

發明專利說明書

200524878

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93124065

※ 申請日期：93-8-11

※IPC 分類：

C07D 231/56, 401/04, 417/04
471/04, 409/04, 405/04**一、發明名稱：**(中文/英文) γ -胺基丁酸系(GABANERGIC)調節劑

GABANERGIC MODULATORS

A61K 31/416, 31/417

A61P 25/00

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 林曉發

LIN, XIAO-FA

2. 大衛 加瑞特 羅夫海德

LOUGHHEAD, DAVID GARRETT

3. 山卓 納法卡非克

NOVAKOVIC, SANJA

4. 歐陽 考特

O'YANG, COUNDE

5. 普特門 大衛 喬治

PUTMAN, DAVID GEORGE

6. 麥可 索斯

SOTH, MICHAEL

國 籍：(中文/英文)

1-6.均 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 08 月 14 日；60/495,179

2. 美國；2004 年 05 月 25 日；60/574,384

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物在藥劑製備上之用途，該藥劑係調節 α_2 亞型 GABA_A 受體，及治療罹患藉由雜環族化合物調節 GABA_A 受體而被減輕之疾病之病患，更特定言之，係關於經取代之 7-芳基吲唑、7-芳基-2H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶、7-芳基-2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶及 7-芳基-2H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶化合物及其鹽。本發明進一步關於新穎雜環族化合物及含有該化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

GABA，4-氨基丁酸，為腦中之主要抑制性傳導物，並維持神經元激發與抑制間之平衡。GABA 受體之三種主要類別已被確認：GABA_A、GABA_B 及 GABA_C 受體。GABA_A 與 GABA_C 受體為配位體選通離子通道 (LGIC)，而 GABA_B 受體為 G-蛋白質偶合受體。LGIC 受體為由 α_{1-6} 、 β_{1-3} 、 γ_{1-3} 、 ρ_{1-3} 、 δ 、 ϵ 、 π 及 θ 亞單位所組成之雜五聚體。各亞單位含有四個跨膜功能部位。N-末端功能部位與 C-功能部位為胞外，且催動劑/拮抗劑結合位置係位於 N-末端上。在第 3 與第 4 個跨膜區域之間有一個胞內回路 (M. Chabib 與 G.A.R. Johnston, *J. Med. Chem.* 2000 43 (8): 1427-1447)。

雖然研究正持續界定 GABA LGIC 受體之組成與解剖學分佈，但已知顯性主體為具有不同 α 亞型之 $2\alpha 2\beta_1\gamma$ 。含有 α_1 亞單位之亞型組裝係存在於腦部之大部份區域中，且被認為係負責大白鼠中超過 40% GABA_A 受體。含有 $\alpha_2\beta_{2/3}\gamma_2$ 與

$\alpha_3 \beta_n \gamma_{2/3}$ 寡聚物之亞型組裝，被認為係個別負責大白鼠中約 18% 與 17% GABAA 受體 (R.M. McKernan 等人, *Trend Neurosci* 1996 19: 139-143)。含有 α_5 亞單位之亞型組裝主要係表現於海馬與皮質中，且被認為係代表大白鼠中約 4% GABAA 受體。最常見受體亞型組裝顯示係為 $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ 、 $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$ 、 $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$ 及 $\alpha_5 \beta_3 \gamma_2$ 組裝 (H. Mohler 等人, *Neuroch. Res.* 1995 20 (5): 631-636)。

所有已知 GABAA 受體均含有多個獨特調節位置，其中一個為苯并二氮七園 (BZ) 結合位置。其他調節位置包括對印防己苦毒素、巴比妥酸鹽、神經活性類固醇及乙醇之異位位置。BZ 結合位置為 GABAA 受體調節位置中最被探查者，且係為解焦慮藥物譬如苯甲二氮草施加其作用所經過之位置。早期放射配位體結合研究指出兩個獨特苯并二氮七園結合位置之存在：BZ1 與 BZ2。BZ1 亞型已被証實為藥理學上相當於包含 α_1 亞單位且併用 β 亞單位與 γ_2 之 GABAA 受體。這是最大量之 GABAA 受體亞型。兩種其他主要群集為 $\alpha_2 \beta \gamma_2$ 與 $\alpha_3 \beta_{2/3} \gamma_2$ 亞型。此等一起係構成大約另外 35% 之總 GABAA 受體存庫。藥理學上而言， $\alpha_2 \beta \gamma_2$ 與 $\alpha_3 \beta_{2/3} \gamma_2$ 亞型係顯示相當於 BZ2 亞型。此等亞型之生理學角色迄今尚不清楚，因為足夠選擇性之催動劑或拮抗劑係為未知。

巴比妥酸鹽與苯并二氮七園類係在 GABA 受體之最初臨床上有用調節劑中，且係在最廣泛地開立用於焦慮、抑鬱及其他精神病學病症之藥療法中，並作為抗搐搦藥。苯并二氮七園類，具有相對較溫和副作用，係提供對於呈現較

強力副作用之巴比妥酸鹽之替代物。很不幸地，許多早期苯并二氮七園類具有相對有限之亞型選擇性，造成鎮靜作用、賴藥性、認知力減弱、失調症、乙醇作用之增強、耐藥性及脫癮。

於遺傳學與分子生物學上之進展，已獲得受體亞型選擇性之較精細探測物，並提出更具選擇性藥劑之希望。含有 α_1 、 α_2 、 α_3 或 α_5 亞單位之受體已被分類為苯甲二氮草敏感性受體，然而 α_4 或 α_6 係被分類為苯甲二氮草不敏感性受體。特定言之， α_1 亞型係與鎮靜作用有關聯，且 α_1 選擇性配位體具有作為鎮靜藥之潛力 (R.M. McKernan 等人, Nature Neurosci. 2000 3 (6): 587-592)。具有對 α_1 亞型之優先結合作用之安眠藥/鎮靜化合物已被確認 (D.J. Sanger 與 H. Depoortere, CNS 藥物回顧, 1998 47 (5): 323-340)。但是，鎮靜作用在解焦慮劑中是不期望的。

選擇性地結合至苯并二氮七園位置或其他異位位置，並增強 GABA 打開 GABAA 受體通道能力之化合物，係為 GABA 受體之催動劑(或正異位調節劑)。會與異位位置交互作用但負面地調節 GABA 作用之化合物，係被稱為逆催動劑(負異位調節劑)。逆催動劑會減少 GABA 打開受體通道之能力。第三類化合物，其係選擇性地結合至苯并二氮七園位置，且又對 GABA 活性具有極少或無作用，但可阻斷在此位置上發生作用之 GABAA 受體催動劑或逆催動劑之作用，係被稱為拮抗劑。在苯并二氮七園位置上發生作用之催動劑係展示解焦慮、鎮靜及安眠效果，然而在此位置上充作逆

催動劑之化合物卻引出焦慮、認知力增強及預引起搖擗效果。

α_1 選擇性 GABAA 受體催動劑阿皮濱 (alpidem) 與坐爾皮濱 (zolpidem) 係於臨床上被開立為安眠劑，進一步指出與已知解焦慮藥物有關聯之至少一部份鎮靜作用係經過含有 α_1 亞單位之 GABA_A 受體所媒介。因此，相對於 α_1 亞單位而更選擇性地與 α_2 及 / 或 α_3 亞單位交互作用之 GABA_A 受體催動劑，應保有解焦慮劑活性與經降低之造成鎮靜作用之傾向。對 α_1 亞型為拮抗劑或逆催動劑之藥劑，亦可能拮抗因 α_1 調節劑所造成之鎮靜作用或催眠。

選擇性 α_2 與 α_3 配位體一直較難以確認，且此等受體間之交叉反應性很常見。相對於 α_1 ，對 $\alpha_{2/3}$ 具有十至一百倍選擇性之化合物已被報告 (參閱，例如 W.R. Carling 等人, WO 0044752)。使用點突變老鼠細胞系之實驗指出， α_2 亞型係負責解焦慮劑活性，而非 α_3 (U. Rudolph 等人 *Trends Pharmacol. Sci.* **2001** 22 (4): 188-194; K.L. 等人, *Science* **2000** 290: 131-134); 但是， α_3 -選擇性逆催動劑顯示致焦慮與預引起搖擗 (I.J. Collins 等人, WO 9855480)。由於 α_2 及或許 α_3 與 α_5 選擇性配位體具有調節 (BZ2) 位置而不會活化安眠鎮靜位置 (BZ1) 之潛力，故彼等可提供新穎非鎮靜解性焦慮劑種類。其他非 BZ 選擇性 α_2 GABA 調節劑亦可展示解焦慮性質，而未具有許多不想要之作用。

α_5 亞型主要係位於海馬中，且被認為係與學習及認知力有關聯。大約 20% 海馬 GABA 受體含有 α_5 亞型。海馬係為與

學習及記憶有關聯之腦部區域。逆 α_5 催動劑會在動物行為模式中改善記憶與認知力；但是，其用途係受到非選擇性化合物之致焦慮與引起搖擺作用所限制。選擇性 α_5 逆催動劑可有效地用於治療阿耳滋海默氏疾病及相關癡呆症 (M.S. Chambers 等人, *J. Med. Chem.* **2003** 46 (11): 2227-40)。

本發明之 GABA_A 受體選擇性配位體可用於治療及/或預防焦慮病症，譬如具有或未具有空室恐怖之恐懼病症、未具有恐懼病症病歷之空室恐怖，恐怖症，包括社會恐怖症，強迫觀念與強迫行為病症，壓力病症，包括創傷後與急性壓力病症，及一般性或物質所引致之焦慮病症；抑鬱或兩極病症，譬如單次偶發事件或復發主要抑鬱病症、心境惡劣病症、兩極 I 與兩極 II 躁狂病症；精神分裂症；學習與認知力病症，譬如阿耳滋海默氏疾病與注意力不足活動過度病症；睡眠病症與生物鐘病症，例如在遭遇噴射遲延或變換工作作用之病患中；抽搐或發作病症，譬如癲癇與疼痛。

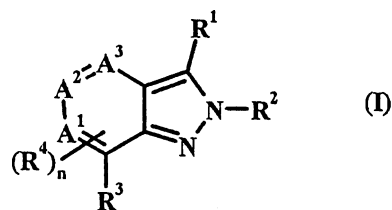
其他神經遞質系統已被探查，且調節 5-羥色胺能神經傳遞之藥物已顯示治療焦慮相關病症上之希望。近來，已經引進藥物，譬如丁螺旋酮 (buspirone)，其係為對 5HT_{1A} 受體之部份催動劑，與 5-羥色胺再攝取抑制劑，其常作為抗抑鬱劑使用。GABA_A 選擇性配位體可強化某些其他 CNS 活性化合物之作用。有證據顯示，選擇性 5-羥色胺再攝取抑制劑 (SSRI)，當與 GABA_A 選擇性配位體合併使用時，顯示比在單獨使用時較大之抗抑鬱活性。

一些本發明吡唑類已在美國專利序號 60/431,168 中被揭示

為促腎上腺皮質激素釋放因子受體之拮抗劑，其係以其全文併於本文供參考。

【發明內容】

本發明係針對醫藥組合物，及針對化合物關於製造藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療藉由 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其係於 α_1 亞型存在下選擇性地調節 α_2 亞型，其包括投予有效量之根據式 I 化合物，其中：



R^1 為 $-NR^a R^b$ 、 $-CR^c R^d R^e$ 、 $CHR^f R^g$ 、 $CO_2 R^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-X^2 C(=O)X^1 R^f$ 、 $NR^f SO_2 R^o$ 、 $-N[C(=O)OR^m]_2$ 、 $-N=CR^f NR^j R^k$ 、 $-S(O)_m R^h$ 、 $CONR^i NHR^o$ 、芳基、雜芳基，其中各芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)NR^{a'} R^{b'}$ 及 $-NR^{a'} R^{b'}$ ，其中 $R^{a'}$ 與 $R^{b'}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基； C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧羰基- C_{1-3} 烷基； C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基或芳基- C_{1-6} 烷基，其中該芳基或芳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；

R^3 為芳基或雜芳基，各視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷基羰基；

R^4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、鹵素、 $-NR^aR^b$ 及芳基，視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m-$ (其中 m 為 0 至 2)、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^aR^b$ 取代，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷基羰基；

R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、醯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10}

烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被烷基單取代或二取代；或

R^a 與 R^b 係和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嗪、嗎福啉、二氫咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、醯基、醯基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被烷基單取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基中； R^c 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR''R^b$ ；

R^d 與 R^e 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取

代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^c 與 R^d 係一起採用而形成二價基團，選自 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 雜亞烷基、 C_{3-6} 環亞烷基、 C_{3-6} 環烷基-亞烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、 C_{3-6} 亞雜環基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-3} 亞烷基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-6} 烷基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、雜芳基- C_{1-3} 亞烷基及雜芳烷基- C_{1-3} 亞烷基，其中各該環烷基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^d 與 R^e 係和彼等所連接之碳一起採用，形成 C_{3-8} 環烷基或雜環基環；

R^f 為氫或 C_{1-10} 烷基；

R^g 為 C_{2-10} 烯基、 $-NHNH_2$ 、氰基、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-S(O)_m R^h$ 或 $-X^2(C=O)X^1 R^f$ ；

R^h 為 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 烯基、 $NR^j R^k$ 或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素；

R^i 為 R^0 、氫、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；

R^j 與 R^k 係 (i) 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基，或 (ii) 伴隨

著彼等所連接之氮原子一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$;

R^m 為 C_{1-10} 烷基 ;

R^0 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 $C_{1-6} C_{1-10}$ 烷胺基、 C_{1-6} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素 ;

X^1 與 X^2 係獨立為 $-O-$ 或 $-NR^{f1}-$ ，其中在每一存在處之 R^{f1} 為獨立經選擇之 R^f 基團，或若 R^f 與 R^{f1} 係連接至相同氮原子，則 R^f 與 R^{f1} 可另外一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$;

Z 為 O 或 NOR^0 ;

m 為整數 0 至 2 ;

n 為整數 0 至 p ，其中 $p=3$ 減去 $A1$ 、 $A2$ 及 $A3$ 為氮之數目 ;

$R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、醯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、

C_{1-10} 二烷基胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代；或

$R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 係和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嘐、嗎福啉、二氫咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基胺基、胺基磺鹽基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷基胺基、 C_{1-10} 二烷基胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嘐基中；

A^1 、 A^2 及 A^3 係獨立為C或N，其附帶條件是 A^1 、 A^2 及 A^3 中至少一個為CH或 CR^4 ；及

其個別異構物、異構物之外消旋或非外消旋混合物、溶劑合物、水合物或藥學上可接受之鹽。

本發明亦針對根據式I之新穎化合物，其可用於預防或治療藉由 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其包

括投予有效量之根據式I化合物。

於本發明之一項具體實施例中，係提供可用於預防或治療藉由投予GABA_A受體之正異位調節劑而被減輕病症之化合物，該化合物包括根據式I之化合物，其中R¹為CHR^fR^g、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、氰基、-C(=Z)R^o、-X²C(=O)X¹R^f、NR^fSO₂R^o、-N[C(=O)OR^m]₂、-N=CR^fNR^jR^k、-S(O)_mR^h、CONRⁱNHR^o或C₁₋₁₀烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被-O-、-S-或-NR^f置換；R²為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆鹵烷基或芳基-C₁₋₆烷基；且R³, R⁴, R^a”, R^b”, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, R^o, X¹, X², Z, A¹, A², A³, m, n均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供可用於預防或治療藉由投予GABA_A受體之正異位調節劑而被減輕病症之化合物，該化合物包括根據式I之化合物，其中R¹為CHR^fR^g、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、氰基、-C(=Z)R^o、-NR^fSO₂R^o、-S(O)_mR^o、CONRⁱNHR^o或C₁₋₁₀烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被-O-、-S-或-NR^f置換；R²為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆鹵烷基或芳基-C₁₋₆烷基；且R^a”, R^b”, R³, R⁴, R^f, R^g, Rⁱ, R^j, R^m, R^o, Z, A¹, A², A³, m, n均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供可用於預防或治療藉由投予GABA_A受體之正異位調節劑而被減輕病症之化合物，該化合物包括根據式I之化合物，其中R¹為CHR^fR^g、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素；R²為氫、C₁₋₆烷基；

R^3 為視情況經取代之芳基；且 $R^4, R^a, R^b, R^f, R^h, R^g, R^j, R^k, R^m, R^o, X^1, X^2, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供可用於預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕病症之化合物，該化合物包括根據式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-X^2C(=O)X^1R^f$ 或 $-S(O)_mR^h$ ； R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基； R^3 為視情況經取代之芳基； X^2 為 NR^{f1} ； m 為 2；且 $R^4, R^a, R^b, R^f, R^{f1}, R^h, R^j, R^k, R^o, X^1, A^1, A^2, A^3, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供可用於預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕病症之化合物，該化合物包括根據式 I 之化合物，其中 R^1 為 CHR^fR^g ； R^g 為 $-X^2C(=O)X^1R^f$ ； R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基； R^3 為視情況經取代之芳基；且 $R^4, R^a, R^b, R^f, R^{f1}, X^1, X^2, A^1, A^2, A^3, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其中在該式 I 化合物中， $R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''}, R^b, R^{b'}, R^{b''}, R^{b'''}, R^c, R^d, R^e, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^o, X^1, X^2, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其中在該式 I 化合物中， R^1 為 $-NR^aR^b$ 、 $-CR^cR^dR^e$ 、 CHR^fR^g 、 CO_2R^a 、

$-C(O)NR^aR^b$ ；氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^0$ 、 $-NR^fSO_2R^0$ 、 $-S(O)_mR^0$ 、 $CONR^iNHR^0$ 、芳基、雜芳基，其中各芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基磺基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)NR^a'R^b'$ 及 $-NR^a'R^b'$ ，其中 R^a' 與 R^b' 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換； R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷基磺基、芳基或芳基- C_{1-6} 烷基，其中該芳基或芳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素； R^g 為 C_{2-10} 烯基；且 $R^3, R^4, R^a, R^a', R^a'', R^a''', R^b, R^b', R^b'', R^b''', R^c, R^d, R^e, R^f, R^{f1}, R^i, R^0, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其中在該式I化合物中， R^1 為 $-NR^aR^b$ 、 $-CR^cR^dR^e$ 、 CHR^fR^g 、 CO_2R^a 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^0$ 、 $-NR^fSO_2R^0$ 、 $-S(O)_mR^0$ 、 $CONR^iNHR^0$ ，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換； R^c 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^a''R^b''$ ； R^d 與 R^e 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基；或 R^c

與 R^d 係一起採用而形成二價基團，選自 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 雜亞烷基、 C_{3-6} 環亞烷基、 C_{3-6} 環烷基-亞烷基；

或 R^d 與 R^e 係和彼等所連接之碳一起採用，形成 C_{3-8} 環烷基或雜環基環； R^g 為 C_{2-10} 烯基；且 $R^2, R^3, R^4, R^a, R^{a''}, R^{a'''}, R^b, R^{b''}, R^{b'''}, R^f, R^i, R^o, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其中在該式I化合物中， R^1 為 $-X^2C(=O)X^1R^f$ 或 $-S(O)_mR^h$ ； R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基； R^3 為視情況經取代之芳基； X^2 為 NR^{f1} ； m 為2；且 $R^4, R^{a''}, R^{b''}, R^f, R^{f1}, R^h, R^j, R^k, R^o, X^1, A^1, A^2, A^3, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，其中在該式I化合物中， R^1 為 CHR^fR^g ； R^g 為 $-X^2C(=O)X^1R^f$ ； R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基； R^3 為視情況經取代之芳基；且 $R^4, R^{a''}, R^{b''}, R^f, R^{f1}, X^1, X^2, A^1, A^2, A^3, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係藉由投予 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑以預防或治療抑鬱、焦慮、兩極躁狂病症、精神分裂症、學習或認知病症、搐搦、發作或疼痛，其中在該式I化合物中， $R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''}, R^b, R^{b'}, R^{b''}, R^{b'''}, R^c, R^d, R^e, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^o, X^1, X^2, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療抑鬱、焦慮、兩極躁狂病症、精神分裂症、學習或認知病症、搐搦、發作或疼痛，其方式是共同投予GABA_A受體之正異位調節劑，其中在該式I化合物中，R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''}, R^b, R^{b'}, R^{b''}, R^{b'''}, R^c, R^d, R^e, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, R^o, X¹, X², Z, A¹, A², A³, m, n均如上文定義，且併用選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑、促腎上腺皮質激素釋放因子拮抗劑或磷酸二酯酶IV抑制劑。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係預防或治療藉由投予GABA_A受體 α_2 亞型相對於 α_1 亞型之選擇性正異位調節劑而被減輕之病症，其包含根據式I之化合物，其中R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^{a'}, R^{a''}, R^{a'''}, R^b, R^{b'}, R^{b''}, R^{b'''}, R^c, R^d, R^e, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, R^o, X¹, X², Z, A¹, A², A³, m, n均如前文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其係用於預防或治療藉由GABA_A受體之正異位調節劑而被減輕之病症，該組合物包含治療上有效量之根據式I化合物，其中R¹為CHR^fR^g、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、氰基、-C(=Z)R^o、-X²C(=O)X¹R^f、NR^fSO₂R^o、-N[C(=O)OR^m]₂、-N=CR^fNR^jR^k；-S(O)_mR^h、CONRⁱNHR^o或C₁₋₁₀烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被-O-、-S-或-NR^f置換；R²為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧羰基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆鹵烷基或芳基-C₁₋₆烷基；且R³,

$R^4, R^{a''}, R^{b''}, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^o, X^1, X^2, Z, A^1, A^2, A^3,$
 m, n 均如上文定義，與至少一種稀釋劑、賦形劑或載劑互混。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其係用於預防或治療藉由 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，該組合物包含治療上有效量之根據式 I 化合物，其中 R^1 為 CHR^fR^g 、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-NR^fSO_2R^o$ 、 $-S(O)_mR^o$ 、 $CONR^iNHR^o$ 或 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換； R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧羰基- C_{1-3} 烷基； C_{1-6} 鹵烷基或芳基- C_{1-6} 烷基；且 $R^3, R^4, R^{a''}, R^{b''}, R^f, R^g, R^i, R^j, R^m, R^o, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如前文定義，與至少一種稀釋劑、賦形劑或載劑互混。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其係用於預防或治療藉由 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，該組合物包含治療上有效量之根據式 I 化合物，其中 R^1 為 CHR^fR^g 、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-X^2C(=O)X^1R^f$ 、 $NR^fSO_2R^o$ 、 $-N[C(=O)OR^m]_2$ 、 $-N=CR^fNR^jR^k$ ； $-S(O)_mR^h$ 、 $CONR^iNHR^o$ 或 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換； R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧羰基- C_{1-3} 烷基； C_{1-6} 鹵烷基或芳基- C_{1-6} 烷基；且 $R^3, R^4, R^{a''}, R^{b''}, R^f, R^{f1}, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^o, X^1, X^2, Z, A^1, A^2, A^3, m, n$ 均如上文定義，與選擇性 5-羥色胺再攝取抑制劑或促腎

上腺皮質激素釋放因子拮抗劑或磷酸二酯酶IV抑制劑，該組合係與至少一種稀釋劑、賦形劑或載劑互混。

除非另有述及，否則於本申請案，包括本專利說明書與請求項中，所使用之下列術語，均具有下文所予之定義。

於本文中使用之"一個"或"一種"實體之措辭，係指一或多個該實體；例如，一種化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，"一種"(或"一個")、"一或多種"及"至少一種"可於本文中交換使用。

"如前文定義"之措辭係指在發明詳細說明中所提供之第一次定義。

於本文中使用之"烷基"一詞，係意謂單價未分枝或分枝狀飽和烴基，僅由碳與氫原子組成，具有一至十個碳原子(內含)，除非另有指出。烷基之實例，包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、正-己基及實例中明確揭示者。"低碳烷基"一詞係指具有一至六個碳原子之烷基。

於本文中使用之"烯基"一詞，表示具有2至10個碳原子之未經取代烴鏈基團，具有一或兩個烯烴雙鍵，較佳為一個烯烴雙鍵。於本文中使用之" C_{2-10} 烯基"，係指由2至10個碳所組成之烯基。實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)或2-丁烯基(丁烯基)。

於本文中使用之"次烷基"一詞，係意謂二價未分枝或分枝狀飽和烴基，僅由碳與氫原子組成，具有一至十個碳原子(內含)，除非另有指出。次烷基之實例，包括但不限於

亞甲基、次乙基、次丙基、2-甲基次乙基、3-甲基次丙基、2-乙基次乙基、次戊基、次己基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"炔基"一詞，表示未分枝或分枝狀炔鏈基團，具有2至10個碳原子，較佳為2至4個碳原子，並具有一個或在可能之情況下兩個參鍵，較佳為一個參鍵。於本文中使用的" C_{2-10} 炔基"，係指由2至10個碳所組成之炔基。實例為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係意謂基團-OR，其中R為如本文中定義之低碳烷基。烷氧基之實例，包括但不限於甲氧基、乙氧基、異丙氧基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的術語"烷氧羰基"與"芳氧羰基"，表示式 $-C(=O)OR$ 基團，其中R個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如定義。

於本文中使用的術語"烷基磺醯基"與"芳基磺醯基"，表示式 $-S(=O)_2R$ 基團，其中R個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如本文定義。於本文中使用的術語"烷基磺醯氧基"與"芳基磺醯氧基"，表示式 $-OS(=O)_2R$ 基團，其中R個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如本文定義。

於本文中使用的"醯基胺基"一詞，表示式 $-NHC(=O)R$ 基團，其中R為氫或如本文中定義之低碳烷基。

於本文中使用的術語"烷氧羰基烷基"與"芳氧羰基烷基"，表示基團 $R'R''$ ，其中 R' 為烷氧羰基或芳氧羰基，且 R'' 為如本文中定義之次烷基，且芳基(烷氧基)羰基烷基之連

接點係在次烷基上。

於本文中使用的"烷基硫基"或"硫基烷基"術語，表示-S-烷基，其中烷基係如上文定義，譬如甲硫基、乙硫基、正-丙硫基、異-丙硫基、正-丁硫基、己硫基，包括其異構物。於本文中使用的"低碳烷基硫基"或"低碳硫基烷基"，表示具有如前文定義之"低碳烷基"之烷基硫基。於本文中使用的" C_{1-10} 烷基硫基"，係指-S-烷基，其中烷基為 C_{1-10} 。

於本文中使用的"烷基硫基烷基"一詞，表示基團 $R'R''$ ，其中 R' 為烷基硫基，且 R'' 為如本文中定義之次烷基，且烷基硫基烷基之連接點係在次烷基上。

於本文中使用的"胺基磺醯基"一詞，係指基團 $-S(O)_2NH_2$ 。於本文中使用的術語"烷基胺基磺醯基"與"二烷基胺基磺醯基"，係指基團 $-S(O)_2NR'R''$ ，其中 R' 與 R'' 為氫與低碳烷基，且 R' 與 R'' 個別獨立為低碳烷基。烷基胺基磺醯基之實例，包括但不限於甲胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基。二烷基胺基磺醯基之實例，包括但不限於二甲胺基磺醯基、異丙基-甲基胺基磺醯基。

於本文中使用的"環烷基"一詞，係意謂單價飽和碳環族基團，包含一或多個環，且僅由碳與氫原子組成，具有三至八個碳原子(內含)，除非另有指出。環烷基之實例，包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環庚基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"經取代之環烷基"一詞，係意謂如本文中定義之環烷基，其包含一至三個取代基，譬如羥基、氟

基、低碳烷基、低碳烷氧基、硫基烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、羰基胺基、胺基磺醯基及磺醯基胺基。環烷基之實例，包括但不限於3-乙基環丁基、4-羥基環己基、3-氟基環戊基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"環烷基烷基"一詞，係意謂基團-R'R"，其中R'為次烷基，且R"為如本文中定義之環烷基或經取代之環烷基。環烷基烷基之實例，包括但不限於環丙基甲基、環己基甲基、環戊基乙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"環烯基"一詞，係意謂單價不飽和碳環族基團，其包含一或多個環，且僅由碳與氫原子組成，具有一至十個碳原子(內含)，除非另有指出。環烯基之實例，包括但不限於環丁-1-基、環戊烯-1-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"經取代之環烯基"一詞，係意謂如本文中定義之環烯基，其包含一至三個取代基，譬如羥基、氟基、低碳烷基、低碳烷氧基、硫基烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基羰基、羰基胺基、胺基磺醯基及磺醯基胺基，除非另有指出。經取代環烯基之實例，包括但不限於3-乙基環丁-1-基、3-氟基環庚烯-1-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"氰基"一詞，係指藉由參鍵連結至氮之碳，意即 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 。

於本文中使用的"鹵素"或"鹵基"術語，係意謂基團氟基、溴基、氯基或碘基及其組合。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞，係意謂如本文中定義之低碳烷基在任何位置上被一或多個如本文中定義之鹵原子取代。鹵烷基之實例，包括但不限於1,2-二氟丙基、1,2-二氯丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"芳基"或"芳族"一詞，係意謂6至12個環碳原子之單環狀或雙環狀基團，具有至少一個芳族環，並瞭解芳基之連接點係在芳族環上。芳基係視情況獨立被一或多個取代基取代，取代基選自烷基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基磺鹽氧基、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 與 R'' 係獨立為氫或烷基)、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧羰基、胺甲鹽基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫基、亞甲二氧基或次乙二氧基。更明確言之，芳基一詞包括但不限於苯基、萘基、四氫萘基、3,4-亞甲二氧基苯基、1,2,3,4-四氫喹啉-7-基、1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的術語"雜芳基"與"雜芳族"，係意謂5至12個環原子之單環狀或雙環狀基團，具有至少一個芳族環，含有一、二或三個選自氮、氧及硫之環雜原子，其餘環原子為碳，並瞭解雜芳基之連接點係在芳族環上。雜芳基環係視情況獨立被一或多個取代基取代，取代基選自烷基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、

烷基磺醯氧基、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (其中 R' 與 R'' 係獨立為氫或烷基)、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧羰基、胺甲醯基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫基、亞甲二氧基或次乙二氧基及實例中明確揭示者。雜芳基部份基團之實例，包括具有5至6個環原子與1至2個雜原子之單環狀芳族雜環，包括但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡咯基、吡唑基及噻啉基及其衍生物；與具有9至10個環原子(包括1至3個雜原子)之雙環狀芳族部份基團，且包括但不限於苯并呋喃基、四氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并二噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、異喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基及苯并噻吩基及其衍生物，以及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜烷基"一詞，係意謂如本文中定義之烷基，其中一、二或三個氫原子已被取代基置換，取代基獨立選自包括 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (其中 n 為整數0至2)，並瞭解雜烷基之連接點係經過碳原子，其中 R^a 為氫、醯基、烷基、環烷基或環烷基- C_{1-3} 烷基；且 R^b 與 R^c 係獨立選自包括氫、醯基、烷基、環烷基或環烷基- C_{1-3} 烷基；當 n 為0時， R^d 為氫、烷基、環烷基及環烷基- C_{1-3} 烷基，而當 n 為1或2時， R^d 為烷基、環烷基、環烷基- C_{1-3} 烷基、胺基、醯基胺基、單烷胺基或二烷胺基。代表性實例，包括但不限於2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥基-1-羥甲基乙基、2,3-二羥基丙基、

1-羥甲基乙基、3-羥丁基、2,3-二羥基丁基、2-羥基-1-甲基丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲磺醯基乙基、胺基磺醯基甲基、胺基磺醯基乙基、胺基磺醯基丙基、甲胺基磺醯基-甲基、甲胺基磺醯基乙基、甲胺基磺醯基丙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜環基"一詞，係意謂3至10個環原子之飽和或不飽和非芳族單環狀或雙環狀基團，其中一或兩個環原子為含有雜原子之基團，選自NR'、O或S(O)_n(其中R'為烷基、雜烷基或氫，且n為整數0至2)，其餘環原子為碳。雜環基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、烷基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基及醯基。雜環基一詞係包括但不限於四氫吡喃基、六氫吡啶基、四氫嘧啶-5-基、四氫嘧啶-1-基、N-甲基六氫吡啶-3-基、六氫吡嗪基、N-甲基四氫吡咯-3-基、3-四氫吡咯基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、硫代嗎福啉基-1-氧化物、硫代嗎福啉基-1,1-二氧化物、二氫吡咯基、二氫咪唑基、四氫喹啉-1-基及四氫異喹啉-2-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"芳烷基"或"芳基烷基"一詞，係意謂基團-R'R"，其中R'為次烷基，且R"為如本文中定義之芳基。芳烷基之實例，包括但不限於4-氟苯基甲基、3,4-二氟苯基乙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜芳烷基"一詞，係意謂基團-R'R"，其中R'為次烷基，且R"為如本文中定義之雜芳基。雜芳烷基之實例，包括但不限於譬如3-吡啶基甲基、4-氟基嘧啶-2-

基甲基、2-噻吩-2-基乙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜環基烷基"一詞，係意謂基團-R'R"，其中R'為次烷基，且R"為如本文中定義之雜環基。雜環基烷基之實例，包括但不限於四氫吡喃-2-基甲基、2-六氫吡啶基甲基、3-六氫吡啶基甲基、嗎福啉-1-基丙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的術語"胺基"、"烷胺基"及"二烷胺基"，係個別指-NH₂、-NHR及-NR₂，且R為如上文定義之烷基。連接至二烷基部份基團中之氮之兩個烷基，可為相同或不同。於本文中使用的術語"胺基烷基"、"烷胺基烷基"及"二烷胺基烷基"，係個別指NH₂(CH₂)_n-、RHN(CH₂)_n-及R₂N(CH₂)_n-，其中n為1至6，且R為如上文定義之烷基。於本文中使用的"C₁₋₁₀烷胺基"，係指-胺基烷基，其中烷基為C₁₋₁₀。烷胺基與二烷胺基之實例，包括但不限於甲胺基、乙胺基、環丙基甲胺基、二環丙基甲胺基、二甲胺基、甲基乙胺基、二乙胺基、二(1-甲基乙基)胺基及實例中明確揭示者。

