



(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 I616444 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102130096

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/23 英國

1215033.0

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：班克 德克 BEHNKE, DIRK (DE)；卡爾卡奇 大衛 CARCACHE, DAVID (CH)；

厄爾特 彼得 ERTL, PETER (CH)；柯勒 曼紐 KOLLER, MANUEL (CH)；歐瑞

大衛 ORAIN, DAVID (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 3853851

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 238 頁

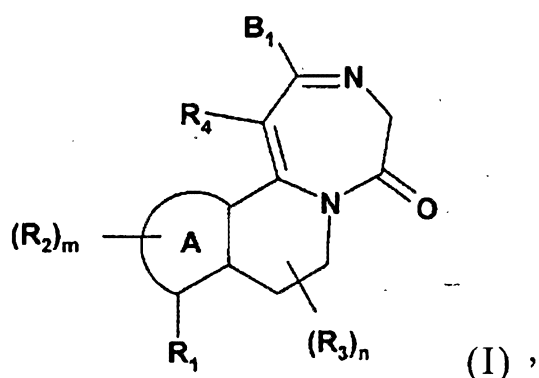
(54)名稱

二氮吡酮衍生物

DIAZEPINONE DERIVATIVES

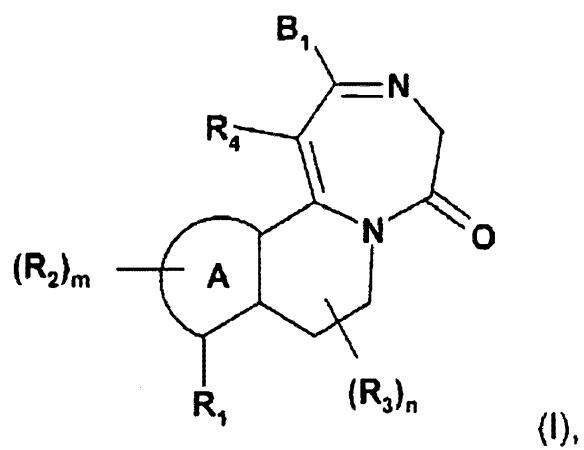
(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物：



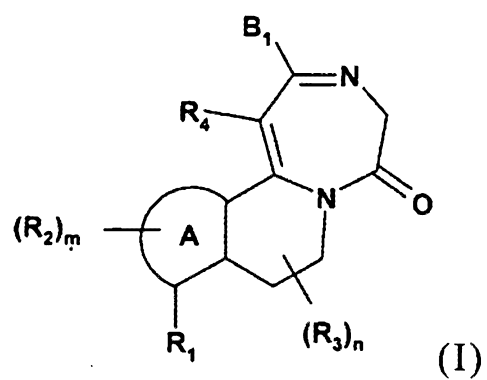
或其鹽，其中該等取代基如說明書中所定義；其製備；其作為藥劑之用途；以及包含其之藥劑。

The invention relates to compound of the formula I



or a salt thereof, wherein the substituents are as defined in the specification; to its preparation, to its use as medicament and to medicaments comprising it.

特徵化學式：



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】

二氮呋酮衍生物

DIAZEPINONE DERIVATIVES

本發明係關於二氮呋酮衍生物；其製備；其作為藥劑之用途；以及包含其之藥劑。

一些mGluR5拮抗劑描述於例如WO2003047581中。

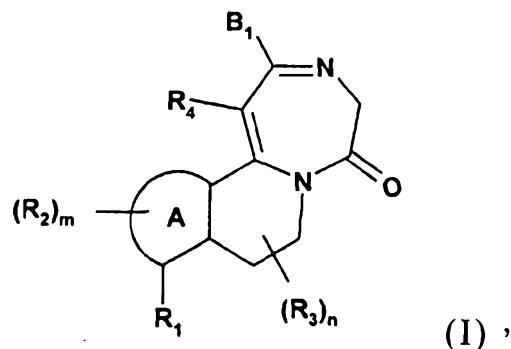
US3853851描述5-(側氧基、硫基或亞胺基)-7,8-二氫[1,4]二氮呋并[7.1a]異喹啉及其作為抗精神病藥劑之用途。

mGluR5拮抗劑被認為適用於治療廣泛多種病症，特別是X脆折症候群(FXS)、巴金森氏病(Parkinsons Disease)中之左旋多巴誘發性運動困難(PD-LID)及胃食道逆流疾病(GERD)。

需要提供新穎mGluR5拮抗劑作為良好的候選藥物。特定而言，較佳化合物應有效結合mGluR5，同時對其他mGluR顯示很小親和力。其對血漿蛋白應呈現弱結合。其應自胃腸道中被充分吸收，具有足夠的代謝穩定性，且具有有利的藥物動力學特性。其應無毒，且幾乎不顯示副作用。此外，理想候選藥物能夠以穩定、不吸濕且易於調配之實體形式存在。

本發明化合物為mGluR5拮抗劑且因此潛在地適用於治療廣泛多種病症，特別是FXS、PD-LID及GERD。

在第一態樣中，本發明係關於一種式I化合物



或其鹽，其中

A為稠合之五員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子；

R₁為鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、-C(O)H、-C(O)NH₂、-X₁-R₅或-X₂-B₂；

X₁係選自鍵、羰基、氧、硫、-S(O)-、-S(O)₂-、可經C₁₋₄烷基取代之胺基、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-及-NHC(O)NH-；

R₅為C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆羧基烷基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₆烷基、胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基羰基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰胺基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆鹵烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆鹵炔基；

X₂為鍵或C₁₋₃伸烷基，其中該C₁₋₃伸烷基中之一個碳原子可經選自以下之基團置換：羰基、氧、硫、-S(O)-、-S(O)₂-、可經C₁₋₄烷基取代之胺基、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-及-NHC(O)NH-；

B₂為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且

其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為0、1、2、3或4；

各 R_2 獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該 C_{3-6} 環烷基可直接或經 C_{1-2} 伸烷基或氧連接至該環系統；

n 為0、1、2、3或4；

各 R_3 獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該 C_{3-6} 環烷基可直接或經 C_{1-2} 伸烷基或氧連接至該環系統；

R_4 為氫、鹵素、氰基、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且

其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

B₁為五員至六員芳族環系統，其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

各R₇獨立地為

鹵素、氰基、羥基、胺基、

C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、

C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、

C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基C₁₋₄鹵烷氧基、

C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、

C₁₋₄烷氧基羰基；

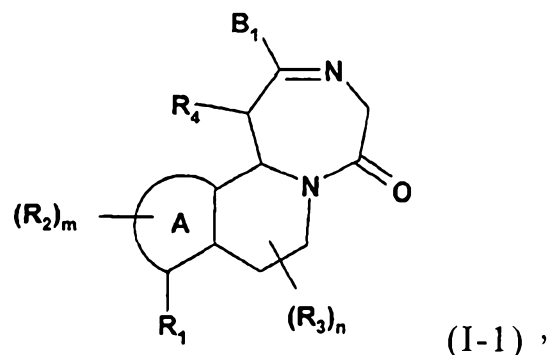
或三員至七員單環系統，該系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₈取代一次或一次以上；

各R₈獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₈一起為側氧基；

或位於相鄰環原子上的兩個R₇與該等環原子一起形成稠合之五員至七員單環不飽和非芳族環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₉取代一次或一次以上；

各R₉獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₉一起為側氧基。

在另一個態樣中，本發明係關於式I-1之化合物



或其鹽，其中

A為稠合之五員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子；

R₁為鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、-C(O)H、-C(O)NH₂、-X₁-R₅或-X₂-B₂；

X₁係選自鍵、羰基、氧、硫、-S(O)-、-S(O)₂-、可經C₁₋₄烷基取代之胺基、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-及-NHC(O)NH-；

R₅為C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆羧基烷基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₆烷基、胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基羰基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰胺基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆鹵烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆鹵炔基；

X₂為鍵或C₁₋₃伸烷基，其中該C₁₋₃伸烷基中之一個碳原子可經選自以下之基團置換：羰基、氧、硫、-S(O)-、-S(O)₂-、可經C₁₋₄烷基取代之胺基、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-及-NHC(O)NH-；

B₂為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且

其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₆一起為側氧基；

m為0、1、2、3或4；

各R₂獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

n為0、1、2、3或4；

各R₃獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

R₄為氫、鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且

其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

B₁為五員至六員芳族環系統，其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

各R₇獨立地為

鹵素、氰基、羥基、胺基、

C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基、
C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、

C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、

C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基C₁₋₄鹵烷氧基、

C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、

C₁₋₄烷氧基羰基；

或三員至七員單環系統，該系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₈取代一次或一次以上；

各R₈獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₈一起為側氧基；

或位於相鄰環原子上的兩個R₇與該等環原子一起形成稠合之五員至七員單環不飽和非芳族環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₉取代一次或一次以上；

各R₉獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₉一起為側氧基。

除非另外說明，否則術語「本發明之化合物」係指式(I)及其子式之化合物；該等化合物之鹽；該等化合物及/或鹽之水合物或溶劑合物；以及所有立體異構體(包括非對映異構體)、互變異構體及同位

素標記化合物(包括氘取代)；以及經固有方式形成之部分(例如多晶型物、溶劑合物及/或水合物)。

除非另外說明，否則本發明所用之表述具有以下含義：

「烷基」表示直鏈或分支鏈烷基且可為例如甲基、乙基、正丙基或異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基； C_{1-4} 烷基通常表示直鏈或分支鏈 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

「烷氧基」、「鹵烷基」等之各烷基部分應與上文提及之「烷基」定義中的描述具有相同含義，尤其在線性度及大小方面。

「 C_{3-6} 環烷基」表示具有三至六個碳原子的飽和脂環族部分。此術語係指諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基之基團。

鹵素一般為氟、氯、溴或碘；例如氟、氯或溴。鹵烷基通常具有1至4個碳原子之鏈長且為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基或2,2,3,4,4,4-六氟丁基。

在本發明之上下文中，A定義為「可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個雜原子之稠合五員至七員單環系統」涵蓋苯基、五員至六員單環雜環芳族環系統、五員至七員單環非芳族烴/雜環系統。在本發明之上下文中， R_1 結合至與稠合碳原子相鄰的碳原子，如針對式(I)化合物所描繪。

在本發明之上下文中， B_2 及 R_7 定義為「可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個雜原子之三員至七員單環系統」涵蓋三員至七員單環芳族或非芳族烴基及大小相同的芳族或非芳族雜環系統。

在本發明之上下文中， B_1 定義為「可含有1至4個雜原子之五員至六員芳族環系統」涵蓋苯基或五員至六員單環雜環芳族環系統。

在本發明之上下文中，兩個 R_7 定義為「可含有1至4個雜原子之稠

合之五員至七員單環不飽和非芳族環系統」涵蓋五員至七員單環不飽和非芳族烴基或五員至七員單環雜環不飽和非芳族環系統。所有該等基團/環系統包含至少一個與其所稠合之芳族環系統B₁共有之雙鍵。

雜環系統之實例爲：吡咯、吡咯啉、吡咯啟、吡啶、吡啶啉、吡啶啟、咪啶、咪啶啉、咪啶啟、三啶、三啶啉、三啶啟、四啶、呋喃、二氫呋喃、四氫呋喃、噁二啶、二氧雜環戊烷、噻吩、二氫噻吩、四氫噻吩、噁啶、噁啶啉、噁啶啟、異噁啶、異噁啶啉、異噁啶啟、噻啶、噻啶啉、噻啶啟、異噻啶、異噻啶啉、異噻啶啟、噻二啶、噻二啶啉、噻二啶啟、吡啟、呋啟、噻啟、吡啟、呋啟、三啟、呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、四氫硫呋喃、噁啟、噻啟、二氧雜環己烯、嗎啉、嘌呤、喋啶。

式I化合物可以光學活性形式或以光學異構體之混合物形式存在，例如以外消旋混合物或非對映異構體混合物形式存在。特定而言，不對稱碳原子可以式I化合物及其鹽存在。除非本文另有規定，否則本發明涵蓋所有光學異構體及其混合物，包括外消旋混合物。

如本文所用，術語「異構體」係指具有相同分子式但原子之排列及組態不同之不同化合物。亦如本文所使用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明之既定化合物可能存在的各種立體異構組態中之任一者，且包括幾何異構體。應理解取代基可在碳原子之對掌性中心處相連。術語「對掌性」係指具有不重疊於其鏡像搭配物上之性質之分子，而術語「非對掌性」係指重疊於其鏡像搭配物上之分子。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。「對映異構體」爲一對彼此呈不重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物爲「外消旋」混合物。合適時該術語用於指明外消旋混合物。「非對映異構體」爲具有至少兩個不對稱原子之立體異構體，但其彼此不爲鏡像。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕

對立體化學。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由*R*或*S*指定。絕對組態未知之解析化合物可視其在鈉D線之波長下使平面偏振光旋轉之方向(右旋或左旋)指定為(+)或(-)。本文中所述之化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體，及可在絕對立體化學上定義為(*R*)或(*S*)的其他立體異構形式。除非本文另有規定，否則本發明意欲包括所有此類可能異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間物混合物。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備光學活性(*R*)-及(*S*)-異構體或使用習知技術進行解析。

若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。

若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代可具有順式或反式組態。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)均可以外消旋或對映異構增濃形式存在，例如有(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-組態。在特定實施例中，各不對稱原子的(*R*)-或(*S*)-組態具有至少50%對映異構過量、至少60%對映異構過量、至少70%對映異構過量、至少80%對映異構過量、至少90%對映異構過量、至少95%對映異構過量或至少99%對映異構過量。在具有不飽和鍵之原子處的取代基若有可能可以順-(*Z*)-或反-(*E*)-形式存在。

因此，如本文所使用之本發明化合物可能呈可能的異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體之一或其混合物之形式，例如呈實質上純之幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物形式。

基於該等成份之物理化學差異，例如藉由層析法及/或分步結晶，可將任何所得之異構體之混合物分離為純的或實質上純的幾何異構體或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

任何所得之終產物或中間體之外消旋體均可藉由已知方法離析為光學對映體，例如藉由分離用光學活性酸或鹼所得之其非對映鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。特定而言，鹼性部分因此可用於將本發明化合物解析為其光學對映體，例如藉由使與光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)所形成之鹽分步結晶來達成。亦可藉由對掌性層析法，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)解析外消旋產物。

視取代基定義而定，式I化合物可以各種互變異構形式存在。本發明涵蓋式I化合物之所有互變異構形式。

如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質且通常在生物學上或其他方面合乎需要之鹽。本發明之化合物能夠借助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸及/或鹼式鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

可自其得到鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸。可產生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。可用無機及有機鹼形成醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

可用於產生鹽之無機鹼包括例如銨鹽及來自週期表之第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽係自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅產生；特定言之適合鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可產生鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺；經取代之胺，包括天然產生之經取代之胺；環胺；鹼離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽茶鹼(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪及緩血酸胺(tromethamine)。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可利用習知化學方法由鹼性或酸性部分合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計量之量的適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中進行。一般而言，在可實行時，需要使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適合鹽之清單可見於例如以下文獻中：「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

當鹼性基團與酸性基團均存在於同一個分子中時，本發明之化

合物亦可形成內鹽，例如兩性離子型分子。

本文中給出之任何式亦意欲表示化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給出之式描述之結構，例外之處為一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及碘之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文中所定義之多種經同位素標記之化合物，例如存在放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)或非放射性同位素(諸如 ^2H 及 ^{13}C)之化合物。該等經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用 ^{14}C)；反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈檢定；或患者之放射性治療。特定言之， ^{18}F 或標記化合物可能特別合乎PET或SPECT研究之需要。式(I)同位素標記化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與附加實例及製備中所述之類似方法，使用適當同位素標記試劑代替上文採用之未標記試劑製備。

此外，以較重同位素，尤其用氘(亦即 ^2H 或D)進行之取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減小或治療指數改良。應瞭解，在此情形下，氘視為式(I)化合物之取代基。該種重同位素，詳言之氘之濃度可由同位素增濃因數定義。如本文所用之術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物中各指定氘原子的同位素增濃因數為至少3500(各指定氘原子上52.5%氘併入)、至少4000(60%氘併入)、至少4500(67.5%氘併入)、至少5000(75%氘併入)、至少5500(82.5%氘併入)、至少6000(90%氘併入)、至少6333.3(95%氘併入)、至少6466.7(97%氘併入)。

入)、至少6600(99%氘併入)或至少6633.3(99.5%氘併入)。

根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶化溶劑可經同位素(例如, D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)取代的彼等溶劑合物。

含有能夠充當氫鍵之供體及/或接受體之基團的本發明化合物可能能夠與適合共晶形成劑形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶形成程序由式(I)化合物來製備。該等程序包括研磨、加熱、共昇華、共熔融,或在溶液中在結晶條件下使式I化合物與共晶形成劑接觸並分離由此形成之共晶體。適合的共晶形成劑包括WO 2004/078163中所述之共晶形成劑。因此,本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

本發明亦展望本發明化合物之前藥的用途,該等前藥可在活體內轉化為本發明化合物。前藥為活性或非活性化合物,在對個體投予該前藥之後經由活體內生理作用(諸如水解、新陳代謝及類似生理作用)經化學修飾成為本發明之化合物。熟習此項技術者亦熟知前藥製備及使用中所涉及之適用性及技術。前藥在概念上可劃分為兩個非獨佔式類別:生物前驅物前藥及載劑前藥。參見The Practice of Medicinal Chemistry, 第31-32章(編者Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。

此外,本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得,或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明之化合物可以固有方式或藉由設計而與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物;因此,希望本發明涵蓋溶劑化形式與非溶劑化形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。此等溶劑分子為醫藥技術中常用之溶劑分子,已知其對於接受者無害,例如為水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。本發明之化合物(包括其鹽、水合物及溶劑合物)可以固

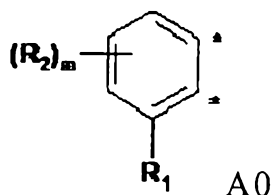
有方式或藉由設計而形成多晶型物。

較佳取代基、較佳數值範圍或存在於式I化合物及相應中間物化合物中之基團較佳範圍定義於下文中。取代基之定義適用於終產物以及相應中間物。取代基之定義可任意地加以組合，例如較佳取代基 R_1 與特別較佳之取代基 R_2 。

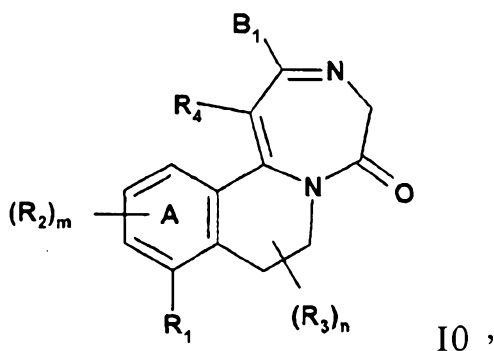
下文所述的較佳取代基、較佳數值範圍或存在於式I化合物中之基團較佳範圍對於式I-1或I0-1之化合物而言亦為較佳的。

在一個實施例中，本發明提供其中A為苯基的式I化合物或其鹽。

根據本發明，其中A為苯基的式I或I-1化合物或其鹽意謂如下式I化合物，其中具有如本文所定義之取代基 R_1 及 R_2 的環A為式A0之部分，其中藉由星號標記的兩個碳原子指示該部分在式I中所結合之位置。

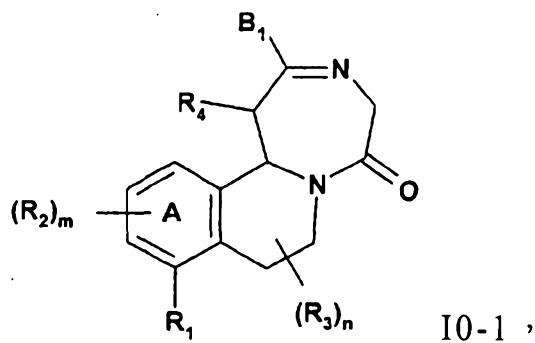


因此，在一個態樣中，本發明係關於式I0化合物



或其鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 B_1 、 m 及 n 如本文中所定義。

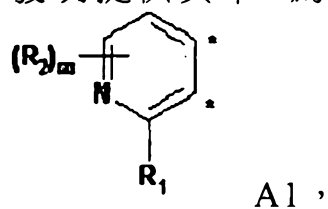
因此，在一個態樣中，本發明係關於式I0-1化合物。



或其鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 B_1 、 m 及 n 如本文中所定義。

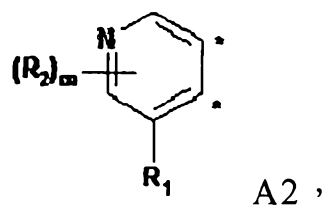
在一個實施例中，本發明提供其中A為吡啶基的式I化合物或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供其中A為A1的式I化合物或其鹽，



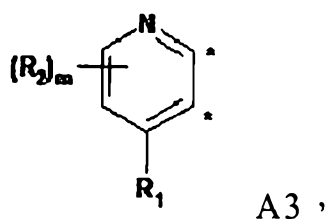
其中A1經由星號所標記的兩個碳原子稠合。

在一個實施例中，本發明提供其中A為A2的式I化合物或其鹽，



其中A2經由星號所標記的兩個碳原子稠合。

在一個實施例中，本發明提供其中A為A3的式I化合物或其鹽，



其中A3經由星號所標記的兩個碳原子稠合。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其

鹽。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽，其中 X_2 為鍵。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽，其中 X_2 為鍵且 B_2 為三員至七員飽和單環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽，其中 X_2 為鍵且 B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的 C_{3-6} 環烷基；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽，其中 X_2 為鍵且 B_2 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在一個實施例中，本發明提供其中 R_1 為 $-X_2-B_2$ 的式I化合物或其鹽，其中 X_2 為鍵且 B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的吡啶基；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 m 為0、1或2且各 R_2 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。

在一個實施例中，本發明提供其中 m 為0的式I化合物或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中n為0、1或2且各R₃獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基。

在一個實施例中，本發明提供其中n為0的式I化合物或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中R₄為氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基。

在一個實施例中，本發明提供其中R₄為氫的式I化合物或其鹽。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中B₁為可經R₇取代一次或一次以上的苯基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中B₁為可經R₇取代一次或一次以上的苯基；且其中各R₇獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄烷氧基羰基，或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₈取代一次或一次以上；各R₈獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₈一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中B₁為可經R₇取代一次或一次以上的苯基；且其中各R₇獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中B₁為含有1

至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 烷基-胺基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷氧基羰基，或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_8 取代一次或一次以上；各 R_8 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_8 一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子之五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為含有1至2個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為可經

R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為可經 R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 烷基-胺基、二-(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷氧基羰基，或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_8 取代一次或一次以上；各 R_8 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_8 一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為可經 R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。

在實施例E1中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中

A為苯基；

R_1 為 $-X_2-B_2$ ，其中 X_2 為鍵；

B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的 C_{3-6} 環烷基；

或 B_2 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

m為0、1或2；

各 R_2 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵

烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n爲0、1或2；

各R₃獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

R₄爲氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

B₁爲含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

且其中各R₇獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。

在E1之一個實施例中，本發明提供其中R₁爲-X₂-B₂的式I化合物或其鹽，其中X₂爲鍵；

B₂爲可經R₆取代一次或一次以上的C₃₋₆環烷基；

各R₆獨立地爲鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基。

在E1之一個實施例中，本發明提供其中R₁爲-X₂-B₂的式I化合物或其鹽，其中X₂爲鍵；

B₂爲可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地爲鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基。

在E1之一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中

m爲0、1或2；

各R₂獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n爲0；且

R_4 為氫。

在E1之一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中 B_1 為可經 R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 環烷基。

在實施例E1-1中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為鹵素、氰基、 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ ；

X_1 係選自鍵、羰基及氧；較佳為鍵；

R_5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；

X_2 為鍵；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為0或為1且 R_2 為鹵素或 C_{1-4} 烷氧基；

及

n 為0。

在實施例E1-2中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為 $-X_2-B_2$ ；

X_2 為鍵 ；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上 ；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基 ；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基 ；

m 為0或為1且 R_2 獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷氧基 ；及

n 為0 。

在實施例E1-3中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A 為苯基 ；

R_1 為鹵素、氰基、 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ ；

X_1 係選自鍵、羰基及氧 ；較佳為鍵 ；

R_5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基 ；

X_2 為鍵 ；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上 ；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基 ；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基 ；

m 為0或為1且 R_2 為鹵素 ；及

n 為0。

在實施例E1-4中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為 $-X_2-B_2$ ；

X_2 為鍵；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為0或為1且 R_2 為鹵素；及

n 為0。

在實施例E2-1中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為鹵素、氰基、 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ ；

X_1 係選自鍵、羰基及氧；較佳為鍵；

R_5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；

X_2 為鍵；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為0；

及

n 為0。

在實施例E2-2中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為 $-X_2-B_2$ ；

X_2 為鍵；

B_2 為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為0；

及

n 為0。

在實施例E3-1中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R_1 為鹵素、氰基、 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ ；

X_1 係選自鍵、羰基及氧；較佳為鍵；

R_5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、

C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₆烷基、胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；

X₂為鍵；

B₂為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₆一起為側氧基；

m為1；

R₂為鹵素或C₁₋₄烷氧基；及

n為0。

在實施例E3-2中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A為苯基；

R₁為-X₂-B₂；

X₂為鍵；

B₂為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₆一起為側氧基；

m為1；

R₂為鹵素或C₁₋₄烷氧基；及

n為0。

在實施例E3-3中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A爲苯基；

R_1 爲鹵素、氰基、 $-X_1-R_5$ 或 $-X_2-B_2$ ；

X_1 係選自鍵、羰基及氧；較佳爲鍵；

R_5 爲 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；

X_2 爲鍵；

B_2 爲三員至七員單環系統，其可爲芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地爲鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起爲側氧基；

m爲1；

R_2 爲鹵素；及

n爲0。

在實施例E3-4中，本發明提供如本文所定義之式I或I-1化合物，其中

A爲苯基；

R_1 爲 $-X_2-B_2$ ；

X_2 爲鍵；

B_2 爲三員至七員單環系統，其可爲芳族、飽和或不飽和非芳族且其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；

m 為1；

R_2 為鹵素；及

n 為0。

在E1-1、E1-2、E1-3、E1-4、E2-1、E2-2、E3-1、E3-2、E3-3及E3-4之一個實施例中，本發明提供式I或I-1化合物或其鹽，其中 R_4 為氫。

在E1-1、E1-2、E1-3、E1-4、E2-1、E2-2、E3-1、E3-2、E3-3及E3-4之一個實施例中，本發明提供式I或I-1化合物或其鹽，其中 B_1 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上；

各 R_7 獨立地為

鹵素、氰基、羥基、胺基、

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-4} 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、

C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、

C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、

C_{1-4} 烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基、

C_{1-4} 烷氧基羰基；

或三員至七員單環系統，該系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_8 取代一次或一次以上；

各 R_8 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_8 一起為側氧

基；

或位於相鄰環原子上的兩個 R_7 與該等環原子一起形成稠合之五員至七員單環不飽和非芳族環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_9 取代一次或一次以上；

各 R_9 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_9 一起為側氧基。

在E1-1、E1-2、E1-3、E1-4、E2-1、E2-2、E3-1、E3-2、E3-3及E3-4之一個實施例中，本發明提供式I或I-1化合物或其鹽，其中 R_4 為氫且 B_1 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上；

各 R_7 獨立地為

鹵素、氰基、羥基、胺基、

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、

C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 鹵烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{2-4} 鹵炔基、

C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、

C_{1-4} 烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基、

C_{1-4} 烷氧基羰基；

或三員至七員單環系統，該系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_8 取代一次或一次以上；

各 R_8 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_8 一起為側氧基；

或位於相鄰環原子上的兩個 R_7 與該等環原子一起形成稠合之五員

至七員單環不飽和非芳族環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經 R_9 取代一次或一次以上；

各 R_9 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_9 一起為側氧基。

在E1-1、E1-2、E1-3、E1-4、E2-1、E2-2、E3-1、E3-2、E3-3及E3-4之一個實施例中，本發明提供式I或I-1化合物或其鹽，其中 B_1 為可經 R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基、吡啶-4-基、吡唑-4-基或1,2,4-三唑-1-基；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、氰基、羥基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 羥基環烷基或異噁唑-5-基。

在E1-1、E1-2、E1-3、E1-4、E2-1、E2-2、E3-1、E3-2、E3-3及E3-4之一個實施例中，本發明提供式I或I-1化合物或其鹽，其中 R_4 為氫且 B_1 為可經 R_7 取代一次或一次以上的咪唑-1-基、吡啶-4-基、吡唑-4-基或1,2,4-三唑-1-基；且其中各 R_7 獨立地為鹵素、氰基、羥基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 羥基環烷基或異噁唑-5-基。

在實施例E2中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中

A為A1、A2或A3；

R_1 為 $-X_2-B_2$ ，其中 X_2 為鍵；

B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的 C_{3-6} 環烷基；

或 B_2 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；

各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

m爲0、1或2；

各R₂獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n爲0、1或2；

各R₃獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

R₄爲氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

B₁爲含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

且其中各R₇獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。

在E2之一個實施例中，本發明提供其中R₁爲-X₂-B₂的式I化合物或其鹽，其中X₂爲鍵；

B₂爲可經R₆取代一次或一次以上的C₃₋₆環烷基；

各R₆獨立地爲鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基。

在E2之一個實施例中，本發明提供其中R₁爲-X₂-B₂的式I化合物或其鹽，其中X₂爲鍵；

B₂爲可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地爲鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基。

在E2之一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中

m爲0、1或2；

各R₂獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵

烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n爲0；及

R₄爲氫。

在E2之一個實施例中，本發明提供式I化合物或其鹽，其中B₁爲可經R₇取代一次或一次以上的咪唑-1-基；且其中各R₇獨立地爲鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。

本發明之適合化合物之其他實例爲選自以下群組P之化合物：

群組P：本發明之適合化合物：

9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-氯-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-氯-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(噻吩-2-基)-9-(三氟甲基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-氯-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異

喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-乙基吡啶-4-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氯-9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

11-氯-9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-乙氧基苯基)-9-甲氧基-7-甲基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-氟-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-溴-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-(二甲基胺基)吡啶-4-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異

喹啉-5(4H)-酮；

2-(5-甲基呋喃-2-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(2-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(呋喃-2-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-溴-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(呋喃-3-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異

喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙炔基-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

5-側氧基-2-(噻吩-2-基)-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-9-甲腈；

2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-9-甲腈；

2-(3-甲氧基苯基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-9-(1H-吡啶-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-((二甲基胺基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(羥基甲基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(羥基甲基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(1-甲氧基乙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡

并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙醯基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-甲氧基苯基)-9-苯基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(呋喃-3-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-(2-甲基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋

并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9,10-二甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-碘-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈；

2-(4-(羥基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯；

2-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡啶-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(嘧啶-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-乙基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(噁唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙基-2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丁基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丁基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

4-(6-氟吡啶-3-基)-11-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氫-[1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]噻啉-8(9H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋

并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2,6-二氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(異噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋
并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二
氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-
[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-甲基異噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙炔基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-1-甲基-9-(3-甲基異噁唑-5-基)-7,8-二
氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-氟環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基乙基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基乙基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基乙基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙醯基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-乙醯基-2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(環戊-1-烯-1-基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-丙醯基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；或

9-(第三丁基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]

二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]

二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-7,8-

二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-羥基吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二

氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]

二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟嘧啶-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮

呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-12-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]

二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-12-氟-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二

氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-11-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]

二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-10-氟-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二

氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-10-氟-2-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(1-甲氧基環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a][2,6]噻啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(異噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-((三氟甲氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-羥基環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(2-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(環丙基(羥基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-((三氟甲氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并

[7,1-a]異喹啉-9-甲酸甲酯；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(5-氟吡嗪-2-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-氟環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

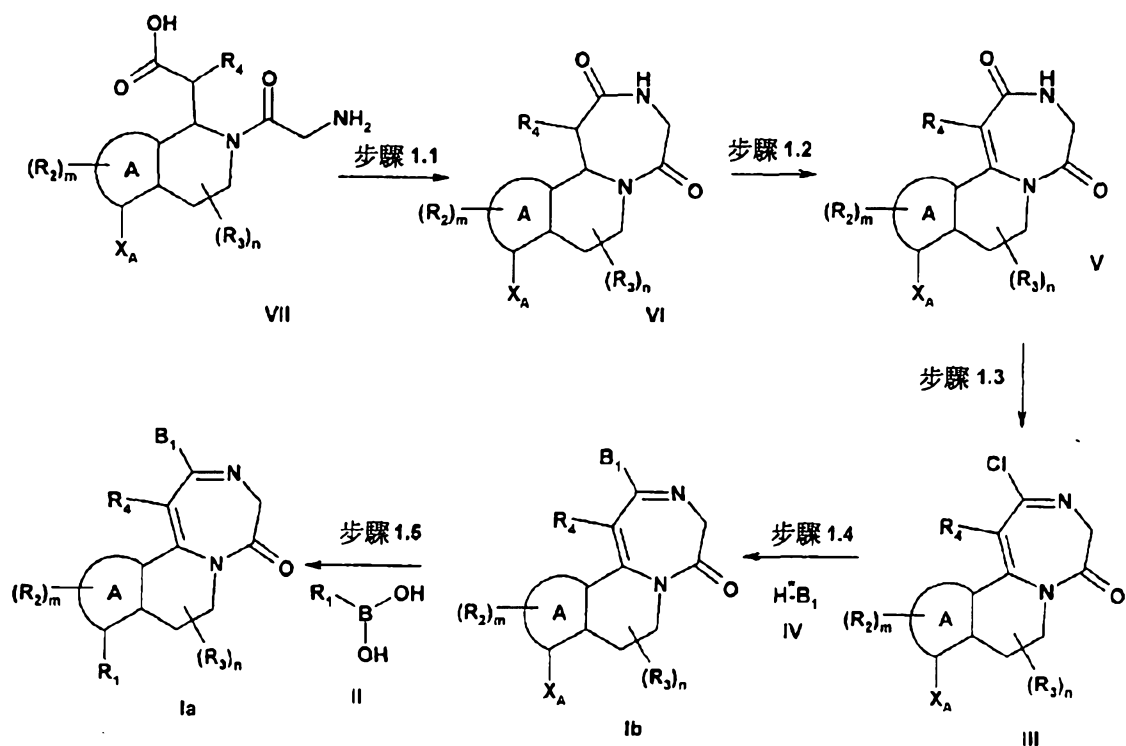
2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-異丙氧基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

或該等化合物之鹽。

在另一個態樣中，本發明亦提供一種製備式Ia及Ib之化合物的方法。該等化合物可根據如流程1中所述的以下方法獲得：

流程1：



步驟1.1：式VI化合物(其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，且X_A為鹵素)可由式VII化合物(其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，且X_A為鹵素)與丙基膦酸酐在適合鹼(例如三乙胺)存在下、在適合溶劑(例如二氯甲烷)存在下反應而獲得。

步驟1.2：式V化合物(其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，且X_A為鹵素)可由式VI化合物在適合溶劑(例如吡啶)存在下經氧化劑(例如SeO₂)氧化而獲得。

步驟1.3：式III化合物(其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，且X_A為鹵素)可由式V化合物在適合溶劑(例如1,2-二氯乙烷)存在下經氯化劑(例如POCl₃)氯化而獲得。

步驟1.4：式Ib化合物(其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，X_A為鹵素且B₁為含有1至4個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統經氮原子結合，且其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上，各R₇獨立地如根據式I所定義)可由式III化合物與式IV化合物(其中B₁為含有1至4個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統經氮

原子結合至由星號所標記之氫，且其中該環系統可經 R_7 取代一次或一次以上，各 R_7 獨立地如根據式I所定義)在適合溶劑(例如1,2-二氯乙烷)存在下反應而獲得。

步驟1.5： 式Ia化合物，

其中A、 R_2 、m、 R_3 、n及 R_4 如根據式I所定義， R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；且 B_1 為含有1至4個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統經氮原子結合，且其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上，各 R_7 獨立地如根據式I所定義，

可由式Ib化合物與式II化合物，

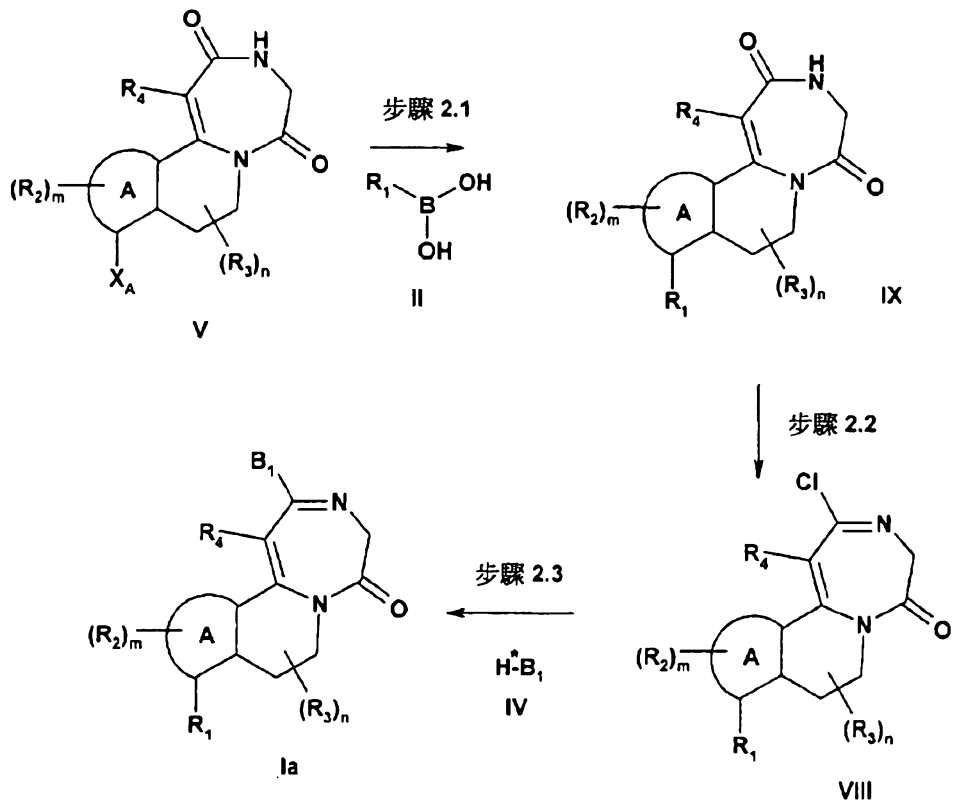
其中 R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺

基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基，

在催化劑(例如 $Pd(PPh)_3$)存在下、在適合鹼(例如 Na_2CO_3)存在下、在適合溶劑(例如1,2-二甲氧基乙烷)存在下反應而獲得。

在另一個態樣中，本發明亦提供一種製備式Ia化合物的方法。該等化合物可根據如流程2中所述的以下方法獲得：

流程2：



步驟2.1：式IX化合物，其中

A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，及

R₁為C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆羧基烷基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₆烷基、胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基羰基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰胺基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆鹵烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上，各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₆一起為側氧基，

可由式V化合物，其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據式I所定義，且X_A為鹵素，

與式II化合物，其中R₁為C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆氰基烷基、C₁₋₆羧基烷基、C₁₋₆羥烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₆烷基、胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基羰基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基羰胺基-C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆鹵烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個

地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基，

在催化劑(例如 $Pd(PPh)_3$)存在下、在適合鹼(例如 Na_2CO_3)存在下、在適合溶劑(例如1,2-二甲氧基乙烷)存在下反應而獲得。

步驟2.2：式VIII化合物，其中

A 、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義， X_A 為鹵素，且 R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基，

可由式IX化合物在適合溶劑(例如1,2-二氯乙烷)存在下經氯化劑(例如 $POCl_3$)氯化而獲得。

步驟2.3：式Ia化合物，其中

A 、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義， R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷

胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基；且 B_1 為含有1至4個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統經氮原子結合，且其中該環系統可逐個地經 R_7 取代一次或一次以上，各 R_7 獨立地如根據式I所定義，

可由式VIII化合物與式IV化合物，其中 B_1 為含有1至4個氮原子的五員芳族環系統，其中該環系統經氮原子結合至由星號標記之氫，且其中該環系統可經 R_7 取代一次或一次以上，各 R_7 獨立地如根據式I所定義，在適合溶劑(例如1,2-二氯乙烷)存在下反應而獲得。

其他式I化合物或其前驅物可由式Ia及Ib之化合物或其前驅物(例如式III化合物)(根據流程1或流程2所述製備)經還原、氧化及/或對所得化合物進行之其他官能化及/或藉由分裂視情況存在之任何保護基且回收可如此獲得之式I化合物來獲得。式I化合物亦可藉由其他習知方法(例如實例中所述)製備，此等方法為本發明之其他態樣。

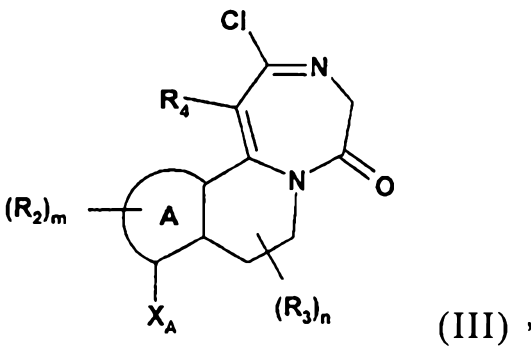
可根據習知方法實現該等反應，例如如實例中所述。

反應混合物之處理及因而獲得之化合物之純化可根據已知程序進行。

可以已知方式由游離鹼製得酸加成鹽，且反之亦然。

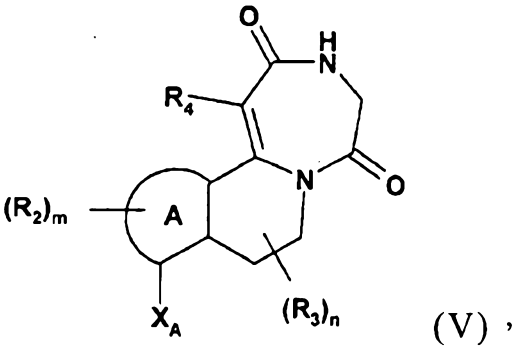
起始物質(例如式VII、IV及II之化合物)已知或可根據習知程序、以已知化合物為起始物、例如如實例中所述來製備。

在另一個態樣中，本發明亦提供式III之新穎化合物



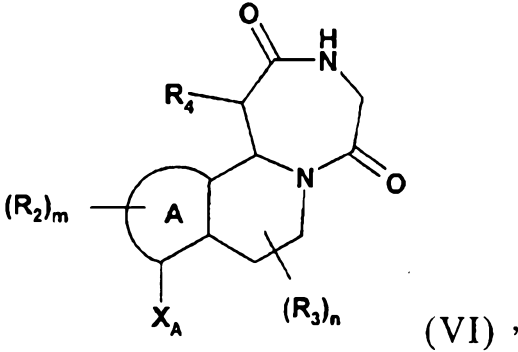
或其鹽，其中A、 R_2 、m、 R_3 、n及 R_4 如根據式I所定義，且 X_A 為鹵素。

