

發明專利說明書 200424202

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92129337

※申請日期：92年10月22日

※IPC分類：C07D 493/30, 519/00, A61K 3/62,
A61P 3/04

壹、發明名稱：

(中) 嘌呤化合物及其用途

(外) Purine compounds and uses thereof

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 大衛 格利菲斯

(英) GRIFFITH, DAVID ANDREW

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/10/28 ; 60/421,874 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書 200424202

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92129337

※申請日期：92年10月22日

※IPC分類：C07D $4^{93}/_{30}$, $5^{19}/_{00}$, A61K $3^{1}/_{62}$,
A61P $3^{1}/_{04}$

壹、發明名稱：

(中) 嘌呤化合物及其用途

(外) Purine compounds and uses thereof

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 大衛 格利菲斯

(英) GRIFFITH, DAVID ANDREW

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/10/28 ; 60/421,874 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

發明之領域

本發明係關於嘌呤化合物及在嘌呤化合物的合成中有用的中間物。嘌呤化合物可充作類大麻酚受體配體，尤其CB-1受體拮抗劑使用。因此，本發明也關於在治療被類大麻酚受體配體調員疾病，症狀及失調的場合中嘌呤化合物的使用，包括所用的藥學組成物。

發明之背景

肥胖是一種主要的公眾健康問題，因為肥胖使患病率及相關的健康風險提高。肥胖及過重一般是以體重指數（BMI）被定義，該體重指數與總體脂肪有相互關係，並且可評估相對的疾病風險。BMI的計算方式如下：體重（公斤）／（身高（公尺））²。一般而言過重之定義為BMI值25-29.9 kg／m²，肥胖之定義為BMI值30 kg／m²。見，例如，e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no.98-4083 (1998)。

肥胖的增加受到關心是因為伴隨肥胖而來過多的健康風險，包括冠心病，中風，高血壓，II型糖尿病，異常脂血症，睡眠呼吸暫停，膽囊疾病，抑鬱，特定類型的癌（

(2)

例如子宮內膜癌，乳癌，前列腺癌及結腸癌）。肥胖負面的健康影響使其成為在美國可預防性死亡的死因的第二位，並且在社會上有顯著的經濟及心理社會的效果。見 McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993)。

肥胖在目前被認為是一種慢性病，彼需要處理來減低其所伴隨的健康風險。儘管體重喪失是一個重要的處理成果，然而肥胖管理的主要目標之一是改善心血管及代謝值來降低與肥胖有關的發病率及死亡率。以下業已被證實：體重減少 5-10% 可以實質地改善代謝值（比如血糖，血壓及脂質濃度）。因此，吾人咸信：體重故意減少 5-10% 可降低發病率及死亡率。

目前可取得的管理肥胖用的處方藥物一般藉由引起飽足感或減少飲食中油脂吸收的方式來使體重減少。飽足感乃藉由增加正腎上腺素，血清素或兩者的聯會水平被達到。舉例來說，血清素受體亞類型 1B，1D 及 2C 及 1-和 2-腎上腺素能受體的激發乃藉由飽足感的調節來減少食物的攝取。見 Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., 3 (suppl 4), 415s-7s (1995)。腎上腺素能藥劑（例如二乙胺苯丙酮，苄甲苯丙胺，苯二甲嗎啉，氯苯咪唑，及苯丁胺）透過促進兒茶酚胺的釋出因為調節中樞正腎上腺素及多巴胺受體而起作用。較早的腎上腺素能體重喪失藥劑（例如苯丙胺，去氧麻黃鹼，及苯甲

(3)

嗎啉)，彼強烈地接合在多巴胺路徑中，已不再被推薦，原因是彼之濫用的風險。被使用來調節食慾的兩種血清素能藥劑氟苯丙胺及地塞氟苯丙胺不再被取得來使用。

最近，CB1 類大麻酚受體拮抗劑／逆轉催動劑業已被建議作為有潛力的食慾抑制劑。見：例如 Arnone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," *Psychopharmacol.*, 132, 104-106 (1997); Colombo, G., et al., "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," *Life Sci.*, 63, PL113-PL117 (1998); Simiand, J., et al., "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose," *Behav. Pharmacol.*, 9, 179-181 (1998); and Chaperon, F., et al., "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," *Psychopharmacology*, 135, 324-332 (1998). For a review of cannabinoid CB1 and CB2 receptor modulators, see Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9(7), 1553-1571 (2000)。

儘管研究進行中，然而仍然存在更有效及安全的降低或預防體重增加的治療的需求。

(4)

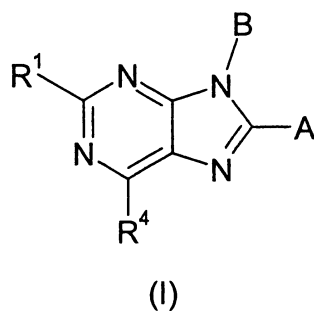
除了肥胖之外，還存在酒精濫用的治療的不被滿足的需求。在美國酒精中毒影響大約一千九拾萬男人及四佰四拾萬女人。每年約十萬的死亡數業已被歸因於酒精濫用或依賴。與酒精中毒有關的健康風險包括受損的運動肌控制及決定，癌、肝病、生育缺陷、心臟病、藥物／藥物相互影響、胰腺炎及人際關係問題。研究業已提出：內源的類大麻酚緊張性在酒精攝取的控制場合中扮演重要的角色。內源的 CB1 受體拮抗劑 SR-141716A 業已被證實將在小鼠及大鼠體內的隨意的酒精攝取加以中斷。見 Arnone, M. et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," *Psychopharmacol*, 132, 104-106 (1997). For review, see Hungund, B.L and B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," *Alcohol & Alcoholism*. 35(2) 126-133, 2000。

目前酒精濫用或依賴的處理一般會患上不順從或潛在的毒肝性；因此，有較有效的酒精濫用／依賴之處理的高度不被滿足的需求。

發明之梗概

本發明提供如式 (I) 之化合物，彼擔任類大麻酚受體配體（尤其 CB1 受體拮抗劑）

(5)



其中

A 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基（A 宜為被取代的苯基，較宜為被 1 至 3 個獨立選自下列取代基所取代的苯基：鹵素（宜為氯或氟），（C₁-C₄）烷氧基，（C₁-C₄）烷基，被鹵素取代的（C₁-C₄）烷基（宜為被氟取代的烷基），及氰基，A 最宜為 2-氯代苯基，2-氟代苯基，2,4-二氯代苯基，2-氟代-4-氯代苯基，2-氯代-4-氟代苯基，或 2,4-二氟代苯基）；

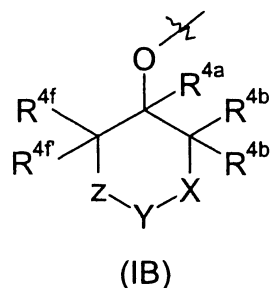
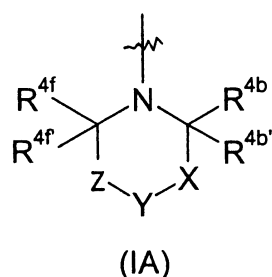
B 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基（B 宜為被取代的苯基，較宜為被 1 至 3 個獨立選自下列取代基所取代的苯基：鹵素（宜為氯或氟），（C₁-C₄）烷氧基，（C₁-C₄）烷基，被鹵素取代的（C₁-C₄）烷基（宜為被氟取代的烷基），及氰基，B 最宜為 4-氯代苯基或 4-氟代苯基）；

R¹ 是氫，（C₁-C₄）烷基，被鹵素取代的（C₁-C₄）烷基，或（C₁-C₄）烷氧基；

R⁴ 是

（i）一種具有化學式（1A）或（1B）的基團

(6)



其中 R^{4a} 是氫或 (C_1-C_3) 烷基；

R^{4b} 及 $R^{4b'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基-， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 胺基-， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋，或一個伸乙橋；

X 是鍵， $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基，二 (C_1-C_4) 烷基胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的

(7)

3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋或一個伸乙橋；

Y 是氧、硫， $-C(O)-$ ， $-C(=N-OH)-$ ，或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基 $-O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2 N-C(O)-$ ， $HO-NH-$ ， $((C_1-C_6) \text{ 烷基胺基})$ ，二 (C_1-C_4) 烷基胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意含有額外的選自氧，氮或硫之中的雜原子，或

Y 是 $-N-R^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是一個氫或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_3-C_6) 環烷基， (C_1-C_3) 烷基磺醯基， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，醯基， (C_1-C_6) 烷基 $-O-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是一個鍵， $-CH_2CH_2-$ ，或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其

(8)

中 R^{4e} 及 $R^{4e'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，((C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-)，((C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-)，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員雜環，其中該化學基團被任意取代，

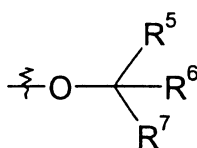
或 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

條件是：當 R^4 是如式 (1A) 之基團時，則 (a) R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4d} ， $R^{4d'}$ ， $R^{4d''}$ ， R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 及

(9)

$R^{4f'}$ 中的至少一個不是氫，(C₁-C₄) 烷基，或被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基；(b) 當 X 及 Z 是鍵，-CH₂- 或 -CH₂CH₂-，及 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 是氫時，Y 不是氧、硫或 -NH-；或

(ii) 一種具有化學式 (1C) 之基團



(1C)

其中 R^5 及 R^6 各自獨立地是氫或 (C₁-C₄) 烷基， R^7 是 (C₁-C₄) 烷基-，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基，(C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基，二 (C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基，或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環，彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子，

或 R^5 及 R^6 及 R^7 連接在一起形成 5 或 6 員內酯，4 至 6 員內醯胺，或 4 至 6 員部份或完全飽和的雜環，彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子，其中該內酯，內醯胺及雜環被任意取代；

以及如式 (1) 之化合物的藥學上可接受的鹽，該化合物或該鹽的前藥，或該化合物，或鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

本發明之合宜化合物是一種如式 (1) 之化合物，其中 R^4 是如式 (1A) 之基團。 R^{4b} 及 $R^{4b'}$ 各自獨立地是氫，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯

(10)

基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，
 ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 R^{4b} 或 R^{4b'} 與 R^{4e}，R^{4e'}，R^{4f}，或 R^{4f'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

X 是鍵，-CH₂CH₂-或 -C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 R^{4c} 與 R^{4e}，R^{4e'}，R^{4f} 或 R^{4f'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋，伸乙橋，R^{4c'} 是氫，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 R^{4c'} 與 R^{4e}，R^{4e'}，R^{4f}，或 R^{4f'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

Y 是氧、硫，-C(O)-，或 -C(R^{4d})(R^{4d'})-，其中 R^{4d} 是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的

(11)

化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，R^{4d'} 是氫，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 R^{4d} 及 R^{4d'} 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺環，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯及內醯胺環任意地含有額外的選自氧、硫或氮之中的雜原子，或

Y 是 -NR^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是氫或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，((C₃-C₆) 環烷基，(C₁-C₃) 烷基磺醯基，(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，二(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，醯基，(C₁-C₆) 烷基-O-C(O)-，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是鍵，-CH₂CH₂-，或 -C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯

(12)

基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，
 ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，
 芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，
 芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或
 完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，
 或 R^{4e} 與 R^{4b}，R^{4b'}，R^{4c} 或 R^{4c'} 連接在一起形成鍵，伸甲
 橋，或伸乙橋，R^{4e'} 是氫，H₂NC(O)-，或選自下列的化學
 基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，
 (C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，
 芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或
 完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，
 或 R^{4e'} 與 R^{4b}，R^{4b'}，R^{4c}，或 R^{4c'} 連接在一起形成鍵，伸
 甲橋，或伸乙橋；

R^{4f} 及 R^{4f'} 各自獨立地是氫，H₂NC(O)-，或選自下列
 的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-
 C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-
 C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環
 ，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，該化學基團被任意取
 代，或 R^{4f} 或 R^{4f'} 與 R^{4b}，R^{4b'}，R^{4c}，或 R^{4c'} 連接在一起
 形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

以及如式 (1) 之化合物的藥學上可接受的鹽，該化
 合物或該鹽的前藥，或該化合物，鹽或前藥的溶劑化物或
 水合物。

(13)

R^{4b} 宜是氫，被任意取代的 (C_1-C_3) 烷基，或與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} ， $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋； $R^{4'}$ 是氫，被任意取代的 (C_1-C_3) 烷基，或與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} ，或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，伸乙橋； R^{4f} 是氫，被任意取代的 (C_1-C_3) 烷基，或 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋； $R^{4f'}$ 是氫，被任意取代的 (C_1-C_3) 烷基，或與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋， R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4f} ，及 $R^{4f'}$ 更宜是氫。

當 Y 是 $-NR^{4d''}$ -時， $R^{4d''}$ 宜是氫或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_3-C_6) 環烷基， (C_1-C_3) 烷基磺醯基， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，醯基， (C_1-C_6) 烷基 $-O-C(O)-$ ，芳基，及雜芳基，其中該化學基團被任意取代（ $R^{4d''}$ 較宜是氫或選自下列的化學基團： (C_1-C_3) 烷基磺醯， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯，醯基， (C_1-C_6) 烷基 $-O-C(O)-$ ，雜芳基，其中該化學基團被任意取代（偏好 (C_1-C_3) 烷基磺醯， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯，醯基， (C_1-C_6) 烷基被 $-O-C(O)-$ 被 1 至 3 個氟原子任意取代，該雜芳基被 1 至 2 個獨立選自下列的取代基所任意取代：氫，氟， (C_1-C_3) 烷氧基， (C_1-C_3) 烷基，及被氟取代的 (C_1-C_3) 烷基）；

X 是 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立是氫， $H_2NC(O)-$ ，被任意取代的 (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_4)

(14)

烷基-NH-C(O)-，或((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，或 R^{4c}或 R^{4c'}與 R^{4e}，R^{4e'}，R^{4f}或 R^{4f'}連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

Z 是 -C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e}及 R^{4e'}各自獨立是氫，H₂NC(O)-，被任意取代的(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，或((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，或 R^{4e}或 R^{4e'}與 R^{4b}，R^{4b'}，R^{4c}或 R^{4c'}連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

當 Y 是 -C(R^{4d})(R^{4d'})-時，R^{4d}是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代(R^{4d}宜是胺基，(C₁-C₆) 烷基胺基，二((C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，或雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，R^{4d}較宜是胺基，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基)，

R^{4d'}是氫，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄)

(15)

烷基 -NH-C(O)-, ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代 (R^{4d'} 宜是 (C₁-C₆) 烷基, H₂NC(O)-, (C₁-C₄) 烷基 -NH-C(O)-, 或 ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-, 或芳基, , R^{4d'} 較宜是 H₂NC(O)-, (C₁-C₄) 烷基 -NH-C(O)-, 或 ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-) ,

或 R^{4d} 及 R^{4d'} 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 5 至 6 員內酯環, 或 4 或 6 員內醯胺環, 其中該雜環, 內酯環及內醯胺環被任意取代, 該內酯環及內醯胺環任意地含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子;

X 是鍵或 -C (R^{4c}) (R^{4c'}) - , 其中 R^{4c} 及 R^{4c'} 各自是氫; Z 是鍵或 -C (R^{4e}) (R^{4e'}) - , 其中 R^{4e} 及 R^{4e'} 各自是氫。

另一個合宜的體系是一種化合物, 其中 Y 是 -C (R^{4d}) (R^{4d'}) - , R^{4b}, R^{4b'}, R^{4f}, 及 R^{4f'} 皆是氫; R^{4d} 是氫, 羥基, 胺基, 或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 醯基氧基, 醯基, (C₁-C₃) 烷基 -O-C(O)-, (C₁-C₆) 烷基胺基, 及二 (C₁-C₄) 烷基胺基, 其中該化學基團被任意取代 (R^{4d} 宜是氫, 羥基, 胺基, 或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷氧基, 醯基, (C₁-C₆) 烷基胺基, 及二 (C₁-C₄) 烷基胺基); R^{4d'} 是氫, 或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷基, 芳基及雜芳基, 其中該化學基團被任意取代 (R^{4d'} 宜是氫, 或選自下列的

(16)

化學基團：(C₁-C₆) 烷基及芳基，其中該化學基團被任意取代)。在這個體系中，X 宜是 -C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 及 R^{4c'} 各獨立地是氫或被任意取代的 (C₁-C₆) 烷基，或 R^{4c} 或 R^{4c'} 或 R^{4e} 或 R^{4e'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋 (R^{4c} 及 R^{4c'} 宜是氫或 R^{4c} 或 R^{4c'} 與 R^{4e} 或 R^{4e'} 連接在一起形成鍵)；Z 宜是 -C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 及 R^{4e'} 各自獨立地是氫或被任意取代的 (C₁-C₆) 烷基，或 R^{4e} 或 R^{4e'} 與 R^{4c} 或 R^{4c'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋 (R^{4e} 及 R^{4e'} 宜是氫或 R^{4e} 或 R^{4e'} 與 R^{4c} 或 R^{4c'} 連接在一起形成鍵)。

又一個合宜的體系是一種化合物，其中 Y 是 -C(R^{4d})(R^{4d'})-，R^{4b}，R^{4b'}，R^{4f}，及 R^{4f'} 皆是氫；R^{4d} 及 R^{4d'} 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 至 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺環，其中該雜環，內酯環，內醯胺環任意含有額外之選自氧、硫或氮的雜原子 (R^{4d} 及 R^{4d'} 宜連接在一起形成 5 至 6 員內醯胺環，其中該內醯胺環被任意取代及任意含有額外之選自氮或氧的雜原子)。

在這個體系中，X 宜是鍵，-CH₂CH₂- 或 -C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 及 R^{4c'} 各獨立是氫或被任意取代的 (C₁-C₆) 烷基，或 R^{4c} 或 R^{4c'} 與 R^{4e} 或 R^{4e'} 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋 (X 較宜是鍵或 -C(R^{4c})(R^{4c'})-，其中 R^{4c} 及 R^{4c'} 各是氫)；Z 宜是鍵，-CH₂CH₂- 或 -C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 及 R^{4e'} 各獨立是氫或被任意取代的 (C₁-C₆) 烷基，或 R^{4e} 或 R^{4e'} 與 R^{4c} 或 R^{4c'} 連接在一起形成

(17)

鍵，伸甲橋，或伸乙橋（ Z 較宜是鍵或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 及 $R^{4e'}$ 各是氫）。

本發明之另一個合宜的體系是如式（I）之化合物，其中 R^4 如式（1B）之基團，其中 R^{4a} 如上述， R^{4b} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：
 （ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基- $NH-C(O)-$ ，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

$R^{4b'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基- $NH-C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂ $N-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

X 是鍵， $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基- $NH-C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂ $N-C(O)-$ ，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（

(18)

C_1-C_4) 烷基) ₂ 胺基, (C_3-C_6) 環烷基胺基, 醯基胺基, 芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代, 或 R^{4c} 與 R^{4e} , R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋或伸乙橋, $R^{4c'}$ 是氫, $H_2NC(O)-$, 或選自下列的化學基團: (C_1-C_6) 烷基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-, (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-, ((C_1-C_4) 烷基) ₂N-C(O)-, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代, 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋或伸乙橋 (X 宜是鍵, $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, 其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各獨立地是氫或 (C_1-C_6) 烷基);

Y 是氧、硫, $-C(O)-$ 或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, 其中 R^{4d} 是氫, 氰基, 羥基, 胺基, $H_2NC(O)-$, 或選自下列的化學基團: (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, 醯基氧基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-, (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-, ((C_1-C_4) 烷基) ₂N-C(O)-, (C_1-C_6) 烷基胺基, ((C_1-C_4) 烷基) ₂ 胺基, (C_3-C_6) 環烷基胺基, 醯基胺基, 芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代, $R^{4d'}$ 是氫, $H_2NC(O)-$, 或選自下列的化學基團: (C_1-C_6) 烷基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-, (C_1-C_4) 烷基-

(19)

NH-C(O)-, ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代, 或 R^{4d} 及 R^{4d'} 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 5 或 6 員內酯環, 或 4 至 6 員內醯胺環, 其中該雜環, 內酯環及內醯胺環被任意取代, 該內酯環及內醯胺環任意含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子, 或

Y 是 NR^{4d''}-, 其中 R^{4d''} 是氫或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷基, (C₃-C₆) 環烷基, (C₁-C₃) 烷基磺醯基, (C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基, 二 (C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基, 醯基, (C₁-C₆) 烷基-O-C(O)-, 芳基, 雜芳基, 其中該化學基團被任意取代 (Y 宜是 -NR^{4d''}-, 其中 R^{4d''} 是氫或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷基, (C₃-C₆) 環烷基, (C₁-C₃) 烷基磺醯基, (C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基, 二 (C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基, 醯基, (C₁-C₆) 烷基-O-C(O)-, 芳基及雜芳基, 其中該化學基團被任意取代);

Z 是鍵, -CH₂CH₂-, 或 -C(R^{4e})(R^{4e'})-, 其中 R^{4e} 是氫, 氰基, 羥基, 胺基, H₂NC(O)-, 或選自下列的化學基團: (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 醯基氧基, 醯基, (C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-, (C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-, ((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-, (C₁-C₆) 烷基胺基, ((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基, (C₃-C₆) 環烷基胺基, 醯基胺基, 芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基, 雜芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或

(20)

完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 R^{4e} 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋， $R^{4e'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋 (Z 宜是鍵，-CH₂CH₂- 或 -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各獨立地是氫或 (C₁-C₆) 烷基)；

R^{4f} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代；

$R^{4f'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

(21)

或 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} , 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋或伸乙橋;

以及如式 (1) 之化合物的藥學上可接受的鹽, 該化合物或該鹽的前藥, 或如式 (1) 之化合物, 鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

本發明之又一個合宜的化合物是一種如式 (1) 之化合物, 其中 R^4 是一種如式 (1C) 之基團, 其中 R^5 及 R^6 各獨立地是氫或 (C₁-C₄) 烷基, R^7 是 (C₁-C₄) 烷基, 被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 胺基, 二 (C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 胺基, 或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環, 彼含有 1 至 2 個選自氧、硫或氮的雜原子, 或 R^5 及 R^6 或 R^5 及 R^7 連接在一起形成 5 至 6 員內酯, 4 至 6 員內醯胺, 或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環, 彼含有 1 至 2 個選自氧、硫或氮之中的雜原子, 其中該內酯, 內醯胺及雜環被任意取代; 該如式 (1) 之化合物的藥學上可接受的鹽, 該化合物或鹽的前藥, 或該化合物, 鹽或前藥的溶劑化物或水合物。 R^5 及 R^6 各是氫或 (C₁-C₄) 烷基, R^7 是 (C₁-C₄) 烷基。

本發明之合宜的化合物包括: 1- [9- (4-氯代-苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -3-乙基胺基-吡啶-3-羧酸醯胺; 1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -3-異丙基胺基-吡啶-3-羧酸醯胺; 1- { 1- [9- (4-氯代-苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-

(22)

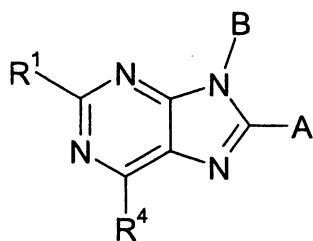
基〕-4-苯基哌啶-4-基〕-乙酮；{ 3-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-3-（ 1 α ，5 α ，6 α ）-氮雜二環〔 3.1.0〕己-6-基〕-二甲基胺；6-（ 1-苄基吡咯烷-3-基氧基）-9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤；9-（ 4-氯代苯基）-6-（ 1-環己基吡啶-3-基氧基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤；6-叔丁氧基-9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤；9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-6-異丙氧基-9H-嘌呤；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氟代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氟代苯基）-2-甲基-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-吡咯烷-1-基-哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基胺基-哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；4-胺基-1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-甲基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；1-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氟代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；8-〔 9-（ 4-氯代苯基）-8-（ 2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺〔

(23)

4.5] 癸-4-酮；9-[9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-1-甲基-4-氧雜-1,9-二氮雜螺[5.5]十一碳-2-酮；8-[9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸-4-酮；1-[9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-4-(4-氟代苯基)-哌啶-4-醇；1-[9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-4-苯基哌啶-4-醇；4-苄基-1-[9-(4-氯代-苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-哌啶-4-醇；4-[9-(4-氯代-苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-2-羧酸甲基醯胺；9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-6-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-9H-嘌呤；及9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-6-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-9H-嘌呤；以及以上化合物的藥學上可接受的鹽，或該化合物或鹽的溶劑化物或水合物。

合宜的藥學上可接受的鹽類包括：鹽酸鹽，甲基磺酸鹽及苯磺酸鹽。在若干情況下，吾人偏好游離鹼。“游離鹼”表示胺基基團，彼具有孤單的電子對。

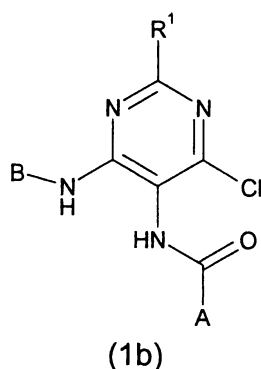
本發明之另一個體系包括中間物(1c/d)及(1b)，彼可用於本發明之化合物的合成：



(1c/d)

(24)

其中 A 及 B 各獨立地是被 1 至 3 個獨立選自下列基團之中的取代基取代的苯基：鹵素，(C₁-C₄) 烷氧基，(C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，氰基；R¹ 是氫，(C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，或 (C₁-C₄) 烷氧基；R⁴ 是羥基或鹵素；



其中 A 及 B 各獨立地是被 1 至 3 個獨立選自下列基團之中的取代基取代的苯基：鹵素，(C₁-C₄) 烷氧基，(C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基及氰基；R¹ 是氫，(C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，或 (C₁-C₄) 烷氧基。

A 及 B 宜各獨立地是被 1 至 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代的苯基：氫，氟，(C₁-C₄) 烷氧基，(C₁-C₄) 烷基，被氟取代的 (C₁-C₄) 烷基，氰基。A 較宜是 2-氯代苯基，2-氟代苯基，2,4-二氯代苯基，2-氟代-4-氯代苯基，2-氯代-4-氟代苯基，該 2,4-二氟代苯基；B 是 4-氯代苯基或 4-氟代苯基。

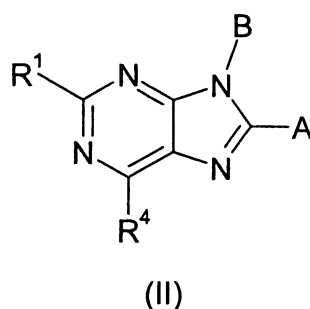
本發明之又一個體系包括一種藥學組成物，彼包含：

(1) 本發明之化合物，(2) 藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體。該組成物宜包含一種治療上有效份量的本發

(25)

明之化合物。該組成物也可含有至少一種的額外的藥學上的藥劑（在本說明書中所述的）。合宜的藥劑包括菸鹼受體部份催動劑，類鴉片拮抗劑（例如納屈酮（naltrexone）及納美芬（nalmefene）），多巴胺能藥劑（例如，去水嗎啡（apomorphine）），過動徵候群（ADHD）藥劑（例如，RitalinTM，StratteraTM，ConcertaTM及 AdderallTM），及抗肥胖藥劑（在下文中被描述）。

本發明之又一個體系包括治療動物體內被類大麻酚受體（尤其 CB1 受體）拮抗劑調員疾病，症狀或失調的方法，該方法包含給需要這類治療的動物投服治療上有效份量的如式（II）之化合物（或彼之藥學組成物）。



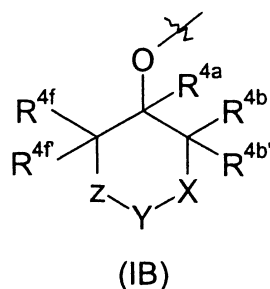
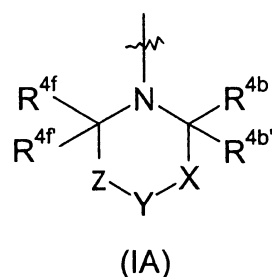
其中

A 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；
B 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；R¹ 是氫，（C₁-C₄）烷基，被鹵素取代的（C₁-C₄）烷基或（C₁-C₄）烷氧基；

R⁴ 是

（i）一種具有化學式（1A）或（1B）的基團

(26)



其中 R^{4a} 是氫或 (C_1-C_3) 烷基；

R^{4b} 及 $R^{4b'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基-， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 胺基-， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋，或一個伸乙橋；

X 是鍵， $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基，二 (C_1-C_4) 烷基胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的

(27)

3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋或一個伸乙橋；

Y 是氧、硫， $-C(O)-$ ，或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，((C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d''}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子，或

Y 是 $-N-R^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是一個氫或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₃-C₆) 環烷基，(C₁-C₃) 烷基磺醯基，(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，二(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，醯基，(C₁-C₆) 烷基-O-C(O)-，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是一個鍵， $-CH_2CH_2-$ ，或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其

(28)

