

發明專利說明書

200538434

(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：94107583

※ 申請日期：94.7.11

※IPC 分類：C07D

209/04, 211/04

A61K 31/404, 31/407, 31/437

A61P 37/00

一、發明名稱：(中文/英文)

四氫吡啶并吲哚衍生物

TETRAHYDROPYRIDOINDOLE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商艾克泰聯製藥有限公司

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

1.路唯斯 戴 萊瑟斯

LASSENCE, LOUIS DE

2.馬利安 博盧思基

BOROVSKY, MARIAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士艾奇威爾市吉瓦貝街16號

GEWERBESTRASSE 16 4123 ALLSCHWIL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 漢茲 福來茲
FRETZ, HEINZ
2. 安傑 費區
FECHER, ANJA
3. 科特 希爾帕特
HILPERT, KURT
4. 馬克斯 瑞德爾
RIEDERER, MARKUS

國 籍：(中文/英文)

- 1.3.4.均瑞士 SWITZERLAND
- 2.德國 GERMANY

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. 專利合作條約；2004年03月11日；PCT/EP2004/002493

2.

☐ 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】

本發明係關於新穎之四氫吡啶并吡啶衍生物，及其在治療前列腺素調節疾病中作為強效CRTH2受體拮抗劑之用途，包括此等衍生物之醫藥組合物及其製法。尤其，該衍生物可單獨或以醫藥組合物使用，以治療慢性及急性兩種過敏/免疫疾病，如過敏性氣喘、鼻炎、慢性肺梗塞疾病(COPD)、皮膚炎、發炎性腸疾病、風濕性關節炎、過敏性腎炎、結膜炎、特應性皮膚炎、支氣管氣喘、食物過敏、全身性肥大細胞疾病、過敏性反應休克、蕁麻疹、濕疹、搔癢、發炎、局部缺血再充血受損、腦血管疾病、肋膜炎、潰瘍性結腸炎、嗜伊紅血球相關之疾病如瓊史特勞斯(Churg-Strauss)徵候群及竇炎、嗜鹼細胞相關之疾病如人類及其他哺乳動物之嗜鹼細胞白血病及嗜鹼細胞白血球增多症。

【先前技術】

前列腺素D₂為血栓素A₂(TxA₂)受體、PGD₂(DP)受體及最近確認之G-蛋白質-偶合之"在Th2細胞上表現之化學引誘劑受體-同型物分子"之已知促效劑。

對於暴露於先前敏化宿主之過敏源反應會導致包含許多細胞類型之一連串作用，且釋出許多細胞素、化學激活激素及多重調節劑。此等關鍵起始劑中有細胞素介白素(IL)-4、IL-13及IL-5，其在Th2細胞分化、免疫球蛋白(Ig)E合成、母細胞成長及分化、CD23表現之上調節作用及嗜伊紅血球之分化、補充與活化上扮演重要角色。調節體陣列

之刺激釋出造成末端器官受損，包含壓迫及過度反應，血管滲透性、浮腫、黏液分泌及進一步之發炎。

因為數種標的反應，因此已經證明類皮質甾醇為最有效之療法。除了以直接方式拮抗此等特定反應外，另一種方法為改變免疫反應，亦即，改變對過敏原之免疫反應性質。CRTH2優先在Th2細胞上表現，且為調節血液Th2細胞之PGD₂-相關移動之對PGD₂之化學吸引劑受體。化學吸引劑負責Th2細胞及其他過敏性發炎之作動器細胞補充，其可提供在過敏條件下發展新穎治療策略用之觀念準則。

到目前為止，少數具有CRTH2拮抗活性之化合物已經在專利文獻中被提出。拜耳(Bayer)AG主張使用雷馬托斑(Ramatroban)((3R)-3-(4-氟苯-磺醯胺基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-丙酸)預防及治療過敏性疾病，如氣喘、過敏性鼻炎或過敏性結膜炎(GB 2388540)。再者，(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸及(2-乙氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸已揭示於Kyle F. 等人之二個專利申請案中(分別為US 5817756及WO 9507294)。

再者，雷馬托斑之口服生物利用性及其抑制活體外前列腺素D₂-引發之嗜伊紅血球移行之能力已經被提出(藥理及實驗療法期刊(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 305(1), p.347-352 (2003))。

【發明內容】

現已發現本發明之通式(I)及(II)化合物為CRTH2受體拮

抗劑。此等化合物可用於治療慢性及急性兩種過敏/免疫疾病，如過敏性氣喘、鼻炎、慢性窘迫性肺病(COPD)、皮膚炎、發炎性腸疾病、風濕性關節炎、過敏性腎炎、結膜炎、遺傳性過敏皮膚炎、支氣管性氣喘、食物過敏、全身性肥大細胞疾病、過敏性反應休克、蕁麻疹、濕疹、搔癢、發炎、局部缺血再充血受損、腦血管疾病、肋膜炎、潰瘍性結腸炎、嗜伊紅血球相關之疾病如瓊史特勞斯(Churg-Strauss)徵候群及竇炎、嗜鹼細胞相關之疾病如嗜鹼細胞白血球及嗜鹼細胞白血球增多症。

通式(I)及(II)之化合物(尤其是提及較佳者)對於CRTH2受體展現高度選擇性。對例如前列腺素D2受體DP1、PGI2受體(IP)、PGE2受體(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGF2受體(FP)、血栓素受體A2(TxA2)、白三烯受體(CysLT1、CysLT2、LTB4)、補體受體(C5a)、血管緊縮素受體(AT1、AT2)或血清素受體5HT2c並未發現拮抗作用($IC_{50} > 10 \mu M$)。

通式(I)及(II)之化合物在pH 7之緩衝液中之溶解度通常>800微克/毫升。

對於老鼠及狗肝臟原漿微粒或對於老鼠及人類肝細胞之體外分析證明通式(I)及(II)之高新陳代謝安定性，尤其是提及為較佳之該等化合物。

通式(I)及(II)之化合物，尤其是提及為較佳者不會干擾細胞色素P-450酵素，例如其並不會因該酵素而降解亦不會抑制該酵素。

通式(I)及(II)化合物(尤其是提及為較佳之化合物)在經

口服投藥(10毫克/公斤)於老鼠及狗後已發現優異醫藥動態輪廓(生物利用性20-80%， T_{max} 30分鐘， C_{max} 2000-6000奈克/毫升，低肅清性， $T_{1/2}$ 4-8小時)。

通式(I)及(II)化合物(尤其是提及較佳者)在細胞移行分析中為體外有效抑制嗜伊紅血球或其他CRTH2表現細胞之PGD2-誘發之移行。已經發展出數種技術以分析該趨化性之移行(例如參見Leonard等人，1995，" α -及 β -趨化因子之測量(Measurement of α -and β -Chemokines)"，於Current Protocols in Immunology, 6.12.1-6.12.28，Coligan等人編輯，John Wiley & Sons, Inc. 1995)。本發明化合物係使用H. Sugimoto等人(J Pharmacol Exp Ther. 2003, 305(1), 347-52)之協定或如下述般測試。將純化之嗜伊紅血球以螢光體染料標記，亦即Calcein-AM，且負載於BD Falcon FluoroBlock上端插入物中。試驗化合物經稀釋，且在37°C下於濕化CO₂培育機中，於BD Falcon FluoroBlock上方插入物中與嗜伊紅血球培育30分鐘。將恆定量PGD2以已知對CRTH2細胞具有驅化性作用之濃度添加於BD Falcon FluoroBlock下方隔室。至於對照例，上層孔之至少一母液不含試驗化合物。插入物與隔室組合，且在37°C下於濕化CO₂培育機中培育30分鐘。培育期後，使用螢光讀取機(亦即Applied Biosystems Cyto Fluor 4000板讀取機)計數下方隔室上移行細胞之數量。試驗化合物對PGD2之驅化活性之貢獻係經由比較僅含稀釋緩衝液母液之趨化活性與含試驗化合物母液之活性而測量。若將試驗化合物添加於溶液中導致相對於使用僅含PGD2之溶液偵測之細胞數量，下方隔室中偵測之細胞數量減

少，則證明PGD2拮抗劑引發嗜伊紅血球之趨化活性。

通式(I)及(II)之化合物(尤其是提及較佳者)可在活體中有效抑制卵蛋白 sensitized 動物之過敏反應，如嗜伊紅血球滲透入肺中、咳嗽且改善呼吸功能。該動物模型為熟習本技藝者已知，例如見 W. Elwood 等人，(Int. Arch. Allergic Immunol. 1992, 99, 91-97)。

以下之段落提供組成本發明化合物之各種化學基定義，且一致的用於說明書及申請專利範圍之全文中，除非另有說明定義提供更廣之定義。

單獨或與其他基併用之名詞" C_1-C_5 -烷基"意指具有1-5個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基及異構之戊基。較佳者為具有1至3個碳原子之基。該 C_1-C_5 -烷基可視情況經一至三個獨立選自氟基、鹵素、羥基、環烷基、芳基、 C_2-C_5 -烯基、 C_1-C_5 -烷氧基、 C_2-C_5 -烯基氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基及羧基之取代基取代。若 C_1-C_5 -烷基經取代，則其較好代表三氟甲基。

單獨或與其他基併用之名詞" C_0-C_5 -烷基-羰基"意指R-CO-基，其中R為氫或之前定義之 C_1-C_5 -烷基，實例為甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基等。

單獨或與其他基併用之名詞" C_2-C_5 -烯基-羰基"意指R'-CO-基，其中R'為具有2至5個碳原子之直鏈或支鏈烯基，實例為丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基及二甲基丙烯基。

單獨或與其他基併用之名詞" C_1-C_5 -烷基-胺基甲醯基"意

指 $R''\text{-NH-CO-}$ 基，其中 R'' 為之前定義之 $C_1\text{-}C_5$ 烷基，實例為甲基胺基甲醯基、乙基胺基甲醯基、丙基胺基甲醯基、異丙基胺基甲醯基、丁基胺基甲醯基、第三丁基胺基甲醯基等。

單獨或與其他基併用之名詞 " $C_1\text{-}C_5$ -烷氧基" 意指 $R''\text{-O-}$ 之基，其中 R'' 為之前定義之 $C_1\text{-}C_5$ -烷基，實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，較好為甲氧基及乙氧基。

單獨或與其他基併用之名詞 "芳基" 意指具有單環或多縮合環之 6 至 14 個碳原子芳族碳環基，其中該等環視情況經一或多個獨立選自由氧代、氟基、鹵素、羥基、 $C_1\text{-}C_5$ -烷基、 $C_2\text{-}C_5$ -烯基、 $C_1\text{-}C_5$ -烷氧基、 $C_2\text{-}C_5$ -烯基氧基、環烷基、芳基、雜芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基及羧基組成之群組之取代基取代。較佳之芳基包含苯基或萘基，其可視情況帶有一或多個取代基，較好帶有一或二個取代基，各取代基均獨立選自氟基、鹵素、羥基、 $C_1\text{-}C_5$ -烷基、 $C_2\text{-}C_5$ -烯基、 $C_1\text{-}C_5$ -烷氧基、 $C_2\text{-}C_5$ -烯基氧基、環烷基、芳基、雜芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基及羧基。

單獨或與其他基併用之名詞 "芳基- $C_1\text{-}C_5$ -烷基" 意指具有芳基取代基(其中之芳基定義如上)之 $C_1\text{-}C_5$ -烷基。

單獨或與其他基併用之名詞 "芳基-羰基" 意指式 Ar-CO- 之基，其中 Ar 為之前定義之芳基，實例為苯基-羰基及萘基-羰基。

單獨或與其他基併用之名詞 "芳基- $C_1\text{-}C_5$ -烷基-羰基" 意

指具有芳基取代基(其中之芳基定義如上)之 C_1-C_5 -烷基-羰基。

單獨或與其他基併用之名詞"芳基- C_1-C_5 -烷氧基-羰基"意指具有芳基取代基(其中之芳基定義如上)之 C_1-C_5 -烷氧基-羰基。

單獨或與其他基併用之名詞"芳基-胺基甲醯基"意指式 $Ar-NH-CO-$ 之基，其中Ar為之前定義之芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"芳基-硫代胺基甲醯基"意指式 $Ar-NH-C(=S)-$ 之基，其中Ar為之前定義之芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"芳基- C_1-C_5 -烷基-胺基甲醯基"意指式 $Ar-C_1-C_5$ -烷基- $NH-CO-$ 基，其中Ar為之前定義之芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"芳基- C_1-C_5 -烷基-硫代胺基甲醯基"意指式 $Ar-C_1-C_5$ -烷基- $NH-C(=S)-$ 之基，其中Ar為之前定義之芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"環烷基"意指含3-15，較好含3-6個碳原子，且視情況經一或多個各獨立選自以下之基取代之飽和環狀烴基團： C_2-C_5 -烯基、 C_1-C_5 -烷氧基、 C_1-C_5 -烷氧基- C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_5 -烷氧基-羰基、 C_1-C_5 -烷氧基-羰基- C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_5 -烷基、 C_0-C_5 -烷基-羰基、 C_0-C_5 -烷基-羰基- C_1-C_5 -烷基、 C_0-C_5 -烷基-羰基氧基、 C_1-C_5 -伸烷基二氧基、 C_1-C_5 -烷基亞磺醯基、 C_1-C_5 -烷基亞磺醯基- C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_5 -烷基磺醯基、 C_1-C_5 -烷基磺醯基- C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_5 -烷基硫基、 C_1-C_5 -烷基硫基- C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -炔基、

胺基、胺基- C_1-C_5 -烷基、胺基羰基、胺基羰基- C_1-C_5 -烷基、芳基、芳基- C_2-C_5 -烯基、芳基- C_1-C_5 -烷氧基、芳基- C_1-C_5 -烷基、芳基氧基、芳基氧基羰基、芳基氧基羰基- C_1-C_5 -烷基、芳基亞磺醯基、芳基亞磺醯基- C_1-C_5 -烷基、芳基磺醯基、芳基磺醯基- C_1-C_5 -烷基、芳基硫基、芳基硫基- C_1-C_5 -烷基、羧基、羧基- C_1-C_5 -烷基、氰基、氰基- C_1-C_5 -烷基、甲醯基、甲醯基- C_1-C_5 -烷基、鹵素、鹵烷氧基、鹵基- C_1-C_5 -烷基、羥基、羥基- C_1-C_5 -烷基、氫硫基及硝基。較好，環烷基為未經取代。環烷基之代表性實例包含(但不限)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基，較好為環丙基、環戊基及環己基。多環環烷基中，末端環之一可為芳族，例如1-茚滿基、2-茚滿基、四氫萘基等。