在另一個態樣中，本發明亦提供式V之新穎化合物



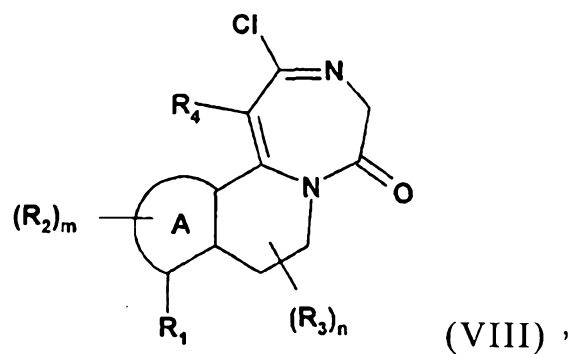
或其鹽，其中A、 R_2 、m、 R_3 、n及 R_4 如根據式I所定義，且 X_A 為鹵素。

在另一個態樣中，本發明亦提供式VI之新穎化合物



或其鹽，其中A、 R_2 、m、 R_3 、n及 R_4 如根據式I所定義，且 X_A 為鹵素。

在另一個態樣中，本發明亦提供式VIII之新穎化合物

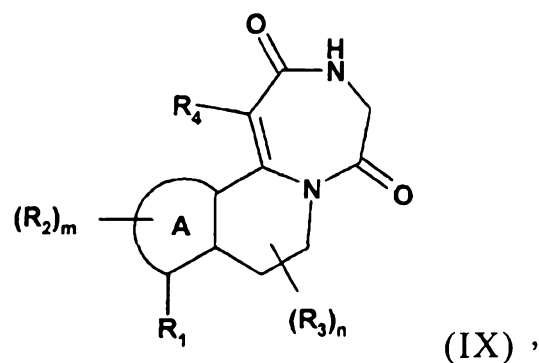


或其鹽，其中A、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義，且 R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供式VIII化合物，其中A、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義，且 R_1 為 $-X_2-B_2$ ，其中 X_2 為鍵；且 B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的 C_{3-6} 環烷基；

或 B_2 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統；其中該環系統係透由碳原子鍵結；且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在另一個態樣中，本發明亦提供式IX之新穎化合物



或其鹽，其中A、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義，且 R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羧烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基。

在一個實施例中，本發明提供式IX化合物，其中A、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據式I所定義，且 R_1 為 $-X_2-B_2$ ，其中 X_2 為鍵；且 B_2 為可經 R_6 取代一次或一次以上的 C_{3-6} 環烷基；

或 B_2 為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統；其中該環系統係透由碳原子鍵結；且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上，各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化

合物及醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可針對特定投藥途徑(諸如經口投藥、非經腸投藥及經直腸投藥等)來加以調配。此外，本發明之醫藥組合物可調製成固體形式，包括膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、散劑或栓劑，或呈液體形式，包括溶液、懸浮液或乳液。該等醫藥組合物可經習知醫藥操作(諸如滅菌)且/或可含有習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等)。

該等醫藥組合物通常為包含活性成分與以下各物之錠劑及明膠膠囊：

a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言亦包含

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；若需要

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或

e)吸收劑、著色劑、香料及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法經膜衣塗覆或腸衣塗覆。

口服投藥之合適組合物包括有效量之為以下形式的本發明之化合物：錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。根據製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備意欲口服使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下試劑組成之群之試劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上精緻及可口之製劑。錠劑含有與無毒醫藥學上可接受之賦形劑(其適合於製造錠劑)混合之活性成份。舉例而言，此等

賦形劑為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑未經塗覆或藉由已知技術經塗覆以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可使用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服使用之調配物可以其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式或以其中活性成份與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式存在。

某些可注射組合物為等張水溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌且/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其它治療上有價值之物質。該等組合物係分別根據習知混合、粒化或塗覆法製備，且含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

用於經皮施用之合適組合物包括有效量之本發明化合物連同載劑。載劑包括用於幫助通過宿主皮膚之可吸收的藥理學上可接受之溶劑。舉例而言，經皮裝置為繃帶形式，其包含襯底部件、含有視情況具有載劑之化合物之貯器、視情況在延長時期內以控制及預定速率遞送宿主皮膚之化合物之速率控制障壁、及使裝置緊固於皮膚之構件。

用於局部施用(例如對皮膚及眼睛)之合適組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或(例如)藉由噴霧劑或其類似物遞送之可噴射調配物。該等局部遞送系統將尤其適於真皮施用，例如用於治療皮膚癌，例如以日霜、洗劑、噴霧及其類似物用於預防性用途。因此，其尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝)調配物。該等物質可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其宜以乾粉(單獨，混合物，例如與乳糖之乾摻合物，或例如與磷脂之混合組分粒子)形式自乾粉吸入器傳遞，或以氣霧劑噴霧呈現形式自加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器(使用或不使用適合之推進劑)傳遞。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此係由於水會促使某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成份且在低水分或低濕氣條件下製備。無水醫藥組合物可經製備並儲存以維持其無水性質。因此，無水組合物較佳使用已知用於防止曝露至水之材料包裝使得其可包括在合適配方之套組中。合適包裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條狀包裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種能使作為活性成分之本發明化合物之分解速率降低的助劑。本文中稱為「穩定劑」之該等試劑包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括如一般熟習此項技術者將會已知之任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、該等類似物質及其組合(參看例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Printing Company, 1990, 第1289-1329頁)。除了在任何習知載劑與活性成份不相容之情況下之外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之使用。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽呈現有價值的藥理學特性且因此適用作醫藥。

此外，式I化合物可適用作例如工具化合物對mGluR5進行研究。

特定而言，式I化合物對人類代謝型麩胺酸受體5（人類mGluR5）呈現拮抗作用。此拮抗作用可活體外使用不同程序針對例如重組人類mGluR5測定，例如根據L. P. Daggett等人，*Neuropharm.*第34卷，第871-886頁(1995)；P. J. Flor等人，*J. Neurochem.*第67卷，第58-63頁(1996)量測對促效劑誘導之細胞內Ca²⁺濃度升高的抑制，或如T. Knoepfel等人，*Eur. J. Pharmacol.*第288卷，第389-392頁(1994)；L. P. Daggett等人，*Neuropharm.*第67卷，第58-63頁(1996)及其中所引述之參考文獻所述，測定促效劑誘導之磷酸肌醇轉換率升高被抑制至何種程度。人類mGluR亞型之分離及表現描述於美國專利第5,521,297號中。

就抑制促效劑(例如麩胺酸鹽或君子酸鹽(quisqualate))誘導之細胞內Ca²⁺濃度升高或促效劑(例如麩胺酸鹽或君子酸鹽)誘導之磷酸肌醇轉換率而言，所選式(I)化合物顯示約1 nM至約10 μ M之IC₅₀值，如在表現hmGluR5a之重組細胞中所量測。

較佳式(I)化合物對表現hmGluR5a之重組細胞中之該磷酸肌醇轉換率顯示至少1 μ M之抑制作用。

其他較佳式(I)化合物對表現hmGluR5a之重組細胞中之該磷酸肌醇轉換率顯示至少500 nM之IC₅₀值。

其他較佳式(I)化合物對表現hmGluR5a之重組細胞中之該磷酸肌醇轉換率顯示至少250 nM之IC₅₀值。

其他較佳式(I)化合物對表現hmGluR5a之重組細胞中之該磷酸肌醇轉換率顯示至少100 nM之IC₅₀值。

本發明之化合物因此可適用於預防、治療與麩胺酸激導性信號傳輸不規則有關之病症、胃腸道及泌尿道病症及完全或部分由

mGluR5介導之神經系統病症或延遲其進展。

與麩胺酸激導性信號傳輸不規則有關之病症為例如癲癇發生，包括癲癇持續狀態後之神經元保護、大腦缺血(尤其急性缺血)、缺血性眼病、肌肉痙攣(諸如局部或全身性痙攣)、皮膚病、肥胖症及尤其抽搐或疼痛。

胃腸道病症包括胃食道逆流疾病(GERD)、機能性胃腸病症及手術後腸阻塞。

功能性腸胃失調(FGIDs)定義為利用習知診斷法與非器質性病因引起的腹部症狀相關聯之慢性或反覆病症。存在於許多FGIDs中之主要症狀為內臟疼痛及/或不適。FGID包括機能性消化不良(FD)、機能性胃灼熱(GERD子集)、大腸急躁症(IBS)、機能性胃氣脹、機能性腹瀉、慢性便秘、機能性膽道失調以及根據Gut 1999; 第45卷增刊II之其他病狀。特別關注之病症為GERD。

術後腸阻塞定義為因腹部手術後GI動力暫時損傷使腸內含物之反口通路故障。

泌尿道病症包含與泌尿道功能性障礙及/或不適/疼痛相關聯之症狀。泌尿道病症之實例包括(但不限於)失禁、良性前列腺增生症、前列腺炎、逼尿肌過度反射、出口梗阻、尿頻、夜尿症、尿急、膀胱過動症(OAB)、骨盆過敏、急迫性尿失禁、尿道炎、前列腺痛、膀胱炎、自發性膀胱過敏及類似病症。OAB為特徵在於緊急，有或沒有尿失禁，且經常伴隨增加的排尿頻率及夜尿症之症候群。

完全或部分由mGluR5介導之**神經系統病症**為例如神經系統之急性、創傷性及慢性退化過程，諸如巴金森氏病(Parkinson's disease)、巴金森氏運動困難(例如左旋多巴誘發性運動困難)、抗精神病藥誘發性運動困難(例如遲緩性運動困難)、抽動障礙(Tic disorders)、妥瑞症候群(Tourette Syndrome)、腿不寧徵候群、週期性四肢運動症候群、

老年性癡呆、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化症及X脆折症候群、藥物相關病症、精神病學疾病(諸如精神分裂症、情感障礙及焦慮症、注意力缺乏症及與此等及其他CNS病症有關的認知功能障礙。藥物相關病症包括藥物濫用、藥物依賴性及藥物戒斷性病症，例如尼古丁戒斷性病症。焦慮症包括恐慌症、社交及特定恐懼症、焦慮、強迫症(OCD)、創傷後壓力症(PTSD)及廣泛性焦慮症(GAD)。情感障礙包括抑鬱(嚴重抑鬱、心境惡劣、抑鬱症NOS)及雙極性病症(I及II型雙極性病症)。與此等及其他CNS病症有關的認知功能障礙包括注意力及警醒、執行功能及記憶(例如工作性記憶及偶發性記憶)不足及異常。完全或部分由mGluR5介導之其他病症為疼痛及疥瘡。

特別關注之病症為巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難。

本發明之化合物(特別是根據實施例8之群組P中所定義之化合物)適用於治療、預防巴金森氏病中之運動困難(特別是巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難)或延遲其進展。即使並非完全地，巴金森氏病中之運動困難亦經常作為多巴胺前驅物左旋多巴(levodopa/L-dopa)治療巴金森氏病的副作用而發生。此運動困難特徵包括運動功能減弱，例如出現緩慢及不協調不自主運動、搖動、僵硬及行走問題。經左旋多巴治療之患者的巴金森氏病症狀通常減少，但其保持站立或甚至就坐的困難增加。延長使用左旋多巴之後，大部分患者產生運動困難。

運動困難可在左旋多巴治療週期期間的任何時間發生。在一個實施例中，本發明之化合物用於治療在患者之左旋多巴峰值血漿濃度時發生的運動困難。在一個實施例中，本發明化合物用於治療在患者之左旋多巴血漿濃度升高或降低時發生的運動困難(二相性運動困難)。

運動困難亦可產生於未服用左旋多巴的巴金森氏病患者中。在一個實施例中，本發明之化合物用於治療非左旋多巴誘發性巴金森氏運動困難。

用本發明化合物、特別是用如群組P中所定義之化合物治療可包含與巴金森氏運動困難有關之特徵的減少，包括例如(但不限於)不自主運動量表之降低、不自主運動次數之減少、執行正常任務之能力改善、行走能力改善、運動困難發作之間的時段增加。

在預防性治療的情況下，本發明之化合物，特別是群組P中所定義之化合物，可用於延遲或預防巴金森氏運動困難之發作。

對於以上提及之適應症(症狀及病症)，合適劑量取決於例如使用的化合物、主體、投藥方式及所治療的症狀之性質與嚴重程度而變化。然而，一般而言，在動物中顯示可獲得滿意結果的日劑量為每公斤體重約0.01至約100 mg，較佳為約0.1至約10 mg，例如1 mg。在較大型哺乳動物(例如人類)中，本發明化合物之指定日劑量的範圍為約0.1至約1000 mg，較佳為約1至約400 mg，最佳為約10至約100 mg，其以適宜方式投與，例如分次給藥，一天多達四次。

根據本發明使用時，本發明之化合物，特別是群組P中所定義之化合物，可作為單一活性劑或與其他活性劑組合、以任何常見方式(例如經口(例如以錠劑或膠囊形式)，或非經腸(例如以注射溶液或懸浮液形式))投與。包含本發明化合物及另一種活性劑的組合稱為「本發明之組合」。

在左旋多巴誘發性巴金森氏運動困難的情況下，本發明之化合物，特別是如群組P中所定義之化合物，將與左旋多巴且視情況與至少一種選自由以下組成之群之活性劑組合：多巴脫羧酶抑制劑、兒茶酚-O-甲基轉移酶抑制劑、多巴胺促效劑、單胺氧化酶-B抑制劑、腎上腺素激導性藥物、用於阻塞性氣道病症之藥物、 β 阻斷劑、 α -腎上

腺素受體拮抗劑、血管緊張素II拮抗劑、抗膽鹼激導性藥、抗膽鹼酯酶、抗抑鬱藥、消炎劑、抗風濕藥劑、抗偏頭痛藥劑、抗焦慮藥、巴比妥酸鹽(barbiturate)、巴比妥酸鹽衍生物、顛茄生物鹼、三級胺及苯并噻氮呋衍生物。

多巴脫羧酶抑制劑為例如卡比多巴(carbidopa)或苄絲肼(benserazide)。

兒茶酚-O-甲基轉移酶抑制劑為例如托卡朋(tolcapone)或恩他卡朋(entacapone)。

多巴胺促效劑為例如溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、卡麥角林(cabergoline)、阿撲嗎啡(apomorphine)或麥角乙脲(lisuride)。

單胺氧化酶-B抑制劑為例如司來吉蘭(selegiline)、雷沙吉林(rasagiline)。

腎上腺素激導性藥及/或用於阻塞性氣道病症之藥物為例如布地奈德(Budesonide)+福莫特羅反丁烯二酸鹽(formoterol fumarate)、可必特(Combivent)、塵蟎使肺泰(Sertide mite)或沙丁胺醇(Salbutamol)。

β 阻斷劑為例如醋丁洛爾(Acebutolol)、醋丁洛爾鹽酸鹽、阿替洛爾(Atenolol)、倍他洛爾(Betaxolol)、倍他洛爾鹽酸鹽、比索洛爾(Bisoprolol)、比索洛爾反丁烯二酸鹽、比索洛爾半反丁烯二酸鹽、卡維地洛(Carvedilol)、康舒目(Cosopt)、左布諾洛爾鹽酸鹽(Levobunolol hydrochloride)、美托洛爾(Metoprolol)、美托洛爾丁二酸鹽、美托洛爾酒石酸鹽、普萘洛爾(Propranolol)、普萘洛爾鹽酸鹽、索他洛爾(Sotalol)、索他洛爾鹽酸鹽、特諾來替(Tenoretic)、噻嗎洛爾(Timolol)、噻嗎洛爾順丁烯二酸鹽或汀普羅(Timpilo)。

α -腎上腺素受體拮抗劑為例如阿夫唑嗪(Alfuzosin)、阿夫唑嗪鹽酸鹽、多沙唑嗪(Doxazosin)、多沙唑嗪甲磺酸鹽、坦洛新

(Tamsulosin)、坦洛新鹽酸鹽、特拉唑嗪(Terazosin)或特拉唑嗪鹽酸鹽。

血管緊張素 II 拮抗劑為例如坎地沙坦西酯(Candesartan cilexetil)、厄貝沙坦(Irbesartan)、洛沙坦(Losartan)、洛沙坦鉀、奧美沙坦酯(Olmesartan medoxomil)、替米沙坦(Telmisartan)或巔沙坦(Valsartan)。

血管緊張素 II 拮抗劑之組合為例如博脈舒加強錠(Blopress plus)、可得安穩(Co-diovan)、海捷亞(Hyzaar)或卡維克特(Karvea hct)。

抗膽鹼激導性藥為例如異丙托溴銨(Ipratropium bromide)或噻托溴銨(Tiotropium bromide)。

抗膽鹼酯酶為例如冬尼培唑鹽酸鹽(Donepezil hydrochloride)。

抗抑鬱藥為例如阿米替林(Amitriptyline)、鹽酸阿米替林、鹽酸安非他酮(Bupropion hydrochloride)、西酞普蘭(Citalopram)、氫溴酸西酞普蘭、環苯紫林(Cyclobenzaprine)、鹽酸環苯紫林、依地普蘭(Escitalopram)、草酸依地普蘭、費洛克汀(Fluoxetine)、馬來酸氟戊肼胺(Fluvoxamine maleate)、鹽酸丙咪嗪(Imipramine hydrochloride)、米氮平(Mirtazapine)、帕羅西汀(Paroxetine)、鹽酸帕羅西汀、舍曲林(Sertraline)、鹽酸舍曲林、曲唑酮(Trazodone)、鹽酸曲唑酮、文拉法辛(Venlafaxine)或鹽酸文拉法辛。

抗癲癇藥為例如卡馬西平(Carbamazepine)、氯硝西泮(Clonazepam)、加巴噴丁(Gabapentin)、苯巴比妥(Phenobarbital)、苯妥英(Phenytoin)、普瑞巴林(Pregabalin)或托吡酯(Topiramate)。

消炎藥及/或抗風濕劑為例如倍他米松(Betamethasone)、戊酸倍他米松、可的松(Cortisone)、乙酸可的松、地奈德(Desonide)、雙氯芬酸(Diclofenac)、雙氯芬酸鈉、氟比洛芬(Flurbiprofen)、氫化可的松、吲哚美辛(Indometacin)、水楊酸、曲安奈德(Triamcinolone

acetonide)、醋氯芬酸(Aceclofenac)、艾弗來(Aflexa)、阿斯羅特(Arthrotec)、卡巴傑加強錠(Carbager-plus)、賽利克西(Celecoxib)、胺基葡萄糖、硫酸胺基葡萄糖、胺基葡萄糖+軟骨素(chondroitin)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、美洛昔康(Meloxicam)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、尼美舒利(Nimesulide)、維骨力(Osteo bi-flex)或舒林酸(Sulindac)。

抗偏頭痛製劑為例如那拉曲坦鹽酸鹽(Naratriptan hydrochloride)、利紮曲普坦(Rizatriptan)或舒馬普坦(Sumatriptan)。

抗焦慮藥為例如阿普唑侖(Alprazolam)、溴西泮(Bromazepam)、氯硝西泮(Clonazepam)、氯氮平酸二鉀(Clorzepate dipotassium)、地西泮(Diazepam)、氟氮平酸乙酯(Ethyl loflazepate)、羥嗪(Hydroxyzine)、鹽酸羥嗪、勞拉西泮(Lorazepam)、奧沙西泮(Oxazepam)或四氫西泮(Tetrazepam)。

巴比妥酸鹽及/或巴比妥酸鹽衍生物為例如苯巴比妥或苯巴比妥。

顛茄生物鹼及/或三級胺為例如硫酸莨菪鹼(Hyoscyamine sulfate)、苯并二氮呋衍生物及相關藥物，例如阿普唑侖、溴西泮、氯硝西泮、氯氮平酸二鉀、地西泮、氟氮平酸乙酯、勞拉西泮、氯甲西泮、奧沙西泮、替馬西泮、四氫西泮、三唑侖(Triazolam)、伊佐克隆(Eszopiclone)、唑吡坦(Zolpidem)、酒石酸唑吡坦或佐匹克隆(Zopiclone)。

苯并噻氮呋衍生物為例如地爾硫卓(Diltiazem)或鹽酸地爾硫卓。

在本發明之一個實施例中，使用本發明之特定組合。該組合包含：

本發明之化合物，特別是如群組P中所定義之化合物；及
左旋多巴。

在本發明之一個實施例中，使用本發明之特定組合。該組合包含：

本發明之化合物，特別是如群組P中所定義之化合物；

左旋多巴；及

至少一種選自由以下組成之群的活性劑：

卡比多巴、苄絲肼、托卡朋、恩他卡朋、溴隱亭、培高利特、普拉克索、羅匹尼羅、卡麥角林、阿撲嗎啡、麥角乙脛、司來吉蘭、雷沙吉林、布地奈德+反丁烯二酸福莫特羅、可必特、塵蟎使肺泰、沙丁胺醇、醋丁洛爾、鹽酸醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、鹽酸倍他洛爾、比索洛爾、反丁烯二酸比索洛爾、半反丁烯二酸比索洛爾、卡維地洛、康舒目、鹽酸左布諾洛爾、美托洛爾、丁二酸美托洛爾、酒石酸美托洛爾、普萘洛爾、鹽酸普萘洛爾、索他洛爾、鹽酸索他洛爾、特諾來替、噻嗎洛爾、順丁烯二酸噻嗎洛爾、汀普羅、阿夫唑嗪、鹽酸阿夫唑嗪、多沙唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪、坦洛新、鹽酸坦洛新、特拉唑嗪、鹽酸特拉唑嗪、坎地沙坦西酯、厄貝沙坦、洛沙坦、洛沙坦鉀、奧美沙坦酯、替米沙坦、緬沙坦、博脈舒加強錠、可得安穩、海捷亞、卡維克特、異丙托溴銨、噻托溴銨、鹽酸冬尼培唑、阿米替林、鹽酸阿米替林、鹽酸安非他酮、西酞普蘭、氫溴酸西酞普蘭、環苯紫林、鹽酸環苯紫林、依地普蘭、草酸依地普蘭、費洛克汀、馬來酸氟戊肟胺、鹽酸丙咪嗪、米氮平、帕羅西汀、鹽酸帕羅西汀、舍曲林、鹽酸舍曲林、曲唑酮、鹽酸曲唑酮、文拉法辛、鹽酸文拉法辛、卡馬西平、氯硝西泮、加巴噴丁、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、托吡酯、倍他米松、戊酸倍他米松、可的松、乙酸可的松、地奈德、雙氯芬酸、雙氯芬酸鈉、氟比洛芬、氫化可的松、吲哚美辛、水楊酸、曲安奈德、醋氯芬酸、艾弗來、阿斯羅特、卡巴傑加強錠、賽利克西、胺基葡萄糖、硫酸胺基葡萄糖、胺基葡萄糖+軟骨素、布

洛芬、酮洛芬、美洛昔康、萘普生、萘普生鈉、尼美舒利、維骨力或舒林酸。抗偏頭痛製劑為例如鹽酸那拉曲坦、利紮曲普坦、舒馬普坦、阿普唑侖、溴西泮、氯硝西泮、氯氮平酸二鉀、地西泮、氟氮平酸乙酯、羥嗪、鹽酸羥嗪、勞拉西泮、奧沙西泮、四氫西泮、苯巴比妥、苯巴比妥、硫酸莨菪鹼、阿普唑侖、溴西泮、氯硝西泮、氯氮平酸二鉀、地西泮、氟氮平酸乙酯、勞拉西泮、氯甲西泮、奧沙西泮、替馬西泮、四氫西泮、三唑侖、伊佐克隆、唑吡坦、酒石酸唑吡坦、佐匹克隆、地爾硫卓及鹽酸地爾硫卓。

組合之實例為如群組P中所定義之化合物、左旋多巴及多巴脫羧酶抑制劑卡比多巴。

組合之另一實例為如群組P中所定義之化合物、左旋多巴及恩他卡朋。

組合之另一實例為如群組P中所定義之化合物、左旋多巴、恩他卡朋及卡比多巴；此組合之一實例為如群組P中所定義之化合物與Stalevo®的組合。

組合之一實例為如群組P中所定義之第一種化合物(亦即9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮)、左旋多巴及多巴脫羧酶抑制劑卡比多巴。

組合之另一實例為如群組P中所定義之第一種化合物(亦即9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮)、左旋多巴及恩他卡朋。

組合之另一實例為如群組P中所定義之第一種化合物(亦即9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮)、左旋多巴、恩他卡朋及卡比多巴；此組合之一實例為如群組P中所定義之第一種化合物(亦即9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮)與Stalevo®的組合。

本發明之藥劑亦可適用於治療或預防**偏頭痛**。

本發明之藥劑亦可適用於**發炎疾病**，諸如疼痛、發炎及/或因創傷(例如與灼傷、扭傷、骨折或其類似因素有關)而發生之水腫、發炎氣道疾病(諸如COPD)、哮喘、鼻炎、發炎性腸病、膀胱炎、葡萄膜炎、發炎性皮膚病(諸如牛皮癬或濕疹)、類風濕性關節炎；作為平滑肌弛緩藥用於例如治療胃腸道或子宮之痙攣，例如治療克羅恩氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎或胰腺炎，或用於治療肌肉痙攣及顫抖，例如在多發性硬化症、腱滑膜炎、痛風、眼病(例如青光眼)、咳嗽中。

本發明之藥劑亦可適用於治療**認知障礙及/或注意力缺乏症**。

認知功能障礙包括注意力及警醒、執行功能及記憶(例如工作性記憶及偶發性記憶)不足及異常。與認知功能障礙有關之其他病症包括睡眠相關性呼吸病症(SRBD)、行為障礙、資訊處理障礙及年齡相關病症。

屬於認知障礙及/或注意力缺乏症之其他實例包括：注意力缺乏多動症(ADHD)、幼年期ADHD、成年ADHD、日間過度嗜睡、睡眠呼吸暫停、輪班工作者睡眠-覺醒循環中斷、創傷性腦損傷、與記憶及認知問題相關之神經退化性病症(諸如阿茲海默氏病、路易體性癡呆、老年性癡呆、血管型癡呆、巴金森氏病)、慢性疲勞症候群、與睡眠喪失或延時覺醒有關的疲勞、記憶及認知功能之年齡相關性下降(諸如輕度認知障礙)、與情緒失調(諸如抑鬱)及焦慮有關之認知障礙、精神分裂症、與發作性睡病有關之日間嗜睡。

此外，本發明之藥劑可提供治療或改善個體之**認知增強**。術語「認知增強」包括(但不限於)認識增強、警醒、抵消疲勞影響、增強警覺、注意力、記憶(工作性、偶發性)、學習能力、反應時間、認知

表現增強、日間過度嗜睡、資訊處理缺乏之逆轉、改善組織紊亂，亦即改善組織技能/組織能力水準。

本發明之藥劑亦可適用於治療**廣泛性發展障礙(PDD)**。PDD為一組以社交及溝通技能之發展遲緩為特徵的疾病。以下疾病為PDD之一部分：自閉症(Autism)、亞斯伯格症候群(Asperger's syndrome)、幼年期崩解症，及瑞特氏症候群(Rett's syndrome)，及X脆折症。主要症狀為：自閉樣行為、反覆性行為(OCD)、有時激動性及ADHS。X脆折症候群具有兩種不同基因型-表型：完全突變(智力遲鈍、ADHD、自閉症及焦慮)、部分突變(顫抖-共濟失調、巴金森病、焦慮)。特別關注之病症為X脆折症候群。

本發明之化合物可適用於預防上述病狀及病症。

本發明之化合物可適用於治療上述病狀及病症。

本發明之化合物可適用於延遲上述病狀及病症之進展。

本發明之化合物尤其可適用於治療選自以下之適應症：巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難及X脆折症候群。

因此，在另一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用作藥劑的用途。

在另一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在療法中的用途。

在另一個實施例中，療法係選自藉由抑制mGluR5來改善之疾病。在另一個實施例中，疾病係選自上述清單，例如巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難及X脆折症候群。

在另一個實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，該疾病係藉由抑制mGluR5來改善，該方法包含投與治療上可接受之量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一個實施例中，疾病係選自上述清單，宜為巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難及X脆折症

候群。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指本發明化合物的一定量，其將誘發個體之生物或醫學反應，例如酶或蛋白質活性之降低或抑制；或改善症狀、緩解病狀、減緩或延遲疾病進展，或預防疾病等。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量，當投與個體時，其可有效地(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善(i)由 mGluR5 介導或(ii)與 mGluR5 活性有關或(iii)以 mGluR5 異常活性為特徵的病狀，或病症或疾病；或(2)降低或抑制 mGluR5 活性；或(3)降低或抑制 mGluR5 表現。在另一個非限制實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量，當投與細胞或組織或非細胞生物材料或培養基時，其可有效地至少部分降低或抑制 mGluR5 活性；或至少部分降低或抑制 mGluR5 表現。

如本文所用，術語「個體」指動物。動物較佳為哺乳動物。個體亦指例如靈長類(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、家兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及類似動物。在一較佳實施例中，個體為人類。

如本文所使用，術語「抑制」係指既定病狀、症狀或病症或疾病之減輕或抑制，或生物活性或過程之基線活性之顯著降低。

如本文所使用，術語「治療」任何疾病或病症在一個實施例中，係指改善疾病或病症(亦即減緩或阻止或減輕疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一項身體參數，包括患者可能無法辨別之身體參數。在另一實施例中，「治療」指在身體上(例如穩定可辨別之症狀)、生理上(例如穩定身體參數)或兩方面調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進程。

對於約 50-70 kg 之個體，本發明之醫藥組合物或組合可呈約 1-

1000 mg、或約1-500 mg、或約1-250 mg、或約1-150 mg、或約0.5-100 mg、或約1-50 mg活性成分之單位劑量。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量取決於個體之物種、體重、年齡及個體狀況、經治療之病症或疾病或其嚴重性。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進程所必需之各活性成份的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或經分離器官、組織及其製劑在活體外及活體內測試中證明上述劑量性質。本發明化合物可以溶液(例如較佳為水溶液)形式活體外施用，及例如以懸浮液或水溶液形式經腸、非經腸、有利地經靜脈內在活體內施用。活體外劑量可介於約 10^{-3} 莫耳與 10^{-9} 莫耳濃度之間。視投藥途徑而定，活體內治療有效量範圍可在約0.1-500 mg/kg之間，較佳在約1-100 mg/kg之間。

本發明化合物之活性可藉由本文所述的活體外及活體內方法評估。

本發明化合物可與至少一種其他治療劑同時，或在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投藥途徑分別投藥，或於同一醫藥組合物中一起投藥。

以下實例說明本發明，但不對其加以限制。

實驗部分：

概要：

對於在微波反應器中進行之反應而言，使用購自 Biotage 之 Initiator®型，其利用2.45 GHz之高頻率微波加熱。

分析型UPLC/MS條件(%=體積百分比)：Waters Acquity UPLC系統，管柱：Acquity HSS-T3 1.8 μ m; 2.1 × 50 mm; T = 50°C；梯度：A：水 + 0.05% HCOOH + 0.05%乙酸銨；B：乙腈 + 0.4% HCOOH；

A/B 98/2至2/98歷時1.4分鐘 + 0.57分鐘等度溶離；流速1.2 mL/min。

在Bruker光譜儀(360、400或600 MHz)上獲得¹H NMR譜。化學位移以相對於殘餘溶劑峰值的百萬分率(ppm)示出。

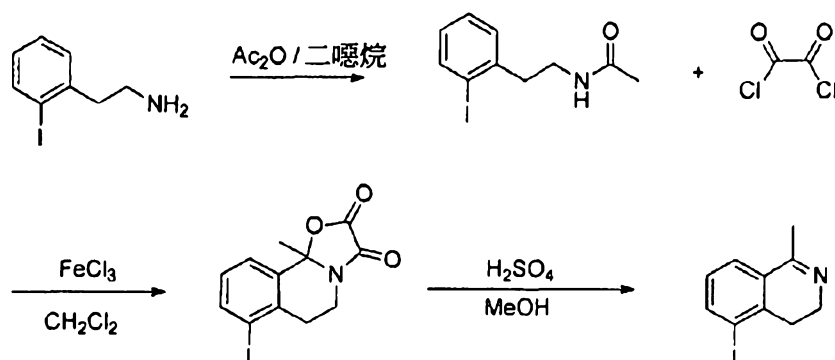
縮寫：

AcOEt	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
cHex	環己烷
CO	一氧化碳
DCM	二氯甲烷
DMA	二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
eq	當量
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基
	鎳
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
MPLC	中壓層析
MS	質譜分析
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	N-甲基吡咯啉酮

PEPPSI-iPr	二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈹(II)
rt	滯留時間
RT	室溫
T3P	丙基膦酸酐溶液
TBME	第三丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UPLC	超壓液相層析

製備1-27

製備1：5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉



步驟1：N-(2-碘苯乙基)乙醯胺。2-(2-碘苯基)乙胺(13.5 g，54.6 mmol)及Ac₂O (10.3 mL，109 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液加熱至100°C維持45分鐘。反應物接著冷卻至室溫且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCM中且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌-形成氣體。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(16.2 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 290.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min。

步驟2：7-碘-10b-甲基-5,6-二氫-2H-噁唑并[2,3-a]異喹啉-2,3(10bH)-二酮。N-(2-碘苯乙基)乙醯胺(16.0 g, 55.3 mmol)於DCM (600 mL)中之溶液在N₂下，用(COCl)₂ (5.33 mL, 60.9 mmol)逐滴處理。反應物在室溫下攪拌45分鐘且接著冷卻至0℃。接著添加FeCl₃ (10.8 g, 66.4 mmol)且將混合物緩慢溫熱至室溫且在室溫下攪拌18小時。添加2 N鹽酸水溶液(50 mL)且混合物攪拌2小時。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈褐色固體狀之標題化合物(20.8 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 344.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.10 min。

步驟3：5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。7-碘-10b-甲基-5,6-二氫-2H-噁唑并[2,3-a]異喹啉-2,3(10bH)-二酮(20.7 g; 60.3 mmol)於MeOH/H₂SO₄ (19:1, 750 mL)中之懸浮液加熱至回流維持5小時。混合物冷卻至室溫且真空濃縮。所得殘餘物溶解於H₂O (200 mL)中且用AcOEt萃取。分離有機相且用1 N HCl水溶液萃取兩次。合併水相，用冰冷卻且用濃氨水溶液使其呈鹼性。此混合物用DCM萃取，且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 95:5)純化，得到呈褐色固體狀之標題化合物(8.6 g)。UPLC-MS: MS 272.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.606 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ ppm 2.37 (s, 3 H); 2.68-2.78 (m, 2 H); 3.68 (td, J=7.62, 1.56 Hz, 2 H); 7.04 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 7.46 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=7.82 Hz, 1 H)。

依循上文針對製備1所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下基本組分：

製備2：5-氟-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。MS 164.0 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 0.616 min。

製備3：5-氯-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。UPLC-MS: MS 180.1 (M+H⁺);

UPLC rt 0.25 min。

製備4：5-溴-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。 MS 224.0 ($M+H^+$). UPLC (2min) rt 0.743 min。

製備5：1-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫異喹啉。 MS 214.0 ($M+H^+$). UPLC (2min) rt 0.805 min。

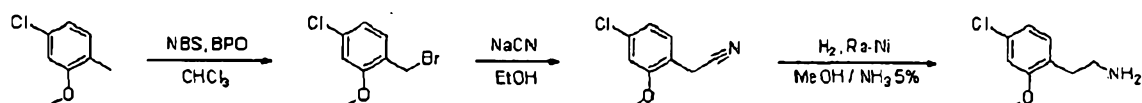
製備6：5-甲氧基-1,3-二甲基-3,4-二氫異喹啉。 UPLC-MS: MS 190.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.58 min。

製備7：6-氯-5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。 UPLC-MS: MS 210.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.41 min。

製備8：7-氯-5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氫異喹啉。 UPLC-MS: MS 210.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.59 min。

以下實例提供適用於製備本發明所述化合物之起始物質的合成路線：

製備9：2-(3-氯-2-甲氧基苯基)乙胺



步驟1：1-(溴甲基)-3-氯-2-甲氧基苯。 4-氯-2-甲氧基-1-甲基苯 (26.5 g, 169 mmol)、NBS (33.1 g, 186 mmol)及過氧苯甲醯(200 mg, 0.826 mmol)於CHCl₃中之混合物加熱至回流維持24小時。反應物冷卻至室溫且接著真空濃縮。殘餘物隨石油醚一起攪拌且過濾所得懸浮液且濾液真空濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物(30.9 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC (2 min) rt 1.708 min。

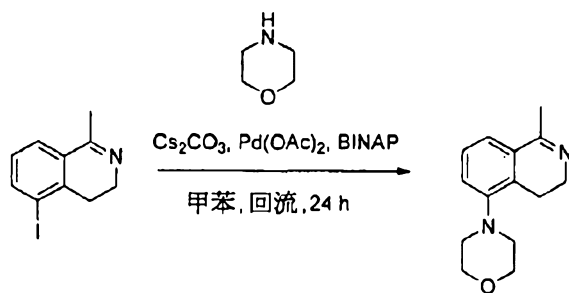
步驟2：2-(3-氯-2-甲氧基苯基)乙腈。 1-(溴甲基)-3-氯-2-甲氧基苯(30.8 g, 131 mmol)於EtOH (150 mL)中之溶液在室溫下且在N₂下用NaCN水溶液(12.8 g, 262 mmol，於50 mL H₂O中)處理且混合物加熱至100℃維持3小時。反應物接著冷卻至室溫且接著溶解於Et₂O中。混

合物用H₂O及鹽水洗滌，且水相再次用Et₂O萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂，己烷至己烷/AcOEt 4:1)純化，得到呈褐色油狀之標題化合物(15.8 g)。UPLC (2 min) rt 1.383。

步驟3：**2-(3-氯-2-甲氧基苯基)乙胺**。2-(3-氯-2-甲氧基苯基)乙腈(15.8 g，87 mmol)及Ra-Ni (87 mmol)於MeOH/NH₃ (96:4，200 mL)中之懸浮液在室溫下、在H₂氛圍下攪拌33小時。接著過濾混合物且濾液真空濃縮，得到呈褐色液體狀之標題化合物(15.8 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.43 min。

依循上文針對2-(3-氯-2-甲氧基苯基)乙胺所述之程序且用熟習此項技術者已知之適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備以下中間物：

製備10：2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺。UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min。

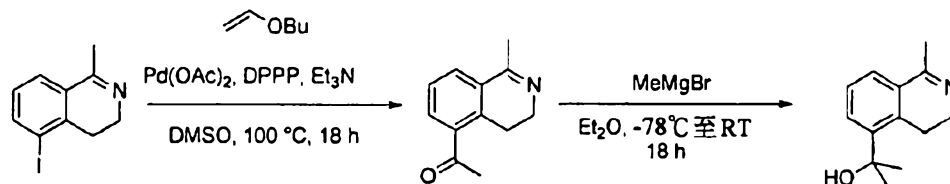


製備11：4-(1-甲基-3,4-二氫異喹啉-5-基)嗎啉

在Ar下，向燒瓶中饋入5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉(8.0 g，29.5 mmol)、嗎啉(3.1 g，35.4 mmol)及Cs₂CO₃ (13.5 g，41.3 mmol)且添加Pd(OAc)₂ (0.33 g，1.48 mmol)及BINAP (0.92 g，1.48 mmol)於甲苯(150 mL)中之混合物。反應物在室溫下攪拌5分鐘且接著加熱至回流維持24小時。反應物冷卻至室溫，且接著經矽藻土過濾。濾液真空濃縮且粗產物藉由急驟層析法(SiO₂，DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得

到標題化合物(3.05 g)。UPLC-MS: MS 231.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.40 min。

製備12：2-(1-甲基-3,4-二氫異喹啉-5-基)丙-2-醇。

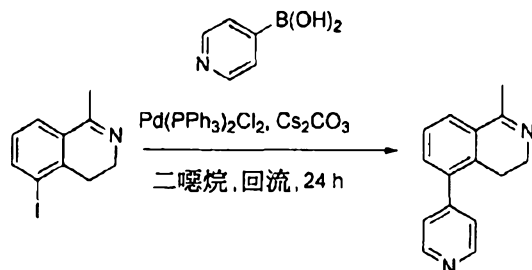


步驟1：1-(1-甲基-3,4-二氫異喹啉-5-基)乙酮。 5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉(2.0 g, 7.38 mmol)、Pd(OAc)₂ (41 mg, 0.184 mmol)及DPPP (85 mg, 0.207 mmol)於無水DMSO (15 mL)中之溶液除氣，且接著依序添加丁基乙烯基醚(4.80 mL, 36.9 mmol)及Et₃N (1.24 mL, 8.85 mmol)。反應物加熱至100°C維持18小時，且接著冷卻至室溫。混合物用Et₂O稀釋且用H₂O洗滌。有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到褐色油狀物，溶解於THF (50 mL)中且用2 N HCl水溶液(25 mL)處理。混合物在室溫下攪拌4小時，且接著用AcOEt稀釋且用H₂O洗滌。接著中和水相且藉由添加Na₂CO₃而使其呈鹼性，且接著用AcOEt萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得到呈褐色油狀之標題化合物(1.06 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 188.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.45 min。

步驟2：2-(1-甲基-3,4-二氫異喹啉-5-基)丙-2-醇。 1-(1-甲基-3,4-二氫異喹啉-5-基)乙酮(800 mg, 4.27 mmol)於無水Et₂O (10 mL)中之溶液在Ar下冷卻至-78°C，且接著用3 M MeMgBr (1.42 mL, 4.27 mmol)溶液逐滴處理。混合物在-78°C再攪拌30分鐘。接著溫熱至室溫且在室溫下攪拌18小時。反應物接著用AcOEt稀釋且用H₂O洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得到呈褐色油狀之2-(1-甲基-3,4-二氫異喹

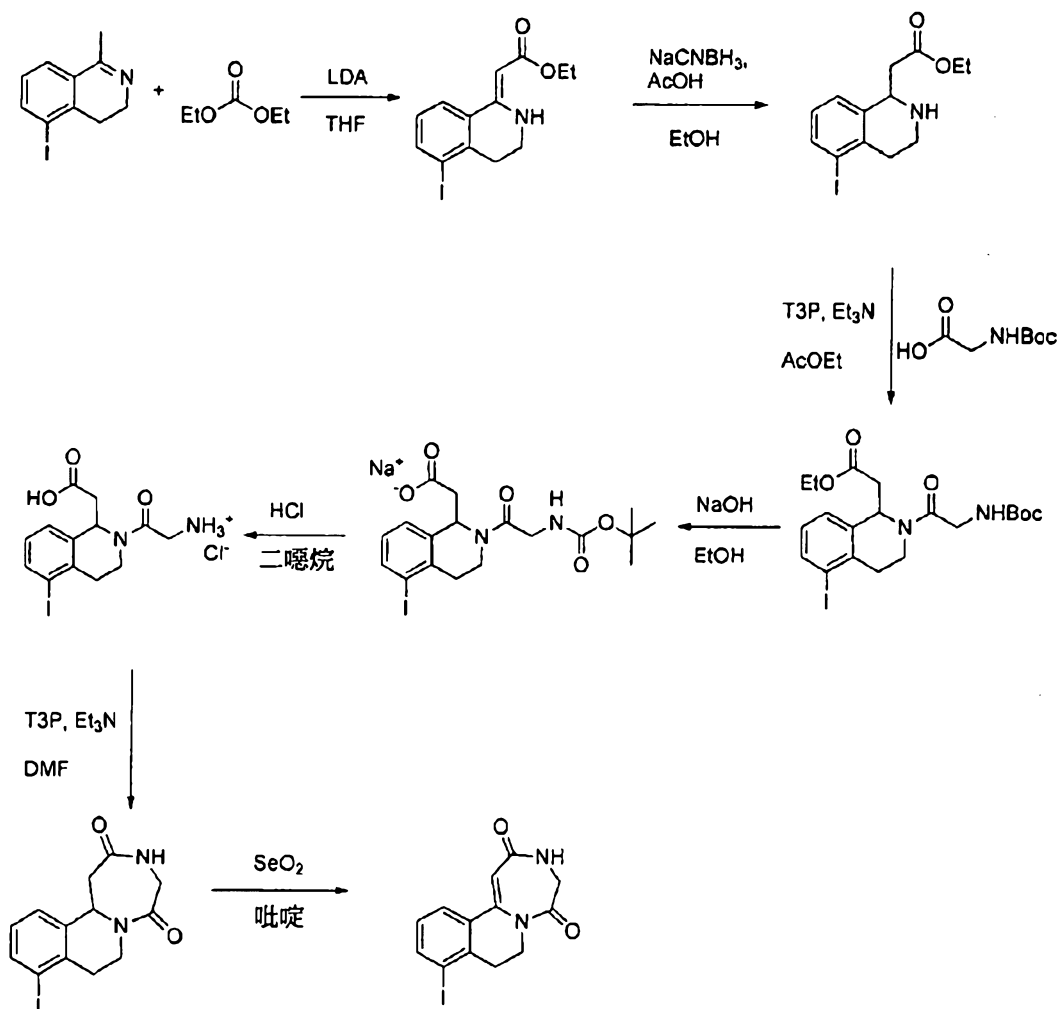
啉-5-基)丙-2-醇(166 mg)。UPLC-MS: MS 204.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.47 min。

