I602815

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I602815 B**

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：101151266 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/4709 (2006.01)*
A61K31/4725 (2006.01) *A61K31/5025 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P19/02 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/30 世界智慧財產權組織 PCT/CN2011/002224

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：王里 WANG, LE (US)；普萊特 約翰K PRATT, JOHN K. (US)；麥克丹尼爾 凱希F MCDANIEL, KEITH F. (US)；戴 優吉亞 DAI, YUJIA (US)；菲丹茲 史提夫D FIDANZE, STEVEN D. (US)；海斯沃得 麗莎 HASVOLD, LISA (US)；霍姆斯 詹姆士H HOLMS, JAMES H. (US)；凱提 魏倫M KATI, WARREN M. (US)；劉 大春 LIU, DACHUN (US)；曼提 羅伯特A MANTEI, ROBERT A. (US)；麥克希里蘭 威廉J MCCLELLAN, WILLIAM J. (US)；莎派德 喬治S SHEPPARD, GEORGE S. (US)；瓦達 卡羅K WADA, CAROL K. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6271380B1 WO 2011/054843A1
WO 2011/161031A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 517 頁

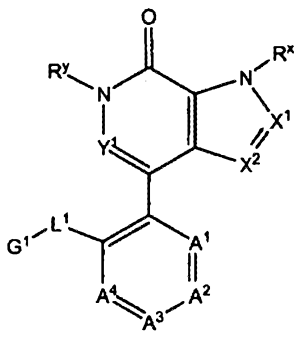
(54)名稱

溴區結構域蛋白抑制劑

BROMODOMAIN INHIBITORS

(57)摘要

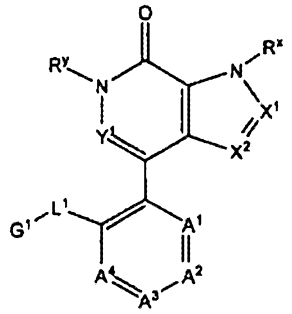
本發明提供式(I)化合物，



(I)

其中 A^1、A^2、A^3、A^4、X^1、X^2、Y^1、L^1、G^1、R^x 及 R^y 具有本說明書中對其所定義之涵義中的任一者；及其醫藥學上可接受之鹽，該等化合物適用作用於治療包括發炎性疾病、癌症及 AIDS 之疾病及病狀的藥劑。亦提供包含一或多種式(I)化合物之醫藥組合物。

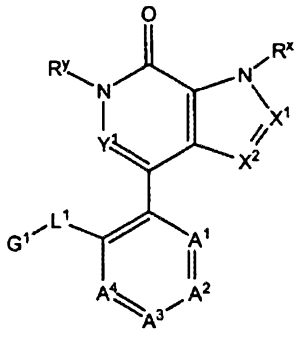
The present invention provides for compounds of formula (I)



(I)

wherein A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, and R^y have any of the values defined thereof in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions, including inflammatory diseases, cancer, and AIDS. Also provided are pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of formula (I).

特徵化學式：



(I)

六、發明說明：

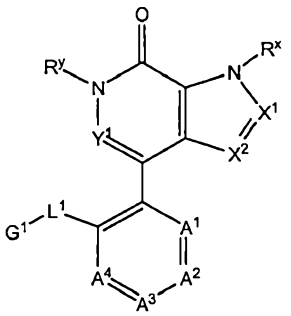
【先前技術】

溴區結構域係指結合於在一些蛋白質中所發現之N-乙醯化離胺酸殘基的保守蛋白質結構摺疊。含溴區結構域之蛋白質的BET家族包含四個成員(BRD2、BRD3、BRD4及BRDt)。BET家族之各成員採用兩個溴區結構域來識別主要但不只是在組蛋白之胺基末端尾上發現的N-乙醯化離胺酸殘基。此等相互作用藉由將轉錄因子募集至染色質內之特定基因體位置來調節基因表現。舉例而言，組蛋白結合之BRD4將轉錄因子P-TEFb募集至啟動子，從而表現參與細胞週期進程的基因子集(Yang等人，Mol. Cell. Biol. 28: 967-976 (2008))。BRD2及BRD3亦充當生長促進基因之轉錄調節因子(LeRoy等人，Mol. Cell 30: 51-60 (2008))。最近確定BET家族成員對若干癌症類型之維持非常重要(Zuber等人，Nature 478: 524-528 (2011)；Mertz等人；Proc. Nat'l. Acad. Sci. 108: 16669-16674 (2011)；Delmore等人，Cell 146: 1-14, (2011)；Dawson等人，Nature 478: 529-533 (2011))。BET家族成員亦牽涉經由典型NF-KB路徑介導急性炎性反應的過程(Huang等人，Mol. Cell. Biol. 29: 1375-1387 (2009))，從而上調與細胞激素之產生相關的基因(Nicodeme等人，Nature 468: 1119-1123, (2010))。另外，溴區結構域功能已牽涉腎病(Zhang等人，J. Biol. Chem. 287: 28840-28851 (2012))。BRD2功能亦與血脂異常或脂肪形成之不當調節、炎性程度提高及對自體免疫疾病

之敏感度增加的傾向相關聯(Denis, Discovery Medicine 10: 489-499 (2010))。人類免疫缺乏病毒利用BRD4自穩定整合之病毒DNA起始病毒RNA之轉錄(Jang等人，Mol. Cell, 19: 523-534 (2005))。BET溴區結構域抑制劑亦顯示可再活化潛在T細胞感染及潛在單核細胞感染模型中之HIV轉錄(Banerjee等人，J. Leukocyte Biol. doi:10.1189/jlb.0312165)。BRDt在精子生成中具有重要作用(Matzuk等人，Cell 150: 673-684 (2012))。因此，醫學上不斷需要開發新藥物來治療涉及溴區結構域功能(包括BET溴區結構域功能)之疾病及適應症。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

R^x為氫或C_1-C_3烷基；

R^y為C_1-C_3烷基、-(C_2-C_3伸烷基)-OH或C_1-C_3鹵烷基；

X^1為N或CR^{x1}，其中

R^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、SR^{ax1}、$S(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{ax1}$、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}；

R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

R^{dx1}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

X^2為N或CR^{x2}，其中

R^{x2}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{dx2}$、-C(O)H、$S(O)_2R^{dx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$、G^{x2}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax2}、SR^{ax2}、$S(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、$NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{ax2}$、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$及G^{x2}；

R^{ax2}、R^{bx2}及R^{cx2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

R^{dx2}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

Y^1為N或CR^u；其中R^u為氫、C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

A^1為N或CR^1；A^2為N或CR^2；A^3為N或CR^3；且A^4為N或CR^4；其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中無一者或有一、二或三者為N；

R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、CN或NO_2；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、NO_2、G^{2a}、$-OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2d}$、$-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$、$-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-G^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-OC(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-C(O)OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$及$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-CN；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}在每次出現時各自獨立地為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、-

$S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{2d}在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{z1}及R^{z2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

G^{x1}、G^{x2}、G^a、G^b、G^{2a}及G^{2b}在每次出現時各自獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各自獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^v取代；

L^1不存在或為CH_2、C(O)、C(H)(OH)、$(CH_2)_mO$、$(CH_2)_mS(O)_n$(其中n為0、1或2)或$(CH_2)_mN(R^z)$，其中R^z為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、(C_2-C_3伸烷基)-OH或未經取代之環丙基；

m為0或1；

G^1為C_1-C_6烷基、烷氧基烷基、G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}；其中各G^{1a}獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^w取代；

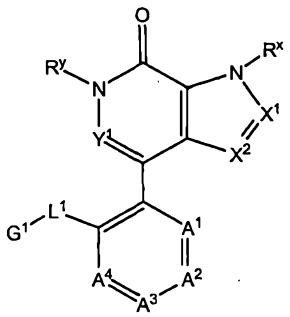
R^v及R^w在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、$-OR^h$、$-OC(O)R^i$、$-OC(O)NR^jR^k$、$-SR^h$、$-S(O)_2R^h$、$-S(O)_2NR^jR^k$、$-C(O)R^h$、-C(O)-單環雜環、-C(O)-單環雜芳

基、-C(O)OR^h、-C(O)NR^jR^k、-NR^jR^k、-$N(R^h)C(O)R^i$、-$N(R^h)S(O)_2R^i$、-$N(R^h)C(O)O(R^i)$、-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-OR^h、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-C(O)R^h、-(C_1-C_6伸烷基)-C(O)OR^h、-(C_1-C_6伸烷基)-C(O)NR^jR^k、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^jR^k、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)S(O)_2R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$或-(C_1-C_6伸烷基)-CN；

R^h、R^j、R^k在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；且

R^i在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

R^x為氫或C_1-C_3烷基；

R^y為C_1-C_3烷基、-(C_2-C_3伸烷基)-OH或C_1-C_3鹵烷基；

X^1為N或CR^{x1}，其中

R^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、SR^{ax1}、$S(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{ax1}$、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}；

R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

R^{dx1}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

X^2為N或CR^{x2}，其中

R^{x2}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$、G^{x2}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax2}、SR^{ax2}、$S(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、$NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{ax2}$、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$及G^{x2}；

R^{ax2}、R^{bx2}及R^{cx2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

R^{dx2}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

Y^1為N或CR^u；其中R^u為氫、C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

A^1為N或CR^1；A^2為N或CR^2；A^3為N或CR^3；且A^4為N或CR^4；其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中無一者或有一、二或三者為N；

R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、CN或NO_2；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、NO_2、G^{2a}、$-OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2d}$、$-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$、$-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$G^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$OC(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$及-($C_1$-$C_6$伸烷基)-CN；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}在每次出現時各自獨立地為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、-

$S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{2d}在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{z1}及R^{z2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

G^{x1}、G^{x2}、G^a、G^b、G^{2a}及G^{2b}在每次出現時各自獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各自獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^v取代；

L^1不存在或為CH_2、$C(O)$、$(CH_2)_mO$、$(CH_2)_mS(O)_n$(其中n為0、1或2)或$(CH_2)_mN(R^z)$，其中R^z為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、(C_2-C_3伸烷基)-OH或未經取代之環丙基；

m為0或1；

G^1為G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}；其中各G^{1a}獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^w取代；

R^v及R^w在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、$-OR^h$、$-OC(O)R^i$、$-OC(O)NR^jR^k$、$-SR^h$、$-S(O)_2R^h$、$-S(O)_2NR^jR^k$、$-C(O)R^h$、$-C(O)OR^h$、$-C(O)NR^jR^k$、$-NR^jR^k$、$-N(R^h)C(O)R^i$、$-N(R^h)S(O)_2R^i$、$-N(R^h)C(O)O(R^i)$、$-N(R^h)C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-

OR^h、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^jR^k、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)S(O)_2R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$或-(C_1-C_6伸烷基)-CN；

R^h、R^j、R^k在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；且

R^i在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防可藉由抑制BET來改善之病症的方法。該等方法包含向個體單獨或與醫藥學上可接受之載劑組合投與治療有效量之式(I)化合物。

該等方法中一些係針對治療或預防發炎性疾病或癌症或AIDS。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之癌症的方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血

病、慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常性變化(發育不良及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食管癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤(lymphagioendotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏(non-Hodgkin's))；膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性疾病及過度增殖性病症；T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病；白血病、淋巴瘤、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突細胞瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果腺瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睪丸腫

瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。在某些實施例中，該其他治療劑為抗癌劑。在特定實施例中，該其他治療劑係選自由阿糖胞苷(cytarabine)、硼替佐米(bortezomib)及5-阿紮胞苷(5-azacitidine)組成之群。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之疾病或病狀的方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：艾迪森氏病(Addison's disease)、急性痛風、僵直性脊椎炎、哮喘、動脈粥樣硬化、貝西氏病(Behcet's disease)、水泡性皮膚病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮炎、濕疹、巨細胞動脈炎、絲球體腎炎、肝炎、垂體炎、發炎性腸病、川崎氏病(Kawasaki disease)、狼瘡腎炎、多發性硬化症、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑狼瘡、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、血管炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治

療有效量之至少一種其他治療劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之慢性腎臟疾病或病狀之方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：糖尿病性腎病、高血壓性腎病、HIV相關性腎病、絲球體腎炎、狼瘡腎炎、IgA腎病、局部區段性腎小球硬化症、膜性絲球體腎炎、微小型病變、多囊性腎病及小管間質性腎炎。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之急性腎臟損傷或疾病或病狀之方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該急性腎臟損傷或疾病或病狀係選自由以下組成之群：缺血-再灌注誘發者、心臟及大手術誘發者、經皮冠狀動脈介入術誘發者、放射造影劑誘發者、敗血症誘發者、肺炎誘發者及藥物毒性誘發者。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之AIDS的方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該等

方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之肥胖症、血脂異常、高膽固醇血症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、代謝症候群、肝臟脂肪變性、II型糖尿病、胰島素抗性、糖尿病性視網膜病變或糖尿病神經病變的方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。

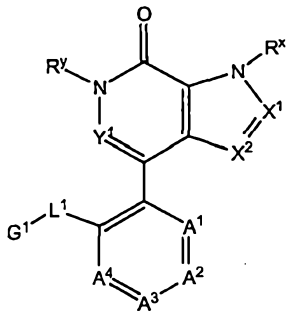
在另一態樣中，本發明係關於藉由抑制個體之精子生成來避孕的方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該等方法進一步包含投與治療有效量之至少一種其他治療劑。

本發明之另一態樣提供式(I)化合物單獨或與第二活性醫藥劑組合之用途，其係在使用或未使用醫藥學上可接受之載劑的情況下用於製造用以治療或預防本文所揭示之病狀及病症的藥物。

亦提供包含單獨或與第二活性醫藥劑組合的式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【實施方式】

本文揭示式(I)化合物，



(I)

其中A^1、A^2、A^3、A^4、X^1、X^2、Y^1、L^1、G^1、R^x及R^y如以上【發明內容】及以下【實施方式】中所定義。此外，亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物及組合物治療病狀及病症的方法。

本文所揭示之化合物可含有一或多個變數，該一或多個變數在任何取代基中或在本文之化學式中出現一次以上。變數在每次出現時之定義與其在另一次出現時之定義無關。此外，取代基之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才可被允許。穩定化合物為可自反應混合物分離出來之化合物。

a.定義

應注意，除非上下文另外明確規定，否則如在本說明書及預定申請專利範圍中所使用之單數形式「一」及「該」包括複數指示物。因此，舉例而言，提及「一種化合物」包括單一化合物以及一或多種相同或不同的化合物；提及「一種視情況選用之醫藥學上可接受之載劑」係指單一視情況選用之醫藥學上可接受之載劑以及一或多種醫藥學上可接受之載劑；及其類似情形。

如在本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地規定，否則以下術語具有所指明之含義：

如本文所用之術語「烯基」意謂含有2至10個碳且含有至少一個碳碳雙鍵的直鏈或分支鏈烴鏈，視情況經1、2或3個鹵素原子取代。術語「C_2-C_6烯基」意謂含有2至6個碳原子之烯基。烯基之非限制性實例包括丁-1,3-二烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基及3-癸烯基。

術語「伸烯基」意謂衍生自具有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴且含有至少一個碳-碳雙鍵的二價基團。伸烯基之代表性實例包括(但不限於)-CH=CH-及-CH_2CH=CH-。

如本文所用之術語「烷基」意謂飽和直鏈或分支鏈烴鏈基團。在一些情況下，烷基部分之碳原子數由字首「C_x-C_y」指示，其中x為取代基之最小碳原子數目且y為取代基之最大碳原子數目。因此，舉例而言，「C_1-C_6烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基取代基，且「C_1-C_3烷基」係指含有1至3個碳原子之烷基取代基。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、1-乙基丙基、1,2,2-三甲基丙基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。

術語「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」意謂一種二價基團，其衍生自例如具有1至10個碳原子或1至6個碳原子(C_1-C_6伸烷基)或1至4個碳原子或2至3個碳原子(C_2-C_3伸烷基)之直鏈或分支鏈飽和烴鏈。伸烷基之實例包括(但不限於)-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。

如本文所用之術語「炔基」意謂含有2至10個碳原子且含有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或分支鏈烴基，視情況經1、2或3個鹵素原子取代。術語「C_2-C_6炔基」意謂2至6個碳原子之炔基。炔基之代表性實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

如本文所用之術語「芳基」意謂苯基或雙環芳基。雙環芳基為萘基、或與單環環烷基稠合之苯基、或與單環環烯基稠合之苯基。芳基之非限制性實例包括二氫茚基、茚基、萘基、二氫萘基及四氫萘基。雙環芳基經由雙環系統內所含之任何碳原子連接至母分子部分且可未經取代或經取代。

如本文所用之術語「環烷基」係指單環環烷基、雙環環烷基或螺環烷基基團。單環環烷基為含有三至八個碳原子、零個雜原子及零個雙鍵之碳環系統。單環系統之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。雙環環烷基為與單環環烷基環稠合的單環環烷基。單環及雙環環烷基可含有一或兩個伸烷基橋，各橋在長度上

由一、二、三或四個碳原子組成，且各橋連接環系統之兩個非相鄰碳原子。雙環系統之非限制性實例包括雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷及雙環[4.2.1]壬烷、三環[3.3.1.$0^{3,7}$]壬烷(八氫-2,5-甲橋并環戊二烯或降金剛烷)及三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷(金剛烷)。螺環烷基為單環環烷基，其中單環環烷基環之同一碳原子上的兩個取代基與該碳原子一起形成第二單環環烷基環。單環、雙環及螺環烷基可未經取代或經取代，且經由環系統內所含之任何可取代原子連接至母分子部分。

如本文所用之術語「環烯基」係指單環或二環烴環基團。單環環烯基具有四、五、六、七或八個碳原子及零個雜原子。四員環系統具有一個雙鍵，五員或六員環系統具有一或兩個雙鍵，且七員或八員環系統具有一、二或三個雙鍵。單環環烯基之代表性實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。雙環環烯基為與單環環烷基稠合的單環環烯基、或與單環環烯基稠合的單環環烯基。單環或雙環環烯基環可含有一或兩個伸烷基橋，各自由一、二或三個碳原子組成且各自連接環系統之兩個非相鄰碳原子。雙環環烯基之代表性實例包括(但不限於)4,5,6,7-四氫-3aH-茚、八氫萘基及1,6-二氫-并環戊二烯。單環及雙環環烯基可經由環系統內所含之任何可取代原子連接至母分子部分，並且可未經取代或經取代。

如本文所用之術語「鹵基」或「鹵素」意謂Cl、Br、I及F。

如本文所用之術語「鹵烷基」意謂如本文所定義之烷基中有一、二、三、四、五或六個氫原子經鹵素置換。術語「C_1-C_6鹵烷基」意謂如本文所定義之C_1-C_6烷基中有一、二、三、四、五或六個氫原子經鹵素置換。術語「C_1-C_3鹵烷基」意謂如本文所定義之C_1-C_3烷基中有一、二或三個氫原子經鹵素置換。鹵烷基之代表性實例包括(但不限於)氯甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氯-3-氟戊基、三氟丁基及三氟丙基。

如本文所用之術語「雜環」意謂單環雜環、雙環雜環及螺雜環基團。單環雜環為三員、四員、五員、六員、七員或八員碳環，其亦含有至少一個獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子。三員或四員環含有零或一個雙鍵及一個選自由O、N及S組成之群的雜原子。當雜環中存在兩個O原子或一個O原子及一個S原子時，則兩個O原子或一個O原子及一個S原子不直接彼此鍵結。五員環含有零或一個雙鍵及一、二或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。五員雜環之實例包括環中含有以下的雜環：1個O；1個S；1個N；2個N；3個N；1個S及1個N；1個S及2個N；1個O及1個N；或1個O及2個N。5員雜環基之實例包括四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、咪唑啶基、噁唑啶基、咪唑啉基、異噁唑啶基、吡咯啶基、2-吡咯啉

基及3-吡咯啉基。六員環含有零、一或兩個雙鍵及一、二或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。六員雜環之實例包括環中含有以下的雜環：1個O；2個O；1個S；2個S；1個N；2個N；3個N；1個S、1個O及1個N；1個S及1個N；1個S及2個N；1個S及1個O；1個S及2個O；1個Q及1個N；以及1個O及2個N。6員雜環基團之實例包括四氫哌喃基、二氫哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,4-二噻烷基、六氫嘧啶、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、吡唑啶基、吡唑啉基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、1,1-二側氧基-六氫-1-硫哌喃基、1,1-二側氧基-1λ^6-硫代嗎啉基、硫代嗎啉基、硫氧雜環己烷基及三噻烷基。七員及八員環含有零、一、二或三個雙鍵及一、二或三個選自由O、N及S組成之群的雜原子。單環雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氮丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,3-二硫喃基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、氧雜環丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、硫哌喃基及三噻烷基。雙環雜環為與苯基稠合之單環雜環、或與單環環烷基稠合之單環雜

環、或與單環環烯基稠合之單環雜環、或與單環雜環稠合之單環雜環。雙環雜環之代表性實例包括(但不限於)苯并哌喃基、苯并硫哌喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫苯并噻吩基、2,3-二氫-1H-吲哚基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基、2,3,4,6-四氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、六氫哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1(5H)-基。單環雜環及雙環雜環可含有一或兩個伸烷基橋或伸烯基橋或其混合物，各自由不超過四個碳原子組成且各自連接環系統之兩個不相鄰碳原子。該等橋連雜環之實例包括(但不限於)氮雜雙環[2.2.1]庚基(包括2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、八氫-2,5-環氧并環戊二烯、六氫-2*H*-2,5-甲橋環戊二烯并[*b*]呋喃、六氫-1*H*-1,4-甲橋環戊二烯并[*c*]呋喃、氮雜金剛烷(1-氮雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)及氧雜金剛烷(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。螺雜環為單環雜環，其中單環雜環之同一碳原子上的兩個取代基與該碳原子一起形成第二環系統，該第二環系統選自單環環烷基、雙環環烷基、單環雜環或雙環雜環。螺雜環之實例包括(但不限於)6-氮雜螺[2.5]辛-6-基、1'H,4H-螺[1,3-苯并二氧雜環己烯-2,4'-哌啶]-1'-基、1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-基及1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基。單環、雙環及螺雜環可未經取代或經取代。單環、雙環及螺雜環經由環系統內所含之任何碳原子或任何氮原子連接至母分子部分。雜環中之氮及硫雜原子可視情況經氧化(例如1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基-1,2噻唑啶基、1,1-二氧離子基硫嗎

啉基)且氮原子可視情況經四級化。

如本文所用之術語「雜芳基」意謂單環雜芳基及雙環雜芳基。單環雜芳基為五員或六員環。五員環含有兩個雙鍵。五員環可含有一個選自O或S的雜原子；或者一、二、三或四個氮原子及視情況存在之一個氧原子或一個硫原子。六員環含有三個雙鍵及一、二、三或四個氮原子。單環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基及三嗪基。雙環雜芳基由以下組成：稠合至苯基之單環雜芳基、或稠合至單環環烷基之單環雜芳基、或稠合至單環環烯基之單環雜芳基、或稠合至單環雜芳基之單環雜芳基、或稠合至單環雜環之單環雜芳基。雙環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、酞嗪基、2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基、6,7-二氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基、6,7-二氫-1,3-苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、異喹啉基、喹啶基、吡啶并咪唑基、喹啉基、2,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基及5,6,7,8-四氫喹啉-5-基。單環及雙環雜芳基可經取代或未經取代，且經由環系統內所含之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接至母分子部分。雜芳基環中之氮原子可視情況經氧

化，且可視情況經四級化。

如本文所用之術語「雜原子」意謂氮、氧及硫。

如本文所用之術語「側氧基」意謂=O基團。

若一個部分被描述為「經取代」，則非氫基團替代該部分之任何可取代原子之氫基團。因此，舉例而言，經取代之雜環部分為至少一個非氫基團替代該雜環上之氫基團的雜環部分。應認識到，若一個部分上存在一個以上取代，則各非氫基團可相同或不同(除非另外陳述)。

若一個部分被描述為「視情況經取代」，則該部分可(1)未經取代或(2)經取代。若一個部分被描述為視情況經至多達特定數目之非氫基團取代，則該部分可(1)未經取代或(2)經至多達該特定數目或至多達該部分上可取代位置之最大數目(以兩者中之較小者為準)之非氫基團取代。因此，舉例而言，若一個部分被描述為視情況經至多3個非氫基團取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基將視情況經至多僅與雜芳基所具有之可取代位置一樣多的非氫基團取代。舉例說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫基團取代。進一步舉例說明，若胺基氮被描述為視情況經至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮將視情況經至多2個非氫基團取代，而二級胺基氮將視情況經至多僅1個非氫基團取代。

術語「治療」係指減輕或消除疾病及/或其伴隨症狀的方法。

術語「預防」係指防止疾病及/或其伴隨症狀發作或防

止個體患疾病之方法。如本文所用之「預防」亦包括延遲疾病及/或其伴隨症狀發作及降低個體患疾病之風險。

片語「治療有效量」意謂化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量在單獨或與另一醫藥劑或治療聯合投與特定個體或個體群體時足以防止所治療病狀或病症之一或多種症狀發展或在一定程度上減輕所治療病狀或病症之一或多種症狀。舉例而言，在人類或其他哺乳動物中，治療有效量可在實驗室或臨床背景中藉由實驗確定，或可為美國食品與藥品管理局或相當的國外機構的準則針對所治療之特定疾病及個體所要求的量。

術語「個體」在本文中定義為係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似物。在較佳實施例中，個體為人類。

b.化合物

本發明化合物具有如上文所述之通式(I)。

式(I)化合物中之可變基團之特定涵義如下。適當時，該等涵義可與在上文或下文中所定義之其他涵義、定義、技術方案或實施例中的任一者一起使用。

在式(I)化合物中，R^x如[發明內容]中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^x為氫或甲基。在某些實施例中，R^x為氫。

式(I)化合物中之R^y如[發明內容]中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^y為C_1-C_3烷基(例如甲基、乙基)。在某

些實施例中，R^y為甲基。

X^1如[發明內容]中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，X^1為N。在某些實施例中，X^1為CR^{x1}。X^{x1}如[發明內容]或本文實施例中所定義。在某些實施例中，X^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、$-C(O)R^{dx1}$、G^{x1}或C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、$NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}。在某些實施例中，X^{x1}為氫、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}或C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經OR^{ax1}取代。在某些實施例中，X^{x1}為氫、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、視情況經取代之苯基或C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基視情況經OR^{ax1}取代。在某些實施例中，R^{x1}為氫、$-C(O)OR^{ax1}$或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$。在某些實施例中，R^{x1}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{x1}為$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$或經OR^{ax1}取代之C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{x1}為氫或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$。在某些實施例中，R^{x1}為氫。R^{ax1}、R^{bx1}、R^{cx1}、R^{dx1}及G^{x1}如【發明內容】中所揭示。舉例而言，R^{ax1}及R^{bx1}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)。在某些實施例中，R^{ax1}及R^{bx1}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丙基)。在某些實施例中，R^{ax1}及R^{bx1}各自獨立地為氫、甲基或乙基。R^{cx1}為例如氫、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基)，其中C_1-C_6烷基視情況經G^{x1}取代。

在某些實施例中，R^{cx1}為例如氫或C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丙基)。在某些實施例中，R^{cx1}為例如G^{x1}或經G^{x1}取代之C_1-C_6烷基；其中G^{x1}為噻唑基、嗎啉基、哌嗪基、四氫呋喃基或苯基，該等基團各自視情況經1、2或3個選自由C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基組成之群的取代基取代。

X^2如[發明內容]中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，X^2為N。在某些實施例中，X^2為CR^{x2}。R^{x2}如[發明內容]或本文實施例中所定義。在某些實施例中，X^2為C(O)H或經一個G^{x2}取代之C_1-C_6烷基。在某些實施例中，X^2為C(O)H或經一個G^{x2}取代之C_1-C_3烷基，其中G^{x2}為哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，該等基團各自視情況經1、2或3個C_1-C_3烷基取代。在某些實施例中，R^{x2}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基)。在某些實施例中，R^{x2}為氫。

Y^1為N或CR^u。舉例而言，在某些實施例中，Y^1為N。在某些實施例中，Y^1為CR^u。R^u如[發明內容]及本文實施例中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^u為氫或C_1-C_6烷基(例如甲基)。在某些實施例中，R^u為氫或C_1-C_3烷基(例如甲基)。在某些實施例中，R^u為氫或甲基。在某些實施例中，R^u為氫。

A^1、A^2、A^3及A^4如[發明內容]中所定義。在某些實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4；或A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。在某些實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。在某些實施例中，A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。在A^1、A^2、A^3及A^4之一為N的實施例

中，一組化合物的實例包括(但不限於)其中A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3且A^4為N的化合物。在某些實施例中，A^1、A^2、A^3及A^4中兩者為N，例如，A^1為N，A^2為CR^2，A^3為N且A^4為CR^4；或例如A^1為N，A^2為CR^2，A^3為CR^3且A^4為N。在某些實施例中，A^1、A^2、A^3及A^4中三者為N，例如，A^1為N，A^2為CR^2，A^3為N且A^4為N。

R^1、R^3及R^4如[發明內容]中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)、鹵素(例如Br、F或Cl)或CN。舉例而言，在某些實施例中，R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)。在某些實施例中，R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫或甲基。在某些實施例中，R^1、R^3及R^4為氫。

R^2如[發明內容]中所揭示。在某些實施例中，R^2為例如鹵素、鹵烷基(例如CF_3)或-(C_1-C_3伸烷基)-CN。在某些實施例中，R^2為例如氫、C_1-C_6烷基、NO_2、G^{2a}、-$S(O)_2R^{2d}$、-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-$C(O)R^{2d}$、-$C(O)OR^{2a}$、-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-$NR^{2b}R^{2c}$、-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$G^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$OR^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)OR^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或-($C_1$-$C_6$伸烷基)-

$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在某些實施例中，$R^2$為例如氫或$NO_2$。在某些實施例中，$R^2$為例如$G^{2a}$、$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-G^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-OR^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)OR^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在某些實施例中，$R^2$為例如$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在某些實施例中，$R^2$為例如$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在某些實施例中，$R^2$為例如$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$。在某些實施例中，$R^2$為例如$-(C_1-C_3$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$，其中$R^{2d}$為$C_1-C_3$烷基。在某些實施例中，$R^2$為例如$-(CH_2)-S(O)_2R^{2d}$，其中$R^{2d}$為甲基或乙基。

G^{2a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}及R^{2e}如[發明內容]及以下本文

實施例中所揭示。

在R^2為G^{2a}的實施例中，G^{2a}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，G^{2a}為視情況經取代之雜環。在某些實施例中，G^{2a}為視情況經取代之單環雜環。在某些實施例中，G^{2a}為1,2-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基或四氫吡啶基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}為視情況經取代之1,2-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基。在某些實施例中，G^{2a}為芳基或雜芳基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}為視情況經取代之苯基。在某些實施例中，G^{2a}為吡啶基或吡唑基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}未經取代。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{2a}的實施例中，G^{2a}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，G^{2a}為雜環或雜芳基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}為單環雜環或單環雜芳基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}為1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基、吡咯啶基、嗎啉基或吡唑基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2a}未經取代。在某些實施例中，G^{2a}為視情況經取代之苯基。

在G^{2a}視情況經取代的情況下，其例如視情況經1、2、3、4或5個R^v取代。R^v如[發明內容]及本文中所描述，且舉例而言，R^v為C_1-C_6烷基(例如甲基)、鹵素(例如F、Cl)、C_1-C_6鹵烷基、-CN、-NR^jR^k或-C(O)OR^h；或舉例而言，R^v

為C_1-C_6烷基(例如甲基)、鹵素(例如F、Cl)或C_1-C_6鹵烷基。

在R^2為-$S(O)_2R^{2d}$的實施例中，R^{2d}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。在某些實施例中，R^{2d}為C_1-C_6鹵烷基(例如CF_3)、G^{2b}、未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丙基)或經一個G^{2b}基團取代之C_1-C_6烷基；其中G^{2b}為苯基、單環環烷基或單環雜環，該等基團各自視情況經取代。在一些此類實施例中，G^{2b}基團視情況經1、2或3個R^v基團取代，其中R^v如[發明內容]及本文中所揭示，例如各R^v獨立地為C_1-C_6烷基(例如甲基)、鹵素(例如F、Cl)、C_1-C_6鹵烷基、-OR^h、-CN或-NR^jR^k。在某些實施例中，R^{2d}為C_1-C_6鹵烷基或未經取代之C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{2d}為甲基或乙基。

在R^2為-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$的實施例中，R^{2b}及R^{2c}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2b}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，且R^{2c}為氫、未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基)。在某些實施例中，R^{2b}為氫，且R^{2c}為視情況經取代之苯基，或R^{2c}為經一個G^{2b}基團取代之-C_1-C_3烷基，其中G^{2b}為視情況經取代之吡啶基。

在R^2為-$C(O)R^{2d}$的實施例中，R^{2d}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2d}為G^{2b}，其中G^{2b}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，

在某些實施例中，G^{2b}為視情況經取代之雜環。在某些實施例中，G^{2b}為視情況經取代之單環雜環。在某些實施例中，G^{2b}為1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶-1-基或嗎啉-4-基，該等基團各自視情況經取代。如[發明內容]及本文實施例中所述，各G^{2b}視情況經取代。舉例而言，各G^{2b}獨立地未經取代或經1、2或3個R^v取代。R^v如[發明內容]及本文實施例中所述。舉例而言，各R^v獨立地為C_1-C_6烷基(例如甲基)、側氧基、N(H)C(O)O(C_1-C_6烷基)、-CH_2-C(O)NR^jR^k、-C(O)-單環雜環或-C(O)-單環雜芳基。在某些實施例中，各R^v獨立地為C_1-C_6烷基(例如甲基)、側氧基或N(H)C(O)O(C_1-C_6烷基)。

在R^2為-C(O)OR^{2a}的實施例中，R^{2a}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2a}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。

在R^2為-C(O)$NR^{2b}R^{2c}$的實施例中，R^{2b}及R^{2c}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2b}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基)，且R^{2c}為氫、G^{2b}、C_1-C_6鹵烷基(例如2,2-二氟乙基)、C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，其中C_1-C_6烷基視情況經選自由-OR^{z1}、$NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}組成之群的一個取代基取代。R^{z1}、R^{z2}及G^{2b}如[發明內容]及本文實施例中所定義。舉例而言，在某些實施例中，G^{2b}為視情況經取代之苯基。在某些實施例中，G^{2b}為環烷基、雜芳基或雜環，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2b}為單環環烷基、單環雜芳

基或單環雜環，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{2b}為吡啶基、嘧啶基、吲唑基、吲哚基、環戊基、噻唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、四氫呋喃基、哌嗪基、哌啶基或吡咯啶基，該等基團各自視情況經取代。如[發明內容]及本文實施例中所述，各G^{2b}視情況經取代。舉例而言，各G^{2b}獨立地未經取代或經1、2或3個R^v取代。R^v如[發明內容]及本文實施例中所述。舉例而言，各R^v獨立地為C_1-C_6烷基(例如甲基)、C_1-C_6鹵烷基、-OR^h、-$C(O)OR^h$、-$S(O)_2R^h$、鹵素或側氧基。在某些實施例中，各R^v獨立地為C_1-C_6烷基(例如甲基)或側氧基。

在R^2為-$NR^{2b}R^{2c}$的實施例中，R^{2b}及R^{2c}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。

在R^2為-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$的實施例中，R^{2d}及R^{2e}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2e}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，且R^{2d}為未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、第三丁基)或C_1-C_6鹵烷基(例如2,2,2-三氟乙基)。

在R^2為-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$的實施例中，R^{2d}及R^{2e}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2e}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，且R^{2d}為未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)或C_1-C_6鹵烷基(例如2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基)。在

某些實施例中，R^{2e}為氫且R^{2d}為未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。在某些實施例中，R^{2e}為C_1-C_6鹵烷基或經選自由-OR^{z1}、-$NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}組成之群的一個取代基取代之C_1-C_6烷基，且R^{2d}為未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。在某些實施例中，R^{2e}為C_1-C_6鹵烷基(例如3,3,3-三氟丙基)或經選自由-OR^{z1}、-$NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}組成之群的一個取代基取代之C_1-C_3烷基，且R^{2d}為未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，其中G^{2b}為單環環烷基(例如環丙基)、單環雜環(例如吡咯啶基或四氫呋喃基)或單環雜芳基(例如吡啶基)，該等基團各自視情況經取代。

在R^2為-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$的實施例中，$R^{2b}$、$R^{2c}$及$R^{2e}$如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}各自獨立地為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-OR^{2a}的實施例中，R^{2a}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。在某些實施例中，R^{2a}為氫。在某些實施例中，R^2為-CH_2-OH或-CH_2CH_2-OH。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^{2a}$的實施例中，R^{2a}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，R^{2a}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$的實施例中，R^{2b}及R^{2c}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2b}及R^{2c}各自獨立地為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$的實施例中，R^{2d}及R^{2e}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2e}為氫或未經取代之C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基)，且R^{2d}為視情況經$C(O)OR^{z1}$取代之C_1-C_6烷基(例如甲基)。

在R^2為-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$的實施例中，R^{2d}如[發明內容]及本文實施例中所揭示。舉例而言，在某些實施例中，R^{2d}為視情況經取代之苯基或未經取代之C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^{2d}為未經取代之C_1-C_3烷基。在某些實施例中，R^{2d}為甲基或乙基。在某些實施例中，R^{2d}為視情況經取代之苯基。

L^1如[發明內容]及本文實施例中所述。舉例而言，在某些實施例中，L^1不存在或為CH_2、C(H)(OH)、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。舉例而言，在某些實施例中，L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$。

變數m為0或1。在某些實施例中，m為0。在某些實施例中，m為1。

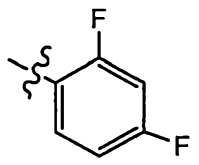
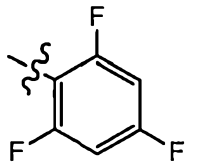
R^z如[發明內容]及本文實施例中所述。舉例而言，R^z為氫或C_1-C_3烷基。在某些實施例中，R^z為氫。

G^1如[發明內容]及本文實施例中所述。舉例而言，G^1為G^{1a}。在某些實施例中，G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}。在某些實施例中，G^1為C_1-C_6烷基或烷氧基烷基。在某些實施例

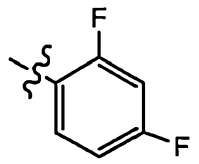
中，G^1為C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丁基或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中，G^1為烷氧基烷基。

G^{1a}如[發明內容]及本文實施例中所定義。舉例而言，在某些實施例中，G^{1a}為芳基、雜環或環烷基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{1a}為芳基、雜環、雜芳基或環烷基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之芳基。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之雜環。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之雜芳基。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環烷基。

在G^{1a}為視情況經取代之芳基的實施例中，G^{1a}為例如視情況經取代之苯基、萘基或二氫茚基。在某些實施例中，G^{1a}為例如視情況經取代之苯基。在某些實施例中，G^{1a}為例如視情況經一或兩個鹵素(例如F)取代之苯基。在某些實施例中，G^{1a}為



。

在某些實施例中，G^{1a}為未經取代之苯基或


。

在G^{1a}為視情況經取代之雜環的實施例中，雜環之實例包括(但不限於)氧雜環丁烷基、四氫呋喃基(例如四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基)、吡咯啶基、嗎啉基、哌啶基、四氫硫代哌喃基及四氫哌喃基(例如四氫哌喃-4-基、四氫哌喃-3-基)，該等基團(包括例示性環)各自視情況經取代。

在G^{1a}為視情況經取代之雜芳基的實施例中，G^{1a}為例如吡唑基、吡啶基、嘧啶基、2,1,3-苯并噻二唑基、喹啉基或異喹啉基，該等基團各自視情況經取代。

在G^{1a}為視情況經取代之環烷基(例如視情況經取代之單環環烷基)的實施例中，環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環[2.2.1]庚基及金剛烷基，該等基團各自視情況經取代。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環烷基。在某些實施例中，G^{1a}為未經取代之環烷基。在某些實施例中，G^{1a}為經取代之環烷基。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經1或兩個選自由C_1-C_3烷基(例如甲基)、-O(C_1-C_3烷基)及鹵素組成之群的取代基取代之環己基。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經1或兩個選自由甲基及-O(CH_3)組成之群的取代基取代之環己基。在某些實施例中，G^{1a}為4,4-二氟環己基。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環丙基。在某些實施例中，G^{1a}為未經取代之環丙基。

G^{1a}之視情況存在之取代基如[發明內容]及本文實施例中

所述。舉例而言，各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^w取代。在某些實施例中，R^w為例如C_1-C_6烷基-CN、鹵素(例如F、Cl)、側氧基、C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)、-OR^h、NR^jR^k、-$S(O)_2R^h$、-$C(O)R^h$、-$C(O)OR^h$、-$C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_3伸烷基)-OR^h或-(C_1-C_3伸烷基)$C(O)NR^jR^k$。在某些實施例中，R^w為例如C_1-C_6烷基、-CN、鹵素(例如F、Cl)或C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)。在某些實施例中，R^w為鹵素、-OR^h或C_1-C_6烷基。在某些實施例中，R^w為鹵素。在某些實施例中，R^w為F。

應瞭解，涵蓋式(I)化合物與以上實施例(包括特定、更特定及較佳實施例)之組合。藉由組合上文所論述之取代基實施例而形成的式(I)化合物之所有實施例均在申請人的發明範疇內，且下文提供式(I)化合物之一些說明性實施例。

因此，本發明之一個態樣係針對一組式(I)化合物，其中L^1為$(CH_2)_mO$且G^1為G^{1a}，並且G^{1a}如[發明內容]及以上本文實施例中所揭示。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；且X^2為CR^{x2}。

一組式(I)化合物之又其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；且R^y為甲基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；且L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為

$(CH_2)_mO$。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為1。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為1。R^z具有如[發明內容]及以上本文實施例中所述之涵義。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之苯基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基。在一些實施例中，G^{1a}為未經取代之環丙基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為G^{1a}。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之芳基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之苯基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1

為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之環烷基(例如視情況經取代之單環環烷基)。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為N；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之雜環(例如視情況經取代之單環雜環)。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；且X^2為CR^{x2}。

一組式(I)化合物之又其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；且R^y為甲基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；且L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為1。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為1。R^z具有如[發明內容]及以上本文實施例中所述之含義。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$；且G^1為G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為苯基、單環雜環(例如四氫呋喃基)或單環環烷基(例如環丙

基、環戊基、環己基)，該等基團(包括例示性環)各自視情況經取代。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$；m為0；R^z為氫；且G^1為G^{1a}，其中G^{1a}為苯基、單環雜環(例如四氫呋喃基)或單環環烷基(例如環丙基、環戊基、環己基)，該等基團(包括例示性環)各自視情況經取代。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$；m為0；R^z為氫；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為單環雜環(例如四氫呋喃基)或單環環烷基(例如環丙基、環戊基、環己基)，該等基團(包括例示性環)各自視情況經取代。在一些實施例中，G^1為-(C_1-C_3伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之單環環烷基(例如環丙基、環戊基、環己基，該等基團各自視情況經取代)。在一些實施例中，G^1為-(CH_2)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之單環環烷基(例如環丙基、環戊基、環己基，該等基團各自視情況經取代)。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之單環雜環(例如視情況經取代之四氫呋喃基)。在某些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，G^{1a}為未經取代之環丙基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；

且G^1為C_1-C_6烷基或烷氧基烷基。在某些實施例中，G^1為C_1-C_6烷基(例如甲基、乙基、異丁基或2,2-二甲基丙基)。在某些實施例中，G^1為烷氧基烷基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之苯基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基。在一些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，G^{1a}為未經取代之環丙基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為G^{1a}。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之芳基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之苯基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之環烷基(例如視情況經取

代之單環環烷基)。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為CR^{x1}；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之雜環(例如視情況經取代之單環雜環)。

一組式(I)化合物之又其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；且R^y為甲基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；且L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mO$且m為1。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$。在某些實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為0。在又其他實施例中，L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$且m為1。R^z具有如[發明內容]及以上本文實施例中所述之含義。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為G^{1a}。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之芳基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1

為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之苯基。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之環烷基(例如視情況經取代之單環環烷基)。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；G^1為G^{1a}；且G^{1a}為視情況經取代之雜環(例如視情況經取代之單環雜環)。

一組式(I)化合物之其他實例係針對如下化合物，其中Y^1為CR^u；X^1為N；X^2為CR^{x2}；R^y為甲基；L^1為$(CH_2)_mO$；且G^1為-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基。在一些實施例中，G^{1a}為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中，G^{1a}為未經取代之環丙基。

在上文所述之各組式(I)化合物內，A^1、A^2、A^3及A^4具有與[發明內容]及上文實施例中所揭示相同的含義。

舉例而言，在上文所述之各組式(I)化合物內，亞組之實例包括如下化合物，其中A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4；或A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。

亞組之其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。

亞組之其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1

為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為N。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1、A^2、A^3及A^4中兩者為N。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1為N，A^2為CR^2，A^3為N，且A^4為CR^4。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1為N，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為N。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1、A^2、A^3及A^4中三者為N。

亞組之又其他實例包括(但不限於)如下化合物，其中A^1為N，A^2為CR^2，A^3為N，且A^4為N。

在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^x、R^u、R^{x1}、R^{x2}、m及G^1之視情況存在之取代基如[發明內容]及上文實施例中所述。

舉例而言，在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^2為氫、C_1-C_6烷基、NO_2、G^{2a}、-$S(O)_2R^{2d}$、-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-$C(O)R^{2d}$、-$C(O)OR^{2a}$、-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-$NR^{2b}R^{2c}$、-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$G^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$OR^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)OR^{2a}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$NR^{2b}R^{2c}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-($C_1$-$C_6$伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或-($C_1$-$C_6$伸烷基)-

$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在某些實施例中，$R^2$為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。在一些實施例中，$R^2$為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$。

舉例而言，在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$，且$R^x$為氫或甲基。在某些實施例中，$R^x$為氫。

舉例而言，在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$，$R^x$為氫，且$R^{x1}$為氫、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、$G^{x1}$或$C_1-C_6$烷基，其中$C_1-C_6$烷基視情況經$OR^{ax1}$取代。在某些實施例中，$R^{x1}$為氫、$-C(O)OR^{ax1}$或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$。

舉例而言，在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$，$R^x$為氫，$R^{x1}$為氫、$-C(O)OR^{ax1}$或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$，且$R^{x2}$為氫。

舉例而言，在以上段落中所揭示的式(I)化合物之所有群組及亞組中，R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1-C_6$伸烷基$)S(O)_2R^{2d}$，R^x為氫，R^{x1}為氫或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$，且R^{x2}為氫。

本發明之一個態樣係針對式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^x為氫；

R^y為甲基；

Y^1為CR^u，其中R^u為氫；

X^1為CR^{x1}，其中R^{x1}為氫或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$；

X^2為CR^{x2}，其中R^{x2}為氫；

L^1為$(CH_2)_mO$，其中m為0；

G^1為G^{1a}或$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}G^{1a}$，其中G^{1a}為視情況經取代之苯基或視情況經取代之環烷基；且

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}S(O)_2R^{2d}$。

在一些此類實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。在一些其他實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為N。

本發明之另一態樣係針對式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^x為氫；

R^y為甲基；

Y^1為CR^u，其中R^u為氫；

X^1為CR^{x1}，其中R^{x1}為氫；

X^2為CR^{x2}，其中R^{x2}為氫；

L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$或其中m為0且R^z為氫；

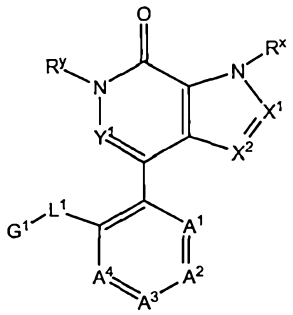
G^1為$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}G^{1a}$，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基；且

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1\text{-}$

C_6伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$。

在一些此類實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。在一些其他實施例中，A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為N。

在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

R^x為氫或C_1-C_3烷基；

R^y為C_1-C_3烷基、-(C_2-C_3伸烷基)-OH或C_1-C_3鹵烷基；

X^1為N或CR^{x1}，其中

R^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、SR^{ax1}、$S(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{ax1}$、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}；

R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6

烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

R^{dx1}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

X^2為N或CR^{x2}，其中

R^{x2}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$、G^{x2}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax2}、SR^{ax2}、$S(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、$NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{ax2}$、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$及G^{x2}；

R^{ax2}、R^{bx2}及R^{cx2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

R^{dx2}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

Y^1為N或CR^u；其中R^u為氫、C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

A^1為N或CR^1；A^2為N或CR^2；A^3為N或CR^3；且A^4為N或CR^4；其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中無一者或有一、二或三者為N；

R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、CN或NO_2；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、NO_2、G^{2a}、-OR^{2a}、-$OC(O)R^{2d}$、-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、-SR^{2a}、-$S(O)_2R^{2d}$、-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-

$C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$、$-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}G^{2a}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}OR^{2a}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}OC(O)R^{2d}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}C(O)R^{2d}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}C(O)OR^{2a}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$及$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}CN$；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}在每次出現時各自獨立地為氫、$C_2\text{-}C_6$烯基、$C_2\text{-}C_6$炔基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、G^{2b}或$C_1\text{-}C_6$烷基，其中$C_1\text{-}C_6$烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{2d}在每次出現時獨立地為$C_2\text{-}C_6$烯基、$C_2\text{-}C_6$炔基、$C_1\text{-}C_6$鹵烷基、G^{2b}或$C_1\text{-}C_6$烷基，其中$C_1\text{-}C_6$烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{z1}及R^{z2}在每次出現時各自獨立地為氫、$C_1\text{-}C_6$烷基或$C_1\text{-}C_6$鹵烷基；

G^{x1}、G^{x2}、G^{a}、G^{b}、G^{2a}及G^{2b}在每次出現時各自獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各自獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^{v}取代；

L^{1}不存在或為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$、$(CH_2)_mS(O)_n$(其中n為0、1或2)或$(CH_2)_mN(R^{z})$，其中R^{z}為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、(C_2-C_3伸烷基)-OH或未經取代之環丙基；

m為0或1；

G^{1}為G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}；其中各G^{1a}獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^{w}取代；

R^{v}及R^{w}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、-OR^{h}、-$OC(O)R^{i}$、-$OC(O)NR^{j}R^{k}$、-SR^{h}、-$S(O)_2R^{h}$、-$S(O)_2NR^{j}R^{k}$、-$C(O)R^{h}$、-$C(O)OR^{h}$、-$C(O)NR^{j}R^{k}$、-$NR^{j}R^{k}$、-$N(R^{h})C(O)R^{i}$、-$N(R^{h})S(O)_2R^{i}$、-$N(R^{h})C(O)O(R^{i})$、-$N(R^{h})C(O)NR^{j}R^{k}$、-(C_1-C_6伸烷基)-OR^{h}、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)R^{i}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)NR^{j}R^{k}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^{h}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^{j}R^{k}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)R^{h}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^{h}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^{j}R^{k}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$NR^{j}R^{k}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{h})C(O)R^{i}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{h})S(O)_2R^{i}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{h})C(O)O(R^{i})$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{h})C(O)NR^{j}R^{k}$或-(C_1-C_6伸烷基)-CN；

R^{h}、R^{j}、R^{k}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或

C_1-C_6鹵烷基；且

R^i在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

式(I)化合物可含有一或多個經不對稱取代之原子。式I化合物亦可作為個別立體異構體(包括對映異構體及非對映異構體)及其混合物存在。式I化合物之個別立體異構體可由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質合成製備，或藉由製備外消旋混合物，接著使用一般技術者已知的方法解析個別立體異構體來製備。解析之實例為(例如)(i)使對映異構體混合物附著於對掌性助劑，藉由再結晶或層析來分離所得非對映異構體混合物，接著釋放光學純產物；或(ii)在對掌性層析管柱上分離對映異構體或非對映異構體混合物。

式I化合物亦可包括由在碳-碳雙鍵、碳-氮雙鍵、環烷基或雜環基周圍配置取代基而產生之各種幾何異構體及其混合物。將碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵周圍之取代基指定為Z或E組態且將環烷基或雜環周圍之取代基指定為順式或反式組態。

在本發明內，應瞭解，本文所揭示之化合物可展現互變異構現象，且所有互變異構體均包括在本發明之範疇內。

因此，本說明書內之圖式(formulae drawing)可僅表示可能互變異構形式、幾何形式或立體異構形式中之一者。應瞭解，本發明涵蓋任何互變異構形式、幾何形式或立體異構形式及其混合物，而不僅限於圖式中所利用之任一互變異構形式、幾何形式或立體異構形式。

例示性式(I)化合物包括(但不限於)：

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙醯胺；

N-甲基-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸乙酯；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(吡啶-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-乙基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)苯甲醯胺；

N-環戊基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

N-(2,2-二氟乙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)苯甲醯胺；

N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

4-[5-(羥基甲基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺；

N,N-二甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]硫酸二醯胺；

N-[5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-苯氧基吡啶-3-基]甲磺醯胺；

N-[3-氟-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[3-氯-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-苯氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甲磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,3,3-三氟丙醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2,2-二甲基丙醯胺；

4-(環戊基烷基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸乙酯；

4-{5-[(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)甲基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲基]胺基}-4-氧丁酸；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(苯甲氧基)-5-(2-羥基乙基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸甲酯；

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-乙基乙醯胺；

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N,N-二甲基乙醯胺；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]甲磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(四氫呋喃-3-基)苯甲醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲醯胺；

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基}胺基甲酸第三丁酯；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(環己氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(環戊氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-

二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N'-甲基硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

6-甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯；

1,6-二甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯；

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯；

6-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-

6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯；

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

4-[5-(乙基胺基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

4-{5-[乙基(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

6-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮；

N-乙基-N,6-二甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

4-{4-[(乙磺醯基)胺基]-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基}苯甲醯胺；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-2-苯基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-{3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-4-基]-4-苯氧基苯基}甲磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯磺醯胺；

6-(環己基胺基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環己基胺基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}丙烷-1-磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-2,2,2-三氟乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-N'-甲基硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-

4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺；

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡

咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吲唑-6-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(吡咯啶-1-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]苯甲醯胺；

2-{4-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

N-[2-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)乙基]-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯；

4-{[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(嘧啶-5-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]苯基}乙磺醯胺；

N-{4-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺；

N-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環己基胺基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮；

4-[2-(2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

3-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-

1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-[2-(異喹啉-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

2-{4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}乙醯胺；

4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4,4-二氟環己基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(異喹啉-7-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-(4-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[3-(二甲基胺基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-

基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(3-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

2-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(3-氯-2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(萘-1-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-氟-5-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(5-氟-2-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(丙-2-基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(異喹啉-8-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-

二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2-苯甲基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(聯苯-2-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]-

1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(3-氟氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(環丙基甲氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丙基甲氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-[(環丙基甲基)胺基]-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丁氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環戊基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環己氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環戊氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]-

1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-環丙基乙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環庚氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-(2-甲基丙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環己基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1-第三丁氧基丙-2-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-

6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1S,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(4-甲基環己基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丁基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]環丙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-甲氧基乙磺醯胺；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-

c]吡啶-7-酮；

6-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-[(環丙基甲基)胺基]-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N-乙基-6-甲

基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[2-乙氧基-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(丙-2-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(2,4-二氟苯氧基)-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[2-(環丙基胺基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(5-(乙磺醯基)-2-(順-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N,N,6-三甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(丙-2-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(環丙基甲氧基)-N,N-二乙基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N,N-二甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-氟苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二

氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(羥基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(1-羥基乙基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(苯基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(1,3-噻唑-2-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(四氫呋喃-3-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(苯磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(吡啶-3-基氧基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(環丙基磺醯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(苯氧基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]乙磺醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(乙磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[2-(乙磺醯基)丙-2-基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(二甲基胺基)乙磺醯胺；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(苯磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯

基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[2-(2-羥基乙基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-{[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]磺醯基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]吡啶-3-基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-苯基苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[3-(羥基甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-

1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；

N-[2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯；

4-[5-(6-胺基吡啶-3-基)-2-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(吡咯啶-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-

二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺；

4-[4-(環丙基甲氧基)-3'-氟聯苯-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙腈；

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(2-甲氧基乙基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(吡啶-2-基甲基)乙磺醯胺；

N-(環丙基甲基)-N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(四氫呋喃-2-基甲基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(3,3,3-三氟丙基)乙磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3-甲醯基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[6-甲基-3-(嗎啉-4-基甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4'-(環丙基甲氧基)-3'-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)聯苯-3-甲腈；及

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮。

在某些實施例中，式I化合物係選自由以下組成之群：

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}甲磺醯胺；及

N-[4-(4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，式I化合物係選自由以下組成之群：

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]吡啶-3-基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-{2-[(4,4-二氟環己基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(5-(乙磺醯基)-2-(順-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環己氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；及

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明化合物為N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

式I化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式使用。片語「醫藥學上可接受之鹽」意謂在合理醫學判斷範疇內適於接觸人類及低等動物之組織來使用而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應並且與合理益處/風險比相稱的鹽。

醫藥學上可接受之鹽已描述於S. M. Berge等人，J.

Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19中。

式(I)化合物可含有鹼性或酸性官能基或兩者，且在需要時可藉由使用適合酸或鹼而轉化成醫藥學上可接受之鹽。可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備該等鹽。

酸加成鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽(羥乙磺酸鹽)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、乙二酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。又，含鹼性氮之基團可用諸如以下各物之試劑進行第四銨化：低碳烷基鹵化物，諸如(但不限於)甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如(但不限於)癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂醯基之氯化物、溴化物及碘化物；芳基烷基鹵化物，如苯甲基及苯乙基之溴化物以及其他者。藉此獲得水溶性或油溶性或分散性產物。可用於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸，及諸如

乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、4-甲基苯磺酸、丁二酸及檸檬酸之有機酸。

鹼加成鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間藉由使含羧酸之部分與適當鹼(諸如(但不限於)醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級、二級或三級胺反應而當場製備。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)基於鹼金屬或鹼土金屬(諸如(但不限於)鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁)的陽離子之鹽及其類似物，及包括銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺及其類似物之非毒性第四氨及胺陽離子的鹽。適用於形成鹼加成鹽之有機胺的其他實例包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之前藥」或「前藥」表示本發明化合物之前藥，其在合理醫學判斷範疇內適於接觸人類及低等動物之組織來使用而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應並且與合理益處/風險比相稱，且可有效用於其預定用途。

本發明涵蓋由合成方式形成或由前藥之活體內生物轉化形成的式(I)化合物。

本文所述之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式(包括水合形式，諸如半水合物)存在。一般而言，與諸如水及乙醇之醫藥學上可接受之溶劑形成的溶劑化形式尤其等效於用於本發明目的之未溶劑化形式。

一般合成

本文所述之化合物，包括通式(I)化合物及特定實例，可例如經由流程1至5中所示之反應途徑來製備。除非另外說明，否則以下流程中所用之變數A^1、A^2、A^3、A^4、X^1、X^2、Y^1、L^1、G^1、R^x及R^y具有如[發明內容]及[實施方式]部分中所述之含義。

流程及特定實例之描述中所用的縮寫具有以下含義：n-BuLi或BuLi表示正丁基鋰；DBU表示1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯；DIAD表示偶氮二甲酸二異丙酯；DME表示1,2-二甲氧基乙烷；DMF表示二甲基甲醯胺；DMSO表示二甲亞碸；EtOAc表示乙酸乙酯；mCPBA表示3-氯過苯甲酸；MeOH表示甲醇；$Pd(PPh_3)_4$表示肆(三苯膦)鈀(0)；製備型HPLC表示製備型HPLC；THF表示四氫呋喃；TFA表示三氟乙酸；及HPLC表示高效液相層析法。

通式(I)化合物可藉由以下方式製備：(a)在鈴木偶合條件(Suzuki coupling condition)(N. Miyama及A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148)下，用芳基硼酸或其衍生物(例如硼酸酯)處理芳基鹵化物、甲磺酸芳基酯或三氟甲磺酸芳基酯；及(b)移除保護基(PG)，如流程1中所說明。因此，式(1)化合物(其中R^{101}為Br、Cl、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基)與式(2)化合物(其中R^{102}為硼酸或其衍生物，例如硼酸酯)偶合，或(1)(其中R^{101}為硼酸或其衍生物，例如硼酸酯)與化合物(2)(其中R^{102}為Br、Cl、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯

基)偶合得到式(3)中間物。一般而言，偶合反應係在鈀催化劑及鹼存在下且視情況在配位體存在下在適合溶劑中在高溫下(例如在約80℃至約150℃下)實現。可藉由微波照射促進反應。鈀催化劑之實例包括(但不限於)肆(三苯膦)鈀(0)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)及乙酸鈀(II)。可採用之適合鹼之實例包括(但不限於)鈉、鉀及銫之碳酸鹽或磷酸鹽；及氟化銫。適合配位體之實例包括(但不限於)1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-phos)及1,1'-雙(二苯磷烷基)二茂鐵。適合溶劑之非限制性實例包括甲醇、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、二噁烷、四氫哌喃及水或其混合物。

或者，用式(4)之硼酸處理式(1) (其中R^{101}為Br、Cl或三氟甲磺酸酯基)，隨後用式G^1-L^1-H (其中L^1為O或NH)之適當醇或胺置換(4)中之氟原子，得到式(3)或式(I)之化合物，其中R^x為氫。

用醇或胺置換氟可在諸如(但不限於)二甲亞碸、二甲基甲醯胺、二噁烷或四氫呋喃之溶劑中，在諸如(但不限於)碳酸銫、碳酸鉀或氫化鈉之鹼存在下，在約40℃至約120℃之溫度下達成。

可在上述置換反應或偶合條件期間當場移除保護基(PG)。

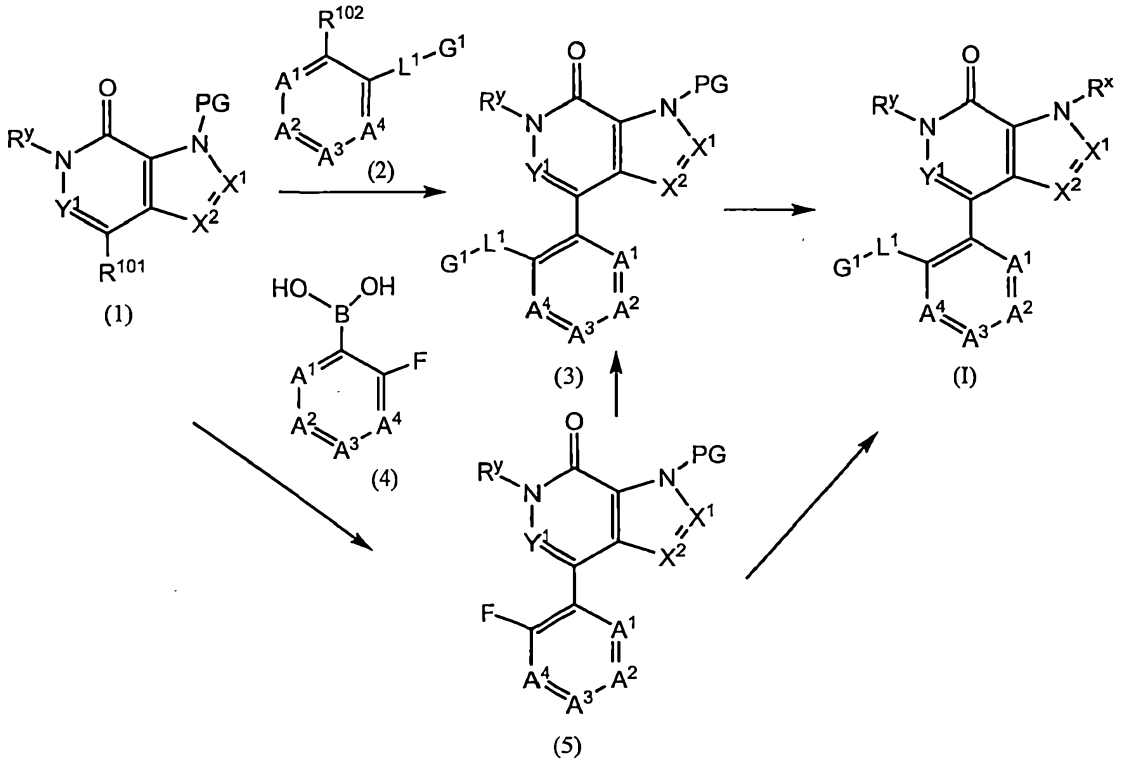
或者，可使用熟習此項技術者一般已知的反應條件或其修改方案來移除保護基(PG)，得到通式(I)化合物，其中R^x

為氫。舉例而言，可在諸如(但不限於)碳酸銫、氫氧化鈉或氫化鈉之鹼存在下移除甲苯磺醯基保護基。反應一般在諸如(但不限於)二甲亞碸、甲醇或四氫呋喃之適合溶劑存在下且在約40℃至約120℃之溫度下進行。可在諸如(但不限於)鈀/碳之催化劑存在下且在氫氣氛圍下藉由氫化反應來移除苯甲基保護基。通常在諸如(但不限於)甲醇或乙酸乙酯之溶劑存在下且在約室溫下進行反應。

可藉由用諸如(但不限於)碳酸銫或氫化鈉之鹼或者用諸如(但不限於) TBAF (四丁基氟化銨)之氟化物試劑進行處理來移除(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基保護基。反應一般在諸如(但不限於)二甲亞碸、乙醇或四氫呋喃之適合溶劑存在下且在約40℃至約120℃之溫度下進行。亦可藉由用諸如(但不限於)鹽酸水溶液之弱酸進行處理來移除(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基保護基。反應一般在諸如(但不限於)乙醇或甲醇之適合溶劑存在下且在約25℃至約80℃之溫度下進行。

可用式R^xR^{103}之烷基化劑(其中R^{103}為鹵素、三氟甲磺酸酯基或甲磺酸酯基)將式(I)化合物(其中R^x為氫)轉化成(I)(其中R^x為C_1-C_3烷基)。一般而言，該反應可在諸如(但不限於)氫化鈉或碳酸鉀之鹼存在下且在諸如(但不限於)四氫呋喃或二甲基甲醯胺之溶劑中並且在約40℃至約120℃之溫度下進行。

流程1



式(1)化合物(其中Y^1為CR^u，X^1及X^2為CH，且R^u為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基)可藉由流程2中所示之通用合成方法來製備。

在高溫(例如約60℃至約100℃)下，在不存在或存在鹼的情況下且在諸如(但不限於) DMF之溶劑中用1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺處理式(6)化合物(其中鹵基為Br、Cl或I)得到式(7)化合物。適合鹼之實例包括(但不限於)甲醇鋰或甲醇鈉。(7)在諸如(但不限於)阮尼鎳(Raney-Nickel)之催化劑存在下且在氫氣氛圍(約30 psi)下並且在諸如(但不限於)乙酸乙酯之溶劑中，在約室溫下進行催化氫化，一般得到式(8)化合物。用保護基(諸如(但不限於)苯甲基、甲苯磺醯基及(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)保護氮原子可

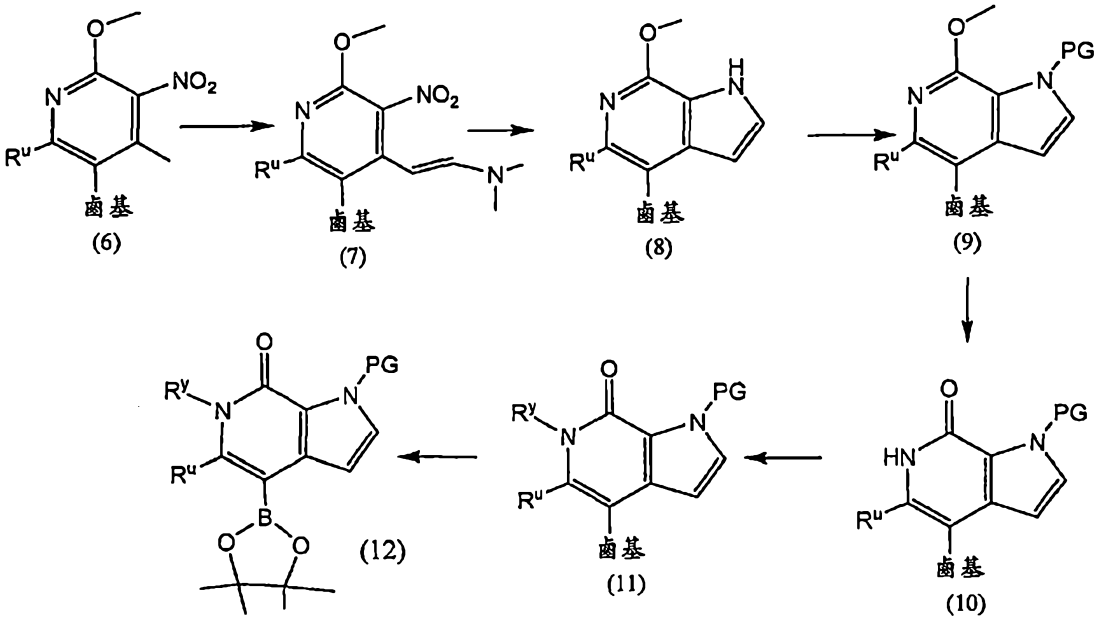
在諸如(但不限於)氫化鈉之強鹼存在下，經由與適當鹵化物反應來達成，從而得到式(9)化合物。

利用諸如(但不限於)鹽酸或氫溴酸之酸且在諸如(但不限於)二噁烷或水之溶劑中，在約40℃至約100℃下處理(9)，通常得到式(10)化合物。

利用鹵化物或甲磺酸鹽，在諸如(但不限於)氫化鈉、碳酸銫或碳酸鉀之鹼存在下且在諸如(但不限於)二甲基甲醯胺或二甲亞碸之溶劑中，在約0℃至約50℃之溫度下將(10)烷基化，通常得到式(11)化合物。

用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼咪)處理式(11)化合物，一般得到式(12)化合物。一般而言，可利用以下各物來促進轉化：鈀催化劑，諸如(但不限於)肆(三苯膦)鈀(0)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)或乙酸鈀(II)；視情況選用之配位體，諸如(但不限於) 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-phos)、或1,1'-雙(二苯基磷烷基)二茂鐵；及鹼，諸如(但不限於)鈉、鉀及銫之碳酸鹽、乙酸鹽或磷酸鹽；及氟化銫。適合溶劑之非限制性實例包括甲醇、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、二噁烷、四氫哌喃及水或其混合物。

流程2



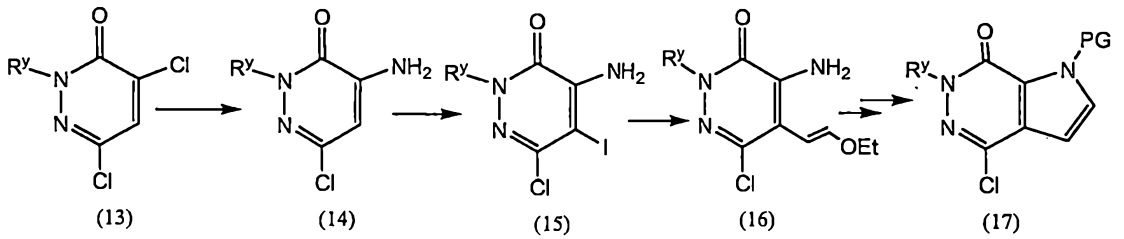
流程3中概述一種製備式(1)化合物之方法，其中Y^1為N，R^{101}為Cl，且X^1及X^2為CH。

在約100℃至約150℃下用氫氧化銨處理(13)可得到式(14)之胺。

在諸如(但不限於)乙腈或丙酮之溶劑中，在約40℃至約85℃之溫度下用N-碘代丁二醯亞胺來碘化(14)通常產生式(15)之化合物。隨後利用如流程1中所述之鈴木偶合反應條件與(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷偶合，得到式(16)之化合物。將(16)環化，隨後保護氮原子，通常得到式(17)之化合物。

可在諸如(但不限於)乙酸或鹽酸之酸存在下且在高溫(例如約50℃至約100℃)下環化(16)。

流程3



可使用流程4中所例示之合成途徑來製備式(1)化合物，其中Y^1為N，R^{101}為Cl，X^1為-$COOR^{ax1}$或-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$，R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}為氫或C_1-C_6烷基，且X^2為CH。

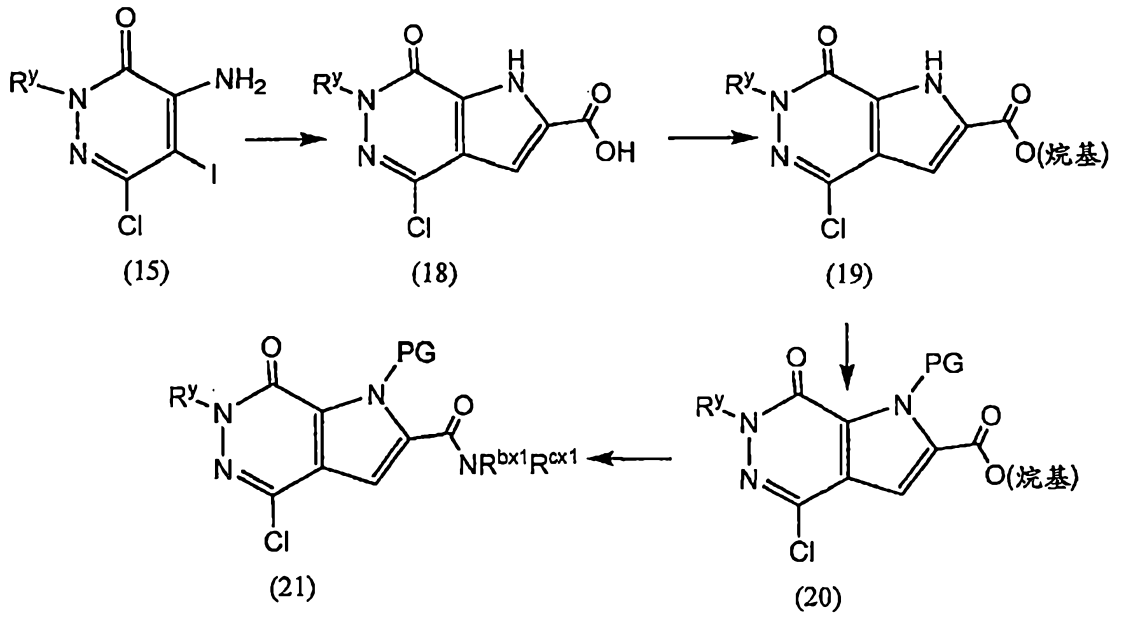
在諸如(但不限於)乙酸鈀(II)之鈀催化劑及諸如(但不限於) DBU之鹼存在下且在諸如(但不限於) DMF之溶劑中，並且在高溫下(例如在約80℃至約150℃下)用丙酮酸處理(15)一般產生式(18)之酸。可藉由熟習此項技術者已知的反應條件，例如藉由在酸性條件下用醇處理來將(18)酯化成(19)。隨後使用流程2中有關(8)轉化成(9)所述之反應條件保護(19)，可得到式(20)之化合物。可藉由(a)將酯水解成相應酸及(b)將酸轉化成相應醯胺之逐步反應將(20)轉化成(21)。

可藉由在催化量之DMF存在下，在約室溫下且在諸如(但不限於)四氫呋喃或二氯甲烷之適合溶劑中用乙二醯氯處理來將酸轉化成適當酸氯化物。

可藉由在諸如(但不限於)四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二氯甲烷之溶劑中，在約室溫至約50℃之溫度下，視情況在諸如(但不限於)三乙胺、二異丙基乙胺或碳酸鉀之鹼存在下且視情況在諸如4-二甲胺基吡啶之催化劑存在下用式

$HNR^{bx1}R^{cx1}$之胺處理來將所得酸氯化物轉化成式(21)之醯胺。或者，可在諸如(但不限於)四氫呋喃或二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如1,1'-羰基二咪唑(CDI)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BOPCl)、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、聚合物負載型1,3-二環己基碳化二亞胺(PS-DCC)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸鎓(HATU)或O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸鎓(TBTU)之偶合試劑存在下，在存在或不存在諸如(但不限於) 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)或水合1-羥基苯并三唑(HOBT)之偶合助劑的情況下使酸與式$HNR^{bx1}R^{cx1}$之胺反應。該反應一般在存在或不存在諸如(但不限於) N-甲基嗎啉、三乙胺或二異丙基乙胺之鹼的情況下進行。

流程4



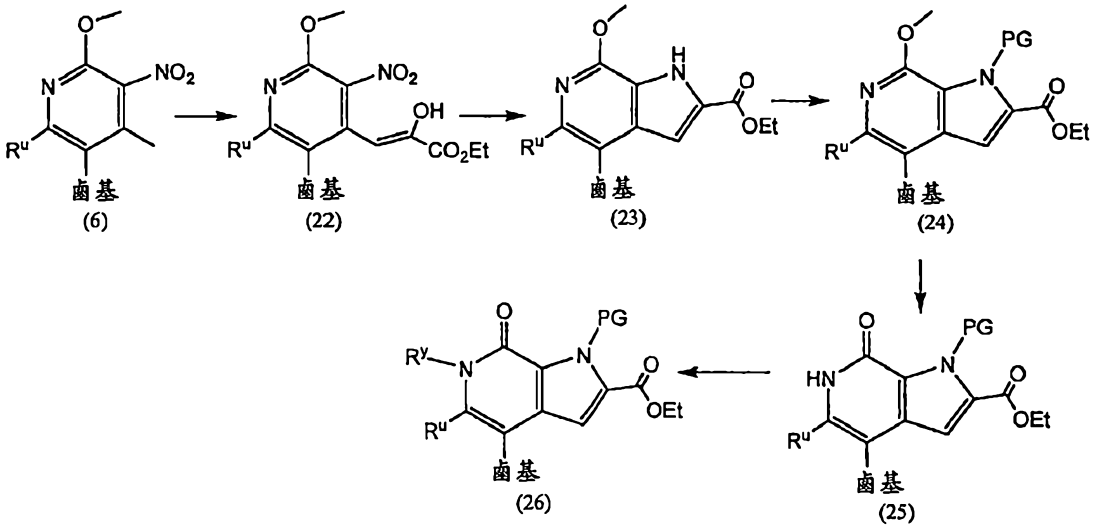
流程5顯示一種製備式(1)化合物之一般方法，其中Y^1為

CR^u，R^{101}為鹵素，X^1為$-COOR^{ax1}$或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$，R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}為氫或C_1-C_6烷基，且X^2為CH。

式(23)之酯可獲自：(a)在諸如(但不限於)乙醇鉀或乙醇鈉之鹼存在下，在諸如(但不限於)乙醇鉀或乙醇鈉之溶劑中，在諸如(但不限於)乙醇、二噁烷或乙醚之溶劑中且在約40℃至約80℃之溫度下用乙二酸二乙酯處理(6)；及(b)在鐵存在下且在乙醇及乙酸中，在約80℃至約100℃之溫度下將所得(22)環化。可藉由採用上文所論述之反應條件將(23)轉化成(26)。

隨後可使式(26)之乙酯水解成相應酸。可如流程4中所示將所得酸轉化成適當酯或醯胺。

流程5



每一個別步驟之最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物及所用反應物中存在之取代基而變化。除非另外規定，否則溶劑、溫度及其他反應條件可由一般技術者容易

地選擇。在合成實例部分中提供特定程序。反應物可用習知方式進一步處理，例如藉由自殘餘物中去除溶劑，並且根據此項技術中一般已知的方法進行進一步純化，該等方法諸如有(但不限於)結晶、蒸餾、萃取、濕磨及層析。除非另外描述，否則起始物質及試劑為市售或可由熟習此項技術者自市售物質使用在化學文獻中所述之方法來製備。

本發明範疇內包括常規實驗，包括適當操控反應條件、試劑及合成途徑之順序，保護可能與反應條件不相容之任何化學官能基，及在方法之反應順序中在適合點脫除保護基。適合保護基及使用此等適合保護基對不同取代基進行保護及去保護之方法為熟習此項技術者所熟知；其實例可見於T. Greene及P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis(第3版), John Wiley & Sons, NY(1999)中，該文獻係以全文引用的方式併入本文中。本發明化合物可藉由與上文及特定實例中所述之合成流程中所述方法類似之方法來合成。

起始物質若非市售則可藉由選自以下各項技術之程序來製備：標準有機化學技術、類似於合成已知結構類似的化合物之技術，或類似於上述流程或合成實例部分中所述之程序之技術。

當需要本發明化合物之光活性形式時，其可藉由使用光活性起始物質(例如，藉由不對稱誘導適合之反應步驟來製備)進行本文所述程序之一，或藉由使用標準程序(諸如層析分離、再結晶或酶法解析)解析化合物或中間物之立

體異構體混合物而獲得。

同樣，當需要本發明化合物之純幾何異構體時，其可藉由使用純幾何異構體作為起始物質進行上述程序之一，或藉由使用標準程序(諸如層析分離)解析化合物或中間物之幾何異構體混合物而獲得。

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及用於其的醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。片語「醫藥組合物」係指適用於在醫學或獸醫學用途中投與之組合物。

包含單獨或與第二活性醫藥劑組合之式(I)化合物的醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、經局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰或作為經口或經鼻噴霧投與個體。如本文所用之術語「非經腸」係指包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射及輸注之投藥模式。

如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒性、惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任何類型之調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例為糖，諸如(但不限於)乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如(但不限於)玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如(但不限於)羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃著；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如(但不限於)可可脂及栓劑蠟；油類，諸如(但

不限於)花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；酯類，諸如(但不限於)油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如(但不限於)氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林葛爾氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容性潤滑劑，諸如(但不限於)月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，而且根據調配者之判斷，亦可在組合物中存在有著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

用於非經腸注射之醫藥組合物包含醫藥學上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液以及用於在使用之前即刻復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。適合的水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、植物油(諸如橄欖油)、可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及其適合混合物。適當流動性可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之塗佈材料，在分散液之情況下藉由維持所需粒度且藉由使用界面活性劑來維持。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保對微生物作用之預防。亦可需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可藉由包括諸如單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收劑來實現可注射醫藥形式之延長吸收。

在一些情況下，為了延長藥物作用，需要減慢藥物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收可藉由將藥物溶解於或懸浮於油類媒劑中來達成。

藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製得可注射之儲槽形式。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由合併有呈無菌固體組合物形式之殺菌劑來將可注射調配物殺菌，該等無菌固體組合物可在使用前即刻溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在某些實施例中，固體劑型可含有1%至95% (w/w)式I化合物。在某些實施例中，固體劑型中所存在之式I化合物可在5%至70% (w/w)範圍內。在此種固體劑型中，活性化合物可與以下各物混合：至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸

鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液遲延劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

醫藥組合物可為單位劑型。在此種形式中，將製劑再分成含有適當量之活性組分之劑量單位。單位劑型可為諸如包裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿裝散劑之包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑。又，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁膠劑或口含劑本身，或其可為適當數目之呈包裝形式之此等單位劑型中之任一者。單位劑量製備中活性組分之量可根據特定應用及活性組分之效能自0.1 mg至1000 mg、自1 mg至100 mg或自單位劑量之1%至95% (w/w)變化或調節。該組合物在必要時亦可含有其他相容治療劑。

欲投與個體之劑量可由所採用之特定化合物之功效及個體之狀況以及所治療個體之體重或表面積來決定。劑量大小亦將由在特定個體中投與特定化合物所伴隨之任何不利副作用的存在、本質及程度來決定。在確定化合物用於治療或預防所治療病症之有效投與量時，醫師可評估諸如化合物之循環血漿含量、化合物毒性及/或疾病進展等因素。一般而言，對於典型個體，化合物之劑量當量為約1

μg/kg至100 mg/kg。

對於投藥，在適用於個體之質量及總體健康狀況時，式I化合物可按一定速率投與，該速率由多種因素決定，該等因素可包括但不限於化合物之LD_{50}、化合物之藥物動力學概況、禁忌藥物及化合物在各種濃度下之副作用。投藥可經由單次或分次劑量來實現。

本發明之醫藥方法中所利用的化合物可以每日約0.001 mg/kg至約100 mg/kg之初始劑量投與。在某些實施例中，日劑量範圍為約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。然而，劑量可視個體之需求、所治療病狀之嚴重程度及所採用之化合物而變化。確定在特定情況下之適當劑量在執業醫師之技能範圍內。可用小於化合物之最佳劑量的較小劑量起始治療。此後，劑量以小幅增量增加直至在一定情形下達到最佳作用。為方便起見，可將總日劑量進行劃分且在一天當中需要時逐份投與。

類似類型之固體組合物亦可使用諸如乳糖(lactose、milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之載劑作為填充劑用於經填充軟明膠膠囊及硬明膠膠囊中。

可用包衣及外殼(諸如腸溶包衣及在醫藥調配技術中熟知之其他包衣)製備固體劑型之錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有可使得其僅或優先在腸道之某一部分視情況以延遲方式釋放活性成分的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

活性化合物亦可呈微囊封形式，在適當時加有一或多種上述載劑。

用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

除活性化合物之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂、黃蓍及其混合物。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適合非刺激性載劑或諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟之載劑混合來製備，該等載劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物。

式I化合物亦可以脂質體形式投與。脂質體一般可得自磷脂或其他脂質物質。脂質體係藉由分散於水性介質中之單層或多層水合液態晶體來形成。可使用能夠形成脂質體

之任何無毒性、生理學上可接受且可代謝之脂質。呈脂質體形式之本發明組合物除了式(I)化合物以外還可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。脂質之實例包括(但不限於)獨立或一起使用之天然及合成磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。

已描述形成脂質體之方法，參見例如Prescott編，Methods in Cell Biology, 第XIV卷, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 第33頁及其後。

用於局部投與本文所述之化合物的劑型包括散劑、噴霧、軟膏及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼用調配物、眼藥膏、散劑及溶液亦涵蓋於本發明範疇內。

使用方法

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可投與罹患溴區結構域介導之病症或病狀的個體。術語「投與」係指使化合物與個體接觸的方法。因此，式I化合物可藉由經靜脈內、經肌肉內、經皮內、經皮下、經十二指腸內、非經腸或經腹膜內注射來投與。本文所述之化合物亦可藉由吸入(例如經鼻內)投與。另外，式I化合物可經皮、局部、經由植入、經皮、局部及經由植入投與。在某些實施例中，式I化合物可經口遞送。該等化合物亦可經直腸、經頰、陰道內、經眼或藉由吹入遞送。溴區結構域介導之病症及病狀

可使用式I化合物進行預防性、短期及長期治療，視該病症或病狀之性質而定。通常，此等方法中之每一種中的宿主或個體為人類，但其他哺乳動物亦可受益於式I化合物之投與。

「溴區結構域介導之病症或病狀」的特徵在於一或多個溴區結構域(例如BRD4)參與病症或病狀之起始、一或多種症狀或疾病標記物之顯現、嚴重程度或進展。因此，式I化合物可用於治療癌症，包括(但不限於)聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常性變化(發育不良及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食管癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(霍奇金氏及非霍奇金氏)；膀胱、乳房、結

腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性疾病及過度增殖性病症；T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病；白血病、淋巴瘤、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突細胞瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果腺瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌瘤、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、睪丸腫瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤。

此外，式I化合物可用於治療發炎性疾病、發炎性病狀及自體免疫疾病，包括(但不限於)：艾迪森氏病、急性痛風、僵直性脊椎炎、哮喘、動脈粥樣硬化、貝西氏病、水泡性皮膚病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克羅恩氏病、皮炎、濕疹、巨細胞動脈炎、絲球體腎炎、肝炎、垂體炎、發炎性腸病、川崎氏病、狼瘡腎炎、多發性硬化症、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑狼瘡、高安氏動脈炎、中毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、血管炎及韋格納氏肉芽腫病。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療AIDS。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療慢性腎臟疾病或病狀，包括(但不限於)：糖尿病性腎病、高血壓性腎病、HIV相關性腎病、絲球體腎炎、狼瘡腎炎、IgA腎病、局部區段性腎小球硬化症、膜性絲球體腎炎、微小型病變、多囊性腎病及小管間質性腎炎。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療急性腎臟損傷或疾病或病狀，包括(但不限於)：缺血-再灌注誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀、心臟及大手術誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀、經皮冠狀動脈介入術誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀、放射造影劑誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀、敗血症誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀、肺炎誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀及藥物毒性誘發之急性腎臟損傷或疾病或病狀。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療肥胖症、血脂異常、高膽固醇血症、阿茲海默氏病、代謝症候群、肝臟脂肪變性、II型糖尿病、胰島素抗性、糖尿病性視網膜病變或糖尿病神經病變。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於為雄性個體提供雄性避孕，包含向有需要之雄性個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式I化合物可共同投與個體。術語「共同投與」意謂投與兩種或兩種以上不同的醫藥劑或治療(例如放射治療)，該等醫藥劑或治療係藉由組合於同一醫藥組合物或各別醫

藥組合物中而投與個體。因此，共同投與涉及同時投與包含兩種或兩種以上醫藥劑之單一醫藥組合物或者在相同或不同的時間向同一個體投與兩種或兩種以上不同的組合物。

本發明化合物可與治療有效量之一或多種用於治療癌症之藥劑共同投與，其中該等藥劑之實例包括諸如放射物、烷基化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝物、抗有絲分裂劑、抗增殖劑、抗病毒劑、極光激酶抑制劑、細胞凋亡啟動子(例如Bcl-xL、Bcl-w及Bfl-1)抑制劑、死亡受體路徑活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE (雙特異性T細胞銜接器)抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD (雙可變域抗體)、白血病病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫藥物、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)、嵌入抗生素、激酶抑制劑、運動素抑制劑、Jak2抑制劑、雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物標靶抑制劑、微型RNA、有絲分裂原活化之細胞外信號調節激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化學治療劑、polo樣激酶(Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(溴區結構域)抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪胺酸激酶抑制劑、類維生素A/類維生素D植物鹼、小型抑制性核糖核酸(siRNA)、拓

撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑及其類似物，及與一或多種此等藥劑之組合。

BiTE抗體為藉由同時結合T細胞與癌細胞來引導T細胞攻擊癌細胞之雙特異性抗體。T細胞接著攻擊標靶癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿達木單抗(adecatumumab)(Micromet MT201)、布林莫單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)及其類似物。不受理論限制，T細胞引起標靶癌細胞之細胞凋亡之機制之一為胞外分泌包括穿孔素及顆粒酶B在內之細胞溶解性顆粒組分。就此而言，Bcl-2已展示其會削弱穿孔素與顆粒酶B對細胞凋亡之誘導作用。此等資料表明，抑制Bcl-2可增強T細胞在靶向癌細胞時所引起之細胞毒作用(V.R. Sutton, D.L. Vaux及J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783)。

siRNA為具有內源性RNA鹼基或經化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不但不會消除細胞活性，反而可提高穩定性及/或增強細胞效能。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基、2'-去氧核苷酸、含有2'-OCH_3之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合及其類似物。siRNA可具有不同長度(例如10-200 bp)及結構(例如髮夾、單/雙股、突起、缺口/間隙、錯配)且在細胞中經加工以提供活性基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)可在各股上具有相同數目之核苷酸(鈍端)或具有不對稱末端(突出物)。具有1-2個核苷酸之突出物可存在於有義股及/或反義股上，以及存在於既定股之5'末端及/或3'末端上。

多價結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。多價結合蛋白經工程改造而具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」意謂能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關標靶之結合蛋白。雙重可變域(DVD)結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之四價或多價結合蛋白。該等DVD可具單特異性(亦即能夠結合一種抗原)或多特異性(亦即能夠結合兩種或兩種以上抗原)。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白稱為DVD Ig。每一半DVD Ig皆包含一個重鏈DVD多肽、一個輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。每一結合位點包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，其中每一抗原結合位點總計6個CDR參與抗原結合。多特異性DVD包括結合DLL4及VEGF、或C-met及EFGR、或ErbB3及EGFR之DVD結合蛋白。

烷化劑包括六甲蜜胺(altretamine)、AMD-473、AP-5280、阿帕茲酮(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、布洛利辛(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine，BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CLORETAZINE®(拉莫司汀(laromustine)、VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫

司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、TREANDA®(苯達莫司汀(bendamustine))、曲奧舒凡(treosulfan)、曲磷胺(rofosfamide)及其類似物。

血管生成抑制劑包括內皮特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑及其類似物。

抗代謝物包括ALIMTA®(培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)，LY231514，MTA)、5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、XELODA®(卡西他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT®(克拉曲濱(cladribine))、克羅拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵胺(deferoxamine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR (5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺)、依諾他濱(enocitabine)、乙炔胞苷(ethnylcytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、單獨或與亞葉酸(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、

GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))、羥基脲(hydroxyurea)、ALKERAN®(美法侖(melphalan))、巰基嘌呤(mercaptopurine)、6-巰嘌呤核糖苷、甲胺喋呤(methotrexate)、黴酚酸(mycophenolic acid)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鹽、培利曲索(pelitrexol)、噴司他汀(pentostatin)、雷替曲塞(raltitrexed)、病毒唑(Ribavirin)、三安平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、S-1、噻唑呋林(tiazofurin)、喃氟啶(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT及其類似物。

抗病毒劑包括利托那韋(ritonavir)、羥氯喹(hydroxychloroquine)及其類似物。

極光激酶抑制劑包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、極光A特異性激酶抑制劑、極光B特異性激酶抑制劑及全極光激酶抑制劑及其類似物。

Bcl-2蛋白抑制劑包括AT-101((-)棉子酚)、GENASENSE®(G3139或奧利默森(oblimersen)(靶向Bcl-2之反義寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(ABT-263)、GX-070(奧巴拉西(obatoclax))、ABT-199及其類似

物。

Bcr-Abl激酶抑制劑包括DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊馬替尼(imatinib))及其類似物。

CDK抑制劑包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、司利昔布(seliciclib) (CYC-202，R-羅斯維汀(R-roscovitine))、ZK-304709及其類似物。

COX-2抑制劑包括ABT-963、ARCOXIA®(依託昔布(etoricoxib))、BEXTRA®(伐地昔布(valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX®(塞來昔布(celecoxib))、COX-189(羅美昔布(lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX®(德拉昔布(deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依託昔布)、NS-398、帕瑞昔布(parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX®(羅非昔布(rofecoxib))及其類似物。

EGFR抑制劑包括EGFR抗體、ABX-EGF、抗EGFR免疫微脂囊、EGF疫苗、EMD-7200、ERBITUX®(西妥昔單抗(cetuximab))、HR3、IgA抗體、IRESSA®(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA®(埃羅替尼(erlotinib)或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib))及其類似物。

ErbB2受體抑制劑包括CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼

(canertinib))、HERCEPTIN®(曲妥珠單抗(trastuzumab))、TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib))、OMNITARG®(2C4，帕妥珠單抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(洛那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu雙特異性抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三功能雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白脫乙醯基酶抑制劑包括縮肽、LAQ-824、MS-275、曲普欣(trapoxin)、辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸及其類似物。

HSP-90抑制劑包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB®(針對HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24FCl、PU-3、根赤殼菌素(radicicol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

細胞凋亡蛋白抑制劑之抑制劑包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242及其類似物。

抗體藥物結合物包括抗CD22-MC-MMAF、抗CD22-MC-MMAE、抗CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am、SGN-35、SGN-75及其類似物。

死亡受體路徑活化劑包括TRAIL，靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4及DR5)之抗體或其他藥劑，諸如阿撲單抗

(Apomab)、康納木單抗(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(來沙木單抗(lexatumumab))、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及曲妥珠單抗。

運動素抑制劑包括Eg5抑制劑，諸如AZD4877、ARRY-520；CENPE抑制劑，諸如GSK923295A及其類似物。

JAK-2抑制劑包括CEP-701(來沙替尼(lesaurtinib))、XL019及INCB018424及其類似物。

MEK抑制劑包括ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059及其類似物。

mTOR抑制劑包括AP-23573、CCI-779、依維莫司(everolimus)、RAD-001、雷帕黴素、西羅莫司脂化物(temsirolimus)、ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑(包括PI-103、PP242、PP30、托林(Torin)1)及其類似物。

非類固醇消炎藥包括AMIGESIC®(雙水楊酸酯(salsalate))、DOLOBID®(二氟尼柳(diflunisal))、MOTRIN®(布洛芬(ibuprofen))、ORUDIS®(酮洛芬(ketoprofen))、RELAFEN®(萘丁美酮(nabumetone))、FELDENE®(吡羅昔康(piroxicam))、布洛芬乳膏、ALEVE®(萘普生(naproxen))及NAPROSYN®(萘普生)、VOLTAREN®(雙氯芬酸(diclofenac))、INDOCIN®(吲哚美辛(indomethacin))、CLINORIL®(舒林酸(sulindac))、TOLECTIN®(托美丁(tolmetin))、LODINE®(依託度酸(etodolac))、TORADOL®(酮洛酸(ketorolac))、DAYPRO®(噁丙嗪(oxaprozin))及其類似物。

PDGFR抑制劑包括C-451、CP-673、CP-868596及其類似物。

鉑化學治療劑包括順鉑(cisplatin)、ELOXATIN®(奧沙利鉑(oxaliplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、PARAPLATIN®(卡鉑(carboplatin))、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)及其類似物。

polo樣激酶抑制劑包括BI-2536及其類似物。

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑包括渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765及其類似物。

血小板反應素類似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1及其類似物。

VEGFR抑制劑包括AVASTIN®(貝伐單抗(bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME™(抑制血管生成之核糖核酸酶(Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.)及Chiron (Emeryville, CA))、阿西替尼(axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他尼(pegaptamib))、NEXAVAR®(索拉非尼(sorafenib)、BAY43-9006)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW-786034)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT®(舒尼替尼(sunitinib)、SU-11248)、VEGF捕獲劑、ZACTIMA™(凡德他尼(vandetanib)、ZD-6474)、GA101、奧發圖母單抗(ofatumumab)、ABT-806(mAb-

806)、ErbB3特異性抗體、BSG2特異性抗體、DLL4特異性抗體及C-met特異性抗體及其類似物。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、胺柔比星(amrubicin)、脂質體蒽環黴素(annamycin)、阿德力黴素(adriamycin)、BLENOXANE®(博萊黴素(bleomycin))、道諾黴素(daunorubicin)、CAELYX®或MYOCET®(脂質體小紅莓(liposomal doxorubicin))、依沙黴素(elsamitrucin)、表柔比星(epirbucin)、格拉比星(glarbuicin)、ZAVEDOS®(依達比星(idarubicin))、絲裂黴素C(mitomycin C)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、司替拉姆(stimalamer)、鏈佐星(streptozocin)、VALSTAR®(伐柔比星(valrubicin))、淨司他汀(zinostatin)及其類似物。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星、9-胺基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、胺萘非特(amonafide)、安吖啶(amsacrine)、貝克咔林(becatecarin)、貝洛替康(belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR®(伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼(camptothecin)、CARDIOXANE®(右雷佐生(dexrazoxine))、二氟替康(diflomotecan)、艾特咔林(edotecarin)、ELLENCE®或PHARMORUBICIN®(表柔比星(epirubicin))、依託泊苷(etoposide)、依喜替康(exatecan)、10-羥喜樹鹼、吉馬替

康 (gimatecan)、勒托替康 (lurtotecan)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、奧拉熱星 (orathecin)、吡柔比星 (pirarbucin)、匹蒽醌 (pixantrone)、盧比替康 (rubitecan)、索布佐生 (sobuzoxane)、SN-38、塔呋泊苷 (tafluposide)、拓朴替康 (topotecan)及其類似物。

抗體包括 AVASTIN®(貝伐單抗)、CD40特異性抗體、chTNT-1/B、地諾單抗 (denosumab)、ERBITUX®(西妥昔單抗 (cetuximab))、HUMAX-CD4®(紮木單抗 (zanolimumab))、IGF1R特異性抗體、林妥珠單抗 (lintuzumab)、PANOREX®(依決洛單抗 (edrecolomab))、RENCAREX®(WX G250)、RITUXAN®(利妥昔單抗 (rituximab))、替西單抗 (ticilimumab)、曲妥珠單抗 (trastuzimab)、I型及II型CD20抗體及其類似物。

激素治療劑包括 ARIMIDEX®(阿那曲唑 (anastrozole))、AROMASIN®(依西美坦 (exemestane))、阿佐昔芬 (arzoxifene)、CASODEX®(比卡魯胺 (bicalutamide))、CETROTIDE®(西曲瑞克 (cetrorelix))、地加瑞克 (degarelix)、地洛瑞林 (deslorelin)、DESOPAN®(曲洛司坦 (trilostane))、地塞米松 (dexamethasone)、DROGENIL®(氟他胺 (flutamide))、EVISTA®(雷洛昔芬 (raloxifene))、AFEMA™(法屈唑 (fadrozole))、FARESTON®(托瑞米芬 (toremifene))、FASLODEX®(氟維司群 (fulvestrant))、FEMARA®(來曲唑 (letrozole))、福美司坦 (formestane)、糖皮質激素、HECTOROL®(度骨化醇 (doxercalciferol))、

RENAGEL®(碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate))、拉索昔芬(lasofoxifene)、醋酸亮丙立德(leuprolide acetate)、MEGACE®(甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX®(米非司酮(mifepristone))、NILANDRON™(尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX®(檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS™(阿倍瑞克(abarelix))、潑尼松(prednisone)、PROPECIA®(非那雄安(finasteride))、利洛司坦(rilostane)、SUPREFACT®(布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR®(促黃體激素釋放激素(LHRH))、VANTAS®(組胺瑞林植入物(Histrelin implant))、VETORYL®(曲洛司坦或莫達司坦(modrastane))、ZOLADEX®(福司瑞林(fosrelin)、戈舍瑞林(goserelin))及其類似物。

類維生素D及類視黃素包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、來沙骨化三醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬維A胺(fenretinide)、PANRETIN®(亞利崔托寧(aliretinoin))、ATRAGEN®(脂質維甲酸(liposomal tretinoin))、TARGRETIN®(貝沙羅汀(bexarotene))、LGD-1550及其類似物。

PARP抑制劑包括ABT-888(維利帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231及其類似物。

植物鹼包括(但不限於)長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑包括VELCADE®(硼替佐米(bortezomib))、MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫製劑之實例包括干擾素及其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素α、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素β、干擾素γ-1a、ACTIMMUNE®(干擾素γ-1b)或干擾素γ-n1、及其組合及其類似物。其他藥劑包括ALFAFERONE®、(IFN-α)、BAM-002(氧化麩胱甘肽)、BEROMUN®(他索那明(tasonermin))、BEXXAR®(托西莫單抗(tositumomab))、CAMPATH®(阿侖單抗(alemtuzumab))、CTLA4(細胞毒性淋巴球抗原4)、達卡巴嗪(decarbazine)、地尼白介素(denileukin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE®(來格司亭(lenograstim))、香菇多糖、白血球α干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗-CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米妥莫單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG™(吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、NEUPOGEN®(非格司亭(filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX®(奧戈伏單抗(oregovomab))、潘妥莫單抗(pemtumomab)(Y-muHMFG1)、PROVENGE®(西普亮塞-T(sipuleucel-T))、沙格司亭(sargaramostim)、裂皺菌素(sizofilan)、替西白介素(teceleukin)、THERACYS®(卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN®(免疫治療劑，Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山特異性物質(Specific Substance of Maruyama；SSM))、WF-10(四氯十氧化物

(TCDO))、PROLEUKIN®（阿地白介素(aldesleukin))、ZADAXIN®(胸腺法新(thymalfasin))、ZENAPAX®(達利珠單抗(daclizumab))、ZEVALIN®(90Y-替伊莫單抗(90Y-Ibritumomab tiuxetan))及其類似物。