單獨或與其他基併用之名詞"環烷基-羰基"意指具有環烷基取代基之羰基，其中環烷基定義如上。

單獨或與其他基併用之名詞"環烷基- C_1-C_5 -烷基-羰基"意指具有環烷基取代基之 C_1-C_5 -烷基-羰基，其中環烷基定義如上。

單獨或與其他基併用之名詞"環烷基- C_1-C_5 -烷氧基-羰基"意指具有環烷基取代基之 C_1-C_5 -烷氧基-羰基，其中環烷基定義如上。

單獨或與其他基併用之名詞"環烷基-胺基甲醯基"意指式環烷基-NH-C(=S)-之基，其中環烷基定義如上。

名詞"雜芳基"意指較好具有5至14個，尤其是5至10個環組成，且其中1至3個，尤其是1或2個為選自由氧、氮及硫

組成之雜原子，其餘環組成爲碳原子之單環雜芳族，或雙環或(較不好)三環稠合環雜芳族基。雜芳基可視情況以一或多個取代基，較好一或二個取代基取代，且各取代基係獨立選自氰基、鹵素、羥基、 C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -烯基、 C_1-C_5 -烷氧基、 C_2-C_5 -烯基氧基、環烷基、芳基、雜芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基及羧基。雜芳族基之最佳實例包含吡啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三吡嗪基、1,2,3-三吡嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氫]苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、異苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基、嘧啶基、蔡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四唑基、嘌呤基、喋啶基、卟啉基、咕啞基或苯并喹啉基。較佳之雜芳基包含噻吩基、吡啶基或呋喃基，其中該等基可視情況帶有一或多個取代基，較好爲一或二個取代基，各取代基均獨立選自氰基、鹵素、羥基、 C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -烯基、 C_1-C_5 -烷氧基、 C_2-C_5 -烯基氧基、環烷基、芳基、雜芳基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基及羧基。

單獨或與其他基併用之名詞"雜芳基- C_1-C_5 -烷基"意指具有雜芳基取代基之 C_1-C_5 -烷基，其中雜芳基定義如上。

單獨或與其他基併用之名詞"雜芳基-羰基"意指式Het-CO-之基，其中Het為如前定義之雜芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"雜芳基-C₁-C₅-烷基-羰基"意指式Het-C₁-C₅-烷基-CO-之基，其中Het為如前定義之雜芳基。

單獨或與其他基併用之名詞"雜芳基-C₁-C₅-烷氧基-羰基"意指式Het-C₁-C₅-烷氧基-CO-之基，其中Het為如前定義之雜芳基。

名詞"鹵素"意指氟、氯、溴或碘，較好為氟、氯及溴。

形成鹽之基為具有鹼性或酸性之基或殘基。具有至少一個鹼性基或鹼性殘基例如胺基或不會形成肽或吡啶基殘基之二級胺基之化合物可與例如無機酸形成酸加成鹽。當含有許多鹼性基時，可能形成單-或多-酸加成鹽。

具有酸性基如羧基或酚系羥基之化合物可形成金屬或銨鹽，如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或適用之有機胺如四級單胺之銨鹽，例如三乙胺或三-(2-羥基乙基)-胺，或雜環鹼，例如N-乙基哌啶或N,N'-二甲基哌啶。可能為鹽之混合物。

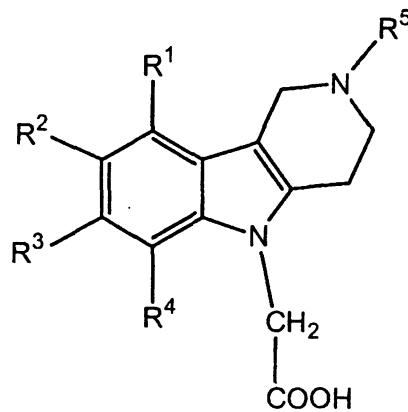
具有酸性及鹼性基二者之化合物可形成內部之鹽。

針對單離或純化之目的，以及化合物另用作中間物之情況，亦可能使用醫藥無法接受之鹽，例如苦味酸鹽。然而，僅可使用醫藥可接受性無毒鹽供治療用，且此等鹽因此為較佳。

用詞"醫藥可接受性鹽"包含與無機酸或有機酸之鹽，如

鹽酸或氫溴酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、乙酸、馬來酸、酒石酸、苯甲酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等，其對於活有機體均為無毒。若通式(I)化合物之性質為酸性，則該用詞包含與無機鹼之鹽，如鹼或鹼土金屬鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻等，此等對於活有機體亦無毒。

本發明第一目的係關於通式(I)之新穎四氫吡啶并吡啶衍生物：



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；及

R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺基甲醯基、芳基-硫代胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代胺基甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、環烷基-胺基甲醯基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；

其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；

及光學上純的對映異構物、對映異構物之混合物、消旋體、光學上純的非立體異構物、非立體異構物之混合物、非立體異構之消旋體、非立體異構消旋體之混合物、內消旋形式，及其鹽。

【實施方式】

本發明亦關於通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；及 R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺基甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；

其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

依本發明之較佳具體例係關於通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基或鹵素；及

R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-

羰基、 C_1-C_5 -烷基-胺基甲鹽基、芳基- C_1-C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1-C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1-C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺基甲鹽基、芳基-硫代胺基甲鹽基、芳基- C_1-C_5 -烷基-胺基甲鹽基、芳基- C_1-C_5 -烷基-硫代胺基甲鹽基、環烷基-羰基、環烷基- C_1-C_5 -烷基-羰基、環烷基胺基甲鹽基或雜芳基-羰基；

其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

需了解之前或之後對通式(I)或(II)化合物之任何參考亦與合宜之該化合物之光學上純的對映體異構物、對映體異構物之混合物、消旋體、光學上純的非立體異構物、非立體異構物之混合物、非立體異構之消旋體、非立體異構消旋體之混合物、內消旋形式及鹽[對於通式(II)之化合物僅指醫藥可接受者]有關。

通式(I)之較佳四氫吡啶并吡啶衍生物為其中之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫者。

依較佳具體例， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表 C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲鹽基，尤其是 C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或鹵素。

依另一較佳具體例，一或二個選自 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之取代基獨立代表甲基、三氟甲基、甲氧基、氟、氯或溴。

依極佳具體例， R^2 係選自 C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_5 -烷氧基、鹵素及三氟甲基，尤其是選自 C_1-C_5 -烷基、鹵素及三氟甲基； R^3 為氫或鹵素，尤其是氫；且 R^1 及 R^4 均為氫。

依最佳具體例， R^2 係選自甲基、氟、氯、溴及三氟甲基； R^3 為氫或氯，尤其是氫；且 R^1 及 R^4 均為氫。

依最佳具體例， R^5 係選自由2-環己基-2-苯基-乙醯基、2-萘-1-基-乙醯基、2-萘-2-基-乙醯基、3-環戊基-丙醯基、3-苯基-丙醯基、乙醯基、二苯基乙醯基、己醯基、(E)-丁-2-烯醯基、9H-芴-9-基甲氧基羰基、苄基氧基羰基、丁氧基羰基、3-苯基丙基、苯乙基、苯基乙醯基、乙基胺基甲醯基、2-溴-3-甲基-苯甲醯基、2-溴-5-甲基-苯甲醯基、2-甲氧基-苯甲醯基、3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基、3,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基、3,5-二甲氧基-苯甲醯基、3-氯-苯甲醯基、4-溴-苯甲醯基、4-氯-苯甲醯基、4-甲氧基-苯甲醯基、4-第三丁基-苯甲醯基、4-三氟甲氧基-苯甲醯基、4-三氟甲基-苯甲醯基、苯甲醯基、4'-乙基-聯苯-4-羰基、聯苯-2-羰基、聯苯-4-羰基、2-甲氧基-萘-1-羰基、4-甲氧基-萘-1-羰基、2-乙氧基-萘-1-羰基、萘-1-羰基、環己烷羰基、環丙烷-羰基、吡啶-3-羰基、2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基、吡啶-4-羰基、呋喃-4-羰基、呋喃-2-羰基、呋喃-3-羰基、2-甲基-呋喃-3-羰基、3-甲基-呋喃-2-羰基、5-溴-呋喃-2-羰基、吡咭-2-羰基、苯并[b]噻吩-2-羰基、5-氯-噻吩-2-羰基、3-甲基-噻吩-2-羰基、5-甲基-噻吩-2-羰基、噻吩-2-羰基及噻吩-3-羰基組成之群組。

最好 R^5 代表苯基-羰基或萘基-羰基(尤其萘-1-羰基)，其中之苯基或萘基基團係視情況經一或多個，尤其是經一或二個選自 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基及鹵素取代。若 R^5 代表經

取代之苯基羰基，則取代基較好選自 C_1-C_5 -烷基尤其如甲基，及鹵素尤其如氟、氯及溴。若 R^5 代表經取代之萘基-羰基，則取代基較好選自 C_1-C_5 -烷氧基尤其如甲氧基及乙氧基，及鹵素尤其如氟。

較佳之化合物群為其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫， R^5 代表 C_1-C_5 -烷氧基-羰基、芳基- C_1-C_5 -烷基-羰基、芳基-羰基或雜芳基-羰基者，尤其是芳基-羰基，最好為萘-1-羰基。

另一較佳化合物群為其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫且 R^5 代表 C_1-C_5 -烷氧基-羰基、苯基 C_1-C_5 -烷基-羰基、萘-1-羰基或噻吩-2-羰基者。

本發明之較佳具體例係關於通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1-C_5 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或鹵素；及

R^5 代表 C_0-C_5 -烷基-羰基； C_1-C_5 -烷基-胺基甲鹽基； C_1-C_5 -烷氧基-羰基； C_2-C_5 -烯基-羰基； C_3-C_6 -環烷基-羰基； C_3-C_6 -環烷基- C_1-C_3 -烷基-羰基； C_3-C_6 -環烷基-胺基甲鹽基； C_3-C_6 -環烷基-硫代胺基甲鹽基；苯基- C_1-C_3 -烷基；苯基-羰基或苯基- C_1-C_3 -烷基-羰基，其中此二基之苯基基團可經獨立選自 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵素、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基單-、二-、三-或四-取代，經 C_3-C_6 -環烷基單-取代，或經苯基單取代，該苯基又可經 C_1-C_3 -烷基或 C_1-C_3 -烷氧基取代；苯基- C_1-C_3 -烷氧基-羰基；苯基-胺基甲鹽基或苯基-硫代胺基甲鹽基，其中此二基可視情況經 C_1-C_5 -烷

基及/或鹵素單-或多-取代；苯基- C_1 - C_3 -烷基-胺基甲鹽基；
 苯基- C_1 - C_3 -烷基-硫代胺基甲鹽基；聯苯基-胺基甲鹽基；
 萘基羰基、萘基- C_1 - C_3 -烷基-羰基或萘基-胺基甲鹽基，其
 中此三基之萘基基團可視情況經獨立選自 C_1 - C_3 -烷基、
 C_1 - C_3 -烷氧基及鹵素之取代基取代；萘基-羰基，視情況經
 氧代基取代；萘基- C_1 - C_3 -烷氧基-羰基；或含有一至三個，
 較好1至2個獨立選自氧、氮及硫雜原子之五-至九-員雜芳基
 -羰基，其中該基可以一或兩個獨立選自 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -
 烷氧基、鹵素及三氟甲基之基取代；
 其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基-羰基
 或第三丁氧基羰基。

本發明亦關於通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物，其中
 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基或
 鹵素；且
 R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基； C_1 - C_5 -烷氧基-羰基； C_2 - C_5 -烯基-
 羰基； C_3 - C_6 -環烷基-羰基； C_3 - C_6 -環烷基- C_1 - C_3 -烷基-羰基；
 C_3 - C_6 -環烷基- C_1 - C_3 -烷氧基-羰基；苯基-羰基或苯基- C_1 - C_3 -
 烷基-羰基，其中該等基之苯基基團可經獨立選自 C_1 - C_4 -烷
 基、 C_1 - C_3 -烷氧基、鹵素、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基
 單-、雙-、三-或四-取代，或經苯基單-取代，該苯基又可
 經 C_1 - C_3 -烷基或 C_1 - C_3 -烷氧基取代；萘基羰基；萘基- C_1 - C_3 -
 烷氧基-羰基；或含有一至三個獨立選自氧、氮及硫之雜原
 子之五-至六-員雜芳基-羰基，其中該基可經一或二個獨立
 選自 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、鹵素及三氟甲基之基取代；

其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

較佳通式(I)化合物之實例係選自由以下組成之群組：

(2-苄基氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-9H-芴-9-基甲氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環己烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(4-甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙

酸；

[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-三氟甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3,5-雙三氟甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-環戊基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-第三丁基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-((E)-丁-2-烯醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3,5-二甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

噪-5-基]-乙酸；

(2-二苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

(2-己醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基]-乙酸；

[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基]-乙酸；

[2-(吡啶-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基]-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基)-乙酸；

[2-(吡啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲噪-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-5-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(5-溴-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-甲基-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲基-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(5-氯-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(噻吩-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

消旋[2-(2-環己基-2-苯基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-乙基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯乙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸鈉；
[2-(3-苯基-丙基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸鈉；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(5-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；及

[2-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸。

通式(I)之最佳化合物為：

[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-

乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；及

[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸。

依本發明另一最佳具體例係關於選自由以下組成之通式

(I)化合物：

5-羧基甲基-7-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-8-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-6-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-7-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-8-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

8-溴-5-羧基甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-8-氟-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

[7-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[7-氟-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[7-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萆-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萆-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基]-乙酸；

[2-(2-氟-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基]- 乙酸；

[2-(3-氟-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基]- 乙酸；

[2-(3,5-二氟-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5- 基]-乙酸；

[2-(3,4,5-三氟-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽 -5-基]-乙酸；

[2-(2,3,4,5-四氟-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽 -5-基]-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基)- 乙酸；

(2-苯甲醯基-6-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基)- 乙酸；

(2-苯甲醯基-8-異丙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5- 基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5-基)- 乙酸；

