



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I432433 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：098119564

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D471/08 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

A61K31/4995 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/13 法國

0803299

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：巴洛尼 馬可 BARONI, MARCO (IT)；包諾 法蘭西斯 (FR)；戴爾巴瑞 高索特

桑黛恩 DELBARY-GOSSART, SANDRINE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200400185A

CN 1212690A

US 6613942B1

審查人員：鄒恩崙

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 0 頁

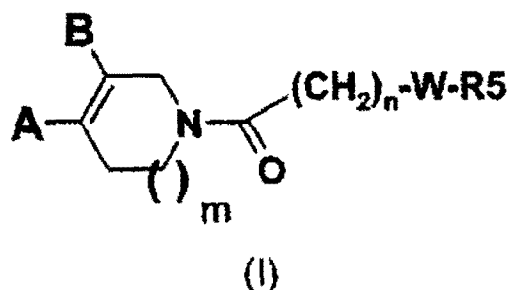
(54)名稱

新穎（橋聯哌嗪基）-1-烷酮衍生物及其作為 p75 抑制劑之用途

NOVEL (BRIDGED PIPERAZINYL)-1-ALKANONE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS p75 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於具有以下通式(I)之((苯基)-3,6-二氫吡啶-1-基)(橋聯哌嗪基)-1-烷酮衍生物及((苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基)(橋聯哌嗪基)-1-烷酮衍生物：



其中 A、B、m、W、n 及 R5 係如請求項 1 中所定義；且亦係關於其製備方法及其治療用途。

The invention relates to ((phenyl)-3,6-dihydropyridin-1-yl) (bridged piperazinyl)-1-alkanone derivatives and ((phenyl)-2,5-dihydropyrrol-1-yl) (bridged piperazinyl)-1-alkanone derivatives, of general Formula (I)



in which A, B, m, W, n and R5 are as defined in Claim 1, and also the process for the preparation thereof and the therapeutic use thereof.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※)

※ 申請案號：

98119564

※ 申請日：

98. 6. 11

※IPC 分類

C07D	471/08	2006.01
C07D	487/08	2006.01
A61K	31/4995	2006.01
A61P	25/00	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	37/00	2006.01
A61P	19/00	2006.01
A61P	9/00	2006.01

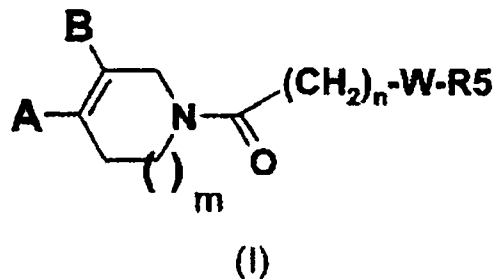
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎(橋聯哌啶基)-1-烷酮衍生物及其作為 p75 抑制劑之用途

NOVEL (BRIDGED PIPERAZINYL)-1-ALKANONE DERIVATIVES
AND USE THEREOF AS p75 INHIBITORS

二、中文發明摘要：

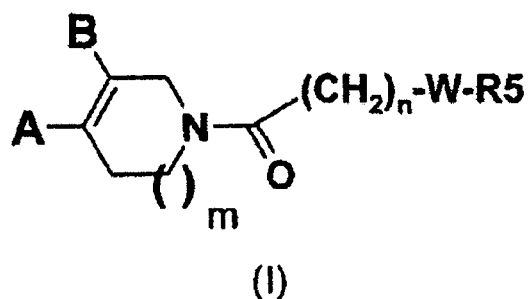
本發明係關於具有以下通式(I)之((苯基)-3,6-二氫吡啶-1-基)(橋聯哌啶基)-1-烷酮衍生物及((苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基)(橋聯哌啶基)-1-烷酮衍生物：



其中 A、B、m、W、n 及 R5 係如請求項 1 中所定義；且亦係關於其製備方法及其治療用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to ((phenyl)-3,6-dihydropyridin-1-yl)(bridged piperazinyl)-1-alkanone derivatives and ((phenyl)-2,5-dihydropyrrol-1-yl)(bridged piperazinyl)-1-alkanone derivatives, of general Formula (I)



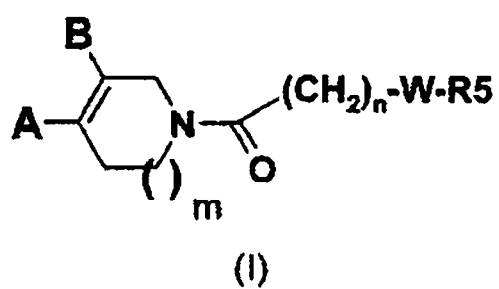
in which A, B, m, W, n and R₅ are as defined in Claim 1, and also the process for the preparation thereof and the therapeutic use thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於((苯基)-3,6-二氫吡啶-1-基)(橋聯哌啶基)-1-烷酮衍生物及((苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基)(橋聯哌啶基)-1-烷酮衍生物、其製備及其治療用途。

本發明化合物對 $p75^{NTR}$ 神經營養因子受體具有親和性。

【先前技術】

神經營養因子屬於生物效應尤其為細胞存活及分化之蛋白質家族。

$p75^{NTR}$ 受體係所有神經營養因子之受體，其係腫瘤壞死因子(TNF)受體家族之跨膜糖蛋白(W.J. Friedman及L.A. Greene, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142)。 $p75^{NTR}$ 受體表現於若干細胞類型中，且若干生物功能亦指定由其執行：首先，調節神經營養因子對受體酪胺酸激酶(trk)之親和性；其次，在trk不存在之情況下，誘導由細胞凋亡致細胞死亡的信號。此外，神經營養因子前體(原神經營養因子)能夠以高親和性結合至 $p75^{NTR}$ ，且認為係神經元及某些細胞系中 $p75^{NTR}$ 依賴性細胞凋亡之強效誘導物。

在中樞神經系統中，許多研究顯示細胞凋亡涉及若干病狀，例如，肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及朊病毒病。亦已知 $p75^{NTR}$ 在諸如阿茲海默氏病及肌萎縮性側索硬化(ALS)等各類神經退化性疾病中過度表現(Longo F.M.等人，Curr.

Alzheimer Res. 2007 ; 4: 503-506 ; Lowry K.S. 等人 , Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord. 2001 ; 2: 127-34)。

結果表明 $p75^{NTR}$ 可在導致局部缺血後細胞凋亡性神經元死亡之機制中起到突出作用 (P.P. Roux 等人 , J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896)。

該等結果 (V. Della-Bianca 等人 , J. Biol. Chem., 2001, 276: 38929-33)、(S. Rabizadeh 等人 , Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10703-10706) 支持 $p75^{NTR}$ 在藉由傳染性朊病毒蛋白 (傳遞性海綿樣腦病) 或藉由 β 澱粉樣蛋白 (阿茲海默氏病) 所誘導之神經元死亡中起著重要作用之假說。

$p75^{NTR}$ 受體亦與 Nogo 受體有關聯且涉及此髓磷脂蛋白對軸突生長之抑制作用的信號傳導。因此, $p75^{NTR}$ 受體在神經元可塑性調節及在神經元-神經膠質相互作用中起著主要作用, 並因此代表了一種選擇用於促進神經再生之治療靶。

除神經系統及神經退化性疾病以外, 已顯示 $p75^{NTR}$ 可在諸如動脈粥樣硬化及心肌局部缺血等心血管疾病中起到一定作用 (M.L. Bochaton-Pialat 等人 , Am. J. Pathol., 1995, 146, 1-6 ; H. Perlman, Circulation, 1997, 95, 981-987)。最近研究顯示, 在動脈粥樣硬化病變中 $p75^{NTR}$ 及神經營養因子之表現和大規模細胞凋亡均增加。

若干研究亦表明, $p75^{NTR}$ 係發炎介體 (Rihl M. 等人 , Ann. Rheum. Dis. 2005: 64(11): 1542-9 ; Raychaudhuri S.P.

等人，Prog. Brain. Res. 2004；146：433-7，Tokuoka S.等人，Br. J. Pharmacol. 2001, 134: 1580-1586)。

p75^{NTR}亦在腫瘤生物學中起著重要作用。

已知許多化合物可與trkA/NGF/p75^{NTR}系統相互作用或具有NGF(神經生長因子)型活性。因此，專利申請案WO 00/59893闡述展現NGF型活性及/或使NGF對PC12細胞之活性增加的經取代嘧啶衍生物。

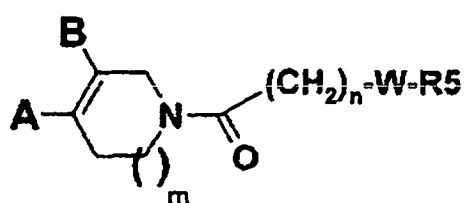
專利申請案WO 03/104225闡述對p75^{NTR}受體展現親和性之化合物。該等化合物具有高度代謝性且展現出對hERG基因(人類Ether a go-go相關基因)的較高抑制百分比。

hERG基因編碼鉀離子通道之K_v11.1蛋白。已知該蛋白可對心臟電活性產生作用。當該通道經由細胞膜傳導電流之能力受到藥劑作用的抑制時，其可導致稱作QT症候群之潛在致命性病況。一定數量之藥劑可抑制該蛋白，產生猝死作為不良副作用之伴隨風險。此已使得hERG抑制成為藥劑調節及其研發二者中之中心問題(Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M(2006年3月)"hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* 440 (7083): 463-9)。

【發明內容】

本發明之標的係對p75^{NTR}受體具有親和性且不具有先前技術化合物所具有的高度代謝性及強烈hERG抑制之缺點的新穎化合物。因此，其顯示出對新藥劑研發之優勢。

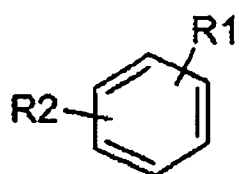
本發明之標的係對應於式(I)之化合物：



其中：

- m代表0或1；

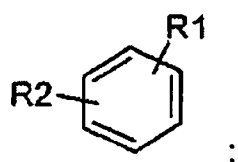
- A代表：



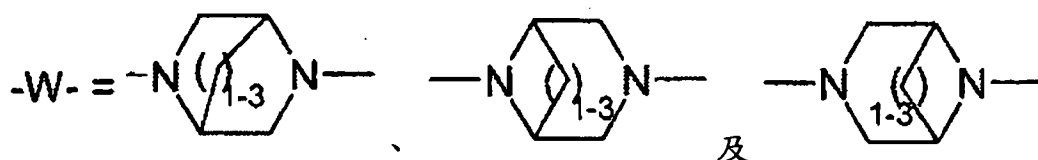
且B代表氫原子

或

A代表氫原子且B代表：



- W-係選自下述之含氮雜環：



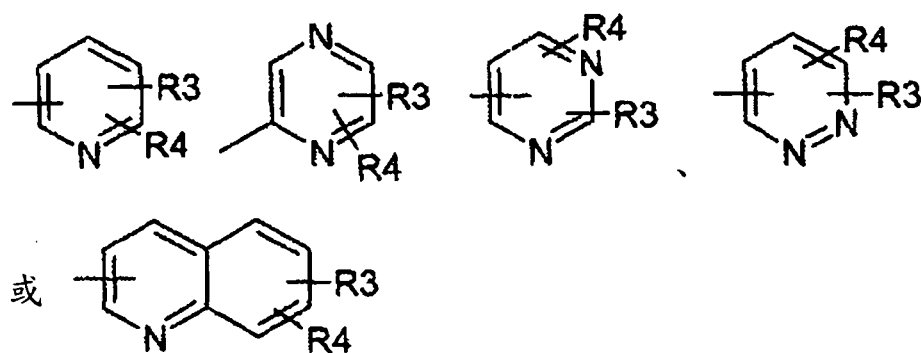
- 1-3代表1、2或3；

- n代表1或2；

- R1代表鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；

- R2代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、COOR基或CONH₂基；

- R5代表下式之基團：



其中位於任一可用位置上之R3及R4獨立地代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基、氰基、或COOH、COO烷基、CONH₂、CONR₆R₇或NHCOR基；-R、R₆及R₇代表C₁-C₆烷基。