中 R^{4e} 及 $R^{4e'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，((C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-)，((C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-)，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

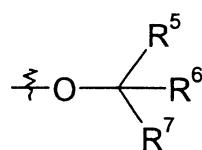
或 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員雜環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；或

(ii) 一種具有化學式 (1C) 之基團

(29)



(IC)

其中 R^5 及 R^6 各自獨立地是氫或 (C₁-C₄) 烷基， R^7 是 (C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基，(C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基，二 (C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基，或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環，彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子，

或 R^5 及 R^6 及 R^7 連接在一起形成 5 或 6 員內酯，4 至 6 員內醯胺，或 4 至 6 員部份或完全飽和的雜環，彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子，其中該內酯，內醯胺及雜環被任意取代；

(iii) 一種胺基，彼被一個以上的選自下列基團之中的取代基取代：(C₁-C₈) 烷基，芳基 (C₁-C₄) 烷基，部份或完全飽和的 (C₃-C₈) 環烷基，羥基 (C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基，雜芳基 (C₁-C₃) 烷基，部份或完全飽和的雜環；或

(iv) 一種 (C₁-C₆) 烷基，彼被一個以上的選自下列基團之中的取代基任意取代：羥基，(C₁-C₆) 烷氧基，胺基，(C₁-C₆) 烷基胺基，二 ((C₁-C₆) 烷基) 胺基 (C₁-C₃) 烷基磺醯，(C₁-C₃) 烷基胺磺醯，醯基氧基，完全或部份飽和的雜環，完全或部份飽和的環烷基；以及如式 (II) 之化合物的藥學上可接受的鹽，該化合物或鹽

(30)

的前藥，或該化合物，鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

被類大麻酚受體拮抗劑調員疾病，症狀及／或失調包括：進食病（例如暴飲暴食，厭食症，貪食症），體重喪失或控制（例如卡洛里或食物攝取減少及／或食欲抑制劑），肥胖，抑鬱，非典型抑鬱，雙相性情感障礙，精神病，精神分裂症，行為性成癮，與報答有關的行為之抑制（例如條件部位迴避，例如由古柯鹼及嗎啡誘發的條件部位偏好的抑制），物質濫用，加成障礙，衝動，酒精中毒（例如，酒精濫用，加成及／或依賴，包括禁慾，渴求減低及酒精攝取的復發預防），菸草濫用（例如吸煙成癮，中斷及／或依賴，包括渴求減低及吸煙的復發預防），癡癡（包括記憶喪失，阿茲海默氏症，老年癡癡，血管性癡癡，輕微識別損傷，與年齡有關的識別衰退，輕微神經識別障礙），雄性性機能障礙（例如勃起困難），癲癇發作障礙，癲癇，胃腸障礙（例如胃腸自動能力或腸推進機能障礙），過動徵候群（ADHD），帕金森氏症，及 II 型糖尿病。在合宜的體系中，該方法被用於治療肥胖，ADHD，酒精中毒及／或煙草濫用。

本發明之化合物可與其他的藥劑一起被投服。合宜的藥劑包括菸鹼受體部份催動劑，類鴉片拮抗劑（例如納屈酮（包括納屈酮貯積），安它布（antabuse）及納美芬），多巴能藥劑（例如去水嗎啡），ADHD 藥劑（例如哌醋甲酯鹽酸鹽（例如，RitalinTM 及 ConcertaTM），亞托摩山丁（atomoxetine）（例如 StratteraTM）及苯丙胺（例如

(31)

AdderallTM) 及抗肥胖藥劑，如 apo-B / MTP 抑制劑，MCP-4 催動劑，CCK-A 催動劑，單胺再攝取抑制劑，類交感神經藥， β_3 腎上腺素能受體催動劑，多巴胺受體催動劑，黑素細胞激活激素受體類似物，5-HT_{2c} 受體催動劑，黑色素濃縮激素受體拮抗劑，柔素 (leptin)，柔素類似物，柔素受體催動劑，甘丙素受體拮抗劑，脂肪酶抑制劑，蛙皮素受體催動劑，神經肽-Y 受體拮抗劑，擬甲狀腺藥，脫氫表雄酮或彼之類似物，糖皮質激素受體拮抗劑，開胃藥受體拮抗劑，類高血糖素肽-1 受體催動劑，神經營養因子，與人刺鼠有關的蛋白質拮抗劑，瑞素 (ghrelin) 受體拮抗劑，組織胺 3 受體拮抗劑或逆轉催動劑，及神經結構素 U 受體催動劑等。

綜合療法可以下列方式被投服 (a) 單一的藥學組成物，彼包含：本發明之化合物，至少一種的在本說明書中所描述的另外的藥劑及藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體；或 (b) 二種分開的藥學組成物，彼包含 (i) 第一種組成物，彼包含本發明之化合物及藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體，(ii) 第二種組成物，彼包含至少一種的在本說明書中所描述的另外的藥劑及藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體。藥學組成物可以同時或先後及以任何次序的方式被投服。

本發明之又一個觀點包括供消耗者使用的藥學套件，該套件可用來處理在動物體內被類大麻酚受體拮抗劑調員疾病，症狀或障礙。該套件包含：a) 合適的劑量形式，

(32)

彼包含本發明之化合物；b) 使用者指示；彼描述使用劑量形式處理被類大麻酚受體（尤其 CB1 受體）拮抗劑調員疾病，症狀或障礙的方法。

另一個體系包括一種藥學套件，彼包含：a) 第一種劑量形式，彼包含（i）本發明之化合物及（ii）藥學上可接受的載體，賦形藥或稀釋劑；b) 第二種劑量形式，彼包含（i）在本說明書中所描述的另外的藥劑，（ii）藥學上可接受的載體，賦形藥或稀釋劑；c) 容器。

定義

在本說明書所使用的“烷基”表示如通式 $C_{1-7}H_{2n+1}$ 的烴基團。烷基可以是直鏈或分枝的。茲舉例如下，“（ C_1-C_6 ）烷基”表示一價的，直鏈或分枝的脂族基團，彼含有 1 至 6 個碳原子例如，甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，另丁基，叔丁基，正戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，新戊基，3,3-二甲基丙基，己基，2-甲基戊基等）。同樣地，以下基團的烷基部份（即烷基部位）有如上所述的定義：烷氧基，醯基（例如烷醯基），烷基胺基，二烷基胺基，及烷基硫代基團。當被指示成“被任意取代”時，烷基或烷基部份可以是未被取代的或是被一個以上的（通常 1 至 3 個取代基，除非是鹵素取代基（如同全氯代或全氟代烷基））獨立選自在下面的“被取代”的定義中所列出的取代基之中的基團取代。“被鹵素取代的烷基”表示被一個以上的鹵素原子取代的烷基（例

(33)

如，氟代甲基，二氟代甲基，三氟代甲基，全氟代甲基等）。當被取代時，烷基或烷基部份宜被 1 至 3 個氟取代基取代，或被 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_2-C_3 ）烯基，芳基，雜芳基，3 至 6 員雜環，氯代，氰基，羥基，（ C_1-C_3 ）烷氧基，芳氧基，胺基，（ C_1-C_6 ）烷胺基，二（ C_1-C_4 ）烷胺基，胺基羧酸根絡（即（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-NH-），羥基（ C_2-C_3 ）烷胺基，或酮（氧基），較偏好的 1 至 3 個氟基，或 1 個選自下列基團之中的取代基：（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_6 ）芳基，6 員雜芳基，3 至 6 員雜環，（ C_1-C_3 ）烷氧基，（ C_1-C_4 ）烷胺基或二（ C_1-C_2 ）烷胺基。

“部份或完全飽和的碳環”（也被稱為“部份或完全飽和的環烷基”）表示非芳香環（被部份或完全氫化）及可以單環，雙環或螺環形式存在。除非另外指示，否則碳環通常是 3 至 8 員環（偏好 3 至 6 員環）。部份或完全飽和的碳環（或環烷基）包括：環丙基，環丙烯基，環丁基，環丁烯基，環戊基，環戊烯基，環戊二烯基，環己基，環己烯基，環己二烯基，原冰片烷基（二環〔2.2.1〕庚基），原冰片烯基，二環〔2.2.2〕辛基等。當被表示成“被任意取代”時，部份飽和或完全飽和的烷基環烷基可以是未被取代的或是被一個以上的獨立選自下文所列之在“被取代”的定義中的基團之中的取代基取代的。被取代的碳環也包括基團，其中碳環被稠合至苯環（例如茚滿基）。

(34)

碳環基團可利用在碳環系統中的碳原子中的任何一個被連接在化學實體或部份上。當被取代時，碳環基團宜被 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_2-C_3 ）烯基，（ C_1-C_6 ）次烷基，芳基，雜芳基，3 至 6 員雜環，氫代，氟代，氰基，羥基，（ C_1-C_3 ）烷氧基，芳氧基，胺基，（ C_1-C_6 ）烷胺基，二（ C_1-C_4 ）烷胺基，胺基羧酸根絡（即（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-NH-），羥基（ C_2-C_3 ）烷基胺基，或酮（氧基），較偏好 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_2 ）炔基，3 至 6 員雜環，氟代，（ C_1-C_3 ）烷氧基，（ C_1-C_4 ）烷胺基或二（ C_1-C_2 ）烷胺基。同樣地，基團（例如環烷基烷基，環烷基胺基等）的環烷基部份有如上所述的定義。

“部份飽和或完全飽和的雜環”（也被稱為“部份飽和或完全飽和的雜環”）表示非芳香環（被部份或完全氫化）及可以單環，雙環或螺環的形式存在。除非另有指示，否則雜環通常是 3 至 6 員含有 1 至 3 個（偏好 1 或 2 個）獨立選自氧、硫或氮之中的雜原子的環。部份或完全飽和的雜環包括：環氧基，氮丙啶基，四氫呋喃基，二氫呋喃基，二氫吡啶基，吡咯烷基，N-甲基吡咯烷基，咪唑烷基，咪唑啉基，哌啶基，哌嗪基，吡啶烷基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，2H-色烯基，噁嗪基，嗎啉代，硫代嗎啉代，四氫噻吩基，四氫噻吩基 1,1-二氧化物等。當被表示成“被任意取代”時，部份或完全飽和的雜環基團可以是未被取代的或被一個以上（一般是 1 至 3 個）的獨立選自下文

(35)

所列之在“被取代”的定義中的取代基取代的。被取代的雜環包括：基團，其中雜環被稠合至芳香或雜芳基環（例如 2,3-二氫苯並呋喃基，2,3-二氫吲哚基，2,3-二氫苯並噻吩基，2,3-二氫苯並噻唑基等）。當被取代時，雜環宜被 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_2-C_4 ）烯基，芳基，雜芳基，3 至 6 員雜環，氯代，氟代，氰基，羥基，（ C_1-C_3 ）烷氧基，芳氧基，胺基，（ C_1-C_6 ）烷胺基，二（ C_1-C_3 ）烷胺基，胺基羧酸根絡（即（ C_1-C_3 ）烷基）-O-C(O)-NH-），或酮（氧基），較偏好 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_6 ）芳基，6 員雜芳基，3 至 6 員雜環，或氟代。雜環基團可利用在雜環系統中的環原子中的任何一個被連接在化學實體或部份上。同樣地，基團（例如，被雜環取代的烷基，雜環羰基等）的任何一個雜環部份有如上所述的定義。

“芳基”或“芳香的碳環”表示芳香部份有單環（例如苯基）或稠環（例如萘，蒽，菲等）。典型的芳基是 6 至 10 員芳香的碳環。當被表示成“被任意取代”時，芳基可以是未被取代的或被一個以上（不超過 3 個）的獨立選自下文所列之在“被取代”的定義中的取代基取代的。被取代的芳基包括一系列的芳香部份（例如，聯苯基，聯三苯基，苯基萘基等）。當被取代時，芳香部份宜被 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基取代：（ C_1-C_4 ）烷基，（

(36)

C_2-C_3) 烯基，芳基，雜芳基，3 至 6 員雜環，溴代，氯代，氟代，碘代，氰基，羥基，(C_1-C_4) 烷氧基，芳氧基，胺基，(C_1-C_6) 烷胺基，二(C_1-C_3) 烷胺基，或胺基羧酸根絡（即(C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-NH-），較偏好 1 或 2 個獨立選自下列基團之中的取代基： (C_1-C_4) 烷基，氯代，氟代，氰基，羥基或(C_1-C_4) 烷氧基。芳基可利用在芳香環系統中的碳原子中的任何一個被連接在化學實體或部份上。同樣地，芳醯或芳醯氧基（即（芳基）-C(O)-O-）的芳基部份（即芳香的部份）有如上所述的定義。

“雜芳基”或“雜芳香環”表示芳香部份，彼含有至少一個的在 5 至 10 員芳香環系統中的雜原子（例如，氧、硫、氮或彼之綜合），該芳香環系統如下：吡咯基，吡啶基，吡唑基，吲哚基，吲唑基，噻吩基，呋喃基，苯並呋喃基，噁唑基，咪唑基，四唑基，三嗪基，嘧啶基，吡嗪基，噻唑基，嘌呤基，苯並咪唑基，喹啉基，異喹啉基，苯並噻吩基，苯並噁唑基等）。雜環部份可由單環或稠環系統組成。典型的雜芳基單環是 5 至 6 員環，彼含有 1 至 3 個獨立選自氧、硫和氮之中的雜原子，典型的雜芳基稠環是 9 至 10 員環，彼含有 1 至 4 個獨立選自氧、硫和氮之中的雜原子。當被表示成“被任意取代”時，雜芳基可以是未被取代的或被一個以上（宜不超過 3 個）的獨立選自下文所列之在“被取代”的定義中的取代基取代的。當被取代時，雜芳香基團部份宜被 1 或 2 個獨立選自下列基團之中

(37)

的取代基取代：（ C_1-C_4 ）烷基，（ C_2-C_3 ）烯基，芳基，雜芳基，3至6員雜環，溴代，氯代，氟代，碘代，氰基，羥基，（ C_1-C_4 ）烷氧基，芳氧基，胺基，（ C_1-C_6 ）烷胺基，二（ C_1-C_3 ）烷胺基，或胺基羧酸根絡（即（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-NH-），較偏好1或2個獨立選自下列基團之中的取代基：（ C_1-C_4 ）烷基，氯代，氟代，氰基，（ C_1-C_4 ）烷氧基，（ C_1-C_4 ）烷胺基或二（ C_1-C_2 ）烷胺基。雜芳基可利用在芳香環系統中的原子中的任何一個被連接至化學實體或部份，該芳香環系統如下：咪唑-1-基，咪唑-2-基，咪唑-4-基，咪唑-5-基，吡啶-2-基，吡啶-3-基，吡啶-4-基，吡啶-5-基，或吡啶-6-基）。同樣地，雜芳醯（即（雜芳基）-C(O)-O）中的雜芳基部份（即雜芳香基團部份）有如上所述的定義。

“醯基”表示烷基，部份或完全飽和的環烷基，部份或完全飽和的雜環，芳基；及被雜芳基取代的羰基。醯基包括：（ C_1-C_6 ）烷醯（例如甲醯，乙醯，丙醯，丁醯，戊醯，己醯，叔丁基乙醯等），（ C_3-C_6 ）環烷基羰基（例如環丙基羰基，環丁基羰基，環戊基羰基，環己基羰基等），雜環基羰基（例如吡咯烷羰基，吡咯-2-酮-5-羰基，哌啶基羰基，哌嗪基羰基，四氫呋喃基羰基等），芳醯（例如苯醯）及雜芳醯（例如噻吩-2-羰基，噻吩-3-羰基，呋喃-2-羰基，呋喃-3-羰基，1H-吡咯基-2-羰基，1H-吡咯基-3-羰基，苯並[b]噻吩基-2-羰基等）。此外，醯基中的烷基，環烷基，雜環，芳基及雜芳基部份可以是在上文

(38)

的個別的定義中所描述的基團中的任何一個。當被表示成“被任意取代”時，鹽基可以是未被取代的或是被一個以上（一般是 1 至 3 個）的獨立選自在下文的“被取代”的定義中所列出的取代基取代，或鹽基的烷基，環烷基，雜環，芳基及雜芳基部份分別被上文中所列出的合宜的及較合宜的取代基的方式取代。

“被取代”特別想像及考慮在此藝中常見的一個以上的取代基。然而，通常精於此藝的人士會了解：取代基應該被選擇才不會對化合物的藥理特性有不利的影響或藥劑有不利的干擾。供在上文中所定義的基團中的任何一個用的合適的取代基包括：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_3-C_7 ）環烷基，（ C_2-C_6 ）烯基，（ C_1-C_6 ）亞烷基，芳基，雜芳基，3 至 6 員雜環，鹵素（例如氯，溴，碘及氟），氰基，羥基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，芳氧基，氫硫基，（ C_1-C_6 ）烷硫代，芳硫代，胺基，單或二（ C_1-C_6 ）烷胺基，季銨鹽，胺基（ C_1-C_6 ）烷氧基，胺基羧酸根絡（即（ C_1-C_6 ）烷基-O-C(O)-NH-），羥基（ C_2-C_6 ）烷胺基，胺基（ C_1-C_6 ）烷硫代，氰基胺基，硝基，（ C_1-C_6 ）胺基甲醯，酮（氧基），鹽基，（ C_1-C_6 ）烷基-CO₂-，乙醇鹽，胺基乙鹽，胍基，脒基，胺磺鹽，磺鹽，亞磺鹽，硫代（ C_1-C_6 ）烷基-C(O)-，硫代（ C_1-C_6 ）烷基-CO₂-，及以上基團的綜合。的被取代的基團綜合（比如“被取代的芳基（ C_1-C_6 ）烷基”）之中，芳基或烷基可被取代，或芳基及烷基可被一個以上的（一般是 1 至 3 個，除了全鹵代取代基以外）取代

(39)

基取代。被芳基或雜芳基取代的碳環或雜環基團可以是稠環（例如茚滿基，二氫苯並呋喃基，二氫吲哚基等）。

“鹵素”表示氯，溴，碘或氟基團。

“溶劑化物”表示被化學式（I）或（II）表示的化合物的分子複合物（包括彼之前藥及藥學上可接受的鹽），該化合物有一種以上的溶劑分子。溶劑分子在醫藥技藝中常被使用，彼被認為對接受者是無害的，例如水，乙醇等。“水合物”表示複合物中的溶劑分子是水。

“藥學上可接受的”表示物質或組成物與其他的拼料（包含調和物）及／或被處理的哺乳動物必須在化學上及／或毒物學上能相容。

“保護基”或“Pg”表示在與化合物上的其他官能基反應時尚被用來阻礙或保護特定的官能基上的取代基。“胺基保護基”是一種與胺基連接的取代基，彼將在化合物中的胺基官能基阻礙或保護。合適的胺基保護基包括：乙醯，三氟乙醯，叔丁氧羰基（BOC），苄氧羰基（CBz）及 9-芴基甲基氧基羰基（Fmoc）。同樣地，“羥基保護基”表示羥基上的取代基，其將羥基官能基阻礙或保護。合適的保護基包括乙醯及甲矽烷基。“羧基保護基”表示羧基上的取代基，其將羧基官能基阻礙或保護。常見的羧基保護基包括： $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ ，氰基乙基，2-（三甲基甲矽烷基）乙基，2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基甲基，2-（對甲苯磺醯）乙基，2-（對硝基苯基硫基）乙基，2-（二苯基膦基）-乙基，硝基乙基等。對保護基的一般描述及其之使用

(40)

而言，見 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

“治療上有效份量”表示本發明之化合物的份量可（ i ）處理或預防特定的疾病，症狀或障礙，（ ii ）使特定的疾病，症狀或障礙的一種以上的徵候減少，改善或消除，或（ iii ）預防或延後在本說明書中的特定的疾病，症狀或障礙的一種以上的徵候的開始。

“動物”表示：人（男人或女人），陪伴型動物（例如犬，貓及馬），食用動物，展示動物，水產動物，鳥類及其他的相似的動物物種。“食用動物”表示食物來源動物，例如牛，豬，羊及家禽。

“處理”包含預防性處理（即預防法）及減輕處理。

“被類大麻酚受體調員”或“類大麻酚受體的調節作用”表示類大麻酚受體的活化或去活化。例如，配體可擔任催動劑，部份催動劑，逆轉催動劑，拮抗劑，或部份拮抗劑。

“拮抗劑”包括完全拮抗劑及部份拮抗劑，以及逆轉催動劑。

“CB-1 受體”表示被 G 蛋白耦合的 1 型類大麻酚受體。

“本發明之化合物”（除非另外指定）表示如式（ I ）之化合物和比式（ II ）之化合物，彼之前藥，該化合物之藥學上可接受的鹽類，及／或該化合物，鹽類及／或前藥的水合物或溶劑化物，以及所有的立體異構物（包括非對

(41)

映立體異構物及對掌異構物)，互變異構體及同位素標記的化合物。除非另外指定，否則“本發明之化合物”不包括中間物（1c/d）或（1b）。

發明之詳述

本發明之化合物可利用合成法被合成，該合成法包括與在化學技藝中被人熟悉的合成法類似的方法，尤其由本說明書中所含的說明的觀點來看。起始物一般可從商業上取得，例如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) 或使用精於此藝的人士所熟悉的方法快速製造（例如，利用在下面的文獻中所描述的方法製造：Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), 或 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database))。

就示範的目的而言，在下文中所描述的反應計劃證實合成本發明之化合物（包括關鍵中間物）的有潛力的方法。就個別反應步驟的更詳細的描述而言，見下面的實施例部份。精於此藝的人士將了解：其他的合成法被用於合成本發明之化合物（包括本發明的中間物）。儘管特定的起始物及試劑在反應計劃中被描繪及在下文中被討論，其他的起始物及試劑可以被快速地取代，得各式各樣的衍生物及／或反應條件。此外，由使用精於此藝的人士所熟悉的

(42)

傳統化學的揭示來看，利用在下文中所描述的方法所製造的化合物中的許多化合物可以進一步被修飾。

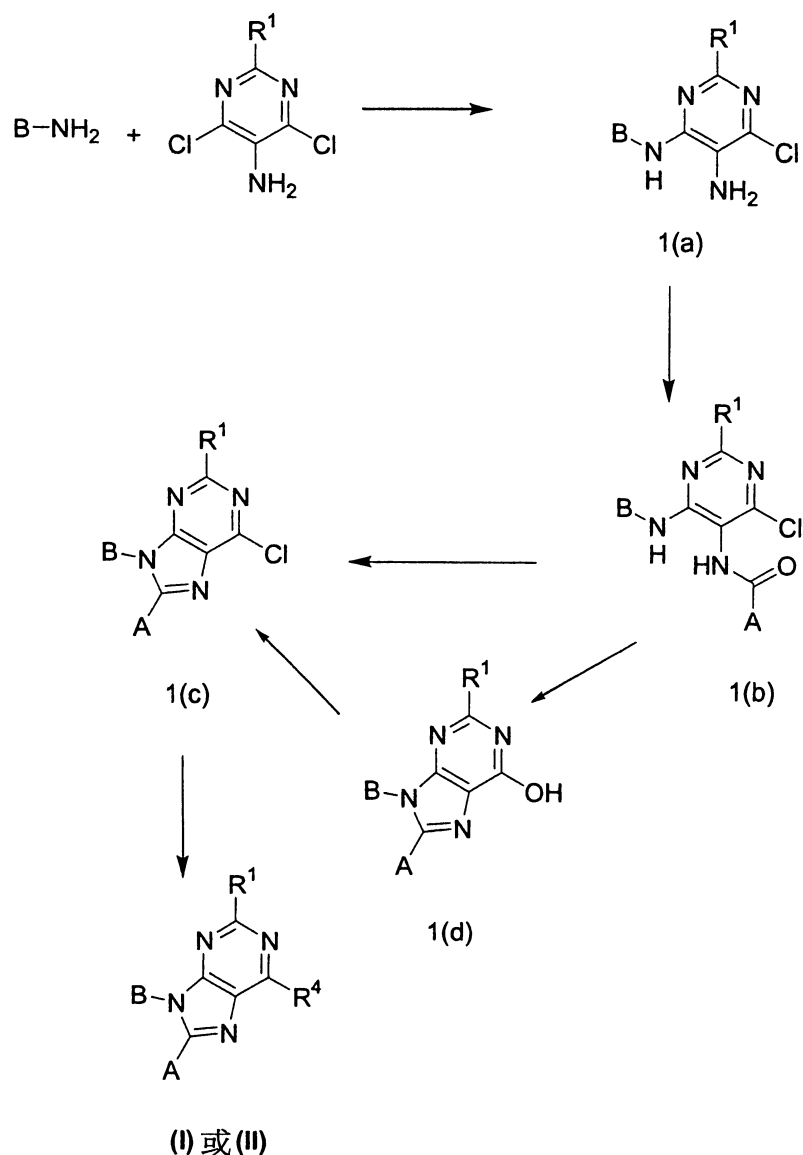
製造本發明之化合物，必需保護中間物的遠距離官能基（例如一級胺或二級胺）。這類保護的需求將視遠距離官能基的特性及製造方法的條件之不同而不同。合適的胺基保護基（NH-Pg）包括：乙醯、三氟乙醯、叔丁氧羰基（BOC）、苄氧羰基（CBz）及 9-芴基亞甲基氧基羰基（Fmoc）。這類保護的需求被精於此藝的人士輕易確定。就保護基的一般描述及其之使用而言，T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

如式（I）及（II）之化合物可以使用在下面的文獻中及在下面的反應計劃 1 中被描述的一般步驟被製造：

R.J. Chorvat, et al. in *J. Med. Chem*, 42, 833-848 (1999)

。

(43)



反應計劃 I

中間物 1 (a) 可利用下面的方式被製造：在提高的溫度下使所需的胺基化合物 ($B-NH_2$, 其中 B 如上述) 與 4,6-二氯代-5-胺基嘧啶 (取自 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 之回流的鹽類或乙氧基乙醇溶液起反應 (A. Miyashita et al. in Chem. Pharm. Bull., 46, 390-399 (1998)) 。合適的胺基化合物 ($B-NH_2$) 包括：化合物，其中 B 是芳基 (例如苯胺) 或被取代的芳基 (例如 2-氯代苯胺，2-氟代苯胺，2,4-二氯代苯胺，2-氟代-4-氯代苯

(44)

胺，2-氯代-4-氟代苯胺，2,4-二氟代苯胺，其他被取代的芳基胺類）。4,6-二氯代-5-胺基嘧啶之其他的商業上可取得的衍生物可被當作如式（I）或（II）之化合物（其中 R^1 不是氫，例如2-甲基-4,6-二氯代-5-胺基嘧啶及2-乙基-4,6-二氯代-5-胺基嘧啶）的起始物使用。就4,6-二氯代-5-胺基嘧啶衍生物之示範的文獻合成見：A. Albert et al. in J. Chem. Soc., 3832 (1954) and W.E. Hymans in J. Heterocycl. Chem., 13, 1141 (1976)。

中間物 1 (a) 可以使用精於此藝的人士所熟悉的傳統化學被醯基化。例如中間物 1 (a) 可在鹼性溶劑（例如吡啶）中與所需的芳醯或雜芳醯氯化物起反應得中間物 1 (b)。另外，中間物 1 (a) 可在反應惰性溶劑（例如四氫呋喃，二氯甲烷，N，N-二甲基乙醯胺）中與所需的芳醯或雜芳醯氯化物起反應。添加合適的鹼（例如，三乙胺，二異丙基乙胺）可幫助促進反應。合適的芳醯基氯化物包括：苄醯氯，鄰氯代苄醯氯，鄰氟代苄醯氯，對氯代苄醯氯，對氟代苄醯氯，2,4-二氯代苄醯氯，2,4-二氟代苄醯氯等。

中間物 1 (b) 可以縮合試劑使用在美國專利 4,728,644 號（被併入本說明書中以供參考）中所描述的類似的步驟及條件處理被環化成 6-氯代-嘌呤中間物 1 (c)。在合宜的方法中，中間物 1 (b) 可以在適當的溶劑（例如異丙醇，甲苯）中在弱酸（例如醋酸）或硫酸中被回流，得經基嘌呤中間物 1 (d)，接著在氯氧化磷，甲

(45)

苯之氯氧化磷及三乙胺溶液，或 2,6-二甲基吡啶之氯氧化磷溶液中回流，得中間物 1 (c)。在另一個合宜的方法中，1 (b) 在氯氧化磷中回流直接被轉化成 1 (c)；合適的潛溶劑（例如甲苯）及／或鹼（例如吡啶，三乙胺）可被加入幫助縮合作用。

