



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201506024 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103122739

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D491/052(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4355(2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/4745(2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2013/07/02

美國

61/842,098

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

美國

(72)發明人：關 彌米 L QUAN, MIMI L. (US)；胡子倫 HU, ZILUN (US)；王彩蘭 WANG,

CAILAN (CN)；帕提爾 夏倫巴薩帕 PATIL, SHARANABASAPPA (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 348 頁

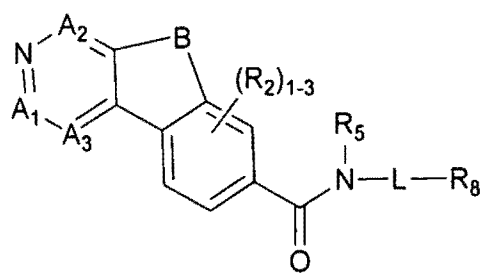
(54)名稱

作為有效 ROCK 抑制劑的三環甲醯胺衍生物

TRICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS POTENT ROCK INHIBITORS

(57)摘要

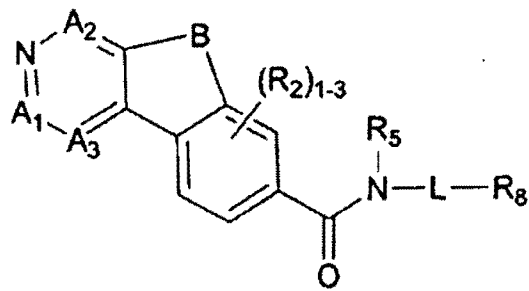
本發明提供式(I)化合物，



(I)

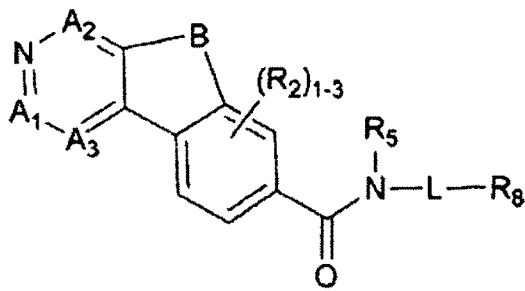
或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文所定義。該等化合物係選擇性 ROCK 抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療心血管、平滑肌、腫瘤學、神經病理學、自體免疫、纖維變性及/或發炎病症之方法。

The present invention provides compounds of Formula (I):



(I)

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective ROCK inhibitors. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating cardiovascular, smooth muscle, oncologic, neuropathologic, autoimmune, fibrotic, and/or inflammatory disorders using the same.



(I)

發明摘要

201506024

※ 申請案號： 103122139

※ 申請日：

103. 7. 1

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

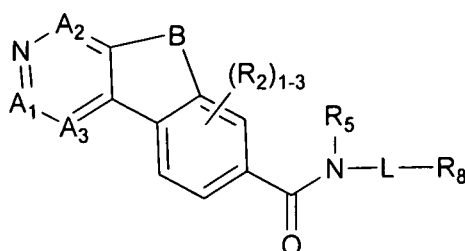
【發明名稱】

作為有效ROCK抑制劑的三環甲醯胺衍生物

TRICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS POTENT ROCK INHIBITORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物，

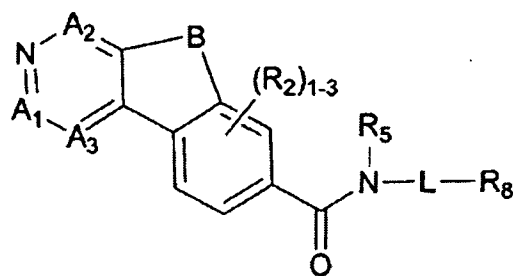


(I)

或其立體異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量皆如本文所定義。該等化合物係選擇性ROCK抑制劑。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等醫藥組合物治療心血管、平滑肌、腫瘤學、神經病理學、自體免疫、纖維變性及/或發炎病症之方法。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



(I)

or stereoisomers, tautomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective ROCK inhibitors. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating cardiovascular, smooth muscle, oncologic, neuropathologic, autoimmune, fibrotic, and/or inflammatory disorders using the same.

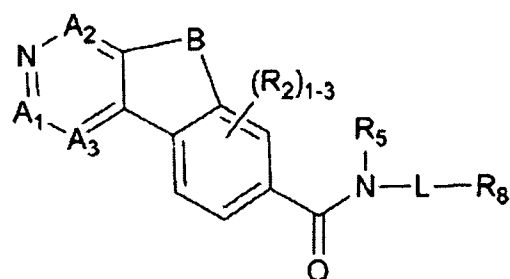
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為有效ROCK抑制劑的三環甲醯胺衍生物

TRICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS POTENT ROCK
INHIBITORS

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2013年7月2日提出申請之美國臨時專利申請案第61/842,098號之優先權，該案係以全文引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於新穎三環甲醯胺衍生物、含有該等衍生物之組合物及使用該等衍生物之方法，例如，其用於治療或預防與異常Rho激酶活性相關之病症。

【先前技術】

Rho激酶(ROCK)係絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶家族之成員。ROCK以兩種同種型(ROCK1及ROCK2)存在(T. Ishizaki等人，EMBO J., 1996, 15, 1885- 1893)。ROCK已經鑒定為RhoA之效應分子，其係小GTP結合蛋白(G蛋白)，其在多種細胞信號傳導路徑中起關鍵作用。ROCK及RhoA普遍表現於各組織中。RhoA/ROCK信號傳導路徑參與多種細胞功能，例如肌動蛋白組構、細胞黏著、細胞遷移及細胞質分裂(K. Riento及A. J. Ridley, Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 446-56)。其亦直接參與調控平滑肌收縮(A.P. Somlyo, Nature, 1997, 389, 908-911)。在活化RhoA受體後，該RhoA經活化，且其繼而活化ROCK。經活化ROCK磷酸化肌凝蛋白輕鏈磷酸酶之肌凝蛋白結合亞單位，此

抑制磷酸酶之活性且導致收縮。脈管系統中之平滑肌收縮使血壓升高，從而導致高血壓。

文獻中有大量證據證明RhoA/ROCK信號傳導路徑在藉由若干激脈因子起始之信號轉導中起重要作用，該等激脈因子例如血管收縮素II (T. Yamakawa等人，Hypertension, 2000, 35, 313 -318)、尾加壓素II (V. Sauzeau等人，Circ. Res., 2001, 88, 1102-1104)、內皮素-1 (P. Tangkijvanich等人，Hepatology, 2001, 33, 74-80)、血清素 (H. Shimokawa, Jpn. Circ. J., 2000, 64, 1-12)、正腎上腺素 (M.C. Martinez, 等人，Am. J. Physiol., 2000, 279, H1228-H1238)及血小板源性生長因子(PDGF) (H. Kishi等人，J. Biochem., 2000, 128, 719-722)。許多該等因子與心血管疾病之發病機制相關。

文獻中之其他研究(一些使用已知之ROCK抑制劑法舒地爾(fasudil) (T. Asano等人，J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 241, 1033-1040)或Y-27632 (M. Uehata等人，Nature, 1997, 389, 990-994))進一步闡釋ROCK與心血管疾病間之聯繫。例如，已顯示自發性高血壓大鼠中之ROCK表現及活性有所升高，表明此與該等動物高血壓之發生有聯繫(Y. Mukai等人，FASEB J., 2001, 15, 1062-1064)。ROCK抑制劑Y-27632 (M. Uehata等人，Nature，出處同上)顯示可在三種大鼠高血壓模型(包括自發性高血壓大鼠、腎性高血壓大鼠及去氧可體松(deoxycortisone)乙酸鹽性高血壓大鼠模型)中顯著降低血壓，而對對照大鼠之血壓僅有較少效應。此增強ROCK與高血壓間之聯繫。

其他研究表明ROCK與動脈粥樣硬化間之聯繫。例如，ROCK之顯性負性形式之基因轉移在豬股動脈球囊損傷後抑制新內膜形成(Y. Eto等人，Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2000, 278, H1744-H1750)。在類似模型中，ROCK抑制劑Y-27632亦抑制大鼠之新內膜形成(N. Sawada等人，Circulation, 2000, 101, 2030- 2033)。在豬之IL-

1 β 誘導之冠狀動脈狹窄模型中，顯示利用ROCK抑制劑法舒地爾長期治療可漸進地減少冠狀動脈狹窄，以及促進冠狀動脈縮窄性重塑之消退(H. Shimokawa等人，Cardiovascular Res., 2001, 51, 169-177)。

其他研究表明ROCK抑制劑可用於治療其他心血管疾病。例如，在大鼠中風模型中，顯示法舒地爾可減少梗塞面積及神經缺乏(Y. Toshima, Stroke, 2000, 31, 2245-2250)。ROCK抑制劑Y-27632顯示可在Dahl鹽敏感性大鼠之鬱血性心臟衰竭模型中改良心室肥大、纖維變性及功能(N. Kobayashi等人，Cardiovascular Res., 2002, 55, 757-767)。

其他動物或臨床研究在包括以下之其他疾病中牽涉ROCK：冠狀血管痙攣(H. Shimokawa等人，Cardiovasc.Res., 1999, 43, 1029-1039)、腦血管痙攣(M. Sato等人，Circ. Res., 2000, 87, 195-200)、缺血/再灌注損傷(T. Yada等人，J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45, 599-607)、肺高血壓(Y. Fukumoto等人，Heart, 2005, 91, 391-392)、心絞痛(H. Shimokawa等人，J. Cardiovasc. Pharmacol., 2002, 39, 319-327)、腎病(S. Satoh等人，Eur. J. Pharmacol., 2002, 455, 169-174)及勃起功能障礙(N.F. Gonzalez-Cadavid及J. Rajifer, Endocrine, 2004, 23, 167-176)。

在另一研究中，已證明抑制RhoA/ROCK信號傳導路徑允許形成多種中斷單核球之有效遷移之競爭性板狀偽足(R. A. Worthylake等人，The Journal of Biol.Chem., 2003, 278, 13578-13584)。亦已報導，Rho激酶之小分子抑制劑能夠在活體外抑制MCP-1介導之趨化性(H. Iijima, Biorganic and Medicinal Chemistry, 2007, 15, 1022-1033)。由於免疫細胞遷移依賴於RhoA/ROCK信號傳導路徑，故可預料抑制Rho激酶亦可為諸如類風濕性關節炎、牛皮癬及發炎性腸疾病等疾病提供益處。

上述研究證明ROCK與心血管疾病(包括高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、冠狀血管痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺高血壓及心絞痛)以及腎病及勃起功能障礙間之聯繫。鑒於已證明ROCK對平滑肌具有效應，ROCK抑制劑亦可用於涉及平滑肌高反應性之其他疾病(包括氣喘及青光眼)中(H. Shimokawa等人，*Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2005, 25, 1767-1775)。另外，已表明Rho激酶可作為治療包括以下之各種其他疾病之藥物靶標：氣道發炎及高反應性(P.J. Henry等人，*Pulm Pharmacol Ther.*, 2005, 18, 67-74)、癌症(R. Rattan等人，*J Neurosci. Res.*, 2006, 83, 243-55. D. Lepley等人，*Cancer Res.*, 2005, 65, 3788-95)、纖維變性疾病(C. Jiang等人，*Int. J. Mol. Sci.*, 2012, 13, 8293-8307；L. Zhou等人，*Am. J. Nephrol.*, 2011, 34, 468-475)，以及神經病症(例如脊髓損傷、阿茲海默病(Alzheimer disease)、多發性硬化、中風及神經病性疼痛) (B.K. Mueller等人，*Nat Rev Drug Disc*, 2005, 4, 387-398；X. Sun等人，*J. Neuroimmunology*, 2006, 180, 126-134)。

業內急需用於治療心血管疾病之新藥。在來自美國心臟協會(American Heart Association)之2012更新之心臟疾病及中風統計資料(*Circulation*, 2012, 125, e2-e220)中，已報導心血管疾病佔美國所有死亡之32.8%，其中冠心病佔美國總體死亡之約1/6。貢獻該等數字，已發現約33.5%之美國成年人患有高血壓，且據估計在2010年約660萬美國成年人將患有心臟衰竭。因此，儘管大量藥物(包括利尿劑、β阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素阻斷劑及鈣通道阻斷劑)可用於治療心血管疾病(CVD)，但對CVD之控制仍然較差或許多患者對當前藥物具有抗性。

儘管存在許多基於研究之ROCK抑制劑之報導(例如參見，U.S. 2008/0275062 A1)，但此時法舒地爾係唯一推向市場之ROCK抑制

劑。日本已批准靜脈內調配物用於治療腦血管痙攣。業內需要新的治療劑(包括ROCK抑制劑)用於治療心血管疾病、癌症、神經疾病、腎病、纖維變性疾病、支氣管性氣喘、勃起功能障礙及青光眼。

【發明內容】

本發明提供新穎三環甲醯胺衍生物(包括其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)，其可用作Rho激酶之選擇性抑制劑。

本發明亦提供用於製備本發明化合物之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

本發明化合物可用於治療及/或預防與異常ROCK活性相關之病況。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用以製造用於治療及/或預防與異常ROCK活性相關之病況之醫藥。

在另一態樣中，本發明係關於治療心血管或相關疾病之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之本發明化合物。可治療之該等疾病之實例包括(例如)高血壓、動脈粥樣硬化、再狹窄、中風、心臟衰竭、腎衰竭、冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、冠狀血管痙攣、腦血管痙攣、缺血/再灌注損傷、肺高血壓、心絞痛、勃起功能障礙及腎病。

在另一態樣中，本發明係關於治療涉及平滑肌高反應性之疾病(包括氣喘、勃起功能障礙及青光眼)之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之本發明化合物。

在另一態樣中，本發明係關於治療至少部分地藉由Rho激酶介導

之疾病(包括纖維變性疾病、腫瘤、脊髓損傷、阿茲海默氏病、多發性硬化、中風、神經病性疼痛、類風濕性關節炎、牛皮癬及發炎腸疾病)之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與如上文所闡述之本發明化合物。

在再其他態樣中，本發明係關於包含上文所提及化合物之醫藥組合物、製備該等上文所提及化合物之製程，及用於該等製程中之中間體。

本發明化合物可單獨、與本發明之其他化合物組合或與一或多種、較佳地一至兩種其他藥劑組合使用。

隨著本揭示內容之繼續以展開形式闡述本發明之該等及其他特徵。

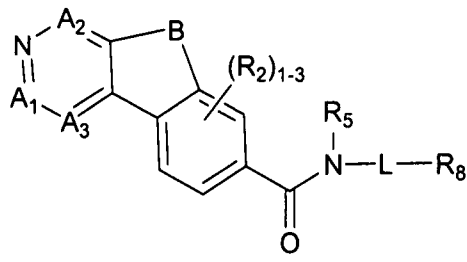
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 本發明化合物

在一個態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

A₁、A₂及A₃獨立地選自N及CR₁；前提係A₁、A₂及A₃中不超過一者係N；

B 獨立地選自 -(CR₃R₄)_mCR₃R₄-、-(CR₃R₄)_mO(CR₃R₄)_n-、-

$(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{NR}_a(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、
 $(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、
 $(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{OC}(\text{O})(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、
 $(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ 及
 $(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a(\text{CR}_3\text{R}_4)_n^-$ ；

L 獨立地選自 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ 、 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{NR}_5(\text{CR}_6\text{R}_7)_q^-$ 、
 $(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{O}(\text{CR}_6\text{R}_7)_q^-$ 及 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{C}(\text{O})(\text{CR}_6\text{R}_7)_q^-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_3 及 R_4 獨立地選自 H、F、OH、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之
 C_{1-4} 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

$-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 CN 、
 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、

$C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自 C_{3-10} 碳環基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

m 及 n 在每次出現時獨立地選自0、1及2；條件係 $m + n \leq 2$ ；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

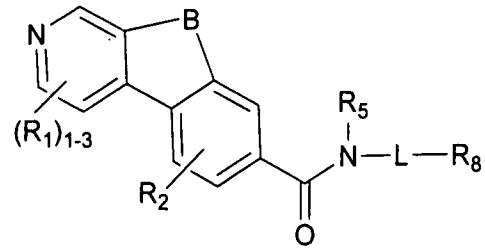
q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

s 在每次出現時獨立地選自1及2；前提係當 s 及 q 在同一術語中時， $s + q \leq 3$ ；

前提係當 A_1 係 CR_1 、 A_3 係N且B係 $-CH_2C(O)NH-$ 時， R_1 不為-NH取代之苯基。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



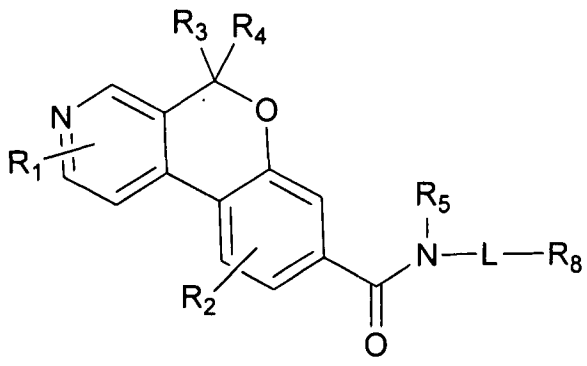
(II)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

B獨立地選自 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{O}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{NRa}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{C}(\text{O})\text{NRa}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ 及 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m\text{NRaC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}_3\text{R}_4)_n-$ ；

其他變量係如上述式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物：



(III)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L獨立地選自 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q-$ 、 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{NR}_5-$ 、 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{O}-$ 及 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{C}(\text{O})-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F、OH、CN及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷

基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

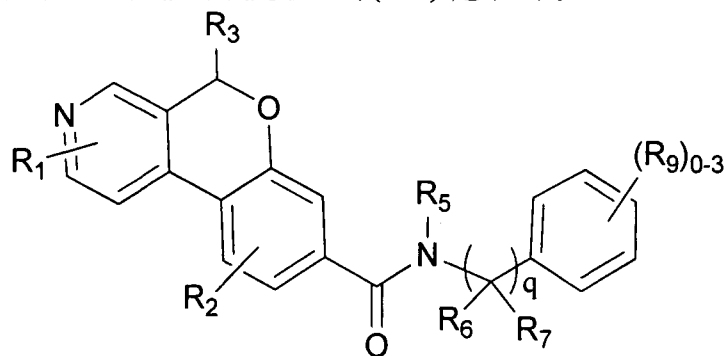
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物：



(IV)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

● R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_3 獨立地選自H及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} ● 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取

代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_1 及 R_2 係H；

R_3 獨立地選自H及Me；

R_5 係H；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5

個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經 0 至 4 個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及 1 至 3 個選自 N 、 O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經 0 至 4 個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自 H 、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經 0 至 5 個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自 H 、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自 H 及經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經 F 、 Cl 及 Br 、 OH 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$

烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

其他變量係如上述式(IV)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至5個R_e取代之C₂₋₆烯基、經0至5個R_e取代之C₂₋₆炔基、經0至5個R_e取代之-(CH₂)_r-C₃₋₁₀碳環基及經0至5個R_e取代之-(CH₂)_r-雜環基；

R_c在每次出現時獨立地選自經0至5個R_e取代之C₁₋₆烷基、經0至5個R_e取代之C₂₋₆烯基、經0至5個R_e取代之C₂₋₆炔基、C₃₋₆碳環基及雜環基；

R_d在每次出現時獨立地選自H及經0至5個R_e取代之C₁₋₄烷基；

R_e在每次出現時獨立地選自C₁₋₆烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-(CH₂)_r-C₃₋₁₀碳環基、-(CH₂)_r-雜環基、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、CO₂C₁₋₆烷基、-(CH₂)_rOC₁₋₅烷基、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rNR_fR_f、-(CH₂)_rNR_fR_fC(=O)C₁₋₄烷基、-C(=O)NR_fR_f、-C(=O)R_f、S(O)_pNR_fR_f、-NR_fR_fS(O)_pC₁₋₄烷基及S(O)_pC₁₋₄烷基；

R_f在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、C₁₋₅烷基、C₃₋₆環烷基；或R_f及R_f連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

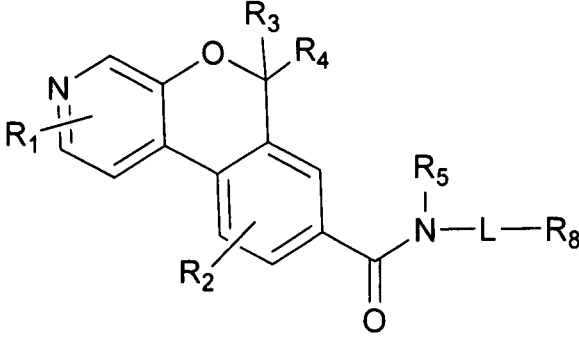
p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q在每次出現時獨立地選自1及2；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

其他變量係如上述式(IV)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物：



(V)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物

或前藥，其中

L 獨立地選自 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ 、 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{NR}_5-$ 、 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{O}-$ 及 $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{C}(\text{O})-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自 H、F、OH、CN 及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、CN、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 及 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為 2 或 3 時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經 0 至 5 個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自 F、Cl、Br、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=\text{O}$ 、硝基、-

$(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})$ C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

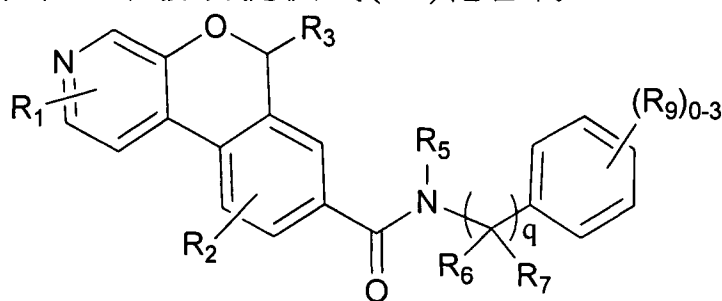
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物：



(VI)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_3 獨立地選自H及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、

$(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 -
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 -
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 -
 $(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、-
 $(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 -
 $(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 -
 $(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 -
 $(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、-
 $(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

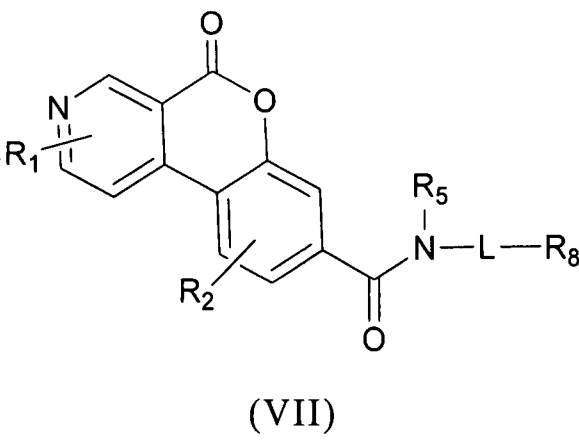
R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(VII)化合物：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環

烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

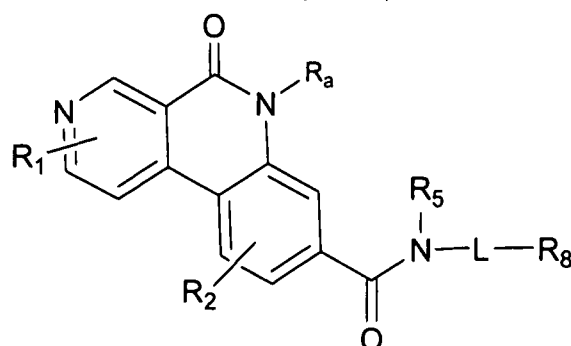
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(VIII)化合物：



(VIII)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -

C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

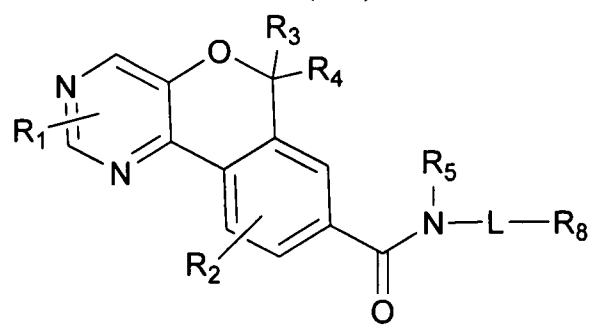
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(IX)化合物：



(IX)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基；經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環

烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(IX)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 及 R_2 係H；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_5 係H；

R_6 及 R_7 獨立地選自H及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_8 係選自芳基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；且

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、CN、 C_{1-4} 烷基、OH、 OC_{1-4} 烷基、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{3-6}$ 環烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；

其他變量係如上述式(IX)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

A_1 、 A_2 係 CR_1 ；

A_3 獨立地選自N及 CR_1 ；

B獨立地選自 $-O-$ 、 $-CR_3R_4O-$ 、 $-OCR_3R_4-$ 、 $-NR_a-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR_a-$ 、 $-NR_aC(O)-$ 及 $-S-$ ；

L獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5(CR_6R_7)_q-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO(CR_6R_7)_q-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)(CR_6R_7)_q-$ ；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之
 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F、OH、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之
 C_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基、
 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、CN、
 $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 及 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 取代之 C_{1-4}
烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之
 $(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自 C_{3-10} 碳環基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

s 在每次出現時獨立地選自1及2；前提係當 s 及 q 在同一術語中時， $s + q \leq 3$ 。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

B 獨立地選自 $-O-$ 及 $-NR_a-$ ；

L 係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ；

R_8 係選自苯基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-NR_aS(O)_pC_{1-4}$

烷基、 $-OR_b$ 及 $-CN$ ；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_b 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ ；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；且

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F、OH、CN及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之-

$(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ - C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及

R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN及 NR_aR_a ；

R_3 獨立地選自H及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基，及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q在每次出現時獨立地選自1及2；且

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，或其立體異構物、互

變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_1 及 R_2 係H；

R_3 獨立地選自H及Me；

R_5 係H；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、
 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、
 $(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、
 $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、
 $(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -
 C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、
 $(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、
 $(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、
 $(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、
 $(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、
 $(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環
烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上述式(IV)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5

個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$

烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

其他變量係如上述式(IV)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及經0至3個 R_e 取代之 C_{3-6} 碳環基；

經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基，及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、

$-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_e 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

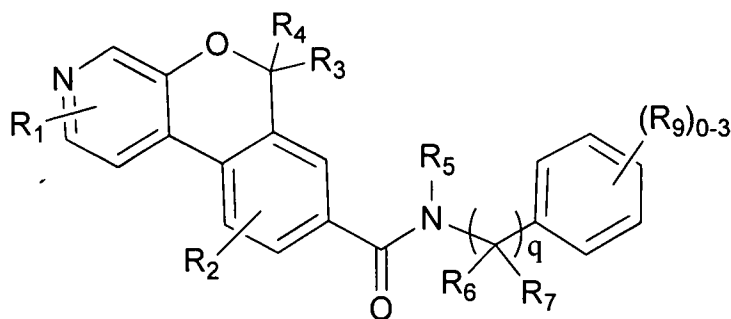
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(VIa)化合物：



(VIa)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物

或前藥，其中

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、 $-NHC(=O)OR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN及 NR_aR_a ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當q為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、

$(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷

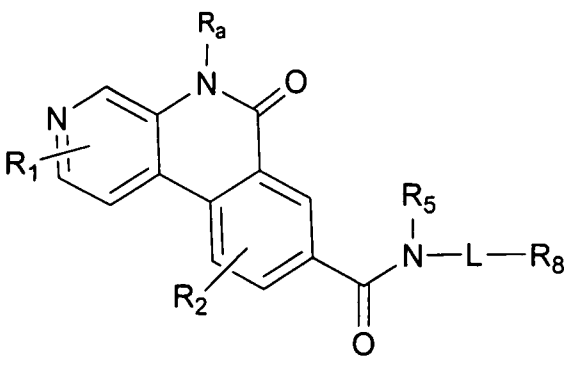
基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供式(X)化合物：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中

L 係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_8 係經0至5個 R_9 取代之芳基；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

在另一態樣中，本發明提供選自例示實例之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一態樣中，本發明提供選自屬例示實例範圍內之化合物之任一子組列表之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供之化合物之群組 ROCK2 IC₅₀ 值 $\leq 10 \mu\text{M}$ 。

在另一實施例中，本發明提供 ROCK2 IC₅₀ 值 $\leq 1 \mu\text{M}$ 之化合物之群組。

在另一實施例中，本發明提供 ROCK2 IC₅₀ 值 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 之化合物之群組。

在另一實施例中，本發明提供 ROCK2 IC₅₀ 值 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ 之化合物之群組。

在另一實施例中，本發明提供 ROCK2 IC₅₀ 值 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ 之化合物之群組。

II. 本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供包含至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之組合物。

在另一實施例中，本發明提供包含醫藥上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供包含醫藥上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供製備本發明化合物之製程。

在另一實施例中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間體。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他治療劑之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防與異常 ROCK 活性相

關之病況之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者投與治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。本文所用之術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

本文所用之「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物(具體而言人類)中之疾病狀態，且包括：(a)抑制該疾病狀態，即，阻止其發展；及/或(b)減輕該疾病狀態，即，使該疾病狀態消退。

本文所用之「預防(prophylaxis或prevention)」涵蓋預防性治療哺乳動物(具體而言人類)中之亞臨床疾病狀態，其旨在減小發生臨床疾病狀態之概率。基於已知與一般人群相比患有臨床疾病狀態之風險有所增加之因子來選擇用於預防性療法之患者。「預防」療法可分為(a)初級預防及(b)二級預防。將初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病狀態之患者，而將二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病狀態之二次發生。在另一實施例中，本發明提供同時、單獨或依序用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

本發明可以其他特定形式體現，而並不背離本發明之精神或基本屬性。本發明涵蓋本文所提及之本發明較佳態樣之所有組合。應瞭解，本發明之任一及所有實施例可結合任何其他一或多個實施例來闡述其他實施例。亦應瞭解，實施例之每一個別要素係其自身獨立之實施例。另外，實施例之任一要素意欲與任一實施例之任何及所有其他要素組合來闡述另一實施例。

III. 化學

在整個本說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋所有立體及光學異構物及其存在該等異構物之外消旋物。除非另外指示，否則所有對掌性(鏡像異構物及非鏡像異構物)及外消旋形式皆在本發明之範圍內。該等化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、

環系統及諸如此類之許多幾何異構物，且所有該等穩定異構物皆涵蓋於本發明內。闡述本發明化合物之順式及反式(或E-及Z-)幾何異構物且可分離成異構物混合物或分開之異構物形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式加以分離。可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備光學活性形式。用於製備本發明化合物及其中製得之中間體之所有製程皆視為本發明之一部分。在製備鏡像異構物或非鏡像異構物產物時，其可藉由習用方法(例如藉由層析或分段結晶)進行分離。端視製程條件，以遊離(中性)或鹽形式獲得本發明之最終產物。該等最終產物之遊離形式及鹽二者在本發明之範圍內。若期望，則可將化合物之一種形式轉化成另一形式。可將遊離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成遊離化合物或另一鹽；可將本發明之異構物化合物之混合物分離成個別異構物。本發明化合物、其遊離形式及鹽可以多種互變異構物形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且由此分子之原子間之化學鍵發生重排。應瞭解，可存在之所有互變異構物形式皆包括於本發明內。

術語「立體異構物」係指空間中之原子配置有所不同之具有相同構造之異構物。鏡像異構物及非鏡像異構物係立體異構物之實例。術語「鏡像異構物」係指彼此為鏡像且不可疊合之分子物質對中之一者。術語「非鏡像異構物」係指並非鏡像之立體異構物。術語「外消旋物」或「外消旋混合物」係指由等莫耳量之兩種鏡像異構物物質構成之組合物，其中該組合物無光學活性。

符號「R」及「S」代表圍繞對掌性碳原子之取代基之組態。異構物描述符「R」及「S」如本文所闡述用於指示相對於核心分子之原子組態，且意欲如文獻中所定義來使用(IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))。

術語「對掌性」係指分子之使得其不可能與其鏡像疊合之結構

特徵。術語「純對掌性」係指鏡像異構物純度之狀態。術語「光學活性」係指純對掌性分子或對掌性分子之非外消旋混合物在偏振光平面上旋轉之程度。

本文所用之術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數量碳原子之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。例如，「C₁至C₁₀烷基」或「C₁₋₁₀烷基」(或伸烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。另外，例如，「C₁至C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代(其中至少一個氫由另一化學基團置換)。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定數量之碳原子及一或多個、較佳地一至兩個碳-碳雙鍵(其可存在於沿鏈之任一穩定點處)之直鏈或具支鏈組態之烴鏈。例如，「C₂至C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有直鏈或具支鏈組態且具有一或多個、較佳地一至三個可存在於沿鏈之任一穩定點處之碳-碳三鍵之烴鏈。例如，「C₂至C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」(或伸炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基；例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。「C₁至C₆烷氧基」或「C₁₋₆烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例

如，正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫烷氧基」代表經由硫橋附接之具有指定數量碳原子之如上文所定義之烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。「鹵烷基」意欲包括具有指定數量之碳原子且經1或多個鹵素取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括意欲包括具有指定數量之碳原子且經1或多個氟原子取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團之「氟烷基」。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」代表經由氧橋附接之具有指定數量之碳原子之如上文所定義之鹵烷基。例如，「C₁至C₆鹵烷氧基」或「C₁₋₆鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷硫基」或「硫鹵烷氧基」代表經由硫橋附接之具有指定數量碳原子之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指環狀烷基，包括單環、雙環或多環系統。「C₃至C₇環烷基」或「C₃₋₇環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降莢基。具支鏈環烷基(例如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括在「環烷基」之定義內。

本文所用之「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」意指任何穩定之3員、4員、5員、6員、7員或8員單環狀或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員或13員雙環或三環烴環，其中之任一者可為飽和的、部分不飽和的、不飽和的或芳香族。該等碳環之實例包括(但

不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、萸基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所顯示，橋接環亦包括在碳環之定義內(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另有說明，否則較佳碳環係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及二氫萘基。在使用術語「碳環基」時，其意欲包括「芳基」。當一或多個碳原子連接兩個非毗鄰碳原子時，產生橋接環。較佳橋係一或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在橋接環時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。

本文所用之術語「雙環碳環基」或「雙環碳環基團」意指含有兩個稠合環且由碳原子組成之穩定的9員或10員碳環系統。在兩個稠合環中，一個環係稠合至第二環之苯并環；且第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5員或6員碳環。雙環碳環基團可在任一碳原子處附接至其懸垂基團從而得到穩定結構。若所得化合物係穩定的，則本文所闡述之雙環碳環基團可在任一碳上經取代。雙環碳環基團之實例係(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫萘基。

「芳基」係指單環或多環芳香族烴，包括(例如)苯基、萘基及菲基。芳基部分已眾所周知且闡述於(例如) Lewis, R.J.編輯之 *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (第13版), J. Wiley & Sons公司, New York (1997)中。「C₆或C₁₀芳基」或「C₆₋₁₀芳基」係指苯基及萘基。除非另有說明，否則「芳基」、「C₆或C₁₀芳基」或「C₆₋₁₀芳基」或「芳香族殘基」可未經取代或經1至5個以下基團、較佳地1至3個以下基團取代：OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

本文所用之術語「苺基」係指一個氫原子由苺基置換之甲基，其中該苺基可視情況經1至5個以下基團、較佳地1至3個以下基團取代：OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

本文所用之術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring)」意指穩定的3員、4員、5員、6員或7員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員或14員多環雜環，其為飽和的、部分不飽和的或完全不飽和的，且其含有碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；且包括其中任一上文所定義之雜環稠合至苺環之任一多環基團。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(即，N→O及S(O)_p，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。雜環可在任何雜原子或碳原子處與其懸垂基團附接，從而得到穩定結構。若所得化合物係穩定的，則本文所闡述之雜環可在碳上或在氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。當雜環中之S及O原子之總數超過1時，則該等雜原子較佳地彼此不毗鄰。較佳地，雜環中之S及O原子之總數不大於1。在使用術語「雜環」時，其意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、氮雜環丁基、氮呋基、苺并咪唑基、苺并呋喃基、苺并硫呋喃基、苺并苺硫基、苺并噁唑基、苺并噁唑啉基、苺并噻唑基、苺并三唑基、苺并四唑基、苺并異噁唑基、苺并異噻唑基、苺并咪唑啉基、噻唑基、4aH-噻唑基、噻啉基、吡基、吡烯基、呋啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氫吡啶

基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吡嗪基、異吡啶基、異二氫吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、蔡啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑啉基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑啉基蔡嵌間二氮雜苯基、羥吡啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噻基、啡噻基、呋嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、噻嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯基、2-吡咯啉酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹噁啉基、吡啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩並噻唑基、噻吩並噻唑基、噻吩並咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺環化合物。

5員至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吲哚基、四唑基、異噻唑基、嗎啉基、噻唑基、噁二唑基、噻唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、羥吡啶基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噻唑并吡啶基、

喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5員至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺環化合物。

本文所用之術語「雙環雜環」或「雙環雜環基團」意指穩定的9員或10員雜環系統，其含有兩個稠合環且由碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成。在該兩個稠合環中，一個環係5員或6員單環芳香族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環且各自稠合至第二環。第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5員或6員單環，且其包含5員雜環、6員雜環或碳環(前提係在第二環為碳環時第一環不為苯并環)。

雙環雜環基團可在任何雜原子或碳原子處與其懸垂基團附接，從而得到穩定結構。若所得化合物係穩定的，則本文所闡述之雙環雜環基團可在碳上或在氮原子上經取代。當雜環中之S及O原子總數超過1時，則該等雜原子較佳地彼此不毗鄰。較佳地，雜環中之S及O原子總數不大於1。

雙環雜環基團之實例係(但不限於)喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、喹唑啉基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡嗪基、1,2,3,4-四氫-噻唑啉基及1,2,3,4-四氫-噻唑啉基。

本文所用之術語「芳香族雜環基團」或「雜芳基」意指包括至少一個雜原子環成員(例如硫、氧或氮)之穩定單環及多環芳香族烴。

雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、噁吩基、噁唑基、苯并咪唑基、二氫吡咯基、苯并二氧雜環戊基及苯并二噁烷。雜芳基經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中p為0、1或2)。

橋接環亦包括在雜環之定義內。在一或多個原子(即，C、O、N或S)連接兩個非毗鄰碳或氮原子時，產生橋接環。橋接環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在橋接環時，針對環列舉之取代基亦可存於橋上。

術語「抗衡離子」用於表示帶負電物質，例如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。

在環結構內使用虛環時，此指示該環結構可為飽和的、部分飽和的或不飽和的。

如本文所提及，術語「經取代」意指至少一個氫原子經非氫基團置換，前提係維持正常化合價且該取代得到穩定化合物。當取代基係酮基(即=O)時，則原子上之2個氫可經置換。酮基取代基不存在於芳香族部分上。在提及環系統(例如，碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，羰基或雙鍵意欲係環之一部分(即，在環內)。本文所用之環雙鍵係形成於兩個毗鄰環原子之間的雙鍵(例如， $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，可藉由使用氧化劑(例如，mCPBA及/或過氧化氫)進行處理而將該等氮原子轉化成N-氧化物以得到本發明之其他化合物。因此，所顯示及主張之氮原

子應視為涵蓋所顯示氮及其N-氧化物(N→O)衍生物二者。

當任一變量在化合物之任一構成或式中出現一次以上時，其每次出現時之定義獨立於其在其他每種情況下出現時之定義。因此，例如，若顯示基團經0-3個R基團取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且在每次出現時R獨立地選自R之定義。另外，取代基及/或變量之組合僅在該等組合得到穩定化合物時才允許存在。

當鍵結至取代基之鍵顯示與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環上之任一原子。在列示取代基但未指示該取代基鍵結至具有給定式之化合物的其餘部分之原子時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子來鍵結。取代基及/或變量之組合僅在該等組合可產生穩定化合物時才容許存在。

片語「醫藥上可接受」在本文中用於係指彼等如下化合物、材料、組合物及/或劑型：在合理醫學判斷之範圍內，其適用於接觸人類及動物之組織而無過高毒性、刺激性、過敏反應及/或其他問題或併發症並與合理的益處/風險比相稱。

本文所用之「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來改質母體化合物。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性基團(例如胺)之礦物酸或有機酸鹽；及酸性基團(例如羧酸)之鹼性或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。例如，該等習用無毒鹽包括彼等源自無機酸者，該等無機酸係(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自有機酸製得之鹽，該等有機酸係(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴莫酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺

酸。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，可藉由在水或有機溶劑或二者之混合物中使該等化合物之遊離酸或鹼形式與化學計量量之適當鹼或酸發生反應來製備該等鹽；通常，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版，Mack Publishing公司，Easton, PA (1990)，該文獻之揭示內容係以引用方式併入本文中。

此外，式I化合物可呈前藥形式。本發明之範圍及精神內之前藥係在活體內轉化以提供生物活性劑(亦即，式I化合物)之任一化合物。前藥之各種形式在業內已眾所周知。該等前藥衍生物之實例可參見：

a) Bundgaard, H. 編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) 及 Widder, K. 等人編輯，*Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H.，第5章，「Design and Application of Prodrugs」，*A Textbook of Drug Design and Development*，第113頁至第191頁，Krosgaard-Larsen, P. 等人編輯，Harwood Academic Publishers (1991)；

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)；

d) Bundgaard, H. 等人，*J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；及

e) Kakeya, N. 等人，*Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

含有羧基之化合物可形成生理學上可水解之酯，該等酯藉由在體內自身水解以得到式I化合物來用作前藥。較佳地經口投與該等前藥，此乃因在許多情形下主要在消化酶之影響下發生水解。非經腸投與可用於酯自身具有活性之情形或彼等在血液中發生水解之情形。式I化合物之生理學可水解酯之實例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲

氧基苄基、二氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯氧基-C₁₋₆烷基(例如，乙醯氧基甲基、新戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如，甲氧基羰基-氧基-甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)-甲基)-之酯及用於(例如)青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知生理學可水解酯。可藉由業內已知之習用技術來製備該等酯。

前藥之製備在業內眾所周知且闡述於例如以下之文獻中：King, F.D.編輯，*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B.等人，*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編輯，*The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

本發明意欲包括在本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序數但具有不同質量數的原子。概括例如但不加以限制，氫之同位素包括氕及氘。氕在其核中具有一個質子及一個中子且其具有普通氫之兩倍之質量。氕可藉由諸如「²H」或「D」等符號來表示。本文中之術語「氕化」在自身或用於改質化合物或基團時係指用氕原子置換附接至碳之一或多個氫原子。碳之同位素包括¹³C及¹⁴C。

經同位素標記之本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文所闡述製程類似之製程使用經適當同位素標記之試劑代替原本採用之未經標記試劑來製備。該等化合物具有各種潛在用途，例如，用作測定潛在醫藥化合物結合至靶蛋白或受體之能力之標準品及試劑，或用於使在活體內或活體外結合

至生物受體之本發明化合物成像。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠強健從而可自反應混合物中分離出達到可用純度且可調配成有效治療劑之化合物。較佳地，本發明化合物不含N-鹵基、 $S(O)_2H$ 或 $S(O)H$ 基團。

術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形中，例如，在一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則配置及/或無序配置存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法在業內已眾所周知。

本文所用之縮寫定義如下：「1 ×」係一次，「2 ×」係兩次，「3 ×」係三次，「°C」係攝氏度，「eq」係當量(equivalent或equivalents)，「g」係克(gram或grams)，「mg」係毫克(milligram或milligrams)，「L」係公升(liter或liters)，「mL」係毫升(milliliter或milliliters)，「μL」係微升(microliter或microliters)，「N」係正常，「M」係莫耳，「mmol」係毫莫耳(millimole或millimoles)，「min」係分鐘(minute或minutes)，「h」係小時(hour或hours)，「rt」係室溫，「RT」係滯留時間，「atm」係大氣壓，「psi」係磅/平方英吋，「conc.」係濃縮物，「sat」或「saturated」係飽和，「MW」係分子量，「mp」係熔點，「ee」係鏡像異構物過量，「MS」或「Mass Spec」係質譜，「ESI」係電噴射離子化質譜，「HR」係高解析度，「HRMS」係高解析度質譜，「LCMS」係液相層析質譜，「HPLC」係高壓液相層析，「RP HPLC」係反相HPLC，「TLC」或「tlc」係薄層層析，「NMR」係核磁共振光譜，「nOe」係核歐沃豪斯效應光譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「 1H 」係質子，

「 δ 」係德耳塔(delta)，「s」係單峰，「d」係雙重峰，「t」係三重峰，「q」係四重峰，「m」係多重峰，「br」係寬峰，「Hz」係赫茲(hertz)，且「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者熟悉之立體化學符號。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	異丙基
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	異丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Boc	第三丁基氧基羰基
AcOH或HOAc	乙酸
AlCl ₃	氯化鋁
AIBN	偶氮二異丁腈
BBr ₃	三溴化硼
BCl ₃	三氯化硼
BEMP	2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯
BOP試劑	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲基胺基)鎂
伯吉斯試劑(Burgess reagent)	N-三乙基銨基磺醯基-胺基甲酸甲酯
CBz	羰苄基氧基
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
CDCl ₃	氘-氯仿
CHCl ₃	氯仿
mCPBA或m-CPBA	間氯過氧苯甲酸

Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
Cu(OAc) ₂	乙酸銅(II)
Cy ₂ NMe	N-環己基-N-甲基環己胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
Dess-Martin (戴斯-馬丁)	1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮
DIC或DIPCDI	二異丙基碳化二亞胺
DIEA、DIPEA或Hunig鹼	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
cDNA	互補DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-雙(二苯基膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊基)苯
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
EDCI	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	三氟甲烷磺酸(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊基)苯(1,5-環辛二烯)銦(I)
Et ₃ N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纖維過濾器
Grubbs (II)	(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦

HCl	鹽酸
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎢
HEPES	4-(2-羥乙基)哌嗪-1-乙磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羥基苯并三唑
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
LAH	氫化鋁鋰
LG	離去基團
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
OTf	三氟甲磺酸酯(triflate或trifluoromethanesulfonate)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)

Pd/C	碳載鈀
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)
Ph ₃ PCl ₂	三苯基二氯化膦
PG	保護基團
POCl ₃	磷醯氯
i-PrOH或IPA	異丙醇
PS	聚苯乙烯
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鎂
SEM-Cl	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯
SiO ₂	二氧化矽
SnCl ₂	氯化錫(II)
TBAF	四-正丁基氟化銨
TBAI	四-正丁基碘化銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCHN ₂	三甲基矽基重氮甲烷
T ₃ P	丙烷膦酸酐
TRIS	叁(羥甲基)胺基甲烷

可以熟習有機合成技術者已知之多種方式來製備本發明化合物。

IV. 生物學

活體外分析

可在含有 20 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4 mM DTT、5 M ATP 及 1.5 M 肽受質 (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) 之 30 L 分析中測定本發明化合物作為 ROCK 抑制劑之有效性。將化合物溶解於 DMSO 中，從而使得 DMSO 之最終濃度 < 2%，且利用 Rho 激酶變體開始反應。在培育後，藉由添加 EDTA 及使用 LabChip 3000 讀取器 (Caliper Life Sciences) 分離之磷酸化肽及非磷

酸化肽終止該反應。對照由不含有化合物之分析組成，且背景由含有酶及受質但在反應開始時具有EDTA以抑制激酶活性之分析組成。以劑量反應格式測試化合物，且在每一化合物濃度下計算激酶活性之抑制。使用曲線-擬合程式擬合抑制數據來確定IC₅₀；即，抑制50%之激酶活性所需要之化合物濃度。

在上文所闡述之ROCK分析中測試代表性實例且發現其具有ROCK抑制活性。觀察到≤ 50 μM (50000 nM)之ROCK抑制活性(IC₅₀值)之範圍。下表A列示針對以下實例所量測之ROCK2 IC₅₀值。

表A

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-1	0.51
I-2	9.59
I-3	5.52
I-4	49.1
I-5	238
I-6	17.0
I-7	367
I-8	5490
I-9	486
I-10	30.4
I-11	242
I-12	664
I-13	979
I-14	149
I-15	7440
I-16	3920
I-17	165
I-18	37.2

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-19	75.0
I-20	199
I-21	177
I-22	29.4
I-23	158
I-24	50.7
I-25	41.3
I-26	300
I-27	6.32
I-28	59.8
I-29	1640
I-30	349
I-31	2100
I-32	55.5
I-33	291
I-34	1040
I-35	602
I-36	282
I-37	198
I-38	404
I-39	1370
I-40	7090
I-41	38.0
I-42	537
I-43	643
I-44	1790
I-45	258
I-46	233

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-47	55.5
I-48	3170
I-49	717
I-50	38.1
I-51	3.23
I-52	1640
I-53	318
I-54	137
I-55	174
I-56	19.9
I-57	4910
I-58	95.9
I-59	113
I-60	36.7
I-61	98.3
I-62	7610
I-63	63.2
I-64	2150
I-65	198
I-66	92.3
I-67	54.5
I-68	37.6
I-69	75.5
I-70	0.81
I-71	12.3
I-72	224
I-73	5980
I-74	24.8

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-75	159
I-76	493
I-77	17.5
I-78	4440
I-79	184
I-80	81.4
I-81	4180
I-82	2410
I-83	7.69
I-84	4.95
I-85	25.2
I-86	471
I-87	4340
I-88	4080
I-89	5650
I-90	49.7
I-91	607
I-92	682
I-93	315
I-94	260
I-95	31.9
I-96	2970
I-97	2210
I-98	1200
I-99	657
I-100	695
I-101	1320
I-102	1170

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-103	1620
I-104	4460
I-105	62.1
I-106	10.6
I-107	429
I-108	8.54
I-109	131
I-110	218
I-111	3.62
I-112	615
I-113	1340
I-114	106
I-115	3210
I-116	1080
I-117	368
I-118	15.1
I-119	845
I-120	2280
I-121	973
I-122	2780
I-123	688
I-124	7.28
I-125	9.52
I-126	16.8
I-127	27.7
I-128	141
I-129	6310
I-130	170

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-131	411
I-132	3780
I-133	1990
I-134	5320
I-135	1980
I-136	6580
I-137	4470
I-138	176
I-139	24.5
I-140	1620
I-141	6270
I-142	550
I-143	5090
I-144	9920
I-145	3420
I-146	106
I-147	835
I-148	640
I-149	593
I-150	589
I-151	458
I-152	8190
I-153	7070
I-154	378
I-155	8640
I-156	1210
I-157	810
I-158	6.18

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
I-159	194
I-160	3.68
I-161	875
I-162	22.4
I-163	32.5
I-164	14.0
I-165	5.14
I-166	1490
II-1	15.5
II-2	16.2
II-3	25.4
II-4	55.1
II-5	458
II-6	9070
II-7	51.2
II-8	6070
II-9	42.6
II-10	6930
II-11	541
II-12	516
II-13	382
II-14	36.0
II-15	756
II-16	35.2
III-1	2.51
III-2	25.5
III-3	1.70
III-4	2.24

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
III-5	2.54
III-6	281
III-7	120
III-8	33.8
III-9	497
III-10	684
III-11	583
III-12	429
III-13	2.58
III-14	18.8
III-15	191
III-16	66.9
III-17	377
III-18	18.2
III-19	15.5
IV-1	107
IV-2	72.5
IV-3	321
IV-4	276
IV-5	1590
IV-6	44.5
IV-7	111
IV-8	1220
IV-9	12.4
IV-10	30.2
IV-11	108
IV-12	12.8
IV-13	35.2

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
IV-14	77.9
IV-15	74.3
IV-16	371
IV-17	52.5
IV-18	370
IV-19	187
V-1	30.2
V-2	169
V-3	23.1
V-4	664
V-5	4.71
V-6	15.9
V-7	24.3
V-8	42.4
V-9	8.97
V-10	53.9
V-11	80.3
V-12	3.90
VI-1	1.05
VI-2	2.78
VI-3	6.23
VI-4	6.36
VI-5	2.80
VI-6	1.32
VI-7	0.35
VI-8	19.9
VI-9	11.4
VI-10	7.31

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
VI-11	5.66
VI-12	56.0
VII-1	1.29
VII-2	2.87
VII-3	2.25
VII-4	3.73
VII-5	0.80
VII-6	1.34
VII-7	1.50
VII-8	2.54
VII-9	0.78
VII-10	12.6
VII-11	1.14
VII-12	1.82
VIII-1	0.59
VIII-2	4.09
VIII-3	1.99
VIII-4	0.34
VIII-5	0.85
VIII-6	0.85
VIII-7	0.85
VIII-8	0.85
VIII-9	2.55
VIII-10	6.35
VIII-11	2.54
VIII-12	0.85
VIII-13	0.85
VIII-14	0.79

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
VIII-15	0.56
VIII-16	0.60
VIII-17	13.8
VIII-18	5.16
VIII-19	4.10
VIII-20	14.3
VIII-21	11.2
VIII-22	18.8
VIII-23	0.72
VIII-24	12.4
VIII-25	4.18
VIII-26	13.1
VIII-27	11.9
VIII-28	4.74
VIII-29	41.5
VIII-30	13.2
VIII-31	11.0
VIII-32	12.8
VIII-33	4.38
VIII-34	4.37
VIII-35	18.6
VIII-36	1.70
VIII-37	9.03
IX-1	9.66
IX-2	3.74
IX-3	2.39
IX-4	20.9
IX-5	18.7

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
IX-6	17.7
IX-7	231
IX-8	27.6
IX-9	46.3
X-1	90.2
X-2	138
X-3	13.3
X-4	2.71
X-5	104
XI-1	452
XI-2	19.3
XI-3	25.2
XI-4	10.3
XI-1	452
XI-2	19.3
XI-3	25.2
XI-4	10.3
XI-5	33.1
XI-6	637
XI-7	17.1
XI-8	61.4
XI-9	122.6
XI-10	73.8
XI-11	93.1
XI-12	12.6
XI-13	9.03
XI-14	32.6
XI-15	1112

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
XI-16	0.52
XI-17	0.18
XI-18	176
XI-19	3.79
XI-20	1.81
XI-21	0.65
XI-22	7.34
XI-23	2.95
XI-24	20.4
XI-25	4.69
XI-26	9.28
XI-27	3.94
XI-28	239
XI-29	362
XI-30	15.9
XI-31	1.44
XI-32	935
XI-33	51.7
XI-34	472
XI-35	229
XI-36	265
XI-37	494
XI-38	130
XII-1	1480
XII-2	1750
XII-3	957
XII-4	782
XII-5	49.3

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
XII-6	620
XIII-1	68.9
XIII-2	882
XIII-3	337
XIII-4	781
XIII-5	792
XIII-6	47.9
XIII-7	583
XIII-8	68.9
XIII-9	1840
XIII-10	175
XIV-1	3.91
XIV-2	16.3
XIV-3	13.7
XIV-4	1.29
XIV-5	89.6
XIV-6	6.98
XIV-7	13.7
XIV-8	13.5
XIV-9	2.32
XIV-10	12.2
XIV-11	7.16
XIV-12	1020
XIV-13	43.2
XIV-14	48.8
XIV-15	33.6
XIV-16	3.69
XIV-17	15.2

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
XIV-18	45.9
XIV-19	80.8
XIV-20	1.01
XIV-21	15.0
XIV-22	27.7
XIV-23	8.09
XIV-24	25.3
XIV-25	38.8
XIV-26	144
XIV-27	34.2
XIV-28	46.6
XIV-29	1490
XIV-30	213
XIV-31	1.16
XIV-32	5.70
XIV-33	7.43
XIV-34	66.3
XIV-35	33.1
XIV-36	2.66
XIV-37	297
XV-1	2.85
XV-2	49.4
XV-3	44.2
XV-4	49.2
XV-5	460
XV-6	552
XV-7	1140
XV-8	606