生物反應調節劑為調節活生物體之防禦機制或組織細胞之生物反應(諸如存活、生長或分化)以引導其具有抗腫瘤活性的藥劑，且包括雲芝多糖(krestin)、香菇多糖(lentinan)、西佐喃(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司及其類似物。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA®(氟達拉濱)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷(floxuridine)、GEMZAR®(吉西他濱)、TOMUDEX®(雷替曲賽)、TROXATYL™(三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))及其類似物。

嘌呤類似物包括LANVIS®(硫鳥嘌呤(thioguanine))及PURI-NETHOL®(巰基嘌呤)。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素D(epothilone D)(KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE®(多烯紫杉醇(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕妥匹隆(patupilone)、XRP-9881(拉若泰索(larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素)及其類似物。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑(諸如努特林

(nutlin))、NEDD8抑制劑(諸如MLN4924)及其類似物。

本發明之化合物亦可用作增強放射療法功效之放射增敏劑。放射療法之實例包括外粒子束放射療法、遠隔療法、近接療法及密封型、非密封型放射源放射療法及其類似療法。

另外，具有式(I)之化合物可與其他化學治療劑組合，該等化學治療劑為諸如ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法尼基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor))、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR®或MEVACOR®(洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U，一種合成RNA)、APTOSYN®(依昔舒林(exisulind))、AREDIA®(帕米膦酸(pamidronic acid))、阿加來濱(arglabin)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、阿他美坦(atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄固-1,4-二烯)、AVAGE®(他紮羅汀(tazarotene))、AVE-8062(康普瑞汀衍生物(combreastatin derivative))、BEC2(米妥莫單抗(mitumomab))、惡病質素(cachectin)或惡病質蛋白(cachexin)(腫瘤壞死因子)、康維辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫白介素(celmoleukin))、CEPLENE®(組織胺二鹽酸鹽(histamine dihydrochloride))、CERVARIX®(人類乳頭狀瘤病毒疫苗)、CHOP®(C：CYTOXAN®(環磷醯胺)；H：ADRIAMYCIN®(羥基小紅莓(hydroxydoxorubicin))；O：長春新鹼(ONCOVIN®)；P：潑尼松)、CYPAT™(醋酸環妊酮

(cyproterone acetate))、康普瑞丁A4P(combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(經由His-Ala連接子融合於人類表皮生長因子之白喉毒素(diphtheria toxin)之催化及轉運結構域)或TransMID-107R™ (白喉毒素)、達卡巴嗪、放線菌素D、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶(eniluracil)、EVIZON™ (角鯊胺乳酸酯(squalamine lactate))、DIMERICINE® (T4N5脂質體洗劑)、迪斯德莫來(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate))、恩紮妥林(enzastaurin)、EPO906 (埃博黴素B)、GARDASIL® (四價人類乳頭狀瘤病毒(6、11、16、18型)重組疫苗)、GASTRIMMUNE®、GENASENSE®、GMK(神經結苷脂結合疫苗)、GVAX®(前列腺癌疫苗)、鹵夫酮(halofuginone)、組胺瑞林(histerelin)、羥基尿素(hydroxycarbamide)、伊班膦酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(辛曲德開貝舒托(cintredekin besudotox))、IL-13假單胞菌外毒素、干擾素-α、干擾素-γ、JUNOVAN™ 或 MEPACT™(米伐木肽(mifamurtide))、洛那法尼(lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新(miltefosine)(十六烷基磷酸膽鹼(hexadecylphosphocholine))、NEOVASTAT®(AE-941)、NEUTREXIN®(葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate))、NIPENT® (噴司他汀)、ONCONASE®(一種核糖核酸酶)、ONCOPHAGE®(黑素瘤疫苗治療)、ONCOVAX®(IL-2疫苗)、ORATHECIN™(魯比替康

(rubitecan))、OSIDEM®(基於抗體之細胞藥物)、OVAREX® MAb(鼠類單株抗體)、太平洋紫杉醇、PANDIMEX™(得自人參之包含20(S)原人參二醇(aPPD)及20(S)原人參三醇(aPPT)之糖苷配基皂素)、盤尼圖單抗(panitumumab)、PANVAC®-VF(研究中之癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A、苯妥帝爾(phenoxodiol)、丙卡巴肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、REMOVAB®(卡妥索單抗(catumaxomab))、REVLIMID®(來那度胺(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅(efaproxiral))、SOMATULINE® LA(蘭瑞肽(lanreotide))、SORIATANE®(阿曲汀(acitretin))、星形孢菌素(staurosporine)(鏈黴菌星狀孢子(Streptomyces staurospores))、塔拉司他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN®(貝沙羅汀(bexarotene))、TAXOPREXIN®(DHA-太平洋紫杉醇)、TELCYTA®(堪佛司非米德(canfosfamide)，TLK286)、特米利芬(temilifene)、TEMODAR®(替莫唑胺(temozolomide))、替米利芬(tesmilifene)、沙立度胺(thalidomide)、THERATOPE®(STn-KLH)、賽米他(thymitaq)(2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉二鹽酸鹽)、TNFERADE™(腺病毒載體：含有腫瘤壞死因子-α基因之DNA載體)、TRACLEER®或ZAVESCA®(波生坦(bosentan))、維甲酸(瑞汀A(Retin-A))、漢防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX®(三氧化二砷)、VIRULIZIN®、伍克蘭(ukrain)(得自白屈菜植物之生物鹼之

衍生物)、維他欣(vitaxin)(抗-αvβ3抗體)、XCYTRIN®(莫特沙芬釓(motexafin gadolinium))、XINLAY™(阿曲生坦(atrasentan))、XYOTAX™(聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex))、YONDELIS®(曲貝替定(trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD®(右雷佐生)、ZOMETA®(唑來膦酸(zolendronic acid))、左柔比星(zorubicin)及其類似物。

本發明化合物亦可與治療有效量之一或多種用於治療發炎性疾病或病狀或自體免疫疾病之藥劑一起共同投與，其中該等藥劑之實例包括諸如甲胺喋呤、托法替尼(tofacitinib)、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤柳氮磺吡啶(azathioprine sulphasalazine)、美沙拉秦、奧沙拉嗪氯奎(chloroquinine)/羥氯喹、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸鈉(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙素、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素受體促效劑(舒喘寧(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼、胺茶鹼)、色甘酸鹽、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托銨(oxitropium)、環孢菌素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇(諸如潑尼龍(prednisolone))、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性藥劑；藉由促發炎細胞激素，諸如TNFα或IL-1來干擾信號傳導之

藥劑(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、6-巯基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG (依那西普(etanercept))及p55TNFRIgG (來那西普(Lenercept))、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)、塞內昔布(celecoxib)、葉酸、硫酸羥氯喹、羅菲可西保(rofecoxib)、依那西普(etanercept)、英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗、培塞珠單抗(certolizumab)、托珠單抗(tocilizumab)、阿巴西普(abatacept)、萘普生、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺吡啶、甲潑尼龍(methylprednisolone)、美洛昔康(meloxicam)、醋酸甲潑尼龍、金硫丁二鈉(gold sodium thiomalate)、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧芬/apap (propoxyphene napsylate/apap)、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉、奧沙普嗪(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone HCl)、二酒石酸氫可酮/apap (hydrocodone bitartrate/apap)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、鹽酸曲馬多(tramadol HCl)、雙水楊鹽、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素

(cyanocobalamin)/fa/吡多辛(pyridoxine)、乙醯胺苯酚、阿倫膦酸鈉(alendronate sodium)、潑尼龍(prednisolone)、可的松(cortisone)、倍他米松(betamethasone)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、葡糖胺硫(glucosamine sulf)/軟骨素(chondroitin)、鹽酸阿米替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定/米索前列醇(misoprostol)、萘普生鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1促效劑(諸如FTY720)、PKC家族抑制劑(諸如魯伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)及美沙普安(Mesopram)。在某些實施例中，組合包括甲胺喋呤或來氟米特，且在中度或嚴重類風濕性關節炎情況下，包括如上文所述之環孢黴素(cyclosporine)及抗TNF抗體。

可與本發明之式(I)化合物一起共同投與之發炎性腸病治療劑的非限制性實例包括以下：布地奈德(budenoside)；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢菌素、柳氮磺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巯基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噠唑(metronidazole)；脂肪加氧酶抑制劑；美沙拉嗪(mesalamine)；奧沙拉嗪；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；凝血脂素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗-IL-1β單株抗

體；抗-IL-6單株抗體；生長因子；彈性酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；其他人類細胞激素或生長因子，例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或拮抗劑；細胞表面分子，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體；甲胺喋呤；環孢黴素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓形成劑；補體抑制劑；腎上腺素激導性藥劑；藉由促發炎細胞激素，諸如TNFα或IL-1（例如NIK、IKK或MAP激酶抑制劑）來干擾信號傳導之藥劑；IL-1β轉化酶抑制劑；TNFα轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及消炎細胞激素(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)。可與本發明之式(I)化合物組合之用於克羅恩氏病之治療劑的較佳實例包括以下：TNF拮抗劑，例如抗-TNF抗體、D2E7（阿達木單抗）、CA2（英利昔單抗）、CDP 571、TNFR-Ig構築體、p75TNFRIgG（依那西普）及p55TNFRIgG（LENERCEPT^{TM}）抑制劑及PDE4抑制劑。式(I)化合物可與以下各物組合：皮質類固醇，例如布地奈德及地塞米松(dexamethasone)；柳氮磺吡啶、5-胺

基水楊酸；奧沙拉嗪；及干擾促發炎細胞激素(諸如IL-1)之合成或作用的藥劑，例如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra；T細胞信號傳導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑；6-巯基嘌呤；IL-11；美沙拉嗪；潑尼松；硫唑嘌呤；巯基嘌呤；英利昔單抗；甲潑尼龍琥珀酸鈉；地芬諾酯(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulfate)；鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)；甲胺喋呤；奧美拉唑；葉酸鹽；環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水；重酒石酸二氫可待因酮/apap；鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)；氟洛奈皮質醇(fluocinonide)；甲硝噠唑(metronidazole)；硫柳汞(thimerosal)/硼酸；消膽胺(cholestyramine)/蔗糖；鹽酸環丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)；硫酸莨菪鹼(hyoscyamine sulfate)；鹽酸哌替啶(meperidine hydrochloride)；鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)；磷酸鈉；磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/三甲氧苄啶(trimethoprim)；塞內昔布；聚卡波非(polycarbophil)；萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate)；氫化可的松(hydrocortisone)；多維生素(multivitamin)；巴柳氮二鈉；磷酸可待因(codeine phosphate)/apap；鹽酸考來維侖(colesevelam HCl)；氰鈷胺素；葉酸；左氧氟沙星(levofloxacin)；甲潑尼龍；那他珠單抗(natalizumab)；及干擾素-γ。

可與式(I)化合物一起共同投與之多發性硬化症治療劑的

非限制性實例包括以下：皮質類固醇；潑尼龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢黴素；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紮尼定；干擾素-β1a (AVONEX；Biogen)；干擾素-β1b(BETASERON；Chiron/Berlex)；干擾素α-n3 (Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素-α(Alfa Wassermann/J & J)、干擾素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干擾素α 2b (Enzon/Schering-Plough)、共聚物1 (Cop-1；COPAXONE；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高比重氧氣；靜脈內免疫球蛋白；克拉屈濱；其他人類細胞激素或生長因子及其受體(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF)之抗體至拮抗劑。式(I)化合物可與細胞表面分子之抗體組合，該等細胞表面分子為諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體。式(I)化合物亦可與諸如以下藥劑組合：甲胺喋呤、環孢黴素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、S1P1促效劑；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓形成劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性藥劑、藉由促發炎細胞激素(諸如TNFα或IL-1)干擾信號傳導之藥劑(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TACE抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑,諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制

劑、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、 sIL-6R)及消炎細胞激素(例如IL-4、IL-10、 IL-13及TGFβ)。

式(I)化合物亦可與諸如以下之藥劑組合：阿侖單抗(alemtuzumab)、屈大麻酚(dronabinol)、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌(mitoxantrone)、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶(fampridine)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、那他珠單抗、西納吡哆(sinnabidol)、α-免疫調節蛋白NNSO3 (α-immunokine NNSO3)、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉胍素(calagualine)、CPI-1189、LEM(脂質體囊封之米托蒽醌)、THC.CBD(類大麻酚促效劑)、MBP-8298、美沙普安(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、萘羅瓦西(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone)、阿羅曲普1258(allotrap 1258)(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-bata 2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑(例如TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑及IL-4促效劑。

可與式(I)化合物一起共同投與之僵直性脊椎炎治療劑的非限制性實例包括以下：布洛芬、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅菲可西保、柳氮磺吡啶、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、米

諾環素(minocyclin)、潑尼松及抗-TNF抗體、D2E7(HUMIRA®)、CA2(英利昔單抗)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、p75TNFRIgG(ENBREL®)及p55TNFRIgG(LENERCEPT®)。

可與式(I)化合物一起共同投與之哮喘治療劑的非限制性實例包括以下：舒喘甯(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特鈉(montelukast sodium)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、布地奈德(budesonide)、潑尼松、羥萘甲酸沙美特羅、鹽酸左旋舒喘寧(levalbuterol HCl)、硫酸舒喘寧/異丙托銨、潑尼龍磷酸鈉、曲安奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、阿奇黴素(azithromycin)、醋酸吡布特羅(pirbuterol acetate)、潑尼龍、無水茶鹼、甲潑尼龍琥珀酸鈉、克拉黴素(clarithromycin)、紮魯司特(zafirlukast)、反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、三水合阿莫西林(amoxicillin trihydrate)、氟尼縮松(flunisolide)、過敏反應注射劑、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、鹽酸菲索特非那定(fexofenadine hydrochloride)、氟尼縮松/薄荷腦、阿莫西林/棒酸鹽、左氧氟沙星、吸入器輔助裝置、哌芬那辛(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉、鹽酸莫西沙星(moxifloxacin HCl)、鹽酸多西環素、哌芬那辛/右美沙芬(guaifenesin/d-methorphan)、對麻黃鹼/可待因/氯非涅(p-ephedrine/cod/chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、鹽酸

西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫米他松(mometasone furoate)、羥萘甲酸沙美特羅、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢力新(cephalexin)、對麻黃鹼/氫可酮/氯非涅(pe/hydrocodone/chlorphenir)、鹽酸西替利嗪/假麻黃素(cetirizine HCl/pseudoephed)、苯腎上腺素/可待因/異丙嗪、可待因/異丙嗪、頭孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、哌芬那辛/假麻黃鹼、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)/氫可酮、奈多羅米鈉(nedocromil sodium)、硫酸特布他林、腎上腺素、甲潑尼龍、抗IL-13抗體及硫酸羥異丙腎上腺素。

可與式(I)化合物一起共同投與之COPD治療劑之非限制性實例包括以下：硫酸舒喘寧/異丙托銨、異丙托溴銨、沙美特羅/氟替卡松、舒喘寧、羥萘甲酸沙美特羅、丙酸氟替卡松、潑尼松、無水茶鹼、甲潑尼龍琥珀酸鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、反丁烯二酸福莫特羅、曲安奈德、左氧氟沙星、哌芬那辛、阿奇黴素、二丙酸倍氯米松、鹽酸左旋舒喘寧、氟尼縮松、頭孢曲松鈉、三水合阿莫西林、加替沙星、紮魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷腦、氯芬尼拉明/氫可酮、硫酸間羥異丙腎上腺素、甲潑尼龍、糠酸莫美他松、對麻黃鹼/可待因/氯非涅、醋酸吡布特羅、對麻黃鹼/氯雷他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴銨(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特羅、TgAAT、西洛司特(cilomilast)及羅氟司特。

可與式(I)化合物一起共同投與之牛皮癬治療劑的非限制

性實例包括以下：鈣泊三醇(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、氟洛奈皮質醇、強化二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、丙酮化氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、植物性洗髮精(tar shampoo)、戊酸倍他米松、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟輕鬆(fluocinolone)、戊酸氫化可的松、氟氫縮松(flurandrenolide)、脲、倍他米松、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)/潤滑劑、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、阿奇黴素(azithromycin)、氫化可的松、增濕配方(moisturizing formula)、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油(coal tar)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、葉酸依那西普、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/鹼式沒食子酸鉍(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、防曬劑、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚(anthralin)、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、二氮平(diazepam)、潤滑劑、氟洛奈皮質醇/潤滑劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、皂類/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、

環孢黴素、阿法賽特(alefacept)、依法珠單抗(efalizumab)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874及優特克單抗(ustekinamab)。

可與式(I)化合物一起共同投與之牛皮癬性關節炎治療劑的非限制性實例包括以下：甲胺喋呤、依那西普、羅菲可西保、塞內昔布、葉酸、柳氮磺吡啶、萘普生、來氟米特、醋酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸羥氯喹、潑尼松、舒林酸、強化二丙酸倍他米松、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬、美洛昔康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美丁鈉、鈣泊三醇、環孢黴素、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、氟洛奈皮質醇、硫酸葡糖胺、金硫丁二鈉、二酒石酸氫可酮/apap、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤、伐地考昔、阿法賽特、D2E7(阿達木單抗)及依法利株單抗。

可與式(I)化合物一起共同投與之SLE(狼瘡)治療劑的較佳實例包括以下：NSAID，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非考昔、伐地考昔；抗瘧劑，例如羥基氯喹；類固醇，例如潑尼松、潑尼龍、布地奈德、地塞米松；細胞毒性劑，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如Cellcept®。式(I)化合物亦可與諸如以下之藥劑組合：柳氮磺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、Imuran®及干擾促發炎細胞激素

(諸如IL-1)之合成、產生或作用的藥劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra。式(I)化合物亦可與以下一起使用：T細胞信號傳導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑；或靶向T細胞活化分子之分子，例如CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗-PD-1家族抗體。式(I)化合物可與IL-11或抗細胞激素抗體(例如芳妥珠單抗(fonotolizumab)(抗IFNg抗體))或抗受體之受體抗體(例如抗IL-6受體抗體)及針對B細胞表面分子之抗體組合。式(I)化合物亦可與以下藥劑一起使用：LJP 394(阿貝莫司(abetimus))；消耗或不活化B細胞之藥劑，例如利妥昔單抗(抗-CD20抗體)、里福斯特(lymphostat)-B(抗-BlyS抗體)；TNF拮抗劑，例如抗-TNF抗體；D2E7(阿達木單抗)、CA2(英利昔單抗)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、p75TNFRIgG(依那西普)及p55TNFRIgG(LENERCEPT^{TM})。

本發明化合物亦可與治療有效量之一或多種用於預防或治療AIDS之藥劑一起共同投與，其中該等藥劑之實例包括HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及其他反轉錄病毒藥物。反轉錄酶抑制劑之實例包括(但不限於)阿巴卡韋(abacavir)、阿德福韋(adefovir)、去羥肌苷(didanosine)、迪皮夕(dipivoxil)地拉韋啶(delavirdine)、依發韋侖(efavirenz)、恩曲他濱(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine)、奈韋拉平(nevirapine)、瑞爾皮林(rilpivirine)、司他夫定(stavudine)、替諾福韋(tenofovir)、紮西他濱(zalcitabine)及齊多夫定

(zidovudine)。蛋白酶抑制劑之實例包括(但不限於)安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、地瑞那韋(darunavir)、茚地那韋(indinavir)、佛沙普那韋(fosamprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)及替拉那韋(tipranavir)。其他反轉錄病毒藥物之實例包括(但不限於)埃替格韋(elvitegravir)、恩福韋地(enfuvirtide)、馬拉韋羅(maraviroc)及雷特格韋(raltegravir)。

本發明化合物可與治療有效量之一或多種用於預防或治療II型糖尿病、肝臟脂肪變性、胰島素抗性、代謝症候群及相關病症之藥劑共同投與，其中該等藥劑之實例包括(但不限於)經改質以改良體內作用持續時間之胰島素；刺激胰島素分泌之藥劑，諸如醋酸己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列齊特(glicazide)、吡喃葡萄糖苷(glycopyramide)、格列喹酮(gliquidone)、瑞格列奈(rapaglinide)、那格列奈(nataglinide)、妥拉磺脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲(tolbutamide)；作為類升糖素肽促效劑之藥劑，諸如艾塞那肽(exanatide)、利拉魯肽(liraglutide)及他司魯肽(taspoglutide)；抑制二肽基肽酶IV之藥劑，諸如維格列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利拉列汀(linagliptin)、阿格列汀

(alogliptin)及西他列汀(septagliptin)；結合過氧化體增殖物活化受體γ之藥劑，諸如羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone)；降低胰島素抗性之藥劑，諸如二甲雙胍(metformin)；減少小腸中之葡萄糖吸收之藥劑，諸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)及伏格列波糖(voglibose)。

本發明化合物可與治療有效量之一或多種用於預防或治療急性腎臟病症及慢性腎臟疾病之藥劑一起共同投與，其中該等藥劑之實例包括(但不限於)多巴胺；利尿劑，諸如呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、噻嗪類及其類似物；甘露糖醇、葡萄糖酸鈣、碳酸氫鈉、舒喘寧、帕立骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol)、西那卡塞(cinacalcet)及巴多克沙龍(bardoxalone methyl)。

本發明化合物可與治療有效量之一或多種用於雄性個體以提供雄性避孕之藥劑一起共同投與。

以下實例可用於說明性目的且不應被視為窄化本發明之範疇。

實例

實例1

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例1a

(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺

將5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(15.0 g，60.7

mmol)溶解於二甲基甲醯胺(300 mL)中，且添加甲醇鋰(6.07 mL，6.07 mmol，1 M)。將反應混合物加熱至100℃。經10分鐘向此混合物中添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(64.5 mL，486 mmol)。在95℃下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫且小心地添加水(300 mL，放熱)。藉由真空過濾收集所得沈澱物，用水洗滌並乾燥，得到標題化合物(13.9 g，45.9 mmol，76%產率)。

實例1b

4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

將實例1a (13.9 g，45.8 mmol)及乙酸乙酯(150 mL)添加至不鏽鋼壓力瓶中之Ra-Ni 2800 (經乙醇預先洗滌)水漿(6.9 g，118 mmol)中，且在30 psi及室溫下攪拌30分鐘。過濾反應混合物且濃縮。用二氯甲烷濕磨殘餘物，且過濾固體，得到標題化合物(5.82 g)。蒸發母液且再次用二氯甲烷濕磨殘餘物並過濾，再得到1.63 g標題化合物。總產率＝7.45 g，72%產率。

實例1c

4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

在室溫下攪拌實例1b (7.42 g，32.7 mmol)於二甲基甲醯胺(235 mL)中之溶液。向此溶液中添加氫化鈉(1.18 g，1.96 g於油中之60%分散液，49.0 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。接著逐份添加對甲苯磺醯氯(9.35 g，49.0 mmol)，且在室溫下在氮氣下將混合物攪拌16小時。用水小心地淬滅反應混合物，且藉由在布氏漏斗(Buchner

funnel)上真空過濾來收集所得米色固體，且用水洗滌。收集固體且在真空烘箱中在50℃下乾燥，得到12.4 g (100%)標題化合物。

實例1d

4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在室溫下攪拌實例1c (12.4 g，32.6 mmol)於二噁烷(140 mL)中之溶液。向此溶液中添加4 M HCl/二噁烷(140 mL)。在40℃下攪拌反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。用乙醚濕磨殘餘物，過濾，且用額外的乙醚沖洗並乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物(11.23 g，30.6 mmol，94%產率)。

實例1e

4-溴-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在氮氣下將氫化鈉(0.875 g，36.5 mmol，1.46 g 60%油分散液)添加至實例1d (11.2 g，30.4 mmol)於二甲基甲醯胺(217 mL)中之攪拌溶液。30分鐘後，添加碘甲烷(2.27 mL，36.5 mmol)且在室溫下將溶液攪拌3小時。添加水(250 mL)後形成沈澱物。藉由真空過濾收集沈澱物，用水(50 mL)沖洗且在真空烘箱中在55℃下乾燥隔夜，得到11.2 g標題化合物(96%)。

實例1f

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將實例1e (152 mg，0.40 mmol)、2-苯氧基苯基硼酸

(0.111 g，0.520 mmol，1.3當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.023 g，5 mol%)及氟化銫(0.182 g，1.2 mmol)於DME (3 mL)及甲醇(1.5 mL)中之混合物在微波條件(120℃，30分鐘)下加熱。向此混合物中添加碳酸鉀(0.055 g，0.40 mmol)及水(1 mL)，且再在微波烘箱中在120℃下將反應混合物重新加熱2小時。分離有機層且藉由急驟層析法(矽膠，乙酸乙酯)進行純化。用丙酮濕磨所得物質並過濾，得到0.075 g標題化合物(59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.50 (s, 3 H), 6.21-6.23 (m, 1 H), 6.88 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 6.99-7.04 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 5 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.50 (dd, J=7.48, 1.68 Hz, 1H), 11.98 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 317 $(M+H)^+$。

實例2

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例2a

4-(2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

方法A：

將實例1e (0.687 g，1.802 mmol)、2-氟-5-硝基苯基硼酸(0.500 g，2.70 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.104 g，0.090 mmol)及碳酸鈉(2.70 mL，5.41 mmol)組合在20 mL微波管中之DME (7 mL)及水(7 mL)中，密封，以氮充氣且在微波下在120℃下加熱30分鐘。使反應混合物分配於EtAOc與水之

間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到0.41 g (52%)標題化合物。

方法B：

將實例1e (6.00 g，15.7 mmol)、2-氟-5-硝基苯基硼酸(5.82 g，31.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.909 g，0.787 mmol)及碳酸鈉(3.34 g，31.5 mmol)組合在甲苯(60 mL)、乙醇(15 mL)及水(15 mL)中，且將混合物脫氣並留在氮氣下。將反應混合物在90℃下加熱隔夜，接著冷卻至室溫。使混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20-50%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到6.95 g (61%)標題化合物。

實例2b

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將苯酚(0.094 g，0.997 mmol)、實例2a (0.4 g，0.906 mmol)及碳酸銫(0.325 g，0.997 mmol)組合在DMSO (4.53 mL)中且在100℃下加熱2小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，且將pH值調節至pH 7。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到0.28 g (84%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3 H) 6.28-6.34 (m, 1 H) 6.98 (d, J=9.12 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 7.21-7.32 (m, 2 H) 7.40-7.49 (m, 3 H) 8.22 (dd,

J=9.12, 2.78 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 12.07-12.11 (m, 1 H)。MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$。

實例3

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將實例2b (0.25 g，0.692 mmol)、鐵粉(0.193 g，3.46 mmol)及氯化銨(0.056 g，1.038 mmol)組合在四氫呋喃(6 mL)、乙醇(6 mL)及水(2 mL)中。在95℃下在強烈攪拌下將混合物加熱1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且通過矽藻土栓塞過濾以移除固體。用甲醇及四氫呋喃重複沖洗栓塞。濃縮濾液且使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，1-4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到0.21 g (82%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.43 (s, 3 H) 5.07 (s, 2 H) 6.22-6.25 (m, 1 H) 6.59 (dd, J=8.48, 2.71 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.80 Hz, 2 H) 6.74 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 6.80-6.88 (m, 2 H) 7.11-7.19 (m, 3 H) 7.24 (t, J=2.71 Hz, 1 H) 11.91 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 362 $[M+H]^+$。

實例4

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

方法A：

向實例3(0.125 g，0.377 mmol)及三乙胺(0.131 mL，

0.943 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(0.064 mL，0.830 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於二噁烷(5 mL)與1 M氫氧化鈉(2 mL)之混合物中且在90℃下加熱1小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯稀釋，用1 M HCl使其達到pH 7並分配。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到0.20 g (77%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 6.23-6.30 (m, 1 H) 6.85 (d, J=7.46 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=7.29 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 5 H) 7.39 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 12.01 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 410 $[M+H]^+$。

方法B：

將實例7d之產物(1.127 g，2 mmol)、氫氧化鉀(1.82 g，52.5 mmol)及十六烷基三甲基溴化銨(0.036 g，0.100 mmol)組合在四氫呋喃(15.00 mL)及水(5.00 mL)中，且在100℃下將混合物加熱14小時。使反應混合物分配在等體積之EtOAc與水之間，且藉由小心添加濃HCl將pH值調節至pH 7。分離有機層，用飽和鹽水洗滌三次，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由在二氯甲烷中濕磨進行純化，得到標題化合物(0.76 g，93%)。

實例5

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺

向實例3(0.05 g，0.151 mmol)及三乙胺(0.053 mL，0.377 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中逐滴添加2,2,2-三氟乙磺醯氯(0.036 g，0.196 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著藉由急驟層析法(矽膠，0-5%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到0.050 g (68%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.49 (s, 3 H) 4.55 (q, J=9.91 Hz, 2 H) 6.28 (t, J=2.38 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 6.95-7.07 (m, 2 H) 7.20-7.31 (m, 5 H) 7.40 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 12.02 (s, 1 H)。MS (APCI+) m/z 478 $[M+H]^+$。

實例6

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙醯胺

實例6a

6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例1e(6.55 g，17.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷) (8.73 g，34.4 mmol)、乙酸鉀(3.71 g，37.8 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.393 g，0.430 mmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-PHOS，0.819 g，1.72 mmol)組合，且在攪拌下以氬充氣1小時。將二噁烷(86 mL)以氮充氣1小時，在氮氣下經由套管轉移至固體組分，且在80℃下在氬氣下將混合物加熱5小時。將反應混合物冷卻至室溫，分配於乙酸乙酯與水之

間，且通過矽藻土過濾。用鹽水將乙酸乙酯層洗滌兩次，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，25-80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物。用最少量之己烷(30 mL)濕磨得自層析之所得物質，且藉由過濾收集微粒固體，用最少量之己烷沖洗並乾燥至恆定質量，得到標題化合物(5.4 g，73%)。

實例6b

N-(3-溴-4-苯氧基苯基)乙醯胺

將實例7b(0.2 g，0.757 mmol)及乙酸酐(1 mL，10.60 mmol)組合在5 mL微波管中，密封且在微波下在100℃下加熱30分鐘。濃縮混合物且藉由層析(矽膠，0-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.22 g，95%)。

實例6c

N-(3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基)乙醯胺

將實例6a(0.07 g，0.163 mmol)、實例6b(0.075 g，0.245 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(9.44 mg，8.17 μmol)及碳酸鈉(2.0 M，0.245 mL，0.490 mmol)組合在5 mL微波管中之DME(0.817 mL)及水(0.817 mL)中，密封，以氮充氣且在微波下在120℃下加熱30分鐘。使混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-5%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(0.048 g，56%)。

實例6d

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙醯胺

將實例6c(0.048 g，0.091 mmol)及碳酸鉀(0.044 g，0.318 mmol)組合在2 mL微波管中之甲醇(2 mL)及水(0.200 mL)中，密封，且在微波下在110℃下加熱30分鐘。濃縮反應混合物且使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，用1 M HCl將pH值調節至6。分離有機層且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到0.018 g (53%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 6.25-6.30 (m, 1 H) 6.80 (d, J=7.46 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=7.29 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.18-7.31 (m, 4 H) 7.56 (dd, J=8.65, 2.54 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 10.04 (s, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 374 $[M+H]^+$。

實例7

N-(3-{6-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}-4-苯氧基苯基)甲磺醯胺

實例7a

2-溴-4-硝基-1-苯氧基苯

將2-溴-1-氟-4-硝基苯(2.5 g，11.4 mmol)、苯酚(1.28 g，13.6 mmol)及碳酸銫(4.44 g，13.6 mmol)組合在二甲亞碸(140 mL)中且加熱至110℃後維持1小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。用鹽水洗滌所合併之有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例7b

3-溴-4-苯氧基苯胺

將實例7a (3.43 g，11.7 mmol)、鐵粉(3.26 g，58.4 mmol)及氯化銨(1.25 g，23.4 mmol)組合在乙醇(50 mL)、四氫呋喃(50 mL)及水(16.7 mL)中，且在100℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至剛好低於回流，通過矽藻土真空過濾，用溫甲醇(3×35 mL)洗滌濾餅，且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物分配於飽和$NaHCO_3$水溶液與乙酸乙酯(3×125 mL)之間。用鹽水洗滌所合併之有機物，乾燥($MgSO_4$)，重力過濾，接著濃縮，得到標題化合物。

實例7c

N-(3-溴-4-苯氧基苯基)甲磺醯胺

在環境溫度下，在二氯甲烷(48.1 mL)中攪拌實例7b(2.86 g，10.8 mmol)及三乙胺(6.03 mL，43.3 mmol)。逐滴添加甲磺醯氯(2.53 mL，32.4 mmol)且在環境溫度下將溶液攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，添加二噁烷(24 mL)及氫氧化鈉(10% w/v，12 mL，0.427 mmol)，且將溶液加熱至70℃後維持1小時。用飽和NH_4Cl水溶液(200 mL)將溶液中和至pH 7。用乙酸乙酯(3×125 mL)萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機物，乾燥($MgSO_4$)、過濾，接著濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-25%乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物。

實例7d

N-(3-{6-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-7-側氧基-6,7-二氫-

1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}-4-苯氧基苯基)甲磺醯胺

將實例6a (0.670 g，1.564 mmol)、實例7c (0.562 g，1.643 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.036 g，0.039 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.023 g，0.078 mmol)及磷酸三鉀(1.03 g，4.85 mmol)組合，且以氬充氣30分鐘。將4:1二噁烷/水溶液(10 mL總體積)以氮充氣30分鐘，且在氬氣下藉由注射器轉移至反應容器中。在60℃下攪拌反應混合物2小時，冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，用3-巰基丙基官能化矽膠(Aldrich，538086-100G)處理45分鐘，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，20-100%乙酸乙酯/己烷)進行純化，得到0.68 g (74%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.52 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=7.80 Hz, 2 H) 6.96-7.04 (m, 2 H) 7.19-7.28 (m, 4 H) 7.41 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.89-7.97 (m, 3 H) 9.73 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 564 $[M+H]^+$。

實例8

N-甲基-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

在100℃下將實例7d(0.113 g，0.2 mmol)及碳酸鉀(0.111 g，0.800 mmol)於甲醇(0.9 mL)及水(0.1 mL)中之混合物加熱1小時。使反應物分配於乙酸乙酯與水之間，將pH值調節至7。分離有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由

逆相HPLC (C18，10-100% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化殘餘物，得到標題化合物(0.012 g，14%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.51 (s, 3 H) 6.27-6.32 (m, 1 H) 6.93 (d, J=7.80 Hz, 2 H) 6.99 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.03-7.10 (m, 1 H) 7.25-7.34 (m, 4 H) 7.40 (dd, J=8.65, 2.88 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 424 $[M+H]^+$。

實例9

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸乙酯

實例9a

4-氟-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸乙酯

將實例1e (1.33 g，3.5 mmol)、5-(乙氧基羰基)-2-氟苯基硼酸(1.04 g，4.9 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.20 g，5 mol%)及碳酸鈉(0.742 g，7.0 mmol)於甲苯(12 mL)、乙醇(3 mL)及水(3 mL)中之混合物除氣且在氮氣氛圍下攪拌。在90℃下將反應混合物加熱24小時。使該反應混合物冷卻至室溫且分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到1.43 g (87%)標題化合物。

實例9b

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-

4-苯氧基苯甲酸乙酯

在110℃下將實例9a (1.43 g，3.05 mmol)、苯酚(.0344 g，3.66 mmol)及碳酸銫(0.995，3.05 mmol)於DMSO (15 mL)中之混合物加熱12小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，30-80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到0.85 g (72%)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (t, J=7.02 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.32 (q, J=7.22 Hz, 2H), 6.23 (t, J=2.29 Hz,1H), 6.97 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz,1H), 7.36-7.51 (m, 3H), 7.94 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.14 Hz, 1H), 12.02 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 389.2 $(M+H)^+$。

實例10

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸

在60℃下將實例9b (0.23 g，0.59 mmol)及氫氧化鈉(0.89 mL 2.0 M水溶液)於二噁烷(10 mL)中之混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾入水(100 mL)中。添加濃HCl (5 mL)後，用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到0.21 g (98%)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.55 (s, 3H), 6.24-6.25 (m,1H), 6.94 (d, J=8.54 Hz, 1H),

7.05 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.27 (t, J=2.9 Hz,1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.92 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 361.2 $(M+H)^+$。

實例11

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(吡啶-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

實例11a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(吡啶-3-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以吡啶-3-醇替代苯酚來製備實例11a，得到標題化合物。

實例11b

4-(5-胺基-2-(吡啶-3-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例11a替代實例2b來製備實例11b，得到標題化合物。

實例11c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(吡啶-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例11b替代實例3來製備實例11c，且藉由製備型HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)進行純化，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.49 (s, 3H), 3.05 (s,

3H), 6.25 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.23-8.16 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 411.1 $(M+H)^+$。

實例12

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例1f之程序，以2-(N-嗎啉基甲基)苯基硼酸替代2-苯氧基苯基硼酸來製備實例12，接著藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85 (br, 2H), 3.09 (br, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (br, 2H), 4.26 (br, 2H), 5.89-5.90 (m, 1H), 7.20 (s,1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 1H),9.73 (br, 1H), 12.12 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 324.0 $(M+H)^+$。

實例13

N-乙基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

實例13a

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯氯

將實例10 (0.24 g，0.67 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液用乙二醯氯(0.17 g，1.33 mmol)及二甲基甲醯胺(5

mg，10 mol%)處理。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物(0.25 g，定量)。

實例13b

N-乙基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

將實例13a (0.040 g，0.11 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液用乙胺(0.21 mL於四氫呋喃中之2 M溶液，0.42 mmol)處理2小時。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC (C18，10-90%乙腈/含0.1% TFA之水)純化殘餘物，得到標題化合物(0.025 g，61%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (t, J=7.32 Hz, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.95-6.99 (m,3H), 7.11 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.27 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.84 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.46 (t, J=5.49 Hz, 1H), 11.99 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 388.2 $(M+H)^+$。

實例14

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以(四氫呋喃-2-基)甲胺替代乙胺且以二氯甲烷替代四氫呋喃來製備實例14，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56-1.57 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 3H), 3.26-3.32 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.94-3.97

(m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 6.93-6.98 (m,3H), 7.10 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.25 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.84 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.52 (t, J=5.8 Hz, 1H), 12.00 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 444.2 $(M+H)^+$。

實例15

N-環戊基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以環戊胺替代乙胺且以二氯甲烷替代四氫呋喃來製備實例15，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.66 (m, 4H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.20-4.26 (m, 1H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.95-6.98 (m,3H), 7.01 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.26 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.85 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.52 (t, J=5.8 Hz, 1H), 12.01 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 428.3 $(M+H)^+$。

實例16

N-(2,2-二氟乙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以2,2-二氟乙胺替代乙胺且以二氯甲烷替代四氫呋喃來製備實例16，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.55 (s, 3H), 3.62-3.72 (m, 3H), 5.97 (t; J=3.97 Hz, 0.25H), 6.11 (t,

J=4.12 Hz, 0.5H), 6.23-6.26 (m, 1.25H), 6.98 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.13 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.27 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.88 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.85 (t, J=5.8 Hz, 1H), 12.03 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 424.2 $(M+H)^+$。

實例17

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以噻唑-2-胺替代乙胺且以二氯甲烷替代四氫呋喃來製備實例17，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.58 (s, 3H), 6.30-6.31 (m, 1H), 6.23-6.26 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.56 (d, J=3.36 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.61 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 443.1 $(M+H)^+$。

實例18

N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基胺替代乙胺且以二氯甲烷替代四氫呋喃來製備實例18，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.20-2.23 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 1H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H),

3.55 (s, 3H), 4.66-4.76 (m, 1H), 6.30-6.31 (m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 6.99 (dd, J=8.09, 2.59 Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.27 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.87 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.02 Hz, 1H), 12.03 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 478.2 $(M+H)^+$。

實例19

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，以氫氧化銨水溶液替代乙胺來製備實例19，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54 (s, 3H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.11 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.26 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.86 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.01 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 360.2 $(M+H)^+$。

實例20

4-[5-(羥基甲基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例20a

3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸乙酯

根據用於製備實例1c之程序，以實例9b替代實例1b來製備實例20a，得到標題化合物。

實例20b

4-[5-(羥基甲基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將含實例20a (0.32 g，0.59 mmol)之四氫呋喃(5 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加1.0 N氫化鋁鋰(0.59 mL，0.59 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用2.0 N HCl (5 mL)淬滅反應混合物，接著使其分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用50-100%乙酸乙酯/己烷溶離，得到0.08 g (39%)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.49 (s, 3H), 4.54 (d, J=5.49 Hz, 2H), 5.21 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.94 (d, J=7.93 Hz, 2H), 6.97-7.01 (m, 2 H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.32 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.83 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 347.3 $(M+H)^+$。

實例21

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例21，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.13 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 6.26 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.40 (d, J=2.7 Hz,

1H), 9.79 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 424.2 $(M+H)^+$。

實例22

N,N-二甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]硫酸二醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以二甲胺磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例22，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.74 (s, 6H), 3.48 (s, 3H), 6.28-6.23 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 7.06-6.93 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 5H), 7.40 (d, J=2.7 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.04-12.00 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 439.1 $(M+H)^+$。

實例23

N-[5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-苯氧基吡啶-3-基]甲磺醯胺

實例23a

3-溴-5-硝基-2-苯氧基吡啶

將苯酚(0.416 g，4.42 mmol)、3-溴-2-氯-5-硝基吡啶(Combi-Blocks，CAS [5470-17-7]，1 g，4.21 mmol)及碳酸銫(1.372 g，4.21 mmol)組合在DMSO (8 mL)中且在80℃下加熱30分鐘。冷卻反應混合物，且使其分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-30%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.13 g，91%)。

實例23b

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基吡啶-3-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以實例23a之產物替代實例7c之產物且在60℃下攪拌24小時來製備實例23b，得到標題化合物。

實例23c

4-(5-胺基-2-苯氧基吡啶-3-基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例23b之產物替代實例2之產物來製備實例23c，得到標題化合物。

實例23d

N-[5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-苯氧基吡啶-3-基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例23c之產物替代實例3之產物來製備實例23d，得到標題化合物(0.035 g，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.05 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 6.28-6.36 (m, 1 H) 7.10 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.28-7.41 (m, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 411.0 $(M+H)^+$。

實例24

N-[3-氟-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

實例24a

4-(2,3-二氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以1-溴-2,3-二氟-5-硝基苯(Oakwood Products)替代實例7c之產物來製備實例24a，得到標題化合物。

實例24b

4-(3-氟-5-硝基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將苯酚(0.043 g，0.457 mmol)、實例24a (0.2 g，0.435 mmol)及碳酸銫(0.142 g，0.435 mmol)組合在DMSO (2.177 mL)中且在80℃下加熱30分鐘。冷卻反應混合物，且使其分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例24c

4-(5-胺基-3-氟-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例24b之產物替代實例2之產物來製備實例24c，得到標題化合物。

實例24d

N-[3-氟-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例24c之產物替代實例3之產物來製備實例24d，得到標題化合物(0.13 g，67%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.05 (s, 3 H) 3.57

(s, 3 H) 6.28-6.36 (m, 1 H) 7.10 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.28-7.41 (m, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H)。

實例25

N-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例25a

2-(2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-硝基苯氧基)苯甲腈

根據製備實例2b所用之程序，以2-羥基苯甲腈替代苯酚來製備實例25a，得到標題化合物。

實例25b

2-(4-胺基-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基)苯甲腈

根據用於製備實例3之程序，以實例25a之產物替代實例2b之產物來製備實例25b，得到標題化合物。

實例25c

N-[4-(2-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例25b之產物替代實例3之產物來製備實例25c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.26 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (td,

J=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.71 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.03 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 435.2 $(M+H)^+$。

實例26

N-[4-(4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例26a

4-(2-(4-氟苯氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以4-氟苯酚替代苯酚來製備實例26a，得到標題化合物。

實例26b

4-(5-胺基-2-(4-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例26a之產物替代實例2b之產物來製備實例26b，得到標題化合物。

實例26c

N-[4-(4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例26b之產物替代實例3之產物來製備實例26c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.29-6.23 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 2H), 7.14-6.96 (m, 3H), 7.21 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.7

Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 428.1 $(M+H)^+$。

實例27

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例27a

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以2,4-二氟苯酚替代苯酚來製備實例27a，得到標題化合物。

實例27b

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例27a之產物替代實例2b之產物來製備實例27b，得到標題化合物。

實例27c

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

將實例27b (50 mg，0.136 mmol)及三乙胺(0.057 mL，0.408 mmol)組合在CH_2Cl_2 (9 mL)中。逐滴添加甲磺醯氯(0.042 mL，0.544 mmol)且在環境溫度下將溶液攪拌1小時。在減壓下濃縮溶液，添加二噁烷(5 mL)及氫氧化鈉(10% w/v，3 mL，0.136 mmol)且在70℃下將溶液加熱1小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著用飽和NH_4Cl (100

mL)中和至pH 8。分離有機層且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由逆相HPLC (C18，10-100%乙腈/水+0.1% TFA)進行純化，得到27.5 mg (45.4%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.01 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.29-6.23 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 7.09 (td, J=9.1, 5.6 Hz, 1H), 7.44-7.14 (m, 5H), 9.70 (s, 1H), 12.04 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 446.1 $(M+H)^+$。

實例28

N-[3-氯-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

實例28a

4-(3-氯-2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(0.176 g，0.841 mmol)替代實例6b之產物來製備實例28a，得到標題化合物。

實例28b

N-[3-氯-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

根據用於製備實例24b至24d之程序，以實例28a替代實例24a之產物來製備實例28b，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.12 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.25-6.29 (m, 1 H) 6.63 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 6.87 (t, J=7.34 Hz, 1

H) 7.10-7.18 (m, 2 H) 7.27-7.31 (m, 2 H) 7.39 (s, 2 H) 10.05 (s, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 444 $(M+H)^+$。

實例29

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]甲磺醯胺

實例29a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在室溫下用氫化鈉(0.022 g，0.906 mmol，0.036 g於油中之60%分散液)處理含四氫-2H-哌喃-4-醇(0.046 g，0.453 mmol)之四氫呋喃(2 mL)。攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加實例2a (0.1 g，0.227 mmol)。在50℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用乙酸乙酯溶離，得到0.055 g標題化合物。

實例29b

4-(5-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例29b (0.055 g)及10%鈀/碳(0.050 g)於乙酸乙酯(10 mL)中之混合物用氫氣球處理隔夜。藉由過濾移除固體。

在減壓下濃縮濾液，得到0.042 g標題化合物。

實例29c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例29b之產物替代實例3之產物來製備實例29c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45-1.51 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 2), 3.56 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.45-4.49 (m, 1H), 6.20 (t, J=2.29 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 3H), 9.45 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)。(ESI+) m/z 418.2 $(M+H)^+$。

實例30

6-甲基-4-[2-苯氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將實例20b (0.04 g，0.115 mmol)、1H-吡唑(0.016 g，0.231 mmol)及三苯膦(0.061 g，0.231 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之混合物攪拌2分鐘。向此溶液中添加偶氮二甲酸二第三丁酯(DTBAD，0.053 g，0.231 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，且藉由製備型HPLC (C18，10-80%乙腈/水+0.1% TFA)純化殘餘物，得到0.006 g標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.49 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.21 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.17-6.18 (m, 1H), 6.28 (t, J=1.98 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.32 Hz, 4H), 7.22-7.29 (m,

5H), 7.39 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.86 (d, J= 2.44 Hz, 1H), 11.97 (s, 1 H)。(ESI+) m/z 397.2 $(M+H)^+$。

實例31

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

實例31a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以四氫呋喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例31a，得到標題化合物。

實例31b

4-(5-胺基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例31a之產物替代實例29a之產物來製備實例31b，得到標題化合物。

實例31c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例31b之產物替代實例3之產物來製備實例31，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84-1.90 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 2), 3.56 (s, 3H), 3.62-3.69 (M, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.96-4.98 (m, 1H), 6.17-6.18

(m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 9.45 (s, 1H), 12.00 (s, 1H)。(ESI+) m/z 404.2 $(M+H)^+$。

實例32

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甲磺醯胺

實例32a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以2-(三氟甲基)苯酚替代苯酚來製備實例32a，得到標題化合物。

實例32b

4-(5-胺基-2-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例32a之產物替代實例2b之產物來製備實例32b，得到標題化合物。

實例32c

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例32b之產物替代實例3之產物來製備實例32c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.05 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 6.32-6.26 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 3H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.65 (dd, J=7.8, 1.6

Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 12.09-11.99 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 478.1 $(M+H)^+$。

實例33

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例33a

4-(2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-硝基苯氧基)苯甲腈

根據用於製備實例2b之程序，以4-羥基苯甲腈替代苯酚來製備實例33a，得到標題化合物。

實例33b

4-(4-胺基-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基)苯甲腈

根據用於製備實例3之程序，以實例33a之產物替代實例2b之產物來製備實例33b，得到標題化合物。

實例33c

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例33b之產物替代實例3之產物來製備實例33c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 6.27-6.21 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 9.87 (s, 1H), 12.03 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 435.2 $(M+H)^+$。

實例34

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例34a

4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以2-氯-4-氟苯酚替代苯酚來製備實例34a，得到標題化合物。

實例34b

4-(5-胺基-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例34a之產物替代實例2b之產物來製備實例34b，得到標題化合物。

實例34c

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例34b之產物替代實例3之產物來製備實例34c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.29 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 3.0 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.05 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 462.1 $(M+H)^+$。

實例35

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸

實例35a

2-(3-溴-4-羥基苯基)乙酸乙酯

經15分鐘向2-(4-羥基苯基)乙酸乙酯(Alfa，2.70 g，15 mmol)於乙酸(20 mL)中之溶液中逐滴添加溴(0.773 mL，15.00 mmol)於乙酸(15 mL)中之溶液。在環境溫度下將混合物攪拌30分鐘並蒸發。藉由層析(矽膠，10-20%乙酸乙酯/己烷)進行純化，得到標題化合物(3.66 g，94%)。

實例35b

2-(4-(苯甲氧基)-3-溴苯基)乙酸乙酯

使實例35a (2.011 mL，16.90 mmol)及碳酸鉀(5.84 g，42.3 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液回流2小時，冷卻，濃縮且用乙酸乙酯及水分配殘餘物。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-20%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(4.84 g，98%)。

實例35c

2-(4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯

根據用於製備實例7d之程序，以實例35b之產物替代實例7c之產物來製備實例35c，得到標題化合物。

實例35d

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸

將實例35c (0.4 g，0.701 mmol)、氫氧化鉀(0.787 g，14.02 mmol)及十六烷基三甲基溴化銨(0.013 g，0.035 mmol)組合在二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中，且在100℃下加熱3小時，冷卻並分配於等體積之乙酸乙酯與水(各20 mL)之間。藉由小心添加濃HCl將pH值調節至pH 2。分離有機層且用飽和鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。在己烷中濕磨殘餘物，得到標題化合物(0.27 g，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52 (s, 3 H) 3.55 (s, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 6.14-6.21 (m, 1 H) 7.10-7.33 (m, 10 H) 11.97 (s, 1 H) 12.25 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 389.0 $(M+H)^+$。

實例36

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例36a

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-硝基苯

將2-溴-1-氟-4-硝基苯(15 g，68 mmol)、2,4-二氟苯酚(7.82 ml，82 mmol)及碳酸銫(26.7 g，82 mmol)於二甲亞碸(75 mL)中之混合物加熱至110℃後維持1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且添加水(1000 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1000 mL)。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機物，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(22.5 g，定量)。

實例36b

3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯胺

將實例36a (22.5 g，68.2 mmol)、鐵粉(19.04 g，341 mmol)及氯化銨(7.30 g，136 mmol)於四氫呋喃(117 mL)、乙醇(117 mL)及水(39.0 mL)中之混合物在回流下在100℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至剛好低於回流溫度，通過矽藻土過濾，用溫甲醇(3×50 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮所得溶液，接著用飽和碳酸氫鈉(150 mL)中和至pH 8。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機物，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，乙酸乙酯/己烷梯度0-15%)純化殘餘物，得到標題化合物(16.8 g，82%產率)。