"醯基"一詞係意謂式-C(O)H之甲醯基或式-C(O)R'之羧基，其中R'係選自包括如本文中定義之C₁₋₁₈烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、烷氧基或NR'R"，其中R'與R"為氫或烷基，或R'、R"及彼等所連接之氮為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基。

於本文中使用的"亞烷基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，

其中R與R'係獨立為烷基或氫，如本文中定義。亞烷基之實例，包括但不限於亞乙基、亞丙基、亞丁基及實例中明確揭示者。

於本文中使用之"環亞烷基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，其中R與R'係和彼等所連接之碳一起採用，形成如本文中定義之二價環烷基。環亞烷基之實例，包括但不限於亞環戊基、3-氟基亞環己基及實例中明確揭示者。

於本文中使用之"環烷基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，其中R為烷基或氫，且R'為如本文中定義之環烷基。環烷基-亞烷基之實例，包括但不限於環丙基亞甲基、環己基亞甲基、1-環戊基亞乙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用之"環烷基烷基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，其中R為烷基或氫，且R'為如本文中定義之環烷基烷基。環烷基烷基-亞烷基之實例，包括但不限於2-環戊基亞乙基、1-環己基亞丙-2-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用之"雜亞烷基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，其中R為雜烷基、鹵烷基、烷基或氫，且R'為如本文中定義之雜烷基或鹵烷基。雜亞烷基之實例，包括但不限於3,3,3-三氟亞丙基、2-羥亞丁基、3-胺基亞丙基及實例中明確揭示者。

於本文中使用之"亞雜環基"一詞，係意謂二價基團=CRR'，其中R與R'係和彼等所連接之碳一起採用，形成如本文中定義之二價雜環基。亞雜環基之實例，包括但不限於亞四氫吡咯-2-基、亞四氫吡喃-4-基、亞六氫吡啶-4-基及

實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜環基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之雜環基。雜環基-亞烷基之實例，包括但不限於 4-六氫吡啶基亞甲基、4-甲基-1-六氫吡啶基亞甲基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜環基烷基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之雜環基烷基。雜環基烷基-亞烷基之實例，包括但不限於 2-(四氫吡喃-4-基)亞乙基、1-(六氫吡啶-3-基)亞丙-2-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"芳基亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為芳基、烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之芳基。芳基亞烷基之實例，包括但不限於 4-氯苯基亞甲基、6,7-二甲氧基萘-2-基亞甲基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"芳烷基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之芳烷基。芳烷基-亞烷基之實例，包括但不限於 2-(4-三氟甲基苯基)亞乙基、1-(3,4-二氯苯基)亞丙-2-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜芳基亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之雜芳基。雜芳基亞烷基之實例，包括但不限於 3-吡啶基亞甲基、4-氯基-2-嘧啶基亞甲基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"雜芳烷基-亞烷基"一詞，係意謂二價基團 $=CRR'$ ，其中 R 為烷基或氫，且 R' 為如本文中定義之雜芳

烷基。雜芳烷基-亞烷基之實例，包括但不限於2-(4-三氟甲基嘧啶基)亞乙基、1-(噻吩-2-基)亞丙-2-基及實例中明確揭示者。

於本文中使用的術語"羥烷基"與"烷氧烷基"，表示基團R'R"，其中R'個別為羥基或烷氧基，且R"為如本文中定義之次烷基，且羥烷基之連接點係在次烷基上。

意欲涵蓋的是，本文中所述之定義可附加以形成化學上有關聯之組合，譬如"雜烷基芳基"、"鹵烷基雜芳基"、"芳烷基雜環基"、"烷羰基"、"烷氧烷基"及實例中明確揭示者。

於本文中使用的"選用"或"視情況"術語，係意謂隨後所述之事件或狀況可以但未必發生，且該描述係包括其中發生該事件或狀況之情況，及其中未發生之情況。例如"選用鍵結"係意謂該鍵結可以或可以不存在，且說明文係包括單、雙或參鍵。

"異構現象"係意謂具有相同分子式之化合物，但差異在於其原子鍵結之性質或順序上或在其原子於空間中之排列上。其原子在空間中之排列不同之異構物，係稱為"立體異構物"。彼此不為鏡像之立體異構物係被稱為"非對映異構物"，而不可重疊鏡像之立體異構物係被稱為"對掌異構物"，或有時為光學異構物。結合至四個不相同取代基之碳原子係被稱為"對掌中心"。

"對掌性異構物"係意謂具有一個對掌中心之化合物。其具有相反對掌性之兩種對掌異構形式，並可無論是以個別

對掌異構物或以對掌異構物之混合物存在。含有相反對掌性之等量個別對掌異構物形式之混合物，係被稱為"外消旋混合物"。具有超過一個對掌中心之化合物係具有 2^{n-1} 個對掌異構物對，其中 n 為對掌中心之數目。具有超過一個對掌中心之化合物可以無論是個別非對映異構物或以非對映異構物之混合物存在，後者稱為"非對映異構混合物"。當一個對掌中心存在時，立體異構物可以該對掌中心之絕對組態(R或S)為其特徵。絕對組態係指連接至該對掌中心之取代基在空間中之排列。連接至研究中之對掌中心之取代基，係根據Cahn, Ingold及Prelog之順序法則分等級(Cahn等人 *Angew. Chem. Inter.* 編著 .1966, 5, 385；勘誤表 511；Cahn等人 *Angew. Chem.* 1966, 78, 413；Cahn與Ingold *J. Chem. Soc. (London)* 1951, 612；Cahn等人 *Experientia* 1956, 12, 81；Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

"幾何異構物"係意謂歸因於其存有對於受阻之環繞雙鍵旋轉所致之非對映異構物。此等組態係藉由字首順式與反式或Z與E在其名稱上作區別，其係根據Cahn-Ingold-Prelog法則，表示基團係在分子中雙鍵之相同或相反側上。

於本文中使用之"實質上純"之措辭，係意謂與其他可能組態比較，至少約90莫耳百分比之所要化合物、對掌異構物或立體異構物存在。

於本文中使用之"藥學上可接受"之措辭，係意謂其可用於製備醫藥組合物，其通常為安全、無毒性且既非在生物上亦非在其他方面是不期望的，並包括對獸醫以及人類醫

藥用途為可接受者。

於本文中使用的化合物之"藥學上可接受鹽"之措辭，係意謂其係為如本文中定義之藥學上可接受，並具有母體化合物所要之藥理學活性之鹽。此種鹽包括：

(i) 與無機酸類形成之酸加成鹽，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類形成者，譬如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、萘酚甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、黏康酸、2-萘磺酸、丙酸、柳酸、琥珀酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、三甲基醋酸等；或

(ii) 當酸性質子存在於母體化合物中時所形成之鹽，無論是被金屬離子置換，例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或與有機或無機鹼配位。可接受之有機鹼，包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、丁三醇胺等。可接受之無機鹼，包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。

較佳藥學上可接受之鹽係為製自醋酸、鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鈉、鉀、鈣、鋅及鎂之鹽。應明瞭的是，對於藥學上可接受鹽之所有指稱係包括相同酸加成鹽之如本文中定義之溶劑加成型式(溶劑合物)或結晶形式(多晶型物)。

術語"結晶形式"或"多晶型物"，係意謂晶體結構，其中化合物可以不同晶體填充排列進行結晶，其全部均具有相

同元素組成。不同結晶形式經常具有不同X-射線繞射圖樣、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學與電性質、安定性及溶解度。再結晶作用溶劑、結晶化作用速率、儲存溫度及其他因素可造成一種結晶形式占優勢。

於本文中使用的"溶劑合物"一詞，係意謂溶劑加成形式，其含有無論是化學計量或非化學計量之溶劑量。一些化合物具有捕獲固定莫耳比之溶劑分子之傾向，呈結晶固體狀態，因此形成溶劑合物。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物為水合物，當溶劑為醇時，所形成之溶劑合物為醇化物。水合物係藉由一或多個水分子與物質之一結合而形成，其中水係保有其分子狀態為 H_2O ，此種結合能夠形成一或多種水合物。

"病患"係意謂哺乳動物與非哺乳動物。哺乳動物係意謂哺乳動物綱之任何成員，包括但不限於人類；非人類靈長類動物，譬如黑猩猩及其他無尾猿與猴子物種；農場動物，譬如牛、馬、綿羊、山羊及豬；家畜，動物譬如兔子、狗及貓；實驗室動物，包括齧齒動物，譬如大白鼠、老鼠及天竺鼠等。非哺乳動物之實例，包括但不限於鳥等。"病患"一詞並未表示特定年齡或性別。

"疾病狀態"係意謂任何疾病、症狀、病徵或適應徵。疾病狀態之"進行治療"或"治療作業"，包括：(i)預防此疾病狀態，意即造成該疾病狀態之臨床徵候不會在可能曝露至或易罹患該疾病狀態但尚未經歷或顯示該疾病狀態徵候之病患中發展；(ii)抑制此疾病狀態，意即遏制該疾病狀態或

其臨床徵候之發展，或(iii)舒解此疾病狀態，意即造成該疾病狀態或其臨床徵候之暫時或永久退化。

"心情病症"或"情感病症"係意謂精神病理學症狀，其中心情之擴散障礙係構成核心表象。此等術語包含焦慮及相關神經官能症，尤其是抑鬱形式。"心情病症"或"情感病症"之實例，包括但不限於抑鬱、主要抑鬱病症、單一偶發抑鬱、復發抑鬱、兒童濫用引致之抑鬱、分娩後抑鬱、心情惡劣、單極病症、具有失眠與進食病症表象之兩極病症、心境惡劣病症、雙重抑鬱、發病與臨床抑鬱、躁狂及循環精神病。

"強迫觀念與強迫行為病症"之特徵為反覆、不期望，強制之想法、影像或衝動，且急促地進行某些事項，以減輕因該想法、影像或衝動所造成之痛苦。"創傷後壓力病症"係當病患再經歷曾發生過之創傷性事件時發生，該經歷會造成強烈畏懼、無助、顫慄，且會造成與創傷有關聯刺激之逃避。伴隨著焦慮心情之適應病症為一種焦慮類型，其不像由於極端刺激所造成之創傷後壓力病症，係由於較不極端刺激所造成。感情或行為病徵通常係回應可確認之社會心理壓力子。

"社會焦慮病症"與"社會恐怖症"之特徵為由於特定社會狀況或表現為基礎之狀況所造成之焦慮。特定社會恐怖症為其中病患逃避特定社會狀況之病症。社會恐怖症可與社會焦慮病症成對比，因為病患之焦慮可歸因於特定社會或表現為基礎之狀況，而非一般社會或表現為基礎之狀

況。例如，病患對公開演說可能非特徵性地焦慮。

"特定恐怖症"為過度或不合理畏懼，毫無明顯正當化理由。典型上，成年病患會辨識畏懼為過度或不合理，但兒童可能無法辨識。"恐怖症"包括空室恐怖、特定恐怖症及社會恐怖症。"空室恐怖"之特徵為對於處在要是恐懼發作之情況中，可能逃脫困難或陷入困境或可能無法獲得幫助之位置或狀況感到焦慮。空室恐怖可在毫無恐懼發作病歷下發生。"特定恐怖症"之特徵為由所畏懼之物體或狀況激起之臨床上顯著焦慮。特定恐怖症包括下列亞型：動物類型，因動物或昆蟲引起；天然環境類型，因天然環境中之物體引起，例如暴風雨、高度或水；血液-注射-受傷類型，因見及血液或受傷或因見及或接受注射或其他侵入醫學程序引起；狀況類型，因特定狀況引起，譬如大眾運輸、隧道、橋樑、電梯、飛行、開車或密閉空間；及其中畏懼係因其他刺激引起之其他類型。特定恐怖症亦可被稱為單純恐怖症。

上述病症與症狀係為熟諳此藝者所習知。診斷方法與此等症狀之說明，可參閱精神病症之診斷與統計手冊，第四版，美國精神病學協會，Washington, D.C., 1994。

縮寫

Ac	乙醯基	i-Pr	異丙基
AIBN	偶氮基-雙-異丁醯基脒	EtOH	乙醇
Atm	大氣	HOAc	醋酸
BBN	9-硼雙環并[3.3.1]壬烷 (9-BBN)	HOBT	1-N-羥基苯并三唑
Boc	第三-丁氧羰基	HPLC	高壓液相層析法

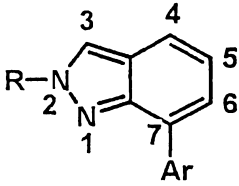
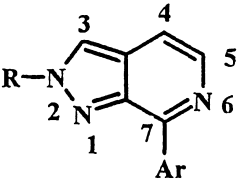
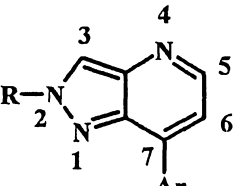
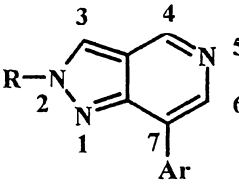
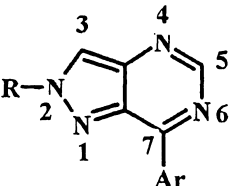
BOC ₂ O	焦碳酸二-第三-丁酯或 boc 酐	Me	甲基
Bn	苄基	MeCN	乙腈
Bu	丁基	MeOH	甲醇
cbz 或 Z	苄氧羰基	Mp	熔點
DABCO	1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷	Ms	質譜
DAST	三氟化二乙胺基硫	MTBE	甲基第三-丁基醚
DBa	二苯亞甲基丙酮	NCA	N-羧基酐
DBN	1,5-二氮雙環并[4.3.0]壬-5-烯	NBS	N-溴基琥珀醯亞胺
DBU	1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一 -7-烯	NMP	N-甲基四氫吡咯酮
DCE	1,2-二氯乙烷	PCC	氯鉻酸吡錠
DCM	二氯甲烷	PDC	重鉻酸吡錠
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯	Pr	丙基
DIAD	偶氮二羧酸二-異丙酯	Ph	苯基
DEIPA	二乙基異丙胺	psi	磅/平方英吋
DIBAL-H	二-異丁基氫化鋁	pyr	吡啶
DMA	N,N-二甲基乙醯胺	rt 或 RT	室溫
DMAP	4-N,N-二甲胺基吡啶	TEA	三乙胺(Et ₃ N)
DMF	N,N-二甲基甲醯胺	Tf	三氟甲烷磺酸根 CF ₃ SO ₂ -
DMSO	二甲亞砜	TFA	三氟醋酸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二環 戊二烯鐵	TMHD	2,2,6,6-四甲基庚 烷-2,6-二酮
EDCI	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基 碳化二亞胺鹽酸鹽	TLC	薄層層析法
EtOAc	醋酸乙酯	THF	四氫呋喃
Et ₂ O	乙醚	TMS	三甲基矽烷基
Et	乙基	TsOH	對-甲苯磺酸單 水合物
LiHMDS	鋰六甲基二矽氮烷	UNCA	N-胺基甲酸酯-N- 羧基酐

【實施方式】

化合物之實例

於表 A-C 中所提供之本發明範圍內之代表性化合物，係描繪本發明所涵蓋之代表性化合物。提供下文實例與製備，以使得熟諳此藝者能夠更明白地瞭解並實施本發明。其不應被認為是限制本發明之範圍，而僅只是作為其說明例與代表例而已。

一般而言，於本申請案中使用之命名法，係以 AUTONOMTM, 4.0 版為基礎，其係為用於產生 IUPAC 系統命名法之 Beilstein Institute 電腦化系統。下列關於此等環系統之編號系統係如下：

 2-烷基-7-芳基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶	 2-烷基-7-芳基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶	 2-烷基-7-芳基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶
 2-烷基-7-芳基-2H-吡唑并[4,3-d]吡啶	 2-烷基-7-芳基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶	

於表 A 中之吡唑化合物係如圖式 1 中所繪製成。於表 A 中 3-取代之吡唑類係以下述方式製成，使 C-3 去質子化，並以烷基鹵化物、烯基鹵化物、炔基鹵化物或羰基化合物使所形成之碳陰離子淬滅，這直接獲得本發明之化合物或中間

物，使其進一步轉變，以製備該化合物。或者，亦可利用 C-3 位置之直接親電子性取代，以製備本發明化合物(例如 3-鹵基化合物)。此等方法係描繪於圖式 2 與 4-7 中。

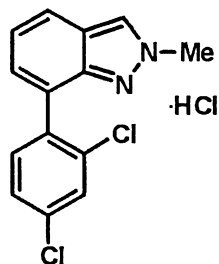
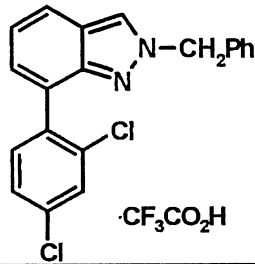
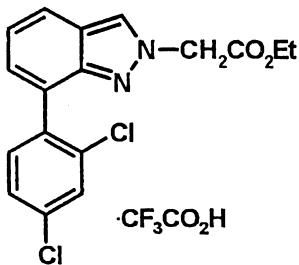
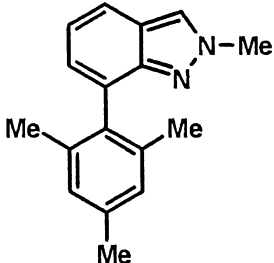
表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A1		7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑； 鹽酸鹽	133-147	277 (277)
A2		2-苄基-7-(2,4-二氯-苯基)-2H-吡唑；具有三氟醋酸之化合物		353 (353)
A3		[7-(2,4-二氯-苯基)-吡唑-2-基]-醋酸乙酯；具有三氟醋酸之化合物		349 (349)
A5		2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑	180-182	251 (251)

表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔 點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A6		3-甲基-4-(2-甲基-2H- 吡啶-7-基)-苯甲腈	101- 105	248 (248)
A7		5,7-二甲基-4-(2-甲基 -2H-吡啶-7-基)-苯并 [1,2,5]噻二唑		295 (295)
A8		7-(3-氯-吡啶-2-基)-2- 甲基-2H-吡啶		24 (244)
A9		2-甲基-7-苯基-2H- 吡啶；具有三氟醋酸 之化合物		209 (209)
A10		7-(3-氯基-5-三氟甲基 -吡啶-2-基)-2-甲基 -2H-吡啶		312 (312)
A11		7-(6-甲氧基-2-甲基- 吡啶-3-基)-2-甲基 -2H-吡啶；具有三氟 醋酸之化合物		254 (254)

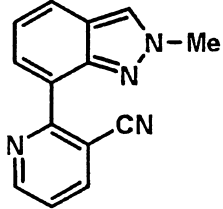
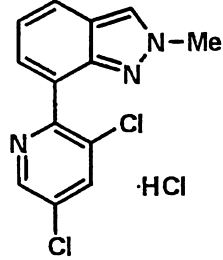
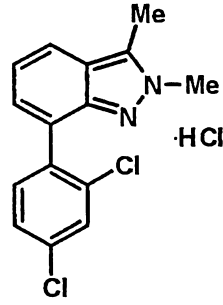
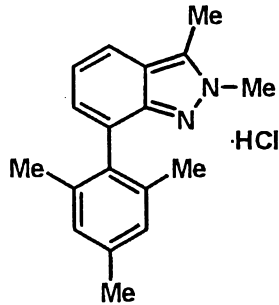
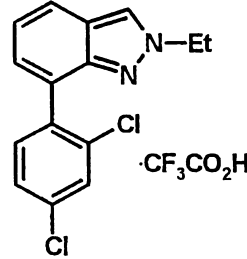
表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A12		2-(2-甲基-2H-吲唑-7-基)-菸鹼腈		235 (235)
A13		7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吲唑；鹽酸鹽		278 (278)
A14		7-(2,4-二氯-苯基)-2,3-二甲基-2H-吲唑；鹽酸鹽	147- 150	265 (265)
A15		2,3-二甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吲唑；鹽酸鹽		265 (265)
A16		7-(2,4-二氯-苯基)-2-乙基-2H-吲唑；具有三氟醋酸之化合物		291 (291)

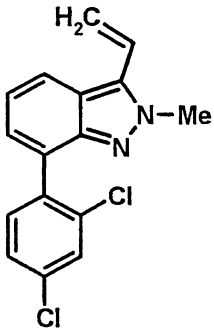
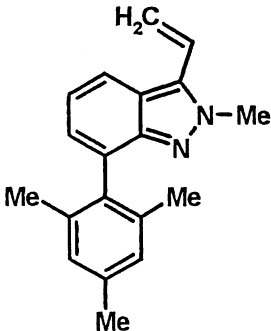
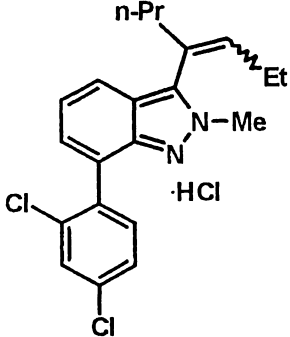
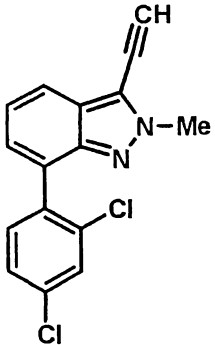
表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A17		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-3-乙烯基-2H- 吲唑		303 (303)
A18		2-甲基-7-(2,4,6-三甲 基-苯基)-3-乙烯基 -2H-吲唑	85-95	277 (277)
A19		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-3-((E)-1-丙基-丁 -1-烯基)-2H-吲唑； 鹽酸鹽	148- 150	373 (373)
A20		7-(2,4-二氯-苯基)-3- 乙炔基-2-甲基-2H- 吲唑	129.9- 130.9	301 (301)

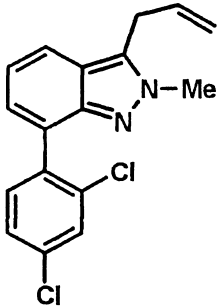
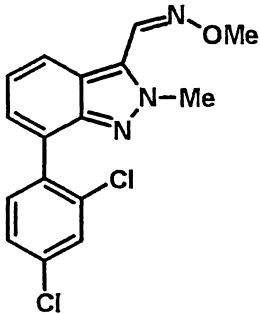
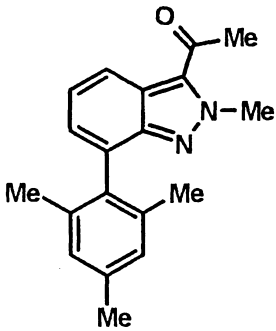
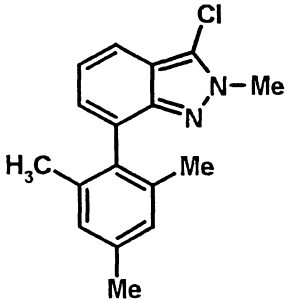
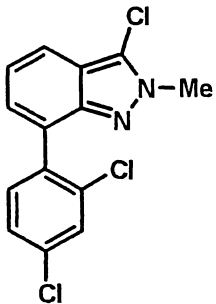
表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A21		3-烯丙基-7-(2,4-二氯- 苯基)-2-甲基-2H- 吲唑		317 (317)
A22		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吲唑-3-羧甲 醛 O-甲基-肟	159.2- 160.5	334 (334)
A23		1-[2-甲基-7-(2,4,6-三 甲基-苯基)-2H-吲 -3-基]-乙酮		293 (293)
A24		3-氯基-2-甲基 -7-(2,4,6-三甲基- 苯基)-2H-吲唑		285 (285)
A25		3-氯基-7-(2,4-二氯-苯 基)-2-甲基-2H-吲 唑		311 (311)

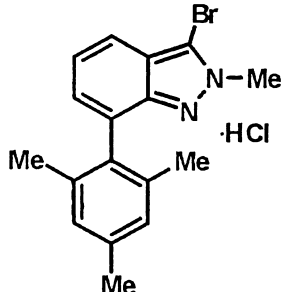
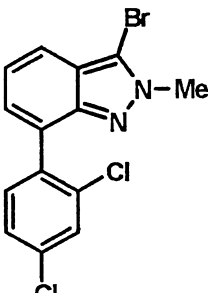
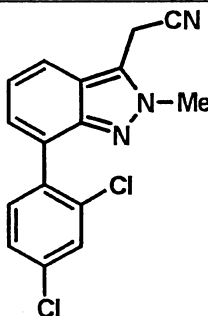
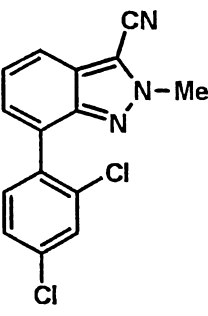
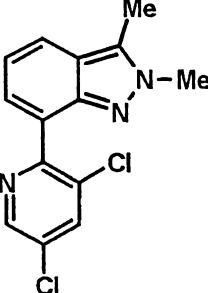
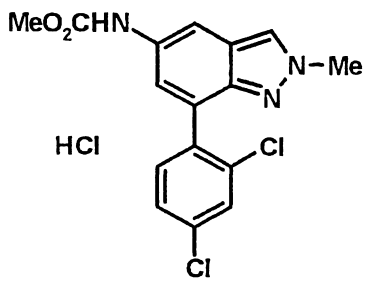
表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔 點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A26		3-溴基-2-甲基 -7-(2,4,6-三甲基-苯 基)-2H-吡唑；鹽酸鹽		355 (355)
A27		3-溴基-7-(2,4-二氯-苯 基)-2-甲基-2H-吡唑	137- 139	355 (355)
A28		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基]- 乙腈		316 (316)
A29		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-甲腈	137- 139	302 (302)
A30		7-(3,5-二氯-吡啶-2- 基)-2,3-二甲基-2H- 吡唑		292 (292)

表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔 點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A31		3-氯基-7-(3,5-二氯-吡 啶-2-基)-2-甲基-2H- 吡啶		312 (312)
A32		3-溴基-7-(3,5-二氯-吡 啶-2-基)-2-甲基-2H- 吡啶	154.5- 156.2	356 (356)
A33		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡啶并 [3,4-c]吡啶；鹽酸鹽	190.9- 195.5	314.60 (278)
A34		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡啶并 [4,3-c]吡啶	153.9- 155.3	278.14 (278)
A35		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡啶并 [4,3-b]吡啶	160.5- 162.8	278 (278)

表 A				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
A36		[7-(2,4-二氯-苯基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基]-胺甲羧酸甲酯； 鹽酸鹽		364 (364)

於表 B 中之化合物為羧酸酯類與醯胺類，製自圖式 4 中之 2-甲基-7-苯基-2H-吡唑-3-羧酸 (**12a**: E = CO₂H) 或 2-甲基-7-溴基-2H-吡唑-3-羧酸 (**12b**: E = CO₂H)。羧酸類係經由以二氧化碳使 3-鋰化合物淬滅而製成。當吡唑化合物為 7-鹵基化合物 (例如 **11b**) 時，3-位置之去質子化作用係以 LDA 達成，以避免伴隨金屬交換作用。

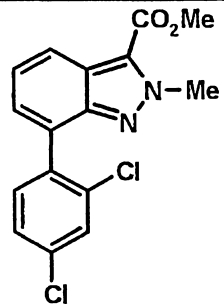
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B1		7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯	128- 131	334 (334)

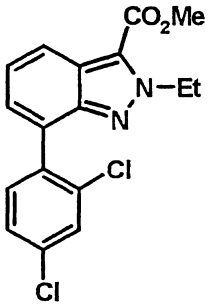
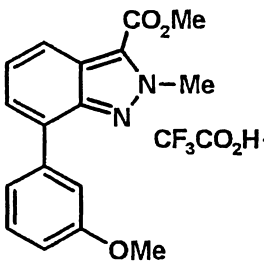
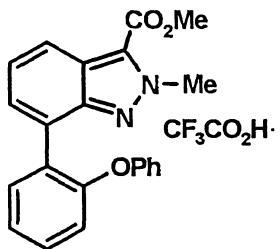
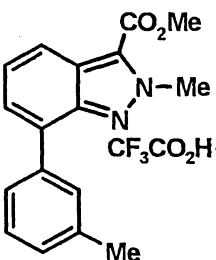
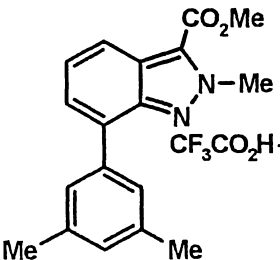
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B2		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-乙基-2H-吡唑-3- 羧酸甲酯		349 (349)
B3		7-(3-甲氧基-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 羧酸甲酯；具有三 氟醋酸之化合物		261 (261)
B4		2-甲基-7-(2-苯氧 基-苯基)-2H-吡唑 -3-羧酸甲酯； 具有三氟醋酸之 化合物		359 (359)
B5		2-甲基-7-間-甲 苯基-2H-吡唑-3-羧 酸甲酯；具有三 氟醋酸之化合物		281 (281)
B6		7-(3,5-二甲基-苯 基)-2-甲基-2H-吡 唑-3-羧酸甲酯； 具有三氟醋酸之 化合物		295 (295)

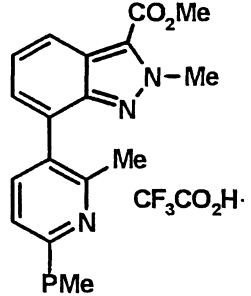
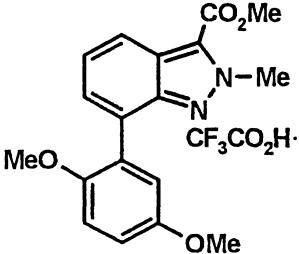
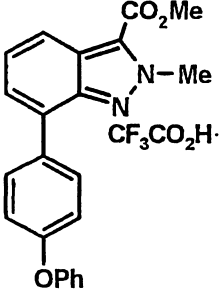
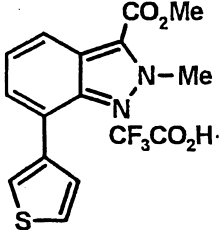
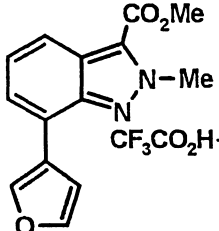
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B7		7-(4-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物		312 (312)
B8		7-(2,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物		327 (327)
B9		2-甲基-7-(4-苯氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物		359 (359)
B10		2-甲基-7-噻吩-3-基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物		273 (273)
B11		7-呋喃-3-基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物		257 (257)

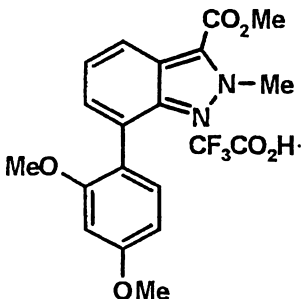
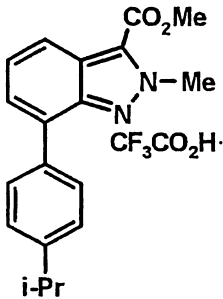
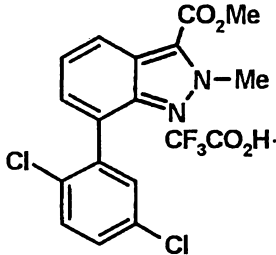
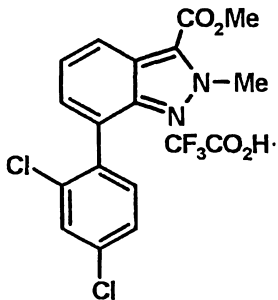
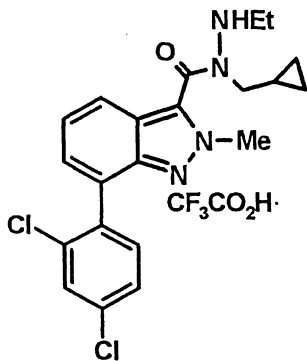
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B12		7-(2,4-二甲氧基- 苯基)-2-甲基-2H- 吡唑-3-羧酸甲酯 ；具有三氟醋酸 之化合物		327 (327)
B13		7-(4-異丙基-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 羧酸甲酯；具有三 氟醋酸之化合物		309 (309)
B14		7-(2,5-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 羧酸甲酯；具有三 氟醋酸之化合物		334 (334)
B15		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑并 [3,4-c]吡啶； 鹽酸鹽	191- 196	278 (278)
B16		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 羧酸 N-環丙基甲 基-N'-乙基-醯肼； 具有三氟醋酸之 化合物		417 (417)