實例編號	ROCK2 IC ₅₀ (nM)
XV-9	161
XV-10	77.8
XV-11	965
XV-12	28.6
XV-13	81.0
XV-14	26.4
XV-15	224
XV-16	1070
XVI-1	20.3
XVI-2	36.9
XVI-3	7.40
XVI-4	2230
XVI-5	61.5
XVI-6	34.3

V. 醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可以諸如錠劑、膠囊(每一者包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉劑、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液等口服劑型投與。其亦可以靜脈內(濃注或輸注)、腹膜腔內、皮下或肌內形式投與，所有此等形式皆使用彼等醫藥領域之技術人員所熟知之劑型。其可單獨投與，但通常使用基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑投與。

術語「醫藥組合物」意指包含本發明化合物以及至少一種其他醫藥上可接受之載劑之組合物。「醫藥上可接受之載劑」係指業內通常接受用於將生物活性劑遞送至動物(具體而言哺乳動物)之介質，包括(即)佐劑、賦形劑或媒劑，例如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調控劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香

劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，此端視投與模式及劑型之性質而定。根據彼等熟習此項技術者範圍內之多種因素來調配醫藥上可接受之載劑。該等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；含有活性劑之組合物欲投與之患者；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及各種固體及半固體劑型。該等載劑除活性劑外亦可包括多種不同成份及添加劑，該等其他成份出於彼等熟習此項技術者所熟知之各種原因(例如，穩定活性劑、黏合劑等)而包括於調配物中。對適宜的醫藥上可接受之載劑及載劑選擇中所涉及之因素的闡述可參見各種容易獲得之來源，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第18版(1990)。

當然，本發明化合物之劑量方案將端視已知因素而有所變化，例如具體試劑之藥效動力學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病況及重量；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及期望效應。醫師或獸醫可確定並開出預防、抵製或阻止病症進展所需藥物之有效量。

藉助一般導則，在用於所指示效應時，每一活性成份之日口服劑量應在介於約0.001 mg/kg體重至約1000 mg/kg體重之間之範圍內，較佳地介於約0.01 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天之間，且最佳地介於約0.1 mg/kg/天至約20 mg/kg/天之間。在恒速輸注期間，靜脈內最佳劑量將在約0.001 mg/kg/分鐘至約10 mg/kg/分鐘之範圍內。本發明化合物可以單一日劑量投與，或可以每日兩次、三次、或四次之分開劑量投與總日劑量。

亦可藉由非經腸投與(例如，靜脈內、動脈內、肌內或皮下)投與本發明化合物。在經靜脈內或動脈內投與時，可連續或間歇性給予劑

量。另外，可研發用於經肌內及皮下遞送以確保逐步釋放活性醫藥成份之調配物。

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片投與。在以經皮遞送系統形式投與時，在整個劑量方案期間當然應連續而非間歇性地投與劑量。

該等化合物通常以與根據預期投與形式(例如，口服錠劑、膠囊、酞劑及糖漿)適當選擇且與習用醫藥實踐相符合之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式進行投與。

例如，對於錠劑或膠囊形式之經口投與而言，活性藥物組份可與口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑進行組合，例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及諸如此類；對於液體形式之口服投與而言，口服藥物組份可與任一口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)進行組合。另外，在期望或需要時，亦可將適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑納入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式(例如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡)投與。脂質體可自各種磷脂(例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼)形成。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基

丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷-聚離胺酸。另外，本發明化合物可與用於達成受控釋放藥物之一類生物可降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸及聚乙醇酸之共聚物、聚胺基己酸己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基醯化物及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有每劑量單位約1毫克至約1000毫克活性成份。在該等醫藥組合物中，基於組合物之總重，活性成份將通常以約0.1重量%至95重量%之量存在。

明膠膠囊可含有活性成份及粉末狀載劑，例如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸及諸如此類。可使用類似稀釋劑來製備經壓製錠劑。可將錠劑及膠囊製成持續釋放產物以在數小時時段內連續釋放醫藥。可對經壓製錠劑實施糖包覆或膜包覆以遮蓋任何令人不快之味道並保護錠劑免受大氣影響，或實施腸包覆以在胃腸道中選擇性地崩解。

用於經口投與之液體劑型可含有著色劑及矯味劑以提高患者接受性。

通常，水、適宜油、鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)及相關糖溶液及二醇(例如聚丙二醇或聚乙二醇)係適於非經腸溶液之載劑。用於非經腸投與之溶液較佳地含有活性成份之水溶性鹽、適宜穩定劑及(視需要)緩衝物質。諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸等抗氧化劑(單獨或組合)係適宜穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉。此外，非經腸溶液可含有防腐劑，例如苯紫氯銨(benzalkonium chloride)、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。

「組合投與」或「組合療法」意指向所治療哺乳動物同時投與本發明

化合物及一或多種其他治療劑。在組合投與時，每一組份可同時投與或在不同時間點以任一順序依序投與。因此，可單獨投與每一組份但時間足夠接近以提供期望治療效應。

本發明化合物亦可用作涉及ROCK之抑制之測試或分析中之標準品或參考化合物，例如用作品質標準品或對照。該等化合物可提供於商業套組中以(例如)用於涉及ROCK之醫藥研究。例如，本發明化合物可用作分析中之參考以比較其已知活性與具有未知活性之化合物。此可確保實驗者適當實施分析且提供比較依據，尤其在測試化合物係參考化合物之衍生物之情形下。在研發新分析或方案時，可使用本發明化合物測試其有效性。

本發明亦涵蓋製品。本文所用之製品意欲包括(但不限於)套組及包裝。本發明製品包含：(a)第一容器；(b)醫藥組合物，其位於第一容器內，其中該組合物包含：第一治療劑，其包含：本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽形式；及(c)包裝插頁，其陳述該醫藥組合物可用於治療心血管及/或發炎性病症(如前文所定義)。在另一實施例中，包裝插頁陳述醫藥組合物可與第二治療劑組合(如前文所定義)用於治療心血管及/或發炎性病症。該製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組份(a)及(b)位於第二容器內且組份(c)位於第二容器內或位於其外側。位於第一及第二容器內意指各別容器將物品容納於其邊界內。

第一容器係用於容納醫藥組合物之貯器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如，用於乳霜製備)或用於製造、容納、儲存或分佈醫藥產物之任何其他容器。

第二容器係用於容納第一容器且視情況包裝插頁之容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如，紙板或塑膠)、條板箱、紙板箱、袋(例如，紙袋或塑膠袋)、小袋及包。包裝插頁可經由膠帶、膠

水、釘或另一附接方法物理附接至第一容器外側，或其可在與第一容器並無任一物理附接方式下置於第二容器內側。另一選擇為，包裝插頁位於第二容器外側。在位於第二容器外側時，較佳地，包裝插頁經由膠帶、膠水、釘或另一附接方法發生物理附接。另一選擇為，其可毗鄰或接觸第二容器外側且並無物理附接。

包裝插頁係標記、標籤、標記物等，其列舉與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊。所列舉資訊通常將由管控出售製品之區域之管理機構(例如，美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug Administration))確定。較佳地，包裝插頁特定列舉已批准使用醫藥組合物之適應症。包裝插頁可由任一材料製得，人們可在該材料上閱讀其中或其上所含有之資訊。較佳地，包裝插頁係上面形成(例如，印刷或施加)期望資訊之可印刷材料(例如，紙、塑膠、紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

在下文闡述例示性實施例之過程中將明瞭本發明之其他特性，該等例示性實施例係出於闡釋本發明而給出且其並非意欲限制本發明。使用本文所揭示之方法來製備、分離及描述以下實例。

VI. 包括一般合成之方案

可藉由彼等熟習有機化學之技術者可使用之許多方法來合成本發明化合物(Maffrand, J.P.等人, *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981))。下文闡述用於製備本發明化合物之一般合成方案。該等方案具有闡釋性且並非意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示化合物之可能技術。彼等熟習此項技術者將明瞭製備本發明化合物之不同方法。另外，可以替代順序實施合成中之各個步驟以便得到一或多種期望化合物。

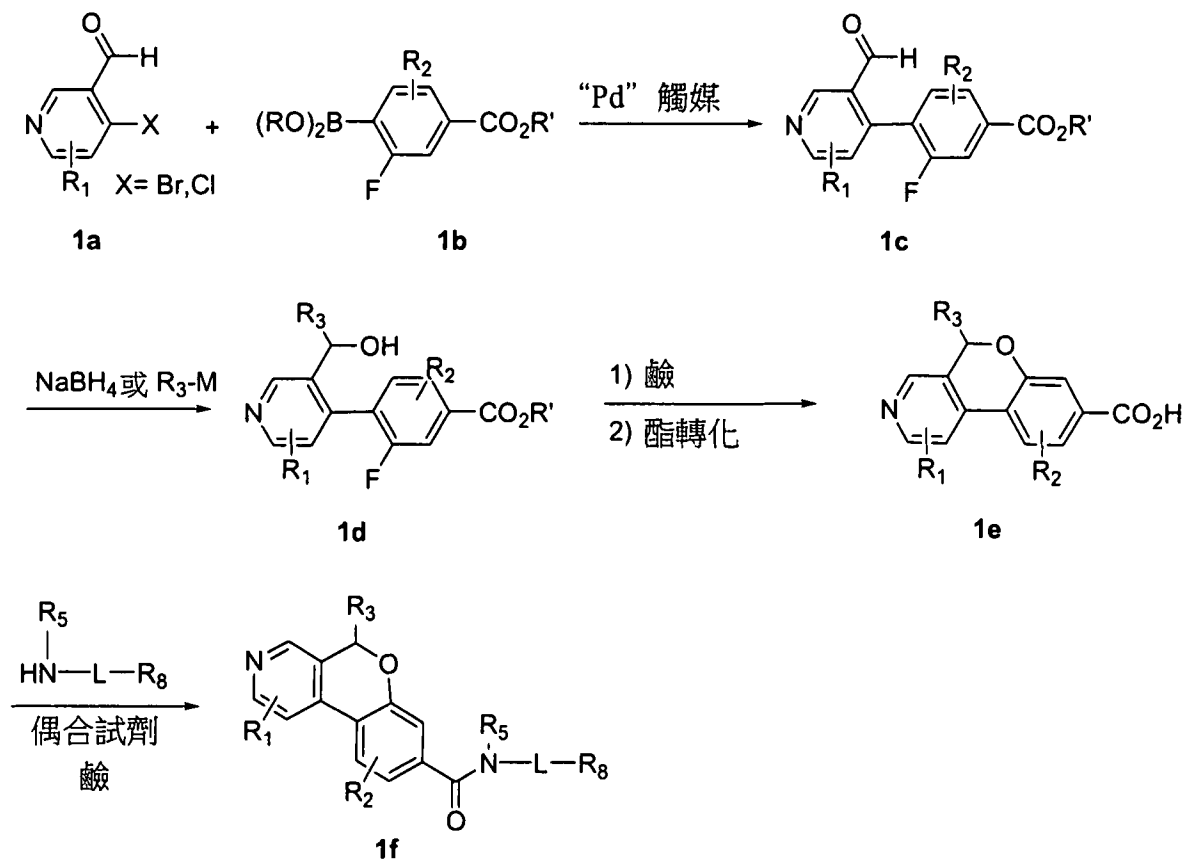
藉由一般方案中所闡述之方法製得之本發明化合物之實例在下文所闡述之中間體及實例部分中給出。可藉由熟習此項技術者已知之

技術來製備純對掌性實例。例如，可藉由使用對掌相製備型HPLC分離外消旋產物來製備純對掌性化合物。另一選擇為，可藉由已知得到富含鏡像異構物之產物之方法來製備實例化合物。該等方法包括(但不限於)在外消旋中間體中納入對掌性輔助官能基以用於控制轉變之非鏡像選擇性，從而在裂解對掌性輔助官能基後得到富含鏡像異構物之產物。

可以熟習有機合成技術者已知之多種方式來製備本發明化合物。可使用下文所闡述方法以及在合成有機化學技術中已知之合成方法或藉由彼等熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成本發明化合物。較佳方法包括(但不限於)彼等闡述於下文中者。在適用於所用試劑及材料且適用於所實現轉變之溶劑或溶劑混合物中實施反應。熟習有機合成技術者應瞭解，分子上存在之官能基應與所提出轉變一致。有時此需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定製程方案而非另一種以便獲得期望之本發明化合物。

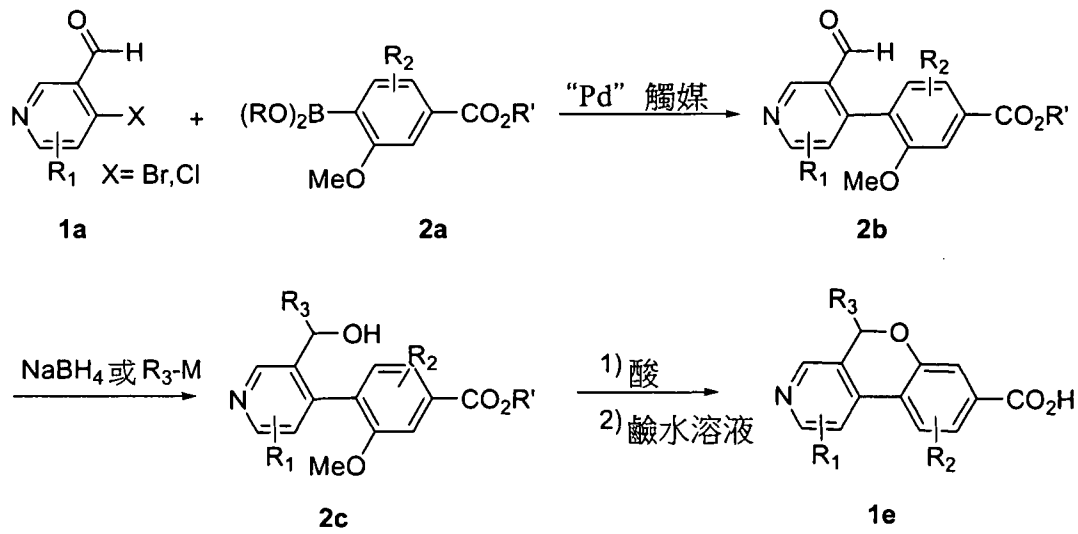
亦應認識到，在計劃此領域中之任一合成途徑中之另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護本發明所闡述化合物中存在之反應性官能基之保護基團。Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, 等4版, Wiley-Interscience (2006))係闡述受過訓練之從業人員之許多替代者之權威解釋。

方案1：



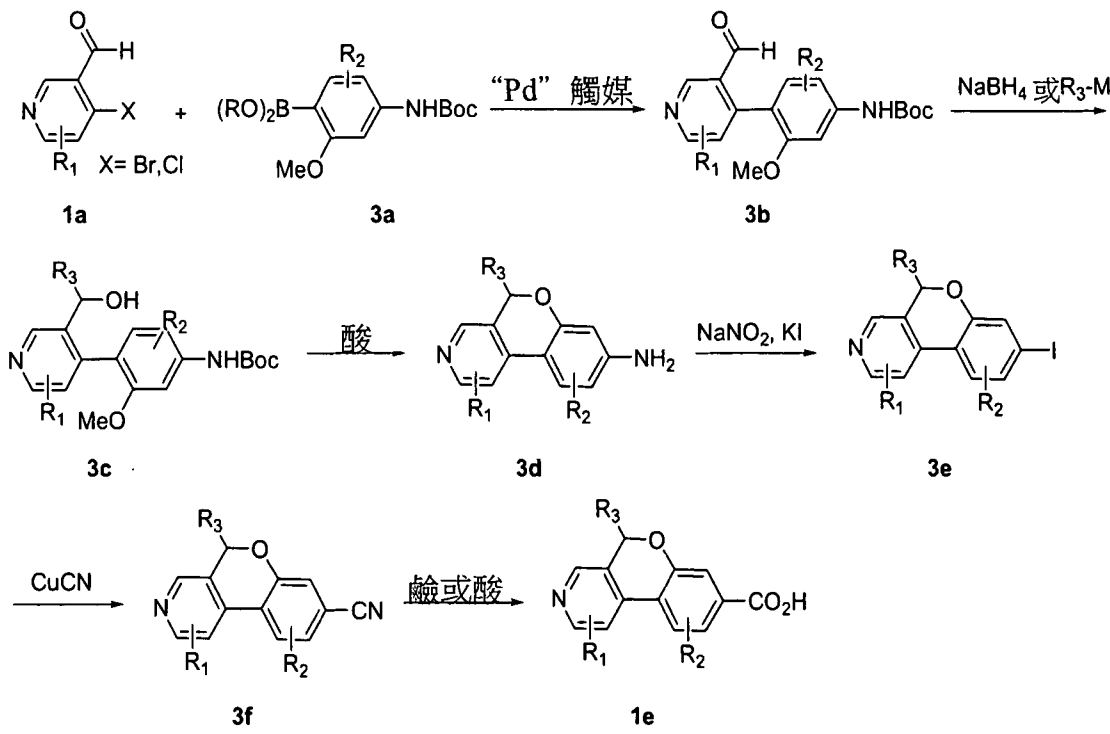
可如方案1中所顯示製備具有**1f**之結構之本發明化合物。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如PdCl₂(dppf))存在下在4-鹵基吡啶衍生物**1a**與氟苯基硼酸或硼酸酯**1b**之間發生鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)偶合，得到中間體**1c**。使用還原試劑(例如NaBH₄)還原醛**1c**，或用烷基金屬試劑(例如格氏試劑(Grignard's reagent))進行處理，從而得到醇**1d**。藉由用鹼(例如NaH、Cs₂CO₃等)處理實施**1d**之環閉合，隨後實施鹼水溶液處理，從而得到三環酸常見中間體**1e**。醯胺形成藉由使中間體**1e**與適當胺在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到目標**1f**。

方案2：



另一選擇為，可如方案2中所顯示製備常見中間體**1e**。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如PdCl₂(dppf))存在下在4-鹵基吡啶衍生物**1a**及甲氧基苯基酮酸或酮酸酯**2a**之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**2b**。使用還原試劑(例如NaBH₄)還原醛**2b**，或用烷基金屬試劑(例如格氏試劑)進行處理，從而得到醇**2c**。藉由用強酸(例如HBr)處理實施**2c**之環閉合，隨後實施鹼水溶液處理，從而得到三環酸**1e**。

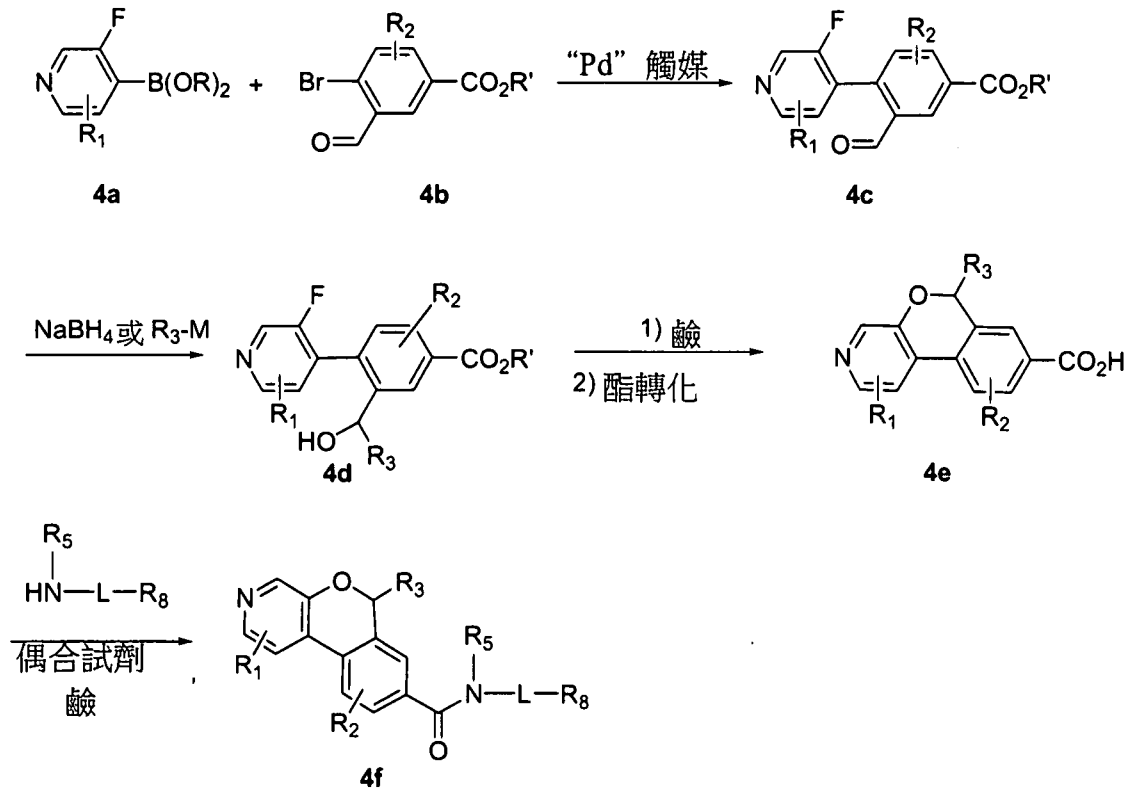
方案3：



另一選擇為，可如方案3中所顯示製備中間體**1e**。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如PdCl₂(dppf))存在下在4-鹵基吡啶衍生物**1a**與甲

氧基苯胺硼酸或硼酸酯**3a**之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**3b**。使用還原試劑(例如NaBH₄)還原醛**3b**，或用烷基金屬試劑(例如格氏試劑)進行處理，從而得到醇**3c**。藉由用強酸(例如HBr)處理實施**3c**之環閉合，從而得到三環苯胺**3d**。將**3c**之胺基轉化成**3e**中之碘離子，隨後實施氰化得到**3f**。藉由用鹼水溶液(例如NaOH)或酸水溶液(例如HCl)處理**3f**將氰基水解成酸，從而得到三環酸**1e**。

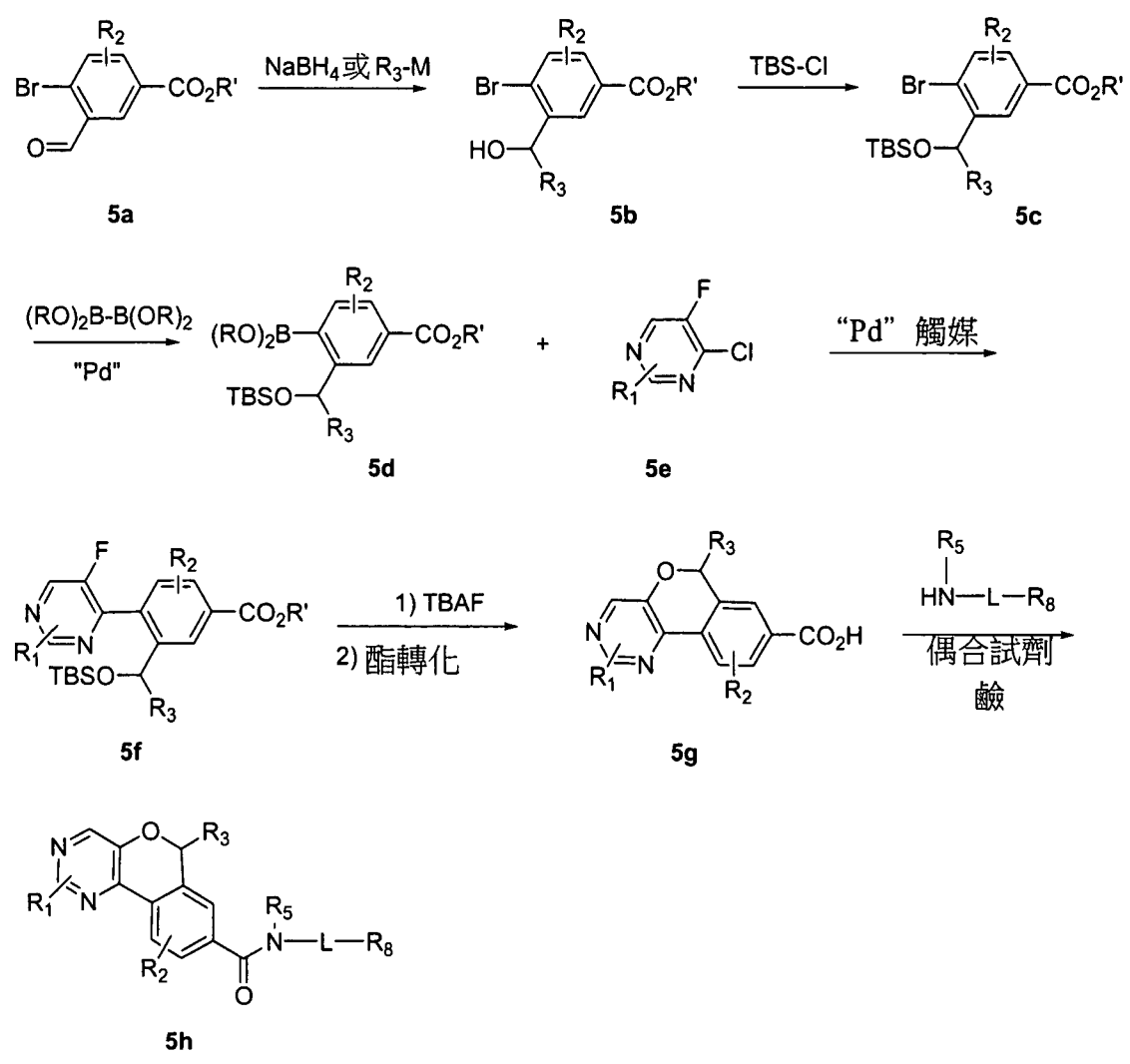
方案4：



可如方案4中所顯示製備具有**4f**之結構之本發明化合物。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如PdCl₂(dppf))存在下在4-吡啶硼酸或硼酸酯衍生物**4a**與溴苯甲醛衍生物**4b**或其他適當鈴木偶合配體之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**4c**。使用還原試劑(例如NaBH₄)還原醛**4c**，或用烷基金屬試劑(例如格氏試劑)進行處理，從而得到醇**4d**。藉由用鹼(例如NaH、Cs₂CO₃等)處理實施**4d**之環閉合，隨後實施鹼水溶液處理，從而得到三環酸常見中間體**4e**。醯胺形成藉由使中間體**4e**與適當胺在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到目標

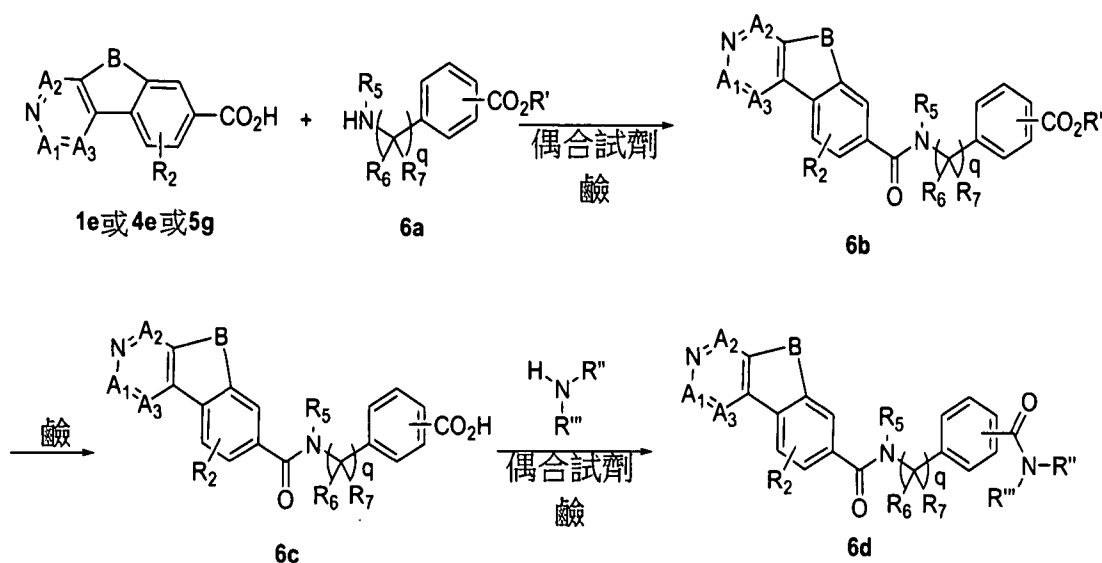
4f。

方案5：



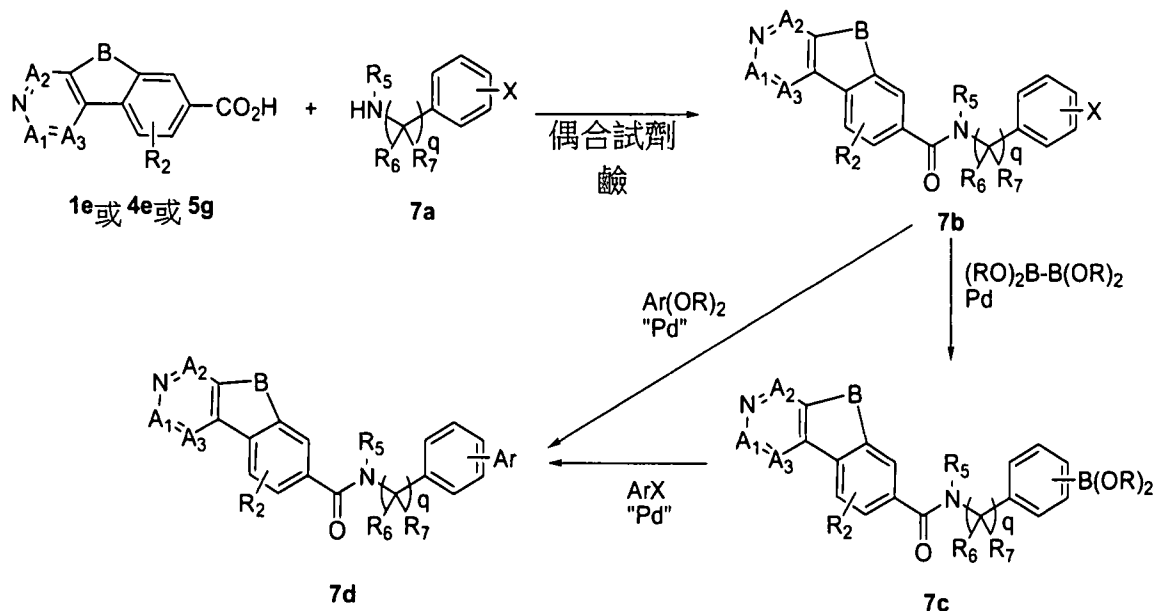
可如方案5中所顯示製備具有**5h**之結構之本發明化合物。使用還原試劑(例如 NaBH_4)還原醛**5a**，或用烷基金屬試劑(例如格氏試劑)進行處理，從而得到醇**5b**。使用保護基團(例如TBS)保護醇，從而得到**5c**，然後在宮浦條件下將其轉化成硼酸或硼酸酯**5d**。在鹼(例如 K_3PO_4)及Pd觸媒(例如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$)存在下在**5d**與氯嘧啶衍生物**5e**之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**5f**。去除TBS保護基團，且藉由用TBAF處理**5f**而使環閉合，隨後藉由用鹼水溶液(例如 LiOH)處理實施酯轉化，得到常見中間體**5g**。醯胺形成藉由使中間體**5g**與適當胺在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到目標**5h**。

方案 6：



可如方案6中所顯示製備具有**6d**之結構之本發明化合物。醯胺形成藉由使中間體**1e**或**4e**或**5g**與胺基酯**6a**在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到化合物**6b**。當用鹼(例如LiOH)處理時，將酯**6b**轉化成酸**6c**。藉由使用偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)而使**6c**與適當胺偶合，得到目標**6d**。

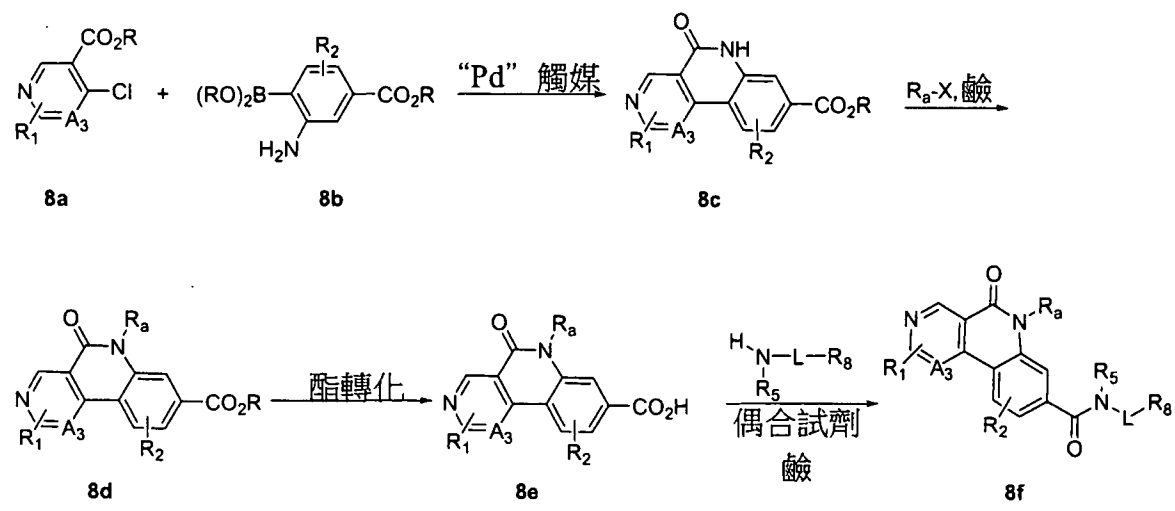
方案 7：



可如方案7中所顯示製備具有**7d**之結構之本發明化合物。中間體**1e**或**4e**或**5g**與**7a**之醯胺形成得到中間體**7b**。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如PdCl₂(dppf))存在下在**7b**與適當芳香族硼酸或硼酸酯衍生物之

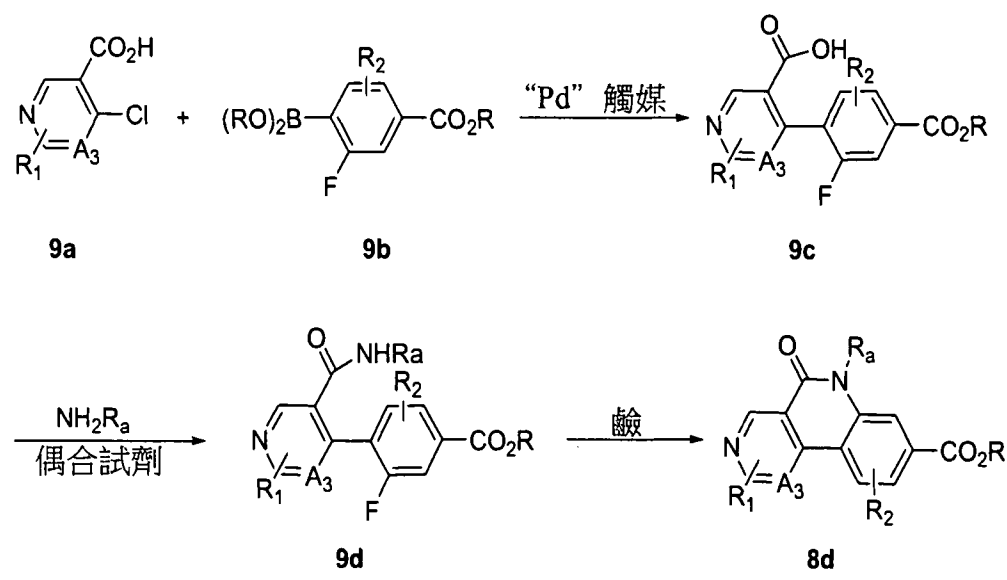
間發生鈴木-宮浦偶合，得到**7d**。另一選擇為，可將**7b**轉化成酞酸或酞酸酯**7c**。然後，可遵循鈴木-宮浦偶合條件使**7c**與芳香族鹵化物偶合，從而得到目標**7d**。

方案8：



可如方案8中所顯示製備具有**8f**之結構之本發明化合物。在鹼(例如K₃PO₄)及Pd觸媒(例如Pd(PPh₃)₄)存在下在**8a**與**8b**之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**8c**。藉由在鹼(例如NaH)存在下用適當烷基化試劑處理**8c**而取代內醯胺，得到**8d**。藉由用鹼水溶液(例如LiOH)處理實施酯轉化，得到常見中間體**8e**。醯胺形成藉由使中間體**8e**與適當胺在偶合試劑(例如HATU或EDC)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到目標**8f**。

方案9：



另一選擇為，可如方案9中所顯示製備中間體**8d**。在鹼(例如 K_3PO_4)及Pd觸媒(例如 $Pd(PPh_3)_4$)存在下在**9a**與**9b**之間發生鈴木-宮浦偶合，得到中間體**9c**。醯胺形成藉由使中間體**7c**與適當胺在偶合試劑(例如HATU、EDC或 T_3P)及鹼(例如DIEA)存在下偶合而得到**9d**。藉由用鹼(例如NaH)處理**9d**實施環閉合，隨後用鹼水溶液處理酯，得到**8d**。

經由正相或反相層析來純化中間體及最終產物。除非另有指示，否則使用預先充填之 SiO_2 筒柱(使用己烷及EtOAc或DCM及MeOH或DCM及EtOAc之梯度洗脫)實施正相層析。使用C18管柱實施反相製備型HPLC，該等管柱使用以下梯度進行洗脫：溶劑A (90% H_2O ，10% MeOH，0.1% TFA)及溶劑B (10% H_2O ，90% MeOH，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度；或溶劑A (90% H_2O ，10% ACN，0.1% TFA)及溶劑B (10% H_2O ，90% ACN，0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度；或溶劑A (98% H_2O ，2% ACN，0.05% TFA)及溶劑B (98% ACN，2% H_2O ，0.05% TFA，UV 220 nm)之梯度；(或) Sunfire Prep C18 OBD 5 μ 30×100mm, 0-100% B之25 min梯度，A = H_2O /ACN/TFA 90:10:0.1，B = ACN/ H_2O /TFA 90:10:0.1；(或) Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μ m粒子；Guard管柱：Waters XBridge C18, 19 × 10 mm, 5 μ m粒子；溶劑A：水(具有20 mM乙酸銨)；溶劑B：95:5乙腈:水(具有20 mM乙酸銨)；梯度：25-65% B經20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流速：20 mL/min；或利用溶劑A (5:95乙腈:水(具有0.1%甲酸))及溶劑B (95:5乙腈:水(具有0.1%甲酸))之梯度。

除非另有說明，否則藉由反相分析型HPLC來分析最終產物。

方法A：Sunfire C18管柱(3.5 μ m C18, 3.0 × 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經10 min，且然後100%溶劑B保持5 min。溶劑A係(95%水，5%乙腈，0.05% TFA)且溶劑B係(5%水，

95%乙腈, 0.05% TFA, UV 254 nm)。

方法B：XBridge苯基管柱(3.5 μ m C18, 3.0 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經10 min，且然後100%溶劑B保持5 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 254 nm)。

方法C：Waters BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：40°C；梯度：在0%B下保持0.5 min，0-100% B經4分鐘，然後在100% B下保持0.5分鐘；流速：1 mL/min。

方法C-1：Waters BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有0.05% TFA)；流動相B：95:5乙腈:水(具有0.05% TFA)；溫度：40°C；梯度：在0%B下保持0.5 min，0-100% B經4分鐘，然後在100% B下保持0.5分鐘；流速：1 mL/min。

方法D：Waters BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m粒子；流動相A：5:95甲醇:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5甲醇:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：40°C；梯度：在0%B下保持0.5 min，0-100% B經4分鐘，然後在100% B下保持0.5分鐘；流速：0.5 mL/min。

方法E：Waters BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有0.05% TFA)；流動相B：95:5乙腈:水(具有0.05% TFA)；溫度：50°C；梯度：0-100% B經3分鐘；流速：1.11 mL/min。

方法F：Waters BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；流動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM乙酸銨)；溫度：50°C；梯度：0-100% B經3分鐘；流速：1.11 mL/min。

方法G：Sunfire C18管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經18 min，且然後100%溶劑B保持5

min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

方法H：XBridge苯基管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經18 min，且然後100%溶劑B保持5 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

方法I：Sunfire C18管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經12 min，且然後100%溶劑B保持3 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

方法J：XBridge苯基管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：10-100%溶劑B經12 min，且然後100%溶劑B保持3 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

方法K：Sunfire C18管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：0-50%溶劑B經15 min，50-100%溶劑B經3 min，且然後100%溶劑B保持5 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

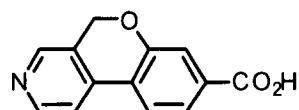
方法L：XBridge苯基管柱(3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)。使用以下梯度洗脫(1.0 mL/min)：0-50%溶劑B經15 min，50-100%溶劑B經3 min，且然後100%溶劑B保持5 min。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.05% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm)。

方法M：Acentis Express C18 (2.7 μ m, 4.6 $\times$ 50 mm)。使用0-100%溶劑B經4 min之梯度洗脫(4.0 mL/min)。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 0.1% TFA)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 0.1% TFA, UV 220 nm)。

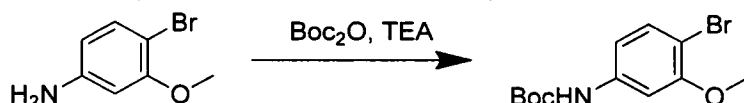
方法N：Ascentis Express C18 (2.7 μ m, 4.6 $\times$ 50 mm)。使用0-

100%溶劑B經4 min之梯度洗脫(4.0 mL/min)。溶劑A係(95%水, 5%乙腈, 10 mM NH₄OAc)且溶劑B係(5%水, 95%乙腈, 10 mM NH₄OAc, UV 220 nm)。

中間體**1**：5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

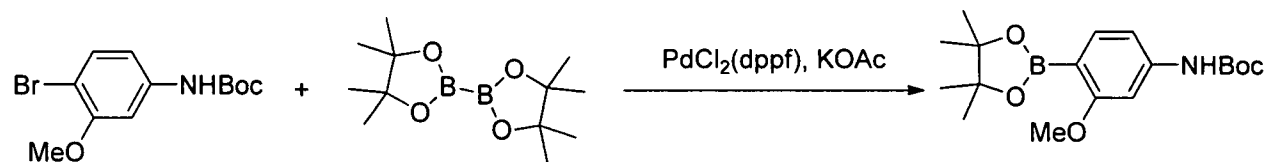


中間體**1a**：(4-溴-3-甲氧基苯基)胺基甲酸第三丁基酯



向4-溴-3-甲氧基苯胺(50 g, 247 mmol)於THF (1.5 L)中之攪拌溶液中添加Boc₂O (69 mL, 297 mmol)及TEA (45 mL, 322 mmol)。將反應混合物回流12 h。去除溶劑並將殘餘物吸收於乙酸乙酯中。將其用水及鹽水洗滌，且然後經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由正相層析純化粗製混合物，從而得到白色固體狀中間體**1a** (60.0 g, 78%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 302.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

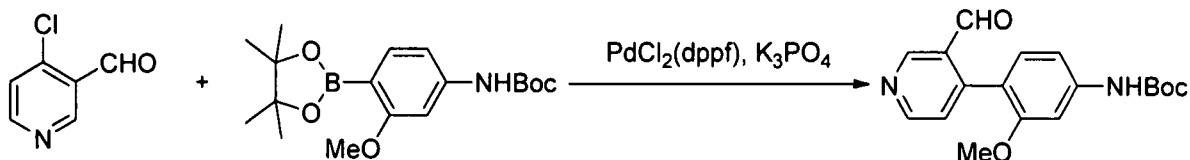
中間體**1b**：(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基甲酸第三丁基酯



向**1a** (25 g, 83 mmol)於DMF (750 mL)中之攪拌溶液中添加KOAc (24.36 g, 248 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (31.5 g, 124 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.76 g, 8.27 mmol)。將反應物在100℃下加熱12 h。去除DMF並將殘餘物吸收於乙酸乙酯中。將其用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由正相層析純化

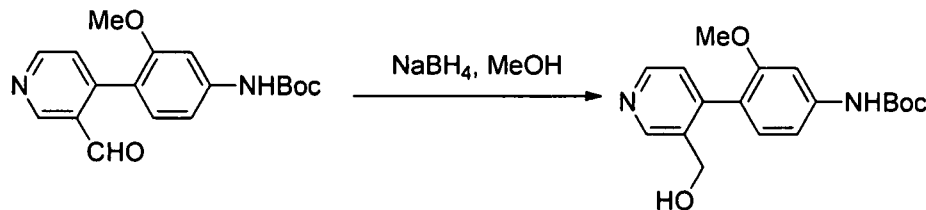
粗製混合物，從而得到白色固體狀中間體**1b** (15.0 g, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (s, 12H)。

中間體**1c**：(4-(3-甲醯基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)胺基甲酸第三丁基酯



向**1b** (15.54 g, 44.5 mmol)於1,4-二噁烷(450 mL)及H₂O (75mL)中之攪拌溶液中添加4-氯菸鹼甲醛(6.0 g, 42.4 mmol)、K₃PO₄ (36.0 g, 170 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.77 g, 3.39 mmol)。將反應混合物在氮下在100℃下加熱1h。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且然後進行濃縮。藉由正相層析純化得到黃色固體狀中間體**1c** (12.0 g, 84%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 329.2 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

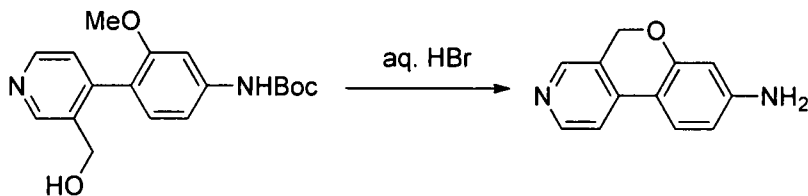
中間體**1d**：(4-(3-(羥甲基)吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)胺基甲酸第三丁基酯



在0℃下在N₂下向**1c** (30 g, 91 mmol)於MeOH (500 mL)中之攪拌溶液中添加NaBH₄ (4.15 g, 110 mmol)。在室溫下將反應物攪拌1 h。用水(150 mL)淬滅反應物並去除甲醇。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取殘

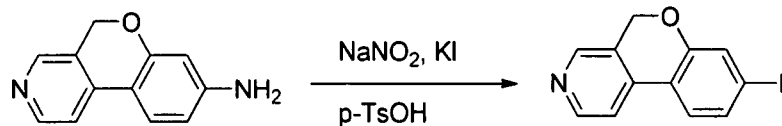
餘物。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮。用熱的於石油醚(50 mL)中之50%乙酸乙酯進一步洗滌粗製固體，從而得到灰白色固體狀中間體**1d** (30 g, 98%)。LC-MS (ESI) m/z : 329.2 $[M-H]^-$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 5.14 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

中間體**1e**：5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-胺



將**1d** (30 g, 91 mmol)於HBr (63%於水中, 8.0 mL, 91 mmol)中之懸浮液在100℃下加熱過夜。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於水中且用氫氧化鈉溶液將其鹼化且然後用DCM (2×300 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮。用存於石油醚中之20%乙酸乙酯洗滌粗製固體且然後進行乾燥，從而得到黃色固體狀中間體**1e** (15 g, 83%)。LC-MS (ESI) m/z : 199.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.57 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J=11.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.06 (s, 2H)。

中間體**1f**：8-碘-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶



在室溫下向**1e** (15 g, 76 mmol)於乙腈(150 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸單水合物(43.2 g, 227 mmol)。在攪拌10 min後，緩慢添加NaNO₂ (13.05 g, 189 mmol)及KI (25.1 g, 151 mmol)之水溶液。在完成添加後，將反應物在室溫下攪拌1h。用飽和碳酸鈉溶液鹼化反應物

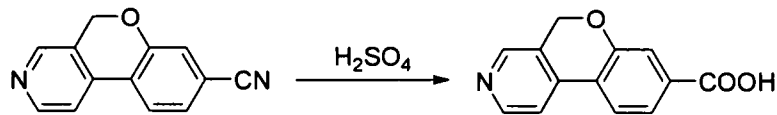
且然後用EtOAc (2×50 mL)對其實施萃取。用飽和硫代硫酸鈉溶液、水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由正相層析純化，得到灰白色固體狀**1f** (17.5 g, 74%)。LC-MS (ESI) m/z : 310.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.23 (s, 1H)。

中間體**1g**：5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲腈



在室溫下在氮下以單份形式向**1f** (17 g, 55.0 mmol)於無水DMF (160 mL)中之攪拌溶液中添加CuCN (7.39 g, 82 mmol)。將反應物在150°C下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫且然後用飽和氨水溶液(500 mL)淬滅。藉由過濾收集所形成之固體並用水洗滌且然後進行乾燥，從而得到**1g** (9.0 g, 78%)。LC-MS (ESI) m/z : 209.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 5.32 (s, 2H)。

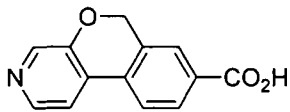
中間體**1**：



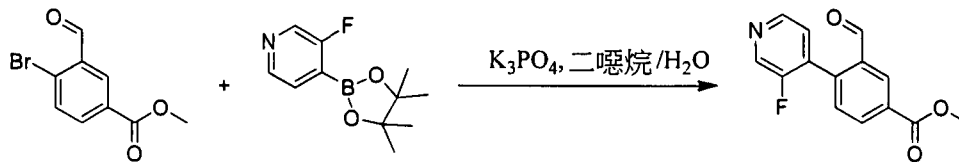
以單一批次向**1g** (8.5 g, 40.8 mmol)於H₂O (80 mL)中之攪拌溶液中添加H₂SO₄ (80 mL)並將反應物在80°C下加熱過夜。用水(200 mL)稀釋反應混合物。藉由過濾收集所形成之固體，用水洗滌並乾燥。在50°C下用甲醇研磨粗製固體且然後冷卻至室溫。過濾固體並乾燥，從而得到淺黃色固體狀中間體**1** (8.2 g, 86%)。LC-MS (ESI) m/z : 228.1

$[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.37(s, 2H)。

中間體**2**：6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

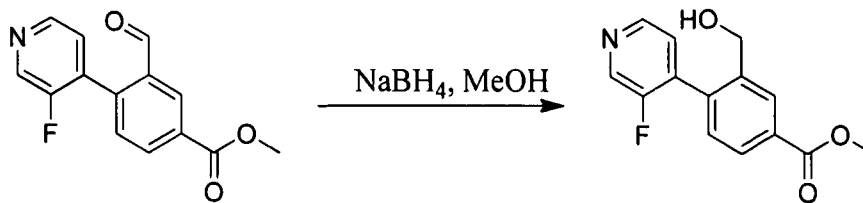


中間體**2a**：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯



在室溫下向4-溴-3-甲酰基苯甲酸甲酯(500 mg, 2.057 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(551 mg, 2.469 mmol)、 K_3PO_4 (6.17 mL, 6.17 mmol)及X-Phos-G2-PreCat (81 mg, 0.103 mmol)。將反應物在氬下在80℃下攪拌2 h。用EtOAc稀釋反應混合物，用 H_2O 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到淺色固體狀中間體**2a** (362 mg, 68%)。LCMS (ESI) m/z : 260.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=4.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=6.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -129.71 (s, 1F)。

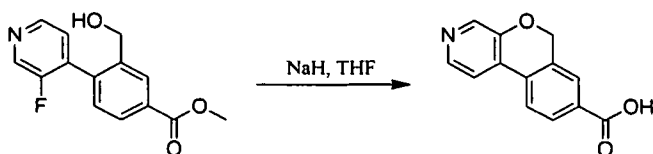
中間體**2b**：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(羥甲基)苯甲酸甲酯



在0℃下向中間體**2a** (1.57g, 6.06 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液

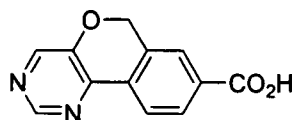
中添加NaBH₄ (0.229 g, 6.06 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌30 min。LCMS顯示完成反應。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體**2b** (0.82 g, 52%)。LCMS (ESI) *m/z*: 262.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J*=4.8, 0.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.98 (t, *J*=5.6 Hz, 1H)。

中間體**2**：

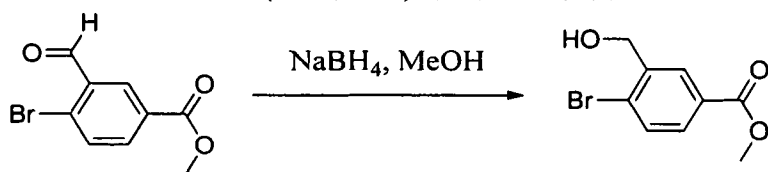


在0℃下向中間體**2b** (0.82 g, 3.14 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (0.251 g, 6.28 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌1 h。然後，將其在室溫下攪拌過夜。小心添加水(5 mL)以淬滅反應物並在室溫下再攪拌1小時。去除溶劑。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到淺褐色固體狀中間體**2** (770 mg, 77%)。LCMS (ESI) *m/z*: 228.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H)。

中間體**3**：6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



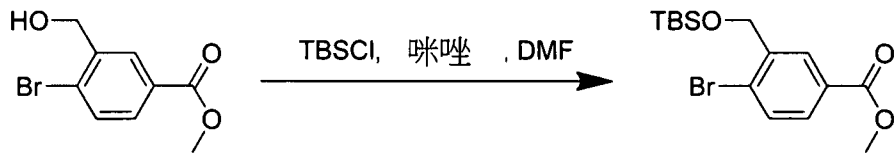
中間體**3a**：4-溴-3-(羥甲基)苯甲酸甲酯



在0℃下向4-溴-3-甲醯基苯甲酸甲酯(1.53 g, 6.29 mmol)於MeOH

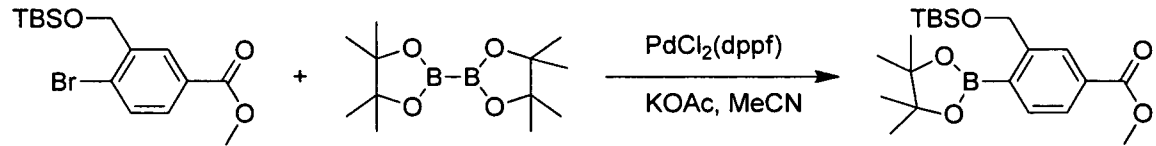
(20 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.238 g, 6.29 mmol)。將反應物在氫下在0℃下攪拌30 min。LCMS顯示完成反應。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到澄清無色油狀中間體**3a** (1.50 g, 97%)。LCMS (ESI) m/z : 244.9/246.9 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

中間體**3b**：4-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯



在0℃下向中間體**3a** (1.49 g, 6.08 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加咪唑(0.621 g, 9.12 mmol)及TBS-Cl (1.100 g, 7.30 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到**3b** (1.89 g, 87%)。LCMS (ESI) m/z : 359.0/360.9 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

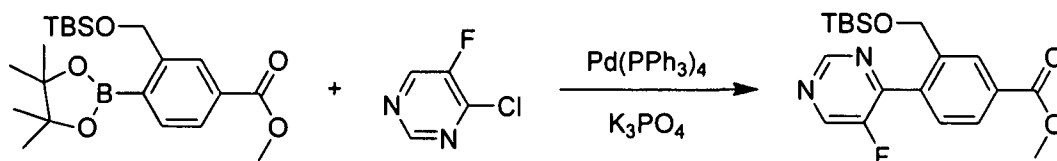
中間體**3c**：3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向中間體**3b** (1.41 g, 3.92 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (1.196 g, 4.71 mmol)、KOAc (0.770 g, 7.85 mmol)及PdCl₂(dppf) (0.144 g, 0.196 mmol)。將反應物在氫下在90℃下攪拌5 h。去除溶劑。藉由正相層析