【實施方式】

式(I)化合物可含有一個或多個不對稱碳原子。因此，其可以對映異構體或非對映異構體之形式存在。該等對映異構體及非對映異構體、以及其混合物(包括外消旋混合物)係本發明之一部分。

式(I)化合物可以鹼或與酸之加成鹽形式存在。此等加成鹽係本發明之一部分。

該等鹽可用醫藥上可接受之酸來製備，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其他酸之鹽亦係本發明之一部分。

在本發明之上下文中：

- 術語「鹵素原子」意欲指：氟、氯、溴或碘；
- 術語「烷基」意欲指：直鏈或具支鏈飽和脂族基團。舉例而言，可能提及之C₁-C₄烷基可代表甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、或第三丁基；
- 術語「氟代烷基」意欲指：一或多個氫原子已經氟原

子取代之烷基；

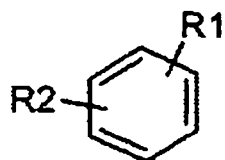
- 術語「全氟烷基」意欲指：所有氫原子已經氟原子取代之烷基，例如，三氟烷基；

- 術語「烷氧基」意欲指：-O-烷基，其中烷基係如上文所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，另一化合物群組係由式(I)化合物構成，其中：

- m代表0或1；

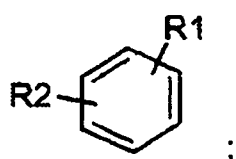
- A代表：



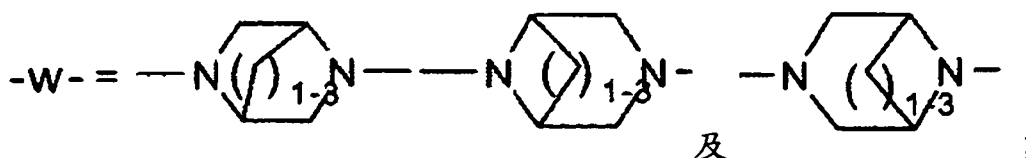
且B代表氫原子

或

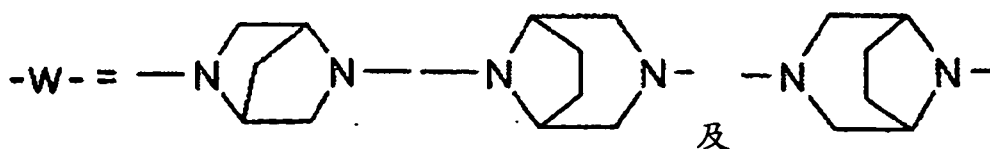
A代表氫原子且B代表：



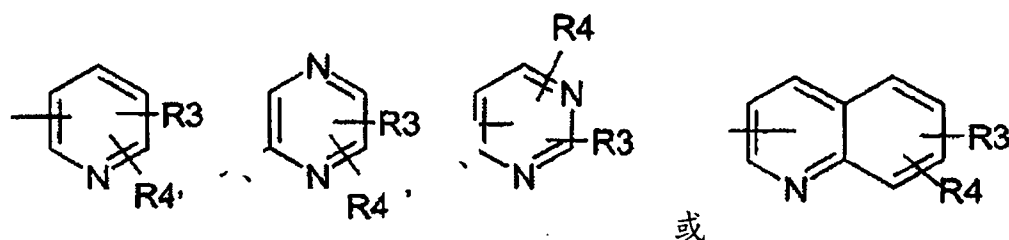
- W係下式之基團：



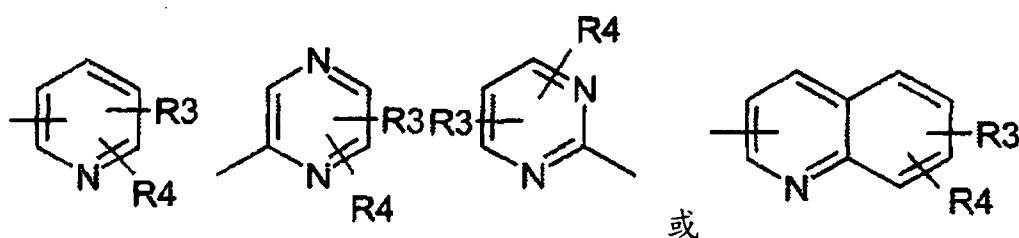
或者



- $n=1$ 或 2 ; 或者 $n=1$;
- R_1 係鹵素原子或三氟甲基 ;
- R_2 係氫原子、三氟甲基、 COOR 基或 CONH_2 基 ;
- R_5 代表下式之基團 :



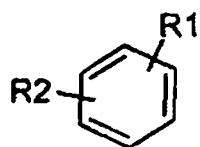
- R_3 或 R_4 獨立地代表氫原子、鹵素、或三氟甲基、 CONH_2 、 COOH 或 NHCOCH_3 基 ; 或者



- R_3 代表氫原子、鹵素、或三氟甲基、 CONH_2 、 COOH 或 NHCOCH_3 基，且 R_4 代表氫原子 ;
- 其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

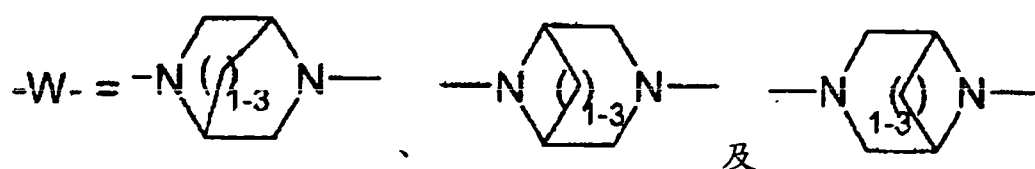
在作為本發明標的之式(I)化合物中，另一群化合物係由式(I)化合物構成，其中：

- m 代表 1 ;
- A 代表 :

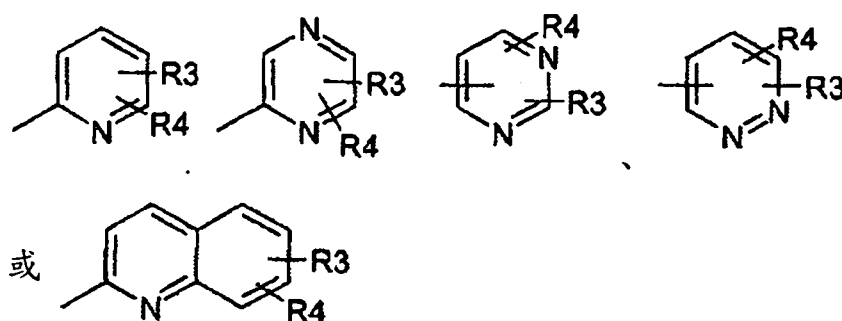


且 B 代表氫原子 ;

- W -係選自下述之含氮雜環 :



- 1-3 代表 1、2 或 3；
- n 代表 1 或 2；
- R1 代表鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；
- R2 代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；
- R5 代表下式之基團：

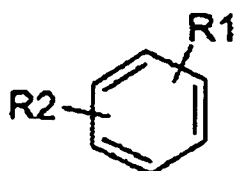


其中位於任一可用位置上之 R3 及 R4 獨立地代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基或 (C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基、氰基、或 COOH 或 COO 烷基；

其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

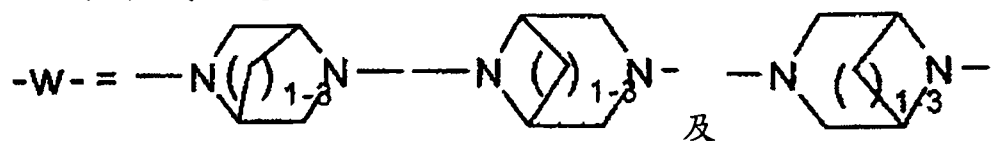
在作為本發明標的之式(I)化合物中，另一群化合物係由式(I)化合物構成，其中：

- m 代表 1；
- A 代表：

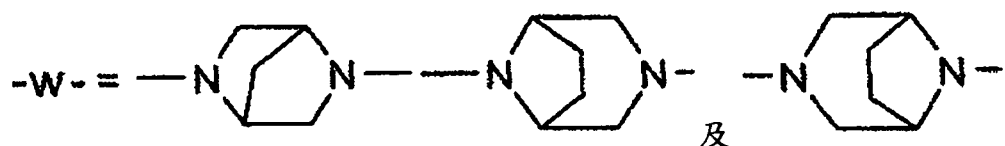


且B代表氫原子；

- W係下式之基團：



或者

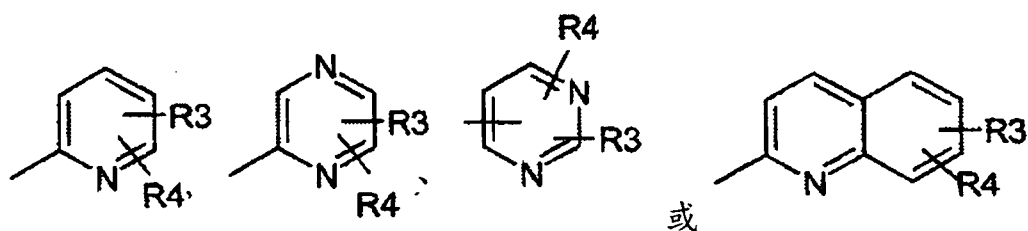


- n=1或2；或者n=1；

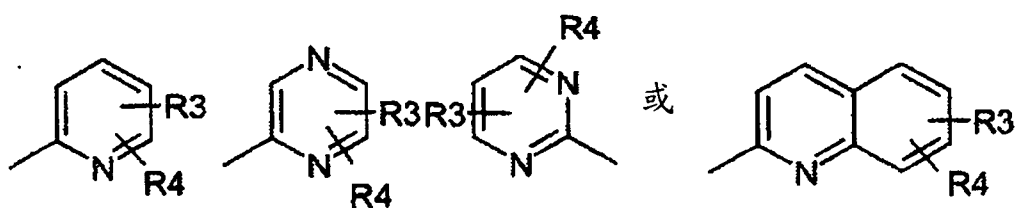
- R1係鹵素原子或三氟乙基；

- R2係鹵素原子或三氟甲基；

- R5代表下式之基團：



- R3或R4獨立地代表氫原子、鹵素或三氟甲基；或者



- R3代表氫原子、鹵素或三氟甲基，且R4氫原子；

其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，可能具體提及下述化合物：

- 化合物1：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-

基]-2-[8-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

- 化合物2：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-噻啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