最後， R^4 基團可以利用將嘌呤環上第 6 位置的氯取代的方式被插入。

就如式 (I) 及 (II) 之化合物（其中 R^4 是胺基）而言，中間物 1 (c) 與所需的胺（例如：被取代的或未被取代的芳基 (C_1-C_4) 烷基胺，被取代的或未被取代的 2-茚滿基胺，被取代的或未被取代的環己胺，被取代的或未被取代的環戊胺，被取代的或未被取代的原冰片烷基胺，羥基 (C_1-C_6) 烷基胺，被取代的或未被取代的雜芳基胺，雜芳基 (C_1-C_3) 烷基胺，被取代的或未被取代的 5 至 6 員雜環的胺（即上述的如式 (1a) 之胺））。胺可擔任溶劑或溶劑（例如乙醇，二氯甲烷等）可被加入幫助反應物的溶解及／或溶劑可提供一種有適當的回流溫度的介質使取代完全。反應可被加熱使製程加速。此外，合適的鹼（例如三乙胺）可被用來使在製程中所產生的酸鈍化。適當的胺基化合物可自商業上購買或使用精於此藝的人士所熟悉的標準步驟被輕易製造。

上述的如式 (I) 之化合物（其中 R^4 是一種一級胺或二級胺）可以使用精於此藝的人士所熟悉的標準步驟被烷基化，磺化及／或醯基得另外的衍生物（例如：烷基胺

(46)

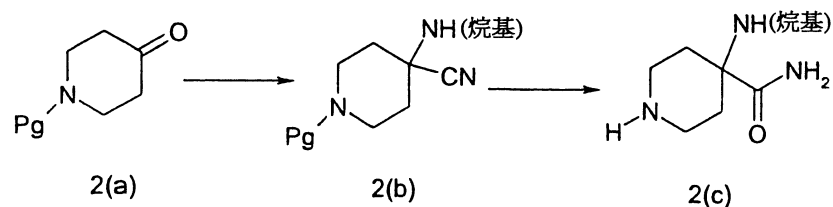
，二烷基胺，磺醯胺，醯胺，胺基甲酸鹽，尿素等）。

上述的如式(I)之化合物（其中 R^4 是一種胺基酸）可以在下面的文獻中所描述的方式被製造：A.M. Shalaby et al. in J. Chem. Res., 134-135 (1998)。這些化合物利用精於此藝的人士所熟悉的標準步驟被進一步地加工。

許多的如式(1A)之胺化合物可自商業上取得或利用精於此藝的人士所熟悉的方法被輕易製造。如式(1A)之胺化合物的示範性製造被舉例說明於下面的實施例之中。如式(1A)之4-胺基哌啶-4-甲醯胺基團及如式(1A)之4-胺基-4-氰基哌啶基團及彼之被苄基保護的先質在下列文獻中被描述：P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,161,644, C. van de Westeringh et al. in J. Med. Chem., 7, 619-623 (1964), and K.A. Metwally et al. in J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998)，其中上述的4-胺基是未被取代的，被單取代的，被雙取代的，或是雜環的一部份。有關的二環衍生物在下列文獻中被描述：K. Frohlich et al. in Tetrahedron, 54, 13115-13128 (1998)及其中所包含的參考資料。如式(1A)之螺形被取代哌啶在下列文獻中被描述：P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,155,670, K.A. Metwally et al. in J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998), T. Toda et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 3445-3450 (1971), and W. Brandau and S. Samnick in WO 9522544。3-胺基吡啶-3-甲醯胺之製造在下列文獻中被描述：A.P. Kozikowski and A.H. Fauq in Synlett, 783-784

(47)

(1991)。合宜的如式 (1A) 之 4-烷基胺基哌啶-4-甲醯胺基團之製造在下面的反應計劃 II 中被描繪。



反應計劃 II

首先，4-哌啶酮的胺基被保護得中間物 2 (a)。有用的保護基是苄基，4-哌啶酮及其之衍生物可從各式各樣的來源中購買，例如 Interchem Corporation, Paramus, NJ 及 Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO)。使哌啶酮 2 (a) 與所需的烷基胺及氰化鉀在鹽水／乙醇溶劑混合物中在約 10-30℃ 下起反應。以酸及水使氰基轉變成對應的胺。使用供特定的保護基用的傳統方法去除保護基。例如，在鈀／活性碳的存在下氫化使苄基保護基去除。

就如式 (I) 及 (II) 之化合物 (其中 R^4 是胺基烷基，烷基胺基烷基，或二烷基胺基烷基) 而言，首先在中間物 1 (c) 中的氯被氰基取代 (例如在室溫下在對質子呈惰性的溶劑 (例如乙腈) 中在 1,4-二氮雜二環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 中以氰化四丁基銨處理)。見 Hock, et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 1386 (1995)。使用精於此藝的人士所熟悉的標準的還原法使氰基還原成烷基胺 (例如，在鈀／活性碳存在下以 DIBAL 或氫處理)。使用標準還原性烷基化步驟使胺基被烷基取代。通常，在約 10℃ 至 140℃ 下在 3 Å 分子篩存在下在極性溶劑中以

(48)

所需的酮或醛使胺起反應得 Schiff 鹼。典型來說，將等量的或微過量的胺基化合物加入酮或醛中。適當的極性溶劑包括：二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，二甲亞碲，二甲基甲醯胺，醇類（例如甲醇或乙醇），或彼之混合物。合宜的溶劑是甲醇。在相同的反應容器中，先在約 0℃ 至 10℃ 下，接著使溫度從約 20℃ 加溫至 40℃ 達 30 分鐘至 2 小時左右在還原劑中使亞胺還原成二級胺。適當的還原劑包括：吡啶·甲硼烷錯合物及金屬硼氫化物（例如硼氫化鈉，三醋酸硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉）。適當的醛類或酮類包括：伸甲醛，乙醛，丙酮，苯甲醛等。

另外，使用下列文獻中的方法將胺基烷基插入：Hocék, et al. in *Tetrahedron*, 53(6), 2291-2302 (1997)。利用使中間物 1(c) 與 1-乙氧基乙烯基)三正丁錫在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 觸媒存在下起反應，接著在回流溫度下使用丙酮及鹽酸混合物（或 DMF/鹽酸混合物）加以水解得乙醯化的嘌呤的方式使 6-氯代嘌呤中間物 1(c) 轉變成 6-乙醯嘌呤化合物。利用精於此藝的人士所熟悉的方法還原胺化法使乙醯基團轉變成胺或被取代的胺。示範的方法：在室溫下在極性溶劑中使用所需的胺鹽（例如，氯化銨，氯化甲基銨，氯化烯丙基銨，氯化環丙基銨，氯化環己基銨，氯化二甲基銨，氯化苄基銨等）及還原劑（例如， NaBH_4 ， NaBH_3CN 或三醋酸硼氫化物）。見 Abdel-Magid, et al., *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862 (1996)，各式各樣的在 6-胺基嘌呤的還原胺化或 6-乙醯嘌呤的還原胺化中被

(49)

使用的醛類，酮類及胺類。

就式 (I) 及 (II) 之化合物 (其中 R^4 是未被取代的或被取代的烷氧基) 而言，中間物 1 (c) 可在鹼 (例如叔丁醇鉀) 及對質子呈惰性溶劑 (例如，四氫呋喃) 存在下被所需的醇處理。適當醇類可以被購得或利用精於此藝的人士所熟悉的方法被製造。

另外，如式 (I) 及 (II) 之化合物 (其中 R^4 是被羥基或烷氧基取代的烷基) 可利用在下列文獻中所描述的方法以所需的親電子劑將中間物 1 (c) 的氯基團取代予以製造：Sugimoto, et al., in *Tetrahedron Letters*, 40, 2139-2140 (1999)。在 -78°C 下使 6-氯代嘌呤中間物 1 (c) 在對質子呈惰性的溶劑 (例如四氫呋喃) 中與正丁基碲基鋰 (使正丁基鋰與碲起反應) 起反應，接著加入所需的親電子劑 (例如乙醛，苯甲醛，丙酮，甲基乙基酮等)，接著加溫至室溫，得所需的羥基烷基衍生物。另外，使用在下列文獻中所描述的方法製造羥基衍生物：Leonard, et al, in *J. Org. Chem.*, 44(25), 4612-4616 (1979)。在 -78°C 下使 6-氯代嘌呤中間物 1 (c) 在與正丁基鋰起反應得碳陰離子，接著與所需的親電子劑 (例如酮或醛) 起反應得羥基烷基衍生物。

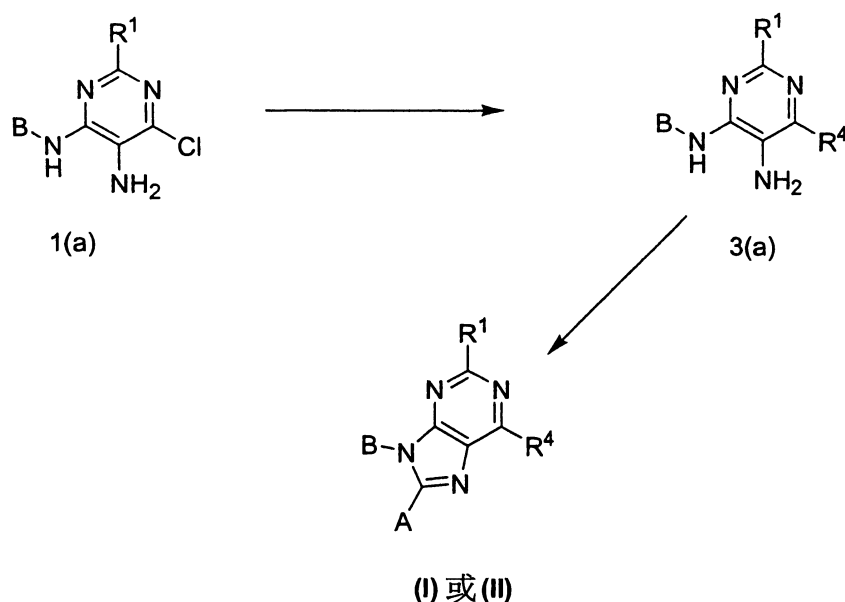
在另一個方法中，例如在下列文獻中所描述的方法可以製造 6-芳醯嘌呤化合物：Miyashita, et al, in *Chem. Pharm. Bull*, 46(30), 390-399 (1998)。芳醯基團可以被還原劑 (如氫化鋁鋰) 處理被還原成對應的二級醇。在適當

(50)

的溶劑（例如四氫呋喃，乙醚）中以烷基金屬試劑（如烷基格利亞（Grignard）試劑）處理得三級醇。最後，以還原胺化法將胺插入（見上文）。

在上面的實施例中，使用精於此藝的人士所熟悉的標準方法將所得的羥基烷基加以烷基化或醯化得所需的烷氧基或醯基根絡（例如（烷基）-C(O)-O-，（芳基）-C(O)-O-，（雜芳基）-C(O)-O-等）。另外，羥基可被其他的部份縮合得各式各樣的取代基（例如胺磺醯，磺醯等）。胺基烷基基團可以相似的方式被修飾得磺胺類，磺醯胺類等。

R⁴ 基團可在下列時刻被連接至嘧啶部份：在環化成嘌呤之前或之後（如上述）。在下文的反應計劃 III 說明在環化成嘌呤之前將 R⁴ 基團插入。



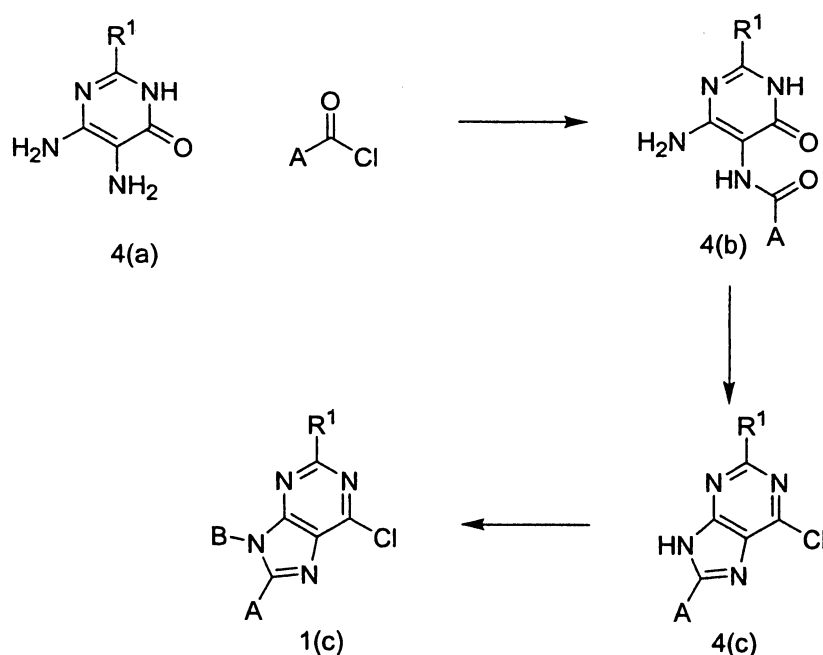
反應計劃 III

嘧啶中間物 1 (a) 之氨基可被所需的親核劑（例如胺基化合物，醇等）取代得中間物 3 (a)。接著中間物 3 (a) 可被芳基或雜芳基羧酸或衍生物（例如醯基氯，酯

(51)

等) 縮合等嘌呤化合物 (1)。環化作用可使用在下列文獻中被描述的方法被實現: Young, et al, in *J. Med. Chem.*, 33, 2073-2080 (1990)。例如, 中間物 3(a) 與苯甲酸以聚磷酸為溶劑被加熱至約 150°C 至 170°C 達 1 小時左右。另外, 在脫水劑 (例如丙烷膦酸環酐) 及適當的溶劑 (例如二噁烷) 中二胺及芳基羧酸被加熱至 100°C 左右, 得所需的嘌呤 (I)。

B 基團可直接被連接至嘌呤部份, 如同在下面的反應計劃 IV 中被舉例說明的。



中間物 4(a) 可被醯基氯醯基化。適當的醯基氯 (A-COCl) 包括: 化合物, 其中 A 是芳基 (例如苄醯氯), 被取代的芳基 (例如 2-氯代苄醯氯, 4-氯代苄醯氯, 其他的被取代的芳基醯基氯), 雜芳基, 或被取代的雜芳基。化合物 4(b) 可使用在下列文獻中被描述的方法被脫

(52)

水劑（如磷醯氯）轉變成中間物 4（c）：H.C. Koppel in *J. Org. Chem.*, 23, 1457 (1958) and in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 879 (1984)。B 基團（其中 B 是芳基，被取代的芳基，雜芳基或被取代的雜芳基）可利用試劑（如 $R^1-B(OH)_2$ ， R^1-Br 或 R^1-I 及 Pd 觸媒（見 Y. Wan et al. in *Synthesis*, 1597-1600 (2002)，及其中所含的參考資料）或酮觸媒（如醋酸銅或溴化銅（見 S. Ding et al. in *Tetrahedron Lett.*, 42, 8751-8755 (2001), A. Klapars et al. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7727-7729 (2001)，及其中所含的參考資料）被插入。S_NAr 反應也可被用來插入電子不足的雜環（見 M. Medebielle in *New. J. Chem.*, 19, 349 (1995)）。

精於此藝的人士所熟悉的傳統的分離及提純的方法及／或技術可以被用來將本發明之化合物以及有關的各式各樣的中間物單離。這類技術將被通於此藝的人士所熟悉，並可包括：所有類型的層離法（高壓液相層離（HPLC），管柱層離（使用一般的吸附劑（如矽膠）），及薄層層離，晶析法，差式（例如液－液）萃提法。

本發明之化合物可被單離，或以本身或以其之藥學上可接受的鹽，溶劑化物及／或水合物的形式被使用。“鹽類”表示本發明之化合物的無機鹽和有機鹽，彼可經由離子鍵被併入分子中或成為錯合物。這些鹽類可以在化合物的最後的單離及提純期間被就位製造，或分別使化合物或前藥與適當的有機或無機的酸或鹼起反應及將所得的鹽單

(53)

離被製得。示範的鹽類包括：氫溴化物，氫氯化物，氫碘化物，硫酸鹽，硫酸氫鹽，硝酸鹽，醋酸鹽，三氟醋酸鹽，草酸鹽，苯磺酸鹽，十六酸鹽，十六碳烯酸鹽，丙二酸鹽，硬脂酸鹽，十二酸鹽，蘋果酸鹽，硼酸鹽，苯甲酸鹽，乳酸鹽，磷酸鹽，六氟磷酸鹽，苯磺酸鹽，甲苯磺酸鹽，甲酸鹽，檸檬酸鹽，順式丁烯二酸鹽，反式丁烯二酸鹽，丁二酸鹽，酒石酸鹽，萘酸鹽，甲磺酸鹽，葡庚糖酸鹽，乳糖醛酸鹽，十二烷基磺酸鹽等。合宜的本發明之化合物之鹽類是甲磺酸鹽，苯磺酸鹽及鹽酸鹽。該鹽類可包括：以鹼金屬及鹼土金屬（如鈉，鋰，鉀，鈣，鎂等）為主的陽離子，以及無毒的，銨，季銨及胺陽離子（包括但不限於：銨，四甲銨，四乙銨，甲胺，二甲胺，三甲胺，三乙胺，乙胺等）。見 Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)。

“前藥”表示化合物，彼在活體內轉變成如式（I）之化合物或彼之藥學上可接受的鹽，水合物或溶劑化物。轉變作用可藉由各種的機制發生，例如透過在血液中的水解作用。前藥的使用的討論被描述於下：T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

舉例來說，如果本發明之化合物含有一個羧酸官能基的話，則前藥可以含有一種酯，該酯乃藉由以下列基團取

(54)

代酸基團的氫原子的方式被製造：(C₁-C₈) 烷基，(C₂-C₁₂) 烷醯氧甲基，1-(烷醯氧基) 乙基（具有 4 至 9 個碳原子），1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基（具有 5 至 10 個碳原子），烷氧羰基氧基甲基（具有 3 至 6 個碳原子），1-(烷氧羰基氧基) 乙基（具有 4 至 7 個碳原子，1-甲基-1-(烷氧羰基氧基) 乙基（具有 5 至 8 個碳原子），N-(烷氧羰基) 胺基甲基（具有 3 至 9 個碳原子），1-(N-烷氧羰基) 胺基) 乙基（具有 4 至 10 個碳原子），3-酞基，4-丁烯醯內酯基， γ -丁內酯-4-基，二-N，N-(C₁-C₂) 烷基胺基 (C₂-C₃) 烷基（如 β -二甲胺基乙基），胺基甲醯-(C₁-C₂) 烷基，N，N-二(C₁-C₂) 烷基胺基甲醯-(C₁-C₂) 烷基及哌啶基，吡咯烷基或嗎啉代(C₂-C₃) 烷基。

同樣地，如果本發明之化合物含有一種醇官能基的話，則前藥可以藉由以下列基團取代醇基團的氫原子的方式被製造：(C₁-C₆) 烷醯氧基甲基，1-((C₁-C₆) 烷醯氧基) 乙基，1-甲基-1-((C₁-C₆) 烷醯氧基) 乙基，(C₁-C₆) 烷氧羰基氧基甲基，N-(C₁-C₆) 烷氧羰基胺基甲基，丁二醯，(C₁-C₆) 烷醯， α -胺基(C₁-C₄) 烷醯，芳醯基及 α -胺基醯基，或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中每個 α -胺基醯基獨立選自下列基團之中：天然存在的 L-胺基酸，P(O)(OH)₂，P(O)(O(C₁-C₆) 烷基)₂ 或葡基（半縮醛型式的糖的羥基離開所產生的基團）。

如果本發明之化合物併入一個胺基官能基的話，前藥

(55)

可以藉由以下列基團取代胺基團中的氫原子的方式被製造： R -羰基， RO -羰基， NRR' -羰基，其中 R 及 R' 各獨立地是 (C_1-C_{10}) 烷基， (C_3-C_7) 環烷基，苄基，或 R -羰基是一種天然的 α -胺基醯基或天然的 α -胺基醯基-天然的 α -胺基醯基， $-C(OH)C(O)OY'$ ，其中 Y' 是 H ， (C_1-C_6) 烷基或苄基， $-C(OY_0)Y$ ，其中 Y_0 是 (C_1-C_4) 烷基， Y_1 是 (C_1-C_6) 烷基，羧基 (C_1-C_6) 烷基，胺基 (C_1-C_4) 烷基或單- N -或二- N ， N - (C_1-C_6) 烷基胺基烷基， $-C(Y_2)Y_3$ ，其中 Y_2 是 H 或甲基及 Y_3 是單- N -二- N ， N - (C_1-C_6) 烷基胺基，嗎啉代，哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

本發明之化合物包括本發明的中間物可含有不對稱或對掌的中心；因此，該化合物及中間物可以不同的立體異構型式存在（例如對掌異構物及非對映立體異構物）。吾人期望：本發明之中間物及化合物的所有的立體異構物型式以及彼之混合物（包括外消旋混合物）形成本發明的一部份。此外，本發明包含所有的幾何及位置異構物。例如，如果本發明之中間物或化合物併入一個雙鍵或一個稠環的話，順式及反式以及彼之混合物被包含在本發明範圍內。

利用精於此藝的人士所熟悉的方法（例如層離法及／或分級晶析）根據非對映立體異構物混合物的物理化學差異將該混合物分開成個別的非對應立體異構物。對掌異構物可以利用下列方式被分開：與適當的旋光性化合物（例如對掌性輔助劑，如對掌性醇或 Mosher 氏醯基氯）起反

(56)

應將對掌混合物轉變成非對映立體異構物混合，將非對映立體異構物分開，將個別的非對映立體異構物轉變（例如水解）成對應的純的對掌異構物。同樣地，若干本發明之化合物可以是阿托異構物（*atropisomer*）（例如，被取代的聯芳基）及被認為是本發明之一部份。對掌異構物也可以利用對掌性 HPLC 管柱被分開。

本發明之化合物與藥學上可接受的溶劑（例如水，乙醇）可以未被溶劑化的型式以及被溶劑化的型式存在，吾人期望本發明包含未被溶劑化的型式及被溶劑化的型式。

本發明之化合物及中間物可以不同的互變異構物型式存在，所有的互變異構物型式被包含在本發明的範圍內，“互變異構物”或“互變異構的型式”表示不同能量的結構異構物，彼可經由低的能量屏障互變。例如，質子互變異構物（也被稱為質子移變的互變異構物）包括：經由質子遷移的互變現象，例如酮－烯醇及亞胺－烯胺異構化。質子互變異構物的特例是一種咪唑部份，其中氫會在環上的氮原子之間遷移。價鍵互變異構物包括：特定鍵電子的再組織化作用的互變現象。

本發明化合物也包含被同位素標記的本發明之化合物（包括中間物），彼等於在本說明書中所描述的化合物，只是一個以上的原子被具有原子量或質量數（不同於自然中常見的原子量或質量）的原子取代。同位素的實例（可以被併入本發明之中間物或化合物）包括以下物質的同位素：氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘、氯，分別例如

(57)

^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 及 ^{36}Cl 。

若干本發明之被同位素標記的化合物（例如被 ^3H 及 ^{14}C 標記的化合物）可以在化合物及／或被作用物組織分佈分析中使用。氚（即 ^3H ）及碳 14（即 ^{14}C ）因為其之容易製造及檢出的緣故尤其適合。再者，被較重的同位素（如氘 ^2H ）取代可得特定的治療上的優點（該優點起因於較大的代謝安定性（例如在活體內的半生期提高或劑量需求降低），所以在特定情況下可以適合。正子發射型同位素（如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F ）可用於正子發射斷層攝影（PET）研究以檢查被作用物受體佔據。被同位素標記的本發明之化合物可以下列方式被製造：遵照類似在下面的反應計劃及／或實施例中被描述的方式，以被同位素標記的試劑代替非被同位素標記的試劑的方式。

本發明之化合物可用來治療被類大麻酚受體配體（例如 CB-1 受體拮抗劑）調員疾病，症狀及障礙；所以，本發明的另一個體系是一種藥學組成物，其含有治療上有效份量的本發明之化合物及藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體。

典型的調和物利用下列方式被製造：將本發明之化合物，載體，賦形藥或稀釋劑混合。適當的載體，稀釋劑及賦形藥被精於此藝的人士熟悉，彼包括：碳水化合物，蠟，水溶性及／或溶脹性聚合物，親水性或疏水性物質，明膠，油類，溶劑，水等。被使用的特定的載體，稀釋劑或

(58)

賦形藥將取決於本發明之化合物被使用的方式及目的。溶劑通常根據精於技藝的人士熟可為安全（GRAS）的溶劑被選擇給哺乳動物投服。通常，安全的溶劑是無毒的水性溶劑，如水及其他的無毒的溶劑（可溶於水或可與水混合）。適當的水性溶劑包括：水，乙醇，丙二醇，聚乙二醇（PEG400，PEG300）等，及其之混合物。調和物也可能包括：一種以上的緩衝劑，致安定劑，界面活性劑，潤濕劑，潤滑劑，乳化劑，致懸浮劑，防腐劑，抗氧化劑，不透明劑，滑動劑，處理助劑，著色劑，甜味劑，芳香劑，調味劑，以及其他已知的添加物，彼可提供藥物（即本發明之化合物或彼之藥學組成物）的高雅呈現或有助於製造藥物（即藥劑）。

調和物可使用傳統的溶解及混合方法被製造。例如，整個藥物（即本發明之化合物或化合物的被安定的型式（例如與環糊精衍生物或其他已知的錯合劑的錯合物））被溶於適當的溶劑中（在上述的賦形劑中的一種以上的存在下）。本發明之化合物一般被調和成藥學劑量型式提供可輕易控制的劑量的藥物及給予患者高雅及可輕易掌握的藥物。

所用的藥學組成物（或調和物）可以各式各樣的方式被包裝，彼取決於被用來投服藥物的方法。通常，散佈的包括以適當的型式把藥學調和物儲存在其中的容器。適當的容器被精於此藝的人士熟悉，彼包括：瓶（塑膠及玻璃），小包，小玻璃瓶，塑膠袋，金屬筒等。容器也可包括

(59)

防開啓組裝，以防止不慎接近包裝的內容物。此外，容器上有標籤描述容器的內容物。標籤也可包括適當的警告。

本發明更提供治療在動物體內的被類大麻酚受體拮抗劑調員疾病，症狀及／或障礙的方法，該方法包括給需要這類的治療的動物投服治療上有效份量的本發明之化合物或藥學組成物，該藥學組成物含有本發明之化合物及藥學上可接受的賦形藥，稀釋劑或載體。該方法對治療被類大麻酚受體（尤其 CB1 受體）拮抗劑調員疾病，症狀和／或障礙特別有用。

初步的調查業已指示：以下的疾病，症狀和／或障礙被類大麻酚受體拮抗劑調節：進食障礙（例如暴飲暴食，厭食症貪食症），體重喪失或控制（例如卡洛里或食物攝取的減少，及／或食慾抑制），肥胖，抑鬱，非典型抑鬱，雙相性情感障礙，精神病，精神分裂症，行爲性成癮，與報答有關的行爲之抑制（例如條件部位迴避，例如由古柯鹼及嗎啡誘發的條件部位偏好的抑制），物質濫用，加成障礙，衝動，酒精中毒（例如酒精濫用，加成及／或依賴，包括禁慾，渴求減低及酒精攝取的復發預防），菸草濫用（例如吸煙成癮，中斷及／或依賴，包括渴求減低及吸煙的復發預防），癡獃（包括記憶喪失，阿茲海默氏症，老年癡獃，血管性癡獃，輕微識別損傷，與年齡有關的識別衰退，輕微神經識別障礙），雄性機能障礙（例如勃起障礙），癲癇發作障礙，癲癇，胃腸障礙（例如胃腸自動能力或腸推進機能障礙），過動徵候群（ADHD），帕

(60)

金森氏症，及Ⅱ型糖尿病。

於是，在本說明書中被描述的本發明之化合物可被用來治療被類大麻酚受體拮抗劑調員疾病，症狀或障礙。所以，本發明之化合物（包括組成物及方法）可被用來製造治療用藥物。

其他的類大麻酚受體拮抗劑可以有效的疾病，症狀及／或障礙包括：經前期徵候群或黃體晚期徵候群，偏頭痛，恐慌障礙，焦慮症，創傷後徵候群，社會恐怖症，非癡獸性認知受損，非遺忘性溫和認知受損，手術後認知衰退，與衝動行為有關的障礙（如分裂性行為障礙（例如焦慮症／抑鬱症，執行機能改進，抽搐障礙，品行障礙及／或目中無人障礙），成人人格障礙（例如雙重人格及反社會人格），與衝動性行為有關的疾病（例如物質濫用，性變態及自虐），衝動控制障礙（例如間歇性爆發性精神障礙，偷竊狂，縱火狂，病理性賭博及拔毛髮癖）），強迫性行為障礙，慢性疲勞徵候群，雄性性機能障礙（例如早洩），雌性性機能障礙，睡眠障礙（例如睡眠呼吸暫停），孤癖，緘默症，神經變性運動障礙，脊髓受損，中樞神經系統損傷（例如創傷），中風，神經變性病或毒性或感染性的中樞神經變性病（例如腦炎或腦膜炎），心血管病（例如血栓形成）及糖尿病。