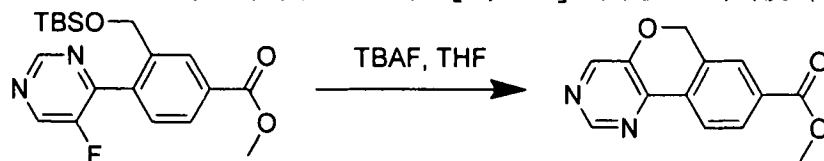
純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體**3c** (1.18 g, 74%)。LCMS (ESI) m/z : 407.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.24 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

中間體**3d**: 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-(5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向中間體**3c** (285 mg, 0.701 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-氯-5-氟嘧啶(93 mg, 0.701 mmol)、 K_3PO_4 (447 mg, 2.104 mmol)及 $Pd(Ph_3P)_4$ (81 mg, 0.070 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌3 h。用EtOAc稀釋反應混合物，用 H_2O 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體**3d** (225 mg, 85%)。LCMS (ESI) m/z : 377.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

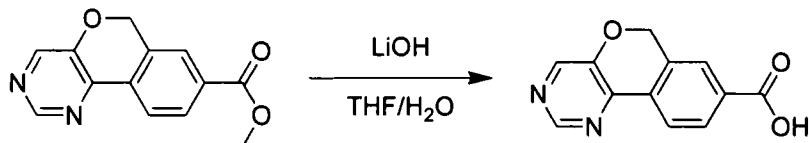
中間體**3e**: 6H-異苯并吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸甲酯



在室溫下向中間體**3d** (225 mg, 0.598 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中, 2.99 ml, 2.99 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示完成反應。去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體**3e** (142 mg, 98%)。

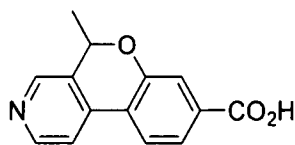
LCMS (ESI) m/z : 243.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

中間體3：

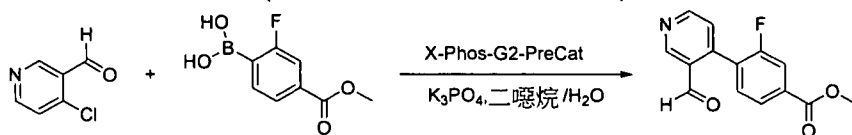


在室溫下向中間體3e (142 mg, 0.586 mmol)於THF (6 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液中添加LiOH (70.2 mg, 2.93 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌2 h。去除溶劑，從而得到白色固體狀中間體3 (134 mg, 100%)。LCMS (ESI) m/z : 229.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H)

中間體4：5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸TFA鹽



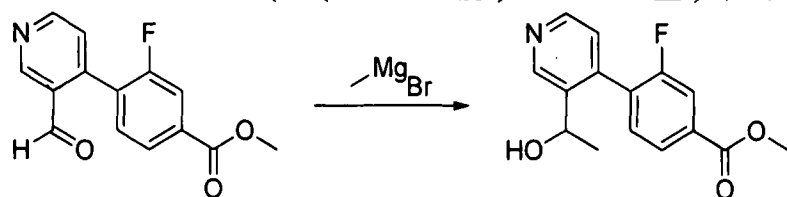
中間體4a：3-氟-4-(3-甲酰基吡啶-4-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向 (2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(441 mg, 2.225 mmol)於二噁烷(6 mL)及H₂O (1.6 mL)中之溶液中添加4-氯菸鹼甲醛(300 mg, 2.119 mmol)、K₃PO₄ (990 mg, 4.66 mmol)及X-Phos-G2-PreCat (66.8 mg, 0.085 mmol)。利用微波將反應物在140℃下加熱10 min。用EtOAc稀釋反應物並分離有機層並濃縮。藉由正相層析純化，得到棕褐色油狀中間體4a (320 mg, 58.2%)。LC-MS (ESI) m/z : 260.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.84

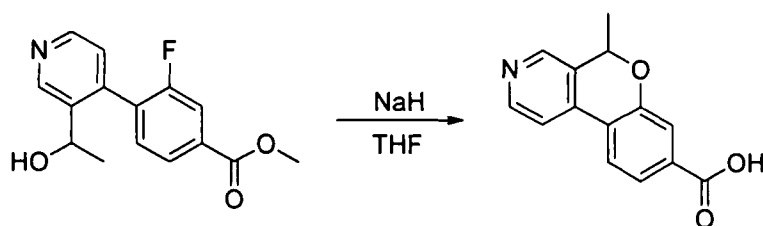
(dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

中間體**4b**：3-氟-4-(3-(1-羥乙基)吡啶-4-基)苯甲酸甲酯



經30 min向**4a** (320 mg, 1.234 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(0.970 mL, 1.358 mmol, 1.4 M於甲苯/THF中)。將所得混合物在室溫下攪拌20 min。使反應物冷卻至0℃並用飽和NH₄Cl溶液淬滅。用EtOAc萃取反應混合物。濃縮有機層且然後藉由正相層析純化，從而得到油狀中間體**4b** (258 mg, 68.3 %)。LC-MS (ESI) m/z : 276.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=9.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

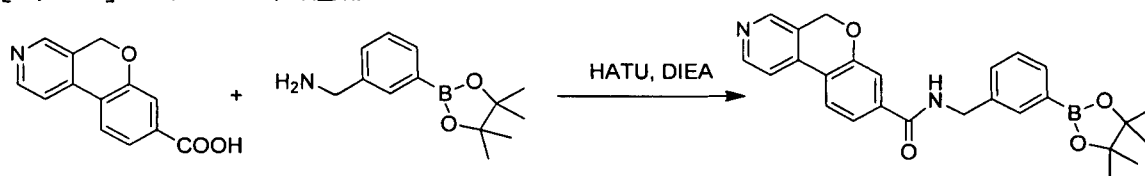
中間體**4**：



在0℃下向中間體**4b** (258 mg, 0.937 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (75.0 mg, 1.874 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌1h且然後在室溫下攪拌2 h。小心添加水以淬滅反應物。利用4 N HCl將pH調節至約8。去除溶劑。藉由反相層析純化，得到白色固體狀中間體**4** (195 mg, 55.6%)。LC-MS (ESI) m/z : 242.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.91 - 8.63 (m, 1H), 8.38 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.5$ Hz, 1H),

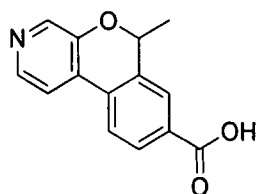
5.60 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

中間體**5**：N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

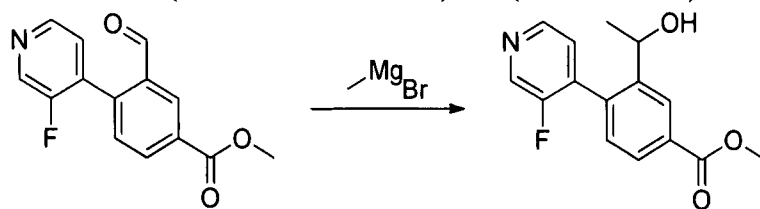


在室溫下向中間體**1** (792 mg, 3.49 mmol)於DMF (12 mL)中之懸浮液中添加(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苄基)甲胺HCl鹽 (940 mg, 3.49 mmol)、DIEA (2.436 mL, 13.95 mmol)及HATU (1856 mg, 4.88 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應物。用水及鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由正相層析純化，得到白色固體狀中間體**5** (910 mg, 41%)。LC-MS (ESI) m/z : 443.2[M+H]⁺。

中間體**6**：6-甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



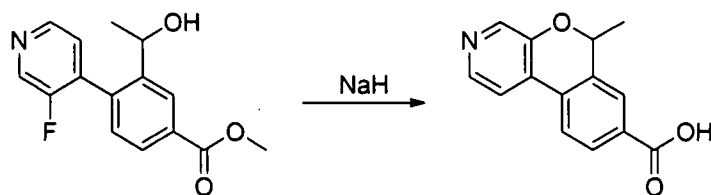
中間體**6a**：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(1-羥乙基)苯甲酸甲酯



經40 min向中間體**2a** (368 mg, 1.420 mmol)於THF (14 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(1.014 mL, 1.420 mmol, 1.4 M於甲苯/THF中)。將所得反應混合物在室溫下攪拌30 min。然後，使其冷卻至0℃並用飽和NH₄Cl溶液淬滅。用EtOAc (3×)萃取反應混合物。將有機相經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由正相層析純化得到油狀中間體**6a** (280 mg, 72%)。LC-MS (ESI) m/z : 276.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz,

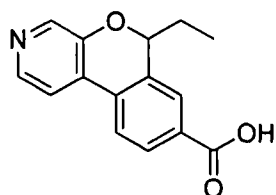
CD₃OD) δ 8.57 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=6.2, 5.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.72 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

中間體 **6**：



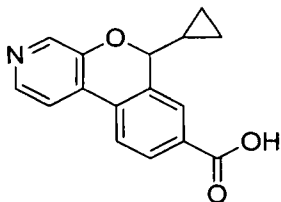
在 0℃ 下向 4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(1-羥乙基)苯甲酸甲酯 (280 mg, 1.017 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加 NaH (60%, 102 mg, 2.54 mmol)。將反應物在氬下在 0℃ 下攪拌 20 min 且然後在室溫下攪拌過夜。小心添加水以淬滅反應且然後添加 4 N HCl 以將 pH 調節至約 8。去除溶劑。藉由反相層析純化，得到白色固體狀中間體 **6** (195 mg, 51%)。LC-MS (ESI) m/z : 242.0[M+H]⁺。

中間體 **7**：6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



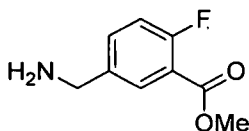
藉由遵循與在中間體 **6** 中所闡述類似之程序藉由在步驟 **6a** 中將甲基溴化鎂置換為乙基溴化鎂來製備中間體 **7**。LC-MS (ESI) m/z : 256.0[M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.47 (dd, $J=8.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.91 - 1.61 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

中間體 **8**：6-環丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

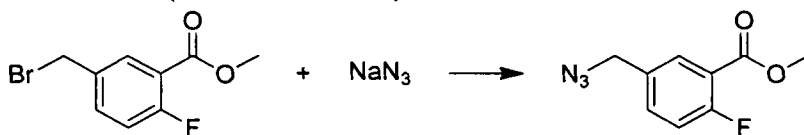


藉由遵循與在中間體**6**中所闡述類似之程序藉由在步驟**6a**中將甲基溴化鎂置換為環丙基溴化鎂來製備中間體**8**。LC-MS (ESI) m/z : 268.0 $[M+H]^+$ 。

中間體**9**：5-(胺基甲基)-2-氟苯甲酸甲酯



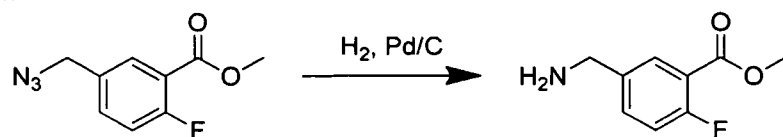
● 中間體**9a**：5-(疊氮基甲基)-2-氟苯甲酸甲酯



在室溫下向5-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(500 mg, 2.024 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加NaN₃ (395 mg, 6.07 mmol)。將反應物在氬及60℃下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化，得到無色油狀中間體**9a** (415 mg, 98%)。LC-MS (ESI) m/z : 210.0 $[M+H]^+$ ；

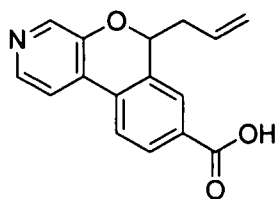
● ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, $J=6.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.5, 4.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=10.3, 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

中間體**9**：



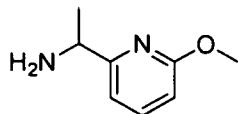
向中間體**9a** (415 mg, 1.984 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加催化量之5% Pd/C。將反應物在氬氣球下在室溫下攪拌5 h。過濾出觸媒並去除溶劑，從而得到白色固體狀中間體**9** (342 mg, 94%)。LC-MS (ESI) m/z : 184.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 **10** : 6-烯丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

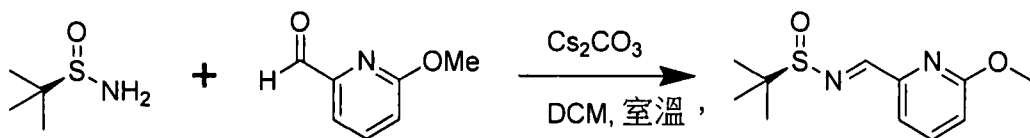


藉由遵循與在中間體 **6** 中所闡述類似之程序藉由在步驟 **6a** 中將甲基溴化鎂置換為烯丙基溴化鎂來製備中間體 **10**。LC-MS (ESI) m/z : 268.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 **11** : 1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙胺HCl鹽



中間體 **11A** : (R)-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0 g, 8.3 mmol)及 Cs_2CO_3 (4.0 g, 12 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加6-甲氧基吡啶甲醛於DCM中之溶液(1.1 mL, 9.1 mmol, 於3 mL DCM中)。然後，將溶液在室溫下攪拌5 h。過濾出固體，並去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體 **11A** (1.9 g, 96%)。LC-MS (ESI) m/z : 241.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 6.85 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

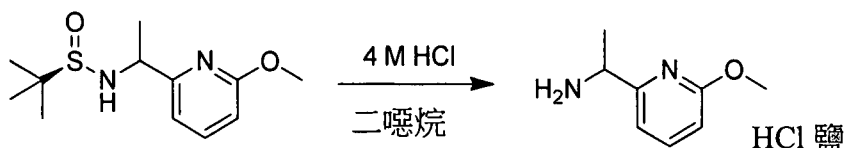
中間體 **11B** : (R)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在0°C下向中間體 **11A**(0.65 g, 2.7 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中

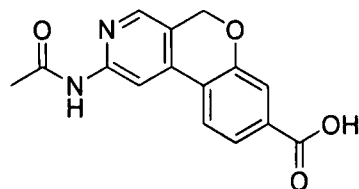
添加甲基溴化鎂(1.4 M於甲苯/THF中, 2.9 mL, 4.1 mmol)。將反應物在氬下自0℃至室溫攪拌2 h。使其冷卻至0℃, 並小心添加NH₄Cl溶液。用EtOAc稀釋反應混合物, 用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物, 從而得到中間體**11B**之兩種非鏡像異構物之澄清無色油狀混合物(0.58 g, 83%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 257.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dt, *J*=8.3, 7.1 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.83 (br. d, *J*=4.6 Hz, NH) 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

中間體**11**：

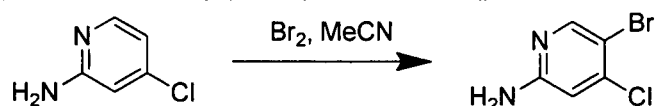


在室溫下向中間體**11B** (0.58, 2.3 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加HCl (4 M於二噁烷中, 2.8 ml, 11 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2 h。去除溶劑, 從而得到白色固體狀中間體**11** (0.52 g, 100%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 153.0[M+H]⁺。

中間體**12**：2-乙醯胺基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



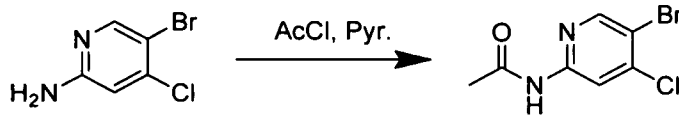
中間體**12A**：5-溴-4-氯吡啶-2-胺



在0℃下經30 min之時段以份形式向4-氯吡啶-2-胺(5.0 g, 39 mmol)於MeCN (200 mL)中之溶液中添加Br₂ (2.2 mL, 43 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌過夜。過濾固體, 用己烷(3×)洗滌, 並乾燥,

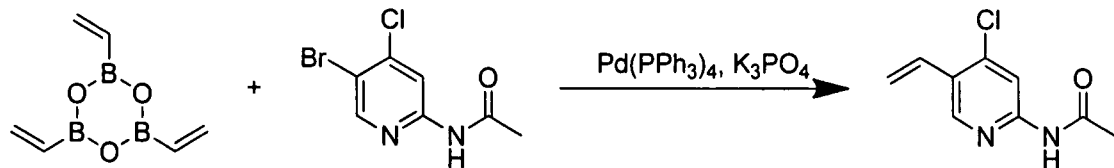
從而得到灰白色固體狀中間體**12A** (9.1 g, 81 %)。LC-MS (ESI) m/z : 206.9/208.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.02 (s, 1H)。

中間體**12B**：N-(5-溴-4-氯吡啶-2-基)乙醯胺



在0℃下經30 min向中間體**12A** (5.0 g, 17 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(3.5 mL, 49 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌2 h。使反應混合物冷卻至0℃，且向其中逐滴添加乙醯氯(6.2 mL, 87 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌2h。用DCM將其稀釋，且過濾出固體。濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到灰白色固體狀中間體**12B** (3.6 g, 82 %)。LC-MS (ESI) m/z : 248.9/250.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

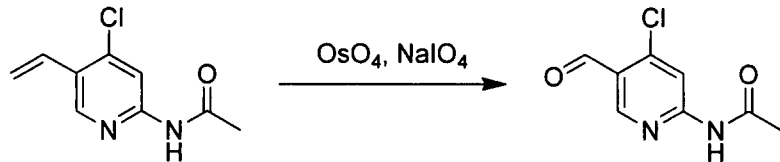
中間體**12C**：N-(4-氯-5-乙烯基吡啶-2-基)乙醯胺



向中間體**12B** (1.4 g, 5.4 mmol)於二噁烷(12 mL)及水(2.2mL)中之溶液中添加2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧雜硼環己烷吡啶複合物(0.79 g, 4.9 mmol)及K₃PO₄ (2.3 g, 11 mmol)。用氬將反應混合物鼓泡10 min。然後，添加Pd(PPh₃)₄ (0.44 g, 0.38 mmol)，並用氬將混合物再次鼓泡5 min。將反應物在微波反應器中在150℃下加熱5 min。藉助矽藻土將其過濾並用EtOAc (50 mL)洗滌。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到微黃色固體

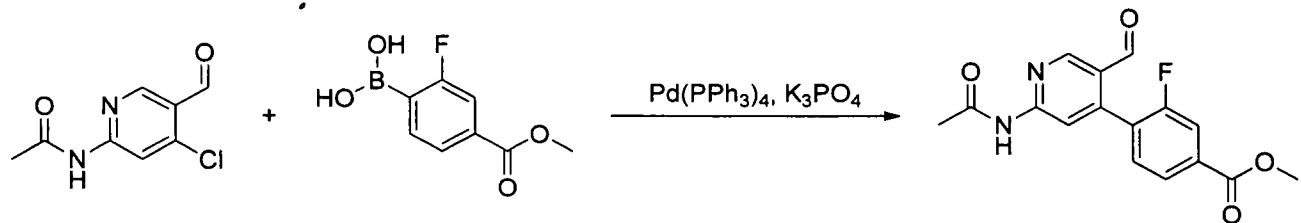
狀中間體**12C** (0.73 g, 69 %)。LC-MS (ESI) m/z : 197.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 6.94 (dd, $J=17.7, 11.6$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=17.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 11.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

中間體**12D**：N-(4-氯-5-甲酰基吡啶-2-基)乙酰胺



在0℃下向中間體**12C** (1.5 g, 7.8 mmol)及2,6-二甲基吡啶(1.8 mL, 16 mmol)於二噁烷(25mL)及水(1.7 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(5.0 g, 23 mmol)，隨後經10 min添加四氧化錳(2.5%於第三丁醇中, 2.4 mL, 0.21 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體**12D** (1.0 g, 66 %)。LC-MS (ESI) m/z : 199.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 2.27 (s, 3H)。

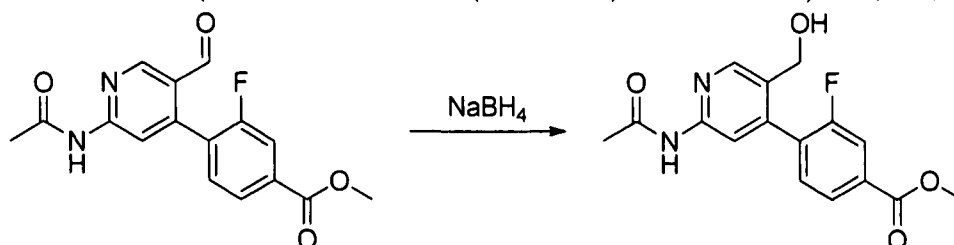
中間體**12E**：4-(2-乙酰胺基-5-甲酰基吡啶-4-基)-3-氟苯甲酸甲酯



將中間體**12D** (0.92 g, 4.6 mmol)、(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)酰胺(1.7 g, 8.3 mmol)、K₃PO₄ (2.3 g, 11 mmol)、二噁烷(12 mL)及水(2mL)置於20 mL微波小瓶中。用氬將混合物鼓泡10 min。添加Pd(PPh₃)₄ (0.32 g, 0.28 mmol)，並用氬將混合物再次鼓泡7 min。將反應物在微波反應器中在145℃下加熱7 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，並用EtOAc (55 ml)洗滌。在減壓下去除溶劑。藉由正相層析純化

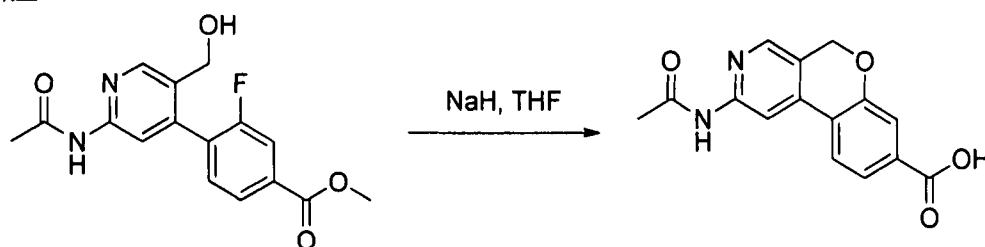
粗製產物，從而得到灰白色固體狀中間體**12E** (1.4 g, 86 %)。LC-MS (ESI) m/z : 317.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

中間體**12F**：4-(2-乙醯胺基-5-(羥甲基)吡啶-4-基)-3-氟苯甲酸甲酯



使中間體**12E** (430 mg, 1.4 mmol)於乙醇(12 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。向反應物中逐份添加硼氫化鈉(51 mg, 1.4 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌20 min。在減壓下去除過量乙醇。將水添加至混合物中。過濾固體，用水洗滌，並乾燥，從而得到固體狀中間體**12F**(380 mg, 87 %)。LC-MS (ESI) m/z : 319.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.32 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

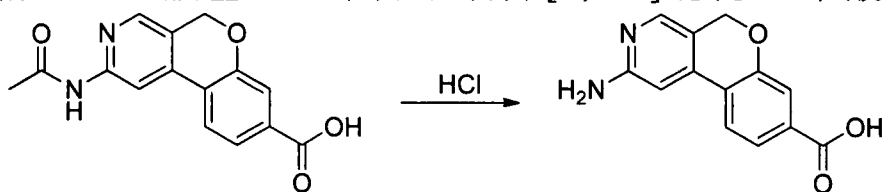
中間體**12**：



向中間體**12F** (370 mg, 1.2 mmol)於THF (10 mL)中之冷卻溶液(-10℃)中逐份添加NaH (93 mg, 2.3 mmol)。將反應物在-10℃下攪拌

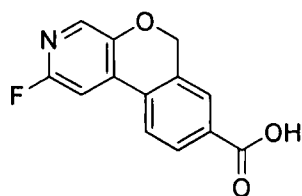
50min，然後使其升溫至室溫並攪拌過夜。使反應混合物冷卻至0℃，並添加EtOAc。用NH₄Cl水溶液淬滅反應物。分離兩個層。濃縮水層。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到灰白色固體狀中間體**12** (15 mg, 4.5 %)。LC-MS (ESI) *m/z*: 285.0 [M+H]⁺。

中間體**13**：2-胺基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

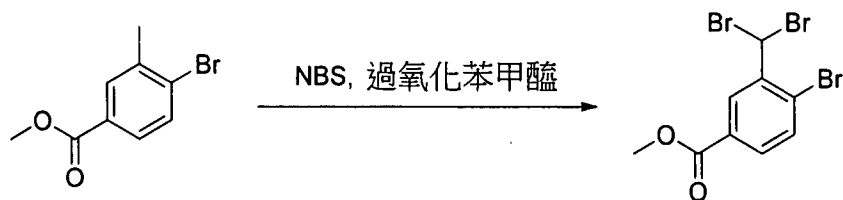


將中間體**12** (8.0 mg, 0.028 mmol)於濃HCl (160 μl, 2.0 mmol)中之懸浮液在密封小瓶中在100℃下加熱70 min。去除溶劑，並乾燥殘餘物，從而得到黃色固體狀中間體**13** (7.0 mg, 90 %)。LC-MS (ESI) *m/z*: 243.0 [M+H]⁺。

中間體**14**：2-氟-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

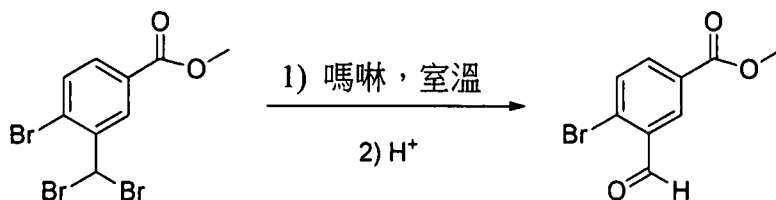


中間體**14A**：4-溴-3-(二溴甲基)苯甲酸甲酯



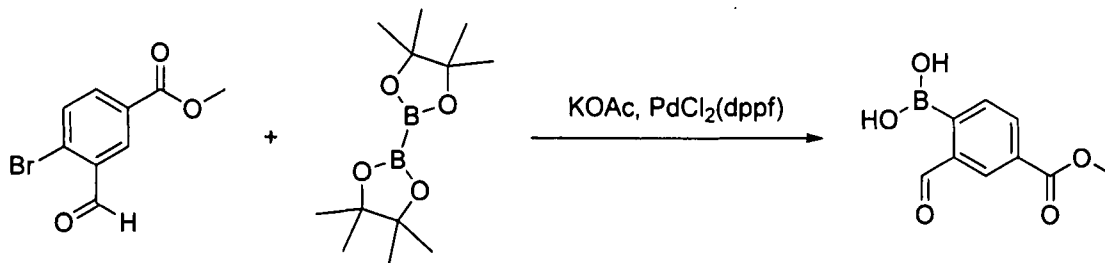
向4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(5.8 g, 25 mmol)於CCl₄ (70 mL)中之溶液中添加NBS (15 g, 84 mmol)，隨後添加過氧化苯甲醯(0.61 g, 2.5 mmol)。將混合物在回流下加熱8 h。使混合物冷卻至室溫，並將其攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。藉由正相層析純化，得到灰白色固體狀中間體**14A** (9.7 g, 89 %)。LC-MS (ESI) *m/z*: 386.8/388.8 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

中間體 **14B**：4-溴-3-甲醯基苯甲酸甲酯



將中間體 **14A** (9.7 g, 23 mmol)懸浮於嗎啉(22 ml, 170 mmol)中，並將混合物在室溫下攪拌2天。用EtOAc稀釋反應混合物，並在室溫下攪拌30 min。藉由過濾去除固體並用EtOAc洗滌。將濾液轉移至分液漏斗中並用5%檸檬酸水溶液(3×)、水及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體 **14B** (5.6 g, 92 %)。LC-MS (ESI) m/z : 243.0/245.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

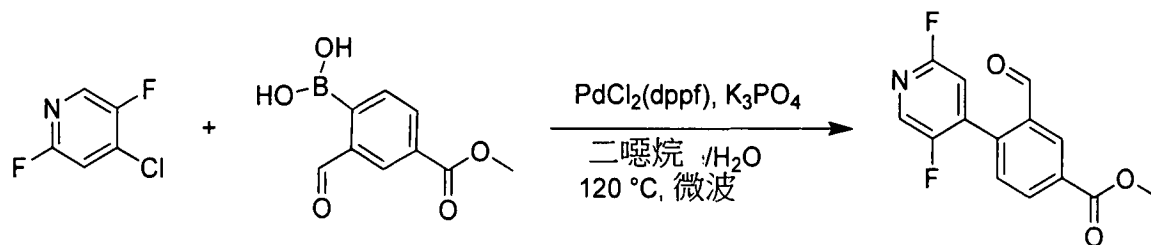
中間體 **14C**：(2-甲醯基-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸



將中間體 **12B** (2.3g, 9.5 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (3.4 g, 13 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.69 g, 0.95 mmol)及乙酸鉀(2.8 g, 28 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物在油浴中在95℃下加熱2 h。用EtOAc稀釋反應物，藉助矽藻土過濾。濃縮溶液，並藉由正相層析純化粗製產物，從而得到褐色油狀中間體 **14C** (3.0 g, 91 %)。LC-MS (ESI) m/z : 191.0 $[M+H-18]^+$; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 2H), 8.16 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.91 (s,

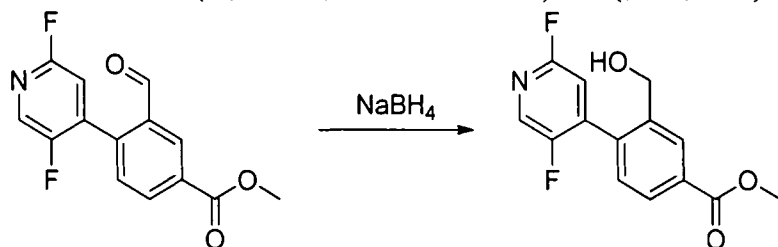
3H)。

中間體 **14D**：4-(2,5-二氟吡啶-4-基)-3-甲酰基苯甲酸甲酯



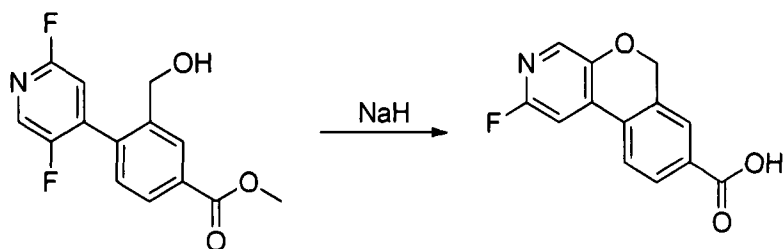
在室溫下向含有4-氯-2,5-二氟吡啶(0.40 g, 2.7 mmol)於二噁烷(7 mL)中之溶液之微波小瓶中添加中間體 **14C** (1100 mg, 3.2 mmol)、 K_3PO_4 (1.30g, 6.2 mmol)、水(1.4 mL)及 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ 加合物(0.17 g, 0.21 mmol)。用氮吹掃混合物，且然後在微波反應器中在120℃下加熱6 min。使反應混合物冷卻至室溫。用移液管去除水層。濃縮有機相並藉由正相層析純化，從而得到棕褐色固體狀中間體 **14D** (350 mg, 47 %)。LC-MS (ESI) m/z : 278.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 **14E**：4-(2,5-二氟吡啶-4-基)-3-(羥甲基)苯甲酸甲酯



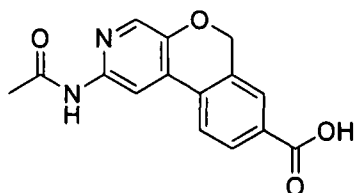
使中間體 **14D** (390 mg, 1.4 mmol)於乙醇(10 mL)中之懸浮液冷卻至0℃。然後逐份添加硼氫化鈉(64 mg, 1.7 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌20min。將其濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，並用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到油狀中間體 **14E** (390 mg, 95 %)。LC-MS (ESI) m/z : 280.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

中間體 **14**：

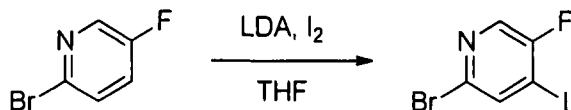


在室溫下向中間體**14E** (390 mg, 1.4 mmol)於THF (7mL)中之溶液中逐份添加NaH (180 mg, 4.6 mmol)。將反應混合物在氫及室溫下攪拌過夜。小心添加水以淬滅反應物。添加HCl水溶液(4 N)以將pH調節至約8。去除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH-DMSO中，過濾並藉由反相層析純化，從而得到灰白色固體狀中間體**14** (50 mg, 6.0 %)。LC-MS (ESI) m/z : 246.0 $[M+H]^+$ 。

中間體**15**：2-乙醯胺基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

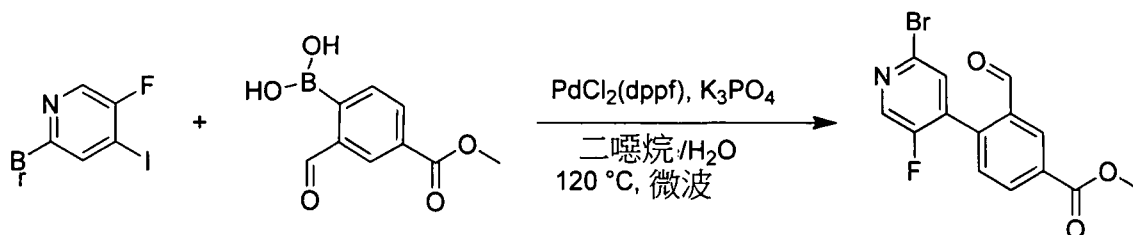


中間體**15A**：2-溴-5-氟-4-碘吡啶



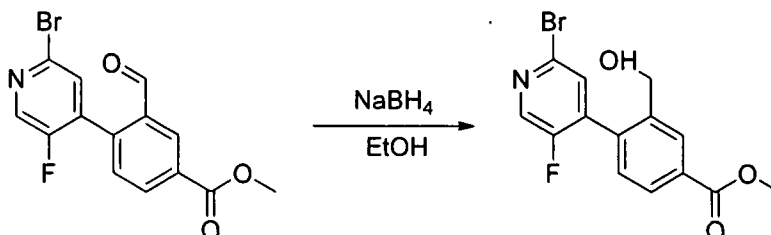
使2-溴-5-氟吡啶(2.0 g, 11 mmol)於THF (30 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 。緩慢添加LDA(2M於THF中, 6.3 mL, 13 mmol)，並將混合物攪拌20 min。向此混合物中逐滴添加碘(3.5 g, 14 mmol)於THF (7 mL)中之溶液。使反應混合物升溫並在 0°C 下攪拌30 min。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液將其淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到褐色固體狀中間體**15A** (2.5 g, 72%)。LC-MS (ESI) m/z : 301.8/303.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

中間體**15B**：4-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)-3-甲醯基苯甲酸甲酯



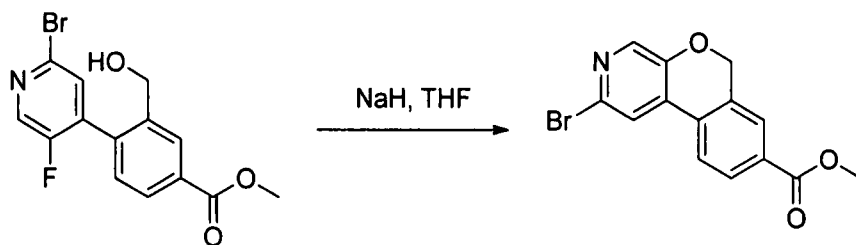
向含有中間體**15A** (1.10 g, 3.3 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液之微波小瓶中添加中間體**14C** (0.90 g, 3.9 mmol)、 K_3PO_4 (1.60 g, 7.5 mmol)、水(1.7 mL)及 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ 加合物(0.21 g, 0.26 mmol)。用氮吹掃混合物，且然後用微波在120℃下加熱5 min。分離有機相並濃縮。藉由正相層析純化，得到灰白色固體狀中間體**15B** (0.62 g, 56%)。LC-MS (ESI) m/z : 337.9/339.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43 - 8.28 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 4.02 (s, 3H)。

中間體**15C**：4-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)-3-(羥甲基)苯甲酸甲酯



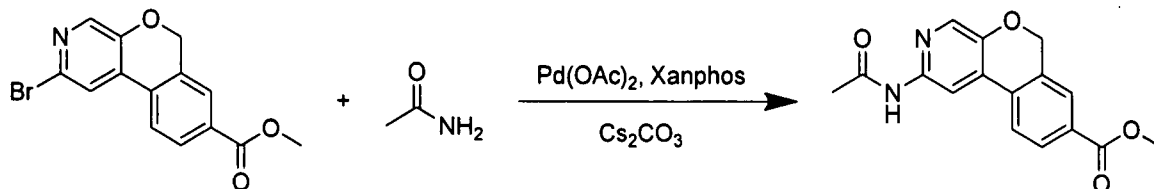
在0℃下向中間體**15B** (610 mg, 1.8 mmol)於乙醇(10 mL)中之懸浮液中逐份添加硼氫化鈉(69 mg, 1.8 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌20 min，且然後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到泡沫狀中間體**15C** (610 mg, 67%)。LC-MS (ESI) m/z : 340.0/342.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.25-7.20 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.93 - 3.87 (s, 3H)。

中間體**15D**：2-溴-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸甲酯



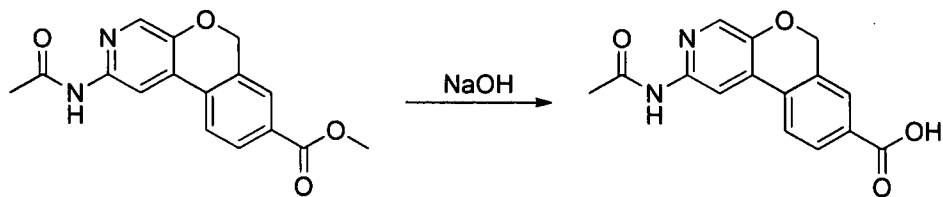
在 -10°C 下向中間體**15C** (550 mg, 1.6 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐份添加NaH (110 mg, 2.8 mmol)。將反應混合物在 -10°C 下攪拌50 min。用 NH_4Cl 水溶液將其淬滅並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並藉由正相層析純化，從而得到灰白色固體狀中間體**15D** (220 mg, 43 %)。LC-MS (ESI) m/z : 319.9/321.9 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

中間體**15E**：2-乙醯胺基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸甲酯



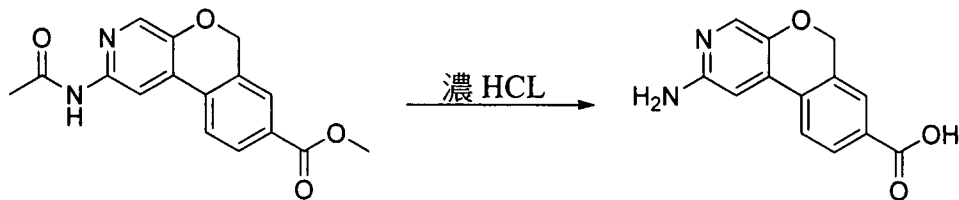
將中間體**15D** (22 mg, 0.70 mmol)、Xantphos (41 mg, 0.070 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.9 mg, 0.035 mmol)、 Cs_2CO_3 (680 mg, 2.1 mmol)、1,4-二噁烷(4 mL)及乙醯胺(62 mg, 1.1 mmol)置於密封小瓶中。藉由用氬吹掃20 min將混合物脫氣。將其在 70°C 下加熱4.5 h。冷卻混合物，並添加水(8 mL)。在攪拌10 min後，過濾所得沈澱物，用乙醚洗滌，並抽吸乾燥，從而得到棕褐色固體狀中間體**15E** (210 mg, 90 %)。LC-MS (ESI) m/z : 299.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

中間體**15**：2-乙醯胺基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



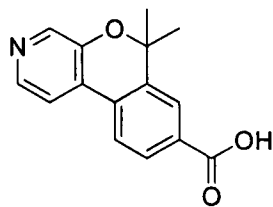
在室溫下向中間體**15E** (8.7 mg, 0.020 mmol)於EtOH (1mL)中之懸浮液中添加NaOH (1N, 0.16 mL, 0.16 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌90 min，然後添加HCl (3.7N, 0.039 mL, 0.14 mmol)以將pH調節至約8。用MeOH將其稀釋。藉由過濾收集固體並乾燥，從而得到中間體**15** (5.0 mg, 88%)。LC-MS (ESI) m/z: 285.0 [M+H]⁺。

中間體**16**：2-胺基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸

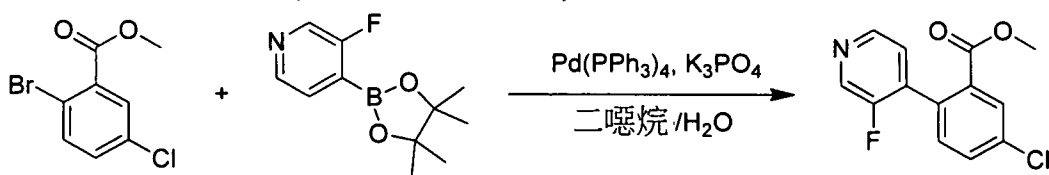


將中間體**15** (180 mg, 0.62 mmol)於濃HCl (23 μ l, 28 mmol)中之懸浮液在密封小瓶在中在100℃下加熱30 min。使反應混合物冷卻至室溫。用水將其稀釋，並藉由過濾收集固體。用水洗滌固體並抽吸乾燥，從而得到微黃色固體狀中間體**16** (130 mg, 77 %)。LC-MS (ESI) m/z : 243.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.28 (s, 2H)。

中間體**17**：6,6-二甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酸



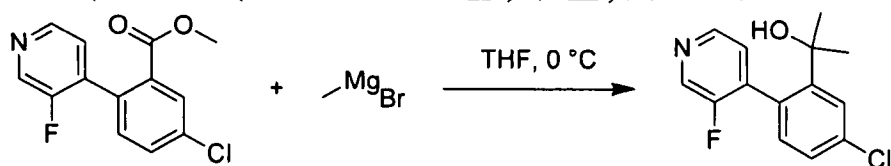
中間體**17A**：5-氯-2-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸甲酯



在室溫下向2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(1.15g, 4.61 mmol)於二噁烷(2

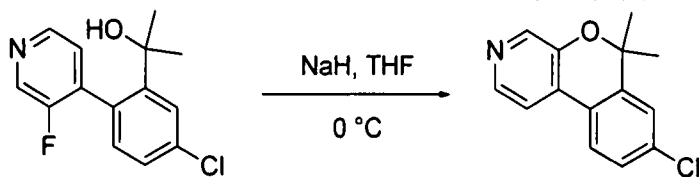
mL)中之溶液中添加3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶 (1.234 g, 5.53 mmol)、 K_3PO_4 (2.446 g, 11.52 mmol)及 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.266 g, 0.230 mmol)。將反應物在氬下在80℃下攪拌2 h。使反應物冷卻至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用 H_2O 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀中間體**17A** (0.50g, 41%)。LC-MS (ESI) m/z : 266.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 - 8.44 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 6.3, 5.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

中間體**17B**: 2-(5-氯-2-(3-氟吡啶-4-基)苯基)丙-2-醇



在0℃下向中間體**17A** (0.36 g, 1.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(3 M於乙醚中, 1.0 mL, 3.0 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌2 h。添加 NH_4Cl 水溶液以淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用 H_2O 及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體**17B** (259 mg, 72%)。LC-MS (ESI) m/z : 266.0/268.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 6.2, 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

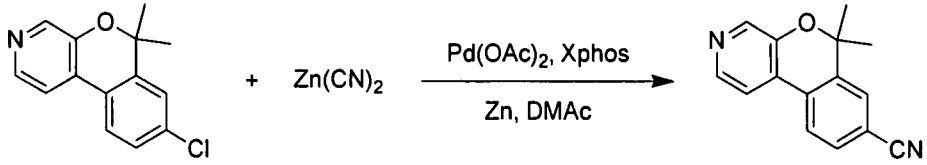
中間體**17C**: 8-氯-6,6-二甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶



在0℃下向中間體**17B** (200 mg, 0.75 mmol)於THF (3 mL)中之溶

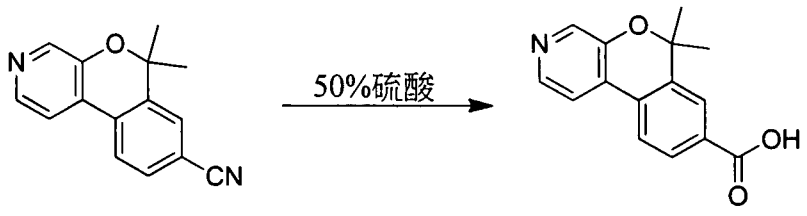
液中添加NaH (90 mg, 2.3 mmol)。將反應物在氬下自0℃至室溫攪拌過夜。用NH₄Cl溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體**17C** (170 mg, 92%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 246.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H)。

中間體**17D**：6,6-二甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲腈



在室溫下向中間體**17C** (170 mg, 0.69 mmol)於DMAc (8 mL)中之溶液中添加Pd(OAc)₂ (7.8 mg, 0.035 mmol)、XPhos (33 mg, 0.069 mmol)、鋅粉末(4.5 mg, 0.069 mmol)、一滴硫酸及氰化鋅(81 mg, 0.69 mmol)。用氬吹掃反應混合物，之後在氬下在120℃下加熱5 h。使反應物冷卻至室溫且然後過濾。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀中間體**17D** (185 mg, 76%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 237.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD混合物) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H)。

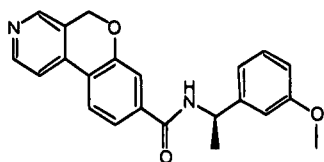
中間體**17**：



將中間體**17D** (100 mg, 0.42 mmol)於50% H₂SO₄溶液中之溶液在

微波反應器中在160℃下加熱15 min。用水稀釋反應物。藉由反相層析純化水溶液，從而得到白色固體狀中間體**17** (92 mg, 85%)。LC-MS (ESI) m/z : 256.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 6H)。

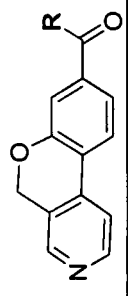
實例**I-1** : (R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



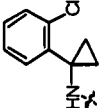
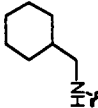
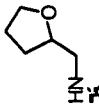
在室溫下向中間體**1** (33 mg, 0.145 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(26.4 mg, 0.174 mmol)、DIEA (0.178 mL, 1.017 mmol)及HATU (94 mg, 0.247 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。藉由反相層析純化，得到白色固體狀實例**I-1** (25.2 mg, 47%)。LC-MS (ESI) m/z : 361.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J =8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J =5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J =4.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 6.80 (d, J =8.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (五重峰, J =6.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, J =6.9 Hz, 3H)。分析型HPLC RT E : 1.62 min, F : 1.30 min。

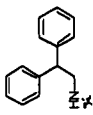
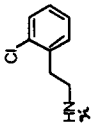
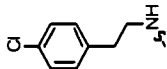
列示於表I中之化合物係藉由遵循與實例**I-1**中所闡述類似之程序經由中間體**1**與適當胺之反應來製備。

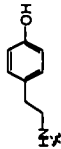
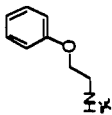
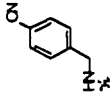
表I：

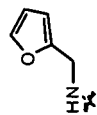
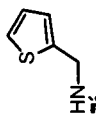
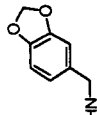
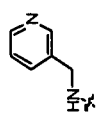


實例編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ, (NM))
I-2		N-(2-氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	351.1	E : 1.18 F : 1.52	(500MHz, CD ₃ OD) 8.53 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)
I-3		N-(1-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.1	A : 5.12 B : 5.59	(400MHz, CD ₃ OD) 8.78 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.24 (q, J=7.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H)
I-4		N-苄基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.1	A : 4.92 B : 5.49	(400MHz, CD ₃ OD) 8.86 - 8.68 (m, 2H), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 3.61 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H)

I-5		N-(3-苯基丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	345.0	A : 6.04 B : 6.04	(400MHz, CD ₃ OD) 8.83 - 8.66 (m, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 3.45 - 3.38 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.67 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 1.95 (五重峰, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H)
I-6		N-(1-(2-氯苯基)環丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.0	A : 5.45 B : 6.20	(400MHz, CD ₃ OD) 9.31 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H)
I-7		N-(環己基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	323.3	C : 2.49 D : 3.71	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.64 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 8.55 (br. s., 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 7H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 1H)
I-8		N-((四氫呋喃-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	311.2	C : 1.67 D : 2.83	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.64 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 8.55 (br. s., 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.04

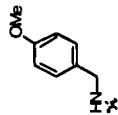
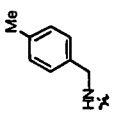
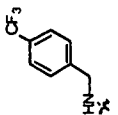
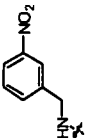
		胺			- 3.93 (m, 1H), 3.77 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.31 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 1H)
I-9		N-(2,2-二苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	407.4	C : 2.80 D : 3.92	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (br. s., 2H), 8.51 (br. s., 1H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 8H), 7.19 (br. s., 2H), 5.24 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 2H)
I-10		N-(2-氯苯乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.3	C : 2.53 D : 3.70	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.69 (br. s., 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.18 (m, 3H), 5.28 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H)
I-11		N-(4-氯苯乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.3	C : 2.59 D : 3.76	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.63 (br. s., 2H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 2.84 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)
I-12		N-(4-甲氧基苯乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.3	C : 2.31 D : 3.47	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.62 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz,

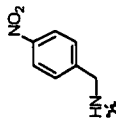
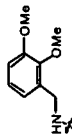
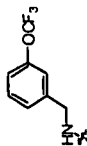
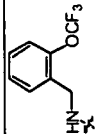
					2H), 6.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)
I-13		N-(4-羟基苯乙基)- 5H-苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	347.3	C : 1.90 D : 3.01	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.68 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 2H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.72 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)
I-14		N-(2-苯氧基乙基)- 5H-苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	347.5	C : 2.32 D : 3.45	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.82 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.12 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-15		N-(1-苄基吡咯啉-3-基)-5H-苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	386.4	C : 1.96 D : 3.50	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.70 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.13 (br. s., 1H), 5.27 (s, 2H), 4.50 (br. s., 1H), 3.15 - 2.69 (m, 4H), 2.04 (br. s., 2H), 1.91 (s, 2H)
I-16		N-(4-羟基苯基)-5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺	342.3	C : 2.10 D : 3.12	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 (br. s., 1H), 8.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.9$

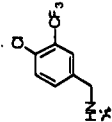
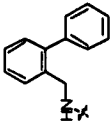
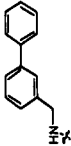
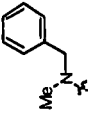
					Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-17		N-(呋喃-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	307.3	C : 1.96 D : 3.06	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (br. s., 1H), 8.70 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.40 (br. s., 1H), 6.29 (br. s., 1H), 5.31 (s, 2H), 4.47 (d, J=5.2 Hz, 2H)
I-18		N-(噻吩-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	323.2	C : 2.14 D : 3.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.63 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-19		N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.3	C : 2.19 D : 3.30	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.09 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-20		N-(吡啶-3-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	318.3	C : 1.68 D : 2.81	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (br. s., 1H), 8.64 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=4.9 Hz, 1H),

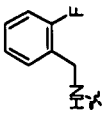
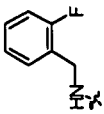
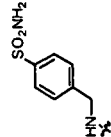
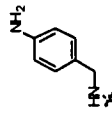
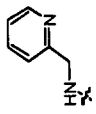
					7.84 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-21		N-(吡啶-4-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	318.5	C : 1.64 D : 2.63	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 3H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 2H), 5.32 (br. s., 2H), 4.57 (br. s., 2H)
I-22		N-苄基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	317.5	C : 2.21 D : 3.28	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.49 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-23		N-(2-甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	347.2	C : 2.86 C-1 : 2.86	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.96 (br. s., 1H), 8.64 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)
I-24		N-(2-甲基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	331.5	C : 2.37 D : 3.48	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.02 (br. s., 1H), 8.63 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.90 (d,

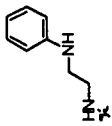
2

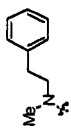
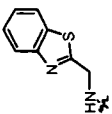
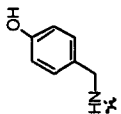
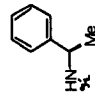
		-8-甲醯胺			$J=5.2\text{ Hz, 1H), 7.65 (d, }J=8.2\text{ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (t, }J=8.7\text{ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.46 (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H)}$
I-29		N-(4-甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	347.3	C : 2.25 D : 3.34	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (br. s., 1H), 8.69 (d, $J=4.6\text{ Hz, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.12 (d, }J=8.2\text{ Hz, 1H), 8.01 (d, }J=4.6\text{ Hz, 1H), 7.65 (d, }J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, }J=8.5\text{ Hz, 2H), 6.89 (d, }J=8.5\text{ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.41 (d, }J=5.5\text{ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)}$
I-30		N-(4-甲基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.1	C : 2.44 D : 3.58	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.11 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.11 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H), 7.96 (d, }J=5.2\text{ Hz, 1H), 7.64 (d, }J=7.6\text{ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (d, }J=7.9\text{ Hz, 2H), 7.13 (d, }J=7.6\text{ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.43 (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)}$
I-31		N-(4-(三氟甲基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.3	C : 2.61 D : 3.74	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.16 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H), 8.06 (d, }J=4.9\text{ Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 3H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.57 (d, }J=4.6\text{ Hz, 2H)}$
I-32		N-(3-硝基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	362.3	C : 2.24 D : 3.31	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.11 (dd, }J=12.4, 8.1\text{ Hz, 2H), 7.88 (d, }J=4.9\text{ Hz, 1H), 7.80 (d,$

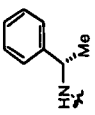
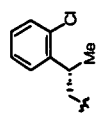
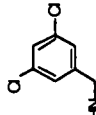
						$J=7.6\text{ Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.60 (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H)}$
I-33		N-(4-硝基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	362.7	C : 2.20 D : 3.22	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=4.9\text{ Hz, 1H)$, 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.2\text{ Hz, 2H)$, 8.10 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.88 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.65 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 7.59 (d, $J=8.2\text{ Hz, 2H)$, 7.54 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.60 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$	
I-34		N-(2,3-二甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.6	C : 2.22 D : 3.27	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.01 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.08 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.87 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.65 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.53 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 6.85 (d, $J=7.6\text{ Hz, 1H)$, 5.27 (s, 2H), 4.49 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$, 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	
I-35		N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	401.3	C : 2.67 D : 3.80	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=4.9\text{ Hz, 1H)$, 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.88 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.64 (d, $J=8.5\text{ Hz, 1H)$, 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, $J=7.8\text{ Hz, 1H)$, 7.36 (d, $J=7.6\text{ Hz, 1H)$, 7.30 (br. s., 1H), 7.25 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 5.28 (s, 2H), 4.53 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$	
I-36		N-(2-(三氟甲氧基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	401.1	C : 3.21	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (br. s., 1H), 8.70 (d, $J=4.9\text{ Hz, 1H)$, 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.88 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.64 (d, $J=8.5\text{ Hz, 1H)$, 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, $J=7.8\text{ Hz, 1H)$, 7.36 (d, $J=7.6\text{ Hz, 1H)$, 7.30 (br. s., 1H), 7.25 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 5.28 (s, 2H), 4.53 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$	

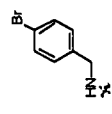
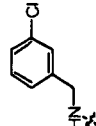
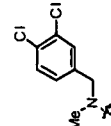
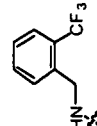
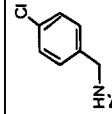
		基)-5H-苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		C-1 : 3.19	Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.24 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-37		N-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	419.5	C : 2.77 D : 3.90	(500MHz, DMSO- d_6) 9.24 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-38		N-(聯苯-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	393.6	C : 2.74 D : 3.89	(500MHz, DMSO- d_6) 9.04 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 8H), 7.24 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.29 (br. s., 2H), 4.43 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-39		N-(聯苯-3-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	393.4	C : 2.78 D : 3.96	(500MHz, DMSO- d_6) 9.18 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 4H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.56 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-40		N-苄基-N-甲基-5H-吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.5	C : 2.35	(500MHz, DMSO- d_6) 8.66 (br. s., 1H), 8.59 (br. s.,