(2-苯甲醯基-7,8-二氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 𠵽-5- 基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-第三丁基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7,8-二甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

[7-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[7-甲基-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[7-氯-2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(2-萘-1-基-乙酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(2-萘-1-基-乙酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[7-甲基-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-萘-1-基-乙酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-7-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-6-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(5-溴-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9-氧代-9H-芴-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9H-芴-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9H-芴-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2,4,6-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-環己基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(1H-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-氟-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氟-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-鄰-甲苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-間-甲苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-對-甲苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苄基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯乙基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(萘-1-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(萘-2-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-2-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環己基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(2-氯-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

(2-苯基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苯乙基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-環己基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-苄基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

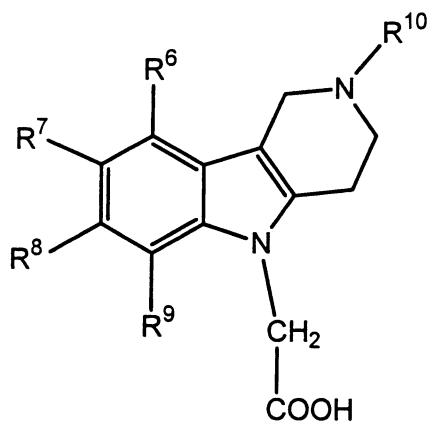
[2-(2-氯-苯基硫代胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

(2-對-甲苯基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；

(2-間-甲苯基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸；及

(2-鄰-甲苯基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基)-乙酸。

本發明另一目的係關於作為醫藥用之化合物，其中之化合物係選自由以下通式(II)之四氫吡啶并吲哚衍生物組成之群組：



(II)

其中

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；且

R^{10} 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺基甲醯基、芳基-硫代胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代胺基甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、環烷基-胺基甲醯基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；

及光學上純的對映異構物、對映異構物之混合物、消旋體、光學上純的非立體異構物、非立體異構物之混合物、非立體異構之消旋體、非立體異構消旋體之混合物、內消旋形式，及其醫藥可接受性鹽。

本發明亦關於用作醫藥用之通式(II)之化合物，其中 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；且 R^{10} 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺基甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺基甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基。

本發明亦關於包括至少一種通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物或其醫藥可接受性鹽及惰性載劑物質及/或佐劑之醫藥組合物。

針對通式(I)化合物敘述之較佳具體例對於本發明化合物之醫藥用途亦為較佳，如其作為醫藥之用途及其在醫藥組合物中之用途，尤其是針對本文提及之疾病之治療。

包括至少一種通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物之醫藥組合物尤其可用於預防或治療選自由慢性及急性過敏/免疫失調二者組成之群組，如過敏性氣喘、鼻炎、慢性肺梗塞疾病(COPD)、皮膚炎、發炎性腸疾病、風濕性關節炎、過敏性腎炎、結膜炎、特應性皮膚炎、支氣管性氣喘、食物過敏、全身性肥大細胞疾病、過敏性反應休克、蕁麻疹、濕疹、搔癢、發炎、局部缺血再充血受損、腦血管疾病、肋膜炎、潰瘍性結腸炎、嗜伊紅血球相關之疾病如瓊史特

勞斯(Churg-Strauss)徵候群及竇炎及嗜鹼細胞相關之疾病如嗜鹼細胞白血病及嗜鹼細胞白血球增多症之疾病。

本發明另一目的為治療或預防經CRTH2調節之病症之方法，包括對病患投予醫藥活化量之通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物。

依本發明之較佳具體例，該量包括每天1毫克至1000毫克，尤其是每天2毫克至500毫克，更好為每天5毫克至200毫克。

再者，本發明又有關一種製備包括至少一種通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物之醫藥組合物之方法，藉由使一或多種通式(II)所示之活性成分與惰性載劑物質及/或佐劑以本身已知方式混合。

另外，本發明亦關於通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物在製備預防或治療本文提及之疾病之醫藥上之用途。

此等醫藥組合物可經腸，如口服(例如錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質及軟質膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式)、經鼻(例如鼻用噴劑之形式)、直腸(例如栓劑之形式)或經皮投藥。然而，投藥亦可非經腸胃進行，如肌肉內或經動脈(例如注射溶液之形式)。

包括至少一種通式(II)化合物之醫藥組合物可含有醫藥惰性、無機或有機載劑物質及/或佐劑，供製造錠劑、包衣錠、藥丸及應質膠囊用。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等均可用作例如錠劑、藥丸或硬質膠囊用之載劑物質或佐劑。軟質膠囊用之適用載劑物質或佐劑

為例如植物油、蠟、脂肪、半固態物質及液態多元醇等。

製造溶液及糖漿用之適用載劑物質或佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。注射溶液用之適用載劑物質或佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。栓劑用之適用載劑物質或佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固態或液態多元醇等。

上述口服投藥或注射組合物用成分僅為代表例。其他物質以及製程技術等列於賓州 Easton, Marck Publishing 公司之 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2001 中，該文獻併入本文中供參考。

本發明之此等醫藥組合物亦可以持續釋出之形式或使用持續釋出之藥物輸送系統投藥。

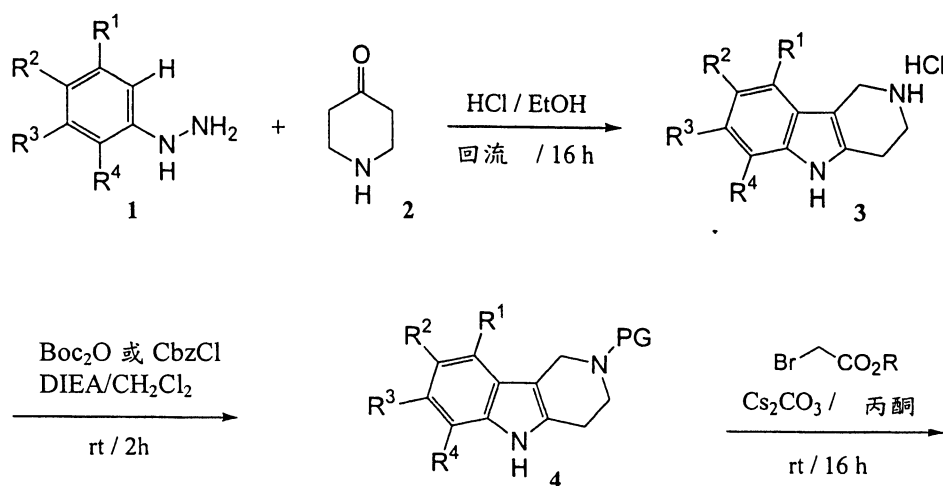
本發明另一目的為製備通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物之方法。本發明通式(I)之化合物係依據以下反應圖中所列之一般反應順序製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如通式(I)中之定義。所得化合物亦可依先前已知之方式轉化成醫藥可接受性鹽。

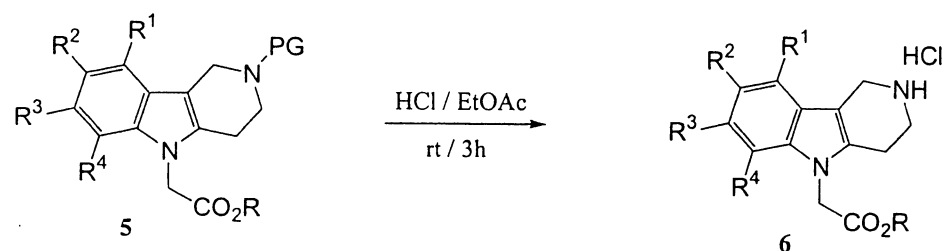
本發明化合物可經由應用或修改已知之方法製造，其中已知之方法為隨後或文獻中所述之方法，例如由 Larock R. C. 於 "Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations", VCH publishers, (1999) 中所述者。

隨後所述之反應中，可能需要保護最終產物所需之反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，以避免其不必要的參與反應。慣用之保護基可依據標準實務使

用，例如見 Greene T. W. 及 Wuts P. G. M. 之 "有機合成保護基 (Protective groups in organic synthesis)" Wiley-Interscience (1999)。

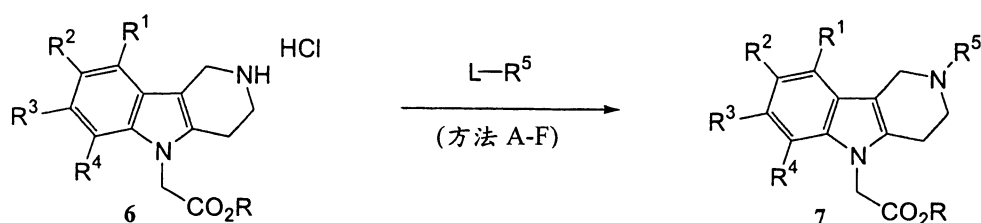
通常，通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物係如反應圖1及2中所示般，經由使式1之苯基聯胺與式2之4-哌啶酮般水合物鹽酸鹽依Fischer吡啶合成，使用熟習本技藝者已知之條件(例如 M. H. Block 等人之 J. Med. Chem. (2002), 45, 3509-3523)製備，獲得式3之四氫吡啶并吡啶。式3中氮原子可在標準條件下以保護基(PG)保護，如烷氧基羰基，較好為第三丁氧基羰基或苄基氧基羰基，獲得式4之化合物。接著，使式4之化合物與式L-CH₂CO₂R(其中R為烷基，較好為乙基或第三丁基，且L為離去基)在鹼如碳酸銨、氫化鈉、第三丁酸鉀等存在下，及在溶劑如丙酮、四氫呋喃或二噁烷中反應，獲得式5之化合物。適用之L為離去基如鹵基，尤其是溴或氯；甲烷磺醯基氧基或甲苯磺醯基氧基。較好，式L-CH₂CO₂R之化合物為溴-乙酸乙酯。在標準條件下去保護獲得式6之中間物。



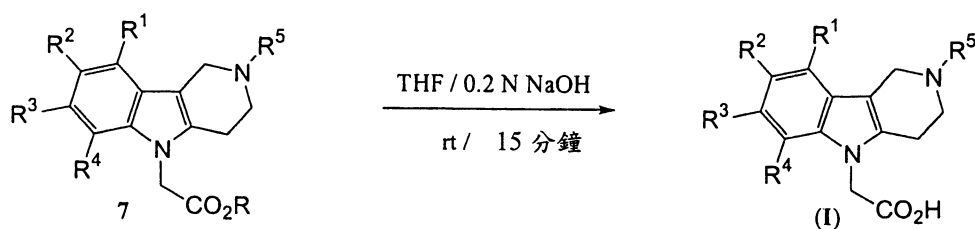


反應圖 1

步驟 a)



步驟 b)



反應圖 2

如反應圖 2 中之說明，式 6 之中間物於步驟 a) 中與式 $L-R^5$ (其中 R^5 如通式 (I) 中之定義，且 L 為離去基如羥基、或鹵基尤其是氯或溴) 之試劑反應。式 $L-R^5$ 之 R^5 轉換試劑可為氯甲酸鹽 (方法 A)；或醯基鹵化物，較好為酸氯化物或溴化物，就此使用 (方法 B)；或就地在熟習本技藝者已知之條件下，自具有鹵化試劑之相對應酸產生，較好藉由草醯氯或氧基氯化磷 (方法 C)；或醯基酸酐，在鹼如三乙胺、 N,N -二異丙基乙胺、 N -乙基-嗎啉、 N -甲基哌啶或吡啶存在下，於適用溶劑如二氯-甲烷、四氫呋喃或 N,N -二甲基甲醯胺中使

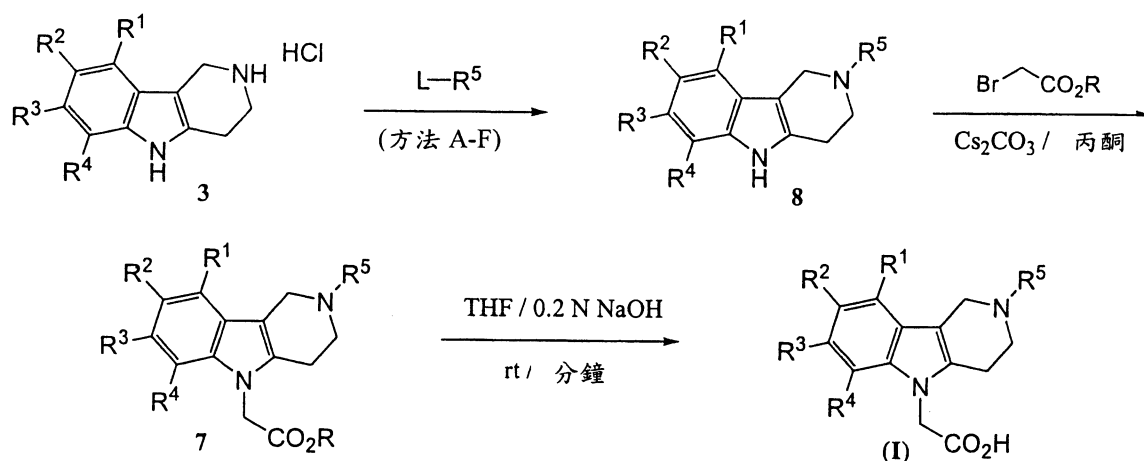
R^5 轉換，獲得式7之產物。

依另一目的，係在偶合試劑存在下使用羧酸(方法D)，如在上述鹼存在下使用1,3-二環己基碳二醯亞胺、二異丙基碳二醯亞胺、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽等，獲得式7之醯胺。

依另一目的，係在鹼存在下使用異氰酸酯或異硫代氰酸酯(方法E)或烷基鹵化物(方法F)，形成式7之產物。

式7中酯基R之水解可使用如反應圖2中所列之慣用程序，例如經由與氫氧化鈉水溶液或三氟乙酸攪拌進行，獲得通式(I)之化合物。

或者，通式(I)之四氫吡啶并吡啶可如反應圖3中所列般，自上述式3之Fischer吡啶產物起始合成，其係先依取代反應，使用如方法A至F中所述條件，與上述式L- R^5 之試劑反應，獲得式8之化合物。後續吡啶氮之烷化可在針對式4化合物烷化之反應圖1中所述之條件下以上述式L- CH_2CO_2R (其中R及L定義如上)之化合物進行，獲得式7之前驅物。最後在反應圖2,步驟b)中所列標準條件下之保護，獲得通式(I)之化合物。