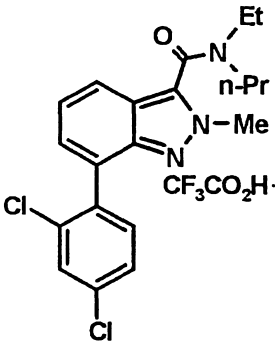
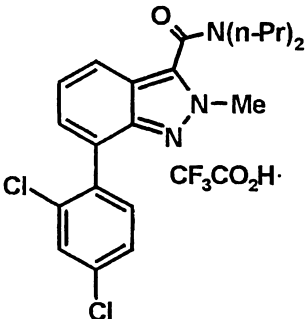
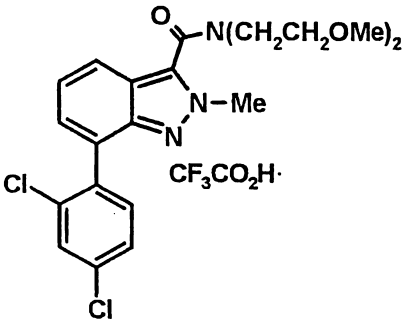
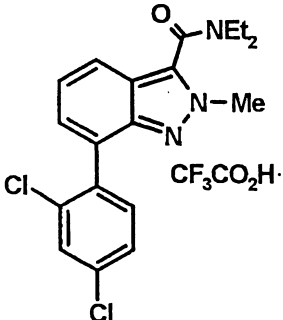
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B17		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3- 羧酸乙基-丙基- 醯胺；具有三氟 醋酸之化合物		390 (390)
B18		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3- 羧酸二丙基醯胺 ；具有三氟醋酸 之化合物		404 (404)
B19		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3- 羧酸雙-(2-甲氧基 -乙基)-醯胺； 具有三氟醋酸之 化合物		436 (436)
B20		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3- 羧酸二乙基醯胺 ；具有三氟醋酸 之化合物		376 (376)

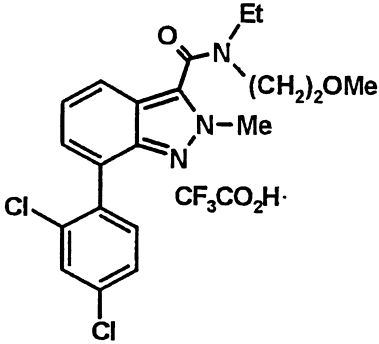
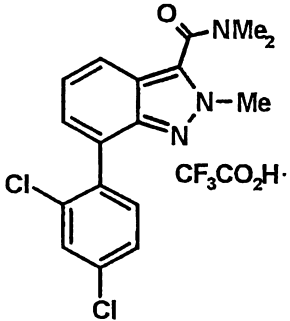
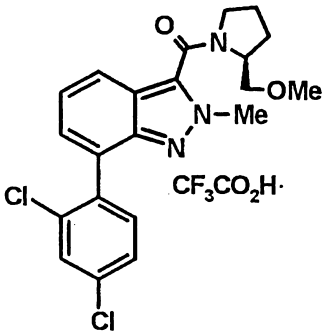
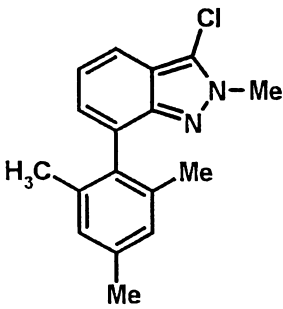
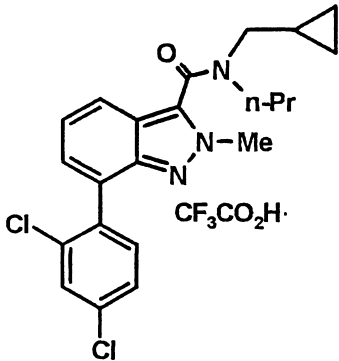
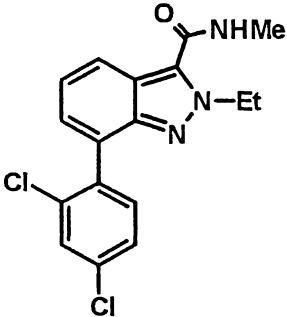
表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
B21		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡啶-3- 羧酸乙基-(2-甲氧 基-乙基)-鹽胺； 具有三氟醋酸之 化合物		406 (406)
B22		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡啶-3- 羧酸二甲基鹽胺 ；具有三氟醋酸 之化合物		348 (348)
B23		[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡啶-3- 基]-((S)-2-甲氧基 甲基-四氫吡咯-1- 基)-甲酮；具有三 氟醋酸之化合物		418 (418)
B24		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡啶-3- 羧酸甲基鹽胺		334 (334)

表 B				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH+ 計算值 (實測值)
B25		環丙基甲基 -[7-(2,4-二氯-苯 基)-2-甲基-2H-吡 唑-3-基甲基]-丙 基-胺；具有三氯 醋酸之化合物		402 (402)
B26		7-(2,4-二氯-苯基)- 2-乙基-2H-吡唑-3- 羧酸甲基醯胺		348 (348)

於表 C 中之化合物為 (2-甲基-7-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺，其係如圖式 9 中所示，製自 2-甲基-7-苯基-2H-吡唑-3-基胺。亦於表 C 中者為 [2-甲基-7-苯基-2H-吡唑-3-基甲基]-二甲基-胺化合物。

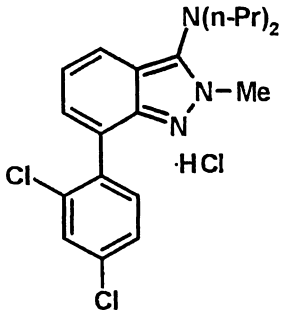
表 C				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH+ 計算值 (實測值)
C1		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基]- 二丙基-胺；鹽酸鹽	139- 140	376 (376)

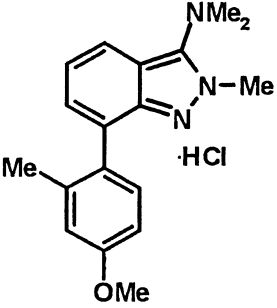
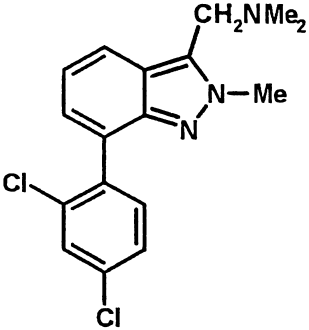
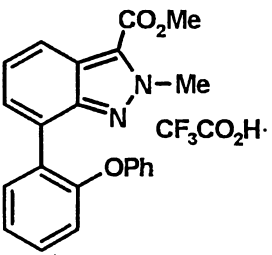
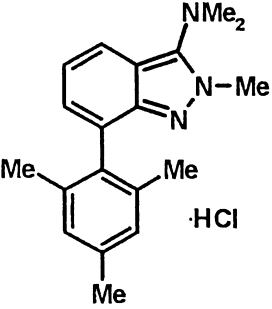
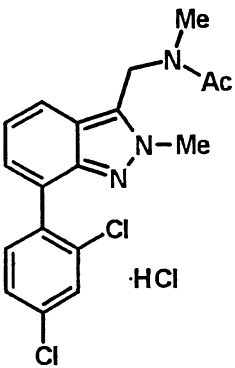
表 C				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
C2		[7-(4-甲氧基-2-甲基- 苯基)-2-甲基-2H-咪 唑-3-基]-二甲基- 胺；鹽酸鹽	166- 167	296 (296)
C3		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-咪唑-3-基 甲基]-二甲基-胺		334 (334)
C4		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-咪唑-3-基 甲基]-甲基-胺； 鹽酸鹽	211.1- 213.0	320 (320)
C5		二甲基-[2-甲基-7- (2,4,6-三甲基-苯基)- 2H-咪唑-3-基]-胺； 鹽酸鹽	169.9- 171.9	294 (294)
C6		N-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-咪唑-3-基 甲基]-N-甲基-乙醯胺	146.2- 147.8	362 (362)

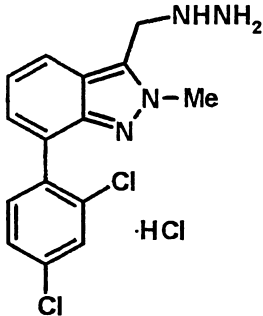
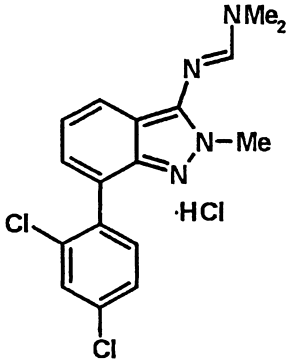
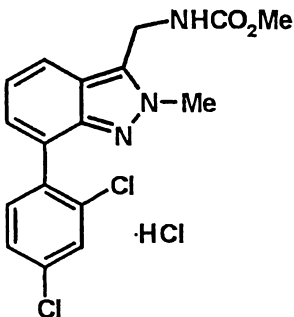
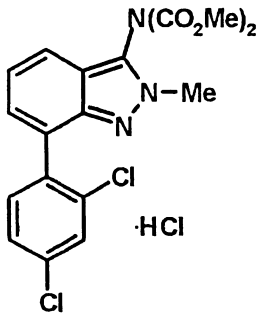
表 C				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
C7		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基 甲基]-肼；鹽酸鹽	172.5- 176	320 M ⁺ = (320)
C8		N-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 基]-N,N-二甲基-甲 脞；鹽酸鹽		347 (347)
C9		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基 甲基]-胺甲羧酸甲 酯；鹽酸鹽	146.3- 148.6	363 (364)
C10		二甲氧基羰基胺基 -[2-甲基-7-(2,4,6-三 甲基-苯基)-2H-吡唑 -3-基]-胺		408 (408)

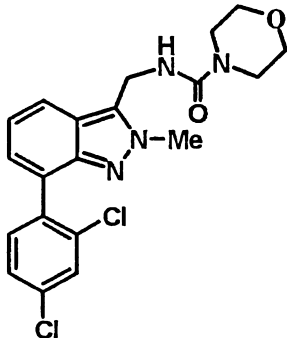
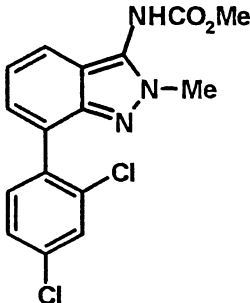
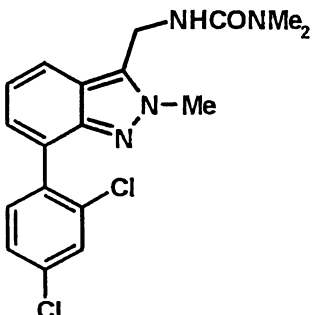
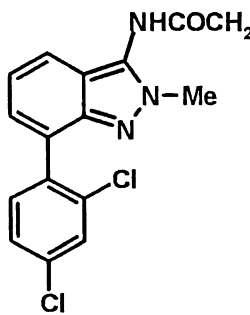
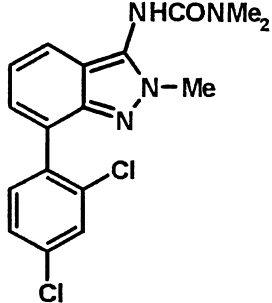
表 C				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
C11		嗎福啉-4-羧酸 [7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基 甲基]-醯胺	98.8- 104.5	419 (419)
C12		[7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-基]- 胺基甲酸甲酯	291.0- 293.3	350 (350)
C13		3-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3-基 甲基]-1,1-二甲基-脲	101.9- 105.1	377.27 (377)
C14		[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吡唑-3- 基]-脲	>300	335 (335)

表 C				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
C15		3-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-1,2,4-三 唑]-1,1-二甲基-脲	123.3- 126.3	363 (363)

於表 D 中之化合物包括磺類與磺醯胺類及其先質。

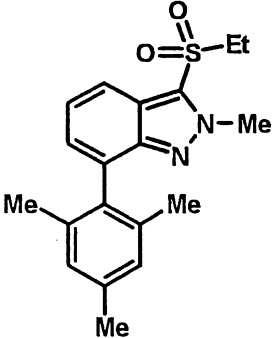
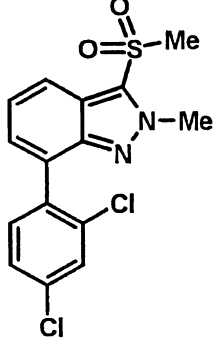
表 D				
化合物 #	結構	名稱	熔點 ℃	MH ⁺ 計算值 (實測值)
D1		3-乙烷磺醯基-2-甲 基-7-(2,4,6-三甲 基-苯基)-2H-1,2,4-三 唑		343 (343)
D2		3-甲烷磺醯基-2-甲 基-7-(2,4-二氯-苯 基)-2H-1,2,4-三 唑	182.1- 183.4	355.24 (355)

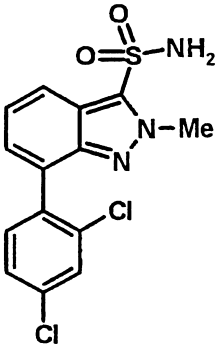
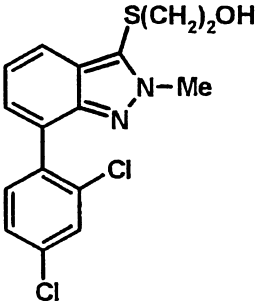
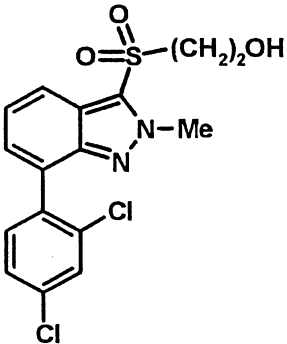
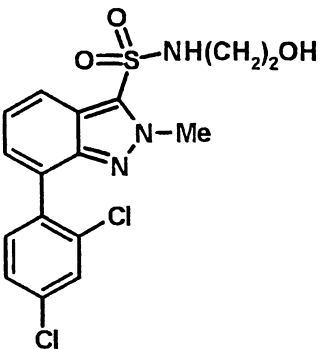
表 D				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
D3		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吲唑-3-磺 醯胺	170.7- 173.6	356 (356)
D4		2-[7-(2,4-二氯-苯 基)-2-甲基-2H-吲 唑-3-基硫基]-乙醇		353 (353)
D5		2-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3-磺 醯基]-乙醇	157.8- 161.7	385 (385)
D6		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吲唑-3- 磺酸(2-羥基-乙基)- 醯胺		400 (400)

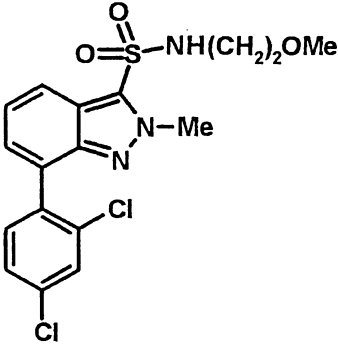
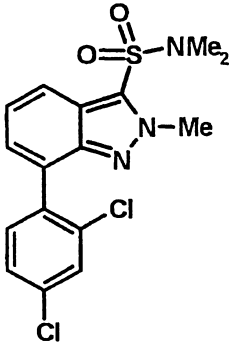
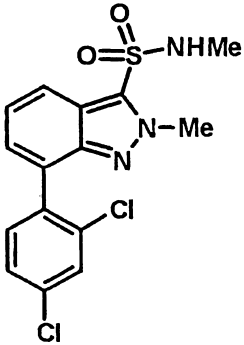
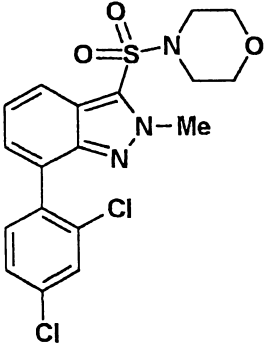
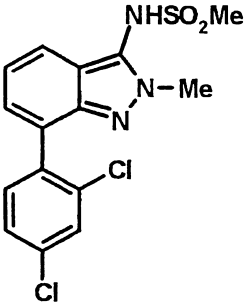
表 D				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH+ 計算值 (實測值)
D7		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3- 磺酸(2-甲氧基- 乙基)-鹽胺		414 (414)
D8		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-磺 酸二甲基鹽胺		384 (384)
D9		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡唑-3-磺 酸甲基鹽胺		370 (370)
D10		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-3-(嗎福啉-4- 磺基)-2H-吡唑		426 (426)

表 D				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
D11		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-3-(4-甲基-六氫 吡啶-1-磺基)-2H- 吡啶		439 (439)
D12		7-(2,4-二氯-苯基)-2- 甲基-2H-吡啶-3- 磺酸雙-(2-羥基-乙 基)-醯胺		444 (444)
D13		7-(2,4-二氯-苯基)-3- 甲烷磺基甲基-2- 甲基-2H-吡啶		369 (369)
D14		7-(2,4-二氯-苯基)-3- 甲烷亞磺基-2- 甲基-2H-吡啶		339 (339)

表 D				
化合物 #	結構	名稱	熔點 °C	MH ⁺ 計算值 (實測值)
D15		N-[7-(2,4-二氯-苯基)- 2-甲基-2H-吲唑-3- 基]-甲烷磺醯胺	171.3- 173.2	370 (370)

表E列舉本發明之代表性化合物3-羥甲基衍生物。本發明之3-羥甲基吲唑化合物係如圖式5中所繪，經由使3-鋰-吲唑與醛類或酮反應而製成。或者，可以適當金屬氫化物使3-羧基衍生物還原，以獲得羥基甲基化合物。3-羥甲基化合物藉由標準操作法之進一步轉變，係獲得醚類、酯類、胺基甲酸酯類，其係被涵蓋於本發明中。

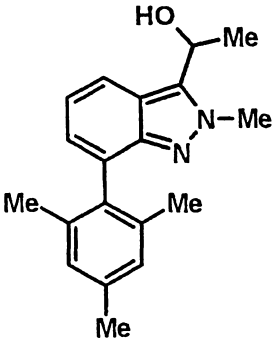
表 E				
化合物 #	結構	名稱	熔點	MH ⁺ 計算值 (實測值)
E1		1-[2-甲基-7-(2,4,6-三甲 基-苯基)-2H-吲唑-3- 基]-乙醇	246- 247	295 (295)

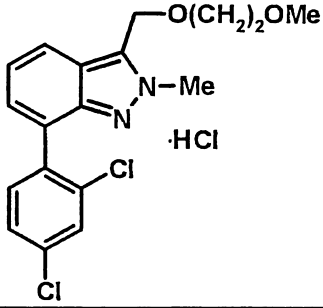
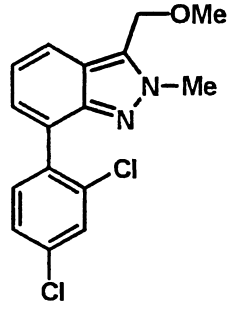
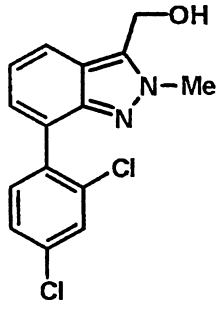
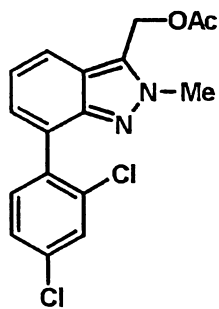
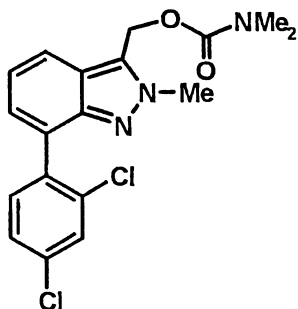
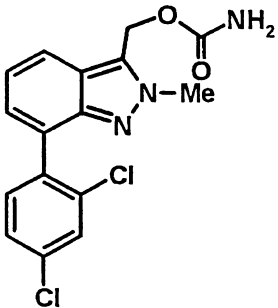
表 E				
化合物 #	結構	名稱	熔 點	MH+ 計算值 (實測值)
E2		7-(2,4-二氯-苯基)-3-(2- 甲氧基-乙氧基甲 基)-2-甲基-2H-吡啶		299 (299)
E3		7-(2,4-二氯-苯基)-3- 甲氧基甲基-2-甲基 -2H-吡啶	119.0- 120.9	321.21 (321)
E4		7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲 基-2H-吡啶-3-基]-甲 醇	197.3- 201.2	307 (307)
E5		醋酸 [7-(2,4-二氯- 苯基)-2-甲基-2H-吡啶 -3-基]-甲 酯	131.7- 135.2	349 (349)
E6		二甲基-胺甲基 酸 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲 基-2H-吡啶-3-基 甲 酯	125.2- 128	378 (378)

表 E				
化合物 #	結構	名稱	熔 點	MH ⁺ 計算值 (實測值)
E7		胺 甲 基 酸 7-(2,4-二 氯 - 苯 基)-2-甲 基 -2H-吲 唑 -3-基 甲 酯	184.0- 185.5	350.20 (350)

製 備

本發明之化合物可藉由下文顯示與描述之說明性合成反應圖式中描繪之多種方法製成。用於製備此等化合物之起始物質與試劑，一般而言係為無論是可得自市售供應商，譬如 Aldrich 化學公司，或藉由熟諳此藝者已知之方法，按照參考資料中所提出之程序製備，譬如有機合成之 *Fieser* 與 *Fieser* 試劑；Wiley & Sons：New York, 第 1-21 卷；R. C. LaRock, 綜合有機轉變，第 2 版 Wiley-VCH, New York, 1999；綜合有機合成, B. Trost 與 I. Fleming (編著), 第 1-9 卷, Pergamon, Oxford, 1991；綜合雜環化學, A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著), Pergamon, Oxford, 1984, 第 1-9 卷；綜合雜環化學 II, A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著), Pergamon, Oxford, 1996, 第 1-11 卷；及有機反應, Wiley & Sons：New York, 1991, 第 1-40 卷。下述合成反應圖式僅只是可藉以合成本發明化合物之一些方法之說明例而已，並可施行此等合成反應圖式之各種修正，且對於已參考本申請案中所包含揭示內容之熟諳此藝者而言，將為由然心生。

合成反應圖式之起始物質與中間物，若需要可使用習用

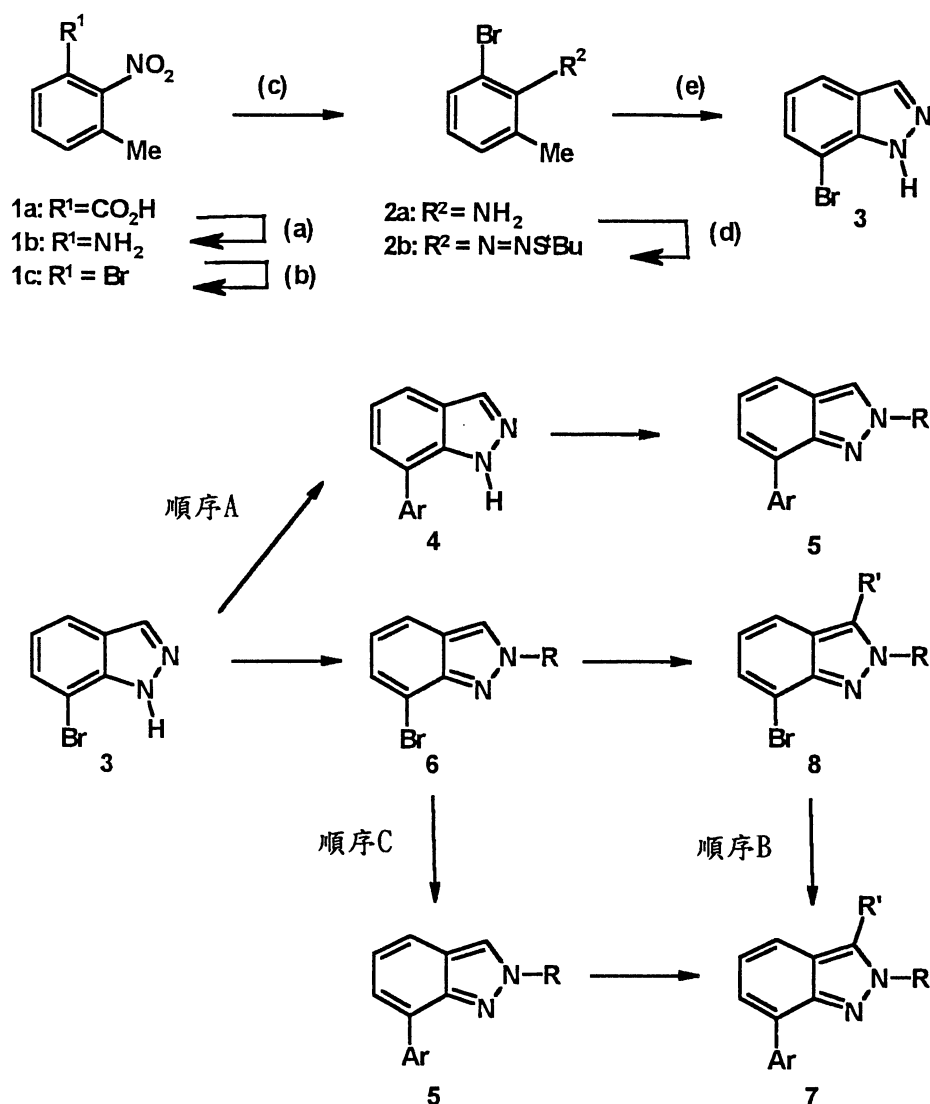
技術分離與純化，包括但不限於過濾、蒸餾、結晶化作用、層析等。此種物質可使用習用方式特徵鑒定，包括物理常數與光譜數據。

除非有相反之指定，否則本文中所述之反應較佳係於惰性大氣及大氣壓力下，在約 -78°C 至約 150°C 之反應溫度範圍下，更佳為約 0°C 至約 125°C ，而最佳且合宜地在約室內(或環境)溫度例如約 20°C 下進行。

下文圖式中之一些化合物係被描繪具有一般化之取代基；但是，熟諳此藝者將立即明瞭的是，R基團之性質可以改變，以獲得意欲被涵蓋在本發明內之各種化合物。再者，反應條件係為舉例，且替代條件係為習知。下述實例中之反應順序並非意謂限制如申請專利範圍中所提出之本發明範圍。

特定言之，式I吡啶化合物之某些化合物(A^1 、 A^2 及 A^3 為CH或 CR^4)，可利用7-溴基吡啶(3)作為中間物而製成，其製備係示於圖式1中，並描述於實例1中。式I化合物可藉由三步驟順序，包括N-烷基化作用、7-位置處之鈀催化芳基化作用及3-位置被親電子性取代或去質子化作用之取代，並使所形成之3-鋰吡啶淬滅，而製自(3)。於此三種操作之順序中有相當之彈性，其可被利用，以使個別情況之程序最佳化。因此，在順序A中，7-位置處之芳基化作用係在N-烷基化作用之前進行，而

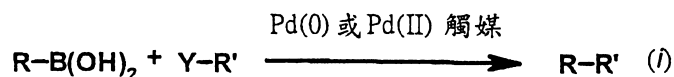
圖式 1



3-位置處取代基之引進係在最後步驟中進行(圖式1; 實例2)。特定化合物之最適宜程序一般係藉由檢驗而明瞭, 且需要最少實驗。於另一種方法(圖式1; 順序B)中, N-烷基化作用與3-位置處取代基之引進, 係在芳基化步驟之前(參閱實例3)。或者, N-烷基化作用與芳基化作用可首先在3-位置之引進前進行(圖式1; 順序C)。

可有利地使用之芳基偶合程序已被描述: D. W. Knight, *sp*² 碳中心間之偶合反應, 在綜合有機合成, 第3卷, G. Pattenden

(編著), Pergamon, Oxford, 1991, 第 481-520 頁中。Suzuki 反應已被廣泛地使用於本文所述化合物之製備中。Suzuki 反應[反應式 (i)] 係為二羥基硼烷 (R =芳基或乙烯基) 與芳基或乙烯基鹵化物或三氟甲烷磺酸酯 (R' =芳基或乙烯基; Y =鹵化物或 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) 之鈀催化偶合。典型觸媒包括

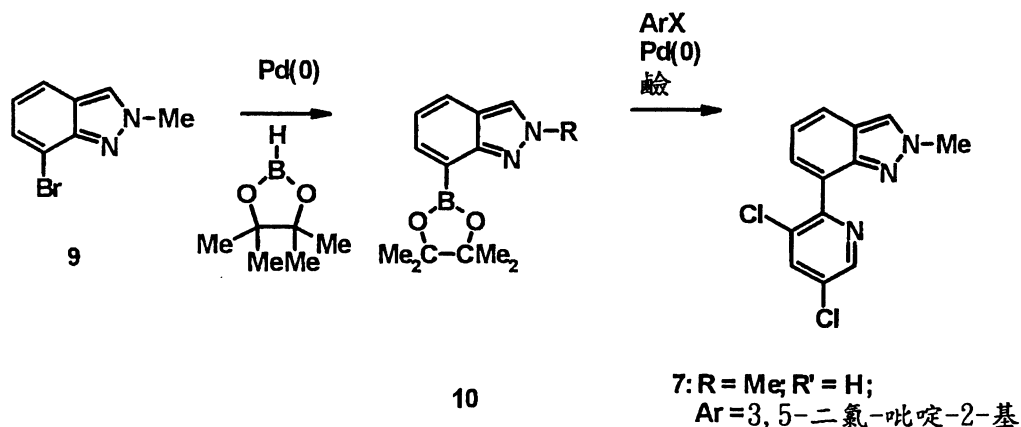


$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 。使用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ，可使一級烷基硼烷化合物偶合至芳基或乙烯基鹵化物或三氟甲烷磺酸酯，而無 $\square$ -脫除。此反應可在多種有機溶劑中，包括甲苯、THF、二氧陸園、1,2-二氯乙烷、DMF、DMSO 及乙腈，含水溶劑中，並於兩相條件下進行。反應典型上係於約室溫至約 150°C 下操作。添加劑(例如 CsF 、 KF 、 TIOH 、 NaOEt 及 KOH) 經常會加速此偶合。雖然在 Suzuki 反應中有許多成份，包括鈀來源、配位體、添加劑、溫度等，但是許多擬案已被確認。高度活性觸媒已被確認(參閱，例如 J. P. Wolfe 等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1999** 121(41): 9550-9561，與 A. F. Littke 等人, *J. Am. Chem. Soc.* **2000** 122(17): 4020-4028)。熟諳此藝者將能夠確認令人滿意之擬案，無需過度實驗。

7-芳基-2-烷基-吡啶(5)或7-溴基-2-烷基-吡啶化合物(6)之3-位置之去質子化作用，係以 LDA，在 THF 中，於 -78°C 下達成(圖式 1)。吡啶類之去質子化作用亦可以 BuLi，在 THF 中，於 -78°C 下達成。後述條件可被三烷基苯基取代基接受；但是，當去質子化作用係以 $n\text{-BuLi}$ 進行時，一些經 7-取代之苯

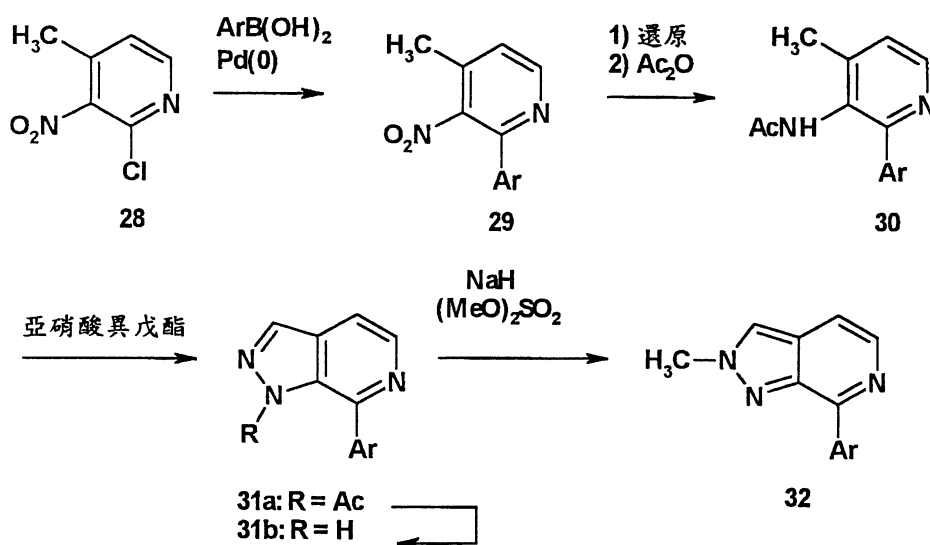
基吡啶類係接受7-芳基取代基之去質子化作用或金屬交換作用。熟諳此藝者將易於確認可接受之去質子化作用條件，無需過度實驗。

圖式 2



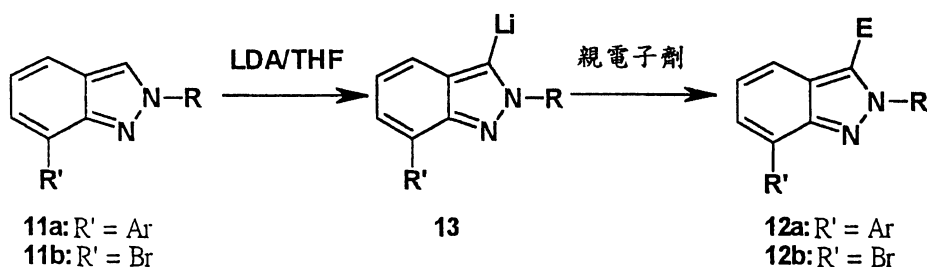
本發明之其他具體實施例係更有效地經由引進二羥基硼烷衍生物在吡啶之7-位置處，並使10與芳基鹵化物偶合(實例2)而製成。芳基鹵化物和芳基三氟甲烷磺酸酯與二甲基丁二醇硼烷之交叉偶合已被有效地用以製備供芳基偶合用之中間物(T. Ishiyama 等人, *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 : 3447-3450 ; A. Wolan 與 M. Zaidlewicz, *Org. Biomol. Chem.* **2003** 1 : 3274-3276 ; M. Brimble 與 M. Y. H. Lai, *Org. Biomol. Chem.* **2003** 1 : 2084-2095)。