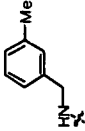
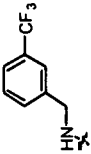
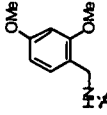
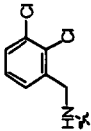
		苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		D : 3.48	1H), 8.08 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.05 (m, 7H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.79 (s, 3H)
I-41		N-(2-氟苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	335.5	C : 2.28 D : 3.30	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.13 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-42		N-(4-胺磺基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	396.3	C : 1.70 D : 2.64	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-43		N-(4-胺基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	332.5	C : 1.75 D : 2.63	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.95 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.29 (br. s., 2H)
I-44		N-(吡啶-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	318.3	C : 1.75 D : 2.91	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.63 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.59 - 8.48 (m, 2H), 8.16 - 8.08 (m,

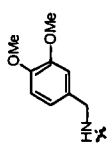
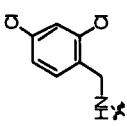
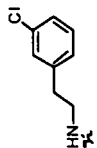
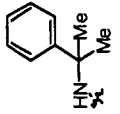
		c]吡啶-8-甲醯胺			1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.36 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.03 (br. s., 1H), 5.28 (br. s, 2H), 4.58 (br. s., 2H)
I-45		N-(4-氟苯基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	349.2	C : 2.35 D : 3.43	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.67 - 8.57 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.84 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)
I-46		N-(2-(苯基胺基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	346.2	C : 2.21 D : 3.21	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.70 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.27 (s, 2H), 3.44 (br. s., 2H), 3.21 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-47		N-(2-(噻吩-2-基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	337.2	C : 2.23 D : 3.27	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.72 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 5.27 (s, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.07 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)

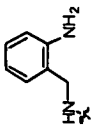
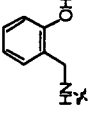
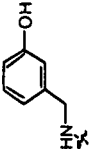
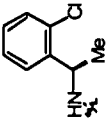
I-48		N-甲基-N-苯乙基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	345.2	C : 2.38 D : 3.38	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.59 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.42 - 7.15 (m, 4H), 7.02-6.82 (m,3H), 5.24 (s, 2H), 3.30 (br. s., 3H), 2.86 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)
I-49		N-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	374.1	C : 2.24 D : 3.37	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.62 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.88 (d, J=6.1 Hz, 2H)
I-50		N-(4-羟基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	333.2	C : 1.80 D : 2.70	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (s, 1H), 9.08 - 8.96 (m, 1H), 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-51		(R)-N-(1-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.1	A : 5.04 B : 6.08	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.67 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.16 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 1.48 (d,

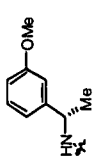
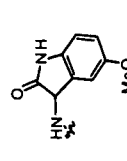
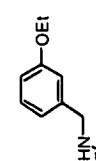
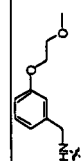
						$J=7.0\text{ Hz, 3H}$
I-52		(S)-N-(1-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.1	A : 5.12 B : 5.59		(400MHz, 甲醇-d ₄) 8.74 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 1.58 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)
I-53		(S)-N-(1-(2-氯苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.0	A : 5.56 B : 6.22		(400MHz, 甲醇-d ₄) 9.08 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 8.74 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.3, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.57 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 1.56 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)
I-54		N-(3,5-二氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.1	C : 2.74 C-1 : 2.30		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.26 - 9.14 (m, 1H), 8.61 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H)

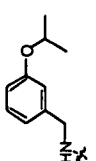
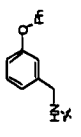
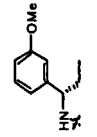
I-55		N-(4-溴苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	395.1	C : 2.50 D : 3.67	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 - 9.14 (m, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 2H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.41 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-56		N-(3-氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	351.1	C : 2.45 D : 3.59	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.42 - 7.22 (m, 4H), 5.27 (d, J=2.7 Hz, 2H), 4.48 (br. s., 2H)
I-57		N-(3,4-二氯苄基)-N-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	399.1	C : 2.79 D : 3.88	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.60 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.00 (m, 3H), 5.27 (br. s., 2H), 4.66 (m, 2H), 2.89 (br. s., 3H)
I-58		N-(2-(三氟甲基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.2	C : 2.56 D : 3.57	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.64 (d, J=5.2 Hz, 2H)
I-59		N-(4-氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶	351.1	C : 2.45 D : 3.58	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 - 9.07 (m, 1H), 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H),

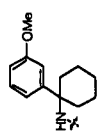
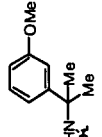
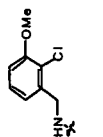
		-8-甲醯胺			7.87 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-60		N-(3-甲基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	331.2	C : 2.38 D : 3.53	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.11 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)
I-61		N-(3-(三氟甲基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.1	C : 3.25 C-1 : 3.27	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.24 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-62		N-(2,4-二甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.2	C : 2.32 D : 3.38	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.86 (br. s., 1H), 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)
I-63		N-(2,3-二氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.1	C : 2.62 D : 3.76	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (br. s., 1H), 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d,

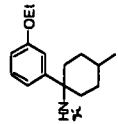
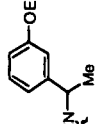
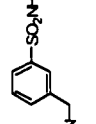
		c]吡啶-8-甲醯胺			J=4.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-64		N-(3,4-二甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.2	C : 2.04 D : 3.09	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 - 9.03 (m, 1H), 8.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (d, J=4.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
I-65		N-(2,4-二氯苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.1	C : 2.68 D : 3.87	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (br. s., 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.2 Hz, 2H)
I-66		N-(3-氯苯乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.1	C : 2.52 D : 3.71	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.69 - 8.59 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H)
I-67		N-(2-苯基丙-2-基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	345.2	C : 2.48 D : 3.54	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.0 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.10 (m,

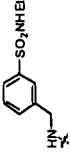
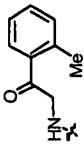
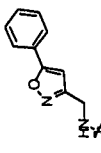
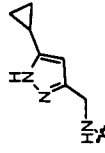
					1H), 5.27 (s, 2H), 1.67 (s, 6H)
I-68		N-(2-氨基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲脒胺	332.4	C : 2.00 D : 3.11	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.02 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (br. s., 2H), 4.32 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-69		N-(2-羟基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲脒胺	333.1	C : 2.07 D : 3.17	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.78 (s, 1H), 9.17 - 8.93 (m, 1H), 8.57 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 1H), 7.82 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.40 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-70		N-(3-羟基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲脒胺	333.2	C : 2.54 D : 2.89	
I-71		(R)-N-(1-(2-氯苯基)-乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲脒胺	365.0	A : 5.60 B : 6.20	(400MHz, 甲醇-d ₄) 9.06 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 2H), 5.57

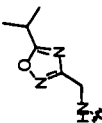
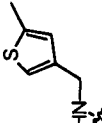
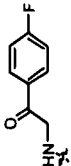
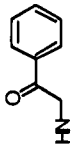
						(五重峰, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.56 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
I-72		(S)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	361.1	E : 1.30 F : 1.63		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 6.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (五重峰, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
I-73		N-(5-甲氧基-2-側氧基吡啶-3-基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	388.1	E : 1.09 F : 1.32		(500MHz, DMSO-d ₆) 10.31 (br. s., 1H), 9.41 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 6.82 - 6.72 (m, 3H), 5.31 (s., 2H), 5.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.68 (s., 3H)
I-74		N-(3-乙氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	361.1	E : 1.37 F : 1.67		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.00 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)
I-75		N-(3-(2-甲氧基乙氧基	391.1	E : 1.27		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=2.8$

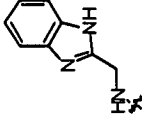
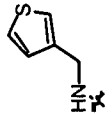
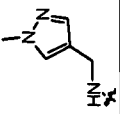
		基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		F : 1.53	Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.45 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.64 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H)
I-76		N-(3-異丙氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.1	E : 1.46 F : 1.77	(500MHz, DMSO- d_6) 9.09 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.44 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 6H)
I-77		N-(3-苯氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	409.1	E : 1.62 F : 1.92	(500MHz, DMSO- d_6) 9.12 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)
I-78		(S)-N-(1-(3-甲氧基苯基)丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.1	E : 1.33 F : 1.67	(500MHz, DMSO- d_6) 8.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.0$

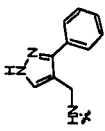
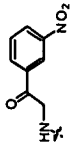
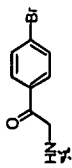
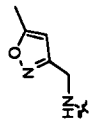
					Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.0 Hz, 3H)
I-79		N-(1-(3-甲氧基苯基)環己基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	415.2	E : 1.58 F : 1.96	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.21 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 2H), 3.71 (br. s., 3H), 2.56 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 7H), 1.32 (s, 1H)
I-80		N-(2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.1	E : 1.31 F : 1.65	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
I-81		N-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	381.0	E : 1.22 F : 1.55	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.15 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)

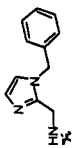
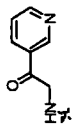
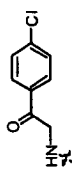
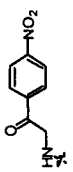
I-82		N-(1-(3- 乙 氧 基 苯 基)-4- 甲 基 哌 己 基)- 5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4- c]吡 啶 -8- 甲 醯 胺	443.1	E : 1.81 F : 2.19	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.98 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.36 (br. s., 2H), 2.11 (d, J=9.1 Hz, 2H), 1.74 (br. s., 3H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.14 (br. s., 2H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H)
I-83		N-(1-(3- 乙 氧 基 苯 基)- 乙 基)-5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c]吡 啶 -8- 甲 醯 胺	375.1	E : 1.37	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 4.00 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H)
I-84		N-(3- 胺 磺 酰 基 苄 基)- 5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4- c]吡 啶 -8- 甲 醯 胺	396.0	E : 0.91 F : 1.14	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.29 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (br. s., 3H), 7.39 (br. s., 2H), 5.29 (s, 2H), 4.57 (d, J=4.7 Hz, 2H)

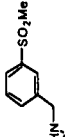
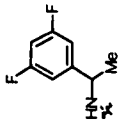
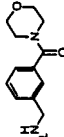
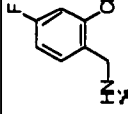
I-85		N-(3-(N-乙基铵磺基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	424.0	E : 1.09 F : 1.33	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.72 - 7.52 (m, 6H), 5.29 (br. s., 2H), 4.58 (br. s., 2H), 2.76 (d, J=17.6 Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.0 Hz, 3H)
I-86		N-(2-側氧基-2-鄰甲基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	359.2	C : 2.50 D : 3.59	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.03 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.59 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)
I-87		N-((5-苯基異噁唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	384.2	C : 2.58 D : 3.71	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.24 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 3H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.58 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-88		N-((5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	347.2	C : 2.08 D : 3.27	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.95 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.38 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.1 Hz, 2H), 0.61 (d, J=3.7

					Hz, 2H)
I-89		N-((5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	351.2	C : 2.22 D : 3.30	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.24 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 6H)
I-90		N-((5-甲基噻吩-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	337.2	C : 2.49 D : 3.63	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.02 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)
I-91		N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	363.2	C : 2.22 D : 3.28	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.98 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 3H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.9 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.78 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-92		N-(2-側氧基-2-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	345.2	C : 2.13 D : 3.22	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.98 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.80 (d,

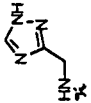
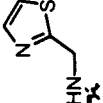
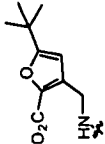
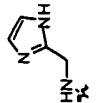
					J=5.8 Hz, 2H)
I-93		N-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	357.2	C : 1.85 D : 3.10	(500MHz, DMSO-d ₆) 12.26 (br. s., 1H), 9.28 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.80 - 8.47 (m, 2H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.14 (br. s., 2H), 5.28 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-94		N-(2-(4-甲氧基苯基)-2-侧氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	375.2	C : 2.18 D : 3.28	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.92 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)
I-95		N-(噻吩-3-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	323.1	C : 2.13 D : 3.23	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.15 - 8.99 (m, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (dd, J=4.6, 3.1 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 (d, J=6.1 Hz, 2H)
I-96		N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	321.2	C : 1.62 D : 2.59	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.91 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H),

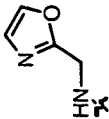
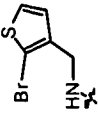
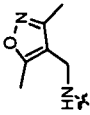
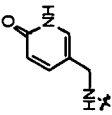
		吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.29 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)
I-97		N-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	383.2	C : 2.03 D : 3.18	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.49 (d, $J=4.9$ Hz, 2H)
I-98		N-(2-(3-硝基苯基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	390.2	C : 2.14 D : 3.17	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 3H), 8.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.87 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-99		N-(2-(4-溴苯基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	423.1	C : 2.44 D : 3.58	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.99 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J=8.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-100		N-(5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲	322.2	D : 2.91	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.1$, 1.7 Hz, 1H),

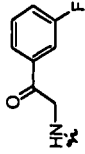
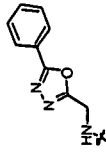
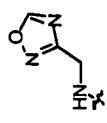
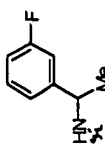
		醯胺			7.51 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)
I-101		N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	397.2	C : 2.05	(500MHz, DMSO- d_6) 9.12 - 8.97 (m, 1H), 8.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)
I-102		N-(2-側氧基-2-(吡啶-3-基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	346.2	C : 1.47 D : 2.68	(500MHz, DMSO- d_6) 9.21 (s, 1H), 9.05 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.81 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-103		N-(2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	379.2	D : 3.54	(500MHz, DMSO- d_6) 9.00 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.78 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-104		N-(2-(4-硝基苯基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	390.2	D : 3.23	(500MHz, DMSO- d_6) 9.09 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.9$ Hz, 2H),

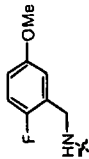
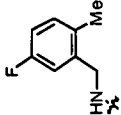
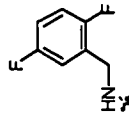
		并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺			8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-105		N-(3-(甲基磺酰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	395.0	E : 1.02 F : 1.23	(500MHz, DMSO- d_6) 9.33 (br. s., 1H), 8.75 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.54 (m, 4H), 5.35 (br. s., 2H), 4.61 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 3H)
I-106		N-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	367.0	E : 1.35 F : 1.66	(500MHz, DMSO- d_6) 8.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.18 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)
I-107		N-(3-(吗啉-4-羧基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	430.1	E : 1.04 F : 1.22	(500MHz, DMSO- d_6) 9.17 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (td, $J=4.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.58 (br. s., 8H)
I-108		N-(2-氯-4-氟苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	369.0	E : 1.34 F : 1.65	(500MHz, DMSO- d_6) 9.12 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

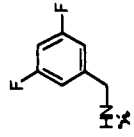
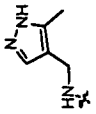
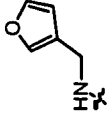
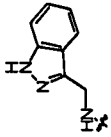
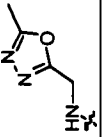
		c]吡啶-8-甲醯胺			7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (td, $J=8.5$, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.51 (d, $J=5.5$ Hz, 2H) (500MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.63 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)
I-109		N-(2,4-二氟-3-甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	383.0	E : 1.27 F : 1.56	
I-110		N-(2,6-二氟-3-甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	383.0	E : 1.22 F : 1.49	
I-111		(R)-N-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.1	A : 5.71 B : 6.36	(400MHz, 甲醇-d ₄) 8.67 - 8.30 (m, 2H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.01 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)
I-112		(S)-N-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.0	A : 5.65	(400MHz, 甲醇-d ₄) 8.51 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.40 (s,

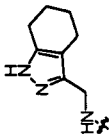
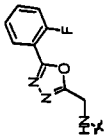
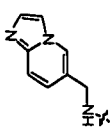
		基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		B : 6.34	1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 5.24 - 5.13 (m, 3H), 4.00 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=6.9 Hz, 3H)
I-113		N-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	308.2	C : 1.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-114		N-(噻唑-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	324.5	D : 2.70	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.49 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.76 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-115		3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)-5-第三基咪喃-2-甲酸	324.5	D : 2.70	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H)
I-116		N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并	307.2	C : 1.40	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.09 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H),

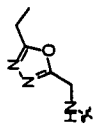
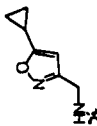
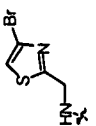
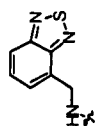
		[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.50 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-117		N-(噁唑-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	308.5	C : 1.66	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-118		N-((2-溴噻吩-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	401.0	D : 3.57	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.11 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.00 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-119		N-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	336.2	C : 1.84	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.89 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.21 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
I-120		N-((6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	334.2	C : 1.69	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.96 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),

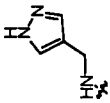
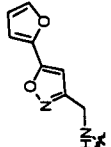
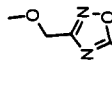
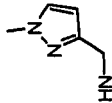
		5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=9.5$, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-121		N-(2-(3-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	363.2	C : 2.16	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.01 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.79 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-122		N-((5- 苯基-1,3,4- 噁二唑-2-基)甲基)-5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	385.2	C : 2.02	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.40 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.80 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-123		N-((1,2,4- 噁二唑-3-基)甲基)-5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	309.2	C : 1.45	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.56 (s, 1H), 9.28 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-124		N-(1-(3- 氟 苯 基) 乙基)-5H- 苯并吡喃并	349.0	E : 1.30 F : 1.59	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

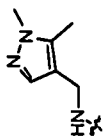
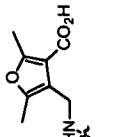
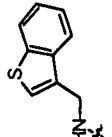
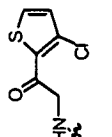
			[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			8.10 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=8.0$, 6.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (td, $J=8.5$, 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.19 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
I-125			N-(2-氟-5-甲氧基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.2	E : 1.14 F : 1.50	(500MHz, DMSO- d_6) 9.08 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=6.1$, 3.0 Hz, 1H), 6.85 (dt, $J=8.9$, 3.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H)
I-126			N-(5-氟-2-甲基苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	349.0	E : 1.22 F : 1.60	(500MHz, DMSO- d_6) 9.06 (br. s., 1H), 8.72 - 8.49 (m, 2H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.01 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)
I-127			N-(2,5-二氟苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	353.0	E : 1.14 F : 1.52	(500MHz, DMSO- d_6) 9.15 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)

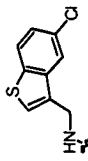
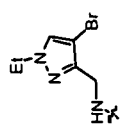
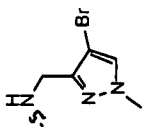
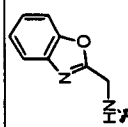
I-128		N-(3,5-二氟苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	353.1	E : 1.18 F : 1.55	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.50 (d, J=6.1 Hz, 2H)
I-129		N-((5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	321.2	C : 1.42 D : 2.64	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.79 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 4.26 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)
I-130		N-(呋喃-3-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	307.2	C : 1.76 D : 3.03	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.95 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-131		N-((1H-吲哚-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	357.2	C : 2.12 D : 3.14	(500MHz, DMSO-d ₆) 12.85 (br. s., 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.83 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-132		N-((5-甲基-1,3,4-噁	323.2	C : 1.66	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.44 - 9.24 (m, 1H), 8.64 (d,

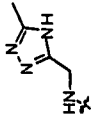
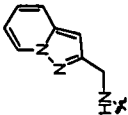
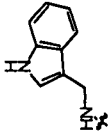
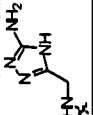
		二唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		D : 2.44	J=5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.52 (br. s., 3H)
I-133		N-((4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.3	C : 2.13 D : 3.26	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.84 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.38 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.36 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 4H)
I-134		N-((5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	403.2	C : 2.17 D : 3.13	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.40 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-135		N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	357.2	C : 1.79 D : 2.73	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, J=9.5, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H)

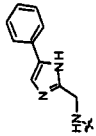
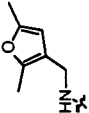
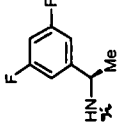
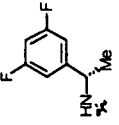
I-136		N-((5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	337.2	C : 1.79 D : 2.67	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.67 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.84 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H)
I-137		N-((5-環丙基異噁唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	348.2	C : 2.19 D : 3.14	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.13 (br. s., 1H), 8.62 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 6.12 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.11 (br. s., 1H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 2H)
I-138		N-((4-溴噻唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	402.1 404.1	C : 2.19 D : 3.15	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.53 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-139		N-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	375.2	C : 2.33 D : 3.34	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.99 (d, J=5.5 Hz, 2H)

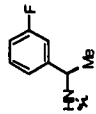
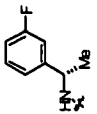
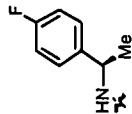
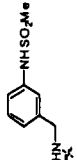
I-140		N-((1H-吡唑-4-基)甲基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	307.2	C : 1.62 D : 2.44	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.90 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.34 (d, J=5.5 Hz, 1H)
I-141		N-((5-(呋喃-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	374.1	C : 2.32 D : 3.26	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.24 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 2H)
I-142		N-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	353.2	C : 1.82 D : 2.65	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.44 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.76 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.33 (br. s., 3H)
I-143		N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	321.1	C : 1.74 D : 2.98	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.99 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.12 (d,

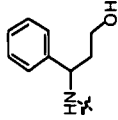
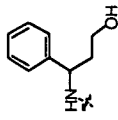
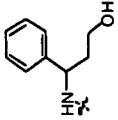
						$J=2.1\text{ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)}$
I-144		N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	335.1	C : 1.86 D : 3.17		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (t, $J=5.6\text{ Hz, 1H)$, 8.61 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 7.86 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.62 (dd, $J=7.9, 1.5\text{ Hz, 1H)$, 7.50 (d, $J=1.2\text{ Hz, 1H)$, 5.93 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$, 3.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
I-145		4-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)-2,5-二甲基呋喃-3-甲酸	379.2	C : 1.77 D : 2.93		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.75 (br. s., 1H), 8.60 (d, $J=4.9\text{ Hz, 1H)$, 8.52 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2\text{ Hz, 1H)$, 7.84 (d, $J=5.5\text{ Hz, 1H)$, 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.38 (d, $J=4.6\text{ Hz, 2H)$, 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
I-146		N-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	373.1	C : 2.65 D : 3.68		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (t, $J=5.5\text{ Hz, 1H)$, 8.61 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 7.97 (dd, $J=16.9, 7.8\text{ Hz, 2H)$, 7.86 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.64 (d, $J=7.9\text{ Hz, 1H)$, 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.73 (d, $J=5.5\text{ Hz, 2H)$
I-147		N-(2-(3-氯噻吩-2-基)-2-侧氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-	385.1	C : 2.25 D : 3.50		¹ (500MHz, DMSO-d ₆) 9.04 (t, $J=5.5\text{ Hz, 1H)$, 8.62 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 8.54 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.88 (d, $J=5.2\text{ Hz, 1H)$, 7.65 (dd, $J=8.1, 1.4\text{ Hz, 1H)$, 7.53

		c]吡啶-8-甲酰胺				(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-148		N-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	407.0	C : 2.79 D : 4.09		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5 Hz, 2H)
I-149		N-((4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	413.0 415.0	C : 2.15 D : 3.44		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.91 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.08 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H)
I-150		N-((4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	399.1 401.1	C : 1.98 D : 3.28		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.41 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)
I-151		N-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5H-苯并吡喃	358.1	C : 2.14 D : 3.48		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.41 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H),

		并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 3H), 7.56 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-152		N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	322.1	C : 1.53 D : 2.69	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 3H)
I-153		N-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	357.1	C : 2.03 D : 3.39	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 6.82 (td, $J=6.9$, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.65 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
I-154		N-((1H-吡咯-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	356.1	C : 2.25 D : 3.20	(500MHz, DMSO-d ₆) 10.91 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 8.59 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)
I-155		N-((5-胺基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	323.1	C : 1.47	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 3H)

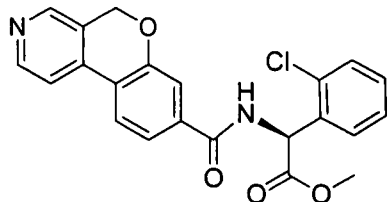
		三唑-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		D : 2.52	1H), 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.29 (br. s., 2H)
I-156		N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	383.2	C : 2.19 D : 3.33	(400MHz, CD ₃ OD) 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)
I-157		N-((2,5-二甲基咪喃-3-基)甲基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	335.2	C : 2.35 D : 3.69	(400MHz, CD ₃ OD) 8.54 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (d, $J=0.5$ Hz, 3H)
I-158		(R)-N-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	367.0	A : 5.95 B : 5.95	(400MHz, CD ₃ OD) 8.6 - 8.46 (m, 2H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.87 - 6.56 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
I-159		(S)-N-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	367.1	A : 5.43 B : 6.00	(400MHz, CD ₃ OD) 8.54 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.98 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 5.23

						(s, 2H), 1.56 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)
I-160		(R)-N-(1-(3-氟苯基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	349.0	A : 5.17 B : 5.78		(400MHz, CD ₃ OD) 8.51 (br. s., 1H), 8.41 (br. s., 1H), 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J=8.0, 6.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J=10.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 3H), 1.53 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)
I-161		(S)-N-(1-(3-氟苯基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	349.0	A : 5.17 B : 5.79		(400MHz, CD ₃ OD) 8.74 - 8.30 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 3H), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)
I-162		(R)-N-(1-(4-氟苯基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	349.0	E : 1.28 F : 1.62		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.16 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)
I-163		N-(3-(甲基磺酰基)-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	410.0	E : 0.90 F : 1.17		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H),

		并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.87 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H)
I-164		N-(3-羟基-1-苯基丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.1	E : 0.96 F : 1.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.15 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.44 (dd, $J=13.9$, 6.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H)
I-165(Enant.1)		N-(3-羟基-1-苯基丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.1	A : 4.05 B : 4.40	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.56 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (dt, $J=13.3$, 6.8 Hz, 1H)
I-166(Enant.2)		N-(3-羟基-1-苯基丙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	361.1	A : 4.05 B : 4.38	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H),

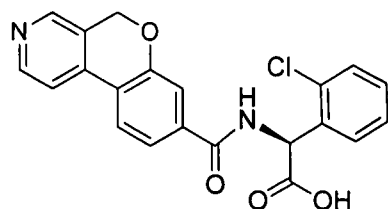
			[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺				7.87 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.56 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (dq, $J=13.3$, 6.6 Hz, 1H)
--	--	--	-----------------	--	--	--	---

實例 **II-1** : (S)-2-(2-氯苯基)-2-(5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)乙酸甲酯



在室溫下向中間體 **1** (40 mg, 0.176 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之懸浮液中添加 (S)-2-胺基-2-(2-氯苯基)乙酸甲酯 HCl 鹽 (49.9 mg, 0.211 mmol)、DIEA (0.154 mL, 0.880 mmol) 及 T₃P (50% 於 EtOAc 中, 0.293 mL, 0.493 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌 3 h。藉由反相層析純化得到實例 **II-1** (12 mg, 13%)。LC-MS (ESI) m/z : 409.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); 分析型 HPLC RT A : 5.34 min, B : 6.41 min。

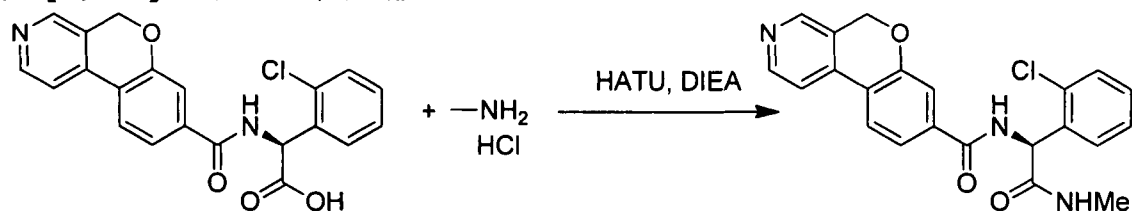
實例 **II-2** : (S)-2-(2-氯苯基)-2-(5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)乙酸



在室溫下向實例 **II-1** (130 mg, 0.249 mmol) 於 EtOH (5 mL) 中之溶液中添加 NaOH (1N, 1.740 mL, 1.740 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌 1.5 h。向反應混合物中逐滴添加 HCl (4 N, 0.373 mL, 1.492 mmol) 以將 pH 調節至約 4。藉由反相層析純化得到實例 **II-2** 之 TFA 鹽 (95 mg, 75% 產率)。LC-MS (ESI) m/z : 395.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.84 - 8.67 (m, 2H), 8.39 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.15

(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.03 (s, 1H); 分析型 HPLC RT A : 4.40 min, B : 4.99 min。

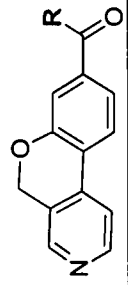
實例 II-3 : (S)-N-(1-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



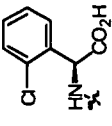
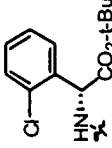
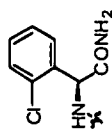
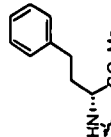
在室溫下向實例 II-2 (20 mg, 0.039 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽 (31.8 mg, 0.472 mmol)、DIEA (0.124 mL, 0.708 mmol) 及 HATU (26.9 mg, 0.071 mmol)。將反應物在氬及室溫下攪拌過夜。藉由反相層析純化得到實例 II-3 (10.6 mg, 66%)。LC-MS (ESI) m/z : 408.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.47 (dt, $J=6.0, 2.9$ Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 5.92 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.65 (d, $J=4.7$ Hz, 3H); 分析型 HPLC RT E : 0.96 min, F : 1.32 min。

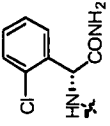
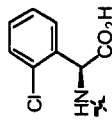
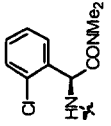
列示於表 Ia 中之化合物係遵循與實例 II-1 至 II-3 中所闡述類似之程序來製備。

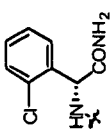
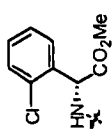
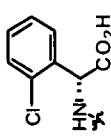
表II：



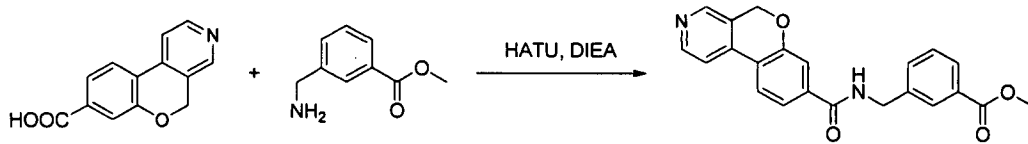
實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ ppm)
II-4	Chemical structure of R for II-4: A benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a 1-hydroxypropan-2-yl group at the 1-position. The hydroxyl group is shown as H₂N⁺ and the methyl group as CO₂Me.	(S)-2-(5H- 苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺基)-2-苯基乙酸甲 酯	375.1	A：4.90 B：5.47	(400MHz, CDCl ₃) 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.32 (m, 8H), 7.21 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
II-5	Chemical structure of R for II-5: A benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a 1-hydroxypropan-2-yl group at the 1-position. The hydroxyl group is shown as H₂N⁺ and the methyl group as CO₂tBu.	(S)-2-(5H- 苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺基)-3-苯基丙酸第 三丁基酯	431.2	A：6.50 B：6.90	(400MHz, CD ₃ OD) 8.55 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)
II-6	Chemical structure of R for II-6: A benzene ring with a chlorine atom at the 2-position and a 1-hydroxypropan-2-yl group at the 1-position. The hydroxyl group is shown as H₂N⁺ and the methyl group as CO₂H.	(R)-2-(5H- 苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺基)-3-苯基丙酸	375.1	A：4.47 B：4.63	(400MHz, DMF-d ₇) 8.87 - 8.75 (m, 3H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 7.70 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.89 (ddd, J=10.5, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.21 (dd, J=13.9, 10.6 Hz, 1H)

II-7		(S)-2-(5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺基)-2-苯基乙酸	361.0	E : 0.98 F : 0.98		(500MHz, CD ₃ OD) 8.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.27 (s, 2H)
II-8		(R)-2-(5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺基)-3-苯基丙酸第三丁基酯	431.2	E : 1.56 F : 1.92		(500MHz, CD ₃ OD) 8.64 - 8.47 (m, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 5.26 (s, 2H), 4.79 (dd, J=7.7, 6.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (s, 9H)
II-9		(S)-N-(2-胺基-2-側氧基-1-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	360.1	E : 0.90 F : 1.19		(500MHz, DMSO-d ₆) 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H)
II-10		(R)-2-(5H- 苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺基)-4-苯基丁酸甲酯	403.1	A : 5.87 B : 6.10		(400MHz, CD ₃ OD) 8.78 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 2H)

II-11		(R)-N-(1-胺基-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	374.1	A : 4.11 B : 4.08	(400MHz, CD ₃ OD) 8.73 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.06 (dd, <i>J</i> =14.0, 9.6 Hz, 1H)	
II-12		(S)-2-(5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)-3-苯基丙酸	375.1	E : 1.04 F : 1.04	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.82 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.62 (ddd, <i>J</i> =10.8, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> =13.9, 4.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, <i>J</i> =13.8, 10.7 Hz, 1H) (	
II-13		(S)-N-(1-(2-氯苯基)-2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	422.1	E : 1.08 F : 1.44	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =5.6, 3.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =5.8, 3.6 Hz, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 6H)	

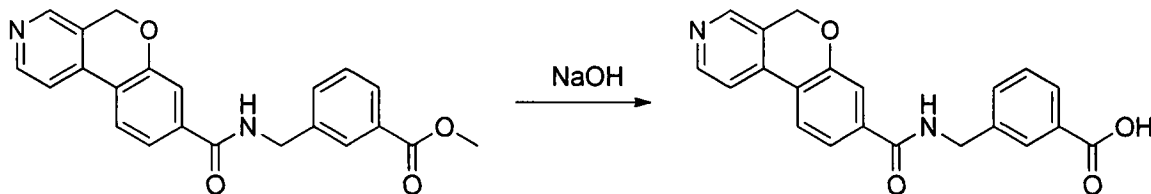
II-14		(S)-N-(2-氨基-1-(2-氯苯基)-2-侧氧基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	394.0	A : 3.79 B : 4.24	(400MHz, CD ₃ OD) 8.77 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.41 (s, 2H)
II-15		(R)-2-(2-氯苯基)-2-(5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺基)乙酸甲酯	409.0	A : 5.27 B : 6.07	(400MHz, CD ₃ OD) 8.78 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)
II-16		(R)-2-(2-氯苯基)-2-(5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺基)乙酸	395.0	A : 4.40 B : 4.90	(400MHz, CD ₃ OD) 8.79 - 8.69 (m, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.39 (s, 2H)

實例III-1：3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



實例III-1係藉由遵循與在實例I-1中所闡述類似之程序藉由將(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺置換為3-(胺基甲基)苯甲酸甲酯之HCl鹽來製備。LC-MS (ESI) m/z : 375.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.79 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.94 (dt, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=7.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 2H), 3.91 (s, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 4.70 min, B : 5.10 min。

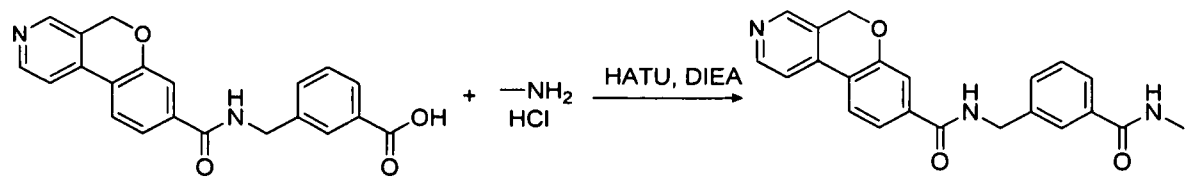
實例III-2：3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸



在室溫下向實例III-1 (40 mg, 0.107 mmol) (估計重量)於EtOH (3 mL)中之懸浮液中添加NaOH (1N, 0.855 mL, 0.855 mmol)。在氬下攪拌2.5 h後，用6N HCl將反應物中和至pH約8。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例III-2 (40 mg, 77%)。LC-MS (ESI) m/z : 361.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.74 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.69 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.65 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) ; 分析型HPLC RT A : 3.98 min, B : 4.14 min。

實例III-3：N-(3-(甲基胺甲醯基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-

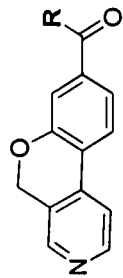
甲醯胺



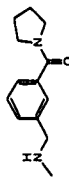
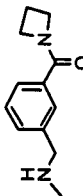
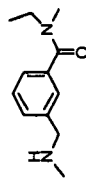
在室溫下向實例III-2 (12 mg, 0.025 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(17.08 mg, 0.253 mmol)、DIEA (0.053 mL, 0.304 mmol)及HATU (17.31 mg, 0.046 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌3 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例III-3 (6.7 mg, 70%)。LC-MS (ESI) m/z : 374.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.39 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3H) ; 分析型 HPLC RT E : 0.93 min, F : 1.15 min。

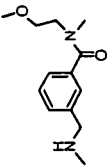
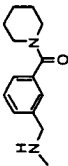
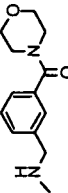
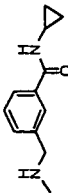
列示於表III中之化合物係藉由遵循與在實例III-1至III-3中所闡述類似之程序來製備。

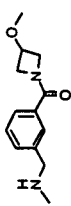
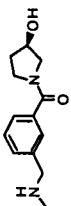
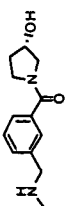
表III：

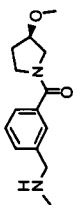
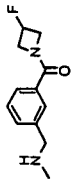
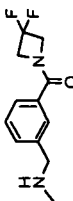


實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ ppm)
III-4		N-(3- 胺 甲 醯 基 苄 基)-5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c] 吡 啶 -8- 甲 醯 胺	360.0	E : 0.90 F : 1.10	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.69 – 8.49 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (br. S., 1H), 7.88 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (br. S., 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H)
III-5		N-(3-(乙 基 胺 甲 醯 基)苄基)-5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c] 吡 啶 -8- 甲 醯 胺	388.1	A : 3.72 B : 4.50	(400MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.35 – 3.17 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3H)
III-6		N-(3-(二 甲 基 胺 甲 醯 基)苄基)-5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c] 吡 啶 -8- 甲 醯 胺	388.1	E : 1.04 F : 1.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 5.28 (s,

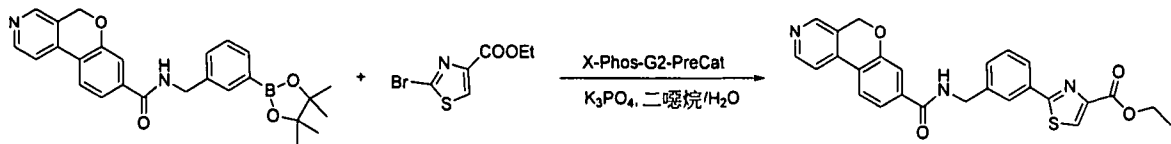
						2H), 4.52 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.97 (br. s., 3H), 2.89 (s, 3H)
III-7		N-(3-(吡咯啉-1-羧基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	414.1	E : 1.11 F : 1.33	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 4H)	
III-8		N-(3-(氮雜環丁烷-1-羧基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	400.1	E : 1.06 F : 1.26	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.24 (五重峰, $J=7.8$ Hz, 2H)	
III-9		N-(3-(乙基(甲基)胺甲酰胺)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	402.2	E : 1.11 F : 1.32	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 5.27 (br. s., 2H), 4.52 (br. s., 2H), 2.96 - 2.74 (m, 5H), 1.18 - 0.98 (m, 3H)	
III-10		N-(3-(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酰胺)	432.2	E : 1.07 F : 1.28	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.65 (d,	

		苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺			$J=7.7$ Hz, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.30 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 1H), 5.27 (br. s., 2H), 4.51 (br. s., 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 3H), 3.10 (br. s., 2H), 2.93 (d, $J=17.1$ Hz, 3H)
III-11		N-(3-(六氢吡啶-1-羰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	428.1	E : 1.21 F : 1.45	(500MHz, DMSO- d_6) 9.17 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.56 (br. s., 2H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 1.59 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 4H)
III-12		N-(3-(嗎啉-4-羰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	430.1	E : 1.04 F : 1.23	(500MHz, DMSO- d_6) 9.17 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (td, $J=4.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.58 (br. s., 8H)
III-13		N-(3-(環丙基胺甲醯基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	400.1	E : 1.05 F : 1.27	(500MHz, DMSO- d_6) 9.19 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.66 (dd, $J=16.1, 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 5.27 (br. s., 2H), 4.52 (br. s., 2H), 2.83 (br. s., 1H), 0.68 (d, $J=2.2$ Hz,

					2H), 0.56 (br. s., 2H)
III-14		N-(3-(3-甲氧基氮雜 環丁烷-1-羰基)苄 基)-5H-苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	430.1	E : 0.95 F : 1.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.39 (br. s., 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 4.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H)
III-15		(R)-N-(3-(3-羟基吡 咯啶-1-羰基)苄基)- 5H-苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	430.1	E : 0.86 F : 1.09	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 1.99 - 1.71 (m, 2H)
III-16		(S)-N-(3-(3-羟基吡 咯啶-1-羰基)苄基)- 5H-苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	430.1	E : 0.86 F : 1.09	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 2.00 - 1.70 (m, 2H)

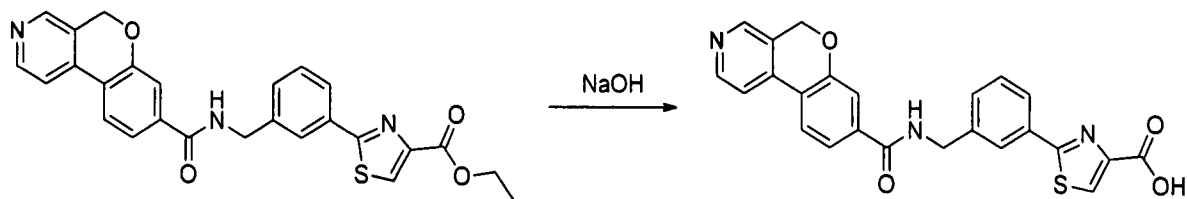
III-17		(R)-N-(3-(3-甲氧基吡咯啉-1-羰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	444.1	E : 0.96 F : 1.25	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 2H)
III-18		N-(3-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	418.0	E : 0.95 F : 1.25	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.8 Hz, 3H), 4.46 - 3.99 (m, 3H)
III-19		N-(3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-羰基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	436.1	E : 1.04 F : 1.36	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 3H), 4.49 (br. s., 2H)

實例IV-1：2-(3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯



向中間體5 (47 mg, 0.106 mmol)於二噁烷(1.2 mL)及H₂O (0.324 mL)中之溶液中添加2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(25.09 mg, 0.106 mmol)、K₃PO₄ (56.4 mg, 0.266 mmol)及X-Phos-G2-PreCat (4.19 mg, 5.31 μmol)。利用微波在140℃下將反應物加熱15 min。去除溶劑。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例IV-1 (21 mg, 41%)。LC-MS (ESI) m/z : 472.2[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (br. s., 1H), 8.67 - 8.46 (m, 3H), 8.13 - 7.80 (m, 4H), 7.71 - 7.43 (m, 5H), 5.27 (br. s., 2H), 4.57 (br. s., 2H), 4.33 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 3H) ; 分析型 HPLC RT E : 1.28 min, F : 1.59 min。

實例IV-2：2-(3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯基)噻唑-4-甲酸

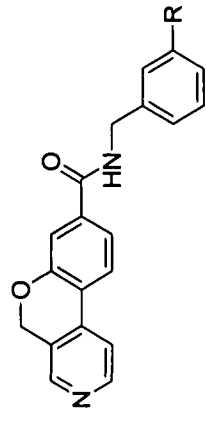


實例IV-2係藉由遵循與在實例III-2中所闡述類似之程序來製備。LC-MS (ESI) m/z : 444.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.86 (dt, J=6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.49-53 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.58 (d, J=6.1 Hz, 2H) ; 分析型

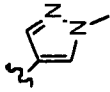
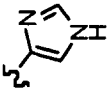
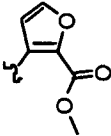
HPLC RT E : 1.13 min, F : 1.07 min 。

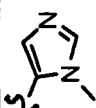
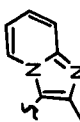
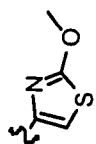
列示於表III中之化合物係藉由遵循與在實例**IV-1**及**IV-2**中所闡述類似之程序來製備。

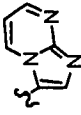
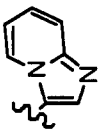
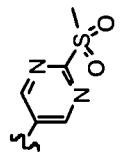
表IV：

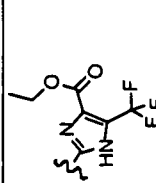
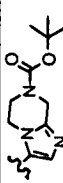
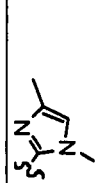
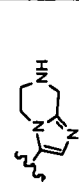


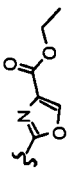
實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方 法， RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
IV-3		N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	397.2	E : 1.14 F : 1.43	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.38 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)
IV-4		N-(3-(2-(氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	450.2	E : 1.10 F : 1.53	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.66 - 8.62 (m, 3H), 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.08 (t, J=7.6 Hz, 4H), 2.33 (五重峰, J=7.5 Hz, 2H)

IV-5		N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	397.2	E : 1.17 F : 1.43	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.13 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.50 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)
IV-6		N-(3-(1H-咪唑-4-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	383.1	E : 0.97 F : 1.25	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (t, J=5.9 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H)
IV-7		N-(3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	397.2	E : 0.98 F : 1.33	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (t, J=5.8 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (dd, J=16.1, 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)
IV-8		3-(3-((5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺基)甲基)苄基)咪唑-2-甲酸甲	441.1	E : 1.34 F : 1.62	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0

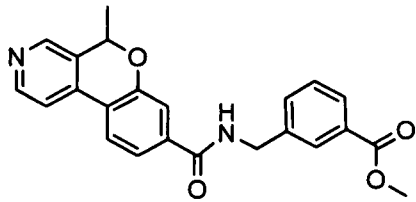
		酯				Hz, 1H), 7.57 (d, J=3.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.53 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)
IV-9		N-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	397.2	E : 0.98 F : 1.31	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H)	
IV-10		N-(3-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	447.2	E : 1.04 F : 1.49	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.42 (dd, J=12.1, 7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.86 (t, J=6.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)	
IV-11		N-(3-(2-甲氧基咪唑-4-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	430.2	E : 1.45 F : 1.76	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53	

					(d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H)
IV-12		N-(3-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲磺胺	434.1	E : 0.97 F : 1.30	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=6.9, 3.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
IV-13		N-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲磺胺	433.2	E : 1.02 F : 1.47	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.97 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)
IV-14		N-(3-(2-(甲基磺酰基)咪唑-5-基)苄基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲磺胺	473.2	E : 1.12 F : 1.36	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.39 (s, 2H), 9.21 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.60 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H)
IV-15		2-(3-((5H-苯并吡喃并	523.1	E : 1.50	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=5.0$ Hz,

		[3,4-c]吡啶-8-甲酯(胺基) 甲基)苯基)-5-(三氟甲基)- 1H-咪唑-4-甲酸乙酯		F : 1.78	1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.35 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H)
IV-16		3-(3-((5H- 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c]吡啶-8-甲酯(胺基) 甲基)苯基)-5,6-二氢咪唑 并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-甲酸 第三丁基酯	538.2	E : 1.15 F : 1.56	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.60 (br. s., 2H), 4.53 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 3.73 (br. s., 2H), 1.44 (s, 9H)
IV-17		N-(3-(1,4-二甲基-1H-咪唑 -2-基)苄基)-5H-苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲酯(胺	411.1	E : 0.88 F : 1.32	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.25 - 9.09 (m, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
IV-18		N-(3-(5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a]吡嗪-3-基)苄基)- 5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲酯(胺	438.2	E : 0.78 F : 1.11	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (br. s., 1H), 5.27 (br. s., 2H),

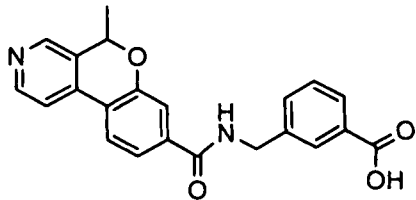
					4.53 (br. s., 2H), 4.28 (br. s., 2H), 4.11 (br. s., 2H), 3.5(m, 2H)
IV-19		2-(3-((5H- 苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基) 甲基)苯基)噁唑-4-甲酸乙 酯	456.0	E : 1.34 F : 1.66	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.26 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.66 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H)

實例V-1：3-((5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



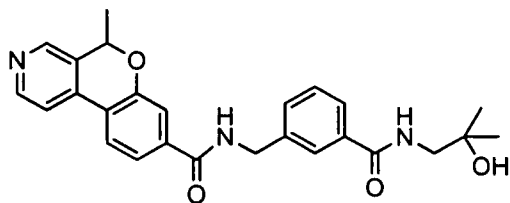
實例V-1係藉由遵循與在實例I-1中所闡述類似之程序藉由將中間體1置換為中間體4來製備。LC-MS (ESI) m/z : 389.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 5.49 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 4.94 min, B : 5.40 min。

實例V-2：3-((5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸



實例V-2係藉由遵循與在實例III-2中所闡述類似之程序使用實例V-1來製備。LC-MS (ESI) m/z : 375.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 5.60 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 1.73 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 4.10 min, B : 4.35 min。

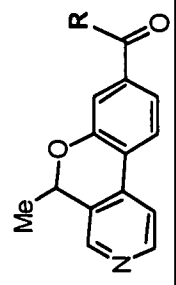
實例V-3：N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基胺甲醯基)苄基)-5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



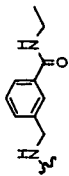
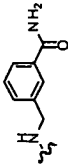
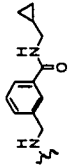
在室溫下向 **V-2** (10 mg, 0.020 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 1-胺基-2-甲基丙-2-醇 (9.13 mg, 0.102 mmol)、DIEA (0.036 mL, 0.205 mmol) 及 HATU (14.01 mg, 0.037 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌 1.5 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例 **V-3** (9.0 mg, 98%)。LC-MS (ESI) m/z : 446.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.52 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 3H), 3.25 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.10 (s, 6H) ; 分析型 HPLC RT E : 0.99 min, F : 1.27 min。

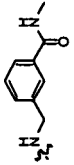
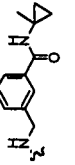
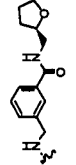
列示於表 V 中之化合物係藉由遵循與在實例 **V-1** 至 **V-3** 中所闡述類似之程序來製備。

表 V :



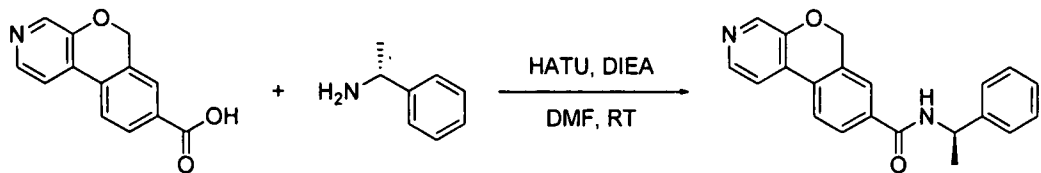
實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法 , RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
V-4		N-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	381.0	E : 1.36 F : 1.61	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 5.56 (q, J=6.6 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, J=7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.9 Hz, 3H)
V-5		N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	375.1	E : 1.27 F : 1.62	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (br. s., 2H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.55 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.13 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.9 Hz, 3H)
V-6		N-(3-(環丙基胺)甲醯基)苄基)-5-甲基-5H-吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	414.1	E : 1.05 F : 1.35	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 5.56 (q, J=6.6 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, J=7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.9 Hz, 3H)

		苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			$J=5.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=15.1$, 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 5.56 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
V-7		N-(3-(乙基胺甲醯基)苄基)-5-甲基-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	402.1	E : 1.04 F : 1.33	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (br. s., 1H), 8.70 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 5.57 (q, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.27 (五重峰, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
V-8		N-(3-胺甲醯基苄基)-5-甲基-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	374.1	E : 0.92 F : 1.18	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.15 (br. S., 1H), 8.61 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (br. S., 1H), 5.52 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)
V-9		N-(3-(環丙基甲基胺甲醯基)苄基)-5-甲基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]	428.1	E : 1.17 F : 1.48	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.22 - 9.11 (m, 1H), 8.62 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz,

		吡啶-8-甲醯胺			1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 5.52 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.42 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.22 (d, $J=4.1$ Hz, 2H)
V-10		5-甲基-N-(3-(甲基胺甲醯基)-5H-吡啶-2-基)-8-甲醯胺	388.1	E : 0.96 F : 1.24	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 5.52 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)
V-11		5-甲基-N-(3-(1-甲基環丙基胺甲醯基)-5H-吡啶-2-基)-8-甲醯胺	428.1	E : 1.14 F : 1.43	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 5.52 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 2H), 0.62 - 0.56 (m, 2H)
V-12		5-甲基-N-(3-((R)-四氫呋喃-2-基)甲醯基)-8-甲醯胺	458.1	E : 1.05 F : 1.36	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.7$ Hz,

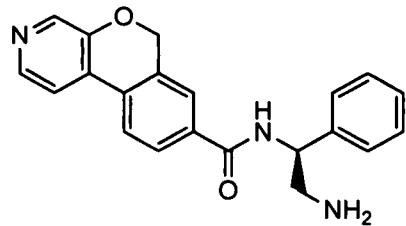
		并吡喃并[3,4-c]吡啶- 8-甲醯胺			1H), 7.63 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 5.52 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.96 (五重峰, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J=8.2, 7.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 4H)
--	--	-------------------------	--	--	---

實例 **VI-1** : (R)-N-(1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

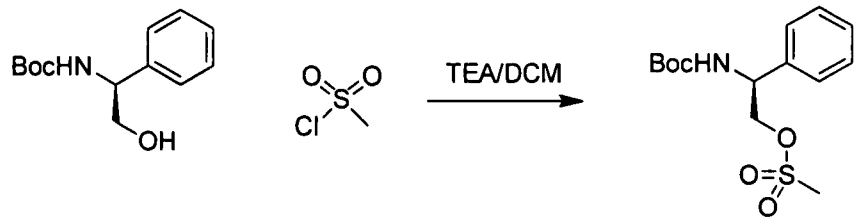


在室溫下向中間體**3** (15 mg, 0.066 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-1-苯基乙胺(8.0 mg, 0.066 mmol)、DIEA (0.058 mL, 0.330 mmol)及HATU (30.1 mg, 0.079 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌1 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例**VI-1** (9.4 mg 42%)。LC-MS (ESI) m/z : 331.15 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.18 (五重峰, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC RT E : 1.17 min ; F : 1.53 min。

實例 **VI-2** : (S)-N-(2-胺基-1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



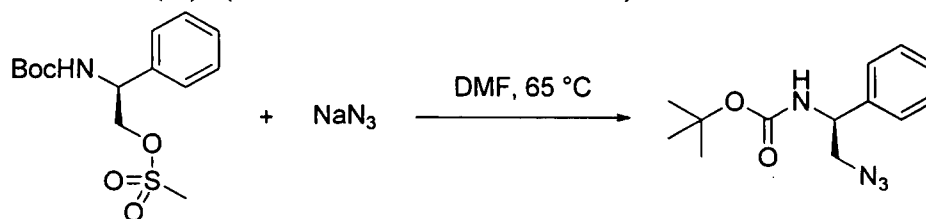
實例 **VI-2a** : (S)-甲磺酸2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯基乙基酯