反應圖 3

以下將以實例說明本發明，但其並非用於限制本發明之範圍。

實驗段：

簡寫：

AcOH	乙酸
BSA	胎牛血清
calcd	計算值
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDTA	乙二胺四乙酸
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
FLIPR	螢光呈相版讀取機

g	克
h	小時
H ₂ O	水
HCl	鹽酸
HBSS	漢克(Hank's)平衡之鹽溶液
HEPES	4-(2-羥基乙基)-哌咍-1-乙烷磺酸
HPLC	高性能液體層析
k	千
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KHSO ₄	硫酸氫鉀
l	升
LC	液體層析
LDA	二異丙基醯胺鋰
MeOH	甲醇
MgCl ₂	氯化鎂
MgSO ₄	硫酸鎂
μ	微
m	毫
M	莫耳當量
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
mol	莫耳
ESI-MS	電噴佈離子化質譜儀

N	溶液之當量濃度
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaN ₃	疊氮化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaCl	氯化鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₄ OH	乙酸銨
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基-叁-吡咯啶-磷六氟磷酸鹽
PBS	磷酸鹽緩衝之食鹽水
PGD2	前列腺素D2
PMSF	苯基甲基磺醯氟
POCl ₃	氧基氯化磷
t _R	駐留時間
sat.	飽和
THF	四氫呋喃
Tris	三-(羥基甲基)胺基甲烷緩衝劑

化學

一般討論

溫度以攝氏溫度(°C)顯示。除非另有說明，否則反應係在室溫(rt)下進行。

混合物中，溶劑或溶離液之部分或液體形式之試劑混合物之關係以體積關係(v/v)提供，除非另有說明。

實例中所用之分析用HPLC條件如下：

- LC-1: Xterra™ MS C₁₈管柱(50x2.1毫米，5微米，Waters)上之分析用HPLC：水/0.06%甲酸(LC-1)及乙腈/0.06%甲酸(B)之線性梯度，由5%至95% B達6分鐘；流速0.25毫升/分鐘，在215 nm下偵測。
- LC-2: GromSil MS C₁₈管柱(50x2.1毫米，5微米，Waters)上之分析用HPLC：水/0.06%甲酸(LC-1)及乙腈/0.06%甲酸(B)之線性梯度，由5%至95% B達6分鐘；流速0.25毫升/分鐘，在215 nm下偵測。
- LC-3: Waters Xterra™ MS C18管柱(4.6x50毫米，5毫米)上之分析用HPLC：水/0.06%甲酸(A)及乙腈/0.06%甲酸(B)之線性梯度，由5%至95% B達1分鐘；流速3毫升/分鐘。
- LC-4: Zorbax SB-AQ管柱(4.6x50毫米，5毫米)上之分析用HPLC：水/0.06%甲酸(A)及乙腈/0.06%甲酸(B)之線性梯度，由5%至95% B達1分鐘；流速3毫升/分鐘。
- LC-5: Zorbax SB-AQ管柱(50x4.6毫米，5毫米，裝置雙泵浦 Dionex P580、Photodiode Array Detector Dionex PDA-100及質譜儀 Finnigan AQA 之 Agilent 1100)上之分析用HPLC：水/0.04% TFA (A)及乙腈(B)之線性梯度，由5%至95% B達1分鐘；流速4.5毫升/分鐘，在210、220、230、254及280 nm下偵測。
- LC-6: Waters Xterra™ MS C18管柱(2.1x50毫米，5毫米)上之分析用HPLC：水/0.06%甲酸(A)及乙腈/0.06%甲酸(B)之線性梯度，由5%至95% B達2分鐘；流速0.75毫升/分鐘。

1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶(式6之中間物)之製備：

中間物1：(1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽

含(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯(8.45克，23.6毫莫耳)之乙酸乙酯(80毫升)溶液以含3 M HCl之乙酸乙酯溶液(39.3毫升)處理。室溫下攪拌3小時後，真空移除溶劑且使殘留物與甲苯共沸二次。使粗產物懸浮在乙醚中，經過濾，以乙醚洗滌且乾燥。最後，獲得米色固態純標題化合物(5.49克)，產率79%。 t_R (LC-2) 1.41 min; ESI-MS (正離子)： m/z 259.33 $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{18}N_2O_2$ 之計算值258.32)。

1a) 2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶鹽酸鹽：

將4-吡啶酮單水合物鹽酸鹽(10克，65.1毫莫耳)及苯基聯胺鹽酸鹽(9.4克，65.1毫莫耳)懸浮於乙醇(200毫升)中，且在回流下攪拌隔夜。所得固體經過濾且以乙醚洗滌，獲得純的次標題化合物(11.9克)，產率88%。 t_R (LC-2) 0.89; ESI-MS (正離子)： m/z 173.34 $[M+H]^+$ ($C_{11}H_{12}N_2$ 之計算值172.23)。

1b) 2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶：

將含二碳酸二第三丁酯(7.3毫升，35.2毫莫耳)之無水二氯甲烷(100毫升)溶液添加於含2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶鹽酸鹽(7.0克，33.5毫莫耳)及DIEA(20毫升，117毫莫耳)之無水二氯甲烷(200毫升)混合物中。在rt下攪拌2 h後，添加水(100毫升)及2 N $KHSO_4$ 水溶液(60毫升)。分離有機層，且以水及食鹽水連續洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，經過濾

且蒸發，獲得粗黃色油狀次標題化合物，其在靜置後固化，且可不需進一步純化用於下一步驟中。 t_R (LC-2) 2.31 min; ESI-MS (正離子) : m/z 295.37 $[M+Na]^+$ ($C_{16}H_{20}N_2O_2$ 之計算值 272.34)。

1c) (2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯

於含粗 2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 (33.5 毫莫耳) 及碳酸鉍 (25.1 克, 77.1 毫莫耳) 之無水丙酮同攪拌懸浮液中添加溴乙酸乙酯 (5.6 毫升, 50.3 毫莫耳)。使反應混合物在 rt 下攪拌隔夜，再經小管柱之矽藻土過濾。減壓濃縮濾液，殘留物以矽膠管柱層析 (己烷/EtOAc 5:1) 純化，獲得黃色油狀純的次標題化合物 (8.45 克)，產率 70% (二步驟)。 t_R (LC-2) 2.46 min; ESI-MS (正離子) : m/z 381.54 $[M+Na]^+$ ($C_{20}H_{26}N_2O_4$ 之計算值 358.43)。

中間物 2 : (8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物 1 之程序，以 4-溴苯基聯胺取代步驟 1a) 中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物 3 : (8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物 1 之程序，以 4-甲基苯基聯胺取代步驟 1a) 中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物 4 : (7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3-甲基苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物5：(7-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3-氯苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物6：(8-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-氯苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物7：(6-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以2-氯苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物8：(8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-氟苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物9：(6-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以2-甲基苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物10：(7-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3-氟苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物11：(7,8-二氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3,4-二氯苯基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物12：(8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-三氟甲基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物13：(8-第三丁基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-第三丁基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物14：(7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3-氯-4-甲基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物15：(7,8-二甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-二甲基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物16：(8-異丙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以4-異丙基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

中間物17：(3-甲氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽：

使用類似中間物1之程序，以3-氯-4-甲基聯胺取代步驟1a)中之苯基聯胺製備標題化合物。

實例1：(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸

含(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯(15毫克，0.039毫莫耳)之THF (0.6毫升)攪拌溶液在rt下以0.2 N NaOH水溶液(0.29毫升，0.058毫莫耳)處理15分鐘。反應混合物以水(2毫升)稀釋且以乙醚(2毫升)洗滌，再以濃HCl(58微升)中和，且以二氯甲烷萃取。蒸發溶劑且使粗產物自乙腈再結晶，獲得純黃色固態化合物： t_R (LC-1) 2.16 min; ESI-MS (正離子)： m/z 353.32 $[M+Na]^+$ ($C_{18}H_{22}N_2O_4$ 之計算值330.38)。

實例2：(2-苄基氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸(方法A)

於含中間物1(29.5毫克，0.10毫莫耳)及DIEA (51微升，0.30毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)攪拌溶液中添加氯甲酸苄酯(16微升，0.11毫莫耳)。使反應混合物在rt下攪拌1 h，且添加1 N HCl水溶液(2毫升)。有機層以二氯甲烷萃取二次。合併之有機層以水、飽和NaHCO₃溶液洗滌，接著濃縮製乾，獲得粗(2-苄基氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶

噪-5-基)-乙酸乙酯： t_R (LC-1) 2.52 min; ESI-MS (正離子)： m/z 393.19 $[M]^+$ ($C_{23}H_{24}N_2O_4$ 之計算值392.45)。

使用類似實例1使上述粗產物水解用之條件製備標題化合物： t_R (LC-1) 2.22 min; ESI-MS (正離子)： m/z 387.14 $[M+Na]^+$ ($C_{21}H_{20}N_2O_4$ 之計算值364.40)。

實例3-5於下表1中係使用類似實例2所述之程序，以適當之氯甲酸酯取代氯甲酸苄酯製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
3	(2-丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{18}H_{22}N_2O_4$ 330.38	2.22 (LC-1)	331.22
4	(2-乙氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{16}H_{18}N_2O_4$ 302.33	1.95 (LC-1)	303.33
5	(2-9H-芴-9-基甲氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{28}H_{24}N_2O_4$ 452.51	2.46 (LC-1)	453.21

表 1

實例6：[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸(方法B)

步驟a)：於含中間物1((1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯鹽酸鹽，25.0毫克，0.085毫莫耳)及DIEA (73微升，0.425毫莫耳)之二氯甲烷(0.5毫升)攪拌溶液中萘醯氯(15毫克，0.11毫莫耳)。所得黃色溶液在rt下持續攪拌1h，接著經由添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2毫升)終止反應。分離有機層，且以水(2毫升)洗滌。移除溶劑後，獲得黃色玻璃狀固態純的(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-b]吡啶-5-

基)-乙酸乙酯： t_R (LC-2) 2.20 min; ESI-MS (正離子)： m/z 386.31 $[M+Na]^+$ ($C_{22}H_{22}N_2O_3$ 計算值 362.42)。

步驟 b)：含粗(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯(0.085毫莫耳)之 THF (0.5 毫升)溶液在 rt 下以 0.2 N NaOH 水溶液(0.64 毫升)處理 15 分鐘。接著，以水(2 毫升)稀釋黃色反應混合物，以乙醚(2 毫升)洗滌，以濃 HCl 酸化至 pH 1，且以二氯甲烷萃取。合併之有機相以水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且蒸發溶劑。粗產物自二異丙基醚再結晶，獲得黃色固態純的標題化合物： t_R (LC-1) 2.95 min; ESI-MS (正離子)： m/z 335.17 $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{18}N_2O_3$ 之計算值 334.37)。

實例 7-31 於下表 2 中係使用類似實例 6 所述之程序，以適當之酸氯化物取代苯醯氯製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t_R [min] (方法)	MS 數據 m/z $[M+H]^+$
7	(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{15}H_{16}N_2O_3$ 272.30	1.65 (LC-2)	273.21
8	(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ 348.40	1.97 (LC-1)	349.37
9	(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{20}H_{18}N_2O_3$ 334.37	1.95 (LC-1)	335.17
10	[2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{23}H_{24}N_2O_6$ 424.45	1.92 (LC-1)	425.17
11	(2-環己烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{20}H_{24}N_2O_3$ 340.42	2.08 (LC-1)	341.22
12	[2-(4-甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_4$ 364.40	1.96 (LC-1)	365.17

13	[2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{16}N_2O_3S$ 340.40	1.94 (LC-1)	341.09
14	[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{16}N_2O_4$ 324.34	1.86 (LC-1)	325.11
15	(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{17}H_{18}N_2O_3$ 298.34	1.82 (LC-1)	299.12
16	[2-(2-甲氧基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_4$ 364.40	1.94 (LC-1)	365.17
17	[2-(4-三氟甲基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{17}N_2O_3F_3$ 402.37	2.16 (LC-1)	403.13
18	[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{16}N_2O_3F_6$ 470.37	2.34 (LC-1)	471.11
19	[2-(3-環戊基-丙噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{26}N_2O_3$ 354.45	2.22 (LC-1)	355.17
20	[2-(3-苯基-丙噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{22}N_2O_3$ 362.43	2.09 (LC-1)	363.19
21	[2-(聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{22}N_2O_3$ 410.47	2.26 (LC-1)	411.16
22	[2-(4-第三丁基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{26}N_2O_3$ 390.48	2.29 (LC-1)	391.22
23	[2-(4-三氟甲氧基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{17}N_2O_4F_3$ 418.37	2.20 (LC-1)	419.06
24	[2-((E)-丁-2-烯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{17}H_{18}N_2O_3$ 298.34	1.82 (LC-1)	299.12
25	[2-(4-氯-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$ 368.82	2.10 (LC-1)	369.12
26	[2-(3,5-二甲氧基-苯甲噁基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{22}N_2O_5$ 394.43	2.01 (LC-1)	395.17

27	(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{27}H_{24}N_2O_3$ 424.50	2.27 (LC-1)	425.17
28	(2-己醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{19}H_{24}N_2O_3$ 328.41	2.10 (LC-1)	329.25
29	[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$ 368.82	2.08 (LC-1)	369.12
30	[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{17}N_2O_3Br$ 413.27	2.11 (LC-1)	415.05
31	[2-(吡啶-3-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{19}H_{17}N_3O_3$ 335.36	1.62 (LC-1)	336.25

表 2

實例 32 (2-苯甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸

使用類似實例 1 使 (8-甲氧基-2-苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯水解之條件至備標題化合物： t_R (LC-1) 1.92; ESI-MS (正離子)： m/z 364.23 $[M]^+$ ($C_{21}H_{20}N_2O_4$ 之計算值 364.39)。

32a) 8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

使含 4-哌啶酮單水合物鹽酸鹽 (1.0 克，6.5 毫莫耳) 及 4-甲氧基苯基聯胺鹽酸鹽 (1.1.4 克，65 毫莫耳) 之乙醇 (17 毫升) 懸浮液在回流下持續攪拌隔夜。所得固體經過濾且以乙醚洗滌，獲得粗的次標題化合物，其可未經進一步純化使用： t_R (LC-1) 0.38; ESI-MS (正離子)： m/z 203.19 $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{14}N_2O$ 之計算值 202.25)。