製備13：1-甲基-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉。



5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉(3.0 g, 11.1 mmol)、吡啶-4-基硼酸(2.04 g, 16.6 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.88 g, 5.53 mmol)及 Cs_2CO_3 (10.8 g, 33.2 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之混合物加熱至回流維持24小時。混合物冷卻至室溫，且接著過濾。濾餅用AcOEt洗滌，且濾液接著真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO_2 ，DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得到呈灰色固體狀之標題化合物(1.82 g)。UPLC-MS: MS 223.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.38 min。

製備14：9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。



步驟1：(Z)-2-(5-碘-3,4-二氫異喹啉-1(2H)亞基)乙酸乙酯。在-78℃，向5-碘-1-甲基-3,4-二氫異喹啉(30.1 g，111 mmol)於無水THF(900 mL)中之黃色冷卻溶液中逐滴添加LDA溶液(2 M，於THF中，111 mL，222 mmol)。所得褐色溶液在-78℃攪拌45分鐘且接著逐滴添加碳酸二乙酯(14 mL，116 mmol)於THF(80 mL)中之溶液。混合物在-78℃再攪拌45分鐘，且接著傾倒至鹽水中。過濾所得黃色懸浮液且濾餅用AcOEt洗滌。濾液用AcOEt萃取，且合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物(40.0 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 344.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.28 min。

步驟2：2-(5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸乙酯。在室溫下，在Ar下，(Z)-2-(5-碘-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-亞基)乙酸乙酯(40.0 g，

116 mmol)於無水EtOH (430 mL)中之溶液用AcOH (33 mL)及NaBH₃CN (9.63 g, 146 mmol)逐份處理。混合物在室溫下攪拌1.5小時，且接著逐份添加另外一批NaBH₃CN (3.85 g, 58 mmol)。混合物再攪拌1.5小時，且接著傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中。pH值調節至8，且混合物接著用AcOEt萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物(39.5 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 346.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min。

步驟3：2-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸乙酯。2-(5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸乙酯(39.5 g, 114 mmol)、Boc-Gly-OH (20.1 g, 114 mmol)及Et₃N (32 mL, 230 mmol)於AcOEt (570 mL)中之混合物用T3P於DMF (80 mL, 137 mmol)中之溶液處理-放熱。混合物在室溫下攪拌15小時且接著添加H₂O (200 mL)。藉由添加NaHCO₃飽和水溶液將pH值調節至8，且水相用AcOEt萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(57.4 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 503.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.20 min。

步驟4：2-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸鈉。向2-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸乙酯(57.4 mmol, 114 mmol)於EtOH (800 mL)中之橙色溶液中添加NaOH水溶液(4 M, 33 mL, 132 mmol)且混合物在室溫下攪拌60小時。接著過濾混合物且濾餅用Et₂O洗滌。濾液接著真空濃縮，直至再形成沈澱物。接著再次過濾混合物且濾餅用Et₂O洗滌。合併之濾餅接著真空乾燥，得到呈米色粉末狀之標題化合物(49.8 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 475.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min。

步驟5：氯化2-(1-(羧甲基)-5-碘-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側

氧基乙銨。2-(2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸鈉(49.8 g, 100 mmol)於無水二噁烷(1 L)中之懸浮液用HCl水溶液(4 M, 280 ml, 1.12 mol)處理且混合物在室溫下攪拌18小時。接著真空濃縮反應混合物，得到呈米色粉末狀之標題化合物(46.1 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 375.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.60 min。

步驟6：9-碘-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。氯化2-(1-(羧甲基)-5-碘-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基乙銨(46.1 g, 112 mmol)及Et₃N (95 mL, 682 mmol)於無水DMF(1.1 L)中之懸浮液用T3P於DMF (98 mL, 169 mmol)中之溶液處理-放熱。混合物在RT下攪拌隔夜。接著真空濃縮混合物且將所得殘餘物溶解於AcOEt中且用NaHCO₃飽和水溶液稀釋。水相用AcOEt萃取且合併之有機層接著用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到褐色固體。所得粗產物懸浮於MeOH中且過濾。濾餅用MeOH及DCM洗滌，且接著真空乾燥，得到呈米色粉末狀之標題化合物(12.4 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 357.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.73 min。

步驟7：9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。9-碘-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(15.5 g, 43 mmol)、SeO₂ (9.63 g, 87 mmol)於吡啶(650 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至160°C維持20分鐘。接著真空濃縮混合物且將所得殘餘物溶解於AcOEt (1 L)中且用H₂O (1 L)稀釋。分離有機層且水層用AcOEt萃取。合併之AcOEt相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至DCM/MeOH 9:1)純化，得到7.25 g米色固體。水相接著用DCM再次萃取且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 50:1)純化所得殘餘物，得到1.15 g帶褐色固體。接著

合併兩種所得固體，且自Et₂O中結晶，得到呈米色固體狀之標題化合物(8.15 g)。UPLC-MS: MS 355.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.83 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.76 (d, *J*=5.47 Hz, 4 H); 6.36 (s, 1 H); 7.07 (t, *J*=7.82 Hz, 1 H); 7.90 (d, *J*=7.43 Hz, 2 H); 8.28 (br. s., 1 H)。

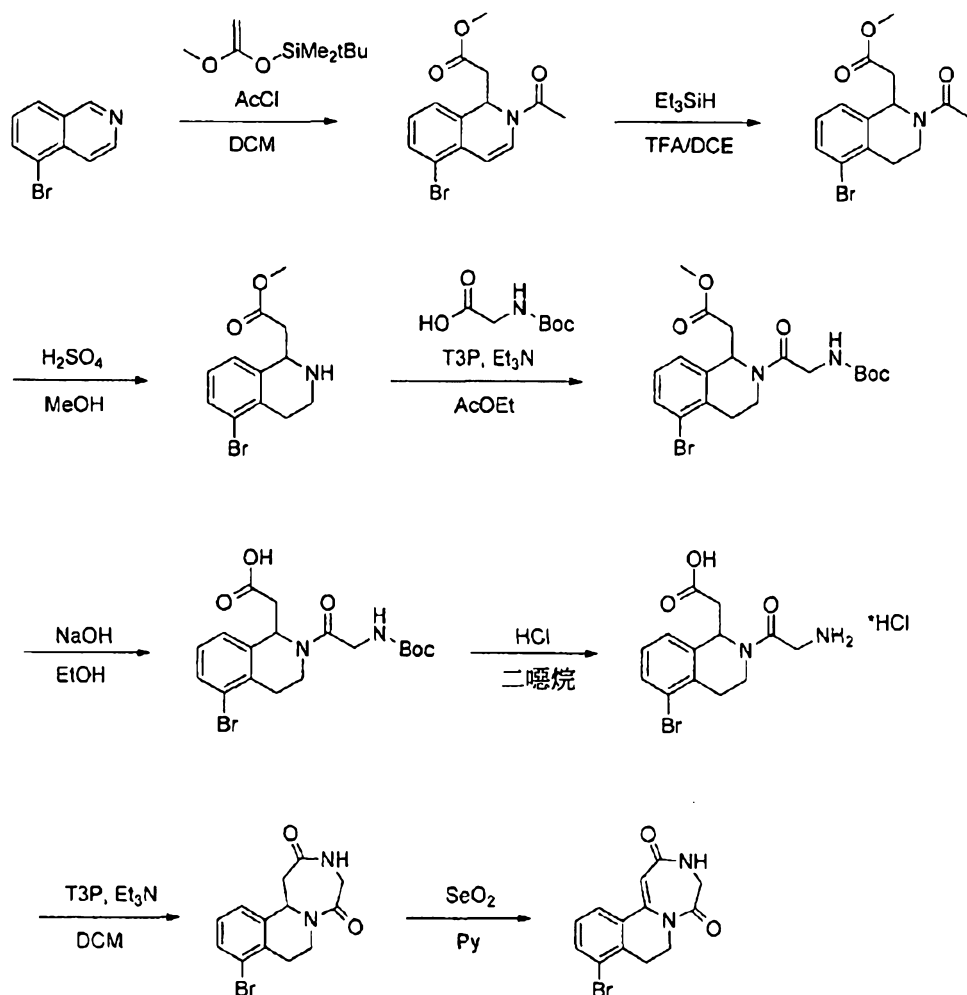
依循上文針對製備14所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下中間物：

製備15：9-氯-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。

UPLC-MS: MS 263.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min。

製備16：9-甲氧基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。 UPLC-MS: MS 259.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.67 min。

製備17：9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮



步驟1：2-(2-乙醯基-5-溴-1,2-二氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。在室溫下，向5-溴異喹啉(100 g，481 mmol)於DCM (1900 mL)中之經攪拌溶液中滴加乙醯氯(35.9 mL，505 mmol)且攪拌溶液60分鐘。將溶液冷卻至-78℃(黃色懸浮液)且接著一次性添加((1-甲氧基乙基)氧基)二甲基矽烷(95 g，505 mmol)於DCM (500 mL)中之溶液。所得黃色溶液在-78℃攪拌1小時且接著溫熱至室溫隔夜。添加2 N HCl水溶液(400 mL)且反應混合物攪拌10分鐘。分離有機層且用鹽水洗滌(2次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物溶於乙醚(1000 mL)中，添加木炭且混合物經由矽藻土墊過濾。蒸發溶劑且粗產物在高真空下乾燥隔夜，產生標題化合物(147 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 324.0/326.0 ($M+H^+$) ; UPLC rt 1.03 min。

步驟2：2-(2-乙醯基-5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。2-(2-乙醯基-5-溴-1,2-二氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(147 g，453 mmol)、三乙基矽烷(388 g，3333 mmol)及三氟乙酸(266 mL，3446 mmol)於1,2-二氯乙烷(1100 mL)中之經攪拌溶液在80℃攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。在高真空及40℃浴溫下蒸發剩餘揮發性組分。在攪拌的同時，向所得黃色殘餘物中添加飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)，且混合物用DCM萃取(3 × 400 mL)。有機層用NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。有機層用木炭處理，接著用硫酸鈉乾燥，經由Hyflo墊過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物自乙醚(300 mL)中結晶，產生呈白色晶體狀之標題化合物(90 g)。UPLC-MS: MS 326.0/328.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.94 min。

步驟3：2-(5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。使MeOH (1280 mL)冷卻至-15℃且在冷卻下緩慢添加濃硫酸(147 mL，2759 mmol)-放熱。向此溶液中添加2-(2-乙醯基-5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(90 g，276 mmol)且反應混合物在回流下攪拌96小時。使

反應混合物冷卻至室溫且緩慢添加至 NaHCO_3 (540 g)於水(1.35 L)中之溶液中。稍微呈鹼性的水溶液用 AcOEt (3×500 mL)萃取。合併之有機層用 NaHCO_3 飽和水溶液(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物在高真空下乾燥，產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(76 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 284.1/286.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.50 min。

步驟4：2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。向2-(5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(76 g, 267 mmol)、Boc-甘胺酸(51.5 g, 294 mmol)及三乙胺(74.6 mL, 535 mmol)於 AcOEt (1350 mL)中之經攪拌溶液中添加T3P (191 mL, 321 mmol, 50% m/m, 於 AcOEt 中)且溶液在室溫下攪拌90分鐘。添加0.2 N HCl 水溶液(400 mL)且反應混合物攪拌5分鐘。分離有機層且用0.2 N HCl 水溶液(1×250 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(2×250 mL)及鹽水(1×250 mL)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色泡沫狀之標題化合物(113 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 441.2/443.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.12 min。

步驟5：2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸。向2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(113 g, 257 mmol)於 EtOH (1000 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N NaOH 水溶液(74.5 mL, 298 mmol)，且溶液在室溫下攪拌2小時。過濾白色沈澱物且白色固體用少量 EtOH (1次)及乙醚(2次)洗滌。將鈉鹽分配於0.5 N HCl 水溶液與 DCM 之間，分離有機層且用0.5 N HCl 水溶液(1次)及鹽水(1次)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色泡沫狀之標題化合物(110 g)。UPLC-

MS: MS 427.2/429.2 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0.98 min。

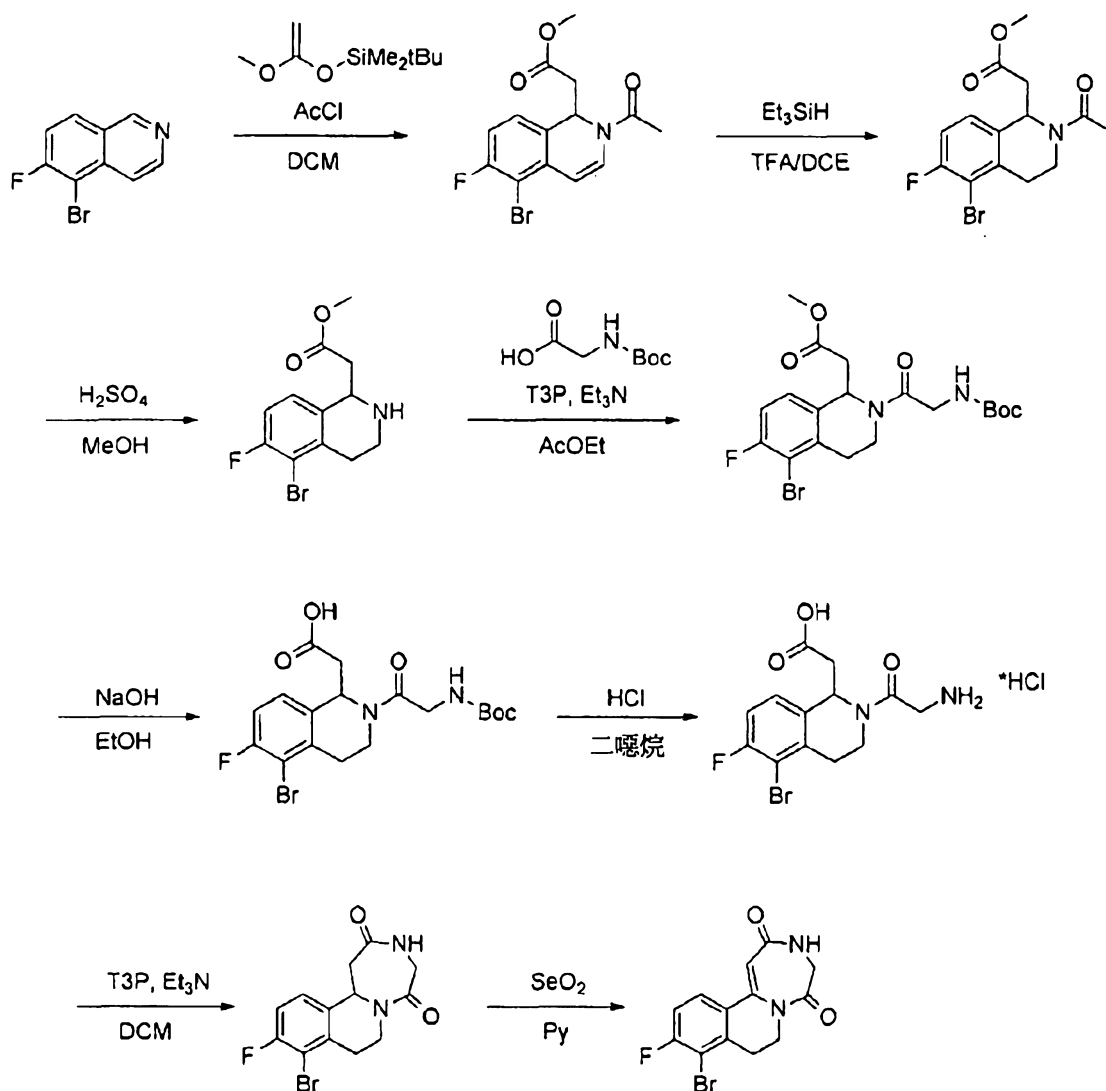
步驟6：氯化2-(5-溴-1-(羧甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基乙銨。向2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸(110 g, 257 mmol)於二噁烷(1290 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N HCl之二噁烷溶液(644 mL, 2574 mmol)，且反應混合物在室溫下攪拌24小時。過濾出白色沈澱物且白色固體用少量乙醚(2次)洗滌。HCl鹽在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色固體狀之標題化合物(88 g)。UPLC-MS: MS 327.1/329.1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0.56 min。

步驟7：9-溴-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。向氯化2-(5-溴-1-(羧甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-側氧基乙銨(88 g, 242 mmol)及三乙胺(169 mL, 1210 mmol)於DCM (960 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加T3P (212 mL, 363 mmol, 50% m/m, 於AcOEt中) (放熱)且懸浮液在室溫下攪拌1小時。溶劑在減壓下減少至少量且稠懸浮液用2 N HCl水溶液(500 mL)處理。白色懸浮液在室溫下攪拌15分鐘且過濾出固體。固體用2 N HCl水溶液(300 mL)再次處理，攪拌10分鐘且過濾。稍微呈黃色的固體用水(1次)及乙醚(2次)洗滌。所得固體在50°C、在高真空下乾燥隔夜，產生呈米色固體狀之標題化合物(71 g)。UPLC-MS: MS 309.1/311.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.72 min。

步驟8：9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。9-溴-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(84.4 g, 273 mmol)及SeO₂ (53 g, 476 mmol)於吡啶(2400 mL)中之混合物(分配於4個大型微波反應器中)在160°C、在微波條件下攪拌30分鐘。反應混合物溫熱至室溫，經由矽藻土墊過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中且用0.25 N HCl水溶液(2次)及鹽水(1次)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產

物藉由矽膠管柱急驟層析法(第一次層析：100% AcOEt；第二次層析：DCM/MeOH 95:5)純化，產生黃色固體。殘餘物以乙醚濕磨，產生呈微黃色結晶狀之標題化合物(25 g)。UPLC-MS: MS 307.1/309.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.77 min。

製備17a：9-溴-10-氟-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮



步驟1：2-(2-乙醯基-5-溴-6-氟-1,2-二氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。

在室溫下向5-溴-6-氟異喹啉(43.9 g, 194 mmol)於DCM (880 mL)中之經攪拌溶液中滴加乙醯氯(14.49 mL, 204 mmol)，且溶液攪拌60分鐘。將溶液冷卻至-78℃(黃色懸浮液)且接著一次性添加((1-甲氧基乙

烯基)氧基)二甲基矽烷(38.4 g, 204 mmol)於DCM (220 mL)中之溶液。所得黃色溶液在-78℃攪拌1小時且接著溫熱至室溫隔夜。添加2 N HCl水溶液且反應混合物攪拌10分鐘。分離有機層且用鹽水洗滌(2次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物溶於乙醚中，添加木炭且混合物經由矽藻土墊過濾。蒸發溶劑且粗產物在高真空下乾燥隔夜，產生標題化合物(70.6 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 342.2/344.2 (M+H⁺) ; UPLC rt 1.05 min。

步驟2：2-(2-乙醯基-5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。2-(2-乙醯基-5-溴-6-氟-1,2-二氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(70.6 g, 206 mmol)、三乙基矽烷(176 g, 1517 mmol)及三氟乙酸(121 mL, 1568 mmol)於1,2-二氯乙烷(500 mL)中之經攪拌溶液在80℃攪拌3.5小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。在高真空及40℃浴溫下蒸發剩餘揮發性組分。在攪拌的同時，向所得黃色殘餘物中添加飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)，且混合物用DCM萃取(3 × 400 mL)。有機層用NaHCO₃飽和水溶液(250 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。有機層用木炭處理，接著用硫酸鈉乾燥，經由Hyflo墊過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物自乙醚(200 mL)中結晶，產生呈白色晶體狀之標題化合物(47.6 g)。UPLC-MS: MS 344.1/346.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min。

步驟3：2-(5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。使MeOH (620 mL)冷卻至-15℃且在冷卻下緩慢添加濃硫酸(73.7 mL, 1383 mmol) (放熱)。向此溶液中添加2-(2-乙醯基-5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(47.6 g, 138 mmol)且反應混合物在回流下攪拌96小時。使反應混合物冷卻至室溫且緩慢添加至NaHCO₃ (244 g)於水(500 mL)中之溶液中。稍微呈鹼性的水溶液用AcOEt (3次)萃取。合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾

燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物在高真空下乾燥，產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(41.58 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 302.1/304.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.51 min。

步驟4：2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯。向2-(5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(41.58 g, 138 mmol)、Boc-甘胺酸(26.5 g, 151 mmol)及三乙胺(38.4 mL, 275 mmol)於AcOEt (690 mL)中之經攪拌溶液中添加T3P (98 mL, 165 mmol, 50% m/m, 於AcOEt中)且溶液在室溫下攪拌1小時。添加0.2 N HCl水溶液(200 mL)且反應混合物攪拌5分鐘。分離有機層且用0.2 N HCl水溶液(1 × 200 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2 × 200 mL)及鹽水(1 × 200 mL)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色泡沫狀之標題化合物(62.6 g)，其不經進一步純化即可使用。UPLC-MS: MS 459.3/461.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.13 min。

步驟5：2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸。向2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸甲酯(62.6 g, 136 mmol)於EtOH (500 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N NaOH水溶液(39.5 mL, 158 mmol)，且溶液在室溫下攪拌2小時。過濾出白色沈澱物且白色固體用少量EtOH (1次)及乙醚(2次)洗滌。將鈉鹽分配於0.5 N HCl水溶液與DCM之間，分離有機層且用0.5 N HCl水溶液(1次)及鹽水(1次)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。殘餘物在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色泡沫狀之標題化合物(58.45 g)。UPLC-MS: MS 445.2/447.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.99 min。

步驟6：2-(2-(2-胺基乙醯基)-5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸(HCl鹽)。向2-(5-溴-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-6-氟-

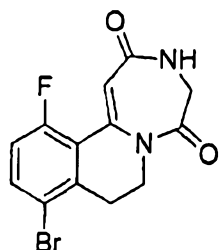
1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸(58.45 g, 131 mmol)於二噁烷(600 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N HCl之二噁烷溶液(328 mL, 1313 mmol), 且反應混合物在室溫下攪拌24小時。在減壓下蒸發溶劑且HCl鹽在高真空下乾燥隔夜, 產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(54.6 g)。UPLC-MS: MS 345.2/347.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.56 min。

步驟7: 9-溴-10-氟-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。向2-(2-(2-氨基乙醯基)-5-溴-6-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸(HCl鹽) (54.6 g, 143 mmol)及三乙胺(100 mL, 715 mmol)於DCM (570 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加T3P (125 mL, 215 mmol, 50% m/m, 於AcOEt中) (放熱)且懸浮液在室溫下攪拌1小時。溶劑在減壓下縮減為少量且稠懸浮液用水(500 mL)處理且懸浮液攪拌隔夜。過濾懸浮液且固體再次用水(200 mL)處理, 攪拌10分鐘且濾出。稍微呈黃色的固體用水(1次)及乙醚(2次)洗滌。所得固體在室溫下、在高真空下乾燥隔夜, 產生呈微黃色固體狀之標題化合物(40.5 g)。UPLC-MS: MS 327.1/329.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.73 min。

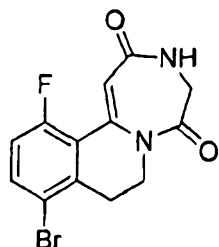
步驟8: 9-溴-10-氟-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。9-溴-10-氟-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(40.5 g, 124 mmol)及SeO₂ (24.1 g, 217 mmol)於吡啶(1240 mL)中之混合物在130°C攪拌4小時。反應混合物溫熱至室溫, 經由矽藻土墊過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DCM中且用1 N HCl水溶液(2次)及鹽水(1次)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 90% AcOEt/DCM歷時40分鐘, 接著為0% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時50分鐘, 隨後為5% MeOH/DCM歷時15分鐘)純化。蒸發期間, 化合物結晶且產生微橙色結晶(9.3 g)。UPLC-MS: MS 325.2/327.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.78 min。

依循上文針對**製備17a**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下中間物：

製備17b (由5-溴-8-氟異喹啉)：9-溴-12-氟-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。UPLC-MS: MS 325.1/327.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.77 min。



製備17c (由5-溴-7-氟異喹啉)：9-溴-11-氟-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。UPLC-MS: MS 325.0/327.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.79 min。



依循上文針對**製備17**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下中間物：

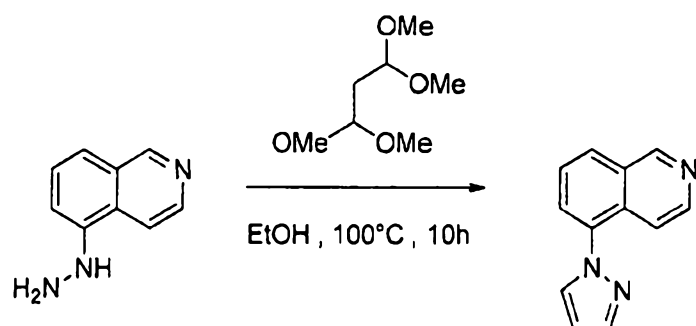
製備18：9-(1H-吡啶-1-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。UPLC-MS: MS 295.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.62 min。

製備19：9-嗎啉基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。UPLC-MS: MS 314.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.67 min。

製備20：9-碘-1-甲基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。UPLC-MS: MS 369.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.84 min。

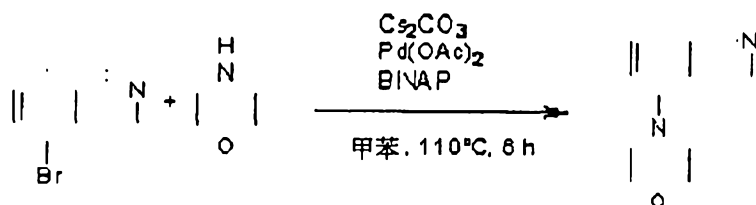
以下實例提供使用基本組分製備本發明化合物之合成路線。

製備21：5-(1H-吡啶-1-基)異喹啉



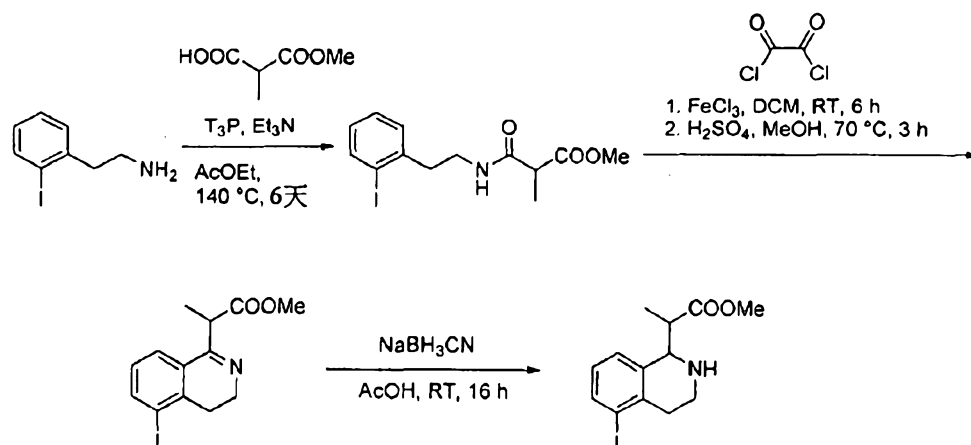
5-肼基異喹啉(22.0 g, 112 mmol)於EtOH (300 mL)中之懸浮液用1,1,3,3-四甲氧基丙烷(27.7 g, 169 mmol)處理且混合物加熱至100°C維持10小時。反應混合物接著真空濃縮且所得殘餘物溶解於DCM (500 mL)中且用NaHCO₃飽和水溶液洗滌-氣體形成。水層用DCM萃取兩次且合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 95:5至DCM/MeOH 9:1)純化,得到標題化合物(16.1 g)。UPLC-MS: MS 196.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min。

製備22：4-(異喹啉-5-基)嗎啉



5-溴異喹啉(4.07 g, 19.6 mmol)、嗎啉(3.41 mL, 39.1 mmol)、Cs₂CO₃ (12.75 g, 39.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (220 mg, 0.98 mmol)及BINAP (609 mg, 0.98 mmol)於甲苯(160 mL)中之混合物在110°C、在N₂下加熱6小時。混合物接著真空濃縮且所得黑色殘餘物溶解於DCM中且經矽藻土過濾。真空濃縮濾液且所得褐色油狀物藉由急驟層析法(SiO₂, cHex至AcOEt)純化，得到呈褐色油狀之標題化合物(4.17 g)。UPLC-MS: MS 215.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.57 min。

製備23：2-(5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)丙酸甲酯。



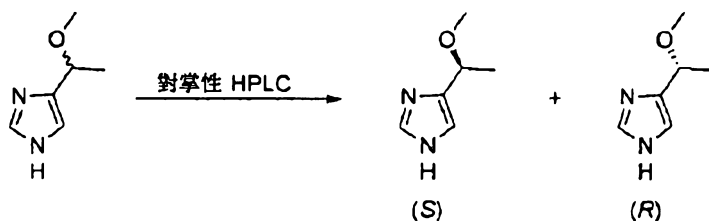
步驟1：3-((2-碘苯乙基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯。在0°C、在N₂下，向2-(2-碘苯基)乙胺(9.45 g, 38.2 mmol)、3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙酸(5.05 g, 38.2 mmol)及Et₃N (10.7 mL, 76.0 mmol)於AcOEt (350 mL)中之透明溶液中逐滴添加T3P於AcOEt (50%, 26.2 mL, 44.0 mmol)中之溶液。混合物在室溫下攪拌6日。接著向反應物中添加2 N NaOH水溶液(50 mL)且混合物用AcOEt萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得黃色油狀物藉由急驟層析法(SiO₂, cHex/AcOEt 100:0至50:50)純化，得到呈透明油狀之標題化合物(10.83 g)。UPLC-MS: MS 362.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min。

步驟2：2-(5-碘-3,4-二氫異喹啉-1-基)丙酸甲酯。3-((2-碘苯乙基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯(9.9 g, 27.4 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液用乙二醯氯(2.59 mL, 30.2 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著在0°C逐份添加FeCl₃ (5.34 g, 32.9 mmol)且所得褐色混合物在室溫下攪拌4小時。接著添加2 N HCl水溶液(35 mL)且混合物在室溫下再攪拌2小時。混合物接著用H₂O稀釋且用DCM萃取。合併之有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得褐色殘餘物溶解於MeOH/H₂SO₄ (120 mL)之19:1混合物中且在回流下攪拌3小時。混合物接著真空濃縮且所得褐色殘餘物溶解於H₂O中。用氨水使混合物呈鹼性且接著用AcOEt萃取。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真

空濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 , cHex/AcOEt 100:0至70:30)純化, 得到呈黃色油狀之標題化合物(1.15 g)。UPLC-MS: MS 344.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.96 min。

步驟3: 2-(5-碘-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)丙酸甲酯。2-(5-碘-3,4-二氫異喹啉-1-基)丙酸甲酯(1.15 g, 3.35 mmol)於冰AcOH (12 mL)中之混合物在 N_2 下、在室溫下用 NaBH_3CN (421 mg, 6.70 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌16小時, 且接著傾倒至 H_2O 上。用50% NaOH水溶液使混合物呈鹼性且用AcOEt萃取。合併之有機相接著經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到標題化合物(1.17 g), 其原樣使用。UPLC-MS: MS 346.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.65 min。

製備24: (S)-4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑; 製備25: (R)-4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑



藉由製備性HPLC (管柱: Chiralpak AD 20 μm , 5 $\times$ 50 cm; 溶離劑: 正庚烷:1-丙醇:MeOH 90:6:4; 流速50 mL/min; UV偵測220 nm)對外消旋4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑(17.3 g, 137 mmol)進行對掌性解析, 產生標題化合物。

峰1 (首先溶離): 8.2 g (>98%ee)之(S)-4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑
UPLC-MS: MS 127.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.25 min。

對掌性LC: 儀器Shimadzu SCL 10A, 注射體積5 mL, 流速1 mL/min, 管柱AD 10 μM 4.6 $\times$ 250 mm, UV偵測220 nm, 溶離劑: 正庚烷/正丙醇/MeOH 90:6:4, 滯留時間5.39分鐘。

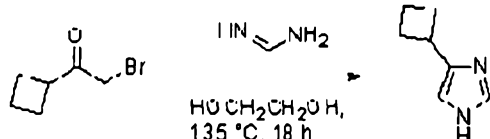
峰2 (第二溶離): 7.8 g (>98%ee)之(R)-4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑

UPLC-MS: MS 127.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.25 min.

對掌性 LC：儀器 Shimadzu SCL 10A，注射體積 5 mL，流速 1 mL/min，管柱 AD 10 μ M 4.6 $\times$ 250 mm，UV 偵測 220 nm，溶離劑：正庚烷/正丙醇/MeOH 90:6:4，滯留時間 6.43 分鐘。

兩種對映異構體之絕對組態係藉由 X 射線分析來確定。

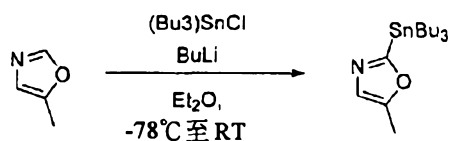
製備 26：4-環丁基-1H-咪唑



2-溴-1-環丁基乙酮 (27.2 g, 154 mmol) 及甲脒乙酸鹽 (80.0 g, 768 mmol) 於乙二醇 (150 mL) 中之混合物加熱至 135 °C 維持 18 小時。混合物接著用 H₂O 稀釋且接著用 Et₂O 連續萃取 18 小時。有機相接著經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由在 Kugelrohr 烘箱中蒸餾及急驟層析 (SiO₂, DCM 至 DCM/MeOH 9:1) 來純化，得到標題化合物 (3.5 g)。

UPLC-MS: MS 123.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.36 min.

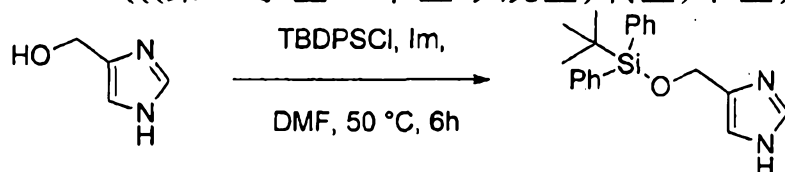
製備 27：5-甲基-2-(三丁基錫烷基)噁唑



5-甲基噁唑 (5.0 g, 60.2 mmol) 於 Et₂O (100 mL) 中之溶液在 N₂ 下冷卻至 -78 °C，且逐滴用 BuLi 於己烷中之 1.6 M 溶液 (41.4 mL, 66.2 mmol) 處理。混合物在 -78 °C 攪拌 30 分鐘且接著逐滴添加 Bu₃SnCl (16.31 mL, 60.2 mmol) 於 Et₂O (50 mL) 中之溶液。混合物在 -78 °C 再攪拌 30 分鐘且接著溫熱至室溫。反應混合物經矽藻土過濾，且真空濃縮濾液。藉由蒸餾 (0.1 托, 128-130 °C) 純化，得到呈黃色液體狀之標題化合物 (3.5 g)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.88 (m, 12 H) 1.14-1.22 (m, 6 H) 1.27-1.38 (m, 6 H) 1.52-1.61 (m, 6 H) 2.17-2.21 (m,

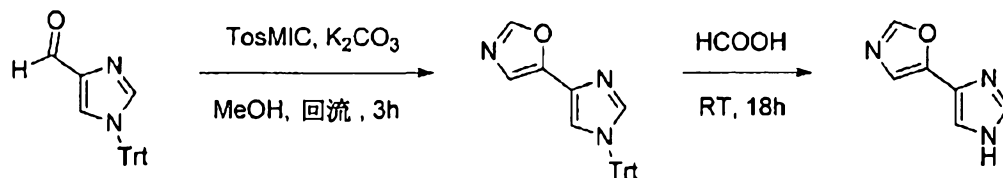
3 H) 7.49-7.54 (m, 1 H)。

製備28：4-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1H-咪唑



(1H-咪唑-4-基)甲醇(14.6 g, 108 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液用咪唑(22.16 g, 325 mmol)及TBDPSCl (29.8 g, 108 mmol)處理且攪拌混合物且加熱至50°C維持6小時。接著讓其冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 100:0至90:10)純化，得到標題化合物(35.3 g)。UPLC-MS: MS 337.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.04 min。

製備29：5-(1H-咪唑-4-基)噁唑

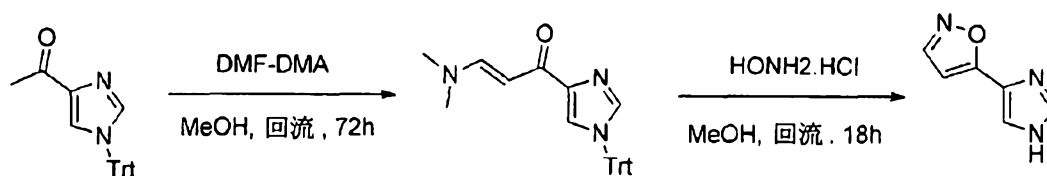


步驟1：5-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)噁唑。 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲醛(25.0 g, 73.9 mmol)、TosMIC (14.42 g, 73.9 mmol)及K₂CO₃ (10.21 g, 73.9 mmol)於MeOH (750 mL)中之混合物加熱至回流維持3小時。混合物接著冷卻至室溫，用H₂O稀釋，且用AcOEt萃取。合併之有機層接著經鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷/AcOEt 100:0至0:100)純化，得到標題化合物(14.6 g)。UPLC (2min) rt 1.415 min。

步驟2：5-(1H-咪唑-4-基)噁唑。 5-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)噁唑(14.5 g, 38.4 mmol)之溶液用90%甲酸水溶液(90 mL)處理且混合物在室溫下攪拌18小時。混合物接著用DCM稀釋，且用H₂O及NaHCO₃飽和水溶液洗滌。合併之水層用DCM洗滌且接著真空濃縮。所得殘

餘物置放於 Soxlet 裝置中且用 DCM 連續萃取 12 小時。接著濃縮有機相且粗產物於 DCM 中結晶，得到標題化合物 (2.68 g)。UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.25 min。

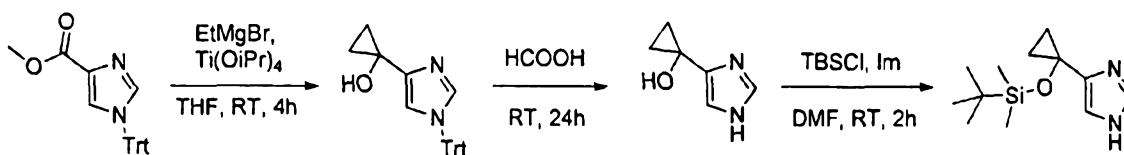
製備 30：5-(1H-咪唑-4-基)異噁唑



步驟 1：(E)-3-(二甲基氨基)-1-(1-(3-苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮)。1-(1-(3-苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酮 (81.0 g, 230 mmol) 及 DMF-DMA (77.0 mL, 575 mmol) 於 MeOH (500 mL) 中之混合物加熱至回流維持 72 小時。混合物接著冷卻至室溫且接著冷卻至 0°C。過濾懸浮液且濾餅在 40°C 真空乾燥，得到標題化合物 (72.7 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 408.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.08 min。

步驟 2：5-(1H-咪唑-4-基)異噁唑。(E)-3-(二甲基氨基)-1-(1-(3-苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮 (54.0 g, 133 mmol) 及 HONH₂·HCl (10.13 g, 146 mmol) 於 MeOH (800 mL) 中之混合物加熱至回流維持 18 小時。混合物接著冷卻至室溫且真空濃縮。所得殘餘物溶解於 DCM 中且用 H₂O 洗滌。有機相接著經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物於 Et₂O 中攪拌，且過濾懸浮液。濾餅在 40°C 真空乾燥。水相接著真空濃縮且所得殘餘物置放於 Soxlet 裝置中且用 DCM 連續萃取 36 小時。接著真空濃縮有機相且所得殘餘物於 DCM 中攪拌。接著過濾懸浮液且濾餅在 40°C 真空乾燥。兩個濾餅接著於 AcOEt 中結晶，得到標題化合物 (5.44 g)。UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.33 min。

製備 31：4-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)-1H-咪唑

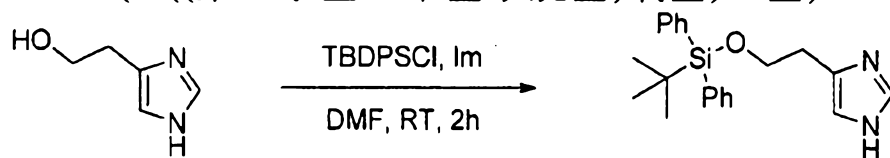


步驟1：1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)環丙醇。1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(11.0 g, 29.9 mmol)及Ti(OiPr)₄ (12.37 mL, 41.8 mmol)於THF (3 mL)中之溶液用1 M EtMgBr溶液(76 mL, 76 mmol)逐滴處理，以維持溫度低於35℃。混合物接著在室溫下攪拌4小時，且接著傾倒至H₂O上。過濾出沈澱物，且用AcOEt萃取濾液。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/庚烷30:70至100:0)純化，得到標題化合物(440 mg)。UPLC-MS: MS 367.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min。

步驟2：1-(1H-咪唑-4-基)環丙醇。1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)環丙醇(2.4 g, 6.55mmol)之混合物用90%甲酸水溶液(50 mL)處理且混合物在室溫下攪拌24小時。混合物接著真空濃縮，用少量MeOH稀釋，且用7 M NH₃之MeOH溶液使溶液呈鹼性。過濾出白色沈澱物且濾液真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 100:0至85:15)純化，得到標題化合物(920 mg)。UPLC-MS: MS 125.1 (M+H⁺)。

步驟3：4-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)-1H-咪唑。1-(1H-咪唑-4-基)環丙醇(700 mg, 5.64 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液用咪唑(768 mg, 11.28 mmol)及TBSCl (935 mg, 6.20 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌2小時。混合物接著傾倒至H₂O上，且用AcOEt萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(850 mg)，其原樣使用。UPLC-MS: MS 239.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.82 min。