本發明之化合物可以被投藥給患者，劑量為 0.7mg／日至 7,000mg／日不等。就大約 70kg 體重的成人而言，劑量為 0.01mg／kg 體重至 100mg／kg 體重不等是足夠的

(61)

。然而，一般的劑量範圍的一些變化可視下列條件而定被需要：被治療的患者的年齡及體重，投服的途徑，被投服的特定化合物等。對特定患者而言的劑量範圍及最適劑量的確定在普通熟悉此藝的人士之一（有本揭示的益處）的能力之內是妥善的。以下也被提到：本發明之化合物可以下列形式被使用：持續釋出，受控制釋出，延後釋出型調和物，以上型式的調和物也被普通熟悉此藝的人士之一所熟悉。

本發明之化合物也可與供治療在本說明書中被描述的疾病，症狀及／或障礙用的其他的藥劑聯合被使用。所以，包括投服本發明之化合物及其他的藥劑在內的治療方法也被提供。可以連同本發明之化合物被使用的適當的藥劑包括：抗肥胖藥，如脫脂脂蛋白-B 分泌物／微粒體甘油三酯轉移蛋白 apo-B／MTP）抑制劑，MCR-4 催動劑，激膽囊素-A（CCK-A）催動劑，單胺再攝取抑制劑（如西伯胺（sibutramine）），類交感神經劑， β_3 腎上腺素能受體催動劑，多巴胺受體催動劑（如溴隱亭（bromocriptine）），黑素細胞激活激素受體類似物，5HT_{2c} 受體催動劑，黑色素濃縮激素受體拮抗劑，柔素（OB 蛋白質），柔素類似物，柔素受體催動劑，甘丙素拮抗劑，脂肪酶抑制劑（如四氫脂肪素，即歐力司德（orlistat）），食慾抑制劑（如蛙皮素催動劑），神經肽-Y 受體拮抗劑，擬甲狀腺藥，脫氫表雄酮或彼之類似物，糖皮質激素受體拮抗劑或催動劑，開胃藥受體拮抗劑，類高血糖素肽-1 受體

(62)

催動劑，神經營養因子（如 AxokineTM，取自 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH），與人刺鼠有關的蛋白質（AGRP）抑制劑，瑞素（ghrelin）受體拮抗劑，組織胺 3 受體拮抗劑或逆轉催動劑，神經結構素 U 受體催動劑等。其他的抗肥胖藥（包括在下文中被陳述的合宜的藥劑）是眾所周知的或是從本揭示的觀點來看普通熟悉此藝的人士之一將輕易明白的。

特別偏好選自下列基團之中的抗肥胖藥：歐力司德（orlistat），西伯胺（sibutramine），溴隱亭（bromocriptine），麻黃素，柔素及偽麻黃素。本發明之化合物及綜合療法宜與運動及合理的飲食結合被投服。

示範的在本發明之綜合物，藥學組成物及方法中使用的抗肥胖藥可以利用普通熟悉此藝的人士之一所知的方法被製造，例如：西伯胺可以在美國專利 4,929,629 號中被描述的方式被製造；溴隱亭可以在美國專利 3,752,814 及 3,752,888 號中被描述的方式被製造；歐力司德可以在美國專利 5,274,143；5,420,305；5,540,917 及 5,643,874 號中被描述的方式被製造。上述的美國專利皆被併入本發明中以供參考。

其他的可以與本發明之化合物綜合被投服的合適的藥劑包括：治療菸草濫用的藥（例如菸鹼受體部份催動劑，鹽酸丁胺苯丙酮（也被稱為 ZybanTM）及菸鹼替代療法），治療勃起機能障礙的藥（例如多巴胺能藥，如去水嗎啡

(63)

），ADHD 藥（例如 RitalinTM，StratteraTM，ConcertaTM 及 AdderallTM），治療酒精中毒的藥（例如類鴉片拮抗劑（例如納屈酮（也被稱為 ReViaTM）及納美芬（nalmefene）），雙硫醒（disulfiram）（也被稱為 AntabuseTM），阿康歐（acamprosate（也被稱為 CampralTM））。此外，減少酒精取消徵候的藥也可被共投服，例如苯並二氮雜草， β -中斷劑，可樂定（clonidine），胺基甲醯氮雜草，普咖素（pregabalin），加巴素（gabapentin）（NeurontinTM）。酒精中毒的治療宜與行為療法結合被投服，例如促動增進療法，認知行為療法，交付自我幫助團體（包括酒精匿名團體（AA））。

可用的其他的藥劑包括：抗高血壓藥；抗抑鬱藥（例如氟苯氧丙胺鹽酸鹽（ProzacTM））；認知改進藥（例如多納西（donepezil）鹽酸鹽（AirceptTM）及其他的乙醯膽鹼酯酶抑制劑）；神經保護藥（例如曼定（memantine））；抗精神病藥（例如埃拉冬（ziperasidone）（GeodonTM），利普冬（risperidone）（RisperdalTM），及歐南品（olanzapine）（ZyprexaTM））；胰島素及胰島素類似物（例如 Lys Pro 胰島素）；GLP-1(7-37)（胰島素品（insulinotropin））及 GLP-1(7-36)-NH₂；磺醯脲及其之類似物；氯磺丙脲，格苯胺（glibenclamide），甲苯磺丁脲，甲苯氮醯胺，乙醯六醯胺，Glypizide[®]，格美哌（glimepiride），蕊啉（repaglinide），美叮定（meglitinide）；雙胍：二甲雙胍，苯乙雙胍，丁雙胍； α 2-拮抗劑及咪唑啉；咪格唑

(64)

(midaglizole)，異格噪(isaglidole)，德格噪(deriglidole)，噻安(idazoxan)，伊安(efaroxan)，氟安(fluparoxan)；其他的胰島素促分泌劑：啞利(linoglriride)，A-4166；格琮(glitazone)：西格琮(ciglitazone)，Actos[®](pioglitazone)，英琮(englitazone)，托琮(troglitazone)，噻琮(darglitazone)，Avandia[®](BRL 49653)；脂肪酸氧化抑制劑：格舍(clomoxir)，托舍(etomoxir)； α -糖苷酶抑制劑：阿卡斯(acarbose)，米托(miglitol)，艾米利(emiglitate)，伏利波(voglibose)，MDL-25,637，卡利波(camiglibose)，MDL-73,945； β -催動劑：BRL 35135，BRL 37344，RO 16-8714，ICI 7114，CL 316,243；磷酸二酯酶抑制劑：L-386,398；脂質降低藥：三氟胺基酯(benfluorex)：吩氟明(fenfluramine)；釩酸鹽及釩錯合物(例如 Naglivan[®])及過氧釩錯合物；糊精拮抗劑；高血糖素拮抗劑；糖質新生抑制劑；生長抑素類似物；抗脂肪分解藥：菸鹼酸，阿西莫(acipimox)；WAG 994，勃啞(pramlintide)(SymlinTM)，AC 2993，奎啞(nateglinide)，醛糖還原酶抑制劑(例如 zopolrestat)，糖原磷酸化酶抑制劑，山梨糖醇脫氫酶抑制劑，鈉-氫交換 1 型(NHE-1)抑制劑及／或膽固醇生物合成抑制劑或膽固醇吸收抑制劑，尤其 HMG-CoA 還原酶抑制劑，或 HMG-CoA 合成酶抑制劑，或 HMG-CoA 還原酶或合成酶基因表現抑制劑，CETP 抑制劑，膽汁酸隔離劑，纖維酸鹽，ACAT 抑制劑，角鯊烯合成酶抑制劑，抗氧化劑或菸酸。本發明之化合物也可

(65)

與天然存在的化合物（使血漿膽固醇水平降低）結合被投服。這類天然存在的化合物常被稱為“nutraceuticals”，彼包括蒜頭精，Hoodia 植物精，及菸酸。

另外的藥劑的劑量一般取決於許多的因子；該因子包括：被處理的患者的健康，所需處理的程度，同時治療的特性及類型，處理的頻率及所需效果的特性。通常另外的藥劑的劑量範圍是每人每天約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ 體重至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 體重，宜大約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 。然而，一般的劑量範圍的一些變化可視下列條件而定被需要：被治療的患者的年齡及體重，投服的途徑，被投服的抗肥胖藥等。對特定患者而言劑量範圍及最適劑量的確定在普通熟悉此藝的人士之一(有本揭示的益處)的能力之內是妥善的。

依據本發明之方法，本發明之化合成或本發明之化合物及至少一種的另外的藥劑的綜合物被投服至需要這類治療的患者身上（宜以藥學組成物型式）。在本發明之綜合物觀點中，本發明之化合物及至少一種的其他的藥劑（例如抗肥胖藥，菸鹼受體部份催動劑，ADHD 藥，多巴胺能藥或類鴉片拮抗劑）可以下列形式被投服：分開投服或含有該二種藥劑的組成物。吾人一般偏好口服。然而，如果被治療的患者不能吞嚥，或口服是不需要的或受傷的話，則腸胃外投服或皮膚轉導投服方式是適當的。

依據本發明之方法，當本發明之化合物及一種以上的其他藥劑的綜合物被一起投服時，這類投服可以按先後順序或同時投服，一般偏好同時投服。就先後投服而言，本

(66)

發明之化合物及額外的藥劑可以任何次序被投服。一般偏好口服。尤其偏好同時口服。當本發明之化合物及額外的藥劑被先後投服時，可以相同的或不同的方法投服。

依據本發明之方法，本發明之化合物或本發明之化合物及一種以上的其他的藥劑的綜合（被稱為“綜合物”）宜以藥學組成物形式被投服。於是，本發明之化合物或綜合物可以下列方式投服同時或分開投服：口，直腸，皮膚轉導，胃腸外（例如靜脈注射，肌內注射或皮下注射），腦池內，陰道內，腹膜內，膀胱內，局部（例如粉，軟膏或滴劑），或頰或鼻劑量型式。

適合胃腸外注射的組成物包括：藥學上可接受的無菌的水性或非水性溶液，分散液，懸浮液或乳液，以及再組成無菌的可注射性溶液或分散液的無菌粉末。適當的水性及非水性載體或稀釋劑（包括溶劑及賦形藥）之實例包括：水，乙醇，多元醇（丙二醇，聚乙二醇，甘油等），以上的混合物，植物油（如橄欖油）及可注射性有機酯類（如油酸乙酯）。適當的流動性可以下列方式予以維持：使用被覆（如卵磷脂），維持在分散液中的所需的粒徑，使用界面活性劑。

這些組成物也可含有賦形藥，例如防腐劑，潤濕劑，乳化劑及致分散劑。組成物的微生物污染的防止可以下列方式達到：各種殺菌劑及殺黴菌劑，例如巴拉賓（poraben），氯代丁醇，酚，山梨酸等。吾人也希望包括等張的藥劑，例如糖，氯化鈉等。可注射的藥學組成物的

(67)

延長吸收可利用以下方式被達成：使用可以延後吸收的藥劑，例如單硬脂酸鋁及明膠。

供口服用的固體劑量型式包括：膠囊，藥錠，藥粉，藥粒。其中，本發明之化合物或綜合物與至少一種的下列成份被混合惰性的藥學賦形藥（或載體）（例如檸檬酸鈉）或磷酸二鈣或（a）填充劑或補充劑（例如澱粉，乳糖，蔗糖，甘露糖醇，矽酸等）；（b）粘合劑（例如甲基纖維素，藻朊酸鹽，明膠，聚乙烯吡咯酮，蔗糖，金合歡膠等）；（c）稀釋劑（例如甘油）；（d）崩解劑（例如瓊脂－瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或樹薯澱粉，藻朊酸，特定錯合物矽酸鹽，碳酸鈉等）；（e）溶液遲緩劑（例如石蠟等）；（f）吸收加速劑（例如季銨化合物等）；（g）潤濕劑（例如十六烷醇，單硬脂酸甘油酯等）；（h）吸附劑（例如高嶺土，皂土等）；和／或（i）潤滑劑（例如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，聚乙二醇固體，十二烷基磺酸鈉等）。在膠囊及藥錠場合中，劑量形式也可包括緩衝劑。

類似的固體組成物在軟式或硬式明膠膠囊中也可被當成填充劑，該膠囊使用如下的賦形劑：乳糖以及高分子量聚乙二醇等。

固體劑量形式（如藥錠，糖衣片，膠囊，藥粒）可以被覆及殼被製造，例如腸衣膜及其他的物質。彼也可含有遮光劑，也可以由延後將本發明之化合物及／或其他的藥劑釋出的組成物製成。可以被使用的包埋組成物的實例是聚合物及蠟。藥物也可以是微胞型式（若需要），其中有

(68)

一種以上的上述的賦形藥。

供口服用的液體劑量包括：藥學上可接受的乳液，溶液，懸浮液，糖漿等。除了本發明之化合物或綜合物之外，液體劑量形式可含有在此藝中常用的惰性稀釋劑（如水或其他溶劑），致溶解劑及乳化劑，例如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，醋酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醯胺，油（例如棉籽油，花生油，玉米胚芽油，橄欖油，蓖麻油，芝麻油等），甘油，四氫呋喃醇，聚乙二醇及山梨糖醇酐的脂肪酸酯或以上物質的混合物等。

除了這些惰性稀釋劑之外，組成物也可包括：賦形藥（如潤濕劑），乳化劑，致懸浮劑，甜味劑，芳香劑及香料。

除了本發明之化合物或綜合物之外，懸浮液也可包含致懸浮劑，例如乙醇化的異硬脂醯醇，聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯，微晶纖維素，間氫氧化鋁，皂土，瓊脂—瓊脂，黃蓍膠或以上物質的混合物等。

供直腸或陰道投服用的組成物宜包含栓劑，彼可利用以下方式被製造：將本發明之化合物與適當的無刺激性賦形藥或載體（如椰子油，聚乙二醇或栓劑蠟）混合，該栓劑蠟在室溫下是固體但在體溫下（直腸或陰道內）會熔化成液體而釋出活性成份。

供本發明之化合物及本發明之化合物及抗肥胖藥的綜合物的局部投服用的劑量形式可包含：軟膏，粉劑，噴劑

(69)

及吸劑。將藥劑與藥學上可接受的載體及任何的防腐劑，緩衝液或推進劑（若需要）在無菌條件下摻和。眼用調和物，眼軟膏，粉劑或溶液也被包括在本發明之範圍之內。

以下的段落描述示範的調和物，劑量等（可用於非人的動物）。本發明之化合物及本發明之化合物及抗肥胖藥的綜合物的投服可以口服或非口服（例如注射）的方式。

本發明之化合物或本發明之化合物與抗肥胖藥的綜合物的份量被投服以達到有效劑。通常，每日劑量是給動物口服約 0.01-1,000mg/kg 體重，宜約 0.01-300mg/kg 體重。

方便地，本發明之化合物（或綜合物）可在飲用水中被攜帶，所以治療劑量的化合物在每日的供水中被攝取。化合物可以直接被計量投至飲用水中，偏好以液體的形式，如水溶性濃體（如水溶性鹽之水溶液）。

方便地，本發明之化合物（或綜合物）也可以直接或以動物食物補充劑的形式被加至食物中（也被稱為預混體或濃體）。在載體中的化合物的預混體或濃體較常被用於食物單位。合適的載體是（若需要）液體或固體，例如水，各種的粉體（如紫花目蓂粉，大豆粉，棉籽油粉，亞麻仁油粉，玉米粉及玉蜀黍穗粉，糖蜜，尿素，骨粉及礦物混合物（常被用於家禽飼料中）。特別有效的載體是個別的動物飼料（即飼料中的少部份）。載體促進化合物在細碎的飼料中分佈均勻（預混體被摻和）。化合物宜被徹底摻入預混體中，而後被摻入飼料中。在這方面，化合物可

(70)

被分佈或溶於適當的油質賦形藥（如大豆油，玉米油，棉籽油等），或揮發性有機溶劑中，接著與載體被摻和。吾人將明白：在濃體中的化合物的比例可以被大幅變動，因為在細碎的飼料中的化合物的份量可以利用將適當比例的預混體與飼料摻和得所需的化合物水平的方式被調整。

高效能濃度可被製造商與蛋白性載體（如大豆油粉及其他如上述的粉）被摻和成濃縮的補充劑，彼可直接被餵給動物。如此，動物消耗日常的飲食。另外，這類濃縮的補充劑可直接被加至飼料中得營養均衡的細碎飼料（含有治療上有效水平的本發明之化合物）。混合物可以標準步驟被徹底摻和（如在雙殼式摻和器內）確保其之均勻性。

如果補充劑被當成飼料的上部敷料的話，其也許有助於確保橫越被敷料的飼料上部的化合物的均勻性或分散性。

對增加瘦肉累積及改進瘦肉／油脂比率有效的飲用水及飼料通常利用下列方式被製造：將本發明之化合物與足量的動物飼料混合得在飼料或飲用水中的化合物的比例為大約 10^{-3} 至 500 ppm。

合宜的被加藥的豬，牛，綿羊及山羊飼料通常含有每噸飼料大約 1 至 400 g 的本發明之化合物（或綜合物），最適的份量是大約 50 至 300 g／噸飼料。

合宜的家禽及家庭寵物飼料經常含有大約 1 至 400 g，偏好約 10 至 400 g 本發明之化合物／噸飼料。

就胃腸外投服而言，本發明之化合物（或綜合物）可

(71)

以糊料或藥丸的形式被製造，以及以植入物（常在頭皮或耳朵皮膚底下）形式被投服以增加瘦肉累積及改進瘦肉／脂肪比值。

通常，腸胃外投服涉及注射足量的本發明之化合物（或綜合物），劑量是大約 0.01 至 20mg/kg/日。家禽，豬，牛，綿羊，山羊及家庭寵物的合宜劑量是大約 0.05 至 10mg/kg/日。

糊料調和物可以下列方式被製造：將藥物散佈在藥學上可接受的油（如花生油，芝麻油，玉米油等）中。

含有有效份量的本發明之化合物，藥學組成物或綜合物的藥丸可以下列方式被製造：將本發明之化合物或綜合物與稀釋劑（如蠟）及潤滑劑（如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣）摻合。

當然，吾人認為：可將一顆以上的藥丸給動物投服達到所需的劑量水平，彼將提高瘦肉累積及改進瘦肉／脂肪比值。此外，在治療期間植入物也可以被週期性地植入以維持動物體內適當的藥物水平。

本發明有數個有利的獸醫特色。就希望增加寵物的瘦肉及／或修飾不要的脂肪的寵物擁有者或獸醫而言，本發明提供的方法可以幫助其實現希望。就家禽，牛及豬繁殖者而言，使用本發明之方法可使動物的售價提高。

本發明之體系在下面的實施例中被舉例說明。然而，吾人應了解：本發明之體系不限於這些實施例的特定細節，實施例的變體，或本說明書之觀點將被普通熟悉此藝的

(72)

人士之一所明白。

實施例

除非另外指示，否則起始物可取得自下列來源：
Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster
Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics
(Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd.
(Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ),
and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)。

泛用的實施步驟

NMR 光譜乃在室溫下分別在 400 及 500MHz ^1H 的條件下在 Varian UnityTM 400 或 500 (得自 Varian Inc., Palo Alto, CA) 上被記錄。化學位移被表示成百萬分之一 (δ)，以殘留的溶劑作為內部參考。尖峰形狀被表示成：
s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬的單峰；v br s，非常寬的單峰；br m，寬的多重峰；2S，二個單峰。在某些場合中只有代表的 ^1H NMR 尖峰被提供。

質譜分析也可利用層離分離的 RP-HPLC 梯度法被得到。分子量鑑定乃利用正負電子噴射離子化 (ESI) 掃描模式被記錄。Waters/Micromass ESI/MS model ZMD 或 LCZ 質譜儀 (裝備 Gilson 215 液體控制系統及 HP 1100 DAD) 被用來進行實驗。

(73)

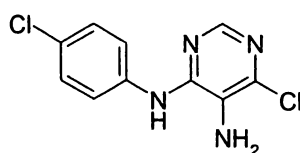
在含有氯或溴離子的強度被描述的場合中，所需的強度比值被觀察（含有 $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 的離子大約 3：1，含有 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 的離子大約 1：1），只有較低質量的離子被提供。MS 尖峰在所有的實施例中被報告。

旋光度乃在 PerkinElmerTM 241 旋光計（得自 PerkinElmer Inc., Wellesley, MA，使用鈉 D 光線（ $\lambda = 589\text{nm}$ ），在指定的溫度下被報告成 $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{溫度}}$ ，濃度（ $c = \text{g}/100\text{ ml}$ ）及溶劑）上被確定。

管柱層離乃以 BakerTM 矽膠（ $40\text{ }\mu\text{m}$ ；J.T. Baker, Phillipsburg, NJ）或 Silica Gel 50（EM SciencesTM, Gibbstown, NJ）在玻璃管柱或在 BiotageTM 管柱（ISC, Inc., Shelton, CT）中在低氮氣壓下被實施。基團層離乃使用 ChromatotronTM（Harrison Research）被實施。

關鍵中間物的製造

中間物 6-氯代-N4-（4-氯代苯基）-嘧啶-4,5-二胺（I-（1A-1）a）之製造：



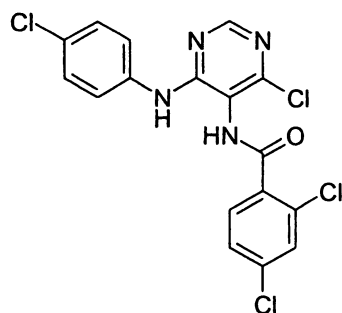
I-(1A-1)a

使 5-胺基-4,6-二氯代嘧啶（5.00 g，29 mmol）和 4-氯代苯胺（4.71 g，36 mmol）懸浮於水（80 ml）及乙醇（12 ml）中。在室溫下加入濃鹽酸（1.2 ml，14.5 mmol），接著加溫至 82°C 。攪拌 19 小時，接著冷卻至室溫，攪拌 60

(74)

小時。在燒結玻璃漏斗上收集到沈澱物，先後以水，己烷沖洗。在真空下乾燥，得到非純白色固體狀的 I- (1A-1) a (7.38 g, 98%) : +ESI MS (M+1) 255.3; ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

中間物 2,4-二氯代-N-[4-氯代-6-(4-氯代苯基-胺基)-嘧啶-5-基]-苄醯胺 (I- (1A-1) b) 之製造：

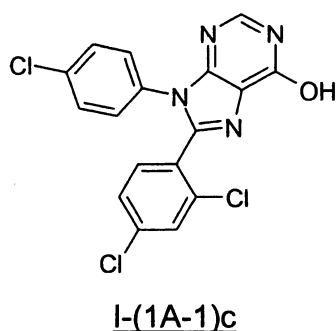
I-(1A-1)b

使 6-氯代-N4-(4-氯代苯基)-嘧啶-4,5-二胺 I- (1A-1) a (34 g, 134 mmol) 之吡啶 (150 ml) 溶液冷卻至 0℃，加入 2,4-二氯代苄醯氯 (25 ml, 178 mmol)。花一整夜使反應升溫至周圍的溫度。以真空過濾方式收集到固體沈澱物，在高度真空下乾燥，得到無色固體狀的標題化合物 I- (1A-1) b (14 g, 25%)。在減低下使吡啶溶液濃縮，將殘渣與甲醇 (500 ml) 研磨，得額外的標題化合物 (35 g, 60%) : +ESI MS (M+1) 427.4; ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.08 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.75

(75)

(d , $J=2.0\text{Hz}$, 2H) , 7.64-7.60 (m , 3H) , 7.40 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 。

中間物 9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤-6-醇 (I- (1A-1) c) 之製造：

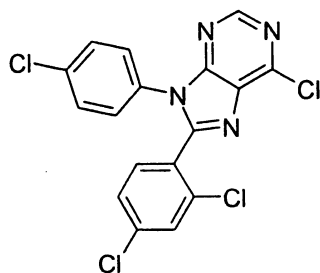


將 2,4-二氯代-N- [4-氯代-6- (4-氯代苯基胺基) -嘧啶-5-基] -苄醯胺 I- (1A-1) b (48 g , 0.11 mmol) 之醋酸 (1L) 懸浮液加熱至回流達 7 小時。使反應混合物冷卻至 0℃ , 以真空過濾方式收集到產物 (無色針狀) , 先後以醋酸, 醋酸乙酯, 乙醚沖洗該針狀固體。在高度真空下使產物乾燥一整夜, 得無色絨毛狀固體的標題化合物 I- (1A-1) c (32 g , 73%) 。在減壓下使母液濃縮, 以甲醇使固體析出, 得無色固體狀的額外的標題化合物 (16 g) : mp 314-315℃ ; +ESI MS (M+1) 391.3 ; ^1H NMR : (400MHz , CD_3OD) : δ 8.06 (s , 1H) , 7.61 (d , $J=8.3\text{Hz}$, 1H) , 7.52 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.48-7.41 (m , 3H) , 7.31 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 。

中間物 6-氯代-9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代-苯基) -

(76)

9H-嘌呤 (I- (1A-1) d) 之製造：

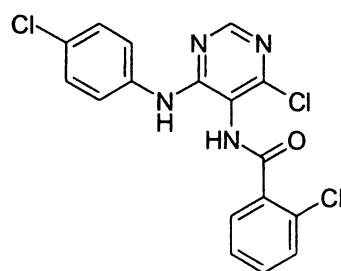


I-(1A-1)d

將 9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤-6-醇 I- (1A-1) c (6.5 g , 17mmol) 之磷醯氯 (3 ml) 溶液加熱至回流達一整夜。在減壓下使反應混合物濃縮，使殘渣溶於三氯甲烷中，將溶液倒在冰上。將有機層分開，以飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗；使有機相複合，在硫酸鈉上乾燥，過濾，在減壓下濃縮。使殘渣溶於 1：1 二氯甲烷／乙醚 (200 ml) 中，過濾將殘留的起始物去除。將有機層濃縮，得黃色泡沫狀的標題化合物 I- (1A-1) d (5.8 g , 85%) : +ESI MS (M+1) 411.4 ; ^1H NMR : (400MHz , DMSO- d_6) : δ 8.83 (s , 1H) , 7.79-7.75 (m , 2H) , 7.63-7.58 (m , 1H) , 7.56 (d , J=8.7Hz , 2H) , 7.42 (d , J=6.7Hz , 2H) 。

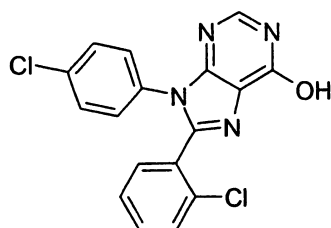
中間物 2-氯代-N- [4-氯代-6- (4-氯代苯基胺基) -嘓啶-5-基] -苄醯胺 (I- (4A-7) a) 之製造：

(77)

I-(4A-7)a

使 6-氯代-N4-(4-氯代苯基)-嘧啶-4,5-二胺 I-(1A-1) a (1.00 g, 3.92 mmol) 溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (6 ml) 中，得透明的棕色溶液。冷卻至 5℃，花 1 分鐘以上將純的 2-氯代苯甲醯氯 (0.80 g, 4.34 mmol) 加入。將溶液加溫至室溫，攪拌 4 小時。加入水 (15 ml) 使白色沈澱生成。在室溫下花 30 分鐘攪拌該混合物，以真空過濾方式收集到沈澱物，先後以水，己烷沖洗。在真空中乾燥固體，得無色固體狀的 I-(4A-7) a (1.27 g, 82%) : +APCI MS (M+1) 393.1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.40 (m, 7H)。

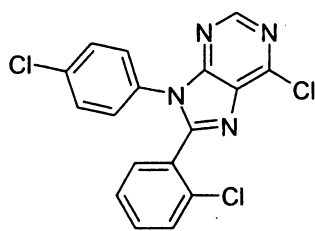
中間物 9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-醇 (I-(4A-7) b) 之製造：

I-(4A-7)b

(78)

在室溫下將純硫酸 (410 μ l , 7.4mmol) 加入 2-氯代-N-〔 4-氯代-6- (4-氯代苯基氨基) -嘓啶-5-基] -苄醯胺 I- (4A-7) a (1.00g , 2.54mmol) 之異丙醇 (20 ml) 懸浮液中。使反應混合物回流 8 小時，冷卻至室溫，攪拌 16 小時。加入水 (20 ml) 至不均勻溶液中促進產物沈澱。在室溫下攪拌 1 小時，在燒結玻璃漏斗上收集到固體，先後以水，己烷沖洗。在減壓下使產物乾燥，得無色固體狀的 I- (4A-7) b (0.72g , 80%) : ^1H NMR : (400MHz , DMSO- d_6) : δ 12.57 (s , 1H) , 8.08 (d , $J=4.1\text{Hz}$, 1H) , 7.66 (dd , $J=7.4$, 1.2Hz , 1H) , 7.51-7.41 (m , 5H) , 7.33-7.29 (m , 2H) 。