在-5℃下向(S)-(2-羥基-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(3.45 g, 14.54 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加TEA (3.04 mL, 21.81

mmol)及甲烷磺醯氯(1.246 mL, 15.99 mmol)。將反應物在氬下在-5°C下攪拌2 h。用DCM稀釋反應混合物，用1M HCl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。在真空中乾燥後，獲得白色固體狀 **VI-2a** (4.59g, 100%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 316.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 5.14 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.55 - 4.34 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

實例 **VI-2b** : (S)-(2-疊氮基-1-苯基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



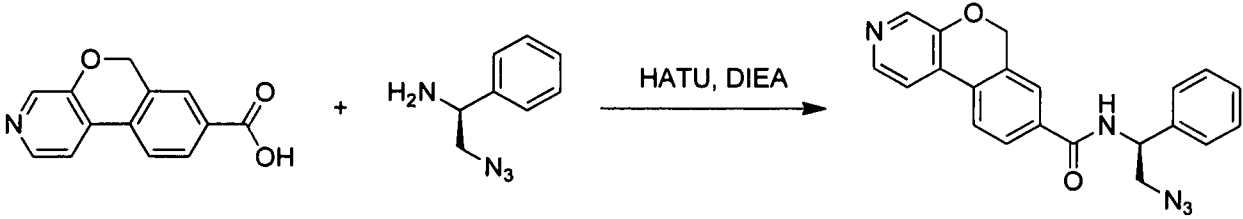
在室溫下向 **VI-2a** (4.59 g, 14.55 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaN₃ (1.892 g, 29.1 mmol)。將反應物在氬下在65°C下攪拌3 h。使反應物冷卻至室溫並用水稀釋。藉由過濾收集所形成之白色沈澱物並用水進一步洗滌，然後在真空中乾燥，從而得到白色固體狀 **VI-2b** (3.01 g, 79%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 263.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 5.05 (br. s., 1H), 4.88 (br. s., 1H), 3.76 - 3.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

實例 **VI-2c** : (S)-2-疊氮基-1-苯基乙胺之TFA鹽



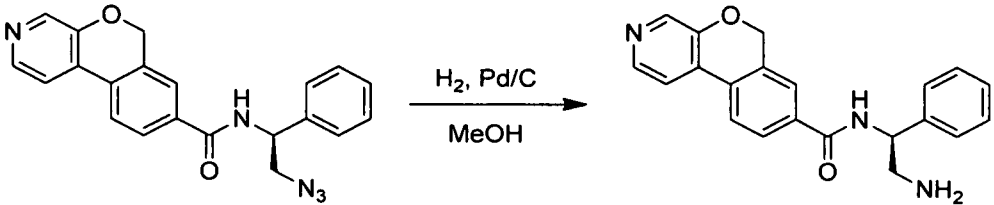
在室溫下向 **VI-2b** (295 mg, 1.125 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2 h。去除溶劑並在真空中乾燥所得殘餘物，從而得到白色固體狀 **VI-2c** (311 mg, 100%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 163.1 [M+H]⁺。

實例 **VI-2d** : (S)-N-(2-疊氮基-1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺之TFA鹽



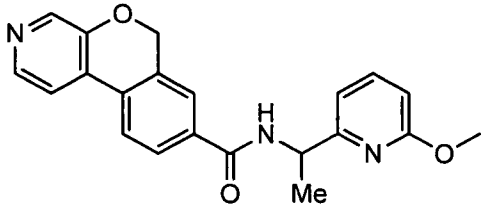
在室溫下向中間體**2**(30 mg, 0.132 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加**VI-2c** (36.5 mg, 0.132 mmol)、DIEA (0.115 mL, 0.660 mmol)及HATU (60.2 mg, 0.158 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1.5 h。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀**VI-2d** (22 mg, 34.3%)。LC-MS (ESI) m/z : 372.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.19 (d, J =8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J =0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H)。

實例 **VI-2** :

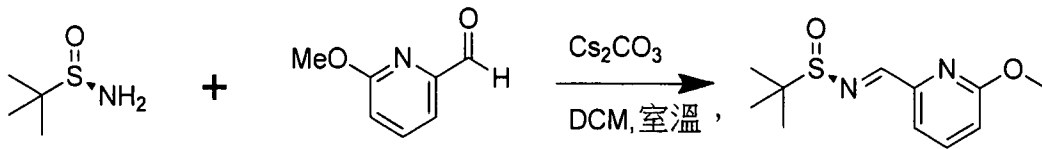


向**VI-2d** (22 mg, 0.045 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加催化量之5% Pd/C。將反應物在氬氣球下在室溫下攪拌2 h。過濾觸媒並自濾液去除溶劑，從而得到白色固體狀實例**VI-2** (13.3 mg, 82%)。LC-MS (ESI) m/z : 346.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.26 (d, J =5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J =7.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 5.50 (dd, J =9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H) ; 分析型HPLC RT A : 5.14 min, B : 5.67 min。

實例 **VI-3** : (±)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

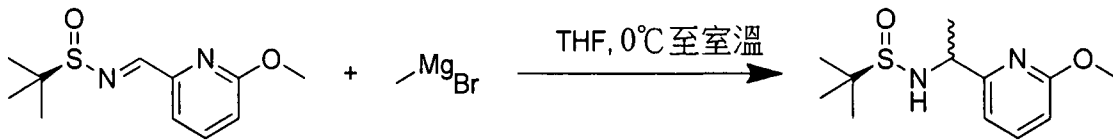


實例 **VI-3a** : (R,E)-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.0g, 8.25 mmol)及Cs₂CO₃ (4.03 g, 12.38 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加6-甲氧基吡啶甲醛(1.092 mL, 9.08 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液。然後，將溶液在室溫下攪拌5 h。過濾固體並去除溶劑。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到澄清無色油狀**VI-3a** (1.91 g, 96%)。LC-MS (ESI) m/z : 241.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 6.85 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

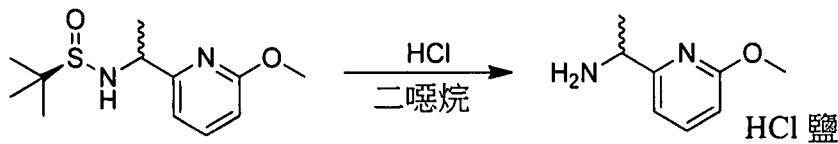
實例 **VI-3b** : (R)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在0°C下向**VI-3a** (650 mg, 2.70 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(1.4 M於甲苯中, 2.90 mL, 4.06 mmol)。將反應物在氬下在0°C下攪拌2 h且然後使其升溫至室溫。在再攪拌30 min後，使其冷卻至0°C並小心添加NH₄Cl溶液。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物。收集兩種非鏡像異構物之兩個接近峰並合併。在去除溶劑

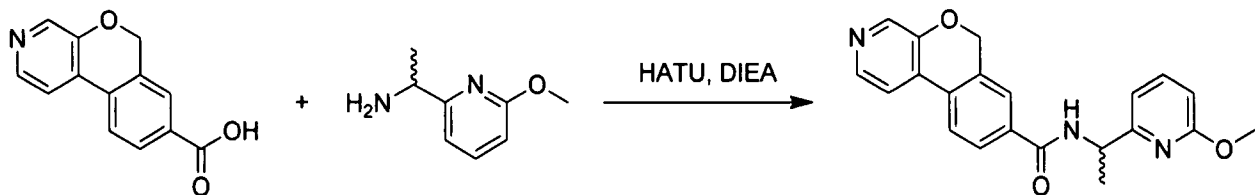
後，獲得澄清無色油狀 **VI-3b** (578 mg, 83%)。LC-MS (ESI) m/z : 257.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dt, $J=8.3, 7.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.83 (br. d, $J=4.6$ Hz, NH) 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

實例 **VI-3c** : 1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙胺之 2 HCl



在室溫下向 **VI-3b** (578 mg, 2.255 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中添加 HCl (4 M 於二噁烷中, 2.818 mL, 11.27 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌 2 h。去除溶劑，從而得到白色固體狀 **VI-3c** (520 mg, 100%)。LC-MS (ESI) m/z : 153.0 $[M+H]^+$ 。

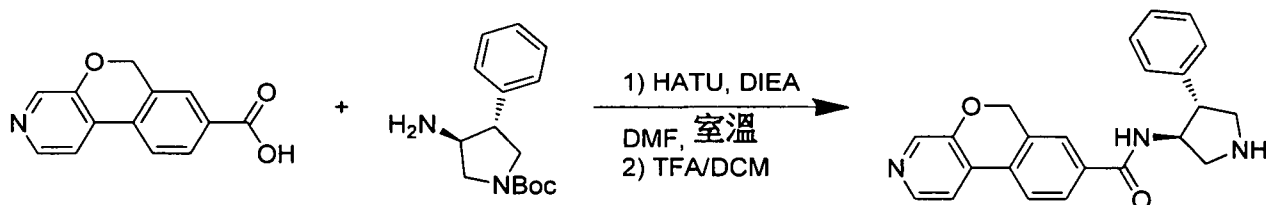
實例 **VI-3** :



實例 **VI-3** 係藉由遵循與 **VI-1** 中所闡述類似之程序藉由將 (R)-1-苯基乙胺置換為 **VI-3c** 來製備。LC-MS (ESI) m/z : 362.15 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.1, 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.12 (五重峰, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.52 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ; 分析型 HPLC RT E : 1.12 min, F : 1.59 min。

實例 **VI-4** : N-((3S,4R)-4-苯基吡咯啉-3-基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡

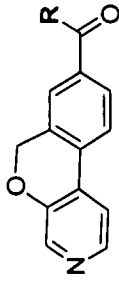
啖-8-甲醯胺



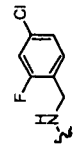
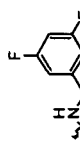
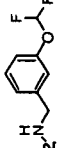
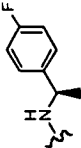
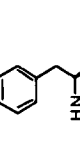
藉由遵循與實例**VI-1**中所闡述類似之程序藉由將(R)-1-苯基乙胺置換為(3S,4R)-3-胺基-4-苯基吡咯啖-1-甲酸第三丁基酯實施醯胺偶合。用存於DCM中之TFA處理由此獲得之中間體，從而在反相層析純化後得到白色固體狀實例**VI-4**。LC-MS (ESI) m/z : 372.20 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.61 (五重峰, J=7.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.47 (dd, J=17.6, 9.4 Hz, 1H), 3.08 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=11.1, 7.6 Hz, 1H) ; 分析型HPLC RT E : 0.92 min, F : 1.20 min。

列示於表V中之化合物藉由遵循與實例**VI-1**中所闡述類似之程序來製備。

表 VI :

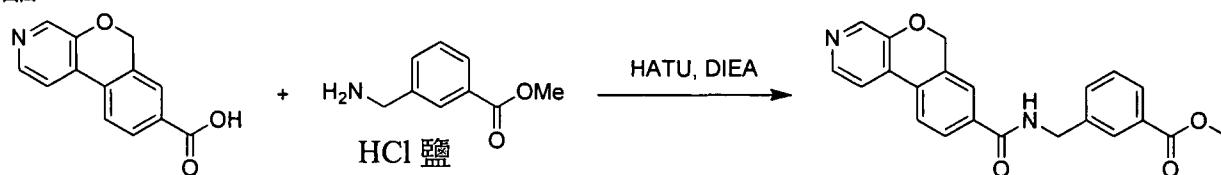


實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
VI-5		(R)-N-(1-(2- 氯 苯 基)乙基)-6H-異苯 并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺	364.90	E : 1.36 F : 1.69	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.50 - 5.41 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H)
VI-6		N-(3- 甲 氧 基 苄 基)-6H-異苯并吡 喃并[3,4-c]吡啶- 8-甲醯胺	346.90	E : 1.15 F : 1.49	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (br. s., 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H)
VI-7		(R)-N-(1-(3- 甲 氧 基苯基)乙基)-6H- 異 苯 并 吡 喃 并 [3,4-c] 吡 啶 -8- 甲 醯 胺	361.20	E : 1.26 F : 1.56	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.9 Hz, 3H)

VI-8		N-(4-氯-2-氟苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	369.10	E : 1.29 F : 1.66	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.50 (d, J=5.8 Hz, 2H)
VI-9		N-(3,5-二氟苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	353.15	E : 1.08 F : 1.64	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H)
VI-10		N-(3-(二氟甲氧基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	383.15	E : 1.23 F : 1.57	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H)
VI-11		(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	349.20	E : 1.22 F : 1.57	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.17 (五重峰, J=7.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H)
VI-12		(S)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-6H-異苯并吡喃并	361.20	E : 1.03 F : 1.31	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.36 - 8.27 (m, 3H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.15 (br. s., 1H), 5.29 (s, 2H), 4.88 (t, J=5.4 Hz, 1H),

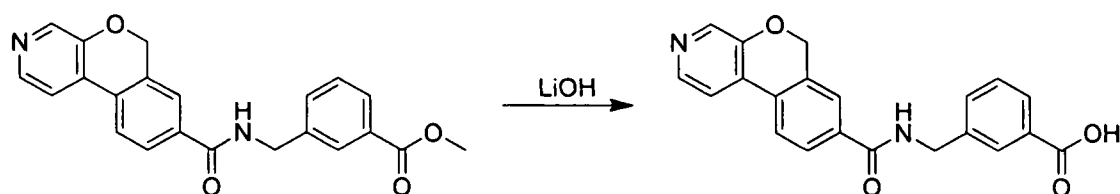
		[3,4-c] 吡啶 -8- 甲 醯胺				4.17 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.43 (dt, $J=10.7$, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=13.5$, 5.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=13.2$, 9.4 Hz, 1H)
--	--	------------------------	--	--	--	---

實例 **VII-1**：3-((6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



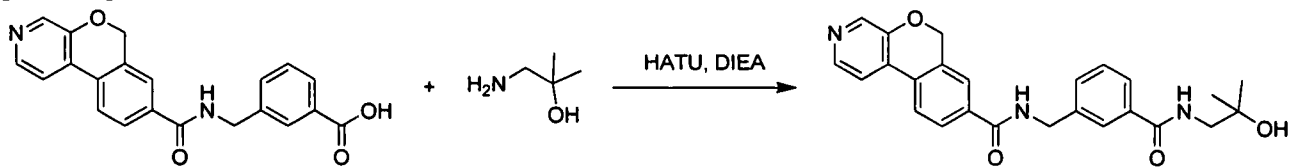
實例 **VII-1**係藉由遵循與 **VI-1**中所闡述類似之程序藉由將(R)-1-苯基乙胺置換為3-(胺基甲基)苯甲酸甲酯之HCl鹽來製備。LC-MS (ESI) m/z : 375.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.56 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。分析型HPLC RT E : 1.19 min, F : 1.49 min。

實例 **VII-2**：3-((6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸



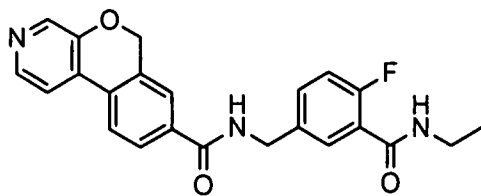
在室溫下向實例 **VII-1** (220 mg, 0.588 mmol)於THF (5 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液中添加LiOH (42.2 mg, 1.763 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌4 h。去除溶劑。反相純化得到白色固體狀 **VII-2** (200 mg, 94%)。LC-MS (ESI) m/z : 361.12 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2H) ; 分析型HPLC RT E : 0.96 min, F : 0.96 min。

實例 **VII-3** : N-(3-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



在室溫下向 **VII-2** (30 mg, 0.083 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(14.84 mg, 0.166 mmol)、DIEA (0.044 mL, 0.250 mmol)及HATU (38.0 mg, 0.100 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2 h。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到白色固體狀 **VII-3** (20.6 mg, 45%)。LC-MS (ESI) m/z : 432.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.10 (s, 6H) ; 分析型HPLC RT A : 3.56 min, B : 3.72 min。

實例 **VII-4** : N-(3-(乙基胺甲醯基)-4-氟苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

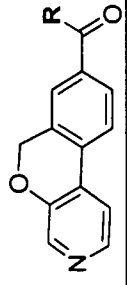


實例 **VII-4**係藉由遵循與**VII-1**、**VII-2**及**VII-3**中所闡述類似之程序藉由將3-(胺基甲基)苯甲酸甲酯之HCl鹽置換為實例**VII-1**中之中間體**9**來製備。LC-MS (ESI) m/z : 406.20 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=6.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42

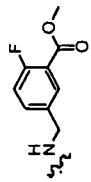
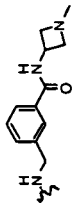
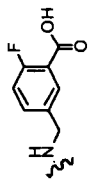
(m, 1H), 7.23 (dd, $J=10.3, 8.7$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 分析型HPLC RT E : 1.06 min, F : 1.33 min。

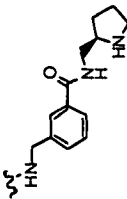
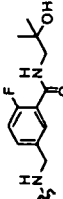
列示於表VII中之化合物係藉由遵循與實例實例VII-1至VII-4中所闡述類似之程序來製備。

表 VII :

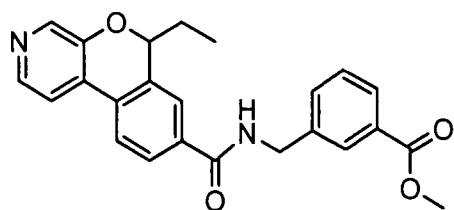


實例 編號	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法 , RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
VII-5		N-(3-(乙基胺甲醯基) 苺基)-6H- 異苯并吡 喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	388.1	A : 6.01 B : 6.24	(400MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.38 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H)
VII-6		N-(3-(甲基胺甲醯基) 苺基)-6H- 異苯并吡 喃并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	374.15	E : 0.89 F : 1.18	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.36 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 2.77 (d, J=4.4 Hz, 3H)
VII-7		(S)-N-(3-((1-乙基吡 咯啶-2-基)甲基胺甲	471.30	E : 0.91 F : 1.15	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H),

		醯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			7.94 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.73 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.76 - 2.98 (m, 7H), 1.69 (br. s., 4H), 1.27 - 0.92 (m, 3H)
VII-8		5-((6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯基)甲基)-2-氟苯甲酸甲酯	393.0	A : 4.89 B : 5.37	(400MHz, DMSO-d ₆) 9.24 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=11.0, 8.6$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)
VII-9		N-(3-(1-甲基氮雜環丁-3-基胺甲醯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	429.00	E : 0.85 F : 0.99	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.56 (d, $J=5.8$ Hz, 4H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.46 (br. S., 2H)
VII-10		5-((6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯基)甲基)-2-氟苯甲酸	379.15		(500MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.85 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=7.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J=8.5, 4.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=10.7, 8.5$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)

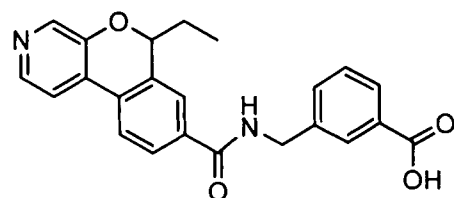
VII-11		(R)-N-(3-(吡咯啉-2-基甲基胺甲酯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	443.25	E : 0.84 F : 1.00	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.27 (t, J=5.9 Hz, 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.81 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 3H), 3.25 (ddd, J=10.9, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.68 (dq, J=12.9, 8.4 Hz, 1H)
VII-12		N-(4-氟-3-(2-羟基-2-甲基丙基胺甲酯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酯胺	450.25	E : 0.95 F : 1.21	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (br. s., 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.27 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 4.58 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.25 (br. s., 2H), 1.13 (br. s., 6H)

實例VIII-1：3-((6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



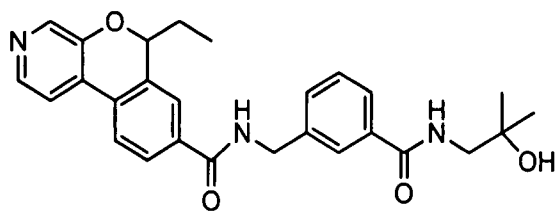
實例VIII-1係藉由遵循與實例III-1中所闡述類似之程序使用中間體7置換中間體1來製備。LC-MS (ESI) m/z : 403.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 5.28 (dd, $J=8.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.97 - 1.74 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 5.38 min, B : 5.91min。

實例VIII-2：3-((6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺基)甲基)苯甲酸



實例VIII-2係藉由遵循與實例III-2中所闡述類似之程序使用實例VIII-1置換實例III-1來製備。LC-MS (ESI) m/z : 389.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=7.7, 0.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 5.54 (dd, $J=8.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 4.49 min, B : 4.86 min。

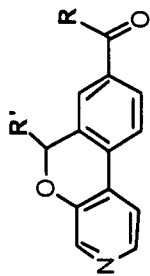
實例VIII-3：6-乙基-N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基胺甲醯基)苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺



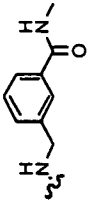
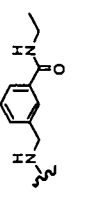
實例VIII-3係藉由遵循與實例III-3中所闡述類似之程序使用實例VIII-2置換實例III-2以與1-胺基-2-甲基丙-2-醇發生偶合來製備。LC-MS (ESI) m/z : 460.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 5.35 (dd, $J=8.7, 4.5$ Hz, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 3.24 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT E : 1.08 min, F : 1.42 min。

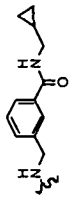
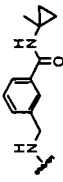
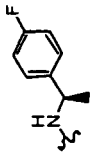
列示於表VIII中之化合物係藉由遵循與實例VII-1-3中所闡述類似之程序藉由使用中間體6、7、8、9及10來製備。

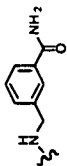
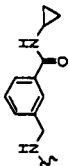
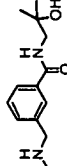
表 VIII :

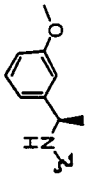
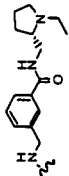


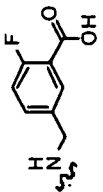
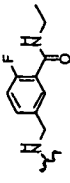
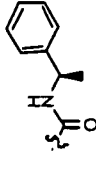
實例 編號	R'	R	名稱	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
VIII-4	Me		3-((6-甲基-6H-異苯 并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺基)甲 基)苯甲酸甲酯	389.0	A : 5.27 B : 5.62	(400MHz, CD ₃ OD) 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 3H), 7.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 5.43 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.6 Hz, 3H)
VIII-5	Me		3-((6-甲基-6H-異苯 并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺基)甲 基)苯甲酸	375.0	A : 4.32. B : 4.50	(400MHz, DMF-d ₇) 9.24 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 4H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 5.59 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 3H)
VIII-6	Me		N-((R)-1-(3-甲氧基 苯基)乙基)-6-甲基-	375.2	A : 5.63 B : 6.02	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.5 Hz,

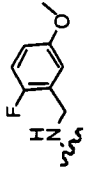
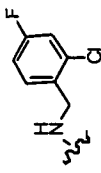
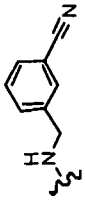
			6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺			1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J=8.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.26 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 5.77 - 5.62 (m, 1H), 5.18 (五重峰, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.61 (dd, $J=6.6$, 2.4 Hz, 3H), 1.50 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)
VIII-7	Me		6-甲基-N-(3-(甲基 胺甲醯基)苄基)- 6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	388.1	E : 0.90 F : 1.19	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (br. s., 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 5.54 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.55 (br. s., 2H), 2.77 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)
VIII-8	Me		N-(3-(乙基胺甲醯 基)苄基)-6-甲基- 6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	402.1	E : 0.97 F : 1.27	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 5.54 (q, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.55 (br. s., 2H), 3.27 (五重峰, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

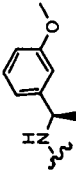
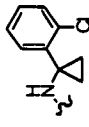
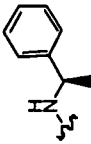
VIII-9		N-(3-(環丙基甲基 胺甲醯基)苄基)-6- 甲基-6H-異苯并吡 喃并[3,4-c]吡啶-8- 甲醯胺	428.1	E : 1.08 F : 1.41	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.98 (br. s., 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 7.63 (d, J=13.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 5.32 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 2.91 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.85 - 0.72 (m, 1H), 0.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.00 (d, J=2.2 Hz, 2H)
VIII-10		6-甲基-N-(3-(1-甲 基環丙基胺甲醯基) 苄基)-6H-異苯并吡 喃并[3,4-c]吡啶-8- 甲醯胺	428.1	E : 1.14 F : 1.48	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.19 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.55 (q, J=6.1 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 1.59 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.72 (br. s., 2H), 0.59 (br. s., 2H)
VIII-11		N-((R)-1-(4- 氟 苯 基) 乙基)-6- 甲基- 6H- 異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	363.0	E : 1.37 F : 1.74	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.44 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.4 Hz, 2H), 5.56 (d, J=6.3 Hz, 1H), 5.19 (t, J=6.9 Hz, 1H), 1.58 (d,

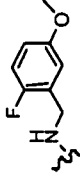
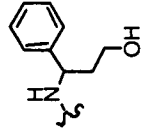
VIII-12	Me		N-(3-胺甲醯基苄基)-6-甲基-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	374.1	E : 0.87 F : 1.12	$J=6.3$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) (500MHz, DMSO- d_6) 9.21 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (br. s., 2H), 7.77 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 5.56 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 1.60 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)
VIII-13	Me		N-(3-(環丙基胺甲醯基)苄基)-6-甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	414.1	E : 0.97 F : 1.27	(500MHz, DMSO- d_6) 9.19 (br. s., 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.68 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 5.54 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 1.58 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
VIII-14	Me		N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基胺甲醯基)苄基)-6-甲基-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	446.2	E : 0.92 F : 1.19	(500MHz, DMSO- d_6) 9.20 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.40

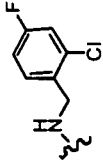
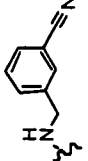
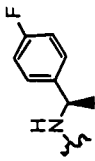
VIII-15	Et		6-乙基-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	389.1	E : 1.43 F : 1.81	(m, 1H), 5.53 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=5.6$, 2.3 Hz, 2H), 3.25 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.10 (s, 6H) (500MHz, DMSO-d ₆) 8.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.83 (dd, $J=4.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 5.42 (dt, $J=8.5$, 4.0 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.49 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.00 (td, $J=7.4$, 1.5 Hz, 3H)
VIII-16	Me		N-(3-(((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)甲氧基)-6-甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	485.2	E : 0.92 F : 1.20	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.20 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 2H), 8.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.0$, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 5.53 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=5.6$, 2.9 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.84 (dd, $J=11.6$, 7.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.29 (br.

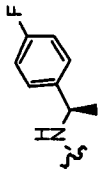
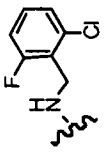
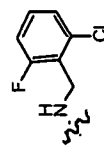
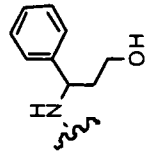
						s., 1H), 2.14 (br. s., 1H), 1.91 (s, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
VIII-17	Et		5-((6-乙基-6H-异吲并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰氨基)甲基)-2-氟苯甲酸	407.1	A : 4.50 B : 4.80	(400MHz, CD ₃ OD) 8.59 (s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=6.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J=8.5$, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=10.7$, 8.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, $J=8.6$, 4.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
VIII-18	Et		6-乙基-N-(3-(乙基胺甲酰基)-4-氟苄基)-6H-异吲并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	434.1	E : 1.19 F : 1.59	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.24 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=8.7$, 4.5 Hz, 1H), 4.49 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.25 (五重峰, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
VIII-19	Et		6-乙基-N-((R)-1-苯基乙基)-6H-异吲并吡喃并[3,4-c]吡啶-	359.1	E : 1.41 F : 1.85	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.36 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.4$ Hz,

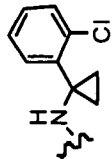
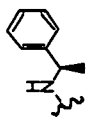
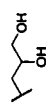
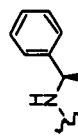
			8-甲醯胺			1H), 7.83 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.41 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.19 (五重峰, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.50 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
VIII-20	Et		6-乙基-N-(2-氟-5-甲氧基苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	393.1	E : 1.37 F : 1.80	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.14 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.12 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 5.42 (dd, $J=8.4$, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 2H), 3.72 (s, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
VIII-21	Et		N-(2-氯-4-氟苄基)-6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	397.0	E : 1.50 F : 1.95	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=8.3$, 4.4 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
VIII-22	Et		N-(3-氰基苄基)-6-乙基-6H-異苯并吡	370.1	E : 1.18 F : 1.57	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.23 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz,

VIII-23	c-丙基		喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	401.1	E : 1.36 F : 1.74	1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 5.36 (dd, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H)
VIII-24	Et		N-(1-(2-氯苯基)環丙基)-6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	405.1	E : 1.48 F : 1.92	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 5.39 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.27 (d, J=5.0 Hz, 2H), 1.16 (d, J=5.8 Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H)
VIII-25			6-環丙基-N-((R)-1-	371.2	E : 1.40	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.35

	c-丙基		苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺		F : 1.84	(s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.19 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J=9.1 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.25 (br. s., 1H), 0.67 - 0.46 (m, 4H)
VIII-26	c-丙基		6-環丙基-N-(2-氟-5-甲氧基苄基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	405.2	E : 1.36 F : 1.79	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.18 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 4.78 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (d, J=5.0 Hz, 1H), 0.67 - 0.51 (m, 4H)
VIII-27	c-丙基		6-環丙基-N-(3-羥基-1-苯基丙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	401.2	E : 1.18 F : 1.58	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 2H), 1.25 (br. s., 1H), 0.66 -

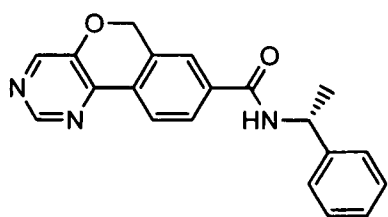
					0.48 (m, 4H)
VIII-28	c-丙基		N-(2-氯-4-氟苄基)-6-環丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	409.1 E : 1.44 F : 1.83	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 2H), 1.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 0.70 - 0.46 (m, 4H)
VIII-29	c-丙基		N-(3-氰基苄基)-6-環丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	382.1 E : 1.20 F : 1.55	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (br. s., 2H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 4.74 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 1.28 (d, J=5.0 Hz, 1H), 0.68 - 0.51 (m, 4H)
VIII-30	Et		6-乙基-N-((R)-1-(4-氟苄基)乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.1 E : 1.39 F : 1.77	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J=5.9 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H)

VIII-31	c-丙基		6-環丙基-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	389.2	E : 1.40 F : 1.76	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.97 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.02 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.44 (t, J=5.9 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.19 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.68 - 0.47 (m, 4H)
VIII-32	Et		N-(2-氯-6-氟苄基)-6-乙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	397.1	E : 1.36 F : 1.77	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.88 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H)
VIII-33	c-丙基		N-(2-氯-6-氟苄基)-6-環丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	409.1	E : 1.39 F : 1.77	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.92 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 3H), 7.47 - 7.23 (m, 3H), 4.70 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 1.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 0.67 - 0.41 (m, 4H)
VIII-34	Et		6-乙基-N-(3-羥基-1-苯基丙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]	389.2	E : 1.14 F : 1.47	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.88 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.45 - 7.36 (m,

			吡啶-8-甲醯胺			2H), 7.33 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.45 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.06 - 0.90 (m, 3H)
VIII-35	c-丙基		N-(1-(2-氯苯基)環丙基)-6-環丙基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	417.1	E : 1.51 F : 1.90	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.28 (五重峰, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 4H), 1.17 (br. s., 2H), 0.65 - 0.48 (m, 4H)
VIII-36	烯丙基		6-烯丙基-N-((R)-1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	371.1	A : 9.31 B : 10.13	(400MHz, CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.93 - 5.80 (m, 1H), 5.34 (dt, $J=14.4, 7.1$ Hz, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 2H), 2.67 (dt, $J=15.0, 7.7$ Hz, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)
VIII-37			6-(2,3-二羟基丙基)-N-((R)-1-苯基	405.2	E : 1.07 F : 1.26	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.92 (br. s., 1H), 8.30 (d, $J=15.7$ Hz, 2H), 8.07 (br. s., 1H), 8.01 - 7.90 (m,

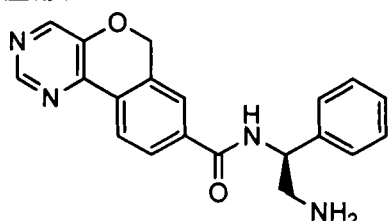
			乙基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺			2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 2H), 7.33 (br. s., 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 5.02 - 4.34 (m, 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.50 (br. s., 3H)
--	--	--	------------------------------	--	--	--

實例IX-1：(R)-N-(1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



實例IX-1係藉由遵循與I-1中所闡述類似之程序藉由將中間體1置換為中間體3來製備。LC-MS (ESI) m/z : 332.10 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.18 (五重峰, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT E : 1.53 min, F : 1.58 min。

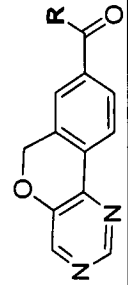
實例IX-2：(S)-N-(2-氨基-1-苯基乙基)-6H-異苯并吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



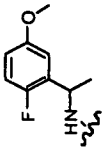
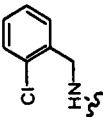
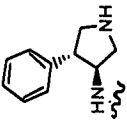
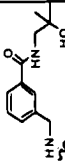
實例IX-2係藉由遵循與實例VI-2中所闡述類似之程序藉由將中間體2置換為VI-2d中之中間體3來製備。LC-MS (ESI) m/z : 347.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.51 (dd, $J=9.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H) ; 分析型HPLC RT A : 7.06 min, F : 7.41 min。

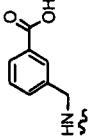
列示於表VIII中之化合物係藉由遵循與實例IX-1及IX-2中所闡述類似之程序來製備。

表 IX :

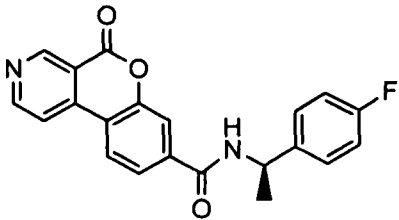


實例 編號	R	名稱	LC MS (M ⁺ H) ⁺	HPLC方 法， RT (min)	¹ H NMR (δ ppm)
IX-3	Chemical structure of R for IX-3: 1-(3-methoxyphenyl)ethan-1-amine. It consists of a benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and a 1-aminopropyl group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) at the 1-position.	(R)-N-(1-(3- 甲氧基苯基) 乙基)-6H-異 苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶 - 8-甲醯胺	362. 10	A : 8.30 B : 7.24	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (ddd, J=8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.15 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H)
IX-4	Chemical structure of R for IX-4: 1-(4-(aminomethyl)phenyl)ethan-1-amine. It consists of a benzene ring with an aminomethyl group (-CH₂NH₂) at the 4-position and a 1-aminopropyl group (-CH₂CH₂CH₂NH₂) at the 1-position.	3-((6H- 異 苯 并 吡 喃 并 [4,3-d] 嘧啶 - 8- 甲 醯 胺 基) 甲 基) 苯 甲 酸 甲 酯	376. 1	A : 11.56 B : 10.29	(400MHz, DMSO-d ₆) 9.28 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)

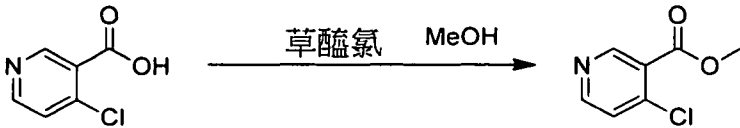
IX-5		(±)-N-(1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-6H-異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶-8-甲醯胺	380. 10	E : 1.60 F : 1.65	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.01 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> =5.8, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.37 (五重峰, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
IX-6		N-(2-氯苯基)-6H-異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶-8-甲醯胺	352. 10	E : 1.59 F : 1.64	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.21 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H)
IX-7		N-((3S,4R)-4-苯基吡啶-3-基)-6H-異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶-8-甲醯胺	373. 20	E : 1.15 F : 1.17	(500MHz, DMSO-d ₆) 8.97 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.79 (五重峰, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.18 (br. s., 1H)
IX-8		N-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-氨基苯基)-6H-異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶-8-甲醯胺	433. 25	E : 1.12 F : 1.14	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.26 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.86 (s,

		胺甲醯基) 苄基)-6H- 異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶 - 8-甲醯胺			1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.60 - 4.51 (m, 3H), 3.24 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)
IX-9		3-(((6H- 異苯并吡喃并 [4,3-d] 嘧啶 - 8-甲醯胺基) 甲基)苯甲酸	362.15	E : 1.16 F : 0.93	(500MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)

實例 **X-1**：(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-5-側氧基-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

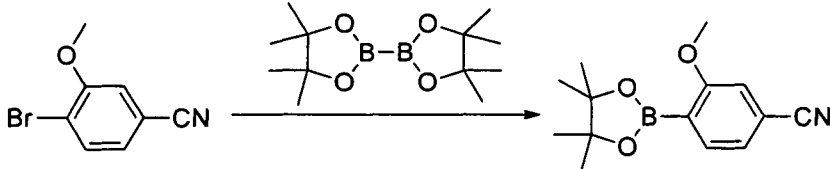


實例 **X-1a**：4-氯菸鹼酸甲酯



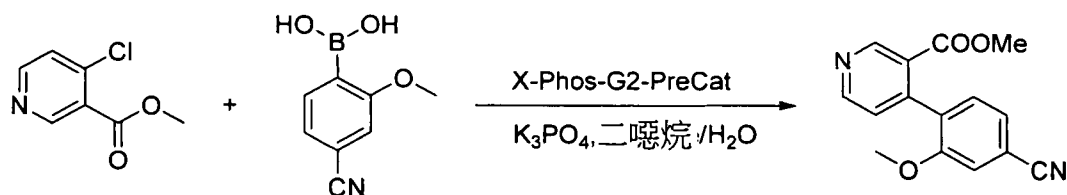
在室溫下向4-氯菸鹼酸(1.12g, 7.11 mmol)於DCM (10 mL)中之懸浮液中添加草酸酐(2M於DCM中, 8.89 mL, 17.77 mmol)，隨後逐滴添加DMF (0.250 mL)。在室溫下攪拌45 min後，使反應物冷卻至0℃並用甲醇淬滅。用EtOAc研磨粗製油，並藉由過濾收集固體，用己烷進一步洗滌該固體並乾燥，從而得到白色固體狀**X-a** (1.2 g, 98%)。LC-MS (ESI) m/z ：171.9[M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (d, J =5.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J =5.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

實例 **X-1b**：3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈



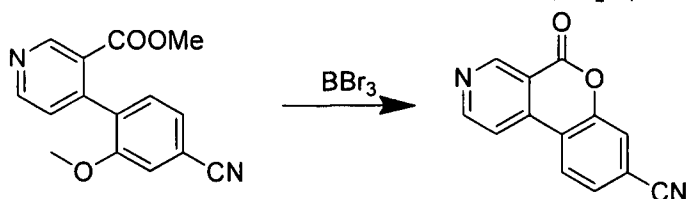
將4-溴-3-甲氧基苯甲腈(1g, 4.72 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (1.796 g, 7.07 mmol)、K₃PO₄ (1.157 g, 11.79 mmol)及PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂加合物(0.207 g, 0.283 mmol)於二噁烷(12 mL)中之混合物脫氣且然後在90℃下加熱3 h。使反應物冷卻至室溫並藉助矽藻土墊過濾。去除溶劑。正相層析得到褐色油狀**X-1b** (1.7 g, 5.76 mmol, 100 %)。酮酸之LC-MS (ESI) m/z ：178.0 [M+H]⁺。

實例 **X-1c**：4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)菸鹼酸甲酯



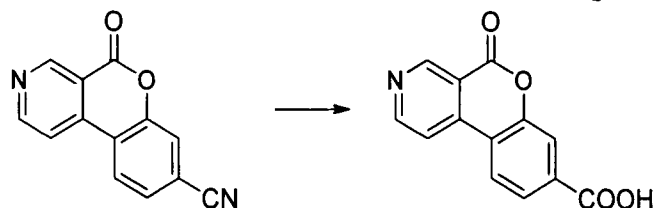
在室溫下向**X-1a** (1.12 g, 6.53 mmol)於二噁烷(10 mL)及H₂O (2.5 mL)中之溶液中添加**X-1b** (1.733 g, 7.83 mmol)、K₃PO₄ (3.05 g, 14.36 mmol)及X-Phos-G2-PreCat (0.206 g, 0.261 mmol)。利用微波在140℃下將反應物加熱10 min。去除溶劑。正相層析得到淺色固體狀**X-1c** (0.84 g, 48.0%) LC-MS (ESI) *m/z*: 269.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

實例**X-1d**: 5-側氧基-5H-苯并吡喃并[3,4-*c*]吡啶-8-甲腈



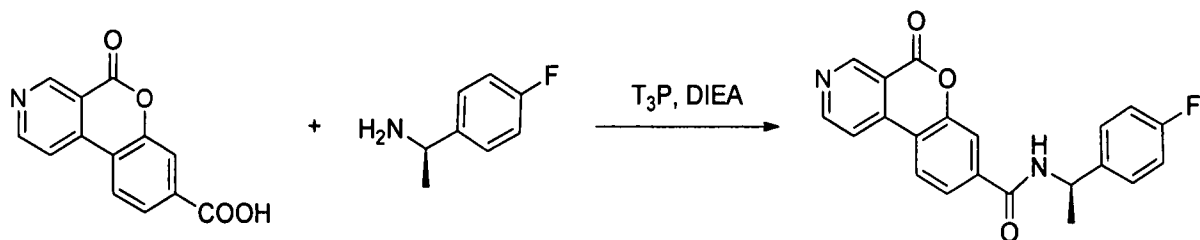
在0℃下向**X-1c** (123 mg, 0.458 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加BBr₃(1M於庚烷中, 2.751 mL, 2.75 mmol)。使溶液升溫至室溫並攪拌過夜。去除溶劑。藉由反相層析純化得到**X-1d**。LC-MS (ESI) *m/z*: 223.0[M+H]⁺。

實例**X-1e**: 5-側氧基-5H-苯并吡喃并[3,4-*c*]吡啶-8-甲酸



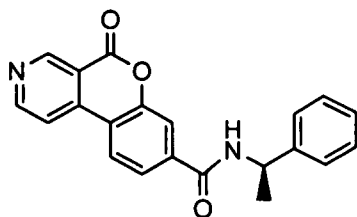
將**X-1d** (14 mg, 0.042 mmol)於HCl (7N水溶液, 0.297 mL, 2.082 mmol)中之懸浮液在100℃下在密封小瓶加熱8 h。去除溶劑，從而得到固體狀**X-1e** (10.4 mg, 90%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 242.0[M+H]⁺。

實例**X-1**:



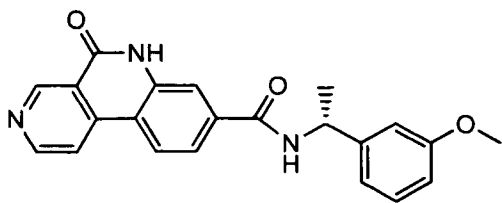
在室溫下向**X-1e** (10 mg, 0.036 mmol)於DCM (1 mL)中之懸浮液中添加(R)-1-(4-氟苯基)乙胺之HCl鹽(6.96 mg, 0.040 mmol)、DIEA (0.044 mL, 0.252 mmol)及T₃P (0.060 mL, 0.101 mmol)。將反應物在氫下在室溫下攪拌1.5 h且然後經週末飽和。藉由反相層析純化得到白色固體狀實例**X-1** (7.2 mg, 51%)。LC-MS (ESI) m/z : 363.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 2H), 8.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.20 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT E : 1.50 min, F : 1.59 min。

實例**X-2** : (R)-5-側氧基-N-(1-苯基乙基)-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺

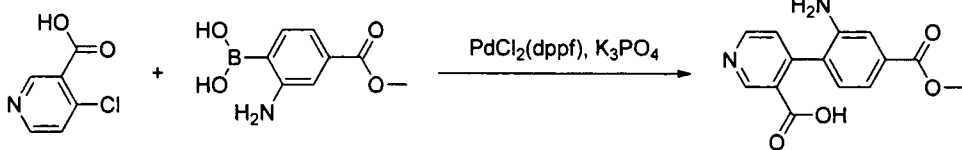


實例**X-2**係藉由遵循與實例**X-1**中所闡述類似之程序來製備。LC-MS (ESI) m/z : 345.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.99 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 1.61 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 5.67 min, F : 5.48 min。

實例**X-3** : (R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲醯胺

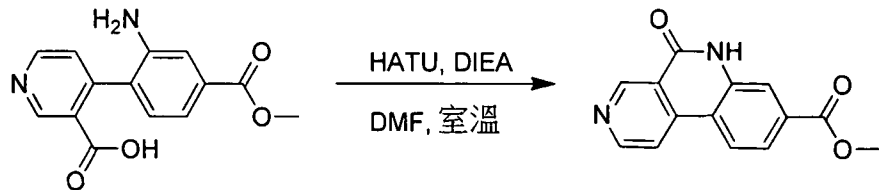


實例 **X-3a**：4-(2-胺基-4-(甲氧基羰基)苯基)菸鹼酸



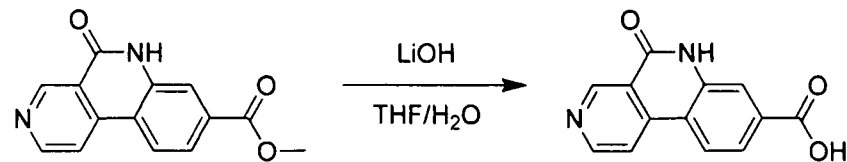
在室溫下向4-氯菸鹼酸(110 mg, 0.698 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加(2-胺基-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸之HCl鹽(194 mg, 0.838 mmol)、 K_3PO_4 (1.745 mL, 1.745 mmol)及 $Pd(Ph_3P)_4$ (40.3 mg, 0.035 mmol)。利用微波在150℃下將反應物加熱15 min。去除溶劑。藉由反相層析純化得到白色固體狀 **X-3a** (85 mg, 24%)。LC-MS (ESI) m/z : 273.0 $[M+H]^+$ 。

實例 **X-3b**：5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯



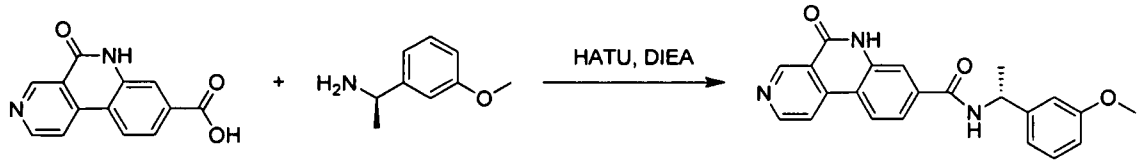
在室溫下向 **X-3a** (20 mg, 0.040 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加DIEA (0.035 mL, 0.200 mmol)及HATU (15.20 mg, 0.040 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1.5 h。藉由反相層析純化粗製產物，從而得到淺黃色固體狀 **X-3b** (9 mg, 61%)。LC-MS (ESI) m/z : 255.0 $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.59 (s, 1H), 8.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

實例 **X-3c**：5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸



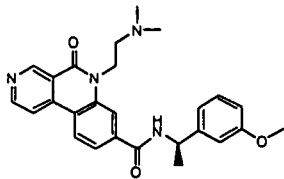
在室溫下向**X-3b** (9 mg, 0.024 mmol)於THF (1.5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (5.85 mg, 0.244 mmol)。將反應物在氬下攪拌2 h。去除溶劑，從而得到淺黃色固體狀**X-3c** (5.87 mg, 100%)。LC-MS (ESI) m/z: 241.1[M+H]⁺。

實例**X-3**：

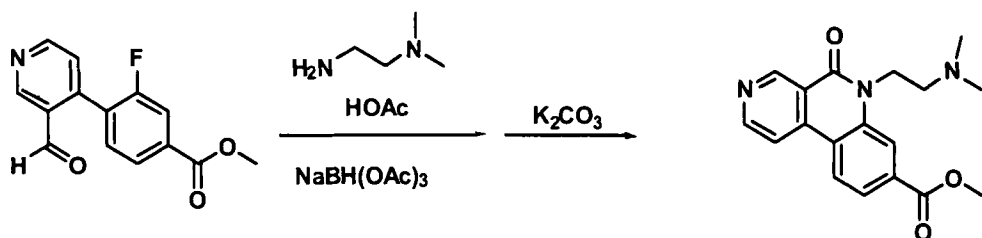


向**X-3c** (6 mg, 0.025 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(18.88 mg, 0.125 mmol)、DIEA (0.044 mL, 0.250 mmol)及HATU (18.99 mg, 0.050 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀**X-3** (2.5 mg, 26%)。LC-MS (ESI) m/z : 374.20 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (s, 1H), 9.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (五重峰, J=7.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT E : 1.12 min, F : 1.29 min。

實例**X-4**：(R)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲醯胺

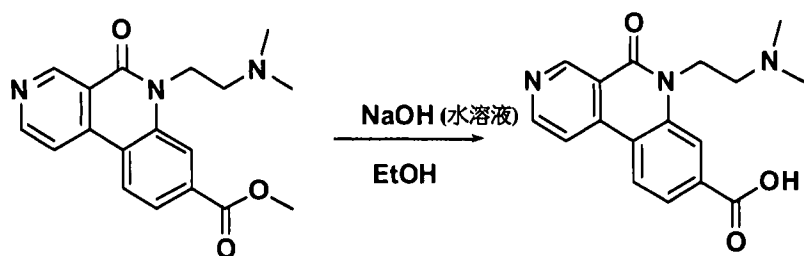


實例**X-4a**：6-(2-(二甲基胺基)乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯



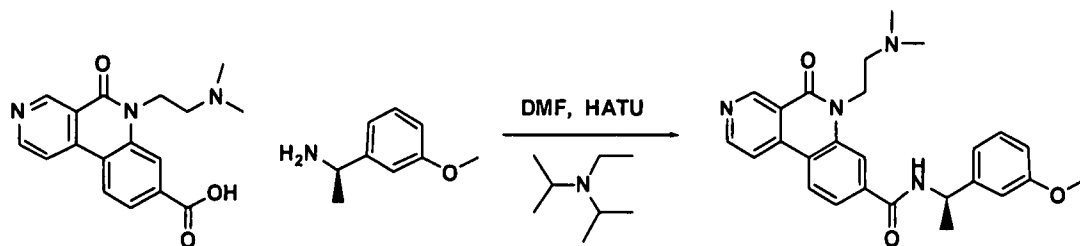
向中間體**4a** (54 mg, 0.208 mmol)於DCE (1.5 mL)中之溶液中添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.046 mL, 0.417 mmol)及乙酸(0.036 mL, 0.625 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌1 h且隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(93 mg, 0.417 mmol)。在室溫下攪拌1.5 h後，將其在50℃下加熱4 h，且然後冷卻至室溫。向反應混合物中添加碳酸鉀(17.27 mg, 0.125 mmol)並將混合物在室溫下攪拌1.5 h。LCMS顯示完成反應。去除溶劑。將殘餘物溶解於DMF/MeOH/水中並藉由反相層析純化，從而得到**X-4a**之TFA鹽(42.8mg, 37.1%)。LCMS (ESI) m/z : 326.1 $[M+H]^+$;

實例**X-4b**：6-(2-(二甲基胺基)乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸



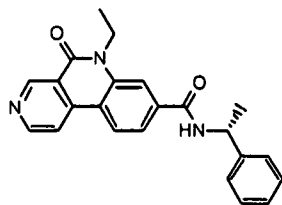
向**X-4a** (42.8 mg, 0.132 mmol)於EtOH (2mL)中之溶液中添加NaOH (1N水溶液)(0.527 mL, 0.527 mmol)。將反應物在氬下在室溫下攪拌2 h。向反應混合物中添加HCl ((3.7N) (0.214 mL, 0.790 mmol)以將PH調節至約8。藉由反相層析純化得到**X-4b**之TFA鹽(41 mg, 57.7%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 312.1 $[M+H]^+$

實例**X-4**

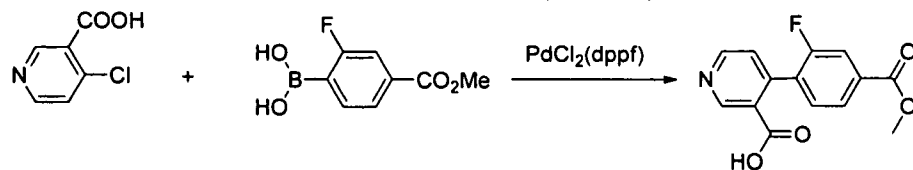


在室溫下向**X-4b** (17 mg, 0.032 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺鹽酸鹽(17.74 mg, 0.095 mmol)、DIEA (0.055 mL, 0.315 mmol)及HATU (21.57 mg, 0.057 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。藉由反相層析純化得到**X-4**之TFA鹽(3.0 mg, 4.22 μ mol, 13.39 %產率)。LC-MS (ESI) m/z : 445.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.29 (br. s., 1H), 9.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.27 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 5.21 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J=4.2$ Hz, 6H), 1.54 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ; 分析型HPLC RT A : 7.13 min, B : 7.88 min。

實例**X-5** : (R)-6-乙基-5-側氧基-N-(1-苯基乙基)-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲醯胺



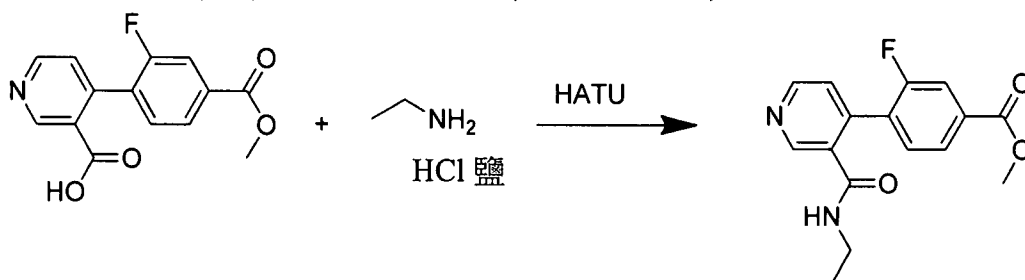
實例**X-5a** : 4-(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)菸鹼酸



在室溫下向4-氯菸鹼酸(580 mg, 3.68 mmol)於二噁烷(20 mL)及水 (5 mL)中之溶液中添加(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)醯酸(802 mg, 4.05 mmol)、 K_3PO_4 (1954 mg, 9.20 mmol)及PdCl₂(dppf) (135 mg, 0.184

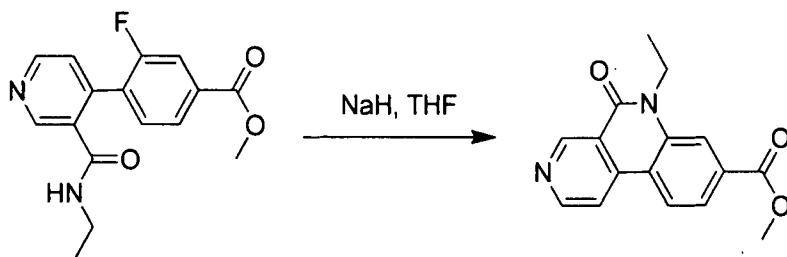
mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌2 h。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O洗滌。去除溶劑。藉由反相層析純化得到白色固體狀**X-5a** (150 mg, 15%)。LC-MS (ESI) m/z : 276.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.34 (br. s., 1H), 9.07 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=10.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=5.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