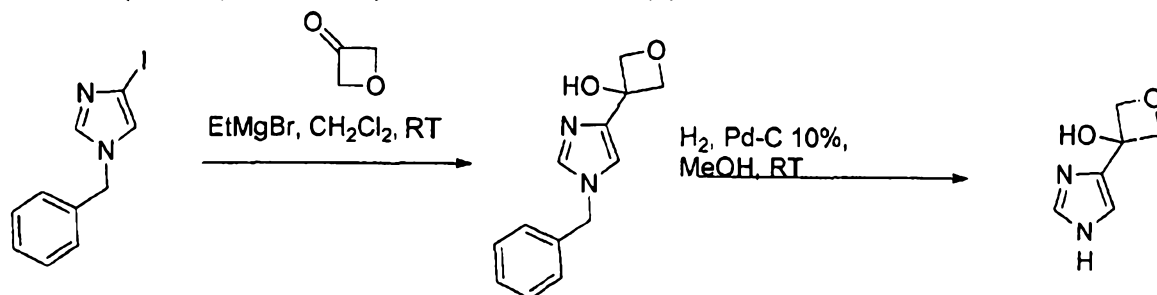
製備32：4-(2-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)乙基)-1H-咪唑



2-(1H-咪唑-4-基)乙醇(1.24 g, 11.1 mmol)於DMF (10 mL)中之溶

液用咪唑(1.51 g, 22.1 mmol)及TBDPSCl (3.12 mL, 12.2 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌2小時。混合物接著傾倒至H₂O上，且用AcOEt萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/庚烷0:100至100:0)純化，得到標題化合物(1.6 g)。UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min。

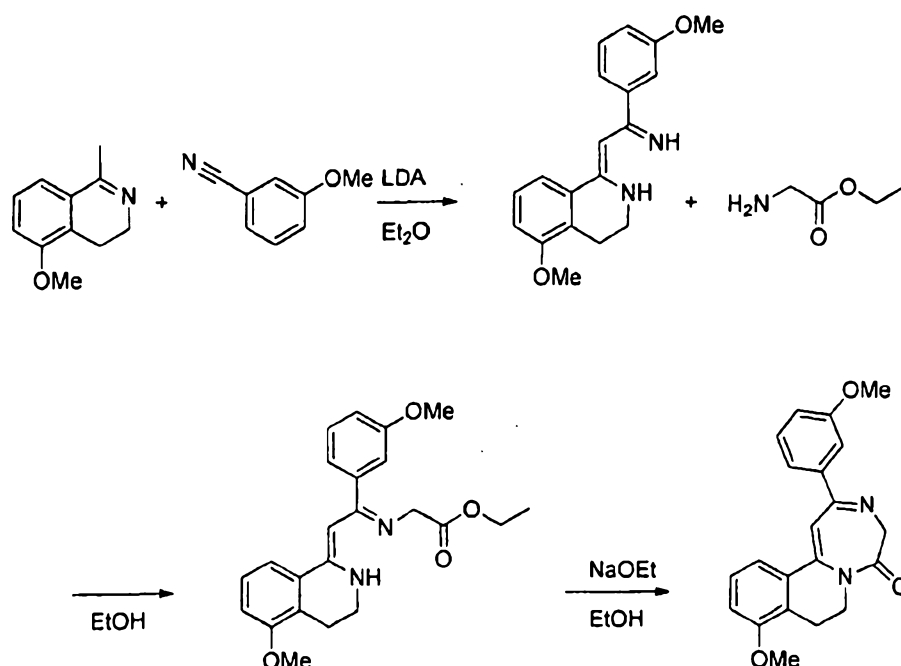
製備33：3-(1H-咪唑-4-基)氧雜環丁烷-3-醇



步驟1：3-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)氧雜環丁烷-3-醇。1-苯甲基-4-碘-1H-咪唑(6.0 g, 21.12 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液在室溫下用EtMgBr (3 M, 於乙醚中, 7.74 mL, 23.23 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物接著傾倒至NH₄Cl飽和水溶液中且用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑：1% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著為1% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時25分鐘，隨後為5% MeOH/DCM歷時6分鐘)純化。殘餘物自EtOAc中結晶，產生呈白色晶體狀之標題化合物(2.35 g)。UPLC-MS: MS 231.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.43 min。

步驟2：3-(1H-咪唑-4-基)氧雜環丁烷-3-醇。3-(1-苯甲基-1H-咪唑-4-基)氧雜環丁烷-3-醇(2.35 g, 10.21 mmol)、10% Pd/C (600 mg, 1.02 mmol)於MeOH中(85 mL)之溶液在室溫下氫化20小時。濾出催化劑且真空移除溶劑，產生呈米色結晶狀之標題化合物(1.43 g)。UPLC-MS: MS 141.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.17 min。

實例1：9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：(Z)-2-(5-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-亞基)-1-(3-甲氧基苯基)乙亞胺。1-1。在N₂下向燒瓶中饋入5-甲氧基-1-甲基-3,4-二氫異喹啉(3.0 g, 17.1 mmol)及Et₂O (100 mL)且冷卻至-30℃。逐滴添加2 M LDA溶液(8.56 mL, 17.1 mmol)。所得褐色懸浮液在此溫度下攪拌30分鐘，且接著冷卻至-78℃。逐滴添加3-甲氧基苯甲腈(2.28 g, 17.1 mmol)於Et₂O (25 mL)中之溶液。混合物在-78℃攪拌1小時，且接著溫熱至室溫且再攪拌18小時。混合物接著傾倒至H₂O上，且用AcOEt萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物(5.9 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 309.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min。

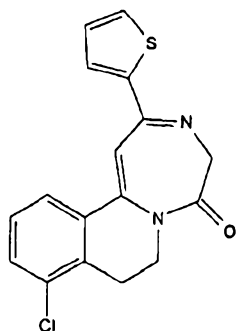
步驟2：2-((E)-((Z)-2-(5-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-亞基)-1-(3-甲氧基苯基)亞乙基)胺基)乙酸乙酯。1-2。1-1 (5.8 g, 18.81 mmol)與甘胺酸乙酯鹽酸鹽(13.1 g, 94 mmol)於EtOH (200 mL)中之混合物加熱至100℃且攪拌2小時。反應物接著冷卻至室溫且真空濃縮混合

物。所得殘餘物溶解於DCM中且用1 M NaOH水溶液洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物(7.0 g)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 395.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.80 min。

步驟3：9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例1。1-2 (6.9 g, 17.5 mmol)於EtOH (200 mL)中之溶液用NaOEt於EtOH (21 wt.%, 32.7 mL, 87 mmol)中之溶液處理且混合物在室溫下攪拌2小時。反應物接著真空濃縮且殘餘物溶解於DCM中。有機相用1 N NaOH水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗產物藉由急驟層析法(SiO₂，己烷至己烷/AcOEt 1:1)純化，得到紅色固體，自庚烷/AcOEt中再結晶，得到呈米色固體狀之標題化合物(1.37 g)。MS 349.2 (M+H⁺)。UPLC (2min) rt 1.147 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 2.87-2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29-7.40 (m, 4 H); 7.42-7.52 (m, 1 H)。

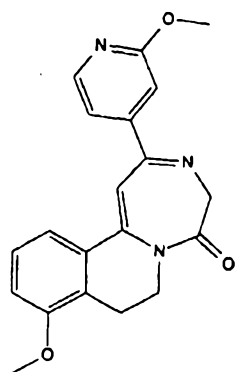
依循上文針對實例1所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例2：9-氯-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 329.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.09 min。

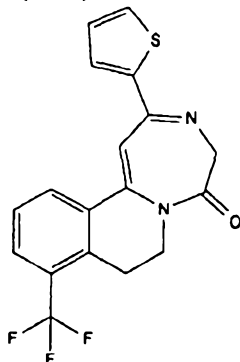


實例3：9-氯-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-

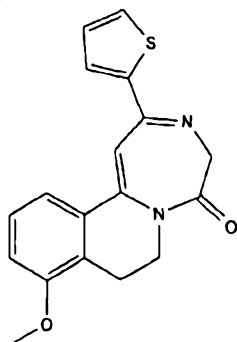
5(4H)-酮。MS 353.1 ($M+H^+$)。UPLC (3.5 min) rt 1.195 min。



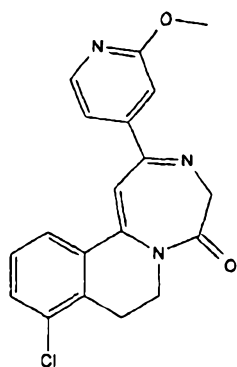
實例4：2-(噻吩-2-基)-9-(三氟甲基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異噻啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 363.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.12 min。



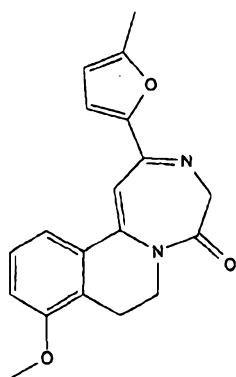
實例5：9-甲氧基-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異噻啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 325.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。



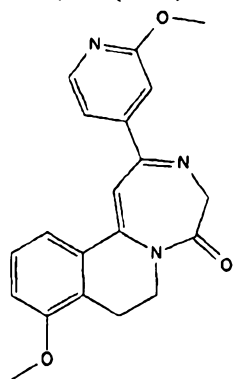
實例6：9-氯-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異噻啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 354.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.11 min。



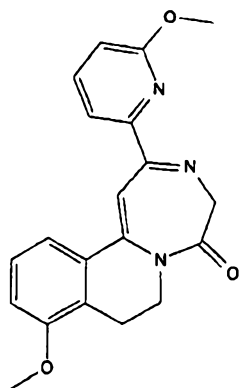
實例7：9-甲氧基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 323.2 ($M+H^+$)。UPLC (3.5 min) rt 0.896 min。



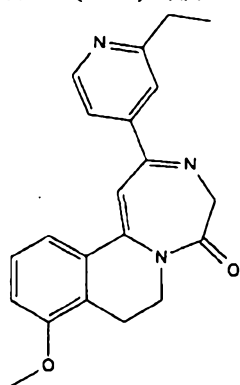
實例8：9-甲氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 350.2 ($M+H^+$)。UPLC (2 min) rt 1.098。



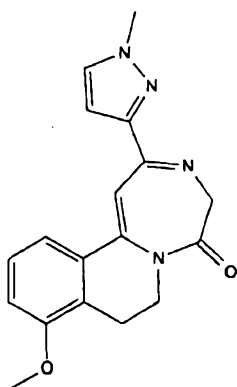
實例9：9-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 350.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.12 min。



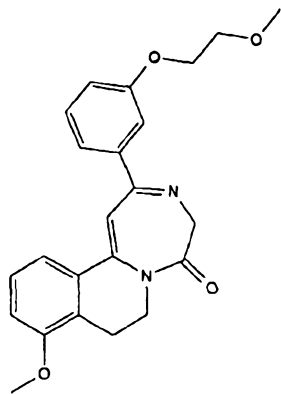
實例 10：2-(2-乙基吡啶-4-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 348.5 ($M+H^+$); UPLC rt 1.04 min。



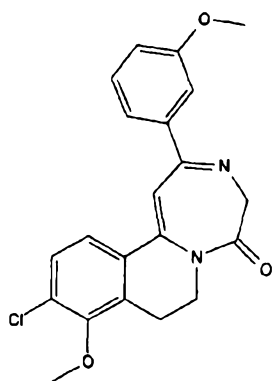
實例 11：9-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 323.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.77 min。



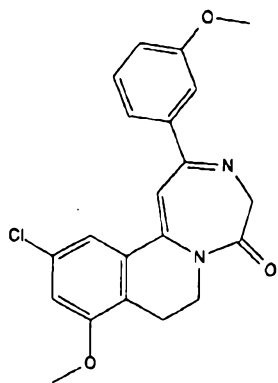
實例 12：9-甲氧基-2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 393.5 ($M+H^+$); UPLC rt 0.89 min。



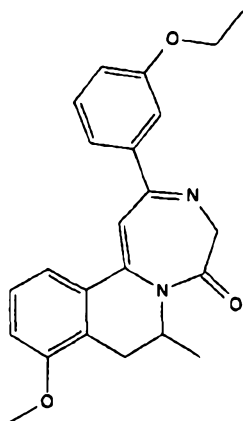
實例 13：10-氯-9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 383.1 ($M+H^+$); UPLC rt 1.06 min。



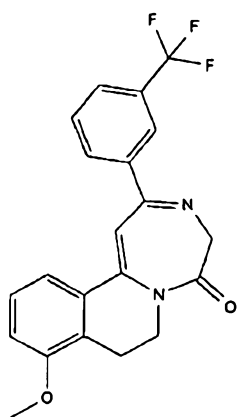
實例 14：11-氯-9-甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS383.1 ($M+H^+$); UPLC rt 1.35 min。



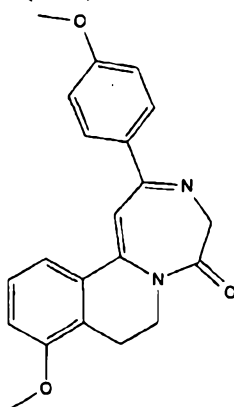
實例 15：2-(3-乙氧基苯基)-9-甲氧基-7-甲基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 377.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.12 min。



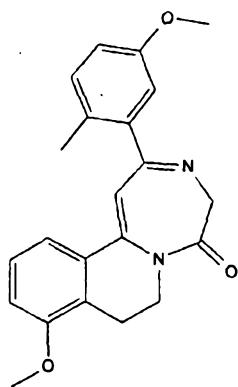
實例 16：9-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 387.2 ($M+H^+$). UPLC (3.5 min) rt 1.477 min。



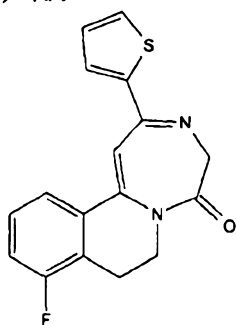
實例 17：9-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 349.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.84 min。



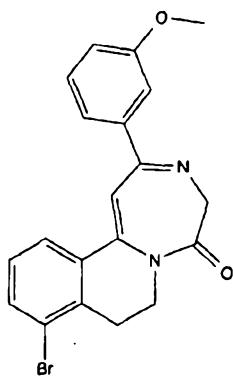
實例 18：9-甲氧基-2-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 363.2 ($M+H^+$)。UPLC (3.5 min) rt 1.115 min。



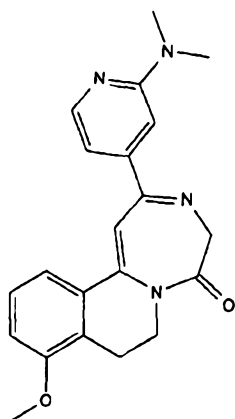
實例 19：9-氟-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 313.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.97 min。



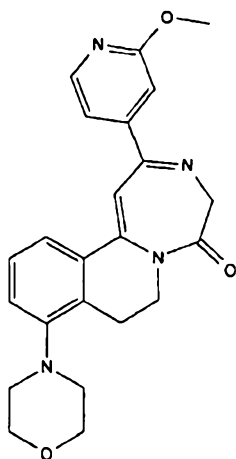
實例 20：9-溴-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 397.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.09 min。



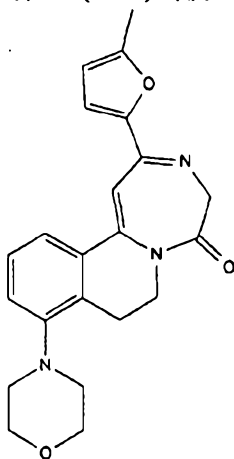
實例 21：2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 363.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.85 min。



實例 22：2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 405.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.96 min。

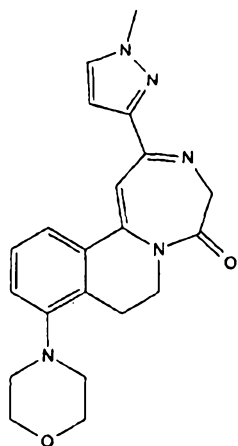


實例 23：2-(5-甲基呋喃-2-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 378.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.70 min。

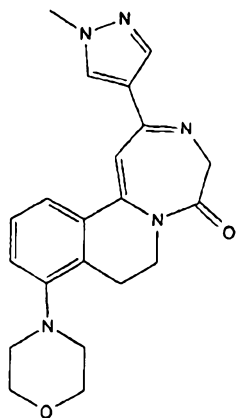


實例 24：2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 378.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.64

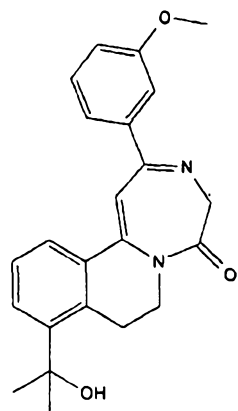
min。



實例 25：2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 378.2 ($M+H^+$)。UPLC (3.5 min) rt 0.771
min。

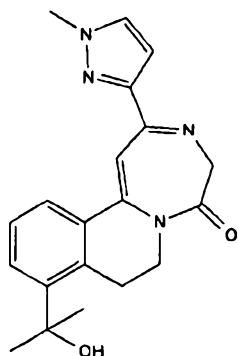


實例 26：9-(2-羥基丙-2-基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并
[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 377.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.84
min。

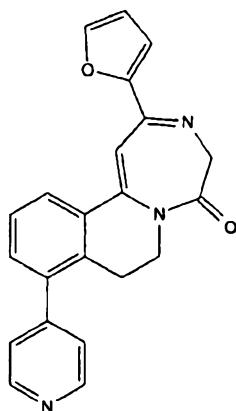


實例 27：9-(2-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二

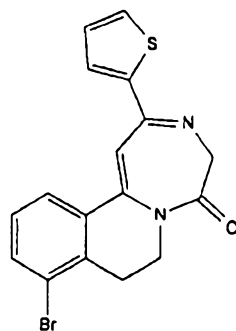
氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 351.1 ($M+H^+$); UPLC
rt 0.65 min。



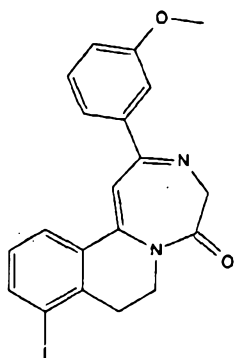
實例 28：2-(呋喃-2-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異
喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 356.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.65 min。



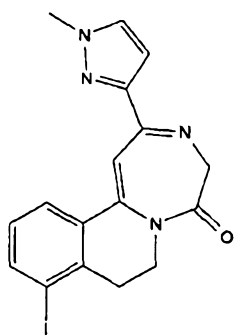
實例 29：9-溴-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-
5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 373.1 ($M+H^+$); UPLC rt 1.09 min。



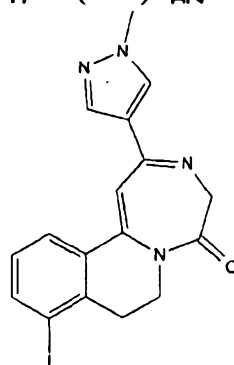
實例 30：9-碘-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹
啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 445.4 ($M+H^+$); UPLC rt 1.32 min。



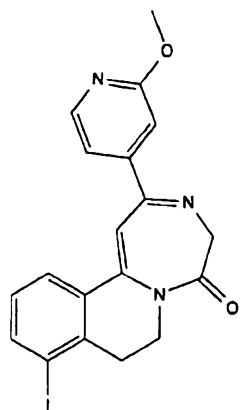
實例 31：9-碘-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 419.0 ($M+H^+$); UPLC rt 1.01 min。



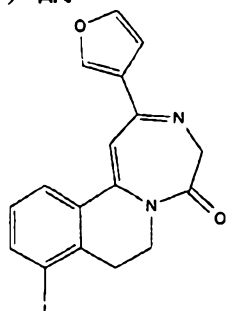
實例 32：9-碘-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 419.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.75 min。



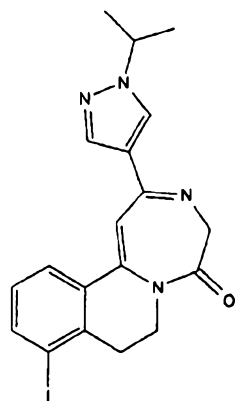
實例 33：9-碘-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 446.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.13 min。



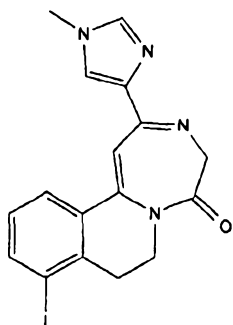
實例 34：2-(呋喃-3-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 405.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min。



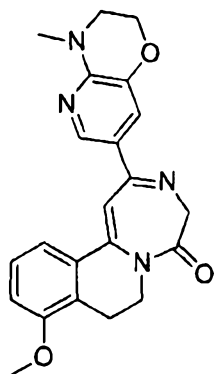
實例 35：9-碘-2-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 447.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min。



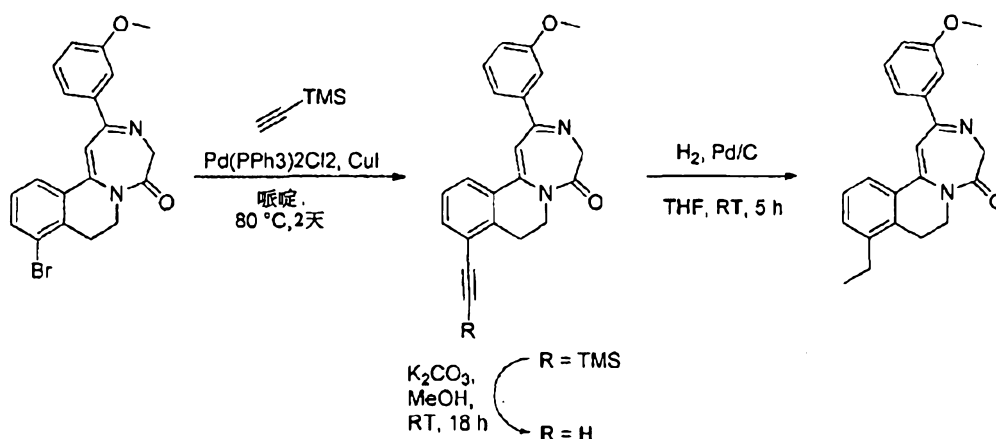
實例 36：9-碘-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 419.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.69 min。



實例36a：9-甲氧基-2-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-7-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 391.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。



實例37：9-乙基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮



步驟1：2-(3-甲氧基苯基)-9-((三甲基甲矽烷)乙炔基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。37-1。9-溴-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(實例20) (1.0 g, 2.52 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88 mg, 0.13 mmol)及CuI (48 mg, 0.25 mmol)於吡啶(15 mL)中之混合物用Ar流除氣(超音波處理)，且接著添加三甲

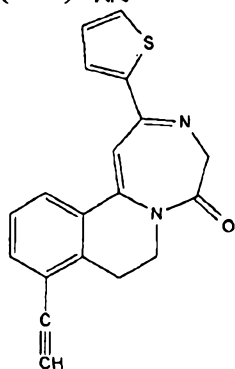
基矽烷基乙炔(1.06 mL, 7.55 mmol)。混合物加熱至80°C維持18小時。再添加三甲基矽烷基乙炔(1.00 mL, 7.12 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 mg, 0.13 mmol)且混合物加熱至80°C再維持24小時。冷卻至室溫後，反應物用AcOEt稀釋，且用H₂O洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，己烷至己烷/AcOEt 1:1)純化，得到呈褐色固體狀之標題化合物(700 mg)。UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.43 min。

步驟2：9-乙炔基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。40-2。37-1 (700 mg, 1.69 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液用K₂CO₃ (467 mg, 3.38 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌18小時。真空濃縮混合物，且殘餘物溶解於AcOEt中且用H₂O洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物自庚烷/AcOEt中再結晶，得到呈褐色結晶狀之標題化合物(410 mg)。UPLC-MS: MS 343.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.03 min。

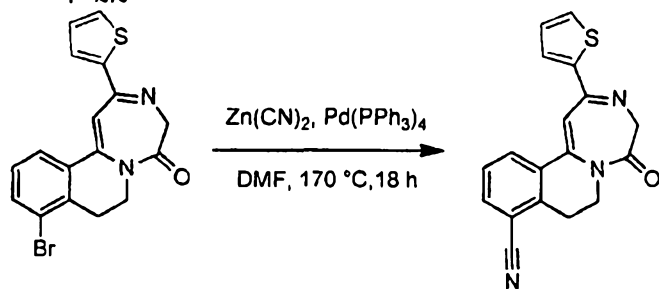
步驟3：9-乙基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例37。37-2 (200 mg, 0.58 mmol)、Pd/C (10%，100 mg, 0.94 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在室溫下、在H₂氛圍下攪拌5小時。接著過濾混合物且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，己烷至己烷/AcOEt 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(160 mg)。MS 347.2 (M+H⁺)。UPLC (2 min) rt 1.263 min。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d): δ ppm 2.87-2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29-7.40 (m, 4 H); 7.42-7.52 (m, 1 H)。

依循上文針對實例37所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例38：9-乙炔基-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。MS 319.0 (M+H⁺)。UPLC (2 min) rt 1.086 min。



實例39：5-側氧基-2-(噻吩-2-基)-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-9-甲腈。

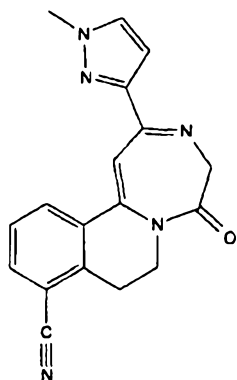


向微波燒瓶中饋入含有9-溴-2-(噻吩-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(實例29) (145 mg, 0.39 mmol)、Zn(CN)₂ (191 mg, 1.63 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0.041 mmol)之DMF (4 mL)，加熱至170℃維持18小時。使反應物冷卻至室溫，溶解於AcOEt中且用H₂O洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂，己烷至己烷/AcOEt 1:1)及製備型HPLC (管柱：RP-C18 sunfire, 5 μm, 100×300 mm；溶劑A：H₂O + 0.1% TFA；溶劑B：CH₃CN；梯度(%B)：10-30%歷時16分鐘；50 mL/min)純化。使所得產物通過SPE濾芯以釋放游離鹼，且所得殘餘物於庚烷/AcOEt中濕磨，得到呈黃色固體狀之標題化合物(8 mg)。UPLC-MS: MS 320.2 (M+H⁺)；UPLC rt 0.87 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3.07 (t, *J*=5.55 Hz, 2 H); 3.87 (br. s., 2 H); 4.29 (br. s., 2 H); 7.11 (t, *J*=4.14 Hz, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.56 (t, *J*=7.87 Hz, 1 H); 7.66 (d, *J*=4.24

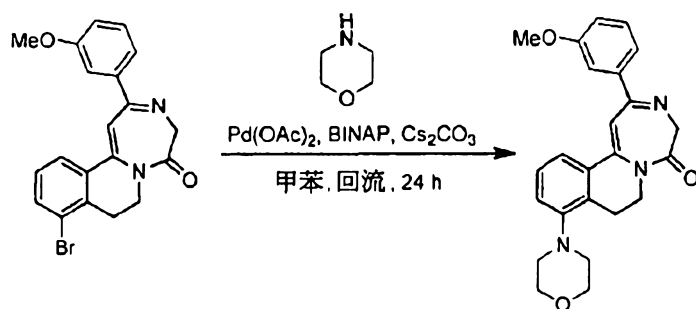
Hz, 2 H); 7.93 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H); 8.42 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例39**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例40：2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-9-甲腈。UPLC-MS: MS 318.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.66 min。



實例41：2-(3-甲氧基苯基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

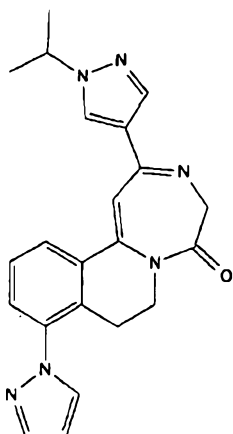


$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.0 mg, 0.017 mmol)及BINAP (10.5 mg, 0.017 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液在室溫下、在 N_2 下攪拌10分鐘，且接著轉移至9-碘-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(**實例30**) (150 mg, 0.34 mmol)、嗎啉(35 μL , 0.41 mmol)及 Cs_2CO_3 (550 mg, 1.69 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中。反應物在室溫下、在 N_2 下攪拌5分鐘且接著加熱至回流維持24小時。混合物冷卻至室溫，且接著過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO_2 ，己烷至己烷/ AcOEt 1:1)純化且所得褐色固體自己烷中再結晶，得到呈米色固

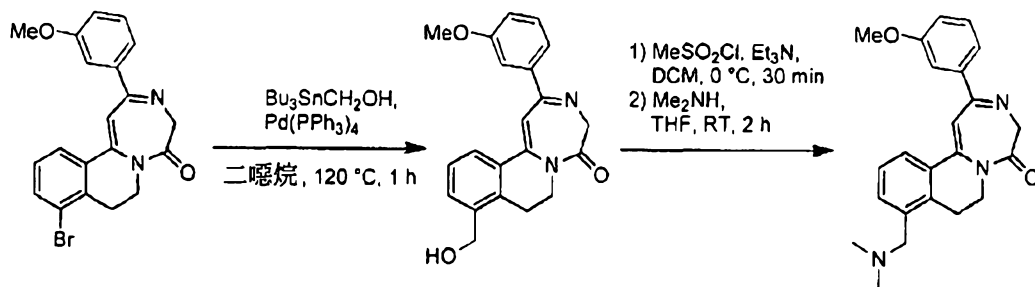
體狀之標題化合物(83 mg)。UPLC-MS: MS 404.5 ($M+H^+$); UPLC rt 1.09 min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d): δ ppm 2.84-3.03 (m, 6 H); 3.76-3.95 (m, 6 H); 3.87 (s, 3H); 4.51 (br. s., 2 H); 6.92 (s, 1 H); 7.00 (dd, $J=8.21, 2.74$ Hz, 1 H); 7.14 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H); 7.28-7.51 (m, 5 H)。

依循上文針對**實例41**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例42：2-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-9-(1H-吡唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 387.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.70 min。



實例43：9-((二甲基胺基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-(羥甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。43-1。9-溴-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(**實例20**) (1.50 g, 3.78 mmol)、(三丁

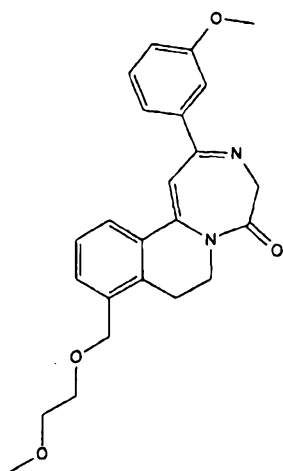
基錫烷基)甲醇(1.52 g, 4.72 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (436 mg, 0.38 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至120℃維持1小時。接著過濾反應物且真空濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 95:5)純化, 得到米色固體, 接著在Et₂O中濕磨。過濾懸浮液且濾餅真空乾燥, 得到呈米色固體狀之標題化合物(652 mg)。UPLC-MS: MS 349.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d): δ ppm 2.06 (br s, 1 H); 3.01 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.92 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.49 (br. s., 2 H); 4.76 (s, 2 H); 6.96 (s, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27-7.41 (m, 3 H); 7.41-7.52 (m, 2 H); 7.66 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H)。

步驟2: 9-((二甲基胺基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例43。43-1 (200 mg, 0.57 mmol)及Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液在N₂下冷卻至0℃且逐滴添加甲磺醯氯(54 μL, 0.69 mmol)。混合物在0℃攪拌30分鐘且接著用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到黃色油狀物, 於THF (5 mL)中稀釋。接著逐滴添加Me₂NH於THF (0.29 mL, 0.58 mmol)中之2 M溶液且混合物在室溫下攪拌2小時。混合物接著真空濃縮且所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, 己烷至己烷/AcOEt 1:1, 隨後為DCM至DCM/MeOH 95:5)純化, 得到褐色油狀物, 靜置後固化。自庚烷中再結晶, 得到呈米色固體狀之標題化合物(49 mg)。UPLC-MS: MS 376.5 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d): δ ppm 2.24 (s, 6 H); 3.06 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H); 3.43 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.90 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.50 (br. s., 2 H); 6.96 (s, 1 H); 6.99 (dd, *J*=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27-7.46 (m, 5 H); 7.62 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H)。

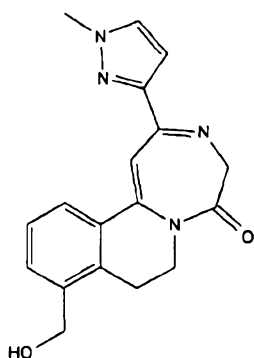
依循上文針對實例43所述之程序且用熟習此項技術者已知的適

當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

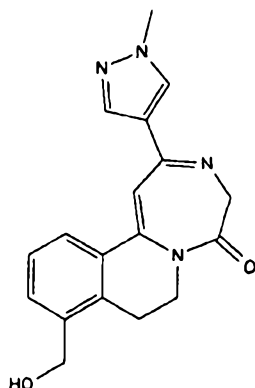
實例44：9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 407.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.86 min。



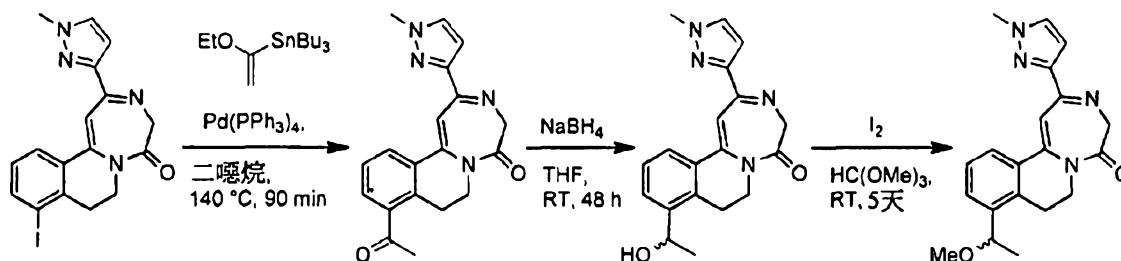
實例45：9-(羥甲基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 323.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.52 min。



實例46：9-(羥甲基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 323.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.49 min。



實例 47：9-(1-甲氧基乙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟 1：9-乙醯基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。47-1。9-碘-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(實例 31) (2.0 g, 4.78 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(2.02 mL, 5.98 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (276 mg, 0.24 mmol) 於 1,4-二噁烷(15 mL)中之混合物加熱至 140°C 維持 90 分鐘。接著過濾混合物且真空濃縮，且所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO_2 , DCM 至 DCM/MeOH 95:5)純化。所得褐色油狀物溶解於 THF (100 mL) 中且用 0.1 N HCl 水溶液(48 mL, 4.78 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。混合物接著用 AcOEt 稀釋且用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO_2 , DCM 至 DCM/MeOH 95:5)純化，得到褐色油狀物，其懸浮於 Et_2O 中。過濾懸浮液且濾餅真空乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(912 mg)。UPLC-MS: MS 335.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.62 min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d): δ ppm 2.62 (s, 3 H);

3.24 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H); 3.81 (t, $J=6.45$ Hz, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.49 (br. s., 2 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.17 (s, 1 H); 7.34-7.45 (m, 2 H); 7.77 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H); 7.84 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H)。

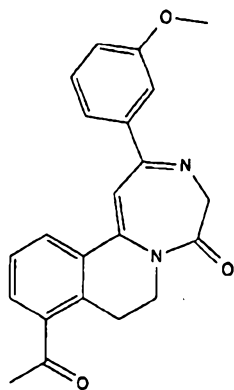
步驟2：9-(1-羥基乙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。47-2。47-1 (400 mg, 1.20 mmol)於THF (30 mL)中之溶液用NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol)處理，且混合物在室溫下攪拌48小時。混合物接著用AcOEt稀釋，且用H₂O洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 95:5)純化，得到黃色油狀物，其懸浮於Et₂O中。過濾懸浮液且濾餅真空乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(145 mg)。UPLC-MS: MS 337.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 1.49 (d, $J=6.26$ Hz, 3 H); 1.82-1.96 (m, 1 H); 2.86-3.09 (m, 2 H); 3.75-3.99 (m, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.48 (d, $J=12.12$ Hz, 2 H); 5.17 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H); 6.82 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.32-7.40 (m, 2 H); 7.61 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H); 7.64 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H)。

步驟3：9-(1-甲氧基乙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例47。47-2 (120 mg, 0.36 mmol)於原甲酸三甲酯(2.0 mL, 18.1 mmol)中之溶液用I₂ (55 mg, 0.22 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌5天。混合物接著溶解於DCM中且用Na₂S₂O₃飽和水溶液洗滌。有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得到黃色油狀物，自庚烷中再結晶，得到呈白色固體狀之標題化合物(79 mg)。UPLC-MS: MS 351.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 1.42 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H); 2.91-3.05 (m, 2 H); 3.25 (s, 3 H); 3.87 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.48 (br. s., 2

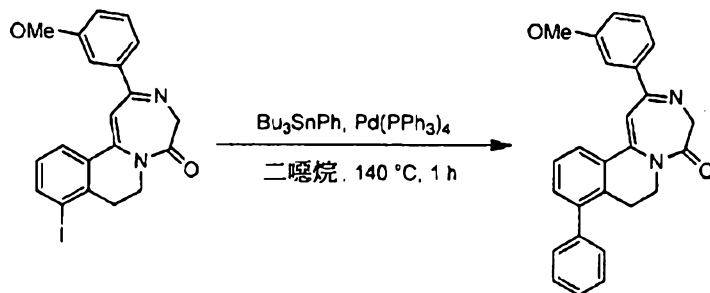
H); 4.56 (q, $J=6.65$ Hz, 1 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.31-7.39 (m, 2 H); 7.47 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H); 7.63 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例47**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例48：9-乙醯基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 361.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.90 min。



實例49：2-(3-甲氧基苯基)-9-苯基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

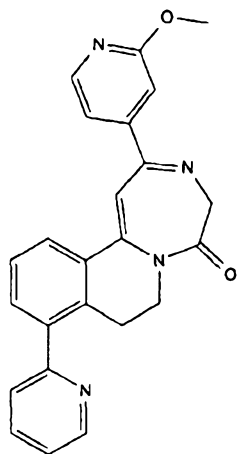


9-碘-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(**實例30**) (250 mg, 0.56 mmol)、三丁基(苯基)錫烷(202 μ L, 1.10 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0.03 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物在微波反應器中在140°C加熱1小時。接著過濾混合物且真空濃縮。所得粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, 己烷至己烷/AcOEt 3:1)純化, 得到黃色油狀物, 自庚烷中再結晶, 得到呈白色固體狀之標題化合物(144 mg)。UPLC-MS: MS 395.1 ($M+H^+$); UPLC rt 1.20 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 2.90 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H); 3.79 (t,

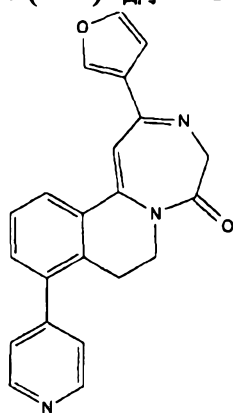
$J=6.26$ Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 4.53 (br. s., 2 H); 6.97 (s, 1 H); 6.97-7.04 (m, 1 H); 7.28-7.37 (m, 3 H); 7.37-7.51 (m, 7 H); 7.68 (t, $J=4.50$ Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例49**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

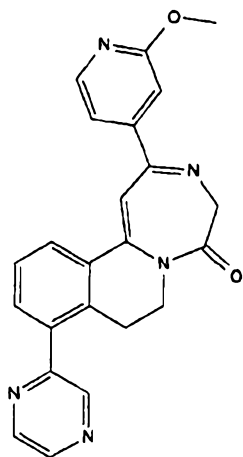
實例50：2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 397.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。



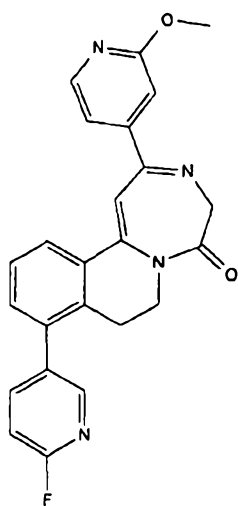
實例51：2-(呋喃-3-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 356.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.65 min。



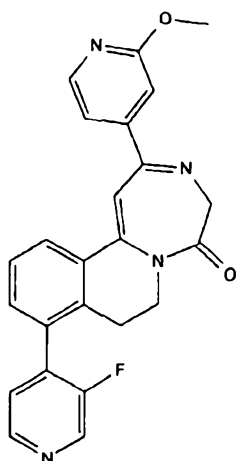
實例52：2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 398.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.91 min。



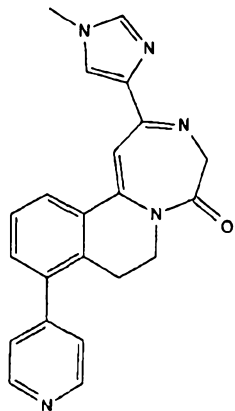
實例 53：9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
 呸并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.2 ($M+H^+$); UPLC rt
 1.06 min。



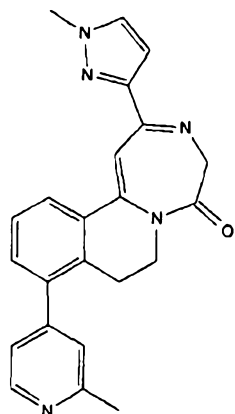
實例 54：9-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
 呸并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.2 ($M+H^+$); UPLC rt
 0.98 min。



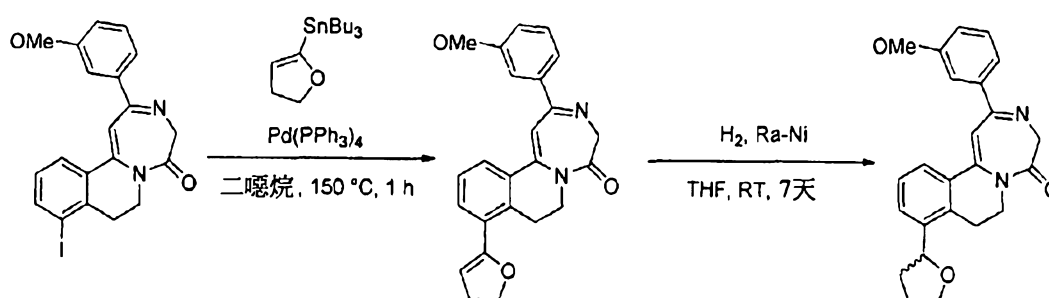
實例55：2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 370.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.48 min。



實例56：2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-(2-甲基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 384.4 ($M+H^+$); UPLC rt 0.60 min。



實例57：2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮：

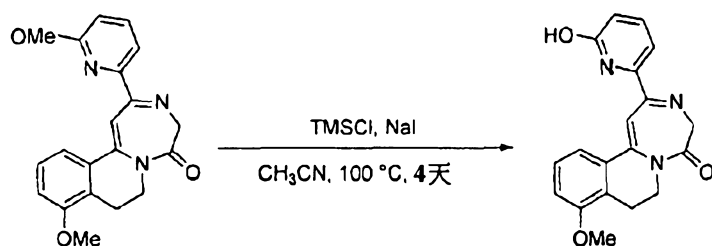


步驟1：9-(4,5-二氫呋喃-2-基)-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。57-1。9-碘-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-

二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(實例30) (1.0 g, 2.25 mmol)、三丁基(4,5-二氫呋喃-2-基)錫烷(1.21 g, 3.38 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.13 g, 0.11 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物在微波反應器中在150℃加熱90分鐘。混合物接著用AcOEt稀釋且過濾。真空濃縮濾液且所得粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至庚烷/AcOEt 1:1)純化, 得到褐色固體, 其懸浮於庚烷中且加熱至回流。接著使懸浮液冷卻至室溫, 且接著過濾。接著真空乾燥濾餅, 得到呈米色固體狀之標題化合物(543 mg)。UPLC-MS: MS 387.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.10 min。