圖式 3



2H-吡啶并吡啶係製自相鄰位置處被甲基與乙醯胺基取代之吡啶類。使2-氯基-3-硝基-4-甲基吡啶(28)接受芳基二羥基硼烷之鈀媒介偶合，以獲得其相應之2-芳基吡啶(29)。於硝基之還原成胺及乙醯化作用後，係將此乙醯胺以亞硝酸異戊酯、醋酸鉀及醋酸酐處理。使中間物N-亞硝基化合物於反應條件下環化成乙醯化吡啶并吡啶31a，使其水解成31b(P. Marakos 等人, *Synth Lett.* 1997 561-62; D. Chapman 與 J. Hurst, *J. Chem. Soc. Perk. I* 1980 2398)。2-位置之N-烷基化作用與3-位置之精巧作用係按關於吡啶類所述進行。類似程序可適合其他吡啶并吡啶。

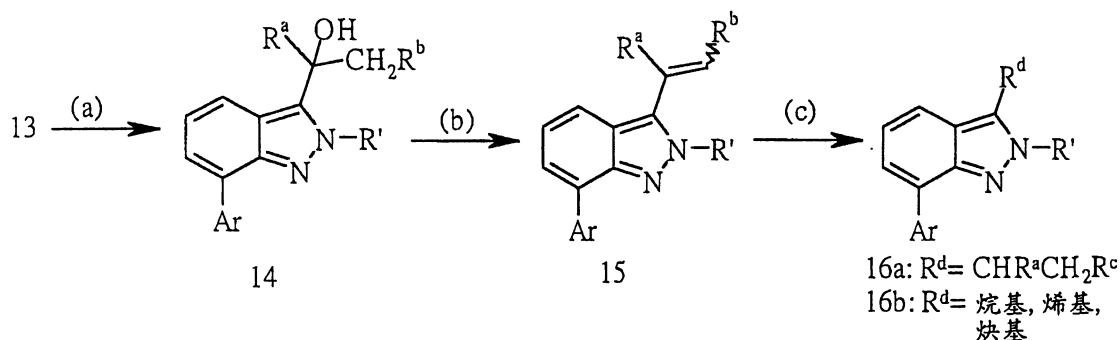
圖式 4



三位置處之取代係藉由親電子性取代或藉由3-位置以強

鹼之去質子化作用達成。3-鋰-7-芳基吡啶 **13** 可與多種親電子劑反應，譬如烷基鹵化物 (例如 MeI, E = Me; 2-甲氧基乙氧基氯化甲烷, E = CH₂O(CH₂)₂OMe)、烯基鹵化物 (例如烯丙基溴, E = 烯丙基)、炔基鹵化物 (例如溴基丙炔, E = 炔丙基)、醛類 (例如乙醛, E = CH(OH)R)、酮類 (例如丙酮, E = C(OH)R'R'')、醯胺類 (例如 MeC(=O)N(Me)OMe, E = C(=O)Me; DMF, E = CHO)、二硫化物 (例如 EtSSEt, E = SEt)，及二氧化碳 (例如 E = COOH)，以製造 3-取代之吡啶類。

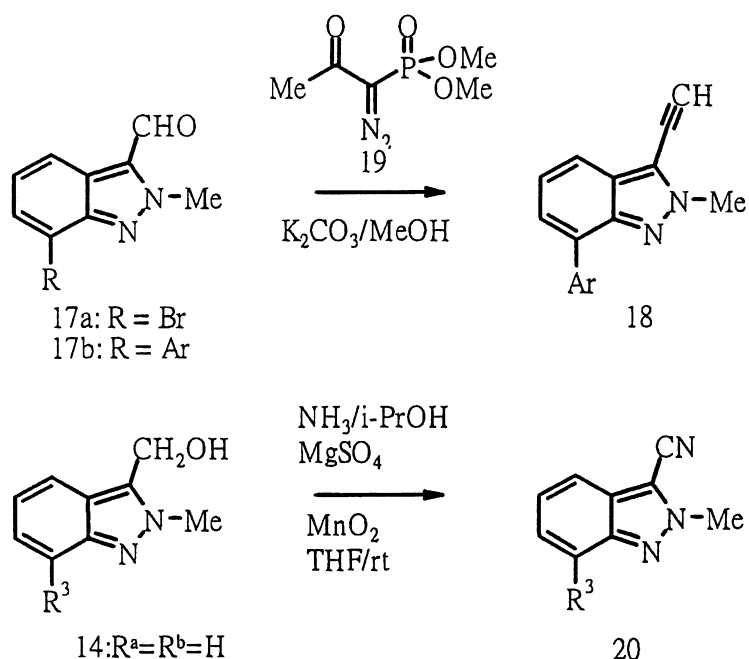
圖式 5



R, R^a, R^b, R^c = H, 烷基; R' = 烷基; Ar = (經取代)芳基
 (a) RC(=O)R'; (b) p-TsOH, PhCH₃; (c) H₂, Pd/C

本發明之具體實施例包括烷基、烯基、炔基及羥烷基取代基。許多此等基團可經由使具有適當脫離基在欲被連接至吡啶之原子上之所要取代基，與鋰化吡啶反應，而直接被引進 (圖式 4)。於 3-位置處之 1-烯基取代係藉由兩步驟順序引進，其中醛或酮係與 **13** 反應，以獲得甲醇 **14**，可使其脫水成烯烴。脫水作用一般係提供 E 與 Z 烯烴之混合物；本發明係包括純 E 與 Z 異構物兩者及其混合物。烯烴可視情況藉催化性氫化進一步被轉化成其相應之烷 **16a**。

圖式 6

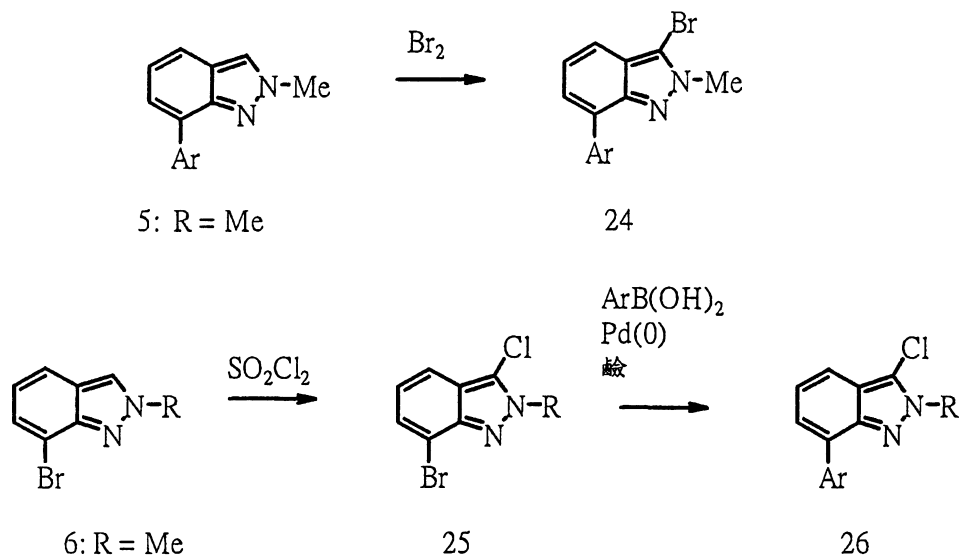


同樣地，然而3-炔-[n]-基，其中 $n > 2$ ，可經由炔基化合物與適當脫離基之反應而直接被引進。3-乙炔基係經由(1-重氮基-2-酮基-丙基)-磷酸二甲酯(19；S. Muller等人, *Syn Lett.* 1996 (6): 521-22)與3-甲醯基-7-芳基吲唑(17)之縮合作用而被引進。3-甲醯基-7-溴基吲唑係藉由3-鋰-7-溴基吲唑與DMF之縮合作用，接著是芳基取代基之鈀催化引進而製成。烯烴(例如15: $R^a = H$, $R^c = \text{烷基}$)可藉由溴化與脫鹵化氫作用，被轉化成乙炔(J. March, 高等有機化學，第4版, J. Wiley & Sons: New York, 1991; 第1023-1024頁)。或者，乙炔基化合物18可被去質子化與烷基化(J. March, 同前文出處, 第481頁)。3-羥甲基-2-甲基-7-芳基吲唑(4: $R^a = R^b = H$)係藉由縱排氧化作用-亞胺化作用-氧化作用順序，轉化成其相應之3-氰基衍生物(G. D. McAllister, *Syn Lett.* 2002 (8): 1291-92)。

3-鹵基取代之吲唑類可藉由未經取代吲唑被溴化或氯化

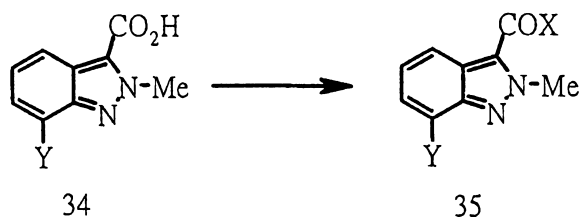
試劑之直接親電子性取代而獲得。3-鹵基化合物之製備係示於圖式7中。

圖式7



本發明係進一步包括3-烷氧羰基-吡唑類(34: X=OR)與3-胺甲鹽基-吡唑(22: X=NH₂、NHR'或NR'R'')化合物(表B)，其係藉由

圖式8



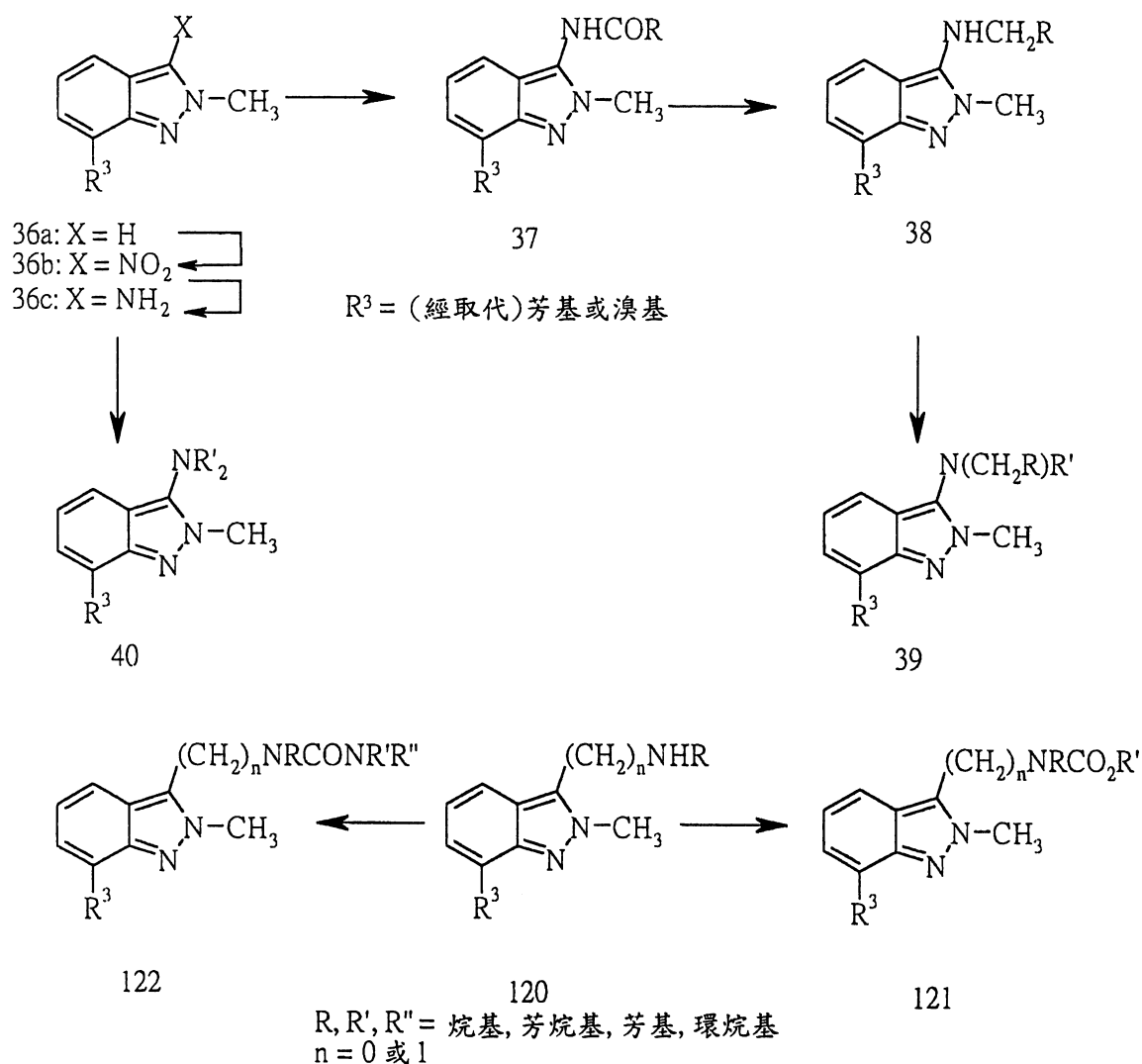
Y = Br 或(經取代)芳基
X = OR, NH₂, NHR', NR'R''
R, R', R'' = 烷基, 芳烷基, 芳基, 環烷基

經活化之羧酸衍生物與醇類、氨、一級與二級胺類之縮合而製成。羧酸34係經由使13與CO₂接觸而製成。"經活化之羧酸衍生物"或"經活化之3-羧基-吡唑"，係指羧酸之安定反應性衍生物(例如氯化鹽或溴化鹽或(混合)酐)或瞬時反應性形式(例如藉由與N,N'-二烷基二鹽亞胺之縮合作用所形

成之二烷基異鎳鹽)，其係在其中原始化合物只有中等反應性或非反應性之所要化學反應中，賦與化合物活性。活化作用係藉由形成具有比原始化合物較高自由能量之衍生物或分子內化學基團群而達成，其使得活化形式更易於與另一種試劑反應。醇類 (J. March, 高等有機化學, John Wiley & Sons, New York, 1992 392-398; J. Mulzer, 酯類、經活化酯類及內酯之合成, 在綜合有機合成, E. Winterfeldt 編著, 第 6 卷, Pergamon 出版社, Oxford, 1991 第 324-340 頁中) 與胺類 (J. March, 同前文出處, 第 417-425 頁; H. G. Benz, 醯胺類及相關化合物之合成, 在綜合有機合成, E. Winterfeldt 編著, 第 6 卷, Pergamon 出版社, Oxford, 1991, 第 381-411 頁中) 之醯化作用已被回顧。或者，按上述製成之羧酸酯可經由以適當胺處理而被轉化成醯胺。在醯胺上之形成係藉由路易士酸 (例如 Me_3Al) 之存在而被加速。

本發明進一步包括 3-二烷基氨基吡啶類 (表 C)。36a 之硝化作用係產生區域異構性硝基吡啶之混合物，3-硝基吡啶 36b 係容易地自其單離。硝基取代基可於標準條件下被還原成其相應之一級胺 36c。36c 之替代途徑包括使羧酸接受 Hoffmann 或 Curtius 反應條件或其變型 (J. March, 高等有機化學, 第 4 版, J. Wiley & Sons: New York, 1991; 第 1090-1095 頁; T. Shioiri, 降解反應, 在綜合有機合成, 第 6 卷, E. Winterfeldt (編著), Pergamon, Oxford, 1991, 第 795-825 頁中)。

圖式 9



胺譬如 **36c** 之轉化成醯胺類，可藉由多種操作法(前文)達成。醯胺 **37** 使用硼烷-THF 複合物或其他還原劑之還原作用(J. March, 同前文出處, 第445-446 頁; A. G. M. Barrett, 羧酸衍生物之還原成醇類、醚類及胺類, 在綜合有機合成, 第8卷, I. Fleming (編著), 1991 248-251 中), 係提供二級胺 **38**, 其可藉由還原胺化作用或經由第二個醯化與還原順序, 進一步轉變成三級胺 **39**。此方法允許兩個不同烷基之引進於胺上。當具有兩個相同烷基之三級胺係為所要時, 可使用還原胺化作用(圖式8)。還原胺化作用較佳係於複合金屬氫化物存在下, 譬如硼氫化鈉、硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉、硼氫化

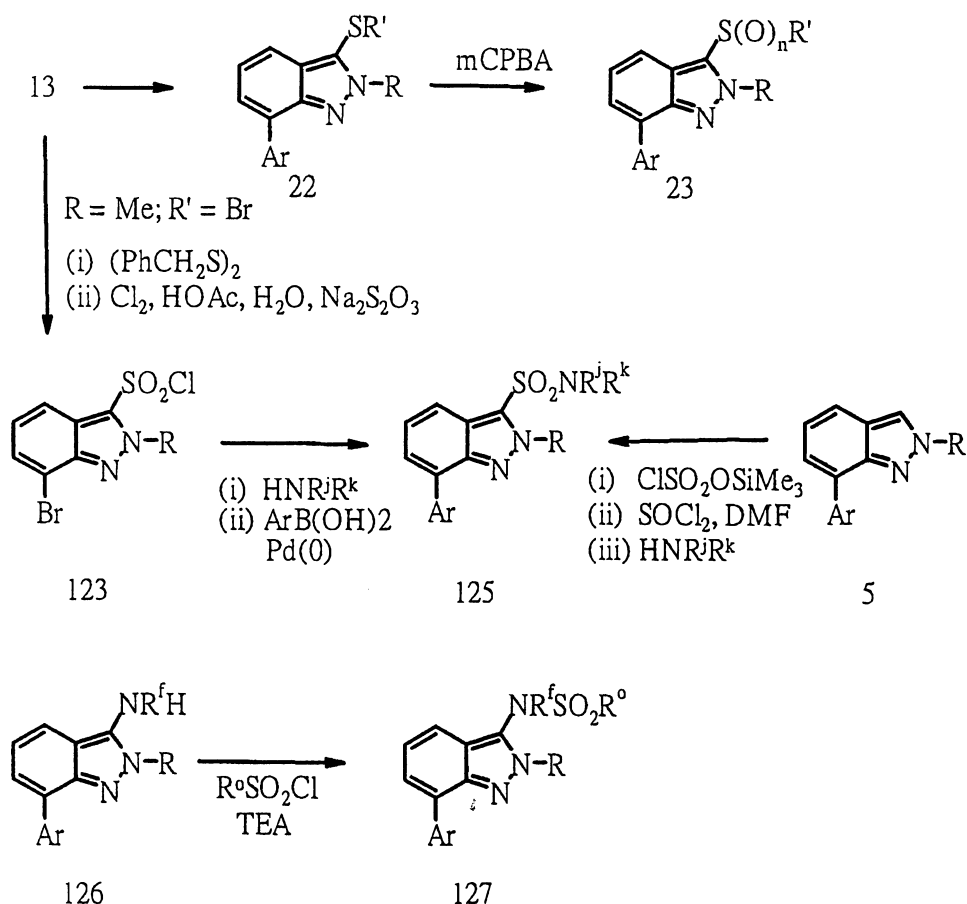
鋅、三乙醯氧基硼氫化鈉或硼烷/吡啶，合宜地在 pH 值 1-7 下，視情況於脫水劑存在下，譬如分子篩或 Ti(IV)(O-i-Pr)_4 ，經由使胺與羰基化合物合併而進行，以幫助中間物亞胺形成，其係在環境溫度下，或使用氫，於氫化觸媒存在下，例如於鈀/炭存在下，及氫壓力 1 至 5 巴下，較佳係在 20°C 與所用溶劑沸騰溫度間之溫度下進行。若反應性基團係於反應期間，被習用保護基保護，其係於反應後藉由習用方法再一次分裂，則其在反應期間亦為有利的。還原胺化程序已被回顧：R. M. Hutchings 與 M. K. Hutchings, C=N 藉由金屬氫化物之還原成 CHNH , 在綜合有機合成, 第 8 欄, I. Fleming (編著), Pergamon, Oxford, 1991, 第 47-54 頁中。

胺類 **C3** 與 **C4** 係藉由羧醯胺化合物 **35** ($\text{X}=\text{NH-烷基}$ 或 N(烷基)_2) 之金屬氫化物還原作用製成。3-胺基甲基化合物亦可藉由還原胺化作用，製自 3-甲醯基化合物。3-胺基與 3-胺基甲基化合物之醯化作用可按上述達成。

胺基甲酸酯類 **121** 與脲類 **122** 係藉由 3-胺基 (**40**， $\text{R}=\text{H}$) 或 3-胺基甲基化合物 (**120**， $n=1$) 使用烷氧基氯甲酸酯、烷胺基氯化碳醯或此項技藝中習知之相關衍生物之醯化作用製成。使用烷氧基氯甲酸酯(例如乙氧基氯甲酸酯)或芳氧基氯甲酸酯之醯化作用，係提供碳酸酯化合物 (**3**： $\text{Y}=\text{O-烷基}$ 或 -O-芳基)。碳酸酯在形式上為碳酸之二酯，且易於得自光氣或其相當物。典型上，光氣係於低溫下，被引進含有醇與鹼之反應混合物中。N,N-二烷基胺類或四級銨鹽係催化該反應。反應可在中間物烷氧基氯甲酸酯階段時停止。然

後，可使用烷氧基氯甲酸酯製造不對稱碳酸酯類。烷氧基氯基甲酸酯之縮合作用係在溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、醚、四氫呋喃、二氧陸園、苯、甲苯、乙腈、二甲基甲醯胺，視情況於無機或有機鹼（例如三乙胺或吡啶）存在下，及在 -20 與 200°C 間之溫度下進行，但較佳係在 -10 與 80°C 間之溫度下。毒性氣體光氣之替代物，包括氯甲酸三氯甲酯（雙光氣）與碳酸雙-(三氯甲基)酯（三光氣）(H. Eckert 與 A. Nestl, 含有羰基與至少一個硫屬元素（但無鹵素）之官能基，在綜合有機官能基轉換作用, B. Trost (編著), 第 6 卷, E. Winterfeldt (卷編輯者), Pergamon 出版社, Oxford, UK, 1995, 第 460-462 頁中；J. March, 高等有機化學, John Wiley & Sons, NY, 1992, 第 392 頁)。使用烷胺基氯化碳醯、(雜)芳胺基氯化碳醯或使用相應異氰酸酯之醯化作用，係提供胺基甲酸酯化合物 (H. Eckert 與 A. Nestl, 同前文出處, 第 484-485 頁)。

圖式 10



3-烷基硫基-、3-烷基亞磺基-及3-烷基磺基取代之吡唑類係經由使3-鋰-吡唑與二硫化物接觸而製成，其係獲得3-烷基硫基化合物22。使用一或二當量MCPBA或相當氧化劑之氧化作用，係個別獲得亞磺(23， $n=1$)

或磺(23： $n=2$)(圖式10)。氯化磺基類123係經由使硫苺基醚(22， $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}'=\text{CH}_2\text{Ph}$)氧化成氯化磺基而製成(Th. Zincke 與 H. Rose, *Ann.* 1914 406：127；R. H. Baker 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1946 68：2636-2639)。或者，氯化磺基可藉由吡唑使用氯基磺酸三甲基矽烷基酯之直接磺基化作用，並將所形成之磺基以二氯化亞硫基與催化量之DMF處理而製成。磺基胺類係經由使氯化磺基與(二)烷基胺縮合而製成。未經取代之磺基胺(125， $\text{R}^j=\text{R}^k=\text{H}$)係藉由磺基疊氮化物之還原作用製

成。3-(烷基)胺基磺醯胺類(127)係以類似方式製自3-胺基吡啶類(126)。

劑量與投藥

本發明化合物可被調配在極多種口服投藥劑型與載劑中。藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。口服投藥可呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液、糖漿或懸浮液之形式。當藉由其他投藥途徑投藥時，本發明化合物是有效的，在其他投藥途徑中，特別是包括連續(靜脈內滴注)局部非經腸、肌內、靜脈內、皮下、經皮(其可包含浸透增強劑)、面頰、鼻吸入及栓劑投藥。較佳投藥方式一般為口服，使用合宜每日服藥使用法，其可根據罹患程度與病患對活性成份之回應作調整。

一或多種本發明化合物以及其藥學上可使用之鹽，可伴隨著一或多種習用賦形劑、載劑或稀釋劑，一起置入醫藥組合物與單位劑量之形式中。此醫藥組合物與單位劑型可以習用比例包含習用成份，具有或未具有其他活性化合物或成份，且該單位劑型可含有任何適當有效量之活性成份，與欲被採用之所意欲日服劑量範圍相當。醫藥組合物可被採用作為固體，譬如片劑或填充膠囊、半固體、粉末、持續釋出配方，或液體，譬如溶液、懸浮液、乳化液、酏劑，或供口服使用之填充膠囊；或呈栓劑形式，供直腸或陰道投藥；或呈無菌可注射溶液形式，供非經腸使用。典型製劑將含有約5%至約95%一或多種活性化合物(w/w)。

於本文中使用的"賦形劑"一詞，係指可用於製備醫藥組

合物之化合物，其一般為安全、無毒性且既非在生物上亦非在其他方面是不被期望的，且包括對獸醫用途以及人類醫藥用途而言可接受之賦形劑。於本文中使用的"賦形劑"一詞，係包括一種及超過一種此種賦形劑。

固體形式製劑包括粉末、片劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充作稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、片劑崩解劑或包膠物質。在粉末中，載劑通常為細分固體，其係為與細分活性成份之混合物。在片劑中，通常係將活性成份與具有必要黏結能力之載劑，以適當比例混合，並壓實成所要之形狀與大小。適當載劑包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可豆脂等。固體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液，且除了活性成份以外，可含有著色劑、矯味劑、安定劑、緩衝劑、人造與天然增甜劑、分散劑、增稠劑、促溶劑等。

於本文中使用的"製劑"或"劑型"一詞，係意欲包括具有包膠物質作為載體之活性化合物配方，其係提供膠囊，其中具有或未具有載劑之活性成份，係被與其結合之載體圍繞。同樣地，扁囊劑與錠劑係被包含在內。片劑、粉末、膠囊、丸劑、扁囊劑及錠劑可為適於口服投藥之固體形式。

液體配方亦適用於口服投藥，液體配方包括乳化液、糖漿、酏劑、水溶液、含水懸浮液，其亦為口服投藥之適合

形式。其包括意欲在使用之前不久被轉化成液體形式製劑之固體形式製劑。乳化液可在溶液中，例如在丙二醇水溶液中製備，或可含有乳化劑，譬如卵磷脂、單油酸花楸聚糖酯或阿拉伯膠。水溶液可經由使活性成份溶解於水中，並添加適當著色劑、矯味劑、安定化及增稠劑而製成。含水懸浮液可經由使細分活性成份分散於具有黏稠物質之水中而製成，譬如天然或合成膠質、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他習知懸浮劑。

本發明化合物可經調配以供非經腸投藥(例如藉由注射，例如大丸劑注射或連續灌注)，並可以單位劑型呈現在安瓿瓶、預充填注射器、小體積灌注液或具有外加防腐劑之多劑量容器中。此等組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或在油性或水性媒劑中之乳化液，例如在聚乙二醇水溶液中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例，包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯類(例如油酸乙酯)，並可含有調配劑，譬如保存、潤濕、乳化或懸浮、安定化及/或分散劑。或者，活性成份可呈粉末形式，藉由無菌固體之無菌單離或自溶液藉由凍乾而獲得，以在使用之前以適當媒劑例如無菌、不含熱原水賦形。

本發明之化合物可經調配，作成軟膏、乳膏或洗劑，或作成經皮貼藥，以供局部投藥至表皮層。軟膏與乳膏可例如以水性或油性基料調配，並添加適當增稠及/或膠凝劑。洗劑可以水性或油性基料調配，且通常亦含有一或多種乳

化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適合在口中局部投藥之配方，包括錠劑，其包含活性劑在矯味基料中，經常是蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠；軟錠劑，其包含活性成份在惰性基料中，譬如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠；及漱口水，其包含活性成份在適當液體載劑中。

本發明化合物可經調配成栓劑以供投藥。首先使低熔點蠟，譬如脂肪酸甘油酯或可可豆脂之混合物熔解，並使活性成份均勻地分散，例如藉由攪拌。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小模具中，使其冷卻，及固化。

本發明化合物可經調配以供陰道投藥。陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧劑，除了活性成份以外，含有譬如此項技藝中已知適當之載劑。

本發明化合物可經調配以供鼻投藥。溶液或懸浮液係藉習用方式直接塗敷至鼻腔，例如使用滴管、吸量管或噴霧劑。此配方可以單一或多劑型提供。於後述滴管或吸量管之情況中，這可由患者投予適當預定體積之溶液或懸浮液達成。在噴霧劑之情況中，其可利用例如計量霧化噴霧泵達成。

本發明化合物可經調配以供氣溶膠投藥，特別是對呼吸道，且包括鼻內投藥。此化合物通常具有小粒子尺寸，例如五(5)微米或較小之譜。此種粒子大小可藉由此項技藝中已知之方式獲得，例如藉由微粉化。活性成份係被提供於加壓包裝中，其具有適當推進劑，譬如氯氟化碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或二氧化碳

或其他適當氣體。氣溶膠可合宜地亦含有界面活性劑，譬如卵磷脂。藥物之劑量可藉由計量閥控制。或者，活性成份可以乾粉形式提供，例如化合物在適當粉末基料中之粉末混合物，譬如乳糖、澱粉、澱粉衍生物，譬如羥丙甲基纖維素與聚乙烷基四氫吡咯(PVP)。粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型呈現，例如在明膠或氣泡包裝之膠囊或藥筒中，該粉末可自其利用吸入器投藥。

當需要時，配方可以適合活性成份之持續或受控釋出投藥之腸溶性塗層製成。例如，本發明化合物可被調配於經皮或皮下藥物傳輸裝置中。當化合物之持續釋出為必須且當病患順應治療服用法很重要時，此等傳輸系統是有利的。在經皮傳輸系統中之化合物，經常被貼附至皮膚-黏著劑固態載體。吾人感興趣之化合物亦可與浸透增強劑例如氬酮(1-十二基氮-環庚-2-酮)併用。持續釋出傳輸系統係藉由手術或注射，以皮下方式插入皮下層中。皮下植入物係將化合物包覆在脂質可溶性薄膜中，例如聚矽氧橡膠或生物可降解之聚合物，例如聚乳酸。

適當配方，伴隨著醫藥載劑、稀釋劑及賦形劑，係被描述於 *Remington：製藥科學與實務*, 1995, 由 E. W. Martin 編著，Mack 出版公司，第 19 版，Easton, Pennsylvania。熟練之配方科學家可修改本專利說明書陳述內容中之配方，以提供特定投藥途徑用之許多配方，而不會使得本發明組合物不安定或危害到其治療活性。

本發明化合物之修正以使得彼等較可溶於例如水或其他

媒劑中，可容易地藉由較小修正(鹽配方、酯化作用等)達成，其係良好地在此項技藝之一般技術範圍內。修改投藥途徑與特定化合物之劑量服用法，以管理本發明化合物之藥物動力學，以在病患中提供最大有利作用，亦良好地在此項技藝之一般技術範圍內。

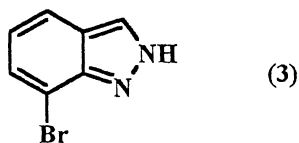
於本文中使用的"治療上有效量"一詞，係意謂在個人中降低疾病徵候所需要之量。此劑量係在各特定情況中，調整至個別需要量。劑量可在寬廣範圍內依許多因素而改變，譬如欲被治療疾病之嚴重性、病患之年齡與一般健康狀態、正用以治療病患之其他藥劑、投藥之途徑與形式及所涉及醫療執業醫師之偏好與經驗。對口服投藥而言，日服劑量在每天約0.01與約100毫克/公斤體重之間，在單一療法及/或在組合療法中應為適當。較佳日服劑量係在約0.1與約500毫克/公斤體重之間，更佳係在0.1與約100毫克/公斤體重之間，而最佳係在每天1.0與約10毫克/公斤體重之間。因此，對一個70公斤人員之投藥而言，其劑量範圍係為每天約7毫克至0.7克。日服劑量可以單一劑量或以分隔劑量投予，典型上在每天1與5劑量之間。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於該化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量增加此劑量，直到個別病患之最適宜作用被達成為止。一般熟諳治療本文中所述疾病者，無需過度實驗，且依據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容，將能夠對特定疾病與病患確定治療上有效量之本發明化合物。

此等醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被細分成含有適當量活性成份之單位劑量。此單位劑型可為包裝製劑，此包裝含有不連續量之製劑，譬如小包片劑、膠囊及在小玻璃瓶或安瓿瓶中之粉末。單位劑型亦可為膠囊、片劑、扁囊劑或錠劑本身，或其可為適當數目之任何此等包裝形式。

給予實例 21 中之醫藥組合物，以使得熟諳此藝者能夠更明白地瞭解並實施本發明。其不應被認為是限制本發明之範圍，而僅只是作為其說明例與代表例而已。

實例 1

7-溴基-2H-吲唑



步驟 1

3-溴基-2-硝基甲苯(圖式 1; 1c)-將溴化銅(II)(3.52 克，15.7 毫耳)在 20 毫升無水乙腈中之混合物，於 N₂ 大氣下加熱至 65 °C。全部立即添加亞硝酸第三-丁酯(2.35 毫升，2.03 克，19.7 毫耳)。將 3-甲基-2-硝基苯胺(1b; 2.00 克，13.1 毫耳；*J. Org Chem.* 1976 41(21): 3357)在 15 毫升乙腈中之溶液，於足以保持溫和回流之速率下，添加至上述溶液中。於添加後，將混合物在溫和回流下再加熱 15 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並於 6N HCl 溶液(150 毫升)與醚(150 毫升)之間作分液處理。分離含醚溶液，並以鹽水洗滌，然後以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 2.76 克不純物質，使其在 SiO₂ 上進行