實例36c

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例6a (5.0 g，11.67 mmol)、實例36b (3.85 g，12.84 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.399 g，1.366 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.321 g，0.350 mmol)及磷酸鉀(6.19 g，29.2 mmol)於二噁烷(50 mL)及水(12.5 mL)中之混合物除氣，且用氮氣回填數次。在60℃下將反應混合物加熱16小時，接著冷卻至環境溫度。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽

膠，60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(4.40 g，72.3%產率)。

實例36d

N-(4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-N-(乙磺醯基)乙磺醯胺

將實例36c (4.35 g，8.34 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液冷卻至0℃。向此溶液中添加乙磺醯氯(2.37 mL，25.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。蒸發溶劑且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(5.34 g，91%產率)。

實例36e

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

在90℃下將實例36d (5.3 g，7.5 mmol)、氫氧化鉀(8.43 g，150 mmol)及溴化N,N,N-三甲基十六烷-1-銨(0.137 g，0.375 mmol)於四氫呋喃(60 mL)及水(30 mL)中之混合物加熱16小時。在減壓下移除四氫呋喃，且將殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。使用10% HCl將水層中和至pH=7。接著用乙酸乙酯萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析

法(矽膠，乙酸乙酯)純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮。用20 mL乙腈濕磨殘餘物，得到標題化合物(2.82 g，82%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.11 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 6.27-6.22 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.13-6.93 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 9.77 (s, 1H), 12.04 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 460.1 $(M+H)^+$。

實例37

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙醯胺

將實例27b (50 mg，0.136 mmol)及三乙胺(56.9 μL，0.408 mmol)組合在CH_2Cl_2 (10 mL)中。逐滴添加乙醯氯(11.6 μL，0.163 mmol)且在環境溫度下將溶液攪拌1小時。添加水(25 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)，且用CH_2Cl_2 (3×25 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，10-100%乙腈/水+0.1% TFA)純化殘餘物，得到15 mg (28%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.04 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.29 6.23 (m, 1H), 7.08-6.85 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.53 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.6 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H), 12.07-11.96 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 410.3 $(M+H)^+$。

實例38

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,3,3-三氟丙醯胺

根據用於製備實例37之程序，以3,3,3-三氟丙醯氯替代乙醯氯來製備實例38，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54-3.46 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 6.27 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.14-6.87 (m, 3H), 7.28 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (ddd, J=11.3, 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.6 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.03 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 478.2 $(M+H)^+$。

實例39

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2,2-二甲基丙醯胺

根據用於製備實例37之程序，以特戊醯氯替代乙醯氯來製備實例39，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 9H), 3.53 (s, 3H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 12.00 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 452.3 $(M+H)^+$。

實例40

4-(環戊基烷基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸乙酯

在120℃下將實例9a (0.094 g，0.2 mmol)、環戊胺(0.034 g，0.4 mmol)及三乙胺(0.081 g，0.8 mmol)於DMSO (2

mL)中之混合物加熱隔夜。藉由製備型HPLC (C18，含10-80%乙腈之0.1% TFA/水)純化反應混合物，得到0.019 g標題產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (t, J=7.02 Hz, 3H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 3H), 1.88-1.93 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.02 Hz, 2H), 5.94 (t, J=2.29 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.54, 2.14, 1H), 12.01 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 380.2 $(M+H)^+$。

實例41

4-{5-[(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)甲基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例41a

4-(5-(羥基甲基)-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

實例41a分離為來自實例20b之製備的副產物。

實例41b

甲磺酸3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酯

在室溫下將實例41a (0.15 g，0.3 mmol)、甲磺醯氯(0.069 g，0.6 mmol)及三乙胺(0.121 g，1.2 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物攪拌2小時。移除溶劑，且藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用20-40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到0.105 g標題產物。

實例41c

4-{5-[(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)甲基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用60%氫化鈉(0.012 g，0.518 mmol，0.021 g 60%油分散液)處理含1,2-噻唑啶1,1-二氧化物(0.031 g，0.259 mmol)之二甲基甲醯胺(1 mL)。攪拌反應混合物5分鐘。向此溶液中添加實例41b (0.05 g，0.086 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加2 N NaOH (1 mL)且在65℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (C18，10-80%乙腈/含0.1% TFA之水)純化殘餘物，得到0.025 g (64%)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21-2.25 (m, 2H), 3.15 (t, J=6.97 Hz, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.25-6.26 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.34 (dd, J=8.39, 2.29, 1H), 7.48 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 450.2 $(M+H)^+$。

實例42

4-{[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲基]胺基}-4-氧丁酸

根據用於製備實例41c之程序，以吡咯啶-2,5-二酮替代1,2-噻唑啶1,1-二氧化物來製備實例42，得到標題化合

物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.37-2.40 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.31 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.40 (d,J= 2.14, 1H), 8.40 (t, J=5.95 Hz, 1H), 11.98 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 446.1 $(M+H)^+$。

實例43

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例43a

3-氯-N-(3-氯丙基磺醯基)-N-(4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)丙烷-1-磺醯胺

將實例27b (0.1 g，0.272 mmol)、3-氯丙烷-1-磺醯氯(0.145 g，0.817 mmol)及三乙胺(0.165 g，1.633 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物攪拌2小時。移除溶劑，且殘餘物直接用於下一反應。

實例43b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將鈉(0.064 g，2.78 mmol)溶解於乙醇(15 mL)中。向此溶液中添加含實例43a (0.18 g，0.278 mmol)之乙醇(5 mL)。在75℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，在減壓下移除溶劑，且藉由製備型HPLC (C18，含10-80%乙腈之

0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到0.055 g標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.37-2.44 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.76 (t, J=6.56 Hz, 2H), 6.27-6.28 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.20 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 12.05 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 472.2 $(M+H)^+$。

實例44

4-[2-(苯甲氧基)-5-(2-羥基乙基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用硼烷-四氫呋喃複合物(1 M，0.200 mL，0.200 mmol)逐滴處理含實例35d (0.039 g，0.1 mmol)之四氫呋喃(2 mL)，且在40℃下將混合物攪拌1小時，用5 mL甲醇稀釋，在50℃下加熱30分鐘並濃縮。藉由層析(矽膠，0.5-4%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(0.03 g，79%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.70 (t, J=6.94 Hz, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.57-3.64 (m, 2 H) 4.59-4.63 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.14-6.18 (m, 1 H) 7.08-7.18 (m, 2 H) 7.20-7.32 (m, 8 H) 11.95 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 375.0 $(M+H)^+$。

實例45

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸甲酯

實例45a

2-(4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙醯氯

用一滴二甲基甲醯胺處理含實例35d (0.18 g，0.463 mmol)之四氫呋喃(4.63 mL)，隨後逐滴添加乙二醯氯(0.122 mL，1.390 mmol)，攪拌二十分鐘並濃縮。

實例45b

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸甲酯

用甲醇(5 mL，124 mmol)處理含實例45a (0.058 g，0.143 mmol)之四氫呋喃(4 mL)，在室溫下攪拌1小時並濃縮。藉由層析(矽膠，0.5-3%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(0.048 g，79%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H) 3.66 (s, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 6.15-6.20 (m, 1 H) 7.10-7.37 (m, 10 H) 11.97 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 403.0 $(M+H)^+$。

實例46

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-乙基乙醯胺

根據用於製備實例45b之程序，以乙胺替代甲醇來製備實例46，得到標題化合物(0.039 g，64%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 2.99-3.11 (m, 2 H) 3.35 (s, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 5.07 (s, 2 H) 6.14-6.21 (m, 1 H) 7.08-7.35 (m, 10 H) 7.98 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 416.0 $(M+H)^+$。

實例47

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N,N-二甲基乙醯胺

根據用於製備實例45b之程序，以二甲胺替代甲醇來製備實例47，得到標題化合物(0.058 g，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.83 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 3.66 (s, 2 H) 5.08 (s, 2 H) 6.12-6.24 (m, 1 H) 7.06-7.36 (m, 10 H) 11.96 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 416.0 $(M+H)^+$。

實例48

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例48a

4-(2-(3,4-二氟苯氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以3,4-二氟苯酚替代苯酚來製備實例48a，得到標題化合物。

實例48b

4-(5-胺基-2-(3,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例48a之產物替代實例2b之產物來製備實例48b，得到標題化合物。

實例48c

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例48b之產物替代

實例3之產物來製備實例48c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.28-6.23 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.97 (ddd, J=11.9, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J=11.9, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41-7.19 (m, 5H), 9.78 (s, 1H), 12.03 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 446.1 $(M+H)^+$。

實例49

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]甲磺醯胺

實例49a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以2,4,6-三氟苯酚替代苯酚來製備實例49a，得到標題化合物。

實例49b

4-(5-胺基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例49a之產物替代實例2b之產物來製備實例49b，得到標題化合物。

實例49c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例49b之產物替代實例3之產物來製備實例49c，得到標題化合物。^{1}H NMR

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.23 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 2H), 9.66 (s, 1H), 12.07 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 464.1 $(M+H)^+$。

實例50

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

實例50a

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸乙酯

根據用於製備實例9b之程序，以2,4-二氟苯酚替代苯酚來製備實例50a，得到標題化合物。

實例50b

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸

根據用於製備實例10之程序，以實例50a替代實例9b來製備實例50b，得到標題化合物。

實例50c

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13a之程序，以實例50b替代實例10來製備實例50c，得到標題化合物。

實例50d

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以氫氧化銨水溶液替代乙胺來製備實例50d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3H), 6.24-6.25 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.54, 2.44, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 396.3 $(M+H)^+$。

實例51

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(四氫呋喃-3-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以四氫呋喃-3-胺替代乙胺來製備實例51，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87-1.94 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 6.22-6.23 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.85, 2.14, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6.41 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 466.3 $(M+H)^+$。

實例52

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例13b之程序，分別以1,1-二側氧基-1-硫代嗎啉替代乙胺且以實例50c替代實例13a來製備實例52，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.25-3.28 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 4.45-4.61 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 2H), 6.26-6.27 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, J= 2.14, 1H), 12.04 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 514.2 $(M+H)^+$。

實例53

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以3-胺基-1-甲基吡咯啶-2-酮替代乙胺來製備實例53，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87-1.97 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.45-4.61 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.73 (d, J=8.85 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 493.2 $(M+H)^+$。

實例54

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基}胺基甲酸第三丁酯

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代乙胺來製備實例54，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33-1.40 (m, 9H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.01-2.0.3 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 6.24 (d, J=2.29 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.0-7.13 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.60 (d, J=16.2 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 565.2 $(M+H)^+$。

實例55

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以吡咯啶替代乙胺來製備實例55，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82-1.86 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 6.24-6.26 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 450.3 $(M+H)^+$。

實例56

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-6-甲基-

1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例50c替代實例13a且以嗎啉替代乙胺來製備實例56，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 8H), 6.24-6.25 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.40 dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 466.3 $(M+H)^+$。

實例57

N-[4-(環己氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例57a

4-(2-(環己氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以環己醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例57a，得到標題化合物。

實例57b

4-(5-胺基-2-(環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例57a之產物替代實例2b之產物來製備實例57b，得到標題化合物。

實例57c

N-[4-(環己氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例57b之產物替代實例3之產物來製備實例57c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47-1.10 (m, 6H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.31-4.22 (m, 1H), 6.21 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 9.39 (s, 1H), 11.98 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 416.2 $(M+H)^+$。

實例58

N-[4-(環戊氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例58a

4-(2-(環戊氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以環戊醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例58a，得到標題化合物。

實例58b

4-(5-胺基-2-(環戊氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例58a之產物替代實例2b之產物來製備實例58b，得到標題化合物。

實例58c

N-[4-(環戊氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例58b之產物替代

實例3之產物來製備實例58c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.43 (m, 6H), 1.88-1.70 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.78-4.70 (m, 1H), 6.16 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 9.39 (s, 1H), 11.97 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例59

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}甲磺醯胺

實例59a

4-(2-(4,4-二氟環己氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以4,4-二氟環己醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例59a，得到標題化合物。

實例59b

4-(5-胺基-2-(4,4-二氟環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例59a之產物替代實例2b之產物來製備實例59b，得到標題化合物。

實例59c

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例59b之產物替代實例3之產物來製備實例59c，得到標題化合物。^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.95-1.61 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.55-4.46 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 9.47 (s, 1H), 12.01 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 452.2 $(M+H)^+$。

實例60

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

實例60a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以四氫-2H-哌喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例60a，得到標題化合物。

實例60b

4-(5-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例60a之產物替代實例29a之產物來製備實例60b，得到標題化合物。

實例60c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例60b之產物替代實例3之產物來製備實例60c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.45 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.41-3.57 (m, 7H),

3.65-3.69 (m, 1H), 6.24-6.26 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 418.2 $(M+H)^+$。

實例61

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例1f之程序，以(N-嗎啉基)(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲酮替代2-苯氧基苯基硼酸來製備實例61，接著藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.80-2.83 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 5H), 6.17-6.18 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 1H), 12.15 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 338.1 $(M+H)^+$。

實例62

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，分別以實例33b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例62，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.22 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 5H), 9.72 (s, 1H), 12.06 (bs, 1H)。MS (ESI+)

m/z 478.1 $(M+H)^+$。

實例63

N-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例63a

4-(2-(苯甲氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以苯甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例63a，得到標題化合物。

實例63b

4-(5-胺基-2-(苯甲氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例63a之產物替代實例2b之產物來製備實例63b，得到標題化合物。

實例63c

N-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例63b之產物替代實例3之產物來製備實例63c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.94 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.24-6.18 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 8H), 9.45 (s, 1H), 12.00 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 424.2 $(M+H)^+$。

實例64

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺

根據用於製備實例27c之程序，以2-氟乙磺醯氯替代甲磺醯氯且繞過氫氧化鈉水解步驟來製備實例64，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52 (s, 3H), 3.63 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.12 (q, J=6.0 Hz, 2H), 6.25-6.19 (m, 1H), 7.08-6.62 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 3H), 11.99-11.92 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 478.2 $(M+H)^+$。

實例65

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N'-甲基硫酸二醯胺

根據用於製備實例27c之程序，以甲胺磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例65，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.50 (m, 3H溶劑掩蔽), 3.52 (s, 3H), 6.28-6.22 (m, 1H), 7.08-6.86 (m, 3H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 9.65 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H)；MS (ESI+) m/z 461.1 $(M+H)^+$。

實例66

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，分別以實例31b之產物替代實例3之產物且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例66，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.93-1.80 (m, 1H), 2.20-2.04 (m,

1H), 3.02 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.82 (dd, J=10.0, 4.5 Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 6.16 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 9.53 (s, 1H), 12.01 (bs, 1H)；MS (ESI+) m/z 418.1 $(M+H)^+$。

實例67

6-甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯

實例67a

4-溴-6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在-78℃下用BuLi (2.5 M，0.44 mL，1.102 mmol)處理含二異丙胺(0.111 g，1.102 mmol)之四氫呋喃(3 mL)。在-78℃下將溶液攪拌20分鐘，且升溫至室溫後維持5分鐘，並再次冷卻至-78℃。向此溶液中添加N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙-1,2-二胺(0.128 g，1.102 mmol)。接著在氮氣下將含實例1e (0.30 g，0.787 mmol)之四氫呋喃(3 mL)經由套管添加至反應混合物中。在-78℃下攪拌反應混合物1小時，短暫升溫至0℃，且冷卻至-78℃。經由注射器向此懸浮液中添加氯甲酸氯乙酯(0.205 g，1.889 mmol)。使反應混合物逐漸升溫至室溫隔夜。接著使混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用30-50%乙酸乙酯/己烷

溶離，得到0.074 g標題化合物。

實例67b

6-甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯

根據用於製備實例1f之程序，以實例67a替代實例1e且繞過使用碳酸鉀來製備實例67b，隨後藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.50 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 3H), 7.00 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.02 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.52 (dd, J=7.48, 1.68 Hz, 1H), 12.85 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$。

實例68

1,6-二甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯

標題化合物獲得為來自實例67b之製備的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.48 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 6.81-6.84 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.48 (dd, J=7.48, 1.68 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 389 $(M+H)^+$。

實例69

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

實例69a

1-苯甲基-4-溴-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例2a(方法B)之程序，以實例67a替代實例1e來製備實例69a，得到標題化合物。

實例69b

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例2b之程序，以實例69a替代實例2a來製備實例69b，得到標題化合物。

實例69c

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例29b之程序，以實例69b替代實例29a來製備實例69c且藉由製備型HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)進行純化，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (t, J=7.02 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.27 (q, J=7.12 Hz, 2H), 6.77 (d, J=7.93 Hz, 2H), 6.86 (d, J=2.14 Hz, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 12.86 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 404.1 $(M+H)^+$。

實例70

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

實例70a

(Z)-3-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-2-羥基乙酸乙酯

向乙醇(15 mL)及乙醚(150 mL)之溶液中添加5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(14.82 g，60 mmol)、乙二酸二乙酯(13.15 g，90 mmol)及乙醇鉀(6.06 g，72 mmol)。在45℃下將反應混合物加熱24小時。在反應期間，用手將燒瓶振盪若干次。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用10-20%乙酸乙酯/己烷溶離，得到9.5 g標題化合物(產率46%)。

實例70b

4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在100℃下將實例70a (9.5 g，27.4 mmol)及鐵(7.64 g，137 mmol)於乙醇(60 mL)及乙酸(60 mL)中之混合物加熱1小時。溶液由紅色變成灰色。濾出固體，接著用額外的乙酸乙酯洗滌。在減壓下移除溶劑至達到20%原始體積，且使其分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取若干次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用20-40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到6.05 g標題化合物。

實例70c

1-苯甲基-4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

用60%氫化鈉(0.106 g，4.41 mmol，0.117 g 60%油分散

液)處理含實例70b (0.88 g，2.94 mmol)之二甲基甲醯胺(15 mL)。在室溫下將溶液攪拌10分鐘。向此溶液中添加溴甲苯(0.59 g，3.45 mmol)。將反應混合物再攪拌2小時。使其分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用20-40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到1.07 g標題化合物。

實例70d

1-苯甲基-4-溴-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例1d之程序，以實例70c替代實例1c來製備實例70d，得到標題化合物。

實例70e

1-苯甲基-4-溴-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例1e之程序，以實例70d替代實例1d來製備實例70e，得到標題化合物。

實例70f

1-苯甲基-4-(2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例2a (方法B)之程序，以實例70e替代實例1e來製備實例70f，得到標題化合物。

實例70g

1-苯甲基-6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-

二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例2b之程序，以實例70f替代實例2a來製備實例70g，得到標題化合物。

實例70h

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-1-苯甲基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例29b之程序，以實例70g替代實例29a來製備實例70h，得到標題化合物。

實例70i

1-苯甲基-6-甲基-4-(5-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於實例4之方法A的程序，以實例70h替代實例3但使用1 M NaOH來製備實例70i，得到標題化合物。

實例70j

6-甲基-4-(5-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在90℃下將實例70i (0.53 g，0.816 mmol)、苯甲醚(0.176 g，1.631 mmol)及濃H_2SO_4 (0.5 mL)於TFA (10 mL)中之混合物加熱4小時。在減壓下移除過量TFA，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且用額外的乙酸乙酯將水層萃取若干次。依序用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到0.48 g標題化合物。粗物質直接用於下一反應。

實例70k

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

用2.0 N NaOH (1.72 mL，3.43 mmol)處理含實例70j (0.4 g，0.858 mmol)之二噁烷(5 mL)。在65℃下將反應混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且傾入水(100 mL)中。添加濃HCl (1 mL)後，用乙酸乙酯將混合物萃取三次(3×30 mL)。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到0.36 g (93%)標題化合物。藉由製備型HPLC (C18，含10-70%乙腈之0.1% TFA/水)純化少量樣品，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.03 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 6.81 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.14 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 12.62 (d, J=1.53 Hz, 1H), 13.00 (s, br, 1H)。MS (ESI+) m/z 454.1 $(M+H)^+$。

實例71

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

用濃H_2SO_4 (0.5 mL)處理含實例70k (0.2 g，0.441 mmol)之乙醇(10 mL)。在回流下加熱反應混合物隔夜。移除溶劑，且使剩餘物質分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且用額外的乙酸乙酯將水層萃取若干次。用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過

濾且濃縮，得到0.19 g標題化合物。藉由製備型HPLC純化少量粗產物，得到潔淨產物供用於生物測試。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (t, J=7.17 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.22 Hz, 2H), 6.80 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.86 (d, J=2.14 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 12.86 (s, 1H)。(ESI+) m/z 482.1 $(M+H)^+$。

實例72

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

實例72a

6-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基氯

根據用於製備實例13a之程序，以實例70k替代實例10來製備實例72a，得到標題化合物。

實例72b

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，以實例72a替代實例13a來製備實例72b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (t, J=7.17 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.23-3.30 (M, 2H), 3.49 (s, 3H), 6.81 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.86 (d, J=2.44 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.54 Hz,

1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.75 Hz, 1H), 8.34 (t, J=5.34 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 12.22 (s, 1H)。(ESI+) m/z 481.1 $(M+H)^+$。

實例73

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例72a替代實例13a且以氫氧化銨水溶液替代乙胺來製備實例73，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.03 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.88 (d, J=2.44 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 12.22 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 453.1 $(M+H)^+$。

實例74

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

實例74a

4-胺基-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮

在150℃下將4,6-二氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(5.0 g，27.9 mmol)與氫氧化銨(55 mL，1412 mmol)之混合物加熱2小時，接著冷卻至室溫。移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，乾燥且濃縮。藉由急驟層析法

(矽膠，用40%乙酸乙酯/己烷溶離)純化殘餘物，得到3.85 g (87%)標題化合物。

實例74b

4-胺基-6-氯-5-碘-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮

在回流下將實例74a (2.12 g，13.3 mmol)及N-碘代丁二醯亞胺(5.38 g，23.9 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物加熱6小時。將反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用20-40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到3.27 g (86%)標題化合物。

實例74c

4-氯-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-2-甲酸

將實例74b (0.59 g，2.1 mmol)、丙酮酸(0.546 g，6.2 mmol)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(0.695 g，6.2 mmol)及乙酸鈀(II) (0.046 g，10 mol%)於二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物除氣且用氮氣回填三次。接著在105℃下加熱反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。在30%乙酸乙酯/己烷中濕磨殘餘物，得到0.25 g (53%)標題化合物。

實例74d

4-氯-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

用濃硫酸(1 mL)處理含實例74c (0.45 g，2.0 mmol)之乙醇(15 mL)。在回流下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到0.45 g (89%)標題化合物。

實例74e

4-氯-6-甲基-7-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

在室溫下用60%氫化鈉(0.096 g，2.4 mmol)處理實例74d (0.41 g，1.6 mmol)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液。攪拌反應混合物30分鐘，接著用(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.40 g，2.4 mmol)處理。接著攪拌反應混合物2小時。使其分配於乙酸乙酯與水之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用20%乙酸乙酯/己烷溶離，得到0.50 g (81%)標題化合物。

實例74f

4-(2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基-7-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例2a (方法B)之程序，以實例74e替代實例1e來製備實例74f，得到標題化合物。

實例74g

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

在110℃下將實例74f (0.26 g，0.53 mmol)、苯酚(0.060 g，0.64 mmol)及碳酸銫(0.21 g，0.63 mmol)於二甲亞碸(5 mL)中之混合物加熱6小時。冷卻至室溫後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。接著用15 mL乙醇及1 mL濃H_2SO_4處理殘餘物。在回流下加熱混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。以鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用40-80%乙酸乙酯溶離，得到0.14 g (61%)標題化合物。

實例74h

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例29b之程序，分別以實例74g替代實例29a且以乙醇替代乙酸乙酯來製備實例74h，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (t, J=7.02 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.28 (q, J=7.22 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.65 (d, J=7.33 Hz, 2H), 6.74 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H),

6.79 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 13.37 (br s, 1H)。MS (ESI+) m/z 405.1 $(M+H)^+$。

實例75

4-[5-(乙基胺基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

實例75係獲得為來自實例74h之製備的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.02 Hz, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.29 (q, J=7.02 Hz, 2H), 5.71 (t, J=5.19 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.72-6.74 (m, 2H), 6.87 (t, J=7.32 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 13.47 (br s, 1H)。MS (ESI+) m/z 433.1 $(M+H)^+$。

實例76

4-{5-[乙基(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯

根據用於實例4之方法A的程序，以實例75替代實例3但使用NaOH來製備實例76，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (t, J=7.02 Hz, 3H), 1.30 (t, J= 7.17 Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.67-3.72 (m, 5H),4.23 (q, J=7.22 Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.93 Hz, 2H), 6.99 (d, J= 2.14 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.85 (d, J=2.75 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 511.1 $(M+H)^+$。

實例77

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸

根據用於實例4之方法A的程序，以實例74h替代實例3來製備實例77，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.04 (s, 3H), 3.66 (s, 3H),6.39-6.40 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 6.93 (d, J=1.53 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14 (d, J= 8.85 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.43 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 13.35 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 455.1 $(M+H)^+$。

實例78

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺

實例78a

6-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-羰基氯

根據用於製備實例13a之程序，以實例77替代實例10來製備實例78a，得到標題化合物。

實例78b

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例78a替代實例13a且以氫氧化銨水溶液替代乙胺來製備實例78b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.03 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.85 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H),

7.10 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 454.1 $(M+H)^+$。

實例79

6-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例78a替代實例13a且以2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺替代乙胺來製備實例79，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67-2.80 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.49 (br, 8 H), 3.67 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.50-8.52 (m, 1H), 9.85 (s, 1H), 13.03 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 580.2 $(M+H)^+$。

實例80

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

實例80a

(E)-4-胺基-6-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮

根據用於製備實例2a (方法B)之程序，分別以實例74b替代實例1e且以(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷替代2-氟-5-硝基苯基硼酸來製備實例80a，得到標題化合物。

實例80b

4-氯-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-7(6H)-酮

在90℃下將含實例80a (0.1 g，0.435 mmol)之乙酸(5 mL)加熱隔夜。在減壓下蒸發溶劑，得到0.071 g標題化合物。

實例80c

4-氯-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-7(6H)-酮

根據用於製備實例74e之程序，以實例80b替代實例74c來製備實例80c，得到標題化合物。

實例80d

4-(2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-7(6H)-酮

根據用於製備實例2a (方法B)之程序，以實例80c替代實例1e來製備實例80d，得到標題化合物。

實例80e

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以實例80d替代實例2a來製備實例80e，得到標題化合物。

實例80f

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-d]噠嗪-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例80e替代實例29a來製備實例80f，得到標題化合物。

實例80g

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺

根據用於實例4之方法A的程序，以實例80f替代實例3來製備實例80g，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.03 (s, 3H), 3.67 (s, 3H),6.39-6.40 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 12.67 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 411.1 $(M+H)^+$。

實例81

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，以實例78a替代實例13a來製備實例81，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (t, J=7.17 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.27-3.30 m, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.12 (d, J=9.16 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.44 (t, J=5.34 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 482.1 $(M+H)^+$。

實例82

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮

根據用於製備實例1f之程序，以實例80b替代實例1e但

使用碳酸鉀來製備實例82，隨後藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.70 (s, 3H), 6.36-6.37 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.41 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.56 (dd, J=7.63, 1.83 Hz, 1H), 12.65 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 318.1 $(M+H)^+$。

實例83

N-乙基-N,6-二甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例78a替代實例13a且以N-甲基乙胺替代乙胺來製備實例83，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (br, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.45 (br, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.88 (d, J=7.93 Hz, 2H), 7.01 (t, J= 7.32 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.36 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 13.01 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 496.1 $(M+H)^+$。

實例84

4-{4-[(乙磺醯基)胺基]-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基}苯甲醯胺

向實例33b (50 mg，0.14 mmol)及三乙胺(0.043 g，0.42 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中逐滴添加乙磺醯氯(0.072 g，0.56 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物1

小時。在減壓下濃縮反應混合物，添加二噁烷(4 mL)及氫氧化鈉(10% w/v，3 mL，0.14 mmol)且在70℃下將反應混合物加熱1小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著用飽和氯化銨水溶液(50 mL)中和至pH 7。分離有機層且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取水相。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/水+0.1% TFA)純化殘餘物，得到標題化合物(22 mg，35%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.74 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 7.22-7.30 (m, 3 H) 7.18 (s, 1 H) 7.11-7.16 (m, 1 H) 6.83 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 6.23-6.28 (m, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.15 (q, J=7.35 Hz, 2 H) 1.21-1.29 (m, 3 H)。MS (ESI+) m/z 467.2 $(M+H)^+$。

實例85

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例85a

4-(甲磺醯基)-2-硝基-1-苯氧基苯

根據用於製備實例2b之程序，以1-氟-4-(甲磺醯基)-2-硝基苯替代實例2a來製備實例85a，得到標題化合物。

實例85b

5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯胺

根據用於製備實例29b之程序，以85a替代實例29a來製

備實例85b，得到標題化合物。

實例85c

2-碘-4-(甲磺醯基)-1-苯氧基苯

在0℃下用濃HCl (6 mL)處理含實例85b (0.27 g，1.025 mmol)之二噁烷(1 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加含亞硝酸鈉(0.085 g，1.23 mmol)之水(1 mL)。在0℃下將反應物再攪拌1小時。向此溶液中添加含碘化鉀(0.34 g，1.051 mmol)之水(2 mL)。在室溫下將反應物攪拌1小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將有機層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用10-30%乙酸乙酯/己烷溶離，得到0.28 g標題產物。

實例85d

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例1f之程序，以85c替代實例1e且以實例6a替代2-苯氧基苯基硼酸來製備實例85d，隨後藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.26 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.29-6.30 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.20 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.88 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.07 (s, 1H)。MS

(ESI+) m/z 395.2 $(M+H)^+$。

實例86

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

實例86a

5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺

將含5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(8.2 g)之甲醇(20 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加含7 N NH_3之甲醇(80 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在低溫下移除溶劑，且使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。水層用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌所合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析法在矽膠上純化固體，得到4.2 g潔淨產物。

實例86b

5-溴-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，以86a替代實例2a且以四氫呋喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例86b，得到標題化合物。

實例86c

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例1f之程序，以86b替代實例1e且以實例6a替代2-苯氧基苯基硼酸來製備實例86c，隨後藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，

得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.91-1.97 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.92-3.95 (m, 1H), 5.63-5.66 (m, 1H), 6.19-6.21 (m, 1H), 7.34 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 8.14 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 391.1 $(M+H)^+$。

實例87

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

實例87獲得為來自實例86c之製備的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.93-1.98 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.48 (d, J= 5.19 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 6.19 (t, J=2.29 Hz, 1H), 7.33 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (q, J=4.88 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.44 Hz, 1H), 12.13 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 405.1 $(M+H)^+$。

實例88

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-2-苯基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例88a

4-溴-2-碘-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

向實例1e (0.2 g，0.525 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之冷(-78℃，乾冰/丙酮浴)溶液中添加二異丙胺基鋰(1.2當量)

之新製備溶液。在-78℃下攪拌反應混合物45分鐘。在-78℃下添加碘(0.054 ml，1.049 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液。移除冷卻浴且使反應混合物升溫至室溫並攪拌1小時。藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅反應物。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且再以乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由急驟層析法(矽膠，1-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物。藉由逆相HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)進一步純化所回收之物質，得到標題化合物(55 mg，21%)。

實例88b

4-溴-6-甲基-2-苯基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在85℃下將實例88a (0.1 g，0.197 mmol)、苯基硼酸(0.024 g，0.197 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.011 g，0.0096 mmol)及碳酸氫鈉(0.041 g，0.493 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)及水(0.6 mL)中之混合物加熱4小時。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用30%乙酸乙酯溶離，得到0.084 g標題化合物。

實例88c

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-2-苯基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例1f之程序，以88b替代實例1e來製備實例88c，隨後藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.53 (s, 3H), 6.67 (d, J=1.22 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.56 (dd, J=7.48, 1.68 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.32 Hz, 1H), 12.31 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 393.3 $(M+H)^+$。

實例89

N-{3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-4-基]-4-苯氧基苯基}甲磺醯胺

根據用於製備實例20b之程序，以實例71替代實例20a來製備實例89，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.19 (d, J=1.83 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.63 Hz, 2H), 6.99 (t, J=7.32 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 4H), 7.38 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.60 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 440.1 $(M+H)^+$。

實例90

N-[4-(4-氯基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例90a

4-(2-溴-4-硝基苯氧基)苯甲腈

根據用於製備實例7a之程序，以4-羥基苯甲腈替代苯酚

來製備實例90a，得到標題化合物。

實例90b

4-(4-胺基-2-溴苯氧基)苯甲腈

在氮氣流下向250 mL不鏽鋼壓力瓶中添加實例90a (3.21 g，10.1 mmol)、氧化鉑(IV) (0.642 g，2.83 mmol)及四氫呋喃(70 mL)。向反應燒瓶中裝入氫氣直至達到30 psi，且在環境溫度下攪拌45分鐘。使混合物通過耐綸膜過濾。濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，1:1乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.75 g，60%產率)。

實例90c

4-(4-胺基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯氧基)苯甲腈

將實例90b (1.75 g，6.05 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃) (3.07 g，12.1 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.159 g，0.545 mmol)、乙酸鉀(1.31 g，13.3 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.166 g，0.182 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物除氣且用氮氣回填。在80℃下將反應混合物加熱20小時，接著冷卻至環境溫度。濃縮混合物，並使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層且用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到標題化合物(2.0 g，98%產率)。

實例90d

4-(4-胺基-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基)苯甲腈

根據用於製備實例1f之程序，以實例90c替代2-苯氧基苯基硼酸來製備實例90d，藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化，得到標題化合物。

實例90e

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4方法A之程序，分別以乙磺醯氯替代甲磺醯氯且以實例90d替代實例3來製備實例90e，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01-12.05 (m, 1 H) 9.94 (s, 1 H) 7.62-7.69 (m, 2 H) 7.43 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.21-7.33 (m, 4 H) 6.86-6.93 (m, 2 H) 6.22 (dd, J=2.75, 2.14 Hz, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 3.16 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 1.25 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。MS (ESI+) m/z 449.1 $(M+H)^+$。

實例91

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

實例91a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以四氫呋喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例91a，得到標題化合物。

實例91b

4-(5-胺基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例91a替代實例29a來製備實例91b，得到標題化合物。

實例91c

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

向實例91b (80.0 mg，0.246 mmol)及三乙胺(74.6 mg，0.738 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中逐滴添加2-氟乙磺醯氯(144 mg，0.984 mmol)，且在約環境溫度下攪拌反應混合物約1小時。用飽和氯化銨水溶液(50 mL)中和反應混合物，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (C18，含10-80%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(7.0 mg，6.5%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.54 (bs, 1H), 7.45 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.7 Hz, 1H) 6.67 (dd, J=3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=2.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.85-3.62 (m, 8H), 2.97 (bs, 1H), 2.24-1.85 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 436.2 $(M+H)^+$。

實例92

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-

基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例91b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例92，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.63 (bs, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.46 6.35 (m, 2H), 4.88 (bs, 1H), 4.01 3.66 (m, 7H), 3.12 3.03 (m, 2H), 2.2 (bs, 1 H), 2.19 1.80 (m, 4H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 432.2 $(M+H)^+$。

實例93

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例33b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例93，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (bs, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 4H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.22 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 463.2 $(M+H)^+$。

實例94

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

實例94a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以2,4,6-三氟苯酚替代苯酚來製備實例94a，得到標題化合物。

實例94b

4-(5-胺基-2-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例94a替代實例2b來製備實例94b，得到標題化合物。

實例94c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例94b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例94c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (bs, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.44 7.33 (m, 2H), 7.33 7.28 (m, 3H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.24 6.19 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.11 3.02 (m, 2H), 1.78 1.62 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 492.1 $(M+H)^+$。

實例95

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯磺醯胺

實例95a

3-硝基-4-苯氧基苯磺醯胺

用60%氫化鈉(0.545 g，13.63 mmol)處理含苯酚(1.282 g，13.63 mmol)之二甲基甲醯胺(20 mL)。攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.75 g，3.41 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用10% HCl中和水層且用額外的乙酸乙酯萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(1:1乙酸乙酯/己烷)在矽膠上純化殘餘物，得到0.96 g標題產物。

實例95b

3-胺基-4-苯氧基苯磺醯胺

根據用於製備實例29b之程序，以95a替代實例29a來製備實例95b，得到標題化合物。

實例95c

3-碘-4-苯氧基苯磺醯胺

根據用於製備實例85c之程序，以95b替代實例85b來製備實例95c，得到標題化合物。

實例95d

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯磺醯胺

在微波條件(110℃，30分鐘)下加熱實例6a (0.086 g，0.20 mmol)、實例95c (0.083 g，0.22 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.012 g，5 mol%)及氟化銫(0.091 g，0.6 mmol)於二甲氧基乙烷(2 mL)及甲醇(1 mL)中之混合物。使反應混合物冷

卻至環境溫度且分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層且經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(48 mg，61%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 5H), 7.16 (t, J=7.48 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 6.28 (t, J=2.29 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 396.2 $(M+H)^+$。

實例96

6-(環己基胺基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例96a

5-溴-6-(環己基胺基)吡啶-3-磺醯胺

在微波條件(140℃，1小時)下加熱實例86a (0.136 g，0.5 mmol)及環己胺(0.198 g，2.0 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物。移除溶劑，且藉由急驟層析法(3:2乙酸乙酯/己烷)在矽膠上純化殘餘物，得到0.164 g標題產物。

實例96b

6-(環己基胺基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例96a替代實例95c來製備實例96b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.29 (s,

1H), 7.18 (br s, 2H), 6.04 (t, J=2.29 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.63 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.81-1.82 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 3H), 1.01-1.33 (m, 5H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例97

6-(環己基胺基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例97分離為製備實例96b期間的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (q, J=4.88 Hz, 1H), 6.02 (t, J=2.29 Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.24 Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.42 (d, J=4.88 Hz, 3H), 1.80-1.82 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 3H), 1.01-1.33 (m, 6H)。MS (ESI+) m/z 416.1 $(M+H)^+$。

實例98

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]硫酸二醯胺

向實例94b (76.3 mg，0.198 mmol)及三乙胺(60.1 mg，0.594 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中逐滴添加甲胺磺醯氯(103 mg，0.792 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物與二噁烷(5 mL)及1 M氫氧化鈉水溶液(3 mL，0.2 mmol)混合並且在70℃下加熱1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用飽和氯化銨水溶液(50 mL)中和且用乙酸乙酯

(3×50 mL)萃取水溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (C18，含10-80%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(11 mg，11%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 6H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.23 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.57 (bs, 3H), 2.35 (d, J=4.9 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 479.1 $(M+H)^+$。

實例99

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

實例99a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

向四氫-2H-哌喃-4-醇(231 mg，2.265 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(181 mg，4.53 mmol)。攪拌10分鐘後，添加實例2a (500 mg，1.133 mmol)。在50℃下將混合物加熱2小時。冷卻後，用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物，用50%氯化鈉水溶液(80 mL)稀釋且用乙酸乙酯(75 mL、2×50 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥所合併之有機物，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠，0.5-4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(220 mg，52.6%產率)。

實例99b

4-(5-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例99a替代實例29a來製備實例99b，得到標題化合物。

實例99c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例99b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例99c，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 6.19 (t, J=2.37 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 5H), 3.33-3.45 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.46 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 446.1 $(M+H)^+$。

實例100

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺

向實例99b (43.2 mg，0.127 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙磺醯氯(0.015 mL，0.140 mmol)

及三乙胺(0.053 mL，0.382 mmol)。在環境溫度下將混合物攪拌18小時。濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析法(矽膠，0.5-5%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(20.8 mg，33.7%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.18-6.24 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 3H), 3.52-3.68 (m, 5H), 3.33-3.45 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 1.39-1.57 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 486.1 $(M+H)^+$。

實例101

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺

實例101a

4-(2-(4,4-二氟環己氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例99a之程序，以4,4-二氟環己醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例101a，得到標題化合物。

實例101b

4-(5-胺基-2-(4,4-二氟環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例101a替代實例29a來製備實例101b，得到標題化合物。

實例101c

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例101b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例101c，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, J=4.36 Hz, 3H), 7.17 (s, 2H), 6.15-6.23 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.49-3.61 (m, 3H), 3.05 (q, J=7.27 Hz, 2H), 1.62-1.88 (m, 8H), 1.22 (t, J=7.34 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 466.1 $(M+H)^+$。

實例102

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例101b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例102，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.17 (s, 2H), 6.14-6.22 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, J=2.78 Hz, 1H), 3.51-3.57 (m, 3H), 2.96-3.08 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 10H), 0.95 (t, J=7.54 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 480.2 $(M+H)^+$。

實例103

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-2,2,2-三氟乙磺醯胺

根據用於製備實例100之程序，以實例101b替代實例99b來製備實例103，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 2H), 6.17-6.24 (m, 1H), 4.36-4.60 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.60-1.88 (m, J=4.07 Hz, 8H)。MS (ESI+) m/z 520.1 $(M+H)^+$。

實例104

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-N'-甲基硫酸二醯胺

根據用於製備實例100之程序，以實例101b替代實例99b且以甲胺磺醯氯替代2,2,2-三氟乙磺醯氯來製備實例104，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.06-7.17 (m, 3H), 6.15-6.24 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.59-1.86 (m, 8H)。MS (ESI+) m/z 467.1 $(M+H)^+$。

實例105

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

實例105a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例99a之程序，以四氫-2H-哌喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例105a，得到標題化合物。

實例105b

4-(5-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29b之程序，以實例105a替代實例29a來製備實例105b，得到標題化合物。

實例105c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例105b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例105c，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 6.23 (t, J=2.18 Hz, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 3.67 (dd, J=11.70, 2.58 Hz, 1H), 3.37-3.59 (m, 6H), 3.04 (q, J=7.54 Hz, 2H), 1.85-2.00 (m, 1H), 1.51-1.73 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.34 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 432.2 $(M+H)^+$。

實例106

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例105b替代實例3且以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例106，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存

在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.23 (t, J=2.18 Hz, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 3.67 (dd, J=11.50, 2.78 Hz, 1H), 3.36-3.59 (m, 6H), 2.96-3.07 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 1H), 1.52-1.79 (m, 4H), 1.32-1.50 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.54 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 446.2 $(M+H)^+$。

實例107

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例100之程序，以實例105b替代實例99b來製備實例107，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, J=1.59 Hz, 2H), 6.26 (t, J=2.38 Hz, 1H), 4.43 (q, J=9.92 Hz, 2H), 4.27-4.36 (m, 1H), 3.68 (dd, J=11.50, 2.38 Hz, 1H), 3.39-3.59 (m, 6H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 1.36-1.49 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 486.1 $(M+H)^+$。

實例108

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]硫酸二醯胺

根據用於製備實例100之程序，以實例105b替代實例99b且以甲胺磺醯氯替代2,2,2-三氟乙磺醯氯來製備實例108，

得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.99 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, J=2.54, 2.54 Hz, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.22-6.27 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.65 (dd, J=11.53, 2.37 Hz, 1H), 3.37-3.59 (m, 6H), 2.50-2.53 (m, J=1.70 Hz, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 433.1 $(M+H)^+$。

實例109

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例99b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例109，但最初在環境溫度下攪拌反應混合物18小時，接著在氫氧化鈉存在下在50℃下加熱1小時，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 6.19 (t, J=2.37 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 5H), 3.33-3.45 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.46 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 432.1 $(M+H)^+$。

實例110

N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

實例110a

5-溴-6-氯-N,N-二甲基吡啶-3-磺醯胺

用2.0 N二甲胺(6.25 mL，12.50 mmol)處理含5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(1.455 g，5 mmol)之甲醇(20 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。移除溶劑，且用水將固體洗滌若干次。接著藉由層析在矽膠上純化固體，用15%乙酸乙酯/己烷溶離，得到0.8 g標題化合物。

實例110b

5-溴-N,N-二甲基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，分別以110a替代實例2a且以四氫呋喃-3-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例110b，得到標題化合物。

實例110c

N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例110b替代實例95c來製備實例110c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.75 Hz, 1H), 6.17 (t, J=2.29 Hz, 1H), 5.67 (d, J=1.53 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=10.38, 4.58 Hz, 1H), 3.78 (d, J=10.07 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.54-2.56 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 419.2 $(M+H)^+$。

實例111

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺

實例111a

5-溴-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺

攪拌實例86a (0.136 g，0.5 mmol)、苯胺(0.186 g，2.0 mmol)及60%氫化鈉(0.12 g，3.0 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物且在60℃下加熱16小時。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用10% HCl中和水層且用額外的乙酸乙酯萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上(2:3乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到0.095 g標題產物。

實例111b

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例111a替代實例95c來製備實例111b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 6.99 (t, J=7.32 Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 3.58 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 396.2 $(M+H)^+$。

實例112

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺

實例112分離為製備實例111b期間的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.63 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.00 (t, J=7.32 Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.46 (d, J=4.88 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 410.2 $(M+H)^+$。

實例113

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺

將實例33b (50 mg，0.140 mmol)及三乙胺(42.6 mg，0.421 mmol)組合在二氯甲烷(4 mL)中。逐滴添加2-氟乙磺醯氯(82 mg，0.561 mmol)且在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。接著用飽和氯化鈉水溶液萃取反應混合物，分離，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC (C18，10-100%乙腈/水+0.1% TFA)純化殘餘物，得到標題化合物(1.4 mg，2%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98-11.92 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.25 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 4H), 6.24-6.13 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H) 3.45 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 467.1 $(M+H)^+$。

實例114

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例91c之程序，以實例94b替代實例91b來製備實例114，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00-11.94 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.63-6.47 (m, 2H), 6.22 (dd, J=2.8, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (q, J=6.3, 5.7, 6.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.3, 6.0 Hz, 2H), 3.55 (bs, 3H)。MS (ESI+) m/z 496.2 $(M+H)^+$。

實例115

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺

根據用於製備實例27c之程序，以丙-1-磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例115，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (bs, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.13-6.94 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.24 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 474.1 $(M+H)^+$。

實例116

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺

在4 mL小瓶中將實例50b (24 mg，0.06 mmol)之溶液溶解於無水四氫呋喃(1.0 mL)中，隨後添加1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙胺(65 μL，0.48 mmol)。將小瓶加蓋且置於環境溫

度下振盪2小時。接著，依序添加嘧啶-2-胺(9 mg，0.09 mmol)於無水四氫呋喃(0.3 mL)中之溶液及4-(二甲基胺基)吡啶(37 mg，0.3 mmol)於無水四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液。在60℃下將混合物攪拌16小時，冷卻，且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於1:1 DMSO/MeOH中，且藉由逆相HPLC (10-80%乙腈/含0.1% TFA之水)進行純化。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.73 (d, J=4.88 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.42-7.48 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.32-7.38 (m, 2 H) 7.27 (t, J=4.88 Hz, 1 H) 7.11-7.17 (m, 1 H) 6.90 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H)；(ESI) m/z 474 $(M+H)^+$。

實例117

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以2,6-二甲氧基吡啶-3-胺鹽酸鹽替代嘧啶-2-胺來製備實例117，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.08 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1 H) 7.74-7.78 (m, 1 H) 7.40-7.47 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.28-7.35 (m, 2 H) 7.09-7.15 (m, 1 H) 6.91 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.29 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=9.46 Hz, 6 H) 3.60 (s, 3 H)；(ESI) m/z 533 $(M+H)^+$。

實例118

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吲唑-6-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以1H-吲唑-6-胺替代嘧啶-2-胺來製備實例118，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃)δ ppm 8.22 (s, 1 H) 8.12 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.97 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.42-7.48 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.30-7.38 (m, 3 H) 7.11-7.16 (m, 1 H) 6.93 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.61 (s, 3 H)；(ESI) m/z 512 $(M+H)^+$。

實例119

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(吡咯啶-1-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例116之程序，以哌嗪-1-基(吡咯啶-1-基)甲酮替代嘧啶-2-胺來製備實例119，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.51 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.39-7.46 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.32-7.34 (m, J=2.90, 2.90 Hz, 1 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.59-3.71 (m, 1 H) 3.56-3.58 (m, 4 H) 3.40-3.55 (m, 2 H) 3.18-3.33 (m, J=6.41, 6.41 Hz, 8 H) 1.75 (t, J=6.26 Hz, 4 H)；(ESI) m/z 562 $(M+H)^+$。

實例120

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以N^1,N^1-二甲基苯-1,4-二胺替代嘧啶-2-胺來製備實例120，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.09 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 7.41-7.47 (m, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.29-7.36 (m, 2 H) 7.26 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.10-7.16 (m, 1 H) 6.92 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.29 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.06 (s, 6 H)；(ESI) m/z 515 $(M+H)^+$。

實例121

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以吡啶-4-基甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例121，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.79 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.87-7.96 (m, 3 H) 7.41-7.47 (m, 1 H) 7.28-7.38 (m, 3 H) 7.09-7.16 (m, 1 H) 6.91 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 3.59 (s, 3 H)；(ESI) m/z 487 $(M+H)^+$。

實例122

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮替代嘧啶-2-胺來製備實例122，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.91 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.38-7.47 (m, 1 H) 7.32-7.36 (m, 2 H) 7.26-7.31 (m, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.27 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.33-3.46 (m, 6 H) 2.19 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 1.86-1.95 (m, 2 H)；(ESI) m/z 507 $(M+H)^+$。

實例123

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以1-胺基-2-甲基丙-2-醇替代嘧啶-2-胺來製備實例123，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.98 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.32 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.58-3.60 (m, 3 H) 3.27 (s, 2 H) 1.11 (s, 6 H)；(ESI) m/z 468 $(M+H)^+$。

實例124

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以2-(5-甲氧基-1H-吲哚-

3-基)乙胺替代嘧啶-2-胺來製備實例124，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.30-7.33 (m, 2 H) 7.26-7.30 (m, 1 H) 7.24 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 7.03 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.72 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.53 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 2.92 (t, J=7.32 Hz, 2 H)；(ESI) m/z 569 $(M+H)^+$。

實例125

N-(3,4-二氟苯甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以(3,4-二氟苯基)甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例125，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃)δ ppm 8.00 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.26-7.46 (m, 6 H) 7.15-7.20 (m, 1 H) 7.08-7.13 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 4.45 (s, 2 H) 3.58 (s, 3 H)；(ESI) m/z 522 $(M+H)^+$。

實例126

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例126，得到標題化合物。^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.01 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.39-7.47 (m, 3 H) 7.35 (s, 1 H) 7.26-7.34 (m, 4 H) 7.08-7.14 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 3.58 (s, 3 H)；(ESI) m/z 570 $(M+H)^+$。

實例127

2-{4-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺

根據用於製備實例116之程序，以N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙醯胺替代嘧啶-2-胺來製備實例127，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.56 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.40-7.48 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.33 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 7.08-7.13 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 2.99-3.71 (m, 11 H) 2.92 (d, J=5.49 Hz, 6 H)；(ESI) m/z 550 $(M+H)^+$。

實例128

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以吡啶-3-基甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例128，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.72 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=7.93 Hz, 1 H)

8.01 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.85-7.92 (m, 2 H) 7.40-7.46 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.33 (t, *J*=3.36 Hz, 1 H) 7.27-7.31 (m, 1 H) 7.09-7.14 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 6.26 (d, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 3.59 (s, 3 H)；(ESI) m/z 487 $(M+H)^+$。

實例129

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以吡啶-2-基甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例129，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.68 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H) 8.23-8.29 (m, 1 H) 8.04 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.90 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.69-7.73 (m, 1 H) 7.39-7.47 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.33 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 7.09-7.15 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 6.27 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 3.59 (s, 3 H)；(ESI) m/z 487 $(M+H)^+$。

實例130

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以(3,4,5-三甲氧基苯基)甲胺替代嘧啶-2-胺來製備實例130，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.00 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.32 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.26-7.31