步驟2: 2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例57。將57-1 (300 mg, 0.78 mmol)及阮尼鎳(50 mg, 1.32 mmol)於THF中之混合物抽成真空且置放於H₂氛圍下。重複該過程且混合物接著在室溫下、在H₂下攪拌7天。接著過濾反應混合物且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至AcOEt)純化, 得到呈米色固體狀之標題化合物(12 mg)。UPLC-MS: MS 389.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ ppm 1.72 (dq, *J*=12.27, 7.64 Hz, 1 H); 2.05 (五重峰, *J*=7.14 Hz, 2 H); 2.32-2.44 (m, 1 H); 2.82-3.06 (m, 2 H); 3.71-3.84 (m, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 3.92-4.09 (m, 2 H); 4.11-4.21 (m, 1 H); 4.51 (br. s., 2 H); 5.09 (t, *J*=7.23 Hz, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.21, 2.35 Hz, 1 H); 7.28-7.41 (m, 3 H); 7.42-7.50 (m, 1 H); 7.60 (dd, *J*=7.62, 3.71 Hz, 2 H)。

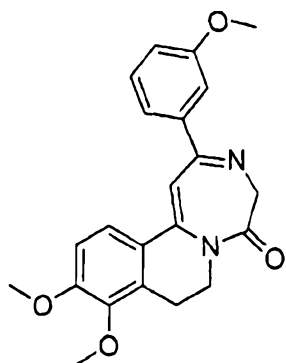
實例58: 9-甲氧基-2-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



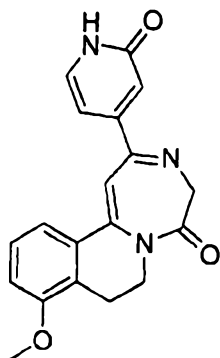
9-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(實例9) (140 mg, 0.40 mmol)、NaI (156 mg, 1.04 mmol)、TMSCl (768 μ L, 6.01 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物加熱至100°C維持4天。混合物接著用AcOEt稀釋，用Na₂S₂O₃水溶液(10%)及H₂O洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物懸浮於少量DMF中且過濾沈澱物且用Et₂O洗滌。濾餅真空乾燥，得到呈米色固體狀之**實例58** (16 mg)。UPLC-MS: MS 336.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2.92 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 3.93 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.52 (s, 2 H); 7.05 (d, *J*=8.27 Hz, 1 H); 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H); 7.45 (t, *J*=8.07 Hz, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.75 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H); 7.79 (d, *J*=7.27 Hz, 1 H); 7.88-7.94 (m, 1 H)。

依循上文所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

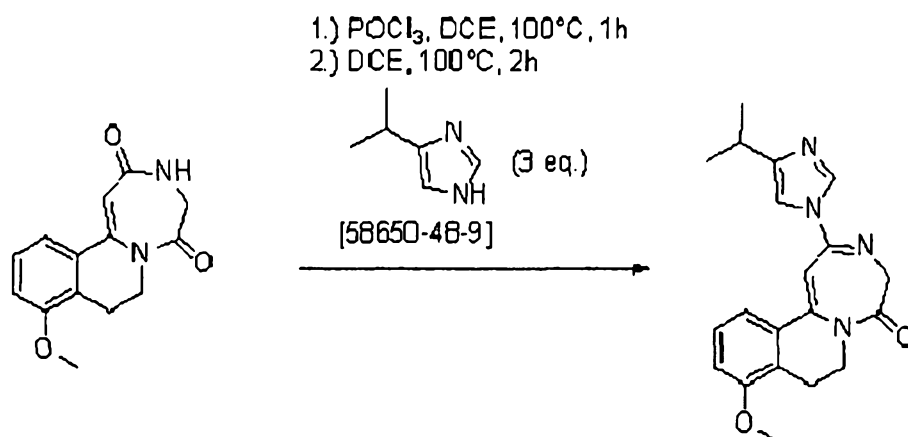
實例59：9,10-二甲氧基-2-(3-甲氧基苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 379.5 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min。



實例 60：9-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 336.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.84 min。



實例 61：2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-甲氧基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

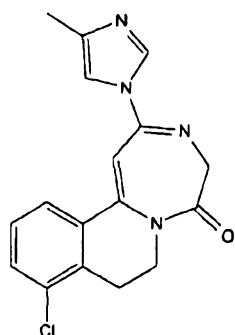


向9-甲氧基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(80 mg, mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之經攪拌溶液中添加 POCl_3 (0.058 mL, 0.62 mmol)且所得黃色懸浮液在 100°C 攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。所得粗含氯化化合物溶於1,2-二氯乙烷(8 mL)中，添加4-異丙基-1H-咪唑(102 mg, 0.93 mmol)且混合物在 100°C 攪拌2小時。反應混合物溫熱至室溫。添加飽和 NaHCO_3 水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(溶離劑：梯度0%至100%乙酸乙酯/環己烷歷時30分鐘)純化，產生15 mg褐色固體。藉由SFC (管柱：Diol 5 μm , 250×30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：13%

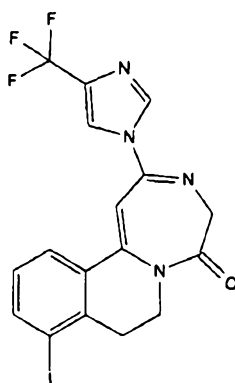
MeOH/CO₂歷時0.5分鐘，接著為13% MeOH/CO₂至18% MeOH/CO₂歷時6分鐘；接著為18% MeOH/CO₂至50% MeOH/CO₂歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)進一步純化，產生標題化合物(9 mg)。UPLC-MS: MS 351.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.90 min。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 1.35 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 2.95 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.03-3.19 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.92-4.05 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.87-7.05 (m, 2 H), 7.19-7.58 (m, 4 H)。

依循上文針對**實例61**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例62: 9-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 326.9 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min。

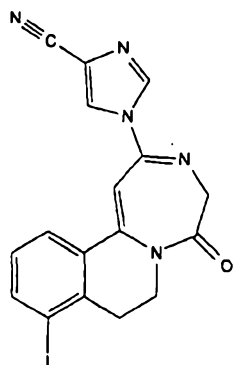


實例63: 9-碘-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 473.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.14 min。



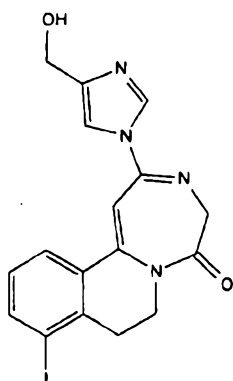
實例64: 1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈。UPLC-MS: MS 430.0 (M+H⁺); UPLC rt 1.01

min。

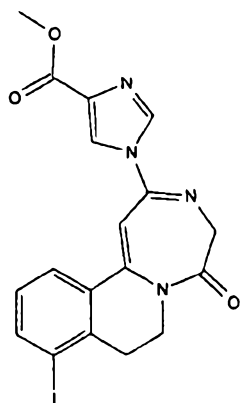


實例 65：2-(4-(羥甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 435.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.80

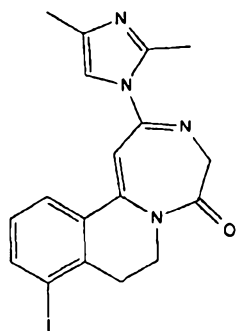
min。



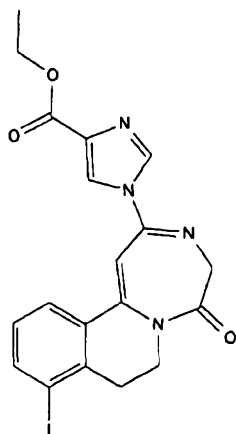
實例 66：1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯。UPLC-MS: MS 463.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.97 min。



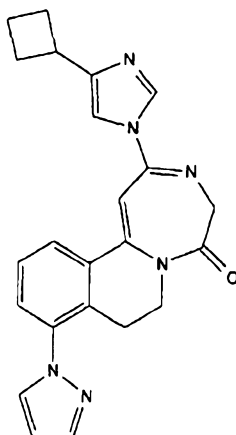
實例 67：2-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 433.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.78 min。



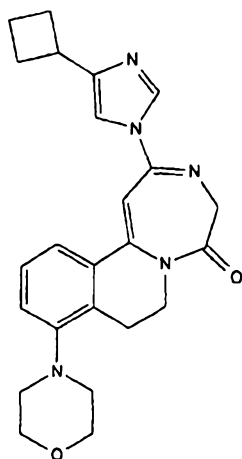
實例 68：1-(9-碘-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯。UPLC-MS: MS 477.1 ($M+H^+$); UPLC rt 1.02 min。



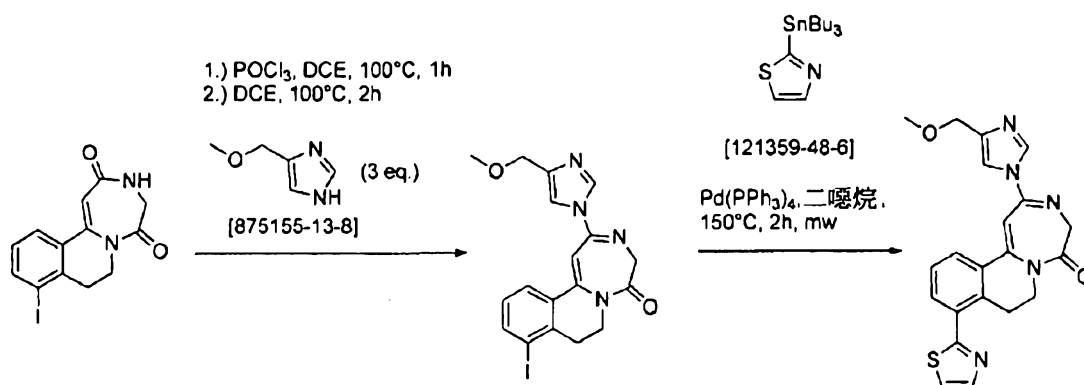
實例 69：2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 399.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.85 min。



實例 70：2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 418.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.94 min。



實例 71：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟 1：9-碘-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。71-1。向9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(1.78 g, 5.03 mmol)於1,2-二氯乙烷(50 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (0.94 mL, 10.1 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且再蒸發兩次且在高真空下乾燥。

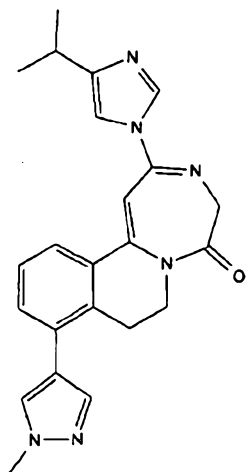
所得粗含氯化化合物溶於1,2-二氯乙烷(50 mL)中，添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(2.24 g, 20.0 mmol)且混合物在100°C攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶

離劑：AcOEt/DCM 9:1，等度溶離歷時10分鐘，接著為1% MeOH/DCM至2.5% MeOH/DCM歷時12分鐘)純化，產生1.44 g棕紅色泡沫。藉由SFC (管柱：PPU 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：5% MeOH/CO₂等度溶離23分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)進一步純化，得到標題化合物(739 mg)。UPLC-MS: MS 403.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min。

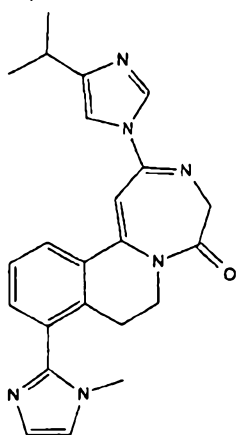
步驟2：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例71。向9-碘-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(191 mg, 0.43 mmol)及2-(三丁基錫烷基)噻唑(239 mg, 0.64 mmol)於二噁烷(4 mL)中之除氣溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.021 mmol)且混合物在微波中、在150℃加熱2小時。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時18分鐘)純化，產生標題化合物(64 mg)。UPLC-MS: MS 406.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3.18-3.31 (m, 5 H), 3.78 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 7.18 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

依循上文針對實例71所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

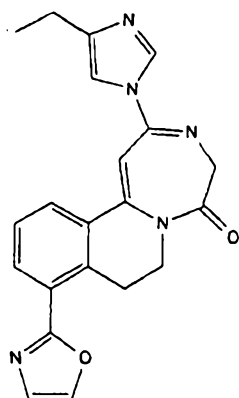
實例72：2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 401.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.82 min。



實例 73：2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 401.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.55 min。

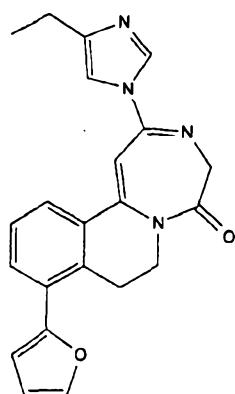


實例 74：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 374.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.75 min。

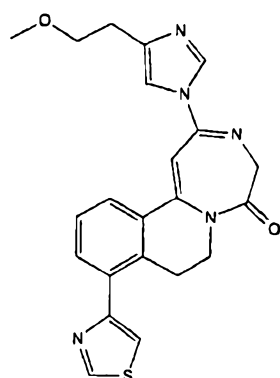


實例 75：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 373.2 ($M+H^+$); UPLC rt

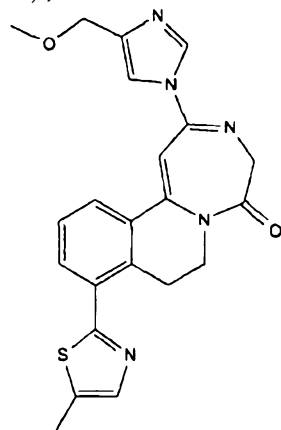
0.92 min.



實例 76：2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 420.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.75 min.

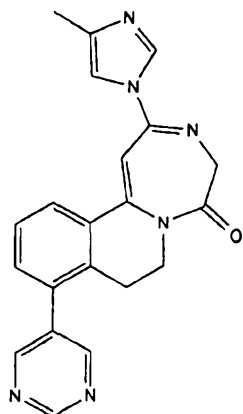


實例 77：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 420.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.92 min.

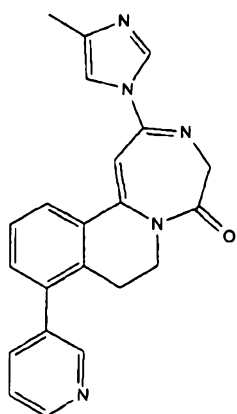


實例 78：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 371.2 ($M+H^+$); UPLC rt

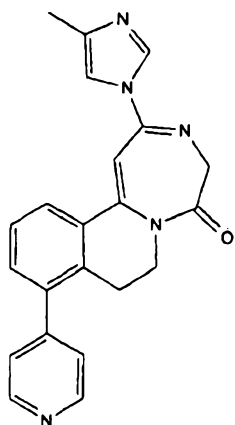
0.61 min.



實例 79：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 370.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.64 min.

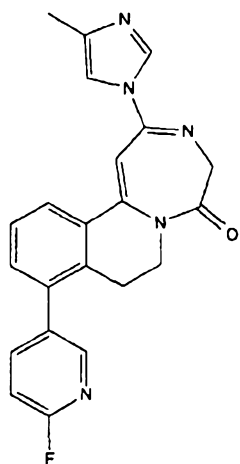


實例 80：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 370.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.60 min.

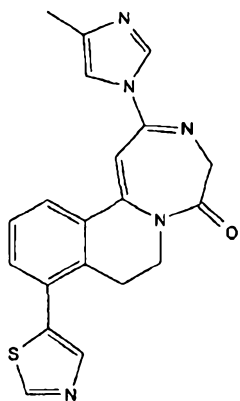


實例 81：9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二

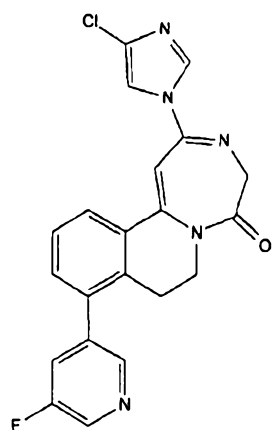
氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 388.2 ($M+H^+$); UPLC
rt 0.76 min。



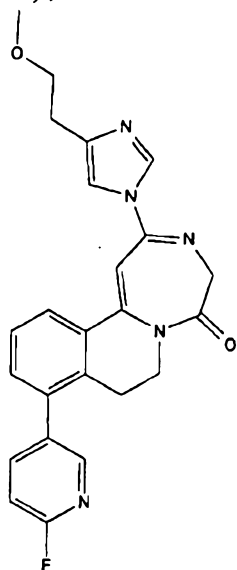
實例82：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋
并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 376.2 ($M+H^+$); UPLC rt
0.70 min。



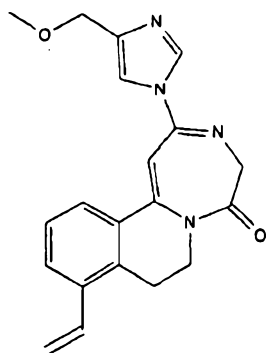
實例83：2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 408.3 ($M+H^+$); UPLC rt
0.94 min。



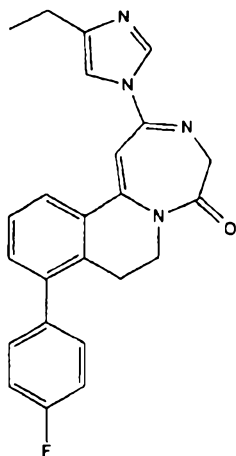
實例84：9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 432.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min。



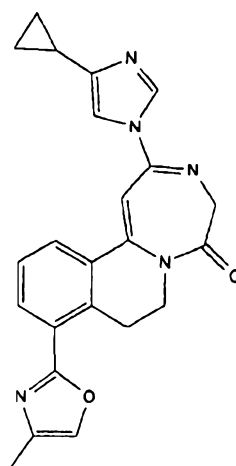
實例85：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-乙烯基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min。



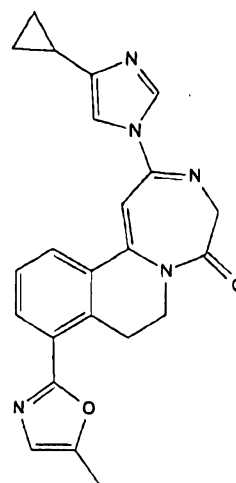
實例86：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 401.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.03 min。



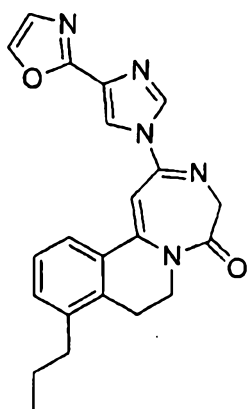
實例 87：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 400.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。



實例 88：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 400.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.94 min。

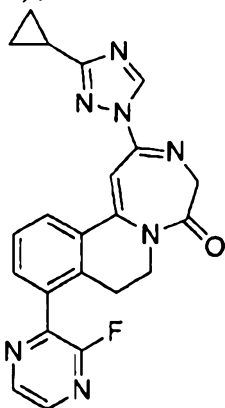


實例 88a：2-(4-(噁唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 388.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min。

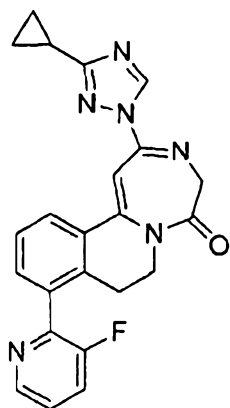


以溴-[O]-中間物而非以碘-[O]-中間物為起始物。

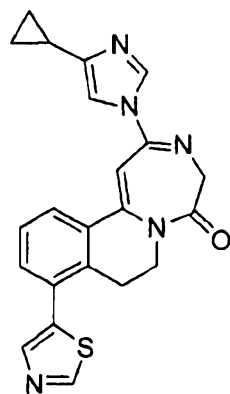
實例 88b：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min。



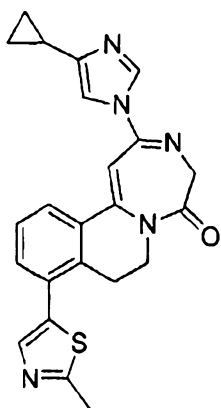
實例 88c：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min。



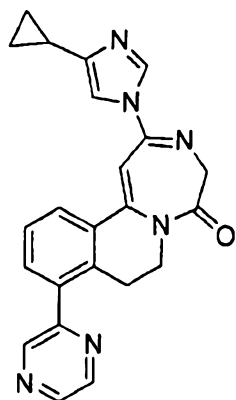
實例 88d：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 402.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.89 min。



實例 88e：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 416.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.96 min。

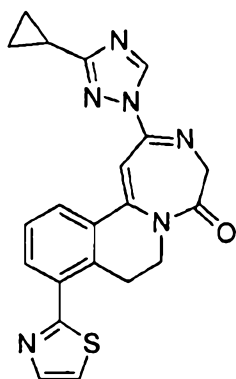


實例 88f (由製備 17 中所述之前驅物)：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 397.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.79 min。



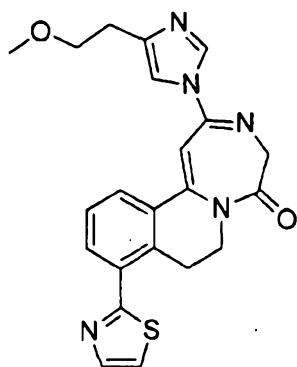
實例 88g (由製備 17 中所述之前驅物)：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

UPLC-MS: MS 403.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.01 min。

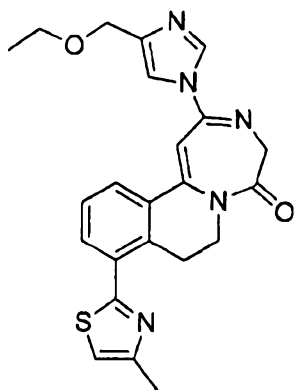


實例 88h (由製備 17 中所述之前驅物)：2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

UPLC-MS: MS 420.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.83 min。

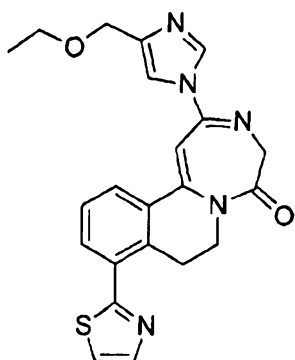


實例 88i (由製備 17 中所述之前驅物)：2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 434.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.98 min。



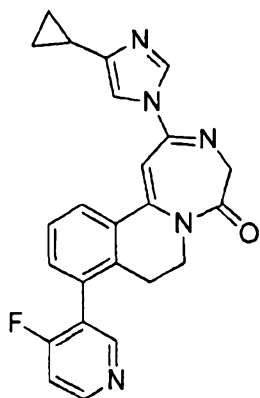
實例88j (由製備17中所述之前驅物)：2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

UPLC-MS: MS 420.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.88 min。

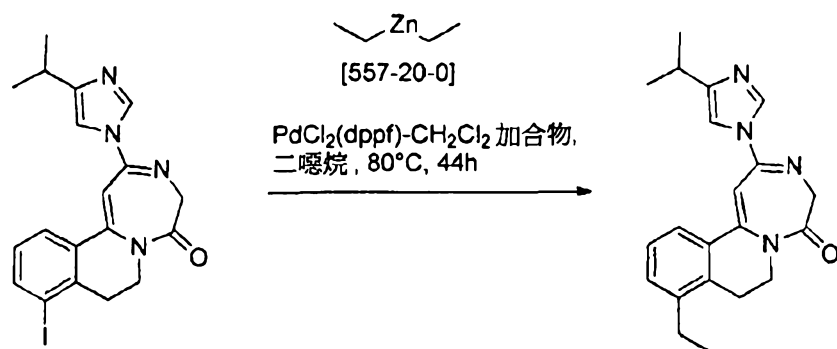


實例88k (由製備17中所述之前驅物)：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

UPLC-MS: MS 414.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.83 min。

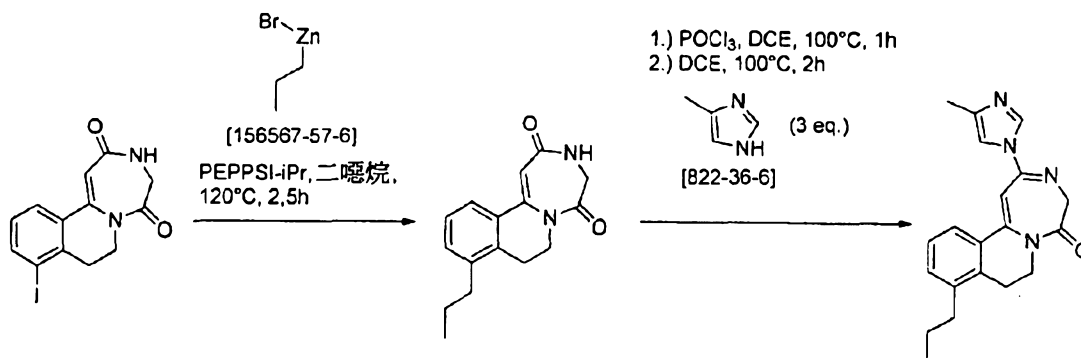


實例89：9-乙基-2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



向9-碘-2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(20 mg, 0.045 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(2 mg, 2.24 mmol)於二噁烷(1 mL)中之除氯溶液中添加二乙基鋅(135 μL , 0.135 mmol, 1 M, 於己烷中)且混合物在微波中、在80°C加熱44小時。使反應混合物溫熱至室溫且接著用AcOEt及2 M HCl水溶液稀釋。分離有機相, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。粗產物藉由SFC(管柱: Diol 5 μm , 250×30 mm, 60A, Princeton; 溶離劑: 7% MeOH/ CO_2 歷時1分鐘, 接著為7% MeOH/ CO_2 至12% MeOH/ CO_2 歷時6分鐘; 流速100 mL/min; UV偵測220 nm)純化, 產生標題化合物(5 mg)。UPLC-MS: MS 349.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.01 min。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 1.21-1.28 (m, 9 H) 2.72 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 2.85-2.92 (m, 1 H) 2.96 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H) 3.91 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H) 4.35 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27-7.38 (m, 2 H) 7.52 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H)。

實例90: 2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-丙基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。90-1。在氬氣下向9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(1.0 g, 2.82 mmol)及溴化丙基鋅(II) (14.1 mL, 7.05 mmol, 0.5 M, 於THF中)於二噁烷(28 mL)中之除氣溶液中添加PEPPSI-iPr (0.29 g, 0.424 mmol)且混合物在壓力容器中、在120°C加熱2.5小時。反應混合物溫熱至室溫且在減壓下移除溶劑。殘餘物懸浮於DCM/MeOH (9:1, v/v)中, 經由矽藻土墊過濾且濾液在減壓下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 1% MeOH/DCM至10% MeOH/DCM歷時35分鐘)純化, 產生呈油狀之產物。標題化合物自乙醚中結晶, 得到黃色結晶(370 mg)。UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min。

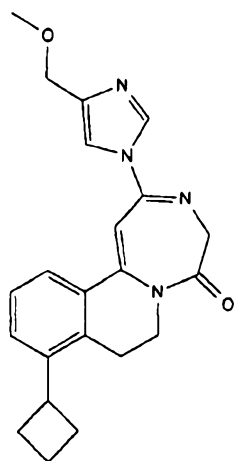
步驟2：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例90。向9-丙基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(370 mg, 1.36 mmol)於1,2-二氯乙烷(14 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (0.25 mL, 2.73 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌1小時。冷卻反應混合物至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。為了完全移除POCl₃, 將殘餘物溶解於甲苯中且再蒸發兩次且在高真空中乾燥。

所得粗含氯化化合物溶於1,2-二氯乙烷(14 mL)中, 添加4-甲基-1H-咪唑(335 mg, 4.08 mmol)且混合物在100°C攪拌2小時。反應混合物溫

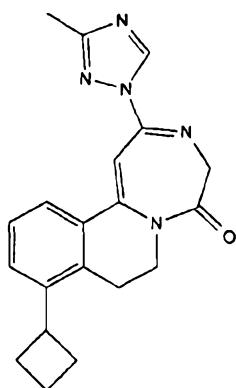
熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM歷時5分鐘，接著為5% MeOH/ DCM歷時25分鐘，接著為5% MeOH/DCM歷時3分鐘)純化，產生153 mg紅色泡沫。藉由SFC (管柱：Diol 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：11% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著為11% MeOH/CO₂至16% MeOH/CO₂歷時6分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)進一步純化，得到標題化合物，自乙醚(55 mg)中結晶。UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.52 (六重峰, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.61 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.90 (br. s., 2 H), 3.79 (br. s., 2 H), 4.21 (br. s., 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22-7.33 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

依循上文針對**實例90**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

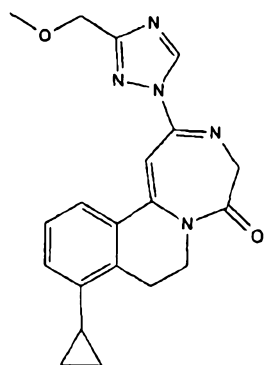
實例91：9-環丁基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min。



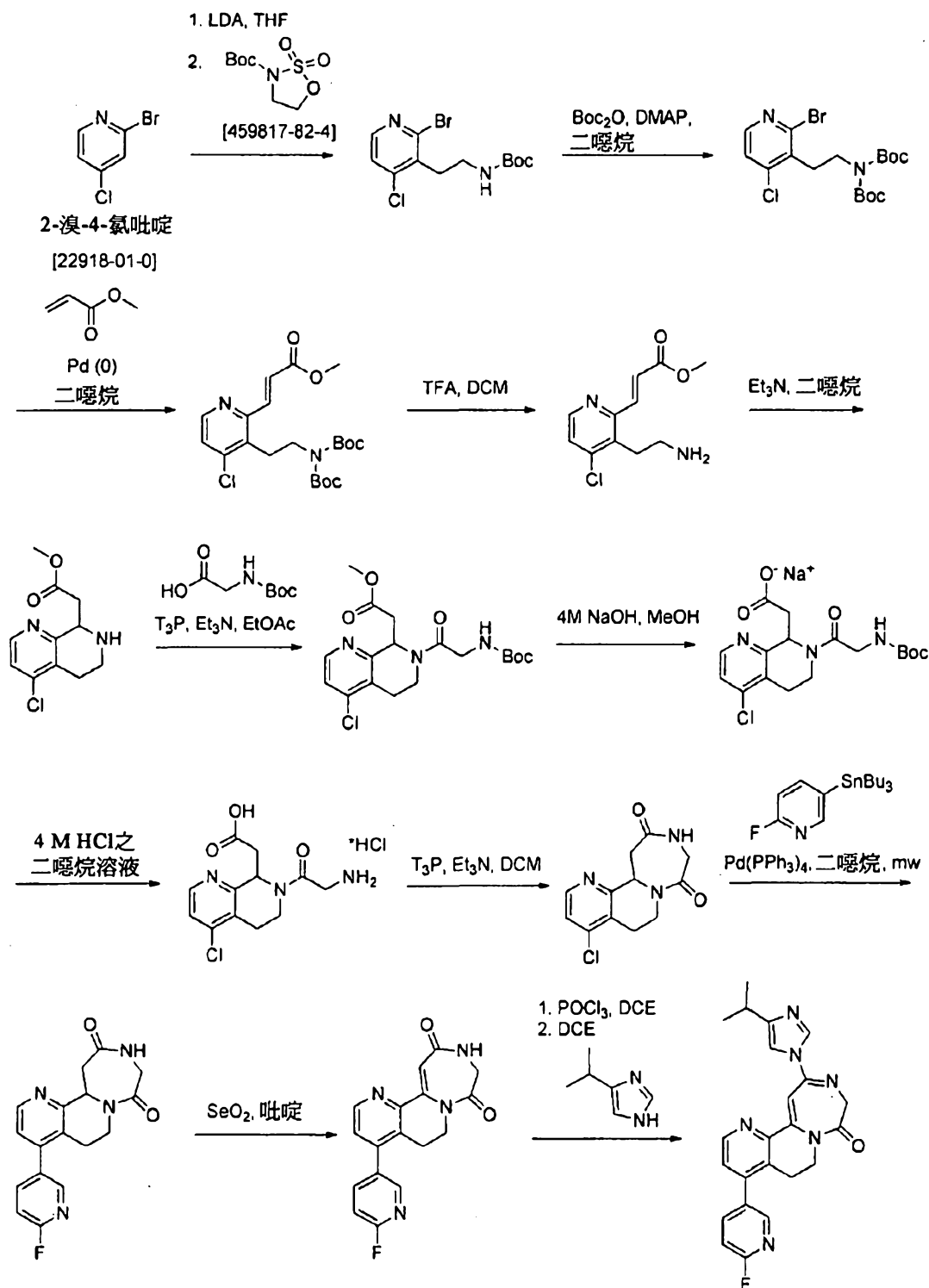
實例 92：9-環丁基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
 呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 348.2 ($M+H^+$); UPLC rt
 1.08 min。



實例 93：9-環丙基-2-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-
 [1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 364.2 ($M+H^+$);
 UPLC rt 0.98 min。



實例 94：4-(6-氟吡啶-3-基)-11-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氫-
 [1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]吡啶-8(9H)-酮。



步驟1：(2-(2-溴-4-氯吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。94-1。

在-70℃向LDA (5.98 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加2-溴-4-氯吡啶(1.0 g, 5.20 mmol)且所得溶液在-70℃攪拌1小時。接著在-70℃添加1,2,3-噁嗪啉-3-甲酸第三丁酯2,2-二氧化物(1.39 g, 6.24 mmol)於THF (20 mL)中之溶液且反應混合物攪拌3小時。在-70℃

添加NH₄Cl飽和水溶液且使混合物溫熱至室溫。混合物用AcOEt萃取(2次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One，溶離劑：2% MeOH/DCM至13% MeOH/DCM梯度，歷時12分鐘)純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(1.36 g)。UPLC-MS: MS 335.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.06 min。

步驟2：(2-(2-溴-4-氯吡啶-3-基)乙基)鹽亞胺二碳酸二第三丁酯。94-2。向(2-(2-溴-4-氯吡啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.15 g, 3.43 mmol)於二噁烷(50 mL)中之經攪拌溶液中添加Boc₂O (3.0 g, 13.7 mmol)及DMAP (42 mg, 0.34 mmol)且所得黃色溶液在回流下攪拌72小時。使反應混合物溫熱至室溫且添加NaHCO₃飽和水溶液。混合物用AcOEt萃取(2次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One，溶離劑：6% AcOEt/環己烷至40% AcOEt/環己烷梯度，歷時18分鐘)純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(1.42 g)。UPLC-MS: MS 435.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.36 min。

步驟3：(E)-3-(3-(2-((二第三丁氧基羰基)胺基)乙基)-4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯。94-3。94-2 (700 mg, 1.61 mmol)、丙烯酸甲酯(290 mg, 3.37 mmol)、雙(三-第三丁基膦)鈹(0) (25 mg, 0.048 mmol)及N,N-二環己基-甲胺(690 mg, 3.53 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在微波中、在150℃、在氬氣下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One，溶離劑：7% AcOEt/環己烷至100% AcOEt/環己烷梯度，歷時18分鐘)純化，產生呈透明油狀之標題化合物(520 mg)。UPLC-MS: MS 441.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.37 min。

步驟4：(E)-3-(3-(2-胺基乙基)-4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯。94-

4。向**94-3** (520 mg, 1.18 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.91 mL, 11.79 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌64小時。在減壓下蒸發反應混合物且殘餘物懸浮於乙醚中。過濾出白色沈澱物且用少量乙醚(2次)洗滌。HCl鹽在高真空下乾燥隔夜，產生呈白色固體狀之標題化合物(380 mg)。UPLC-MS: MS 241.1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0.50 min。

步驟5：2-(4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸甲酯。**94-5**。(E)-3-(3-(2-氨基乙基)-4-氯吡啶-2-基)丙烯酸甲酯(530 mg, 1.49 mmol)及三乙胺(1.04 mL, 7.47 mmol)於二噁烷(10 mL)中之黃色溶液在50°C攪拌1小時。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One, 溶離劑：2% MeOH/DCM至20% MeOH/DCM梯度，歷時14分鐘)純化，產生呈透明油狀之標題化合物(308 mg)。UPLC-MS: MS 241.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.43 min。

步驟6：2-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸甲酯。**94-6**。向2-(4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸甲酯(320 mg, 1.33 mmol)、Boc-甘胺酸(233 mg, 1.33 mmol)及三乙胺(0.37 mL, 2.66 mmol)於AcOEt (7 mL)中之經攪拌溶液中添加T3P (0.93 mL, 1.59 mmol, 50% m/m, 於DMF中)且溶液在室溫下攪拌16小時。添加水且混合物用AcOEt萃取(2次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One, 溶離劑：0% AcOEt/環己烷至100% AcOEt/環己烷梯度，歷時21分鐘)純化，產生呈透明油狀之標題化合物(510 mg)。UPLC-MS: MS 398.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。

步驟7：2-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸鈉。**94-7**。向2-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸甲酯(540 mg, 1.36 mmol)

於MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N NaOH水溶液(0.39 mL, 1.56 mmol)且溶液在室溫下攪拌5天。在減壓下使溶劑蒸發。殘餘物在高真空下乾燥隔夜，產生呈米色粉末狀之標題化合物(540 mg)，未經進一步純化即用於下一步驟。UPLC-MS: MS 384.1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0.81 min。

步驟8：氯化2-(8-(羧甲基)-4-氯-5,6-二氫-1,7-噻啉-7(8H)-基)-2-側氧基乙胺。94-8。向2-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯基)-4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸鈉(540 mg, 1.41 mmol)於二噁烷(10 mL)中之經攪拌懸浮液中添加4 N HCl之二噁烷溶液(1.76 mL, 7.03 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌48小時。過濾出米色沈澱物且用少量乙醚(2次)洗滌。HCl鹽在高真空下乾燥隔夜，產生呈米色固體狀之標題化合物(590 mg)，其含有殘餘量之NaCl。UPLC-MS: MS 284.1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0.45 min。

步驟9：4-氯-5,6,9,10,12,12a-六氫-[1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]噻啉-8,11-二酮。94-9。向2-(7-(2-胺基乙醯基)-4-氯-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-8-基)乙酸(HCl鹽) (450 mg, 1.41 mmol)及三乙胺(1.17 mL, 8.43 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加T3P (1.25 mL, 2.11 mmol, 50% m/m, 於AcOEt中)且懸浮液在室溫下攪拌1小時。添加NaHCO₃飽和水溶液且混合物用DCM萃取(2次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera One, 溶離劑：2% MeOH/AcOEt至15% MeOH/AcOEt梯度，歷時18分鐘)純化，產生呈米色固體狀之標題化合物(66 mg)。UPLC-MS: MS 266.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.57 min。

步驟10：4-(6-氟吡啶-3-基)-5,6,9,10,12,12a-六氫-[1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]噻啉-8,11-二酮。94-10。向4-氯-5,6,9,10,12,12a-六氫-[1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]噻啉-8,11-二酮(66 mg, 0.25 mmol)及2-氟-5-(三

丁基錫烷基)吡啶(120 mg, 0.31 mmol)於二噁烷(2 mL)中之除氣溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.012 mmol)且混合物在微波中、在150°C加熱5小時。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 2% MeOH/AcOEt至20% MeOH/AcOEt歷時21分鐘)純化, 產生呈米色固體狀之標題化合物(32 mg)。UPLC-MS: MS 327.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.58 min。

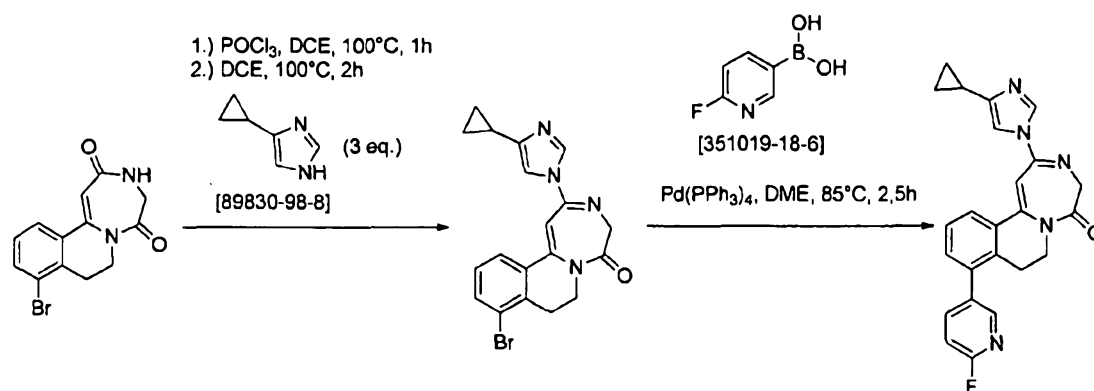
步驟11: 4-(6-氟吡啶-3-基)-5,6,9,10-四氫-[1,4]二氮吡并[1,7-h][1,7]喹啉-8,11-二酮。94-11。4-(6-氟吡啶-3-基)-5,6,9,10,12,12a-六氫-[1,4]二氮吡并[1,7-h][1,7]喹啉-8,11-二酮(32 mg, 0.098 mmol)及SeO₂ (19 mg, 0.17 mmol)在吡啶(1.5 mL)中之混合物在微波條件下、在160°C攪拌30分鐘。使反應混合物溫熱至室溫且傾倒至NaHCO₃飽和水溶液中。混合物用AcOEt萃取(3次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物在高真空下乾燥隔夜, 產生呈米色固體狀之標題化合物(32 mg), 未經進一步純化即用於下一步驟。UPLC-MS: MS 325.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min。

步驟12: 4-(6-氟吡啶-3-基)-11-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氫-[1,4]二氮吡并[1,7-h][1,7]喹啉-8 (9H)-酮。實例94。向4-(6-氟吡啶-3-基)-5,6,9,10-四氫-[1,4]二氮吡并[1,7-h][1,7]喹啉-8,11-二酮(31 mg, 0.096 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (29.3 mg, 0.19 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃, 將殘餘物溶解於甲苯中且再蒸發兩次且在高真空下乾燥。

所得粗含氮化合物溶於1,2-二氯乙烷(5 mL)中, 添加4-異丙基-1H-咪唑(53 mg, 0.48 mmol)且混合物在100°C攪拌1小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下移除

溶劑。粗產物藉由SFC (管柱：DEAP 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：6% MeOH/CO₂至11% MeOH/CO₂歷時11分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化且產生呈米色粉末狀之標題化合物(11 mg)。UPLC-MS: MS 417.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.17-1.34 (m, 6 H), 2.81-2.98 (m, 3 H), 4.05 (br. s., 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.09 (dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.36 (m, 2 H), 7.77 (td, *J*=7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H)。

實例 95-1：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-溴-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。95-1-1。在室溫下向9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(2.0 g, 6.51 mmol)於1,2-二氯乙烷(65 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (1.21 mL, 13.02 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