實例**X-5b**: 4-(3-(乙基胺甲醯基)吡啶-4-基)-3-氟苯甲酸甲酯



在室溫下向**X-5a** (20 mg, 0.073 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加乙胺HCl (11.85 mg, 0.145 mmol)、HATU (41.4 mg, 0.109 mmol)及DIEA (0.1 mL)。將反應物在氬及室溫下攪拌1 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀**X-5b** (29 mg, 96%)。LC-MS (ESI) m/z : 303.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.83 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=10.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

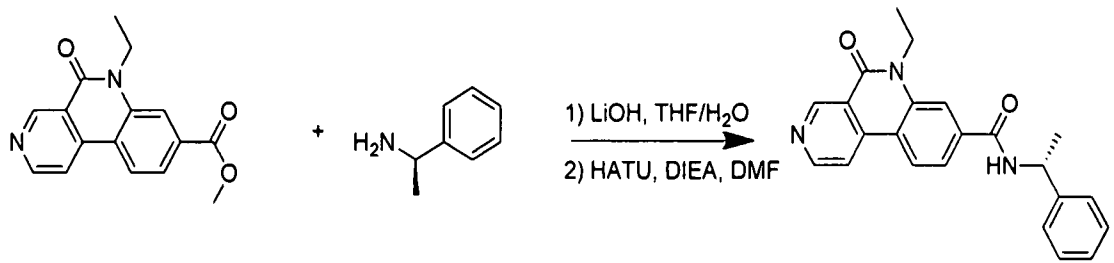
實例**X-5c**: 6-乙基-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯



在0℃下向**X-5b** (29 mg, 0.070 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (13.93 mg, 0.348 mmol)。將反應物在氬下在0℃下攪拌1h。藉

由添加檸檬酸溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應混合物，用H₂O及鹽水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到白色固體狀**X-5c** (17 mg, 86%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 283.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例**X-5d**、實例**X-5**：

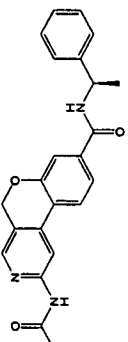
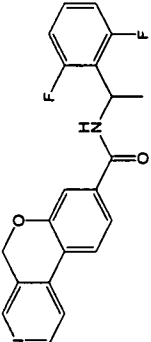
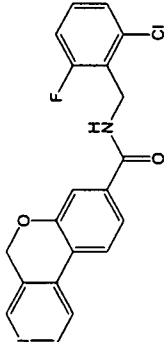


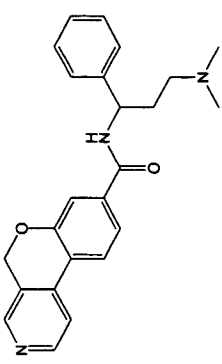
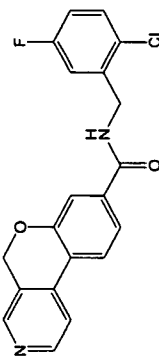
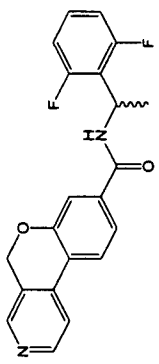
在室溫下向**X-5c** (17 mg, 0.060 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加LiOH (7.21 mg, 0.301 mmol)。將反應物在氬下攪拌1 h。去除溶劑，從而得到白色固體。在室溫下向此固體中添加(R)-1-苯基乙胺(21.68 mg, 0.179 mmol)、DIEA (0.052 mL, 0.298 mmol)及HATU (34.0 mg, 0.089 mmol)。將反應物在氬下攪拌2 h。藉由反相層析純化得到白色固體狀**X-5** (17.4 mg, 78%)。LC-MS (ESI) *m/z* : 372.20[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (br. s., 1H), 9.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.95 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.37 (br. s., 2H), 7.30 - 7.24 (m, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.32 - 5.21 (m, *J*=6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.56 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.33 (br. s., 3H) ; 分析型HPLC RT E : 1.31 min, F : 1.50 min。

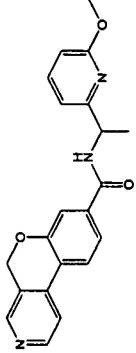
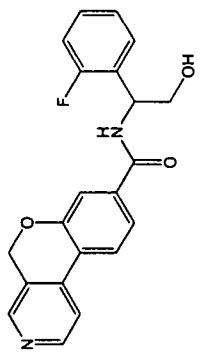
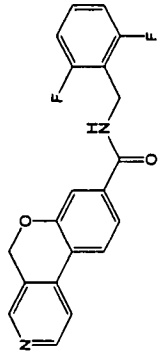
列示於表XI中之化合物係藉由遵循與針對實例I-1及實例VIII-3所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。可

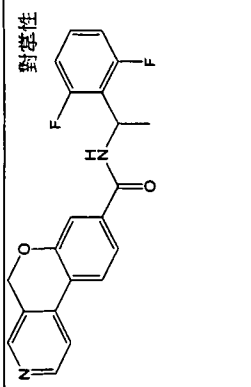
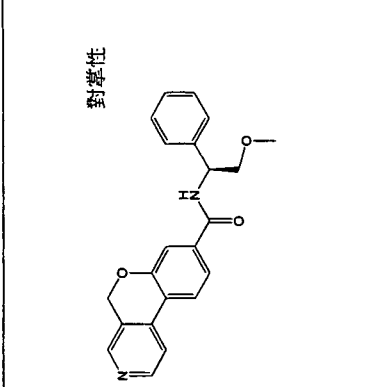
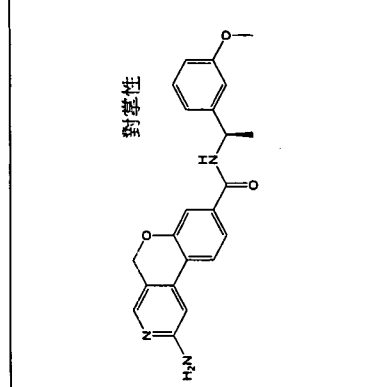
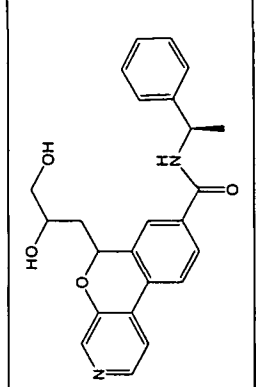
使用不同於所闡述偶合試劑之其他偶合試劑，例如HATU、T₃P、BOP、PyBop及EDC/HOBt。

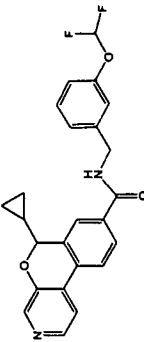
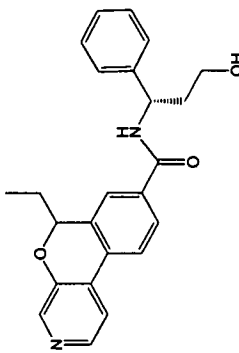
表 XI

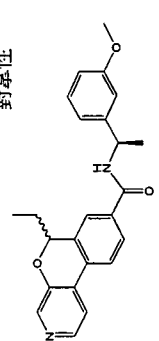
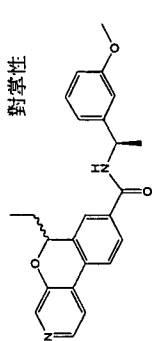
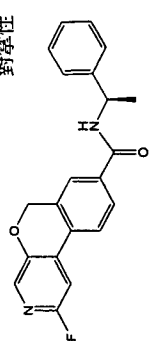
實例 編號	結構	名稱	LCMS [M+H] ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
XI-1		2-乙醯胺基-N- [(1R)-1-苯基乙基]- 5H-苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	388.1	E : 1.27 F : 1.51	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
XI-2		N-[1-(2,6-二氟苯基) 乙基]-5H-苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	367.1	E : 1.18 F : 1.57	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H)
XI-3		N-[(2-氯-6-氟苯基) 甲基]-5H-苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	369.0	E : 1.14 F : 1.17	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (br. s., 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz,

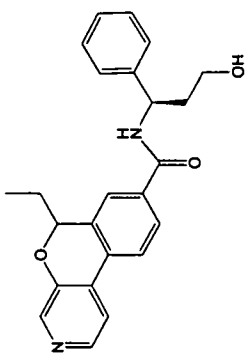
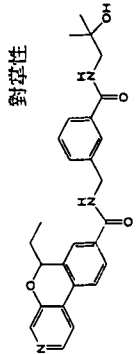
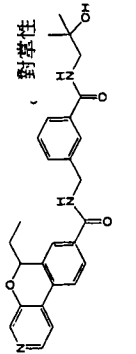
						1H), 5.25 (s, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H)
XI-4		N-[3-(2,6-二甲基氨基)-1-苯基丙基]-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	388.1	E : 0.88 F : 1.11		(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 5.04 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 6H), 1.89 (m, 2H)
XI-5		N-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	369.0	E : 1.19 F : 1.59		(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H)
XI-6		N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-5H-苯并吡啶并[3,4-c]吡啶-8-甲酰胺	367.1	E : 1.18 F : 1.57		(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 5.36 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)

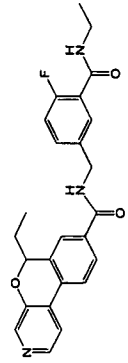
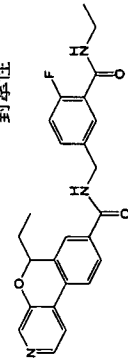
XI-7		N-[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	362.1	E : 0.95 F : 1.41	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.09 (五重峰, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
XI-8		N-[1-(2-氟苯基)-2-羟乙基]-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	365.1	E : 0.81 F : 1.12	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 2H)
XI-9		N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5H-苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	353.0	E : 0.96 F : 1.41	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (五重峰, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H)
XI-10		N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-5H-苯并吡喃	367.1	E : 1.19 F : 1.57	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.07 (d, <i>J</i>

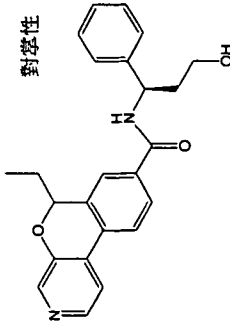
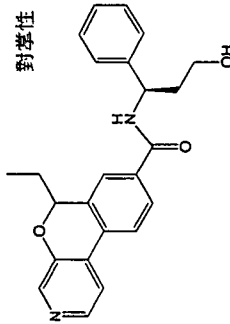
	 對映性	并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺			= 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 5.36 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.57 (d, J = 7.4 Hz, 3H)
XI-11	 對映性	N-[(1S)-2-甲氧基-1- 苯基乙基]-5H-苯并 吡喃并[3,4-c]吡啶- 8-甲醯胺	361.1	E : 1.14 F : 1.48	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 3.75-3.53 (m, 5H)
XI-12	 對映性	2-胺基-N-[(1R)-1- (3-甲氧基苯基)乙 基]-5H-苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	376.1	E : 1.24 F : 1.46	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
XI-13		6-(2,3-二羥基丙基)- N-[(1R)-1-苯基乙 基]-6H-異苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲	405.1	E : 1.07 F : 1.26	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (br. s., 1H), 8.30 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 8.07 (br. s., 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 2H), 7.33 (br. s., 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 5.19 (br. s.,

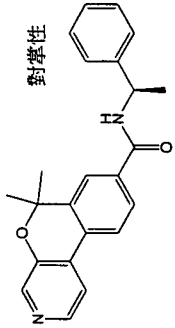
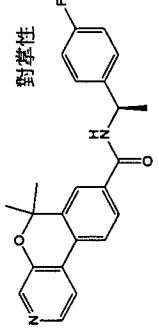
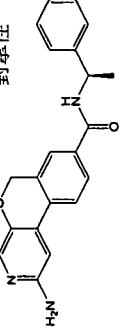
		醯胺			1H), 5.02 - 4.34 (m, 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.30- 3.21 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.50 (br. s., 3H)
XI-14		6-環丙基-N-{[3-(二 氟甲氧基)苯基]甲 基}-6H-異苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	423.1	E : 1.39 F : 1.81	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 1.28 (br. s., 1H), 0.62 (br. s., 2H), 0.56 (br. s., 2H)
XI-15		6-乙基-N-[(1S)-3-羥 基-1-苯基丙基]-6H- 異苯并吡喃并[3,4- c]吡啶-8-甲醯胺	389.1	E : 1.11 F : 1.45	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 5.35 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (dq, <i>J</i> = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 0.99 (td, <i>J</i> = 7.2, 4.5 Hz, 3H)

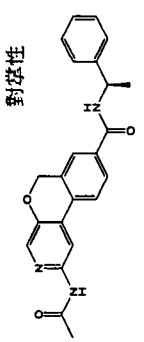
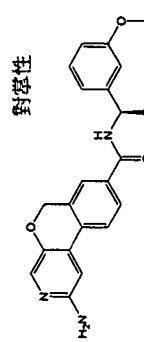
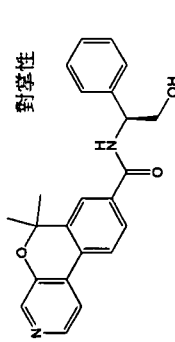
XI-16  6-乙基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺 389.1 A : 8.99 B : 9.93 (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.57-8.23 (br, 2H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.03 - 1.74 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	XI-17  6-乙基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺 389.1 A : 9.05 B : 9.97 (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.99 - 1.76 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	XI-18  2-氟-N-[(1R)-1-苯基乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺 349.0 E : 1.68 F : 1.69 (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.18 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
--	--	---

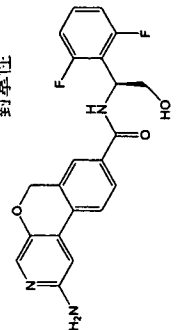
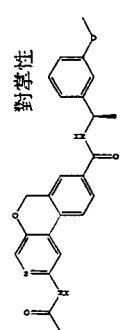
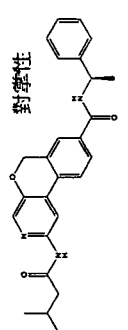
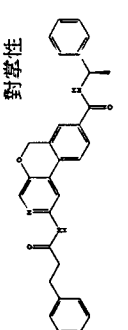
XI-19		6-乙基-N-[(1R)-3-羧基-1-苯基丙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	389.2	E : 1.11 F : 1.45	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 5.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 3H)
XI-20		6-乙基-N-({3-[(2-羧基-2-甲基丙基)胺基]苯基}甲基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	460.2	A : 4.30 B : 4.69	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
XI-21		6-乙基-N-({3-[(2-羧基-2-甲基丙基)胺基]苯基}甲基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	460.2	A : 4.11 B : 4.38	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.25 (m, 2H), 8.20 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.09 (d, 1H)

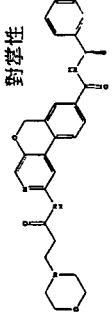
			醯基]苯基}甲基)- 6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺			$J = 8.1 \text{ Hz, 1H), 7.97 (dd, } J = 8.1, 1.8 \text{ Hz, 1H), 7.92 (d, } J = 4.8 \text{ Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (d, } J = 7.7 \text{ Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 5.35 (dd, } J = 8.6, 4.6 \text{ Hz, 1H), 4.55 (d, } J = 5.9 \text{ Hz, 2H), 3.25 (d, } J = 6.2 \text{ Hz, 3H), 2.02 - 1.65 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.99 (t, } J = 7.4 \text{ Hz, 3H)}$
XI-22	對掌性 	6-乙基-N-{{3-(乙基 胺甲醯基)-4-氟苯 基]甲基}-6H-異苯 并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺	434.2	A : 4.69 B : 5.11	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (t, $J = 5.9 \text{ Hz, 1H)$, 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.1 \text{ Hz, 2H)$, 8.09 (d, $J = 8.1 \text{ Hz, 1H)$, 7.96 (dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz, 1H)$, 7.91 (d, $J = 5.1 \text{ Hz, 1H)$, 7.82 (d, $J = 1.3 \text{ Hz, 1H)$, 7.57 (dd, $J = 7.0, 2.2 \text{ Hz, 1H)$, 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 10.3, 8.6 \text{ Hz, 1H)$, 5.35 (dd, $J = 8.6, 4.8 \text{ Hz, 1H)$, 4.50 (d, $J = 5.9 \text{ Hz, 2H)$, 3.26 (dd, $J = 7.3, 5.7 \text{ Hz, 2H)$, 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H)$, 0.99 (t, $J = 7.4 \text{ Hz, 3H)$	
XI-23	對掌性 	6-乙基-N-{{3-(乙基 胺甲醯基)-4-氟苯 基]甲基}-6H-異苯 并吡喃并[3,4-c]吡 啶-8-甲醯胺	434.2	A : 4.68 B : 5.11	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (t, $J = 5.9 \text{ Hz, 1H)$, 8.41 - 8.21 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 8.1 \text{ Hz, 1H)$, 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.7 \text{ Hz, 1H)$, 7.91 (d, $J = 5.1 \text{ Hz, 1H)$, 7.82 (d, $J = 1.1 \text{ Hz, 1H)$, 7.57 (dd, $J = 7.0, 2.2 \text{ Hz, 1H)$, 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 10.3, 8.6 \text{ Hz, 1H)$, 5.35 (dd, $J = 8.6, 4.8 \text{ Hz, 1H)$, 4.50 (d, $J = 5.9 \text{ Hz, 2H)$, 3.26 (dd, $J = 7.3, 5.7 \text{ Hz, 2H)$, 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H)$, 0.99 (t, $J = 7.4 \text{ Hz, 3H)$	

XI-24  6-乙基-N-[(1R)-3-羥基-1-苯基丙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	389.2	A : 4.68 B : 5.07	1H), 5.35 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 5.36 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.45 (qd, $J = 11.0, 4.7$ Hz, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.92 (dq, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
XI-25  6-乙基-N-[(1R)-3-羥基-1-苯基丙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	389.1	A : 4.67 B : 5.05	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 5.25 - 5.08 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H),

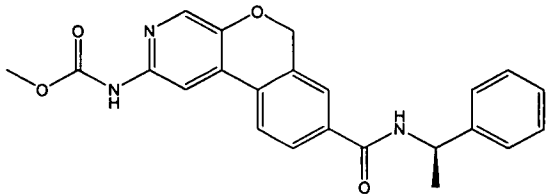
					0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
XI-26		6,6-二甲基-N-[(1R)-1-苯基乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	359.1	A : 5.76 B : 6.27	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
XI-27		N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-6,6-二甲基-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	377.1	A : 5.80 B : 6.52	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.27 (五重峰, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
XI-28		2-胺基-N-[(1R)-1-苯基乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	346.1	E : 1.22 F : 1.47	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.83 (br. s., 1H), 7.50 - 7.28 (m, 6H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

XI-29 	2-乙醯胺基-N- [(1R)-1-苯基乙基]- 6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	388.2	E : 1.35 F : 1.51	(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (br. s., 1H), 8.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.12 (br. s., 3H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
XI-30 	2-胺基-N-[(1R)-1- (3-甲氧基苯基)乙 基]-6H-異苯并吡喃 并[3,4-c]吡啶-8-甲 醯胺	376.1	E : 1.31 F : 1.37	(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H)
XI-31 	N-[(1S)-2-羥基-1-苯 基乙基]-6,6-二甲基- 6H-異苯并吡喃并 [3,4-c]吡啶-8-甲醯 胺	375.3	E : 0.96 F : 1.30	(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 3H), 1.66 (s, 3H)

XI-32	 對映性	2-胺基-N-[(1S)-1-(2,6-二氟苯基)-2-羥乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	398.1	E : 0.91 F : 1.22	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.69 (m, 4H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H)
XI-33	 對映性	2-乙醯胺基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	418.0	E : 1.31 F : 1.46	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (d, 3H)
XI-34	 對映性	2-(3-甲基丁醯胺基)-N-[(1R)-1-苯基乙基]-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	430.3	E : 1.57 F : 1.78	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
XI-35	 對映性	N-[(1R)-1-苯基乙基]-2-(3-苯基丙醯胺基)-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-8-甲醯胺	478.1	E : 1.76 F : 1.92	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H),

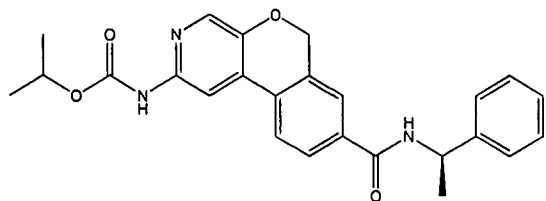
		胺			5.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)
XI-36		2-[3-(嗎啉-4-基)丙醯 胺基]-N-[(1R)-1-苯 基乙基]-6H-異苯并 吡喃并[3,4-c]吡啶-8- 甲醯胺	487.0	E : 1.16 F : 1.51	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.59 (br. s., 4H), 2.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.43 (br. s., 4H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

實例 **XI-37** : N-(8-{[(1R)-1-苯基乙基]胺甲醯基}-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-2-基)胺基甲酸甲酯



將實例 **XI-28** (9.3 mg, 0.020 mmol)懸浮於2 mL CH_2Cl_2 中並在冰浴中冷卻。向此混合物中添加氯甲酸甲酯(7.82 μl , 0.101 mmol)及 DIEA (0.035 mL, 0.202 mmol)。將混合物在0°C下攪拌10分鐘。去除溶劑。將殘餘物溶解於DMF中，過濾，並藉由反相HPLC純化(2.1 mg, 25%)。LC-MS (ESI) m/z : 404.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 5.06 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

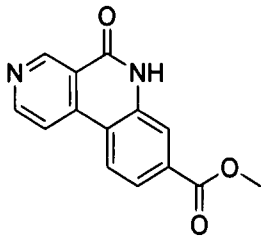
實例 **XI-38** : N-(8-{[(1R)-1-苯基乙基]胺甲醯基}-6H-異苯并吡喃并[3,4-c]吡啶-2-基)胺基甲酸丙-2-基酯



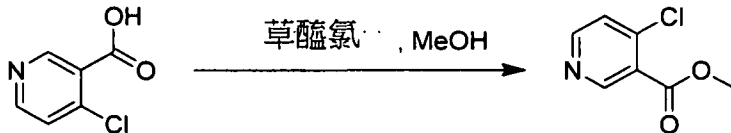
實例 **XI-38**係根據針對實例 **XI-37**所闡述之程序來製備。LC-MS (ESI) m/z : 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 5.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (dt, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz,

3H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)

中間體**18**：5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯

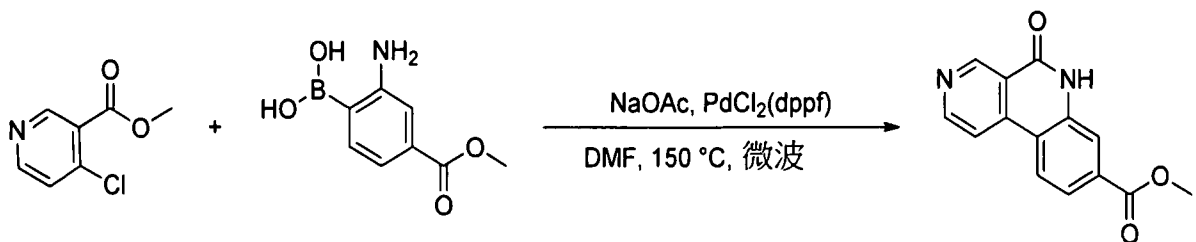


中間體**18A**：4-氯菸鹼酸甲酯



向4-氯菸鹼酸(1.1g, 7.1 mmol)於DCM (10 mL)中之懸浮液中添加草酰氯(2 M in DCM) (8.9 mL, 18 mmol)，隨後逐滴添加DMF (0.25 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌45 min，冷卻至0℃，並用甲醇淬滅。去除溶劑。將殘餘物懸浮於EtOAc中。過濾白色沈澱物，用己烷及EtOAc洗滌，並乾燥，從而得到灰白色固體狀中間體**18A** (1.2 g, 98%)。LC-MS (ESI) m/z : 172.0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

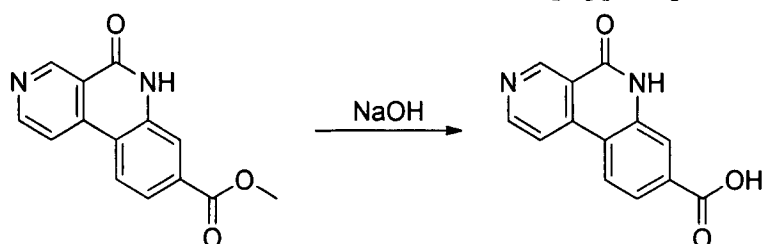
中間體**18**：



向中間體**18A** (780 mg, 3.9 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(2-氨基-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(750 mg, 3.9 mmol)、乙酸鈉(1300 mg, 16 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(250 mg, 0.31 mmol)。用氮吹掃反應物且然後在微波反應器中在150℃下加熱10 min。使反應混合物冷卻至室溫並添加水(70 mL)。過濾所形成之固體，用水(3×)、乙

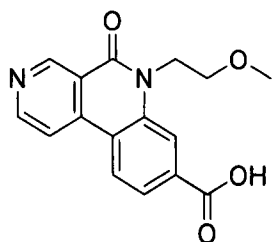
醚(5×)洗滌，並乾燥，從而得到棕褐色固體狀中間體**XII-1B** (540 mg, 55 %)。LC-MS (ESI) m/z : 255.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 8.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

中間體**19**: 5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸

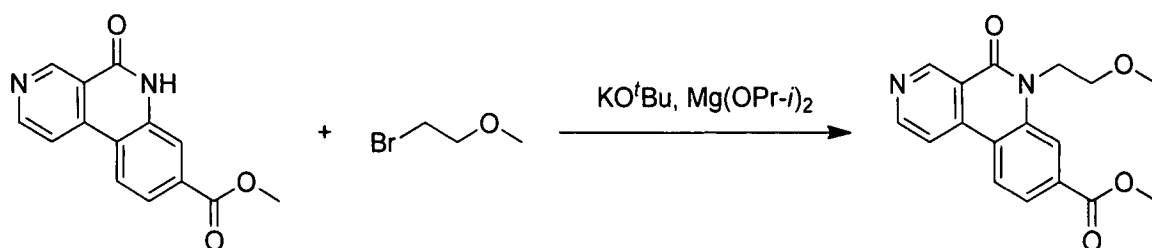


向中間體**18** (40 mg, 0.13 mmol)於EtOH (1.5mL)中之懸浮液中添加NaOH (1N, 0.38 mL, 0.38 mmol)。將反應混合物在氬下在室溫下攪拌1.5 h。向混合物中添加HCl (3.7N, 0.07 mL, 0.25 mmol)以將pH調節至約8。藉由反相層析純化得到褐色固體狀中間體**19** (30 mg, 67%)。LC-MS (ESI) m/z :241.1 $[M+H]^+$ 。

中間體**20**: 6-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸



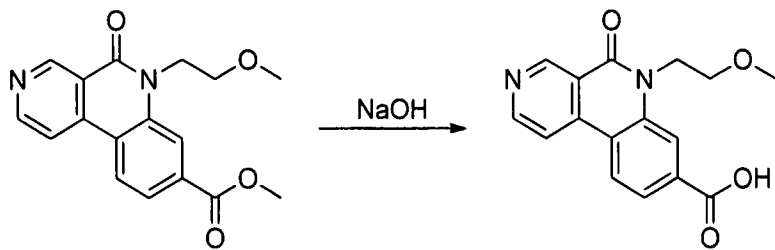
中間體**20A**: 6-(2-甲氧基乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯



向**18** (70 mg, 0.28 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(120 mg, 0.83

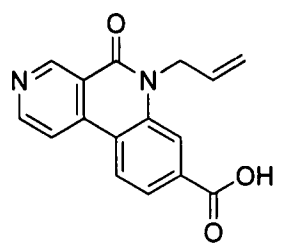
mmol)於THF (2.5mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1M, 0.29 mL, 0.29 mmol)及異丙基氧化鎂(94 mg, 0.55 mmol)。將反應物在室溫下在密封管中攪拌1 h，且然後在70℃下加熱6h。去除溶劑。藉由反相層析純化殘餘物，從而得到微黃色固體狀中間體**20A** (35 mg, 30%)。LC-MS (ESI) m/z : 313.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.61 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H)。

中間體**20**：

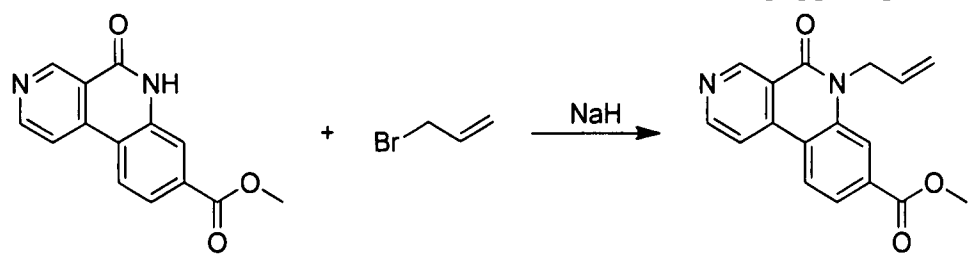


向**20A** (35 mg, 0.080 mmol)於EtOH (2mL)中之溶液中添加NaOH (1N, 0.49 mL, 0.49 mmol)。將反應混合物在氬下在室溫下攪拌1.5h。添加HCl水溶液(3.7N) (0.09 mL, 0.33 mmol)以將pH調節至約8。藉由反層析純化得到黃色固體狀中間體**20** (31mg, 90 %)。LC-MS (ESI) m/z :299.1[M+H]⁺。

中間體**21**：6-烯丙基-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸

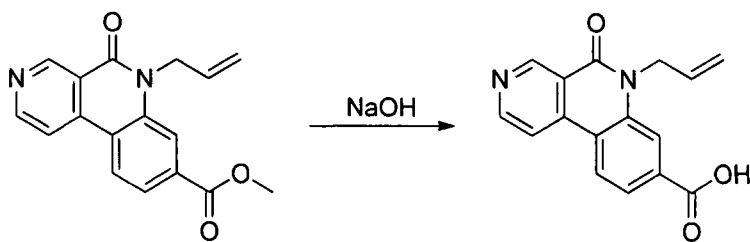


中間體**21A**：6-烯丙基-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸甲酯



在0℃下將NaH (60%懸浮液, 320 mg, 7.9 mmol)逐份添加至中間體**18** (500 mg, 1.6 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中。將反應溫度在0℃下攪拌10 min。然後，逐滴添加烯丙基溴(1.4 mL, 16 mmol)。去除冰浴，並使反應混合物升溫至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌1h。利用冰浴將其冷卻，用EtOAc稀釋，並用水緩慢淬滅。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由正相層析純化得到橙色固體狀中間體**21A** (120 mg, 25 %)。LC-MS (ESI) m/z : 295.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.03 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.1 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 10.5, 0.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 17.3, 0.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。

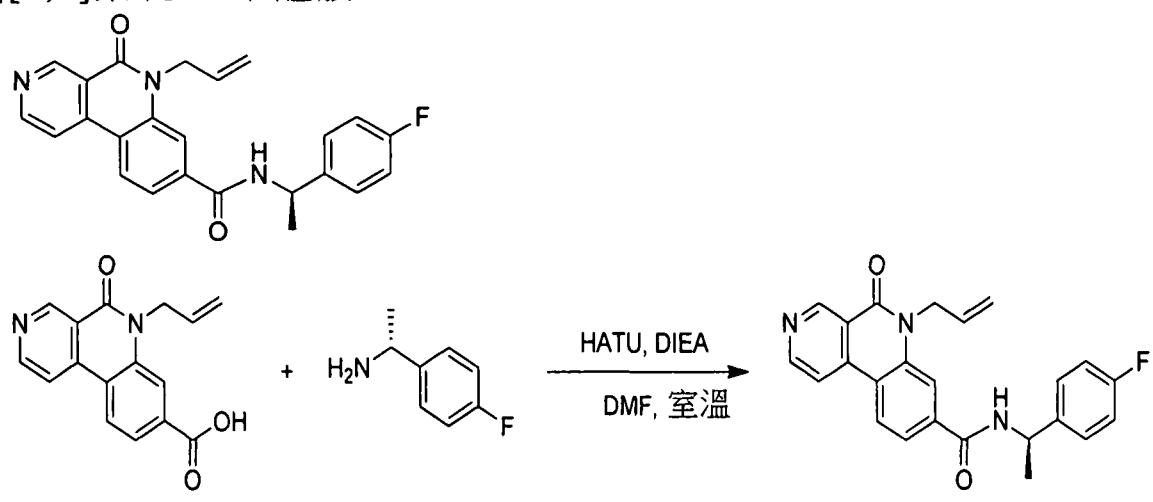
中間體**21**：6-烯丙基-5-側氧基-5,6-二氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲酸



向中間體**21A** (150 mg, 0.50 mmol)於EtOH (3mL)中之懸浮液中添加NaOH (1N, 1.0 mL, 1.0 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌1.5 h。添加HCl水溶液(3.7N) (0.14 mL, 0.51 mmol)以將pH調節至約8。藉由反層析純化得到黃色固體狀中間體**21** (120 mg, 85 %)。LC-MS (ESI) m/z : 281.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 - 5.97 (m, 1H), 5.20 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 3H)。

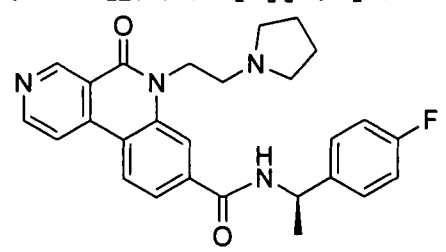
實例XII-1：(R)-6-烯丙基-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-5-側氧基-5,6-二氫苯

并[c][2,7]蔡啖-8-甲醯胺

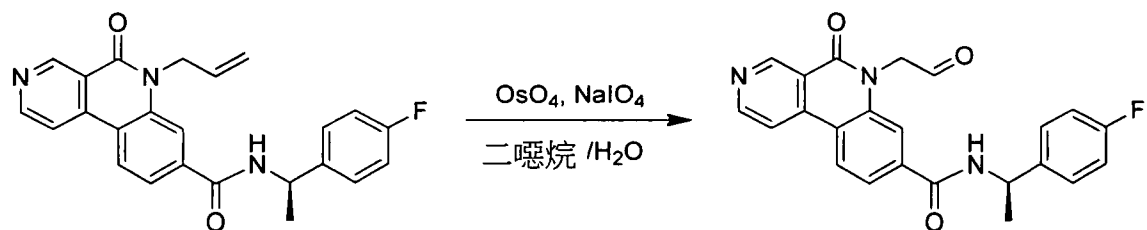


向中間體**21** (110 mg, 0.39 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加 (R)-1-(4-氟苯基)乙胺 (110 mg, 0.78 mmol)、HATU (250 mg, 0.67 mmol)及DIEA (0.34 mL, 1.9 mmol)。將反應混合物在氬下在室溫下攪拌2h。將反應物分配在EtOAc與水之間。將有機層經硫酸鈉乾燥，並藉由正相層析純化，從而得到泡沫狀實例**XII-1**(210 mg, 91%)。LC-MS (ESI) m/z : 402.2[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 5.06 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例**XII-2**：(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-5-側氧基-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-5,6-二氫苯并[c][2,7]蔡啖-8-甲醯胺

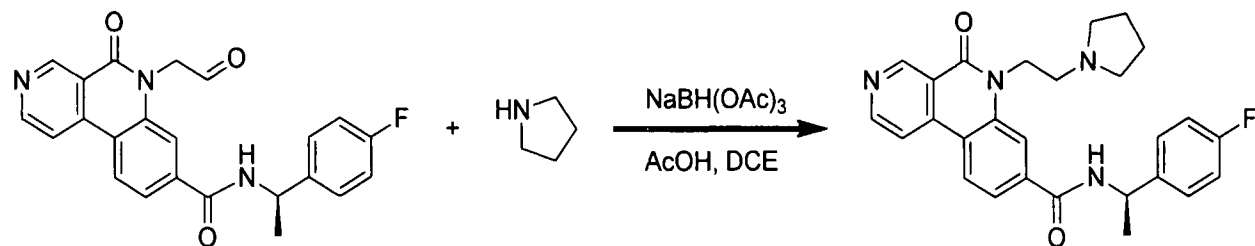


中間體**XII-2A**：(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-5-側氧基-6-(2-側氧基乙基)-5,6-二氫苯并[c][2,7]蔡啖-8-甲醯胺



向實例XII-1 (50 mg, 0.13 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(80 mg, 0.37 mmol)及四氧化鐵(4%水溶液, 0.016 mL, 2.5 μ mol)。將反應物在氫及室溫下攪拌過夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由正相層析純化得到固體薄膜狀中間體XII-2A (23 mg, 46 %)。LC-MS (ESI) m/z : 404.1[M+H]⁺。

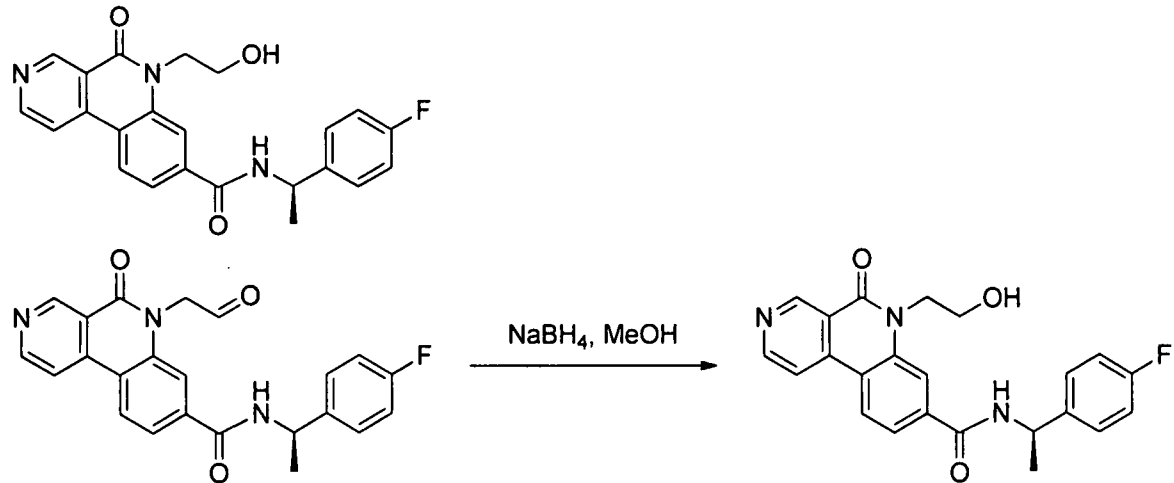
實例XII-2：



向中間體XII-2A (23 mg, 0.06 mmol)於DCE (3 mL)中之懸浮液中添加吡咯啉(20mg, 0.28 mmol)及AcOH (0.07 mL, 1.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min，且然後以份形式添加三乙醯氧基硼氫化鈉(85 mg, 0.40 mmol)。將反應物在氫及室溫下攪拌30 min。去除溶劑。將殘餘物溶解於MeOH中，並藉由反層析純化，從而得到固體狀實例XII-2 (5.1 mg, 19 %)。LC-MS (ESI) m/z : 459.2[M+H]⁺；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (br. s., 1H), 9.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.47 (br. s., 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.64 (br. s., 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 10H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例XII-3：(R)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-5-側氧基-5,6-二

氫苯并[c][2,7]萘啶-8-甲醯胺

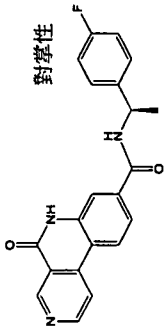


向中間體XII-2A (10 mg, 0.03 mmol)存於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (9.4 mg, 0.25 mmol)。將反應混合物在氫下在室溫下攪拌50 min。藉由反相層析純化得到實例XII-3。LC-MS (ESI) m/z : 406.1[M+H]⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (br. s., 1H), 9.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.90 (br. s., 1H), 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

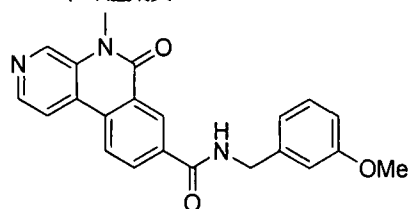
列示於表XII中之化合物係藉由遵循與針對實例XII-1所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。諸如HATU、T₃P、BOP、PyBop及EDC/HOBt等其他偶合試劑可代替所闡述之偶合試劑。

表 XII

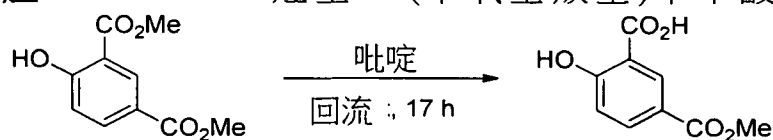
實例編號	結構	名稱	LCMS [M+H] ⁺	HPLC方法·RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
XII-4		6-(2-甲氧基乙基)-5- 側氧基-N-[(1R)-1-苯 基乙基]-5H,6H-苯并 [c]2,7-蔡啶-8-甲醯胺	402.1	E : 1.26 F : 1.46	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H)
XII-5		6-(2-甲氧基乙基)-N- [(1R)-1-(3-甲氧基苯 基)乙基]-5-側氧基- 5H,6H-苯并[c]2,7-蔡 啶-8-甲醯胺	432.2	E : 1.83 F : 2.11	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (br. s., 2H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

XII-6		N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-5-側氧基-5H,6H-苯并[c]2,7-吡啶-8-甲醯胺	362.2	E : 1.12 F : 1.31	(500MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.43 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
-------	---	--	-------	----------------------	--

實例XIII-1： N-(3-甲氧基苄基)-5-甲基-6-側氧基-5,6-二氫苯并[c][1,7] 蔡啉-8-甲醯胺

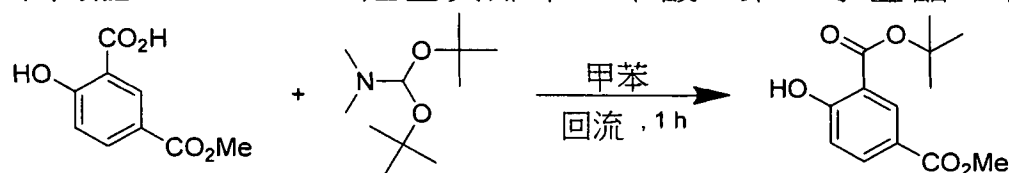


中間體XIII-1A： 2-羥基-5-(甲氧基羧基)苯甲酸



將吡啶(140 ml, 1700 mmol)添加至4-羥基異鄰苯二甲酸二甲酯(10 g, 48mmol)中，並將混合物回流17 h。然後，在真空中濃縮混合物，並用1.5 N HCl/H₂O (1:1) (120 mL)酸化殘餘物。藉由過濾收集所得沈澱物，用水(3 × 20 mL)洗滌，並在真空中乾燥，從而得到褐色固體，將該固體與甲苯共沸，從而得到褐色固體狀中間體**XIII-1A** (9.0 g, 92%)。LC-MS (ESI) m/z: 194.9[M-H]⁻。

中間體XIII-1B： 4-羥基異鄰苯二甲酸3-第三丁基酯1-甲酯



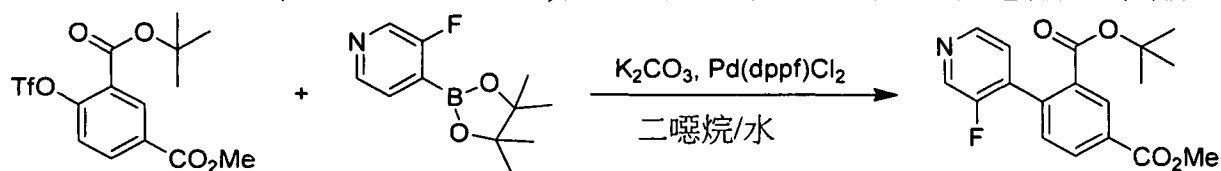
向中間體**XIII-1A**(5.0 g, 26 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基三甲基胺(25 mL, 100 mmol)。將反應物回流1.5 h。使反應物冷卻至室溫，用甲苯(30 mL)稀釋，用10%檸檬酸溶液(2 × 50 mL)洗滌並經Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑在減壓下，從而得到黃色液體，藉由正相層析純化該液體，從而得到白色固體狀中間體**XIII-1B** (3.2 g, 48%)。LC-MS (ESI) m/z: 251.0 [M-H]⁻。

中間體XIII-1C： 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)異鄰苯二甲酸3-第三丁基酯1-甲酯



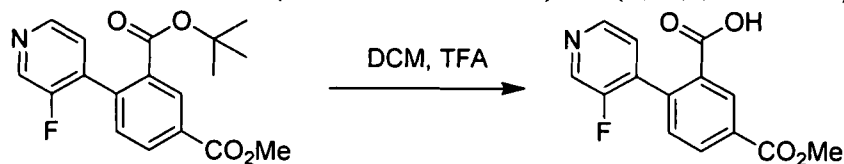
向中間體**XIII-1B**(3.2 g, 13 mmol)及吡啶(5.2 mL, 64 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加Tf₂O (4.3 mL, 25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2.5 h。用水(50 mL)淬滅反應物，用DCM (3 × 50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之DCM層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到無色黏性液體狀中間體**XIII-1C** (3.5 g, 70%)。LC-MS (ESI) m/z: 402.0 [M+H+NH₂]⁺。

中間體**XIII-1D**：4-(3-氟吡啶-4-基)異鄰苯二甲酸3-第三丁基酯1-甲酯



用氮將中間體**XIII-1C**(3.5 g, 9.1 mmol)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(2.0 g, 9.1 mmol)及K₂CO₃ (3.8 g, 27 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(10 mL)中之溶液吹掃10分鐘，且然後添加PdCl₂(dppf) (0.40 g, 0.55 mmol)。將反應物在80℃下加熱2 h且然後使其冷卻至室溫。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應物，用鹽水溶液(2 × 30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化粗製產物，從而得到褐色固體狀中間體**XIII-1D** (2.7 g, 89%)。LC-MS (ESI) m/z: 332.1 [M+H]⁺。

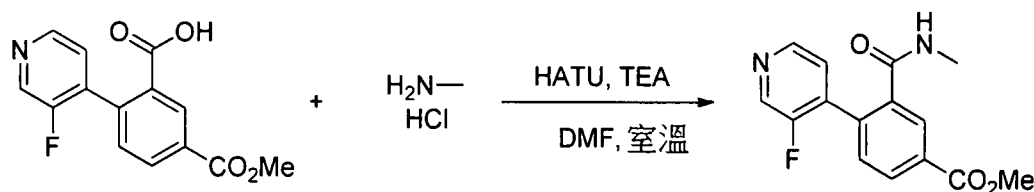
中間體**XIII-1E**：2-(3-氟吡啶-4-基)-5-(甲氧基羰基)苯甲酸



向中間體**XIII-1D** (2.7 g, 8.2 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加TFA (6 mL, 78 mmol)。將反應物在室溫下攪拌18 h。去除溶劑，從而得到褐色固體。用石油醚(2 × 25 mL)、乙醚(2 × 15 mL)將其洗滌並

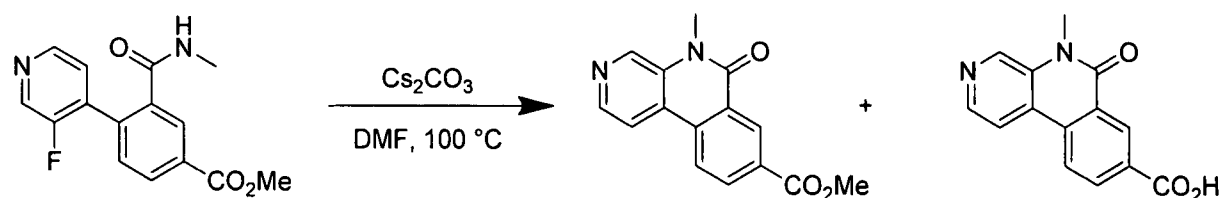
在真空中乾燥，從而得到灰白色固體狀中間體 **XIII-1E** (2.2 g, 68%)。
LC-MS (ESI) m/z : 276.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 **XIII-1F**: 4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(甲基胺甲醯基)苯甲酸甲酯



在0℃下向中間體 **XIII-1E** (800 mg, 2.9 mmol) 及甲基胺 HCl 鹽 (290 mg, 4.4 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 TEA (2.0 mL, 15 mmol) 及 HATU (1100 mg, 2.9 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌過夜。去除溶劑，從而得到褐色固體，將該固體分配在水 (15 mL) 與乙酸乙酯 (25 mL) 之間。用乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 萃取有機溶液。用鹽水溶液洗滌合併之乙酸乙酯層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由正相層析純化得到灰白色固體。將固體溶解於 DCM (4 mL) 中並藉由添加石油醚再沈澱，並過濾，從而得到白色固體狀中間體 **XIII-1F** (400 mg, 46%)。LC-MS (ESI) m/z : 289.1 $[M+H]^+$ 。

中間體 **XIII-1G**: 5-甲基-6-側氧基-5,6-二氫苯并[c][1,7]萘啶-8-甲酸甲酯及中間體 **XIII-1H**: 5-甲基-6-側氧基-5,6-二氫苯并[c][1,7]萘啶-8-甲酸



向 4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(甲基胺甲醯基)苯甲酸甲酯 (440 mg, 1.5 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之懸浮液中添加 Cs₂CO₃ (1200 mg, 3.8 mmol)。將反應物在 85℃ 下回流過夜。去除溶劑，從而得到黃色殘餘物，將該殘餘物溶解於乙酸乙酯 (40 mL) 及水 (15 mL) 中。分離各層。用 NaCl 使水層飽和並用乙酸乙酯 (4 × 20 mL) 萃取。用鹽水溶液 (1 × 5

mL)洗滌合併之乙酸乙酯層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到灰白色固體狀中間體**XIII-1G** (100 mg, 24%)。LC-MS (ESI) m/z: 269.0 [M+H]⁺。將水層酸化至pH 5並沈澱固體，過濾該固體並在真空中乾燥，從而得到灰白色固體狀中間體**XIII-1H** (240 mg, 58%)。LC-MS (ESI) m/z: 253.0 [M+H]⁺。

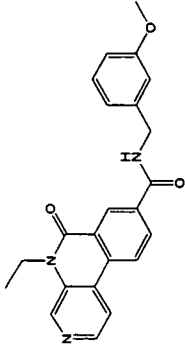
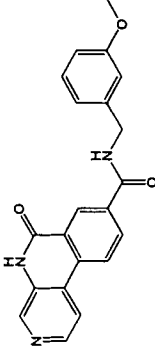
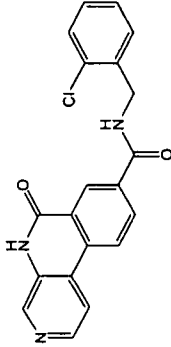
實例XIII-1：

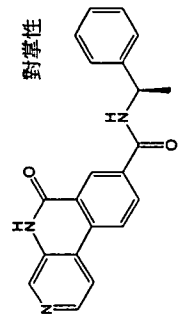
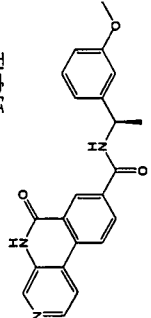
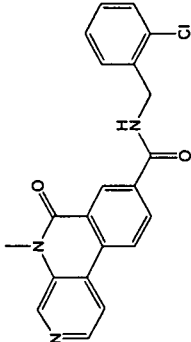


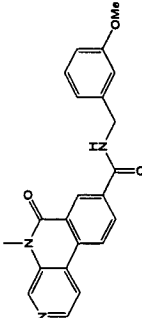
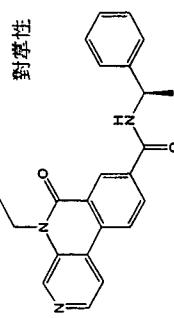
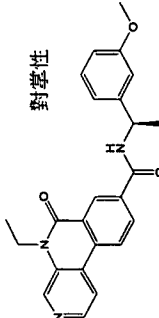
向中間體**XIII-1H**(120 mg, 0.47 mmol)及(3-甲氧基苯基)甲胺(65 mg, 0.47 mmol)於DMF (4 mL)中之懸浮液中添加TEA (0.33 mL, 2.4 mmol)及HATU (270 mg, 0.71 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。用水(40 mL)稀釋反應物，並收集沈澱固體並藉由正相層析進一步純化，從而得到白色固體狀實例**XIII-1** (25 mg, 13%)。LC-MS (ESI) m/z : 374.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.46 (t, *J* = 5.96 Hz, 1 H) 8.93 - 9.02 (m, 2 H) 8.77 (d, *J* = 8.47 Hz, 1 H) 8.55 - 8.60 (m, 1 H) 8.47 (d, *J* = 5.21 Hz, 1 H) 8.39 (dd, *J* = 8.44, 1.98 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 4.52 (d, *J* = 5.90 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H)；分析型HPLC RT A : 6.34 min, B : 6.39 min。

列示於表XIII中之化合物係藉由遵循與針對實例**XIII-1**所闡述類似之程序來製備。

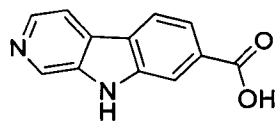
表 XIII

實例	結構	名稱	LCMS [M+H] ⁺	HPLC方 法，RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
XIII-2		5-乙基-N-[(3-甲氧基 基苯基)甲基]-6-側 氧基-5H,6H-苯并 [c]1,7-蔡啶-8-甲醯 胺	388.2	A : 6.83 B : 6.93	(400 MHz, DMSO-d ₆) 9.46 (t, J = 6.02 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.96 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 8.77 (d, J = 8.53 Hz, 1 H) 8.57 (d, J = 5.02 Hz, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 1 H) 8.39 (dd, J = 8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 4.46 - 4.56 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 1.33 (t, J = 7.03 Hz, 3 H)
XIII-3		N-[(3-甲氧基苯基) 甲基]-6-側氧基- 5H,6H-苯并[c]1,7- 蔡啶-8-甲醯胺	360.2	A : 5.85 B : 6.09	(400 MHz, DMSO-d ₆) 12.02 (br. s., 1 H) 9.45 (t, J = 6.02 Hz, 1 H) 8.91 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 8.70 - 8.75 (m, 2 H) 8.44 - 8.47 (m, 1 H) 8.35 - 8.41 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 2 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 4.52 (d, J = 5.52 Hz, 2 H) 3.74 - 3.76 (s, 3 H)
XIII-4		N-[(2-氯(苯基)甲 基)-6-側氧基- 5H,6H-苯并[c]1,7- 蔡啶-8-甲醯胺	364.0	A : 6.46 B : 6.67	(400 MHz, DMSO-d ₆) 12.02 (br. s., 1 H) 9.47 (t, J = 5.77 Hz, 1 H) 8.94 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 8.71 - 8.77 (m, 2 H) 8.46 (d, J = 5.52 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J = 8.53, 2.01 Hz, 1 H) 8.38 (d, J = 5.52 Hz, 1 H) 7.46 -