(m, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 6.87 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 6.66 (s, 2 H) 6.26 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 4.41 (s, 2 H) 3.75 (s, 6 H) 3.63 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H)；(ESI) m/z 576 $(M+H)^+$。

實例131

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以N^1,N^1-二甲基乙-1,2-二胺替代嘧啶-2-胺來製備實例131，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.97 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.85 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.39-7.46 (m, 1 H) 7.31-7.35 (m, 2 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.09-7.15 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 3.62 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.26 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H) 2.84 (s, 6 H)；(ESI) m/z 467 $(M+H)^+$。

實例132

N-[2-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)乙基]-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以2-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)乙胺替代嘧啶-2-胺來製備實例132，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.92 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.79 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.31-7.34 (m, 2 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.06-7.14 (m, 1 H) 6.80-6.87 (m, 3

H) 6.70 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 5.94 (s, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.44 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 2.76 (t, J=7.32 Hz, 2 H)；(ESI) m/z 544 $(M+H)^+$。

實例133

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺

根據用於製備實例116之程序，以2-(1H-吲哚-3-基)乙胺替代嘧啶-2-胺來製備實例133，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 8.65 (t, J=5.49 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.36 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.32-7.34 (m, 2 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.05-7.13 (m, 2 H) 6.98 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.48-3.58 (m, 2 H) 2.96 (t, J=7.48 Hz, 2 H)；(ESI) m/z 539 $(M+H)^+$。

實例134

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例116之程序，以呋喃-2-基(哌嗪-1-基)甲酮替代嘧啶-2-胺來製備實例134，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.82 (s, 1 H) 7.55 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.39-7.48 (m, 2 H) 7.25-7.37 (m, 3 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 7.05 (d, J=3.36 Hz, 1 H) 6.88

(d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.64 (dd, J=3.36, 1.83 Hz, 1 H) 6.29 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.74-3.89 (m, 4 H) 3.41-3.70 (m, 7 H)；(ESI) m/z 559 $(M+H)^+$。

實例135

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯

根據用於製備實例116之程序，以哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯替代嘧啶-2-胺來製備實例135，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.45 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.36-7.44 (m, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.32 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.25-7.31 (m, 1 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.27 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 3.42-3.69 (m, 5 H) 2.85-3.24 (m, 2 H) 1.77 (s, 2 H) 1.21-1.47 (m, 11 H)；(ESI) m/z 579 $(M+H)^+$。

實例136

4-{[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

根據用於製備實例116之程序，以4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯替代嘧啶-2-胺來製備實例136，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.95 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.31-7.35 (m, 2 H) 7.24-7.51 (m, 1 H)

7.10 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.87-4.08 (m, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 2.91 (d, J=85.75 Hz, 2 H) 1.78 (d, 2 H) 1.34-1.45 (m, 11 H)；(ESI) m/z 579 $(M+H)^+$。

實例137

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例116之程序，以1-(乙磺醯基)哌嗪替代嘧啶-2-胺來製備實例137，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/D_2O, Temp=25℃) δ ppm 7.53 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.38-7.47 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.33 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.43-3.70 (m, 7 H) 3.25 (s, 4 H) 3.07 (q, J=7.43 Hz, 2 H) 1.22 (t, J=7.32 Hz, 3 H)；(ESI) m/z 557 $(M+H)^+$。

實例138

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例138a

4-(2-氟-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例6a (0.642 g，1.5 mmol)、2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯(0.380 g，1.500 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.051 g，0.176 mmol)、參(二亞苄基

丙酮)二鈀(0) (0.041 g，0.045 mmol)及磷酸鉀(0.796 g，3.75 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2.500 mL)中之混合物除氣且用氮氣回填若干次。在60℃下將反應物加熱16小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法在矽膠上純化殘餘物，用30%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物(0.63 g，1.328 mmol，89%產率)。

實例138b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在120℃下將實例138a (0.05 g，0.105 mmol)、2,4-二氟苯酚(0.016 g，0.126 mmol)及碳酸銫(0.069 g，0.211 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物加熱16小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用額外的乙酸乙酯萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相製備型HPLC (含10-80%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(0.036 g，0.084 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.31 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 431.1 $(M+H)^+$。

實例139

4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以(2-溴苯基)(4-氯苯基)甲酮替代實例95c來製備實例139，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.96 (s, 1H), 7.86-7.73 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.21 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.05-6.06 (m, 1H), 3.39 (s, 3H)。MS (DCI+) m/z 363.0 $(M+H)^+$。

實例140

4-{2-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在60℃下將實例139 (0.05 g，0.138 mmol)及四氫硼酸鈉(2) (5.21 mg，0.138 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物加熱3小時。移除溶劑，且藉由逆相製備型HPLC (含10-80%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(0.042 g，0.115 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.70 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.54 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.94 (t, J=2.29 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.47 (s, 3H)。MS (DCI+) m/z 365.0 $(M+H)^+$。

實例141

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-

基)-4-(嘧啶-5-基氧基)苯基]乙磺醯胺

實例141a

6-甲基-4-(5-硝基-2-(嘧啶-5-基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，以嘧啶-5-醇替代苯酚來製備實例141a，得到標題化合物。

實例141b

4-(5-胺基-2-(嘧啶-5-基氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例141a替代實例2b來製備實例141b，得到標題化合物。

實例141c

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(嘧啶-5-基氧基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例141b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例141c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (bs, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.40 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 6.25-6.20 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 462.2 $(M+H)^+$。

實例142

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]苯基}乙磺醯胺

實例142a

6-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-5-硝基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例142a，得到標題化合物。

實例142b

4-(5-胺基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例142a替代實例2b來製備實例142b，得到標題化合物。

實例142c

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]苯基}乙磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例142b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例142c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.32-7.14 (m, 6H), 6.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 442.1 $(M+H)^+$。

實例143

N-{4-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺

實例143a

4-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例143a，得到標題化合物。

實例143b

4-(5-胺基-2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例143a替代實例2b來製備實例143b，得到標題化合物。

實例143c

N-{4-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例143b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例143c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04-11.99 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.29-7.13 (m, 5H), 6.12-6.07 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.04 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 456.2 $(M+H)^+$。

實例144

N-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例144a

6-甲基-4-(2-(新戊氧基)-5-硝基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以2,2-二甲基丙-1-醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例144a，得到標題化合物。

實例144b

4-(5-胺基-2-(新戊氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例144a替代實例2b來製備實例144b，得到標題化合物。

實例144c

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例144b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例144c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H) 7.26-7.33 (m, 3 H) 7.15 (dd, J=2.71, 8.82 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 6.17-6.22 (m, 1 H) 3.59 (s, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 3.03 (q, J=7.23 Hz, 2 H) 1.21 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 0.84 (s, 9 H)。MS (ESI+) m/z 416.5 $(M-H)^+$。

實例145

N-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例145a

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-硝基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-

c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例145a，得到標題化合物。

實例145b

4-(5-胺基-2-(環丙基甲氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例145a替代實例2b來製備實例145b，得到標題化合物。

實例145c

N-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例145b替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例145c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02-11.97 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.14 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.21-6.16 (m, 1H), 3.80 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.50-0.39 (m, 2H), 0.27 0.18 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例146

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

實例146a

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-硝基苯磺醯胺

將2,4-二氟苯酚(5.39 g，41.4 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(34.5 mL)中之溶液冷卻至10℃且用氫化鈉(1.66 g，41.4 mmol)逐份處理。攪拌15分鐘後，逐份添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.28 g，10.36 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1.5小時，稀釋至乙酸乙酯中且用0.5 M HCl淬滅至pH 6。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(3.24 g，95%)。

實例146b

3-胺基-4-(2,4-二氟苯氧基)苯磺醯胺

在95℃下，將實例146a (3.24 g，9.81 mmol)、鐵(2.74 g，49.1 mmol)及氯化銨(0.787 g，14.72 mmol)於四氫呋喃(21 mL)、乙醇(21 mL)及水(7 mL)之混合物中攪拌3小時。通過耐綸膜過濾混合物且濃縮。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(2.81 g，95%)。

實例146c

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-碘苯磺醯胺

在0℃下向實例146b (2.8 g，9.32 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(40 mL，9.32 mmol)。將混合物攪拌15分鐘，且添加亞硝酸鈉(0.772 g，11.19 mmol)於水(10 mL)中之溶液。在0℃下將混合物攪拌1小時。添加碘化鉀(3.10 g，18.7 mmol)於水(10 mL)中之溶液且在環境溫度下繼續攪拌1小時。使混合物分配於乙酸乙酯與水之

間。用飽和硫代硫酸鈉、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠，0-60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(2.24 g，58.4%產率)。

實例146d

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

在微波條件下在150℃下將實例146c (111 mg，0.270 mmol)、實例6a (150 mg，0.351 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (31.2 mg，0.027 mmol)及氟化銫(123mg，0.810 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(4.6 mL)與甲醇(2.3 mL)之混合物中的懸浮液加熱5分鐘。使反應混合物分配於乙酸乙酯(75 mL)與50%氯化鈉水溶液(75 mL)之間。使有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。向殘餘物於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加水合氫氧化鋰(113 mg，2.7 mmol)於水(1 mL)中之溶液，且在微波條件下在120℃下將混合物加熱30分鐘。使反應混合物分配於乙酸乙酯(75 mL)與水(75 mL)之間。使有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠，0.5-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(74 mg，63.5%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.37 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.82, 2.37 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.08-7.18 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.82 Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.71 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z

432.2 $(M+H)^+$。

實例147

4-[2-(環己基胺基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例147a

2-溴-N-環己基-4-(甲磺醯基)苯胺

將含2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯(0.05 g，0.198 mmol)及環己胺(0.059 g，0.593 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物的小瓶加蓋且在110℃下加熱三天。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法在矽膠上純化殘餘物，用40%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物(0.044 g，0.132 mmol，67.0%產率)。

實例147b

4-[2-(環己基胺基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例147a替代實例95c來製備實例147b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 4.83 (br, s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 3H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.03-1.12 (m,

3H)。MS (APCI+) m/z 400.1 $(M+H)^+$。

實例148

4-[5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮

實例148a

根據用於製備實例2b之程序，分別以2-溴-1-氟-4-硝基苯替代實例2a且以2,4-二氟苯酚替代苯酚來製備實例148a，得到標題化合物。

實例148b

3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯胺

根據用於製備實例3之程序，以實例148a替代實例2b來製備實例148b，得到標題化合物。

實例148c

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺

根據用於製備實例6a之程序，以實例148b替代實例1e來製備實例148c，得到標題化合物。

實例148d

4-[5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，分別以實例80b替代實例95c且以實例148c替代實例6a來製備實例148d，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.69 (s, 1H), 7.44 (t, J=2.59 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m,

2H), 7.16 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.54 Hz, 1H), 3.37-6.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 369.4 $(M+H)^+$。

實例149

4-[2-(2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例149，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, J=7.7, 3.9 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$。

實例150

4-[2-(3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例150，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (t, J=3.4 Hz, 1H), 7.93 (dt, J=7.1, 3.5 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.34 (t, J=3.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J=6.3 Hz, 1H), 6.96 (dddd, J=26.2, 21.5, 8.3, 2.2 Hz, 3H), 6.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$。

實例151

4-[2-(4-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例151，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 413$(M+H)^+$。

實例152

4-[2-(2-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氯苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例152，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.02 (dd, J=7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$。

實例153

4-[2-(3-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-氯苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例153，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.99-

7.88 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.35 (t, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, *J*=10.2, 8.1 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 1H), 6.30 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$。

實例154

4-[2-(4-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-氯苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例154，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.34 (t, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.29 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 429$(M+H)^+$。

實例155

3-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈

根據用於製備實例138b之程序，以3-氰基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例155，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.68-7.49 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$。

實例156

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈

根據用於製備實例138b之程序，以4-氯基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例156，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.38 (t, J=4.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J=3.3 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$。

實例157

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-三氟甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例157，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 463$(M+H)^+$。

實例158

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用60%氫化鈉(10.11 mg，0.253 mmol)處理含環丙基甲醇(0.014 g，0.19 mmol)之四氫呋喃(2 mL)。在環境溫度下攪

拌反應混合物5分鐘。向此溶液中添加實例138a (0.03 g，0.063 mmol)。在60℃下將反應混合物加熱16小時。移除溶劑，且藉由製備型HPLC (C18，10-80% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化殘餘物，得到標題化合物(0.012 g，0.032 mmol，51.0%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.88 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 6.17 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 2H), 0.34-0.24 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$。

實例159

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，以實例148d替代實例3來製備實例159，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.72 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.45 (t, J=2.59 Hz, 1H), 7.40 (t, J=2.44 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 1H), 6.39-6.40 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 447.1 $(M+H)^+$。

實例160

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例4(方法A)之程序，分別以實例148d替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例160，得到

標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.72 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.45 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.38-6.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.11 (q, J=7.43 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 461.1 $(M+H)^+$。

實例161

4-[2-(異喹啉-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以異喹啉-5-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例161，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.11 (t, *J*=4.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$。

實例162

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以喹啉-6-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例162，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 9.03 (dd, *J*=4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=9.0 Hz,

1H), 8.08 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.74 (dt, *J*=3.7, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 446 $(M+H)^+$。

實例163

4-{2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氯-5-三氟甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例163，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=16.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 6.33 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 496 $(M+H)^+$。

實例164

4-{2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氟-5-三氟甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例164，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.29 (d,

J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 480 $(M+H)^+$。

實例165

2-{4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}乙醯胺

根據用於製備實例138b之程序，以2-(4-羥基苯基)乙醯胺替代2,4-二氟苯酚來製備實例165，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.31 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 452$(M+H)^+$。

實例166

4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-胺基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例166，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.27 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 410 $(M+H)^+$。

實例167

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例167a

N-(2-溴-4-(甲磺醯基)苯基)四氫呋喃-3-胺

根據用於製備實例147a之程序，以四氫呋喃-3-胺替代環己胺來製備實例167a，得到標題化合物。

實例167b

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例167a替代實例95c來製備實例167b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.00 (t, J=2.29 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.68 (q, J=7.32, Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (dd, J=9, 3.51 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.74-1.77 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 388.2 $(M+H)^+$。

實例168

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例168a

(3-溴-4-氟苯基)(乙基)硫烷

在0℃下將3-溴-4-氟苯硫酚(3.89 g，18.79 mmol)及氫氧

化鈉(3.95 mL，19.73 mmol)於MeOH中之混合物攪拌10分鐘。向此溶液中添加碘乙烷(1.803 mL，22.54 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物6小時。移除溶劑，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。添加乙酸乙酯三次來萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(4.35 g，18.50 mmol，98%產率)。其直接用於下一反應。

實例168b

2-溴-4-(乙磺醯基)-1-氟苯

將含實例168a (4.4 g，18.71 mmol)之二氯甲烷(250 mL)冷卻至0℃。用mCPBA (10.15 g，41.2 mmol)逐份處理此溶液。在環境溫度下將反應物攪拌6小時。藉由過濾自反應混合物中移除固體。用飽和碳酸氫鈉水溶液將濾液洗滌若干次。接著用額外的二氯甲烷將水層萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，用15%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物(4.4 g，16.47 mmol，88%產率)。

實例168c

4-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例138a之程序，以實例168b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例168c，得到標題化合物。

實例168d

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以實例168c替代實例138a來製備實例168d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.31 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.27-6.28 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (q, J=7.32, Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.32 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 445.2 $(M+H)^+$。

實例169

4-{2-[(4,4-二氟環己基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168c替代實例138a且以4,4-二氟環己醇替代環丙基甲醇來製備實例169，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.32, Hz, 2H), 1.70-1.87 (m, 8H), 1.14 (t, J=7.32 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 451.2 $(M+H)^+$。

實例170

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168c替代實例138a且以1-甲基哌啶-4-醇替代環丙基甲醇來製備實例170，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.11-6.12 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.32, Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.04-3.10 (m,1H), 2.25-2.29 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.32 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 430.2 $(M+H)^+$。

實例171

4-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例171，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI^+) m/z 453$(M+H)^+$。

實例172

4-[2-(異喹啉-7-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以異喹啉-7-醇替代2,4-

二氟苯酚來製備實例172，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 8.03 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.76 (m, 2H), 7.47 (dd, J=20.3, 11.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$。

實例173

4-[2-(2,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2,5-二氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例173，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.08-7.98 (m, 1H), 7.97-7.83 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=3.3 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (d, J=6.7 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$。

實例174

4-[2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3,4-二氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例174，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=11.4, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d,

J=8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$。

實例175

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮替代2,4-二氟苯酚來製備實例175，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$。

實例176

4-[2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3,5-二氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例176，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=5.7, 2.8 Hz, 2H), 6.98 (tt, *J*=9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.83-6.62 (m, 2H), 6.29 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 431$(M+H)^+$。

實例177

6-甲基-4-[2-(4-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例177，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, J=8.6, 4.3 Hz, 3H), 6.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 409$(M+H)^+$。

實例178

4-[2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-甲氧基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例178，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 425$(M+H)^+$。

實例179

6-甲基-4-{2-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-甲基吡啶-3-醇替代

2,4-二氟苯酚來製備實例179，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.38 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 410$(M+H)^+$。

實例180

4-{2-[3-(二甲基胺基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-(二甲基胺基)苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例180，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.52-6.43 (m, 2H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 438$(M+H)^+$。

實例181

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮替代2,4-二氟苯酚來製備實例181，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.04 (d,

J=2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=6.9, 5.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.28 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.00 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 449(M+H)。

實例182

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(3-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以6-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮替代2,4-二氟苯酚來製備實例182，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.30 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.69 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$。

實例183

2-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈

根據用於製備實例138b之程序，以2-氰基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例183，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.09 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 420$(M+H)^+$。

實例184

4-[2-(3-氯-2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氟-3-氯苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例184，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 447$(M+H)^+$。

實例185

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(萘-1-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以萘-1-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例185，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.02 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 445$(M+H)^+$。

實例186

4-[2-(2-氟-5-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-

二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-氟-5-甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例186，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=10.9, 8.1 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 427$(M+H)^+$。

實例187

4-[2-(5-氟-2-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以5-氟-2-甲基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例187，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.11-7.96 (m, 1H), 7.91 (dt, J=5.1, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.31 (t, J=3.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 427$(M+H)^+$。

實例188

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以喹啉-7-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例188，得到標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=12.8, 5.7 Hz, 2H), 8.02 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 4H), 7.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.50 (d, J=16.9 Hz, 3H), 3.30 (d, J=9.2 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$。

實例189

4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3-氟-4-氯苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例189，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.01 (t, J=3.5 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, J=10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 1H), 6.29 (t, J=3.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 447$(M+H)^+$。

實例190

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以吡啶-3-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例190，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 6.36-6.24 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 395$(M+H)^+$。

實例191

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2,3-二氫-1H-茚-5-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例191，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.03 (p, J=7.4 Hz, 2H)。MS (ESI+) m/z 435$(M+H)^+$。

實例192

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(丙-2-基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-異丙基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例192，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (p, J=6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J=6.9 Hz, 6H)。MS (ESI+) m/z 437$(M+H)^+$。

實例193

4-[2-(異喹啉-8-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以異喹啉-8-醇替代2,4-二氟苯酚來製備實例193，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.34 (bs, 1H), 8.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 446$(M+H)^+$。

實例194

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以3,4,5-三氟苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例194，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 449$(M+H)^+$。

實例195

4-(2-苯甲基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以1-苯甲基-2-溴苯替代

實例95c來製備實例195，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 3H), 5.95 (t, J=2.29 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 315.3 $(M+H)^+$。

實例196

4-(聯苯-2-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以聯苯-2-基硼酸替代實例6a且以實例1e替代實例95c來製備實例196，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.88 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.08 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.77-5.78 (m, 1H), 3.38 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 301.2 $(M+H)^+$。

實例197

4-[2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168c替代實例138a且以1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇替代環丙基甲醇來製備實例197，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.6.12-6.13 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 3.79-3.34 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 2H), 1.99-2.21 (m, 1H), 1.67-1.99 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 3H), 1.14 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 473.2 $(M+H)^+$。

實例198

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，以實例168c替代實例138a來製備實例198，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 6.13-6.14 (m, 1H), 3.99 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.11-1.14 (m, 4H), 0.45-0.48 (m, 2H), 0.26-0.29 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 387.2 $(M+H)^+$。

實例199

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用含4.0 N氯化氫之二噁烷(1.016 mL，4.06 mmol)、四氫呋喃(10 mL)及水(2 mL)處理實例197 (0.192 g，0.406 mmol)。在60℃下將反應混合物加熱2小時。移除溶劑，且藉由逆相HPLC (C18，10-80% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化殘餘物，得到標題化合物(0.154 g，0.359 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.14 (t, J=2.29 Hz, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.96-2.24 (m, 8H), 1.15 (t, J=7.48 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 429.2 $(M+H)^+$。

實例200

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例200a

2-溴-N-(環丙基甲基)-4-(乙磺醯基)苯胺

根據用於製備實例147a之程序，以環丙基甲胺替代環己胺且以實例168b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例200a，得到標題化合物。

實例200b

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例200a替代實例95c來製備實例200b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.14 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (J=8.85 Hz, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.12 Hz, 2H), 3.04 (d, J=6.71 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.48 Hz, 3H), 0.97-1.04 (m, 1H), 0.36-0.41 (m, 2H), 0.14-0.18 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 386.2 $(M+H)^+$。

實例201

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例201a

2-溴-4-(乙磺醯基)-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)苯胺

根據用於製備實例147a之程序，以(四氫呋喃-3-基)甲胺替代環己胺且以實例168b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例200a，得到標題化合物。

實例201b

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例201a替代實例95c來製備實例201b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.28 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (J=8.85 Hz, 1H), 5.95-5.97 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.55-3.70 (m, 7H), 3.38 (dd, J=8.54, 4.88 Hz, 2H), 3.10 (m, 5H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 402.2 $(M+H)^+$。

實例202

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在60℃下將實例199 (0.052 g，0.121 mmol)及四氫硼酸鈉(6.89 mg，0.182 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物加熱2小時。移除溶劑，且用MeOH及幾滴TFA處理固體。藉由製備型HPLC (C18，10-80% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化所得溶液，得到標題化合物(第二溶離峰，0.036 g，0.084 mmol，68.9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

12.06 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 4.62-4.63 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 5H), 3.25-3.31 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 431.2 $(M+H)^+$。

實例203

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

標題化合物(第一溶離峰)分離為製備實例202期間的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.09-6.11 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.27 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 4H), 1.27-1.38 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 431.2 $(M+H)^+$。

實例204

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮

實例204a

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-(乙磺醯基)苯

根據用於製備實例158之程序，以實例168b替代實例138a來製備實例204a，得到標題化合物。

實例204b

2-(2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉

根據用於製備實例6a之程序，以實例204a替代實例1e來製備實例204b，得到標題化合物。

實例204c

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，分別以實例80b替代實例95c及以實例204b替代實例6a來製備實例204c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.67 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.43 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.29-6.30 (m, 1H), 4.02 (d, J=7.02 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.12 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.01-1.08 (m, 1H), 0.40-0.45 (m, 2H), 0.21-0.25 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 388.0 $(M+H)^+$。

實例205

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，以四氫呋喃-3-醇替代環丙基甲醇來製備實例205，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.11-6.12 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.85-

1.91 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 389.1 $(M+H)^+$。

實例206

4-{2-[(3-氟氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，以(3-氟氧雜環丁烷-3-基)甲醇替代環丙基甲醇來製備實例206，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.06 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.16-6.17 (m, 1H), 4.52-4.64 (m, 8H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 407.1 $(M+H)^+$。

實例207

6-(環丙基甲氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例207a

5-溴-6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，以86a替代實例2a且以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例207a，得到標題化合物。

實例207b

6-(環丙基甲氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例207a替代實例95c來製備實例207b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.44-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.22-6.24 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.02 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 374.9 $(M+H)^+$。

實例208

6-(環丙基甲氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物分離為製備實例207b期間的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.53 (q, J=4.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 4.25 (d, J=7.32 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.47 (d, J=4.88 Hz, 3H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 389.2 $(M+H)^+$。

實例209

6-[(環丙基甲基)胺基]-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例209a

5-溴-6-(環丙基甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例96a之程序，以環丙基甲胺替代環己胺來製備實例209a，得到標題化合物。

實例209b

6-[(環丙基甲基)胺基]-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡

咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例209a替代實例95c來製備實例209b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.05-6.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.22 (d, J=3.97 Hz, 2H), 1.06-1.10 (m, 1H), 0.34-0.38 (m, 2H), 0.15-0.17 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 374.2 $(M+H)^+$。

實例210

6-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物分離為製備實例209b期間的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.31-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J=4.58 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.04-6.05 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.22 (d, J=5.19 Hz, 2H), 2.43 (d, J=2.75 Hz, 3H), 1.05-1.12 (m, 1H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.15-0.19 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 386.7 $(M+H)^+$。

實例211

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用3.0 M甲基溴化鎂之四氫呋喃溶液(0.485 mL，0.485 mmol)處理含實例199 (0.052 g，0.121 mmol)之四氫呋喃。

在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。移除溶劑，且用MeOH及幾滴TFA處理固體。藉由逆相製備型HPLC (C18，10-80% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化所得溶液，得到標題化合物(第一溶離峰，0.018 g，0.040 mmol，33.4%產率)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.11-6.12 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.39-1.76 (m, 8H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 445.1 $(M+H)^+$。

實例212

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

標題化合物(第二溶離峰)分離為製備實例211時的副產物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.10-6.11 (m, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.23-1.26 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 445.1 $(M+H)^+$。

實例213

4-[2-(環丁氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將4 mL小瓶中裝入攪拌棒、實例138a (30 mg，0.063

mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液、環丁醇(32 mg，7當量，0.46 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液及純氫化鈉(19 mg，7當量，0.46 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物16小時。過濾粗物質，濃縮，且藉由逆相HPLC (C18，10-100% CH_3CN/水(0.1% TFA))進行純化，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.98-7.75 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.82 (p, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=8.5 Hz, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.96 (p, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 373 $(M+H)^+$。

實例214

4-[2-(環戊基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環戊基甲醇替代環丁醇來製備實例214，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.93-7.81 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.14 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.18 (dt, *J*=14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.59 (dt, *J*=17.2, 8.5 Hz, 2H), 1.44 (dd, *J*=10.1, 4.8 Hz, 4H), 1.31-1.16 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$。

實例215

4-[2-(環己氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環己醇替代環丁醇來製備實例215，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.85 (dt, J=4.1, 2.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=17.3, 5.9 Hz, 3H), 6.16 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.54 (d, J=5.1 Hz, 2H), 1.50-1.28 (m, 5H), 1.21 (d, J=8.9 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 401 $(M+H)^+$。

實例216

4-[2-(環戊氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環戊醇替代環丁醇來製備實例216，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.88 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=10.3, 7.4 Hz, 3H), 6.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.96 (dt, J=8.3, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (d, J=8.6 Hz, 3H), 2.53 (dd, J=3.5, 1.7 Hz, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$。

實例217

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(四氫呋喃-3-基)甲醇替代環丁醇來製備實例217，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.90 (dd, J=8.6, 2.5 Hz,

1H), 7.85 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 6.14 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J*=9.4, 6.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=9.4, 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.62-3.52 (m, 6H), 3.40 (dd, *J*=8.6, 5.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 403 $(M+H)^+$。

實例218

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以1-(2-羥基乙基)咪唑啶-2-酮替代環丁醇來製備實例218，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.90 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 6.15 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (s, 4H)。MS (ESI+) m/z 431 $(M+H)^+$。

實例219

4-[2-(2-環丙基乙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以2-環丙基乙醇替代環丁醇來製備實例219，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.93 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 6.14 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.18 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.54 (q, *J*=6.5

Hz, 2H), 0.72-0.60 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H) MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$。

實例220

4-[2-(環庚氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環庚醇替代環丁醇來製備實例220，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.91-7.80 (m, 2H), 7.32 (d, J=2.8 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.57-1.30 (m, 8H)。MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$。

實例221

6-甲基-4-[2-(2-甲基丙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以2-甲基丙-1-醇替代環丁醇來製備實例221，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.92-7.82 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.32 (d, J=2.8 Hz, 2H), 6.13 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 0.83 (d, J=6.7 Hz, 6H)。MS (ESI+) m/z 375 $(M+H)^+$。

實例222

6-甲基-4-[2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(S)-(1-甲基吡咯啶-2-

基)甲醇替代環丁醇來製備實例222，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.96 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.20 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.9, 8.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$。

實例223

6-甲基-4-{2-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(2-甲基環丙基)甲醇替代環丁醇來製備實例223，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.94-7.79 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.16 (t, J=3.0 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, J=10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J=2.7 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.91 (t, J=11.4 Hz, 3H), 0.89-0.75 (m, 1H), 0.77-0.63 (m, 1H), 0.48-0.36 (m, 1H), 0.29-0.19 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$。

實例224

4-[2-(環己基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環己基甲醇替代環丁醇來製備實例224，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.91-7.82 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 5H), 1.28-0.85 (m, 5H)。MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$。

實例225

6-甲基-4-{2-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙醇替代環丁醇來製備實例225，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.93 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 3H), 6.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.19 (d, J=14.3 Hz, 3H), 3.04 (dt, J=9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (dt, J=11.5, 8.5 Hz, 1H), 2.53 (dt, J=3.5, 1.7 Hz, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.06 (dtd, J=12.9, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.96-1.72 (m, 3H), 1.51 (ddd, J=16.7, 13.2, 9.3 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$。

實例226

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(R)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮替代環丁醇來製備實例226，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.91 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 6.15

(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.08 (qd, *J*=9.9, 4.2 Hz, 2H), 3.81 (dt, *J*=28.2, 14.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=11.5 Hz, 3H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$。

實例227

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以2-(N-嗎啉基)乙醇替代環丁醇來製備實例227，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.97 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 6.12 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.48 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57-3.36 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.10-2.68 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 432 $(M+H)^+$。

實例228

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(S)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮替代環丁醇來製備實例228，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.88 (tt, *J*=15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.46-7.27 (m, 3H), 6.15 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.08 (qd, *J*=9.9, 4.2 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J*=8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=9.0 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.85-

1.69 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$。

實例229

4-{2-[(1-第三丁氧基丙-2-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以1-第三丁氧基丙-2-醇替代環丁醇來製備實例229，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.92-7.80 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 3H), 6.19 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.19 (d, J=8.9 Hz, 3H), 1.20 (t, J=8.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H)。MS (ESI+) m/z 433 $(M+H)^+$。

實例230

4-{2-[(1S,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(1S,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基甲醇替代環丁醇來製備實例230，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.92-7.81 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 3H), 6.14 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.01-3.78 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 3H), 1.14-0.95 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 427 $(M+H)^+$。

實例231

6-甲基-4-{2-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以(1-甲基環丙基)甲醇替代環丁醇來製備實例231，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.90-7.83 (m, 2H), 7.33 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.48-0.41 (m, 2H), 0.31-0.25 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$。

實例232

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-酮替代環丁醇來製備實例232，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.91 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.23-3.16 (m, 3H), 3.01 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.08 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.67 (p, J=7.5 Hz, 2H)。MS (ESI+) m/z 430 $(M+H)^+$。

實例233

6-甲基-4-{2-[(4-甲基環己基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以4-甲基環己醇替代環丁醇來製備實例233，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.89-7.83 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 6.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 3.20 (s,

3H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.68 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 415 $(M+H)^+$。

實例234

4-[2-(環丁基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例213之程序，以環丁基甲醇替代環丁醇來製備實例234，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.94-7.80 (m, 2H), 7.34 (dd, *J*=13.2, 5.7 Hz, 3H), 6.14 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.19 (d, *J*=9.2 Hz, 3H), 2.61 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.99-1.62 (m, 6H)。MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$。

實例235

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]環丙磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，分別以實例27c替代實例3且以環丙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例235，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.59 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.25-6.26 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 472.1 $(M+H)^+$。

實例236

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-甲氧基乙磺醯胺

根據用於製備實例4方法A之程序，分別以實例27b替代實例3且以2-甲氧基乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例236，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.25-6.26 (m, 1H), 3.68 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 490.1 $(M+H)^+$。

實例237

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，以2-金剛烷醇替代環丙基甲醇來製備實例237，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.85,2.44, HZ, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.18-6.19 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.80 (s, 5H), 1.62-1.65 (m, 5H), 1.34 (d, J=11.29 Hz, 2H)。MS (ESI+) m/z 453.2 $(M+H)^+$。

實例238

4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

實例238a

3-溴-4-(環丙基甲基胺基)苯磺醯胺

根據用於製備實例96a之程序，分別以環丙基甲胺替代環己胺且以3-溴-4-氟苯磺醯胺替代實例86a來製備實例238a，得到標題化合物。

實例238b

4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例238a替代實例95c來製備實例238b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.80 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (d, J=6.71 Hz, 2H), 0.97-1.03 (m, 1H), 0.35-0.39 (m, 2H), 0.13-0.16 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 373.2 $(M+H)^+$。

實例239

4-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

標題化合物分離為製備實例238b時的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.02 (d, J= 4.88 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (d,

J=6.71 Hz, 2H), 2.38 (d, J=4.58 Hz, 3H), 0.99-1.18 (m, 1H), 0.36-0.40 (m, 2H), 0.13-0.17 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 387.2 $(M+H)^+$。

實例240

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例240a

2-溴-1-((2,2-二氟環丙基)甲氧基)-4-(乙磺醯基)苯

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168b替代實例138a且以(2,2-二氟環丙基)甲醇替代環丙基甲醇來製備實例240a，得到標題化合物。

實例240b

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例240a替代實例95c來製備實例240b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.43 Hz, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.44-1.46 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 423.1 $(M+H)^+$。

實例241

4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-7-酮

實例241a

4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將得自實例6a之產物(0.2 g，0.467 mmol)、4-溴-1-碘-2-甲氧基苯(0.16 g，0.514 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.013 g，0.014 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.014 g，0.047 mmol)及磷酸三鉀(0.347 g，1.634 mmol)組合，且以氬充氣15分鐘。同時，將4:1二噁烷/水溶液(7.5 mL)以氮充氣15分鐘，且在氬氣下藉由注射器轉移至反應容器中。在環境溫度下將混合物攪拌20分鐘且分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，用3-巰基丙基官能化矽膠處理二十分鐘，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，10-80%乙酸乙酯/庚烷)進行純化，得到標題化合物(0.2 g，88%)。

實例241b

4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將得自實例241a之產物(0.2 g，0.410 mmol)、氫氧化鉀(0.460 g，8.21 mmol)及溴化十六烷基三甲基銨(7.48 mg，0.021 mmol)組合在二噁烷(8 mL)及水(4 mL)中，且在100℃下加熱18小時。使反應混合物分配於等體積之乙酸乙酯與水之間，且藉由小心添加濃HCl將pH值調節至pH 7。分離有機層且用飽和氯化鈉水溶液洗滌三次，乾燥

(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由在二氯甲烷中濕磨進行純化，得到標題化合物(0.1 g，73%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (s, 1 H) 7.05-7.42 (m, 5 H) 5.87-6.09 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 333/335 $(M+H)^+$。

實例242

6-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例242a

5-溴-6-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-3-磺醯胺

在110℃下將實例86a (0.543 g，2 mmol)、2,4-二氟苯酚(0.390 g，3.00 mmol)及碳酸銫(1.955 g，6.00 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物加熱16小時。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用10% HCl中和水層且用額外的乙酸乙酯萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(3:2乙酸乙酯/己烷)在矽膠上純化殘餘物，得到標題化合物(0.53 g，1.451 mmol，72.6%產率)。

實例242b

6-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例242a替代實例95c來製備實例242b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.19 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.44 Hz, 1H),

8.29 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.35 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.34 (t, J=2.44 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 433.2 $(M+H)^+$。

實例243

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例243a

(3-溴-4-氟苯基)(三氟甲基)硫烷

用60%氫化鈉(0.480 g，12.00 mmol)處理含3-溴-4-氟苯硫酚(2.071 g，10 mmol)之二甲基甲醯胺(10 mL)。在室溫下將溶液攪拌10分鐘。將三氟碘甲烷(2.74 g，14.00 mmol)釋放至具有三通旋塞之氣球中。接著將氣球置放於燒瓶上且使三氟碘甲烷釋放至反應物中。1小時後，氣球中之所有內含物均已離去。且再次用2.74 g三氟碘甲烷填充該氣球。攪拌反應混合物16小時。將反應混合物傾入水中並用乙酸乙酯萃取若干次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。所得油直接用於下一反應。

實例243b

2-溴-1-氟-4-(三氟甲磺醯基)苯

用過碘酸鈉(6.42 g，30.0 mmol)及水合氯化釕(III)(0.023 g，0.100 mmol)處理含實例243a (2.75 g，10.00 mmol)之乙腈(4 mL)、四氯化碳(4.00 mL)及水(16.00

mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。向反應混合物中添加二氯甲烷(100 mL)，接著通過過濾劑襯墊過濾。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)處理濾液。且分離有機層。接著用額外的二氯甲烷將水層萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法在矽膠上純化殘餘物，用5%乙酸乙酯/己烷溶離，得到2.14 g標題化合物(7.85 mmol，79%產率)。

實例243c

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-(三氟甲磺醯基)苯

根據用於製備實例158之程序，以實例243b替代實例138a來製備實例243c，得到標題化合物。

實例243d

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例243c替代實例95c來製備實例243d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.09 (d, J=7.02 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.11-1.17 (m, 1H), 0.48-0.50 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 427.0 $(M+H)^+$。

實例244

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例244a

根據用於製備實例96a之程序，分別以環丙基甲胺替代環己胺且以實例243b替代實例86a來製備實例244a，得到標題化合物。

實例244b

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例244a替代實例95c來製備實例244b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J=9.16 Hz, 1H), 6.41 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.96-5.97 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.26 Hz, 2H), 1.01-1.06 (m, 1H), 0.39-0.43 (m, 2H), 0.16-0.20 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 426.1 $(M+H)^+$。

實例245

6-[(環丙基甲基)胺基]-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例245a

5-溴-6-(環丙基甲基胺基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例96a之程序，分別以環丙基甲胺替代環己胺且以實例110a替代實例86a來製備實例245a，得到標題化合物。

實例245b

6-[(環丙基甲基)胺基]-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例245a替代實例95c來製備實例245b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 6.69 (t, J=5.34 Hz, 1H), 6.03-6.04 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.62 (s, 6H), 1.05-1.12 (m, 1H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.15-0.19 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例246

6-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物分離為製備實例242b時的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.19 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.60 (q, J=4.78 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.36 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.34-6.35 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.50 (d, J=4.88 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 477.1 $(M+H)^+$。

實例247

4-[2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例247a

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯

在具有攪拌棒之250 mL燒瓶中裝入含2-溴-3-甲基苯酚(2.86 g，15.3 mmol)、(溴甲基)環丙烷(1.80 mL，18.6 mmol)及碳酸銫(7.46 g，22.9 mmol)之二甲基甲醯胺(50 mL)。在環境溫度下將混合物攪拌16小時，接著在50℃下加熱3小時。將混合物冷卻至環境溫度且分配於乙酸乙酯(200 mL)與飽和氯化鈉水溶液(200 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液將有機物洗滌兩次，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(3.7 g，100%)。

實例247b

4-(2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以實例247a之產物替代實例7c之產物且在65℃下攪拌2.5小時來製備實例247b，得到標題化合物。

實例247c

4-(2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4b之程序，以實例247b之產物替代實例4a之產物來製備實例247c，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.91 (bds, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J=6.6, 2.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H) 0.99 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.08 (m, 2H)。MS (DCI+) m/z 309.1 $(M+H)^+$。

實例248

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例248a

2-溴-4-(乙磺醯基)-1-(4-甲氧基環己氧基)苯

用氫化鈉(0.240 g，6.00 mmol)處理含4-甲氧基環己醇(70%順式及30%反式異構體之混合物) (0.521 g，4.00 mmol)之二噁烷(20 mL)。攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加實例168b (0.534 g，2 mmol)。在60℃下將反應物加熱16小時。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層再萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，70:30乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.29 g，38.4%產率)。

實例248b

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例248a替代實例95c來製備實例248b (第二溶離峰)，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (t, J=7.32 Hz, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 6H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.32,

3H)。MS (ESI+) m/z 445.0 $(M+H)^+$。

實例249

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

實例249a

3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，分別以3-溴-4-氟苯磺醯胺替代實例2a且以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇來製備實例249a，得到標題化合物。

實例249b

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例249a替代實例95c來製備實例249b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 6.15-6.16 (m, 1H), 3.93 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.08-1.13 (m, 1H), 0.44-0.49 (m, 2H), 0.25-0.28 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 374.1 $(M+H)^+$。

實例250

4-(環丙基甲氧基)-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

標題化合物分離為製備實例249b時的副產物。^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 6.14 (t, J=2.44 Hz, 1H), 3.95 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.41 (d, J=4.88 Hz, 3H), 1.07-1.15 (m, 1H), 0.45-0.50 (m, 2H), 0.26-0.29 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 388.1 $(M+H)^+$。

實例251

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例251a

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-3-甲基-4-硝基苯

根據用於製備實例247a之程序，以2-溴-3-甲基-4-硝基苯酚替代2-溴-3-甲基苯酚來製備實例251a，得到標題化合物。

實例251b

4-(6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-硝基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以實例251a之產物替代實例7c之產物且在65℃下攪拌2.5小時來製備實例251b，得到標題化合物。

實例251c

4-(3-胺基-6-(環丙基甲氧基)-2-甲基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例251b之產物替代實

例2b之產物來製備實例251c，得到標題化合物。

實例251d

N-(4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，分別以實例251c替代實例3且以乙磺醯氯替代甲磺醯氯來製備實例251d，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (bds, 1H), 8.89 (bds, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.74 (dd, J=6.6, 2.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.08 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 416.1 $(M+H)^+$。

實例252

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

實例252a

1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(甲磺醯基)-2-硝基苯

在120℃下將1-氟-4-(甲磺醯基)-2-硝基苯(20 g，91 mmol)、2,4-二氟苯酚(11.87 g，91 mmol)及碳酸鉀(12.6 g，91 mmol)於DMSO (90 mL)中之混合物加熱2小時。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，1:1乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(28 g，89%產率)。

實例252b

2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯胺

將實例252a (10.0 g，30.4 mmol)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液添加至250 mL瓶中之10% Pd/C (1.616 g，15.18 mmol)，且在30 psi氫氣氛圍下在40℃下將混合物攪拌24小時。通過耐綸膜過濾混合物且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，70:30乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(8.6 g，55%產率)。

實例252c

1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-(甲磺醯基)苯

在0℃下，用濃HCl (150 mL)處理含實例252b (5.00 g，16.7 mmol)之二噁烷(30 mL)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加含亞硝酸鈉(1.383 g，20.05 mmol)之水(6 mL)。在0℃下攪拌反應混合物一小時。向此溶液中添加含碘化鉀(5.55 g，33.4 mmol)之水(20 mL)。在10℃下攪拌反應混合物兩小時。接著使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將有機層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，2:3乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(8.9 g，89%產率)。

實例252d

1-苯甲基-6-甲基-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在90℃下，在氬氣氛圍下將實例70e (2 g，5.14 mmol)、

雙(頻哪醇根基)二硼(2.61 g，10.3 mmol)、乙酸鉀(1.11 g，11.3 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.235 g，0.257 mmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.245 g，0.514 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌16小時。使混合物通過矽藻土過濾，用乙酸乙酯洗滌若干次且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，50-75%乙酸乙酯/石油醚梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(1.15 g，40%產率)。

實例252e

1-苯甲基-4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

將實例252d (2.3 g，5.27 mmol)、實例252c (2.270 g，5.54 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.154 g，0.527 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.121 g，0.132 mmol)及磷酸鉀(1.119 g，5.27 mmol)組合且以氬充氣30分鐘。添加脫氣二噁烷(30 mL)與水(7.5 mL)之混合物，且在60℃下攪拌反應混合物16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度且分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(無水硫酸鈉)，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到標題化合物(1.77 g，33.4%產率)。

實例252f

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

在90℃下將實例252e、苯甲醚(1.585 mL，14.51 mmol)

及濃硫酸(4.3 mL，81 mmol)於三氟乙酸(20 mL，260 mmol)中之混合物加熱4小時。在減壓下移除過量三氟乙酸，且使殘餘物分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(200 mL)之間。分離有機層，且用額外的乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。水層。依序用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將粗物質溶解於甲醇(50 mL)，且過濾所得固體，用甲醇沖洗並乾燥，得到標題化合物(3.1 g，63%產率)。

實例252g

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

用2.0 M氫氧化鋰水溶液(4.38 mL，8.76 mmol)處理含實例252f (1.1 g，2.2 mmol)之二噁烷(60 mL)。在65℃下將反應混合物加熱兩小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於水(50 mL)中且用HCl (3 M)將pH值調節至5。過濾所得固體且溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。使溶液經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.85 g，77%產率)。

實例252h

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

向實例252g (0.10 g，0.21 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.037 mL，0.42 mmol)及二甲基

甲醯胺(0.816 μl，10.5 μmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且用氫氧化銨(2 mL，92 mmol)處理，並且在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。使反應混合物分配於水(15 mL)與乙酸乙酯(25 mL)之間。用額外的乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水層。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用乙酸乙酯濕磨殘餘物且過濾所得固體，用二氯甲烷洗滌且在真空下乾燥，得到標題化合物(48 mg，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.33 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.59 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 474.1 $(M+H)^+$。

實例253

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例252h之程序，以乙胺替代氫氧化銨來製備實例253，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.32 (s, 1 H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.98 (s, 1 H), 7.89 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.56-7.21 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.59 (s, 3 H), 3.30-3.23 (m, 5 H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 502.1 $(M+H)^+$。

實例254

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例252h之程序，以2,2,2-三氟乙胺替代氫氧化銨來製備實例254，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.56 (s, 1 H), 8.94 (t, J=6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1 H), 7.98-7.89 (m, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.17 (m, 1 H), 7.03-7.00 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.26 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 556.1 $(M+H)^+$。

實例255

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例252h之程序，以嗎啉替代氫氧化銨來製備實例255，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.88 (dd, J=2.4, 6 Hz, 1 H), 7.59-7.42 (m, 3 H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.59 (s, 3 H), 3.55 (m, 8H), 3.27 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 544.2 $(M+H)^+$。

實例256

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例252h之程序，以1-甲基哌嗪替代氫氧化銨來製備實例256，得到標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=2.4, 6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.60 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.38 (m, 4 H), 2.24 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 557.2 $(M+H)^+$。

實例257

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例252h之程序，以噻唑-2-胺替代氫氧化銨來製備實例257，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1 H), 12.49 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.92 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.56-7.45 (m, 4 H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3 H), 3.28 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 557.1 $(M+H)^+$。

實例258

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯

根據用於製備實例158之程序，以4-羥基哌啶-1-甲酸乙酯替代環丙基甲醇來製備實例258，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.41 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.59 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 3.98 (q,

J=7.02 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.43-1.55 (M, 2H), 1.13 (t, J=7.02 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 474.1 $(M+H)^+$。

實例259

4-[2-乙氧基-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

標題化合物分離為製備實例258時的副產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.10-6.11 (m, 1H), 4.17 (q, J=6.92 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.02 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 347.1 $(M+H)^+$。

實例260

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

標題化合物(第一溶離峰)分離為製備實例248b時的第二產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.10-6.11 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (t, J=7.32 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.31-1.42 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.32, 3H)。MS (ESI+) m/z 445.0 $(M+H)^+$。

實例261

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(丙-2-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例261a

(3-溴-4-氟苯基)(異丙基)硫烷

根據用於製備實例168a之程序，以2-碘丙烷替代碘乙烷來製備實例261a，得到標題化合物。

實例261b

2-溴-1-氟-4-(異丙基磺醯基)苯

根據用於製備實例168b之程序，以實例261a替代實例168a來製備實例261b，得到標題化合物。

實例261c

2-溴-N-(環丙基甲基)-4-(異丙基磺醯基)苯胺

根據用於製備實例147a之程序，以環丙基甲胺替代環己胺且以實例261b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例261c，得到標題化合物。

實例261d

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(丙-2-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例261c替代實例95c來製備實例261d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.85 Hz, 1H), 5.98-5.99 (m, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.03 (d, J=6.71

Hz, 2H), 1.16 (d, J=7.02 Hz, 6H), 0.98-1.14 (m, 1H), 0.36-0.41 (m, 2H), 0.14-0.18 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 400.1 $(M+H)^+$。

實例262

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例251c替代實例3來製備實例262，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.13 (m, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.08 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例263

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺

實例263a

1-溴-2-(環丙基甲氧基)-4-甲基-5-硝基苯

根據用於製備實例247a之程序，以2-溴-5-甲基-4-硝基苯酚替代2-溴-3-甲基苯酚來製備實例263a，得到標題化合物。

實例263b

4-(2-(環丙基甲氧基)-4-甲基-5-硝基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以實例263a之產物替代實例7c之產物且在65℃下攪拌2.5小時來製備實例263b，得到標題化合物。

實例263c

4-(5-胺基-2-(環丙基甲氧基)-4-甲基苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例3之程序，以實例263b之產物替代實例2b之產物來製備實例263c，得到標題化合物。

實例263d

N-(4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺醯胺

根據用於製備實例4 (方法A)之程序，以實例263c替代實例3來製備實例263d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例264

4-[5-(乙磺醯基)-2-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例264a

4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)四氫-2H-硫代哌喃

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168b替代實

例138a且以四氫-2H-硫代哌喃-4-醇替代環丙基甲醇來製備實例264a，得到標題化合物。

實例264b

4-[5-(乙磺醯基)-2-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例264a替代實例95c來製備實例264b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (d, J=7.32 Hz, 2H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.13 (d, J=7.32 Hz, 6H)。MS (ESI+) m/z 433.1 $(M+H)^+$。

實例265

4-{2-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例168b之程序，以264b替代實例168a來製備實例265，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (q, J=7.43 Hz, 2H), 3.01-3.04 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 4H), 1.14 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 465.1 $(M+H)^+$。

實例266

6-(2,4-二氟苯氧基)-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例266a

5-溴-6-(2,4-二氟苯氧基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺醯胺

用60%氫化鈉(0.120 g，3.00 mmol)處理含實例242a(0.365 g，1 mmol)之二甲基甲醯胺(5 mL)。將溶液攪拌10分鐘。向此溶液中添加碘甲烷(0.355 g，2.500 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層再萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，得到標題化合物(0.365 g，0.928 mmol，93%產率)。

實例266b

6-(2,4-二氟苯氧基)-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例266a替代實例95c來製備實例266b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.35 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.33-6.34 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.71 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 461.1 $(M+H)^+$。

實例267

4-[2-(環丙基胺基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例267a

2-溴-N-環丙基-4-(乙磺醯基)苯胺

根據用於製備實例147a之程序，以環丙胺替代環己胺且以實例168b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例267a，得到標題化合物。

實例267b

4-[2-(環丙基胺基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例267a替代實例95c來製備實例267b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.32 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.51 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (q, J=7.32 Hz, 2H), 2.63-2.67 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.32 Hz, 3H), 0.95-0.97 (m, 2H), 0.62-0.68 (m 2H)。MS (ESI+) m/z 372.1 $(M+H)^+$。

實例268

4-(5-(乙磺醯基)-2-(順-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

實例268a

8-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168b替代實例138a且以1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇替代環丙基甲醇來製備實例268a，得到標題化合物。

實例268b

4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)環己酮

根據用於製備實例199之程序，以實例268a替代實例197來製備實例268b，得到標題化合物。

實例268c

(順)-4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)-1-甲基環己醇

將含實例268b (0.95 g，2.63 mmol)之THF (15 mL)冷卻至0℃。用3.0 M甲基溴化鎂(2.63 ml，7.89 mmol)處理此溶液且在室溫下攪拌隔夜。用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應混合物且分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌所合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法在矽膠上純化殘餘物，用1:1乙酸乙酯/己烷溶離，得到兩種溶離份。實例268c為欲自管柱中溶離的第一溶離份。