- 化合物3：2-(3-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-8-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

- 化合物4：2-(8-噻啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

- 化合物5：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]乙酮；

- 化合物6：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

- 化合物7：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

- 化合物8：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟-甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

- 化合物9：2-(8-喹啉-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

- 化合物10：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]乙酮；

- 化合物 11：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氯嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 12：2-[8-(5-溴嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 13：1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；
- 化合物 14：1-[4-(4-氯-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；
- 化合物 15：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟-甲基-吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；
- 化合物 16：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(5-吡啶-2-基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)乙酮；
- 化合物 17：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-氯-嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；
- 化合物 18：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[9-(5-三氟-甲基-吡啶-2-基)-3,9-二氮雜二環[3.3.1]壬-3-基]乙酮；

- 化合物 19：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 20：1-[4-(3-氟苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 21：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 22：1-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 23：1-[4-(3,5-雙三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 24：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-(4-間-甲苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)乙酮；
- 化合物 25：1-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 26：1-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]乙酮；
- 化合物 27：1-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-吡啶-3-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

- 化合物 28：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸甲基酯；
- 化合物 29：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸；
- 化合物 30：1-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(6-三氟-甲基-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]-辛-3-基]乙酮；
- 化合物 31：2-[8-(5-氯吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 32：1-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-喹啉-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；
- 化合物 33：1-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氯吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 34：2-[8-(6-氯吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 35：1-[4-(3-三氟-甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(3-三氟-甲基-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

- 化合物 36：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸乙基酯；
- 化合物 37：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 38：2-(8-嘧啶-4-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 39：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；
- 化合物 40：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-(4-間-甲苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)乙酮；
- 化合物 41：2-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-5-甲酸甲基酯；
- 化合物 42：2-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-5-甲酸；
- 化合物 43：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-3-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]丙-1-酮；
- 化合物 44：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛-2-基]乙酮；

- 化合物 45：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 46：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(6-三氟-甲基嗒吡-3-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；
- 化合物 47：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[3-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基]乙酮；
- 化合物 48：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼鹽胺；
- 化合物 49：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 50：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(6-氟-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；
- 化合物 51：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[5-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；
- 化合物 52：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基]乙酮；

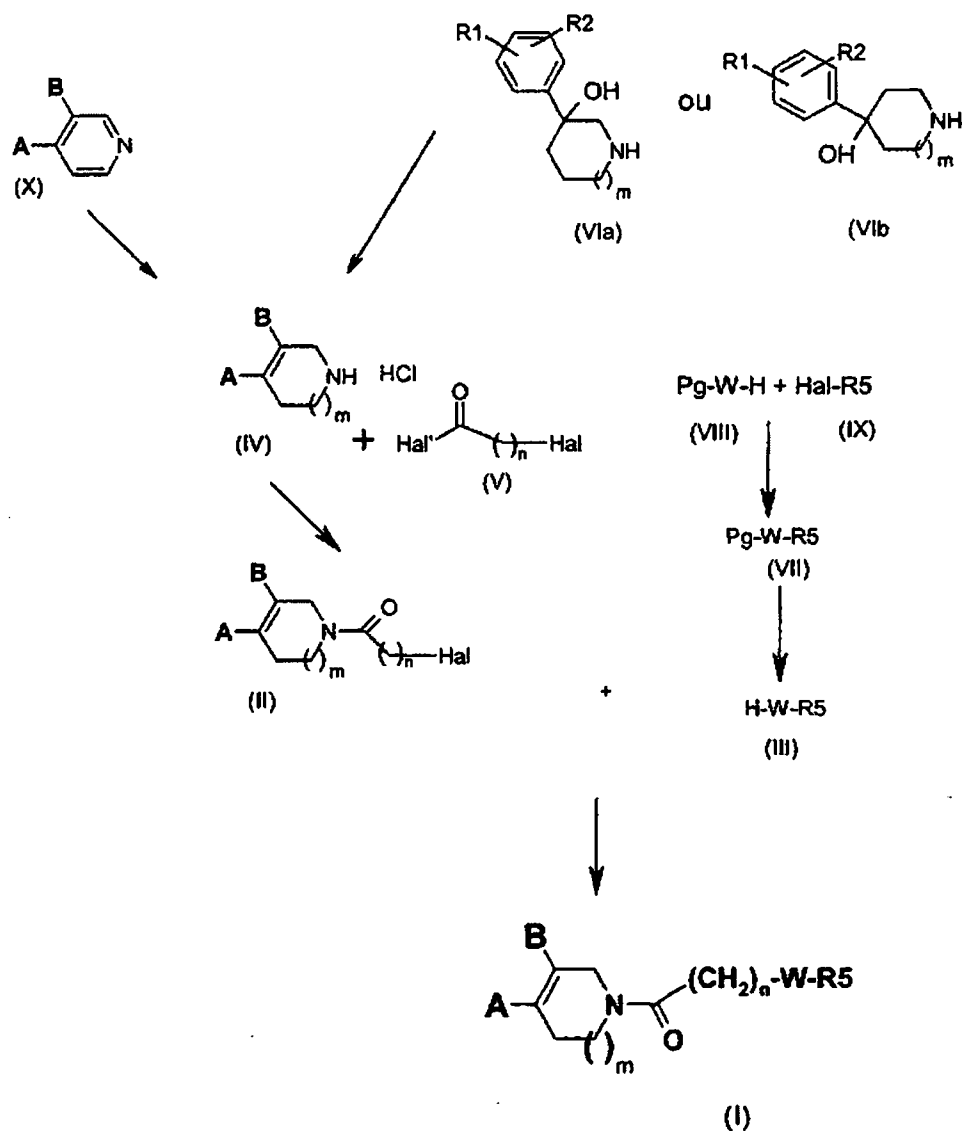
- 化合物 53 : 3-(1-{2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環 [3.2.1]辛-3-基]乙醯基}-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯甲酸甲基酯 ;
- 化合物 54 : 2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環 [3.2.1]辛-3-基]-1-[5-(2-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮 ;
- 化合物 55 : 1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-嘧啶-5-基-3,8-二氮雜二環 [3.2.1]辛-3-基)乙酮 ;
- 化合物 56 : 2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環 [3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(3-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮 ;
- 化合物 57 : 1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(6-三氟-甲基嗒吡-3-基)-2,5-二氮雜二環 [2.2.2]辛-2-基]乙酮 ;
- 化合物 58 : N-[6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環 [3.2.1]辛-8-基)吡啶-3-基]乙醯胺 ;
- 化合物 59 : 2-(8-喹啉-3-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮 ; 其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

在下文中，術語「保護基團Pg」意欲指使得一方面可在合成期間保護反應性官能團(例如羥基或胺)且另一方面在合成結束時可重新生成該完整反應性官能團之基團。保護

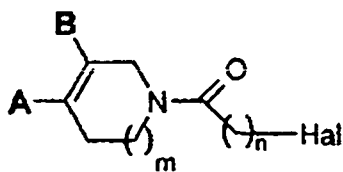
基團及保護與去保護方法之實例皆在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green 等人, 第二版 (John Wiley & Sons 公司, New York) 中給出。

根據本發明, 通式(I)之化合物可根據下述方法來製備。

反應圖 1



更特定而言, 製備通式(I)(其中A、B、m、n、W及R5係如上文所定義)化合物之方法包含使式(II)化合物:



II

(其中 A、B、m 及 n 係如通式 (I) 中所定義且 Hal 代表鹵素原子 (例如，氯)) 與通式 (III) 化合物：

H-W-R5

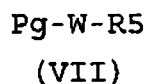
(III)

(其中 W 及 R5 係如通式 (I) 中所定義) 反應，其係根據彼等熟習此項技術者已知之方法在 (例如) 鹼存在下於溶劑中實施，如 WO 03/104225 中所闡述。因此，就鹼而言，可提及者係有機鹼 (例如三乙胺、N,N-二異丙胺、二異丙基乙胺 (DPEA) 或 N-甲基嗎啉) 或鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽 (例如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉)，且不存在或存在鹼金屬碘化物 (例如碘化鉀或碘化鈉)。該反應係在諸如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯啉酮、甲苯或丙-2-醇等溶劑中且在環境溫度與溶劑回流溫度間之溫度下來實施。術語「環境溫度」意欲指介於 5 與 25°C 間之溫度。舉例而言，該反應可在碳酸氫鈉與碘化鈉存在下在諸如 DMF 等溶劑中實施。

在由此獲得之通式 (I) 之產物中，R、R1、R2、R3、R4、R6 及 R7 可藉由彼等熟習此項技術者通常所用之處理來進行改變，例如使酯基水解以得到羧基。

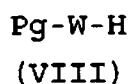
通常，通式 (I) 化合物之酸加成鹽可藉由添加適宜酸 (例如鹽酸、氫溴酸或草酸) 來得到。

式(III)化合物(視情況呈鹽形式)可自式(VII)之相應化合物來製備：

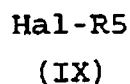


其中W及R5係如式(I)中所定義且Pg代表W之氮原子的保護基團。較佳地，Pg係苄基且去保護係根據彼等熟習此項技術者所習知之習用方法來實施，例如，在Pd/C上實施催化氫化或用氯甲酸酯進行處理並隨後在酸性介質中水解。

式(VII)化合物可自式(VIII)化合物：



及式(IX)化合物：

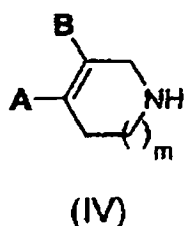


來製備，其中Pg、W及R5係如上文所定義且Hal代表鹵素原子(較佳為氯)。該反應通常係在與自式(II)化合物及式(III)化合物製備式(I)化合物反應相同之條件下來實施。

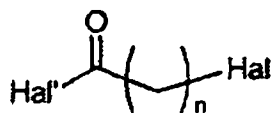
或者，式(III)化合物可在經適當選擇之鈀觸媒及經適當選擇之膦存在下於環境溫度與110°C間之溫度下使用惰性溶劑(例如甲苯或二甲苯)作為溶劑藉由Buchwald偶聯法來製備。

此等反應之實例闡述於實驗部分中。

式(II)化合物可藉由使式(IV)之相應化合物：



(其中 A、B 及 m 係如通式 (I) 中所定義)(其視情況呈酸加成鹽形式)與式 (V) 化合物：

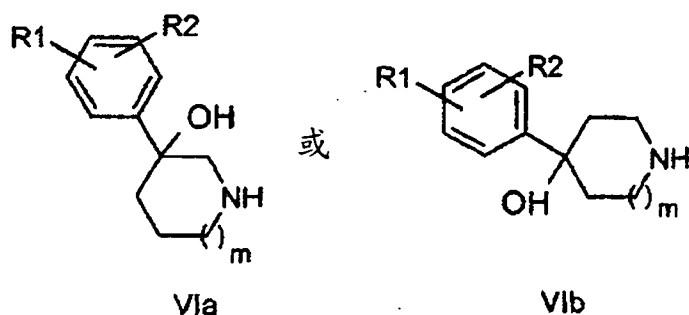


(V)

(其中 Hal 及 n 係如式 (II) 中所定義且 Hal' 代表鹵素原子，其可與 Hal 相同或不同)反應而得到。較佳地，Hal' 代表氯原子。

該反應通常係在 0°C 與環境溫度間之溫度下在諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基嗎啉等鹼存在下於諸如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、二噁烷或該等溶劑之混合物等溶劑中實施。式 (V) 化合物通常在市面上有售。