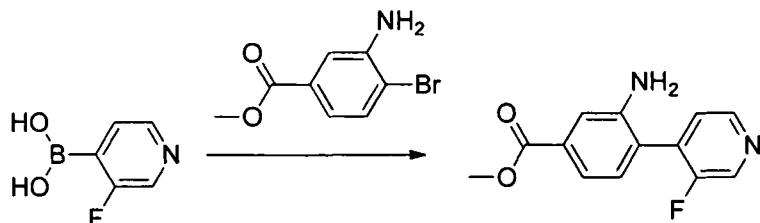
					7.51 (m, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 4.62 (d, $J = 5.52$ Hz, 2 H)
XIII-5		6-側氧基-N-[(1R)-1-苯基乙基]-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	344.2	A : 6.19 B : 6.25	(400 MHz, DMSO- d_6) 9.28 (d, $J = 7.97$ Hz, 1 H) 8.93 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H) 8.70 - 8.74 (m, 2 H) 8.46 (d, $J = 5.33$ Hz, 1 H) 8.36 - 8.40 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 5.25 (t, $J = 7.37$ Hz, 1 H) 1.54 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H)
XIII-6		N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-6-側氧基-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	374.2	A : 6.22 B : 6.33	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.03 (br.s, 1 H) 9.24 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H) 8.92 (d, $J = 1.82$ Hz, 1 H) 8.69 - 8.74 (m, 2 H) 8.45 (d, $J = 5.33$ Hz, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 6.80 - 6.84 (m, 1 H) 5.21 (五重峰, $J = 7.17$ Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.53 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H)
XIII-7		N-[(2-氯苯基)甲基]-5-甲基-6-側氧基-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	378.2	A : 6.98 B : 7.00	(400 MHz, DMSO- d_6) 9.48 (t, $J = 5.68$ Hz, 1 H) 8.97 - 9.01 (m, 2 H) 8.78 (d, $J = 8.41$ Hz, 1 H) 8.55 - 8.61 (m, 1 H) 8.48 (d, $J = 5.15$ Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J = 8.41, 1.95$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H) 4.62 (d, $J = 5.71$ Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H)

XIII-8		N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-5-甲氧基-6-側氧基-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	374.2	A : 6.34 B : 6.39	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 9.46 (t, <i>J</i> = 5.96 Hz, 1 H) 8.93 - 9.02 (m, 2 H) 8.77 (d, <i>J</i> = 8.47 Hz, 1 H) 8.55 - 8.60 (m, 1 H) 8.47 (d, <i>J</i> = 5.21 Hz, 1 H) 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.44, 1.98 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 4.52 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H)
XIII-9		5-乙基-6-側氧基-N-[(1R)-1-苯基乙基]-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	372.2	G : 13.81 H : 18.58	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.28 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.96 (d, <i>J</i> = 1.82 Hz, 1 H) 8.75 (d, <i>J</i> = 8.47 Hz, 1 H) 8.56 (d, <i>J</i> = 5.27 Hz, 1 H) 8.49 (d, <i>J</i> = 5.33 Hz, 1 H) 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.44, 1.91 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> = 7.22 Hz, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 5.24 (五重峰, <i>J</i> = 7.28 Hz, 1 H) 4.50 (q, <i>J</i> = 7.01 Hz, 2 H) 1.54 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 3 H) 1.33 (t, <i>J</i> = 7.03 Hz, 3 H)
XIII-10		5-乙基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-6-側氧基-5H,6H-苯并[c]1,7-萘啶-8-甲醯胺	402.2	G : 13.96 H : 18.65	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.28 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.96 (d, <i>J</i> = 1.82 Hz, 1 H) 8.75 (d, <i>J</i> = 8.47 Hz, 1 H) 8.56 (d, <i>J</i> = 5.27 Hz, 1 H) 8.49 (d, <i>J</i> = 5.33 Hz, 1 H) 8.38 (dd, <i>J</i> = 8.44, 1.91 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> = 7.22 Hz, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 5.24 (五重峰, <i>J</i> = 7.28 Hz, 1 H) 4.50 (q, <i>J</i>

中間體22：9*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-7-甲酸



中間體22A：3-氨基-4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸甲酯



將3-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(4 g, 17.39 mmol)、(3-氟吡啶-4-基)硼酸(5.5 g, 39.0 mmol)、二噁烷(10 mL)、水(2 mL)及碳酸鉀(8.41 g, 60.9 mmol)吸收於乾燥兩頸RB (25mL)中並用氮吹掃10分鐘。在50℃下向此混合物中添加PdCl₂(dppf) (1.27 g, 1.74 mmol)。用氮吹掃混合物並在80℃下加熱8 h。使反應混合物冷卻至室溫，然後用DCM稀釋。用水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥。藉由矽膠層析(梯度洗脫，於石油醚中之30-65%乙酸乙酯)純化粗製化合物，從而得到2.9 g (68%)標題化合物。LC-MS (ESI) *m/z* : 241.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.60 (d, *J* = 1.57 Hz, 1 H) 8.52 (dd, *J* = 4.86, 1.10 Hz, 1H) 7.48 - 7.52 (m, 2 H) 7.35 - 7.39 (m, 1H) 7.19 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H) 3.93 (s, 3 H) 3.79 - 3.84 (m, 2 H)。

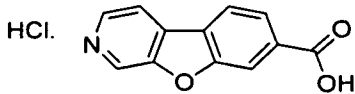
中間體22：



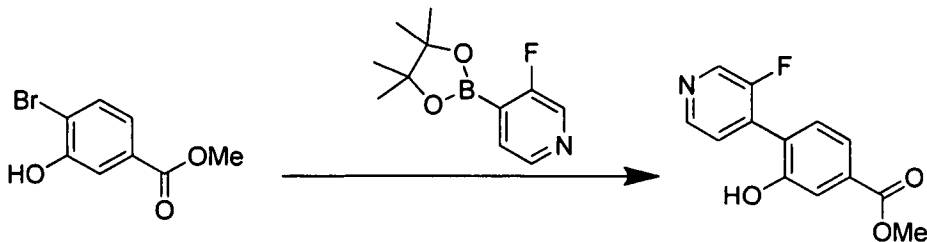
在氮氣氛下在150℃下向吡啶鹽酸鹽(1.5 g, 12.98 mmol)中添加中間體22A (1g, 4.06 mmol)。將混合物加熱至170℃並保持2 h，然後使其冷卻至室溫。使用NaOH水溶液淬滅反應混合物並攪拌3 h。用乙酸中和反應混合物並在減壓下濃縮。用水處理粗製物質並藉由過濾收集固體並乾燥，從而得到中間體22 (450 mg, 52 %)。該物質未經進一步

純化即使用。LC-MS (ESI) m/z : 241.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.79 (bs, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.37 (d, J = 5.27 Hz, 1 H) 8.11 - 8.29 (m, 3 H) 7.83 (d, J = 8.28 Hz, 1 H)。

中間體23：苯并呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-甲酸之HCl鹽

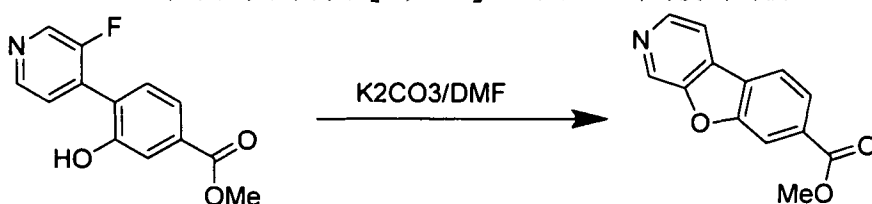


中間體23A：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-羥基苯甲酸甲酯



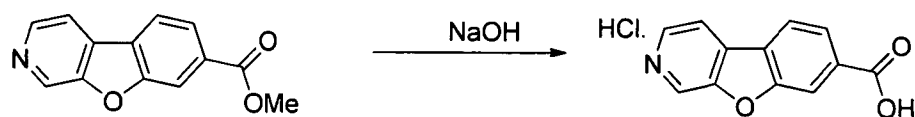
向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(1.0 g, 4.3 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.80 g, 13.0 mmol)及3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(1.16 g, 5.19 mmol)。藉由用 N_2 鼓泡5 min將反應混合物脫氣。將 $PdCl_2(dppf)$ (0.317 g, 0.433 mmol)添加至反應物中，將其再次脫氣。然後，將混合物加熱至90℃並保持6 h。用水(30 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，藉由急驟層析(梯度洗脫，0-60 % EtOAc/Hex)純化該產物，從而得到灰白色固體狀中間體23A (0.65 g, 61 %產率)。LC-MS (ESI) m/z : 248.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.36 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J = 4.86, 1.10 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 7.97 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H) ; ^{19}F NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) : -128.57。

中間體23B：苯并呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-甲酸甲酯



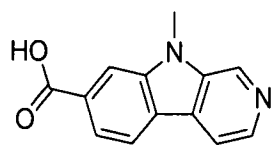
向中間體23A (0.450 g, 1.820 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.755 g, 5.46 mmol)。將混合物於100°C下加熱2 h。蒸發DMF並用水(50 mL)稀釋混合物。過濾所獲得固體並用50 mL水及乙醚(10 mL)洗滌，從而得到灰白色固體狀中間體23B (210 mg, 51 %)。LC-MS (ESI) m/z : 228.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 8.67 (d, $J = 5.08$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J = 8.16, 1.25$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

中間體23：

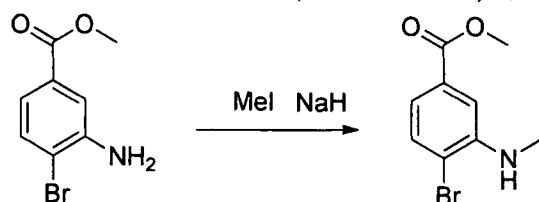


向中間體23B (0.090 g, 0.40 mmol)於MeOH (3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.024 g, 0.59 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，然後蒸發溶劑。用乙醚(10 mL)洗滌粗製物質，且然後用存於二噁烷中之4M HCl將殘餘物處理30 min。蒸發溶劑，從而得到白色固體狀中間體23 (0.10 g, 100%)。LC-MS (ESI) m/z : 214.0 $[M+H]^+$ 。

中間體24：9-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸



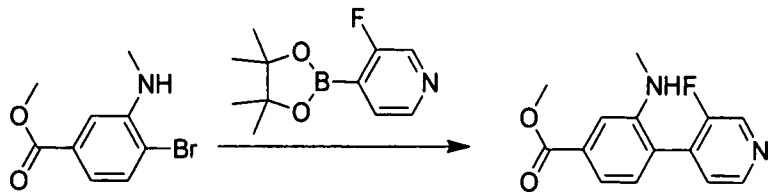
中間體24A：4-溴-3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯



在0°C下向3-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(1.5 g, 6.52 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加NaH (0.203 g, 8.48 mmol)。將混合物攪拌10 min，然後添加碘甲烷(1.11 g, 7.82 mmol)。將反應混合物攪拌5 h，然後藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅。用DCM萃取混合物。將有機相用

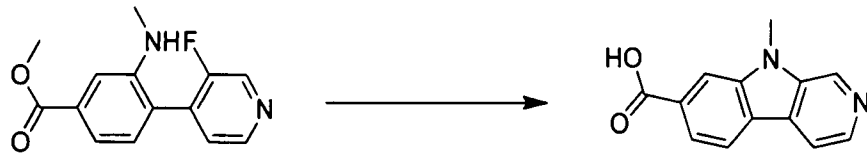
Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯於石油醚中之5%至80%之梯度)純化粗製化合物，從而得到0.75 g (47%)中間體24A。LC-MS (ESI) *m/z* : 244.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.48 (d, *J* = 8.16 Hz, 1 H) 7.26 - 7.27 (m, 1 H) 7.24 (d, *J* = 2.01 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J* = 2.01 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 2.95 (d, *J* = 5.21 Hz, 3 H)。

中間體24B：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-(甲基胺基)苯甲酸甲酯



在室溫下向中間體24A (700 mg, 2.87 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(3 mL)中之脫氣溶液中添加3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(1.02 g, 4.59 mmol)、碳酸鉀(1.39 g, 10.0 mmol)及PdCl₂(dppf)(210 mg, 0.287 mmol)。將反應物在氬下在90℃下攪拌6 h。使反應混合物冷卻至室溫，然後用DCM稀釋。用水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析(於石油醚中之30-60%乙酸乙酯梯度)純化粗製化合物，從而得到中間體24B (400 mg, 51 %)。LC-MS (ESI) *m/z* : 246.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.59 (d, *J* = 1.51 Hz, 2 H) 8.50 (dd, *J* = 4.83, 1.00 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J* = 7.81, 1.60 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J* = 1.51 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.14 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 2.89 (d, *J* = 5.15 Hz, 3H)。

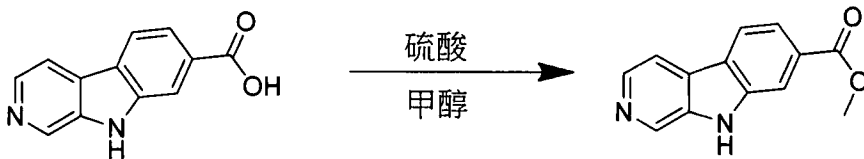
中間體24：



在150℃下向吡啶鹽酸鹽(250 mg, 2.16 mmol)中添加中間體24B (250 mg, 0.961 mmol)。將混合物在175℃下加熱2 h，然後冷卻至室溫。向粗製反應混合物中添加50% NaOH溶液並將混合物攪拌2h。

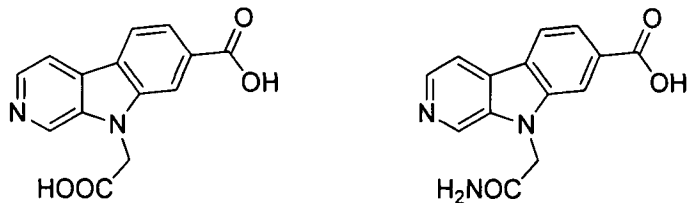
濃縮反應混合物，然後藉由添加乙酸中和。在真空中濃縮混合物，然後用水處理並藉由過濾收集固體並乾燥，從而得到中間體24 (90 mg, 41%)。LC-MS (ESI) m/z : 227.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.44 (d, J = 5.27 Hz, 1 H) 8.38 (d, J = 8.09 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.21 (dd, J = 5.21, 1.00 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J = 8.16, 1.32 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H)。

中間體25：9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯

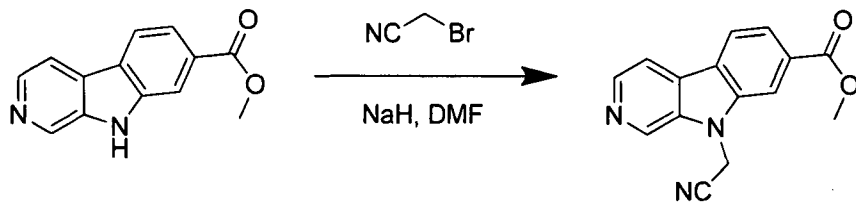


向中間體22 (3.1 g, 10.81 mmol)於甲醇(75 mL)中之懸浮液中添加硫酸(4.0 ml, 75 mmol)。將混合物在68℃下加熱3 h，然後濃縮。用10% NaHCO₃溶液鹼化粗製物質並用EtOAc (3×)萃取。用10% NaHCO₃、隨後鹽水溶液再次洗滌合併之有機餾分。用Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並濃縮，從而得到淺色黃色固體狀中間體25 (0.721 g, 3.19 mmol, 29.5 %產率)。LC-MS (ESI) m/z : 227.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 - 8.31 (m, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

中間體26：9-(2-胺基-2-側氧基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸化合物以及9-(羧甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸(1:1)

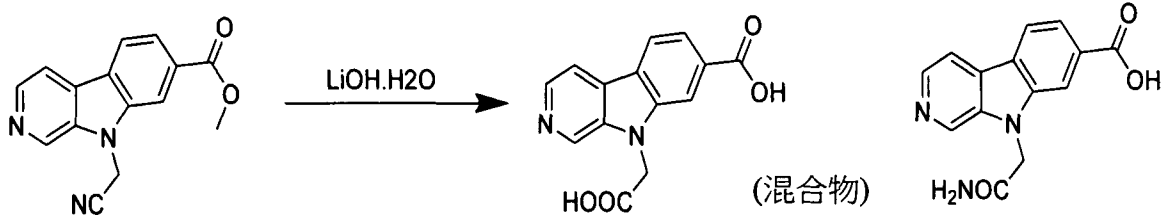


中間體26A：9-(氰基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯



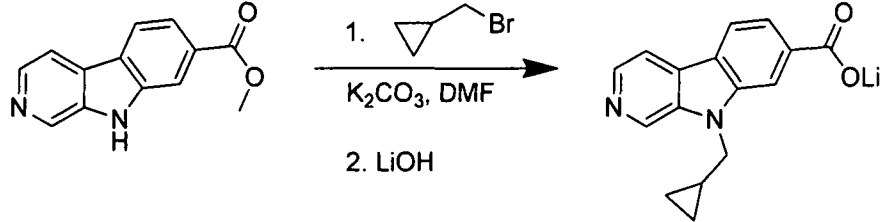
在0℃下向中間體25 (0.225 g, 0.995 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.119 g, 2.98 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min。將2-溴乙腈(0.139 mL, 1.989 mmol)添加至反應混合物中並在室溫下攪拌2 h。將水添加至反應混合物中，然後用EtOAc (2 × 60 mL)萃取該混合物。使用Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-4%梯度MeOH/CHCl₃)純化粗製產物，從而得到深黃色固體狀中間體26A (0.29 g)。LC-MS (ESI) m/z: 266.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1 H), 8.59 - 8.43 (m, 3 H), 8.34 - 8.25 (m, 1 H), 7.98 - 7.92 (m, 1 H), 6.04 - 6.00 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H)。

中間體26



向中間體26A (0.35 g, 1.32 mmol)於MeOH (4 mL)、水(4 mL)及THF (2 mL)之混合物中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(0.166 g, 3.96 mmol)並在室溫下攪拌1.5 h。在減壓下濃縮反應混合物。在0℃下藉由緩慢添加1.5 N HCl酸化粗製產物。藉由過濾收集所得沈澱物並用乙醚洗滌殘餘物，從而得到黃色固體狀產物中間體26之混合物(0.102 g)。MS (ESI) m/z: 270.1及271.0 [M+H]⁺

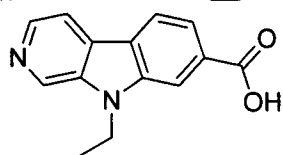
中間體27：9-(環丙基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸鋰



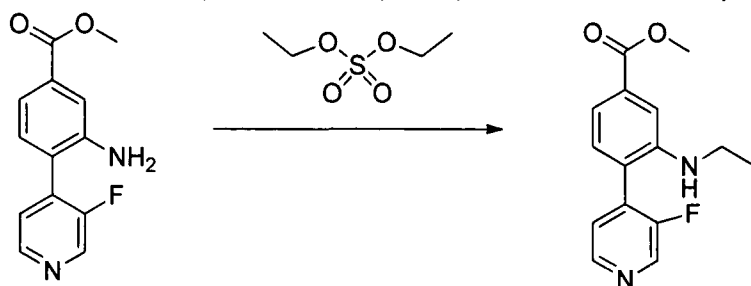
向中間體25 (0.050 g, 0.22 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.061 g, 0.44 mmol)及(溴甲基)環丙烷(0.060 g, 0.442 mmol)。將混合物加熱在80℃下3 h。將水添加至反應混合物中，用EtOAc (2×)

萃取該混合物。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-4% MeOH於 CHCl_3 中之梯度)純化粗製產物，從而得到9-(環丙基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸。LC-MS (ESI) m/z : 281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。將該物質溶解於THF (4 mL)及水(2 mL)中，然後添加氫氧化鋰水合物(0.040 g, 0.95 mmol)並將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥。然後，用乙醚將粗產物洗滌若干次，從而得到黃色固體狀中間體27 (0.085)。MS (ESI) m/z : 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體28：9-乙基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸

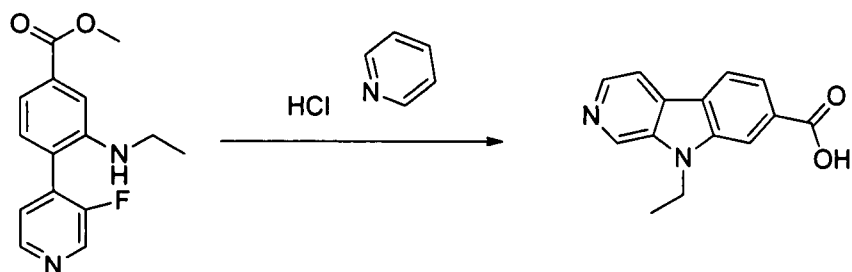


中間體28A：3-(乙基氨基)-4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸甲酯



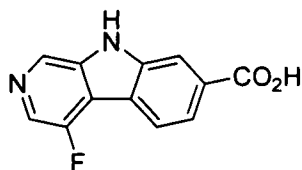
向中間體22A (800 mg, 3.25 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(674 mg, 4.87 mmol)。將混合物在50℃下攪拌10 min，然後冷卻至室溫。向此混合物中添加硫酸二乙酯(751 mg, 4.87 mmol)，然後將混合物在120℃下加熱5 h。使反應混合物冷卻至室溫，用DCM稀釋，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析(30-80%乙酸乙酯於石油醚中之梯度)純化粗製化合物，從而得到中間體28A (300 mg, 34 %)。MS (ESI) m/z : 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.65 (d, $J = 1.63$ Hz, 1 H) 8.50 (dd, $J = 4.86, 1.04$ Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J = 6.37, 4.86$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 2 H) 7.15 (d, $J = 7.72$ Hz, 1 H) 5.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.13 (dd, $J = 6.93, 5.80$ Hz, 2 H) 1.10 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H)。

中間體28

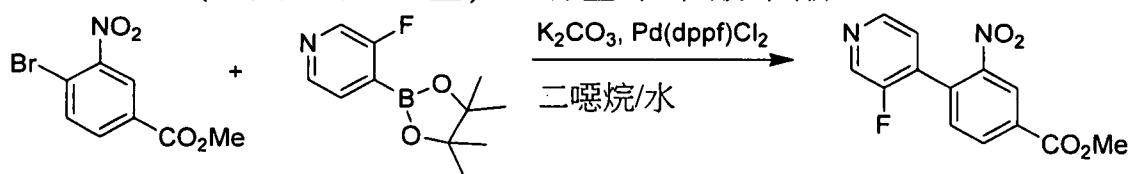


在150℃下向熔化吡啶鹽酸鹽(379 mg, 3.28 mmol)中添加中間體28A (300 mg, 1.09 mmol)。將混合物在175℃下加熱2 h。向粗製反應混合物中添加50% NaOH溶液以達到pH 11。將反應混合物攪拌3 h，然後濃縮。用乙酸中和反應混合物。蒸發過量乙酸並用水處理混合物並收集固體，從而得到中間體28 (250 mg, 95 %)。LC-MS (ESI) m/z : 241.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.43 (d, $J = 5.27$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J = 8.16$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.21 (dd, $J = 5.21, 0.88$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J = 8.19, 1.22$ Hz, 1 H) 4.63 (q, $J = 7.13$ Hz, 2 H) 1.38 (t, $J = 7.12$ Hz, 3 H)。

中間體29：4-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸



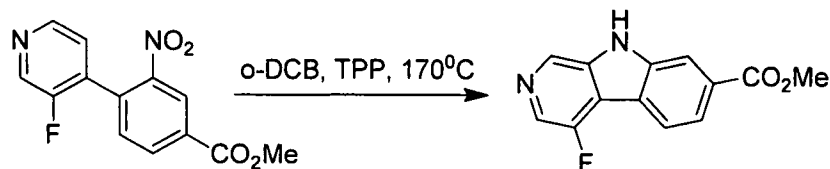
中間體29A：4-(3-氟吡啶-4-基)-3-硝基苯甲酸甲酯



用氮將4-溴-3-硝基苯甲酸甲酯(0.8 g, 3.1 mmol)及 K_2CO_3 (1.276 g, 9.23 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液鼓泡10 min。向此溶液中添加3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(0.686 g, 3.08 mmol)及 $PdCl_2(dppf)$ (0.135 g, 0.185 mmol)。將混合物於80℃下加熱過夜。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用鹽水(2×)洗滌，經

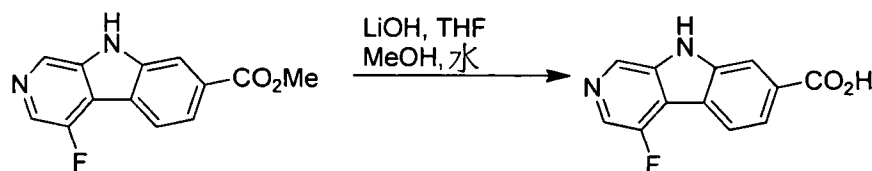
Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化粗製產物，從而得到中間體29A (0.58 g, 68 %產率)。LC-MS (ESI) m/z : 277.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 8.60 - 8.64 (m, 2 H) 8.41 (d, $J = 7.97$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J = 7.91$ Hz, 1 H) 7.67 (t, $J = 5.65$ Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H)。

中間體29B：4-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯



向中間體29A (580 mg, 2.1 mmol)於1,2-二氯苯(6 mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.38 g, 5.25 mmol)。將混合物在170°C下加熱4 h。向經冷卻反應混合物中添加石油醚(50 mL)。過濾沈澱物並用石油醚(2×)洗滌。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/Hex)純化粗製產物。藉由懸浮於DCM (5 mL)及石油醚(30 mL)中進一步純化固體。藉由過濾收集沈澱物，從而得到淺褐色固體狀中間體29B (105 mg, 19 %)。LC-MS (ESI) m/z : 245.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.26 (s, 1 H) 8.91 (d, $J = 2.64$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J = 1.19$ Hz, 1 H) 8.26 - 8.30 (m, 2 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H)。

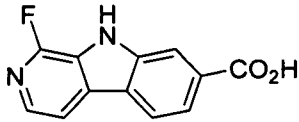
中間體29：



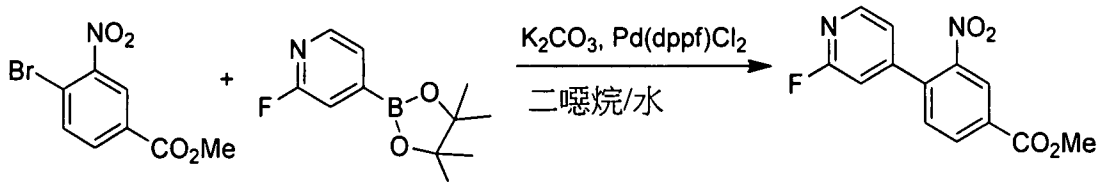
向中間體29B (105 mg, 0.430 mmol)於THF (3 mL)及水(1 mL)中之懸浮液中添加LiOH (25.7 mg, 1.08 mmol)。將所得溶液攪拌過夜。濃縮反應混合物，然後將殘餘物溶解於THF (1.5 mL)及水(0.5 mL)中。向此混合物中添加LiOH (25.7 mg, 1.075 mmol)。將混合物攪拌過夜，然後濃縮。將殘餘物溶解於水中，然後用1.5 N HCl酸化至pH 3。藉

由過濾收集沈澱固體，用水及己烷洗滌，並在真空中乾燥，從而得到褐色固體狀中間體29 (75 mg)。LC-MS (ESI) m/z : 231.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.23 (s, 1 H) 8.89 (d, J = 2.64 Hz, 1 H) 8.37 (d, J = 1.44 Hz, 1 H) 8.24 - 8.27 (m, 2 H) 7.89 - 7.92 (m, 1 H)。

中間體30：1-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸



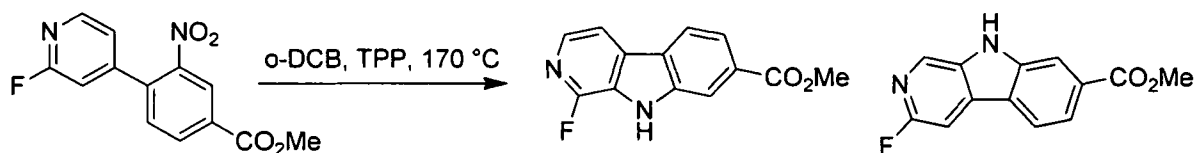
中間體30A：4-(2-氟吡啶-4-基)-3-硝基苯甲酸甲酯



用氮將4-溴-3-硝基苯甲酸甲酯(1.0 g, 3.85 mmol)、2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(0.858 g, 3.85 mmol)及 K_2CO_3 (1.59 g, 11.5 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液鼓泡10分鐘。向此混合物中添加2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(0.858 g, 3.85 mmol)及 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.188 g, 0.231 mmol)。將混合物加熱在80℃下4 h，然後用EtOAc稀釋。用鹽水(2×)洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(EtOAc/Hex之0-100%梯度)純化粗製產物，從而得到黃色固體狀中間體30A (0.8 g, 73 %)。LC-MS (ESI) m/z : 277.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 8.34 - 8.38 (m, 2 H) 7.80 (d, J = 7.97 Hz, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H)。

中間體30B：1-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯

中間體30C：3-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯

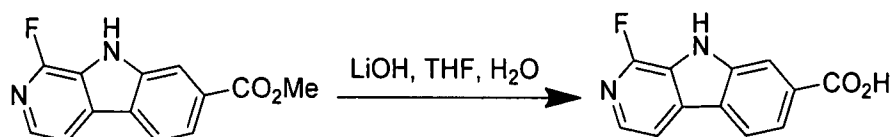


向中間體30A (800 mg, 2.90 mmol)於1,2-二氯苯(8 mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.9 g, 7.24 mmol)。將混合物在170°C下加熱過夜，然後濃縮。藉由急驟層析(0-100% EtOAc/Hex)純化粗製產物，從而得到黃色固體狀中間體30B (240 mg)及中間體30C，藉由急驟層析(0-100% EtOAc/Hex)將其再純化，從而得到55 mg。

中間體30B：LC-MS (ESI) m/z : 245.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.43 (s, 1 H) 8.41 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J = 1.44, 0.69 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J = 5.36, 3.17 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J = 5.36, 1.85 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H)。

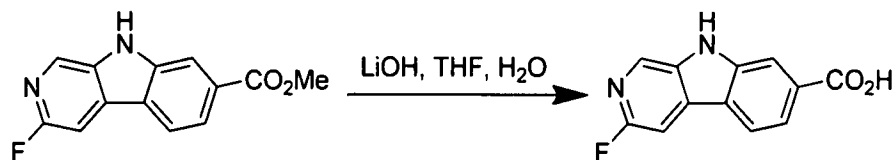
中間體30C：LC-MS (ESI) m/z : 245.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.88 (s, 1 H) 8.60 (dd, J = 1.51, 0.94 Hz, 1 H) 8.40 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J = 1.38, 0.69 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J = 8.28, 1.51 Hz, 1 H) 3.92 - 3.95 (m, 3 H)。

中間體30：



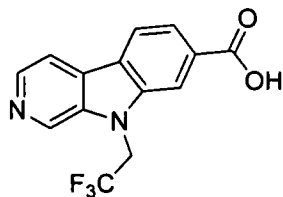
向中間體30B (230 mg, 0.942 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之懸浮液中添加LiOH (67.7 mg, 2.83 mmol)。將黃色溶液在室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物，從而得到黃色殘餘物，將該殘餘物溶解於水(8 mL)中並用1.5 N HCl酸化至pH 3。過濾沈澱固體及用水、己烷洗滌，並乾燥，從而得到褐色固體狀中間體30 (190 mg, 64 %)。LC-MS (ESI) m/z : 231.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.11 (s, 1 H) 12.39 (s, 1 H) 8.38 (d, J = 8.17 Hz, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 2 H) 7.94 (d, J = 5.15 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 8.26 Hz, 1 H)。

中間體31：3-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸

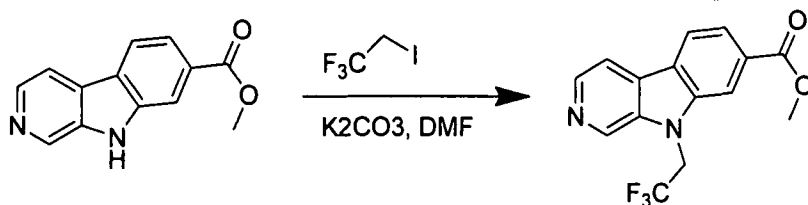


向中間體30C (55 mg, 0.23 mmol)於THF (2 mL)及水(0.5 mL)中之懸浮液中添加LiOH (16.2 mg, 0.676 mmol)。將所得黃色溶液在室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物，從而得到黃色殘餘物，將該殘餘物溶解於水(8 mL)中並用1.5 N HCl酸化至pH 3。過濾沈澱固體並用水及己烷洗滌，並乾燥，從而得到褐色固體狀中間體31 (42 mg, 57 %)。LC-MS (ESI) m/z : 231.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.86 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.37 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 8.19 (d, J = 0.63 Hz, 1 H) 7.97 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J = 8.28, 1.38 Hz, 1 H)。

中間體32：9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸

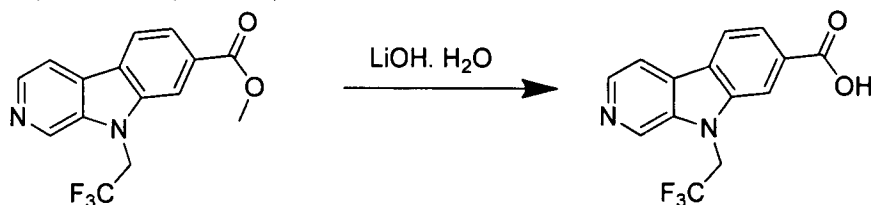


中間體32A：9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸甲酯



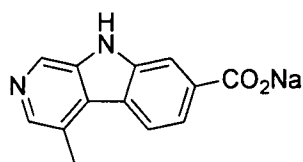
向中間體22 (0.20 g, 0.88 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加 K_2CO_3 (0.611 g, 4.42 mmol)，隨後添加1,1,1-三氟-2-碘乙烷(0.436 mL, 4.42 mmol)。將混合物於100℃下加熱過夜。將水添加至反應混合物中，然後用EtOAc (2×)萃取該混合物。將合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(0-4% MeOH/ $CHCl_3$)純化粗製產物，從而得到黃色半固體狀中間體32A (0.14 g, 22 %產率)。LC-MS (ESI) m/z : 309.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.56

- 8.41 (m, 3H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 5.72 (q, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)。

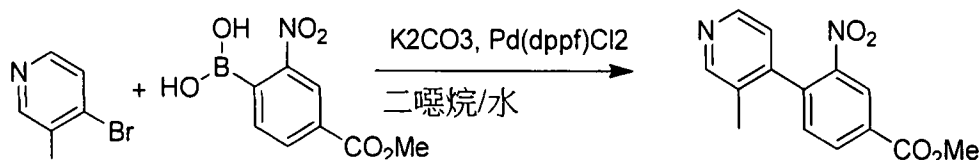


向中間體32A (0.14 g, 0.45 mmol)於THF (2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(0.076 g, 1.817 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥。然後，用乙醚將粗製產物洗滌若干次，從而得到黃色固體狀中間體32 (0.161 g, 82 %產率)。MS (ES): $m/z = 295.0$ $[M+H]^+$ 。

中間體33：4-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸鈉



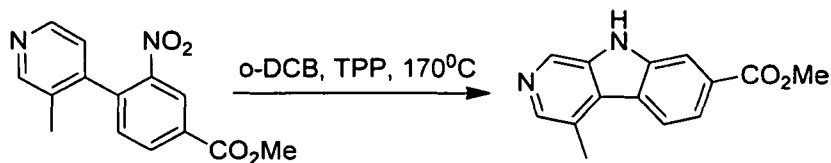
中間體33A：4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-硝基苯甲酸甲酯



用氮將(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)硼酸(0.445 g, 1.98 mmol)、4-溴-3-甲基吡啶氫溴酸鹽(0.50 g, 1.98 mmol)及 K_2CO_3 (0.820 g, 5.93 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液鼓泡10分鐘。向此混合物中添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.097 g, 0.12 mmol)。將混合物於80 °C下加熱過夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物。用鹽水溶液(2×)洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化粗製產物，從而得到黃色固體狀中間體33A (0.100 g, 18 %)。MS (ES)： $m/z = 273.8$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.61 - 8.64 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.48 (d, $J = 4.96$ Hz,

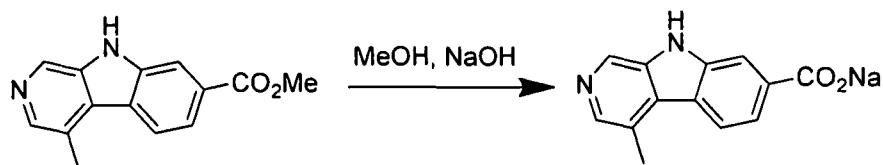
1 H) 8.35 (dd, $J = 7.97, 1.69$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J = 7.97$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J = 4.96$ Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H)。

中間體33B：4-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸甲酯



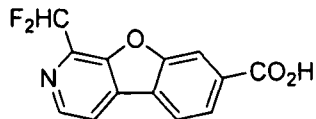
向中間體33A (100 mg, 0.367 mmol)於1,2-二氯苯(3 mL)中之溶液中添加三苯基膦(241 mg, 0.918 mmol)。將混合物在170°C下加熱5 h。使反應混合物冷卻至室溫，然後用石油醚稀釋。藉由過濾收集沈澱物。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)將固體純化兩次，從而得到黃色固體狀中間體33B (100 mg, 29 %)。MS (ES): $m/z = 241.5$ $[M+H]^+$ 。

中間體33

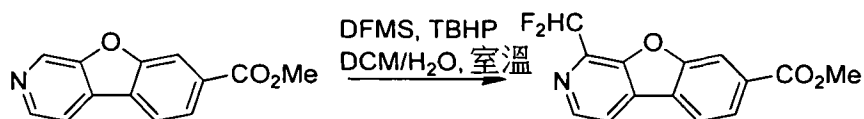


向中間體33B (100 mg, 0.416 mmol)於MeOH (2 mL)及水(0.67 mL)中之溶液中添加NaOH (0.050 g, 1.25 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，然後與甲苯一起共蒸發混合物，從而得到100 mg黃色固體，其未經進一步純化原樣使用。MS (ES) : $m/z = 227.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H)

中間體34：1-(二氟甲基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酸

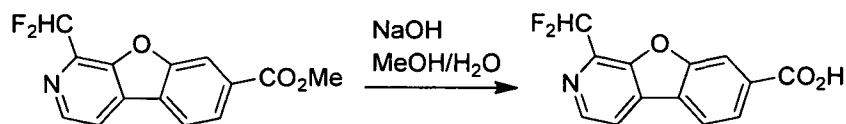


中間體34A：1-(二氟甲基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酸甲酯



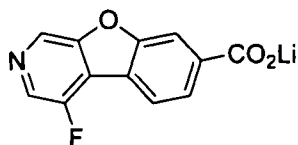
在0℃下向苯并呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-甲酸甲酯(90 mg, 0.40 mmol)及二氟甲烷亞磺酸鋅(389 mg, 1.19 mmol)於DCM (5 mL)及水(2 mL)中之懸浮液中添加第三丁基過氧化氫(0.192 mL, 1.98 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用DCM稀釋。分離各相，然後用DCM萃取水相。用鹽水洗滌合併之DCM相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-80% EtOAc/Hex)純化粗製產物，從而得到灰白色固體狀中間體34A (70 mg, 44 %)。MS (ES) : *m/z* = 278.4 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 8.49 - 8.55 (m, 2 H) 8.40 (dd, *J* = 1.29, 0.60 Hz, 1 H) 8.15 (dd, *J* = 8.16, 1.38 Hz, 1 H) 7.23 - 7.53 (t, *J* = 56, 1 H) 3.95 (s, 3 H)。

中間體34

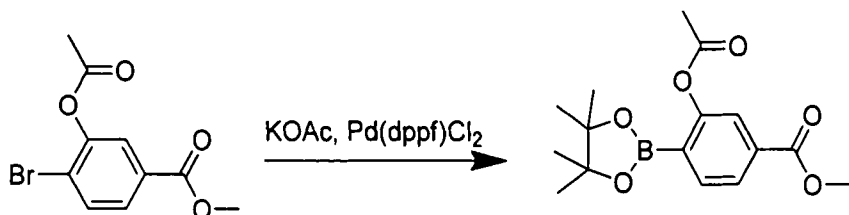


向中間體34A (70 mg, 0.25 mmol)於甲醇(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH (30.3 mg, 0.758 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。蒸發溶劑，然後將殘餘物溶解於水(15 mL)中並用乙酸乙酯(×2)洗滌。用1.5 N HCl將水層酸化至pH 2，然後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到黃色固體狀中間體34 (50 mg, 59%產率)。MS (ES) : *m/z* = 278.4 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (d, *J* = 5.02 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J* = 5.08 Hz, 1 H) 8.48 (dd, *J* = 8.13, 0.53 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J* = 0.69 Hz, 1 H) 8.13 (dd, *J* = 8.09, 1.32 Hz, 1 H) 7.25 - 7.53 (t, *J* = 56.8 Hz, 1 H)。

中間體35：4-氟苯并呋喃并[2,3-*c*]吡啶-7-甲酸鋰

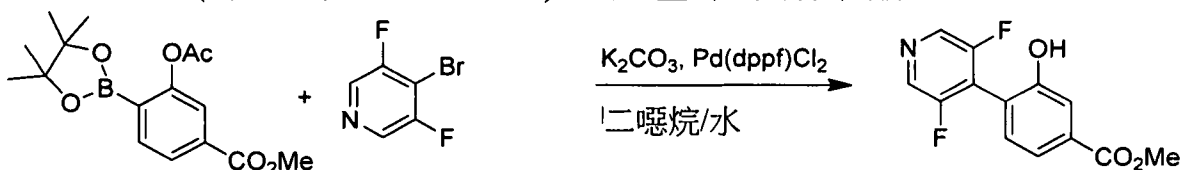


中間體35A：3-乙醯氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯



向3-乙醯氧基-4-溴苯甲酸甲酯(540 mg, 1.98 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(485 mg, 4.94 mmol)。用氮將混合物鼓泡10分鐘，然後添加雙(頻哪醇合)二硼(753 mg, 2.97 mmol)及PdCl₂(dppf) (87 mg, 0.12 mmol)。用氮將混合物鼓泡5分鐘，然後在100℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，藉助矽藻土床過濾，用乙酸乙酯沖洗。濃縮濾液。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化殘餘物，從而得到黃色樹膠狀固體狀中間體35A (450 mg, 71 %產率)。MS (ES): m/z = 239 [M+H]⁺。

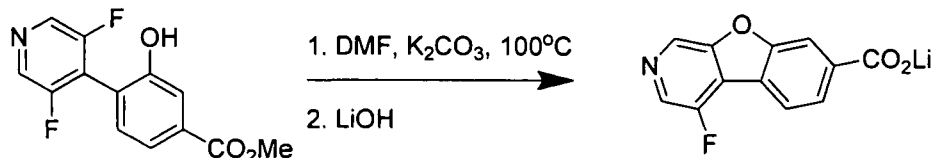
中間體35B：4-(3,5-二氟吡啶-4-基)-3-羟基苯甲酸甲酯



用氮將中間體35A (248 mg, 0.773 mmol)、4-溴-3,5-二氟吡啶(100 mg, 0.516 mmol)及K₂CO₃ (214 mg, 1.55 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液鼓泡10分鐘，然後，添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(25.3 mg, 0.031 mmol)。將混合物在80℃下加熱4 h。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，用鹽水(2×)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化殘餘物，從而得到黃色固體狀中間體35B (37 mg, 0.092 mmol, 17.93%產率)。MS (ES)：m/z =

266.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)。

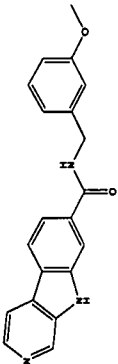
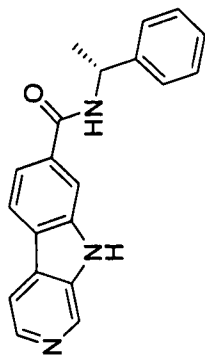
中間體35

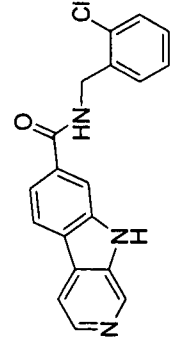
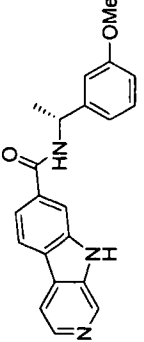
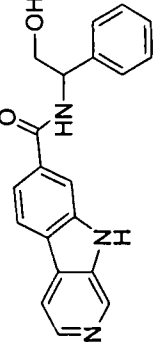
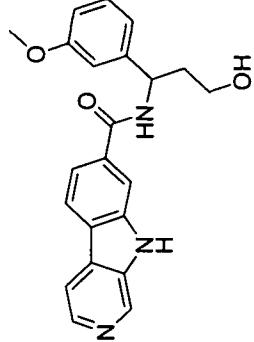


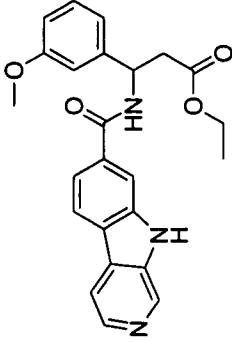
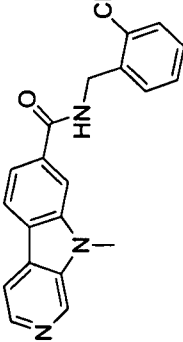
向中間體35B (37 mg, 0.14 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(57.8 mg, 0.419 mmol)。將混合物在 $120^\circ C$ 下加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫並蒸發溶劑，從而得到灰白色固體。將固體溶解於THF (2.5 mL)及水(1 mL)中，然後用LiOH (9.77 mg, 0.408 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌3 h。濃縮混合物，然後與甲苯(2×)一起共蒸發，從而得到灰白色固體狀中間體35 (45 mg)，其未經進一步純化原樣使用。MS (ESI): $m/z = 232.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.98 - 9.00 (m, 1 H) 8.59 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H)。

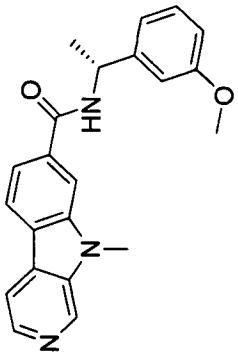
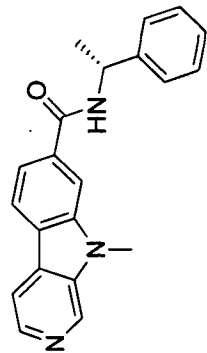
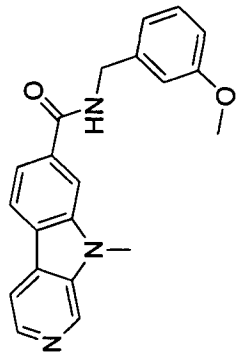
列示於表XIV中之化合物係藉由遵循與針對實例I-1所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。可使用諸如HATU、 T_3P 、BOP、PyBop及EDC/HOBt等偶合試劑代替所闡述之偶合試劑。

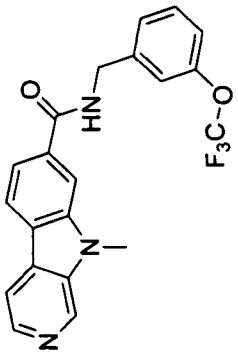
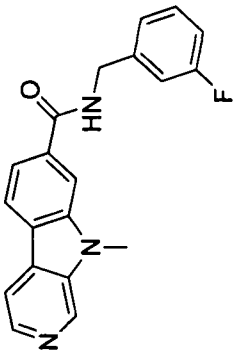
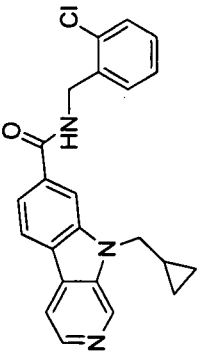
表 XIV

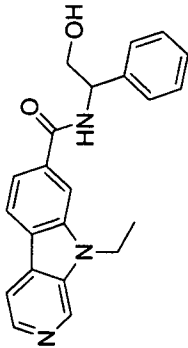
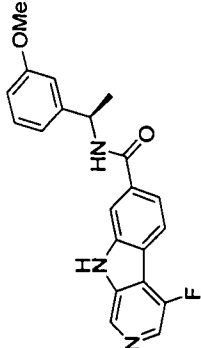
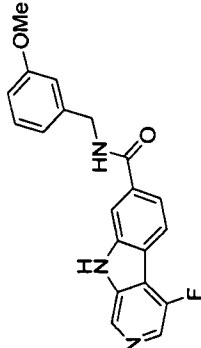
實例 編號.	結構	名稱	LCMS [M+H] ⁺	HPLC 方法， RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
XIV-1		N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲醯胺	332.2	I : 5.52 J : 6.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.81 - 11.85 (m, 1 H) 9.17 (t, <i>J</i> = 6.27 Hz, 1 H) 8.94 - 8.98 (m, 1 H) 8.37 - 8.41 (m, 1H) 8.33 (d, <i>J</i> = 8.47 Hz, 1 H) 8.15 - 8.20 (m, 1H) 8.12 - 8.15 (m, 1 H) 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.27 (t, <i>J</i> = 8.13 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 4.52 (d, <i>J</i> = 6.02 Hz, 3 H) 3.75 (s, 3 H)
XIV-2		(R)-N-(1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲醯胺	316.3	I : 5.61 J : 6.42	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿- <i>d</i>) δ ppm 8.96 - 8.97 (s, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> = 5.40 Hz, 1 H) 8.44 - 8.47 (s, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> = 8.16 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> = 0.75 Hz, 1 H) 7.98 (d, <i>J</i> = 5.21 Hz, 1 H) 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.47 Hz, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 6.44 (d, <i>J</i> = 7.59 Hz, 1 H) 5.41 (五重峰, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1 H) 1.67 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 3 H)

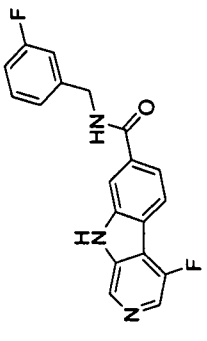
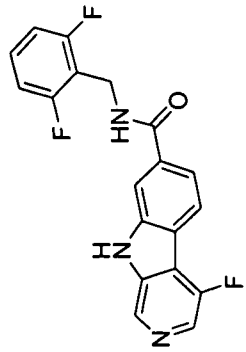
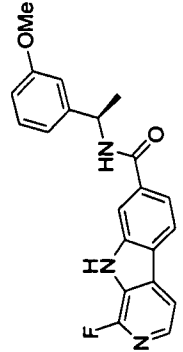
XIV-3		N-(2-氯苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	336.0	I : 6.00 J : 6.64	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.70 (s, 1 H), 9.38 - 9.25 (m, 2 H), 8.78 - 8.71 (m, 1 H), 8.65 - 8.55 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 7.99 - 7.90 (m, 1 H), 7.53 - 7.40 (m, 2 H), 7.39 - 7.27 (m, 2 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H)
XIV-4		(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	346.2	I : 6.08 J : 6.52	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.71 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.64 - 8.54 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 7.92 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 1 H), 7.05 - 6.97 (m, 2 H), 6.86 - 6.77 (m, 1 H), 5.22 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)
XIV-5		N-(2-羟基-1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	332.2	K : 8.92 L : 11.64	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 8.64 (br. s., 1 H) 8.50 (d, J = 5.00 Hz, 1 H) 8.07 - 8.18 (m, 2 H) 7.96 (d, J = 4.50 Hz, 1 H) 7.65 (d, J = 7.75 Hz, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 54 H) 7.09 (br. s., 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 4.09 (d, J = 3.50 Hz, 1 H)
XIV-6		N-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	376.2	M : 1.32 N : 1.66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.82 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.91 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.39 (d, J = 5.27 Hz, 1 H) 8.33 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.18 (d, J = 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J = 8.25, 1.47 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 8.16 Hz, 1 H) 7.02 (d, J = 1.63 Hz,

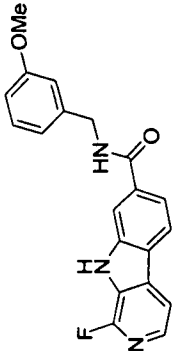
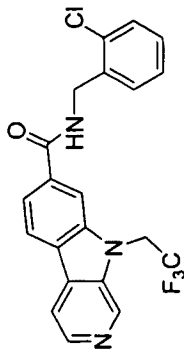
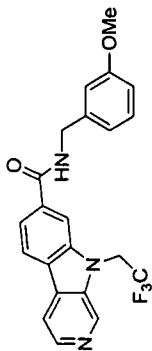
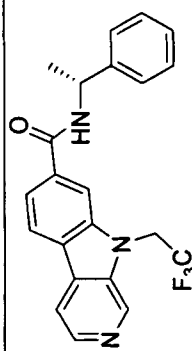
					2 H) 6.83 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 5.15 - 5.25 (m, 1 H) 4.59 (d, J = 9.79 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.41 - 3.55 (m, 2 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H)
XIV-7		3-(3-甲氧基苯基)-3-(9H-吡啶并[3,4-b]吡啶)-7-甲酰胺基)丙酸乙酯	418.2	I : 6.20 J : 7.03	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.51 (d, J = 5.32 Hz, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.02 (d, J = 5.57 Hz, 1 H) 7.76 (d, J = 8.57 Hz, 1 H) 7.72 (m, J = 1.50 Hz, 1 H) 7.28 - 7.31 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 6.97 (t, J = 2.00 Hz, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 5.65 - 5.72 (m, 1 H) 4.11 - 4.12 (m, 1 H) 4.14 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 2.95 - 3.11 (m, 2 H) 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)
XIV-8		N-(2-氯苄基)-9-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺	350.2	I : 6.16 J : 6.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.19 (m, 1 H) 9.12 (d, J = 0.88 Hz, 1 H) 8.44 (d, J = 5.21 Hz, 1 H) 8.38 (d, J = 8.16 Hz, 1 H) 8.29 (d, J = 0.69 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J = 5.24, 1.04 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J = 8.19, 1.41 Hz, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.43 - 7.46 (m, 1 H) 7.34 (td, J = 7.51, 1.85 Hz, 2 H) 4.64 (d, J = 5.71 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H)

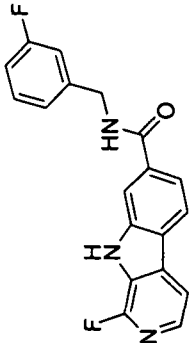
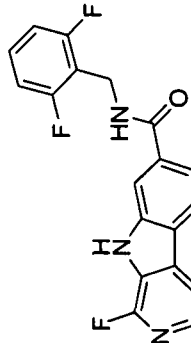
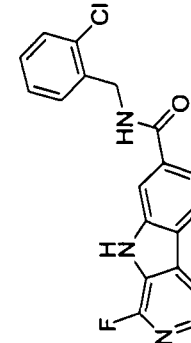
XIV-9		(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-9-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲醚胺	360.2	I : 6.04 J : 6.79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.11 (d, J = 0.94 Hz, 1 H) 8.91 (d, J = 7.78 Hz, 1 H) 8.43 (d, J = 5.21 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J = 8.22, 0.50 Hz, 1 H) 8.24 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J = 5.21, 1.07 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J = 8.22, 1.44 Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.00 - 7.04 (m, 2 H) 6.80 - 6.84 (m, 1 H) 5.22 (m, J = 7.47, 7.47 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 1.54 (d, J=7.09 Hz, 3 H)
XIV-10		(R)-9-甲基-N-(1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲醚胺	330.2	I : 5.99 J : 6.73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.11 (d, J = 0.82 Hz, 1 H) 8.94 (d, J = 7.97 Hz, 1H) 8.43 (d, J = 5.21 Hz, 1 H) 8.35 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.25 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J = 5.21, 1.00 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J = 8.22, 1.38 Hz, 1H) 7.43 - 7.48 (m, 2H) 7.21 - 7.38 (m, 3 H) 5.22 - 5.31 (m, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 1.55 (d, J = 7.03 Hz, 3 H)
XIV-11		N-(3-甲氧基苯基)-9-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲醚胺	346.2	I : 5.82 J : 6.46	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

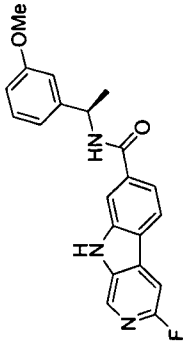
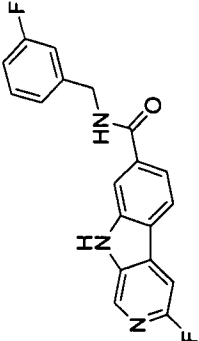
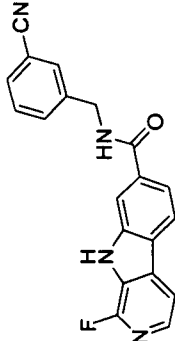
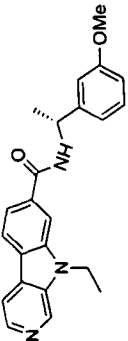
XIV-12		9-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋[7-甲醯胺	400.2	I : 6.89 J : 7.66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.29 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.44 (1 H, d, J = 5.52 Hz) 8.38 (1 H, d, J = 8.03 Hz) 8.27 (1 H, s) 8.20 (1 H, dd, J = 5.02, 1.00 Hz) 7.84 (1 H, dd, J = 8.53, 1.51 Hz) 7.50 (1 H, d, J = 8.03 Hz) 7.44 (1 H, s) 7.36 (1 H, s) 7.25 - 7.30 (1 H, m) 4.62 (2 H, d, J = 6.02 Hz) 4.05 (3 H, s)
XIV-13		N-(3-氟苄基)-9-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]呋[7-甲醯胺	334.2	I : 6.00 J : 6.55	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H)
XIV-14		N-(2-氯苄基)-9-(環丙基)基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋[7-甲醯胺	390.0	E : 1.26 F : 1.76	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (qd, J = 7.5, 5.6 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 0.50 (d, J = 6.5 Hz, 4H)

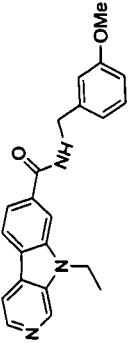
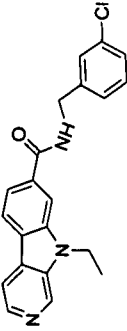
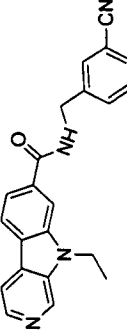
XIV-15		9-乙基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	360.3	K : 8.09 L : 10.63	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.93 - 8.97 (m, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> = 5.25 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i> = 8.25 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> = 0.50 Hz, 1 H) 8.00 (dd, <i>J</i> = 5.25, 1.00 Hz, 1 H) 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.25, 1.50 Hz, 1 H) 7.44 - 7.35 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 5.35 - 5.40 (m, 1 H) 4.50 (q, <i>J</i> = 7.25 Hz, 2 H) 4.09 - 4.12 (m, 2 H) 1.50-1.58 (t, <i>J</i> = 14.51 Hz, 3 H)
XIV-16		(R)-4-氟-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	364.0	M : 1.65 N : 2.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.19 (s, 1 H) 9.00 (d, <i>J</i> = 8.09 Hz, 1 H) 8.86 (d, <i>J</i> = 2.57 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 1.32 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i> = 8.22 Hz, 1 H) 8.15 - 8.18 (m, 1 H) 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.44 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.00 - 7.04 (m, 2 H) 6.82 (ddd, <i>J</i> = 8.20, 2.46, 1.00 Hz, 1 H) 5.21 (五重峰, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.52 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 3 H)
XIV-17		4-氟-N-(3-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	350.0	M : 1.59 N : 2.03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.21 (s, 1 H) 9.23 (t, <i>J</i> = 6.02 Hz, 1 H) 8.86 (d, <i>J</i> = 2.64 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 1.26 Hz, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 2 H) 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.44 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 4.52 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H).