實例268d

2-溴-4-(乙磺醯基)-1-((順)-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯

用60%氫化鈉(0.182 g，4.5 mmol)處理含實例268c (0.43 g，1.140 mmol)之四氫呋喃(5 mL)。在環境溫度下將反應物攪拌10分鐘。向此溶液中添加碘甲烷(2)(0.65 g，4.5 mmol)。在40℃下將反應混合物加熱16小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層再

萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，得到標題化合物(0.356 g，0.910 mmol，80%產率)。

實例268e

4-(5-(乙磺醯基)-2-(順-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例268d替代實例95c來製備實例268e，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.10-6.11 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 459.1 $(M+H)^+$。

實例269

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N,N,6-三甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

根據用於製備實例252h之程序，以二甲胺替代氫氧化銨來製備實例269，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.95 (dd, J=2.4, 6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.72 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.12 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 502.0 $(M+H)^+$。

實例270

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以4-(甲磺醯基)苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例270，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J -= 8.54 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.24-6.25 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 471.2 $(M+H)^+$。

實例271

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(丙-2-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例271a

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(異丙基磺醯基)苯

根據用於製備實例138b之程序，以實例261b替代實例138a來製備實例271a，得到標題化合物。

實例271b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(丙-2-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例271a替代實例95c來製備實例271b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.44 Hz, 1H),

7.80 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.31 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.54, Hz, 1H), 6.25-6.26 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3..44-3.48 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.02 Hz, 6H)。MS (ESI+) m/z 459.0 $(M+H)^+$。

實例272

6-(環丙基甲氧基)-N,N-二乙基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

實例272a

5-溴-6-(環丙基甲氧基)-N,N-二乙基吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例266a之程序，分別以實例207a替代實例242a且以碘乙烷替代碘甲烷來製備實例272a，得到標題化合物。

實例272b

6-(環丙基甲氧基)-N,N-二乙基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例272a替代實例95c來製備實例272b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.15-6.16 (m, 1H), 4.24 (d, J=7.02 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.21 (q, J=7.02 Hz, 4H), 1.17-1.20 (m, 4H), 1.08 (t, J=7.02 Hz, 6H), 0.47-0.51 (m, 2H), 0.29-0.32 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 431.1 $(M+H)^+$。

實例273

4-(環丙基甲氧基)-N,N-二甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

實例273a

3-溴-4-(環丙基甲氧基)-N,N-二甲基苯磺醯胺

根據用於製備實例266a之程序，以實例249a替代實例242a來製備實例273a，得到標題化合物。

實例273b

4-(環丙基甲氧基)-N,N-二甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

根據用於製備實例95d之程序，以實例273a替代實例95c來製備實例273b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.12-6.13 (m, 1H), 3.98 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 3.21 (q, J=7.02 Hz, 4H), 1.11-1.15 (m, 1H), 0.46-0.49 (m, 2H), 0.27-0.30 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 402.1 $(M+H)^+$。

實例274

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-氟苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例274a

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-氟苯

向2-溴-4-氟苯酚(0.50 g，2.6 mmol)於四氫呋喃(13 mL)

中之溶液中添加環丙烷甲醇(0.209 mL，2.62 mmol)、三苯膦(0.687 g，2.62 mmol)及DIAD (0.509 mL，2.62 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。在減壓下移除溶劑。用己烷濕磨殘餘物。過濾混合物，且藉由在減壓下濃縮含有產物之濾液。藉由急驟層析法(矽膠，己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(400 mg，62%產率)。

實例274b

(2-(環丙基甲氧基)-5-氟苯基)硼酸

在-20℃下向實例274a (0.1 g，0.408 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加nBuLi (0.180 mL 2.5 M己烷溶液，0.449 mmol)。攪拌反應混合物2小時，接著冷卻至-40℃。逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(0.092 mL，0.449 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下用1 M檸檬酸淬滅反應混合物。在環境溫度下將混合物攪拌1小時，接著用乙酸乙酯萃取。分離各層，且使有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，10-33%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗物質，得到標題化合物(23 mg，20%產率)。

實例274c

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-氟苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

使氮氣經由4:1二甲氧基乙烷/乙醇溶液鼓泡20分鐘。將微波瓶中裝入實例1e (.05 g，0.131 mmol)、實例274b (0.046 g，0.144 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (7.58 mg，6.56 μmol)

及氟化銫(0.060 g，0.393 mmol)。密封小瓶且用氮氣沖洗。添加4:1二甲氧基乙烷/乙醇混合物(0.5 mL)。在微波反應器中在120℃下將反應混合物加熱40分鐘。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層。用乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥所合併之有機物，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20-80%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗物質，得到標題化合物(5 mg，23%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (t, J=2.71 Hz, 1 H), 7.05-7.18 (m, 3 H), 6.14 (dd, J=2.71, 2.03 Hz, 1 H), 3.80 (d, J=6.78 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 0.98-1.09 (m, 1 H), 0.39-0.46 (m, 2 H), 0.17-0.22 (m, 2 H)。MS (ESI+) m/z 313.1 $(M+H)^+$。

實例275

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例275a

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯

在80℃下將3-溴-4-氟三氟甲苯(0.5 mL，3.52 mmol)、2,4-二氟苯酚(0.337 mL，3.52 mmol)及碳酸鉀(0.486 g，3.52 mmol)於二甲基甲醯胺(7 mL)中之混合物加熱16小時。使反應混合物冷卻至環境溫度且分配於乙酸乙酯與水之間。分離各層，且用乙酸乙酯萃取水層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-10%乙酸乙酯/己烷

梯度)純化粗物質，得到標題化合物(1.0 g，80%產率)。

實例275b

(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基)硼酸

向鎂(0.083 g，3.42 mmol)於四氫呋喃(1.00 mL)中之懸浮液中添加0.5 mL實例275a (1.099 g，3.11 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液。使反應混合物升溫(約40至50℃)，直至反應開始。逐滴添加起始溴化物之其餘溶液。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。在0℃下將所得溶液逐滴添加至硼酸三甲酯(0.696 mL，6.23 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時，用冰水淬滅，接著用2 M HCl中和。用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，10-33%乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(650 mg，66%產率)。

實例275c

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例274c之程序，以實例275b替代實例274b來製備實例275c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.06 (s, 1 H), 7.78 (d, J=2.37 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.49 (td, J=11.36, 8.65, 3.05 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.34-7.43 (m, 1 H), 7.28 (t, J=2.71 Hz, 1 H), 7.10-7.17 (m, 1 H), 6.95 (d, J=8.48 Hz,

1 H), 6.24 (dd, *J*=2.71, 2.03 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 421.1 $(M+H)^+$。

實例276

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(羥基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

向實例252f (0.20 g，0.40 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之0℃攪拌懸浮液中添加氫化鋁鋰(1 M，於四氫呋喃中，0.398 mL，0.398 mmol)，且在0℃下將混合物攪拌兩小時。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(20 mL)之間。過濾混合物以移除未溶解之物質。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取含水層。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用二氯甲烷濕磨殘餘物且過濾所得固體並乾燥，得到標題化合物(0.10 g，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.91 (s, 1 H), 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.56-7.38 (m, 3 H), 7.20-7.15 (m, 1H),6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.11 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3 H), 3.16 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 461.2 $(M+H)^+$。

實例277

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例158之程序，以2,3-二氫-1H-茚-2-醇替代環丙基甲醇來製備實例277，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (s, 1H), 7.91 (dd,

J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.00-6.01 (m, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (dd, J=16.94, 1.98 Hz, 2H)。MS (ESI+) m/z 435.1 $(M+H)^+$。

實例278

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(1-羥基乙基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例278a

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛

在0℃下向實例276 (1.0 g，2.2 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(1.84 g，4.34 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。接著在環境溫度下攪拌反應混合物三小時。添加亞硫酸氫鈉(0.9 g，9 mmol)於飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)中之溶液，且攪拌反應混合物15分鐘並且用乙酸乙酯萃取。乾燥(無水硫酸鈉)有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.80 g，70%產率)。

實例278b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(1-羥基乙基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在0℃下向實例278a (0.20 g，0.44 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(1.0 M，於四氫呋喃中，

0.873 mL，0.873 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物一小時，接著添加1 M HCl水溶液(2 mL)。濃縮反應混合物且分配於飽和氯化鈉水溶液(10 mL)與乙酸乙酯(2×30 mL)之間。用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌所合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型薄層層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇15/1)純化殘餘物，得到標題化合物(51 mg，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.83 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=2 Hz, 1H), 5.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.57 (s, 3 H), 3.25 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 475.1 $(M+1)^+$。

實例279

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在環境溫度下向實例278a (0.20 g，0.44 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(0.071 g，0.873 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加氯化鋅(0.059 g，0.436 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物一小時，接著添加氰基硼氫化鈉(0.055 g，0.873 mmol)且在環境溫度下攪拌反應混合物三天。過濾所得固體且用甲醇(10 mL)洗滌，並且濃縮溶離液。藉由製備型薄層層析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇15/1)純化殘餘物，得到標題化合物(75 mg，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1H), 7.25-7.06 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.71 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H)。MS (ESI+) m/z 488.1 $(M+H)^+$。

實例280

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例279之程序，以嗎啉替代二甲胺鹽酸鹽來製備實例280，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.56-7.50 (m, 1 H), 7.44-7.38 (m, 2 H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 2 H), 3.49-3.47 (m, 4 H), 3.26 (s, 3H), 2.31 (m, 4 H)。MS (ESI+) m/z 530.2 $(M+H)^+$。

實例281

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例279之程序，以1-甲基哌嗪替代二甲胺鹽酸鹽來製備實例281，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.55-7.49 (m, 1 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 2 H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 8 H), 2.09 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 543.2

$(M+H)^+$。

實例282

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(苯基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例279之程序，以苯胺替代二甲胺鹽酸鹽來製備實例282，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=2.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.29-7.28 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.49 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.31 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 536.2 $(M+H)^+$。

實例283

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(1,3-噻唑-2-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例279之程序，以噻唑-2-胺替代二甲胺鹽酸鹽來製備實例283，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.99 (s, 1 H), 7.94 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.86-7.83 (m, 2 H), 7.51-7.45 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.62 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.49 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 543.2 $(M+H)^+$。

實例284

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(四氫呋喃-3-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例279之程序，以四氫呋喃-3-胺替代二甲胺鹽酸鹽來製備實例284，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.86 (s, 1 H), 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.54-7.39 (m, 3 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.57-3.53 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1 H), 1.58-1.57 (m, 1 H)。MS (ESI+) m/z 530.2 $(M+H)^+$。

實例285

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(苯磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例285a

1-(環丙基甲氧基)-4-(苯磺醯基)苯

根據用於製備實例158之程序，以1-氟-4-(苯磺醯基)苯替代實例138a來製備實例285a，得到標題化合物。

實例285b

2-溴-1-(環丙基甲氧基)-4-(苯磺醯基)苯

將含實例285a (0.087 g，0.3 mmol)之乙酸(5 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮(2) (0.059 g，0.330 mmol)。在80℃下將反應混合物加熱16小時。冷卻後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層再萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合

併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法在矽膠上純化殘餘物，得到標題化合物(0.032 g，0.087 mmol，29%產率)。

實例285c

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(苯磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例285b替代實例95c來製備實例285c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.80 (s, 1H), 7.63-7.74 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 5.80-5.81 (m, 1H), 3.72 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.29-0.24 (m, 2H), 0.00-0.04 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 434.9 $(M-H)^+$。

實例286

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例286a

4-(3-溴-4-氟苯磺醯基)嗎啉

用嗎啉(0.294 g，3.38 mmol)處理含3-溴-4-氟苯-1-磺醯氯(0.44 g，1.609 mmol)之四氫呋喃(10 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。移除溶劑，且將殘餘物裝載至矽膠管柱上並用20%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物(0.45 g，1.388 mmol，86%產率)。

實例286b

4-(3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯磺醯基)嗎啉

根據用於製備實例158之程序，以實例286a替代實例138a來製備實例286b，得到標題化合物。

實例286c

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例286b替代實例95c來製備實例286c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.11-6.13 (m, 1H), 3.97 (d, J=6.71 Hz, 2H), 3.62-3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.86-2.88 (m, 4H), 0.45-0.48 (m, 2H), 0.27-0.29 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 444.1 $(M+H)^+$。

實例287

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例287a

3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醛

在100℃下將3-溴-4-氟苯甲醛(4.06 g，20 mmol)、2,4-二氟苯酚(2.60 g，20 mmol)及碳酸銫(7.17 g，22 mmol)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物加熱1小時。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法

(矽膠，20%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(5.94 g，95%)。

實例287b

(3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)甲醇

向實例287a (3.76 g，12 mmol)於乙醇(10 mL)與四氫呋喃(10 mL)之混合物中的溶液中添加硼氫化鈉(0.136 g，3.60 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。蒸發溶劑且用乙酸乙酯及水分配殘餘物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(3.72 g，98%)。

實例287c

2-溴-4-(溴甲基)-1-(2,4-二氟苯氧基)苯

向實例287b (3.70 g，11.74 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加三溴化磷(1.11 mL，11.7 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時，且傾入冰水中。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉水溶液將pH值調節至鹼性，且用二氯甲烷萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(4.15 g，93%)。

實例287d

(3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲基)(甲基)硫烷

在環境溫度下將實例287c (1.512 g，4.00 mmol)及甲硫醇鈉(0.280 g，4.00 mmol)於二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物攪拌6小時。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和

氯化鈉水溶液將有機層洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(1.38 g，100%)。

實例287e

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(甲磺醯基甲基)苯

在0℃下向實例287d (1.38 g，4.00 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加含過硫酸氫鉀(5.16 g，8.40 mmol)之水(15 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20至40%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.49 g，98%)。

實例287f

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例287e (94 mg，0.25 mmol)、實例6a (107 mg，0.250 mmol)、磷酸鉀(186 mg，0.875 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(6.9 mg，7.5 μmol)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(6.6 mg，0.023 mmol)組合在微波管中且用氮氣吹掃15分鐘。用氮氣將二噁烷(2 mL)與水(0.5 mL)之混合物吹掃15分鐘且轉移至微波管中。接著，在60℃下將反應混合物加熱1小時。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，用3-巰基丙基官能化矽膠處理，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，1至2%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘

物，得到標題化合物(62 mg，41%)。

實例287g

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將實例287f (59.9 mg，0.100 mmol)、氫氧化鉀(84 mg，1.5 mmol)及溴化十六烷基三甲基銨(1.8 mg，5.0 μmol)組合在四氫呋喃(4 mL)與水(2 mL)之混合物中。在100℃下將反應混合物加熱44小時，接著冷卻至環境溫度。向此混合物中添加水，且藉由添加1 M HCl將pH值調節至pH 7。用乙酸乙酯萃取混合物且用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，2至4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(31 mg，70%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm12.04 (s, 1 H) 7.57 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 7.26-7.48 (m, 4 H) 7.16-7.26 (m, 1 H) 7.00-7.11 (m, 1 H) 6.88 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 6.23-6.33 (m, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 2.94 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 445 $(M+H)^+$。

實例288

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例288a

2-氟-5-(甲硫基)吡啶

用氮氣將5-溴-2-氟吡啶(2.05 g，11.7 mmol)及N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙-1,2-二胺(2.27 mL，15.1 mmol)之混

合物吹掃45分鐘。添加甲苯(116 mL)且將反應混合物冷卻至-78℃。經6分鐘逐滴添加N-丁基鋰(2.5 M，於己烷中，5.59 mL，14.0 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。添加二硫二甲烷(1.26 mL，14.0 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。使反應混合物升溫至0℃，接著立即用飽和氯化銨水溶液淬滅。分離各層，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(10%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.00 g，60%)。

實例288b

2-氟-5-(甲磺醯基)吡啶

經10分鐘向實例288a (2.17 g，15.2 mmol)於二氯甲烷(50.5 mL)中之溶液中逐份添加3-氯過氧苯甲酸(7.15 g，31.1 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物4小時。再添加3-氯過氧苯甲酸(2.62 g，15.16 mmol)且在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。用飽和碳酸鈉水溶液淬滅反應混合物，且分離各層。用二氯甲烷萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.81 g，68%)。

實例288c

5-(甲磺醯基)吡啶-2(1H)-酮

在110℃下用乙酸(35.2 mL)及水(3.52 mL)將實例288b (0.679 g，3.88 mmol)處理16小時。將反應混合物冷卻至環

境溫度且移除溶劑，得到標題化合物(0.700 g，100%)。

實例288d

3-溴-5-(甲磺醯基)吡啶-2(1H)-酮

向實例288c (0.671 g，3.87 mmol)及乙酸鈉(0.318 g，3.87 mmol)於乙酸(8.50 mL)中之溶液中逐滴添加呈乙酸(1.7 mL)溶液形式之溴(0.201 mL，3.91 mmol)。在40℃下將反應混合物加熱3小時。添加溴(0.05 mL)，且在40℃下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且用100 mL 10%硫代硫酸鈉水溶液淬滅。過濾所得懸浮液，且收集固體並乾燥16小時，得到標題化合物(0.64 g，66%)。

實例288e

3-溴-2-氯-5-(甲磺醯基)吡啶

在110℃下用氧氯化磷(12.7 mL)將實例288d (0.6395 g，2.54 mmol)處理4小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且傾入冰中。過濾所得懸浮液且用水沖洗，且收集灰白色固體並在60℃真空烘箱中乾燥16小時，得到標題化合物(0.244 g，35%)。

實例288f

3-溴-2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶

根據用於製備實例2b之程序，分別以2,4-二氟苯酚替代苯酚且以實例288e替代實例2a來製備實例288f，得到標題化合物。

實例288g

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4a之程序，以實例288f替代實例7c來製備實例288g，得到標題化合物。

實例288h

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4b之程序，以實例288g替代實例4a來製備實例288h，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 (s, 1H) 8.59 (d, J=2.37 Hz, 1H) 8.37 (d, J=2.37 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.34 (t, J=2.71 Hz, 1H) 7.16 (m, 1H) 6.36 (dd, J=2.71, 2.03 Hz, 1H) 3.61 (s, 3H) 3.35 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 432.4 $(M+H)^+$。

實例289

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(吡啶-3-基氧基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例289a

2-(氯甲基)-4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在回流下將實例276 (0.50 g，1.09 mmol)與亞硫醯氯(5.0 mL，69 mmol)之混合物加熱2小時。在減壓下移除溶劑且在真空下將殘餘物乾燥1小時，得到標題化合物。

實例289b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(吡

啶-3-基氧基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在0℃下向吡啶-3-醇(0.039 g，0.407 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(16 mg，0.407 mmol)，且將混合物攪拌30分鐘。向此溶液中添加實例289a (0.25 g，0.204 mmol)，且在回流下將反應混合物加熱16小時。將反應混合物傾入乙酸乙酯(30 mL)與飽和氯化鈉水溶液(20 mL)之混合物中。用乙酸乙酯(20 mL)萃取水層。使所合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，水(10 mM NH_4HCO_3):乙腈，25-50%梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(18 mg，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.52 (s, 1 H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.56-7.38 (m, 5 H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.58 (s, 3 H), 3.25 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 538.1 $(M+1)^+$。

實例290

4-[5-(環丙基磺醯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例290a

(3-溴-4-氟苯基)(環丙基)硫烷

根據用於製備實例168a之程序，以溴環丙烷替代碘乙烷來製備實例290a，得到標題化合物。

實例290b

2-溴-4-(環丙基磺醯基)-1-氟苯

根據用於製備實例168b之程序，以實例290a替代實例168a來製備實例290b，得到標題化合物。

實例290c

2-溴-4-(環丙基磺醯基)-1-(2,4-二氟苯氧基)苯

根據用於製備實例138b之程序，以實例290b替代實例138a來製備實例290c，得到標題化合物。

實例290d

4-[5-(環丙基磺醯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例290c替代實例95c來製備實例290d，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.32 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.28-6.29 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.03-1.09 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 457.1 $(M+H)^+$。

實例291

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

向實例252f (0.10 g，0.20 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之0℃攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(0.498 mL，0.498 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著添加HCl水溶液(1 M，2 mL)。濃縮反應混合物且分配於飽和氯化鈉水溶液

(10 mL)與乙酸乙酯之間。用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，40-90%梯度乙腈:水(0.1% TFA))純化殘餘物，得到標題化合物(25 mg，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.36 (m, 3H), 7.18 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 471.1 $(M+1)^+$。

實例292

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(苯氧基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例289b之程序，以苯酚替代吡啶-3-醇來製備實例292，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.32 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.59 (s, 3 H), 3.23 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 537.2 $(M+1)^+$。

實例293

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例293a

4-((3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)磺醯基)嗎啉

根據用於製備實例138b之程序，以實例286a替代實例138a來製備實例293a，得到標題化合物。

實例293b

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例293a替代實例95c來製備實例293b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.7, 2.44 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.25-6.27 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 502.2 $(M+H)^+$。

實例294

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例294a

3-溴-2-氯-5-(乙磺醯基)吡啶

將亞硫酸鈉(1.755 g，13.92 mmol)及碳酸氫鈉(1.231 g，14.65 mmol)溶解於水(37 mL)中，得到無色溶液。在75℃下加熱混合物。經1小時逐份添加3-溴-2-氯吡啶-5-磺醯氯(2.132 g，7.33 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物1小時。濃縮混合物且添加N,N-二甲基甲醯胺(13.88 mL)。添加碳酸氫鈉(1.231 g，14.65 mmol)及碘乙烷(0.589 mL，7.33 mmol)。將所得混合物加熱至75℃後維持2小時，接著冷卻

至環境溫度。使混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物。

實例294b

4-(2-氯-5-(乙磺醯基)吡啶-3-基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4a之程序，以實例294a替代實例7c來製備實例294b，得到標題化合物。

實例294c

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例2b之程序，分別以2,4-二氟苯酚替代苯酚且以實例294b替代實例2a來製備實例294c，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.17 (bs, 1H), 8.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.34 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.35 (t, J=2.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.3 Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 446.2 $(M+H)^+$。

實例295

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺

實例295a

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例138a之程序，分別以實例1e替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯且以實例148c替代實例6a來製備實例295a，得到標題化合物。

實例295b

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺

在環境溫度下將實例295a、2-氯乙磺醯氯(0.098 g，0.600 mmol)及三乙胺(0.081 g，0.800 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物攪拌2小時。移除溶劑，且將殘餘物再溶解於MeOH (5 mL)中。向此溶液中添加嗎啉(0.697 g，8.00 mmol)。在50℃下將反應混合物加熱2小時。向此溶液中添加2.0 N氫氧化鈉(2.00 mL，4.00 mmol)。在85℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，使反應混合物分配於乙酸乙酯與1.0 N HCl之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取若干次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (10-80%乙腈/0.1% TFA水)純化殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽(0.077 g，0.117 mmol，58.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.28-6.29 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 11H), 3.24 (br s,

4H)。MS (ESI+) m/z 545.1 $(M+H)^+$。

實例296

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]乙磺醯胺

在環境溫度下將實例36e (0.15 g，0.326 mmol)、2-(二甲基胺基)乙醇(0.029 g，0.326 mmol)及三苯膦(0.128 g，0.490 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物攪拌10分鐘。向此溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二第三丁酯(0.113 g，0.490 mmol)。在環境溫度下將溶液攪拌三小時。移除溶劑，且藉由製備型HPLC (10-80%乙腈/0.1% TFA水)純化殘餘物，得到標題化合物(0.055 g，0.104 mmol，31.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.06 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.85 Hz, 1H), 3.57 (t, J=6.71 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (q, J=7.32 Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.25 (q, J=7.48 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 531.2 $(M+H)^+$。

實例297

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(乙磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例297a

(3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲基)(乙基)硫烷

根據用於製備實例287d之程序，以乙硫醇鈉替代甲硫醇

鈉來製備實例297a，得到標題化合物(1.04 g，99%)。

實例297b

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(乙基磺醯基甲基)苯

根據用於製備實例287e之程序，以實例297a替代實例287d來製備實例297b，得到標題化合物(1.01 g，89%)。

實例297c

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙基磺醯基甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例287f之程序，以實例297b替代實例287e來製備實例297c。藉由急驟層析法(矽膠，0至2%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(63 mg，51%)。

實例297d

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(乙磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例287g之程序，以實例297c替代實例287f來製備實例297d，得到標題化合物(34 mg，75%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1 H) 7.56 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 7.15-7.48 (m, 5 H) 6.99-7.11 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 6.25-6.35 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.07 (q, J=7.23 Hz, 2 H) 1.23 (t, J=7.46 Hz, 3 H)。MS (ESI+) m/z 459 $(M+H)^+$。

實例298

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[2-(乙磺醯基)丙-2-基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例298a

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(2-(乙磺醯基)丙-2-基)苯

在0℃下向實例297b (469 mg，1.20 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油(240 mg，6.00 mmol)。在環境溫度下在氮氣下攪拌反應混合物10分鐘。添加碘甲烷(0.750 mL，12.0 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物20小時。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20至40%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(442 mg，88%)。

實例298b

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(2-(乙磺醯基)丙-2-基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例287f之程序，以實例298a替代實例287e來製備實例298b。藉由急驟層析法(矽膠，0至2%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(80 mg，62%)。

實例298c

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[2-(乙磺醯基)丙-2-基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例287g之程序，以實例298b替代實例287f來製備實例298c，且反應時間為16小時而不是44小時，得到標題化合物(52 mg，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.06 (s, 1 H) 7.71 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.38-7.48 (m, 1 H) 7.33 (s,

1 H) 7.19-7.31 (m, 2 H) 7.02-7.12 (m, 1 H) 6.85 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 6.29 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.90 (q, *J*=7.43 Hz, 2 H) 1.77 (s, 6 H) 1.06 (t, *J*=7.48 Hz, 3 H)。MS (ESI+) m/z 487 $(M+H)^+$。

實例299

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例299a

1-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)吡咯啶

在0℃下向3-溴-4-氟苯-1-磺醯氯(1.0 g，3.66 mmol)於20 mL二氯甲烷中之溶液中添加吡咯啶(0.635 mL，7.68 mmol)。在0℃下將混合物攪拌30分鐘，接著在室溫下隔夜。用二氯甲烷稀釋反應混合物，用1% HCl溶液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.86 g，76%產率)。

實例299b

1-((3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)磺醯基)吡咯啶

在110℃下將實例299a (250 mg，0.811 mmol)、2,4-二氟苯酚(106 mg，0.811 mmol)及碳酸銫(317 mg，0.973 mmol)於5 mL二甲亞碸中之混合物加熱2小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水(2×)、飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液，得到標題化合物(278 mg，82%產率)，其不經進一步純化即使用。

實例299c

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在120℃下在微波烘箱(Biotage Initiator)中將實例299b (100 mg，0.239 mmol)、實例6a (102 mg，0.239 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (13.81 mg，0.012 mmol)及氟化銫(109 mg，0.717 mmol)於2 mL二甲氧基乙烷及1 mL甲醇中之混合物加熱40分鐘。接著用4 N NaOH (1 mL)處理混合物且在環境溫度下攪拌2小時。添加水且用乙酸乙酯(2×)萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析法(矽膠，60-100%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(75 mg，64.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.06 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.47 (ddd, *J*=11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J*=17.8, 10.4, 6.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.30 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.28-7.09 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.24 (ddd, *J*=23.2, 2.6, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J*=2.6, 2.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.17 (dd, *J*=18.8, 11.7 Hz, 1H), 0.87-0.74 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 464.2 $(M+H)^+$。

實例300

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(二甲基胺基)乙磺醯胺

根據用於製備實例295b之程序，以N,N-二甲胺替代嗎啉來製備實例300，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.28 (t, J=2.29 Hz, 1H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.83 (s, 6H)。MS (ESI+) m/z 503.1 $(M+H)^+$。

實例301

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯

實例301a

4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)哌啶-1-甲酸乙酯

根據用於製備實例158之程序，分別以實例138a替代實例168b且以4-羥基哌啶-1-甲酸乙酯替代環丙基甲醇來製備實例301a，得到標題化合物。

實例301b

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯

根據用於製備實例95d之程序，以實例301a替代實例95c來製備實例301b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.44 (d,

J=8.54 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 3.99 (q, J=7.02 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 6H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.12-1.16 (M, 6H)。MS (ESI+) m/z 488.1 $(M+H)^+$。

實例302

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例302a

1-((3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基)磺醯基)吡咯啶

在室溫下向環丙基甲醇(115 μL，1.460 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(78 mg，1.947 mmol)。在環境溫度下攪拌10分鐘後，添加呈固體狀之實例299a (300 mg，0.973 mmol)。接著在65℃下將混合物加熱隔夜。添加水。用乙酸乙酯萃取混合物，用水(2×)、飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(156 mg，44.5%產率)。

實例302b

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用氮氣吹掃實例302a (84 mg，0.233 mmol)、實例6a (100 mg，0.233 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (13.49 mg，0.012 mmol)及氟化銫(106 mg，0.700 mmol)於2 mL二甲氧

基乙烷及1 mL甲醇中之混合物，且在130℃下在微波條件(Biotage Initiator)下加熱40分鐘。接著用4 N NaOH (1 mL)處理混合物且在室溫下攪拌2小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使殘餘物吸附在矽膠上且藉由急驟層析法(矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷梯度)純化，得到標題化合物(64 mg，64.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.10-11.92 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=6.9, 4.1 Hz, 2H), 6.17-6.03 (m, 1H), 3.97 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.14 (t, *J*=6.7 Hz, 4H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.50-0.44 (m, 2H), 0.30-0.24 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 482.2 $(M+H)^+$。

實例303

4-{2-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例303a

1-(4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酮

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168b替代實例138a且以1-(4-羥基哌啶-1-基)乙酮替代環丙基甲醇來製備實例303a，得到標題化合物。

實例303b

4-{2-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例95d之程序，以實例303a替代實例95c

來製備實例303b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.12-6.13 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.49-1.53 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 3H)。MS (ESI+) m/z 458.2 $(M+H)^+$。

實例304

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]苯甲腈

根據用於製備實例138b之程序，分別以實例168c替代實例138a且以4-氰基苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例304，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.54, 2.54 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 6.22-6.23 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 434.2 $(M+H)^+$。

實例305

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例305a

1-(3-溴-4-氟苯磺醯基)吲哚啉

在環境溫度下將3-溴-4-氟苯-1-磺醯氯(Aldrich) (2.53 g，8.33 mmol)、吲哚啉(0.99 g，8.33 mmol)、N,N-二異丙

基乙胺(1.60 mL，9.16 mmol)及四氫呋喃(20 mL)之溶液攪拌16小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到棕色油，其在靜置後固體化。使粗產物自乙醚/庚烷中再結晶，得到標題化合物(1.99 g，5.59 mmol，67%產率)。

實例305b

1-(3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯磺醯基)吲哚啉

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇且以實例305a替代實例2a來製備實例305b，得到標題化合物。

實例305c

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(吲哚啉-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例305b替代實例6b來製備實例305c，得到標題化合物。

實例305d

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(吲哚啉-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例305c替代實例6c來製備實例305d，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.24 (tt, J=13.4, 6.6 Hz, 2H) 0.35-0.50 (m, 2H) 1.01-1.18 (m, 1H) 2.90 (t, J=8.3 Hz, 2H) 3.54 (s, 3H) 3.90 (t, J=8.4 Hz, 2H) 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2H) 5.80-5.86 (m, 1H)

7.04 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H) 7.14-7.36 (m, 5H) 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.66 (d, J=2.4 Hz, 1H) 7.77 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1H) 12.02 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 476 $[M+H]^+$。

實例306

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(苯磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例306a

(3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯甲基)(苯基)硫烷

根據用於製備實例287d之程序，以苯硫醇鈉替代甲硫醇鈉來製備實例306a，得到標題化合物(815 mg，100%)。

實例306b

2-溴-1-(2,4-二氟苯氧基)-4-(苯磺醯基甲基)苯

根據用於製備實例287e之程序，以實例306a替代實例287d來製備實例306b，得到標題化合物(867 mg，99%)。

實例306c

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(苯磺醯基甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例287f之程序，以實例306b替代實例287e來製備實例306c。藉由急驟層析法(矽膠，0至2%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(51 mg，52%)。

實例306d

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(苯磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例287g之程序，以實例306c替代實例

287f來製備實例306d，得到標題化合物(30 mg，80%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1 H) 7.69-7.81 (m, 3 H) 7.55-7.67 (m, 2 H) 7.34-7.46 (m, 1 H) 7.20-7.29 (m, 2 H) 6.98-7.18 (m, 4 H) 6.80 (d, *J*=8.48 Hz, 1 H) 6.09 (dd, *J*=2.37, 1.70 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 3.52 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 507 $(M+H)^+$。

實例307

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例307a

1-((3-溴-4-((2,2-二氟環丙基)甲氧基)苯基)磺醯基)吡咯啶

根據用於製備實例302a之程序，以(2,2-二氟環丙基)甲醇替代環丙基甲醇來製備實例307a，得到標題化合物。

實例307b

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例302b之程序，以307a替代302a來製備實例307b，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 7.76 (tt, *J*=6.9, 3.5 Hz, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.30 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*=2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*=2.5, 1.6 Hz, 1H), 4.21 (dt, *J*=18.8, 9.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (t, *J*=6.7 Hz, 4H), 3.15 (t, *J*=6.7 Hz, 4H), 2.21-2.04 (m, 1H), 2.19-1.98 (m,

1H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.77-1.57 (m, 5H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 1H)。MS (ESI+) m/z 464.2 $(M+H)^+$。

實例308

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例308a

1-((3-溴-4-氟苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷

向3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸(0.947 g，7.31 mmol)於20 mL二氯甲烷中之0℃懸浮液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.80 mL，16.1 mmol)，隨後添加3-溴-4-氟苯-1-磺醯氯(2.0 g，7.3 mmol)於4 mL二氯甲烷中之溶液。在室溫下將混合物攪拌隔夜，接著在55℃下加熱5小時，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析法(矽膠，10-50%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(1.5 g，62.1%產率)。

實例308b

1-((3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷

根據用於製備實例302a之程序，以實例308a替代實例299a來製備實例308b，得到標題化合物。

實例308c

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例302b之程序，以實例308b替代實例

302a來製備實例308c，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 4.26 (t, *J*=12.7 Hz, 4H), 4.01 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H)。MS (DCI+) m/z 491.4 $(M+CH_3CN)^+$。

實例309

4-{2-[2-(2-羥基乙基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，以2-(2-羥基乙基)苯酚替代2,4-二氟苯酚來製備實例304，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, J=7.63, 1.53 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.54 Hz,1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.46 (t, J=7.02 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.63 (t, J=7.02 Hz, 2H)。MS (ESI+) m/z 439.1 $(M+H)^+$。

實例310

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-{[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]磺醯基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例310a

1-(3-溴-4-氟苯磺醯基)-N,N-二甲基吡咯啶-3-胺

在環境溫度下將3-溴-4-氟苯-1-磺醯氯(Combi-blocks)(250 mg，0.91 mmol)、N,N-二甲基吡咯啶-3-胺(218 mg，1.9 mmol)於四氫呋喃(5.7 mL)中之溶液攪拌16小時。蒸發溶劑且藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/梯度+MeOH)純化殘餘物，得到標題化合物(220 mg，69%產率)。

實例310b

1-(3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯磺醯基-N,N-二甲基-3-胺

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇且以實例310a替代實例2a來製備實例310b，得到標題化合物。

實例310c

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例310b替代實例6b來製備實例310c，得到標題化合物。

實例310d

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例310c替代實例6c來製備實例310d，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.25-0.31 (m, 2 H) 0.44-0.51 (m, 2 H) 1.06-1.17 (m, 1 H) 1.45-1.59 (m, 1 H) 1.86-1.97 (m, 1 H) 2.04 (s, 6 H) 2.52-2.57 (m, 1 H) 2.82-2.90 (m, 1 H) 3.07-

3.18 (m, 1 H) 3.25-3.28 (m, 1 H) 3.34-3.42 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.98 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 6.12 (t, *J*=2.71, 2.03 Hz, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.71-7.79 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。MS (ESI+) m/z 471 $[M+H]^+$。

實例311

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]吡啶-3-基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例311a

5-溴-6-(2,4-二氟苯氧基)菸鹼酸

將5-溴-6-氯菸鹼酸(3 g，12.69 mmol)、2,4-二氟苯酚(3.30 g，25.4 mmol)及碳酸銫(16.54 g，50.8 mmol)組合在DMSO (25.4 mL)中，在100℃下加熱6小時，冷卻，用150 mL冰水稀釋且用12 M HCl將pH值調節至pH 3。藉由過濾收集所得固體，用冷水洗滌且乾燥至恆定質量，得到標題化合物(2.84 g，64%)。

實例311b

(5-溴-6-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基)甲醇

將得自實例311a之產物(1.0 g，3.03 mmol)及硼烷四氫呋喃複合物(6.06 mL，6.06 mmol)組合在四氫呋喃(15.15 mL)中，且在50℃下加熱2小時，冷卻，用10 mL甲醇處理，在50℃下加熱1小時，冷卻且濃縮。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-50%乙酸乙酯/庚烷)進行純化，得到標題化合物(0.73 g，76%)。

實例311c

3-溴-5-(溴甲基)-2-(2,4-二氟苯氧基)吡啶

在氮氣下，用三溴膦(0.218 mL，2.309 mmol)逐滴處理得自實例311b之產物(0.73 g，2.309 mmol)於二氯甲烷(11.55 mL)中之溶液，在環境溫度下攪拌一小時且傾入冰水中，並且藉由逐份添加固體碳酸氫鈉將pH值調節至pH 9。形成乳液，藉由過濾將其部分移除。用二氯甲烷萃取水層且合併有機物，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.75 g，86%)。

實例311d

3-溴-2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲基硫甲基)吡啶

將得自實例311c之產物(0.75 g，1.979 mmol)及甲硫醇鈉(0.139 g，1.979 mmol)組合在二甲基甲醯胺(3.96 mL)中，在環境溫度下攪拌4小時且分配於乙酸乙酯及冷水中。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物(0.66 g，96%)。

實例311e

3-溴-2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基甲基)吡啶

用過硫酸氫鉀(2.461 g，4.00 mmol)於水(7.33 mL)中之溶液處理得自實例311d之產物(0.66 g，1.906 mmol)於甲醇(7.33 mL)中之0℃溶液，在環境溫度下攪拌兩小時且分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-5%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(0.433 g，60%)。

實例311f

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-((甲磺醯基)甲基)吡啶-3-基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將得自實例311e之產物(0.075 g，0.198 mmol)、得自實例6a之產物(0.085 g，0.198 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.45 mg，5.95 μmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(5.80 mg，0.020 mmol)及磷酸鉀(0.126 g，0.595 mmol)組合且以氬充氣15分鐘。同時，將4:1二噁烷/水溶液(2 mL)以氮充氣15分鐘，且在氬氣下藉由注射器轉移至反應容器中。在60℃下將混合物攪拌2小時且分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，用3-巰基丙基官能化矽膠處理，過濾且濃縮。藉由在二氯甲烷中濕磨進行純化，得到標題化合物(0.083 g，70%)。

實例311g

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]吡啶-3-基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將得自實例311f之產物(0.083 g，0.138 mmol)、氫氧化鉀(0.194 g，3.46 mmol)及溴化N,N,N-三甲基十六烷-1-銨(2.52 mg，6.92?mol)組合在二噁烷(1.8 mL)/水(0.9 mL)中，且在100℃下加熱4小時，冷卻，且分配於乙酸乙酯中，用1 M HCl將pH值調節至7。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷)進行純化，得到標題化合物(0.035 g，

57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.14 (s, 1 H) 8.03 (dd, J=22.74, 2.29 Hz, 2 H) 7.30-7.51 (m, 4 H) 7.03-7.17 (m, 1 H) 6.39 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 446 $[M+H]^+$。

實例312

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

實例312a

4-(2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

根據用於製備實例158之程序，分別以實例168b替代實例138a且以4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯替代環丙基甲醇來製備實例312a，得到標題化合物。

實例312b

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

根據用於製備實例95d之程序，以實例312a替代實例95c來製備實例312b，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 7.79-7.842 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.54 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.75 Hz, 1H), 6.10-6.11 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.14-3.32 (m, 6H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 515.9 $(M+H)^+$。

實例313

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-苯基苯磺醯胺

實例313a

3-溴-4-氟-N-苯基苯磺醯胺

根據用於製備實例305a之程序，以苯胺替代吲哚啉來製備實例313a。藉由急驟層析法(矽膠，用10%乙酸乙酯/庚烷溶離)純化粗產物，得到標題化合物。

實例313b

3-溴-4-(環丙基甲氧基)-N-苯基苯磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇且以實例313a替代實例2a來製備實例313b，得到標題化合物。

實例313c

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-苯基苯磺醯胺

根據用於製備實例6c之程序，以實例313b替代實例6b來製備實例313c，得到標題化合物。

實例313d

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-苯基苯磺醯胺

根據用於製備實例6d之程序，以實例313c替代實例6c來製備實例313d，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.25 (tt, J=15.6, 7.6 Hz, 2H) 0.39-0.50 (m, 2H) 1.01-1.18 (m, 1H) 3.55 (s, 3H) 3.91 (d, J=6.8 Hz, 2H) 5.91

(dd, J=2.8, 2.0 Hz, 1H) 7.01-7.15 (m, 3H) 7.15-7.34 (m, 5H) 7.65-7.72 (m, 2H) 10.12 (s, 1H) 12.02 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 450 $[M+H]^+$。

實例314

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例314a

4-溴-1-(環丙基甲氧基)-2-碘苯

在50℃下將4-溴-2-碘苯酚(5.00 g，16.7 mmol)、溴甲基環丙烷(2.26 g，16.7 mmol)及碳酸銫(6.54 g，20.1 mmol)於15 mL二甲基甲醯胺中之混合物攪拌隔夜。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液，得到標題化合物(5.84 g，99%產率)。

實例314b

4-(5-溴-2-(環丙基甲氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

用氮氣吹掃實例6a (1.1 g，2.57 mmol)、實例314a (0.907 g，2.57 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.060 g，0.21 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.094 g，0.103 mmol)及磷酸鉀(1.635 g，7.70 mmol)於15 mL二噁烷及5 mL水中之混合物，接著在55℃下加熱3小時。添加飽和氯化鈉水溶液且用乙酸乙酯(2×)萃取混合物。使所合併之有機相經無水硫酸鎂乾燥，過濾

並濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-80%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(1.24 g，92%產率)。

實例314c

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用氮氣吹掃實例314b (100 mg，0.190 mmol)、三氟(吡咯啶-1-基甲基)硼酸鉀(36.2 mg，0.190 mmol)、乙酸鈀(II) (2.55 mg，0.011 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(10.85 mg，0.023 mmol)及碳酸銫(185 mg，0.569 mmol)於4 mL二噁烷/水(9:1)中之混合物，接著在微波條件(Biotage Initiator)下在140℃下加熱40分鐘。接著用2 mL 4 N NaOH處理反應混合物且在微波烘箱(Biotage Initiator)中在100℃下加熱30分鐘。添加水。用乙酸乙酯萃取混合物，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析法(矽膠，2-14%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(8.0 mg，11%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=2.6, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.48-0.36 (m, 2H), 0.26-0.16 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 378.0 $(M+H)^+$。

實例315

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-

7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在氮氣下，在微波條件(Biotage Initiator)下在120℃下將實例314b (100 mg，0.190 mmol)、吡啶-3-基硼酸(23.31 mg，0.190 mmol)、碳酸鈉(60.3 mg，0.569 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (15.48 mg，0.019 mmol)於4 mL二噁烷-水(3:1)中之懸浮液加熱30分鐘。用1 mL 4 N NaOH水溶液處理反應混合物，且在120℃下在微波條件下再加熱30分鐘。用水稀釋混合物且用乙酸乙酯(2×)萃取，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析法(矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(53 mg，75%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.95 (s, 1H), 8.90 (dd, *J*=2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.07 (ddd, *J*=8.0, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J*=7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*=2.6, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.49-0.42 (m, 2H), 0.28-0.21 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 372.2 $(M+H)^+$。

實例316

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例314c之程序，以三氟(N-嗎啉基甲基)硼酸鉀替代三氟(吡咯啶-1-基甲基)硼酸鉀來製備實例316，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 12.01 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.89 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.63 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.29 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.10 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.17-1.02 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.28-0.21 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 394.0 $(M+H)^+$。

實例317

4-{5-(乙磺醯基)-2-[3-(羥基甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例138b之程序，分別以3-(羥基甲基)苯酚替代2,4-二氟苯酚且以實例168c替代實例138a來製備實例317，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.44 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.7, 2.29 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, J=7.93 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.75 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2 H), 6.97 (dd, J=7.93, 2.14 Hz, 1H), 6.26 (t, J=2.44 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.34 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 439.0 $(M+H)^+$。

實例318

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例315之程序，以1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑替代吡啶-3-基硼酸來

製備實例318，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=6.3, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (q, J=2.2 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.21-6.05 (m, 1H), 3.83 (d, J=4.9 Hz, 5H), 3.56 (d, J=5.7 Hz, 3H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 375.2 $(M+H)^+$。

實例319

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例319a

1-(3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)苯磺醯基)吲哚啉

根據用於製備實例2b之程序，分別以2,4-二氟苯酚替代苯酚且以實例305a替代實例2a來製備實例319a，得到標題化合物。

實例319b

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吲哚啉-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例319a替代實例6b來製備實例319b，得到標題化合物。

實例319c

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例319b替代實例6c來

製備實例319c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 2.92 (t, J=8.3 Hz, 2H) 3.55 (s, 3H) 3.93 (t, J=8.3 Hz, 2H) 5.98 (dd, J=2.8, 1.9 Hz, 1H) 6.91 (dd, J=9.3, 1.0 Hz, 1H) 6.98-7.29 (m, 6H) 7.34-7.58 (m, 3H) 7.74-7.91 (m, 2H) 12.08 (bs, 1H)。MS (ESI+) m/z 534 $[M+H]^+$。

實例320

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例320a

5-溴-1,4-二甲基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮

根據用於製備實例1e之程序，以實例1d替代5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇來製備實例320a，得到標題化合物。

實例320b

3-胺基-5-溴-1,4-二甲基吡啶-2(1H)-酮

根據用於製備實例7b之程序，以實例320a替代實例7a來製備實例320b，得到標題化合物。

實例320c

4-溴-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例320b (1 g，4.61 mmol)、乙酸酐(1.304 mL，13.82 mmol)及乙酸鉀(0.543 g，5.53 mmol)在甲苯(25 mL)中攪拌18小時。逐滴添加亞硝酸異戊酯(0.930 mL，6.91 mmol)且在80℃下將溶液加熱24小時。冷卻溶液，添加水，且用乙酸乙酯萃取水溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機物，乾燥(無水硫酸鎂)，過濾且濃縮。用

30%乙酸乙酯/己烷濕磨殘餘物，得到0.415 g標題化合物。

實例320d

4-溴-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

用氫化鈉(0.060 g，1.500 mmol)處理含實例320c(0.228 g，1.000 mmol)之二甲基甲醯胺(5 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物10分鐘。向此溶液中添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.200 g，1.200 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，且分離有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(0.301 g，0.840 mmol，84%產率)。

實例320e

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例138a之程序，分別以實例320d替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯且以實例148c替代實例6a來製備實例320e，得到標題化合物。

實例320f

N-(4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基)-N-(乙磺醯基)乙磺醯胺

在室溫下將實例320e (0.1 g，0.201 mmol)、乙磺醯氯

(0.077 g，0.602 mmol)及三乙胺(0.081 g，0.802 mmol)於二氯甲烷中之混合物攪拌2小時。移除溶劑，且藉由急驟層析法在矽膠上(4:1乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.11 g，0.161 mmol，80%產率)。

實例320g

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

用2,2,2-三氟乙酸(1.837 g，16.11 mmol)處理含實例320f之二氯甲烷(3 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。移除溶劑，且將殘餘物置於高真空下1小時。接著用二噁烷(5 mL)及2.0 N氫氧化鈉(1.611 mL，3.22 mmol)對其進行處理。在85℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻後，使反應混合物分配於0.1% HCl與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將水層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。接著藉由逆相製備型HPLC (10-80%乙腈/0.1% TFA水)純化殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽(0.055 g，0.119 mmol，74.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.22 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.85 Hz,1H), 3.56 (s, 3H), 3.13 (t, J=7.32 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 461.0 $(M+H)^+$。

實例321

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-

1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮

實例321a

2-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-((甲磺醯基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷

將實例287e (1.13 g，3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷) (1.52 g，6 mmol)、乙酸鉀(1.18 g，12 mmol)及雙(三苯膦)氯化鈀(II) (0.126 g，0.18 mmol)組合在20 mL微波瓶中，且以氮充氣30分鐘。向此混合物中添加經氮充氣之二噁烷(15 mL)。在90℃下將反應混合物加熱8小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，用3-巰基丙基官能化矽膠處理，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0至10%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化殘餘物，接著用庚烷濕磨，得到標題化合物(0.64 g，50%)。

實例321b

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-((甲磺醯基)甲基)苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

實例320d (0.04 g，0.112 mmol)、實例321a (0.052 g，0.123 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.0031 g，3.35 μmol)、(1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷(0.0033 g，0.011 mmol)及碳酸鈉(0.051 g，0.48 mmol)組合在5 mL微波瓶中，且以氮充氣30分鐘。向此混合物中添加經氮充氣之二噁烷(0.8 mL)及水

(0.2 mL)。在60℃下將反應混合物加熱4.5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，接著分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用3-巯基丙基官能化矽膠處理，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0至10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.06 g，93%)。

實例321c

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮

用2,2,2-三氟乙酸(2 mL，26.1 mmol)處理實例321b (0.06 g，0.104 mmol)，在環境溫度下攪拌30分鐘，接著濃縮至乾燥。藉由逆相HPLC (C18，CH_3CN/水(0.1% TFA)，20-80%)純化殘餘物，得到標題化合物(0.03 g，65%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.29 (m, J=9.23, 9.23, 5.65 Hz, 1H), 7.09 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8.54 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 446.1 $(M+H)^+$。

實例322

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮

實例322a

乙基(4-氟苯基)硫烷

將三乙胺(5.44 mL，39 mmol)添加至4-氟苯硫酚(5 g，

39 mmol)及碘乙烷(3.78 mL，46.8 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中。在環境溫度下將所得混合物攪拌2小時，接著過濾。濃縮濾液，用己烷濕磨，且在真空下乾燥，得到標題化合物(4.8 g，76%)。

實例322b

1-(乙磺醯基)-4-氟苯

用3-氯過氧苯甲酸(14.3 g，70.4 mmol)處理含實例322a(5 g，32 mmol)之二氯甲烷(200 mL)，且在環境溫度下攪拌6小時。藉由過濾移除反應混合物所形成之固體，且用額外的二氯甲烷洗滌。用10%氫氧化鈉水溶液(50 mL，兩次)及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌所合併之濾液，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，15%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到標題化合物(4.6 g，76%)。

實例322c

2-溴-4-(乙磺醯基)-1-氟苯

用N-溴丁二醯亞胺(1.04 g，5.84 mmol)處理含實例322b(1 g，5.31 mmol)之硫酸(6 mL，113 mmol)，在環境溫度下攪拌6小時，接著在50℃下攪拌16小時。接著將反應混合物傾入冰水中，且藉由過濾收集所得固體，用冷水洗滌三次，且在真空烘箱中乾燥16小時。接著藉由急驟層析法(矽膠，9-20%乙酸乙酯/石油醚)純化固體，得到標題化合物(1.1 g，78%)。

實例322d

2-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷

將4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷)(0.665 g，2.62 mmol)、實例322c (0.5 g，1.9 mmol)、乙酸鉀(0.367 g，3.74 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.041 g，0.056 mmol)組合在經氬充氣之二噁烷(10 mL)/二甲亞碸(0.3 mL)混合物中，且在90℃下在氬氣下加熱24小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，且通過矽藻土栓塞過濾以移除元素鈀。分離各層，且用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，用3-巰基丙基官能化矽膠處理15分鐘，過濾且濃縮。在極少量庚烷/乙醚(20:1)中濕磨殘餘物且過濾，得到粗產物。接著將此物質溶解於乙酸乙酯中，再次用3-巰基丙基官能化矽膠處理，過濾且濃縮。使殘餘物自庚烷/乙酸乙酯(9:1)中再結晶，得到標題化合物(0.3 g，77%)。