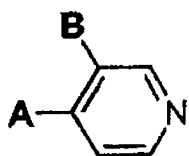
式 (IV) 化合物(視情況呈酸加成鹽形式)可藉由脫水自式 (VI)(a) 或 (b) 之化合物得到：



其中 R1、R2 及 m 係如上文所定義。

脫水係在環境溫度與 140°C 間之溫度下在使用(例如)濃鹽酸或乙酸/鹽酸混合物或乙酸/硫酸混合物之酸性介質中實施。反應亦可在環境溫度與回流溫度間之溫度下在諸如甲苯等溶劑中使用對甲苯磺酸來實施。

或者，式 (IV)(當 m = 1 時)之化合物可自式 (X) 化合物



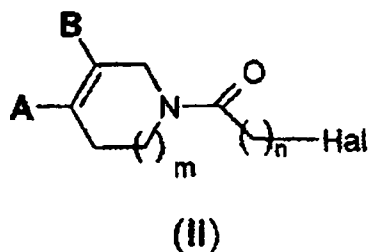
(其中 A 及 B 係如上文所定義)藉由以下製得：形成四級苺基銨鹽，隨後在 0°C 與環境溫度間之溫度下在諸如甲醇或二噁烷等溶劑中用硼氫化鈉進行還原，並由根據彼等熟習此項技術者已知之習用方法實施脫苺基反應，例如在 Pd/C 上實施催化氫化或用氯甲酸酯進行處理並隨後在酸性介質中水解。

此等反應之實例闡述於實驗部分中。

視情況，本發明方法包含分離所得期望產物之後續步驟。

當未闡述製備式 (VI)、(V)、(VIII)、(IX) 及 (X) 之產物及反應物之方法時，其可自市面購得或闡述於文獻中，或可根據所述方法或彼等熟習此項技術者已知之方法製備。

根據本發明之另一態樣，本發明之一個標的亦係式 (II) 化合物



其中 A、B、m、n 及 Hal 係如上文所定義；其呈鹼或與酸之加成鹽形式。該等化合物可用作式 (I) 化合物之合成中間體。

下述實例闡述本發明某些化合物之製備。該等實例並非

限制本發明，而僅用於闡釋本發明。所例示化合物之編號參照後面彼等在下表中所給出者，其顯示本發明某些化合物之化學結構及物理性質。

物理化學量測係以下述方式來實施：

用Buchi B540機器來量測熔點。

在下述條件下記錄質子核磁共振(^1H NMR)譜：

- a) 在500 MHz下在裝配有Avance III控制臺之Bruker機器上；
- b) 在400 MHz下在裝配有Avance I控制臺之Bruker機器上；

化學位移係相對於TMS頻率以ppm報告。

所有譜均在40°C溫度下記錄。

用來表徵信號之縮寫係如下所示：s=單峰，bs=寬單峰，m=多重峰，bm=寬多重峰，d=雙峰，bd=寬雙峰，t=三重峰，q=四重峰。

*=由於受水所產生寬峰的干擾而不可積分。

**=由於受NMR溶劑所產生峰的干擾而不可積分。

2Xm =兩個部分重疊之多重峰。

HPLC係藉助裝配有離子阱質譜術檢測器及二極體陣列檢測器之ThermoElectron LCQ Deca XP Max系統來實施。

與質譜法偶聯之液相層析法(LC/UV/MS)之分析條件係如下所示：

- 層析系統A

- 洗脫液 A=H₂O+0.01% TFA
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 10 分鐘內從 98%A 至 95% B，隨後用 95% B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.5 ml/分鐘；溫度 40°C
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 B
- 洗脫液 A=H₂O+0.05% TFA
- 洗脫液 B=CH₃CN+0.035% TFA
- 梯度為在 12 分鐘內從 98%A 至 95% B，隨後用 95% B 洗脫 3 分鐘。
- 流速 0.7 ml/分鐘；溫度 40°C
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 C
- 洗脫液 A=5 mM 乙酸銨緩衝液，pH 值 6.5
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 10 分鐘內從 98%A 至 95% B，隨後用 95% B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.5 ml/分鐘；溫度 40°C
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 D

- 洗脫液 A=H₂O+0.005% TFA
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 17 分鐘內從 95%A 至 90% B，隨後用 90% B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.3 ml/分鐘；溫度 30℃
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 E
 - 洗脫液 A=5 mM 乙酸銨緩衝液，pH 值 6.5
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 17 分鐘內從 95%A 至 90% B，隨後用 90% B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.3 ml/分鐘；溫度 30℃
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 F
 - 洗脫液 A=H₂O+0.005% TFA
 - 洗脫液 B=CH₃CN
 - 梯度為在 22 分鐘內從 95%A 至 90% B，隨後用 90% B 洗脫 7 分鐘。
 - 流速 0.3 ml/分鐘；溫度 40℃
 - 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 G

- 洗脫液 A=H₂O+0.01% TFA
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 15 分鐘內從 80%A 至 60% B，隨後在 5 分鐘內從 60%A 至 100% B，隨後用 100% B 洗脫 5 分鐘。
- 流速 0.4 ml/分鐘；溫度 40°C
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液
- 層析系統 H
- 洗脫液 A=H₂O+0.01% TFA
- 洗脫液 B=CH₃CN
- 梯度為在 19 分鐘內從 80%A 至 95% B，隨後用 95% B 洗脫 3 分鐘。
- 流速 0.5 ml/分鐘；溫度 40°C
- 注入 2 μl 存於 CH₃CN: H₂O=9:1 混合物中之 0.1 mg/ml 溶液

在 220 nm 下藉由 UV 檢測產物。

所用管柱係粒徑在 2 與 4 μm 間、較佳為 3.5 μm 之 C18 管柱。

對於質譜法部分：

- 離子化模式：正電噴霧 (ESI⁺)
- 自 100 至 1200 uma 實施掃描。

在 Merck 矽膠 60 TLC 板上實施薄層層析。用於急驟管柱層析之矽膠係由 Biotage 出售。

所有所用溶劑均具有「試劑級」或「HPLC 級」純度。

製備 1

2-[8-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛烷鹽酸鹽

將 0.9 g 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(IX)、1 g 1-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、0.75 g 碳酸鉀及 0.33 g NaI 裝入 8 ml DMF 中。此反應於 160°C 下在 Biotage[®]微波引發器中實施 30 min。隨後將所得產物倒入飽和氯化鈉水溶液中並用乙酸乙酯萃取該混合物。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空蒸發。分離出 1.5 g 油狀材料並藉由在 Biotage[®]管柱上實施急驟層析進行純化，洗脫液係 98/2 環己烷/乙酸乙酯。分離出 440 mg 輕油。於 45°C 下在大氣壓下在 20 ml 乙醇、2 ml 異丙醇.HCl 中在 0.14 g 10% Pd/C 存在下將先前步驟中所得到的 0.44 g 化合物氫化 4 小時。將所得產物過濾並真空蒸發而分離出 350 mg 呈白色固體形式之標題產物。

製備 2

2-[8-(5-氟吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]-辛烷鹽酸鹽

將 1.44 g 2-氯-5-氟吡啶、2.2 g 1-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、1.7 g 碳酸鉀及 0.73 g NaI 裝入 27 ml N-甲基吡咯啶酮中。在 110°C 下將該混合物加熱 5 小時。然後將其倒入飽和氯化鈉水溶液中並用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空蒸發。分離出 3.2 g 油狀材料並藉由在 Biotage[®]管柱上實施急驟層析進行純化，洗脫液係 95/5 環己烷/乙酸乙酯。分離出 1.4 g 白色固體並將其溶解於 35 ml 1,2-二氯乙烷中。在 0°C 下添加 0.72 ml 氯甲酸 1-

氯乙酯並於0℃下在氮物流下將該混合物攪拌10分鐘並且隨後於85℃下攪拌3小時。蒸發掉溶劑並添加35 ml甲醇。在回流溫度下將所得混合物加熱30分鐘。蒸發掉溶劑用異丙醇處理殘餘物。得到白色固體並將其濾出，並分離出900 mg之標題產物。M.p. 236-239℃。

製備 3

2-[8-(3-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽

將0.39 g 3-溴吡啶、1 g 1-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、0.07 g 乙酸鈹、0.34 g 第三丁醇鈉及0.06 g 三-第三-丁基磷裝入8 ml 鄰-二甲苯中。在120℃下將該混合物加熱6小時。經由矽藻土過濾所得產物並蒸發掉溶劑。分離出1.3 g 油狀材料並藉由在Biotage[®]管柱上實施急驟層析進行純化，洗脫液係6/4環己烷/乙酸乙酯。分離出700 mg 輕油。於40℃下在大氣壓下在29 ml 乙醇、2 ml 異丙醇.HCl中在0.35 g 10% Pd/C存在下將先前步驟之產物氫化4小時。將所得產物過濾並真空蒸發而分離出500 mg 呈白色固體形式之標題產物。

製備 4

3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基菸鹼酸甲基酯鹽酸鹽

將0.42 g 6-氯菸鹼酸甲酯(IX)、0.5 g 1-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、0.4 g 碳酸鉀及0.17 g NaI裝入7 ml N-甲基吡咯啶酮中。在110℃下將混合物加熱7小時。然後將其倒入飽和氯化鈉水溶液中並用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並真空蒸發。分離出1.1 g 油狀

材料並藉由在Biotage[®]管柱上實施急驟層析進行純化，洗脫液係8/2環己烷/乙酸乙酯。分離出520 mg輕油。於40℃下在大氣壓下在20 ml乙醇、2 ml異丙醇.HCl中在0.22 g 10% Pd/C存在下將先前步驟中所得之產物氫化2小時。將所得產物過濾並真空蒸發而分離出440 mg呈白色固體形式之標題產物。

製備 5

4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽

在裝配有機械攪拌器之圓底燒瓶中，將50 g 4-(3-三氟甲基苯基)-4-六氫吡啶醇裝入377 ml水及514 ml濃鹽酸中。使混合物在回流下反應5小時並隨後冷卻至環境溫度。沉澱出白色固體。經由布氏漏斗(Büchner funnel)將其濾出並在烘箱中實施乾燥。分離出37 g之白色固體。M.p. 203-204℃。

製備 6

4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽

藉由實施如製備5中所述之方法但使用4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-六氫吡啶醇替代4-(3-三氟甲基苯基)-4-六氫吡啶醇得到標題化合物。M.p. 263-265℃。

製備 7

3-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯甲酸甲基酯鹽酸鹽

裝入10.9 g 3-(吡啶-3-基)苯甲酸甲基酯、90 ml甲苯及8.72 g苄基溴，並在回流溫度下將混合物加熱8小時。蒸發所得產物並用二異丙基醚對其進行處理。得到19.65 g固體

並將其溶解於540 ml甲烷中。在0°C下緩慢添加3.7 g硼氫化鈉並在環境溫度下將混合物攪拌30分鐘。

蒸發掉溶劑，用水吸收殘餘物並用乙酸乙酯萃取所得產物。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並真空蒸發。分離出18 g油狀材料並藉由急驟層析進行純化，洗脫液係8/2環己烷/乙酸乙酯。分離出10 g油。於40°C、大氣壓下在200 ml甲醇、5 ml異丙醇HCl中及1.2 g 10% Pd/C存在下，將先前步驟之產物氫化2小時。將所得產物過濾並真空蒸發而分離出440 mg且呈白色固體形式之標題產物。M.p. 160-162°C。