32b) 8-甲氧基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸苯基醯胺

使用如實例6中所述之方法B，以8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶取代中間物1製備次標題化合物：
 t_R (LC-1) 2.03; ESI-MS (正離子)：m/z 307.21 $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{18}N_2O_2$ 之計算值306.36)。

32c) (8-甲氧基-2-苯基胺基甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯

依中間物1之合成所述程序中之步驟1c)，以8-甲氧基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸苯基鹽胺取代2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶製備次標題化合物： t_R (LC-1) 2.21 min; ESI-MS (正離子)：m/z 393.32 $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{24}N_2O_4$ 之計算值392.17)。

實例33-36於下表3中係使用類似實例32所述之程序，以適當之苯基聯胺取代4-甲氧基苯基聯胺製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
33	(2-苯甲鹽基-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ 348.40	2.03 (LC-1)	349.24
34	(2-苯甲鹽基-8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{20}H_{17}BrN_2O_3$ 413.26	2.11 (LC-1)	413.13
35	(2-苯甲鹽基-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ 348.40	2.05 (LC-1)	349.18
36	(2-苯甲鹽基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ 348.40	2.01 (LC-1)	349.24

表 3

實例 37：[2-(2-環己基-2-苯基-乙鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸(方法C)

步驟 a)：於含中間物 1(25 毫克，0.085 毫莫耳)、環己基苯基乙酸(27.7 毫克，0.127 毫莫耳)及 DIEA (73 微升，0.424 毫莫耳)之二氯甲烷(1 毫升)攪拌溶液中添加 POCl_3 (9 微升，0.093 毫莫耳)。使所得黃色反應混合物在 rt 下攪拌隔夜，接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液(2 毫升)。分離有機層且以水(2 毫升)洗滌。蒸發溶劑獲得粗產物，使之以矽膠管柱層析(己烷/ EtOAc 3:1)純化，獲得白色固態[2-(2-環己基-2-苯基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸乙酯(29 毫克)，產率 74%： t_R (LC-2) 2.74 min; ESI-MS (正離子)： m/z 459.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ 之計算值 458.59)。

步驟 b)：使用類似實例 1 使上述酯水解之條件製備標題化合物： t_R (LC-2) 2.47 min; ESI-MS (正離子)： m/z 431.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 計算值 430.55)。

實例 38-52 於下表 4 中係使用類似實例 37 所述之程序，以適當之酸取代環己基苯基乙酸製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t_R [min] (方法)	MS 數據 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
38	[2-(吡吡吡-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ 336.35	1.80 (LC-1)	337.14
39	[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 438.53	2.50 (LC-1)	439.18
40	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ Br 427.30	2.15 (LC-1)	429.05
41	[2-(2-溴-5-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ Br 427.30	2.17 (LC-1)	429.05

42	[2-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ Cl 383.83	2.00 (LC-1)	384.08
43	[2-(聯苯-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{22}N_2O_3$ 410.47	2.23 (LC-1)	411.15
44	[2-(5-溴-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{15}N_2O_4$ Br 403.23	2.10 (LC-1)	403.00
45	[2-(3-甲基-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{19}H_{18}N_2O_4$ 338.36	2.01 (LC-1)	339.12
46	[2-(2-甲基-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{19}H_{18}N_2O_4$ 338.36	1.97 (LC-1)	339.18
47	[2-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{18}N_2O_3$ S 390.46	2.23 (LC-1)	391.09
48	[2-(5-氯-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{15}N_2O_3$ ClS 374.85	2.20 (LC-1)	375.04
49	[2-(呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{16}N_2O_4$ 324.34	1.89 (LC-1)	325.17
50	[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.46	2.23 (LC-1)	399.18
51	[2-(噻吩-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{18}H_{16}N_2O_3$ S 340.40	1.96 (LC-1)	341.09
52	[2-(萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.46	2.24 (LC-1)	399.18

表 4

實例 53：[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]呋喃-5-基]-乙酸(方法 D)

步驟 a)：於含 2-乙氧基萘酸(22 毫克，0.1 毫莫耳)、N',N',N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-脲鎗-六氟磷酸鹽(38 毫

克，0.1毫莫耳)及DIEA(51微升，0.3毫莫耳)之THF/DMF(4:1，1毫升)溶液中一次添加中間物1(29毫克，0.1毫莫耳)，且使反應混合物在rt下攪拌隔夜。接著，蒸發溶劑且殘留物經矽膠管柱層析(含6% MeOH之CH₂Cl₂/NH₄OH水溶液9:1)純化，獲得玻璃狀棕色固態[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸(43毫克)，產率93%。

步驟b)：使用類似實例1使上述酯水解之條件製備標題化合物： t_R (LC-2) 2.49 min; ESI-MS (正離子)： m/z 429.24 [M+H]⁺ (C₂₆H₂₄N₂O₄之計算值428.48)。

實例54-56於下表5中係使用類似實例53所述之程序，以適當之酸取代2-乙氧基萘酸製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
54	[2-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 354.43	2.33 (LC-2)	355.23
55	[2-(5-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 354.43	2.38 (LC-2)	355.23
56	[2-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ 335.36	1.90 (LC-2)	336.25

表 5

實例57：(2-苯基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸(方法E)

步驟a)：於含中間物1(20毫克，0.068毫莫耳)及DIEA(35微升，0.20毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)攪拌溶液中添加異氰酸

苯酯(8.2微升, 0.075毫莫耳)。使反應混合物在rt下持續攪拌1 h, 接著添加1 N HCl (2毫升)。水層以二氯甲烷萃取二次。合併有機層且蒸發溶劑, 獲得粗的(2-苯基氨基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸: t_R (LC-2) 2.23 min; ESI-MS (正離子): m/z 400.39 $[M+Na]^+$ ($C_{22}H_{23}N_3O_3$ 之計算值377.44); 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.77 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.91 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.65 (s, 2H); 4.68 (s, 2H); 6.46 (s, 1H); 6.98 (t, $J=7.0$ Hz, 1H); 7.04 – 7.09 (m, 1H); 7.14 – 7.16 (m, 2H); 7.20 – 7.26 (m, 2H); 7.32 – 7.35 (m, 2H); 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)。

步驟b): 使用類似實例1使上述粗產物水解之條件製備標題化合物: t_R (LC-2) 1.95 min; ESI-MS (正離子): m/z 350.26 $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{19}N_3O_3$ 之計算值349.39); 1H -NMR ($DMSO-D_6$): 2.77 (m, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 6.91 (t, $J=7.0$ Hz, 1H); 6.99-7.10 (m, 2H); 7.19-7.24 (m, 2H); 7.35-7.47 (m, 4H); 8.64 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H)。

實例58: (2-乙基氨基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸

使用類似實例57之程序, 以異氰酸乙酯取代異氰酸苯酯製備標題化合物: t_R (LC-2) 1.68 min; ESI-MS (正離子): m/z 302.24 $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{19}N_3O_3$ 之計算值301.35)。

實例59: (2-苯乙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸鈉鹽(方法F)

步驟a): 於含中間物1 (50毫克, 0.17毫莫耳)及DIEA (73微升, 0.42毫莫耳)之乙腈(1毫升)攪拌溶液中添加(2-溴-乙基)-

苯(26微升, 0.19毫莫耳)。使反應混合物在rt下持續攪拌隔夜。減壓移除溶劑, 粗產物以矽膠管柱層析(己烷/EtOAc 3:1, 1% NEt₃)純化, 獲得純(2-苯乙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸乙酯(37毫克), 產率60%: t_R (LC-2) 1.69 min; ESI-MS (正離子): m/z 363.26 [M+H]⁺ (C₂₃H₂₆N₂O₂之計算值362.46)。

步驟b): 含上述酯之THF(1毫升)溶液在rt下以0.2 N NaOH水溶液(0.51毫升, 0.10毫莫耳)處理15分鐘。以0.5毫升水稀釋黃色溶液且以乙醚(各2毫升)洗滌二次。濃縮水相且過濾沉澱物, 獲得純標題化合物(29毫克), 產率79%: t_R (LC-2) 1.55 min; ESI-MS (正離子): m/z 335.36 [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂N₂O₂之計算值334.41)。

實例60: [2-(3-苯基-丙基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸鈉鹽

使用類似實例59之程序, 以(3-溴-丙基)-苯取代(2-溴-乙基)-苯製備標題化合物: t_R (LC-2) 1.61 min; ESI-MS (正離子): m/z 349.37 [M+H]⁺ (C₂₂H₂₄N₂O₂之計算值348.44)。

實例61-67於下表6中係使用類似實例1所述之程序, 以適當之經取代(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸酯取代(2-第三丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸酯製備。

實例	名 稱	莫耳式 分子量	t _R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
61	5-羧基甲基-7-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 364.828	1.10 (LC-4)	363.09 [M-H] ⁺
62	5-羧基甲基-8-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 364.828	1.10 (LC-4)	363.09 [M-H] ⁺
63	5-羧基甲基-6-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 364.828	1.15 (LC-4)	363.09 [M-H] ⁺
64	5-羧基甲基-7-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ 344.41	1.13 (LC-4)	343.22 [M-H] ⁺
65	5-羧基甲基-8-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ 344.41	1.14 (LC-4)	343.08 [M-H] ⁺
66	8-溴-5-羧基甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ Br 409.279	1.11 (LC-4)	410.83
67	5-羧基甲基-8-氟-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₄ F 348.373	1.07 (LC-4)	347.17 [M-H] ⁺

表 6

實例 68-96 於下表 7 中係使用類似實例 6 所述之程序，以適當之酸氯化物取代萘醌氯，且以適當之中間物取代中間物 1 製備。

實例	名 稱	莫耳式 分子量	t _R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
68	[7-氯-2-(3-氯-苯甲醌基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ 403.264	1.10 (LC-4)	402.87 [M-H] ⁺
69	[8-氯-2-(3-氯-苯甲醌基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ 403.264	1.10 (LC-4)	402.8 [M-H] ⁺
70	[6-氯-2-(3-氯-苯甲醌基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ 403.264	1.08 (LC-4)	402.97 [M-H] ⁺
71	[2-(3-氯-苯甲醌基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl 382.846	1.04 (LC-4)	383.10

	[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸			
72	[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl 382.846	1.07 (LC-4)	382.87 [M] ⁺
73	[8-溴-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ BrCl 447.715	1.11 (LC-4)	448.83
74	[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ ClF 386.809	1.03 (LC-4)	385.09 [M-H] ⁺
75	[8-氯-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ ClS 374.847	1.06 (LC-4)	373.05 [M-H] ⁺
76	[6-氯-2-(噻吩-2-羧基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ ClS 374.847	1.05 (LC-4)	375.06
77	[8-溴-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ BrS 419.298	1.08 (LC-4)	421.01
78	[8-氟-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ FS 358.392	1.03 (LC-4)	359.00
79	[7-氯-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ ClS 374.847	1.01 (LC-4)	375.00
80	[7-甲基-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 354.429	1.01 (LC-4)	355.06
81	[8-甲基-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 354.429	1.04 (LC-4)	355.06
82	[8-氟-2-(2-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ F 432.45	1.04 (LC-4)	431.12 [M-H] ⁺
83	[8-氟-2-(4-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ F 432.45	1.05 (LC-4)	431.12 [M-H] ⁺
84	[8-氯-2-(2-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 448.905	1.07 (LC-4)	447.04 [M-H] ⁺

85	[8-氯-2-(4-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl 448.905	1.08 (LC-4)	448.82 [M] ⁺
86	[2-(2-甲氧基-萘-1-羧基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ 428.487	1.04 (LC-4)	429.04
87	[2-(4-甲氧基-萘-1-羧基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ 428.487	1.08 (LC-4)	429.04
88	[2-(2-甲氧基-萘-1-羧基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ 428.487	1.04 (LC-4)	429.04
89	[2-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ 442.513	1.07 (LC-4)	443.14
90	[2-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ 442.513	1.07 (LC-4)	443.14
91	[2-(4-甲氧基-萘-1-羧基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ 428.487	1.06 (LC-4)	429.15
92	[2-(2-氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ F 352.364	0.87 (LC-5)	353.18
93	[2-(3-氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ F 352.364	0.88 (LC-5)	353.18
94	[2-(3,5-二氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ F2 370.354	0.90 (LC-5)	371.17
95	[2-(3,4,5-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₅ N ₂ O ₃ F3 388.344	0.92 (LC-5)	389.14
96	[2-(2,3,4,5-四氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ F4 406.334	0.94 (LC-5)	407.13

表 7

實例 97-106 於下表 8 中係使用類似實例 32 所述之程序，以適

當之中間物取代中間物1，且以適當之苯基聯胺取代4-甲氧基苯基聯胺製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t _R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
97	(2-苯甲醯基-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ F 352.364	1.99 (LC-6)	353.13
98	(2-苯甲醯基-6-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl 368.819	1.35 (LC-7)	369.44
99	(2-苯甲醯基-8-異丙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ 376.455	1.45 (LC-7)	377.51
100	(2-苯甲醯基-8-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl 368.819	1.35 (LC-7)	369.44
101	(2-苯甲醯基-7,8-二氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ 403.264	1.08 (LC-4)	402.97 [M-H] ⁺
102	(2-苯甲醯基-8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ F ₃ 402.371	1.03 (LC-4)	403.01
103	(2-苯甲醯基-8-第三丁基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ 390.481	1.07 (LC-4)	389.17 [M-H] ⁺
104	(2-苯甲醯基-7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl 382.846	1.04 (LC-4)	381.14 [M-H] ⁺
105	(2-苯甲醯基-7,8-二甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ 362.428	1.01 (LC-4)	363.09
106	(2-苯甲醯基-7-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ F 352.364	0.97 (LC-4)	351.19 [M-H] ⁺

表 8

實例107-149於下表9中係使用類似實例53所述之程序，以適當之酸取代2-乙氧基萘酸製備。

實例	名 稱	莫耳式 分子量	t _R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
107	[7-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 432.906	1.13 (LC-4)	433.03
108	[8-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl 432.906	1.09 (LC-4)	431.05 [M-H] ⁺
109	[7-甲基-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ 412.488	1.11 (LC-4)	413.09
110	[8-溴-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₃ Br 477.357	1.16 (LC-4)	477.01 [M] ⁺
111	[2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452.552	1.25 (LC-4)	453.19
112	[8-溴-2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Br 517.422	1.30 (LC-4)	519.06
113	[2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ F 456.516	1.22 (LC-4)	457.14
114	[6-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl 472.971	1.17 (LC-4)	473.14
115	[7-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl 472.971	1.27 (LC-4)	473.14
116	[8-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl 472.971	1.28 (LC-4)	473.07
117	[2-(4'-乙基-聯苯-4-羥基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ 452.552	1.25 (LC-4)	453.19