急驟式層析，並以 10% 丙酮在己烷中溶離，獲得 1.62 克 (57%) **1c**，為淡黃綠色液體。

步驟 2

2-溴基-6-甲基苯胺 (2a)-將碽 (21.6 克，169.4 毫莫耳) 與 NaBH_4 (15.0 克，396 毫莫耳) 在 575 毫升無水 EtOH 中之混合物，於回流及 N_2 大氣下加熱 1 小時，然後使其冷卻至室溫。全部立即添加 3-溴基-2-硝基甲苯 (**1c**; 7.32 克，33.8 毫莫耳) 在 25 毫升 EtOH 中之溶液，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物經過 CELITE[®] 墊片過濾，並使濾液於減壓下蒸發。使殘留物溶於 Et_2O (約 200 毫升) 中，以鹽水洗滌，接著以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 2.66 克 (42%) **2a**，為暗色液體。

步驟 3

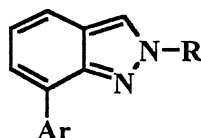
(2-溴基-6-甲基苯偶氮基)-第三-丁基硫化物 (2b)-將 2-溴基-6-甲基苯胺 (**2a**; 1.18 克，6.34 毫莫耳) 與 3.4 毫升 6N HCl，於油浴中及 60°C 下加熱 30 分鐘，然後冷卻至 0°C 。逐滴添加 NaNO_2 (481 毫克，6.97 毫莫耳) 在 1.5 毫升 H_2O 中之溶液，接著於冷卻中再攪拌一小時。以飽和 NaOAc 溶液使反應混合物緩衝至 pH 在 4 與 5 之間，然後全部立即添加至第三-丁基硫醇 (0.80 毫升，629 毫克，6.97 毫莫耳) 在 14 毫升 EtOH 中之冰冷溶液內。使混合物溫熱至室溫過夜。將反應混合物於 EtOAc (50 毫升) 與 H_2O (50 毫升) 之間作分液處理。將水層以 EtOAc (50 毫升) 再萃取。將合併之 EtOAc 萃液以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 1.46 克 (80%) **2b**。

步驟 4

7-溴基吡啶(3)-將硫化(2-溴基-6-甲基苯偶氮基)-第三-丁烷(2b; 880 毫克, 3.06 毫莫耳)在 10 毫升無水 DMSO 中之溶液, 於 Ar 下, 逐滴添加至第三-丁醇鉀(3.44 克, 30.6 毫莫耳)在 25 毫升無水 DMSO 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時, 然後倒入 150 克冰與 150 毫升 2N HCl 溶液中。以醚(2 x 150 毫升)萃取混合物。將合併之含醚萃液以鹽水洗滌, 並以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑, 獲得 581 毫克 (96%) 3, 為米黃色固體。

實例 2

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶



5:Ar = 2,4-二氯苯基; R = Me

步驟 1

將 7-溴基-1H-吡啶(3; 1.01 克, 5.13 毫莫耳)與肆(三苯膦)鉀(0)(0.176 克, 0.152 毫莫耳)在 15 毫升乙二醇二甲基醚中之溶液攪拌 30 分鐘。於此溶液中添加 2,4-二氯苯基二羥基硼烷(1.93 克, 10.1 毫莫耳)與 2 M Na₂CO₃ 水溶液(7.1 毫升, 14.2 毫莫耳)。將橘黃色混合物在 80°C 下攪拌 19 小時, 使其冷卻, 然後於 50 毫升醋酸乙酯與 50 毫升水之間作分液處理。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成橘色油。管柱層析(0 → 10% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡啶, 為淡黃色泡沫狀固體(4; 1.12 克, 83%)。

步驟 2

將 7-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡啶 (4; 1.12 克, 4.27 毫莫耳) 與硫酸二甲酯 (0.405 毫升, 4.28 毫莫耳) 在 15 毫升甲苯中之溶液, 於 110°C 下攪拌 17 小時, 使其冷卻, 然後於 0-5°C 下急冷。將混合物以 15 毫升飽和 NaHCO_3 水溶液小心地洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾 (以乙醚沖洗), 及濃縮成橘色油。管柱層析 (0 → 33% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶, 為黏稠黃色油 (5; 0.92 克, 78%)。

步驟 3 - 鹽酸鹽

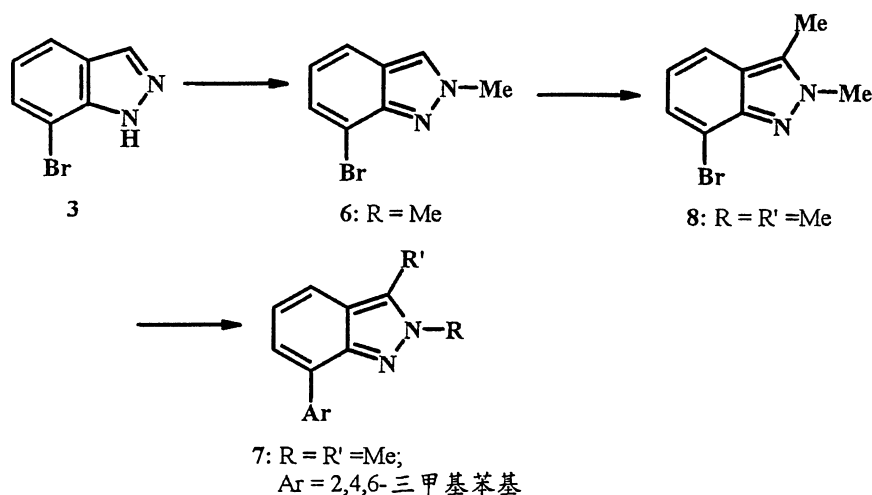
於 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶 (5; 0.056 克, 0.20 毫莫耳) 在 2 毫升乙醚中之溶液內, 添加 0.2 毫升 2.0 M HCl 在醚中之溶液。將所形成之混合物攪拌 30 分鐘, 並過濾, 獲得 0.041 克 (65%) 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶; 鹽酸鹽: 熔點 133-147。

下列化合物係以如同關於 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶之類似方式製成, 並藉由逆相 HPLC 純化:

7-(2,4-二氯-苯基)-2-乙基-2H-吡啶, 具有三氟醋酸之化合物;
2-苄基-7-(2,4-二氯-苯基)-2H-吡啶, 具有三氟醋酸鹽之化合物;
[7-(2,4-二氯-苯基)-吡啶-2-基]-醋酸乙酯, 具有三氟醋酸之化合物

實例 3

7-(2,4-二氯-苯基)-2,3-二甲基-2H-吡啶; 鹽酸鹽



步驟 1

將 7-溴基 -1H-吡唑 (3; 1.71 克, 8.67 毫莫耳) 與硫酸二甲酯 (0.90 毫升, 9.5 毫莫耳) 在 30 毫升甲苯中之溶液, 於 110°C 下攪拌 4 小時, 然後使其冷卻。將混合物以 30 毫升飽和 NaHCO₃ 水溶液小心地洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾 (以乙醚沖洗), 及濃縮成橘色油。管柱層析 (0 → 50% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-溴基 -2-甲基 -2H-吡唑 (6: R = Me; 1.33 克, 73%), 為淡黃褐色固體。

步驟 2

於 7-溴基 -2-甲基 -2H-吡唑 (5.49 克, 26.0 毫莫耳) 在 100 毫升 THF 中之溶液內, 於 -78°C 下, 添加鋰二異丙基胺在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之 2.0 M 溶液 (19.5 毫升, 39.0 毫莫耳)。將所形成之暗橘色溶液於 0-5°C 下攪拌 15 分鐘, 然後於 -78°C 下再急冷 15 分鐘。添加碘甲烷 (2.5 毫升, 40 毫莫耳), 並使橘色溶液緩慢地溫熱至室溫, 歷經 17 小時期間, 及攪拌。添加水 (100 毫升), 並以 100 毫升醚萃取混合物。將有機層以 200 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃

縮成橘色固體。管柱層析(0→50% EtOAc/己烷)，獲得7-溴基-2,3-二甲基-2H-吡啶(8: R=R'=Me; 5.28克, 90%)，為經黃色染色之白色固體，使用之而無需進一步純化。

步驟3

使含有7-溴基-2,3-二甲基-2H-吡啶(3.23克, 14.4毫莫耳)、2,4,6-三甲基苯基二羥基硼烷(3.51克, 21.4毫莫耳)、剛經磨碎之磷酸鉀(6.04克, 28.5毫莫耳)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲胺基)聯苯基(0.225克, 0.572毫莫耳)及醋酸鈮(II)(0.032克, 0.14毫莫耳)之燒瓶抽氣，並以氮逆充填。添加甲苯(50毫升)，並將黃橘色混合物於100°C下攪拌22小時，然後使其冷卻。添加醚(200毫升)，並將黃色溶液自深色粒狀固體傾析。將有機層以200毫升10% NaOH水溶液與200毫升飽和NaCl水溶液相繼洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮成淡黃色固體。管柱層析(0→33% EtOAc/己烷)，獲得2,3-二甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶，為灰白色固體(7: R=R'=Me, Ar=2,4,6-三甲基苯基; 3.03克, 79%; 熔點162-164)。

下列化合物係以如同關於2,3-二甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶之類似方式(使用適當親電子劑及/或苯基二羥基硼烷)，製自7-溴基-2,3-二甲基-2H-吡啶。被指稱為"具有三氟醋酸"之化合物係藉由逆相HPLC純化，並以TFA鹽分離：

7-(2,4-二氯-苯基)-2,3-二甲基-2H-吡啶；鹽酸鹽；

3-氯基-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶；

7-(2,4-二氯-苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基甲基)-2-甲基-2H-吡啶；

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；

7-(2,4-二氯-苯基)-2-乙基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯(合成自7-溴基-2-乙基-3-甲基-2H-吡唑)；

1-[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-乙醇；

7-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(2-苯氧基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

2-甲基-7-間-甲苯基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(6-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(2,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

2-甲基-7-(4-苯氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

2-甲基-7-噻吩-3-基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-呋喃-3-基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

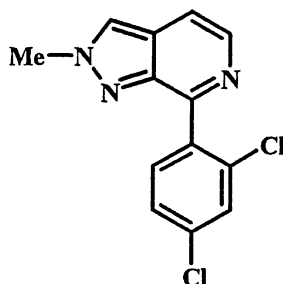
7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(4-異丙基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

7-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯；具有三氟醋酸之化合物；

實例 4

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；鹽酸鹽



步驟 1

將 2-氯基-4-甲基-3-硝基吡啶 (28; 1.08 克, 6.24 毫莫耳)、2,4-二氯苯基二羥基硼烷 (1.26 克, 6.62 毫莫耳)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (0.405 克, 0.350 毫莫耳)、40 毫升 DMF 及 20 毫升 2 M K_2HPO_4 水溶液之混合物, 於 70°C 下攪拌 40 小時。將混合物於 200 毫升乙醚與 200 毫升水之間作分液處理。將有機層以 200 毫升水與 200 毫升飽和 NaCl 水溶液相繼洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成與白色固體混合之黃色油。管柱層析 (0→20% EtOAc /己烷), 獲得稍微不純之 2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-3-硝基-吡啶 (29; 1.19 克; 68%), 為黃色油, 使用之而無需進一步純化。

步驟 2

於 2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-3-硝基-吡啶 (29; 1.15 克, 4.05 毫莫耳)、10 毫升乙醇、2.5 毫升水及 0.5 毫升濃 HCl 溶液之混合

物中，於85°C下添加鐵粉(1.37克，24.6毫莫耳)。將此灰色懸浮液攪拌1小時，使其冷卻，並經過CELITE® 521過濾，及以甲醇充分洗滌殘留墊片。使濾液濃縮，並將帶紅橘色之殘留物於50毫升醋酸乙酯與50毫升飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。將有機層以50毫升飽和NaCl水溶液洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮成黃色油。於該油中添加10毫升甲苯與醋酸酐(0.41毫升，4.35毫莫耳)，並將黃色溶液於100°C下攪拌23小時，然後濃縮成暗黃色殘留物。管柱層析(50→66% EtOAc/己烷)，獲得N-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙醯胺(**30**；0.815克；68%)，為灰白色固體。

步驟3

於N-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-吡啶-3-基]-乙醯胺(**30**；0.787克，2.67毫莫耳)、30毫升苯、醋酸酐(0.780毫升，8.27毫莫耳)及醋酸鉀(0.330克，3.36毫莫耳)之混合物中，在78°C下添加亞硝酸異戊酯(0.572毫升，4.27毫莫耳)，並將黃色混合物攪拌22小時。於冷卻後，將混合物過濾，及濃縮成橘色油。於該油中添加21毫升乙醇、7毫升水及氫氧化鋰單水合物(0.339克，8.80毫莫耳)。將橘色混合物攪拌3小時，然後濃縮，以移除乙醇。將橘色殘留物於50毫升乙醚與50毫升10% NaOH水溶液之間作分液處理，並以50毫升乙醚萃取水層。將合併之有機層以100毫升飽和NaCl水溶液洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，裝填於矽膠上，及濃縮。管柱層析(0→20% EtOAc/己烷)，獲得7-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(**31**；0.484克；67%)，為泡沫狀淡黃色固體。

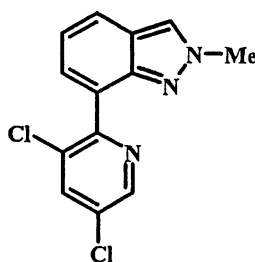
步驟 4

將 7-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 (31; 0.107 克; 0.405 毫莫耳)、4 毫升 THF 及 60% 氫化鈉 / 礦油 (0.020 克, 0.50 毫莫耳氫化鈉) 之混合物攪拌 3 小時。於綠色溶液中添加硫酸二甲酯 (0.040 毫升, 0.42 毫莫耳)。將所形成之黃色混濁溶液攪拌 30 分鐘, 然後以矽膠使反應淬滅, 及濃縮。管柱層析 (0 → 50% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并 [3,4-c]吡啶, 為白色固體 (32; 0.029 克; 26%)。

於 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并 [3,4-c]吡啶 (0.029 克, 0.10 毫莫耳) 在 1 毫升乙醚中之溶液內, 添加 0.100 毫升 2 M HCl 在醚中之溶液。將所形成之白色懸浮液攪拌 15 分鐘, 接著濃縮, 而得 0.031 克 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并 [3,4-c]吡啶鹽酸鹽 (32·HCl), 為灰白色固體: 熔點 191-196。

實例 5

7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡唑; 鹽酸鹽



步驟 1

使二甲亞碲 (5 毫升) 於氮氣下, 藉由三個冷凍-泵送-解凍順序脫氣。於其中添加 7-溴基-2-甲基-2H-吡唑 (0.100 克, 0.474 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼 (0.132 克, 0.520 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.138 克, 1.41 毫莫耳) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二環戊二烯

鐵]二氯鈹(II)(0.012克, 0.015毫莫耳), 並使混合物接受再一冷凍-泵送-解凍順序。將混合物於80°C下攪拌19小時, 使其冷卻, 並添加20毫升水。以三份5毫升醋酸乙酯萃取混合物。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成褐色固體。管柱層析(0→90% EtOAc/己烷), 獲得稍微不純之2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-2H-吡啶, 使用之而無需進一步純化(10; 0.062克, 51%)。

步驟2

將2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-2H-吡啶(0.040克, 0.15毫莫耳)、2,3,5-三氯吡啶(0.274克, 1.50毫莫耳)、(Ph₃P)₄Pd(0)(0.019克, 0.017毫莫耳)、2毫升DMF及2毫升2 M K₃PO₄溶液之混合物, 於65°C下攪拌16小時, 然後使其冷卻。添加水(10毫升), 並以三份5毫升醋酸乙酯萃取混合物。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成褐色固體。管柱層析(0→50% EtOAc/己烷), 獲得7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡啶(7: R=Me; R'=H; Ar=3,5-二氯-吡啶-2-基; 0.042克; 93%)。

於7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡啶(0.042克)在醚中之溶液內, 添加2 M HCl在醚中之溶液。過濾混合物, 而得0.039克7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡啶鹽酸鹽, 為黃色固體。

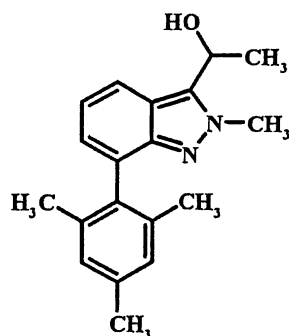
2-甲基-2H-吡啶(使用適當芳基鹵化物供Suzuki偶合)(以"具有三氯醋酸"之化合物報告者, 係藉由逆相HPLC純化): 2-甲基-7-苯基-2H-吡啶; 具有三氯醋酸之化合物

7-(3-氯基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡唑

2-(2-甲基-2H-吡唑-7-基)-菸鹼腈

3-甲基-4-(2-甲基-2H-吡唑-7-基)-苯甲腈

實例 6



步驟 1

將 7-溴基-2-甲基-2H-吡唑 (6: R=Me; 2.01 克, 9.53 毫莫耳)、2,4,6-三甲基苯基二羥基硼烷 (1.70 克, 10.4 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈦(0) (0.657 克, 0.569 毫莫耳)、70 毫升 DMF 及 33 毫升 2 M K_2HPO_4 水溶液之混合物, 於 $69^\circ C$ 下攪拌 6.5 天。將混合物於 350 毫升乙醚與 350 毫升水之間作分液處理。將有機層以 350 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成淡黃色油。管柱層析 (0→33% EtOAc/己烷), 獲得不純之 2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑 (5: R=Me, Ar=2,4,6-三甲基苯基; 1.44 克), 為白色固體, 使用之而無需進一步純化。

步驟 2

於上述製成之不純 2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑 (0.500 克) 在 10 毫升 THF 中之溶液內, 於 $-78^\circ C$ 下, 添加 2.0 M 鋰二異丙基胺在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之溶液 (1.2 毫升, 2.4 毫莫耳)。將黃色溶液於 $0-5^\circ C$ 下攪拌 15 分鐘, 並使所形成之

紫色溶液再急冷至 -78°C ，歷經 15 分鐘。添加乙醛 (0.14 毫升，2.5 毫莫耳)，並將所形成之黃色溶液攪拌 90 分鐘，然後以矽膠使反應淬滅，及濃縮。管柱層析 (0 $\rightarrow$ 50% EtOAc/ 己烷)，獲得 1-[2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇 (12a：R = Me, R' = 2,4,6-三甲基苯基, E = CH(OH)Me；0.280 克；48%；熔點 246)，為白色固體。

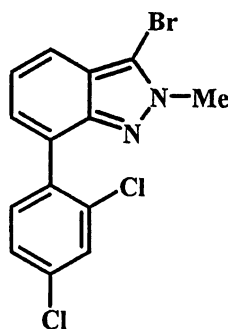
下列化合物係以如同關於 1-[2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇之類似方式 (使用適當親電子劑) 製成：

1-[2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酮

3-乙基硫基-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡唑

實例 7

3-溴基-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑

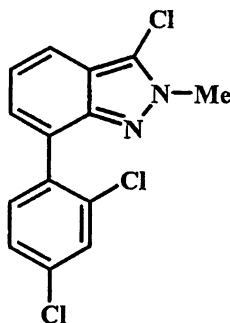


於 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑 (0.659 克，2.38 毫莫耳) 在 2 毫升醋酸中之溶液內，逐滴添加溴 (0.122 毫升，2.38 毫莫耳)。將黃橘色溶液攪拌 15 分鐘，在此時間內沉澱出橘色固體。使混合物濃縮成黃色固體，將其在 20 毫升 10% NaOH 水溶液與 20 毫升乙醚之間作分液處理。將有機層以 20 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成經

黃色染色之白色固體。管柱層析(0→10% EtOAc/ 己烷)，獲得3-溴-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑，為白色固體(24：Ar=2,4-二氯苯基；0.525克；62%；熔點137-139)。

實例 8

3-氯基-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑



步驟 1

於7-溴基-2-甲基-2H-吡唑(6：R=Me；0.500克，2.37毫莫耳)在5毫升醋酸中之溶液內，添加二氯化硫鹽(0.29毫升，3.6毫莫耳)。將混合物攪拌5小時，然後添加30毫升2 M NaOH水溶液。以三份30毫升醋酸乙酯萃取混合物，並使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮成白色固體。管柱層析(0→15% EtOAc/ 己烷)，獲得稍微不純之7-溴基-3-氯基-2-甲基-2H-吡唑(25：R=Me；0.530克；90%)，使用之而無需進一步純化。

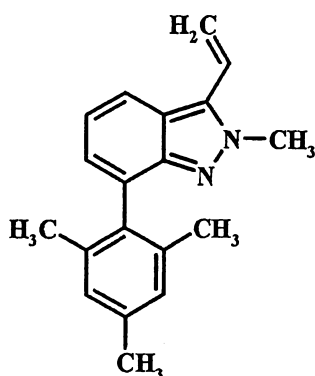
步驟 2

將7-溴基-3-氯基-2-甲基-2H-吡唑(0.079克，0.32毫莫耳)、2,4-二氯苯基二羥基硼烷(0.122克，0.641毫莫耳)、2毫升乙二醇二甲基醚、2毫升2 M Na₂CO₃水溶液及肆(三苯膦)鈀(0)(0.011克，0.010毫莫耳)之混合物，於88°C下攪拌過夜，然後以10

毫升醋酸乙酯稀釋。以二份5毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌混合物，脫水乾燥，過濾，及濃縮成黃色油。管柱層析(0→5% EtOAc/ 己烷)，獲得 3-氯基-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶 (26: R = Me; Ar = 2,4-二氯苯基; 0.063 克; 63%)，為白色固體。

實例 10

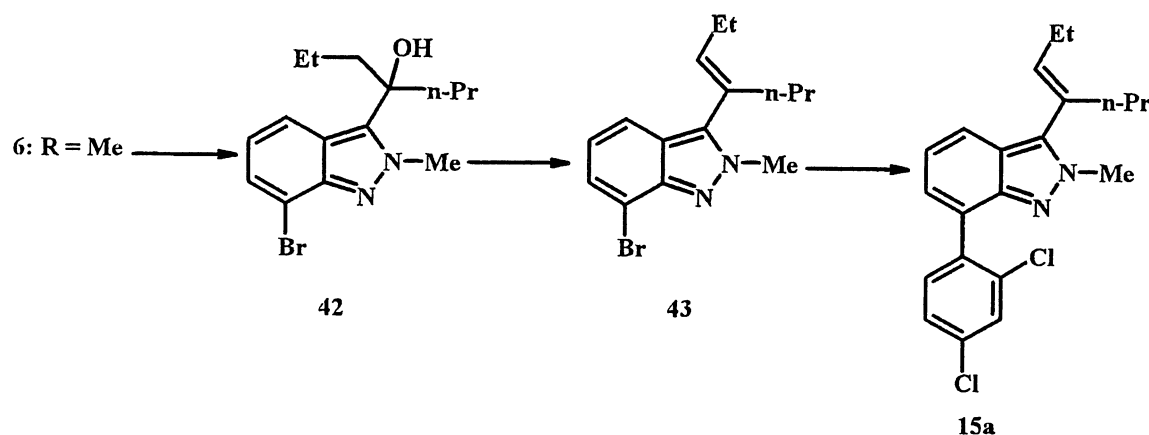
2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-3-乙炔基-2H-吡啶



將 1-[2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-乙醇 (0.263 克, 0.893 毫莫耳) 與 4-甲苯磺酸水合物 (0.217 克, 1.14 毫莫耳) 在 10 毫升甲苯中之溶液，於 103°C 下攪拌 16 小時，然後使其冷卻。以 10 毫升 10% NaOH 水溶液與 10 毫升飽和 NaCl 水溶液相繼洗滌黃橘色溶液，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮成橘色油。管柱層析 (20% EtOAc/ 己烷)，獲得 2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-3-乙炔基-2H-吡啶 (15: R^a = R^b = H, Ar = 2,4,6-三甲基苯基; 0.135 克; 55%; 熔點 84.9-95.4)，為淡黃色固體。

實例 11

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-3-((E)-1-丙基-丁-1-烯基)-2H-吡啶



步驟 1

於 7-溴基 -2-甲基 -2H-吡啶 (1.5 克， 7.1 毫莫耳) 在 18 毫升 THF 中之溶液內，在 -78°C 下，添加鋰二異丙基胺在庚烷/乙苯/THF 中之 2 M 溶液 (5.3 毫升， 11 毫莫耳)。於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌溶液 10 分鐘，然後再急冷至 -78°C 。於其中添加 4-庚酮 (1.49 毫升， 10.6 毫莫耳)，並將溶液攪拌過夜，使其緩慢地溫熱至室溫。添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 毫升)，並以三份 30 毫升醋酸乙酯萃取混合物。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色固體。管柱層析 ($0 \rightarrow 20\%$ EtOAc/己烷)，獲得 4-(7-溴基 -2-甲基 -2H-吡啶 -3-基) -庚 -4-醇 (42； 1.80 克； 78%)。

步驟 2

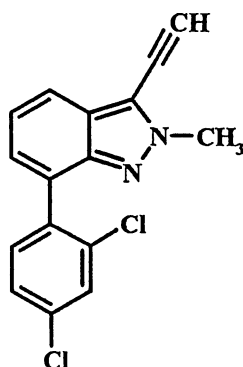
將 4-(7-溴基 -2-甲基 -2H-吡啶 -3-基) -庚 -4-醇 (1.75 克， 5.38 毫莫耳)、50 毫升甲苯及 4-甲苯磺酸 (1.23 克， 6.46 毫莫耳) 之溶液，於 110°C 下攪拌 20 小時，然後使其冷卻。添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升)，並以三份 30 毫升醋酸乙酯萃取混合物。使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色油。管柱層析 ($0 \rightarrow 8\%$ EtOAc/己烷)，獲得 7-溴基 -2-甲基 -3-((E)-1-丙基 -丁 -1-烯基) -2H-吡啶 (43； 1.47 克； 89%)。

步驟 3

將 7-溴基 -2-甲基 -3-((E)-1-丙基 -丁 -1-烯基)-2H-吡啶 (1.47 克，4.79 毫莫耳)、2,4-二氯苯基二羥基硼烷 (1.32 克，6.94 毫莫耳)、18 毫升乙二醇二甲基醚、肆(三苯膦)鈀(0)(0.166 克，0.143 毫莫耳)及 20 毫升 2 M Na₂CO₃ 水溶液之混合物，於 85°C 下攪拌過夜，然後使其冷卻。添加醋酸乙酯 (50 毫升)，並以兩份 40 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌混合物。將合併之水層以 20 毫升醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色油。管柱層析 (0→5% EtOAc/ 己烷)，獲得 7-(2,4-二氯 - 苯基)-2-甲基 -3-((E)-1-丙基 -丁 -1-烯基)-2H-吡啶 (15a；1.57 克；88%)，為白色固體。

實例 12

7-(2,4-二氯 - 苯基)-3-乙炔基 -2-甲基 -2H-吡啶



步驟 1

使 THF (100 毫升) 中之 2-甲基 -7-溴基吡啶 (6：R = Me；5.31 克，25.16 毫莫耳) 於 Ar 大氣下冷卻至 -78°C。慢慢添加 LDA 在庚烷 /THF/ 乙苯 (20 毫升，40 毫莫耳) 中之 2 M 溶液。然後將混合物於 -78°C 下攪拌 10 分鐘，並於 0°C 下攪拌 20 分鐘。使溶液再冷卻至 -78°C，經由注射器慢慢添加 DMF (6 毫升，77.48 毫

莫耳)。攪拌混合物，並使其溫熱至室溫歷經19小時。將反應物於EtOAc與NH₄Cl溶液之間作分液處理。以EtOAc萃取水層兩次。使合併之有機層以MgSO₄脫水乾燥，並濃縮至幾乎乾燥。將所形成之黃色固體(3.83克)藉過濾收集，並以10% EtOAc在己烷中洗滌。使濾液濃縮，並使殘留物藉由SiO₂層析純化，及以EtOAc/己烷(5→30%)溶離30分鐘，以提供另一個收取產物**17a**(0.46克，總產率62%)，伴隨著所回收之起始物質(0.768克，14%)。

步驟2

將3-甲醯基-7-溴基吡啶(**17a**；3.83克，16.02毫莫耳)、二羥基硼烷(6.10克，31.97毫莫耳)及鈰觸媒(0.55克，0.47毫莫耳)之DME溶液(100毫升)，以Ar沖洗5分鐘。添加2 M Na₂CO₃溶液(23毫升，46毫莫耳)。於80℃及Ar下攪拌混合物。使Na₂CO₃沉澱，並添加H₂O(65毫升)，以溶解鹽。將反應混合物於80℃下攪拌19小時，然後冷卻至室溫。將混合物於EtOAc與水之間作分液處理，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥。將溶劑移除至幾乎乾燥，並藉過濾收集固體**17b**(Ar=2,4,6-三甲基苯基；3.36克)，其濾液係提供第二份收取產物(0.90克，合併之產率86%；熔點：153.4-156.4℃)。

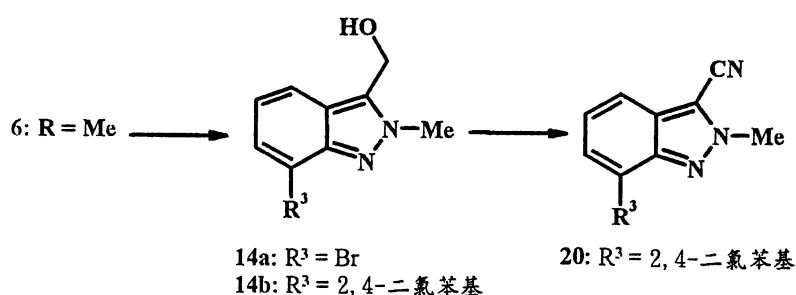
步驟3

將**17b**(Ar=2,4,6-三甲基苯基；1.56克，5.11毫莫耳)之MeOH/THF溶液(70毫升/55毫升)與1-(二甲氧基-磷醯基)-2-酮基-丙烷-1-重氮鹽(1.27克，6.13毫莫耳)，以K₂CO₃(1.41克，10.20毫莫耳)於氮氣下處理。將混合物攪拌6小時，並藉tlc監控反

應直到完成。將混合物於 EtOAc 與水之間作分液處理，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥。移除溶劑，並使殘留物藉由 SiO_2 層析純化，及以 8% EtOAc 在己烷中溶離，獲得 **18** (Ar = 2,4,6-三甲基苯基)，為灰白色固體 (1.176 克，76%；熔點 129.9-130.9 $^{\circ}\text{C}$)。

實例 13

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲腈



步驟 1

於 7-溴基-2-甲基-2H-吡啶 (6: R = Me; 0.578 克，2.93 毫莫耳) 在 15 毫升 THF 中之溶液內，於 -78°C 下，添加鋰二異丙基胺在四氫呋喃/庚烷/乙苯中之 2.0 M 溶液 (1.8 毫升，3.6 毫莫耳)。將黃橘色溶液於 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 15 分鐘，然後再急冷至 -78°C ，歷經 15 分鐘。添加聚甲醛 (0.92 克)，並將橘色混合物於 -78°C 下迅速地攪拌 75 分鐘，接著於室溫下攪拌 100 分鐘。將混合物裝填於矽膠上，及濃縮。管柱層析 (0 $\rightarrow$ 66% EtOAc/己烷)，獲得 0.662 克不純之 (7-溴基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-甲醇 (**14a**)。

步驟 2

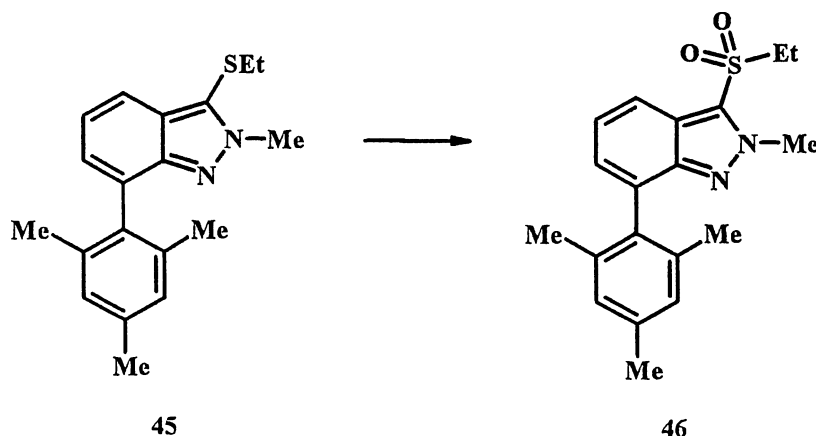
將不純之 (7-溴基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-甲醇 (0.642 克) 與肆 (三苯膦) 鈹 (0) (0.089 克，0.077 毫莫耳) 在 25 毫升乙二醇二甲基

醚中之溶液，攪拌 30 分鐘。於此溶液中添加 2,4-二氯苯基二
 羥基硼烷 (1.00 克，5.27 毫莫耳)，然後添加 3.8 毫升 2 M Na_2CO_3
 水溶液，並將黃色混合物於 78°C 下攪拌 15 小時。將混合物
 於 50 毫升醋酸乙酯與 50 毫升水之間作分液處理。將有機層
 以 50 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，
 及濃縮成橘色油。管柱層析 (0→50% EtOAc /己烷)，接著自苯
 結晶，獲得 0.203 克 ("25%") 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-
 基]-甲醇 (14b)。