實例322e

4-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例321b之程序，以實例322d替代實例321a來製備實例322e，得到標題化合物(0.0635 g，55%)。

實例322f

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例322e (0.0635 g，0.136 mmol)、2,4-二氟苯酚(0.021 g，0.164 mmol)及碳酸銫(0.089 g，0.273 mmol)組

合在含二甲亞碸(1.5 mL)之4 mL小瓶中，在60℃下攪拌8小時，接著在環境溫度下攪拌16小時。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0至8%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.0574 g，73%)。

實例322g

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例321c之程序，以實例322f替代實例321b來製備實例322g，得到標題化合物(0.0299 g，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1H), 7.54 (m, 3 H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.85 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.35 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 446.2 $(M+H)^+$。

實例323

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮

實例323a

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

用氫化鈉(60%油分散液) (0.023 g，0.587 mmol)處理含環丙基甲醇(0.018 g，0.25 mmol)之二噁烷(0.75 mL)，且

在環境溫度下攪拌10分鐘。添加實例322e (0.0683 g，0.147 mmol)於二噁烷(0.75 mL)中之溶液，且在60℃下將混合物攪拌8小時，接著在環境溫度下攪拌16小時。再添加環丙基甲醇(0.018 g，0.249 mmol)及氫化鈉(60%油分散液) (0.023 g，0.587 mmol)，且在70℃下將混合物加熱9小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，接著分配於乙酸乙酯與水之間。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0至30%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.0685 g，90%)。

實例323b

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例321c之程序，以實例323a替代實例321b來製備實例323b，得到標題化合物(0.0302 g，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.07 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.54 Hz, 1H), 4.01 (d, J=7.02 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 388.2 $(M+H)^+$。

實例324

N-[2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例324a

4-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯甲酸

根據用於製備實例7a之程序，以4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸替代2-溴-1-氟-4-硝基苯(Combi Blocks)且以2,4-二氟苯酚替代苯酚來製備實例324a，得到標題化合物。

實例324b

4-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯

將乙二醯氯(1.4 mL，16.6 mmol)逐滴添加至實例324a(5.47 g，14.6 mmol)及二氯甲烷(65 mL)之0℃懸浮液中。添加3滴二甲基甲醯胺，且在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。冷卻至0℃後，逐滴添加甲醇(12 mL，296 mmol)。在0℃下將溶液攪拌15分鐘且在環境溫度下攪拌2.5小時。用二氯甲烷稀釋溶液且用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(5.42 g，96%產率)。

實例324c

2-胺基-4-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酸甲酯

根據用於製備實例7b之程序，以實例324b替代實例7a來製備實例324c，得到標題化合物。

實例324d

4-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-2-(乙磺醯胺基)苯甲酸

根據用於製備實例7c之程序，以實例324c替代實例7b來製備實例324d，得到標題化合物。

實例324e

4-溴-5-(2,4-二氟苯氧基)-2-(乙磺醯胺基)苯甲醯胺

將乙二醯氯(0.046 mL，0.54 mmol)逐滴添加至實例324d (214 mg，0.49 mmol)及二氯甲烷(2.2 mL)之懸浮液中。添加1滴二甲基甲醯胺，且在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。蒸發溶劑且乾燥(在真空中)殘餘物。使所得酸氯化物懸浮於四氫呋喃(1.0 mL)中且在逐滴添加氫氧化銨(0.65 mL，4.7 mmol)時冷卻至0℃。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。添加乙酸乙酯，且用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌溶液，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，1-8%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(176 mg，82%產率)。

實例324f

N-(5-溴-2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)苯基)乙磺醯胺

向實例324e (230 mg，0.53 mmol)及二噁烷(1.5 mL)之懸浮液中依序添加吡啶(0.14 mL，1.7 mmol)及2,2,2-三氟乙酸酐(0.14 mL，0.99 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。添加水且用乙酸乙酯萃取溶液。用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，5-40%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(135 mg，61%產率)。

實例324g

N-(2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙磺醯胺

根據用於製備實例6c之程序，以實例324f替代實例6b來製備實例324g，得到標題化合物。

實例324h

N-(2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)乙磺醯胺

根據用於製備實例6d之程序，以實例324g替代實例6c來製備實例324h，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7.12 Hz, 3 H) 3.20 (q, J=7.46, 5.76 Hz, 2 H) 3.54-3.57 (m, 3 H) 6.32 (t, J=2.71, 2.03 Hz, 1 H) 7.03-7.11 (m, 1 H) 7.24-7.32 (m, 1 H) 7.32 (t, J=2.71 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.38-7.48 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H) 12.13 (brs, 1 H)。MS (ESI+) m/z 485 $[M+H]^+$。

實例325

4-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

根據用於製備實例315之程序，以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯替代吡啶-3-基硼酸來製備實例325，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (dd, J=9.1, 3.4 Hz, 2H), 2.45 (s,

2H), 1.42 (d, *J*=5.3 Hz, 9H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 2H), 0.26-0.17 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 476.2 $(M+H)^+$。

實例326

4-[5-(6-胺基吡啶-3-基)-2-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例315之程序，以5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-胺替代吡啶-3-基硼酸來製備實例326，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=6.3, 2.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.49 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.16 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.86 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 1H), 0.51-0.38 (m, 2H), 0.27-0.14 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 387.2 $(M+H)^+$。

實例327

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

實例327a

1-苯甲基-6-甲基-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例6a之程序，以實例70e替代實例1e來

製備實例327a，得到標題化合物。

實例327b

1-苯甲基-4-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例138a之程序，分別以實例327a替代實例6a且以實例168b替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯來製備實例327b，得到標題化合物。

實例327c

4-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例70j之程序，以實例327b替代實例70i來製備實例327c，得到標題化合物。

實例327d

4-(2-((2,2-二氟環丙基)甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

向實例327c (1 g，2.460 mmol)及(2,2-二氟環丙基)甲醇(0.532 g，4.92 mmol)於二甲亞碸(10 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.203 g，3.69 mmol)。將反應混合物密封在微波管中且在110℃下加熱5天。在5天期間，再向反應混合物中添加三批(2,2-二氟環丙基)甲醇(0.532 g，4.92 mmol)。將反應混合物傾入乙酸乙酯(150 mL)及水(150 mL)中。用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取水層。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到相應乙酯(1.2 g，1.869 mmol，76%產率)。用1 N HCl將水層pH值調節至約3，且

過濾所得固體並乾燥，得到標題化合物(0.30 g，0.64 mmol)。

實例327e

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

向實例327d (0.070 g，0.15 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.026 mL，0.300 mmol)及二甲基甲醯胺(0.581 μl，7.50 μmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時，接著蒸發。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中且用2,2,2-三氟乙胺(0.048 mL，0.600 mmol)處理，且在環境溫度下將混合物攪拌隔夜。使反應混合物分配於水(15 mL)與乙酸乙酯(25 mL)之間。用額外的乙酸乙酯(15 mL)萃取水層兩次。使所合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)；B：乙腈，梯度25-60% B/A)純化殘餘物，得到標題化合物(70 mg，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96-7.90 (m, 2H), 7.66-7.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.29 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.16 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.05 (tt, *J*=9.2, 4.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.00 (td, *J*=12.0, 7.3 Hz, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 548.1 $(M+H)^+$。

實例328

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例328a

1-((甲磺醯基)甲基)-4-硝基苯

向4-硝基苯甲溴(10.02 g，46.4 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(7.10 g，69.6 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋。將所得懸浮液攪拌10分鐘且通過中孔玻璃料過濾，得到標題化合物。

實例328b

4-((甲磺醯基)甲基)苯胺

將實例328a (8.2 g，38.1 mmol)及四氫呋喃(200 mL)添加至含5%濕潤Pd/C (1.6 g，0.376 mmol)之50 mL壓力瓶中，且在30 psi及50℃下攪拌2小時。使混合物通過耐綸膜過濾且用少量四氫呋喃及甲醇洗滌。蒸發溶劑，得到標題化合物。

實例328c

2-碘-4-((甲磺醯基)甲基)苯胺

向實例328b(3.80 g，20.5 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(103 mL)中之溶液中添加N-碘代丁二醯亞胺(5.08 g，22.56 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。用150 mL 10%硫代硫酸鈉水溶液及100 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應混合物。以乙酸乙酯萃取反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層且濃縮。添加水，且在環境溫度下將所得懸浮液攪拌10分鐘。過濾懸浮液，且用水沖洗

所收集之固體並且乾燥隔夜，得到標題化合物。

實例328d

N-(環丙基甲基)-2-碘-4-((甲磺醯基)甲基)苯胺

將實例328c (0.200 g，0.643 mmol)及環丙烷甲醛(0.062 mL，0.836 mmol)懸浮於二氯甲烷(3.21 mL)及甲醇(3.21 mL)中。添加乙酸(0.368 mL，6.43 mmol)。在50℃下將反應混合物加熱30分鐘，接著冷卻至環境溫度。添加聚合物負載型氰基硼氫化物(0.817 g，1.928 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。添加環丙烷甲醛(0.062 mL，0.836 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物，用二氯甲烷充分沖洗且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，20-100%乙酸乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物。

實例328e

4-(2-((環丙基甲基)胺基)-5-((甲磺醯基)甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4a之程序，以實例328d替代實例7c來製備實例328e，得到標題化合物。

實例328f

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例4b之程序，以實例328e替代實例4a來製備實例328f，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.08 (bs, 1H), 7.29 (t, J=2.3 Hz, 1H),

7.21 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.41-0.29 (m, 2H), 0.19-0.10 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 386.0 $(M+H)^+$。

實例329

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例329a

2-溴-N-(環丙基甲基)-4-(甲磺醯基)苯胺

根據用於製備實例147a之程序，以環丙基甲胺替代環己胺來製備實例329a，得到標題化合物。

實例329b

4-(2-((環丙基甲基)胺基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例7d之程序，以實例329a之產物替代實例7c之產物且在100℃下攪拌30分鐘來製備實例329b，得到標題化合物。

實例329c

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例4 (方法B)之程序，以實例329b之產物替代實例7d之產物來製備實例329c，且藉由製備型HPLC

(C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)進行純化，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (bds, 1H), 7.67 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J=3.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.02 (t, J=2.2 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.01 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.16 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 372.1 $(M+H)^+$。

實例330

4-[5-(乙磺醯基)-2-(吡咯啶-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例330a

4-(5-(乙磺醯基)-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在120℃下，在微波條件下將實例168b (0.935 g，3.50 mmol)、實例6a (1.5 g，3.5 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.202 g，0.175 mmol)及氟化銫(1.596 g，10.51 mmol)於12 mL二甲氧基乙烷及4 mL甲醇中之混合物加熱40分鐘。濃縮混合物，且使殘餘物吸附在矽膠上，並且藉由急驟層析法(SiO_2，0-10%甲醇/二氯甲烷梯度)進行純化，得到標題化合物(1.01 g，86%產率)。

實例330b

4-[5-(乙磺醯基)-2-(吡咯啶-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

在160℃下在微波條件下將實例330a (90 mg，0.27

mmol)及吡咯啶(668 μL，8.08 mmol)於1 mL DMSO中之混合物加熱30分鐘。藉由製備型HPLC (C18，10-80% CH_3CN/水(0.1% TFA))純化產物，得到標題化合物(37 mg，35.7%產率)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.16 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.06 (s, 4H), 1.69 (t, *J*=6.3 Hz, 4H), 1.10 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 386.1 $(M+H)^+$。

實例331

4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例330b之程序，以N-甲基哌嗪替代吡咯啶來製備實例331，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.6, 5.7 Hz, 2H), 6.17 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.28 (q, *J*=7.4 Hz, 4H), 2.94 (t, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.13 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 415.2 $(M+H)^+$。

實例332

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例332a

4-(2-胺基-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例6a (1.71 g，4.00 mmol)、2-溴-4-(甲磺醯基)苯胺(1.00 g，4.00 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0.110 g，0.120 mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷雜金剛烷(0.117 g，0.400 mmol)及碳酸鈉(1.48 g，14.0 mmol)組合，且以氬充氣15分鐘。用氮氣將二噁烷(21.3 mL)與水(5.3 mL)之混合物吹掃15分鐘且轉移至反應容器中。在60℃下將反應混合物加熱3小時，冷卻至環境溫度且用水稀釋。過濾所得固體，用水洗滌且乾燥，得到標題化合物(2.06 g，定量產率)。

實例332b

4-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-(甲磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

將實例332a (47.2 mg，0.100 mmol)、1-溴-4-氟苯(17.5 mg，0.100 mmol)、二(乙醯氧)鈀(0.9 mg，4 μmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(3.8 mg，8.0 μmol)及碳酸銫(45.6 mg，0.140 mmol)組合在甲苯(1.6 mL)與第三丁醇(0.4 mL)之混合物中。在微波反應器中在150℃下將反應混合物加熱15分鐘。用乙酸乙酯及水分配反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，用3-巰基丙基官能化矽膠處理，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，2至4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到

標題化合物(30 mg，53%)。

實例332c

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

將實例332b (28 mg，0.050 mmol)、氫氧化鉀(41.7 mg，0.743 mmol)及溴化十六烷基三甲基銨(0.90 mg，2.5 μmol)組合在四氫呋喃(2 mL)與水(1 mL)之混合物中。在100℃下將反應混合物加熱20小時，接著冷卻至環境溫度。向此混合物中添加水，且藉由添加1 M HCl將pH值調節至pH 7。用乙酸乙酯萃取混合物且用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，2至4%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到標題化合物(13 mg，64%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1 H) 7.57-7.71 (m, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 7.08-7.27 (m, 6 H) 6.06 (t, J=2.20 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H)。MS (ESI+) m/z 412 $(M+H)^+$。

實例333

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

實例333a

3-溴-4-氟-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

根據用於製備實例305a之程序，以吡啶-3-基甲胺替代吲哚啉來製備實例333a。藉由自乙酸乙酯/乙醚中結晶來純化粗產物，得到標題化合物。

實例333b

3-溴-4-(環丙基甲氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇且以實例333a替代實例2a來製備實例333b，得到標題化合物。

實例333c

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

根據用於製備實例6c之程序，以實例333b替代實例6b來製備實例333c，得到標題化合物。

實例333d

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺

根據用於製備實例6d之程序，以實例333c替代實例6c來製備實例333d且藉由製備型HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)進行純化，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H) 8.17 (t, J=6.44 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.70-7.76 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=7.12, 4.75 Hz, 1 H) 7.27-7.32 (m, 2 H) 7.20-7.26 (m, 1 H) 6.10-6.16 (m, 1 H) 4.11 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 3.95 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 1.03-1.19 (m, 1 H) 0.44-0.52 (m, 2 H) 0.24-0.31 (m, 2 H)。MS (ESI+) m/z 465.0 $[M+H]^+$。

實例334

4-[4-(環丙基甲氧基)-3'-氟聯苯-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例334a

4-(5-溴-2-(環丙基甲氧基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例314a替代實例6b來製備實例334a，得到標題化合物。

實例334b

4-(4-(環丙基甲氧基)-3'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例334a替代實例6b且以(3-氟苯基)硼酸替代實例6a來製備實例334b，得到標題化合物。

實例334c

4-(4-(環丙基甲氧基)-3'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例334b替代實例6c來製備實例334c，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.22-0.28 (m, 2 H) 0.42-0.49 (m, 2 H) 1.03-1.14 (m, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.90 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 6.17 (t, J=2.71, 2.03 Hz, 1 H) 7.09-7.20 (m, 2 H) 7.27 (t, J=3.05 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.42-7.55 (m, 3 H) 7.62-7.69 (m, 2 H) 11.98 (brs, 1 H)。MS (ESI+) m/z 389 $[M+H]^+$。

實例335

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例335a

4-(2-胺基-5-((甲磺醯基)甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4a之程序，以實例328c替代實例7c來製備實例335a，得到標題化合物。

實例335b

4-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-((甲磺醯基)甲基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

使4-溴氟苯(0.027 mL，0.25 mmol)、實例335a (0.100 g，0.206 mmol)、乙酸鈀(II) (1.849 mg，8.24 μmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(7.85 mg，0.016 mmol)及碳酸銫(0.094 g，0.29 mmol)懸浮於甲苯(1.37 mL)及第三丁醇(0.69 mL)中。在150℃下在微波條件下將反應混合物加熱30分鐘。使反應混合物通過2.5 g矽藻土管柱過濾且用乙酸乙酯充分沖洗。用飽和氯化鈉水溶液洗滌濾液，經無水硫酸鎂及甔基丙基矽膠乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物。

實例335c

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例4b之程序，以實例335b替代實例4a來製備實例335c，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.99 (bs, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H), 6.97-7.07 (m, 4H), 6.06 (t, J=2.0 Hz, 1H), 4.40 (bs, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 426.2 $(M+H)^+$。

實例336

[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙腈

用氮氣吹掃實例314b (100 mg，0.190 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)異噁唑(44.4 mg，0.228 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(1:1) (15.5 mg，0.019 mmol)及氟化鉀(44.1 mg，0.758 mmol)於二甲亞碸(1.9 mL)及水(0.75 mL)中之混合物，且在微波條件下在130℃下加熱1.5小時。接著用1 mL 4 N NaOH處理混合物且在環境溫度下攪拌2小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間，且用乙酸乙酯萃取水層。用水(2×)、飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機相，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟層析法(矽膠，0-8%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(30 mg，48%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*=2.6,

2.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*=2.6, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.84 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.11-1.02 (m, 1H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 2H), 0.49-0.35 (m, 2H), 0.31-0.18 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 334.1 $(M+H)^+$。

實例337

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺

實例337a

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-1-苯甲基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例138a之程序，分別以實例70e替代2-溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯且以實例148c替代實例6a來製備實例337a，得到標題化合物。

實例337b

1-苯甲基-4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(N-(乙磺醯基)乙磺醯胺基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

根據用於製備實例320f之程序，以實例337a替代實例320e來製備實例337b，得到標題化合物。

實例337c

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(N-(乙磺醯基)乙磺醯胺基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲

酸乙酯

根據用於製備實例70j之程序，以實例337b替代實例70i來製備實例337c，得到標題化合物。

實例337d

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯胺基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

根據用於製備實例70k之程序，以實例337c替代實例70j來製備實例337d，得到標題化合物。

實例337e

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺

用1.0 N硼烷(0.119 mL，0.119 mmol)處理含實例337d (0.060 g，0.12 mmol)之四氫呋喃(5 mL)。在60℃下將反應混合物加熱2小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將有機層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題產物。(0.035 g，60%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.81 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 2.59 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.15 (d, J=2.14 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.10 (q, J=7.32 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 490.2 $(M+H)^+$。

實例338

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺

實例338a

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯胺基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基氯

根據用於製備實例13a之程序，以實例337d替代實例10來製備實例338a，得到標題化合物。

實例338b

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例13b之程序，分別以實例338a替代實例13a且以1-甲基哌嗪替代乙胺來製備實例338b，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.53 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.20 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.54 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.14 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.02-3.43 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 586.2 $(M+H)^+$。

實例339

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]

乙磺醯胺

根據用於製備實例337e之程序，以實例338b替代實例337d來製備實例339，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.14 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.11 (q, J=7.32 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (br s, 2H), 1.24 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 572.0 $(M+H)^+$。

實例340

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

用1 mL三氟乙酸處理含實例325 (100 mg，0.210 mmol)之2 mL二氯甲烷。在環境溫度下將混合物攪拌2小時。蒸發溶劑。用飽和碳酸鈉溶液水溶液處理殘餘物，接著用乙酸乙酯(4×)萃取。使有機相經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(26 mg，32.9%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.94 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, *J*=5.3, 3.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.12 (m, 2H), 3.80 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.09 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 2.73-2.53 (m, 2H), 1.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.55 (qd, *J*=12.4, 3.8 Hz, 2H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.49-0.38 (m,

2H), 0.25-0.17 (m, 2H)。MS (DCI+) m/z 376.5 $(M+H)^+$。

實例341

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(2-甲氧基乙基)乙磺醯胺

向4 mL小瓶中添加含(疊氮羰基)二哌啶(ADDP) (25.9 mg，0.102 mmol)之無水甲苯。將小瓶引入乾燥箱中且向小瓶中添加三丁基膦(41.5 mg，3當量，0.205 mmol)。振盪此混合物直至溶液變澄清。向此溶液中添加2-甲氧基乙醇於無水四氫呋喃中之溶液(1.2當量，0.082 mmol，6.24 mg)。在環境溫度下將此混合物攪拌10分鐘。向此混合物中添加實例36e (0.068mmol，31.4 mg)於無水甲苯/無水四氫呋喃(1:1 v/v) (1 mL)中之溶液。在室溫下在乾燥箱中攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由逆相HPLC (C18，10-100%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物(4.24%，1.5 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7.49 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.37 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 7.35-7.36 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 6.87 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 3.78-3.81 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.37 (t, *J*=5.65 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.16 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 1.26 (t, *J*=7.48 Hz, 3 H)。ESI^+ m/z= 518.0 $(M+H)^+$。

實例342

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(吡啶-2-基甲基)乙磺醯胺

根據用於製備實例341之程序，以吡啶-2-基甲醇替代2-甲氧基乙醇來製備實例342，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 8.60 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 8.07 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=7.02, 5.80 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.33 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.17-7.23 (m, 1 H), 7.03-7.09 (m, 1 H), 6.81 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 6.17 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.33 (q, J=7.43 Hz, 2 H), 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。ESI$^+$ m/z= 551.0 $(M+H)^+$。

實例343

N-(環丙基甲基)-N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例341之程序，以環丙基甲醇替代2-甲氧基乙醇來製備實例343，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7.51 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.34 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 7.04-7.10 (m, 1 H), 6.88 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 6.29 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.52 (d, J=7.02 Hz, 2 H), 3.12-3.18 (m, 2 H), 1.26 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 0.83-0.93 (m, 1 H), 0.40-0.45 (m, 2 H), 0.08-0.13 (m, 2 H)。ESI$^+$ m/z= 514.0 $(M+H)^+$。

實例344

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]乙磺醯胺

根據用於製備實例341之程序，以1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-酮替代2-甲氧基乙醇來製備實例344，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7.50 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 7.38-7.43 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.33 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 6.84 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 6.34 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 3.83 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.27-3.32 (m, 4 H), 3.14 (q, J=7.32 Hz, 2 H), 2.11 (t, J=8.09 Hz, 2 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 1.25 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。ESI$^+$ m/z= 571.1 $(M+H)^+$。

實例345

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(四氫呋喃-2-基甲基)乙磺醯胺

根據用於製備實例341之程序，以(四氫呋喃-2-基)甲醇替代2-甲氧基乙醇來製備實例345，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6/D_2O) δ ppm 7.51 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.34 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.04-7.11 (m, 1 H), 6.86 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 6.31 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 3.78-3.84 (m, 1 H), 3.58-3.70 (m, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.13-3.19 (m, 2 H),

1.73-1.93 (m, 3 H), 1.51-1.59 (m, 1 H), 1.25 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H)。ESI^+ m/z= 544.0 $(M+H)^+$。

實例346

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(3,3,3-三氟丙基)乙磺醯胺

根據用於製備實例341之程序，以3,3,3-三氟丙-1-醇替代2-甲氧基乙醇來製備實例346，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.54 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 7.31-7.44 (m, 4 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 7.05-7.11 (m, 1 H), 6.89 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 3.93-3.98 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.18 (q, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 1.25 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H)。ESI^+ m/z= 556.0$(M+H)^+$。

實例347

4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

實例347a

3-溴-4-氟-N-(4-氟苯基)苯磺醯胺

根據用於製備實例305a之程序，以4-氟苯胺替代吲哚啉來製備實例347a。藉由急驟層析法(矽膠，10%乙酸乙酯/庚烷)純化粗產物，得到標題化合物。

實例347b

3-溴-4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)苯磺醯胺

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-

2H-哌喃-4-醇且以實例347a替代實例2a來製備實例347b，得到標題化合物。

實例347c

4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)-3-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

根據用於製備實例6c之程序，以實例347b替代實例6b來製備實例347c，得到標題化合物。

實例347d

4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺

根據用於製備實例6d之程序，以實例347c替代實例6c來製備實例347d，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H) 7.60-7.68 (m, 2 H) 7.23-7.31 (m, 2 H) 7.20 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 5.88-5.95 (m, 1 H) 3.92 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 1.02-1.17 (m, 1 H) 0.43-0.50 (m, 2 H) 0.22-0.30 (m, 2 H)。MS (ESI+) m/z 468.1 $[M+H]^+$。

實例348

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例348a

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例334a替代實例6b且

以(6-氟吡啶-3-基)硼酸替代實例6a來製備實例348a，得到標題化合物。

實例348b

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例348a替代實例6c來製備實例348b，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.21-0.28 (m, 2 H) 0.41-0.49 (m, 2 H) 1.03-1.15 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.91 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 6.17 (t, J=2.71, 2.03 Hz, 1 H) 7.17-7.28 (m, 3 H) 733 (s, 1 H) 7.63-7.69 (m, 2 H) 8.23-8.32 (m, 1 H) 8.54 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 11.95 (brs, 1 H)。MS (ESI+) m/z 390 $[M+H]^+$。

實例349

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3-甲醯基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

實例349a

4-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在80℃下將實例1e (7 g，18.36 mmol)及單水合氫氧化鋰(3.08 g，73.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)及水(20 mL)中之混合物加熱隔夜。冷卻至環境溫度後，將反應混合物傾入300 mL水中。藉由真空過濾收集所得固體，得到標題化合物(3.92 g，17.26 mmol，94%產率)。

實例349b

4-溴-6-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯

并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

用60%氫化鈉(1.036 g，25.9 mmol)處理含實例349a(3.92 g，17.26 mmol)之四氫呋喃(100 mL)。在環境溫度下將反應物攪拌10分鐘。向此溶液中添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(4.58 mL，25.9 mmol)。攪拌反應混合物隔夜。濾出所得固體，且濃縮濾液。藉由急驟層析法(矽膠，20%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(5.84 g，95%產率)。

實例349c

4-溴-6-甲基-7-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛

在0℃下用氧氯化磷(9.66 mL，104 mmol)逐滴處理含實例349b (3.92 g，17.3 mmol)之二甲基甲醯胺(15 mL)。添加完成後，在80℃下將溶液加熱6小時。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將有機層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，50-100%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.35 g，20.3%產率)。

實例349d

4-(5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛

根據用於製備實例138a之程序，分別以實例349c替代2-

溴-1-氟-4-(甲磺醯基)苯且以實例148c替代實例6a來製備實例349d，得到標題化合物。水溶液處理後，粗產物不經純化即用於下一反應。

實例349e

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3-甲醯基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺

在環境溫度下將實例349d (0.5 g，0.951 mmol)、乙磺醯氯(0.226 mL，2.38 mmol)及三乙胺(0.817 mL，5.71 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑，且用二氯甲烷(3 mL)及三氟乙酸(3 mL)處理殘餘物。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑，且用二噁烷(10 mL)及2.0 N NaOH (5 mL)處理殘餘物。在90℃下將反應混合物加熱2小時。冷卻至環境溫度後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用額外的乙酸乙酯將有機層萃取兩次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌所合併之有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(0.42 g，0.862 mmol，91%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.07 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.40, (s, 1H), 7.99 (d, J=3.36 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.10 (q, J=7.32 Hz, 2H),1.21 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 488.0 $(M+H)^+$。

實例350

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[6-甲基-3-(嗎啉-4-基甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺

在環境溫度下將實例349e (0.04 g，0.082 mmol)、嗎啉(0.014 g，0.164 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.035 g，0.164 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之混合物攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且藉由逆相HPLC (C18，含10-100%乙腈之0.1% TFA/水)純化殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽(0.035 g，0.052 mmol，63.4%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.59 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.58, (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.00-7.09 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.85 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.32 Hz, 2H), 2.37-2.71 (m 4H), 1.24 (t, J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 558.9 $(M+H)^+$。

實例351

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺

根據用於製備實例350之程序，以1-甲基哌嗪替代嗎啉來製備實例351，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.58, (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.46 Hz, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.12-3.40 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.25 (t,

J=7.32 Hz, 3H)。MS (ESI+) m/z 571.9 $(M+H)^+$。

實例352

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例352a

2-溴-N-(環丙基甲基)苯胺

在50℃下將2-溴苯胺(1.720 g，10.00 mmol)、環丙烷甲醛(0.374 mL，5.00 mmol)及乙酸(2.86 mL，50.0 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液加熱1小時。在冰浴中冷卻溶液且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.119 g，10.00 mmol)。將此混合物攪拌2小時，同時升溫至環境溫度，接著分配於飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。使有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠，0-10%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.05 g，93%產率)。

實例352b

4-(2-((環丙基甲基)胺基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例4a之程序，以實例352a替代實例7c但在90℃下將反應混合物加熱2.5小時且藉由急驟管柱層析法(矽膠，0-5%甲醇/二氯甲烷)純化物質來製備實例352b，得到標題化合物。

實例352c

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯

并[2,3-c]吡啶-7-酮

根據用於製備實例4b之程序，以實例352b替代實例4a但在90℃下將反應物加熱2.5小時且藉由急驟管柱層析法(矽膠，0-5%甲醇/二氯甲烷)純化物質來製備實例352c，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.99 (s, 1H) 7.24-7.31 (m, 2H) 7.15 (dd, *J*=7.32, 1.53 Hz, 1H) 6.97 (s, 1H) 6.70-6.78 (m, 2H) 6.20-6.25 (m, 1H) 3.99 (s, 1H) 3.73 (s, 3H) 2.97 (d, *J*=6.41 Hz, 2H) 0.90-1.02 (m, 1H) 0.38-0.45 (m, 2H) 0.09-0.15 (m, 2H)。MS (ESI+) m/z 294.0 $(M+H)^+$。

實例353

4'-(環丙基甲氧基)-3'-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)聯苯-3-甲腈

實例353a

4'-(環丙基甲氧基)-3'-(6-甲基-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)聯苯-3-甲腈

根據用於製備實例6c之程序，以實例334a替代實例6b且以(3-氰基苯基)硼酸替代實例6a來製備實例353a，得到標題化合物。

實例353b

4'-(環丙基甲氧基)-3'-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)聯苯-3-甲腈

根據用於製備實例6d之程序，以實例353a替代實例6c來製備實例353b，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 0.21-0.28 (m, 2 H) 0.41-0.49 (m, 2 H) 1.00-1.15 (m, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.91 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 6.17 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=2.71 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.63 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.67-7.79 (m, 3 H) 8.03 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 11.94 (brs, 1 H)。MS (ESI+) m/z 396 $[M+H]^+$。

實例354

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

實例354a

1-(3-溴-4-氟苯磺醯基)哌啶-4-醇

根據關於製備實例310a所述之程序，以哌啶-4-醇替代N,N-二甲基吡咯啶-3-胺來製備實例354a，得到標題化合物。

實例354b

1-(3-溴-4-氟苯磺醯基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)哌啶

將3,4-二氫-2H-哌喃(0.28 mL，3.1 mmol)逐滴添加至實例354a (0.51 g，1.5 mmol)、水合4-甲基苯磺酸(0.59 g，3.1 mmol)及二氯甲烷(28 mL)之0℃溶液中。在環境溫度下攪拌反應混合物5小時。添加水且用二氯甲烷萃取混合物。用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷/梯度+甲醇)純化殘餘物，得到標題化合物(420 mg，65.9%產率)。

實例354c

1-(3-溴-4-(環丙基甲氧基)苯磺醯基)-4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)哌啶

根據用於製備實例29a之程序，以環丙基甲醇替代四氫-2H-哌喃-4-醇且以實例354b替代實例2a來製備實例354c，得到標題化合物。

實例354d

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)哌啶-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6c之程序，以實例354c替代實例6b來製備實例354d，得到標題化合物。

實例354e

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)哌啶-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

根據用於製備實例6d之程序，以實例354d替代實例6c來製備實例354e，得到標題化合物。

實例354f

4-(2-(環丙基甲氧基)-5-(4-羥基哌啶-1-基磺醯基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

在45℃下將實例354e (54 mg，0.10 mmol)、乙酸(4 mL，69.9 mmol)、四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)之溶液攪拌2.5小時。將反應混合物濃縮至乾燥且將殘餘物乾燥隔夜(在真空中)。用乙醚濕磨粗產物，過濾且乾燥(在真空

中)，得到標題化合物(30 mg，66%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.25-0.31 (m, 2 H) 0.44-0.51 (m, 2 H) 1.08-1.17 (m, 1 H) 1.38-1.51 (m, 2 H) 1.70-1.80 (m, 2 H) 2.70-2.80 (m, 2 H) 3.10-3.18 (m, 2 H) 3.51-3.56 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.97 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 4.66 (d, J=4.07 Hz, 1 H) 6.12 (t, J=2.71, 2.03 Hz, 1 H) 7.27-7.32 (m, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.64-7.70 (m, 2 H) 12.04 (brs, 1 H)。MS (ESI+) m/z 458 $[M+H]^+$。

生物學實例

溴區結構域結合分析

使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析來測定表1中所列出之實例化合物對人類BRD4之各溴區結構域的親和力。表現人類BRD4之加有His標籤之第一(BD1：胺基酸K57-E168)及第二(BD2：胺基酸E352-E168)溴區結構域並加以純化。在該分析中，使用經Alexa647標記之BET抑制劑作為螢光探針。

合成經Alexa647標記之溴區結構域抑制劑化合物2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙酸。將2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙酸甲酯(參看例如WO 2006129623) (100.95 mg，0.243 mmol)懸浮於1 mL甲醇中，向其中添加新製備之單水合氫氧化鋰溶液(0.973 mL，0.5 M，0.487 mmol)且在環境溫度下振盪3小時。蒸

發甲醇且用鹽酸水溶液(1 M，0.5 mL，0.5 mmol)調節pH值，並用乙酸乙酯萃取四次。使所合併之乙酸乙酯層經硫酸鎂乾燥並濃縮，得到2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙酸(85.3 mg，87.0%)；ESI-MS m/z=401.1 [(M+H)$^+$]，其直接用於下一反應中。

N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙酸(85.3 mg，0.213 mmol)與2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺(Sigma-Aldrich，0.315 mg，2.13 mmol)組合於5 mL無水二甲基甲醯胺中。添加(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)三吡咯啶-1-基六氟磷酸鏻(V) (PyBOB，CSBio，Menlo Park CA；332 mg，0.638 mmol)且在環境溫度下將反應物振盪16小時。用二甲亞碸:水(9:1，v:v)將反應混合物稀釋至6 mL，且兩次注入時間收集型Waters Deltapak C18 200×25 mm管柱上進行純化，用0.1%三氟乙酸(v/v)/水及乙腈梯度進行溶離。凍乾含有兩種純化產物之溶離份，得到N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽) (134.4 mg，82.3%)；ESI-MS m/z=531.1 [(M+H)$^+$]; 529.1 [(M-H)$^-$]及(S,Z)-N,N'-(2,2'-

(乙烷-1,2-二基雙(氧基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺)雙(2,2,2-三氟乙酸鹽) (3.0 mg，1.5%)；ESI-MS m/z=913.2 [(M+H)$^+$]; 911.0 [(M-H)$^-$]。

N-(2-(2-(2-醯胺基-(Alexa647)-乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺(2,2,2-三氟乙酸鹽)。將N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽) (5.4 mg，0.0071 mmol)與Alexa Fluor® 647羧酸、丁二醯亞胺基酯(Life Technologies，Grand Island，NY；3 mg，0.0024 mmol)組合於1 mL含二異丙基乙胺(1% v/v)之無水二甲亞碸中，且在環境溫度下振盪16小時。用二甲亞碸:水(9:1，v:v)將反應物稀釋至3 mL，且一次注入時間收集型Waters Deltapak C18 200×25 mm管柱上進行純化，用0.1%三氟乙酸(v/v)/水及乙腈梯度進行溶離。凍乾含有純化產物之溶離份，得到呈暗藍色粉末狀之N-(2-(2-(2-醯胺基-(Alexa647)-乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((6S,Z)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呯-6-基)乙醯胺(2,2,2-三氟乙酸鹽) (1.8 mg)；MALDI-MS m/z=1371.1, 1373.1 [(M+H)$^+$]。

分析

在DMSO中經由自2.5 mM至42 nM之3倍連續稀釋來製備

化合物稀釋系列。接著將化合物以6:100稀釋於分析緩衝液(20 mM磷酸鈉，pH 6.0；50 mM NaCl；1 mM乙二胺四乙酸二鈉鹽二水合物；0.01% Triton X-100；1 mM DL-二硫蘇糖醇)中以產生3×工作溶液。接著將六微升(μL)工作溶液轉移至白色低容量分析盤中(Costar #3673)。亦製備含有加有His標籤之溴區結構域、結合有銪之抗-His抗體(Invitrogen PV5596)及結合有Alexa-647之探針分子的1.5×分析混合物。將12 μL此溶液添加至分析盤中，達到18 μL之最終體積。1×分析緩衝液之最終濃度含有2% DMSO、50 μM至0.85 nM化合物、8 nM加有His標籤之溴區結構域、1 nM結合有銪之抗-His標籤抗體及100 nM或30 nM探針(分別針對BDI或BDII)。在室溫下培育一小時後，使用Envision多標記盤讀數器(Ex 340，Em 495/520)測定TR-FRET比率。

針對24份無化合物對照物(「高」)及8份含1 μM未經標記之探針之對照物(「低」)的平均值來校正TR-FRET數據。繪製抑制百分比與化合物濃度之函數關係圖，且將數據與四參數邏輯方程式擬合，獲得IC_{50}。根據IC_{50}、探針K_d及探針濃度計算抑制常數(K_i)。典型Z值為0.65至0.75。確定最小顯著比率以評估分析再現性(Eastwood等人，(2006) J Biomol Screen, 11: 253-261)。據測定，MSR為2.03(針對BDI)及1.93(BDII)，且BDI及BDII之移動MSR (最後6次運作之隨時間變化之MSR)通常<3。K_i值報導於表1中。

MX-1細胞株增殖分析

在3天增殖分析中使用乳癌細胞株MX-1 (ATCC)測定實例化合物對癌細胞增殖之影響。在37℃及5% CO_2氛圍下將MX-1細胞維持在補充有10% FBS (胎牛血清)之RPMI 1640培養基(Sigma)中。對於化合物測試，以5000個細胞/孔之密度將MX-1細胞接種於96孔黑色底盤中之90 μL培養基中，且在37℃下培育隔夜以允許細胞黏附並擴散。在DMSO中經由自3 mM至0.1 μM之3倍連續稀釋來製備化合物稀釋系列。接著以1:100將DMSO稀釋系列稀釋於磷酸鹽緩衝鹽水中，且將10 μL所得溶液添加至MX-1細胞盤之適當孔中。各孔中之最終化合物濃度為3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001、0.0003及0.0001 μM。在添加化合物後，將細胞再培育72小時，且使用Cell Titer Glo分析套組(Promega)根據製造商建議方案測定活細胞之量。

針對經DMSO處理之細胞校正來自Cell Titer Glo分析之發光讀數，且使用GraphPad Prism軟體進行分析，以S形曲線擬合獲得EC_{50}。確定最小顯著比率(MSR)以評估分析再現性(Eastwood等人，(2006) J Biomol Screen, 11: 253-261)。據測定，總體MSR為2.1且移動MSR (最後六次運作之隨時間變化之MSR)已<2。

增殖組分析

測試實例4及78之化合物對一組癌細胞株類型(含所測試之特定細胞株)之增殖的影響，如(表2)中所闡述。以1500個細胞/孔將細胞接種於96孔盤中之無測試化合物之適當

培養基中，且在37℃及5% CO_2氛圍下培育隔夜。製備化合物稀釋系列且添加至各孔，如在MX-1增殖分析中。添加化合物後，在37℃及5% CO_2氛圍下將細胞再培育3天。使用Cell Titer Glo分析套組(Promega)根據製造商建議方案測定活細胞之量。如上文所述在MX-1增殖分析中分析細胞增殖數據，獲得實例4及78之化合物的EC_{50}且報導於表2中。

表1

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
1	0.136*	0.0410*	0.137
2	0.529*	0.178*	0.860
3	0.0646	0.0736	0.185
4	0.0014*	0.0020*	0.0164
5	0.0150	0.0064	0.0310
6	0.0053	0.0058	0.0460
7	0.119	0.0773	> 3.0
8	0.0026	0.0039	0.0244*
9	0.0180	0.0101	0.113*
10	0.0154	0.0086	> 3.0
11	0.0018	0.0024	0.0342
12	1.8	4.33	> 3.0
13	0.0037	0.0034	0.128
14	0.0055	0.0123	0.170
15	0.0042	0.0075	0.140
16	0.0043	0.0053	0.0946
17	0.0171*	0.0322*	0.283
18	0.0102*	0.0103*	0.209
19	0.0074	0.0042	0.123
20	0.0109	0.00068	0.190
21	0.00039	0.00025	0.0139*
22	0.0022	0.0010	0.0652
23	0.0012	0.00075	0.0459

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
24	0.0025	0.0021	0.0126
25	0.0030	0.0036	0.0562
26	0.0021	0.0033	0.0171
27	0.0025*	0.0022*	0.0317
28	0.0017	0.0020	0.0239
29	0.0011	0.0067	0.0718
30	0.0177	0.0104	0.562
31	0.0018	0.0134	0.0398
32	0.0160	0.0075	0.0833
33	0.0026	0.0048	0.0417
34	0.0035	0.0021	0.0268
35	0.661	1.14	NA
36	0.0035*	0.0014*	0.0174*
37	0.0113	0.0108	0.0593
38	0.148	0.257	NA
39	0.112	0.124	NA
40	0.0145	0.0439	0.167
41	0.0028	0.00051	0.0298
42	0.0546	0.0934	> 3.0
43	0.0017	0.0012	0.0169
44	0.286	0.236	0.828
45	0.0128	0.0190	0.233
46	0.0516	0.0169	0.588
47	0.235	0.205	1.1
48	0.0023	0.0033	0.0235
49	0.0017*	0.0015*	0.0196*
50	0.0215	0.0081	0.206*
51	0.0097	0.0161	0.101
52	0.0241	0.0260	0.309
53	0.0622	0.0054	0.0765
54	0.0951	0.0375	0.266
55	0.0555	0.0336	0.200
56	0.0122	0.0024	0.251
57	0.00088	0.0020	0.0138*
58	0.0021	0.0081	0.0451
59	0.00084	0.0016	0.0187*

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
60	0.00075	0.0066	0.0142*
61	> 13.0	> 22.2	NA
62	0.0030*	0.0019*	0.0079*
63	0.0180	0.0427	0.105
64	0.0531*	0.0633*	0.773
65	0.0116*	0.0049*	0.0255
66	0.00074	0.0034	0.0332
67	0.0561*	0.0938*	0.341
68	1.7	2.55	5.9
69	0.0390	0.0123	0.140
70	0.0118	0.0468	> 3.0
71	0.00081*	0.0012*	0.0175*
72	0.0015*	0.0011*	0.0457*
73	0.00098	0.00050	0.0207
74	0.0961	0.101	0.275
75	0.137	0.0594	0.478
76	0.0658	0.0297	0.290
77	0.0124	0.0157	> 3.0
78	0.0025	0.0018	0.400
79	0.0062	0.0018	0.887
80	0.0091	0.0061	0.0620
81	0.0095	0.00099	0.103
82	0.519	0.183	0.767
83	0.0209	0.0422	0.424
84	0.00167	0,00065	0.231
85	0.0064	0.0017	0.0520
86	0.0043	0.0024	0.182
87	0.0056	0.0067	0.0534
88	0.635	0.236	> 3.0
89	0.0016	0.0021	0.0252*
90	0.0040	0.0068	0.0168
91	0.0122	0.0874	0.240
92	0.0025	0.0253	0.0840
93	0.0076	0.0322	0.120
94	0.0162	0.0100	0.110
95	0.0087	0.0011	0.0560

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
96	0.00063	0.0011	0.0160
97	0.0023	0.0028	0.0140
98	0.0065	0.0027	0.0529
99	0.0035	0.0247	0.0977
100	0.0014	0.0027	0.107
101	0.0012	0.0043	0.0112
102	0.0034	0.0242	0.0615
103	0.0019	0.0038	0.0338
104	0.0044	0.0179	0.0653
105	0.00052	0.0015	0.0160
106	0.0013	0.0109	0.0468
107	0.00050	0.00087	0.0310
108	0.0014	0.0053	0.0380
109	0.00072	0.0034	0.0320
110	0.0031	0.0051	0.0324
111	0.0087	0.0103	0.199
112	0.0169	0.0206	0.240
113	0.0474	0.381	> 3.0
114	0.136	0.121	> 3.0
115	0.0671	0.0269	0.0550
116	0.105	0.0891	NA
117	2.3	0.486	NA
118	NA	NA	NA
119	0.0444	0.0225	NA
120	0.190	0.304	NA
121	0.0155	0.0334	0.251
122	NA	NA	NA
123	0.0271	0.0361	0.118
124	0.320	0.169	NA
125	0.215	0.274	NA
126	2.0	0.768	NA
127	NA	NA	NA
128	0.0725	0.112	NA
129	0.0379	0.0456	0.118
130	0.183	0.174	NA
131	0.0986	0.0600	NA

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
132	0.238	0.344	NA
133	NA	NA	NA
134	0.0435	0.0073	0.137*
135	0.274	0.0774	NA
136	0.234	0.295	NA
137	0.0687	0.0089	0.303*
138	0.0167	0.0095	0.0851
139	7.1	3.89	NA
140	3.6	1.58	NA
141	0.0054	0.0152	0.125
142	0.0065	0.0794	0.138
143	0.0223	0.107	0.370
144	0.0136	0.0178	0.0769
145	0.0027	0.0056	0.0264
146	0.0075	0.0019	0.0609
147	0.0021	0.0011	0.0148
148	0.205	0.152	0.740
149	0.0115	0.0030	0.0297
150	0.0097	0.0042	0.0665
151	0.0107	0.0081	0.0549
152	0.0246	0.0048	0.105
153	0.0228	0.0082	0.0933
154	0.0208	0.0131	0.0655
155	0.0193	0.0148	0.117
156	0.0113	0.0209	0.114
157	0.0308	0.0218	0.150
158	0.0041*	0.0097*	0.0243*
159	0.0370	0.0207	0.0624
160	0.0416	0.0065	0.119
161	0.0204	0.0055	0.104
162	0.0111	0.0046	0.127
163	0.0857	0.0235	0.295
164	NA	NA	NA
165	0.0050	0.0022	0.104
166	0.0109	0.0036	0.0482
167	0.0065	0.0122	0.0430

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
168	0.0054	0.0013	0.0277
169	0.00088*	0.00086*	0.0053
170	0.0228	0.0940	0.332
171	0.0138	0.0103	NA
172	0.0133	0.0059	NA
173	0.0157	0.0066	NA
174	0.0192	0.0143	NA
175	0.0258	0.0178	NA
176	0.0213	0.0060	NA
177	0.0113	0.0044	0.0535
178	0.0105	0.0032	0.0362
179	0.0225	0.0165	NA
180	0.0179	0.0071	0.115
181	0.0305	0.0224	NA
182	0.0190	0.0097	NA
183	0.0412	0.0198	NA
184	0.0166	0.0045	0.0788
185	0.0345	0.0122	NA
186	0.0101	0.0033	0.0484
187	0.0248	0.0082	NA
188	0.0294	0.0180	NA
189	0.0304	0.0230	NA
190	0.0346	0.0181	NA
191	0.0178	0.0088	NA
192	0.0513	0.0096	NA
193	0.0704	0.0136	NA
194	0.0289	0.0191	NA
195	5.5	1.02	NA
196	9.5	0.479	NA
197	0.0015	0.00079	0.0117
198	0.0013	0.0016	0.0093*
199	0.0019	0.0035	NA
200	0.00086	0.0011	0.0113
201	0.0102	0.0407	0.135
202	0.0017	0.0014	0.0228*
203	0.00069	0.00075	0.0047

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
204	0.0205	0.0102	0.0829
205	0.0062	0.0102	0.0391*
206	0.0116	0.0228	0.0777
207	0.0031	0.0018	0.0251*
208	0.0056	0.0060	0.0235
209	0.0046	0.0036	0.0368
210	0.0045	0.0053	0.0367
211	0.0014	0.0021	0.0119
212	0.0018	0.0013	0.0073
213	0.0032	0.0048	0.0287
214	0.0024	0.0017	0.0105
215	0.00083	0.00046	0.0019
216	0.0018	0.0018	0.0066
217	0.0033	0.0081	0.0342
218	0.0693	0.0689	NA
219	0.0036	0.0029	0.0177
220	0.0028	0.0012	0.0213
221	0.0066	0.0050	0.0061
222	0.225	0.969	NA
223	0.0024	0.0050	0.0133
224	0.0069	0.0070	0.0076
225	0.264	0.845	NA
226	0.141	0.438	> 3.0
227	0.0739	0.211	0.658
228	0.0390	0.108	> 3.0
229	0.0343	0.0613	0.288
230	0.0026	0.0015	0.0236
231	0.0037	0.0067	0.0063
232	0.213	0.443	NA
233	0.0022*	0.0015*	0.0069*
234	0.0030	0.0034	0.0159
235	0.0174	0.0070	0.0665
236	0.0145	0.0051	0.0250
237	0.0030	0.0035	0.0350
238	0.0011	0.00078	0.0033
239	0.0028	0.0024	0.0101

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
240	0.0020	0.0028	0.0115
241	0.332	0.603	NA
242	0.0365	0.0058	0.289
243	0.0115	0.0382	0.249
244	0.0232	0.0737	0.254
245	0.0025	0.0037	0.0269
246	0.0180	0.0046	0.0975
247	1.1	3.00	NA
248	0.0019	0.0013	0.0264*
249	0.0015	0.00083	0.0144*
250	0.0015*	0.0015*	0.0180*
251	0.0631	0.171	0.573
252	0.0101	0.0017	0.246
253	0.0204	0.0012	0.145
254	0.0796	0.0087	0.0751
255	0.0105	0.154	0.265
256	0.0061	0.0840	0.405
257	0.0588	0.0030	0.360
258	0.0059	0.0124	0.0765
259	0.0242	0.0203	0.123
260	0.0010	0.0012	0.0063
261	0.0015	0.0016	0.0072
262	0.125	0.489	NA
263	0.0088	0.0163	0.0769
264	0.0012	0.0012	0.0178
265	0.0090	0.0356	> 3.0
266	0.0215	0.0078	0.0564
267	0.0044	0.0042	0.0436
268	0.00076	0.00057	0.0062
269	0.0124	0.0569	0.329
270	0.0487	0.0226	0.421
271	0.0029	0.0019	0.0213
272	0.0102	0.0116	0.112
273	0.0012	0.0013	0.0090
274	0.0933	0.310	NA
275	0.526	1.13	NA

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
276	0.0114	0.0171	0.149
277	0.0063	0.0143	0.0211
278	0.0121	0.0112	0.135
279	0.0314	0.131	0.364
280	0.0192	0.0920	0.292
281	0.0018	0.108	0.191
282	0.0173	0.0723	0.204
283	0.0189	0.0346	0.138
284	0.0183	0.130	0.131
285	0.0108	0.0075	0.111
286	0.0121	0.0054	0.0746
287	0.0089	0.0095	0.0195*
288	0.0719	0.0539	0.173
289	0.0124	0.310	> 3.0
290	0.0050	0.0019	0.0362
291	0.0329	0.0237	NA
292	0.0532	0.0558	0.366
293	0.180	0.0193	0.381
294	0.0479	0.0217	0.332
295	0.0279	0.0307	0.223
296	0.705	0.101	0.535
297	0.0142	0.0052	0.0186
298	0.0029	0.0031	0.0061
299	0.0801	0.0050	0.0360
300	0.389	0.190	0.176
301	0.0179	0.0155	0.0421
302	0.0058	0.0035	0.0169
303	0.0039	0.0071	0.335*
304	0.0090	0.0218	0.0323
305	0.327	0.0257	0.110
306	0.0822	0.0639	0.0516
307	0.0024	0.0029	0.122
308	0.0499	0.0065	0.0293
309	0.0306	0.0169	0.0859
310	0.0409	0.0711	0.103
311	0.0148	0.0045	0.0224