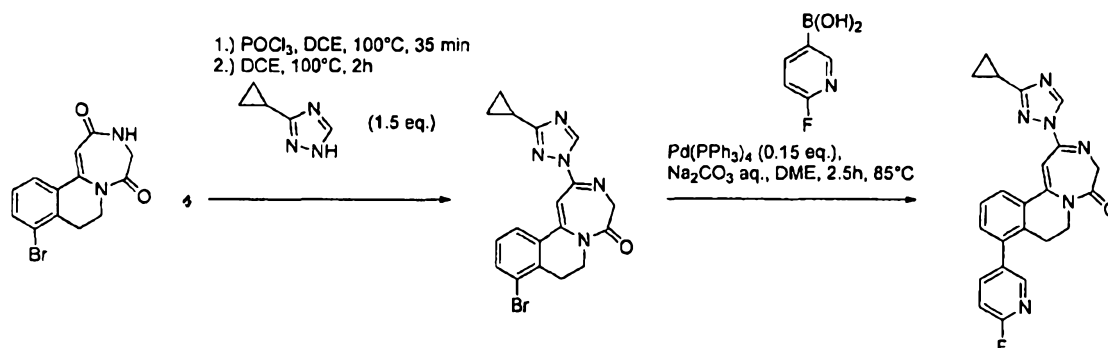
將所得粗含氮中間物溶於1,2-二氯乙烷(50 mL)中，添加4-環丙基-1H-咪唑(2.11 g, 19.53 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之溶液且混合物在100°C攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添

加飽和 NaHCO_3 水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM歷時5分鐘，接著為1% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時25分鐘，4% MeOH/DCM歷時5分鐘)純化，產生1.72 g棕紅色泡沫。進行第二次矽膠急驟管柱層析(Biotage Isolera Four，溶離劑：20% AcOEt/DCM歷時3分鐘，接著為20% AcOEt/DCM至80% AcOEt/DCM歷時25分鐘，隨後為80% AcOEt/DCM歷時10分鐘)，產生呈黃色固體狀之標題化合物(1.48 g)。UPLC-MS: MS 397.1/399.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.00 min。

步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例95-1。9-溴-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(1.48 g, 3.73 mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(1.05 g, 7.45 mmol)及 Na_2CO_3 (1.97 g, 18.63 mmol)於水(14.5 mL)中之溶液用DME (58 mL)處理。對懸浮液進行除氣，添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (646 mg, 0.56 mmol)且混合物在85°C加熱2小時。使反應混合物溫熱至室溫且在減壓下移除溶劑。殘餘物溶於DCM中且用水、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著為1% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時25分鐘，4% MeOH/DCM歷時5分鐘)純化，產生米色泡沫(1.04 g)。殘餘物自AcOEt中結晶，得到呈白色晶體狀之標題化合物(720 mg)。UPLC-MS: MS 414.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.95 min。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.66 (d, $J=3.4$ Hz, 2 H), 0.72-0.84 (m, 2 H), 1.70-1.88 (m, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 3.72 (br. s., 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.47-7.57 (m, 2 H), 7.97-8.14 (m, 3 H),

8.27 (s, 1 H)。

實例 95-2：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

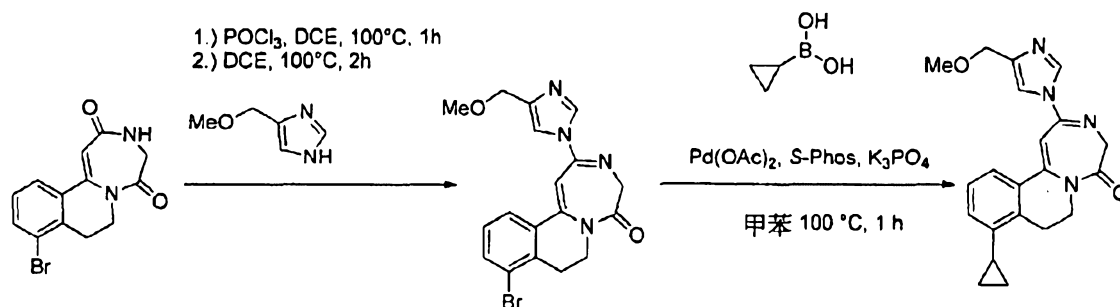


步驟 1：9-溴-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。95-2-1。在室溫下向9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(5.0 g, 16.28 mmol)於1,2-二氯乙烷(203 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (3.03 mL, 32.6 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌35分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

將所得粗含氮中間物溶於1,2-二氯乙烷(190 mL)中，添加3-環丙基-1H-1,2,4-三唑(2.66 g, 24.37 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之溶液且混合物在100°C攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：0.5% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著爲0.5% MeOH/DCM至2.5% MeOH/DCM歷時50分鐘，2.5% MeOH/DCM歷時5分鐘)純化，產生微紅色泡沫。殘餘物用AcOEt濕磨，產生呈微紅色固體狀之標題化合物(3.92 g)。UPLC-MS: MS 398.2/400.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.08分鐘。

步驟2：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例95-2。9-溴-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(5.7 g, 14.31 mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(4.03 g, 28.6 mmol)及Na₂CO₃ (7.58 g, 71.6 mmol)於水(28 mL)中之溶液用DME (114 mL)處理。對懸浮液進行除氣，添加Pd(PPh₃)₄ (2.48 g, 2.15 mmol)且混合物在85°C加熱2小時。使反應混合物溫熱至室溫且在減壓下移除溶劑。殘餘物溶於DCM中且用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：70% AcOEt/庚烷歷時3分鐘，接著為70% AcOEt/庚烷至100% AcOEt/庚烷歷時50分鐘，100% AcOEt/庚烷歷時10分鐘)純化，產生米色泡沫(5.91 g)。殘餘物溶於DCM (100 mL)中且添加MP-TMT樹脂(4.0 g, 0.71 mmol/g)且混合物攪拌2.5小時。過濾出樹脂且在減壓下移除溶劑，產生黃色泡沫。泡沫自熱正丁醇(50 mL)中結晶，得到呈白色晶體狀之標題化合物(4.8 g)。UPLC-MS: MS 415.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.79-0.87 (m, 2 H), 0.89-0.99 (m, 2 H), 1.98-2.07 (m, 1 H), 2.87 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H), 3.72 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.31 (dd, *J*=8.44, 2.57 Hz, 1 H), 7.47-7.56 (m, 2 H), 7.89-7.97 (m, 1 H), 8.07 (td, *J*=8.13, 2.57 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H)。

實例96-1：9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



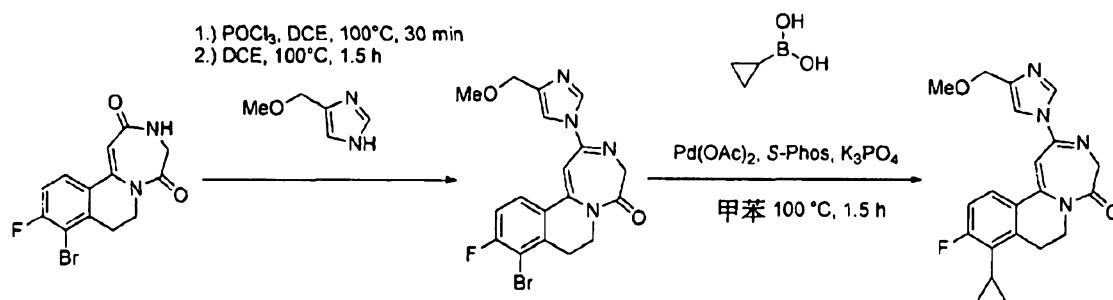
步驟1：9-溴-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。96-1-1。在室溫下向9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(10.0 g, 32.6 mmol)於1,2-二氯乙烷(500 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (6.07 mL, 65.1 mmol)且所得懸浮液在100℃攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

所得粗含氯中間物(14.85 g)溶於1,2-二氯乙烷(400 mL)中，添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(10.97 g, 98 mmol)於1,2-二氯乙烷(100 mL)中之溶液且混合物在100℃攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：AcOEt/DCM 9:1 歷時20分鐘，接著爲1% MeOH/DCM至2.5% MeOH/DCM歷時25分鐘，2.5% MeOH/DCM歷時35分鐘)純化，產生8.35 g棕紅色泡沫。殘餘物溶於AcOEt (50 mL)中且攪拌隔夜，同時使所要區位異構體結晶。濾出固體，用少量AcOEt洗滌且在高真空下乾燥隔夜，產生呈淺黃色結晶狀之標題化合物(2.6 g)。UPLC-MS: MS 401.2/403.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min。

步驟2：9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例96-1。9-溴-2-(4-(甲氧基

甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮 (7.73 g, 19.26 mmol) 溶於甲苯(155 mL)中且添加S-Phos (2.58 g, 6.16 mmol)、環丙基硼酸(3.45 g, 38.5 mmol)及K₃PO₄ (8.59 g, 40.5 mmol)。對懸浮液進行除氣，在氬氣下添加Pd(OAc)₂ (0.87 g, 3.85 mmol)且混合物在100°C加熱1小時。使混合物溫熱至室溫且經由矽藻土墊過濾。殘餘物用DCM稀釋且用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 1% MeOH/DCM歷時5分鐘, 接著為1% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時60分鐘, 5% MeOH/DCM歷時10分鐘)純化, 產生米色泡沫(6.85 g)。殘餘物自AcOEt中結晶, 得到呈白色晶體狀之標題化合物(5.8 g)。UPLC-MS: MS 363.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.50-0.72 (m, 2 H), 0.79-1.06 (m, 2 H), 1.77-2.08 (m, 1 H), 2.93-3.14 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.87 (br. s, 2 H), 4.13-4.39 (m, 4 H), 7.09-7.21 (m, 2 H), 7.24-7.35 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.84-7.94 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H)。

實例96-2: 9-環丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1: 9-溴-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。96-2-1。在室溫下, 向9-溴-10-氟-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(參見製備

17a) (4.40 g, 13.53 mmol)於1,2-二氯乙烷(135 mL)中之經攪拌溶液添加POCl₃ (2.52 mL, 27.1 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

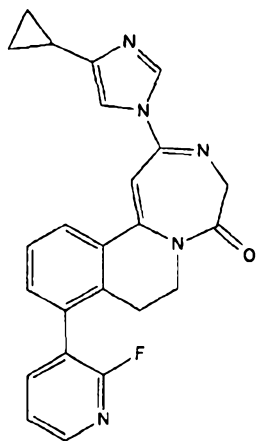
所得粗含氯中間物(4.65 g)溶於1,2-二氯乙烷(135 mL)中，添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(6.07 g, 54.1 mmol)且混合物在100°C攪拌1.5小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加水且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：0.5% MeOH/DCM歷時5分鐘，接著爲0.5% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時50分鐘，4% MeOH/DCM歷時10分鐘)純化，產生米色泡沫。殘餘物用AcOEt濕磨，產生米色結晶。爲完全分離區位異構體，結晶體自AcOEt (25 mL)中再一次結晶且攪拌隔夜。濾出固體，用少量AcOEt洗滌且在高真空下乾燥隔夜，產生呈淺黃色結晶狀之標題化合物(1.5 g)。UPLC-MS: MS 419.2/421.2 (M+H⁺); UPLC rt 3.22 min (10分鐘方法)。

步驟2：9-環丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例96-2。9-溴-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(1.5 g, 3.58 mmol)溶於甲苯(36 mL)中且添加S-Phos (0.47 g, 1.14 mmol)、環丙基 酮酸(0.615 g, 7.16 mmol)及K₃PO₄ (1.59 g, 7.51 mmol)。對懸浮液進行除氣，在氬氣下添加Pd(OAc)₂ (0.16 g, 0.72 mmol)且混合物在100°C加熱1.5小時。使混合物溫熱至室溫且經由矽藻土墊過濾。殘餘物用DCM稀釋且用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。

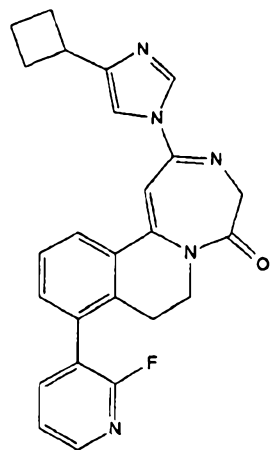
粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 50% AcOEt/DCM歷時5分鐘, 接著為50% AcOEt/DCM至100% AcOEt/DCM歷時40分鐘, 隨後為100% AcOEt/DCM歷時10分鐘)純化, 產生泡沫。進行第二次矽膠急驟管柱層析(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 0.5% MeOH/DCM歷時4分鐘, 接著為0.5% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時60分鐘, 4% MeOH/DCM歷時20分鐘), 產生呈黃色固體狀之標題化合物。殘餘物溶於DCM中且添加MP-TMT樹脂(0.71 mmol/g)且混合物攪拌2.5小時。過濾出樹脂且在減壓下移除溶劑, 產生黃色泡沫。泡沫自熱正丁醇中結晶, 得到呈白色晶體狀之標題化合物(683 mg)。UPLC-MS: MS 381.3 ($M+H^+$); UPLC rt 3.53 min (10分鐘方法)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.55-0.64 (m, 2 H), 0.94-1.04 (m, 2 H), 1.67-1.78 (m, 1 H), 3.08 (t, $J=5.99$ Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.77-3.88 (m, 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 7.10-7.20 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, $J=8.93, 5.01$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H)。

依循上文針對實例95-1、95-2、96-1及96-2所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物:

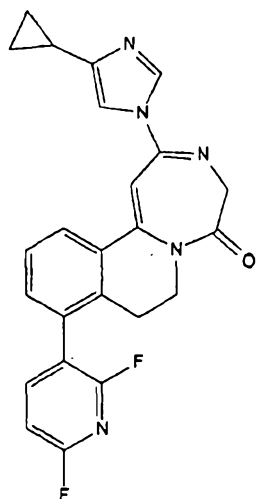
實例97: 2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 414.2 ($M+H^+$); 0.89 min。



實例 98：2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 428.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.96 min。

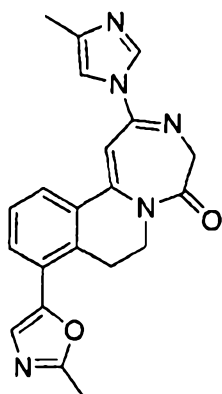


實例 99：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2,6-二氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 432.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.01 min。

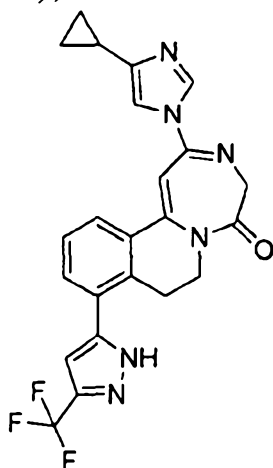


實例 99a：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-5-基)-7,8-二氫-

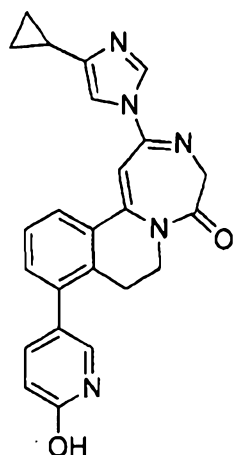
[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 374.1 ($M+H^+$);
UPLC rt 0.73 min。



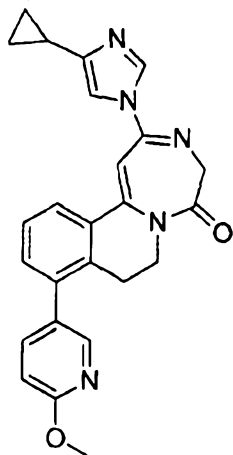
實例99b：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-
7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 453.3
($M+H^+$); UPLC rt 0.98 min。



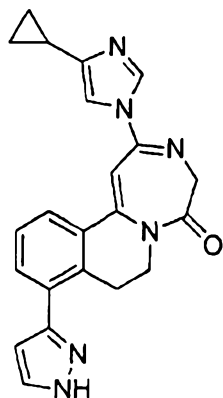
實例99c：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-羥基吡啶-3-基)-7,8-二氫-
[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 412.4 ($M+H^+$);
UPLC rt 0.71 min。



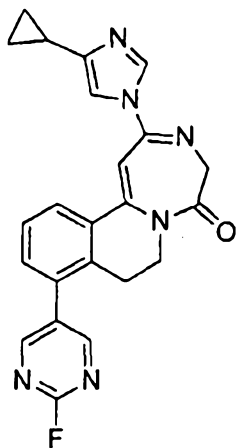
實例 99d：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 426.4 ($M+H^+$); UPLC rt 1.01 min。



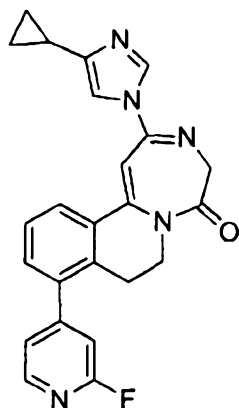
實例 99e：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 385.4 ($M+H^+$); UPLC rt 0.78 min。



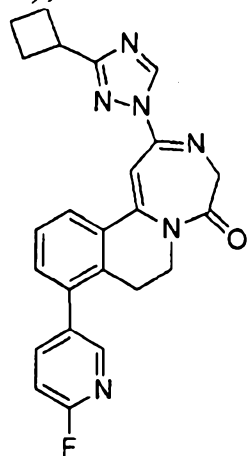
實例 99f：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟嘧啶-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.87 min。



實例 99g : 2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 414.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.94 min。

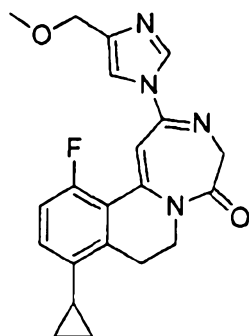


實例 99h : 2-(3-環丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 429.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.11 min。

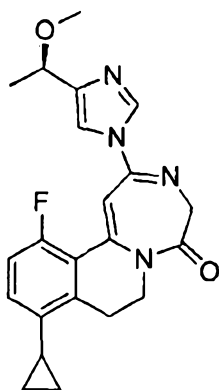


實例 99i (由製備 17b 中所述之前驅物) : 9-環丙基-12-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-

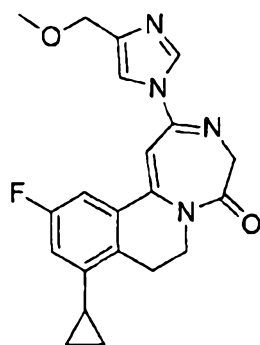
酮。UPLC-MS: MS 381.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.96 min。



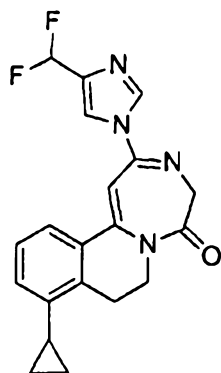
實例99j (由製備17b中所述之前驅物): (R)-9-環丙基-12-氟-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 395.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.00 min。



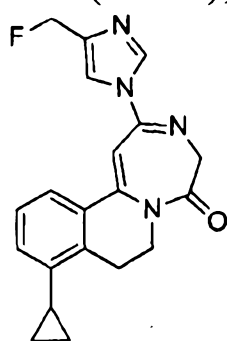
實例99k (由製備17c中所述之前驅物): 9-環丙基-11-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 381.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.97 min。



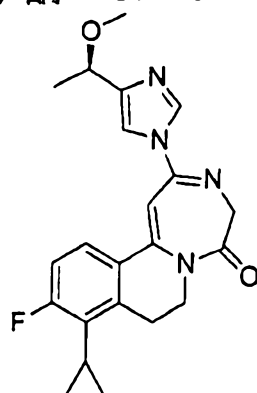
實例99l (由製備17中所述之前驅物): 9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 369.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.05 min。



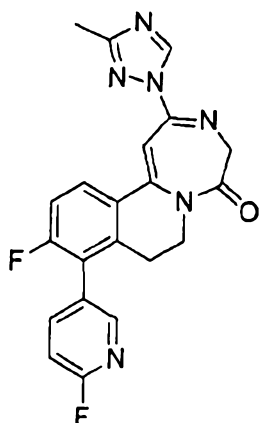
實例99m (由製備17中所述之前驅物)：9-環丙基-2-(4-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 351.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.00 min。



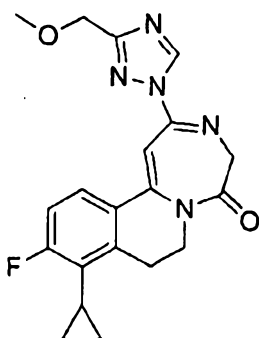
實例99n (由製備17a中所述之前驅物)：(R)-9-環丙基-10-氟-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 395.4 ($M+H^+$); UPLC rt 1.00 min。



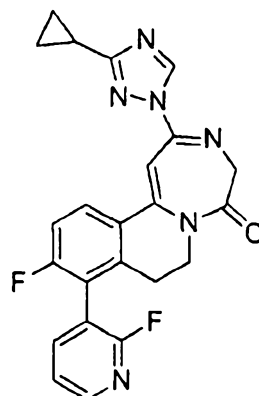
實例99o (由製備17a中所述之前驅物)：10-氟-9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 407.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.92 min。



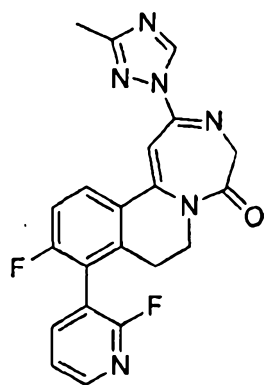
實例99p (由製備17a中所述之前驅物)：9-環丙基-10-氟-2-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 382.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.01 min。



實例99q (由製備17a中所述之前驅物)：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 433.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.00 min。

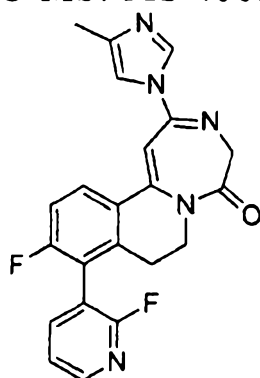


實例99r (由製備17a中所述之前驅物)：10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 407.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.89 min。

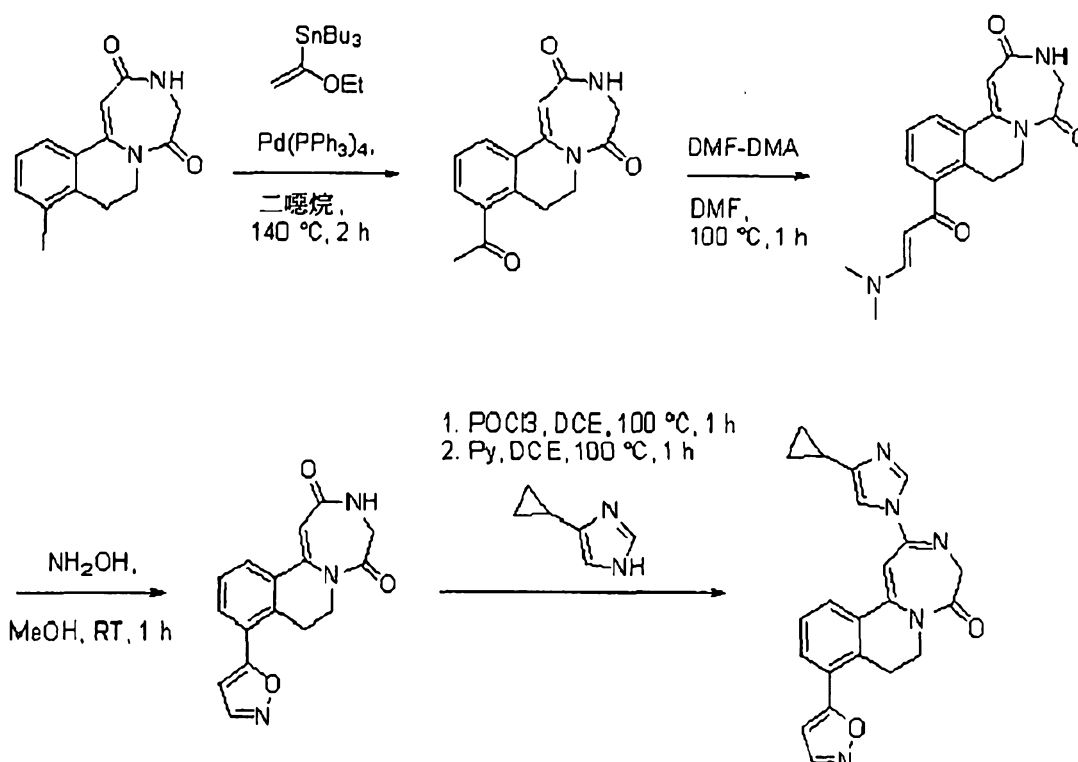


實例99s (由製備17a中所述之前驅物)：10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

UPLC-MS: MS 406.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min。



實例100：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(異噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-乙醯基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。100-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮 (150 mg, 0.42 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(153 mg, 0.42 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (49 mg, 0.04 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至140℃維持2小時。接著真空濃縮混合物且所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 85:15)純化, 得到化合物, 所得化合物溶解於THF (20 mL)中且用2 M HCl水溶液(0.68 mL, 1.36 mmol)處理。溶液在室溫下攪拌1小時且接著真空濃縮。所得殘餘物溶解於NaHCO₃飽和水溶液中且用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到標題化合物(79 mg)。UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.59 min。

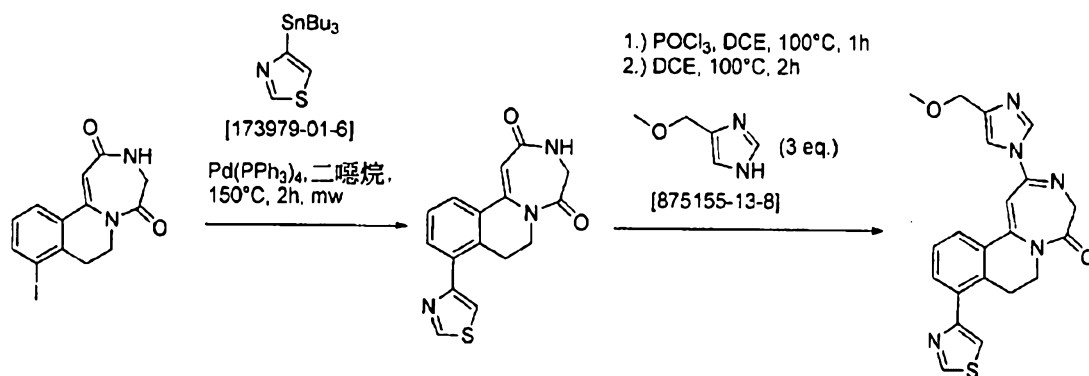
步驟2：(E)-9-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。100-2。9-乙醯基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(200 mg, 0.74 mmol)於DMF(1.0 mL)中之混合物用DMF-DMA (0.12 mL, 0.89 mmol)處理且在100℃攪拌1小時。真空濃縮混合物且所得粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 98:2至85:15)純化, 得到呈米色固體狀之標題化合物(135 mg)。UPLC-MS: MS 236.2 (M+H⁺), UPLC rt 0.54 min。

步驟3：9-(異噁唑-5-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。100-3。向(E)-9-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(160 mg, 0.49 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物中添加NH₂OH·HCl (51 mg, 0.74 mmol)且溶液加熱至回流維持1小時。接著真空濃縮混合物且粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 99:1至90:10)純化, 得到呈米色固體狀之標題化合物(90 mg)。UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺)。UPLC rt 0.65 min。

步驟4：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(異噁唑-5-基)-7,8-二氫-

[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例100。9-(異噁唑-5-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(90 mg, 0.31 mmol)於DCE (4 mL)中之溶液用POCl₃ (57 μ L, 0.61 mmol)處理且混合物加熱至100°C維持1小時。接著讓混合物冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得褐色殘餘物溶解於DCE (4 mL)中且接著添加4-環丙基-1H-咪唑(50 mg, 0.46 mmol)及吡啶(74 μ L, 0.91 mmol)。混合物加熱至110°C維持1小時，且接著冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, cHex/AcOEt 100:0至0:100及DCM/MeOH 99:1至90:10)純化，得到呈淺紅色固體狀之標題化合物(42 mg)。UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d): δ ppm 0.67-0.79 (m, 2 H); 0.80-0.91 (m, 2 H); 1.80-1.91 (m, 1 H); 3.17 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.90 (t, *J*=6.19 Hz, 2H); 4.37 (s, 2 H); 6.47 (s, 1 H); 6.63 (s, 1 H); 7.18 (s, 1 H); 7.50 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H); 7.70-7.83 (m, 2 H); 7.88 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H)。

實例101：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-(噁唑-4-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。104-1。向9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(1 g, 2.82 mmol)及4-(三丁基錫烷基)噁唑(1.48 g, 3.95

mmol)於二噁烷(16 mL)中之經除氣溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (130 mg, 0.11 mmol)且混合物在微波中在150°C加熱2小時。在減壓下移除溶劑。粗產物自DCM中結晶，產生標題化合物(760 mg)。UPLC-MS: MS 312.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min。

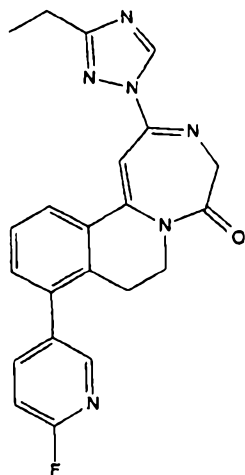
步驟2：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例101。向9-(噻唑-4-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(160 mg, 0.51 mmol)於1,2-二氯乙烷(4 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (0.096 mL, 1.03 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且再蒸發兩次且在高真空下乾燥。

所得粗含氯化化合物溶於1,2-二氯乙烷(4 mL)中，添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(172 mg, 1.53 mmol)且混合物在100°C攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由SFC (管柱：Reposil 70 NH₂, 5 μm, 250 × 30 mm, Dr. Maisch; 溶離劑：14% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著爲14% MeOH/CO₂至19% MeOH/CO₂歷時6分鐘; 流速100 mL/min; UV偵測220 nm)純化，產生呈白色粉末狀之標題化合物(27 mg)。UPLC-MS: MS 406.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.14 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.85 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.37-7.50 (m, 3 H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H)。

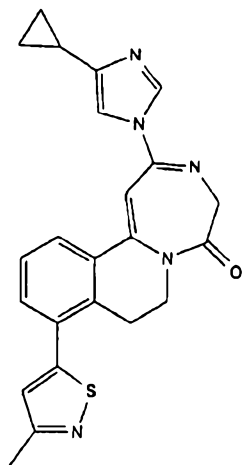
依循上文針對實例101所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例102：2-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-

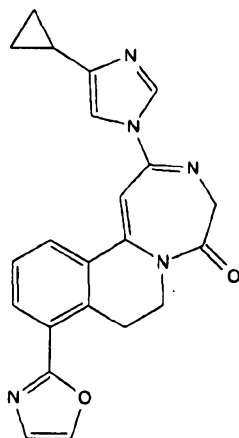
[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 403.1 ($M+H^+$);
UPLC rt 0.96 min。



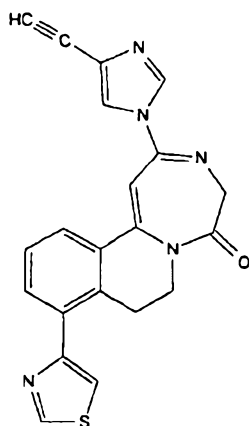
實例103：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-甲基異噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 416.1 ($M+H^+$); UPLC rt 0.95 min。



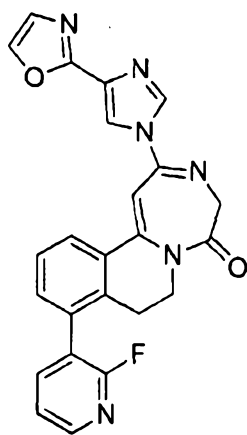
實例104：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 386.2 ($M+H^+$); UPLC
rt 0.87 min。



實例105：2-(4-乙炔基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.88 min。

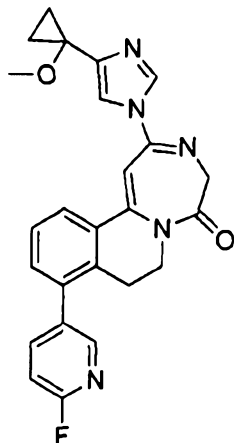


實例106：9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 441.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min。

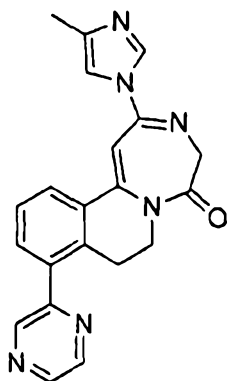


實例106a：9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(1-甲氧基環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 444.2

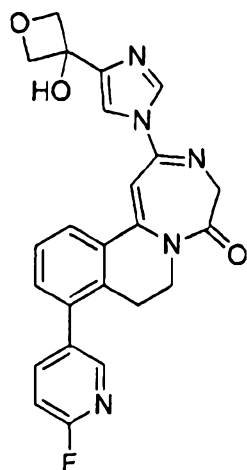
(M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



實例 106b：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
 呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 371.2 (M+H⁺); UPLC rt
 0.65 min.

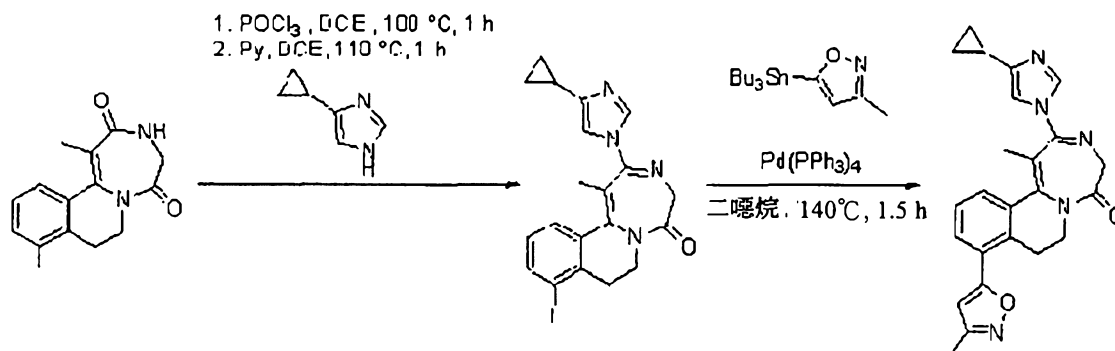


實例 106c (由製備 17 中所述之前驅物)：9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(3-羥
 基氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異
 喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 446.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.80 min.



實例 107：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-1-甲基-9-(3-甲基異噁唑-5-基)-

7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

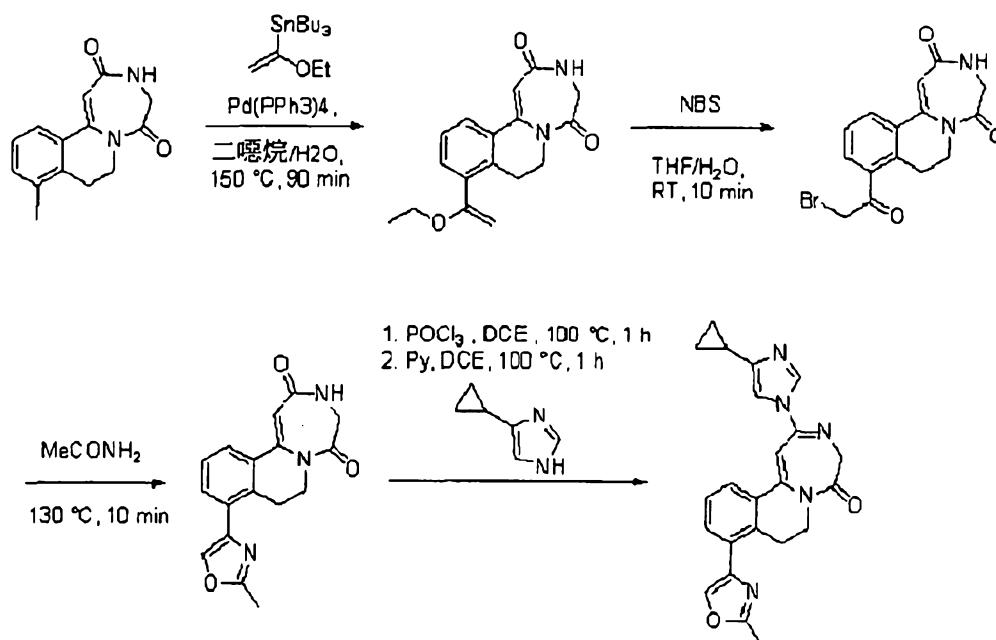


步驟1：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-1-甲基-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。107-1。9-碘-1-甲基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(30 mg, 81 μ mol)於DCE (2 mL)中之混合物用POCl₃ (15 μ L, 0.16 mmol)處理且加熱至100°C維持3小時。接著讓混合物冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得褐色殘餘物溶解於DCE (2 mL)中且接著添加4-環丙基-1H-咪唑(31 mg, 0.28 mmol)及吡啶(20 μ L, 0.24 mmol)。混合物加熱至100°C維持4.5小時，且接著使得冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。經由SiO₂墊(AcOEt)過濾，得到褐色固體，藉由SFC(管柱：Diol 5 μ m, 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：13% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著為13% MeOH/CO₂至18% MeOH/CO₂歷時6分鐘；接著為18% MeOH/CO₂至50% MeOH/CO₂歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(11 mg)。UPLC-MS: MS 459.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min。

步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-1-甲基-9-(3-甲基異噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例107。2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-1-甲基-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(8 mg, 17 μ mol)、3-甲基-5-(三丁基錫烷基)異噁唑(10

mg, 26 μmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 mg, 0.9 μmol)於二噁烷(0.2 mL)中之混合物在微波反應器中、在 N_2 下加熱至 140°C 維持1.5小時。混合物接著真空濃縮，所得殘餘物藉由SFC (管柱：2-乙基吡啶5 μm , 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton; 溶離劑：8% MeOH/ CO_2 歷時1分鐘，接著為8% MeOH/ CO_2 至13% MeOH/ CO_2 歷時6分鐘；接著為13% MeOH/ CO_2 至50% MeOH/ CO_2 歷時1分鐘；流速100 mL/min; UV偵測220 nm)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(4 mg)。UPLC-MS: MS 414.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.88 min. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d): δ ppm 0.74-0.88 (m, 4 H); 1.74-1.91 (m, 1 H); 2.18 (s, 3 H); 2.42 (s, 3 H); 2.81 (td, $J=14.68$, 5.27 Hz, 1 H); 3.17 (td, $J=13.49$, 3.64 Hz, 1 H); 3.45 (m., 1 H); 3.91-4.02 (m, 2 H); 4.70 (d, $J=10.79$ Hz, 1 H); 6.32 (s, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.45 (t, $J=7.65$ Hz, 1 H); 7.56 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H); 7.66-7.76 (m, 2 H)。

實例108：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-(1-乙氧基乙烯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。111-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹

啉-2,5-二酮(2.5 g, 7.06 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物在氬氣下用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(2.98 mL, 8.82 mmol)及Pd(PPh₃)₄(408 mg, 0.35 mmol)處理，且混合物在微波反應器中加熱至150℃維持90分鐘。接著過濾混合物且濾液真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 99:1至90:10)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(1.20 g)。UPLC-MS: MS 299.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min。

步驟2：9-(2-溴乙醯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。111-2。9-(1-乙氧基乙烯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(1.2 g, 4.02 mmol)於THF/H₂O混合物(3:1, 40 mL)中之溶液用NBS (716 mg, 4.02 mmol)處理且混合物在0℃攪拌10分鐘。混合物分配於AcOEt與鹽水之間且分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(880 mg)，原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 349.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.69 min。

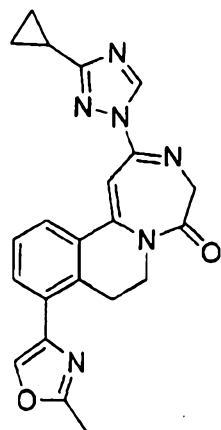
步驟3：9-(2-甲基噁唑-4-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。111-3。向燒瓶中饋入9-(2-溴乙醯基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(230 mg, 0.66 mmol)及乙醯胺(233 mg, 3.95 mmol)且固體混合物加熱至130℃維持15分鐘。所得褐色液體物料分配於AcOEt與H₂O中。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/MeOH (100:0至90:10))純化，得到呈米色粉末狀之標題化合物(110 mg)。UPLC-MS: MS 310.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.67 min。

步驟4：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例108。9-(2-甲基噁唑-4-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(140 mg, 0.45 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物用POCl₃ (84 μL, 0.91 mmol)處理且加熱至100℃歷時1小時。接著讓混合物冷卻至室溫，傾倒至冷水中且

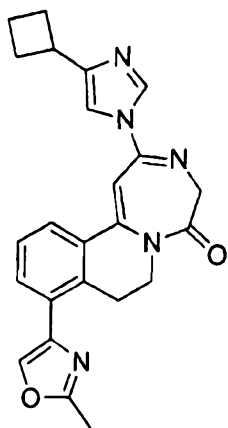
用DCM萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。所得褐色殘餘物溶解於DCE (5 mL)中且接著添加4-環丙基-1H-咪唑(59 mg, 0.54 mmol)及吡啶(110 μL , 1.36 mmol)。混合物加熱至 100°C 維持1小時，且接著冷卻至室溫，傾倒至 H_2O 上且用DCM萃取。有機層接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。藉由SFC (管柱：2-乙基吡啶5 μm , 250×30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：10% MeOH/ CO_2 歷時1分鐘，接著為10% MeOH/ CO_2 至15% MeOH/ CO_2 歷時6分鐘；接著為15% MeOH/ CO_2 至50% MeOH/ CO_2 歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到呈米色粉末狀之標題化合物(42 mg)。UPLC-MS: MS 400.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.86 min。 ^1H NMR (400 MHz, 氮仿-*d*): δ ppm 0.61-0.82 (m, 2 H); 0.82-0.91 (m, 2 H); 1.78-1.96 (m, 1 H); 2.56 (s, 3 H); 3.16 (t, $J=6.02$ Hz, 2 H); 3.89 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H); 4.37 (br. s., 2 H); 6.62 (s, 1 H); 7.19 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H); 7.38-7.48 (m, 1 H); 7.63-7.70 (m, 2 H); 7.78 (dd, $J=7.65, 1.13$ Hz, 1 H); 7.89 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例108**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

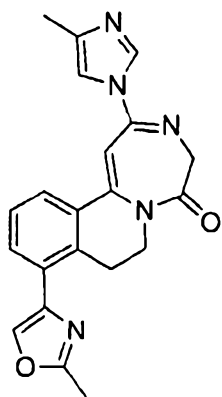
實例108a：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 401.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.99 min。



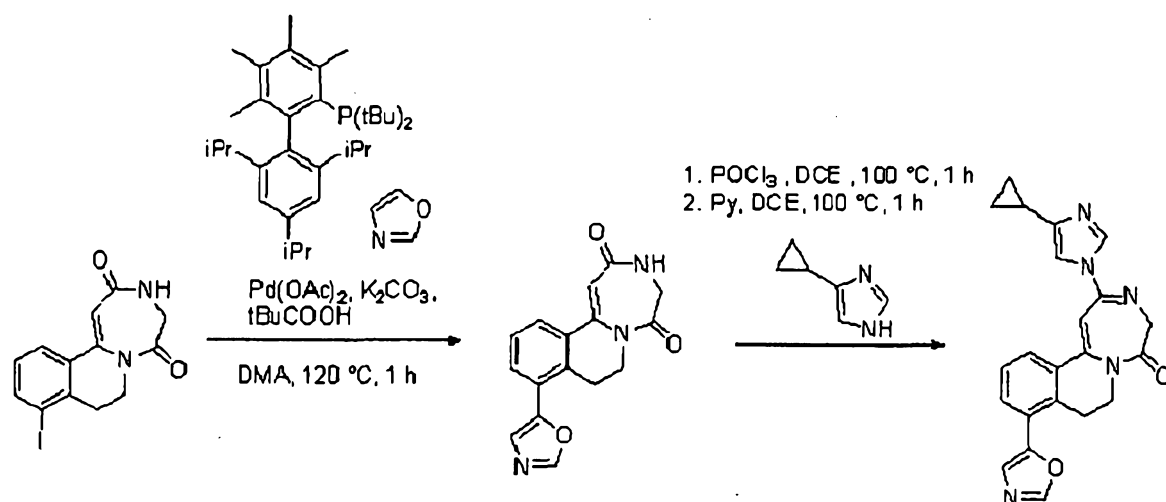
實例108b：2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 414.2.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min。