於得自步驟 2 之 [7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-甲
 醇 (0.153 克) 在 2 毫升 THF 中之溶液內，添加 IPA 溶液中之 2 M
 氯 (1.0 毫升，2.0 毫莫耳)、 MgSO_4 (0.910 克，7.56 毫莫耳) 及 85%
 活化 MnO_2 (0.771 克，7.54 毫莫耳)。將暗色混合物攪拌 2 天，
 接著經過 CELITE® 521 (以二氯甲烷沖洗) 過濾，及濃縮成黃
 色固體。管柱層析 (0→10% EtOAc /己烷)，獲得 7-(2,4-二氯-苯
 基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-甲腈 (20: $\text{R}^3 = 2,4\text{-二氯-苯基}$ ；0.058 克；
 39%；熔點 137-139)，為白色固體。

實例 14

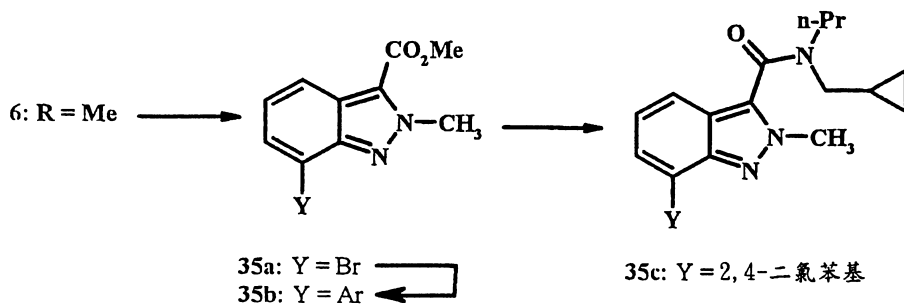
3-乙烷磺基-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶



於 3-乙基硫基 -2-甲基 -7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶 (45; 0.034 克, 0.11 毫莫耳) 在 1 毫升二氯甲烷中之溶液內, 添加 3-氯過苯甲酸 (0.083 克 57-86% 純物質, Aldrich 化學公司)。將無色溶液攪拌 16 小時, 然後以 5 毫升二氯甲烷稀釋, 及以 5 毫升 10% NaOH 水溶液洗滌。以 5 毫升二氯甲烷萃取水溶液, 並使合併之有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成黃色油。管柱層析 (0 $\rightarrow$ 20% EtOAc/ 己烷), 獲得 3-乙烷磺基 -2-甲基 -7-(2,4,6-三甲基-苯基)-2H-吡啶 (46; 0.017 克; 45%), 為白色固體。

實例 15

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸環丙基甲基-丙基-醯胺



步驟 1

於 7-溴基 -2-甲基 -2H-吡啶 (6: R = Me 1.50 克, 7.12 毫莫耳) 在 50 毫升 THF 中之溶液內, 於 -78°C 下, 添加 鋰二異丙基胺 在 THF/庚烷/乙苯中之 2 M 溶液 (4.3 毫升, 8.6 毫莫耳)。將溶液於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 15 分鐘, 然後再急冷至 -78°C 。於此溶液中全部立即添加 氯甲酸甲酯 (0.66 毫升, 8.5 毫莫耳), 並攪拌混合物, 同時緩慢地溫熱至室溫, 歷經 19 小時。使反應物以矽膠淬滅, 及濃縮。管柱層析 (0 $\rightarrow$ 20% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-溴基 -2-甲基 -2H-吡啶 -3-羧酸甲酯 (35a: 1.52 克; 79%; 熔點

131-132)，為淡黃色固體。

步驟 2

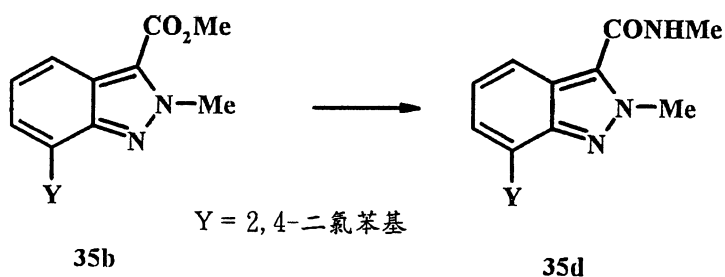
35a (0.750 克，2.79 毫莫耳)、2,4-二氯苯基二羥基硼烷 (1.06 克，5.57 毫莫耳)、10 毫升乙二醇二甲基醚、肆(三苯膦)鈀 (0) (0.097 克，0.084 毫莫耳) 及 10 毫升 2 M Na_2CO_3 水溶液之混合物，於 85°C 下攪拌過夜，然後使其冷卻。添加醋酸乙酯 (50 毫升)，並將混合物以 30 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成黃色油。管柱層析 (0→10% EtOAc/己烷)，獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸甲酯 (**35b**：0.582 克；62%；熔點 128-131)，為白色固體。

步驟 3

於正-丙基環丙烷甲胺 (0.69 毫升，4.8 毫莫耳) 在 12 毫升苯中之溶液內，慢慢添加三甲基鋁在庚烷中之 2 M 溶液 (2.4 毫升，4.8 毫莫耳)，並將溶液攪拌 75 分鐘。將此溶液以吸量管轉移至 **35b** (0.200 克，0.597 毫莫耳) 在 10 毫升苯中之溶液內。將該溶液加熱至 79°C，攪拌 2 天，然後冷卻至 0-5°C。慢慢添加 2 M NaOH 水溶液 (20 毫升)，並以三份 20 毫升二氯甲烷萃取混合物。將合併之有機層以 40 毫升飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色油。管柱層析 (0→20% EtOAc/己烷)，獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸環丙基甲基-丙基-醯胺 (**35c**：0.117 克；47%)，為油狀物。

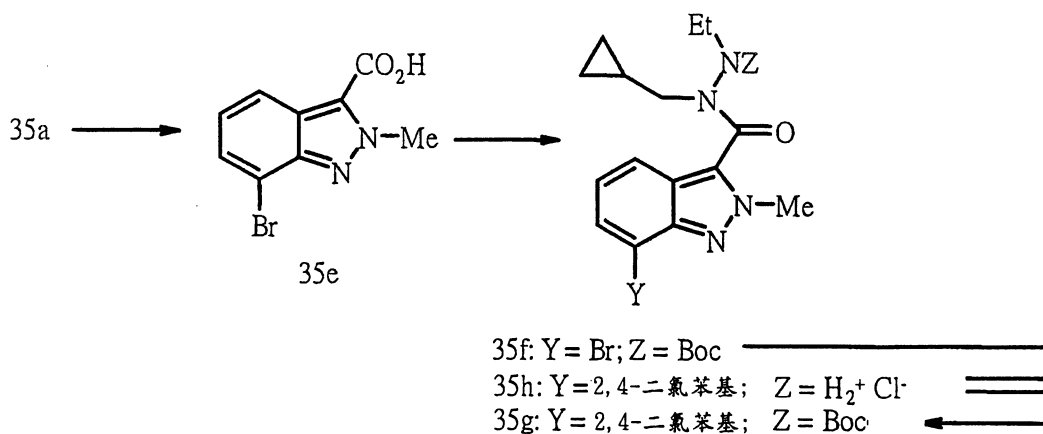
實例 16

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸甲基醯胺



將 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯 (35b ; 0.050 克, 0.15 毫莫耳) 在 4 毫升甲醇中 2 M 甲胺溶液之溶液攪拌 6 天, 然後濃縮成白色固體。管柱層析 (0 → 45% EtOAc/ 己烷), 獲得 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲基醯胺 (35d ; 0.044 克 ; 88%)。

實例 17



步驟 1

將 7-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸甲酯 (35a ; 0.215 克, 0.799 毫莫耳)、8 毫升 2 M NaOH 水溶液及 6 毫升乙醇之混合物, 於 55°C 下攪拌過夜, 然後濃縮, 以移除乙醇。以 10% HCl 水溶液使殘留水層酸化, 並以三份 20 毫升醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 並濃縮, 獲得粗製 7-溴基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸 (35e ; 0.193 克 ; 94%), 使用之而無需進一步純化。

步驟 2

於 **35e** (0.075 克, 0.29 毫莫耳) 在 3 毫升氯仿中之混合物內, 添加二氯化亞硫醯 (0.058 毫升, 0.79 毫莫耳) 與 1 滴 DMF。將混合物於回流下攪拌 3 小時, 然後濃縮。添加氯仿 (2.5 毫升), 接著在 0.5 毫升氯仿中添加 N'-環丙基甲基-N-乙基-胍羧酸第三-丁酯 (0.062 克, 0.29 毫莫耳)。將溶液攪拌過夜, 然後以 40 毫升二氯甲烷稀釋, 以 2 M 氫氧化鈉水溶液與飽和 NaCl 水溶液相繼洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成油。管柱層析 (0→10% EtOAc), 獲得 N-(7-溴基-2-甲基-2H-吡啶-3-羰基)-N'-環丙基甲基-N-乙基-胍羧酸第三-丁酯 (**35f**: 0.025 克; 20%)。

步驟 3

將 **35f** (0.025 克, 0.055 毫莫耳)、2,4-二氯苯基二羥基硼烷 (0.024 克, 0.11 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.002 克, 0.002 毫莫耳)、1 毫升乙二醇二甲基醚及 1 毫升 2 M Na_2CO_3 水溶液之混合物, 於 85°C 下攪拌過夜。添加醋酸乙酯 (50 毫升), 並以兩份 20 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌混合物, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成透明油。管柱層析 (0→15% EtOAc/己烷), 獲得 N-環丙基甲基-N'-[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-羰基]-N-乙基-胍羧酸第三-丁酯 (**35g**; 0.020 克; 70%)。

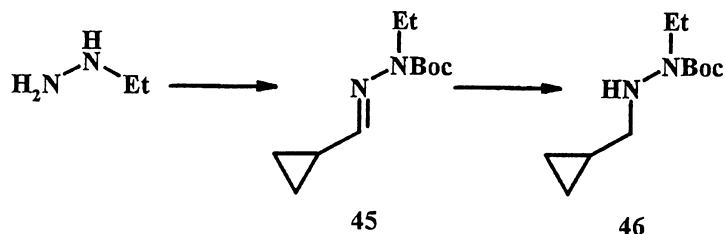
步驟 4

含甲醇 HCl 溶液係藉由在 4 毫升甲醇中緩慢添加 1 毫升氯化乙醯而製成。將此溶液添加至 **35g** (0.020 克, 0.039 毫莫耳) 中, 並將溶液攪拌過夜, 然後濃縮, 獲得粗製 7-(2,4-二氯-

苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸 N-環丙基甲基-N'-乙基-鹽肼 (35h)，其藉逆相 HPLC 純化。

實例 18

N'-環丙基甲基-N-乙基-肼羧酸第三-丁酯



步驟 1

於乙基肼草酸鹽 (1.03 克，0.686 毫莫耳) 與二碳酸二-第三-丁酯 (1.05 克，4.81 毫莫耳) 在 50 毫升甲醇中之溶液內，添加三乙胺 (1.86 毫升，13.4 毫莫耳)。將溶液攪拌 1 小時，添加環丙烷羧醛 (0.425 毫升，5.69 毫莫耳)，並將溶液攪拌 2 小時，然後濃縮。添加 EtOAc (50 毫升)，並將混合物以兩份 20 毫升 2 M NaOH 水溶液與 20 毫升水相繼洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成透明油。管柱層析 (0→20% EtOAc/己烷)，獲得 N'-[1-環丙基-亞甲 (E)-基]-N-乙基-肼羧酸第三-丁酯 (45；0.780 克；77%)。

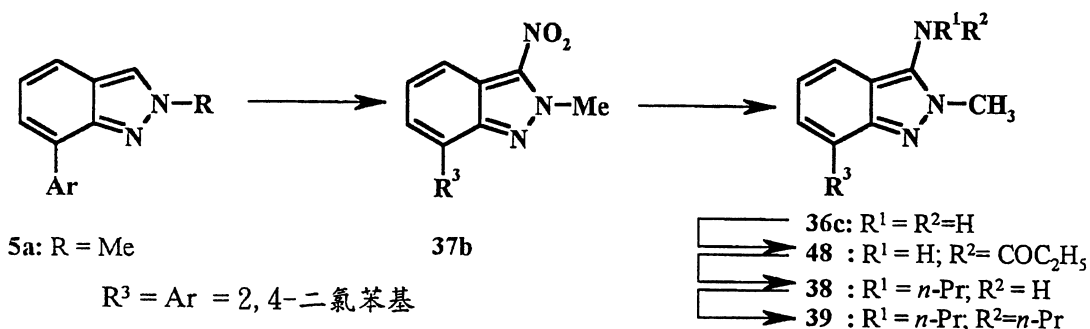
步驟 2

將氰基硼氫化鈉 (0.276 克，4.39 毫莫耳)、5 毫升 THF 及 TMSCl (0.56 毫升，4.4 毫莫耳) 之混合物攪拌 10 分鐘，然後慢慢添加 10 毫升 THF 中之 45 (0.780 克，3.67 毫莫耳)。將混合物攪拌 1 小時，接著添加 15 毫升 2 M NaOH 水溶液。以 40 毫升乙醚萃取混合物，並將有機層以兩份 20 毫升飽和 NaCl 水溶液

洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。管柱層析 (0→20% EtOAc/ 己烷)，獲得 N'-環丙基甲基-N-乙基-胍羧酸第三-丁酯 (46；0.323 克；41%)。

實例 19

[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-二丙基-胺鹽酸鹽



步驟 1

使 7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-吡唑 (5a；0.293 克，1.05 毫莫耳) 溶於 3.0 毫升冰 HOAc 與 0.3 毫升醋酸酐中，然後在冰浴中冷卻。全部立即添加 90% 硝酸 (0.070 毫升；1.48 毫莫耳)，並將其於室溫下攪拌 1 小時，接著於油浴中，在 50°C 下，加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，然後以冰 (~10 克) 處理。以醚 (2 x 40 毫升) 萃取混合物。將合併之含醚萃液以飽和 NaHCO_3 溶液 (2 x 50 毫升) 洗滌，接著以 MgSO_4 脫水乾燥。使其蒸發，獲得 3 種異構物之混合物，將其藉由矽膠急驟式層析分離 (EtOAc：己烷，1：9)，獲得 37b (0.077 克；22%)。

步驟 2

將硝基吡唑 37b 與 10 毫克 10% Pd/C，在 7 毫升 MeOH 中合併，然後於氫大氣 (1 大氣壓) 下攪拌過夜。過濾觸媒並蒸發溶劑，獲得 36c (0.070 克)，將其使用於下一步驟，無需進一

步純化。

步驟 3

使胺 **36c** (70 毫克, 0.23 毫莫耳) 與 TEA (0.037 毫升, 26 毫克, 0.26 毫莫耳), 在 N_2 大氣下溶於二氯甲烷 (3 毫升) 中, 並在冰浴中冷卻。添加氯化丙醯 (0.022 毫升, 24 毫克, 0.26 毫莫耳), 然後使其溫熱至室溫。當反應已完成時, 使混合物蒸發, 並使殘留物急驟式層析 (醋酸乙酯: 己烷, 1: 1), 獲得 **48** (0.068 克; 82%)。

步驟 4

使醯胺 **48** (0.068 毫克, 0.19 毫莫耳) 在 N_2 大氣下, 溶於 5 毫升無水 THF 中。全部立即添加 1M BH_3 -THF 溶液 (0.40 毫升, 0.40 毫莫耳), 並將混合物於回流下加熱 2 小時, 冷卻至室溫, 且小心添加 1 毫升 6N HCl, 及將混合物於回流下再加熱 1 小時, 然後冷卻至室溫。以 6N NaOH 溶液使混合物呈鹼性, 然後以二氯甲烷 (2 x 25 毫升) 萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌, 並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑, 獲得 **38** (0.071 克), 為淡褐色黏稠液體, 使用之而無需進一步純化。

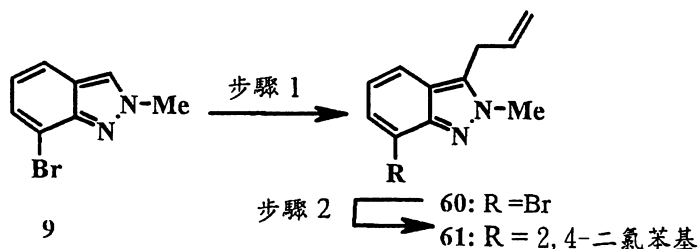
步驟 5

將胺 **38** 與丙醛 (0.032 毫升, 26 毫克, 0.44 毫莫耳) 在 3 毫升 DCE 中, 於氮氣下合併, 並將其於室溫下攪拌 10 分鐘。全部立即添加 $Na(OAc)_3BH$ (102 毫克, 0.48 毫莫耳), 並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物以 20 毫升二氯甲烷稀釋, 並以稀 NH_4OH 溶液洗滌。分離 CH_2Cl_2 溶液, 並脫水乾燥 (Na_2SO_4)。蒸發溶劑, 獲得殘留物, 使其藉急驟式層析

純化 (EtOAc : 己烷, 1 : 9), 獲得 27.4 毫克自由態鹼 39, 為黏稠液體。使自由態鹼溶於 1 毫升醚中, 並以醚溶液中之 0.1 毫升 2 M HCl 處理, 獲得 39 (0.022 克), 為白色固體。

實例 20

3-烯丙基-7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑



步驟 1

於 7-溴基-2-甲基-吡唑 (9, 0.200 克, 0.948 毫莫耳) 與無水 THF (1.5 毫升), 經冷卻至 -78°C 且保持於 N_2 大氣下之溶液中, 逐滴添加 LDA (947.5 微升, 1.90 毫莫耳, 2.0 M 溶液, 在庚烷/THF/乙苯中)。於添加完成後, 將反應混合物攪拌 10 分鐘, 並溫熱至 0°C , 歷經 10 分鐘。使暗紅色溶液冷卻至 -78°C , 並逐滴添加 3-溴丙烯 (123.0 微升, 1.42 毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫, 並攪拌度過週末。藉由添加飽和 NH_4Cl (10 毫升) 使反應物淬滅, 並將所形成之溶液以 EtOAc 萃取兩次。使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及蒸發。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 40% EtOAc/庚烷, 在線性梯度液中, 歷經 20 分鐘), 獲得 60 (0.032 克), 為黃色固體。亦自管柱回收 0.078 克起始物質。

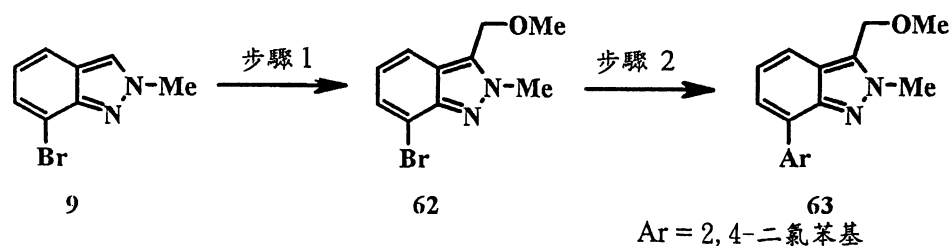
步驟 2

於圓底燒瓶中添加 61 (0.032 克, 0.127 毫莫耳)、2,4-二氯苯

二羥基硼烷 (0.049 克, 0.254 毫莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0042 克, 0.0038 毫莫耳)、DME (30.0 微升) 及 $2\text{ M Na}_2\text{CO}_3$ (300.0 微升)。將反應混合物加熱至 80°C 過夜。使反應混合物冷卻至室溫，並以 H_2O 稀釋，及以 EtOAc 萃取兩次，且使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 10% EtOAc/庚烷在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 **62** (0.015 克)，為黃色油。

實例 21

7-(2,4-二氯-苯基)-3-甲氧基甲基-2-甲基-2H-吡啶



步驟 1

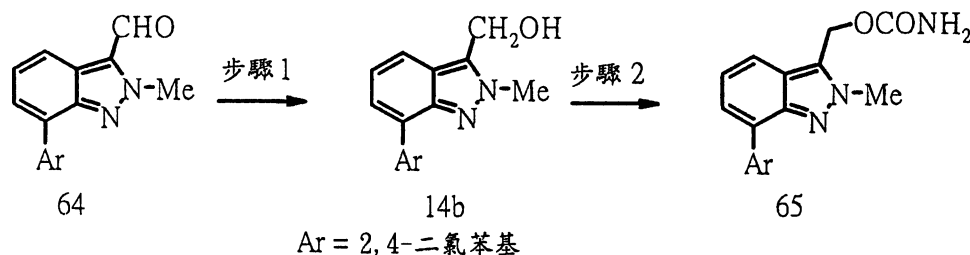
使 7-溴基-2-甲基吡啶溶液 (**9**, 0.050 克, 0.24 毫莫耳) 與 THF (1 毫升) 冷卻至 -78°C ，並經由注射器添加 LDA 溶液 (0.17 微升, 2.0 M, 在 THF/庚烷/乙苯中)。將反應物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，並逐滴添加 25 毫升氯基甲基甲基醚。再 10 分鐘後，使反應物溫熱至室溫，並在真空中移除揮發性溶劑。將殘留物於 DCM (10 毫升) 與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機溶液，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (50% EtOAc/己烷)，獲得被少量起始物質污染之 **62** (0.052 克)。

步驟 2

於KIMAX管件中添加得自步驟1之7-溴基-3-甲氧基甲基-2-甲基吲唑(62, 50毫克, 0.12毫莫耳)、二氯苯二羥基硼烷(46毫克, 0.12毫莫耳)、2 M Na₂CO₃水溶液(1毫升)及DME(1毫升)。將管件以N₂沖洗, 並添加Pd(PPh₃)₄(0.008克, 0.007毫莫耳), 及密封管件。使反應混合物溫熱至85°C, 並攪拌12小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並以5毫升EtOAc稀釋, 以鹽水洗滌兩次, 及脫水乾燥(Na₂SO₄)。過濾有機相, 並在真空中蒸發, 及使粗產物於SiO₂上藉急驟式層析純化(0至25% EtOAc/己烷), 獲得63。

實例 22

胺基甲酸 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吲唑-3-基甲酯



步驟 1

使醛 64 (3.00 克, 9.83 毫莫耳) 在 0°C 下懸浮於 MeOH (50 毫升) 中, 並於 10 分鐘內分次添加固體 NaBH₄ (0.41 克, 10.84 毫莫耳)。將所形成之混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後在室溫下再攪拌 10 分鐘。藉由添加冰使反應物淬滅。藉迴轉式蒸發移除甲醇。將殘留物於 EtOAc 與 H₂O 之間作分液處理。以 EtOAc 萃取水層兩次。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 並蒸發, 獲得 14b (2.92 克, 9.51 毫莫耳, 97%)。

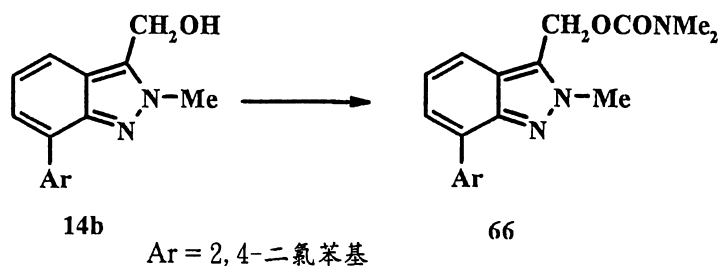
步驟 2

於 **14b** (310 毫克, 1.01 毫莫耳) 在苯 (2 毫升) 中之懸浮液內, 添加 NaOCN (0.130 克, 2.00 毫莫耳)。然後, 慢慢添加 TFA (0.16 毫升, 2.08 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜, 並在 EtOAc 與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 並在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (20 至 30% EtOAc/ 己烷, 在線性梯度液中, 歷經 30 分鐘), 獲得 **65** (0.94 克, 理論值之 27%)。

參考: JOC, 1963, 3421, 第 113 頁。

實例 23

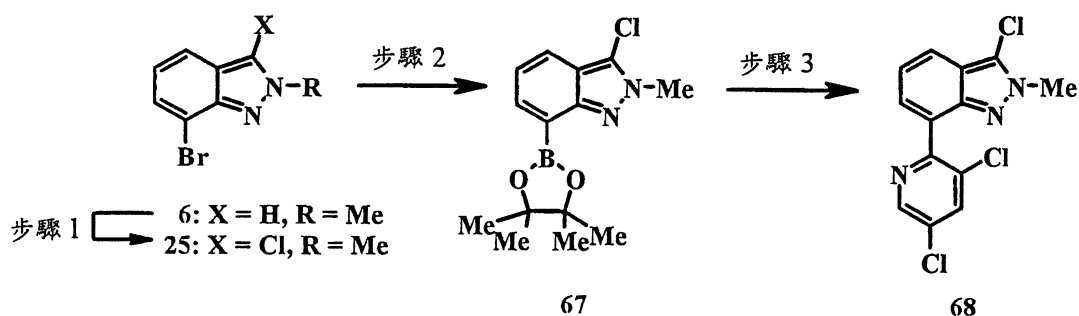
二甲基-胺甲基酸 7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯



於醇 **14b** (0.045 克, 0.146 毫莫耳) 與苯 (1 毫升) 之溶液中, 添加 NaH (10 毫克, 0.25 毫莫耳, 60% 礦油分散液), 並將反應混合物攪拌 10 分鐘。添加氯化胺甲鹽 (0.02 毫升, 0.22 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌過夜。反應物之分析顯示, 反應並未完成。添加另外之氯化胺甲鹽 (0.02 毫升, 0.22 毫莫耳), 並將混合物於 80°C 下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫, 並於 EtOAc 與 H_2O 之間作分液處理。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 並於真空中濃縮。使殘留物於預備之 TLC 上純化 (2 毫米厚度, 50% EtOAc/ 己烷, 3 種溶離液), 獲得 **66** (0.023 克, 理論值之 42%)。

實例 24

3-氯基-7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡唑



步驟 1

將 **6** (R = Me, 0.5 克, 2.4 毫莫耳)、HOAc (5 毫升) 及二氯化硫醯 (0.29 毫升, 0.490 克, 3.6 毫莫耳) 之溶液, 於 N₂ 大氣下攪拌 4 小時。將反應混合物添加至 2 M NaOH (30 毫升) 中, 並以 EtOAc (30 毫升) 萃取三次。使合併之萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及蒸發。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 15% EtOAc/ 己烷), 獲得 **25** (R = Me, 530 毫克; 理論值之 90%)。

步驟 2

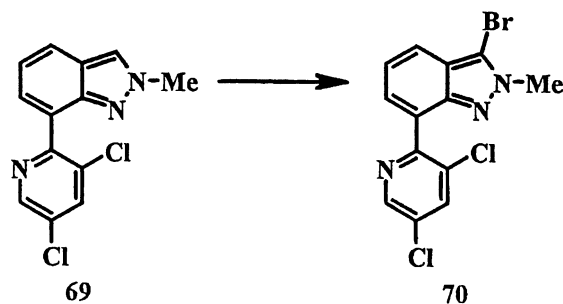
於被保持在 N₂ 大氣下之 DMSO (1.3 毫升, 脫氣三次) 中, 添加二甲基丁二醇硼烷 (0.056 克, 0.22 毫莫耳)、KOAc (0.059 克, 0.60 毫莫耳)、PdCl₂(dppf) (0.005 克, 0.006 毫莫耳) 及 **25** (R = Me, 0.050 克, 0.200 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 85°C, 歷經 1 小時, 然後冷卻至室溫。添加 H₂O (10 毫升), 並將溶液攪拌 1 分鐘, 及以 EtOAc (5 毫升) 萃取三次。使合併之萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 30% EtOAc/ 己烷), 獲得不純之 **67** (0.065 克)。

步驟 3

於 KIMAX[®] 管件中添加得自步驟 2 之 **67** (65 毫克, 0.23 毫莫耳)、2,3,5-三氯吡啶 (420 毫克, 0.23 毫莫耳)、2N K₂PO₄ 水溶液 (2 毫升) 及 DMF (2 毫升)。將管件以 N₂ 沖洗, 並添加 Pd(PPh₃)₄ (2.9 毫克, 0.025 毫莫耳), 及密封管件。將反應混合物溫熱至 65°C, 歷經 16 小時, 冷卻至室溫, 及以 H₂O (15 毫升) 稀釋。以 EtOAc (5 毫升) 萃取溶液三次, 並使合併之萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 20% EtOAc/ 己烷), 而得不純 **68** (0.059 克), 將其使用相同條件, 藉由第二次層析進一步純化。使產物溶於 Et₂O 中, 並添加 HCl 在 Et₂O 中之 2 M 溶液, 且將已沉澱之鹽酸鹽過濾, 及在真空中乾燥。

實例 25

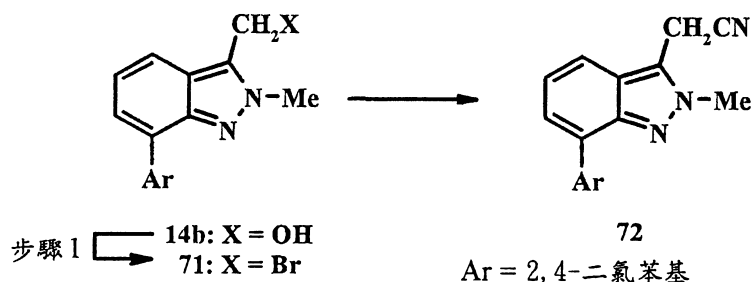
3-溴基-7-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-2H-吡啶



於 **69** (131 毫克, 0.47 毫莫耳) 與 HOAc (5 毫升) 之溶液中, 經由注射器添加溴 (75 毫克, 0.47 毫莫耳)。將反應物攪拌 1 小時, 並使溶液於真空中濃縮, 及以 H₂O (10 毫升) 稀釋。將所形成之溶液以 EtOAc (5 毫升) 萃取兩次, 並使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 獲得褐色油。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 50% EtOAc/ 己烷), 獲得 **70** (0.096 克)。

實例 26

[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-乙腈



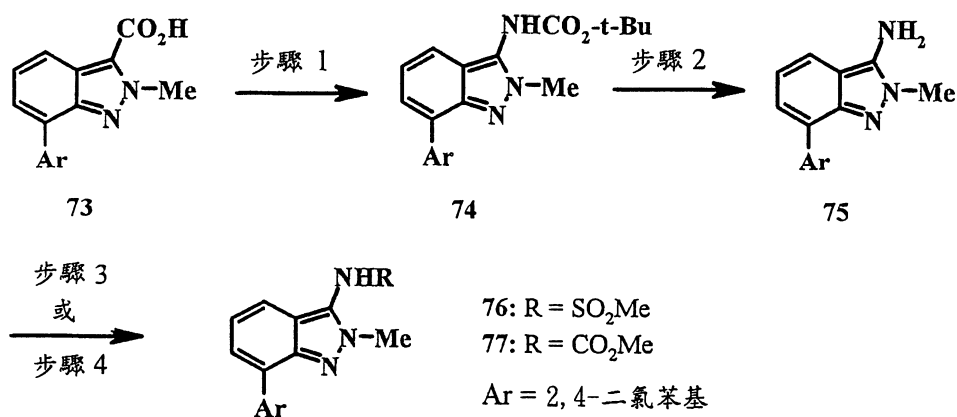
步驟 1

使醇 **14b** (257 毫克, 0.836 毫莫耳) 懸浮於 CHCl_3 (5 毫升) 中, 並冷卻至 0°C , 及慢慢添加 PBr_3 (0.09 毫升, 0.947 毫莫耳)。將混合物於 0°C 下攪拌 3.5 小時, 並以冰水使反應淬滅。將混合物以 EtOAc 萃取兩次, 並以水洗滌合併之萃液, 脫水乾燥 (MgSO_4)。於真空中移除溶劑, 獲得 **71** (315 毫克, 理論值之 100%), 將其使用於下一步驟中, 無需進一步純化。

步驟 2

使溴化物 **71** (0.315 克, 0.85 毫莫耳) 溶於 NMP (5 毫升) 中, 並冷卻至 0°C 。於此溶液中添加 NaCN (0.210 克, 4.29 毫莫耳), 並將反應物攪拌 2 小時, 及以冰水使反應淬滅。將混合物以 EtOAc 萃取兩次, 並以鹽水洗滌合併之萃液四次, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (20 至 30% EtOAc /己烷, 在線性梯度液中, 歷經 30 分鐘), 獲得 **72** (0.096 克, 理論值之 36%)。

實例 27



步驟 1

於燒瓶中添加 3-羧基-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基吡唑 (73, 1.386 克, 4.32 毫莫耳)、甲苯 (12.5 毫升) 及第三-丁醇 (12.5 毫升)。於所形成之溶液中添加 TEA (1.80 毫升, 12.95 毫莫耳) 與疊氮化二苯基磷鹽 (2.79 毫升, 12.95 毫莫耳)。將反應混合物於 100°C 下加熱 22 小時, 冷卻, 及以 EtOAc (50 毫升) 稀釋。將所形成之溶液以水洗滌兩次, 並以鹽水 (50 毫升) 洗滌一次。使所形成之有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及蒸發, 獲得褐色油, 使其在 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0-30% EtOAc/己烷), 獲得 74 (1.28 克, 理論值之 70%)。

步驟 2

將 74 (0.5 克, 1.28 毫莫耳)、TFA (3 毫升) 及 DCM (5 毫升) 之溶液, 於室溫下攪拌 7 小時。於此溶液中添加 1M NaOH (10 毫升) 與 50% NaOH (5 毫升)。將所形成之溶液以 DCM (20 毫升) 萃取三次, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及蒸發, 獲得 75 (346.2 克, 理論之 93%), 為白色固體。