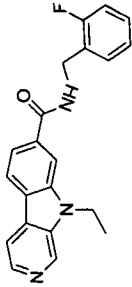
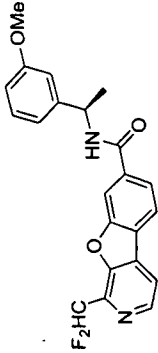
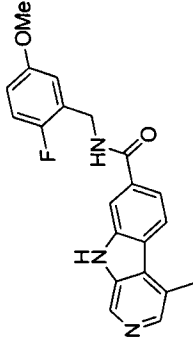
XIV-18		4-氟-N-(3-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	338.1	E : 1.13 F : 1.49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H) 9.29 (t, <i>J</i> = 5.93 Hz, 1 H) 8.86 (d, <i>J</i> = 2.64 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 1.25 Hz, 1 H) 8.19 - 8.25 (m, 2 H) 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.51 Hz, 1 H) 7.40 (td, <i>J</i> = 7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.09 (td, <i>J</i> = 8.60, 1.88 Hz, 1 H) 4.57 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H)
XIV-19		N-(2,6-二氟苄基)-4-氟-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	356.2	I : 6.41 J : 7.13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.18 (s, 1 H) 9.09 (t, <i>J</i> = 5.11 Hz, 1 H) 8.84 (d, <i>J</i> = 2.64 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> = 1.25 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> = 0.63 Hz, 1 H) 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.38 Hz, 1 H) 7.42 (tt, <i>J</i> = 8.37, 6.66 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 4.59 (d, <i>J</i> = 5.08 Hz, 2 H)
XIV-20		(R)-1-氟-N-(1-(3-甲氧基苯基)-乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺	364.2	I : 9.77 J : 9.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 8.99 (d, <i>J</i> = 8.09 Hz, 1 H) 8.35 (dd, <i>J</i> = 8.31, 0.47 Hz, 1 H) 8.10 - 8.17 (m, 2 H) 7.94 (dd, <i>J</i> = 5.36, 1.79 Hz, 1 H) 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.35, 1.44 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 6.82 (ddd, <i>J</i> = 8.19, 2.42, 1.07 Hz, 1 H) 5.21 (五重峰, <i>J</i> = 7.36 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.53 (s, 3 H)

XIV-21		1-氟-N-(3-甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	350.2	I : 9.11 J : 8.86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.35 (s, 1 H) 9.22 (t, J = 6.02 Hz, 1 H) 8.36 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 2 H) 7.94 (dd, J = 5.33, 1.76 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J = 8.34, 1.44 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 6.93 - 6.97 (m, 2 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 4.52 (d, J = 5.90 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H).
XIV-22		N-(2-氯苄基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	418.0	M : 1.81 N : 2.35	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ = 9.22 (s, 1 H), 9.17 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.54- 8.50 (m, 1 H), 8.46 - 8.40 (m, 2 H), 8.28 - 8.22 (m, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.52 - 7.42 (m, 2 H), 7.39 - 7.29 (m, 2 H), 5.68 - 5.57 (m, 2 H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2 H)
XIV-23		N-(3-甲氧基苄基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	414.0	M : 1.68 N : 2.19	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ = 9.21 (s, 1 H), 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.52- 8.50 (m, 1 H), 8.44 - 8.38 (m, 2 H), 8.24 (dd, J = 1.0, 5.5 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 1 H), 6.98 - 6.93 (m, 2 H), 6.87 - 6.80 (m, 1 H), 5.62 (q, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H)
XIV-24		(R)-N-(1-苯基乙基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酰胺	398.0	M : 1.77 N : 2.29	¹ H NMR (400MHz ,DMSO-d ₆) δ = 8.25 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1 H)

		吡啶并[3,4-b] 呋喃-7-甲酰胺			H), 6.69 - 6.64 (m, 2 H), 6.59 - 6.53 (m, 2 H), 6.49 - 6.43 (m, 1 H), 4.63 - 4.49 (m, 3 H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)
XIV-25		1-氟-N-(3-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	338.2	I : 9.36 J : 9.02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.35 (s, 1 H) 9.29 (t, J = 5.96 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J = 8.31, 0.60 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 2 H) 7.94 (dd, J = 5.36, 1.79 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.40 (td, J = 7.94, 6.15 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 4.56 (d, J = 5.96 Hz, 2 H).
XIV-26		N-(2,6-二氟苄基)-1-氟-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	356.2	I : 9.30 J : 8.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 9.09 (t, J = 5.15 Hz, 1 H) 8.33 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 2 H) 7.93 (dd, J = 5.33, 1.82 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.42 (tt, J = 8.39, 6.64 Hz, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 2 H) 4.59 (d, J = 5.15 Hz, 2 H)
XIV-27		N-(2-氯苄基)-1-氟-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	354.0	I : 9.90 J : 9.44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.37 (s, 1 H) 9.25 (t, J = 5.77 Hz, 1 H) 8.38 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 2 H) 7.95 (dd, J = 5.33, 1.76 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J = 8.35, 1.44 Hz, 1 H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 4.62 (d, J = 5.77 Hz, 2 H)

XIV-28		(R)-3-氟-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋唑-7-甲酰胺	364.2	E : 1.53 F : 1.51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.80 (s, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> = 8.09 Hz, 1 H) 8.54 (dd, <i>J</i> = 1.41, 0.91 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> = 0.69 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 2.07 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 6.82 (ddd, <i>J</i> = 8.20, 2.49, 0.97 Hz, 1 H) 5.21 (五重峰, <i>J</i> = 7.37 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.52 (d, <i>J</i> = 7.03 Hz, 3 H).
XIV-29		3-氟-N-(3-氟苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋唑-7-甲酰胺	338.1	E : 1.47 F : 1.43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 9.24 (t, <i>J</i> = 5.90 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> = 0.75 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> = 2.01 Hz, 1 H) 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.28, 1.25 Hz, 1 H) 7.39 (td, <i>J</i> = 7.91, 6.02 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.08 (td, <i>J</i> = 8.60, 1.88 Hz, 1 H) 4.55 (d, <i>J</i> = 5.77 Hz, 2 H)
XIV-30		N-(3-氰基苄基)-1-氟-9H-吡啶并[3,4-b]呋唑-7-甲酰胺	345.1	E : 1.33 F : 1.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.37 (s, 1 H) 9.32 (t, <i>J</i> = 5.90 Hz, 1 H) 8.37 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 2 H) 7.94 (dd, <i>J</i> = 5.33, 1.82 Hz, 1 H) 7.80 - 7.86 (m, 2 H) 7.70 - 7.77 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H)
XIV-31		(R)-9-乙基-N-(1-(3-甲氧基苯基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋唑-7-甲酰胺	374.2	E : 1.21 F : 1.66	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.29 - 8.46 (m, 2 H) 8.11 - 8.24 (m, 2 H) 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.22, 1.88 Hz, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H)

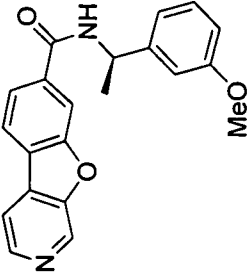
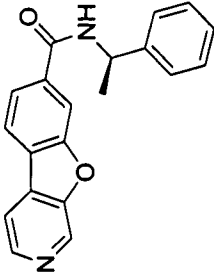
		基)乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺			1.44 Hz, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 6.84 (ddd, $J = 8.22, 2.45, 1.00$ Hz, 1 H) 5.32 (q, $J = 7.03$ Hz, 1 H) 4.53 - 4.69 (m, 2 H) 3.73 - 4.02 (m, 3 H) 1.64 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H) 1.51 (t, $J = 7.22$ Hz, 3 H)
XIV-32		9-乙基-N-(3-甲氧基苄基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	360.2	E : 1.11 F : 1.50	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.31 - 8.46 (m, 2 H) 8.16 - 8.27 (m, 2 H) 7.84 (dd, $J = 8.25, 1.47$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.36 (m, 1 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 6.77 - 6.93 (m, 1 H) 4.47 - 4.73 (m, 6 H) 3.82 (s, 3 H) 1.51 (t, $J = 7.22$ Hz, 3 H)
XIV-33		N-(3-氯苄基)-9-乙基-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	364.2	E : 1.22 F : 1.64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.96 - 9.34 (m, 2 H) 8.36 - 8.50 (m, 2 H) 8.30 (d, $J = 0.69$ Hz, 1 H) 8.21 (dd, $J = 5.21, 1.07$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J = 8.22, 1.44$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.54 (m, 2 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 4.41 - 4.73 (m, 4 H) 1.42 (t, $J = 7.15$ Hz, 3 H)
XIV-34		N-(3-氰基苄基)-9-乙基-9H-吡啶并[3,4-b]呋喃-7-甲酰胺	355.2	E : 1.04 F : 1.42	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 4.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

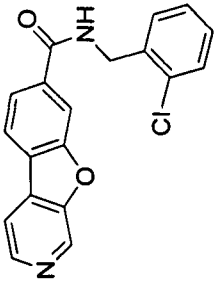
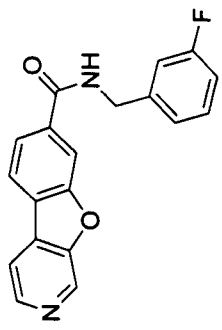
XIV-35		9-乙基-N-(2-氟 苄基)-9H-吡啶 并[3,4-b]呋喃-7- 甲酰胺	338.2	E : 1.15 F : 1.53	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
XIV-36		(R)-N-(1-(3-甲 氧基苯基)乙 基)-4-甲基-9H- 吡啶并[3,4-b] 呋喃-7-甲酰胺	360.2	M : 1.66 N : 2.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 8.96 (d, J = 8.16 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.27 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 8.19 (d, J = 0.63 Hz, 1 H) 8.12 (d, J = 0.94 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J = 8.31, 1.54 Hz, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 6.81 (ddd, J = 8.20, 2.37, 1.10 Hz, 1 H) 5.21 (五重峰, J = 7.34 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 1.52 (d, J = 7.09 Hz, 3 H)
XIV-37		N-(2-氟-5-甲氧 基苯基)-4-甲基 -9H-吡啶并 [3,4-b]呋喃-7- 甲酰胺	364.2	M : 1.62 N : 2.06	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.86 (s, 1 H) 9.17 (t, J = 5.87 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.29 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 2 H) 7.81 (dd, J = 8.35, 1.51 Hz, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 6.95 (dd, J = 6.12, 3.17 Hz, 1 H) 6.86 (dt, J = 8.85, 3.67 Hz, 1 H) 4.54 (d, J = 5.71 Hz, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H).

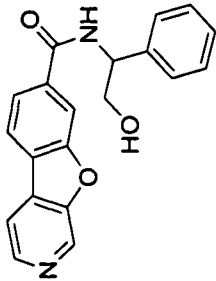
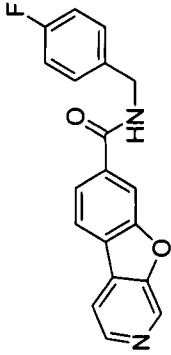
列示於表 XV 中之化合物係藉由遵循與針對實例 I-1 所闡述類似之程序使用所闡述或購自商業來源之適當中間體來製備。可使用諸如 HATU、T₃P、BOP、PyBop 及 EDC/HOBt 等偶合試劑代替所闡述之偶合試

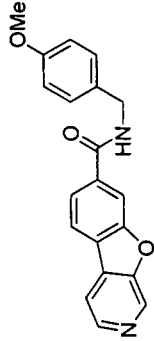
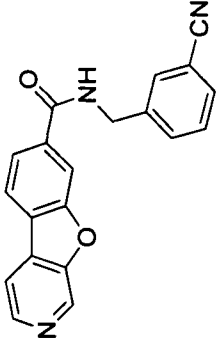
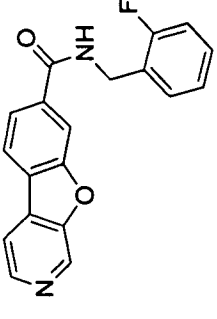
劑。

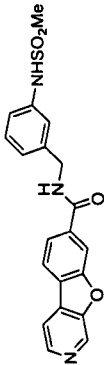
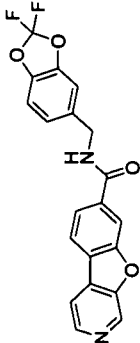
表 XV

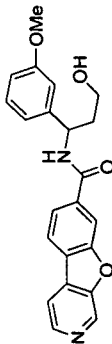
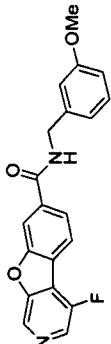
實例編號	結構	名稱	LCMS [M+H] ⁺	HPLC 方法， RT (min)	¹ H NMR (δ, ppm)
XV-1		(R)-N-(1-(3-甲 氧基苯基)乙基) 苯并呋喃并[2,3- c]吡啶-7-甲醯胺	347.2	I : 6.30 J : 6.45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.16 (d, <i>J</i> = 0.69 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1 H), 8.36 - 8.42 (m, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 0.82 Hz, 1 H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 5.08, 1.00 Hz, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.16, 1.38 Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 2 H), 6.82 (ddd, <i>J</i> = 8.20, 2.49, 0.91 Hz, 1 H), 5.20 (五重峰, <i>J</i> = 7.23 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 3 H)
XV-2		(R)-N-(1-苯基乙 基)苯并呋喃并 [2,3-c]吡啶-7-甲 醯胺	317.1	I : 6.23 J : 6.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.16 (d, <i>J</i> = 0.69 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.08 Hz, 1 H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.13, 0.41 Hz, 1 H), 8.33 (d,

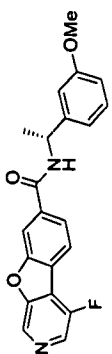
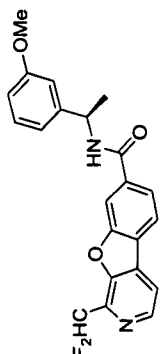
					$J = 0.82 \text{ Hz, 1 H), 8.26 (dd, } J = 5.08, 1.00 \text{ Hz, 1 H), 8.04 (dd, } J = 8.16, 1.44 \text{ Hz, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 5.23 (五重峰, } J = 7.23 \text{ Hz, 1 H), 1.54 (d, } J = 7.03 \text{ Hz, 3 H)}$
XV-3		N-(2-氯苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	337.0	I : 6.72 J : 6.92	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ ppm}$ 9.30 (t, $J = 5.7 \text{ Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.66 (d, } J = 5.0 \text{ Hz, 1 H), 8.42 (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.28 (dd, } J = 1.0, 5.1 \text{ Hz, 1 H), 8.08 (dd, } J = 1.4, 8.2 \text{ Hz, 1 H), 7.52 - 7.47 (m, 1 H), 7.46 - 7.41 (m, 1 H), 7.40 - 7.25 (m, 2 H), 4.63 (d, } J = 5.8 \text{ Hz, 2 H)}$
XV-4		N-(3-氟苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	321.1	I : 6.25 J : 6.47	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ ppm}$ 9.34 (t, $J = 5.87 \text{ Hz, 1 H), 9.17 (d, } J = 0.56 \text{ Hz, 1 H), 8.66 (d, } J = 5.08 \text{ Hz, 1 H), 8.41 (d, } J = 8.16 \text{ Hz, 1 H), 8.33 (d, } J = 0.75 \text{ Hz, 1 H), 8.27 (dd, } J = 5.08, 1.00 \text{ Hz, 1 H), 8.06 (dd, } J = 8.16, 1.38 \text{ Hz, 1 H)}$

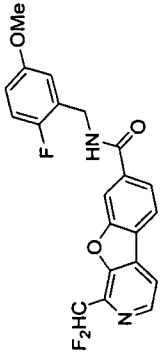
					H), 7.40 (td, $J = 7.87, 6.21$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.10 (td, $J = 8.56, 2.26$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J = 5.96$ Hz, 2 H)
XV-5		N-(2-羟基-1-苯基乙基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺之TFA	333.2	K : 9.14 L : 10.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 8.97 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J = 4.96$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J = 8.16$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 0.75$ Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J = 5.08, 1.00$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.16, 1.44$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 5.10 - 5.18 (m, 1 H), 5.01 (t, $J = 5.84$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H)
XV-6		N-(4-氟苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺之TFA	321.2	K : 11.64 L : 12.77	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.34 (t, $J = 5.80$ Hz, 1 H), 9.29 (br. s., 1 H), 8.73 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J = 8.16$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 5.21$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.08 (dd, $J = 8.16, 1.19$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 4.54 (d, $J = 5.90$ Hz, 2 H)

XV-7		N-(4-甲氧基苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	333.2	K : 11.18 L : 12.31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (t, J = 6.02 Hz, 1 H), 9.16 (d, J = 0.75 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.09 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.24 - 8.29 (m, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.16, 1.38 Hz, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 4.48 (d, J = 5.90 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H)
XV-8		N-(3-氰基苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	328.2	I : 5.88 J : 6.07	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.37 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.65 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 0.9, 5.1 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 - 7.51 (m, 1 H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2 H)
XV-9		N-(2-氟苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	321.2	I : 5.98 J : 6.74	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.30 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 0.5, 8.2 Hz, 1 H), 8.36 - 8.31 (m, 1 H),

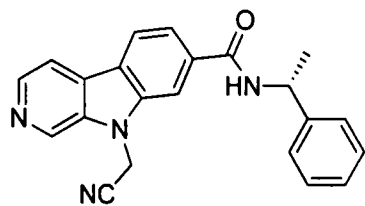
					8.27 (dd, $J = 1.0, 5.1$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.39 - 7.30 (m, 1 H), 7.26 - 7.10 (m, 2 H), 4.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H)
XV-10		N-(3-(甲基磺酰 胺基)苄基)苯并 呋喃并[2,3-c]吡 啶-7-甲酰胺	396.0	M : 1.21 N : 1.66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.74 (s, 1 H), 9.31 (t, $J = 5.93$ Hz, 1 H), 9.15 (d, $J = 0.80$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J =$ 5.20 Hz, 1 H), 8.40 (d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 0.80$ Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J =$ 5.08, 1.07 Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 8.16,$ 1.44 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.01 - 7.15 (m, 2 H), 4.53 (d, $J = 5.84$ Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H)
XV-11		N-(2,2-二氟苯 并[d][1,3]二氧 雜環戊烯-5-基) 甲基苯并呋喃 并[2,3-c]吡啶-7- 甲酰胺	383.0	M : 1.79 N : 2.33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.32 (t, $J = 5.90$ Hz, 1 H), 9.17 (d, $J =$ 0.69 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.40 (d, $J =$ 8.16 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.27 (dd, $J =$ 5.08, 1.00 Hz, 1 H), 8.04 (dd, $J = 8.13,$ 1.41 Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 1.51$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J =$

					8.31, 1.66 Hz, 1 H), 4.55 (d, $J = 5.90$ Hz, 2 H)
XV-12		N-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	377.2	M : 1.31 N : 1.79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.16 (d, $J = 0.80$ Hz, 1 H), 9.00 (d, $J = 8.16$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J = 4.80$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J = 8.13, 0.53$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.33 (m, 1 H), 8.02 (dd, $J = 8.16, 1.44$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 6.81 (ddd, $J = 8.22, 2.48, 0.97$ Hz, 1 H), 5.20 (td, $J = 8.41, 6.21$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.37 - 3.56 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 1.87 (s, 2 H)
XV-13		4-氟-N-(3-甲氧基苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	351.0	M : 2.21 N : 2.27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.33 (t, $J = 5.87$ Hz, 1 H) 9.10 (dd, $J = 1.98, 0.53$ Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.38 (dd, $J = 1.38, 0.56$ Hz, 1 H) 8.28 (dd, $J = 8.16, 0.56$ Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J = 8.13, 1.41$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 4.53

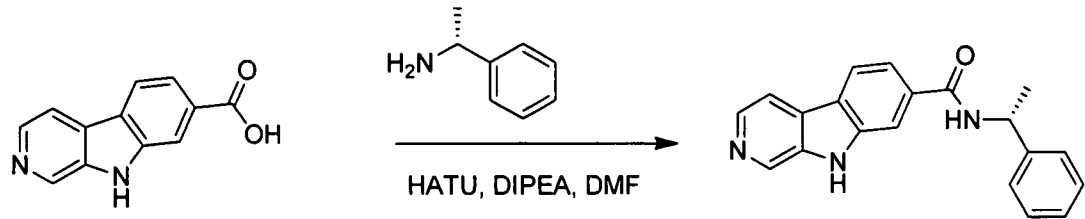
					(d, $J = 5.90$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H).
XV-14		(R)-4-氟-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯并吡喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	365.2	E : 1.59 F : 166	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.05 - 9.12 (m, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 8.39 (d, $J = 0.75$ Hz, 1 H) 8.27 (dd, $J = 8.13, 0.53$ Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J = 8.16, 1.44$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 6.82 (ddd, $J = 8.22, 2.51, 0.94$ Hz, 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.53 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H).
XV-15		(R)-1-(二氟甲基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯并吡喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	397.2	M : 2.59 N : 2.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.00 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H) 8.71 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J = 5.02$ Hz, 1 H) 8.40 - 8.46 (m, 2 H) 8.06 (dd, $J = 8.16, 1.38$ Hz, 1 H) 7.37 (t, $J = 53.6$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 6.81 (ddd, $J = 8.19, 2.48, 0.94$ Hz, 1 H) 5.19 (五重峰, $J = 7.14$ Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 1.51 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H).

XV-16		1-(二氟甲基)-N-(2-氟-5-甲氧基苄基)苯并呋喃并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺	401.0	M : 2.58 N : 2.56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.24 (t, <i>J</i> = 5.65 Hz, 1 H) 8.72 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1 H) 8.43 - 8.50 (m, 2 H) 8.38 (d, <i>J</i> = 0.75 Hz, 1 H) 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.16, 1.38 Hz, 1 H) 7.37 (t, <i>J</i> = 52.0, 1 H) 7.14 (t, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1 H) 6.96 (dd, <i>J</i> = 6.12, 3.17 Hz, 1 H) 6.87 (dt, <i>J</i> = 8.91, 3.61 Hz, 1 H) 4.55 (d, <i>J</i> = 5.71 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H).
-------	---	--	-------	----------------------------	---

實例XVI-1：(R)-9-(氰基甲基)-N-(1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺

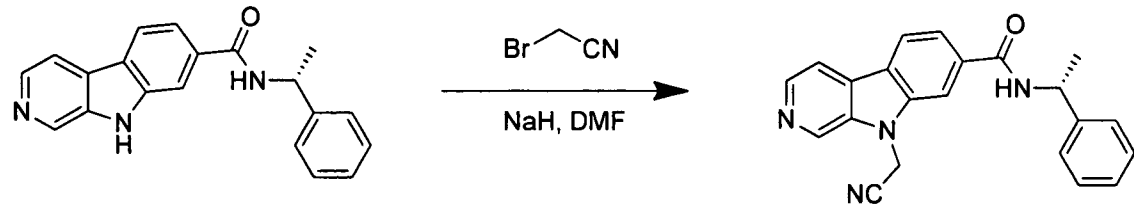


實例XVI-1A：(R)-N-(1-苯基乙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺



向中間體22 (0.100 g, 0.471 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (0.358 g, 0.942 mmol)。將混合物攪拌20 min，然後將(R)-1-苯基乙胺(0.120 mL, 0.942 mmol)添加至反應混合物中，隨後添加DIEA (0.247 mL, 1.41 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。添加水，然後用EtOAc (2×)萃取反應混合物。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度，0-5% MeOH/CHCl₃)純化產物，從而得到黃色半固體狀實例XVI-1A (139 mg)。LC-MS (ESI) m/z: 316.1 [M+H]⁺。

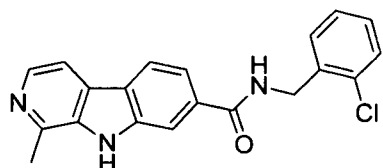
實例XVI-1



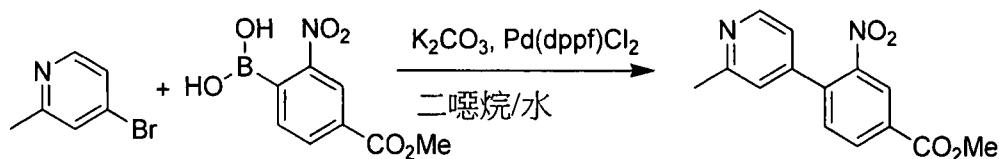
在0℃下向實例XVI-1A (0.139 g, 0.295 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.014 g, 0.35 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min，然後添加2-溴乙腈(0.031 mL, 0.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。添加水，然後用EtOAc (2×)萃取混合物。將合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC (乙腈/水/NH₄OAc)純化

粗製產物，從而得到實例XVI-1 (2 mg, 2 %產率)。MS (ESI) m/z : 355 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ = 9.24 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 1.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.44 (m, 2 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.28 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)。

實例XVI-2：N-(2-氯苄基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酰胺

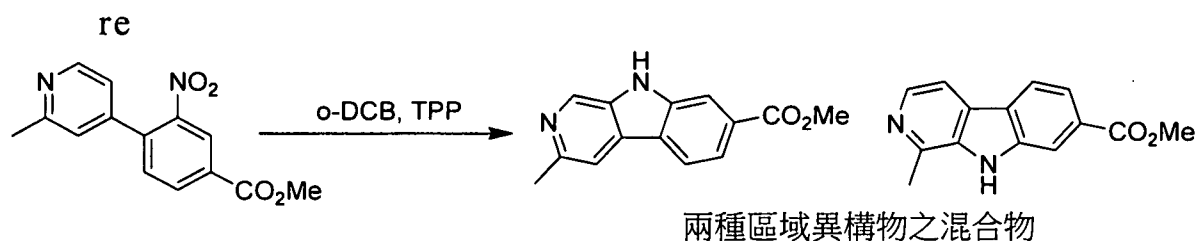


實例XVI-2A：4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-硝基苯甲酸甲酯



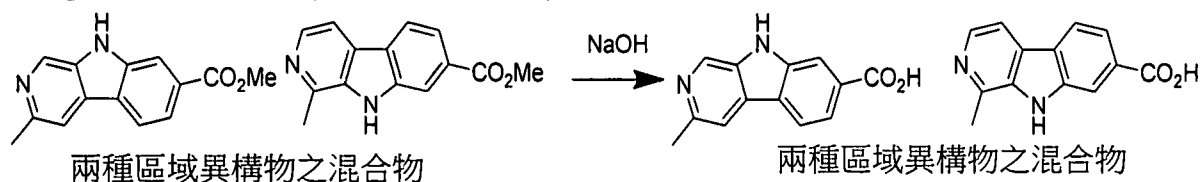
用氮將4-溴-2-甲基吡啶(1.0 g, 5.81 mmol)及 K_2CO_3 (2.41 g, 17.4 mmol)於二噁烷(20 mL)及水(4 mL)中之溶液鼓泡10分鐘。向此混合物中添加(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)硼酸(1.308 g, 5.81 mmol)及 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.285 g, 0.349 mmol)。將混合物於80℃下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋。用鹽水溶液(2×)洗滌混合物，利用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化粗製產物，從而得到黃色固體狀實例XVI-2A (520 mg, 30%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 273.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 - 8.56 (m, 2 H) 8.32 (dd, J = 8.00, 1.73 Hz, 1 H) 7.75 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.31 - 7.34 (m, 1 H) 7.22 (ddd, J = 5.11, 1.73, 0.56 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H)。

實例XVI-2B：1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯及3-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲酸甲酯(約1:1混合物)



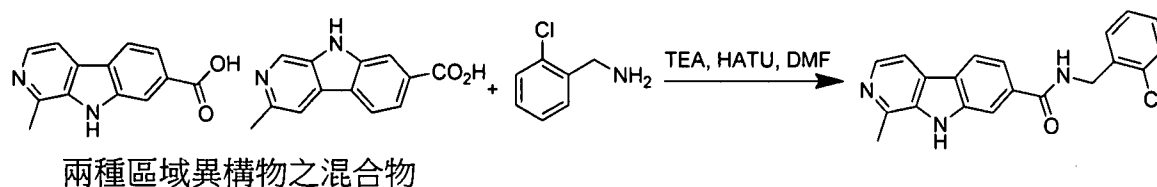
向實例XVI-2A (800 mg, 2.94 mmol)於1,2-二氯苯(8 mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.93 g, 7.35 mmol)。將混合物在170°C下加熱5 h，然後冷卻至室溫。添加石油醚並藉由過濾收集所得沈澱物。藉由急驟層析(梯度洗脫；0-100% EtOAc/Hex)純化固體，從而得到實例XVI-2B之異構物之混合物(690 mg)。該混合物污染有三苯基氧化膦且其未經進一步純化即用於以下步驟中。LC-MS (ESI) m/z : 241.5 $[M+H]^+$ 。

實例XVI-2C：3-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸及1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲酸(約1:1混合物)



向實例XVI-2B (0.69 g, 2.87 mmol)於MeOH (6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加NaOH (0.345 g, 8.62 mmol)。將混合物攪拌在室溫下過夜，然後濃縮。將混合物吸收於水(10 mL)中並藉由過濾去除固體。用乙酸乙酯洗滌濾液。用1.5N HCl將水相酸化至pH 4並藉由過濾收集所得沈澱固體。用水及石油醚洗滌固體，從而得到黃色固體狀實例XVI-2C (260 mg)。LC-MS (ESI) m/z : 227.5 $[M+H]^+$ 。

實例XVI-2



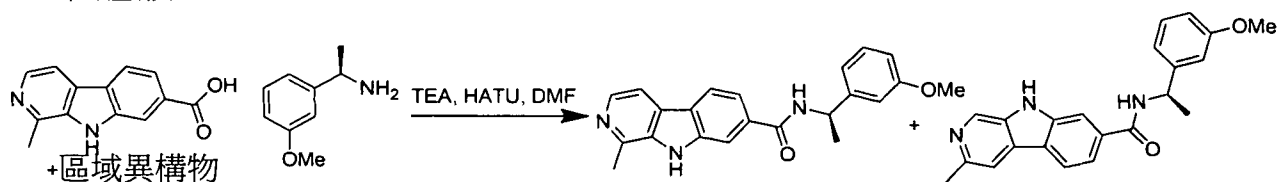
向實例XVI-2C (60 mg, 0.27 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加(2-氯苯基)甲胺(75 mg, 0.53 mmol)、TEA (0.185 mL, 1.33 mmol)及

HATU (111 mg, 0.292 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。用冰冷水 (15 mL)稀釋反應混合物並攪拌15分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用水及石油醚洗滌並乾燥。藉由超臨界流體層析(SFC)純化該物質，從而得到實例XVI-2。LC-MS (ESI) m/z : 350.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.79 (br. s., 1 H) 9.21 (t, J = 5.77 Hz, 1 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H) 8.25 (d, J = 5.33 Hz, 1 H) 8.14 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J = 5.33, 0.44 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J = 8.28, 1.51 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 4.61 (d, J = 5.77 Hz, 2 H) 2.79 (s, 3 H)。

實例XVI-3：(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲醯胺

及

實例XVI-4：(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲醯胺



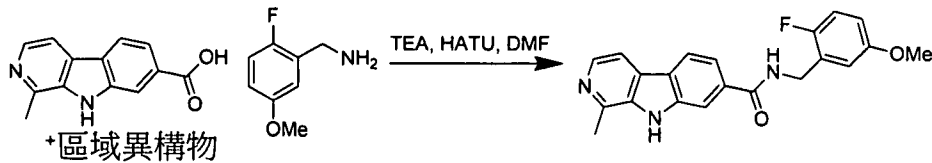
向實例XVI-2C (60 mg, 0.265 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(80 mg, 0.530 mmol)、TEA (0.185 mL, 1.33 mmol)及HATU (111 mg, 0.292 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。用冰冷水(15 mL)稀釋反應混合物並攪拌15分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用水及石油醚洗滌並乾燥。藉由超臨界流體層析(0.3% DEA 於甲醇中之共溶劑)純化該物質，從而得到實例XVI-3及實例XVI-4。

實例XVI-3：40 mg。LC-MS (ESI) m/z : 360.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.76 (s, 1 H) 8.94 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 8.22 - 8.31 (m, 2 H) 8.08 (d, J = 0.69 Hz, 1 H) 7.98 (d, J = 5.33 Hz, 1

H) 7.77 (dd, $J = 8.28, 1.44$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 6.78 - 6.84 (m, 1 H) 5.20 (五重峰, $J = 7.29$ Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 1.51 (d, $J = 7.09$ Hz, 3 H)。

實例XVI-4：12 mg。LC-MS (ESI) m/z ：360.2 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.61 (s, 1 H) 8.92 (d, $J = 8.16$ Hz, 1 H) 8.82 (d, $J = 1.07$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J = 8.22$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J = 0.75$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.73 (dd, $J = 8.25, 1.47$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 6.81 (ddd, $J = 8.20, 2.46, 1.00$ Hz, 1 H) 5.15 - 5.24 (五重峰, $J = 7.29$ Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 1.51 (d, $J = 7.03$ Hz, 3 H)。

實例XVI-5：N-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-7-甲醯胺



向實例XVI-2C (60 mg, 0.265 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加(2-氟-5-甲氧基苄基)甲胺(82 mg, 0.53 mmol)、TEA (0.185 mL, 1.33 mmol)及HATU (111 mg, 0.292 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。用冰冷水(15 mL)稀釋反應混合物並攪拌15分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用水及石油醚洗滌，並乾燥。藉由超臨界流體層析(0.3% DEA於甲醇中之共溶劑)純化該物質，從而得到37 mg (38%)實例XVI-5。LC-MS (ESI) m/z ：364.2 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.78 (s, 1 H) 9.16 (t, $J = 5.84$ Hz, 1 H) 8.29 (dd, $J = 8.25, 0.47$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J = 5.33$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J = 0.82$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J = 5.33$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J = 8.28, 1.51$ Hz, 1 H) 7.14 (t, $J = 9.32$ Hz, 1 H) 6.95 (dd, $J = 6.12, 3.17$ Hz, 1 H) 6.86 (dt, $J = 8.82, 3.66$ Hz, 1 H)

4.54 (d, $J = 5.77$ Hz, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H)。

實例 XVI-6：N-(3-甲氧基苄基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-甲醯胺



向實例 XVI-2C (60 mg, 0.265 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加 (3-甲氧基苄基) 甲胺 (72.8 mg, 0.530 mmol)、TEA (0.185 mL, 1.33 mmol) 及 HATU (111 mg, 0.292 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。

用冰冷水 (15 mL) 稀釋反應混合物並攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用水及石油醚洗滌，並乾燥。藉由超臨界流體層析 (0.3% DEA 於甲醇中之共溶劑) 純化該物質，從而得到 34 mg (37 %) 實例 XVI-6。

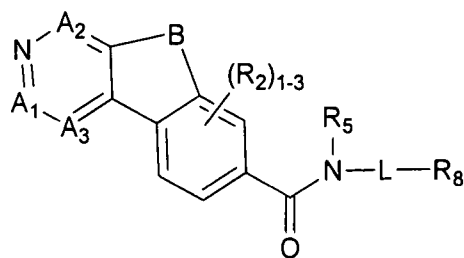
LC-MS (ESI) m/z : 346.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.76 (s, 1 H) 9.18 (t, $J = 5.99$ Hz, 1 H) 8.29 (dd, $J = 8.25, 0.53$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J = 5.33$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J = 0.75$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J = 5.33, 0.50$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J = 8.28, 1.51$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 4.52 (d, $J = 5.96$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H)。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

A_1 、 A_2 係 CR_1 ；

A_3 獨立地選自N及 CR_1 ；

B獨立地選自-O-、- CR_3R_4O -、- OCR_3R_4 -、- NR_a -、- $C(O)O$ -、- $OC(O)$ -、- $C(O)NR_a$ -、- $NR_aC(O)$ -及-S-；

L獨立地選自- $(CR_6R_7)_q$ 、- $(CR_6R_7)_sNR_5(CR_6R_7)_q$ -、- $(CR_6R_7)_sO(CR_6R_7)_q$ -及- $(CR_6R_7)_sC(O)(CR_6R_7)_q$ -；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之- OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、- $(CH_2)_rOR_b$ 、- $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、- $(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、- $(CH_2)_rNR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rCN$ 、- $(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、- $(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、- $(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、- $(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、- $(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ - C_{3-6} 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r$ -雜環基；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之- OC_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、- $(CH_2)_rOR_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自H、F、OH、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自 C_{3-10} 碳環基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、
- $(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、- $(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、- $(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、-
 $(CHR_d)_rOR_b$ 、- $(CHR_d)_rCN$ 、- $(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、-
 $(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、- $(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、-
 $(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、- $(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、- $(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、-
 $(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、- $(CHR_d)_r$ -環烷基、- $(CHR_d)_r$ -雜環基、-
 $(CHR_d)_r$ -芳基及- $(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

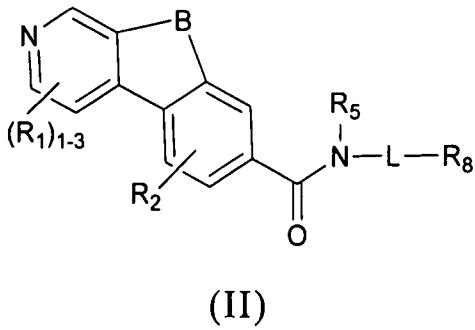
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；

s 在每次出現時獨立地選自1及2；前提係當 s 及 q 在同一術語中時， $s + q \leq 3$ 。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(II)：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
 B 獨立地選自 $-O-$ 及 $-NR_a-$ ；

L 係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ；

R_8 係選自苯基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經 0 至 5 個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自 F、Cl、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-NR_aS(O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 及 $-CN$ ；

R_a 在每次出現時獨立地選自 H、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_b 在每次出現時獨立地選自 H 及經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基；

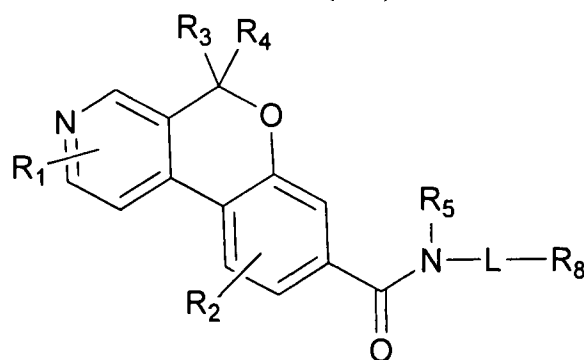
R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經 F、Cl 及 Br、OH 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ ；

p 在每次出現時獨立地選自 0、1 及 2；

q 在每次出現時獨立地選自 0、1、2 及 3；且

r 在每次出現時獨立地選自 0、1、2、3 及 4。

3. 如請求項 1 之化合物，其具有式(III)：



(III)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代

之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ；

R_2 獨立地選自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自 H 、 F 、 OH 、 CN 及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 CN 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 及 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H 、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為 2 或 3 時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經 0 至 5 個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自 F 、 Cl 、 Br 、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=\text{O}$ 、硝基、

$-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、
 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、
 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、
 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、-

$(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$
 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-$
 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環
烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

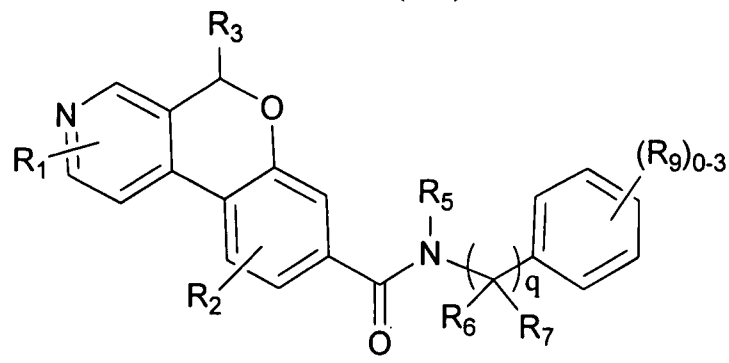
p 在每次出現時獨立地選自 0、1 及 2；

q 在每次出現時獨立地選自 0、1、2 及 3；

r 在每次出現時獨立地選自 0、1、2、3 及 4；且

s 在每次出現時獨立地選自 1 及 2。

4. 如請求項 3 之化合物，其具有式 (IV)：



(IV)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

R_1 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代
之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-$
 $NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ ；

R_2 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN 及 NR_aR_a ；

R_3 獨立地選自 H 及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基，及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-$
 $S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-$
 $C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-$

$\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 及 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H 、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自 F 、 Cl 、 Br 、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=\text{O}$ 、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自 N 、 O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

5. 如請求項4之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

R_1 及 R_2 係H；

R_3 獨立地選自H及Me；

R_5 係H；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

6. 如請求項5之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環

基、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、CO₂C₁₋₆烷基、-(CH₂)_rOC₁₋₅烷基、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rNR_fR_f、-(CH₂)_rNR_fR_fC(=O)C₁₋₄烷基、-C(=O)NR_fR_f、-C(=O)R_f、S(O)_pNR_fR_f、-NR_fR_fS(O)_pC₁₋₄烷基及S(O)_pC₁₋₄烷基；

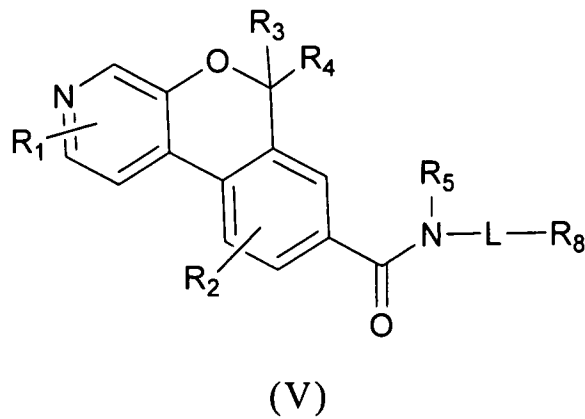
R_f在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、C₁₋₅烷基、C₃₋₆環烷基；或R_f及R_f連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q在每次出現時獨立地選自1及2；且

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

7. 如請求項1之化合物，其具有式(V)：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
L獨立地選自-(CR₆R₇)_q、-(CR₆R₇)_sNR₅-、-(CR₆R₇)_sO-及-(CR₆R₇)_sC(O)-；

R₁獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NR_aR_a、經0至3個R_e取代之-OC₁₋₄烷基、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基、-(CH₂)_rOR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)OR_b；

R₂獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NR_aR_a、經0至3個R_e取代之-OC₁₋₄烷基、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基及-(CH₂)_rOR_b；

R₃及R₄獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基及經0至3個R_e取代之C₃₋₆碳環基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為 2 或 3 時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經 0 至 5 個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自 F、Cl、Br、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環

基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

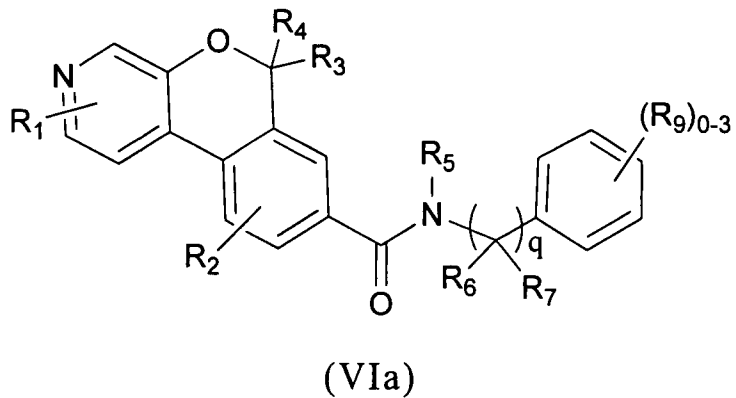
R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且
s在每次出現時獨立地選自1及2。

8. 如請求項7之化合物，其具有式(VIa)：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
R₁獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、NR_aR_a、經0至3個R_e取代之-OC₁₋₄烷基、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基、-(CH₂)_rOR_b、-NHC(=O)R_b、-NHC(=O)OR_b；

R₂獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR_aR_a、經0至3個R_e取代之-OC₁₋₄烷基、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基；

R₃及R₄獨立地選自H、經0至3個R_e取代之C₁₋₄烷基及經0至3個R_e取代之C₃₋₆環烷基；

R₅獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、-OR_b、-S(O)_pR_c、-C(=O)R_b、-NR_aR_a、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a、CN、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)OR_b、-OC(=O)NR_aR_a、-NR_aC(=O)NR_aR_a、-C(=O)OR_b、-S(O)_pNR_aR_a、-NR_aS(O)_pNR_aR_a及-NR_aS(O)_pR_c取代之C₁₋₄烷基，經0至5個R_e取代之-(CH₂)_r-C₃₋₁₀碳環基及經0至5個R_e取代之-(CH₂)_r-雜環基；

R₆及R₇獨立地選自H、經0至4個R_e取代之C₁₋₄烷基、-(CH₂)_rOR_b、-(CH₂)_rS(O)_pR_c、-(CH₂)_rC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b、

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 經0至3個 R_e 取代之
 $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=\text{O}$ 、硝基、
 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、
 $(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、
 $(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、
 $(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、
 $(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、

經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

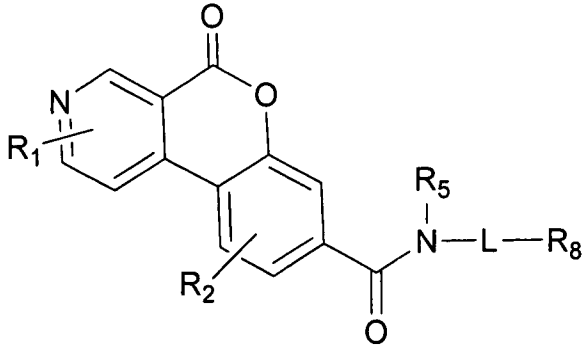
R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自1及2；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

9. 如請求項1之化合物，其具有式(VII)：



(VII)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為 2 或 3 時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經 0 至 5 個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經 0 至 5 個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自 F、Cl、Br、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經 0 至 5 個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、

$(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -環烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜環基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基及 $-(\text{CHR}_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基；

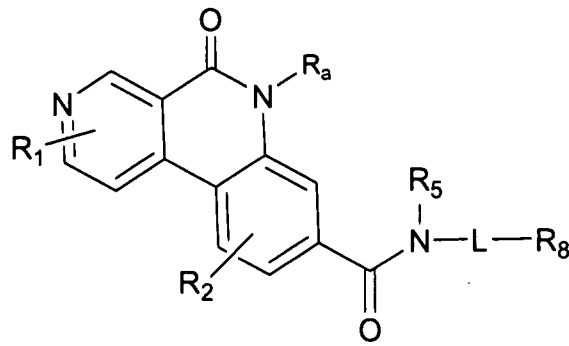
R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基及 $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；
 p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；
 q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；
 r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且
 s 在每次出現時獨立地選自1及2。

10. 如請求項1之化合物，其具有式(VIII)：



(VIII)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
 L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及
 $(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及視情況經F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 及 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、

$(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 經0至3個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經0至3個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 。

取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

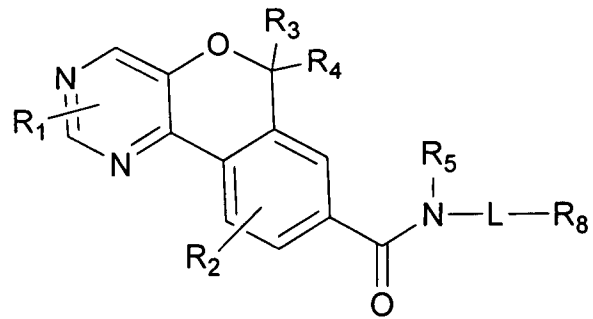
p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

11. 如請求項1之化合物，其具有式(IX)：



(IX)

或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
L 獨立地選自 $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ 、 $-(CR_6R_7)_sO-$ 及 $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自 H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_3 及 R_4 獨立地選自 H 及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烯基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 C_{1-4} 炔基；

R_5 獨立地選自 H 及視情況經 F、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 取代之 C_{1-4} 烷基，經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經 0 至 5 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_6 及 R_7 獨立地選自 H、經 0 至 4 個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、經 0 至 3 個 R_e 取代之 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳環基及經 0 至 3 個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

另一選擇為， R_6 及 R_7 連同其二者所附接之碳原子一起形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；另一選擇為，當 q 為2或3時，兩個毗鄰 R_6 基團形成環烷基或雜環基，各自經0至5個 R_e 取代；

R_8 係選自芳基、 C_{3-6} 環烷基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、=O、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

另一選擇為，兩個毗鄰 R_9 基團組合形成碳環或包含碳原子及1至3個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之雜環，其中該等碳環及雜環經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0

至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4；且

s 在每次出現時獨立地選自1及2。

12. 如請求項11之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中

L係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 及 R_2 係H；

R_3 及 R_4 獨立地選自H及經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基

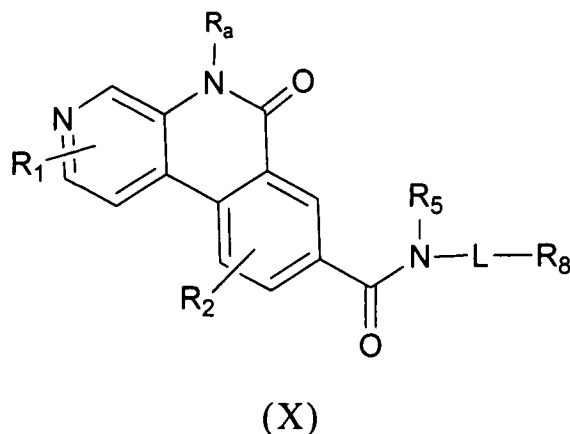
R_5 係H；

R_6 及 R_7 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R_8 係選自芳基及雜環基，各自經0至5個 R_9 取代；且

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、OH、 OC_{1-4} 烷基、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{3-6}$ 環烷基、 C_{3-6} 環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。

13. 如請求項1之化合物，其具有式(X)：



或其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽，其中
L係 $-(CR_6R_7)_q$ ；

R_1 及 R_2 獨立地選自H、F、Cl、Br、CN、 NR_aR_a 、經0至3個 R_e 取代之 $-OC_{1-4}$ 烷基、經0至3個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

R_5 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R_6 及 R_7 獨立地選自H、經0至4個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_8 係經0至5個 R_9 取代之芳基；

R_9 獨立地選自F、Cl、Br、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -環烷基、 $-(CHR_d)_r$ -雜環基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基及 $-(CHR_d)_r$ -雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經0至4個 R_e 取代；

R_a 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜

環基；或 R_a 及 R_a 連同其二者所附接之氮原子一起形成經0至5個 R_e 取代之雜環；

R_b 在每次出現時獨立地選自H、經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基及經0至5個 R_e 取代之 $-(CH_2)_r$ -雜環基；

R_c 在每次出現時獨立地選自經0至5個 R_e 取代之 C_{1-6} 烷基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 烯基、經0至5個 R_e 取代之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳環基及雜環基；

R_d 在每次出現時獨立地選自H及經0至5個 R_e 取代之 C_{1-4} 烷基；

R_e 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基(視情況經F、Cl及Br、OH取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳環基、 $-(CH_2)_r$ -雜環基、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ 烷基及 $S(O)_pC_{1-4}$ 烷基；

R_f 在每次出現時獨立地選自H、F、Cl、Br、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；或 R_f 及 R_f 連同其二者所附接之氮原子一起形成雜環；

p 在每次出現時獨立地選自0、1及2；

q 在每次出現時獨立地選自0、1、2及3；且

r 在每次出現時獨立地選自0、1、2、3及4。

14. 如請求項1至13中任一項之化合物，其用於療法中。
15. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至13中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。
16. 一種如請求項1至13中任一項之化合物之用途，其用於製造用以預防及/或治療與酶ROCK2相關之疾病之醫藥。

17. 如請求項16之化合物之用途，其用於製造用以預防及/或治療以下疾病之醫藥：癌症、發炎、感染性疾病、HIV、勃起功能障礙、心血管疾病及病症、高血壓、心絞痛、腦缺血、腦血管痙攣、心肌缺血、冠狀血管痙攣、心臟衰竭、心肌肥大、動脈粥樣硬化、再狹窄、脊髓損傷、神經元變性、栓塞性病症、氣喘、青光眼及骨質疏鬆症。