製備 8

2-氯-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮

在裝配有機械攪拌器之圓底燒瓶中，使3.44 g製備5之化合物懸浮於33.5 ml二氯甲烷中。添加3.8 ml三乙胺並使混合物達到0°C。在0°C下，逐滴添加1.01 ml氯乙醯氯，即通式(V)化合物，其中Hal=Hal'=Cl且n=1。使混合物反應1.5小時並將其倒入水中。用二氯甲烷萃取所得混合物。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並真空蒸發。分離出4.1 g黑色油脂，將其研磨並隨後在冷溫中放置。藉由沉降分離所得產物並真空蒸發掉上層清液。分離出420 mg輕油。

製備 9

2-氯-1-[4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮

藉由實施如製備8中所述之方法但使用製備6之化合物替代製備5之化合物並藉由快速層析(flash chromatography)純

化粗產物而得到呈白色固體形式之標題化合物。

製備 10

2-(氯乙醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基苯甲酸甲基酯

藉由實施如製備 9 中所述之方法但使用製備 7 之化合物替代製備 6 之化合物而得到呈白色固體形式之標題化合物。

實例 1

化合物 1：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮及其草酸鹽

使製備 1 中所獲得之 0.19 g 化合物、製備 8 中所獲得之 0.18 g 化合物、0.18 g 碳酸鉀及 0.04 g NaI 在 4.5 ml DMF 中反應。於 180°C 下藉助 Biotage[®]微波引發器將該反應實施 30 min。將所得產物倒入水中並用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空蒸發。分離出 250 mg 油狀材料。使用 Biotage[®]管柱藉由急驟層析在管柱上對其實施純化，用 8/2 環己烷/乙酸乙酯混合物實施洗脫。分離出 100 mg 油。藉由用草酸實施鹽化得到 80 mg 白色固體。

NMR(機器 b). δ (ppm, dms_o-d₆) : 1.80-2.05 (m, 4H), 2.41-2.6 (m, **), 2.59-2.84 (m, 3H), 3.5 (bs, 1H), 3.31 (bs, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 3H), 8.40 (bs, 1H)。

實例 2

化合物 11：1-[4-(3-三氟甲基-4-氯-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮

使製備 9 中所獲得之 40.1 g 化合物、製備 2 中所獲得之 26.6 g 化合物、30 ml 二異丙基乙胺及 1500 ml DMF 一起反應。在 100°C 下將混合物加熱 3 小時。然後將所得產物倒入水中並用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空蒸發。分離出 69 g 油狀材料。使用用 7/3 己烷/乙酸乙酯混合物實施洗脫之管柱藉由急驟層析在管柱上對其實施純化。分離出 42.14 g 標題產物。用二乙基醚對該產物進行處理，過濾所得產物，並得到 33.45 g 白色固體。

NMR(機器 a). δ (ppm, dms_o-d₆): 1.72-1.98 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, **), 2.56-2.74 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.59 (m, 2H), 6.38+6.41 (2Xm, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 (bd, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (bd, J=2 Hz, 1H), 8.42 (bs, 2H)。

實例 3

化合物 27：1-[4-(3-三氟甲基-4-氯-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(3-吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮

藉由實施如實例 2 中所述之方法但使用製備 3 之化合物替代製備 2 之化合物而得到呈游離鹼形式之標題化合物。

NMR(機器 a). δ (ppm, dms o-d6): 1.77-1.98 (m, 4H), 2.40-2.67 (m, **), 3.09 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.26-4.40 (m, 3H), 6.38 (m, 0.5H), 6.42 (m, 0.5H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (bd, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.82 (bd, $J=2$ Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 8.19 (m, 1H)。

實例 4

化合物 28：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸甲基酯及其鹽酸鹽

藉由實施如實例 2 中所述之方法但使用製備 4 之化合物替代製備 2 之化合物而得到呈游離鹼形式之標題化合物。將其溶解於二乙基醚中並添加經 HCl 飽和之異丙醇溶液，形成呈玻璃狀固體形式之鹽酸鹽。

NMR(機器 a). δ (ppm, dms o-d6) : 2.12 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.46-2.55 (m, **), 2.60 (bs, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.46-3.64 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (bs, 1H), 4.17 (bs, *), 4.20-4.36 (m, *), 4.89 (bs, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.4-10.1 (bs, 1H)。

實例 5

化合物 29：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟-甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸及其富馬酸鹽

將 0.35 g 實例 4 化合物溶解於 3 ml 35% HCl 水溶液中。在回流溫度下將所得溶液加熱 1 小時，並用乙基醚進行洗滌。用 NaOH 溶液將 pH 值調節至 5 並用乙酸乙酯實施萃取。在乾燥及蒸發有機相後得到 220 mg 玻璃狀固體。將該固體溶解於異丙醇中並添加富馬酸存於異丙醇中之溶液。富馬酸鹽形成沉澱並將其濾出。

分離出 70 mg 呈白色固體形式之標題產物。

NMR(機器 a). δ (ppm, dms_o-d₆): 1.74-2.07 (m, 4H), 2.31-2.55 (m, **), 2.58-2.76 (m, 3H), 3.09-3.36 (m, *), 3.68 (m, 1H); 3.78 (m, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.64 (bs, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.76 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.62 (bs, 1H), 12.1-13.4 (m, 2H)。

實例 6

化合物 53 : 3-(1-{2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙醯基}-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯甲酸甲基酯

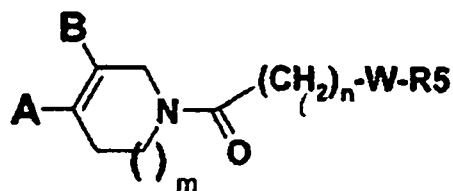
藉由實施如實例 2 中所述之方法但使用製備 10 之化合物替代製備 9 之化合物而得到呈游離鹼形式之標題化合物。

NMR(機器 a). δ (ppm, dms_o-d₆) : 1.66 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.57-2.75 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.50-4.72 (m, 3H), 6.41 (m, 0.5H), 6.46 (m, 0.5H), 7.54 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96

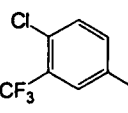
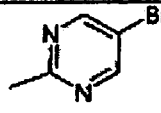
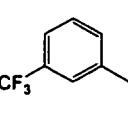
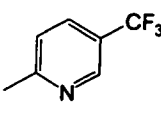
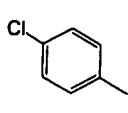
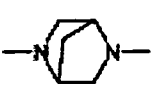
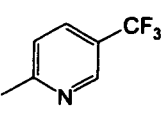
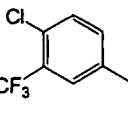
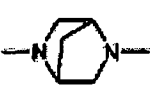
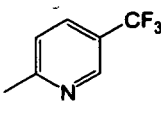
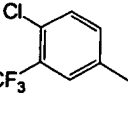
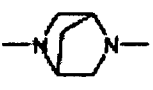
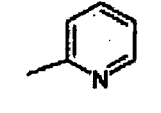
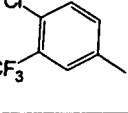
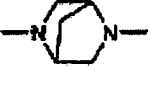
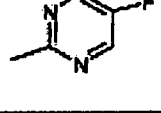
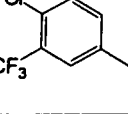
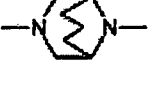
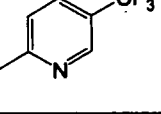
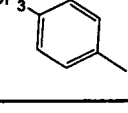
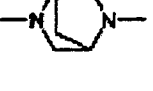
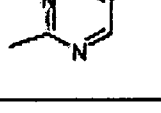
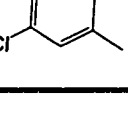
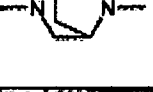
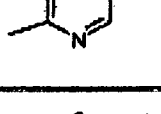
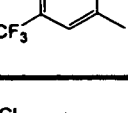
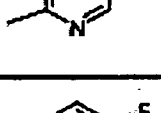
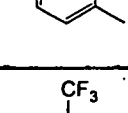
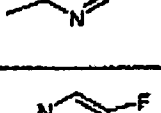
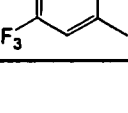
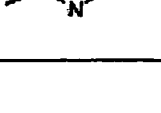
102年12月1日修正
對線頁(本)

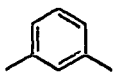
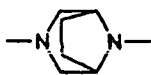
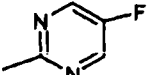
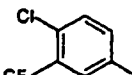
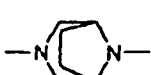
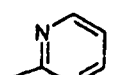
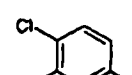
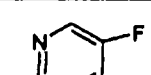
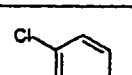
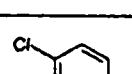
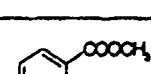
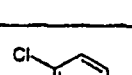
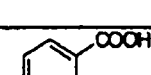
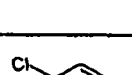
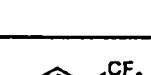
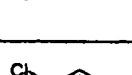
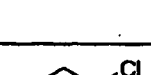
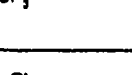
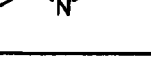
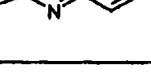
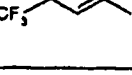
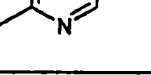
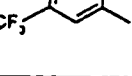
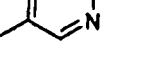
(bs, 0.5H), 8.02 (bs, 0.5H), 8.43 (m, 2H)。