	-5-基]-乙酸			
118	[8-甲基-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{24}N_2O_3$ 412.488	1.08 (LC-4)	413.16
119	[6-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{21}N_2O_3$ Cl 432.906	1.12 (LC-4)	433.03
120	[8-氯-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ Cl 418.879	1.11 (LC-4)	419.07
121	[6-氯-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ Cl 418.879	1.09 (LC-4)	419.04
122	[7-甲基-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.461	0.95 (LC-5)	399.25
123	[8-甲基-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.461	0.95 (LC-5)	399.22
124	[8-溴-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ Br 463.33	1.12 (LC-4)	464.96
125	[8-氟-2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ F 402.424	1.08 (LC-4)	403.01
126	[8-氟-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{21}N_2O_3$ F 416.451	1.06 (LC-4)	415.05 [M-H] ⁺
127	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ BrC 461.742	1.11 (LC-3)	462.82
128	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ BrCl 461.742	1.13 (LC-3)	462.82
129	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-6-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ BrCl 461.742	1.11 (LC-3)	462.82

130	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{21}N_2O_3$ Br 441.324	1.10 (LC-3)	442.88
131	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{21}N_2O_3$ Br 441.324	1.10 (LC-3)	442.95
132	[8-溴-2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ Br ₂ 506.193	1.15 (LC-3)	506.85 [M] ⁺
133	[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ BrF 445.287	1.05 (LC-3)	446.89
134	[8-溴-2-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{23}N_2O_4$ Br 507.383	1.12 (LC-4)	508.79
135	[2-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{23}N_2O_4$ F 446.477	1.06 (LC-4)	446.97
136	[8-氯-2-(2-乙氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{23}N_2O_4$ Cl 462.932	1.09 (LC-4)	463.04
137	[2-(4-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_4$ 414.46	1.04 (LC-4)	413.19 [M-H] ⁺
138	[2-(5-溴-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ Br 463.33	1.06 (LC-4)	464.82
139	[2-(4-甲基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.461	1.04 (LC-4)	397.13 [M-H] ⁺
140	[2-(2-甲基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_3$ 398.461	1.03 (LC-4)	397.20 [M-H] ⁺
141	[2-(聯苯-3-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{22}N_2O_3$ 410.472	1.07 (LC-4)	409.17 [M-H] ⁺
142	[2-(4-氟-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{19}N_2O_3$ F 402.424	1.04 (LC-4)	401.14 [M-H] ⁺

143	[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{25}H_{22}N_2O_4$ 414.46	1.01 (LC-4)	413.19 [M-H] ⁺
144	[2-(9-氧代-9H-芴-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{27}H_{20}N_2O_4$ 436.466	1.04 (LC-4)	435.20 [M-H] ⁺
145	[2-(9H-芴-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{27}H_{22}N_2O_3$ 422.483	1.07 (LC-4)	423.01
146	[2-(9H-芴-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{27}H_{22}N_2O_3$ 422.483	1.05 (LC-4)	421.21 [M-H] ⁺
147	[2-(2,4,6-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{15}N_2O_3$ F3 388.344	0.90 (LC-5)	389.1
148	[2-(4-環己基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{28}N_2O_3$ 416.519	1.03 (LC-5)	417.22
149	[2-(1H-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{22}H_{19}N_3O_3$ 373.411	0.84 (LC-5)	374.19

表 9

實例 150-171 於下表 10 中係使用類似實例 57 所述之程序，分別以適當之異氰酸酯或異硫代氰酸酯取代異氰酸苯酯製備。

實例	名稱	莫耳式 分子量	t _R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
150	[2-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ F 367.379	0.99 (LC-3)	368.00
151	[2-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ F 367.379	1.02 (LC-3)	368.00
152	[2-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ F 367.379	1.00 (LC-3)	368.07

153	(2-鄰-甲基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 363.416	0.99 (LC-3)	364.03
154	(2-間-甲基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 363.416	1.03 (LC-3)	364.06
155	(2-對-甲基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 363.416	1.02 (LC-3)	363.57
156	(2-苄基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 363.416	0.98 (LC-3)	364.47
157	(2-苯乙基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{22}H_{23}N_3O_3$ 377.443	1.00 (LC-3)	378.04
158	[2-(萘-1-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{21}N_3O_3$ 399.449	1.03 (LC-3)	399.97
159	[2-(萘-2-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{24}H_{21}N_3O_3$ 399.449	1.08 (LC-3)	400.14
160	[2-(聯苯-2-基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{26}H_{23}N_3O_3$ 425.487	1.09 (LC-3)	426.18
161	(2-環己基胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{20}H_{25}N_3O_3$ 355.437	1.01 (LC-3)	356.16
162	[2-(2-氯-苯基胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ Cl 383.834	1.03 (LC-3)	383.96
163	[2-(4-氟-苯基硫代胺基甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_2$ FS 383.446	1.02 (LC-4)	383.91 [M] ⁺
164	(2-苯基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{20}H_{19}N_3O_2S$ 365.456	1.01 (LC-4)	364.12 [M-H] ⁺
165	(2-苯乙基硫代胺基甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	$C_{22}H_{23}N_3O_2$ S 393.51	1.07 (LC-4)	392.08 [M-H] ⁺

166	(2-環己基硫代胺基甲醯基 -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 -5-基)-乙酸	$C_{20}H_{25}N_3O_2$ S 371.504	1.07 (LC-4)	372.01
167	(2-苄基硫代胺基甲醯基 -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 -5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_2$ S 379.483	1.05 (LC-4)	378.10 [M-H] ⁺
168	[2-(2-氯-苄基硫代胺基甲醯基) -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b] 吡啶-5-基]-乙酸	$C_{20}H_{18}N_3O_2$ ClS 399.901	1.03 (LC-4)	398.10 [M-H] ⁺
169	(2-對-甲苯基硫代胺基甲醯基 -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 -5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_2$ S 379.483	1.05 (LC-4)	378.10 [M-H] ⁺
170	(2-間-甲苯基硫代胺基甲醯基 -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 -5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_2$ S 379.483	1.07 (LC-4)	380.05
171	(2-鄰-甲苯基硫代胺基甲醯基 -1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶 -5-基)-乙酸	$C_{21}H_{21}N_3O_2$ S 379.483	1.05 (LC-4)	378.10 [M-H] ⁺

表 10

表 11：中間物 1-8 之 NMR 數據列於下。

	化學位移(δ), 百萬份(ppm), 溶劑DMSO- d_6
中間物1	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.97 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.45 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.30 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J=8.2$ Hz); 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 9.55 (br s, 2H).
中間物2	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.97 (ps t, $J=5.8, 5.3$ Hz, 2H); 3.43 (ps t, $J=5.3, 4.7$ Hz, 2H); 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.28 (br s, 2H); 5.10 (s, 2H); 7.25 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H); 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 9.61 (br s, 2H).
中間物3	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.94 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.44 (m, 2H); 4.12 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.27 (br s, 2H); 5.03 (s, 2H); 7.00 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H); 7.25 - 7.30 (m, 2H); 9.45 (br s, 2H).
中間物4	1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.27 (br s, 2H); 5.02 (s, 2H); 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 9.50 (br s, 2H).

中間物5	1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.95 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.44 (m, 2H); 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.29 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 7.08 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H); 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 9.52 (br s, 2H).
中間物6	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.96 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.45 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.29 (s, 2H); 5.11 (s, 2H); 7.14 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 9.41 (br s, 2H).
中間物7	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.98 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.46 (m, 2H); 4.16 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.29 (br s, 2H); 5.26 (s, 2H); 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H); 7.48 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H); 9.62 (br s, 2H).
中間物8	1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.96 (ps t, $J=5.8, 5.3$ Hz, 2H); 3.44 (m, 2H); 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 4.26 (br s, 2H); 5.09 (s, 2H); 6.97 (td, $J=9.4, 2.3$ Hz, 1H); 7.32 (dd, $J=10.0, 2.3$ Hz, 1H); 7.41 - 7.46 (m, 1H); 9.62 (br s, 2H).

表 12：選用實例之 NMR 數據列於下。

實例	化學位移(δ), 百萬份(ppm), 溶劑 DMSO- d_6
1	1.43 (s, 9H); 2.70 (ps t, $J=5.8, 5.3$ Hz, 2H); 3.70 (ps t, $J=5.8, 5.3$ Hz, 2H); 4.53 (s, 2H); 4.89 (s, 2H); 7.00 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.07 (td, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).
8	旋轉體之混合物：2.79 (m, 2H); 3.65 / 3.99 (m, 2H); 4.59 / 4.79 (m, 2H); 4.91 (s, 2H); 6.94 - 7.18 (m, 2H); 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.42 - 7.49 (m, 6H); 13.0 (br s, 1H).
12	旋轉體之混合物：2.84 (m, 2H); 3.96 (ps t, $J=5.3, 5.9$ Hz, 2H); 4.83 (br s, 2H); 4.90 (s, 2H); 6.99 (ps t, $J=7.6, 7.0$ Hz, 1H); 7.07 (ps t, $J=7.6, 7.0$ Hz, 1H); 7.13 - 7.16 (m, 1H); 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=2.9$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
39	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.33 / 2.36 (s, 3H); 2.58 - 2.79 (m, 2H); 3.46 / 3.99 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 2.30 - 4.92 (m, 2H); 4.82 / 4.87 (s, 2H); 6.84 - 7.17 (m, 3H); 7.26 - 7.39 (m, 3H); 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 12.9 (br s, 1H).
51	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.71 - 2.78 (m, 2H); 3.87 - 3.96 (m, 2H); 4.31 (s, 2H); 4.69 (s, 1H); 4.88 - 4.92 (m, 3H); 6.97 - 7.11 (m, 2H); 7.33 - 7.51 (m, 6H); 7.76 - 7.82 (m, 1H); 7.88 - 7.98 (m, 2H); 13.0 (br s, 1H).

57	2.77 (m, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 6.91 (t, $J=7.0$ Hz, 1H); 6.99-7.10 (m, 2H); 7.19-7.24 (m, 2H); 7.35-7.47 (m, 4H); 8.64 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
61	旋轉體之混合物：1.41 (s, 9H); 2.64 - 2.70 (m, 2H); 3.66 - 3.69 (m, 2H); 4.51 / 4.79 (br s, 2H); 4.91 (s, 2H); 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.54 (s, 1H); 12.9 (br s, 1H).
63	1.42 (s, 9H); 2.69 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.70 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.51 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 6.99 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.09 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
64	1.42 (s, 9H); 2.38 (s, 3H); 2.67 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.69 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.49 (s, 2H); 4.84 (s, 2H); 6.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 12.9 (br s, 1H).
65	1.42 (s, 9H); 2.67 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.69 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.49 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 12.9 (br s, 1H).
67	1.42 (s, 9H); 2.68 (m, 2H); 3.68 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 4.90 (s, 2H); 6.90 (td, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H); 7.22 (dd, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J=8.8, 3.9$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
68	旋轉體之混合物：2.79 (m, 2H); 3.64 / 4.01 (m, 2H); 4.56 / 4.78 (m, 2H); 5.13 (s, 2H); 6.92 - 7.11 (m, 2H); 7.28 - 7.57 (m, 5H); 13.1 (br s, 1H).
73	旋轉體之混合物：(ratio 1.5 : 1): 2.79 (m, 2H); 3.63 / 3.98 m, 2H); 4.56 / 4.77 (m, 2H); 4.93 (s, 2H); 7.16 - 7.22 (m, 1H); 7.36 - 7.41 (m, 2H); 7.46 - 7.73 (m, 4H); 13.1 (br s, 1H).
74	2.78 (br s, 2H); 3.63 and 3.99 (m, 2H); 4.54 and 4.76 (m, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.36 (m, 3H); 7.51 (m, 3H); 13.02 (s, 1H).
75	旋轉體之混合物：2.83 (m, 2H); 3.95 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.82 (br s, 2H); 4.93 (s, 2H); 7.07 (dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 1H); 7.15 (t, $J=5.3$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.53 - 7.55 (m, 2H); 7.77 (d, $J=5.3$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
77	旋轉體之混合物：2.84 (m, 2H); 3.96 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.84 (br s, 2H); 4.94 (s, 2H); 7.16 (t, $J=4.7$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
78	2.84 (m, 2H); 3.97 (pst, $J=5.8, 5.3$ Hz, 2H); 4.81 (br s, 2H); 4.93 (s, 2H); 6.91 (td, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H); 7.16 (t, $J=4.1$ Hz, 1H); 7.28 (dd, $J=9.9, 1.8$ Hz, 1H); 7.37 - 7.42 (m, 1H); 7.53 (d, $J=2.9$ Hz, 1H); 7.78 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
79	旋轉體之混合物：2.84 (m, 2H); 3.96 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.83 / 5.11 (br s, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.01 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H); 7.14 td, $J=5.3, 1.7$ Hz, 1H); 7.37 - 7.54 (m, 2H); 7.56 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.78 (d, $J=5.3$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).

