)-7-氯-1-甲基-3,4-二

氮-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

5'-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-5,6-二氮-4H-[3,3']聯吡啶-1-甲酸第三丁酯；

{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯；

3-氯-吡啶-2-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氮-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氮-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸[5-(3-側氧基-2,3,6,7-四氮-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氮-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸甲基-[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氮-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

6-[5-(2-胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二

氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

N-((反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基)-甲烷磺醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-甲基-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-

2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-氯-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-[5-((R或S)-1-胺基-乙基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽；

6-[5-((S)-1-乙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

1-甲基-6-{5-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(S)-3-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯啶-1-甲酸乙酯；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-

1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',4',5',6'-四氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

N-{(R或S)-1-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

6-[5-(1-胺基-環丙基)-吡啶-3-基]-1-甲基-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(8-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

N-{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

N-[4-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-丙醯胺；

N-{(R或S)-1-[4-甲基-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-丙醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

97. 如請求項1至3中任一項之化合物，其選自：

6-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

乙烷磺酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

1-甲基-6-[5-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-((R)-1-羥甲基-2-甲基-丙胺基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

98. 如請求項1至3中任一項之化合物，其選自：

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

1-甲基-6-[5-((S)-1-丙醯基-吡咯啉-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

5-甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-鹽胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-鹽胺；

1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-鹽胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

7-氟-1-甲基-6-[5-((R)-1-丙醯基-吡咯啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

3-氯-吡啶-2-甲酸{1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-環丙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-醯胺；

1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

乙烷磺酸{1-甲基-1-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

6-{5-[2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啶-2-基)-乙氧基]-吡啶-3-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

乙烷磺酸{(R或S)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸{(S或R)-1-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸甲基-{2-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

乙烷磺酸[5-(4-側氧基-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-基)-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

N-{(反)-4-[5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-環己基}-甲烷磺醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-醯胺；

5-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-3',6'-二氫-2'H-[3,4']聯吡啶-1'-甲酸第三丁酯；

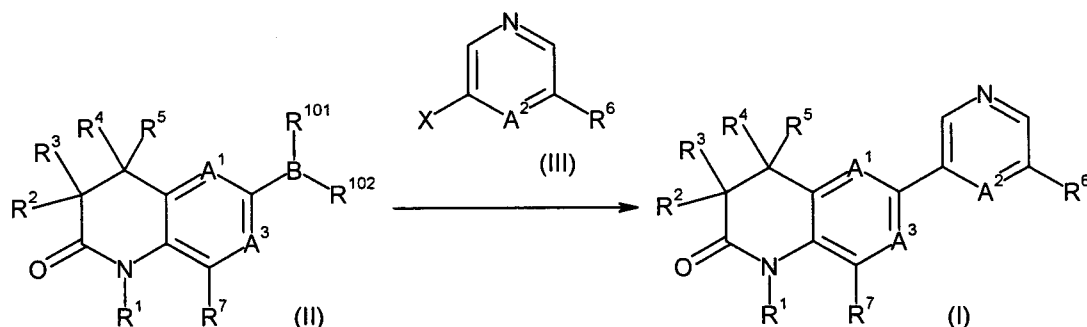
乙烷磺酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-甲基-醯胺；

3,5-二甲基-異噁唑-4-甲酸{2-[5-(7-氟-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-吡啶-3-基氧基]-乙基}-醯胺；

1-甲基-6-{5-[(S)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯啶-3-基氧基]-吡啶-3-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

99. 一種製備如請求項1至98中任一項之化合物之方法，其包含式(II)化合物在式(III)化合物存在下反應；



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如請求項 1 中所定義，且其中 X 為鹵素或三氟甲磺酸酯， R^{101} 及 R^{102} 為烷基、環烷基或與其連接之硼原子一起形成硼啶基(borolanyl)。

100. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。

101. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 98 中任一項之化合物及治療惰性載劑。

102. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其係用於治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群(Cushing syndrom)。

103. 一種如請求項 1 至 98 中任一項之化合物之用途，其係用於製備供治療或預防慢性腎病、充血性心臟衰竭、高血壓、原發性醛固酮症及庫欣症候群之藥物。

104. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其係如請求項 99 之方法製造。