步驟 3

於 75 (0.100 克, 0.35 毫莫耳) 與 DCM (2 毫升) 及吡啶 (0.1 毫

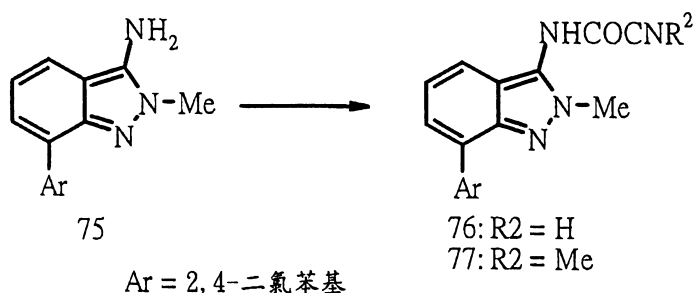
升)之溶液中，添加氯化甲烷磺鹽(0.43 克，0.37 毫莫耳)。將反應物攪拌5小時，並以H₂O(10 毫升)使反應淬滅。將所形成之溶液以EtOAc(25 毫升)萃取兩次，並使合併之萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發。使粗產物於SiO₂上藉急驟式層析純化(0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得76(89 毫克，理論值之70%)。

步驟4

於75(0.100 克，0.35 毫莫耳)與二氯乙烷(2 毫升)之溶液中，經由注射器添加(35 毫克，0.37 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，並驟冷，藉由添加飽和NaHCO₃(10 毫升)使反應淬滅。將所形成之溶液以EtOAc(30 毫升)萃取三次，並使合併之萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發。使粗產物於SiO₂上藉急驟式層析純化(0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得77。

實例 28

[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-脲(75)與3-[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-1,1-二甲基-脲(76)



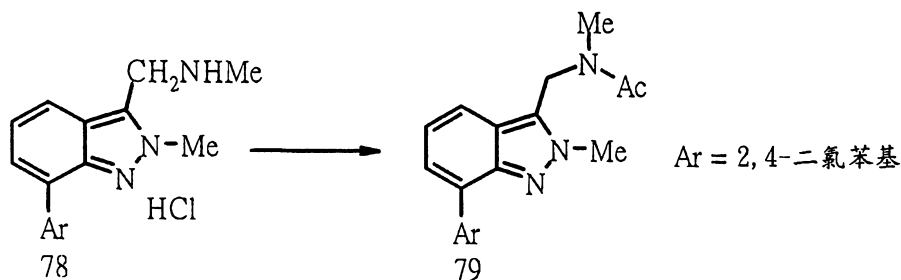
將7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(0.050 克，0.17 毫莫耳)在DCM(5 毫升)中之溶液，以異氰酸三氯基乙酯(0.022 毫升，0.035 克，0.188 毫莫耳)處理，並將溶液於室溫及氮大氣下攪拌1小時。使反應混合物於真空中濃縮，使殘

留物溶於 MeOH (5 毫升) 中，並添加 K_2CO_3 (0.1 克，0.72 毫莫耳)，及將不均勻混合物於室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑，並添加 H_2O (30 毫升)，且使已沉澱之固體過濾，及乾燥。自 MeOH/ Et_2O 結晶，獲得 76 (0.049 克，理論值之 49%，熔點 $>300^\circ C$)，為白色固體。

將 75 (0.100 克，0.342 毫莫耳) 與 10 毫升甲苯之懸浮液，在氮大氣下以 $AlMe_3$ (0.46 毫升，0.92 毫莫耳，2 M，在甲苯中) 處理，並使固體慢慢溶解，而造成帶灰色之綠色溶液。10 分鐘後，於室溫下將混合物以氯化二甲基胺甲鹽 (0.085 毫升，0.099 克，0.92 毫莫耳) 處理，並加熱至 $100^\circ C$ ，歷經 8 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 H_2O (50 毫升) 與飽和 $NaHCO_3$ (25 毫升) 溶液處理，以 EtOAc (25 毫升) 萃取三次。將合併之萃液以鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及蒸發至乾涸。將殘留物於 SiO_2 上藉急驟式管柱層析純化 (丙酮/ CH_2Cl_2 ，15: 85)，獲得 77 (0.085 克，60% 產率，熔點 $123-126^\circ C$)，為褐色固體。

實例 29

N-[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基甲基]-N-甲基-乙醯胺

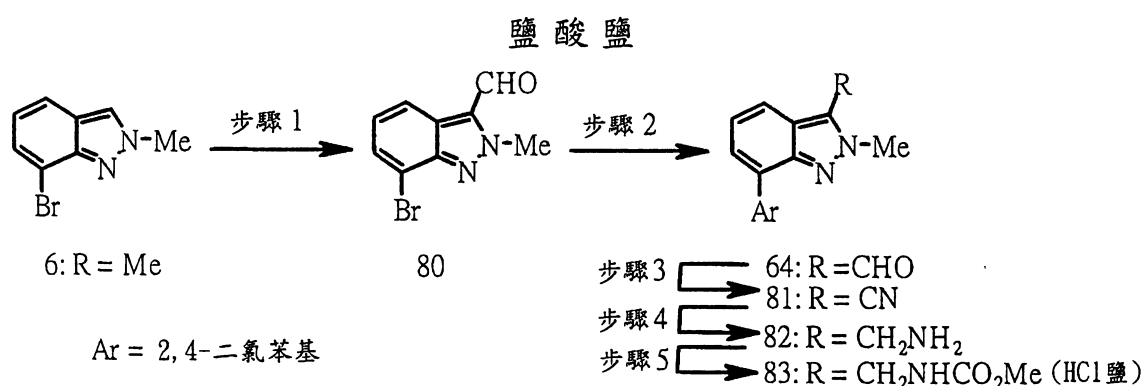


使胺鹽酸鹽 78 (0.0254 克，0.064 毫莫耳) 溶於吡啶 (1 毫升) 中，並添加 Ac_2O (0.2 毫升，2.12 毫莫耳)。將混合物於室溫

下攪拌 72 小時，並於 EtOAc 與 10% HCl 水溶液之間作分液處理。以 H₂O、鹽水洗滌有機相，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (2% MeOH，在 CH₂Cl₂ 中，含有 0.15% NH₄ OH)，獲得 **79** (0.023 克，理論值之 99%)。

實例 30

[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基甲基]-胺甲酸甲酯；



步驟 1

於 7-溴基-2-甲基-吡啶 (**6**，R = Me, 3.20 克，15.16 毫莫耳) 與無水 THF (50 毫升)，經冷卻至 -78°C 並保持在 N₂ 大氣下之溶液中，逐滴添加 LDA (12.0 毫升，22.74 毫莫耳，2.0 M 溶液，在庚烷/THF/乙苯中)。於添加完成後，將反應混合物攪拌 10 分鐘，並溫熱至 0°C，歷經 20 分鐘。使暗紅色溶液冷卻至 -78°C，並逐滴添加 DMF (3.0 毫升，45.48 毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫，並攪拌過夜。藉由添加飽和 NH₄Cl (50 毫升) 使反應淬滅，並將所形成之溶液以 EtOAc 萃取兩次。使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 40% EtOAc/庚烷，在線性梯度液中，歷經

20 分鐘)，獲得 0.890 克固體，其係為起始物質與所要產物之混合物。使反應物於 SiO_2 上再層析 (0 至 20% EtOAc/庚烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得純 **80** (0.470 克)，為固體。第二個溶離份含有 1.22 克起始物質與所要產物之混合物。

步驟 2

於圓底燒瓶中添加 **80** (1.36 克，5.69 毫莫耳)、2,4-二氯苯二羟基硼烷 (1.411 克，7.40 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1972 克，0.17 毫莫耳)、DME (35.0 毫升) 及 2 M Na_2CO_3 (8.0 毫升)。將反應混合物加熱至 80°C 過夜。於反應期間內，使固體 Na_2CO_3 沉澱，並按需要添加 H_2O ，以提供均質溶液 (23 毫升)。使反應混合物冷卻至室溫，並以 EtOAc 稀釋。以 EtOAc 萃取水相兩次，並使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 20% EtOAc/庚烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 **64** (1.62 克)，為黃色固體。

步驟 3

將 **64** (2.294 克，2.29 毫莫耳)、氨 (4.6 毫升，9.18 毫莫耳，2.0 M 溶液，在 2-丙醇中)、 MgSO_4 (4.14 克，34.4 毫莫耳) 及 MnO_2 (2.0 克，23.0 毫莫耳) 之懸浮液，於室溫下攪拌過夜。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 10% EtOAc/己烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 **81** (0.428 克)，為白色固體。

步驟 4

於 **81** (0.100 克，0.331 毫莫耳)、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.008 克，0.033 毫莫耳)、THF (1.0 毫升) 及 H_2O (0.5 毫升) 之經激烈攪拌冰冷

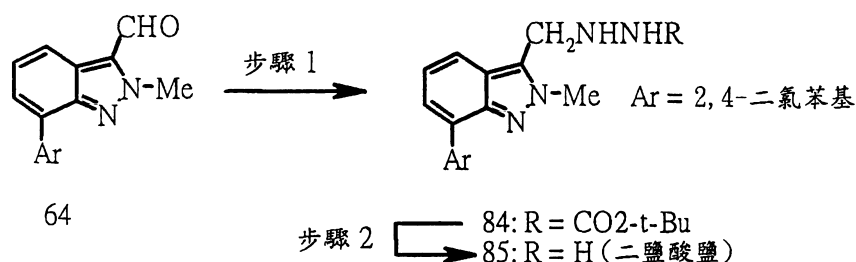
溶液中，分次添加 NaBH_4 (0.275 克，0.728 毫莫耳)，歷經 5 分鐘期間。使反應物回復至室溫，並攪拌 2 小時。將懸浮之黑色固體過濾，並使反應混合物於真空中濃縮。以 EtOAc 萃取殘留之水相兩次，並使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 100% EtOAc/ 己烷，在線性梯度液中，歷經 10 分鐘)，獲得 **82** (0.073 克)，為白色固體。

步驟 5

於 **82** (0.073 克，0.238 毫莫耳) 與 Et_2O (1.5 毫升) 之溶液中，相繼添加 TEA (66.0 微升，0.478 毫莫耳) 與氯甲酸甲酯 (27.63 微升，0.358 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2.5 小時。將反應混合物以 H_2O 稀釋，並以 EtOAc (25 毫升) 萃取兩次。使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 50% EtOAc/ 庚烷，在線性梯度液中，歷經 15 分鐘)，獲得 0.049 克白色固體，其係不純。使所形成之固體藉預備之 TLC 進一步純化 (50% EtOAc/ 己烷)。使回收自預備板之油，溶於溫熱 THF 中，並逐滴添加 1.0M HCl/ Et_2O 溶液，直到溶液達到額定 pH 值約 1 為止。將所形成之混合物攪拌 0.5 小時，並藉過濾收集所形成之白色固體，獲得 **83** (0.017 克，熔點 146.3-148.6°C)。

實例 31

[7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡啶-3-基甲基]-胍；鹽酸鹽



步驟 1

將醛 **64** (0.700 克，0.657 毫莫耳)、第三-丁基胥基甲酸酯 (0.087 克，0.657 毫莫耳)、THF (5 毫升) 及 MeOH (5 毫升) 之溶液，於 65°C 下攪拌過夜。20 小時後，添加另一液份之胥基甲酸第三-丁酯 (0.092 克，0.696 毫莫耳)，並持續再攪拌 24 小時。使反應物濃縮成泡沫狀橘色固體，使其藉管柱層析純化 (0 至 50% EtOAc/ 己烷)，獲得脞 (0.303 克)，為泡沫狀淡黃色固體。

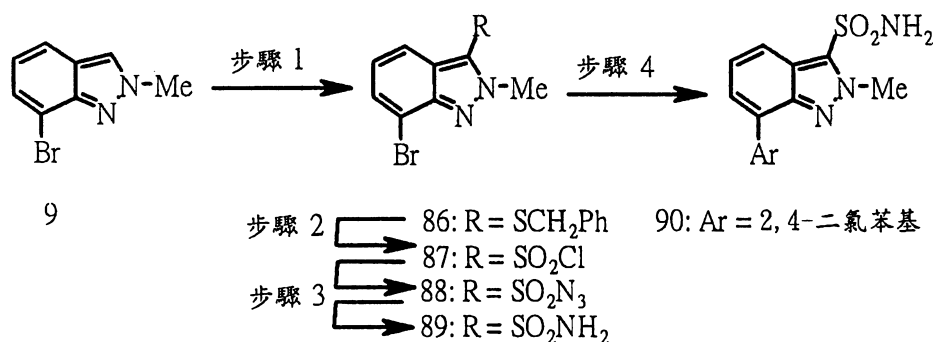
將 NaBH₃CN (0.051 克，0.81 毫莫耳)、THF (1 毫升) 及氯基三甲基矽烷 (0.100 毫升，0.788 毫莫耳) 之混合物攪拌 10 分鐘。使得自前一步驟之脞溶於 THF (4 毫升) 中，並添加。將淡黃色溶液攪拌 19 小時；反應並未完成。將第二液份之 NaBH₃CN (0.073 克，1.16 毫莫耳)、THF (1 毫升) 及氯基三甲基矽烷 (0.150 毫升，1.18 毫莫耳)，添加至反應物中。於 1.25 小時後，慢慢添加 10% NaOH 水溶液 (10 毫升)，並以 Et₂O (10 毫升) 萃取所形成之混合物。將有機層以 10 毫升飽和 NaCl 水溶液洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮成黃色油。管柱層析 (0 至 50% EtOAc/ 己烷)，獲得 0.097 克 (45%) 稍微不純之 **84**，為白色固體。

步驟 2

將氯化乙醯(1 毫升)慢慢添加至 MeOH (4 毫升，放熱) 中。將所形成之溶液添加至稍微不純之 **84** (0.097 克，0.23 毫莫耳) 中，並攪拌此淡黃色溶液 17 小時，然後濃縮成白色固體。將此固體於 Et₂O (5 毫升) 與 10% NaOH 水溶液 (5 毫升) 之間作分液處理。以 Et₂O (5 毫升) 萃取水層，並將合併之有機層以飽和鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮成 0.050 克黃色油。使此油溶於 Et₂O (3 毫升) 中，並添加 Et₂O (0.2 毫升) 中之 2.0 M HCl。將所形成之混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮成淡黃色固體。將此固體於 5 毫升熱 THF 中研製。於冷卻至室溫後，將固體過濾，以 Et₂O 充分沖洗，並在空氣中乾燥，然後於真空下獲得 **85** (0.036 克，40%，熔點 172.5-176.0)，為淡黃色固體。

實例 32

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺醯胺



步驟 1

於 7-溴基-2-甲基吡唑 (**9**, 3.330 克, 0.0158 毫莫耳) 與無水 THF (50 毫升)，經冷卻至 -78°C 之溶液中，逐滴添加 LDA (11.50 毫升，0.024 毫莫耳，2.0 M，在庚烷/THF/乙苯中)。將暗紅色溶液於 -78°C 下攪拌 10 分鐘，然後在 0°C 下再攪拌 20 分鐘。使

反應混合物再冷卻至 -78°C ，並逐滴添加二硫化二苄 (5.83 克，0.24 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液。於添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由添加 10% NaOH 使反應物淬滅，並以 Et_2O (25 毫升) 萃取水相兩次。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發。使粗產物藉矽膠層析純化 (0-15% 線性梯度液，歷經 20 分鐘，接著為 15-25%，歷經 10 分鐘)，獲得 **86**，為淡褐色固體 (3.07 克)。

步驟 2

於 100 毫升燒瓶中添加 **86** (1.00 克，3.0 毫莫耳)、HOAc (25 毫升) 及 H_2O (2.0 毫升)。使反應物於冰水浴中冷卻，並使 Cl_2 氣體經由被浸沒之巴斯德吸量管，起泡經過溶液，歷經剛好 10 秒。移除冰水浴，並將溶液攪拌 2 分鐘，此時藉由添加 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (60 毫升) 使反應淬滅，並將水相以 CH_2Cl_2 (60 毫升) 萃取兩次。以 10% NaOH (60 毫升) 洗滌合併之萃液，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使黃色固體於真空中乾燥，並在 SiO_2 上層析 (0-5% EtOAc/ 己烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 **87** (590 毫克)，為白色固體。

步驟 3

將氯化磺鹽 **87** (0.725 克，2.34 毫莫耳)、疊氮化鈉 (0.152 克，2.34 毫莫耳)、丙酮 (12 毫升) 及 H_2O (12 毫升) 之溶液，於 0°C 下攪拌 2.5 小時。於真空中移除丙酮，並將所形成之懸浮液以 Et_2O 萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發，獲得 **88** (0.689 克；熔點 $98.5-99.2^{\circ}\text{C}$)，為白色固

體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。

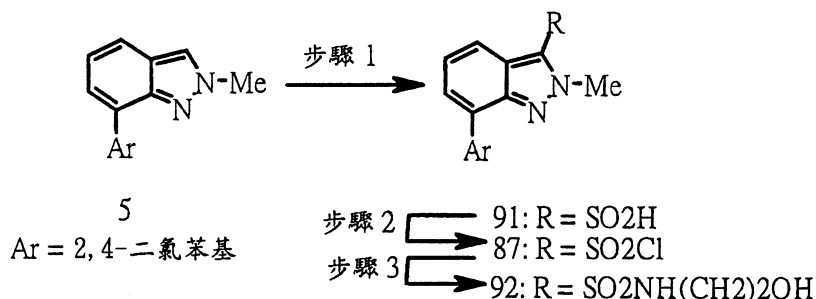
於 **88** (0.650 克，2.05 毫莫耳)、 NH_4Cl (0.2562 克，4.79 毫莫耳)、 EtOH (26 毫升) 及 H_2O (9 毫升) 之溶液中，添加鋅金屬 (0.269 克，4.112 毫莫耳)，並將反應物於室溫下激烈攪拌過夜。TLC 分析顯示一些磺醯基疊氮化物仍然存在，故添加另外之鋅金屬 (0.1344 克，2.06 毫莫耳) 與 NH_4Cl (0.110 克，2.06 毫莫耳)，且持續再攪拌 24 小時，此時未顯見任何起始物質。使反應混合物於真空中濃縮。將殘留物以 5% NH_4Cl 稀釋，並以 EtOAc (25 毫升) 萃取兩次。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 30% EtOAc / 己烷，在線性梯度液中，歷經 15 分鐘)，獲得 **89** (0.461 克，熔點 $202.4\text{--}205.3^\circ\text{C}$)，為白色固體。

步驟 4

將 **89** (0.293 克，1.01 毫莫耳)、2,4-二氯二羥基硼烷 (0.3854 克，2.02 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0351 克，0.030 毫莫耳)、 DME (9.0 毫升) 及 2 M Na_2CO_3 (2.20 毫升) 之溶液，加熱至 80°C 過夜。添加另一液份之 H_2O (4.5 毫升)，以使沉澱自該溶液之 Na_2CO_3 溶解。使反應混合物冷卻，並以 EtOAc 稀釋，且抽離水層，及以 EtOAc 洗滌兩次。以鹽水洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 15% EtOAc / 庚烷，在線性梯度液中，歷經 30 分鐘，及接著恒定組成地在 15% 下)，獲得 **90** (0.410 克，熔點 $170.4\text{--}171.5^\circ\text{C}$)，為白色固體。

實例 33

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸(2-羥基-乙基)-醯胺



步驟 1

於圓底燒瓶中添加 7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-吡唑 (5, 1.750 克, 6.0 毫莫耳)、氯基磺酸三甲基矽烷基酯 (2.918 毫升, 3.575 克, 19 毫莫耳) 及 DCE (35 毫升), 安裝冷凝器, 並加熱至 80 °C 過夜, 及攪拌。使反應混合物冷卻至室溫, 並於真空中濃縮。使所形成之橘色油溶於 SOCl₂ (10 毫升) 中, 並添加 DMF (500 微升), 及將反應混合物於 80 °C 下攪拌 2 小時。使反應混合物於真空中濃縮, 並使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 15% EtOAc/ 己烷, 在線性梯度液中, 歷經 20 分鐘), 獲得 87 (0.365 克), 為黃色油。

步驟 2

於氯化磺醯 87 (0.030 克, 0.080 毫莫耳) 與 CH₂Cl₂ (5 毫升) 之溶液中, 添加乙醇胺 (10.0 微升, 0.160 毫莫耳), 並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。使反應混合物於真空中濃縮, 並使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 80% EtOAc/ 己烷, 在線性梯度液中, 歷經 15 分鐘), 獲得 92 (0.014 克, 熔點 202.4-205.3 °C), 為白色固體。產物可藉由預備之逆相層析, 以 MeCN、H₂O 及 TFA 進一步純化。

下列化合物係以類似方式，經由以2-甲氧基乙胺、二甲胺、甲胺、嗎福啉、N-甲基六氫吡啶及二乙醇胺取代乙醇胺，製自氯化7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-亞磺醯。

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺 (D7)

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸二甲基醯胺 (D8)

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸甲基醯胺 (D9)

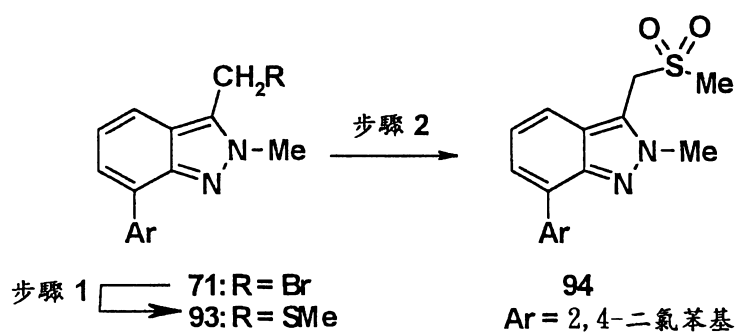
7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-3-(嗎福啉-4-磺醯基)-2H-吡唑 (D10)

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-3-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-2H-吡唑 (D11)

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-磺酸雙-(2-羥基-乙基)-醯胺 (D12)

實例 34

7-(2,4-二氯-苯基)-3-甲磺醯基甲基-2-甲基-2H-吡唑



步驟 1

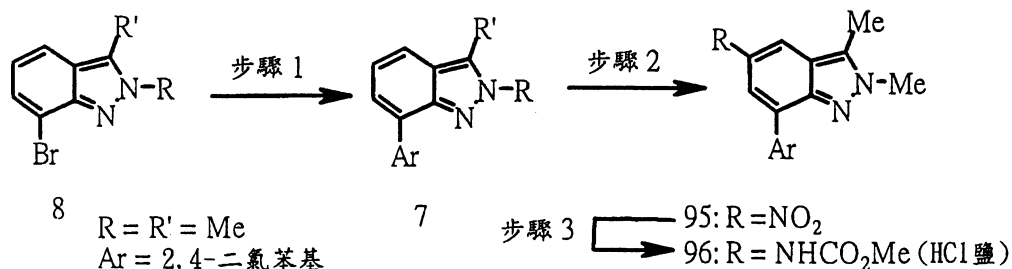
於溴化物 71 (0.370 克，1.00 毫莫耳) 與 NMP (5 毫升) 之溶液中，在室溫下添加 NaSMe (0.210 克，3.00 毫莫耳)，並將所形成之溶液攪拌 3 小時，且於 EtOAc 與 H₂O 之間作分液處理。以 EtOAc 萃取水層兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)

，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於SiO₂上藉急驟式層析純化(15至20% EtOAc/己烷，在線性梯度液中，歷經30分鐘)，獲得**93**(0.115克，理論值之34%)，為油狀物。

步驟2

於硫化物**93**(115毫克，0.34毫莫耳)與CH₂Cl₂(2毫升)之溶液中，在室溫下添加MCPBA(215毫克，<0.96毫莫耳，<77%純度)，並將反應混合物攪拌過夜。將混合物於EtOAc與NaHCO₃之間作分液處理。將水相以EtOAc萃取兩次，並使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。以20% EtOAc/己烷研製殘留物，並將所形成之固體過濾，及於空氣中乾燥，獲得**94**(0.053克，理論值之42%)。

實例35



步驟1

於圓底燒瓶中添加7-溴基-2,3-二甲基吡啶(**8**, 2.290克，10.17毫莫耳)、2,4-二氯苯二羥基硼烷(3.883克，20.35毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄(0.3525克，0.31毫莫耳)、DME(25毫升)及2 M Na₂CO₃(25毫升)。將反應混合物加熱至80°C，歷經72小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以H₂O稀釋，且以EtOAc萃取兩次，使合併之有機相脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於SiO₂上藉急驟式層析純化(0至20% EtOAc/庚

烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 7 (2.05 克)，為淡褐色油。

步驟 2

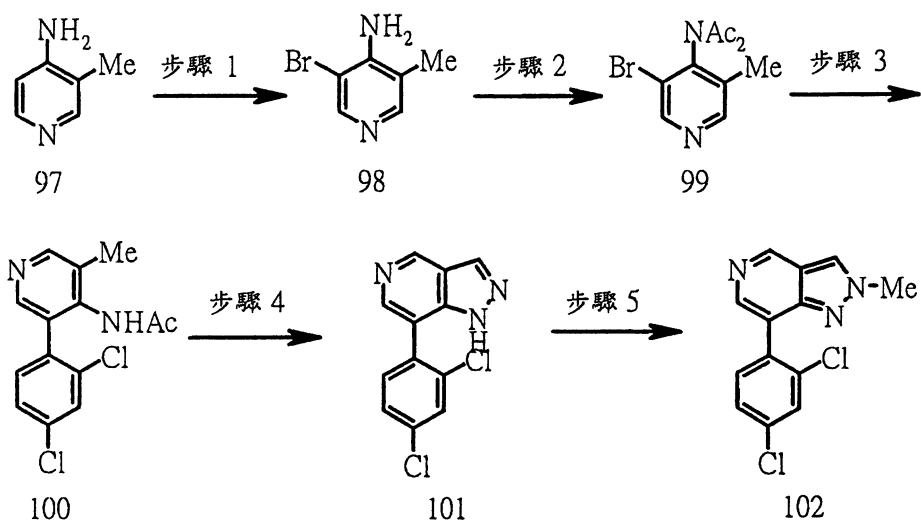
將發煙之硝酸溶液 (5.30 毫升) 與 Ac_2O (1.8 毫升) 於 0°C 下攪拌 5 分鐘。於混合物中添加 7 (0.627 克，2.15 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至 0°C ，並小心地以 50% NaOH 使反應淬滅，且以 EtOAc 萃取水層兩次，使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮，獲得 95 (0.682 克)，為黃色固體。

步驟 3

於 95 (0.100 克，0.297 毫莫耳) 與錫 (0.1624 克，1.368 毫莫耳) 之經激烈攪拌混合物中，以三等份添加濃 HCl 。於放熱反應消退後，添加 EtOH (2.0 毫升)，並將反應物於 80°C 下加熱 1 小時。使反應混合物於真空中濃縮，並將殘留物以 2N NaOH 小心地混合，及以 Et_2O 萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，及過濾。於得自還原反應之 Et_2O 溶液中，相繼添加 TEA (82.9 微升，0.595 毫莫耳) 與氯甲酸甲酯 (45.9 微升)。於室溫下，將所形成之混合物攪拌 3 小時。以 NaHCO_3 中和反應混合物，將所形成之水相以 EtOAc 萃取兩次，並使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 30% EtOAc /庚烷，在線性梯度液中，歷經 20 分鐘)，獲得 0.021 克稍微不純之黃色固體。使黃色固體溶於 Et_2O 中，並逐滴添加 1.0 M $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液。藉過濾收集所形成之固體，獲得 96 (0.0107 克)。

實例 36

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶



步驟 1

於4-氨基-3-甲基吡啶(97, 10克, 0.092毫莫耳)與HBr(50毫升)經加熱至70°C之溶液中, 添加15% H₂O₂(16毫升), 歷經1小時期間。將反應混合物再攪拌1小時, 並傾倒於冰(100克)中。以50% NaOH, 將溶液之pH值調整至約5, 並過濾所形成之紅色沉澱物。使pH值提升至約9, 並藉過濾收集所形成之白色沉澱物, 獲得98(13.5克, 理論值之78%)。

步驟 2

將98與甲苯(100毫升)之懸浮液加熱至110°C, 直到固體溶解為止。於此溫熱溶液中添加TEA(30毫升, 0.216毫莫耳)與醋酸酐(20.4毫升, 22.1克, 0.216毫莫耳), 並將反應物加熱3小時。於3小時後添加另外30毫升Ac₂O, 並於6小時後添加另外30毫升TEA。使溶液於真空中濃縮, 並使殘留物溶於EtOAc(500毫升)中, 及以H₂O(200毫升)萃取兩次。將含水萃液以EtOAc(200毫升)再萃取兩次, 並使合併之EtOAc萃

液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發，獲得褐色油。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化(0至20% EtOAc/己烷)，獲得不純黃色油，使其在 SiO_2 上接受第二次急驟式層析(20至50% EtOAc/己烷)，獲得**99**(12.1克)。

步驟3

於100毫升圓底瓶中添加**99**(630毫克，2.3毫莫耳)、2,4-二氯苯二羥基硼烷(662毫克，3.5毫莫耳)、2N Na_2CO_3 水溶液(15毫升)及DME(15毫升)。將管件以 N_2 沖洗，並添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (79毫克，0.07毫莫耳)。使反應混合物溫熱至 85°C ，歷經24小時，冷卻至室溫，及以EtOAc稀釋(100毫升)。以鹽水(20毫升)洗滌溶液兩次，並使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化(0至50% EtOAc/己烷)，獲得純**100**(0.154克，理論值之22%)。

步驟4

於**100**(1.5克，5.08毫莫耳)與苯(100毫升)之溶液中，添加KOAc(1.4克，5.84毫莫耳)與 Ac_2O (1.30毫升，1.4克，13.73毫莫耳)。使溶液溫熱至 90°C ，並經由注射器添加亞硝酸異戊酯(1.37毫升，10.16毫莫耳)。將反應物加熱5.5小時，冷卻至室溫，及使混合物於真空中濃縮。於殘留物質中添加MeOH(15毫升)與LiOH(20.32毫莫耳)，並將所形成之混合物加熱至回流，歷經1小時。使反應物於室溫下停放過夜，然後再加熱1小時。於此溶液中添加5克矽膠，並蒸發溶劑。將被吸附於矽膠上之粗產物，添加至 SiO_2 管柱頂部，並藉急驟式層析純化(0至50% EtOAc/己烷)，獲得吡啶**101**(0.570克，理論

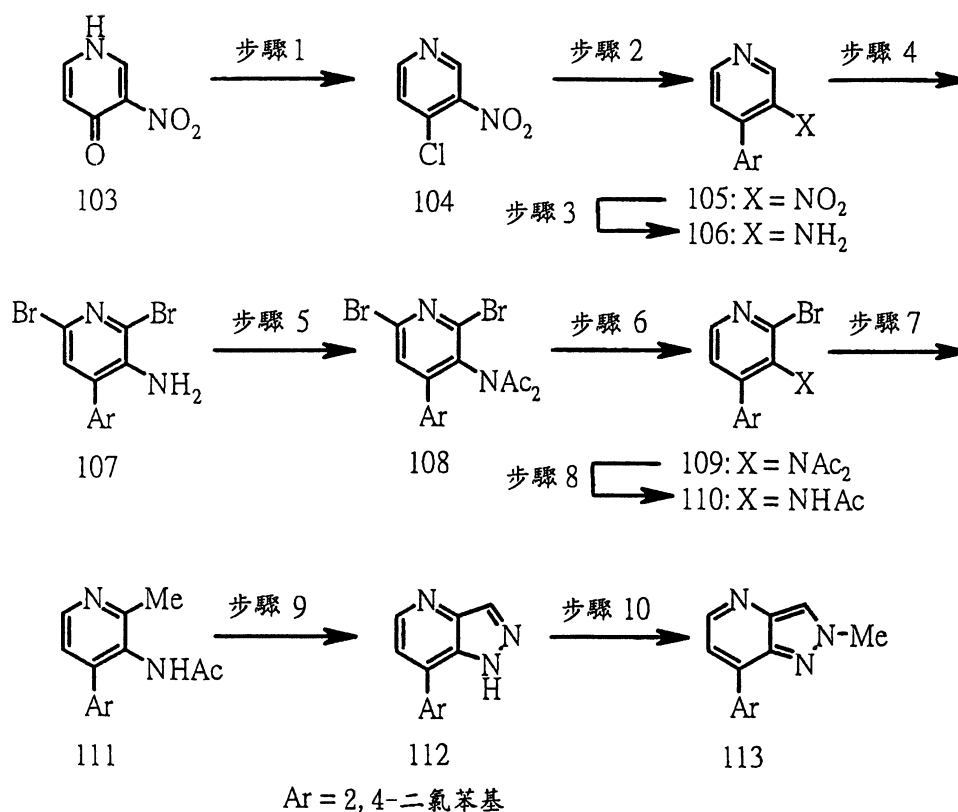
值之 42%)。

步驟 5

於 **101** (0.285 克，21.08 毫莫耳) 與 DMF (5 毫升) 之溶液中，添加 NaH (0.060 克，1.51 毫莫耳，60%，在礦油中)。當停止氣體釋出時，添加硫酸二甲酯 (0.136 克，1.08 毫莫耳)，並將反應混合物再攪拌 0.5 小時。藉由添加 H₂O (20 毫升) 使反應物淬滅，並以 EtOAc (30 毫升) 萃取三次。使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發，獲得褐色固體，其含有兩種異構之 N-甲基化合物。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (20-70% EtOAc/ 己烷)。第一個溶離份含有 1-甲基異構物，而第二個溶離份含有 2-甲基異構物。第二個溶離份係藉由第二個管柱進一步純化，獲得 **102** (0.103 克)。