實例108c：2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 374.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min。



實例109：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

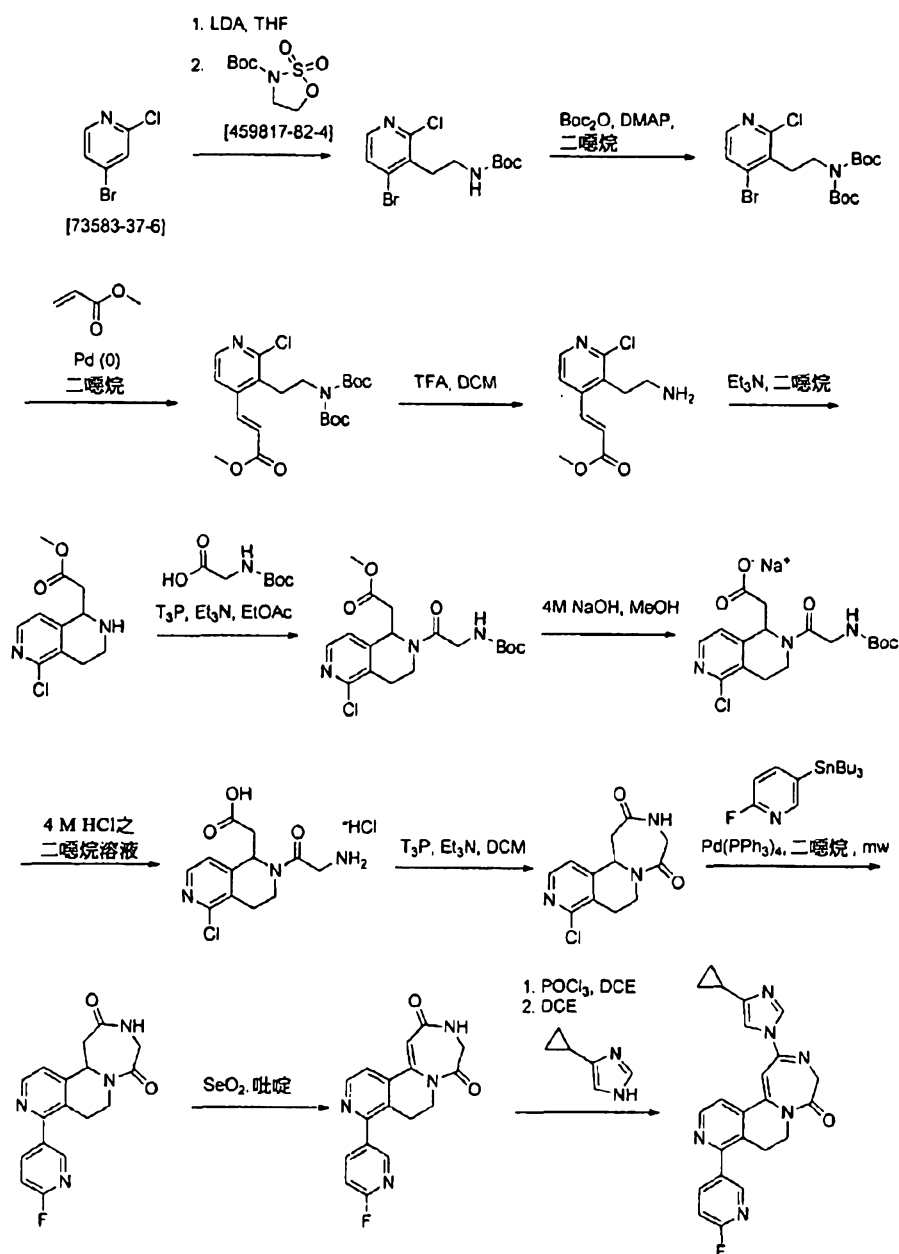


步驟1：9-(噁唑-5-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。112-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(520 mg, 1.47 mmol)、噁唑(0.24 mL, 3.67 mmol)、Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.22 mmol)、二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(141 mg, 0.29 mmol)、K₂CO₃ (609 mg, 4.40 mmol)及特戊酸(68 μl, 0.59 mmol)於DMA (4 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至120°C維持1小時。接著過濾混合物且真空濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/MeOH 99:1至90:10)純化，得到呈米色粉末狀之標題化合物(140 mg)。UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min。

步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例109。9-(噁唑-5-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呿并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(180 mg, 0.61 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物用POCl₃ (114 μL, 1.22 mmol)處理且加熱至100°C維持1小時。接著讓混合物冷卻至室溫，傾倒至冷水上且用DCM萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得褐色殘餘物溶解於DCE (5 mL)中且接著添加4-環丙基-1H-咪唑(79 mg, 0.73 mmol)及吡啶(148 μL, 1.83 mmol)。混合物加熱至100°C維持1小時，且接著使得

冷卻至室溫，傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由SFC（管柱：2-乙基吡啶5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：9% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著為9% MeOH/CO₂至14% MeOH/CO₂歷時6分鐘；接著為14% MeOH/CO₂至50% MeOH/CO₂歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到呈淺褐色固體狀之標題化合物(7 mg)。UPLC-MS: MS 386.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.79 min。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 0.78 (m, 2 H); 0.81-0.87 (m, 2 H); 1.79-1.93 (m, 1 H); 3.14 (t, *J*=6.02 Hz, 2 H); 3.94 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H); 4.38 (br. s., 2 H); 6.66 (s, 1 H); 7.20 (s, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 7.42-7.60 (m, 1 H); 7.77 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H); 7.74 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 8.03 (s, 1 H)。

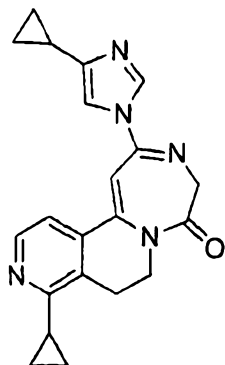
實例 110：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-*a*][2,6]嘧啶-5(4H)-酮。



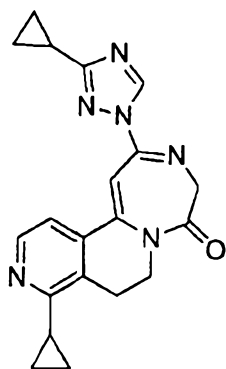
類似於實例94，由4-溴-2-氯吡啶及1,2,3-噁噻啉-3-甲酸第三丁酯2,2-二氧化物合成標題化合物。UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.77 min。 ¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 0.66-0.82 (m, 2 H), 0.84-0.99 (m, 2 H), 1.78-1.96 (m, 1 H), 3.07 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.07 (td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=5.3 Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例110**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

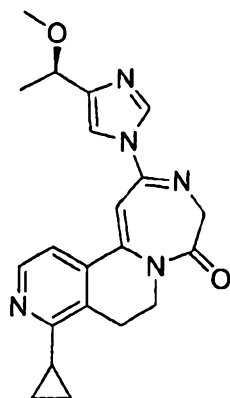
實例110a：9-環丙基-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 360.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.85 min。



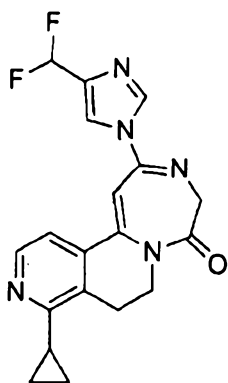
實例110b：9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 361.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.91 min。



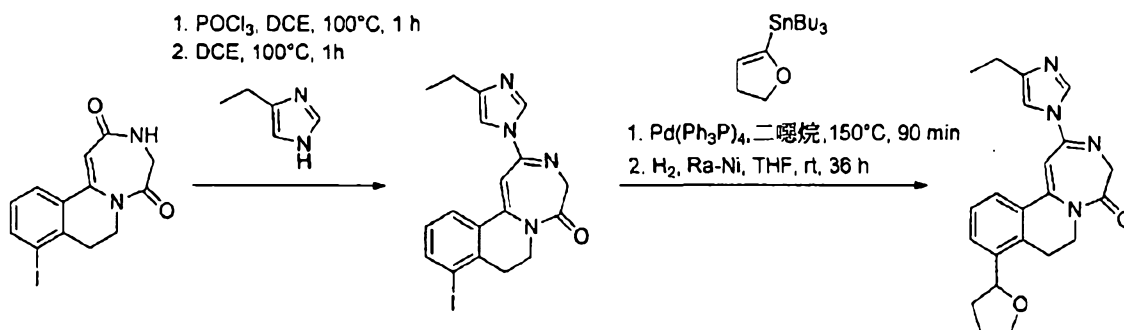
實例110c：(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 378.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.80 min。



實例110d：9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a][2,6]噻啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 370.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.86 min。



實例111：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。111-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(440 mg, 1.24 mmol)於無水DCE (10 mL)之混合物用POCl₃ (0.23 mL, 2.49 mmol)處理且加熱至100°C維持1小時。讓混合物冷卻至室溫且接著傾倒至H₂O上且用DCM萃取。合併之有機層接

著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCE (10 mL) 中且添加4-乙基-1H-咪唑(597 mg, 6.21 mmol)。混合物加熱至100℃維持1小時。接著使混合物冷卻至室溫，傾倒至H₂O上，用DCM萃取且合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 9:1)純化，得到呈褐色油狀之標題化合物(523 mg)。UPLC-MS: MS 433.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.93 min。

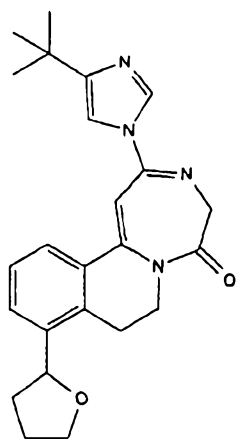
步驟2：9-(4,5-二氫呋喃-2-基)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。111-2。2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(520 mg, 1.20 mmol)、三丁基(4,5-二氫呋喃-2-基)錫烷(864 mg, 2.41 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物加熱至150℃維持1.5小時。過濾混合物且真空濃縮濾液。藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 95:5)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(254 mg)。UPLC-MS: MS 375.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min。

步驟3：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例111。向燒瓶中饋入含有9-(4,5-二氫呋喃-2-基)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(250 mg, 0.67 mmol)之20 mL THF且添加阮尼鎳(100 mg, 0.67 mmol)。燒瓶抽成真空且接著填充H₂。混合物在室溫下攪拌36小時。接著過濾反應混合物且真空濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM至DCM/MeOH 9:1)純化且所得產物自庚烷中再結晶，得到呈米色固體狀之標題化合物(63 mg; 外消旋)。UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.13 (t, *J*=7.62 Hz, 3 H); 1.47-1.64 (m, 1 H); 1.81-2.00 (m, 2 H); 2.24-2.40 (m, 1 H); 2.40-2.55 (m, 2 H); 2.74-3.04 (m, 2 H); 3.59-3.74 (m, 1 H); 3.81 (q, *J*=7.56 Hz, 1 H); 3.86-3.97 (m, 1 H);

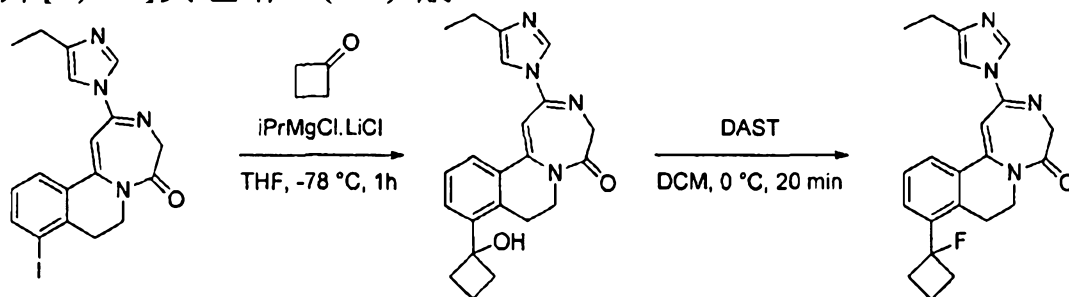
4.03 (q, $J=7.17$ Hz, 1 H); 4.21 (br. s., 2 H); 5.04 (t, $J=7.04$ Hz, 1 H); 7.06-7.17 (m, 1 H); 7.25-7.44 (m, 2 H); 7.52 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H); 7.89 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H); 8.12 (s, 1 H)。

依循上文針對**實例111**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例112：2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 405.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.97 min。



實例113：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-氟環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



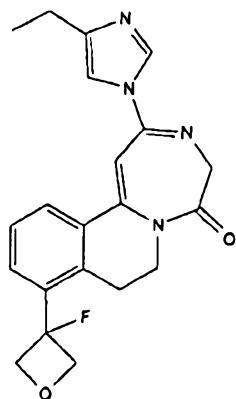
步驟1：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羟基環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。113-1。2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-碘-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(250 mg, 0.58 mmol)於無水 THF 中之溶液在氬氣下冷卻至 -78°C 且逐滴添加 $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.78 mL, 2.31 mmol) 之溶液。混合物在 -78°C 攪拌30分鐘且接著逐滴添加環丁酮(0.22 mL, 2.90 mmol)。混合物在 -78°C 再攪

拌30分鐘且接著在室溫下攪拌4小時。混合物傾倒至NH₄Cl飽和水溶液上且混合物用AcOEt萃取。合併之有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 9:1)純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(129 mg)。UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.76 min。

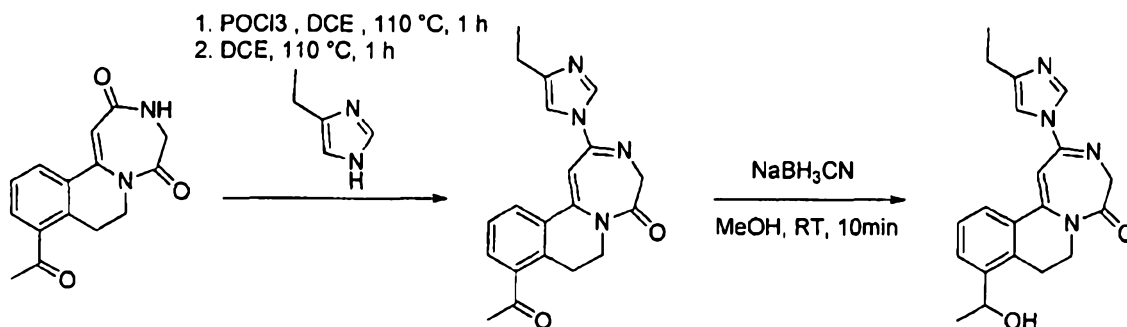
步驟2：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-氟環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例113。2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(120 mg, 0.32 mmol)於DCM中之溶液在N₂下冷卻至0℃且用DAST(0.42 mL, 3.19 mmol)逐滴處理。混合物在0℃攪拌20分鐘，且使得溫熱至室溫。反應混合物接著緩慢傾倒至冷卻的NaHCO₃飽和水溶液上且用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得粗產物藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 9:1)及SFC(管柱：2-乙基吡啶5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：6% MeOH/CO₂等度溶離11分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(42 mg)。UPLC-MS: MS 379.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.10-1.19 (m, 3 H); 1.46-1.64 (m, 1 H); 1.88-2.09 (m, 1 H); 2.47 (m, 2 H); 2.51-2.79 (m, 4 H); 2.95 (t, *J*=5.28 Hz, 2 H); 3.73 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 4.22 (br. s., 2 H); 7.07 (s, 1 H); 7.33-7.48 (m, 2 H); 7.58-7.67 (m, 1 H); 7.95 (d, *J*=8.21 Hz, 1 H); 8.13 (s, 1 H)。

依循上文針對實例113所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

實例114：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min。



實例115：2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基乙基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



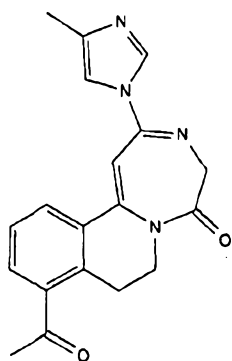
步驟1：9-乙醯基-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。115-1。9-乙醯基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮[實例100-1] (128 mg, 0.47 mmol)於DCE (4 mL)中之混合物用POCl₃ (0.053 mL, 0.57 mmol)處理且加熱至110°C維持1小時。接著讓混合物冷卻至室溫且接著傾倒至冷水上。混合物用DCM萃取且合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCE (4 mL)中且添加4-乙基-1H-咪唑(182 mg, 1.89 mmol)。混合物加熱至110°C維持1小時，接著使得冷卻至室溫且傾倒至NaHCO₃飽和水溶液中。混合物用DCM萃取且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(210 mg)，其原樣用於下一步驟。UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.71 min。

步驟2：外消旋-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-羥基乙基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例115。9-乙醯基-2-(4-乙

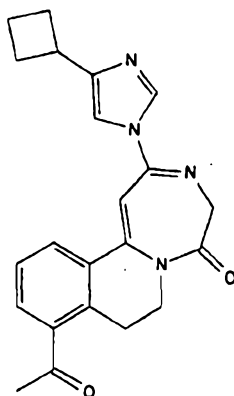
基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(210 mg, 0.36 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液用NaBH₃CN (23 mg, 0.36 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌10分鐘。混合物接著真空濃縮且所得殘餘物溶解於DCM中且用H₂O洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 85:15)及製備性TLC (SiO₂，DCM/MeOH 95:5)純化，得到標題化合物(6 mg)。UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1.16-1.27 (m, 3 H); 1.44 (d, *J*=6.26 Hz, 3 H); 2.58 (q, *J*=7.56 Hz, 2 H); 2.97-3.17 (m, 2 H); 3.80 (m, 1 H); 3.88-4.00 (m, 2 H); 4.31-4.36 (m, 2 H); 5.14 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.37-7.49 (m, 1 H); 7.67 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H); 7.77 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 8.11 (s, 1 H)。

依循上文針對**實例115**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

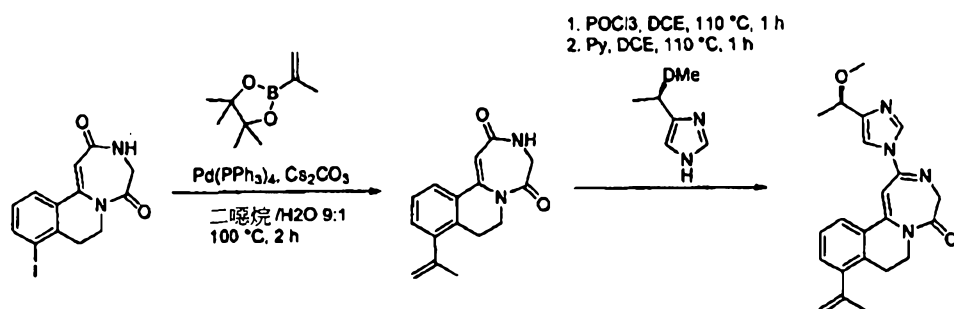
實例116：9-乙醯基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.63 min。



實例117：9-乙醯基-2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min。



實例 118：(R)-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



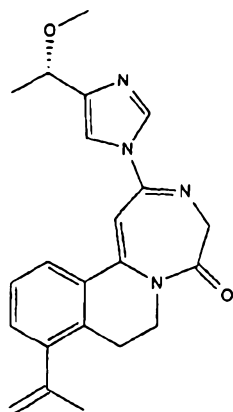
步驟 1：9-(丙-1-烯-2-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。118-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(750 mg, 2.12 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼啉(712 mg, 4.24 mmol)、Cs₂CO₃ (1.72 g, 5.29 mmol)及 Pd(PPh₃)₄ (122 mg, 0.11 mmol)於二噁烷/H₂O (9:1, 20 mL)中之混合物在微波反應器中加熱至 100 °C 維持 2 小時。接著真空濃縮混合物且殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至 AcOEt 至 AcOEt/MeOH 85:15)純化, 得到標題化合物(550 mg)。UPLC-MS: MS 269.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min。

步驟 2：(R)-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例 118。9-(丙-1-烯-2-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(275 mg, 1.03 mmol)於 DCE (20 mL)中之溶液用 POCl₃ (0.29 mL, 3.07 mmol)處理且混合物加熱至 100 °C 維持 1 小時。接著使混合物冷卻至室

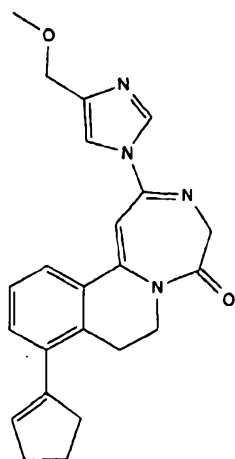
mmol)處理且混合物加熱至100℃維持1小時。接著使混合物冷卻至室溫，用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCE (20 mL)中且接著添加(R)-4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑(200 mg, 1.59 mmol)及吡啶(0.17 mL, 2.05 mmol)。混合物加熱至110℃維持1小時，且接著冷卻至室溫，用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 85:15)及SFC (管柱：4-乙基吡啶5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：6% MeOH/CO₂維持1分鐘，接著為6% MeOH/CO₂至11% MeOH/CO₂歷時6分鐘；接著為11% MeOH/CO₂至50% MeOH/CO₂歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到標題化合物(60 mg)。UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.35 (d, *J*=5.87 Hz, 3 H); 2.01 (s, 3 H); 2.90 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H); 3.14 (s, 3 H); 3.75 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 4.16-4.33 (m, 3H); 4.85 (s, 1 H); 5.29 (s, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.27-7.40 (m, 2 H); 7.57 (s, 1 H); 7.90 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 8.18 (s, 1 H)。

依循上文針對**實例118**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

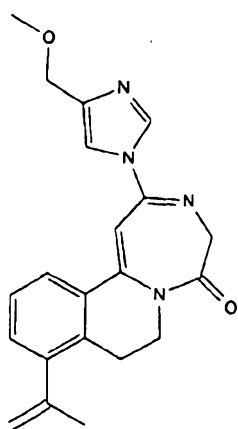
實例119：(S)-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min。



實例 120：9-(環戊-1-烯-1-基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 389.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.05 min。

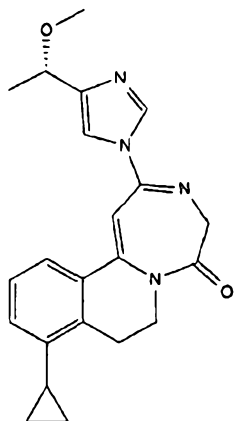


實例 121：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(丙-1-烯-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 363.0 ($M+H^+$); UPLC rt 0.93 min。



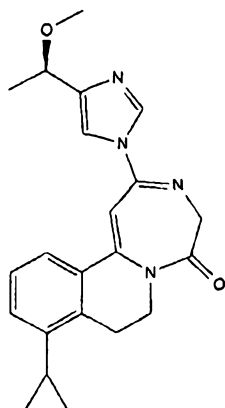
實例 122：(S)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 377.2 ($M+H^+$);

UPLC rt 0.95 min。



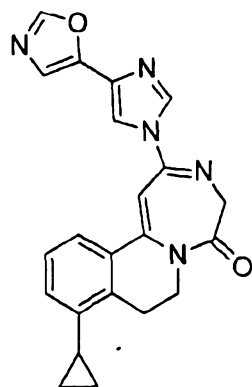
實例123：(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 377.2 ($M+H^+$);

UPLC rt 0.96 min。



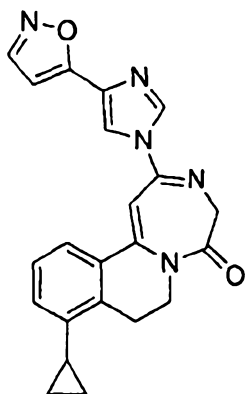
以溴-[O]-中間物而非以碘-[O]-中間物為起始物。

實例123a：9-環丙基-2-(4-(噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 386.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.99 min。

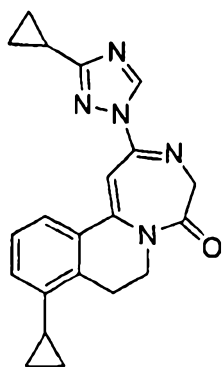


實例123b：9-環丙基-2-(4-(異噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]

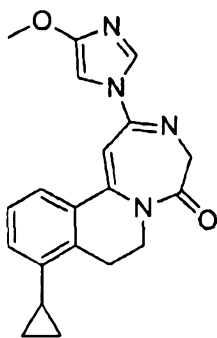
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 386.3 ($M+H^+$);
UPLC rt 1.04 min。



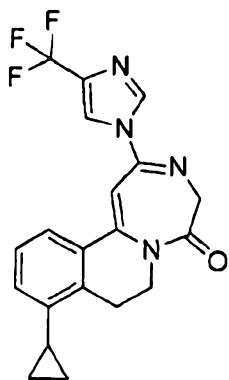
實例 123c：9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 360.3 ($M+H^+$);
UPLC rt 1.13 min。



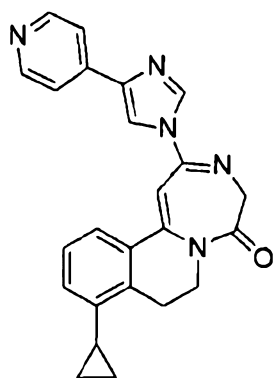
實例 123d：9-環丙基-2-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 349.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.99 min。



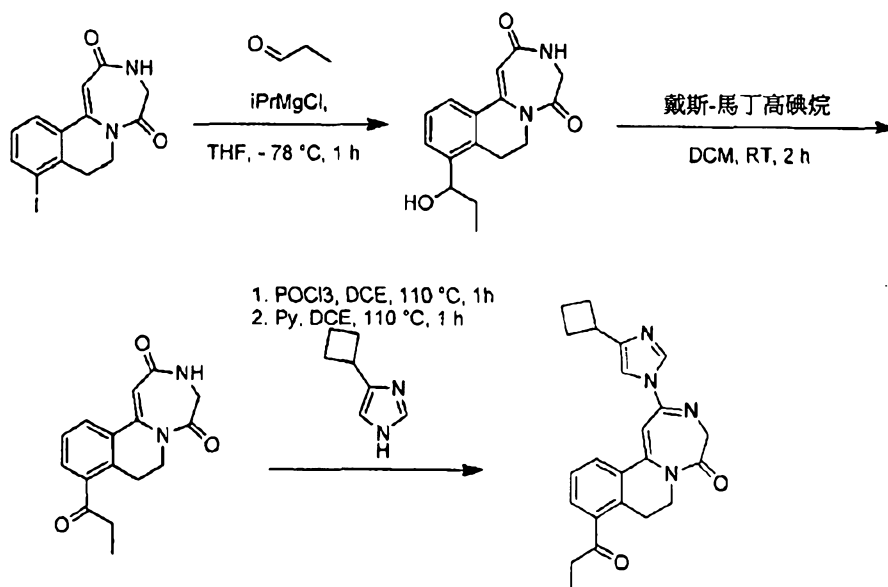
實例 123e：9-環丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 387.2 ($M+H^+$); UPLC rt 1.16 min。



實例123f：9-環丙基-2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 396.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.87 min。



實例124：2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：外消旋-9-(1-羥基丙基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。124-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異

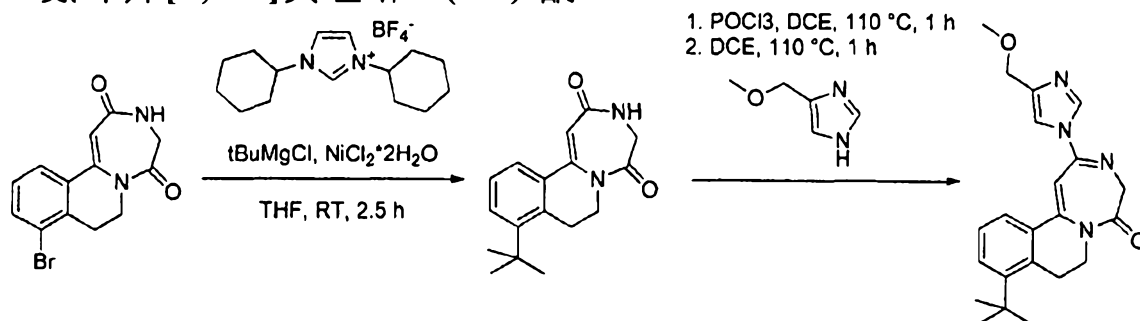
喹啉-2,5-二酮(2.2 g, 6.21 mmol)於無水THF (150 mL)中之混合物在氬氣下冷卻至-78°C, 且逐滴添加*i*PrMgCl於THF (18.6 mL, 37.3 mmol)中之2 M溶液。混合物在-78°C攪拌30分鐘且接著添加丙醛(3.61 g, 62.1 mmol)。混合物在-78°C再攪拌30分鐘且接著使得溫熱至室溫隔夜。反應混合物傾倒至NH₄Cl飽和水溶液上且用AcOEt萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至AcOEt/MeOH 9:1)純化, 得到標題化合物(231 mg)。UPLC-MS: MS 287.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.59 min。

步驟2: 9-丙醯基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。124-2。9-(1-羥基丙基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(231 mg, 0.78 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液用戴斯-馬丁高碘烷(365 mg, 0.86 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物接著傾倒至NaHCO₃飽和水溶液中且用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/MeOH 95:5)純化, 得到標題化合物(225 mg)。UPLC-MS: MS 285.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.68 min。

步驟3: 2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-丙醯基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例124。9-丙醯基-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(225 mg, 0.77 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液用POCl₃ (0.22 mL, 2.30 mmol)處理且混合物加熱至110°C維持1小時。接著使混合物冷卻至室溫, 用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機相接著經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCE (2 mL)中且接著添加4-環丁基-1H-咪唑(188 mg, 1.54 mmol)及吡啶(0.12 mL, 1.54 mmol)。混合物加熱至110°C維持1小時, 且接著冷卻至室溫, 傾倒至H₂O上且用DCM萃取。有機層接著經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH

85:15)及SFC (管柱：2-乙基吡啶5 μm , 250 $\times$ 30 mm, 60A, Princeton ; 溶離劑：7% MeOH/CO₂維持1分鐘，接著為7% MeOH/CO₂至12% MeOH/CO₂歷時6分鐘；接著為12% MeOH/CO₂至50% MeOH/CO₂歷時1分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到標題化合物(36 mg)。UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.06 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H); 1.55-1.90 (m, 2 H); 1.99-2.27 (m, 4 H); 2.91-3.05 (m, 4 H); 3.36 (m, 1 H); 3.70 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 4.22 (s, 2 H); 7.10 (s, 1 H); 7.41 (s, 1 H); 7.49 (t, *J*=8.02 Hz, 1 H); 7.88 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H); 8.05-8.20 (m, 2 H)。

實例125：9-(第三丁基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

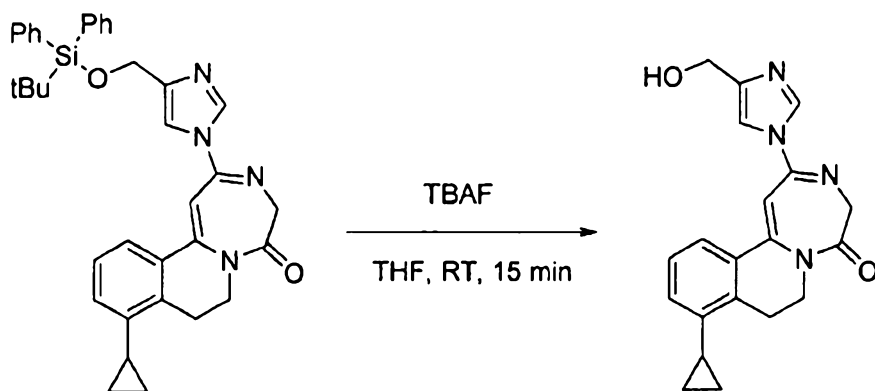


步驟1：9-(第三丁基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。125-1。9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(2.0 g, 6.51 mmol)、NiCl₂*2H₂O (0.43 g, 2.60 mmol)及四氟硼酸二環己基咪唑鎓(0.83 g, 2.60 mmol)於THF (80 mL)中之混合物冷卻至-20℃且接著用1 M tBuMgCl溶液(39.0 mL, 39.0 mmol)逐滴處理。混合物緩慢溫熱至室溫，接著傾倒至NH₄Cl飽和水溶液中且用AcOEt萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 95:5)純化，得到標題化合物(370 mg)。UPLC-MS: MS 285.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min。

步驟2：9-(第三丁基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二

氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例125。9-(第三丁基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(370 mg, 1.30 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液用POCl₃ (0.24 mL, 2.60 mmol)處理且混合物加熱至110℃維持1小時。接著使混合物冷卻至室溫，用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機相接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。所得殘餘物溶解於DCE (20 mL)中且接著添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(438 mg, 3.90 mmol)。混合物加熱至110℃維持1小時，且接著冷卻至室溫，用DCM稀釋且用H₂O洗滌。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，庚烷至AcOEt至AcOEt/MeOH 85:15)及SFC (管柱：PPU 5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：5% MeOH/CO₂等度溶離11分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到標題化合物(83 mg)。UPLC-MS: MS 379.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.04 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.38 (s, 9 H); 3.10-3.20 (m, 2 H); 3.22 (br s, 3 H); 3.63 (m, 2 H); 4.25 (m, 4 H); 6.86 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H); 7.31 (s, 1 H); 7.49 (d, *J*=8.21 Hz, 1 H); 7.54-7.69 (m, 2 H); 8.17 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H)。

實例126：9-環丙基-2-(4-((三氟甲氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

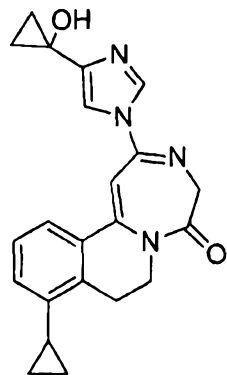


2-(4-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-環丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(130 mg, 0.21

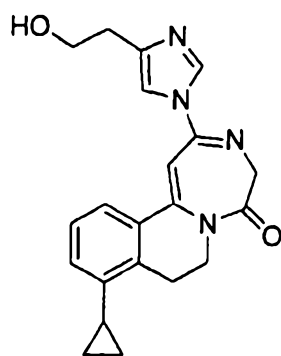
mmol，其可類似於實例118獲得)於THF (15 mL)中之溶液用TBAF於THF (0.25 mL, 0.25 mmol)中之溶液處理且混合物在室溫下攪拌15分鐘。接著用DCM及H₂O稀釋。水相用DCM萃取兩次且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由SFC (管柱：PPU 5 μm, 250×30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：13-18% MeOH/CO₂歷時11分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)及在Et₂O中結晶加以純化，得到呈固體狀之標題化合物(28 mg)。UPLC-MS: MS 349.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.82 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.54-0.75 (m, 2H); 0.89-1.04 (m, 2H); 1.90-2.11 (m, 1H); 2.96-3.20 (m, 2H); 3.80-3.98 (m, 2H); 4.29-4.46 (br s, 2H); 4.55 (s, 2H); 7.08-7.27 (m, 2H); 7.27-7.41 (m, 2H); 7.79-7.90 (m, 1H); 8.05 (br s, 1H); 9.65 (br s, 1H)。

依循上文針對實例126所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

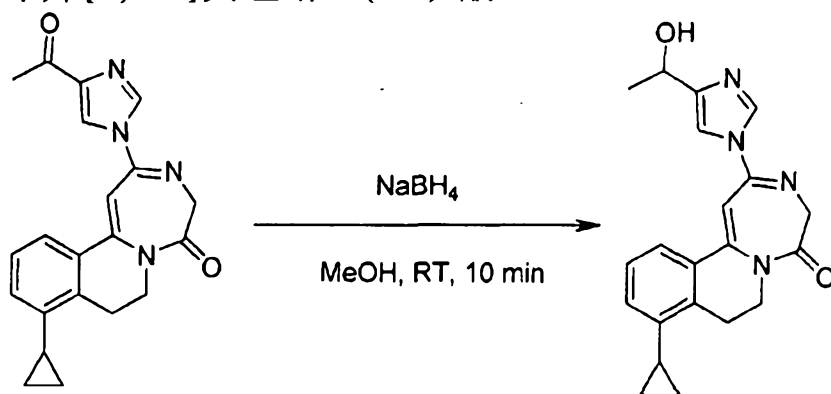
實例127：9-環丙基-2-(4-(1-羥基環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.90 min。



實例128：9-環丙基-2-(4-(2-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min。



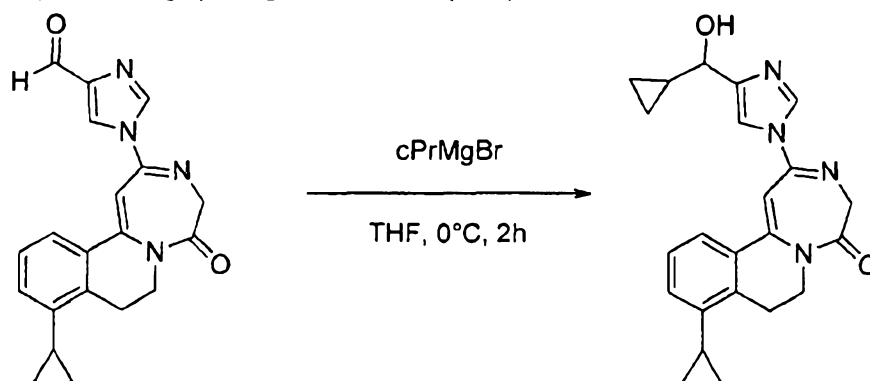
實例 129：9-環丙基-2-(4-(1-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



2-(4-乙醯基-1H-咪唑-1-基)-9-環丙基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(202 mg, 0.35 mmol, 其可類似於實例118獲得)於MeOH (8 mL)中之溶液用NaBH₄ (27 mg, 0.71 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌10分鐘。混合物接著用DCM及H₂O稀釋，且水相用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由SFC (管柱：PPU 5 μm, 250×30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：12-17% MeOH/CO₂歷時14分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)及在Et₂O中結晶加以純化，得到呈固體狀之標題化合物(41 mg)。UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.55-0.71 (m, 2H); 0.88-1.02 (m, 2H); 1.35 (d, *J*=6.40 Hz, 3H); 1.87-2.05 (m, 1H); 2.99-3.17 (m, 2H); 3.79-3.97 (m, 2H); 4.17-4.31 (m, 2H); 4.55-4.71 (m, 1H); 5.01 (d, *J*=4.89 Hz, 1H); 7.09-7.25 (m, 2H); 7.25-7.39 (m, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.84-7.98 (m, 1H); 8.16 (br s,

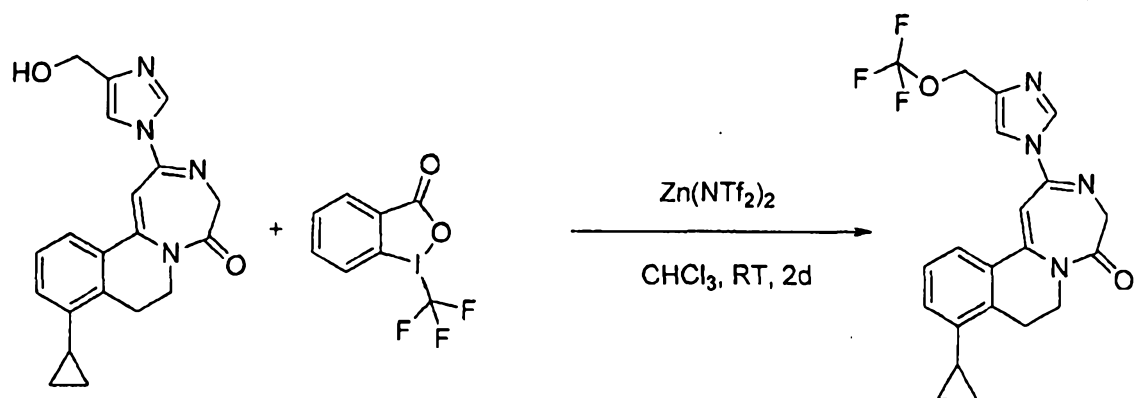
1H)。

實例130：9-環丙基-2-(4-(環丙基(經基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



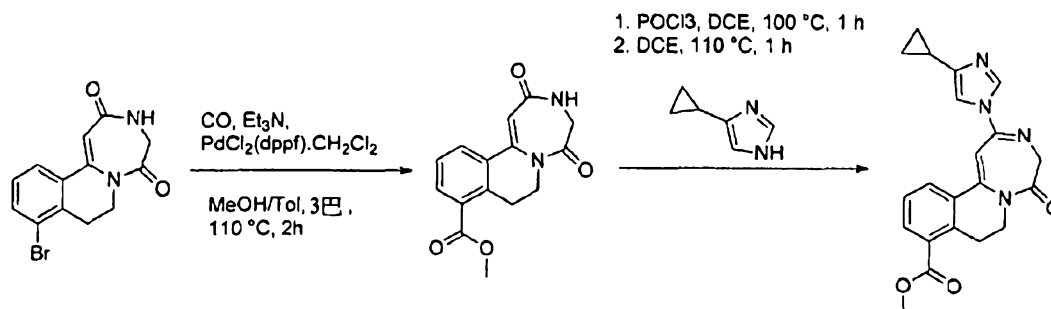
1-(9-環丙基-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2-基)-1H-咪唑-4-甲醛(230 mg, 0.66 mmol, 其可類似於實例118獲得)於THF (35 mL)中之溶液冷卻至0°C且接著用cPrMgBr於THF (1.39 mL, 0.70 mmol)中之溶液逐滴處理。混合物在0°C攪拌1小時, 且接著添加NH₄Cl飽和水溶液。混合物用AcOEt萃取且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt:MeOH 100:0至90:10)且在AcOEt中結晶加以純化, 得到標題化合物(66 mg)。UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.21-0.46 (m, 4H); 0.58-0.70 (m, 2H); 0.91-1.00 (m, 2H); 1.08-1.25 (m, 1H); 1.91-2.04 (m, 1H); 3.01-3.17 (m, 2H); 3.88 (br s, 2H); 3.93-4.03 (m, 1H); 4.24 (br s, 2H); 4.96 (d, *J*=5.27 Hz, 1H); 7.12-7.25 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.91 (d, *J*=8.03 Hz, 1H); 8.17 (s, 1H)。

實例131：9-環丙基-2-(4-((三氟甲氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



9-環丙基-2-(4-(羥甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(135 mg, 0.38 mmol)於CHCl₃ (50 mL)中之溶液在氬氣下用3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧雜環戊烷(245 mg, 0.78 mmol)及Zn(NTf₂)₂ (242 mg, 0.39 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌16小時，且接著再次用3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧雜環戊烷(245 mg, 0.78 mmol)及Zn(NTf₂)₂ (242 mg, 0.39 mmol)處理。24小時之後，混合物傾倒至H₂O上且用DCM萃取。合併之有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, DCM/MeOH 100:0至95:5)及SFC (管柱：PPU 5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：20% MeOH/CO₂等度溶離11分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化，得到標題化合物(3 mg)。UPLC-MS: MS 417.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.15 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.56-0.71 (m, 2H); 0.93-1.05 (m, 2H); 1.91-2.04 (m, 1H); 3.14-3.20 (m, 2H); 3.89-4.01 (m, 2H); 4.34 (br s, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.18-7.26 (m, 1H); 7.26-7.34 (m, 1H); 7.69-7.85 (m, 2H); 8.25 (s, 1H)。