下表闡述藉由使用適宜反應物及起始物質應用及/或修改所述方法而得到之實例：



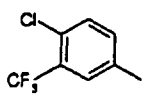
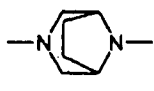
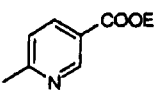
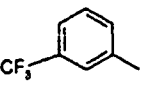
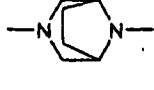
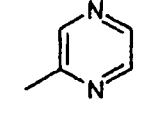
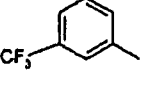
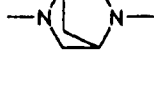
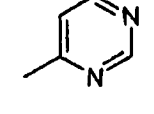
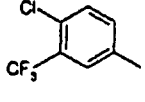
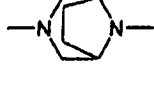
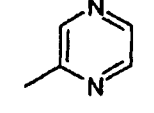
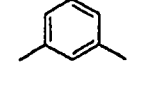
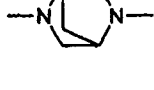
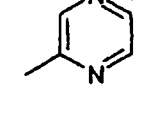
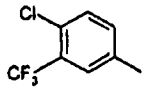
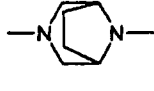
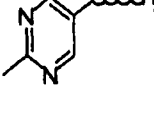
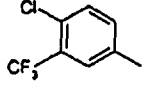
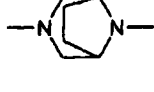
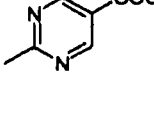
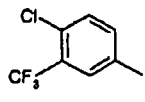
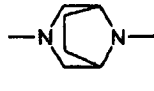
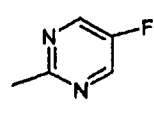
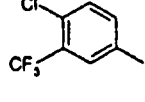
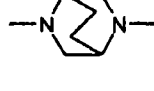
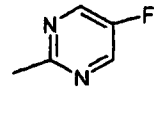
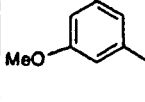
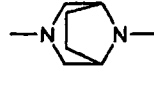
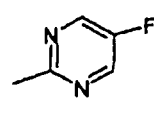
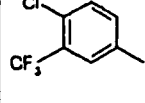
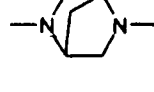
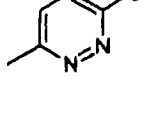
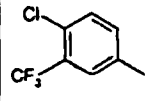
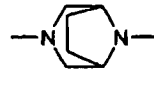
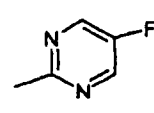
N	A	B	m	W	R5	n	鹽	Mp	LCMS
1		H	1			1	草酸鹽	217-219	MH+ 525 r.t. 14.9 方法 F
2		H	1			1	-	181-183	MH+ 424 r.t. 8.6 方法 A
3		H	1			1	草酸鹽	-	M+ = 458 r.t. 10.9 方法 E
4		H	1			1	HCl	-	M+ = 458 r.t. 8.8 方法 D
5		H	1			1	草酸鹽	-	M+ = 525 r.t. 11.8 方法 F
6		H	1			1	草酸鹽	123-126	MH+ 457 r.t. 8 方法 C
7		H	1			1	草酸鹽	163-164	MH+ 491 r.t. 9.0 方法 C
8		H	1			1	草酸鹽	214-215	MH+ 559 r.t. 7.2 方法 A
9		H	1			1	-	-	M+ = 507 r.t. 6.1 方法 A
10		H	1			1	草酸鹽	-	M+ = 491 r.t. 5.7 方法 A

12		H	1			1	-	147-149	MH+ 570 r.t. 6.8 方法 A
13		H	1			1	草酸鹽	--	M+ = 511 r.t. 13.0 方法 C
14		H	1			1	草酸鹽	129-131	MH+ 477 r.t. 8.0 方法 G
15		H	1			1	草酸鹽	-	M+ = 545 r.t. 6.2 方法 A
16		H	1			1	草酸鹽	135-137	MH+ 477 r.t. 8.1 方法 C
17		H	1			1	HCl	247-250	MH+ 496 r.t. 4.7 方法 H
18		H	1			1	草酸鹽	--	M+ = 573 r.t. 7.2 方法 A
19		H	1			1	--	154-155	MH+ 476 r.t. 6.0 方法 A
20		H	1			1	--	146-147	MH+ 442 r.t. 5.7 方法 A
21		H	1			1	HCl	227-229	MH+ 476 r.t. 5.9 方法 A
22		H	1			1	-	157-159	MH+ 442 r.t. 8.0 方法 A
23		H	1			1	HCl	205-206	MH+ 544 r.t. 6.9 方法 A

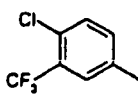
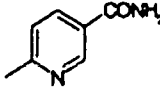
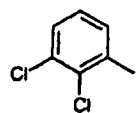
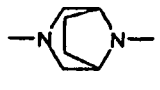
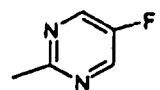
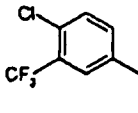
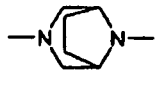
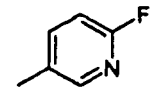
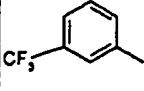
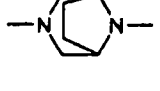
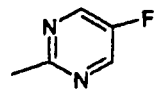
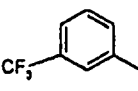
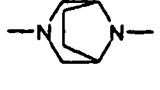
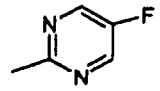
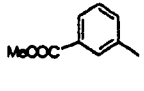
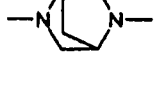
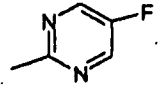
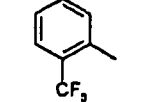
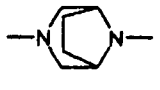
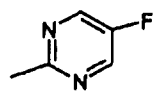
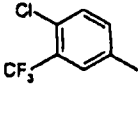
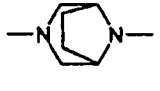
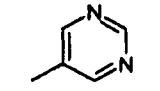
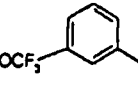
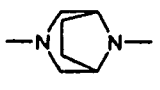
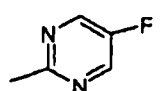
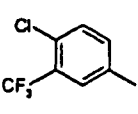
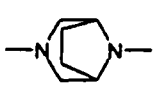
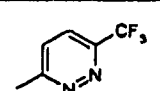
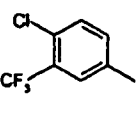
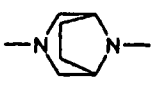
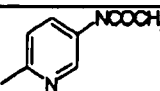
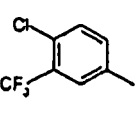
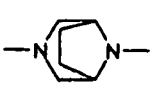
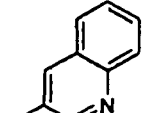
24		H	1			1	--	133-134	MH+ 422 r.t. 5.8 方法 A
25		H	1			1	--	120-122	MH+ 492 r.t. 6.1 方法 A
26		H	1			1	HCl	223-224	MH+ 510 r.t. 5.6 方法 A
27		H	1			1	--	136-137	MH+ 491 r.t. 4.9 方法 A
28		H	1			1	HCl	--	M+= 549 r.t. 6.6 方法 A
29		H	1			1	富馬酸鹽	165-168	MH+ 535 r.t. 5.9 方法 A
30		H	1			1	--	161-163	MH+ 559 r.t. 6.7 方法 A
31		H	1			1	草酸鹽	219-220	MH+ 525 r.t. 6.5 方法 A
32		H	1			1	草酸鹽	135-136	MH+ 541 r.t. 6.1 方法 A
33		H	1			1	草酸鹽	203-204	MH+ 509 r.t. 6.2 方法 A
34		H	1			1	草酸鹽	212-213	MH+ 525 r.t. 6.3 方法 A
35		H	1			1	草酸鹽	190-191	MH+ 525 r.t. 6.0 方法 A

102年12月11日修正
對線頁(本)

第 098119564 號專利申請案
中文說明書替換頁(102 年 12 月)

36		H	1			1	草酸鹽	210-211	MH+ 563 r.t. 6.9 方法 B
37		H	1			1	草酸鹽	220-221	MH+ 457 r.t. 5.6 方法 B
38		H	1			1	富馬酸鹽	161-163	MH+ 458 r.t. 5.1 方法 A
39		H	1			1	草酸鹽	150-151	MH+ 492 r.t. 5.6 方法 A
40		H	1			1	草酸鹽	162-163	MH+ 404 r.t. 4.4 方法 A
41		H	1			1	--	152-153	MH+ 550 r.t. 6.5 方法 A
42		H	1			1	--	192-194	MH+ 536 r.t. 5.5 方法 C
43		H	1			2	草酸鹽	140-141	MH+ 525 r.t. 5.8 方法 A
44		H	1			1	--	--	M+= 510 r.t. 6.1 方法 A
45		H	1			1	草酸鹽	171-172	MH+ 438 r.t. 5.4 方法 B
46		H	1			1	富馬酸鹽	205-207	MH+ 546 r.t. 6.1 方法 B
47		H	0			1	--	200-201	MH+ 496 r.t. 5.6 方法 A

102年12月11日修正
頁(本)

48		H	1			1	--	241-242	MH+ 534 r.t. 5.0 方法 B
49		H	1			1	--	127	MH+ 476 r.t. 5.7 方法
50		H	1			1	草酸鹽	160-161	MH+ 509 r.t. 6.0 方法 A
51	H		1			1	--	156-157	MH+ 476 r.t. 5.9 方法 A
52		H	0			1	--	195-196	MH+ 462 r.t. 5.5 方法 A
53	H		1			1	--	140-143	MH+ 466 r.t. 5.1 方法 A
54	H		1			1	草酸鹽	215-217	MH+ 476 r.t. 5.6 方法 A
55		H	1			1	HCl	215-217	MH+ 492 r.t. 5.6 方法 A
56		H	1			1	--	135-136	MH+ 492 r.t. 5.7 方法 A
57		H	1			1	--	161-162	MH+ 560 r.t. 6.4 方法 A
58		H	1			1			MH+ 549
59		H	1			1	--	--	MH+ 541 r.t. 5.8 方法 A

本發明化合物係生化研究之標的。

102年12月11日 修正頁(本)
對線

細胞培養：

通常在存於塗佈有膠原之培養燒瓶(Becton Dickinson, 法國)中的含FCS (5%)(胎牛血清)(Boehringer Mannheim, 德國)、丙酮酸鈉(1 mM)及麩胺醯胺(4 mM)之DMEM培養基(杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium))(Gibco BRL, 法國)中培養SH-SY-5Y株(人類神經胚細胞瘤)。

通常在含FCS (5%)、丙酮酸鈉(1 mM)及麩胺醯胺(4 mM)之RPMI培養基中培養穩定表現人類p75^{NTR}受體(SK-N-BE Bep 75)之完全形式的母株SK-N-BE(人類神經胚細胞瘤)及純系Bep 75。對SK-N-BE Bep 75細胞而言，添加作為選擇劑之潮黴素(200 μ l/20 ml培養基)。

¹²⁵I NGF結合至p75^{NTR}受體之研究

在SK-N-BE Bep 75株細胞懸浮液上根據由Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663)所述之方法來實施NGF結合(用碘-125(Amersham - 2000 Ci/mmol)進行放射性標記之神經生長因子)之研究。藉由在非放射性標記之NGF (1 μ M)存在下於37°C下將細胞預培育1小時後量測總結合來確定非特異性結合。藉由總結合量測值與非特異性結合量測值間之差來計算特異性結合。使用0.3 nM碘化NGF (¹²⁵I NGF)濃度來實施競爭實驗。本發明化合物抑制¹²⁵I NGF至p75^{NTR}受體之50%結合的濃度(IC₅₀)降低且在10⁻⁶至10⁻¹¹ M之範圍內。

式(I)化合物在該測試中展現活性，其中IC₅₀值在10⁻⁶至

10^{-11} M 範圍內。舉例而言，化合物 1、2、7 及 11 分別展示 1.35 nM、0.18 nM、0.29 nM 及 0.98 nM 之 IC_{50} 。

p75^{NTR} 受體獨立於其配體之二聚化之研究

針對 SK-N-BE Bep 75 菌株之細胞懸浮液實施 p75^{NTR} 受體二聚化研究。將細胞 (2.5×10^4 個細胞/孔) 放置於各孔 (96 孔板) 中維持 24 h，並隨後在本發明化合物存在或不存在下於 37°C 下將其預培育 1 h。隨後以 10 nM 的最終濃度添加源自培養腎來源之 HEK293 人類細胞之上清液，該等 HEK293 人類細胞在轉染 48 h 後表現並分泌與鹼性磷酸酶偶聯之 p75^{NTR} 受體之可溶形式 (該受體之細胞外部分)。藉由在上清液存在下於 37°C 下將 SK-N-BE Bep 75 細胞培育 1 小時後量測酶促鹼性磷酸酶活性來確定可溶性 p75^{NTR} 受體至於該等細胞上所存在受體之特異性結合的定量。在過濾並將濾液轉移至 24 孔板之後，藉由添加 CDP-Star 化學發光基質 (即用型，Roche) 來確定鹼性磷酸酶活性。本發明化合物抑制 p75^{NTR} 受體 50% 二聚化的濃度 (IC_{50}) 降低且在 10^{-6} 至 10^{-11} M 之範圍內。