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
312	0.0141	0.0190	0.0675
313	0.0158	0.0061	0.0509
314	1.6	1.29	NA
315	0.0376	0.231	0.160
316	> 2.4	3.07	NA
317	0.0067	0.0036	0.0168
318	0.346	0.625	> 3.0
319	0.372	0.0099	0.435
320	0.0030	0.0037	0.0187
321	0.0334	0.0321	0.0344
322	0.181	0.0456	0.0668
323	0.0231	0.0255	0.0377
324	0.0032	0.0012	NA
325	0.155	0.199	0.703
326	0.145	0.272	0.286
327	0.0085	0.0042	0.0354
328	0.0245	0.0797	0.0426
329	0.0089	0.0126	0.0171
330	0.0509	0.0046	0.0306
331	0.561	0.311	0.481
332	0.0304	0.0306	0.0531
333	0.0369	0.0327	0.0740
334	0.661	1.17	0.515
335	0.0111	0.0536	0.0224
336	0.0762	0.152	0.115
337	0.0043	0.0042	0.0158
338	0.00086	0.0127	0.0779
339	0.00080	0.0316	0.0774
340	0.942	1.25	NA
341	0.295	0.0817	0.622
342	0.0719	0.0115	0.510
343	0.0427	0.0048	0.224
344	0.430	0.136	0.636
345	0.129	0.0326	0.479
346	0.0962	0.0160	0.213
347	0.0156	0.0040	0.0839

實例化合物編號	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDI_K57-E168) (μM)	TR-FRET結合K_i：BRD4 (BDII_E352-M457) (μM)	細胞增殖：EC_{50} (μM)
348	0.157	0.422	1.0
349	0.0066	0.0031	0.0321
350	1.4	0.505	NA
351	0.223	0.153	1.1
352	0.404	0.625	NA
353	0.158	0.256	0.786
354	0.066	0.0129	0.0954

*指示多次實驗之平均值

NA意謂未測出

表2

		實例4之化合物	實例78之化合物
細胞株類型	細胞株	細胞增殖EC_{50} (μM)	細胞增殖EC_{50} (μM)
AML	SKM1	0.005	0.058
AML	Raji	0.006	0.084
膀胱	EJ-1	0.202	2.090
乳房	MDAMB231	0.22	1.22
乳房	MDAMB453	0.02	0.24
結腸	GEO	0.08	1.29
結腸	DLD-1	0.20	4.97
神經膠母細胞瘤	D54MG	0.038	2.299
頭頸部	FaDu	0.02	0.39
肝細胞	HepG2	0.074565	0.8851
黑素瘤	A-375	0.020	3.606
多發性骨髓瘤	OPM2	0.001	0.039
多發性骨髓瘤	RPMI-8226	0.011	1.402
多發性骨髓瘤	NCI-H929	0.003	0.154
NHL	Ramos	0.02	0.32
NHL	Ly18	0.02	0.42
NSCLC	H1299	0.06	2.57
NSCLC	H1975	0.02	1.37
NSCLC	H460	3.77	>10
胰臟	HPAC	0.05	1.19

胰臟	BxPC3FP5	0.01	0.74
前列腺	PC3M	0.07	8.11
RCC	786-0	0.011	0.884
肉瘤	SK-LMS-1	0.025	0.934

人類、大鼠及小鼠微粒體穩定性分析

對表3中所列出之實例化合物(「測試化合物」)進行微粒體穩定性分析。在37℃下進行人類、大鼠及小鼠肝微粒體培育，最終培育體積為135 μL。人類肝微粒體(混合性別，目錄號H2610)係獲自XenoTech。大鼠肝微粒體(雄性史泊格多利，目錄號42501)係獲自BD Gentest。小鼠肝微粒體(雄性CD1，目錄號452701)係獲自BD Gentest。在50 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中使用0.5 μM之測試化合物(以5 μM濃度最初溶解於DMSO中)濃度及0.25 mg/mL微粒體蛋白進行培育。藉由轉移13.5 μL化合物-微粒體混合物至含有45 μL由10 nM丁螺環酮(Sigma)或50 nM胺磺丁脲(Princeton Bio)作為內標物在1:1甲醇:乙腈中製成之淬滅溶液的淬滅盤中來製備時間零點樣品。亦向時間零點盤中添加1.5 μL β-菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸還原四鈉鹽(NADPH)之等分試樣。接著藉由向化合物-微粒體混合物中添加13.5 μL NADPH來起始反應。在各剩餘時間點(5、10、15、20及30分鐘)，將15 μL培育混合物添加至45 μL淬滅溶液中。在3800 rpm下將樣品離心15至30分鐘。接著彙集樣品，6份/組。將60 μL上層清液之等分試樣轉移至384孔盤中，且注入5 μL等分試樣並且藉由LC-MS/MS (Applied Biosystems API 5500 QTrap)進行分析。使用時間

0之面積比作為100%，藉由將峰面積比(分析物峰面積/IS峰面積)換算成剩餘親本%來計算化合物之固有清除率。根據剩餘親本%相對於培育時間之關係圖確定斜率(k)，接著由其得出半衰期($t_{1/2}$；分鐘)、固有清除率(CL_{int}；μL/min/mg蛋白質(針對肝微粒體)及μL/min/百萬細胞(針對肝細胞))及定標固有清除率(定標CL_{int}；L/h/kg)。$t_{1/2}$值報導於表3中。術語「N/A」意謂未測出。

表3

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性($t_{1/2}$，分鐘)
1	9	1	1
4	59	4	57
5	100	6	24
6	30	7	3
7	12	2	4
8	19	1	9
9	NA	1	1
10	78	>120	>120
11	48	19	27
12	51	10	33
13	66	2	22
14	37	6	8
15	10	4	7
16	>120	4	22
17	31	18	16
18	31	11	15
19	92	13	33
20	18	1	7
21	>120	3	22
22	32	3	10.7
23	64	11	>120
24	29	5	55

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
27	32	>120	59
28	21	9	NA
29	>120	26	>120
31	56	>120	19
32	24	82	32
33	>120	>120	46
34	37	42	35
35	37	>120	42
36	>120	>120	41
37	88.9	54	3
38	16.8	25	NA
39	09.7	8	NA
40	13.1	1	6
41	13.6	1	10
42	>120	>120	>120
43	34.9	2	5
44	33.7	6	27
45	NA	2	3
46	10	4	13
47	8	3	5
48	37	32	35
49	71	51	46
50	35	88	46
51	6	63	>120
54	3	30	2
55	25	9	13
56	39	30	36
57	13	6	5
58	>120	1	4
59	>120	40	23
60	68	64	34
61	>120	>120	>120
62	64	45	25
63	39	13	18
64	NA	3	4
65	88	>120	11

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
66	>120	>120	NA
67	6	5	6
69	6	2	3
70	41	9	68
71	2	1	6
72	34	1	70
73	36	2	31
74	17	3	5
75	9	3	4
80	62	2	31
82	19	2	2
83	NA	3	43
84	112	92	>120
85	43	6	34
86	>120	>120	43
87	>120	23	NA
88	23	12	NA
91	17	7	7
92	97	20	11
93	54	102	25
94	47	28	25
95	>120	7	36
96	24	13	33
97	26	9	28
98	26	33	10
99	>120	22	35
100	77	71	60
101	92	12	20
102	36	3	8
103	47	16	37
104	27	8	7
105	>120	13	7
106	39	8	4
107	71	16	8
108	37	33	13
109	71	61	>120

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
111	>120	42	63
112	49	28	51
114	13	5	8
115	41	38	55
117	34	36	1
118	81	34	18
119	14	24	2
>120	19	12	10
121	21	25	24
122	8	16	2
123	>120	>120	45
124	2	4	NA
125	45	23	12
126	100	21	25
127	44	71	20
128	11	21	4
129	54	38	12
131	>120	71	83
133	4	5	3
134	15	21	2
135	8	24	5
137	38	31	10
138	52	51	45
139	13	8	7
140	19	13	18
141	>120	110	49
142	112	35	32
144	18	19	17
145	>120	12	16
146	>120	52	55
147	11	8	32
148	58	2	6
152	51	10	22
153	33	8	11
154	42	66	18
155	>120	>120	25

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
156	>120	>120	33
157	27	53	12
158	>120	>120	>120
159	89	107	59
160	67	119	21
161	5	10	4
162	96	41	11
165	>120	111	27
166	85	23	22
168	66	82	25
169	86	34	38
170	>120	113	27
171	15	13	9
172	9	15	7
173	38	5	16
174	40	46	14
176	48	8	29
177	16	6	18
178	27	7	10
179	80	55	34
180	12	7	5
186	9	3	8
187	9	4	5
188	26	22	6
189	34	55	NA
190	27	66	8
191	7	6	2
192	9	5	3
193	11	7	2
194	41	38	49
195	13	1	1
196	59	5	3
197	16	15	10
198	NA	NA	55
199	94	1	3
200	>120	31	>120

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
201	56	117	>120
202	NA	>120	NA
203	NA	>120	NA
204	>120	81	68
205	>120	81	118
206	>120	118	95
207	102	78	100
208	88	23	37
209	>120	105	116
210	104	>120	>120
211	65	48	63
212	69	67	53
213	79	38	89
214	27	9	8
215	12	6	11
217	70	101	68
218	>120	>120	>120
220	5	5	4
221	63	24	43
222	65	80	98
223	54	24	48
224	6	8	5
225	52	59	>120
226	105	>120	>120
227	50	70	>120
228	>120	107	>120
229	25	33	9
230	6	8	7
231	33	>120	72
232	57	>120	>120
235	81	49	22
236	33	32	15
237	3	7	2
238	103	>120	63
240	>120	>120	47
241	39	9	4

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
242	>120	86	>120
243	>120	20	109
244	53	6	87
245	32	24	12
246	52	53	56
248	13	16	5
249	>120	>120	>120
250	56	36	37
251	118	23	44
252	68	>120	>120
253	72	110	90
254	74	>120	91
255	70	>120	>120
256	58	58	71
257	18	56	20.3
258	42	91	69.8
259	117	87	NA
260	34	58	29
261	25	5	16
262	>120	25	NA
263	70	72	NA
264	14	6	NA
265	>120	>120	NA
266	8	20	NA
267	95	18	>120
268	10	26	NA
269	79	83	58
270	>120	>120	>120
271	23	12	11
272	2	4	1
273	9	12	8
276	>120	82	71
277	4	5	1
278	>120	>120	>120
279	NA	41	91
280	17	84	36

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
281	25	119	116
282	9	21	7
283	7	22	12
284	12	108	>120
285	19	10	12
286	10	19	11
287	>120	116	29
288	85	>120	>120
290	73	48	52
291	16	8	16
292	8	22	12
293	4	9	3
294	>120	>120	>120
295	7	15	3
296	7	13	6
297	83	43	NA
298	9	47	3
299	1	2	1
300	30	21	17
301	20	82	13
302	5	4	3
303	42	69	>120
304	>120	65	72
305	1	2	2
306	11	9	3
307	3	3	2
308	20	10	16
309	>120	>120	>120
310	8	5	9
311	>120	83	>120
312	56	32	9
313	5	4	3
314	81	4	6
315	34	4	11
316	47	3	12
317	88	115	83

實例化合物編號	在人類肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在大鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)	在小鼠肝微粒體中之穩定性 ($t_{1/2}$，分鐘)
318	35	24	13
319	2	2	2
320	>120	57	116
321	>120	103	>120
322	>120	57	>120
323	>120	>120	>120
324	>120	>120	>120
325	21	10	8
326	112	5	27
327	>120	>120	>120
328	>120	36	>120
329	>120	>120	>120
330	29.9	12	28
331	>120	>120	>120
332	65	70	>120
333	0.8	3	1
334	34	NA	21
335	35	34	54
336	44	5	17
337	>120	>120	>120
338	39	29	20
339	100	76	67
340	>120	4	9
342	2	5	1
343	2	7	1
344	NA	NA	1
345	2	4	2
346	4	5	2
347	4	6	NA
348	>120	2	25
349	>120	39	36
350	59	32	23
351	76	66	30
353	40	8	10
354	23	41	24

LPS(脂多醣)誘導IL-6產生之小鼠分析

分析表4中所列出之實例化合物抑制小鼠中LPS(脂多醣)誘導之IL-6產生的能力。Fox Chase SCID®雌性小鼠(Charles Rivers Labs，8隻/組)在經口投與化合物後一小時接受脂多醣(2.5 mg/kg，L2630大腸桿菌0111:B4)之腹膜內攻擊。在脂多醣注射後2小時對小鼠施以安樂死，藉由心臟穿刺移出血液，接著將自血液樣品收集之血清冷凍在-80℃下。在分析當天，使血清樣品達到室溫，接著以1:20稀釋於含2%牛血清白蛋白之磷酸鹽緩衝生理鹽水中。使用得自Meso Scale Discovery (Gaithersburg，Maryland)之用於小鼠血清分析之細胞激素分析根據製造商之方案進行介白素-6量測，且在SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery，Gaithersburg，Maryland)儀器上讀數。使用合併有Dunnett單因子ANOVA之Prism軟體(5.0版)進行統計分析。將經媒劑處理之動物群組的IL-6平均值及標準差與經測試化合物處理之群組的IL-6平均值及標準差進行比較。p值<0.05意謂兩個群組之平均值相等的可能性小於5%。表4中之抑制值%均展現小於0.05的p值。

表4

對小鼠中LPS誘導之IL-6產生的抑制

實例編號	在3 mg/kg下之抑制%
4	69*
5	74%，在50 mg/kg下
11	34
24	58
26	60

實例編號	在3 mg/kg下之抑制%
27	89
28	52
32	69
34	78
36	78*
48	62
49	57
56	28
59	54
62	67
65	63
80	69%，在30 mg/kg下
84	69
85	80
86	55
87	57
138	72
144	48
146	80
147	61
149	69
150	54
151	66
154	73
159	58
160	51
162	41
166	44
167	64
168	70
169	67
197	59
198	66
200	75
202	68
203	78
204	35

實例編號	在3 mg/kg下之抑制%
205	48
207	62
210	78
212	47
231	51
238	69
240	62
242	46
245	71
246	71
248	82
249	59
260	66
267	74
273	47
276	25
278	51
286	57
287	73
288	60
290	64
294	79
304	67
308	48
311	74
321	63
328	40
329	63
330	45

*指示多次實驗之平均值

異種移植腫瘤生長抑制分析

評估實例36之化合物抑制植入小鼠體內之OPM-2及MX-1異種移植腫瘤之生長的作用。簡言之，在研究第0天分別將5×10^6個人類癌細胞(OPM-2)或1:10腫瘤brie (MX-1) (於

S-MEM (MEM，懸浮液，無鈣、無麩醯胺酸)中) (Life Technologies Corporation)經皮下接種至雌性SCID-beige或雌性Fox Chase SCID® (Charles River Labs)小鼠之右後側腹中。在第17天(OPM-2)或第12天(MX-1)在大小匹配時起始投與化合物(於(2% EtOH、5% Tween-80、20% PEG-400、73% HPMC)中) (PO，QD×14)。每週兩次在大小匹配時開始藉由一對測徑規量測腫瘤，且根據式 $V=L\times W^2/2$ (V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬度，mm)計算腫瘤體積。在實驗持續時間內量測腫瘤體積，直至各組之平均腫瘤體積達到>1000 mm^3之終點(對於OPM-2)或直至接種後27天(對於MX-1)。結果示於表5及6中。

表5. OPM-2人類多發性骨髓瘤癌症異種移植模型。

群組	治療	劑量途徑，方案	%TGI[a]	%TGD[b]
1	媒劑	0毫克/公斤/天IP，QD×14	---	---
2	實例36之化合物	3毫克/公斤/天PO，QD×14	90***	78***

a.腫瘤生長抑制，%TGI=100-處理組之平均腫瘤體積/對照組之平均腫瘤體積×100。每個處理組之小鼠數目=10。p值(如星號所指示)來源於處理組相對於對照組之史都登氏(Student's)T試驗比較。基於第31天。*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

b.腫瘤生長延遲，%TGD=(T-C)/C×100，其中T=處理組終點之中值時間且C=對照組終點之中值時間。p值(如星號所指示)來源於處理組相對於對照組之卡普蘭梅爾(Kaplan Meier)對數等級比較。基於1000 mm^3之終點。* p<0.05，

** p<0.01，*** p<0.001。

表6. BET抑制劑在MX-1人類乳癌異種移植模型中之功效。

群組	治療	劑量途徑，方案	%TGI[a]
1	媒劑	0毫克/公斤/天PO，QD×14	---
2	實例36之化合物	0.3毫克/公斤/天PO，QD×14	43**
3	實例36之化合物	1毫克/公斤/天PO，QD×14	60***
4	實例36之化合物	3毫克/公斤/天PO，QD×14	76***

a.腫瘤生長抑制，%TGI=100-處理組之平均腫瘤體積/對照組之腫瘤體積×100。p值(如星號所指示)來源於處理組相對於對照組之史都登氏T試驗比較。基於第27天。*p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001。

用其他實例化合物，使用OPM-2、MX-1、HT1080、MV4-11、SKM1及Ramos人類癌細胞進行異種移植功效研究。如上文所述由培養物或腫瘤brie (MX-1)製備癌細胞，且經皮下接種至雌性SCID-beige小鼠(OPM-2、HT1080、MV4-11)或雌性Fox Chase SCID (Charles River Labs)小鼠(MX-1、SKM1、Ramos)之右後側腹中。在大小匹配時起始投與化合物。每週兩次在大小匹配時開始藉由一對測徑規量測腫瘤，且根據式$V=L\times W^2/2$ (V：體積，mm^3；L：長度，mm；W：寬度，mm)計算腫瘤體積。在實驗持續時間內量測腫瘤體積，直至各組之平均腫瘤體積達到500-2000 mm^3之模型依賴性終點。結果展示於表7中。

表7. BET抑制劑在人類異種移植模型中之功效。

實例化合物編號	模型	劑量毫克/公斤/天	途徑，方案	媒劑[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	自研究中移除之%
4	MX-1	12.5	PO，BID (給藥5天，停3天)×2	F	73***	70***	10
4	MX-1	25	PO，BID (給藥5天，停3天)×2	F	77***	81***	30
4	Ramos	3.125	PO，BID (給藥5天，停3天)×2	F	19	27*	0
4	Ramos	6.25	PO，BID (給藥5天，停3天)×2	F	24*	28*	0
27	MX-1	0.3	PO，QD	F	38**	35	0
27	MX-1	1	PO，QD	F	57***	13	0
27	MX-1	3	PO，QD (給藥5天，停3天，給藥5天)	F	69***	ND	0
27	OPM-2	1	PO，QD×14	A	59	-2	0
27	OPM-2	3	PO，QD (給藥5天，停3天，給藥5天)	A	67	7*	0
36	HT1080	0.3	PO，QD×14	H	26	-1	30
36	HT1080	1	PO，QD×14	H	41*	3	10
36	HT1080	3	PO，QD×14	H	47**	46***	10
36	MV4-11	0.2	PO，QD×21	D	22*	16***	0
36	MV4-11	0.67	PO，QD×21	D	57***	59***	0
36	MV4-11	2	PO，QD×21	D	81***	94*	0
阿糖胞苷	MV4-11	250	IP，BID Q7D×3	C	47***	37***	0
36/阿糖胞苷	MV4-11	0.67/250	PO/IP，QD×21/BID Q7D×3	E	64***	53***	0
36/阿糖胞苷	MV4-11	2/250	PO/IP，QD×21/BID Q7D×3	E	90***	102***	0
36	MX-1	0.3	PO，QD	F	43**	40	0
36	MX-1	1	PO，QD	F	60***	ND	0
36	MX-1	3	PO，QD	F	76***	ND	0

實例化合物編號	模型	劑量毫克/公斤/天	途徑，方案	媒劑[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	自研究中移除之%
36	OPM-2	0.25	PO，QD×21	A	19	29	0
36	OPM-2	0.25	IP，QD×21	F	45	55*	0
36	OPM-2	0.5	PO，QD×21	A	75***	101***	0
36	OPM-2	0.5	IP，QD×21	F	49*	52**	0
36	OPM-2	1	PO，QD×21	A	75***	107***	10
36	OPM-2	1	PO，QD×21	A	72**	64*	10
36	OPM-2	1	PO，QD×21	A	79***	140***	0
36	OPM-2	1	PO，BID×21	A	74***	140***	10
36	OPM-2	1	PO，QD×21	A	70**	85**	0
36	OPM-2	1	IV，Q4D×3	C	69**	66**	0
36	OPM-2	1	IP，Q4D×3	F	61*	80***	0
36	OPM-2	1	IV，Q4D×3	C	80**	112***	0
36	OPM-2	2	PO，QD×21	A			60
36	OPM-2	3	PO，QD×14	A	90***	21***	10
36	OPM-2	3	PO，QD×21	A	88***	131***	30
36	OPM-2	3	PO，BID×21d	A			70
36	OPM-2	3	IP，QD×21	F			40
36	OPM-2	3	IP，QD×21	F			70
36	OPM-2	4.2	PO，QD(給藥5天，停2天)×3	A			50
36	OPM-2	5.25	PO，QD(給藥4天，停3天)×3	A			40
36	OPM-2	6	PO，Q2D x21d	A	82*	84**	20
36	OPM-2	6	IP，QD×21	F			100
36	OPM-2	7	PO，QD(給藥3天，停4天)×3	A	81***	97***	0
36	OPM-2	7	PO，BID (給藥3天，停4天)×3	A			90
36	OPM-2	10.5	PO，QD(給藥2天，停5天)×3	A	75***	94***	0
硼替佐米	OPM-2	1	IV，Q4D×3	B	80**	93***	10
36/硼替佐米	OPM-2	0.25/1	IP/IV，QD×21/Q4D×3	B	94**	195***	20

實例化合物編號	模型	劑量毫克/公斤/天	途徑，方案	媒劑[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	自研究中移除之%
36/硼替佐米	OPM-2	0.5/1	IP/IV，QD×21/Q4D×3	B			40
36/硼替佐米	OPM-2	1/1	PO/IV，QD×21/ Q4D×3	B			100
36/硼替佐米	OPM-2	1/1	IP/IV，QD×21/Q4D×3	G			40
36	SKM1	0.2	PO，QD×21	A	41*	93	0
36	SKM1	0.67	PO，QD×21	A	58*	444***	0
36	SKM1	2	PO，QD×21	A	86**	721***	0
阿紮胞苷	SKM1	6	IV，Q7D×3	C	54**	98*	0
36/阿紮胞苷	SKM1	0.67/6	PO/IV，QD×21/Q7D×3	B	86**	649***	10
36/阿紮胞苷	SKM1	2/6	PO/IV，QD×21/Q7D×3	B	91**	958***	10
阿糖胞苷	SKM1	250	IP，BID Q7D×3	C	20	30	0
36/阿糖胞苷	SKM1	0.67/250	PO/IP，QD×21/BID Q7D×3	B	69**	514***	0
36/阿糖胞苷	SKM1	2/250	PO/IP，QD×21/BID Q7D×3	B	87**	739***	0
146	OPM-2	1	PO，QD×21	A	39	35	10
146	OPM-2	3	PO，QD×21	A	76*	78**	0
158	OPM-2	6	PO，QD×21	A	53	34	10
158	OPM-2	20	PO，QD×21	A	78*	72**	30
169	OPM-2	3	PO，QD×21	A	69*	77*	10
169	OPM-2	10	PO，QD×21	A			100
200	OPM-2	1	PO，QD×21	A	50	44	10
200	OPM-2	3	PO，QD×21	A	80**	82**	20
250	OPM-2	3	PO，QD×21	A	42**	29	0
250	OPM-2	10	PO，QD×21	A			40
287	OPM-2	10	PO，QD×21	A			50
287	OPM-2	20	PO，QD×21	A			70

實例化合物編號	模型	劑量毫克/公斤/天	途徑，方案	媒劑[a]	%TGI[b]	%TGD[c]	自研究中移除之%
311	OPM-2	1.25	PO，QD×21	A	60*	90*	0
311	OPM-2	2.5	PO，QD×21	A			56

a.將化合物調配於以下媒劑中：

A：10% EtOH、30% PEG 400、60% Phosol 53 MCT (類脂質AG)

B：10% EtOH、30% PEG 400、60% Phosol 53 MCT (類脂質AG)/0.9%生理鹽水

C：0.9%生理鹽水

D：10% EtOH、27.5% PEG 400、60% Phosol 53 MCT (類脂質AG)

E：10% EtOH、27.5% PEG 400、60% Phosol 53 MCT (類脂質AG)/0.9%生理鹽水

F：2% EtOH、5% Tween-80、20% PEG400、73% 0.2% HPMC

G：2% EtOH、5% Tween-80、20% PEG400、73% 0.2% HPMC/0.9%生理鹽水；及

H：5% EtOH、30% PEG 400、60% Phosol 53 MCT (類脂質AG)

b. 腫瘤生長抑制，%TGI=100-處理組之平均腫瘤體積/對照組之平均腫瘤體積×100。每個處理組之小鼠數目=8 (MX-1、MV4-11、SKM1)或10 (OPM-2)。p值(如星號所指示)來源於處理組相對於對照組之史都登氏T試驗比較。基於第31天。*p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001。若死亡率

≥40%，則不提供%TGI值。

c. 腫瘤生長延遲，%TGD=(T-C)/C×100，其中T=處理組終點之中值時間且C=對照組終點之中值時間。p值(如星號所指示)來源於處理組相對於對照組之卡普蘭梅爾對數等級比較。* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001。若死亡率≥40%，則不提供%TGD值。

ND=未測定

活體內大鼠膠原蛋白誘導之關節炎模型

在大鼠膠原蛋白誘導之關節炎(rCIA)炎症模型中，實例36之化合物抑制爪腫脹。在第0天，用處於含不完全弗氏佐劑(incomplete Freund's adjuvant；IFA)之乳液中的600 μg牛II型膠原蛋白將rCIA模型雌性路易斯大鼠(n=9隻/組)經皮內(id)免疫。經三個位點提供免疫，每個位點接收100 μL皮內注射。在第6天，以與初始免疫方案相同之方式，用600 μg牛II型膠原蛋白對大鼠增強免疫。對照組大鼠亦在第0天及第6天接收相同體積之單獨IFA。在第7天(基線量測)及第10、12、14及17天使用體積描記器水置換系統來量測爪體積。給藥組包括經IFA免疫之非關節炎大鼠，經PBS媒劑處理、經潑尼龍處理(3 mg/kg陽性對照)、經混配媒劑處理(10% EtOH/30% PEG400/60% Phosal 53)及以1.0、0.3、0.1及0.03 mg/kg經口投與實例36。在第10天開始給藥，且經由經口投與1.0 mL體積將動物每日處理一次，直至第17天。爪腫脹報導為爪體積自基線起之變化，且針對各劑量組之爪腫脹計算曲線下面積(AUC)。實例36

以劑量依賴性方式抑制關節炎爪之炎症，ED_{50}為0.21 mg/kg且ED_{80}為0.69 mg/kg，分別對應於該ED_{50}及ED_{80}下之最大血漿濃度6.8 ng/mL及22.3 ng/mL。

表8

處理組	爪腫脹之AUC(毫升-天) 平均值	SEM
IFA免疫(非關節炎)	0.13**	0.06
PBS媒劑	4.33	0.49
混配媒劑	4.90	0.32
以1.0 mg/kg投與之實例36	0.70**	0.16
以0.3 mg/kg投與之實例36	1.84**	0.23
以0.1 mg/kg投與之實例36	3.66*	0.21
以0.03 mg/kg投與之實例36	4.19	0.34
以3 mg/kg投與之潑尼龍	0.67**	0.20

單因子Anova (相對於混配媒劑) *p<0.05 **p<0.001

應瞭解，先前的詳細描述及隨附實例僅為例示性的且不應認為其限制本發明範疇，本發明範疇僅係由隨附申請專利範圍及其等效形式所界定。熟習此項技術者將顯而易見對所揭示實施例之各種改變及修改。可在不偏離本發明精神及範疇的情況下作出該等改變及修改，包括(但不限於)與本發明之化學結構、取代基、衍生物、中間物、合成、調配物及/或使用方法有關之改變及修改。本文中引用之所有公開案、專利及專利申請案係出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：

※ 申請日： 101157266 101.12.28

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)	A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)
	A61K 31/506 (2006.01)
	A61P 19/02 (2006.01)
	A61P 35/00 (2006.01)

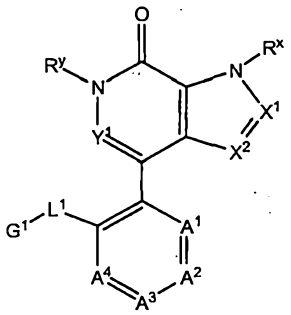
一、發明名稱：（中文/英文）

溴區結構域蛋白抑制劑

BROMODOMAIN INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物，

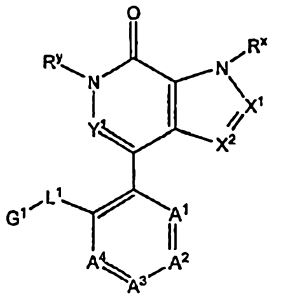


(I)

其中A^1、A^2、A^3、A^4、X^1、X^2、Y^1、L^1、G^1、R^x及R^y具有本說明書中對其所定義之涵義中的任一者；及其醫藥學上可接受之鹽，該等化合物適用作用於治療包括發炎性疾病、癌症及AIDS之疾病及病狀的藥劑。亦提供包含一或多種式(I)化合物之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides for compounds of formula (I)



(I)

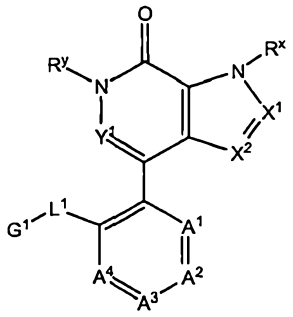
wherein A^1, A^2, A^3, A^4, X^1, X^2, Y^1, L^1, G^1, R^x, and R^y have any of the values defined thereof in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions, including inflammatory diseases, cancer, and AIDS. Also provided are pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of formula (I).

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：



(I)

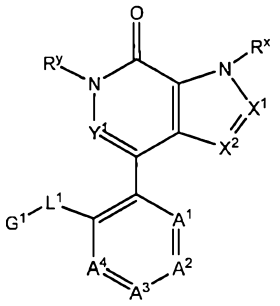
106年 05月 24日 修正替換頁

公告本

七、申請專利範圍：

106年 5月 24日修正本

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

R^x為氫或C_1-C_3烷基；

R^y為C_1-C_3烷基、-(C_2-C_3伸烷基)-OH或C_1-C_3鹵烷基；

X^1為N或CR^{x1}，其中

R^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、$-C(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、SR^{ax1}、$S(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$NR^{bx1}R^{cx1}$、$-C(O)R^{ax1}$、$-C(O)OR^{ax1}$、$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、$-S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}；

R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

R^{dx1}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

X^2為N或CR^{x2}，其中

R^{x2}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{dx2}$、-C(O)H、$S(O)_2R^{dx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$、G^{x2}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax2}、SR^{ax2}、$S(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、$NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{ax2}$、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$及G^{x2}；

R^{ax2}、R^{bx2}及R^{cx2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

R^{dx2}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

Y^1為N或CR^u；其中R^u為氫、C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

A^1為N或CR^1；A^2為N或CR^2；A^3為N或CR^3；且A^4為N或CR^4；其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中無一者或有一、二或三者為N；

R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、CN或NO_2；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、NO_2、G^{2a}、-OR^{2a}、-$OC(O)R^{2d}$、-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、-SR^{2a}、-$S(O)_2R^{2d}$、-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-$C(O)R^{2d}$、-$C(O)OR^{2a}$、-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-$NR^{2b}R^{2c}$、-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$、-

$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-G^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-OR^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-OC(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)OR^{2a}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1-C_6$伸烷基$)-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$及$-(C_1-C_6$伸烷基$)-CN$；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}在每次出現時各自獨立地為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{2d}在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{z1}及R^{z2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；

G^{x1}、G^{x2}、G^{a}、G^{b}、G^{2a}及G^{2b}在每次出現時各自獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各

自獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^v取代；

L^1不存在或為CH_2、C(O)、C(H)(OH)、$(CH_2)_mO$、$(CH_2)_mS(O)_n$(其中n為0、1或2)或$(CH_2)_mN(R^z)$，其中R^z為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、(C_2-C_3伸烷基)-OH或未經取代之環丙基；

m為0或1；

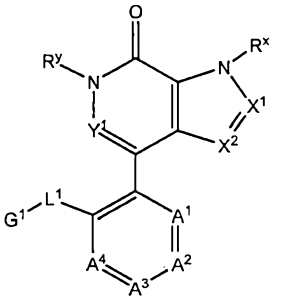
G^1為C_1-C_6烷基、烷氧基烷基、G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}；其中各G^{1a}獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^w取代；

R^v及R^w在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、$-OR^h$、$-OC(O)R^i$、$-OC(O)NR^jR^k$、$-SR^h$、$-S(O)_2R^h$、$-S(O)_2NR^jR^k$、$-C(O)R^h$、-C(O)-單環雜環、-C(O)-單環雜芳基、$-C(O)OR^h$、$-C(O)NR^jR^k$、$-NR^jR^k$、$-N(R^h)C(O)R^i$、$-N(R^h)S(O)_2R^i$、$-N(R^h)C(O)O(R^i)$、$-N(R^h)C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-OR^h、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^jR^k、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)S(O)_2R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$或-(C_1-C_6伸烷基)-CN；

R^h、R^j、R^k在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；且

R^i在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

2. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I)

其中

R^x為氫或C_1-C_3烷基；

R^y為C_1-C_3烷基、-(C_2-C_3伸烷基)-OH或C_1-C_3鹵烷基；

X^1為N或CR^{x1}，其中

R^{x1}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax1}、SR^{ax1}、$S(O)R^{dx1}$、$S(O)_2R^{dx1}$、$NR^{bx1}R^{cx1}$、-$C(O)R^{ax1}$、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、-$S(O)_2NR^{bx1}R^{cx1}$及G^{x1}；

R^{ax1}、R^{bx1}及R^{cx1}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

R^{dx1}在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^a或-(C_1-C_6伸烷基)-G^a；

X^2為N或CR^{x2}，其中

R^{x2}為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$、G^{x2}、C_1-C_6鹵烷基或C_1-C_6烷基；其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：OR^{ax2}、SR^{ax2}、$S(O)R^{dx2}$、$S(O)_2R^{dx2}$、$NR^{bx2}R^{cx2}$、-$C(O)R^{ax2}$、-$C(O)OR^{ax2}$、-$C(O)NR^{bx2}R^{cx2}$、-$S(O)_2NR^{bx2}R^{cx2}$及G^{x2}；

R^{ax2}、R^{bx2}及R^{cx2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

R^{dx2}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、G^b或-(C_1-C_6伸烷基)-G^b；

Y^1為N或CR^u；其中R^u為氫、C_1-C_6烷基、鹵素或C_1-C_6鹵烷基；

A^1為N或CR^1；A^2為N或CR^2；A^3為N或CR^3；且A^4為N或CR^4；其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中無一者或有一、二或三者為N；

R^1、R^3及R^4各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、CN或NO_2；

R^2為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、NO_2、G^{2a}、-OR^{2a}、-$OC(O)R^{2d}$、-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、-SR^{2a}、-$S(O)_2R^{2d}$、-

$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})C(O)O(R^{2d})$、$-N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$G^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$OC(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$OC(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})C(O)O(R^{2a})$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$及$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-CN；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及R^{2e}在每次出現時各自獨立地為氫、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{2d}在每次出現時獨立地為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷基、G^{2b}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經選自由以下組成之群的一個取代基取代：$-OR^{z1}$、$NR^{z1}R^{z2}$、$-C(O)OR^{z1}$、$-C(O)NR^{z1}R^{z2}$、$-S(O)_2R^{z1}$、$-S(O)_2NR^{z1}R^{z2}$及G^{2b}；

R^{z1}及R^{z2}在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基

或C_1-C_6鹵烷基；

G^{x1}、G^{x2}、G^a、G^b、G^{2a}及G^{2b}在每次出現時各自獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各自獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^v取代；

L^1不存在或為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$、$(CH_2)_mS(O)_n$(其中n為0、1或2)或$(CH_2)_mN(R^z)$，其中R^z為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、(C_2-C_3伸烷基)-OH或未經取代之環丙基；

m為0或1；

G^1為G^{1a}或-(C_1-C_6伸烷基)-G^{1a}；其中各G^{1a}獨立地為芳基、雜芳基、雜環、環烷基或環烯基，且各G^{1a}獨立地未經取代或經1、2、3、4或5個R^w取代；

R^v及R^w在每次出現時各自獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、-CN、側氧基、$-OR^h$、$-OC(O)R^i$、$-OC(O)NR^jR^k$、$-SR^h$、$-S(O)_2R^h$、$-S(O)_2NR^jR^k$、$-C(O)R^h$、$-C(O)OR^h$、$-C(O)NR^jR^k$、$-NR^jR^k$、$-N(R^h)C(O)R^i$、$-N(R^h)S(O)_2R^i$、$-N(R^h)C(O)O(R^i)$、$-N(R^h)C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-OR^h、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$OC(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)R^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^h$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^jR^k$、-(C_1-C_6伸烷基)-NR^jR^k、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)S(O)_2R^i$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)O(R^i)$、

-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^h)C(O)NR^jR^k$或-(C_1-C_6伸烷基)-CN；

R^h、R^j、R^k在每次出現時各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基；且

R^i在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^y為C_1-C_3烷基。

4. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^y為甲基。

5. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^1為CR^{x1}；且

X^2為CR^{x2}。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y^1為N。

7. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y^1為CR^u。

8. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^u為氫或C_1-C_3烷基。

9. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。

10. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$(CH_2)_mO$且G^1為G^{1a}。

11. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A^1

為CR^1；

A^2為CR^2；

A^3為CR^3；且

A^4為CR^4。

12. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。

13. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2為氫、C_1-C_6烷基、NO_2、G^{2a}、$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$G^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)OR^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。

14. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基$)$-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1$-$C_6$

伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。

15. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。

16. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y^1為N；

X^1為CR^{x1}；且

X^2為CR^{x2}。

17. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

4-[5-(乙基胺基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

4-{5-[乙基(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸乙酯；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲酸；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

6-甲基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠

嗪-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮；

N-乙基-N,6-二甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-2-甲醯胺；

4-[5-胺基-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-4-基)苯基]乙磺醯胺；及

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]噠嗪-7-酮。

18. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^y為甲基。

19. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。

20. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$(CH_2)_mO$。

21. 如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^1為G^{1a}。

22. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之芳基。

23. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之苯基。

24. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之環烷基。

25. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之單環環烷基。

26. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之雜環。

27. 如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^{1a} 為視情況經取代之單環雜環。

28. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y^1 為 CR^u；

X^1 為 CR^{x1}；且

X^2 為 CR^{x2}。

29. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-(5-硝基-2-苯氧基苯基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙醯胺；

N-甲基-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸乙酯；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲酸；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(吡啶-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-乙基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)苯甲醯胺；

N-環戊基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

N-(2,2-二氟乙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)苯甲醯胺；

N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲醯胺；

4-[5-(羥基甲基)-2-苯氧基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]乙磺醯胺；

N,N-二甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]硫酸二醯胺；

N-[5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-苯氧基吡啶-3-基]甲磺醯胺；

N-[3-氟-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2-氯基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[3-氯-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-

c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯基]甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-苯氧基-5-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甲磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,3,3-三氟丙醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2,2-二甲基丙醯胺；

4-(環戊基胺基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯

并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酸乙酯；

4-{5-[(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)甲基]-2-苯氧基苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯甲基]胺基}-4-氧丁酸；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(1,1-二氧離子基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(苯甲氧基)-5-(2-羥基乙基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙酸甲酯；

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-乙基乙醯胺；

2-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N,N-二甲基乙醯胺；

N-[4-(3,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]甲磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(四氫呋喃-3-基)苯甲醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲醯胺；

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]吡咯啶-3-基}胺基甲酸第三丁酯；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(環己氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(環戊氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}甲磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]甲磺醯胺；

6-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(苯甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N'-甲基硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

6-甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯；

1,6-二甲基-7-側氧基-4-(2-苯氧基苯基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯；

4-(5-胺基-2-苯氧基苯基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯；

6-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)-2-苯氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯；

N-乙基-6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

6-甲基-4-{5-[(甲磺醯基)胺基]-2-苯氧基苯基}-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-{4-[(乙磺醯基)胺基]-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-

1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基}苯甲醯胺；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-苯氧基苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

6-甲基-4-(2-苯氧基苯基)-2-苯基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-{3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-4-基]-4-苯氧基苯基}甲磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-苯氧基苯磺醯胺；

6-(環己基胺基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯

并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環己基胺基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}丙烷-1-磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-2,2,2-三氟乙磺醯胺；

N-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}-N'-甲基硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

2,2,2-三氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-甲基-N'-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-3-基氧基)苯基]硫酸二醯胺；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺；

5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺；

N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-6-(苯基胺基)吡啶-3-磺醯胺；

N-[4-(4-氰基苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-氟乙磺醯胺；

2-氟-N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(2,4,6-三氟苯氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]丙烷-1-磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吲唑-6-基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(吡咯啶-1-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯甲基]苯甲醯胺；

2-{4-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌嗪-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

N-[2-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)乙基]-4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

{1-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯；

4-{[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲醯基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-{[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氯苯基)(羥基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(嘧啶-5-基氧基)苯基]乙磺醯胺；

N-{3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]苯基}乙磺醯胺；

N-{4-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基}乙磺

醯胺；

N-[4-(2,2-二甲基丙氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環己基胺基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

3-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(異喹啉-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

2-{4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}乙醯胺；

4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基胺基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4,4-二氟環己基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(異喹啉-7-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(3,5-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-(4-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[3-(二甲基胺基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(3-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-

5-基)氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

2-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(3-氯-2-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(萘-1-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-氟-5-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(5-氟-2-甲基苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-5-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(丙-2-基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(異喹啉-8-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(3,4,5-三氟苯氧基)苯基]-

1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(2-苯甲基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(聯苯-2-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(3-氟氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(環丙基甲氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡

咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(環丙基甲氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-[(環丙基甲基)胺基]-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丁氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環戊基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環己氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環戊氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2-環丙基乙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-

二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環庚氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-(2-甲基丙氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-5-(甲磺醯基)苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環己基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-[5-(甲磺醯基)-2-{[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基}苯基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1-第三丁氧基丙-2-基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1S,4R)-雙環[2.2.1]庚-2-基甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-5-(甲磺醯基)苯

基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-甲基-4-{2-[(4-甲基環己基)氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丁基甲氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]環丙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-甲氧基乙磺醯胺；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-2-基氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[(環丙基甲基)胺基]-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[(環丙基甲基)胺基]-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-[(環丙基甲基)胺基]-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

6-(2,4-二氟苯氧基)-N-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(順-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N-乙基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-N-(1,3-噻唑-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-[2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺醯基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[2-乙氧基-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[(反-4-甲氧基環己基)氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(丙-2-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

N-[4-(環丙基甲氧基)-2-甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲磺醯胺；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-7-酮；

6-(2,4-二氟苯氧基)-N,N-二甲基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-[2-(環丙基胺基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(5-(乙磺醯基)-2-(順-4-甲氧基-4-甲基環己氧基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-N,N,6-三甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

6-甲基-4-{5-(甲磺醯基)-2-[4-(甲磺醯基)苯氧基]苯基}-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(丙-2-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

6-(環丙基甲氧基)-N,N-二乙基-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N,N-二甲基-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-氟苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(羥基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-

甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-(1-羥基乙基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-2-[(二甲基胺基)甲基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(苯基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(1,3-噻唑-2-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(四氫呋喃-3-基胺基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(苯磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-[(吡啶-3-基氧基)甲基]-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(環丙基磺醯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(甲磺醯基)苯基]-6-甲基-2-(苯氧基甲基)-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)吡啶-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]乙磺醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(乙磺醯基)甲基]苯基}-6-甲

基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[2-(乙磺醯基)丙-2-基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-2-(二甲基胺基)乙磺醯胺；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸乙酯；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(1-乙醯基哌啶-4-基)氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]苯甲腈；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(苯磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(吡咯啶-1-基磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-

酮；

4-{2-[2-(2-羥基乙基)苯氧基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-{[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]磺醯基}苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]吡啶-3-基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[4-(乙磺醯基)-2-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-苯基苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{5-(乙磺醯基)-2-[3-(羥基甲基)苯氧基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(2,3-二氫-1H-吲哚-1-基磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[2-氰基-4-(2,4-二氟苯氧基)-5-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯；

4-[5-(6-胺基吡啶-3-基)-2-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-(乙磺醯基)苯基}-6-甲基-7-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(吡咯啶-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-(甲磺醯基)苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺醯胺；

4-[4-(環丙基甲氧基)-3'-氟聯苯-3-基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4-{2-[(4-氟苯基)胺基]-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[4-(環丙基甲氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙腈；

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[2-(羥基甲基)-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(2-甲氧基乙基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(吡啶-2-基甲基)乙磺醯胺；

N-(環丙基甲基)-N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(四氫呋喃-2-基甲基)乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-N-(3,3,3-三氟丙基)乙磺醯胺；

4-(環丙基甲氧基)-N-(4-氟苯基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯磺醯胺；

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(3-甲醯基-6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

N-{4-(2,4-二氟苯氧基)-3-[6-甲基-3-(嗎啉-4-基甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基}乙磺醯胺；

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-{6-甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基}苯基]乙磺醯胺；

4-{2-[(環丙基甲基)胺基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

4'-(環丙基甲氧基)-3'-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)聯苯-3-甲腈；及

4-{2-(環丙基甲氧基)-5-[(4-羥基哌啶-1-基)磺醯基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮。

30. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^y為甲基。

31. 如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為CH_2、C(O)、$(CH_2)_mO$或$(CH_2)_mN(R^z)$。

32. 如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$(CH_2)_mO$。

33. 如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^1為G^{1a}。

34. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之芳基。

35. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之苯基。

36. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基。

37. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之單環環烷基。

38. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之雜環。

39. 如請求項33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G^{1a}為視情況經取代之單環雜環。

40. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Y^1為CR^u；

X^1為N；

X^2為CR^{x2}；且

R^y為甲基。

41. 如請求項40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)苯基]乙磺醯胺；

4-{2-(2,4-二氟苯氧基)-5-[(甲磺醯基)甲基]苯基}-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；

4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；及

4-[2-(環丙基甲氧基)-5-(乙磺醯基)苯基]-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮；或其醫藥學上可接受之鹽。

42. 如請求項16、18至28及30至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4；或

A^1、A^2、A^3及A^4之一為N。

43. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為氫、C_1-C_6烷基、NO_2、G^{2a}、$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$、$-NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$、$-N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷基)-$G^{2a}$、$-(C_1$-$C_6$伸烷

基)-OR^{2a}、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2R^{2d}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)R^{2d}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)OR^{2a}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$C(O)NR^{2b}R^{2c}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$NR^{2b}R^{2c}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{2e})C(O)R^{2d}$、-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或-(C_1-C_6伸烷基)-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。

44. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為-$S(O)_2R^{2d}$、-$S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、-$N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或-$N(R^{2e})S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$。

45. 如請求項44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^x為氫或甲基。

46. 如請求項44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^x為氫。

47. 如請求項46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{x1}為氫、-$C(O)OR^{ax1}$、-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$、G^{x1}或C_1-C_6烷基，其中該C_1-C_6烷基視情況經OR^{ax1}取代。

48. 如請求項46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{x1}為氫、-$C(O)OR^{ax1}$或-$C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$。

49. 如請求項48之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{x2}為氫。

50. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^x為氫；

R^y為甲基；

Y^1為CR^u，其中R^u為氫；

X^1為CR^{x1}，其中R^{x1}為氫或$-C(O)NR^{bx1}R^{cx1}$；

X^2為CR^{x2}，其中R^{x2}為氫；

L^1為$(CH_2)_mO$，其中m為0；

G^1為G^{1a}或$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}G^{1a}$，其中G^{1a}為視情況經取代之苯基或視情況經取代之環烷基；且

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}S(O)_2R^{2d}$。

51. 如請求項50之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。

52. 如請求項50之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為N。

53. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^x為氫；

R^y為甲基；

Y^1為CR^u，其中R^u為氫；

X^1為CR^{x1}，其中R^{x1}為氫；

X^2為CR^{x2}，其中R^{x2}為氫；

L^1為$(CH_2)_mN(R^z)$，其中m為0且R^z為氫；

G^1為$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}G^{1a}$，其中G^{1a}為視情況經取代之環烷基；且

R^2為$-S(O)_2R^{2d}$、$-S(O)_2NR^{2b}R^{2c}$、$-N(R^{2e})S(O)_2R^{2d}$或$-(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)\text{-}S(O)_2R^{2d}$。

54. 如請求項53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1為CR^1，A^2為CR^2，A^3為CR^3，且A^4為CR^4。

55. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑的組合。

56. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療癌症之藥物。

57. 如請求項56之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性髓細胞性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常性變化(發育不良及化生)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食管癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、膠質肉瘤、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤(lymphagioendotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏(non-Hodgkin's))；膀胱、乳

房、結腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性疾病及過度增殖性病症；T細胞或B細胞源性淋巴惡性疾病；白血病、淋巴瘤、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、寡樹突細胞瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果腺瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌及威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。

58. 如請求項56之用途，其中該藥物係與至少一種其他治療劑共同投與，其中該其他治療劑係選自由阿糖胞苷(cytarabine)、硼替佐米(bortezomib)及5-阿紮胞苷(5-azacitidine)組成之群。

59. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療疾病或病狀之藥物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：艾迪森氏病(Addison's disease)、急性痛風、僵直性脊椎炎、哮喘、動脈粥樣硬化、貝西氏病(Behcet's disease)、水泡性皮膚病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克羅恩氏病(Crohn's

disease)、皮炎、濕疹、巨細胞動脈炎、絲球體腎炎、肝炎、垂體炎、發炎性腸病、川崎氏病(Kawasaki disease)、狼瘡腎炎、多發性硬化症、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑狼瘡、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、血管炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

60. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療疾病或病狀之藥物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：糖尿病性腎病、高血壓性腎病、HIV相關性腎病、絲球體腎炎、狼瘡腎炎、IgA腎病、局部區段性腎小球硬化症、膜性絲球體腎炎、微小型病變、多囊性腎病及小管間質性腎炎。

61. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療急性腎臟疾病或病狀之藥物，其中該急性腎臟疾病或病狀係選自由以下組成之群：缺血-再灌注誘發之急性腎臟疾病或病狀、心臟及大手術誘發之急性腎臟疾病或病狀、經皮冠狀動脈介入術誘發之急性腎臟疾病或病狀、放射造影劑誘發之急性腎臟疾病或病狀、敗血症誘發之急性腎臟疾病或病狀、肺炎誘發之急性腎臟疾病或病狀及藥物毒性誘發之急性腎

臟疾病或病狀。

62. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療後天免疫缺乏症候群(AIDS)之藥物。

63. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療疾病或病狀之藥物，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：肥胖症、血脂異常、高膽固醇血症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、代謝症候群、肝臟脂肪變性、II型糖尿病、胰島素抗性、糖尿病性視網膜病變及糖尿病神經病變。

64. 一種如請求項1之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之藥物之用途，其係用於製備在雄性個體中進行避孕之藥物。