實例132：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-9-甲酸甲酯。

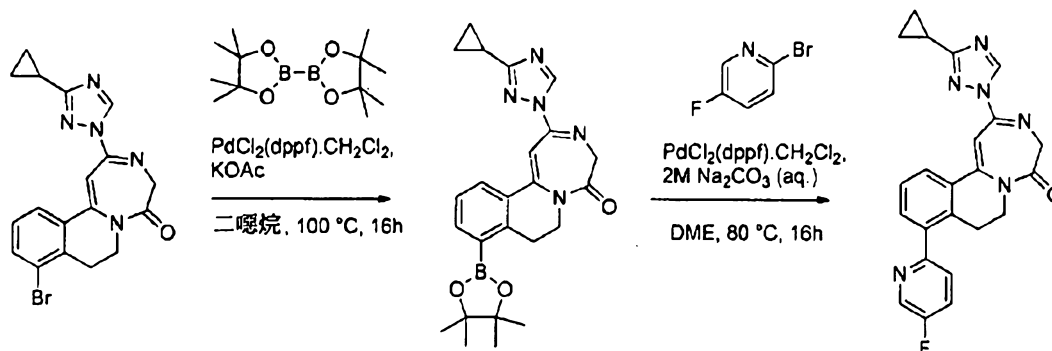


步驟1：2,5-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-9-甲酸甲酯。132-1。9-溴-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(600 mg, 1.95 mmol)、PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (319 mg, 0.39 mmol)及Et₃N (1.4 mL, 9.77 mmol)於MeOH/甲苯(30 mL, 1:1)中之溶液用CO沖洗，且接著在室溫下置於CO氛圍下(3.0巴)。接著攪拌混合物且加熱至110°C維持2小時。接著經矽藻土過濾混合物且真空濃縮濾液。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0至90:10)純化，得到標題化合物(255 mg)。UPLC-MS: MS 287.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min。

步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-5-側氧基-4,5,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-9-甲酸甲酯。實例132。2,5-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-9-甲酸甲酯(225 mg, 0.79 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液用POCl₃ (0.37 mL, 3.93 mmol)處理且混合物加熱至100°C維持1小時。接著使混合物冷卻至室溫，且接著真空濃縮，且與甲苯一起共沸乾燥。所得殘餘物溶解於DCE (40 mL)中且添加4-環丙基-1H-咪唑(261 mg, 2.41 mmol)。混合物加熱至100°C維持1小時且接著使得冷卻至室溫，用DCM稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0至90:10)及在Et₂O/石油醚中結晶而加以純化，得到標題化合物(116 mg)。UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.88 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.54-0.73 (m,

2H); 0.73-0.88 (m, 2H); 1.74-1.89 (m, 1H); 3.25 (br s, 2H); 3.67-3.82 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.25 (br s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.48-7.57 (m, 1H); 7.96 (d, $J=7.65$ Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.19 (d, $J=7.91$, 1H)。

實例 133：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



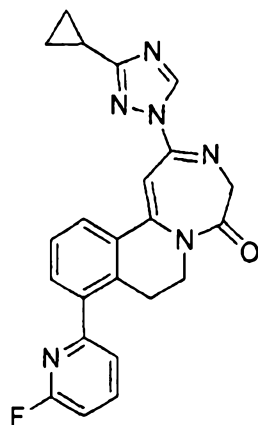
步驟 1：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。133-3。9-溴-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(120 mg, 0.30 mmol)、雙頻哪醇酯(153 mg, 0.60 mmol)及KOAc (89 mg, 0.90 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液用PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol)處理。混合物在N₂下、在100°C攪拌90分鐘，且接著使得冷卻至室溫。混合物經Hyflo過濾，且真空濃縮濾液。藉由急驟層析法(SiO₂, AcOEt/庚烷88:12至100:0)純化，得到標題化合物(97 mg)。UPLC-MS: MS 446.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.27 min。

步驟 2：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例 133。2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(95 mg, 0.21 mmol)、2-溴-5-氟

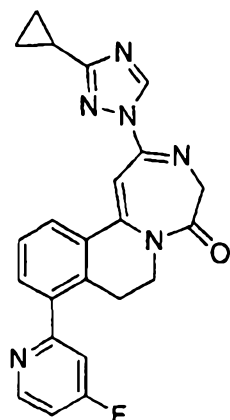
吡啶(79 mg, 0.45 mmol)及PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (17 mg, 0.021 mmol)於DME (2.1 mL)中之懸浮液用2 M Na₂CO₃水溶液(0.5 mL, 1.06 mmol)處理。混合物加熱至80℃維持13小時，使得冷卻至室溫且傾倒至H₂O上。混合物用DCM萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由SFC (管柱：二氧化矽5 μm, 250 × 30 mm, Princeton; 5% MeOH/CO₂等度溶離20分鐘；流速100 mL/min)純化，得到標題化合物(19 mg)。UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.71-0.90 (m, 2H); 0.90-1.00 (m, 2H); 1.91-2.09 (m, 1H); 2.91-3.09 (m, 2H); 3.73 (t, *J*=6.24 Hz, 2H); 4.33 (s, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.40-7.56 (m, 1H); 7.66 (d, *J*=7.70 Hz, 1H); 7.73 (dd, *J*=8.71, 4.68 Hz, 1H); 7.83-8.01 (m, 2H); 8.73 (d, *J*=2.75 Hz, 1H); 9.03 (s, 1H)。

依循上文針對**實例133**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物：

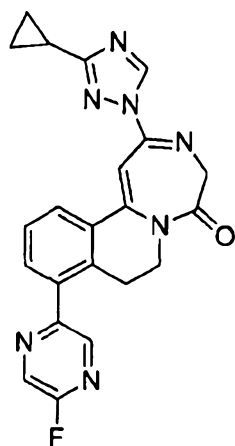
實例134：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.05 min。



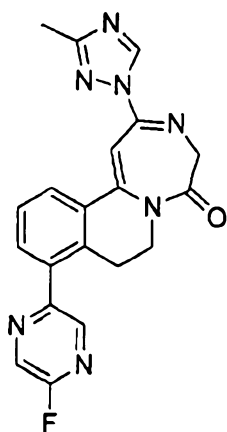
實例135：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min。



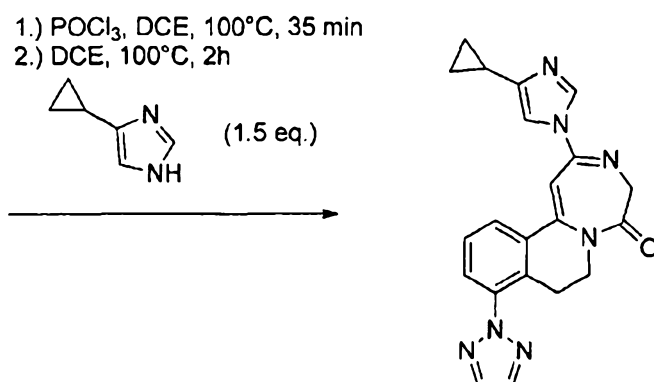
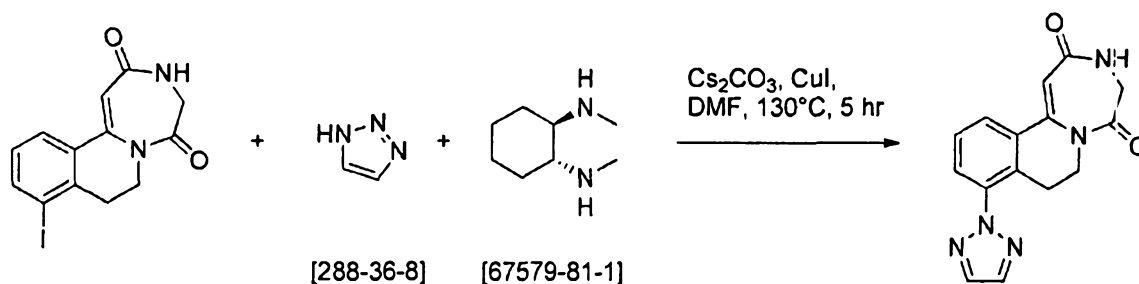
實例 136：2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min。



實例 137：9-(5-氟吡嗪-2-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。UPLC-MS: MS 390.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min。



實例 138：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



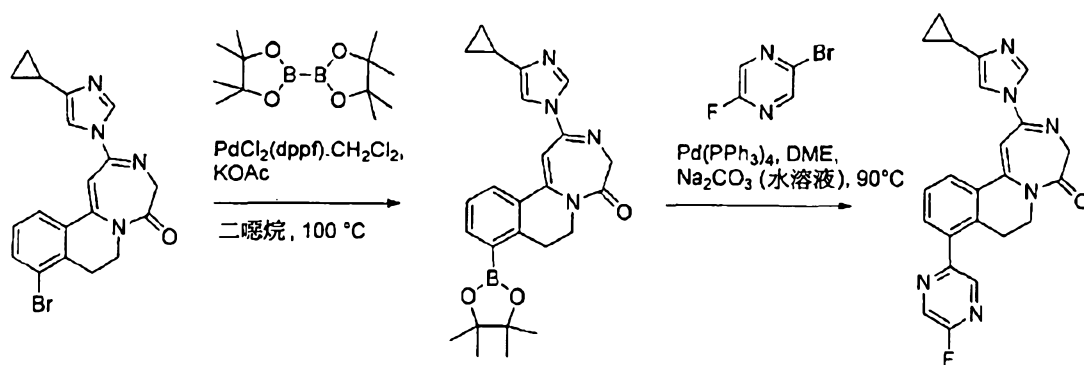
步驟1：9-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮。136-1。9-碘-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(600 mg, 1.69 mmol)、1H-1,2,3-三唑(421 mg, 6.10 mmol)、反-N,N-二甲基環己烷-1,2-二胺(87 mg, 0.61 mmol)、碳酸鉯(1987 mg, 6.10 mmol)及CuI (323 mg, 1.69 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在氬氣下、在微波中、在130°C加熱5小時。將混合物冷卻至室溫。添加水且混合物用CH₂Cl₂萃取(2次)。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑：DCM歷時4分鐘, 接著為0% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時26分鐘, 隨後為5% MeOH/DCM歷時5分鐘)加以純化, 產生呈黃色油狀之標題化合物(97 mg)。UPLC-MS: MS 296.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.63 min。

步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例136。在室溫下向9-

(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3,4,7,8-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(97 mg, 0.328 mmol)於1,2-二氯乙烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加POCl₃ (0.061 mL, 0.657 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌35分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除POCl₃，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

所得粗含氮中間物溶於1,2-二氯乙烷(3 mL)中，添加4-環丙基-1H-咪唑(107 mg, 0.985 mmol)且混合物在100°C攪拌2小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加飽和NaHCO₃水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠管柱急驟層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：純DCM歷時3分鐘，接著爲0% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時14分鐘，隨後爲5% MeOH/DCM歷時3分鐘)純化，產生黃色泡沫。藉由SFC (管柱：2-乙基吡啶5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton；溶離劑：8% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著爲8% MeOH/CO₂至13% MeOH/CO₂歷時6分鐘；流速100 mL/min；UV檢測220 nm)進一步純化，得到呈微黃色泡沫狀之標題化合物(21 mg)。UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.58-0.70 (m, 2 H), 0.74-0.82 (m, 2 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 2.91 (t, *J*=5.75 Hz, 2 H), 3.75 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54-7.63 (m, 1 H), 7.76 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.14-8.21 (m, 3 H)。

實例 139：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。137-1。9-溴-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(500 mg, 1.259 mmol)、雙頻哪醇酯(484 mg, 1.888 mmol)及 KOAc (371 mg, 3.78 mmol) 於二噁烷 (8 mL) 中之溶液用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (103 mg, 0.126 mmol) 處理。混合物在 N_2 下、在 100°C 攪拌 90 分鐘，且接著使得冷卻至室溫。混合物經 Hyflo 過濾，且真空濃縮濾液。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法 (Biotage Isolera Four，溶離劑：10% EtOAc/庚烷歷時 2 分鐘，接著為 10% EtOAc/庚烷至 75% EtOAc/庚烷歷時 13 分鐘，75% EtOAc/庚烷歷時 3 分鐘) 純化，產生標題化合物 (232 mg)。UPLC-MS: MS 445.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.18 min。

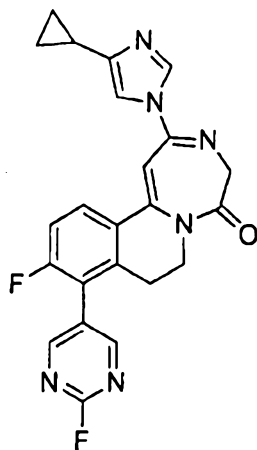
步驟2：2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例 137。2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮 (100 mg, 0.225 mmol)、2-溴-5-氟吡嗪 (90 mg, 0.51 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39 mg, 0.034 mmol) 於 DME (2.8 mL) 中之懸浮液用 2 M Na_2CO_3 水溶液 (0.6 mL, 1.12 mmol) 處理。混合物加熱至 90°C 維持 2 小時，冷卻至室溫且傾倒至 H_2O 上。混合物用 DCM 萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。粗產

物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑: 25% EtOAc/庚烷歷時2分鐘, 接著為25% EtOAc/庚烷至100% EtOAc/庚烷歷時10分鐘, 100% EtOAc/庚烷歷時5分鐘)純化, 產生固體, 自乙醚中結晶且得到標題化合物(57 mg)。UPLC-MS: MS 415.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.92 min。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.59-0.69 (m, 2 H), 0.72-0.82 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 1 H), 2.97 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J=6.11$ Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.01-8.16 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.83 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H)。

依循上文針對**實例139**所述之程序且用熟習此項技術者已知的適當試劑、起始物質及純化方法替換來製備本發明之以下化合物:

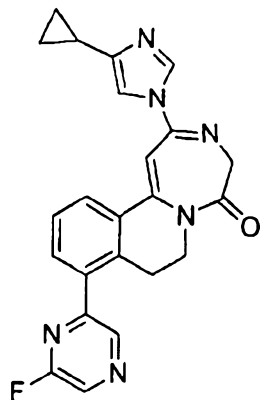
實例140 (由製備17a中所述之前驅物): **9-環丙基-2-(4-(1-氟環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮**。

UPLC-MS: MS 433.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.91 min。

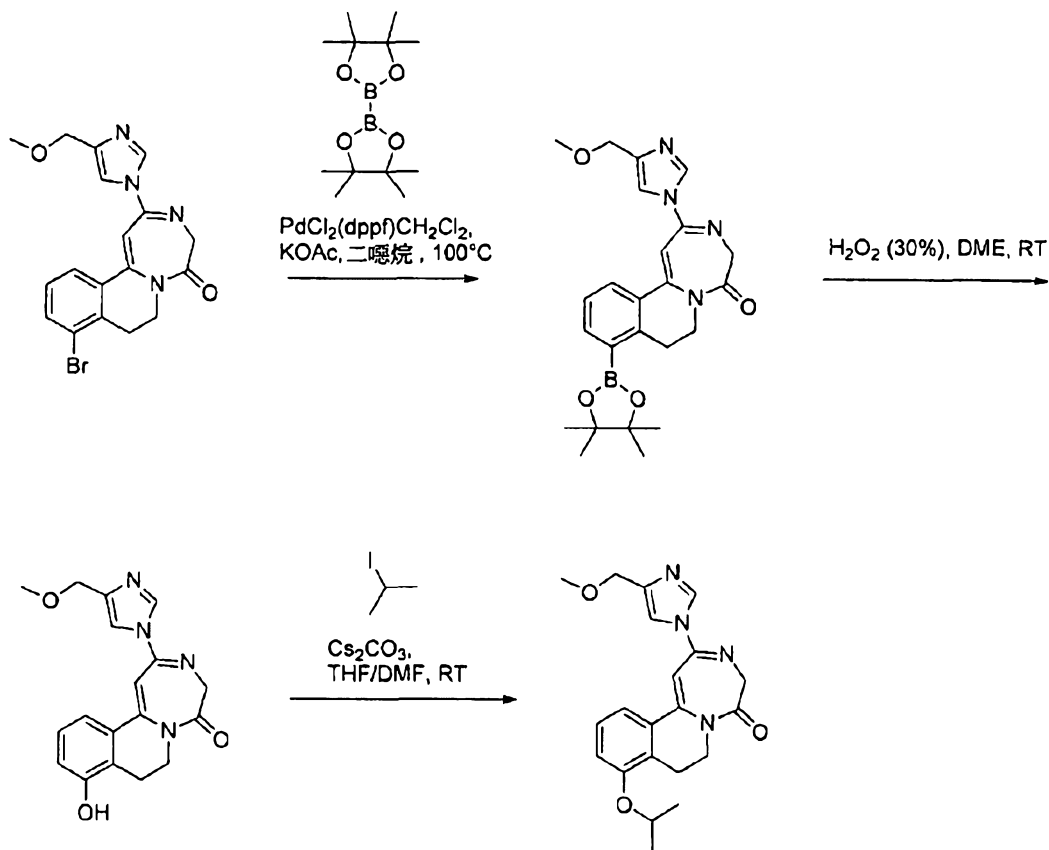


實例141 (由製備17中所述之前驅物): **2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮**。

UPLC-MS: MS 415.3 ($M+H^+$); UPLC rt 0.89 min。



實例 142：9-異丙氧基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟 1：2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。142-1。9-溴-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(369 mg, 0.92 mmol)、雙頻哪醇酯(354 mg, 1.38 mmol)及KOAc (271 mg, 2.76 mmol)於二噁烷(5.3 mL)中之溶液用PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (75 mg, 0.092 mmol)處理。混合物在N₂

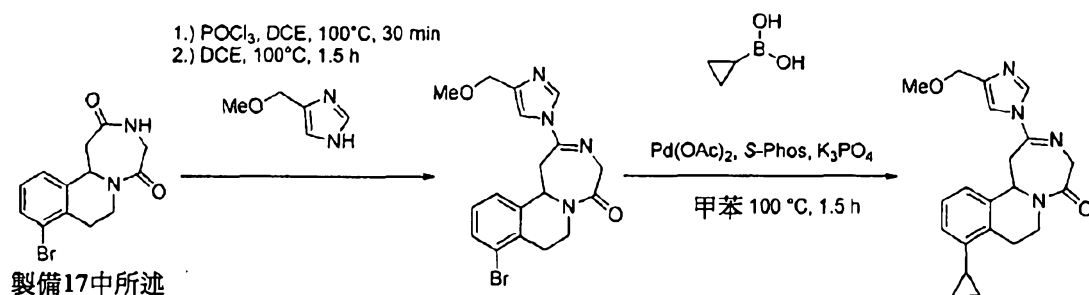
下、在100℃攪拌5小時，且接著使得冷卻至室溫。混合物經Hyflo過濾，且真空濃縮濾液。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著為1% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM歷時27分鐘，5% MeOH/DCM歷時5分鐘)純化，產生標題化合物(418 mg)。UPLC-MS: MS 449.3 ($M+H^+$); UPLC rt 1.10 min。

步驟2：9-羥基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例142-2。將2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(413 mg，0.737 mmol)溶於DME (10 mL)中且在室溫下添加過氧化氫(30%，3.40 mL，33.3 mmol)。混合物攪拌隔夜且過濾出所得晶體(62 mg)。UPLC-MS: MS 339.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.63 min。

步驟3：9-異丙氧基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例142。向9-羥基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(50 mg，0.148 mmol)及碳酸鉍(120 mg，0.369 mmol)於THF (1 mL)及DMF (0.35 mL)中之經攪拌懸浮液中添加異丙碘(55 mg，0.325 mmol)。混合物在室溫下攪拌17小時且傾倒至H₂O上。混合物用DCM萃取且合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由SFC (管柱：PPU 5 μ m，250×30 mm，60A，Princeton；溶離劑：5% MeOH/CO₂等度溶離20分鐘；流速100 mL/min；UV偵測220 nm)純化。殘餘物自乙醚中結晶且得到呈白色晶體狀之標題化合物(27 mg)。UPLC-MS: MS 381.2 ($M+H^+$); UPLC rt 0.98 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (d, *J*=6.11 Hz, 6 H), 2.80 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.82 (br. s., 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.64

(dt, $J=12.04$, 6.08 Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (t, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H)。

實例143：9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-1,7,8,12b-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。



步驟1：9-溴-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-1,7,8,12b-四氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。143-1。在室溫下向9-溴-1,3,4,7,8,12b-六氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-2,5-二酮(0.464 g, 1.5 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加 POCl_3 (0.28 mL, 3.0 mmol)且所得懸浮液在100°C攪拌60分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。爲了完全移除 POCl_3 ，將殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物在高真空下、在室溫下乾燥。

所得粗含氮中間物(0.491 g)溶於1,2-二氯乙烷(15 mL)中，添加4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑(0.841 g, 7.5 mmol)且混合物在100°C攪拌1.5小時。使反應混合物溫熱至室溫且用DCM稀釋。添加水及飽和 NaHCO_3 水溶液且混合物用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four，溶離劑：1% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著爲1% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時25分鐘，4% MeOH/DCM歷時5分鐘)純化，產生黃色泡沫(149 mg)。UPLC-MS: MS 403.1/405.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.82 min。

步驟2：9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-1,7,8,12b-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。實例143。9-溴-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-1,7,8,12b-四氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮(148 mg, 0.367 mmol)溶於甲苯(3.6 mL)中且添加S-Phos (49 mg, 0.117 mmol)、環丙基酮酸(66 mg, 0.734 mmol)及K₃PO₄ (164 mg, 0.771 mmol)。對懸浮液進行除氣，在氬氣下添加Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.073 mmol)且混合物在100℃加熱1.5小時。使混合物溫熱至室溫且經由矽藻土墊過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析法(Biotage Isolera Four, 溶離劑：1% MeOH/DCM歷時3分鐘，接著為1% MeOH/DCM至4% MeOH/DCM歷時12分鐘，4% MeOH/DCM歷時3分鐘)純化，產生黃色泡沫。藉由SFC (管柱：2-乙基吡啶5 μm, 250 × 30 mm, 60A, Princeton; 溶離劑：11% MeOH/CO₂歷時1分鐘，接著為11% MeOH/CO₂至16% MeOH/CO₂歷時6分鐘；流速100 mL/min; UV偵測220 nm)進一步純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(30 mg)。UPLC-MS: MS 365.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.51-0.66 (m, 2 H), 0.86-0.98 (m, 2 H), 1.86-2.00 (m, 1 H), 2.97-3.09 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.54-3.66 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 4.11-4.30 (m, 3 H), 5.26 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H), 5.73 (dd, *J*=9.91, 4.89 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 7.12-7.21 (m, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

生物測試

1.1活體外測試

利用例如L. P. Daggett等人, Neuropharm.第34卷, 第871-886頁(1995)及P. J. Flor等人, J. Neurochem.第67卷, 第58-63頁(1996)所述之方法, 藉由測定麩胺酸鹽誘導之細胞內鈣濃度升高(參見L. P. Daggett等人, Neuropharm.第34卷, 第871-886頁, 1995)在表現人類mGluR5a受

體之L(tk-)細胞中被抑制至何種程度來檢驗本發明化合物之活性。

就mGluR1結抗作用而言，藉由基於量測L-麩胺酸鹽誘導之細胞內鈣增加的分析，使用基於96孔盤之螢光成像讀盤器(FLIPR)及穩定表現人類mGluR1之CHO細胞，來檢驗本發明化合物之活性。L-麩胺酸鹽以濃度依賴性方式且在較低的微莫耳濃度範圍內，經由人類mGluR1誘導強烈的鈣反應。

下表顯示抑制麩胺酸鹽誘導之細胞內鈣濃度升高的IC₅₀值。

實例	mGluR5	mGluR1		實例	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)			IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
1	0.327	6.4		88h	0.046	1.053
2	0.09	0.027		88i	0.340	>10
3	0.22	0.585		88j	0.056	1.857
4	0.18	0.15		88k	0.069	5.86
5	0.044	0.015		89	0.028	0.65
6	0.075	3.05		90	0.01	1.5
7	0.024	0.21		91	0.009	0.22
8	0.022	4.9		92	<0.001	0.636
9	0.6	>10		93	0.003	1.5
10	0.345	0.94		94	2.7	>10
11	0.17	0.69		95-1	0.02	10
12	0.046	1.3		95-2	0.011	>10
13	0.082	0.53		96-1	0.006	0.54
14	0.55	>10		96-2	0.002	0.289
15	42% ^a	44% ^a		97	0.037	5.9
16	2.2	3.5		98	0.014	2.4
17	2.2	>10		99	0.083	>2
18	4.1	>10		99a	0.077	>10
19	4.5	0.8		99b	41% ^b	>10
20	1.2	2.8		99c	31% ^b	>10
21	3.9	5.2		99d	0.347	>2
22	0.071	>10		99e	0.127	8.261
23	0.022	>10		99f	0.102	11.993
24	0.035	>10		99g	0.220	18.193
25	0.066	>10		99h	0.038	未測試
26	0.235	>10		99i	0.016	0.687
27	0.437	>10		99j	0.007	3.206
28	0.08	4.8		99k	0.003	0.561
29	0.09	0.008		99l	0.002	0.702
30	0.15	1.4		99m	0.002	0.672
31	0.167	1.3		99n	0.006	2.079
32	0.01	0.035		99o	0.050	>10

實例	mGluR5	mGluR1		實例	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)			IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
33	0.013	1.4		99p	0.002	0.814
34	0.041	0.093		99q	0.088	>6
35	0.014	0.015		99r	0.136	>10
36	3.8	6.9		99s	0.153	>10
36a	5.5	1% ^a		100	0.019	0.56
37	0.077	2.2		101	0.026	>10
38	0.05	0.022		102	0.016	>10
39	0.61	1.6		103	0.018	>10
40	5.2	>10		104	0.007	1.3
41	0.032	>10		105	0.122	>10
42	0.032	3.4		106	0.182	>10
43	0.685	>10		106a	0.068	>10
44	1.6	>10		106b	0.168	7.333
45	0.7	>10		106c	1.090	>10
46	0.27	2.2		107	0.835	>10
47	0.071	3.4		108	0.018	3.3
48	0.035	2.3		108a	0.091	>10
49	1.3	>10		108b	0.023	1.919
50	0.046	>10		108c	0.115	>10
51	0.035	>10		109	0.01	1.8
52	0.066	>10		110	0.27	>10
53	0.007	>10		110a	0.328	>2
54	0.011	>10		110b	0.758	>10
55	4.9	>10		110c	72% ^b	>10
56	24% ^a	0% ^a		110d	57% ^b	>10
57	0.014	4.5		111	0.053	9.3
58	26% ^a	8.9		112	0.515	>10
59	23% ^a	6.5		113	0.12	2.3
60	27% ^a	15% ^a		114	1.6	>10
61	0.345	3.1		115	0.495	>10
62	0.595	1.6		116	0.41	>10
63	0.535	3.2		117	0.035	0.66
64	4.3	>10		118	0.018	>10
65	0.21	1.5		119	0.024	2.6
66	0.78	>10		120	0.007	0.89
67	0.715	1.4		121	0.014	0.49
68	1.7	>10		122	0.005	1.1
69	0.02	>10		123	0.003	7
70	0.049	>10		123a	0.012	>2
71	0.027	6.4		123b	0.001	2.342
72	0.275	>10		123c	0.008	0.226
73	3.5	>10		123d	0.011	0.511
74	0.022	1.2		123e	0.056	1.644
75	0.009	0.17		123f	0.108	>2
76	0.034	4.2		124	0.005	3.3
77	0.032	73% ^a		125	0.18	>2

實例	mGluR5	mGluR1		實例	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)			IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
78	0.54	>10		126	0.006	0.712
79	0.13	>10		127	0.007	1.195
80	0.145	>10		128	0.001	0.041
81	0.036	>10		129	0.002	1.5
82	0.072	>10		130	0.027	3.312
83	0.205	>10		131	0.046	>2
84	0.028	>10		132	0.061	2.068
85	0.039	1.6		133	0.215	>10
86	0.012	5.9		134	0.198	>10
87	0.148	56% ^a		135	0.829	>10
88	0.131	47% ^a		136	0.019	>2
88a	0.005	24% ^a		137	0.048	>10
88b	0.020	>2		138	0.079	1.485
88c	0.271	>10		139	0.017	1.103
88d	0.031	>2		140	0.093	>10
88e	0.034	3.881		141	0.026	0.402
88f	0.100	1.953		142	0.273	>2
88g	0.017	0.761		143	0.282	>10

^a 10 μ M下之抑制%；^b 2 μ M下之抑制%

以下兩種式(I)化合物在上述mGluR5拮抗測試中均以10 μ M測試且觀察到小於20%抑制：

9-氯-2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；及

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：102130096

※ 申請日：102/08/22

※IPC 分類：**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 471/14** (2006.01)**A61K 31/551** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)

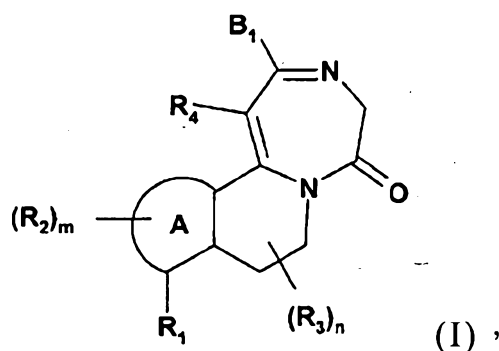
【發明名稱】

二氮呋酮衍生物

DIAZEPINONE DERIVATIVES

【中文】

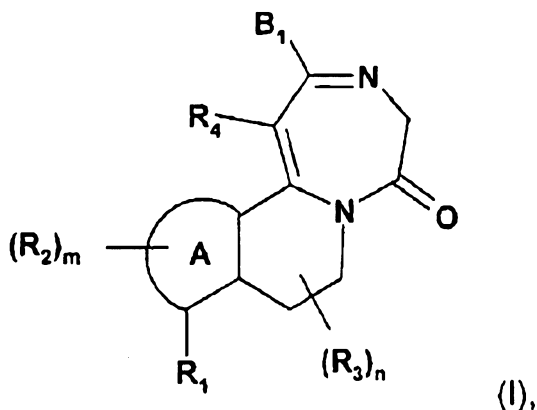
本發明係關於式I化合物：



或其鹽，其中該等取代基如說明書中所定義；其製備；其作為藥劑之用途；以及包含其之藥劑。

【英文】

The invention relates to compound of the formula I



or a salt thereof, wherein the substituents are as defined in the specification; to its preparation, to its use as medicament and to medicaments comprising it.

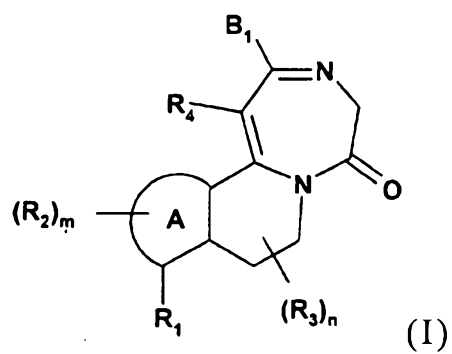
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

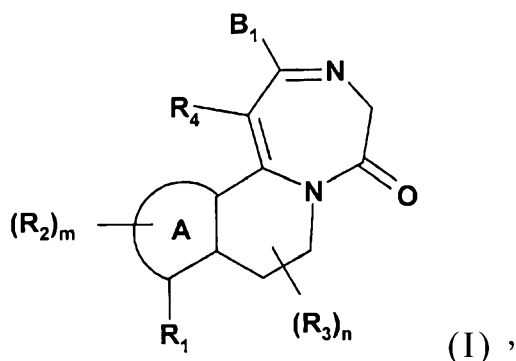
(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A為稠合之五員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族及可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子；

R₁為-X₂-B₂；

X₂為鍵或C₁₋₃伸烷基，其中該C₁₋₃伸烷基中之一個碳原子可經選自以下之基團置換：羰基、氧、硫、-S(O)-、-S(O)₂-、可經C₁₋₄烷基取代之胺基、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-及-NHC(O)NH-；

B₂為三員至七員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族及其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₆一起為側氧基；

m為0、1、2、3或4；

各R₂獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、

C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

n為0、1、2、3或4；

各R₃獨立地為鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

R₄為氫、鹵素、氰基、羥基、胺基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基或C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基中之一個碳原子可經氧原子置換且其中該C₃₋₆環烷基可直接或經C₁₋₂伸烷基或氧連接至該環系統；

B₁為五員至六員芳族環系統，其可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

各R₇獨立地為

鹵素、氰基、羥基、胺基、

C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基、C₁₋₄胺基烷基、C₁₋₄烷胺基-C₁₋₄烷基、二-(C₁₋₄烷基)胺基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、

C₂₋₄烯基、C₂₋₄鹵烯基、C₂₋₄炔基、C₂₋₄鹵炔基、

C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、
C₁₋₄烷基-胺基、二-(C₁₋₄烷基)胺基、
C₁₋₄烷氧基羰基；

或三員至七員單環系統，該系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族及可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₈取代一次或一次以上；

各R₈獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₈一起為側氧基；

或位於相鄰環原子上的兩個R₇與該等環原子一起形成稠合之五員至七員單環不飽和非芳族環系統，該環系統可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統可逐個地經R₉取代一次或一次以上；

各R₉獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個R₉一起為側氧基。

2. 如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基。
3. 如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁為-X₂-B₂，其中X₂為鍵；B₂為可經R₆取代一次或一次以上的C₃₋₆環烷基；

或B₂為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上，各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基。

4. 如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m為0、1或2；

各R₂獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n為0；及

R₄為氫。

5. 如請求項1或2之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B₁為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；且其中各R₇獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。
6. 如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為苯基；

R₁為-X₂-B₂，其中X₂為鍵；

B₂為可經R₆取代一次或一次以上的C₃₋₆環烷基；

或B₂為可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₆取代一次或一次以上；

各R₆獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵烷氧基；

m為0、1或2；

各R₂獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

n為0、1或2；

各R₃獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

R₄為氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基或C₃₋₆環烷基；

B₁為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的五員至六員芳族環系統，其中該環系統可逐個地經R₇取代一次或一次以上；

且其中各R₇獨立地為鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆環烷基。

7. 如請求項1之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(5-甲基呋喃-2-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(呋喃-2-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-甲氧基苯基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-9-(1H-吡啶-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-甲氧基苯基)-9-苯基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(呋喃-3-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-9-(2-甲基吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(3-甲氧基苯基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-嗎啉基-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(嘧啶-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟苯基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丁基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丁基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

4-(6-氟吡啶-3-基)-11-(4-異丙基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氫-[1,4]二氮呋并[1,7-h][1,7]噻啶-8(9H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2,6-二氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(異噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-甲基異噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙炔基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-1-甲基-9-(3-甲基異噁唑-5-基)-7,8-
二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮
呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二
氮呋并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二
氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二
氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-2-(4-(第三丁基)-1H-咪唑-1-基)-9-(四氫呋喃-2-基)-7,8-二
氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1-氟環丁基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋
并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-乙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-氟氧雜環丁烷-3-基)-7,8-二氫-[1,4]
二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(環戊-1-烯-1-基)-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(S)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(3-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噻唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-(乙氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-9-(噻唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-羥基吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟嘧啶-5-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-氟吡啶-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丁基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-12-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-12-氟-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-11-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

10-氟-9-(2-氟吡啶-3-基)-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(1-甲氧基環丙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-(6-氟吡啶-3-基)-2-(4-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丁基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-9-(2-甲基噁唑-4-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

(R)-9-環丙基-2-(4-(1-甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮呋并[7,1-a][2,6]噻啶-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a][2,6]嘧啶-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(異噁唑-5-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(2-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(1-羥基乙基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-(環丙基(羥基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

9-環丙基-2-(4-((三氟甲氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(4-氟吡啶-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

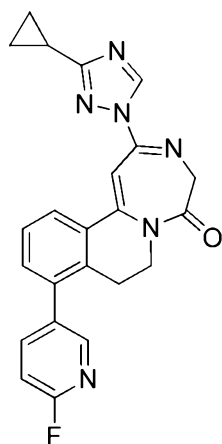
2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(5-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡嗪-2-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮；

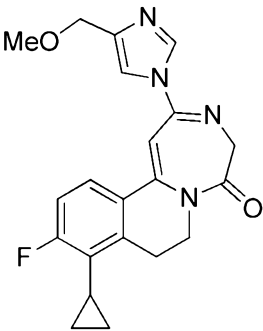
9-異丙氧基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮。

8. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係2-(3-環丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮，其具有下式：

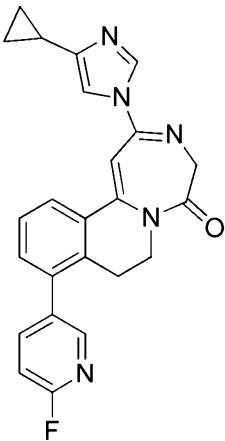


。

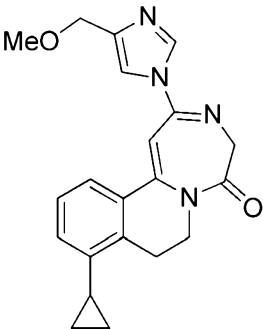
9. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係9-環丙基-10-氟-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮，其具有下式：



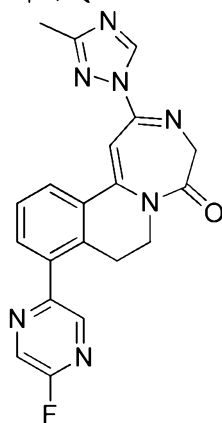
10. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係2-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-9-(6-氟吡啶-3-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮，其具有下式：



11. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係9-環丙基-2-(4-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮，其具有下式：



12. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係9-(5-氟吡嗪-2-基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7,8-二氫-[1,4]二氮吡并[7,1-a]異喹啉-5(4H)-酮，其具有下式：

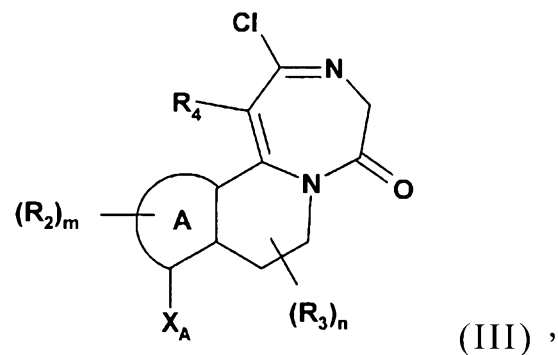


。

13. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
14. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種治療活性劑。
15. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供抑制mGluR5活性用之藥劑。
16. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療個體中由mGluR5介導之病症或疾病的藥劑。
17. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。
18. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療以mGluR5異常活性為特徵之病症

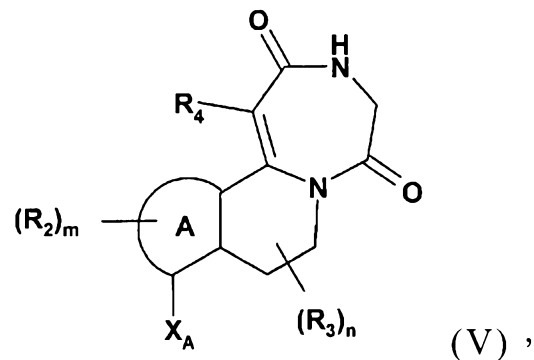
或疾病的藥劑。

19. 如請求項16或18之用途，其中要被治療之該疾病係選自X脆折症候群、強迫症、藥物相關病症及巴金森氏病中之左旋多巴誘發性運動困難(PD-LID)。
20. 一種式III化合物，



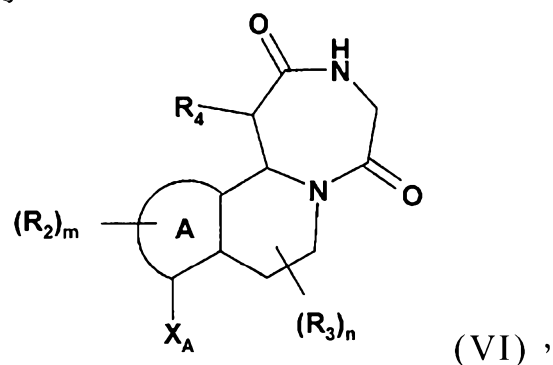
或其鹽，其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據請求項1所定義，且X_A為鹵素。

21. 一種式V化合物，



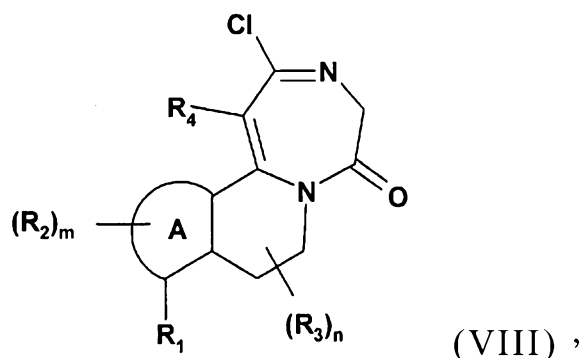
或其鹽，其中A、R₂、m、R₃、n及R₄如根據請求項1所定義，且X_A為鹵素。

22. 一種式VI化合物，



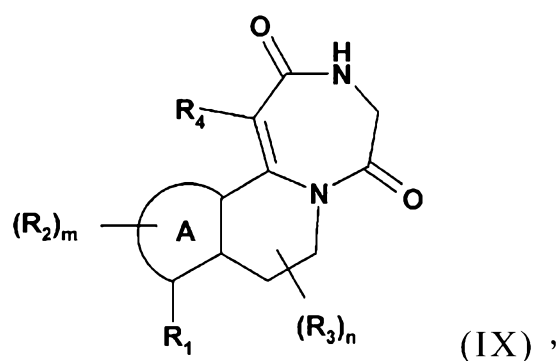
或其鹽，其中 A、R₂、m、R₃、n 及 R₄ 如根據請求項 1 所定義，且 X_A 為鹵素。

23. 一種式 VIII 化合物，



或其鹽，其中 A、R₂、m、R₃、n 及 R₄ 如根據請求項 1 所定義，且 R₁ 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 氰基烷基、C₁₋₆ 羧基烷基、C₁₋₆ 羥烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基羰基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基羰基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基羰氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 胺基烷基、C₁₋₄ 烷胺基-C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₆ 烷基、胺基羰基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷胺基羰基-C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基羰胺基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷胺基磺醯基-C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 鹵烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族及可含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R₆ 取代一次或一次以上；各 R₆ 獨立地為鹵素、羥基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R₆ 一起為側氧基。

24. 一種式 (IX) 化合物，



或其鹽，其中A、 R_2 、 m 、 R_3 、 n 及 R_4 如根據請求項1所定義，且 R_1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷胺基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基、胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基羰基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 鹵炔基或三員至七員單環系統，該環系統可為芳族、飽和或不飽和非芳族且可含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子，其中該環系統係透由碳原子鍵結，且其中該環系統可逐個地經 R_6 取代一次或一次以上；各 R_6 獨立地為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；或位於同一個環原子上的兩個 R_6 一起為側氧基。