中間物 6-氯代-9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘓啶 (1-4A-7) c) 之製造：



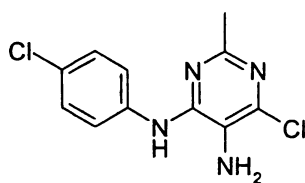
I-(4A-7)c

使 9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘓啶-6-醇 (1-4A-7) b) (2.49g , 6.97mmol) 懸浮於甲苯 (50 ml) 中。在室溫下先後加入三乙胺 (1.07 ml , 7.68mmol) , 磷醯氯 (720 μ l , 7.72mmol) 。使反應混合物加溫至回流，攪拌 23 小時，得透明橙色溶液。使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，以異丙醇 (50 ml) 稀釋，在減

(79)

壓下濃縮，直到很多量的沈澱物從溶液中析出。在冰浴中使濃縮的懸浮液冷卻，攪拌 2 小時。在燒結玻璃漏斗上收集到沈澱物，以冷的異丙醇沖洗，在真空中乾燥，得非純白色的固體 I- (4A-7) c (2.13 g , 82%) : +ESI MS (M+1) 375.1 ; ^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) δ 8.84 (s , 1H) , 7.76 (dd , J=7.46 , 1.2Hz , 1H) , 7.58-7.40 (m , 7H) 。

中間物 6-氯代-N4-(4-氯代苯基)-2-甲基-嘧啶-4,5-二胺 (I- (7A-80) a) 之製造：

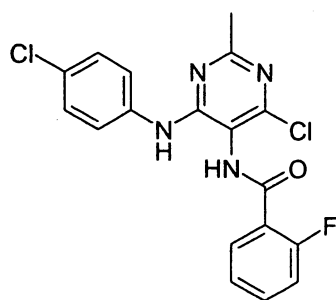


I-(7A-80)a

在水 (1.5 ml) 及 10 : 1 乙醇 / 鹽酸 (0.24 ml) 中使 4,6-二氯代-2-甲基嘧啶-5-基胺 (100mg , 0.56mmol) 及 4-氯代苯基胺 (86mg , 0.68mmol) 複合，加熱至回流達 6 小時。冷卻，加入水。以過濾方式收集到產物，在高速真空下乾燥，得褐色固體狀的所需的化合物 I- (7A-80) a (173mg) ，不須提純即被使用：+ESI MS (M+1) 269.2 。

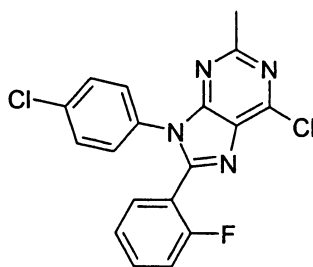
中間物 N-[4-氯代-6-(4-氯代苯基胺基)-2-甲基嘧啶-5-基]-2-氯代苄醯氯 (I- (7A-80) b) 之製造：

(80)

I-(7A-80)b

將 2-氟代苯甲醯氯 ($93 \mu\text{l}$, 0.78 mmol) 加入 6-氯代-N4-(4-氯代苯基)-2-甲基嘧啶-4,5-二胺 I-(7A-80) a (173 mg) 及吡啶 (1 ml) 中，在室溫下攪拌 7 小時。此時反應不完全，故加入 2-氟代-苯甲醯氯 (1.5 當量)，在室溫下持續攪拌一整夜。使反應混合物在醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液之間分佈。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮乾，得所需的粗製產物 I-(7A-80) b (0.25 g) : +ESI MS ($M+1$) 391.2。

中間物 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2-氟代苯基)-2-甲基-9H-嘌呤 (I-(7A-80) c) 之製造：

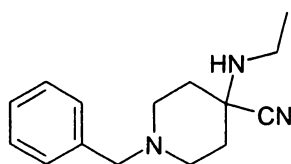
I-(7A-80)c

以 50%丙烷磷酸環酐 (PPAA) 之醋酸乙酯 (0.6 ml) 溶液處理 N-[4-氯代-6-(4-氯代苯基氨基)-2-甲基嘧啶-5-基]-2-氟代苯甲醯氯 I-(7A-80) b (0.25 g) 之二噁烷 (6

(81)

ml) 溶液，加熱至回流達一整夜。吾人確定：產物是所需的產物及羥基化合物（替代氯原子）的混合物。在減壓下濃縮，在回流中的磷醯氯（6 ml）中加熱一整夜。使反應混合物濃縮乾，以醋酸乙酯稀釋，倒在冰上。加入飽和碳酸氫鈉溶液，攪拌該混合物。將有機層分開，以鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮乾燥。以 TLC 製備平板（使用 5% 甲醇 / 二氯甲烷當溶劑）提純粗製的產物，得固體狀的所需化合物 I- (7A-80) c (88 mg, 42%)，來自 4,6-二氯代-2-異丙基-嘧啶-5-基胺) : +ESI MS (M+1) 373.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-6.90 (m, 8H), 2.76 (s, 3H)。

中間物 1-苄基-4-乙基胺基哌啶-4-腈 I- (7A-80) d 之製造：



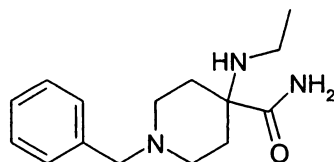
I-(7A-80)d

將乙胺鹽酸鹽 (2.69 g, 32.3 mmol) 之水 (3 ml) 溶液加入被冰浴冷卻時 4-N-苄基哌啶酮 (5.69 g, 29.5 mmol) 之乙醇 (4.2 ml) 溶液中，將反應中的溫度保持在 10°C 以下。花 10 分鐘將氰化鉀 (2.04 g, 31.3 mmol) 之水 (7 ml) 溶液加入反應溶液中，將反應中的溫度保持在 10°C 以下。將反應混合物加溫至室溫，攪拌 18 小時。將異丙醇 (10 ml) 加入反應混合物中，得兩層：無色的含水層

(82)

在下層，有機層在上層。將有機層分開，與水（30 ml）攪拌 30 分鐘。將有機層分開（橙色的有機層在下層），以二氯甲烷（30 ml）使橙色的油體稀釋。以鹽水沖洗有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮，得橙色油體的 I-（7A-80）d（6.05 g，84%）：+APCI MS（M+1）244.2；¹H NMR（400 MHz，CD₂Cl₂） δ 7.32（d，J=4.1 Hz，4H），7.29-7.23（m，1H），3.54（s，2H），2.81-2.76（m，2H），2.75（q，J=7.1 Hz，2H），2.35-2.29（m，2H），2.01-1.98（m，2H），1.74-1.68（m，2H），1.14（t，J=7.1 Hz，3H）。

中間物 1-苄基-4-乙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 I-（7A-80）e）之製造：



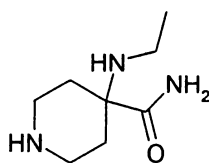
I-(7A-80)e

以硫酸（1.8 ml，33 mmol）滴狀加入在冰浴中被冷卻的 1-苄基-4-乙基胺基哌啶-4-腈 I-（7A-80）d（0.58 g，2.38 mmol）之二氯甲烷（2 ml）溶液，保持內部溫度在 20℃ 以下。加溫至室溫，攪拌 19 小時。停止攪拌，將稠的淡橙色硫酸下層液分開，在冰浴中冷卻，以濃氫氧化銨小心地使反應鈍化，保持內部溫度在 55℃ 以下。以二氯甲烷萃取含水層（2 × 10 ml），以鹽水（20 ml）沖洗經複

(83)

合的有機層，以硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得淡橙色油體狀的 I- (7A-80) e，彼在靜置時固化成桃色固體 (0.54 g，87%) : +APCI MS (M+1) 262.2 ; ^1H NMR (400 MHz， CD_2Cl_2) δ 7.34-7.30 (m，4H)，7.29-7.21 (m，1H)，7.16 (br s，1H)，3.48 (s，2H)，2.71-2.68 (m，2H)，2.47 (q，J=7.0 Hz，2H)，2.17-2.02 (m，4H)，1.62-1.58 (m，2H)，1.41 (br s，1H)，1.09 (t，J=7.0 Hz，3H)。

中間物 4-乙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 (I- (7A-80) f) 之製造：



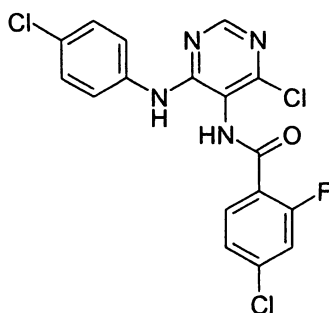
I-(7A-80)f

將 20% 氫氧化鈣 / 活性碳 (50% 水 ; 1.48 g) 加入 1-苄基-4-乙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 I- (7A-80) e (7.39 g，28.3 mmol) 之甲醇 (100 ml) 溶液中。將混合物放置在 Parr[®] 搖盪器上，在室溫下還原一整夜 (50 psi H_2)。以 Celite[®] 墊過濾混合物，濃縮成無色固體 (4.84 g，定量) : +APCI MS (M+1) 172.2 ; ^1H NMR (400 MHz， CD_2Cl_2) δ 2.89 (ddd，J=12.9，8.7，3.3 Hz，2H)，2.75 (ddd，J=12.9，6.6，3.7 Hz，2H)，2.45 (q，J=7.2 Hz，2H)，1.95 (ddd，J=13.7，8.3，3.7 Hz，2H)，1.55 (ddd，

(84)

$J=13.7, 6.6, 3.3\text{ Hz}, 2\text{ H})$, $1.08\text{ (t, } J=7.1\text{ Hz, } 3\text{ H)}$ 。

中間物 4-氯代-N-[4-氯代-6-(4-氯代苯基氨基)-嘧啶-5-基]-2-氟代苯甲醯胺 (I-(7A-91) a) 之製造：

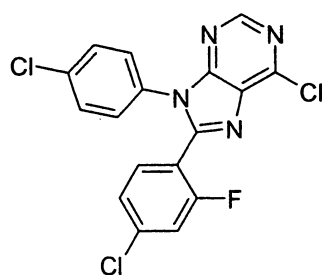


I-(7A-91)a

使 6-氯代-N4-(4-氯代苯基)-嘧啶-4,5-二胺 I-(1A-1) a (6.6 g, 26 mmol) 之吡啶 (30 ml) 溶液冷卻成 0°C ，加入 4-氯代-2-氟代苯甲醯氯 (5 g, 26 mmol)。將反應混合物加溫至周遭的溫度一整夜。以乙醇 (50 ml) 稀釋不均勻的反應混合物，過濾收集所得的固體。在甲苯中將固體攪拌，在減壓下去除殘留的甲苯。使固體在乙醚中形成漿料，過濾收集得 I-(7A-91) a (8.3 g, 78%)：+APCI MS (M+1) 409.0； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.60 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 8.28 (dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H)。

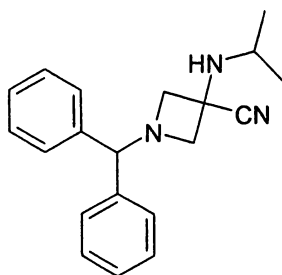
中間物 6-氯代-8-(4-氯代-2-氟代苯基)-9-(4-氯代-苯基)-9H-嘌呤 (1-7A-91) b) 之製造：

(85)

I-(7A-91)b

將 4-氯代-N-[4-氯代-6-(4-氯代苯基胺基)-嘧啶-5-基]-2-氟代苄醯胺 I-(7A-91)a (8.3 g, 20 mmol) 之磷醯氯 (100 ml) 懸浮液加熱至回流。經 2 小時以上淡棕色反應混合物變成均勻。回流 3 小時，使反應混合物冷卻，在減壓下濃縮，得粘性油體。以醋酸乙酯稀釋殘渣將混合物倒在冰／碳酸氫鈉水溶液上。將有機層分開，以鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥，濃縮。以乙醚使其晶析，得非純白色固體狀的產物 I-(7A-91)b (5.8 g, 73%) : +ESI MS (M+1) 393.0 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H) , 7.72 (t, J=8.1 Hz, 1H) , 7.60-7.55 (m, 3H) , 7.50-7.42 (m, 3H) 。

中間物 1-二苯甲基-3-異丙基胺基吡啶-3-腈 I-(7A-106) a) 之製造：

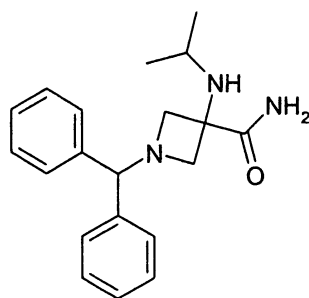
I-(7A-106)a

(86)

先將異丙胺（1.26 ml，14.8 mmol）加入，後將濃鹽酸（1.23 ml，14.8 mmol）滴入被冰浴冷卻的 1-二苯甲基吡啶-3-酮（3.20 g，13.5 mmol）之乙醇（100 ml）溶液中。攪拌 15 分鐘，於 7 分鐘加入氰化鈉（0.727 g，14.8 mmol）之水（30 ml）溶液中。使反應混合物升溫至室溫，攪拌一整夜。在真空中將混合物濃縮成一半的體積，以醋酸乙酯萃取在飽和的碳酸氫鈉水溶液中的物質。以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮，得油體（3.17 g），被 ^1H NMR 及 LCMS 判斷為 2 : 1 的偕醇腈：酮。在室溫下先後以異丙胺（2.3 ml，27 mmol），醋酸（1.6 ml，27 mmol）處理殘渣之甲醇（17 ml）溶液。攪拌 30 分鐘，加入氰化鈉固體（330 mg，6.7 mmol），將混合物加熱至回流達一整夜。在真空中濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之中。以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮，得黑色泡沫體的 I-（7A-106）a（3.41 g，83%）：（3.41 g，83%）：+APCIMS（M+1）306.4； ^1H NMR（400 MHz， CD_2Cl_2 ） δ 7.45-7.42（m，4H），7.31-7.18（m，6H），4.42（s，1H），3.68（d，J=8.3 Hz，2H），3.11（七重峰，J=6.2 Hz，1H），3.07（d，J=8.3 Hz，2H），1.01（d，J=6.2 Hz，6H）。

中間物 1-二苯甲基-3-異丙基胺基吡啶-3-羧酸醯胺 I-（7A-106）b）之製造：

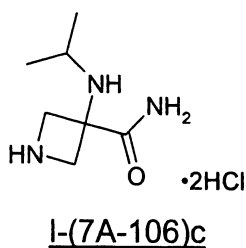
(87)

I-(7A-106)b

以硫酸（5.95 ml，111mmol）滴入處理 1-二苯甲基-3-異丙基胺基吡啶啉-3-腈（I-（7A-106）a；3.40g，11.1mmol）之二氯甲烷（25 ml）溶液。加溫至室溫，攪拌一整夜，在冰浴中冷卻，以濃氫氧化銨小心地鈍化成 pH 11。以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉乾燥複合的有機層，在真空中濃縮，得粗製的泡沫體（3.3g），在 Biotge™ Flash 40M 管柱（使用 0-2% 甲醇之二氯甲烷當洗提液）上提純，得棕色固體狀標題化合物（I-（7A-106）b（2.32g，64%）：+ESI MS（M+1）324.4；¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 7.40（d，J=7.5Hz，4H），7.24（t，J=7.5Hz，4H），7.15（t，J=7.1Hz，2H），4.46（s，1H），3.53（d，J=8.7Hz，2H），3.06（d，J=8.7Hz，2H），2.90（七重峰，J=6.4Hz，1H），0.97（d，J=6.6Hz，6H）。

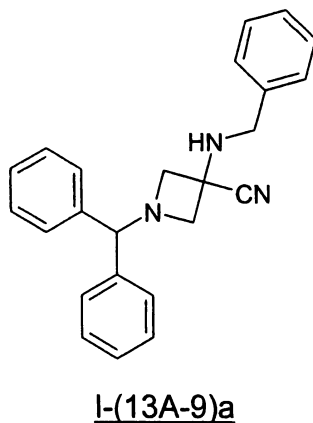
中間物 3-異丙基胺基吡啶啉-3-羧酸醯胺鹽酸鹽（I-（7A-106）c）之製造：

(88)



先後將 1M 鹽酸之乙醚 (14.8 ml, 14.8 mmol), 水 (10 ml) 加入 1-二苯甲基-3-異丙基氨基吡啶啉-3-羧酸醯胺 (I-(7A-106) b; 2.28 g, 7.05 mmol) 之甲醇 (100 ml) 溶液中。加入 20% 氫氧化鈣 / 活性碳 (60% 水; 1.43 g), 將混合物放置在 Parr® 搖盪器上, 在室溫下還原一整夜 (50 psi H₂)。以 Celite® 墊過濾, 在真空中濃縮。在真空中先後以甲苯 (2x), 乙腈 (2x) 及甲醇將殘渣濃縮, 得褐色固體的 I-(7A-106) c (1.59 g, 98%) : +APCI MS (M+1) 158.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.71 (d, J=13.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.49 (七重峰, J=6.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 6H)。

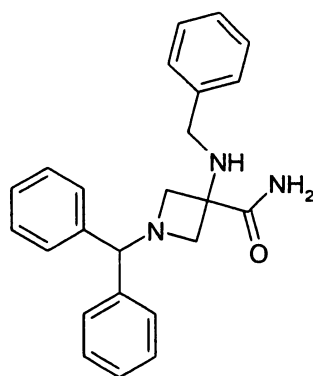
中間物 1-二苯甲基-3-苄基氨基吡啶啉-3-腈 (I-(13A-9) a) 之製造 :



(89)

在室溫下先後將苄基胺（1.6 ml，15 mmol），醋酸（0.88 ml，15 mmol）加入 1-二苯甲基吡啶-3-酮（3.3 g，14 mmol）之甲醇（35 ml）溶液中。攪拌 45 分鐘，再 2 分鐘分次加入氰化鈉固體（0.76 g，15 mmol），加熱至回流達一整夜。使含有沈澱物的反應混合物冷卻，在室溫下攪拌。真空過濾得固體，以少量冷的甲醇沖洗，在真空中乾燥，得固體 I-（13A-9）a（3.56 g，72%）：+APCI MS（M+1）354.4；¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 7.40（d，J=7.5 Hz，4H），7.35（d，J=7.5 Hz，2H），7.31-7.20（m，7H），7.16（t，J=7.3 Hz，2H），4.44（s，1H），3.76（s，2H），3.48（d，J=8.3 Hz，2H），3.05（d，J=8.3 Hz，2H）。

中間物 1-二苯甲基-3-苄基胺基吡啶-3-羧酸醯胺（I-（13A-9）b）之製造：



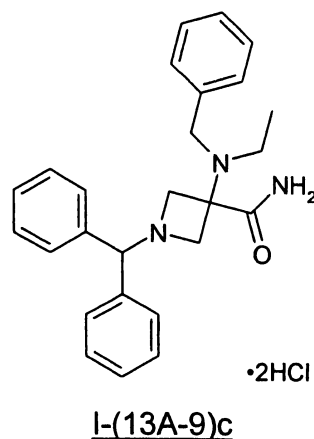
I-(13A-9)b

以硫酸（8.1 ml，0.15 mol）滴入處理在冰浴中被冷卻的 1-二苯甲基-3-苄基胺基吡啶-3-腈 I-（13A-9）a（3.45 g，9.76 mmol）之二氯甲烷（55 ml）溶液中。升溫至

(90)

室溫，攪拌一整夜，在冰浴中冷卻，以濃氫氧化銨小心地鈍化成 pH 10。以二氯甲烷萃取，以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得棕色固體。將固體與己烷／乙醚研磨，得淡褐色固體，真空過濾收集固體，以己烷沖洗，在真空中乾燥，得 I- (13A-9) b (3.34 g , 92%) : +ESI MS (M+1) 372.4 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 7.41 (d , J=7.5Hz , 4H) , 7.35 (d , J=7.5Hz , 2H) , 7.31-7.22 (m , 7H) , 7.16 (t , J=7.7Hz , 2H) , 4.50 (s , 1H) , 3.60 (s , 2H) , 3.48 (d , J=8.3Hz , 2H) , 3.16 (d , J=8.3Hz , 2H) 。

中間物 1-二苯甲基-3-(苄基乙基胺基)-吡啶-3-羧酸醯胺鹽酸鹽 (I- (13A-9) c) 之製造：



以醋酸 (2.4 ml , 41mmol) , 醋酸鈉 (6.8 g , 82mmol) 及乙醛 (1.8 ml , 41mmol) 處理在冰浴中被冷卻的 1-二苯甲基-3-苄基胺基吡啶-3-羧酸醯胺 I- (13A-9) b (3.06 g , 8.24mmol) 之甲醇 (80 ml) 懸浮液。攪拌 10 分鐘，分次加入 NaCNBH_3 (6.24 ml , 9.9mmol) 。攪拌 45

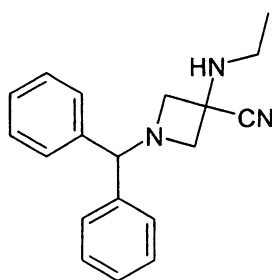
(91)

分鐘，升溫至室溫，攪拌一整夜。在真空中濃縮，使殘渣分佈在碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯之中，以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，得粗製的產物（3.8 g）：+APCI MS (M+1) 400.5； ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

花 5 分鐘將 1M 氯化氫之乙醚 (21 ml) 溶液滴入游離鹼之甲醇 (75 ml) 溶液中加以提純。攪拌 20 分鐘，在減壓下濃縮，加入甲醇 (2x) 及乙醇濃縮。使殘渣在異丙醇 (3 ml) 中懸浮，徐徐加入乙醚 (50 ml)。攪拌 45 分鐘，真空過濾使固體單離，以乙醚沖洗，在真空中乾燥，得 I- (13A-9) c (4.4 g, 定量)：+APCI MS (M+1) 400.5； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.25 (br m, 15H), 5.76 (br s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.93 (v br s, 2H), 1.02 (br s, 3H)。

中間物 1-二苯甲基-3-乙基胺基吡啶-3-腈 (I- (13A-9) d) 之製造：

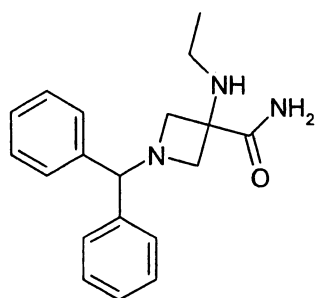
(92)

I-(13A-9)d

在室溫下先後將乙胺鹽酸鹽（4.2 g，52 mmol）及醋酸（3.0 ml，52 mmol）加入 1-二苯甲基吡啶-3-酮（9.5 g，40 mmol）之甲醇（30 ml）混合物中。攪拌 15 分鐘，加入氫化鉀固體（3.4 g，52 mmol），在 60℃ 下加熱該均勻混合物一整夜。冷卻，在真空中濃縮。使殘渣分佈於飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯之中，以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，得無色固體 I-(13A-9)d（11.7 g，定量）：+ES MS(M+1) 292.2；¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 7.42（d，J=7.5 Hz，4H），7.26（t，J=7.5 Hz，4H），7.17（t，J=7.3 Hz，2H），4.47（s，1H），3.54（d，J=8.3 Hz，2H），3.25（d，J=8.3 Hz，2H），2.61（s，J=7.2 Hz，2H），1.11（t，J=7.3 Hz，3H）。

中間物 1-二苯甲基-3-乙基胺基吡啶-3-羧酸醯胺（I-（13A-9）e）之製造：

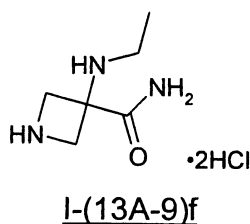
(93)

I-(13A-9)e

以硫酸 (22 ml , 0.4 mmol) 滴入在冰浴中被冷卻的被劇烈攪拌的 1-二苯甲基-3-乙基胺基吡啶-3-腈 (I- (13A-9) d ; 11.7 g , 40 mmol) 之二氯甲烷 (150 ml) 溶液。升溫至室溫，攪拌一整夜，在冰浴中冷卻，以濃氫氧化銨小心地鈍化至 pH 11。真空過濾收集所形成的非純白色固體。以二氯甲烷萃取含水的混合物，以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得固體。在醋酸乙酯 (150 mL) 中攪拌複合的固體 1 小時，真空過濾收集得固體 I- (13A-9) e (9.2 g , 74%) : +ES MS (M+1) 310.2 ; ¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) δ 7.41 (d , J=7.1 Hz , 4H) , 7.25 (t , J=7.5 Hz , 4H) , 7.16 (t , J=7.5 Hz , 2H) , 4.49 (s , 1H) , 3.44 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 3.11 (d , J=8.3 Hz , 2H) , 2.47 (q , J=7.1 Hz , 2H) , 1.10 (t , J=7.3 Hz , 3H) 。

中間物 3-乙基胺基吡啶-3-羧酸醯胺鹽酸鹽 (I- (13A-9) f 之製造 :

(94)

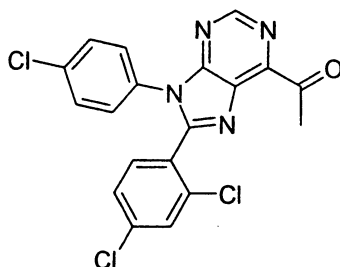


將 20% 氫氧化鈣 / 活性碳 (30% 水 ; 0.13 g) 加入 1-二苯甲基-3-(苄基乙基胺基)-吡啶啉-3-羧酸醯胺鹽酸鹽 (I-(13A-9)c ; 0.66 g, 1.4 mmol) 之甲醇 (25 mL) 溶液中。將該混合物放置在 Parr[®] 搖盪器上，在室溫下還原一整夜 (45 psi H₂)。以甲醇 (200 mL) 稀釋該混合物，在 0.45 μm 濾盤上過濾，濃縮成固體。將固體與乙醚研磨，真空過濾收集固體，以乙醚沖洗，在真空中乾燥，得 I-(13A-9)f (298 mg, 98%) : +APCI MS (M+1) 144.1 ; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.56 (s, 4H), 3.00 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

另外，在 0°C 下將 1-二苯甲基-3-乙基胺基吡啶啉-3-羧酸醯胺 (I-(2A-1g ; 9.2 g, 30 mmol) 之甲醇 (150 mL) 溶液加入 1M 氯化氫之乙醚 (75 mL, 75 mmol) 溶液中。在真空中去除乙醚將混合物濃縮至 2/3 體積，將甲醇加入使體積 150 mL。再重複上述步驟一次。加入 20% 氫氧化鈣 / 活性碳 (50% 水 ; 2.3 g)，將混合物放置在 Parr[®] 搖盪器上，在室溫下還原一整夜 (45 psi H₂)。以甲醇 (350 mL) 稀釋，以 Celite[®] 過濾，以甲醇沖洗。在 0.45 μm 濾盤上過濾甲醇部份，在減壓下濃縮。得白色殘渣，將殘渣與乙醚研磨，真空過濾收集，以乙醚沖洗，在真空中乾燥，得褐色固體 I-(13A-9)f (6.3 g, 91%)。

(95)

中間物 1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-乙酮 (I-(15A-1)a) 之製造：

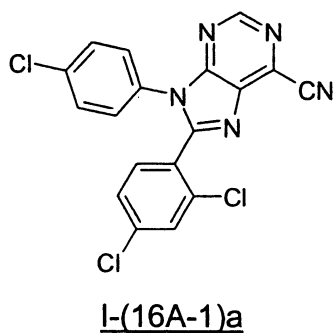


I-(15A-1)a

將 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤 I-(1A-1)d) (202mg, 0.49mmol) 及四(三苯膦)鈦(O) (60mg, 0.049mmol) 之二甲基甲醯胺 (1.5 ml) 溶液脫氣，加入三丁基-(1-乙氧基乙烯基)-錫烷 (250 μ l, 0.74mmol)。加熱至 100℃ 直到被 TLC 顯示反應完全。加入 2:1 的水／濃鹽酸 (1.5 ml) 溶液，持續加熱 1 小時。以醋酸乙酯稀釋，以水沖洗。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮成乾的。以 TLC 製備平板 (使用 30%醋酸乙酯／己烷當溶劑) 提純該粗製的物質，得所需的產物 I-(15A-1)a (50mg, 25%)：+ESI MS (M+1) 417.3；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 7.589 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.92 (s, 3H)。

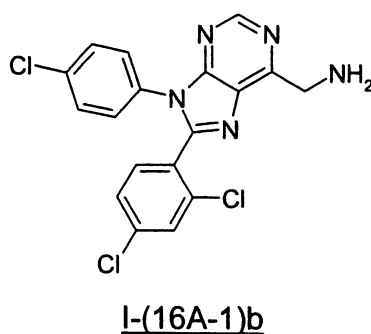
中間物 9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-腈 (I-(16A-1)a) 之製造：

(96)