式 (I) 化合物在該測試中展現活性，其中 IC_{50} 值在 10^{-6} 至 10^{-11} M 範圍內。

舉例而言，化合物 1、3、8、11、27、28、29 及 53 分別展示 23.4 nM、0.05 nM、0.68 nM、0.2 nM、0.23 nM、9.84 nM、0.14 nM 及 2.08 nM 之 IC_{50} 。

細胞凋亡之量測

將細胞 (人類神經胚細胞瘤株 SH-SY-5Y 及 SK-N-BE Bep

102年/2月/11日	修正 對照	頁(共)
-------------	----------	------

75)放置於存於直徑為 35 mm之培養皿(Biocoat膠原 I(10^5 個細胞/孔中))中的含 5% FCS之適宜培養基中維持 24 h。然後移除該培養基，用 PBS(達爾貝科氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝鹽水)沖洗該等細胞，並隨後在本發明化合物存在或不存在下添加含 5% FCS之新鮮培養基或含 NGF(以 10 ng/ml濃度)或 β -澱粉樣肽(A β 1-40)(以 10 μ M濃度)之培養基。在 SH-SY-5Y 菌株之情形中處理 48 小時後且在 SK-N-BE Bep 75 菌株之情形中處理 24 小時後藉由對與 DNA 片段有關之細胞質組蛋白進行量化(細胞死亡檢測 ELISA，Boehringer Mannheim，德國)來量測細胞凋亡程度。細胞凋亡程度係以寡核體之量/ 10^5 個細胞來表示。每一值對應於 9 個分佈於 3 個獨立實驗內之實驗點的平均值。

式(I)化合物具有經 NGF 誘導之細胞凋亡抑制活性，其中 IC_{50} 值在 10^{-6} 至 10^{-11} M 範圍內。舉例而言，化合物 1、3、8、11、27 及 29 分別展示 1.33 nM、0.067 nM、2.24 nM、0.21 nM、0.088 nM 及 0.22 nM 之 IC_{50} 。

因此，發明化合物對 p75^{NTR} 受體之結合一方面在生化層面上反映在抑制由神經營養因子或獨立於該配體所誘導的受體之二聚化且另一方面在細胞層面上反映在抑制 p75^{NTR}-受體-介導之細胞凋亡前效應上。

因此，根據本發明之一個標的，式(I)化合物獨立於 p75^{NTR} 受體之配體展現出對 p75^{NTR} 受體二聚化極有利的抑制活性。

因此本發明化合物可用於製備藥劑、具體而言用於預防

102年12月11日	修正 對線	頁(本)
------------	----------	------

或治療任何涉及 $p75^{NTR}$ 受體之病狀的藥劑、更具體而言彼等下文所述者。

本發明化合物亦可用於預防或治療任何涉及 $p75^{NTR}$ 受體之病狀、更具體而言彼等下文所述者。

因此，根據本發明之另一態樣，本發明之一個標的係包含式(I)化合物、或其與醫藥上可接受之酸之加成鹽的藥劑。

因此，本發明化合物可在人類或動物中用於治療或預防各種 $p75^{NTR}$ 依賴性病況，例如中樞及周圍神經退化性疾病，例如老年性癡呆、癲癇、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏舞蹈症、唐氏症候群(Down's syndrome)、朊病毒病、健忘症、精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症；肌萎縮性側索硬化；多發性硬化；心血管疾病，例如局部缺血後心肌損害、心肌病症、心肌梗塞、心臟衰竭、心肌局部缺血、腦梗塞；周圍神經病變(糖尿病、創傷或醫源性來源)；視神經及視網膜損害(視網膜色素變性，青光眼)；視網膜局部缺血；黃斑變性；脊髓創傷及顱骨創傷；動脈粥樣硬化；狹窄症；癒合障礙；禿頭症。

本發明化合物亦可用於治療癌症(例如肺癌、甲狀腺癌、胰腺癌、前列腺癌、小腸及結腸癌、乳腺癌)及治療腫瘤、轉移及白血病。

本發明化合物亦可用於治療呼吸障礙，例如肺部炎症、過敏症或哮喘、或慢性阻塞性肺病。

本發明化合物亦可用於治療皮膚疼痛(皮膚、皮下組織

102年/2月/1日 修正
對線 頁(本)

及相關器官)、軀體疼痛、內臟疼痛(在循環、呼吸、胃腸或泌尿生殖系統層面)、及神經疼痛。

本發明化合物可用於治療慢性神經性及炎性疼痛及治療自身免疫疾病(例如類風濕性關節炎)。

本發明化合物亦可用於治療諸如僵直性脊椎關節炎、銀屑病性關節炎或斑塊狀銀屑病等疾病。

本發明化合物亦可用於治療骨折、或治療或預防諸如骨質疏鬆症等骨疾病。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於包含本發明化合物作為活性成份之醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物、或該化合物之醫藥上可接受之鹽以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑根據醫藥形式及期望投與方法選自彼等熟習此項技術者已知之常用賦形劑。

在經口服、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)活性成份或其鹽可作為與習用醫藥賦形劑之混合物以單位投與形式投與動物及人類以預防或治療上述病況或疾病。

適宜單位投與形式包含經口投與形式(例如，錠劑、軟質或硬質凝膠膠囊、粉劑、顆粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、口含、氣管內、眼內或鼻內投與形式、經吸入投與之形式、外敷、非經腸(例如，經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式)、直腸投與形式及植入體。對於外敷施用而

言，本發明化合物可以霜劑、凝膠劑、軟膏劑或洗劑使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物之單位投與形式可包含下列組份：

本發明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

每日所投與活性成份之劑量可達到0.01至100 mg/kg、較佳0.02至50 mg/kg(以一或多次攝入)。一般而言，本發明化合物之每日劑量可為能夠產生治療效應之化合物之最低有效劑量。

可存在其中更高或更低劑量亦適宜之特殊情形；此等劑量不背離本發明之範圍。根據通常實踐，適於每一患者之劑量係由醫生根據投與方法及該患者之體重及反應來確定。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於一種用於治療上述病狀之方法，該方法包含向患者投與有效劑量之本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

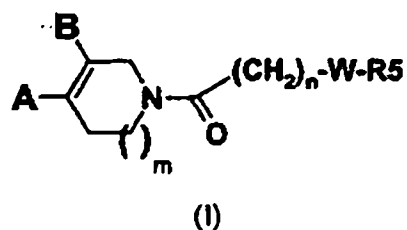
102年12月1日修正
劃線(本)

第 098119564 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(102 年 12 月)

七、申請專利範圍：

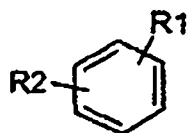
1. 一種對應於下式(I)之化合物，



其中：

m代表0或1；

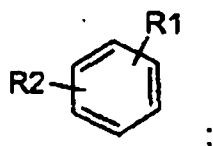
A代表：



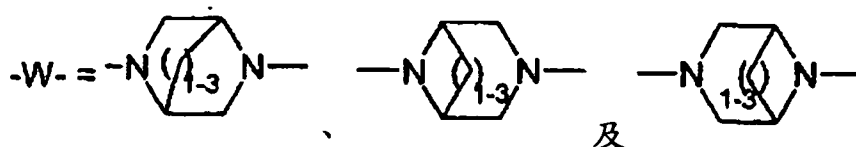
且B代表氮原子

或

A代表氮原子且B代表：



W-係選自下述之含氮雜環：



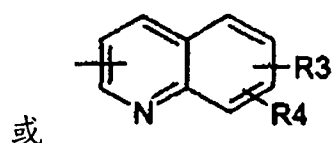
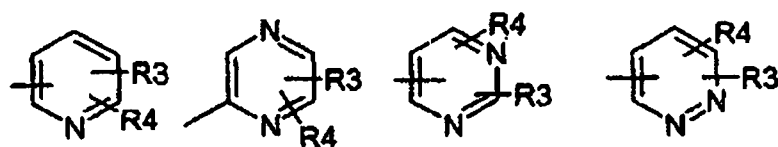
1-3代表1、2或3；

n代表1或2；

R1代表鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；R2代表氮原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、

(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、COOR基或CONH₂基；

R₅代表下式之基團：

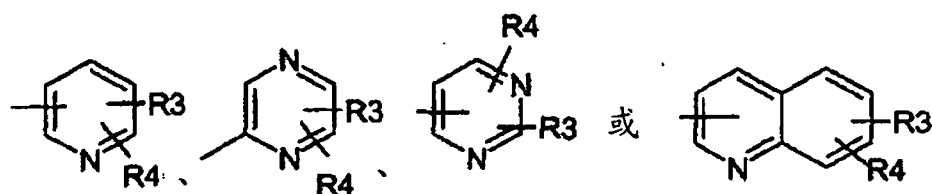


其中位於任一可用位置上之R₃及R₄獨立地代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基、氰基或COOH、COO烷基、CONH₂、CONR₆R₇或NHCOR基；

R、R₆及R₇代表C₁-C₆烷基；

其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

2. 如請求項1之化合物，其中R₂係氫原子、三氟甲基、COOR基或CONH₂基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
3. 如請求項1或2之化合物，其中R₅代表下式之基團：

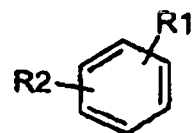


其中R₃及R₄獨立地代表氫原子、鹵素或三氟甲基、CONH₂、COOH或NHCOCH₃基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

4. 如請求項1之化合物，其中：

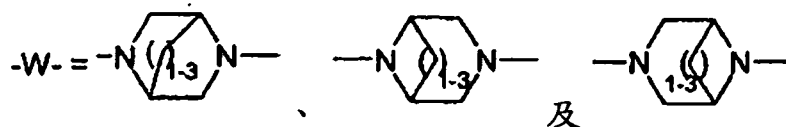
m代表1；

A代表：



且B代表氫原子；

W-係選自下述之含氮雜環：

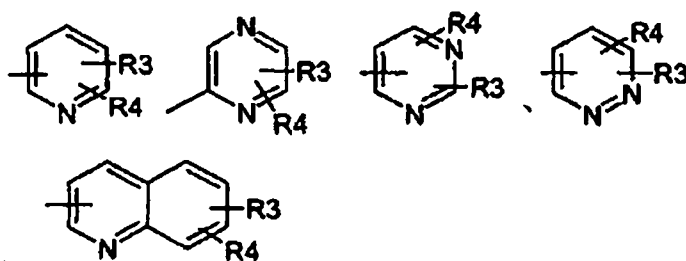


n代表1或2；

R1代表鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；

R2代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲氧基；

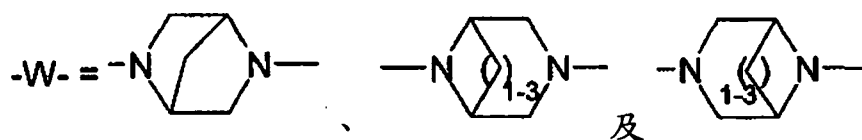
R5代表下式之基團：



或

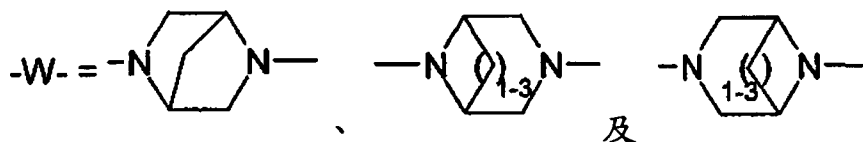
其中位於任一可用位置上之R3及R4獨立地代表氫原子、鹵素原子、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基、或COOH或COO烷基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