82	旋轉體/阿托異構物之混合物：2.51 - 2.89 (m, 2H); 3.47 / 3.96 (m, 2H); 3.73 / 3.89 (s, 3H); 4.18 - 4.38 (m, 1H); 4.87 - 5.01 (m, 3H); 6.79 - 6.98 (m, 1H); 7.31 - 7.54 (m, 6H); 7.87 - 7.94 (m, 1H); 7.99 - 8.04 (m, 1H); 13.0 (br s, 1H).
107	2.65 - 7.72 (m, 2H); 3.81 - 3.90 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 4.63 / 4.83 (s, 2H); 4.89 (s, 2H); 6.94 - 7.00 (m, 1H); 7.27 - 7.46 (m, 5H); 7.52 (d, $J=2.9$ Hz, 1H); 7.74 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.83 - 7.94 (m, 2H); 13.0 (s br, 1H).
108	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.51 - 2.89 (m, 2H); 3.30 / 3.47 (m, 2H); 3.73 / 3.89 (s, 3H); 4.18 - 4.38 (m, 1H); 4.87 - 5.01 (m, 3H); 6.79 - 6.98 (m, 1H); 7.31 - 7.54 (m, 6H); 7.87 - 7.94 (m, 1H); 7.99 - 8.04 (m, 1H); 13.0 (br s, 1H).
109	異構物之混合物：2.36 / 2.51 (s, 3H); 2.69 - 2.74 (m, 2H); 3.81 - 3.92 (m, 2H); 4.28 (s, 2H); 4.65 (s, 1H); 4.83 - 5.00 (m, 3H); 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.13 - 7.16 (m, 1H); 7.28 - 7.50 (m, 5H); 7.78 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.87 - 7.98 (m, 2H); 12.9 (br s, 1H).
110	旋轉體之混合物：2.71 - 2.79 (m, 2H); 3.86-3.95 (m, 2H); 4.28 / 4.30 (s, 2H); 4.67 / 4.88 (s, 2H); 4.93 / 4.95 (s, 2H); 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.33 - 7.52 (m, 5H); 7.66 (s, 1H); 7.80 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.88 - 7.98 (m, 2H); 13.0 (br s, 1H).
111	旋轉體之混合物：1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 3.36 (s, 3H); 2.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.71 / 3.98 (m, 2H); 4.63 - 4.75 / 5.03 (m, 2H); 4.85 / 4.86 (s, 2H); 6.75 - 6.93 / 7.36 (m, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 13.0 (br s, 1H).
112	旋轉體之混合物：1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.72 / 3.99 (m, 2H); 4.66 - 4.81 (m, 2H); 4.94 (s, 2H); 7.20 (br s, 1H); 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 3H); 13.1 (br s, 1H).
113	旋轉體之混合物：1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.79 (m, 2H); 3.71 / 3.97 (m, 2H); 4.62 - 4.74 (m, 2H); 4.91 (s, 2H); 6.86 - 7.14 (m, 2H); 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.35 - 7.39 (m, 1H); 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 13.0 (br s, 1H).
114	旋轉體之混合物：1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.82 (m, 2H); 3.69 - 4.03 (m, 2H); 4.64 - 4.81 (m, 2H); 5.14 (s, 2H); 6.96 - 7.14 (m, 2H); 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 3H); 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 13.1 (br s, 1H).

115	旋轉體之混合物：1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.71 / 3.99 (m, 2H); 4.66 - 4.79 / 5.00 - 5.08 (m, 2H); 4.96 (s, 2H); 6.91 - 7.08 (m, 1H); 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.53 - 7.41 (m, 1H); 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 13.0 (br s, 1H).
116	旋轉體之混合物：1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.73 / 4.00 (m, 2H); 4.67 - 4.78 (m, 2H); 4.94 (s, 2H); 7.08 (m, 1H); 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 13.0 (br s, 1H).
117	旋轉體之混合物：1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.64 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.79 (m, 2H); 3.72 / 4.00 (m, 2H); 4.64 - 4.77 (m, 2H); 4.86 (s, 2H); 6.90 (m, 1H); 7.03 - 7.16 (m, 1H); 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 13.0 (br s, 1H).
119	旋轉體之混合物：2.71 - 2.81 (m, 2H); 3.87 - 3.96 (m, 2H); 4.29 / 4.31 (s, 2H); 4.68 / 4.87 (br s, 2H); 5.13 / 5.15 (s, 2H); 6.98 / 6.99 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.09 / 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.32 - 7.52 (m, 5H); 7.79 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.88 - 7.98 (m, 2H); 13.1 (br s, 1H).
120	旋轉體阿托異構物之混合物：2.51 - 2.90 (m, 2H); 3.22 - 3.47 (m, 2H); 4.01 - 4.35 (m, 1H); 4.87 - 5.02 (m, 3H); 6.96 - 7.13 (m, 1H); 7.34 - 7.72 (m, 7H); 7.94 - 8.00 (m, 2H); 13.0 (br s, 1H).
121	旋轉體之混合物：2.41 - 2.93 (m, 2H); 3.30 / 3.49 (m, 2H); 4.01 - 4.37 / 4.89 - 5.00 (m, 2H); 5.09 / 5.18 (s, 2H); 6.76 / 6.82 / 6.98 - 7.03 (m, 1H); 7.06 / 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.41 - 7.60 (m, 5H); 7.68 / 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.97 - 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 2H); 13.1 (br s, 1H).
124	旋轉體/阿托異構物之混合物：2.53 - 2.90 (m, 2H); 3.23 - 3.47 (m, 2H); 4.01 - 4.36 (m, 1H); 4.87 - 5.02 (m, 3H); 7.10 / 7.21 (dd, $J=8.9, 1.2$ Hz, 1H); 7.28 - 7.77 (m, 7H); 7.95 - 8.01 (m, 2H); 13.0 (br s, 1H).
128	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.36 / 2.40 (s, 3H); 2.65 - 2.84 (m, 2H); 3.49 / 4.01 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 4.33 / 4.74 (s, 2H); 4.90 / 4.94 (s, 2H); 7.02 - 7.18 (m, 2H); 7.30 - 7.41 (m, 3H); 7.44 / 7.60 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
129	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.35 / 2.40 (s, 3H); 2.67 - 2.74 / 2.81 - 2.86 (m, 2H); 3.49 - 3.52 / 3.95 - 4.10 (m, 2H); 4.32 / 4.70 / 4.76 / 4.89 / 4.94 (s, 2H); 5.11 / 5.16 (s, 2H); 6.86 - 7.21 (m, 3H); 7.30 - 7.52 (m, 3H); 13.0 (br s, 1H).
130	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.31 / 2.33 (s, 3H); 2.36 / 2.37 (s, 3H); 2.60 - 2.79 (m, 2H); 3.46 / 3.99 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.28 -

	4.90 (m, 2H); 4.79 / 4.84 (s, 2H); 6.71 / 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.03 - 7.40 (m, 5H); 12.9 (br s, 1H).
131	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.26 / 2.40 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.59- 2.81 (m, 2H); 3.49 / 4.02 (m, 2H); 4.30 / 4.72 (s, 2H); 4.83 / 4.87 (s, 2H); 6.85 - 6.97 (m, 1H); 7.08 - 7.42 (m, 5H); 12.9 (br s, 1H).
132	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.36 / 2.40 (s, 3H); 2.63 - 2.84 (m, 2H); 3.49 / 4.01 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.33 / 4.74 (s, 2H); 4.90 / 4.94 (s, 2H); 7.02 - 7.23 (m, 2H); 7.30 - 7.42 (m, 3H); 7.47 / 7.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
133	旋轉體與阿托異構物之混合物：2.33 / 2.37 (s, 3H); 2.59 - 2.81 (m, 2H); 3.45 - 3.49 / 3.97 - 4.02 (m, 2H); 4.28 - 4.84 (m, 2H); 4.87 / 4.91 (s, 2H); 6.81 - 6.94 (m, 1H); 7.03 - 7.40 (m, 5H); 13.0 (br s, 1H).
150	2.77 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.69 - 7.21 (m, 5H); 7.36 - 7.45 (m, 3H); 8.44 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
151	2.77 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.69 (m, 1H); 7.02 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.09 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.41 - 7.47 (m, 2H); 8.86 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
152	2.76 (t, $J=4.7$ Hz, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.66 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.99 - 7.11 (m, 4H); 7.36 - 7.49 (m, 4H); 8.69 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
153	2.15 (s, 3H); 2.74 - 2.81 (m, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.66 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.99 - 7.19 (m, 6H); 7.36 - 7.42 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
154	2.18 (s, 3H); 2.71 (t, $J=4.7$ Hz, 2H); 3.77 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.61 (s, 2H); 4.87 (s, 2H); 6.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 6.95 - 7.07 (m, 3H); 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 12.9 (br s, 1H).
155	2.21 (s, 3H); 2.76 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.82 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.65 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 6.99 - 7.11 (m, 4H); 7.33 - 7.43 (m, 4H); 8.55 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
156	2.70 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 3.74 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.28 (d, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.56 (s, 2H); 4.90 (s, 2H); 7.01 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.08 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.16 - 7.31 (m, 6H); 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 13.0 (br s, 1H).
159	2.75 (m, 2H); 3.83 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.68 (s, 2H); 4.88 (s, 2H); 6.96 - 7.07 (m, 2H); 7.25 - 7.40 (m, 4H); 7.59 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1H); 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 8.84 (s, 1H); 12.9 (br s, 1H).

162	2.78 (m, 2H); 3.84 (t, $J=5.3$ Hz, 2H); 4.68 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 6.99 - 7.16 (m, 3H); 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.36 - 7.49 (m, 4H); 8.34 (s, 1H); 13.0 (br s, 1H).
-----	--

生物檢定

CRTH2細胞膜之製備及放射配位基結合檢定：

細胞膜之製備及放射配位基之檢定係依據例如 Sawyer N. 等人 (Br. J. Pharmacol., 2002, 137, 1163-1172) 之已知程序進行。選擇選殖系 HEK 293 細胞株 (表現大量之重組 hCRTH2 受體) 用於製備細胞膜。使用校正用橡膠使細胞自每盤 5 毫升緩衝液 A (5 mM Tris、1 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、0.1 mM PMSF、0.1 mM 啡啉) 自培養盤脫附，且移到離心管中並在 -80°C 下冷凍。解凍後，使細胞在 500 g 離心 5 分鐘，接著再懸浮於緩衝液 A 中。接著經由以多轉子均質機均質化 30 秒，使細胞片段化。細胞膜片段再於 3000 g 離心 40 分鐘且將細胞膜再懸浮於緩衝液 B (50 mM Tris、25 mM MgCl_2 、250 mM 蔗糖，pH 7.4) 中且將母液冷凍儲存。

結合檢定係在總體積 250 微升下進行。在各孔中將 75 微升緩衝液 C (50 mM Tris、100 mM NaCl、1 mM EDTA、0.1% BSA (無蛋白酶)、0.01% NaN_3 ，pH 7.4) 與 50 微升 $\{^3\text{H}\}$ -PGD₂ (2.5 nM (每孔 220,000 dpm)，購自 Amersham, TRK734)、100 微升 CRTH2 細胞膜混合，獲得每孔為 80 微克及 25 微升之試驗化合物於含 1% DMSO 之緩衝液 C。就非特異結合而言，係將 PGD₂ 以最終濃度 1 μM 添加至反應混合物中。該結合檢定混合物在室溫培育 90 分鐘接著經 GF/C 過濾板過濾。將濾液以冰冷結合緩衝液洗滌三次。接著，每孔添加 40 微升

Microscint-40 (Packard)，且結合之放射活性係藉由 Topcount (Packard) 定量。

拮抗劑結合至 CRTH2 受體之試驗

式(I)之化合物展現 IC_{50} 之值為 0.1 nM 至 1 μ M，尤其在 1 nM 至 100 nM 之間。下表 13 列舉本發明化合物之 IC_{50} 值。

名 稱	結合 CRTH2 IC_{50} [μ M]
[2-(萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.012
[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.015
[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.014
[2-(4'-乙基-聯苯-4-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.007
[2-(4'-乙基-聯苯-4-羧基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.001
(2-苄基-8-三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸	0.001
[8-氟-2-(2-萘-1-基乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.003
[8-溴-2-(噻吩-2-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.004
[2-(5-溴-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸	0.012

表 13

細胞內鈣固定檢定 (FLIPR)：

細胞 (HEK-293) (在控制自表現載體 pcDNA5 (Invitrogen) 單一插入之細胞巨大型病毒促進劑下可穩定表現 hCRTH2

受體)在標準哺乳動物細胞培養條件(5% CO₂之濕潤氣體中 37°C)下，於補充有10%胎牛血清之DMEM(低葡萄糖，Gibco)介質(均為瑞士Bioconcept)中生長至融合。細胞自培養皿中使用解離緩衝劑(0.02% EDTA之PBS, Gibco)脫附1分鐘，且於檢定緩衝液[等份之Hank's BSS (HBSS, Bioconcept)及DMEM(低葡萄糖，不含酚紅,Gibco)]中以200 g在室溫離心5分鐘而收集。在含1 μM Fluo-4及0.04% Pluronic F-127(均為Molecular Probes)、20 mM HEPES (Gibco)之檢定緩衝液中培養45分鐘(37°C及5%CO₂)後，以檢定緩衝液洗滌細胞且再懸浮於檢定緩衝液中，接著於66微升中以每孔50,000個細胞接種於384-洞FLIPR檢定盤(Greiner)中並藉離心沉降。

試驗化合物之料液溶液於DMSO中以10 mM之濃度組成，且連續以檢定緩衝液稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度。使用前列腺素D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA)作為促效劑。

依據製造商之標準操作說明操作FLIPR384設備(Molecular Devices)，添加4微升之以10 mM溶解於DMSO之試驗化合物且在實驗前以檢定緩衝液稀釋，獲得所需終濃度。接著添加10微升含80 nM前列腺素D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA)之檢定緩衝液(補充有0.8%胎牛血清蛋白(脂肪酸含量<0.02%, Sigma)，使終濃度分別為10nM及0.1%。添加試驗化合物前後，在 $\lambda_{ex}=488\text{ nm}$ 及 $\lambda_{em}=540\text{ nm}$ 下監控螢光改變。在減去基準線後獲得添加前列腺素D₂後之高於上述基準量之發射高峯值。該等值在減去基準線值(未添加前列腺素D₂)後對高

程度對照組(未添加試驗化合物)公稱化。使用程式XLfit 3.0 (IDBS)，將數據導入方程式($A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$)之單一部位劑量反應曲線中，且計算IC₅₀值。

拮抗分析

以IC₅₀低於10 μM，尤其低於300 nM拮抗前列腺素D2調節之hCRTH2受體之通式(I)化合物列於下表14。

名 稱	FLIPR CRTH2 IC ₅₀ [μM]
[2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.091
[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.174
[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.083
[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.088
[8-氯-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.003
[8-溴-2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.015
[2-(1H-吲哚-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.019
5-羧基甲基-8-氟-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸第三丁酯	0.022
[8-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸	0.050

表 14

五、中文發明摘要：

本發明係關於四氫吡啶并吡啶衍生物及其在醫藥組合物製備中作為活性成分之用途。本發明之目的亦關於製備該化合物之方法、包括一或多種此等化合物之醫藥組合物及包括投予該化合物之治療方法。

六、英文發明摘要：

200538434

94107583

8/1

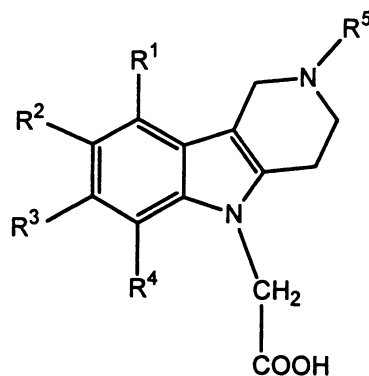
Abstract

The invention relates to tetrahydropyridoindole derivatives and their use as active ingredients in the preparation of pharmaceutical compositions. The invention also concerns related aspects including processes for the preparation of the compounds, pharmaceutical
5 compositions comprising one or more of those compounds and methods of treatment comprising administration of said compounds.