以乙腈 (5 ml) 使 6-氯代 -9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤 I- (1A-1) d (200mg , 0.49mmol) 溶解 , 在 0℃ 下攪拌。將氰化四丁基銨 (236mg , 0.98mmol) 及 1,4-二氮雜 -二環 [2.2.2] 辛烷 (173mg , 1.5mmol) 加入 , 在 0℃ 下持續攪拌 3 小時。在減壓下濃縮 , 以快速層離法 (使用 30% 醋酸乙酯 / 己烷洗提) 提純 , 得所需的產物 I- (16A-1) a (215mg , 定量) : +ESI MS (M+1) 400.2 ; ^1H NMR (400MHz , CDCl_3) δ 9.09 (s , 1H) , 7.57 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 1H) , 7.45-7.39 (m , 4H) , 7.21 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 。

中間物 C- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] 甲胺 (I- (16A-1) b) 之製造 :

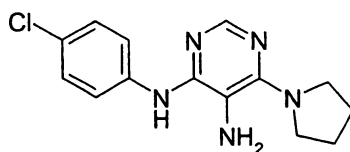


使 9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌

(97)

哈 -6-腓 I- (16A-1) a (110mg , 0.27mmol) 溶解於二氯甲烷 (0.9 ml) 溶液中 , 將溶液冷卻至 -78℃ 。 將氫化二異丁基鋁 (1M , 以二氯甲烷為溶劑 ; 590 μ l , 0.59mmol) 滴入反應混合物中 , 在 -78℃ 下持續攪拌直到 TLC 指示起始物業已被消耗。加入甲醇 (100 μ l) 使反應鈍化 , 將冷卻浴去除。以 1M 鹽酸萃取有機層 , 使含水層複合。以氫氧化鈉使含水層呈鹼性 , 以醋酸乙酯萃取。使有機層複合 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 蒸發成乾的 , 得 I- (16A-1) b : +ESI MS (M+1) 404.4 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 8.92 (s , 1H) , 7.69 (d , J=8.3Hz , 1H) , 7.57 (d , J=1.7Hz , 1H) , 7.53-7.43 (m , 3H) , 7.36 (d , J=8.3Hz , 2H) , 4.40 (s , 2H) 。

中間物 N4- (4-氯代苯基) -6-吡咯烷-1-基-嘧啶-4,5-二胺 (I- (17A-1) a) 之製造 :



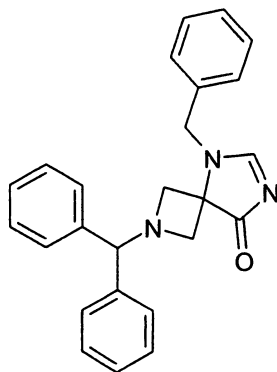
I-(17A-1)a

使 6-氯代-N4- (4-氯代苯基) -嘧啶-4,5-二胺 I- (1A-1) a (114mg , 0.45mmol) 及吡咯烷 (1 ml , 過量) 複合 , 在 100℃ 下加熱攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液使反應混合物稀釋 , 以醋酸乙酯萃取。使有機層複合 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 蒸發成乾的 , 得橙棕色固體的所需的化合

(98)

物 I- (17A-1) a (131mg , 定量) : +ESI MS (M+1) 290.3 ; ^1H NMR (500MHz , CD_3OD) δ 7.85 (s , 1H) , 7.45 (d , $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.26 (d , $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 3.63 (m , 4H) , 1.96 (m , 4H) 。

中間物 2-二苯甲基-5-苄基-2,5,7-三氮雜環[3.4]辛-6-烯-8-酮 (I- (29A-6) a) 之製造 :



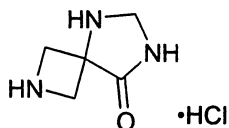
I-(29A-6)a

使 N , N-二甲基甲醯胺二甲醛 (16ml , 121mmol) 與 1-二苯甲基-3-苄基胺基吡啶-3-羧酸醯胺 (I- (13A-9) b ; 3.03g , 8.16mmol) 複合 , 加熱至回流。經過 4 小時 , 使懸浮液冷卻 , 使懸浮液分佈於飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯之中。以硫酸鈉使複合的萃提物乾燥 , 在真空中濃縮 , 成粗製的固體 (3.50g) 。在 BiotageTM Flash 40M 管柱上使用 0-3% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提提純該殘渣 , 得淡黃色固體的 I- (29A-6) a (1.92g , 62%) : +ES MS (M+1) 382.3 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 8.66 (s , 1H) , 7.59 (d , $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 7.49-7.11 (m , 13H) , 5.12 (s , 2H) , 4.44 (s , 1H) , 3.31 (d , $J=9.6\text{Hz}$,

(99)

2H) , 3.20 (d , J=9.6 Hz , 2H) 。

中間物 2,5,7-三氮雜螺〔3.4〕辛-8-酮鹽酸鹽 (I- (29A-6) b) 之製造：

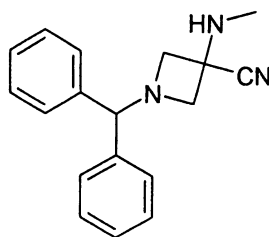


I-(29A-6)b

將過量的 1M 氯化氫之乙醚 (10 ml) 溶液加入 2-二苯甲基-5-苄基-2,5,7-三氮雜螺〔3.4〕辛-6-烯-8-酮 (I- (29A-6) a ; 1.83 g , 4.80 mmol) 之甲醇／二氯甲烷溶液中。攪拌 10 分鐘，在真空中去除溶劑，使所得的鹽酸鹽溶於甲醇 (50 ml) 中。加入 20% 氧氧化鈹／活性碳 (50% 水 ; 1.1 g) ，將該混合物放在 Parr[®] 搖盪器上，在室溫下還原 22 小時 (50 psi H₂) 。在 0.45 μ M 碟上過濾反應混合物，在真空中濃縮，得膠質固體。將該固體與甲醇研磨，得褐色固體的 I- (29A-6) b (450 mg , 47%) : +APCI MS (M+1) 127.9 ; ¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) δ 4.51 (s , 2H) , 4.41-4.33 (m , 4H) 。

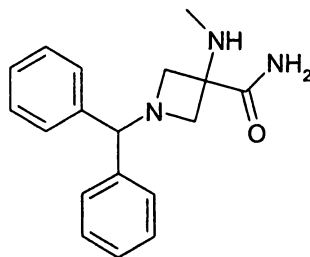
中間物 1-二苯甲基-3-甲基胺基吡啶-3-腈 (I- (29A-7) a) 之製造：

(100)

I-(29A-7)a

在室溫下先後將甲胺鹽酸鹽（1.21g，18.0mmol），醋酸（1.03 ml，18.0mmol）加入 1-二苯甲基吡丁啉-3-酮（2.13g，8.98mmol）之甲醇（17 ml）溶液中。攪拌 5 分鐘，加入氰化鉀固體（1.17g，18.0mmol），將混合物加熱至 60℃ 達 19 小時。冷卻，真空過濾收集固體，以甲醇沖洗，在真空中乾燥，得無色固體的 I-（29A-7）a（2.50g，定量）：+ES MS（M+1）278.3；¹H NMR（400MHz，CD₂Cl₂）δ 7.43（d，J=7.5Hz，4H），7.29（t，J=7.5Hz，4H），7.23（t，J=7.3Hz，2H），4.45（s，1H），3.55（d，J=7.5Hz，2H），3.15（d，J=7.1Hz，2H），2.40（s，3H）。

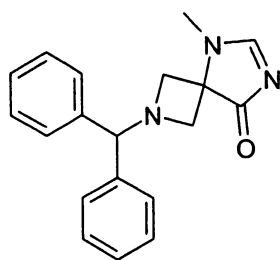
中間物 1-二苯甲基-3-甲基胺基吡丁啉-3-羧酸醯胺（I-（29A-7）b）之製造：

I-(29A-7)b

(101)

以硫酸 (4.0 ml , 76mmol) 滴入處理被冰浴冷卻的被劇烈攪拌的 1-二苯甲基-3-甲基胺基吡啶-3-腈 (I- (29A-7) a ; 2.10 g , 7.57mmol) 之二氯甲烷 (25 ml) 溶液中。升溫至室溫，攪拌一整夜，以冰浴冷卻，以濃氫氧化銨小心地鈍化至 pH 11。以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉使複合的有機層乾燥，在真空中濃縮，得非純白色固體的 I- (29A-7) b (1.2 g , 54%) : +ES MS (M+1) 296.3 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 7.41 (d , $J=7.5\text{Hz}$, 4H) , 7.25 (t , $J=7.5\text{Hz}$, 4H) , 7.16 (t , $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 4.48 (s , 1H) , 3.41 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) , 3.09 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) , 2.24 (s , 3H) 。

中間物 2-二苯甲基-5-甲基-2,5,7-三氮雜環 [3.4] 辛-6-烯-8-酮 (I- (29A-7) c) 之製造：



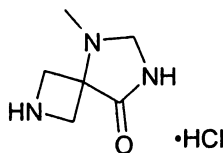
I-(29A-7)c

將 N, N-二甲基甲醯胺二甲醛 (1.8 ml , 8.3mmol) 與 1-二苯甲基-3-甲基胺基吡啶-3-羧酸醯胺 (I-(29A-7)b ; 153mg , 0.52mmol) 複合，加熱至回流。經過 3 小時，冷卻，使懸浮液分佈於飽和碳酸氫鈉水溶液及醋酸乙酯之中。以硫酸鈉使複合的萃提物乾燥，在真空中濃縮，得固體

(102)

I- (29A-7) c (152mg , 96%) : +ES MS (M+1) 306.3 ;
 ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 8.42 (s , 1H) , 7.47 (d ,
 , J=7.5Hz , 4H) , 7.27 (t , J=7.5Hz , 4H) , 7.17 (t ,
 J=7.5Hz , 2H) , 4.57 (s , 1H) , 3.58 (s , 3H) , 3.55
 (d , J=10.0Hz , 2H) , 3.34 (d , J=10.0Hz , 2H) 。

中間物 5-甲基-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛-8-酮鹽酸鹽 (I-
 (29A-7) d) 之製造 :



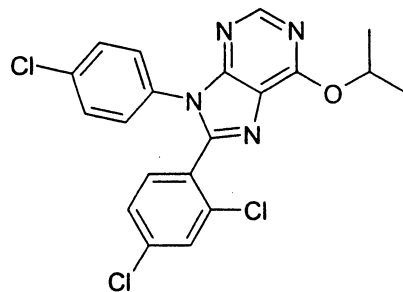
I-(29A-7)d

將 1M 氯化氫之乙醚 (1.3 ml) 溶液加入 2-二苯甲基-
 5-甲基-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛-6-烯-8-酮 (I- (29A-7)
 c ; 189mg , 0.619mmol) 之甲醇 (30 ml) 溶液中。加入
 20% 氫氧化鈣 / 活性碳 (50% 水 ; 95mg) , 將混合物放置
 在 Parr[®] 搖盪器上 , 在室溫下還原 5 小時 (50psi H_2) 。
 以 0.45 μM 碟過濾 , 在真空中濃縮 , 得固體。將乙醚與
 固體研磨 , 得非純白色固體的 I- (29A-7) d (124mg ,
 94%) : +APCI MS (M+1) 142.0 ; ^1H NMR (400MHz ,
 CD_3OD) δ 4.38 (d , J=12.0Hz , 2H) , 4.17 (s , 2H)
 , 4.13 (d , J=12.5Hz , 2H) , 2.71 (s , 3H) 。

實施例 1

(103)

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -6-異丙氧基 -9H-
 嘌呤 (1A-1) 之製造 :

1A-1

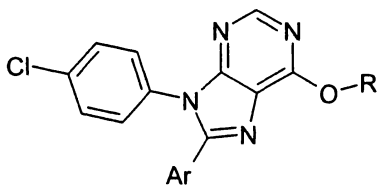
使鈉 (7mg , 0.3mmol) 溶於異丙醇 (1 ml) 中 , 加入
 6-氯代 -9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤
 I- (1A-1) d (30mg , 0.07mmol) 。在室溫下攪拌一整夜
 , 蒸發成乾的 , 使殘渣分佈於醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水
 溶液之中。使有機層複合 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 濃縮成
 乾的。在 TLC 製備平板上以 4% 甲醇 / 二氯甲烷當溶劑提
 純殘渣得標題化合物 1A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶
 液處理 1A-1 之二氯甲烷溶液 , 攪拌 , 蒸發成乾的 , 將殘
 渣與乙醚研磨得化合物 1A-1 之鹽酸鹽 (8mg , 26%) :
 +ESI MS (M+1) 433.4 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ
 8.50 (s , 1H) , 7.64 (d , J=8.3Hz , 1H) , 7.55 (d ,
 J=1.7Hz , 1H) , 7.49-7.45 (3H) , 7.34 (d , J=9.1Hz ,
 2H) , 5.73 (七重峰 , J=6.2Hz , 1H) , 1.48 (d ,
 J=6.2Hz , 6H) 。

在下面的表 1 中被列出的化合物乃使用下列方式被製
 造 : 利用類似上述的化合物 1A-1 的合成法的方法 (彼利
 用商業上可取得的適當的起始物) , 利用精於此藝的人士

(104)

所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

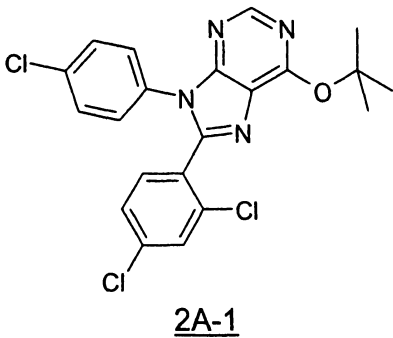
表 1



實施例 編號	Ar	-OR	MS (M+H) ⁺
1A-2	2,4- 二氯代苯基	-OMe	405.4
1A-3	2,4- 二氯代苯基	-OEt	419.6
1A-4	2,4- 二氯代苯基	-O- <i>n</i> -Pr	433.4
1A-5	2,4- 二氯代苯基	-O- <i>n</i> -Bu	447.0

實施例 2

6-叔丁氧基-9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-
嘌呤(2A-1)之製造：

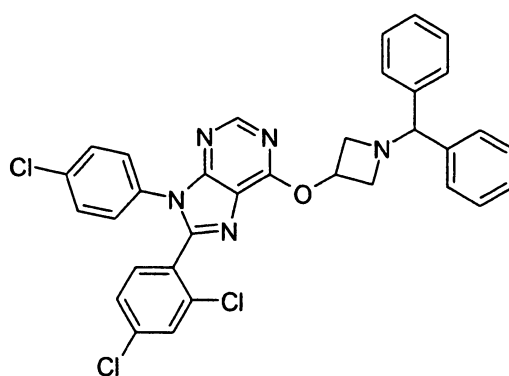


(105)

使 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤 I-(1A-1) d, 叔丁醇鉀 (20 mg, 0.15 mmol) 及四氫呋喃 (1 ml) 複合, 在周圍的溫度下攪拌一整夜。濃縮成乾的, 使殘渣分佈於醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之中。使有機層複合, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 蒸發成乾的。在製造性 TLC 平板上以 4% 甲醇 / 二氯甲烷當溶劑提純殘渣, 得黃色油體的標題化合物 2A-1: +ESI MS (M+1) 447.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J=9.1 Hz, 2H), 1.77 (s, 9H)。

實施例 3

6-(1-二苯甲基吡啶-3-基氧基)-9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤 (3A-1) 之製造:



3A-1

將叔丁醇鉀 (24 mg, 0.22 mmol) 加入 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤 I-(1A-1) d (30 mg, 0.073 mmol) 及 1-二苯甲基吡啶-3-醇 (53 mg

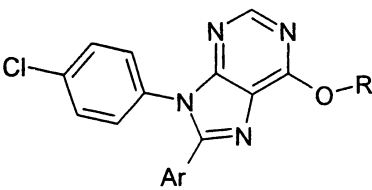
(106)

， 0.22 mmol) 之四氫呋喃 (1 ml) 溶液中。在周圍的溫度下將複合的試劑攪拌一整夜。濃縮成乾的，使殘渣分佈於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之中。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發成乾的。在製備性 TLC 平板上以 4% 甲醇 / 二氯甲烷當溶劑提純殘渣，得黃色油體的標題化合物 3A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 3A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得 3A-1 的鹽酸鹽 (14 mg, 31%) : +ESI MS (M+1) 612.2 ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H) , 7.65-7.30 (m, 17H) , 5.85-5.77 (br m, 2H) , 4.75-4.60 (br m, 2H) , 4.55-4.30 (br m, 2H) 。

在下面的表 2 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 3A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

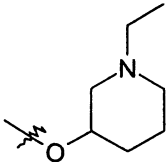
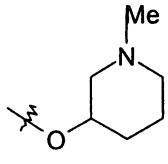
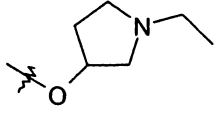
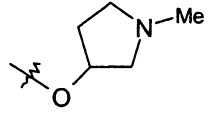
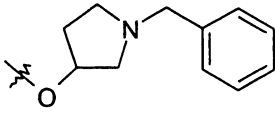
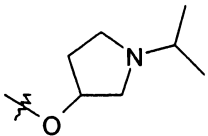
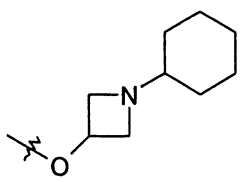
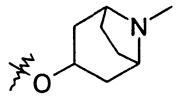
(107)

表 2



實施例 編號	Ar	-OR	MS (M+H) ⁺
3A-2	2,4- 二氯代苯基		488.4
3A-3	2,4- 二氯代苯基		544.4

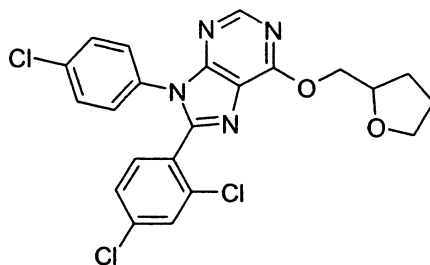
(108)

實施例 編號	Ar	-OR	MS (M+H) ⁺
3A-4	2,4- 二氯代苯基		502.4
3A-5	2,4- 二氯代苯基		488.4
3A-6	2,4- 二氯代苯基		488.4
3A-7	2,4- 二氯代苯基		474.0
3A-8	2,4-二氯代苯基		550.2
3A-9	2,4- 二氯代苯基		502.4
3A-10	2,4-二氯代苯基		528.0
3A-11	2,4- 二氯代苯基		514.8

(109)

實施例 4

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -6- (四氫呋喃 -2-基甲氧基) -9H-嘌呤 (4A-1) 之製造：

4A-1

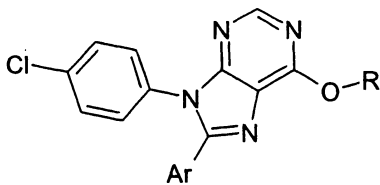
在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中使 9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-醇 I- (1A-1) c (100mg , 0.255mmol) , 2-溴代甲醇-四氫呋喃 (42mg , 0.255mmol) 及碳酸鉀 (83mg , 0.26mmol) 複合 , 加熱至 100℃ 過夜。以醋酸乙酯稀釋 , 以鹽水沖洗。以硫酸鈉乾燥有機層 , 過濾 , 蒸發成乾的。在製造性 TLC 平板上以 75%醋酸乙酯 / 己烷當溶劑提純殘渣 , 得標題化合物 4A-1 (20mg , 16%) ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) : δ 8.52 (s , 1H) , 7.64 (d , $J=8.3\text{Hz}$, 1H) , 7.49 (d , $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.50-7.44 (m , 3H) , 7.34 (d , $J=8.7\text{Hz}$, 2H) , 4.68 (d , $J=5.0\text{Hz}$, 2H) , 4.39 (m , 1H) , 3.91 (m , 1H) , 3.79 (m , 1H) , 2.20-1.83 (m , 4H) 。以 4M 氯化氫 / 二噁烷處理 4A-1 之二氯甲烷溶液 , 蒸發成乾的 , 高度真空乾燥 , 得化合物 4A-1 的鹽酸鹽 : +APCI MS ($M+1$) 475.2。

在下面的表 3 中被列出的化合物乃使用下列方式被製

(110)

造：利用類似上述的化合物 4A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

表 3

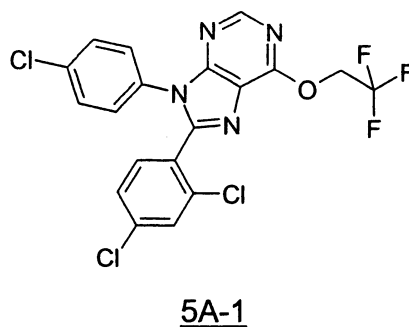


實施例 編號	Ar	-OR	MS (M+H) ⁺
4A-2	2,4- 二氯代苯基		475.1
4A-3	2,4- 二氯代苯基		449.1
4A-4	2,4- 二氯代苯基		477.2
4A-5	2,4- 二氯代苯基		489.2
4A-6	2,4-二氯代苯基		493.2
4A-7	2- 氯代苯基	-OEt	385.2
4A-8	2- 氯代苯基	-OMe	371.2
4A-9	2- 氯代苯基		439.2

(111)

實施例 5

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -6- (2,2,2-三氟代-乙氧基) -9H-嘌呤 (5A-1) 之製造 :

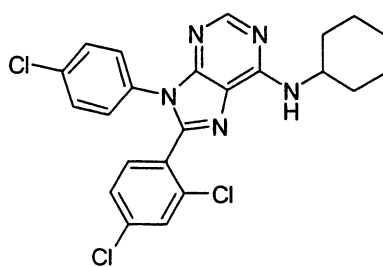


在室溫下將叔丁醇鉀 (1M 之 THF 溶液 ; 0.73 ml , 0.73mmol) 及 2,2,2-三氟乙醇 (2 ml) 攪拌 , 加入 6-氯代 -9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤 I- (1A-1) d (100mg , 0.24mmol) 。在室溫下攪拌 3 日 , 以水鈍化 , 以三氯甲烷稀釋。以鹽水沖洗有機層 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 在減壓下濃縮。在製備性 TLC 平板上以 20%醋酸乙酯 / 己烷當溶劑提純殘渣 , 得標題化合物 5A-1 (20mg , 17%) : +APCI MS (M+1) 473.1 ; ^1H NMR : (400MHz , CD_3OD) : δ 8.58 (s , 1H) , 7.64 (d , 1H) , 7.57 (d , 1H) , 7.50-7.41 (m , 3H) , 7.36 (d , 2H) , 5.23 (q , 2H) 。

實施例 6

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] -環己胺 (6A-1) 之製造 :

(112)

6A-1

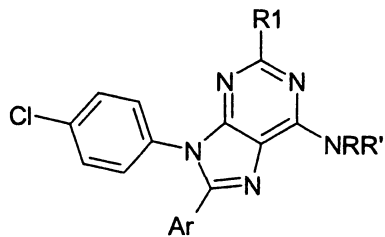
在乙醇（0.5 ml）中使 6-氯代-9-（4-氯代苯基）-8-（2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤 I-（1A-1）d（30 mg，0.07 mmol）及環己胺（0.3 ml）複合，在 60℃ 下加熱 30 分鐘。在氮氣流下濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液之中。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發成乾的，以製備性 TLC 使用 25% 醋酸乙酯／己烷當溶劑）提純，得標題化合物 6A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 6A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得固體狀化合物 6A-1 的鹽酸鹽（9.8 mg，57%）：+ESI MS（M+1）472.6；¹H NMR：（500 MHz，CD₃OD）：δ 8.40（s，1H），7.66-7.60（m，2H），7.38-7.35（m，3H），7.53-7.50（d，J=8.8 Hz，2H），3.90（br m，1H），2.12（br d，J=11.9 Hz，2H），1.94（br d，J=13.0 Hz，2H），1.78（br d，J=14.5 Hz，1H），1.62-1.23（m，5H）。

在下面的表 4 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 6A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的

(113)

製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的的鹽酸鹽。

表 4

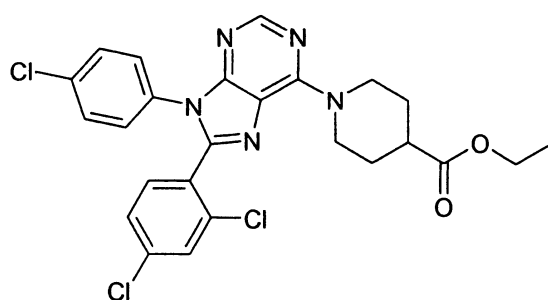


實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
6A-2	2,4- 二氯代苯基	-H		458.5
6A-3	2,4- 二氯代苯基	-H		460.5
6A-4	2,4- 二氯代苯基	-H		446.5
6A-5	2,4- 二氯代苯基	-H		446.5
6A-6	2,4- 二氯代苯基	-H		473.6

實施例 7

1-〔 9-（ 4-氯代苯基 ） -8-（ 2,4-二氯代苯基 ） -9H-嘌呤 -6-基 〕 -哌啶 -4-羧酸 乙酯（ 7A-1 ） 之製造：

(114)

7A-1

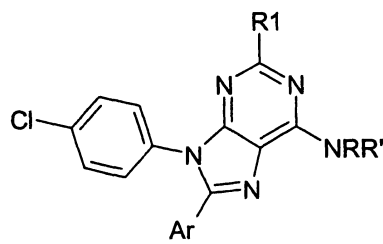
在乙醇（1 ml）中使 6-氯代-9-（4-氯代苯基）-8-（2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤 I-（1A-1）d（30 mg，0.07 mmol），哌啶-4-羧酸乙酯（34 mg，0.22 mmol）及三乙胺（20 μ l，0.29 mmol）複合，在 70°C 下加熱 2 小時。在氮氣流下濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液之中。使有機層複合，以碳酸鈉乾燥，過濾，蒸發成乾的，以製備性 TLC（使用 4% 甲醇／二氯甲烷當溶劑）提純，得標題化合物 7A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 7A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，得固體狀化合物 7A-1 的鹽酸鹽（24 mg，65%）：+ESI MS（M+1）530.1； ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 8.35（s，2H），7.60（d，J=8.3 Hz，1H），7.56（d，J=2.1 Hz，1H），7.50-7.45（m，3H），7.34（d，J=8.7 Hz，2H），4.15（q，J=7.1 Hz，2H），3.68（v br s，2H），2.85（m，1H），2.16（m，2H），1.89（m，2H），1.25（t，J=7.1 Hz，3H）。

在下面的表 5 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 7A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士

(115)

所熟悉的製法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

表 5

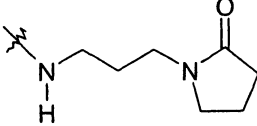
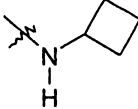
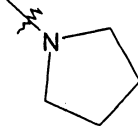
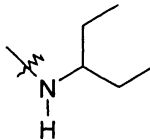
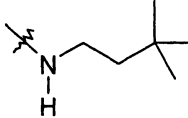
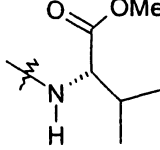
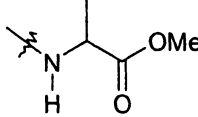
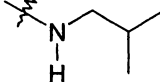


實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-2	2,4- 二氯代苯基	-H		462.0
7A-3	2,4- 二氯代苯基	-H		457.1

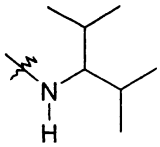
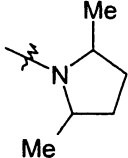
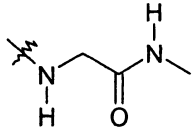
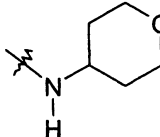
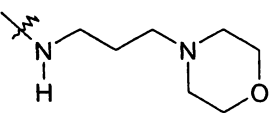
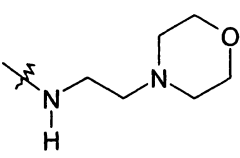
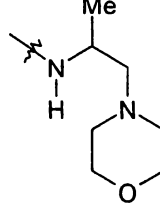
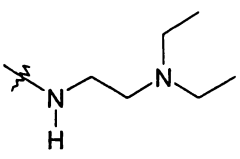
(116)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-4	2,4- 二氯代苯基	-H		502.5
7A-5	2,4- 二氯代苯基	-H		530.4
7A-6	2,4- 二氯代苯基	-H		484.4
7A-7	2,4- 二氯代苯基	-H		490.8
7A-8	2,4- 二氯代苯基	-H		432.0
7A-9	2,4- 二氯代苯基	-H		462.0
7A-10	2,4- 二氯代苯基	-H		504.8
7A-11	2,4- 二氯代苯基	-H		460.0
7A-12	2,4- 二氯代苯基	-H		446.0