實例 37

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶



步驟 1

使 POCl_3 (22 毫升) 與 PCl_5 (15 克) 之混合物溫熱至 70°C ，並以少量分次添加 4-羥基-3-硝基吡啶 (**103**，10 克)。形成白色固體，且發生氣體釋出。於添加完成後，使反應物溫熱至 140°C ，並將反應物攪拌 5 小時。使反應混合物冷卻，並於真空中濃縮。於殘留物中小心添加 H_2O (50 毫升)，並將 pH 調整以固體 Na_2CO_3 至 7.5。添加 DCM，並將兩相混合物攪拌 30 分鐘。分離液相，並以 DCM (50 毫升) 洗滌水相兩次。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發，獲得 **104** (8.72 克，理論值之 77%)，其係足夠純，以使用於下一步驟中。

步驟 2

於 500 毫升圓底燒瓶中添加 **104** (6.794 克，42.9 毫莫耳)、2,4-二氯二羥基硼烷 (8.24 克，43.2 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.897 克，

2.51 毫莫耳)、DMF (200 毫升) 及 2 M K_2HPO_4 (128 毫升), 並使反應混合物於 N_2 大氣下溫熱至 $68^\circ C$, 歷經 21 小時。以 H_2O (1 升) 稀釋反應混合物, 並過濾黃色沉澱物, 風乾, 及於高真空下乾燥, 獲得 10.07 克粗產物, 使其於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (20% EtOAc/ 己烷), 獲得 6.002 克 (52%) 稍微不純之 **105**, 為黃色固體。

步驟 3

將 **105** (5.935 克, 22.06 毫莫耳)、EtOH (26 毫升) 及 H_2O (11 毫升) 之溶液加熱至 $90^\circ C$, 並小心添加鐵粉 (1.85 克, 33.25 毫莫耳) 與濃 HCl (0.4 毫升)。將反應物攪拌 2 小時, 並以 10% NaOH 溶液 (10 毫升) 使反應淬滅, 然後在使其冷卻至室溫之前再攪拌 10 分鐘。使反應混合物經過 CELITE 521[®] 過濾, 並以 MeOH 充分洗滌過濾墊。使濾液於真空中濃縮, 並在 H_2O (20 毫升) 與 DCM (20 毫升) 之間作分液處理。以 DCM (20 毫升) 萃取水相兩次, 並使合併之有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$), 過濾, 及蒸發, 獲得 5.809 克粗產物, 其含有大量起始物質。此方法係以 7.96 克鐵粉、濃 HCl (2 毫升) 重複。將反應物按前述處理, 獲得 **106** (4.360 克) 83% 不純橘色樹脂。

步驟 4

於 **106** (2.178 克, 9.11 毫莫耳) 與 HOAc (20 毫升) 之溶液中, 逐滴添加溴 (0.94 毫升, 18 毫莫耳), 歷經約 1 分鐘。將反應混合物於室溫下攪拌 23 小時, 然後在真空中濃縮。使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (10% EtOAc/ 己烷), 獲得 **107** (0.959 克) (27%), 為黃橘色固體。

步驟 5

將 **107** (0.050 克, 0.13 毫莫耳)、 Ac_2O (0.5 毫升) 及 甲烷磺酸 (1 滴) 之溶液, 於 130°C 下加熱過夜。使反應混合物於真空中濃縮, 並溶於 DCM (5 毫升) 中, 且以飽和 NaHCO_3 (5 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及蒸發, 獲得 **108** (0.072 克) ("118%") 之黃色油, 其係於靜置時固化。

步驟 6

於 35 毫升三頸瓶中安裝攪拌棒、真空出口及充填氫之氣瓶, 並添加 **108** (0.058 克, 0.121 毫莫耳)、THF (2 毫升) 及 10% Pd/C (0.062 克)。將此容器抽氣, 並充填 H_2 。於 4 小時後, 抽空 H_2 , 並添加 MeOH (1 毫升), 然後將此容器抽氣, 及充填 H_2 。再 4 小時後, 藉由移除 H_2 使反應停止, 並使反應物於室溫下靜置過夜。使反應混合物經過 CELITE 521[®] 墊過濾, 並以 MeOH 洗滌。於真空中移除溶劑, 並使粗產物於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 10% EtOAc/ 己烷), 獲得 **109** (0.020 克) (49%, 2-步驟), 為白色固體。

步驟 7

將 **109** (0.410 克, 1.02 毫莫耳)、EtOH (4 毫升) 及 四氫吡咯 (1 毫升) 之溶液攪拌 15 分鐘。於真空中移除揮發性溶劑, 並使所形成之黃色油於 SiO_2 上藉急驟式層析純化 (0 至 33% EtOAc/ 己烷), 獲得 **110** (0.303 克) (83%), 為白色固體。

步驟 8

於燒瓶中安裝攪拌棒與冷凝器, 並添加 **110** (0.295 克, 0.819 毫莫耳)、二氧陸圜 (2.7 毫升)、 H_2O (0.3 毫升)、 K_2CO_3 (0.395

克，2.86 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.068 克，0.083 毫莫耳)及三甲基環硼氧烷(0.120 毫升，0.858 毫莫耳)。將反應混合物於 93°C 下加熱 2.5 小時，冷卻，及將溶液於 H_2O (10 毫升)與 EtOAc (10 毫升)之間作分液處理。以 EtOAc (10 毫升)萃取水相，並使合併之萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製黃色油於 SiO_2 上藉急驟式層析純化(100% EtOAc /己烷)，獲得 **111** (0.184 克，理論值之 76%)，為黃色油。

步驟 9

於 **111** (0.180 克，0.610 毫莫耳)、苯(10 毫升)、 Ac_2O (0.18 毫升，1.9 毫莫耳)及 KOAc (0.072 克，0.734 毫莫耳)經加熱至 79°C 之溶液中，添加亞硝酸異戊酯(0.13 毫升，0.971 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 14.5 小時，然後冷卻至室溫，及在真空中濃縮，而得黃色固體。使殘留物溶於 H_2O (2 毫升)、 EtOH (6 毫升)及 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.084 克，2.00 毫莫耳)中，並於 79°C 下加熱 3 小時。使混合物冷卻，於真空中濃縮，及將殘留物於 H_2O (5 毫升)與 Et_2O (5 毫升)之間作分液處理。以 Et_2O 萃取水相，並以鹽水(10 毫升)洗滌合併之有機萃液，過濾，及蒸發。使所形成之橘色油於 SiO_2 上藉急驟式層析純化(0 至 50% EtOAc /己烷)，獲得 **112** (0.096 克)(60%)，為黃色泡沫物。

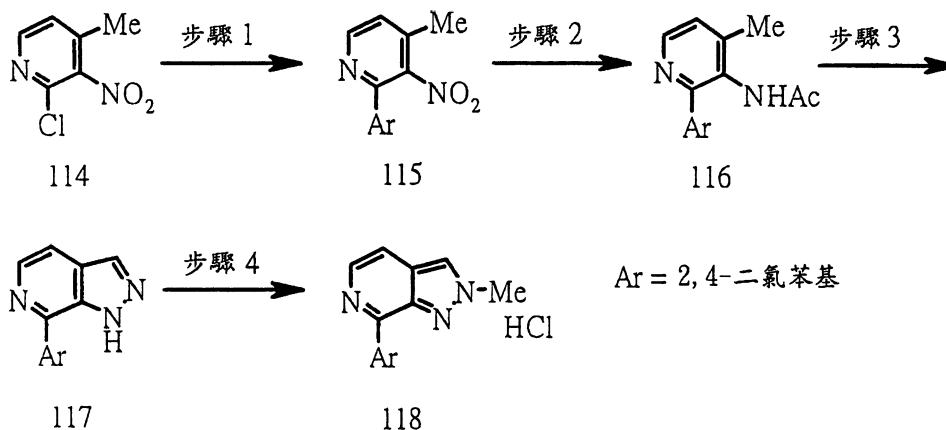
步驟 10

於 **112** (0.093 克，0.352 毫莫耳)與 THF (4 毫升)之冰冷溶液中，添加 NaH (0.020 克，0.50 毫莫耳)。將最初起泡之溶液攪拌 15 分鐘，然後添加硫酸二甲酯(0.033 毫升，0.35 毫莫耳)，並將反應物自冰浴中移除，及攪拌 0.5 小時。藉由添加 SiO_2

使反應物淬滅，並於真空中濃縮。將矽膠置於急驟式管柱頂部(0至66% EtOAc/己烷)，獲得 **113**，為黃色固體，其係於靜置時固化(0.057克，理論值之21%)。

實例 38

7-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；鹽酸鹽



步驟 1

將 2-氯基-4-甲基-3-硝基-吡啶(**114**，1.08克，6.24毫莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.405克，0.350毫莫耳)、2,4-二氯苯二羥基硼烷(1.264克，6.62毫莫耳)、DMF(40毫升)及 2 M K_2HPO_4 (20毫升，40毫莫耳)之溶液，於 N_2 大氣及 70°C 下加熱 41 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於 H_2O (200毫升)與 Et_2O (200毫升)之間作分液處理。以 H_2O (200毫升)、鹽水(200毫升)洗滌有機相，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之黃色油於 SiO_2 上藉急驟式層析純化(0至20% EtOAc/己烷)，獲得 **115**(1.193克)(68%)，為黃色油，其係足夠純以使用於下一步驟中。

步驟 2

將 **115**(1.148克，4.05毫莫耳)、 EtOH (10毫升)、 H_2O (2.5毫

升)及濃 HCl (0.5 毫升)之溶液，加熱至 85°C，並添加鐵粉(1.371 克，24.55 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並持續加熱 1 小時，冷卻及經過 CELITE 521[®]過濾。以 MeOH 充分洗滌過濾墊，並於真空中移除揮發性溶劑。將紅色殘留物於 EtOAc (50 毫升)與飽和 NaHCO₃ (50 毫升)之間作分液處理。以鹽水 (50 毫升)洗滌有機相，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發。使殘留物溶於甲苯 (10 毫升)與醋酸酐 (0.41 毫升)中，並於 100°C 下加熱 22 小時。使反應混合物冷卻，並於真空中移除揮發性溶劑。使暗黃色殘留物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (50 至 66% EtOAc/ 己烷)，獲得 **116** (0.815 克，68%)，為白色固體。

步驟 3

將 **116** (0.787 克，2.67 毫莫耳)、苯 (30 毫升)、Ac₂O (0.780 毫升，8.27 毫莫耳)及 HOAc (0.330 克，3.36 毫莫耳)之溶液，加熱至 78°C，並添加亞硝酸異戊酯 (0.572 毫升，4.27 毫莫耳)。將反應混合物加熱 22 小時，冷卻，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之油 (1.063 克)溶於 EtOH (21 毫升)、H₂O (7 毫升)中，並添加 LiOH-H₂O (0.339 克，8.08 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 80°C，歷經 3 小時，冷卻，及在真空中濃縮。將橘色殘留物於 Et₂O (50 毫升)與 10% NaOH (50 毫升)之間作分液處理。以 Et₂O (50 毫升)萃取水相，並以鹽水 (100 毫升)洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於 SiO₂ 上藉急驟式層析純化 (0 至 20% EtOAc/ 己烷)，獲得 **117** (0.484 克，69%)，為淡黃色泡沫物。

步驟 4

於 117 (0.107 克, 0.405 毫莫耳) 與 THF (4 毫升) 之溶液中, 添加 NaH (0.020 克, 0.50 毫莫耳, 60% 礦油分散液)。於攪拌三小時後, 添加硫酸二甲酯 (0.040 毫升, 0.42 毫莫耳), 並將混合物攪拌 0.5 小時。以 SiO₂ 使反應淬滅, 並於真空中濃縮。將 SiO₂ 置於急驟式管柱上 (0 至 50% EtOAc/ 己烷), 獲得 118 (0.029 克) (26%), 為乳白色薄膜。使產物溶於 Et₂O (1 毫升) 中, 並添加 2.0 M HCl/Et₂O 溶液。將所形成之白色懸浮液攪拌 15 分鐘, 濃縮, 並於真空中乾燥過夜, 獲得 118 之鹽酸鹽 (0.031 克), 為灰白色固體。

實例 39

35S-TBPS 結合檢測

此結合檢測係以 K. Gee 等人, *Eur. J. Pharmacol.* **1987** 136 : 419-423 所報告之檢測為基礎。

勻漿製劑：含有無論是 GABA_A $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ 或 GABA_A $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$ 構造物之 HEK293 細胞之細胞膜製劑, 係根據先前由 Gee 等人 (前文) 所述之經修正程序進行。使已調整至 pH 7.4 之 D-PBS (不含鈣/鎂) 緩衝劑中之整個 HEK293 細胞, 於 7,280 x 克下離心 20 分鐘。於拋棄上層清液後, 使丸粒再懸浮於緩衝劑中, 並在 1,820 x 克下離心 10 分鐘。然後, 拋棄上層清液, 並使丸粒再懸浮於冰冷製劑緩衝劑 (50 mM Tris HCl, pH 7.4, 4°C 及 150 mM KCl) 中, 使用 Brinkmann Polytron PT3000 (設定 6) 均化 30 秒, 並在 48,000 x 克及 4°C 下離心 30 分鐘。該離心與均化程序係在使細胞膜以最後蛋白質濃度 0.5 毫克/毫升再懸浮之前, 再重複兩次, 合計 3 次。接著, 使最後細胞膜製劑之液

份(30 毫升)於48,000 x 克下離心30分鐘，並將所形成之丸粒儲存在-80°C下，直到需要為止。

35S-TBPS 結合檢測：使含有無論是 GABA_A α_1 β_2 γ_2 或 GABA_A α_2 β_3 γ_2 構造物之細胞膜丸粒在冰上解凍，再懸浮於10 毫升 50 mM Tris HCl pH 7.4, 4°C 及 150 mM KCl 中，並在48,000 x 克及 4°C 下離心30分鐘。於拋棄上層清液後，使丸粒在大約0.5 毫克/毫升蛋白質濃度下，再懸浮於30 毫升培養緩衝劑 (50 mM Tris HCl, pH 7.4, 25°C 及 150 mM KCl) 中。於³⁵S-TBPS 競爭研究中，係使 HEK293 細胞膜以³⁵S-TBPS (最後5 nM) 與 GABA (1 μ M)，於競爭者之不存在或存在下，在濃度0.01 nM至10 μ M之範圍下，於125 微升培養緩衝劑中，在室溫(~22°C)下，培養2小時。將非專一性結合以印防己苦毒素(最後濃度100 μ M)檢測。使結合反應物經過先前浸泡在0.1%聚乙烯亞胺中之GF/B濾器，藉真空過濾，接著以3 x 1 毫升冰冷洗滌緩衝劑 (50 mM Tris HCl, pH 7.4, 4°C 及 150 mM KCl) 洗滌而終止。結合放射活性之度量係使用 Packard 微板 96 井頂部計數閃爍計數器進行。待測化合物之競爭曲線分析與pIC₅₀值評估，係使用軟體程式 ActivityBase 及 / 或 Prism (3.0 版) 進行。

化合物	pIC ₅₀	
	α_1 β_2 γ_2	α_2 β_3 γ_2
A27	6.24	7.87
A14	6.53	7.51
A17	5.93	7.58

實例 40

經由數種途徑供投藥之含有主題化合物之醫藥組合物，

係按此實例中所述製成。

供口服投藥之組合物(A)

成份	重量 / 重量 %
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將諸成份混合，並分配至膠囊中，其各含有約100毫克；
一個膠囊大約為總日服劑量。

供口服投藥之組合物(B)

成份	重量 / 重量 %
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烷基四氫吡咯)	1.0%

將諸成份合併，並使用溶劑譬如甲醇粒化。然後使配方
乾燥，並以適當片劑機製成片劑(含有約20毫克活性化合物)。

供口服投藥之組合物(C)

成份	重量 / 重量 %
活性化合物	1.0 克
反丁烯二酸	0.5 克
氯化鈉	2.0 克
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 克
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 克

粒狀糖	25.5 克
花楸醇 (70% 溶液)	12.85 克
Veegum K (Vanderbilt 公司)	1.0 克
矯味劑	0.035 毫升
著色劑	0.5 毫克
蒸餾水	足量至 100 毫升

將諸成份混合，以形成口服投藥用之懸浮液。

非經腸配方 (D)

成份	重量 / 重量 %
活性成份	0.25 克
氯化鈉	足量以造成等滲
注射用水至	100 毫升

使活性成份溶於一部份注射用水中。然後，添加足量氯化鈉，並攪拌，以使得溶液等滲。以其餘部份之注射用水補足溶液重量，經過 0.2 微米膜濾器過濾，並於無菌條件下包裝。

栓劑配方 (E)

成份	重量 / 重量 %
活性成份	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

使諸成份熔解在一起，並於蒸氣浴上混合，且倒入含有 2.5 克總重量之模具中。

局部配方 (F)

成份	克
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
礦油	5
石蠟油	10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基甲苯醚)	0.01
水	足量至 100

將除了水以外之所有成份合併，並加熱至約 60°C，及攪拌。然後添加約 60°C 下之足量水，並激烈攪拌，以乳化諸成份，且接著添加水足量至約 100 克。

鼻噴霧配方 (G)

將含有約 0.025-0.5 百分比活性化合物之數種含水懸浮液製成鼻噴霧配方。此等配方視情況含有不活性成份，例如微晶性纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖等。可添加鹽酸以調整 pH。鼻噴霧配方可經由鼻噴霧計量泵傳輸，典型上每次引動傳輸約 50-100 微升配方。典型服藥時間表為每 4-12 小時 2-4 次噴霧。

雖然本發明已參考其特殊具體實施例加以描述，但熟諳此藝者應明瞭的是，可施行各種修正以適合特定狀況、化合物、組合物、方法、一或多個處理步驟，以達到如請求項中所定義之本發明目的精神與範圍。此種修正可在未偏離本發明之真實精神與範圍下施行，其應參考下述請求

項，伴隨著此請求項作為標題之全範圍等效事物而決定。

於本申請案中引述之所有專利、專利申請案及公報，係據此以其全文併於本文供參考，以提供達猶如各個別專利、專利申請案或公報係如此個別地表示一般之相同程度之所有目的。

五、中文發明摘要：

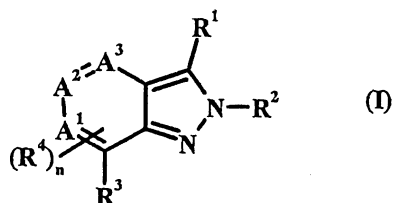
本發明係關於式I化合物、其鹽及溶劑合物在調節 α_2 亞型 GABA_A 受體之藥劑製備上之用途。本發明進一步關於新穎雜環族化合物與含有該化合物之醫藥組合物。此外，本發明係關於式I化合物、其鹽及溶劑合物在藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療抑鬱、焦慮病症、精神病學病症、學習或認知病症、睡眠病症、抽搐或猝發病症或疼痛。

六、英文發明摘要：

This invention relates to the use of compounds of formula I salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for modulating α_2 subtype GABA_A receptors. The invention further relates to novel heterocyclic compounds and pharmaceutical compositions containing said compounds. In addition the invention relates to the use of compounds of formula I salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of depression, an anxiety disorder, a psychiatric disorder, a learning or cognitive disorder, a sleep disorder, a convulsive or seizure disorder or pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



其中：

R^1 為 CHR^fR^g 、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、氰基、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^0$ 、 $-\text{X}^2\text{C}(=\text{O})\text{X}^1\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})\text{OR}^m]_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^f\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^h$ 、 $\text{CONR}^i\text{NHR}^0$ 或 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^f$ 置換；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或芳基- C_{1-6} 烷基；

R^3 為芳基或雜芳基，各視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、單烷胺基磺醯基、二- C_{1-10} 烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基；

R^4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、鹵素、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 及芳基，視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基- $\text{S}(\text{O})_m$ - (其中 m 為 0 至 2)、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 取代，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基；

R^f 為氫或 C_{1-10} 烷基；

R^g 為 C_{2-10} 烯基、 $-NHNH_2$ 、氰基、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-S(O)_m R^h$ 或 $-X^2(C=O)X^1 R^f$ ；

R^h 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 烯基、 $NR^j R^k$ 或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素；

R^i 為 R^0 、氫、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；

R^j 與 R^k 係 (i) 獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基，或 (ii) 伴隨著彼等所連接之氮原子一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$ ；

R^m 為 C_{1-10} 烷基；

R^0 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{1-6} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素；

X^1 與 X^2 係獨立為 $-O-$ 或 $-NR^{f1}-$ ，其中在每一存在處 R^{f1} 為獨立經選擇之 R^f 基團，或若 R^f 與 R^{f1} 係連接至相同氮原子，則 R^f 與 R^{f1} 可另外一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$ ；

Z 為 O 或 NOR^0 ；

m 為整數 0 至 2；

n 為整數 0 至 p ，其中 $p=3$ 減去 A^1 、 A^2 及 A^3 為氮之數目；
 A^1 、 A^2 及 A^3 係獨立為 C 或 N，其附帶條件是 A^1 、 A^2 及 A^3 中
 至少一個為 CH 或 CR^4 ；及

其個別異構物、異構物之外消旋或非外消旋混合物、溶劑
 合物、水合物或藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 為 CHR^fR^g 、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^0$ 、
 $-NR^fSO_2R^0$ 、 $-S(O)_mR^0$ 、 $CONR^iNHR^0$ 或 C_{1-10} 烷基，其中烷
 基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換；
 R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3}
 烷氧羰基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或芳基- C_{1-6} 烷基；

R^3 為芳基或雜芳基，各視情況被一或多個取代基取代，取
 代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、
 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、
 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基
 及 $-NR^aR^b$ ，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基
 及 C_{1-9} 烷羰基；

R^4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、
 鹵素、 $-NR^aR^b$ 及芳基，視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_m-$ (其中 m 為 0 至 2)、胺基磺
 醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、
 鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^aR^b$ 取代，其中
 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基；

R^f 為氫或 C_{1-10} 烷基；

R^g 為 C_{2-10} 烯基；

R^o 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基，或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素；

R^i 為 R^o 、氫、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；

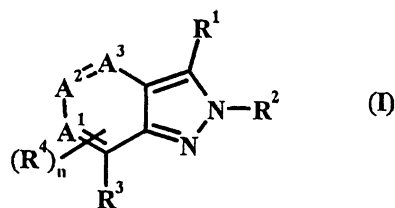
Z 為 O 或 NOR^o ；

m 為整數 0 至 2；

n 為整數 0 至 p，其中 $p=3$ 減去 A^1 、 A^2 及 A^3 為氮之數目；

A^1 、 A^2 及 A^3 係獨立為 C 或 N，其附帶條件是 A^1 、 A^2 及 A^3 中至少一個為 CH 或 CR^4 。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 CHR^fR^g 、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基或鹵素； R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基；且 R^3 為視情況經取代之芳基。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 $-S(O)_mR^h$ 或 $-X^2C(=O)X^1R^f$ ， X^2 為 NR^{f1} ， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基， R^3 為視情況經取代之芳基；且 m 為 2。
5. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 CHR^fR^g ， R^g 為 $X^2C(=O)X^1R^f$ ， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^3 為視情況經取代之芳基。
6. 一種根據式 I 化合物及其個別異構物、異構物之外消旋或非外消旋混合物、溶劑合物、水合物或藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，



其中：

R^1 為 $-NR^a R^b$ 、 $-CR^c R^d R^e$ 、 $CHR^f R^g$ 、 $CO_2 R^a$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-X^2 C(=O)X^1 R^f$ 、 $NR^f SO_2 R^o$ 、 $-N[C(=O)OR^m]_2$ 、 $-N=CR^f NR^j R^k$ 、 $-S(O)_m R^h$ 、 $CONR^i NHR^o$ 、芳基、雜芳基，其中各芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基硝基、 $-C(O)NR^{a'} R^{b'}$ 及 $-NR^{a'} R^{b'}$ ，其中 $R^{a'}$ 與 $R^{b'}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基； C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 $-C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷氧羰基 $-C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基或芳基 $-C_{1-6}$ 烷基，其中該芳基或芳基 $-C_{1-6}$ 烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；

R^3 為芳基或雜芳基，各視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^{a''} R^{b''}$ ，其中 $R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基

及 C_{1-9} 烷基羰基；

R^4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、鹵素、 $-NR^aR^b$ 及芳基，視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_m- (其中 m 為 0 至 2)、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^aR^b$ 取代，其中 R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷基羰基；

R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、醯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代；或

R^a 與 R^b 係和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嗪、嗎福啉、二氫

咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基胺基、胺基磺鹽基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基中；

R^c 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^a R^b$ ；

R^d 與 R^e 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^c 與 R^d 係一起採用而形成二價基團，選自 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 雜亞烷基、 C_{3-6} 環亞烷基、 C_{3-6} 環烷基-亞烷基、 C_{3-6} 環

烷基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、 C_{3-6} 亞雜環基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-3} 亞烷基、 C_{3-6} 雜環基烷基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、雜芳基- C_{1-3} 亞烷基及雜芳基- C_{1-6} 烷基- C_{1-3} 亞烷基，其中各該環烷基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^d 與 R^e 係和彼等所連接之碳一起採用，形成 C_{3-8} 環烷基或雜環基環；

R^f 為氫或 C_{1-10} 烷基；

R^g 為 C_{2-10} 烯基、 $-NHNH_2$ 、氰基、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-S(O)_m R^h$ 或 $-X^2(C=O)X^1 R^f$ ；

R^h 為 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 烯基、 $NR^j R^k$ 或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素；

R^i 為 R^o 、氫、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；

R^j 與 R^k 係 (i) 獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基，或 (ii) 伴隨著彼等所連接之氮原子一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$ ；

R^m 為 C_{1-10} 烷基；

R^o 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、

C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{1-6} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素；

X^1 與 X^2 係獨立為 $-O-$ 或 $-NR^{f1}-$ ，其中在每一存在處 R^{f1} 為獨立經選擇之 R^f 基團，或若 R^f 與 R^{f1} 係連接至相同氮原子，則 R^f 與 R^{f1} 可另外一起採用為 C_{4-6} 次烷基或 $(CH_2)_2 X^1 (CH_2)_2$ ；

Z 為 O 或 NOR^o ；

m 為整數 0 至 2 ；

n 為整數 0 至 p ，其中 $p=3$ 減去 $A1$ 、 $A2$ 及 $A3$ 為氮之數目；

$R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、鹽基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羧基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代；或 $R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 係和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜

芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嗪、嗎福啉、二氫咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基胺基、胺基磺鹽基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基中；

A^1 、 A^2 及 A^3 係獨立為C或N，其附帶條件是 A^1 、 A^2 及 A^3 中至少一個為CH或 CR^4 ；

該藥劑係預防或治療藉由GABA_A受體之正異位調節劑而被減輕之病症。

7. 如請求項6之用途，其中在式I化合物中：

R^1 為 $-NR^aR^b$ 、 $-CR^cR^dR^e$ 、 CHR^fR^g 、 CO_2R^a 、 $-C(O)NR^aR^b$ ；氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-NR^fSO_2R^o$ 、 $-S(O)_mR^o$ 、 $CONR^iNHR^o$ 、芳基、雜芳基，其中各芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、 $-C(O)NR^a'R^b'$ 及 $-NR^a'R^b'$ ，其中 R^a' 與 R^b' 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之2或3個非相鄰碳原子可被-O-、-S-或 $-NR^f$ 置換；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基或芳基- C_{1-6} 烷基，其中該芳基或芳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；

R^3 為芳基或雜芳基，各視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^a''R^b''$ ，其中 R^a'' 與 R^b'' 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基；

R^4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基、鹵素、 $-NR^a''R^b''$ 及芳基，視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_m-（其中m為0至2）、胺基磺醯基、 C_{1-10} 單烷胺基磺醯基、 C_{1-10} 二烷胺基磺醯基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、硝基及 $-NR^a''R^b''$ 取代，其中 R^a'' 與 R^b'' 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基及 C_{1-9} 烷羰基；

R^a 與 R^b 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、醯基、

C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、醯基胺基、 C_{1-10} 烷基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被烷基單取代或二取代；或

R^a 與 R^b 係和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嗪、嗎福啉、二氫咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、醯基、醯基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-10} 烷基單

取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基中；

R^c 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{a''}R^{b''}$ ；

R^d 與 R^e 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^c 與 R^d 係一起採用而形成二價基團，選自 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 雜亞烷基、 C_{3-6} 環亞烷基、 C_{3-6} 環烷基-亞烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、 C_{3-6} 亞雜環基、 C_{3-6} 雜環基- C_{1-3} 亞烷基、 C_{3-6} 雜環基烷基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 亞烷基、芳基- C_{1-3} 烷基-亞烷基、雜芳基- C_{1-3} 亞烷基及雜芳基- C_{1-6} 烷基- C_{1-3} 亞烷基，其中各該環烷基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素；或

R^d 與 R^e 係和彼等所連接之碳一起採用，形成 C_{3-8} 環烷基或雜環基環；

R^f 為氫或 C_{1-10} 烷基；

R^g 為 C_{2-10} 烯基；

R^o 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基或苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素；

R^i 為 R^o 、氫、 C_{3-6} 環烷基或 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基；

Z 為 O 或 NOR^o ；

m 為整數 0 至 2；

n 為整數 0 至 p ，其中 $p=3$ 減去 $A1$ 、 $A2$ 及 $A3$ 為氮之數目；

$R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{1-10} 羧基烷基、鹽基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、二- C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、 C_{1-10} 胺基羧基烷基、 C_{1-6} 氰基烷基、 C_{5-8} 雜環基、 C_{5-8} 雜環基- C_{1-6} 烷基、芳基、芳基- C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、二苯基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基，被 C_{3-6} 環烷基與苯基兩者取代，其中各該環烷基、苯基、芳基或雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基、 C_{1-10} 羥烷基、氰基、鹽基胺基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽氧基及鹵素，且各該胺基係視情況被烷基單取代或二取代；或

$R^{a''}$ 與 $R^{b''}$ 和彼等所連接之氮一起採用，形成雜環基或雜芳基環，選自包括四氫吡咯、六氫吡啶、高六氫吡啶、四氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、四氫嘧啶、六氫嘧啶、四氫吡唑、六氫吡嗪、嗎福啉、二氫咪唑、吡咯、吡唑及咪唑，其中各該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括羥基、酮基、烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-10} 胺基烷基、鹽基、鹽基胺基、胺基羰基、 C_{1-10} 胺基羰基烷基、胺基羰基胺基、胺基磺鹽基、 C_{1-10} 烷基磺鹽基胺基、胺基磺鹽基胺基及苯基，其中各該苯基係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-10} 烷胺基、 C_{1-10} 二烷胺基及鹵素，且各該胺基係視情況被 C_{1-6} 烷基單取代或二取代，或係被包含在四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基中；且

A^1 、 A^2 及 A^3 係獨立為 C 或 N，其附帶條件是 A^1 、 A^2 及 A^3 中至少一個為 CH 或 CR^4 。

8. 如請求項 7 之用途，其中在根據式 I 化合物中：

R^1 為 $CR^cR^dR^e$ 、 CHR^fR^g 、 CO_2R^a 、 $-C(O)NR^aR^b$ ；氫、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-10} 環烯基、鹵素、氰基、 $-C(=Z)R^o$ 、 $-NR^fSO_2R^o$ 、 $-S(O)_mR^o$ 、 $CONR^iNHR^o$ ，或 R^1 為 C_{1-10} 烷基，其中烷基鏈中之 2 或 3 個非相鄰碳原子視情況可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^f$ 置換；

R^c 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{a''}R^{b''}$ ；

R^d 與 R^e 各獨立選自包括氫、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-10} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧烷基、 C_{1-6} 烷基硫基烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基；

或

R^e 與 R^d 係一起採用而形成二價基團，選自 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 雜亞烷基、 C_{3-6} 環亞烷基、 C_{3-6} 環烷基-亞烷基；或

R^d 與 R^e 係和彼等所連接之碳一起採用，形成 C_{3-8} 環烷基或雜環基環。

9. 如請求項6之用途，其中在式I化合物中， R^1 為 $-S(O)_m R^h$ 或 $-X^2 C(=O)X^1 R^f$ ， X^2 為O或 NR^{f1} ，其中 R^{f1} 為獨立經選擇之 R^f 基團， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基， R^3 為視情況經取代之芳基，且 m 為2。

10. 如請求項6之用途，其中在式I化合物中， R^1 為 $CHR^f R^g$ ， R^g 為 $X^2 C(=O)X^1 R^f$ ， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^3 為視情況經取代之芳基。

11. 如請求項6之用途，其中該病症為抑鬱、焦慮病症、精神病學病症、學習或認知病症、睡眠病症、抽搐或猝發病症或疼痛。

12. 如請求項11之用途，其中該化合物係併用選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑、促腎上腺皮質激素釋放因子拮抗劑或磷酸二酯酶IV抑制劑。

13. 如請求項6之用途，其中該 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑係為相對於 α_1 亞型之 α_2 亞型之選擇性調節劑。

14. 一種醫藥組合物，其係預防或治療藉由 $GABA_A$ 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，該組合物包含治療上有效量之

如請求項1之化合物，與至少一種稀釋劑、賦形劑或載劑互混。

15. 一種醫藥組合物，其係預防或治療藉由 GABA_A 受體之正異位調節劑而被減輕之病症，該組合物包含治療上有效量之如請求項2之化合物，與至少一種稀釋劑、賦形劑或載劑互混。

16. 如請求項14之組合物，其進一步包含選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑、促腎上腺皮質激素釋放因子拮抗劑或磷酸二酯酶IV抑制劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