號: 100155	國外相應案: ☒ 見申請書 ☐ 其他:
說明份數: 1	☐ 改中文 Title ☐ 細則§17 但書 字數:
☐ 原文說明書檔名: p:\Foreign Spec\ -filing 存檔人:	
譯者:	審稿者: 代表圖: 化學式:

十、申請專利範圍：

1. 一種選自由通式(I)之四氫吡啶并吡啶衍生物組成之群組之化合物，



(I)

其中

R¹、R²、R³及R⁴獨立代表氫、C₁-C₅-烷基、C₁-C₅-烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；及

R⁵代表C₀-C₅-烷基-羰基、C₂-C₅-烯基-羰基、C₁-C₅-烷氧基-羰基、C₁-C₅-烷基、C₁-C₅-烷基-胺甲醯基、芳基-C₁-C₅-烷基、芳基-羰基、芳基-C₁-C₅-烷基羰基、芳基-C₁-C₅-烷氧基-羰基、芳基-胺甲醯基、芳基-硫代胺甲醯基、芳基-C₁-C₅-烷基-胺甲醯基、芳基-C₁-C₅-烷基-硫代胺甲醯基、環烷基-羰基、環烷基-C₁-C₅-烷基-羰基、環烷基-C₁-C₅-烷氧基-羰基、環烷基-胺甲醯基、雜芳基-C₁-C₅-烷基、雜芳基-羰基、雜芳基-C₁-C₅-烷基-羰基或雜芳基-C₁-C₅-烷氧基-羰基；

其條件為當R¹、R²、R³及R⁴代表氫時，R⁵不為乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；

及光學上純的對映異構物、對映異構物之混合物、消旋體、光學上純的非立體異構物、非立體異構物之混合物、非立體異構之消旋體、非立體異構消旋體之混合物、內消旋形式，及其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；及

R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；

其條件為當 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 代表氫時， R^5 不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

3. 如請求項1之化合物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基或鹵素；及

R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺甲醯基、芳基-硫代胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代胺甲醯基、環烷基-羰基

基、環烷基-C₁-C₅-烷基-羰基、環烷基胺甲鹽基或雜芳基-羰基；

其條件為當R¹、R²、R³及R⁴代表氫時，R⁵不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

4. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中R¹、R²、R³及R⁴代表氫。
5. 如請求項1或2之化合物，其中R¹、R²、R³及R⁴獨立代表C₁-C₅-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲鹽基。
6. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中一或二個選自R¹、R²、R³及R⁴之取代基獨立代表甲基、三氟甲基、甲氧基、氟、氯或溴。
7. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中R⁵係選自由2-環己基-2-苯基-乙鹽基、2-萘-1-基-乙鹽基、2-萘-2-基-乙鹽基、3-環戊基-丙鹽基、3-苯基-丙鹽基、乙鹽基、二苯基乙鹽基、己鹽基、(E)-丁-2-烯鹽基、9H-芴-9-基甲氧基羰基、苄基氧基羰基、丁氧基羰基、3-苯基丙基、苯乙基、苯基乙鹽基、乙基胺甲鹽基、2-溴-3-甲基-苯甲鹽基、2-溴-5-甲基-苯甲鹽基、2-甲氧基-苯甲鹽基、3,4,5-三甲氧基-苯甲鹽基、3,5-雙-三氟甲基-苯甲鹽基、3,5-二甲氧基-苯甲鹽基、3-氯-苯甲鹽基、4-溴-苯甲鹽基、4-氯-苯甲鹽基、4-甲氧基-苯甲鹽基、4-第三丁基-苯甲鹽基、4-三氟甲氧基-苯甲鹽基、4-三氟甲基-苯甲鹽基、苯甲鹽基、苯基胺甲鹽基、4'-乙基-聯苯-4-羰基、聯苯-2-羰基、聯苯-4-羰基、2-甲氧基-萘-1-羰基、4-甲氧基-萘-1-羰基、2-乙氧

基-萘-1-羰基、萘-1-羰基、環己烷羰基、環丙烷-羰基、吡啶-3-羰基、2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基、吡啶-4-羰基、呋喃-2-羰基、呋喃-3-羰基、2-甲基-呋喃-3-羰基、3-甲基-呋喃-2-羰基、5-溴-呋喃-2-羰基、吡嗪-2-羰基、苯并[b]噻吩-2-羰基、5-氯-噻吩-2-羰基、3-甲基-噻吩-2-羰基、5-甲基-噻吩-2-羰基、噻吩-2-羰基及噻吩-3-羰基組成之群組。

8. 如請求項1之化合物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基或鹵素；及

R^5 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基； C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基； C_1 - C_5 -烷氧基-羰基； C_2 - C_5 -烯基-羰基； C_3 - C_6 -環烷基-羰基； C_3 - C_6 -環烷基- C_1 - C_3 -烷基-羰基； C_3 - C_6 -環烷基-胺甲醯基； C_3 - C_6 -環烷基-硫代胺甲醯基；苯基- C_1 - C_3 -烷基；苯基-羰基或苯基- C_1 - C_3 -烷基-羰基，其中此二基之苯基基團可經獨立選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、鹵素、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基單-、二-、三-或四-取代，經 C_3 - C_6 -環烷基單-取代，或經苯基單取代，該苯基又可經 C_1 - C_3 -烷基或 C_1 - C_3 -烷氧基取代；苯基- C_1 - C_3 -烷氧基-羰基；苯基-胺甲醯基或苯基-硫代胺甲醯基，其中此二基可視情況經 C_1 - C_5 -烷基及/或鹵素單-或多-取代；苯基- C_1 - C_3 -烷基-胺甲醯基；苯基- C_1 - C_3 -烷基-硫代胺甲醯基；聯苯基-胺甲醯基；萘基羰基、萘基- C_1 - C_3 -烷基-羰基或萘基-胺甲醯基，其中此三基之萘基基團可視情況經獨立選自

C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基及鹵素之取代基取代；蒾基-羰基，視情況經氧代基取代；蒾基-C₁-C₃-烷氧基-羰基；或含有一至三個獨立選自氧、氮及硫雜原子之五-至九-員雜芳基-羰基，其中該基可經一或兩個獨立選自C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素及三氟甲基之基取代；其條件為當R¹、R²、R³及R⁴代表氫時，R⁵不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

9. 如請求項1或2之化合物，其中

R¹、R²、R³及R⁴獨立代表氫、C₁-C₅-烷基、C₁-C₃-烷氧基或鹵素；及

R⁵代表C₀-C₅-烷基-羰基；C₁-C₅-烷氧基-羰基；C₂-C₅-烯基-羰基；C₃-C₆-環烷基-羰基；C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-羰基；C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷氧基-羰基；苯基-羰基或苯基-C₁-C₃-烷基-羰基，其中該等基之苯基基團可經獨立選自C₁-C₄-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基之取代基單-、二-、三-或四-取代，或經苯基單-取代該苯基又可經C₁-C₃-烷基或C₁-C₃-烷氧基取代；萘基羰基；蒾基-C₁-C₃-烷氧基-羰基；或含有一至三個獨立選自氧、氮及硫之雜原子之五-或六-員雜芳基-羰基，其中該基可經一或二個獨立選自C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素及三氟甲基之基取代；

其條件為當R¹、R²、R³及R⁴代表氫時，R⁵不為乙氧基-羰基或第三丁氧基羰基。

10. 如請求項1-3中任一項之化合物，該等化合物係選自由以

下組成之群組：

(2-苄基氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-丁氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-9H-芴-9-基甲氧基羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環己烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(4-甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-三氟甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-環戊基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-第三丁基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-((E)-丁-2-烯醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3,5-二甲氧基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-二苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-己醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(吡啶-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(吡啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

噪-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-5-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡

噪-5-基]-乙酸；

[2-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吡噪-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪-5-基]-

乙酸；

[2-(5-溴-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(3-甲基-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲基-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(5-氯-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪-5-基]-

乙酸；

[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

[2-(噻吩-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪-5-基]-

乙酸；

[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡噪

-5-基]-乙酸；

消旋[2-(2-環己基-2-苯基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯乙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸鈉；

[2-(3-苯基-丙基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸鈉；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(5-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；及

[2-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸。

11. 如請求項10之化合物，該等化合物係選自由以下組成之群組：

[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-

基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-溴-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(4-溴-苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；及

[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸。

12. 如請求項1之化合物，該等化合物係選自由以下組成之群組：

5-羧基甲基-7-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-8-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-6-氯-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-7-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸第三丁酯；

5-羧基甲基-8-甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧

酸第三丁酯；

8-溴-5-羧基甲基-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸
第三丁酯；

5-羧基甲基-8-氟-1,3,4,5-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸
第三丁酯；

[7-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[2-(3-氯-苯甲酰基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶

-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[7-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[7-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并
[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并
[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-
基]-乙酸；

[2-(3-氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-
基]-乙酸；

[2-(3,5-二氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基]-乙酸；

[2-(3,4,5-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡
啶-5-基]-乙酸；

[2-(2,3,4,5-四氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]
吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯甲酰基-8-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-
乙酸；

(2-苯甲酰基-6-氟-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-
乙酸；

(2-苯甲酰基-8-異丙基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶
-5-基)-乙酸；

(2-苯甲酰基-8-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-
乙酸；

(2-苯甲酰基-7,8-二氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-

基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-8-第三丁基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-氯-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7,8-二甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯甲醯基-7-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[7-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[7-甲基-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-7-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[7-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[2-(4'-乙基-聯苯-4-羰基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-吡啶并

[4,3-b]吲哚-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]

吲哚-5-基]-乙酸；

[6-氯-2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚

5-基]-乙酸；

[8-氯-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-

基]-乙酸；

[6-氯-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-

基]-乙酸；

[7-甲基-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[8-甲基-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚

-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-

基]-乙酸；

[8-氟-2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-

基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-萘-1-基-乙酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-7-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-6-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酯基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并

[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[8-溴-2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-8-氟-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吡啶-5-基]-乙酸；

[8-氟-2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶

-5-基]-乙酸；

[2-(5-溴-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-甲基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-3-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2-甲氧基-萘-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9-氧代-9H-芴-2-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9H-芴-1-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(9H-芴-4-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(2,4,6-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-環己基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(1H-吡啶-4-羧基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-

基]-乙酸；

[2-(2-氟-苯基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(3-氟-苯基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-苯基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-鄰-甲苯基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-間-甲苯基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-對-甲苯基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苄基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苯乙基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

[2-(萘-1-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(萘-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(聯苯-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-環己基胺甲鹽基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-

基)-乙酸；

[2-(2-氯-苯基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氟-苯基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-苯基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苄基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-環己基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-苄基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

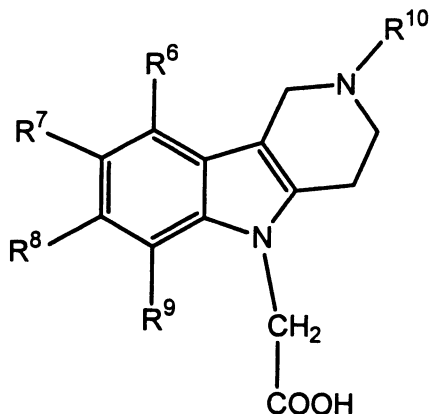
[2-(2-氯-苯基硫代胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

(2-對-甲苯基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；

(2-間-甲苯基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；及

(2-鄰-甲苯基硫代胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸。

13. 一種醫學用化合物，其中該化合物係選自由以下通式(II)之四氫吡啶并吡啶衍生物組成之群組：



(II)

其中

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立代表氫、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、鹵素、硝基、氰基或甲醯基；及

R^{10} 代表 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基、芳基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、芳基-胺甲醯基、芳基-硫代胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-胺甲醯基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代胺甲醯基、環烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、環烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、環烷基-胺甲醯基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基、雜芳基-羰基、雜芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基或雜芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；

及光學上純的對映異構物、對映異構物之混合物、消旋體、光學上純的非立體異構物、非立體異構物之混合物、非立體異構之消旋體、非立體異構消旋體之混合物、內消旋形式及其醫藥可接受性鹽。

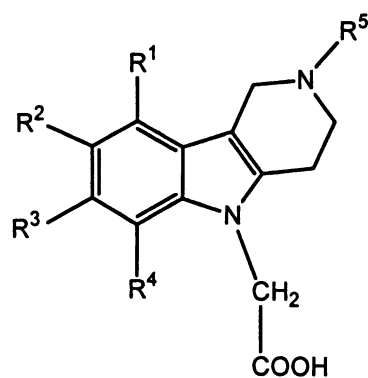
14. 一種醫藥組合物，包括至少一種如前述請求項中任一項之化合物及惰性載劑物質及/或佐劑。
15. 一種如請求項1-13中任一項之化合物用於製備供預防或治療選自由慢性及急性過敏/免疫失調二者組成之群組之疾病之醫藥用途，該慢性及急性過敏/免疫失調係如過敏性氣喘、鼻炎、慢性肺梗塞疾病、皮膚炎、發炎性腸疾病、風濕性關節炎、過敏性腎炎、結膜炎、特應性皮膚炎、支氣管性氣喘、食物過敏、全身性肥大細胞疾病、過敏性反應休克、蕁麻疹、濕疹、搔癢、發炎、局部缺血-再充血受損、腦血管疾病、肋膜炎、潰瘍性結腸炎、嗜伊紅血球相關之疾病如瓊史特勞斯(Churg-Strauss)徵候群及竇炎與嗜鹼細胞相關之疾病如嗜鹼細胞白血病及嗜鹼細胞白血球增多症。

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：



(I)