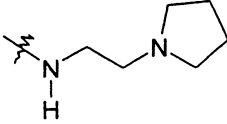
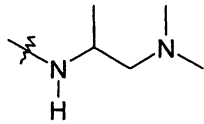
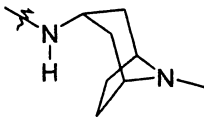
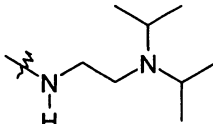
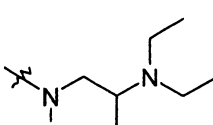
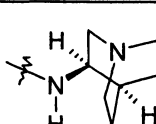
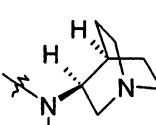
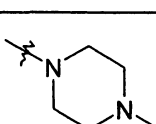
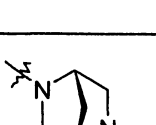
(117)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-13	2,4-二氯代苯基	-H		515.2
7A-14	2,4-二氯代苯基	-H		444.0
7A-15	2,4-二氯代苯基	-H		444.6
7A-16	2,4-二氯代苯基	-H		460.0
7A-17	2,4-二氯代苯基	-H		474.4
7A-18	2,4-二氯代苯基	-H		430.0
7A-19	2,4-二氯代苯基	-H		504.4
7A-20	2,4-二氯代苯基	-H		476.0
7A-21	2,4-二氯代苯基	-H		446.0

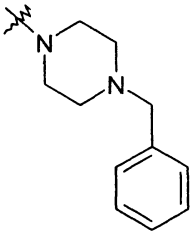
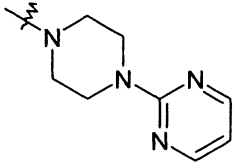
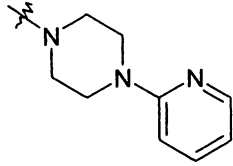
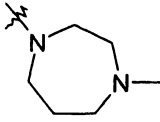
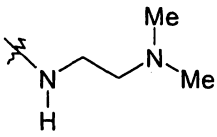
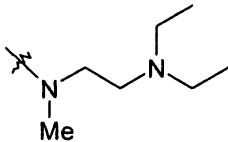
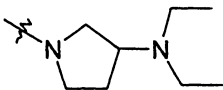
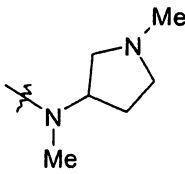
(118)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-22	2,4- 二氯代苯基	-H		488.8
7A-23	2,4- 二氯代苯基	-H		472.4
7A-24	2,4- 二氯代苯基	-H		461.5
7A-25	2,4- 二氯代苯基	-H		474.4
7A-26	2,4- 二氯代苯基	-H		517.2
7A-27	2,4- 二氯代苯基	-H		503.2
7A-28	2,4- 二氯代苯基	-H		517.2
7A-29	2,4-二氯代苯基	-H		489.6

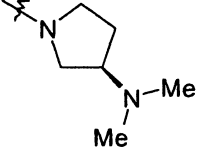
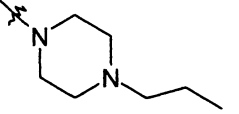
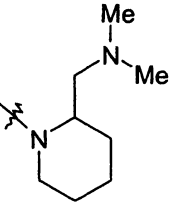
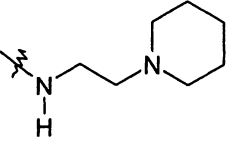
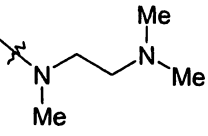
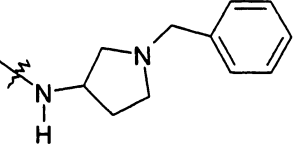
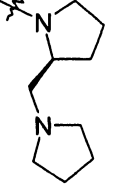
(119)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-30	2,4- 二氯代苯基	-H		487.2
7A-31	2,4- 二氯代苯基	-H		475.2
7A-32	2,4- 二氯代苯基	-H		513.2
7A-33	2,4- 二氯代苯基	-H		517.2
7A-34	2,4- 二氯代苯基	-H		503.2
7A-35	2,4- 二氯代苯基	-H		499.6
7A-36	2,4- 二氯代苯基	-H		499.2
7A-37	2,4- 二氯代苯基	-H		487.2
7A-38	2,4- 二氯代苯基	-H		485.2

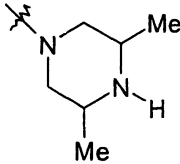
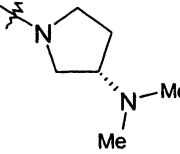
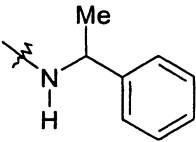
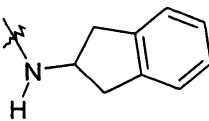
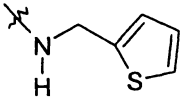
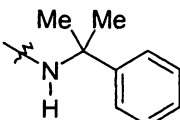
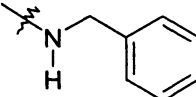
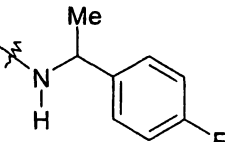
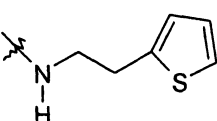
(120)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-39	2,4- 二氯代苯基	-H		549.2
7A-40	2,4- 二氯代苯基	-H		537.2
7A-41	2,4- 二氯代苯基	-H		536.4
7A-42	2,4- 二氯代苯基	-H		487.2
7A-43	2,4- 二氯代苯基	-H		461.9
7A-44	2,4- 二氯代苯基	-H		503.2
7A-45	2,4- 二氯代苯基	-H		515.2
7A-46	2,4- 二氯代苯基	-H		487.2

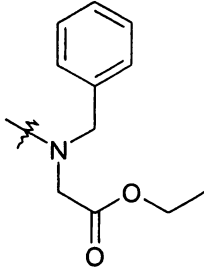
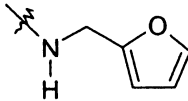
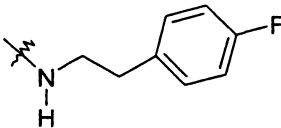
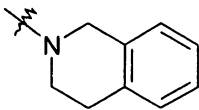
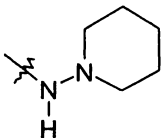
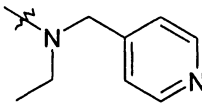
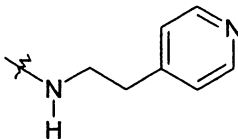
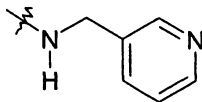
(121)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-47	2,4- 二氯代苯基	-H		487.2
7A-48	2,4- 二氯代苯基	-H		501.2
7A-49	2,4- 二氯代苯基	-H		515.2
7A-50	2,4- 二氯代苯基	-H		501.2
7A-51	2,4- 二氯代苯基	-H		475.2
7A-52	2,4- 二氯代苯基	-H		549.2
7A-53	2,4- 二氯代苯基	-H		527.1

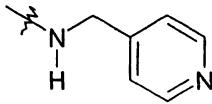
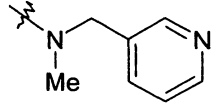
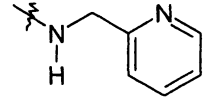
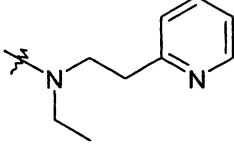
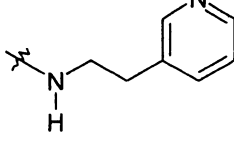
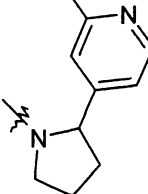
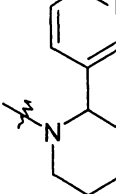
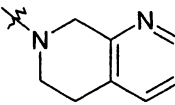
(122)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-54	2,4- 二氯代苯基	-H		487.4
7A-55	2,4- 二氯代苯基	-H		487.5
7A-56	2,4- 二氯代苯基	-H		494.0
7A-57	2,4- 二氯代苯基	-H		506.4
7A-58	2,4- 二氯代苯基	-H		486.4
7A-59	2,4- 二氯代苯基	-H		508.0
7A-60	2,4- 二氯代苯基	-H		480.9
7A-61	2,4- 二氯代苯基	-H		512.4
7A-62	2,4- 二氯代苯基	-H		500.4

(123)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-63	2,4- 二氯代苯基	-H		566.0
7A-64	2,4- 二氯代苯基	-H		470.0
7A-65	2,4- 二氯代苯基	-H		512.4
7A-66	2,4- 二氯代苯基	-H		506.4
7A-67	2,4- 二氯代苯基	-H		473.6
7A-68	2,4- 二氯代苯基	-H		509.5
7A-69	2,4- 二氯代苯基	-H		495.9
7A-70	2,4- 二氯代苯基	-H		481.2

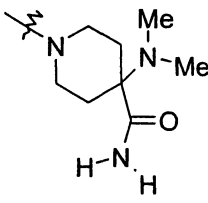
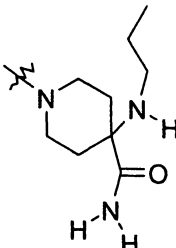
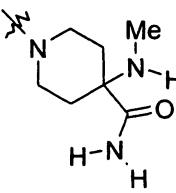
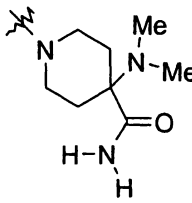
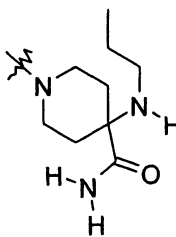
(124)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-71	2,4- 二氯代苯基	-H		481.9
7A-72	2,4- 二氯代苯基	-H		495.1
7A-73	2,4- 二氯代苯基	-H		481.2
7A-74	2,4- 二氯代苯基	-H		523.2
7A-75	2,4- 二氯代苯基	-H		495.3
7A-76	2,4- 二氯代苯基	-H		535.2
7A-77	2,4- 二氯代苯基	-H		535.2
7A-78	2,4- 二氯代苯基	-H		507.6

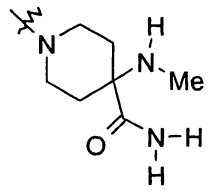
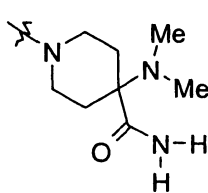
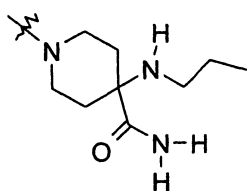
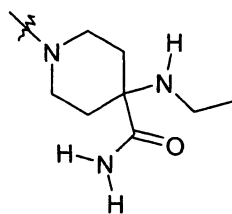
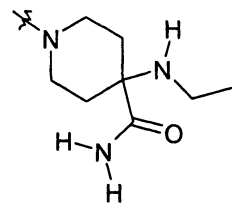
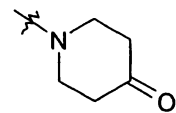
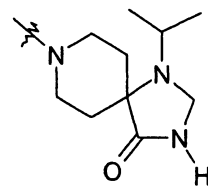
(125)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-79	2,4- 二氯代苯基	-H		495.9
7A-80	2- 氟代苯基	-CH ₃		508.3
7A-81	2,4- 二氯代苯基	-H		530.1
7A-82	2,4- 二氯代苯基	-H		544.1
7A-83	2,4- 二氯代苯基	-H		558.1
7A-84	2- 氟代苯基	-H		480.2

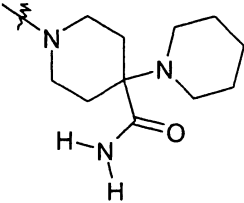
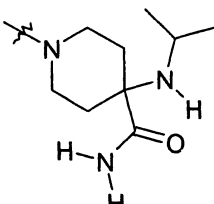
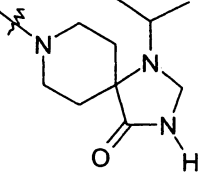
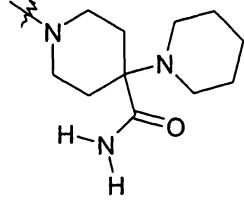
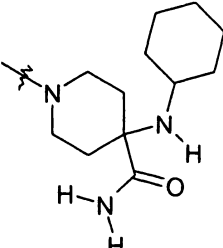
(126)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-85	2- 氟代苯基	-H		494.2
7A-86	2- 氟代苯基	-H		508.2
7A-87	2- 氯代苯基	-H		496.1
7A-88	2- 氯代苯基	-H		510.2
7A-89	2- 氯代苯基	-H		524.2
7A-90	2- 氯代苯基	-H		536.2

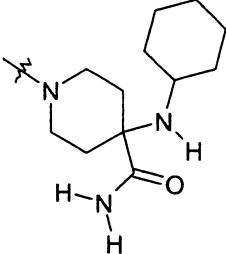
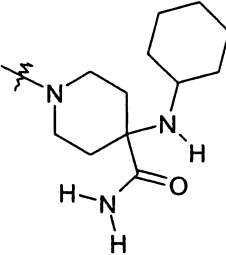
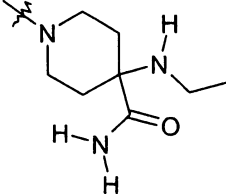
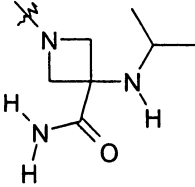
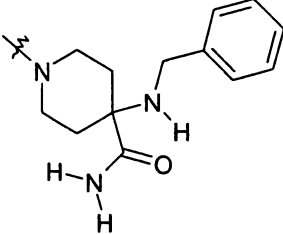
(127)

	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-91	4-氯代-2-氟代苯基	-H		514.1
7A-92	4-氯代-2-氟代苯基	-H		528.1
7A-93	4-氯代-2-氟代苯基	-H		542.1
7A-94	2,4-二氯代苯基	-H		544.2
7A-95	2-氟代苯基	-H		494.1
7A-96	2-氯代苯基	-H		438.1
7A-97	2,4-二氯代苯基	-H		570.1

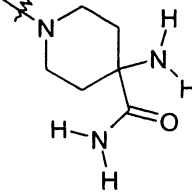
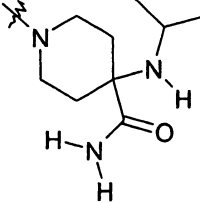
(128)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-98	2,4-二氯代苯基	-H		584.1
7A-99	4-氯代-2-氟代苯基	-H		542.2
7A-100	4-氯代-2-氟代苯基	-H		554.2
7A-101	4-氯代-2-氟代苯基	-H		568.3
7A-102	2,4-二氯代苯基	-H		598.2

(129)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-103	2- 氟代苯基	-H		548.3
7A-104	4-氯代-2-氟代苯基	-H		582.2
7A-105	4-氯代-2-氟代苯基	-H		528.2
7A-106	2- 氯代苯基	-H		496.1
7A-107	2- 氯代苯基	-H		572.2

(130)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
7A-108	2- 氯代苯基	-H		482.2
7A-109	2- 氟代苯基	-CH ₃		522.3

實施例 8

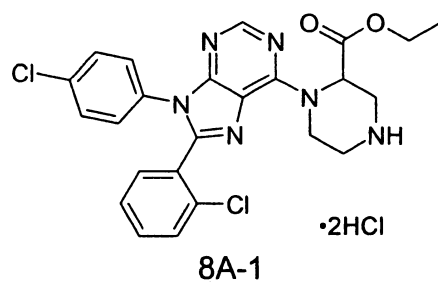
中間物 4-〔 9-（ 4-氯代苯基 ） -8-（ 2,4-二氯代苯基 ） -9H-
嘌呤-6-基 〕 -哌嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 3-乙酯（ I-（ 8A-1
） a ） 之製造：

在乙醇（ 1.5 ml ）中使 6-氯代-9-（ 4-氯代苯基 ） -8-
（ 2-氯代苯基 ） -9H-嘌呤 I-（ 4A-7 ） c（ 103mg， 0.27mmol
）， 哌嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 3-乙酯（ Chin, C.K.F. and
Griffith, D.A., EP 1004583 A2； 156mg， 0.60mmol ） 及三
乙胺（ 95 μ l， 0.68mmol ） 複合， 在 60℃ 下加熱直到以
TLC 確定完全（ 3 天 ）。 在減壓下濃縮， 在 BiotageTM
Flash 12M 管柱（ 以 20 至 30% 醋酸乙酯之己烷溶液洗提 ）
提純， 得標題化合物 I-（ 8A-1 ） a（ 78mg， 48% ）： +ESI
MS（ M+1 ） 597.3； ¹H NMR（ 400MHz， CD₃OD ） δ
8.298（ br s， 1H ）， 7.57（ br s， 1H ）， 7.48-7.25（ m，

(131)

7H) , 5.60 (v br s , 1H) , 4.67 (d , J=13.7Hz , 1H) , 4.23-4.05 (br m , 3H) , 3.43-3.00 (br m , 2H) , 1.46 (s , 9H) , 1.22 (t , J=7.1Hz , 3H) 。

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -哌嗪-2-羧酸乙酯鹽酸鹽 (8A-1) 之製造：



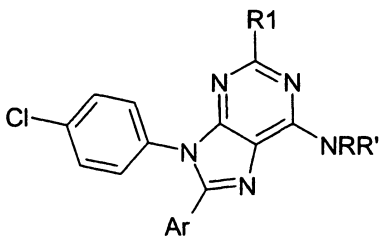
使 4- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -哌嗪-1,3-二羧酸叔丁酯 I- (8A-1) a 溶於 4M 氯化氫之二噁烷溶液 (0.5 ml) 中。經過 30 分鐘，在減壓下使該不均勻的反應混合物濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得標題化合物 8A-1 (38mg , 定量) : +ESI MS (M+1) 497.2 ; ¹H NMR (400MHz , CD₃OD) δ 8.43 (s , 1H) , 7.58 (d , J=7.5Hz , 1H) , 7.51-7.30 (m , 7H) , 4.35-4.15 (m , 2H) , 4.06 (d , J=13.3Hz , 1H) , 3.73-3.47 (m , 5 H) , 3.40-3.30 (m , 1H) , 1.23 (t , J=7.1Hz , 3H) 。

在下面的表 6 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 8A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的

(132)

製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，
接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

表 6



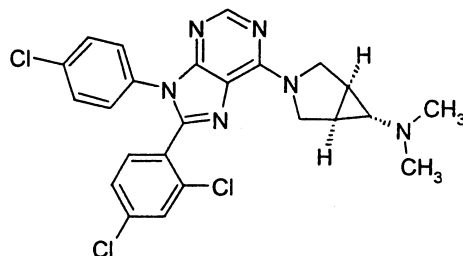
實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
8A-2	2,4- 二氯代苯基	-H		473.3
8A-3	2,4- 二氯代苯基	-H		471.2
8A-4	2,4- 二氯代苯基	-H		485.3
8A-5	2,4- 二氯代苯基	-H		459.3
8A-6	2,4- 二氯代苯基	-H		447.3

實 施 例 9

{ 3 - [9 - (4 - 氯 代 苯 基) - 8 - (2,4 - 二 氯 代 苯 基) - 9H - 嘌 呤 -

(133)

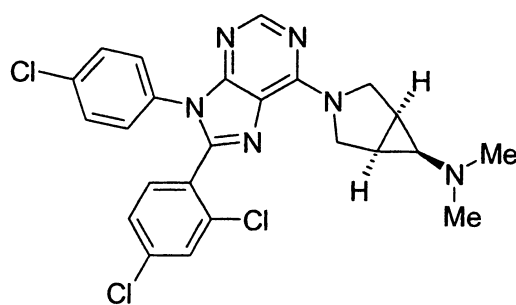
6-基]-3-(1 α , 5 α , 6 α)-氮雜二環[3.1.0]己-6-基}-二甲胺(9A-1)之製造：

9A-1

使 3-[9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-3-(1 α , 5 α , 6 α)-氮雜二環[3.1.0]己-6-基鹽酸鹽 14A-5 (20mg, 0.039mmol)，對甲醛 (40mg)，甲醇 (0.75 ml) 及醋酸 (13 μ l, 0.22mmol) 複合，在室溫下攪拌 30 分鐘，加入氰基硼氫化鈉 (5mg, 0.074mmol)，在室溫下攪拌 4 日。以飽滿碳酸氫鈉溶液稀釋，以醋酸乙酯萃取。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發成乾的。以 TLC 製備性平板 (使用 7:3:0.1 己烷/二乙胺/甲醇洗提) 提純，得標題化合物 9A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 9A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 9A-1 的鹽酸鹽：+ESI MS (M+1) 499.2。

{ 3-[9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-3-(1 α , 5 α , 6 β)-氮雜二環[3.1.0]己-6-基}-二甲胺(9A-2)之製造：

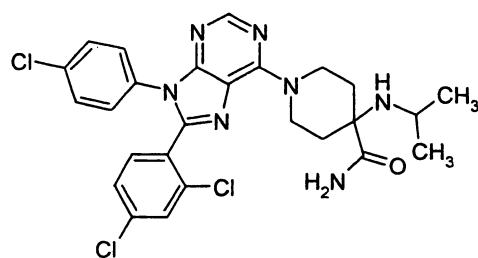
(134)

9A-2

{ 3- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-
 嘌呤-6-基] -3- (1 α , 5 α , 6 β) -氮雜二環 [3.1.0] 己-
 6-基 } -二甲胺乃使用類似上述的化合物 9A-1 的合成法的
 製造法被製造。9A-1 被轉變成其之供試驗用的對應的鹽
 酸鹽：+ESI MS (M+1) = 499.2 。

實施例 10

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤-6-
 基] -4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 (10A-1) 之製造：

10A-1

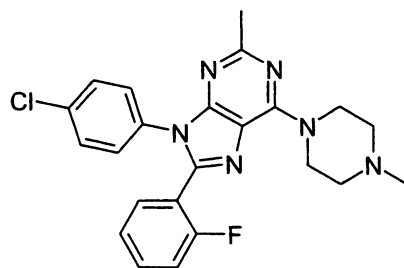
使 6-氯代-9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -
 9H-嘌呤 1- (1A-1) d (300mg , 0.58mmol) 及 4-異丙基胺
 基-哌啶-4-羧酸醯胺 (101mg , 0.548mmol) 懸浮於乙醇 /
 二氯甲烷 (3 ml / 1 ml) 中。加入三乙胺 (0.16 ml ,
 1.1mmol) , 加熱至 60℃ 直到被 TLC 確定完全 (3 小時)

(135)

。使混合物分佈於飽和碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷之中。以硫酸鈉使有機層乾燥，過濾，濃縮成乾的。以矽膠層離法（使用 2-4% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗提）將純的游離鹼單離，得標題化合物 10A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 10A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得褐色固體狀化合物 10A-1 的鹽酸鹽（115mg，38%）：+ESI MS（M+1）558.2；¹H NMR（400MHz，CD₃OD） δ 8.40（s，1H），7.60（d，J=8.3Hz，1H），7.56（d，J=2.1Hz，1H），7.51-7.44（m，3H），7.33（d，J=8.7Hz，2H），5.20（v br m，2H），3.87（br m，2H），3.59（七重峰，J=6.6Hz，1H），2.68（br d，J=13.7Hz，2H），2.16（ddd，J=14.5，10.4，4.1Hz，2H），1.39（d，J=6.6Hz，6H）。

實施例 11

9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-2-甲基-6-（4-甲基-哌嗪-1-基）-9H-嘌呤（11A-1）之製造：



11A-1

將 1-甲基哌嗪（200 μ l）之乙醇（0.8 ml）溶液加入 6-氯代-9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-2-甲基-9H-

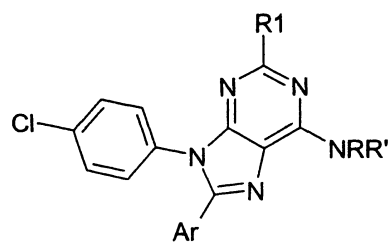
(136)

嘌呤 I- (11A-1) c (24 mg, 0.06 mmol) 中，在 60℃ 下在搖盪器上放置 30 分鐘。以 TLC 製備性平板（使用 10% 甲醇／醋酸乙酯當溶劑）提純，得標題化合物 11A-1：+ESI MS (M+1) 465。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 11A-1 之二氯甲烷／甲醇溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 11A-1 的鹽酸鹽 (35 mg, 定量)：+ESI MS (M+1) 437.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70-7.25 (br m, 7H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1H), 5.80 (br s, 2H), 3.74 (br s, 4H), 3.36 (br s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

在下面的表 8 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 8A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(137)

表 8

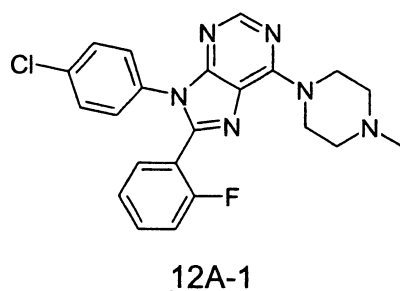


實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
11A-2	2- 氯代苯基	-H		499.1
11A-3	2- 氟代苯基	-CH ₂ C(CH ₃) ₃		493.4
11A-4	2- 氟代苯基	-CH(CH ₃) ₂		465.3
11A-5	2- 氟代苯基	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		436.3
11A-6	2- 氟代苯基	-CH(CH ₃) ₂		436.3
11A-7	2- 氟代苯基	-CH ₂ C(CH ₃) ₃		464.3
11A-8	2- 氟代苯基	-CH ₃		408.2

實施例 12

9- (4- 氯 代 苯 基) - 8- (2- 氟 代 苯 基) - 6- (4- 甲 基 哌 嗪 - 1- 基) - 9H- 嘧 啶 (12A-1) 之 製 造 :

(138)

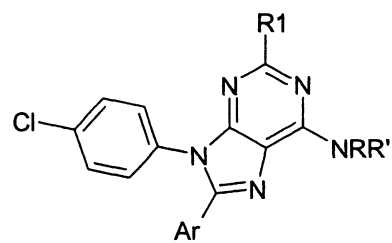


在室溫下將 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2-氟代苯基)-9H-嘌呤(以類似 I-(7A-80) c 的方式被製造；25 mg，0.07 mmol) 及 1-甲基-哌嗪(200 μ l) 之乙醇(1 ml) 混合物攪拌一整夜。過濾收集標題化合物 12A-1，以乙醚沖洗(15 mg，51%)：+ESI MS (M+1) 410； ^1H NMR (400 MHz， CD_2Cl_2) δ 8.27 (s，1H)，7.63 (td，J=7.3，1.7 Hz，1H)，7.45 (m，1H)，7.38 (d，J=8.7 Hz，2H)，7.26 (t，J=7.5 Hz，1H)，7.22 (d，J=8.7 Hz，2H)，7.01 (t，J=8.9 Hz，1H)，4.34 (br m，4H)，2.52 (t，J=5.0 Hz，4H)，2.30 (s，3H)。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 12A-1 之二氯甲烷／甲醇溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 12A-1 的鹽酸鹽。

在下面的表 9 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 12A-1 的合成法的方法(彼使用商業上可取得的適當的起始物)，利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(139)

表 9

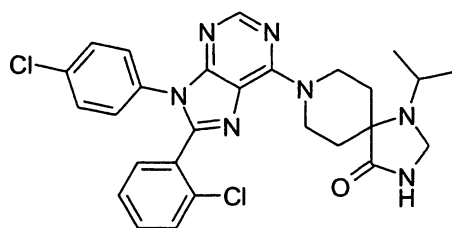


實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
12A-2	2- 氟代苯基	-H		410.2
12A-3	2- 氟代苯基	-H		408.1
12A-4	2- 氯代苯基	-H		426.1
12A-5	2- 氯代苯基	-H		439.1
12A-6	2- 氯代苯基	-H		424.1
12A-7	2- 氯代苯基	-H		443.1
12A-8	2- 氯代苯基	-H		443.1

(140)

實施例 13

8-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺〔4.5〕癸-4-酮 (13A-1) 之製造：

**13A-1**

在室溫下將 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤 I-(4A-7) c (19mg, 0.052mmol), 1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺〔4.5〕癸-4-酮 (Janssen, P.A.J., US 3238216; 20mg, 0.10mmol) 及三乙胺 (11 μ l) 之乙醇 (1 ml) 溶液的混合物攪拌一整夜。在減壓下濃縮，在 BiotageTM Flash 12S 的管柱 (使用 3% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提) 上提純，得標題化合物 13A-1 (25mg)：+ESI MS (M+1) 536.3；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.25 (v br s, 4H), 3.15 (七重峰, J=6.6Hz, 1H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.07 (d, J=6.6Hz, 6H)。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 13A-1 之二氯甲烷/甲醇溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 13A-1 的鹽酸鹽 (23mg, 77%)：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.53-7.40 (m

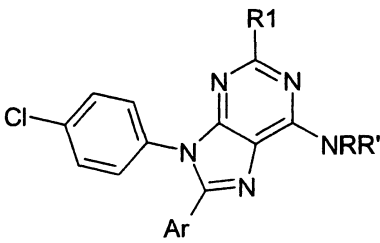
(141)

， 5H) ， 7.35 (d ， J=8.7Hz ， 2H) ， 4.20 (v b r s) ，
3.94 (七 重 峰 ， J=6.6Hz ， 1H) ， 2.45 (m ， 4H) ， 1.41 (d ， J=6.6Hz ， 6H) 。