- 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中W係選自下式之基團：



其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

6. 如請求項3之化合物，其中W係選自下式之基團：



其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

7. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中n=1；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
8. 如請求項3之化合物，其中n=1；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
9. 如請求項5之化合物，其中n=1；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
10. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R1係鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
11. 如請求項3之化合物，其中R1係鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
12. 如請求項5之化合物，其中R1係鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
13. 如請求項7之化合物，其中R1係鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
14. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R2係氫原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。
15. 如請求項3之化合物，其中R2係氫原子或三氟甲基；其

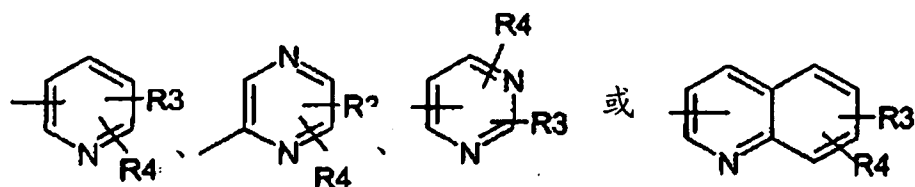
呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

16. 如請求項5之化合物，其中R2係氫原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

17. 如請求項7之化合物，其中R2係氫原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

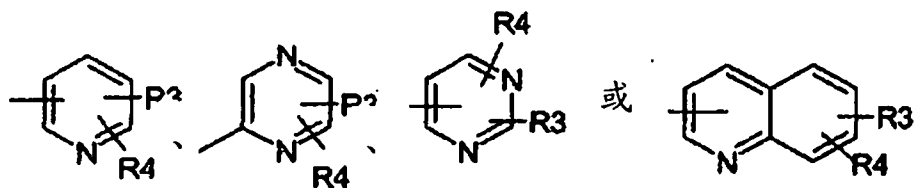
18. 如請求項10之化合物，其中R2係氫原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

19. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R5代表下式之基團：



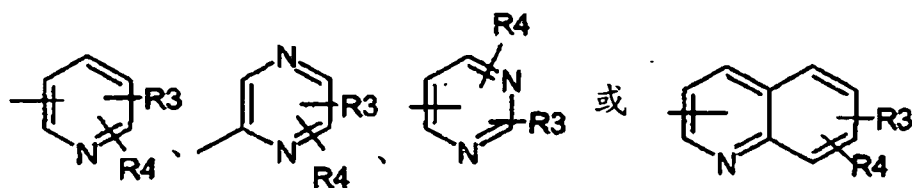
其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

20. 如請求項3之化合物，其中R5代表下式之基團：



其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

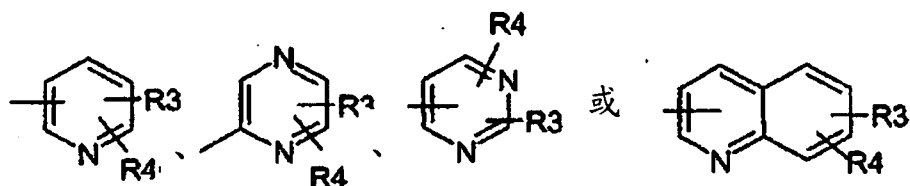
21. 如請求項5之化合物，其中R5代表下式之基團：



其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈

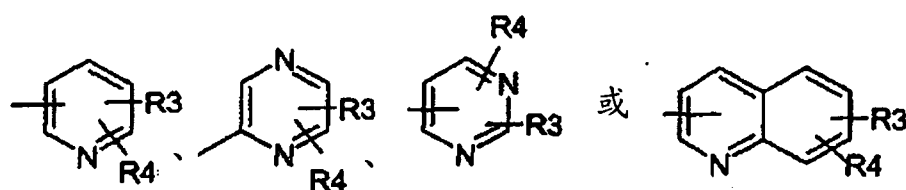
鹼或與酸之加成鹽之形式。

22. 如請求項7之化合物，其中R5代表下式之基團：



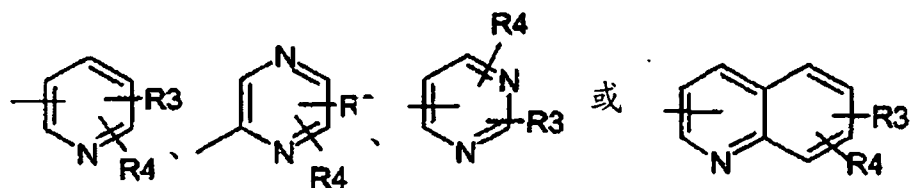
其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

23. 如請求項10之化合物，其中R5代表下式之基團：



其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

24. 如請求項14之化合物，其中R5代表下式之基團：



其中R3及R4獨立地代表氫或鹵素原子或三氟甲基；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

25. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其選自下述化合物：

化合物1：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物2：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-

(8-嘧啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

化合物 3：2-(3-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)-1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 4：2-(8-嘧啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 5：1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基]乙酮；

化合物 6：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 7：1-[4-(4-氯-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 8：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 9：2-(8-喹啉-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 10：1-[4-(4-氯-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-

基]乙酮；

化合物 11：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 12：2-[8-(5-溴嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 13：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 14：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 15：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 16：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(5-吡啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 17：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 18：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[9-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-3,9-二氮雜二環

[3.3.1] 壬-3-基] 乙酮；

化合物 19：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基] 乙酮；

化合物 20：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基] 乙酮；

化合物 21：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基] 乙酮；

化合物 22：1-[4-(4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基] 乙酮；

化合物 23：1-[4-(3,5-雙三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基] 乙酮；

化合物 24：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基]-1-(4-間-甲苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基) 乙酮；

化合物 25：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-3-基] 乙酮；

化合物 26：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[3-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1] 辛-8-基] 乙酮；

化合物 27：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 28：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸甲基酯；

化合物 29：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸；

化合物 30：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 31：2-[8-(5-氯吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 32：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-喹啉-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

化合物 33：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(5-氯吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 34：2-[8-(6-氯吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 35：1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 36：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼酸乙基酯；

化合物 37：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 38：2-(8-嘧啶-4-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 39：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

化合物 40：2-(8-吡啶-2-基-3,8-二氮雜二環-[3.2.1]辛-3-基)-1-(4-間-甲苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)乙酮；

化合物 41：2-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-5-甲酸甲基酯；

化合物 42：2-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-5-甲酸；

化合物 43：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡

啉-1-基]-3-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]丙-1-酮；

化合物 44：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛-2-基]乙酮；

化合物 45：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 46：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(6-三氟甲基嗒吡-3-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚-2-基]乙酮；

化合物 47：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[3-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基]乙酮；

化合物 48：6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)菸鹼鹽胺；

化合物 49：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(2,3-二氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 50：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[8-(6-氟吡啶-3-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙酮；

化合物 51：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]

辛-3-基]-1-[5-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 52：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)-2,5-二氫吡咯-1-基]乙酮；

化合物 53：3-(1-{2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]乙醯基}-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)苯甲酸甲酯；

化合物 54：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[5-(2-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 55：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-(8-嘧啶-5-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)乙酮；

化合物 56：2-[8-(5-氟嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

化合物 57：1-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-[5-(6-三氟甲基嗒咩-3-基)-2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛-2-基]乙酮；

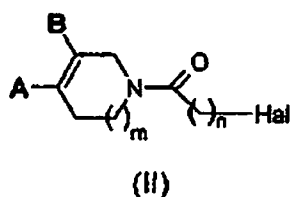
化合物 58：N-[6-(3-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-2-側氧基乙基}-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-8-基)吡啶-3-基]乙醯胺；

化合物 59：2-(8-喹啉-3-基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-

基)-1-[4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；

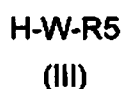
其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

26. 一種製備如請求項 1 至 25 中任一項之式 (I) 化合物之方法，其特徵在於使式 (II) 化合物：



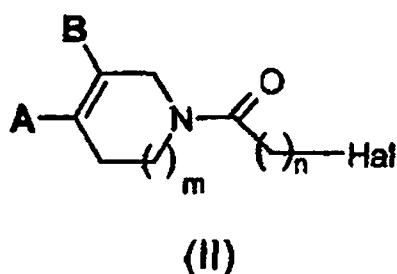
其中 A、B、m 及 n 係如請求項 1 至 25 中任一項所定義且 Hal 代表鹵素原子，

與通式 (III) 之化合物反應：



其中 W 及 R5 係如請求項 1 至 25 中任一項所定義。

27. 一種式 (II) 之化合物，



其中 A、B、m 及 n 係如請求項 1 至 25 中任一項所定義且 Hal 代表鹵素原子；

但不包括 2-氯-1-[4-(2-甲氧基苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮及 2-氯-1-[4-(4-溴苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]乙酮；其呈鹼或與酸之加成鹽之形式。

28. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項 1 至 25 中任一項

之式(I)化合物或該化合物與醫藥上可接受之酸形成之加成鹽。

29. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至25中任一項之式(I)化合物或醫藥上可接受之鹽，以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
30. 一種如請求項1至25中任一項之化合物用於製備藥劑之用途，該藥劑用以治療下述疾病：中樞及周圍神經退化性疾病、老年性癡呆、癲癇、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、唐氏症候群(Down's syndrome)、朊病毒病(prion diseases)、健忘症、精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、心血管疾病、心肌病症、心臟衰竭、心肌局部缺血、腦梗塞；周圍神經病變、視神經及視網膜損害、視網膜色素變性、青光眼、視網膜局部缺血；黃斑變性；脊髓創傷、顱骨創傷、動脈粥樣硬化、狹窄症；癒合障礙、禿頭症、癌症、腫瘤、白血病、呼吸障礙、肺部炎症、過敏症、哮喘、慢性阻塞性肺病、皮膚疼痛、軀體疼痛、內臟疼痛，及神經疼痛、慢性神經性及炎性疼痛、自身免疫疾病、類風濕性關節炎、僵直性脊椎關節炎、銀屑病性關節炎、斑塊狀銀屑病、骨折及骨疾病。
31. 如請求項30之用途，其中該化合物具有獨立於p75^{NTR}受體之配體抑制p75^{NTR}受體二聚化之能力。
32. 如請求項30之用途，其中該心血管疾病係局部缺血後心

肌損害，該心肌病症係心肌梗塞，及該骨疾病係骨質疏鬆症。