在下面的表 10 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 13A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

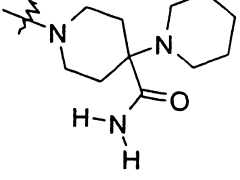
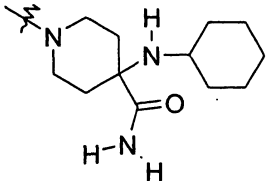
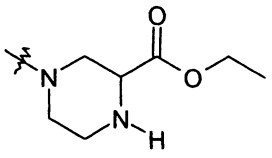
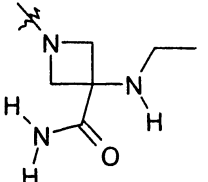
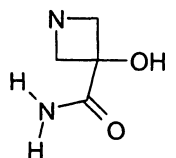
(142)

表 10



實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
13A-2	2- 氟代苯基	-H		508.3
13A-3	2- 氟代苯基	-H		534.3
13A-4	2- 氟代苯基	-H		520.3
13A-5	2- 氯代苯基	-H		524.3

(143)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
13A-6	2- 氯代苯基	-H		550.3
13A-7	2- 氯代苯基	-H		564.2
13A-8	2- 氯代苯基	-H		497.1
13A-9	2- 氯代苯基	-H		482.4
13A-10	2- 氯代苯基	-H		455.3

實施例 14

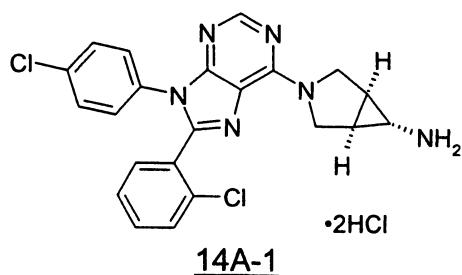
中間物 { 3- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -3- (1 α , 5 α , 6 α) -氮雜二環 [3.1.0] 己-6-基 } -胺基甲酸叔丁酯 I- (14A-1) a) 之製造 :

在乙醇 (1 ml) 中使 6-氯代-9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤 I- (4A-7) c (83 mg , 0.22 mmol)

(144)

， (3- (1 α , 5 α , 6 β) -氮雜二環 [3.1.0] 己 -6-基 } -胺基甲酸叔丁酯 (利用在 Brighty, Katherine E., US Patent No. 5,164,402 中被描述的方法被製造 ; 87mg, 0.44mmol) , 三乙胺 (46 μ l, 0.33mmol) 複合 , 攪拌一整夜。在減壓下濃縮 , 在 BiotageTM Flash 12S 管柱上 (使用 3% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提) 提純 , 得標題化合物 I- (14A-1) a (117mg, 99%) : +APCI MS (M+1) 537.4 ; ¹H NMR (400MHz , CD₃OD) δ 8.19 (s , 1H) , 7.59 (d , J=7.5Hz , 1H) , 7.50-7.35 (m , 5H) , 7.27 (d , J=8.7Hz , 2H) , 4.75 (br s , 1H) , 4.20 (br s , 1H) , 4.03 (br s , 1H) , 3.75 (br s , 1H) , 2.24 (s , 1H) , 1.89 (br s , 2H) , 1.42 (s , 9H) 。

3- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氟代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] -3- (1 α , 5 α , 6 α) -氮雜二環 [3.1.0] 己 -6-基胺鹽酸鹽 (14A-1) 之製造 :



使 { 3- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氟代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] -3- (1 α , 5 α , 6 α) -氮雜二環 [3.1.0] 己 -6-基 } -胺基甲酸叔丁酯 I- (14A-1) a 溶於甲醇 (1 ml) 中 , 加入 4M 氯化氫之二噁烷 (1 ml) 溶液。攪拌 5 小時 ,

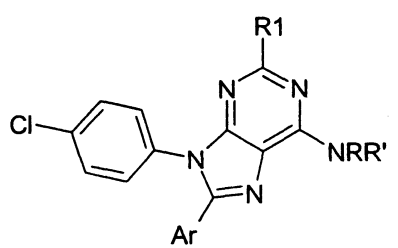
(145)

濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得標題化合物 14A-1 (112mg，定量)：+ESI MS (M+1) 437.1；¹H NMR (400MHz，CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H)，7.60 (d, J=7.5Hz, 1H)，7.55-7.40 (m, 5H)，7.32 (d, J=8.7Hz, 2H)，2.66 (s, 1H)，2.37 (br s, 2H)。

在下面的表 11 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 14A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(146)

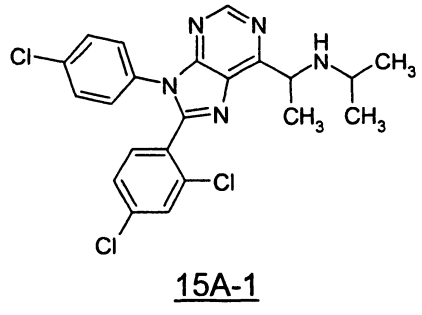
表 11



實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
14A-2	2- 氯代苯基	-H		437.1
14A-3	2- 氟代苯基	-H		421.1
14A-4	2- 氟代苯基	-H		421.1
14A-5	2,4- 二氯代苯基	-H		471.3

實 施 例 15

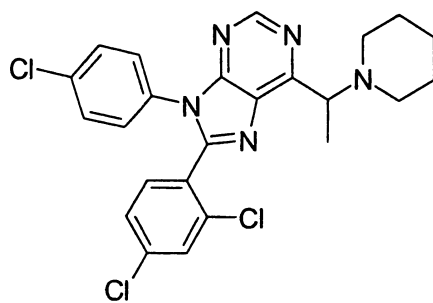
{ 1- [9- (4-氯 代 苯 基) -8- (2,4-二 氯 代 苯 基) -9H-
嘧 啶 -6-基] -乙 基 } -異 丙 胺 (15A-1) 之 製 造 :



(147)

在室溫下將 1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-乙酮 1-(15A-1) a (16mg, 0.038mmol) 及異丙胺 (6.5 μ l, 0.076mmol) 之二氯甲烷 (0.3 ml) 溶液攪拌，加入異丙醇鈦 (34 μ l, 0.114mmol)。攪拌 3 小時，先後加入甲醇 (0.5 ml)，硼氫化鈉 (5mg)。以 LC/MS 確定完全，接著以 TLC 製備性平板使用 10% 甲醇 / 二氯甲烷，1% 氫氧化銨當溶劑) 提純，得標題化合物 15A-1。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 15A-1 之二氯甲烷溶液，攪拌，蒸發成乾的，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 15A-1 的鹽酸鹽 (5.9mg)：+ESI MS(M+1)460.5；¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.08 (s, 1H)，7.77 (d, J=8.3Hz, 1H)，7.64 (s, 1H)，7.59-7.48 (m, 3H)，7.41 (d, J=8.8Hz, 2H)，5.38 (q, J=6.2Hz, 1H)，3.45 (七重峰, J=6.5Hz, 1H)，1.84 (d, J=6.7Hz, 3H)，1.43 (d, J=6.7Hz, 3H)，1.41 (d, J=6.2Hz, 3H)。

9-(4-氯代苯基)-8-(2,4-二氯代苯基)-6-(1-哌啶-1-基-乙基)-9H-嘌呤 (15A-2) 之製造：

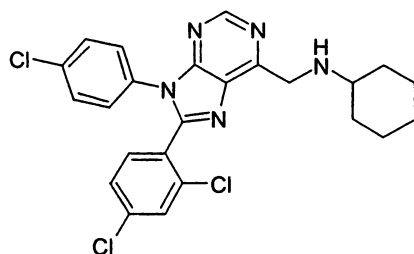
15A-2

(148)

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -6- (1-哌啶-1-基-乙基) -9H-嘌呤乃使用類似上述的化合物 15A-1 的合成法所描述的方法被製造。該化合物被轉變成其之供試驗用的鹽酸鹽：+ESI MS (M+1) 486.5。

實施例 16

[9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -環己胺 (16A-1) 之製造：



16A-1

使 C- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -甲胺 I- (16A-1) b (19mg , 0.047mmol) 溶於甲醇 (1 ml) 中，加入環己酮 (1 滴) 。在室溫下攪拌 0.5 小時，加入氰化硼氫化鈉 (5mg) ，持續攪拌直到反應完全 (2 小時) 。濃縮，以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，以醋酸乙酯萃取。使有機層複合，以硫酸鈉乾燥，過濾，以 5% 甲醇之醋酸乙酯當溶劑，得標題化合物 16A-1。使殘渣溶於二氯甲烷中，以 2M 氯化氫之乙醚溶液處理，得所需的鹽酸鹽。加入乙醚使產物沈澱。倒掉過量的乙醚，在高度真空上使結晶乾燥，得化合物 16A-1 的鹽酸鹽 (6.8mg , 30%) ：+ESI MS (M+1) 486.6；¹H NMR (500MHz , CD₃OD) δ 9.07 (s , 1H) , 7.71 (d , J=8.8Hz , 1H) ,

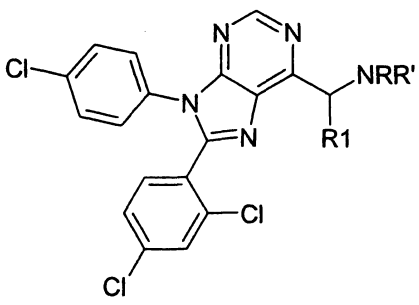
(149)

7.64 (d , J=2.1 Hz , 1H) , 7.56 (dd , J=8.8 , 2.1 Hz , 1H) , 7.52 (d , J=8.8 Hz , 2H) , 7.40 (d , J=8.8 Hz , 2H) , 4.94 (s , 2H) , 3.35 (m , 1H) , 2.28 (br d , J=12.4 Hz , 2H) , 1.96 (br d , J=13.5 Hz , 2H) , 1.78 (br d , J=13.0 Hz , 1H) , 1.60-1.20 (m , 5H) 。

在下面的表 13 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 16A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(150)

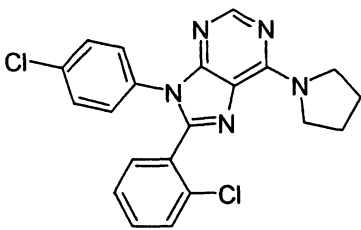
表 13



實施例 編號	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
16A-2	-H		446.5
16A-3	-H		488.5
16A-4	-H		474.6
16A-5	-H		460.5

實施例 17

9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-6-吡咯烷-1-基-9H-
嘌呤（17A-1）之製造：



17A-1

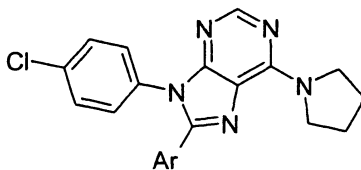
(151)

在聚磷酸 (1 ml) 中使 N-4- (4-氯代苯基) -6-吡咯烷-1-基-嘧啶-4,5-二胺 I- (17A-1) a (25 mg , 0.086 mmol) 及 2-氯代苯甲酸乙酯 (31 mg , 0.17 mmol) 複合 , 加熱至 150°C 直到反應完全 (2 小時) 。以水稀釋 , 以 6M 氫氧化鈉溶液鹼化 , 以二氯甲烷萃取。使有機層複合 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 濃縮成乾的。以製備性 TLC (使用雙流式 20% 醋酸乙酯之二氯甲烷溶液洗提) 提純 , 得標題化合物 17A-1 (11 mg , 32%) : +ESI MS (M+1) 410.5 ; ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) δ 8.44 (s , 1H) , 7.51 (dd , J=7.8 , 2.1 Hz , 1H) , 7.42-7.33 (m , 5H) , 7.21 (d , J=8.8 Hz , 2H) , 4.30 (br s , 2H) , 3.88 (br s , 2H) , 2.15-2.00 (br m , 4H) 。以過量的 1N 氯化氫之乙醚溶液處理 17A-1 之二氯甲烷溶液 , 攪拌 , 蒸發成乾的 , 將殘渣與乙醚研磨 , 得化合物 17A-1 的鹽酸鹽 (12 mg , 定量) : +ESI MS (M+1) 410.5 。

在下面的表 14 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造 : 利用類似上述的化合物 17A-1 的合成法的方法 (彼使用商業上可取得的適當的起始物) , 利用精於此藝的人士所熟悉的製造法 , 或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼 , 接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(152)

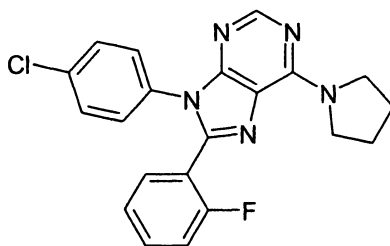
表 14



實施例 編號	Ar	MS (M+H) ⁺
17A-2	3- 氯代苯基	410.5
17A-3	4- 氯代苯基	410.5

實施例 18

9- (4- 氯代苯基) -8- (2- 氟代苯基) -6- 吡咯烷 -1- 基 -9H- 嘌呤 (18A-1) 之製造：

18A-1

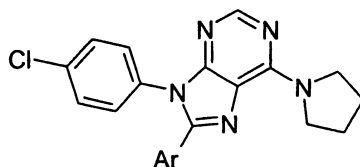
使 2- 氟代苯甲酸 (22mg , 0.15mmol) 及 N4- (4- 氯代苯基) -6- 吡咯烷 -1- 基 -嘓啶 -4,5- 二胺 I- (17A-1) a (30mg , 0.10mmol) 溶於二噁烷 (0.7ml) 及 50% 丙烷磷酸環酐之醋酸乙酯 (0.3ml) 中。在 95℃ 下搖盪 48 小時。冷卻，以水稀釋成 1.8ml 以供提純。以逆相式製備性 Gilson 215 HPLC (具有 Hewlett Packard Series 1100MSD) 及 G1315A DAD (使用 Luna 5 微米 C8(2) 250 × 21.2mm Phenomenex 管柱) 提純。以 0.1% 甲酸之水溶液 (A) 及乙腈 (B) 行梯度洗提，(以三氟醋酸當緩衝液) ： 0.04

(153)

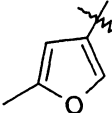
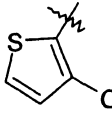
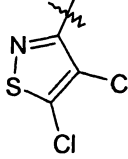
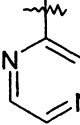
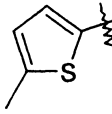
分鐘 - 80% A, 20% B; 20 分鐘 - 20% A, 80% B; 25 分鐘 - 100% B。使級份及所需的化合物複合, 蒸發成乾的, 得化合物 18A-1。使殘渣溶於甲醇 (1.5ml) 中, 以 4M 氯化氫 / 二噁烷 (0.2ml) 處理。在 40°C 下搖盪 1 小時, 在 30°C 下的氮氣流中乾 18 小時乾燥, 得固體狀化合物 18A-1 的鹽酸鹽 (4.2mg, 10%) : +ESI MS (M+1) 394.3; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.72 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.14 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.24 (br s, 4H)。

在下面的表 15 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造: 利用類似上述的化合物 18A-1 的合成法的方法 (彼使用商業上可取得的適當的起始物), 利用精於此藝的人士所熟悉的製造法, 或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼, 接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

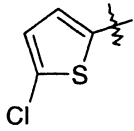
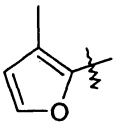
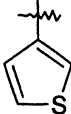
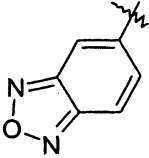
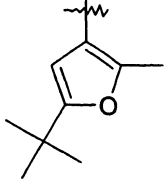
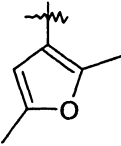
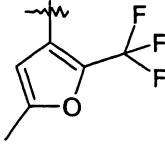
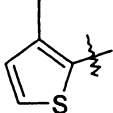
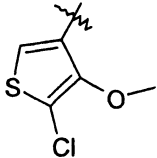
表 15



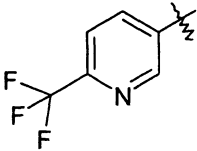
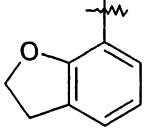
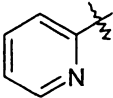
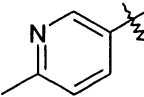
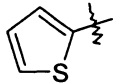
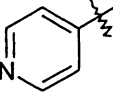
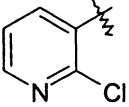
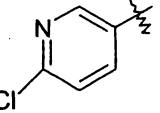
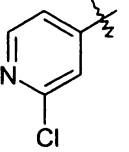
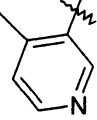
(154)

實施例 編號	Ar	MS (M+H) ⁺
18A-2	2- 氟基苯基	401.2
18A-3	3- 氟基苯基	401.2
18A-4	3- 氟代苯基	394.2
18A-5	2,4- 二甲氧基苯基	436.2
18A-6	4-三氟代甲基苯基	444.2
18A-7	4-氯代-2-甲氧基苯基	440.2
18A-8	2- 乙氧基苯基	420.2
18A-9	3,4- 二氟代苯基	412.2
18A-10	3- 甲氧基苯基	406.2
18A-11	4- 異丙氧基苯基	434.2
18A-12	2- 甲氧基苯基	406.2
18A-13	3-氯代-4-氟代苯基	428.0
18A-14	3-氟代-2-甲基苯基	408.2
18A-15	4-二氟代甲氧基苯基	442.2
18A-16	4-氯代-2-氟代苯基	428.0
18A-17	3-二氟代甲氧基苯基	442.2
18A-18	苯基	376.2
18A-19	2,3- 二氟代苯基	412.2
18A-20	2,4- 二氟代苯基	412.2
18A-21	2-氯代苯基-4-氟代苯基	428.0
18A-22	3-氯代苯基-2-氟代苯基	428.0
18A-23		380.4
18A-24		416.4
18A-25		451.4
18A-26		378.9
18A-27		396.7

(155)

實施例 編號	Ar	MS (M+H) ⁺
18A-28		416.7
18A-29		380.9
18A-30		382.0
18A-31		418.2
18A-32		436.2
18A-33		394.2
18A-34		448.2
18A-35		396.2
18A-36		446.0

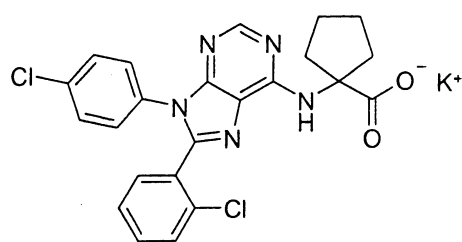
(156)

實施例 編號	Ar	MS (M+H) ⁺
18A-37		445.2
18A-38		418.2
18A-39		377.2
18A-40		391.2
18A-41		382.0
18A-42		377.2
18A-43		411.0
18A-44		411.0
18A-45		411.0
18A-46		391.2

實施例 19

1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基胺基〕-環戊烷羧酸鉀鹽(19A-1)之製造：

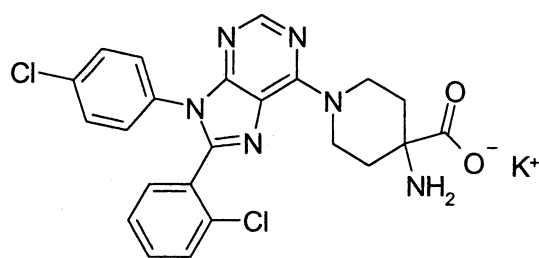
(157)

19A-1

在水中 (1ml) 使 1- 胺基環戊烷羧酸 (36mg , 0.28mmol) 及硫酸鈉 (15mg , 0.14mmol) 複合。加入 6- 氯代 -9- (4- 氯代 - 苯基) -8- (2- 氯代 苯基) -9H- 嘌呤 I- (4A-7) c (57.5mg , 0.137mmol) , 加熱至回流達一整夜。以 1M 鹽酸稀釋, 過濾收集所得的固體, 在高度真空下乾燥, 得 2 : 1 的產物 : 起始的嘌呤 (49mg) 。使殘渣溶於二氯甲烷 (1.5ml) 中, 以三甲基甲矽酸鉀 (21mg) 處理。加入乙醚至徐徐攪拌的混合物中, 沈澱物產生。過濾使固體分離, 以 1 : 1 的二氯甲烷 / 乙醚沖洗, 在高度真空下乾燥, 得標題化合物 19A-1 (28mg , 44%) : +ESI MS (M+1) 468.1 ; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD) δ 8.21 (s , 1H) , 7.60 (dd , J=7.5 , 1.7Hz , 1H) , 7.50-7.35 (m , 5H) , 7.29 (d , J=8.7Hz , 2H) , 2.42-2.33 (br m , 2H) , 2.26-2.17 (br m , 2H) , 1.87 (br s , 4H) 。

4- 胺基 -1- [9- (4- 氯代 苯基) -8- (2- 氯代 苯基) -9H- 嘌呤 -6- 基] -哌啶 -4- 羧酸鉀鹽 (19A-2) 之製造 :

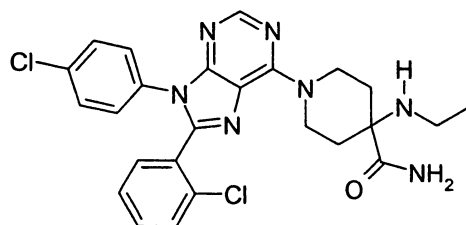
(158)

19A-2

4-胺基-1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕吡啶-4-羧酸乃使用類似上述的化合物 19A-1 的合成法的方法被製造。 $+ESI\ MS\ (M+1) = 483.1$ 。

實施例 20

1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基胺基吡啶-4-羧酸醯胺 (20A-1) 之製造

20A-1

在室溫下將三乙胺 ($410\ \mu\text{l}$, 2.94mmol) 加入淡橙色的 6-氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤 I-(4A-7) c (1.00g , 2.66mmol) 之丙酮 (13ml) 溶液中。加入 4-乙基胺基-吡啶-4-羧酸醯胺 I-(7A-80) f 之水 (1.5ml) 溶液，得清澄的黃色溶液。在室溫下攪拌 3 日，以水 (11ml) 稀釋混濁的白色混合物。在室溫下攪拌 1 小時，接著在 0°C 下攪拌 1 小時，在多孔玻璃漏斗上收集沈澱物，以冷的 1:1 的丙酮：水沖洗。在真空中將固體乾

(159)

燥，得無色固體狀的標題化合物 20A-1 (1.22 g, 90%) :
 +ESI MS (M+1) 510.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.35 (m,
 5H), 7.26 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.54 (br s, 2H),
 4.24 (br s, 2H), 2.51 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.12-2.06
 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.0\text{ Hz}$,
 3H)。

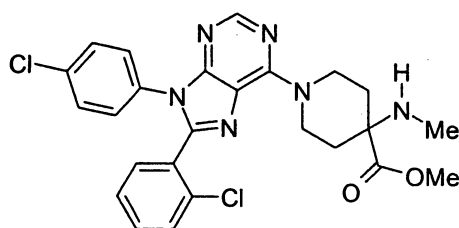
使上述的固體 (1.00 g, 1.96 mmol) 懸浮在異丙醇 (16 ml) 中，加入 THF (6 ml)，得透明的溶液。在室溫下
 花 1 分鐘加入 2M 鹽酸 (1.3 ml, 2.6 mmol)，在室溫下攪
 拌 1 小時，加熱至回流，攪拌 16 小時。冷卻，在冰浴中
 攪拌 2 小時。在多孔玻璃漏斗上收集無色的沈澱物，以冷
 的 95:5 的異丙醇:水沖洗，在真空中乾燥，得無色固體
 20A-1 (0.86 g, 79%)。使 20A-1 (0.81 g, 1.48 mmol) 懸
 浮在 15 ml 的 95:5 的異丙醇:水中，加熱至回流，攪拌
 17 小時。冷卻至室溫，攪拌 2 小時，在多孔玻璃漏斗上
 收集固體，以 95:5 的異丙醇:水沖洗。在真空中乾燥，
 得無色固體化合物 20A-1 的鹽酸鹽 (0.72 g, 89%) :
 +ESI MS (M+1) 510.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ
 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.40 (m,
 5H), 7.29 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.78 (br s, 2H),
 4.22 (br s, 2H), 3.07 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.56-2.52
 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.36 (t, $J=7.0\text{ Hz}$,
 3H)。20A-1 的苯磺酸鹽及甲烷磺酸鹽乃以類似的方式被

(160)

製造。

實施例 21

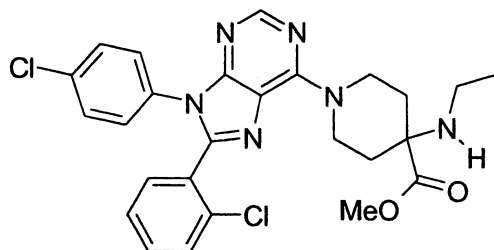
1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] -4-甲基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (21A-1) 之製造：

21A-1

將 1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-基] -4-甲基-氨基哌啶-4-羧酸醯胺 7A-87 (實施例 164 ; 53mg , 0.093mmol) 及 Amberlyst 15 (0.8g) 之甲醇 (5ml) 溶液密封在玻管中 , 加熱至 60℃ 達 20 小時。過濾去除樹脂 , 先後以 2 : 1 的甲醇 / 三乙胺 , 10% 氫氧化鉍之甲醇溶液沖洗。使複合的有機層濃縮 , 在 Biotage™ Flash 12S 管柱上 (使用 0-2-4% 的甲醇之二氯甲烷溶液洗提) 提純 , 得淡棕色固體的標題化合物 21A-1 (26mg , 55%) : +ESI MS (M+1) 511.1 ; ¹H NMR (400MHz , CD₂Cl₂) δ 8.28 (s , 1H) , 7.52 (d , J=8.3Hz , 1H) , 7.44-7.32 (m , 5H) , 7.21 (d , J=8.7Hz , 2H) , 5.55 (v br s , 1H) , 4.65 (v br s , 2H) , 4.13 (v br s , 2H) , 3.71 (s , 3H) , 2.28 (s , 3H) , 2.07 (ddd , J=13.7 , 9.6 , 3.7Hz , 2H) , 1.79 (dt , J=13.7 , 3.9Hz , 2H) 。

(161)

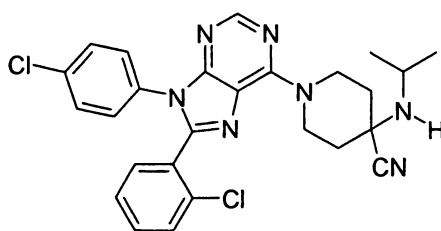
1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (21A-2) 之製造：

21A-2

1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基氨基-哌啶-4-羧酸甲酯乃使用類似上述的化合物 21A-1 的合成法的方法被製造。+APCI MS (M+1) = 525.3。

實施例 22

1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基氨基哌啶-4-腈 (22A-1) 之製造：

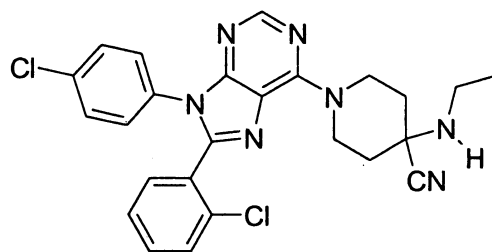
22A-1

使 1-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-哌啶-4-酮 7A-96 (48 mg, 0.11 mmol) 之甲醇 (0.4 ml) 懸浮液冷卻至 0℃，先後以 2-丙胺 (15 μl, 0.15 mmol)，濃鹽酸處理。攪拌 5 分鐘，加入氰化鈉 (8.1 mg, 0.16 mmol) 之水 (0.4 ml) 溶液；加溫至室溫，攪

(162)

拌一整夜。加入四氫呋喃（0.4ml）使所有的反應物溶解。加入氰化鈉（8mg，0.16mmol）及2-丙胺（3滴），攪拌一整夜。過濾，在減壓下濃縮，得無色固體的標題化合物22A-1（27mg，48%）：+ESI MS（M+1）506.1；¹H NMR（400MHz，CD₂Cl₂） δ 8.32（s，1H），7.52（d，J=7.9Hz，1H），7.45-7.33（m，5H），7.21（d，J=8.7Hz，2H），5.50（v br s，2H），3.88（v br s，2H），3.18（七重峰，J=6.0Hz，1H），2.16（m，2H），1.82（ddd，J=13.3，10.4，3.7Hz，2H），1.16（d，J=6.2Hz，6H）。

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基胺基哌啶-4-腈（22A-2）之製造：

22A-2

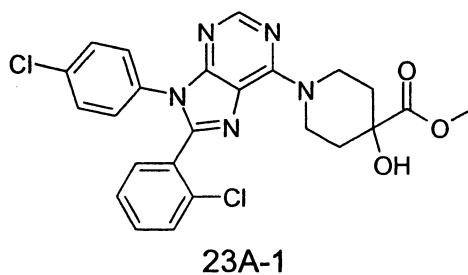
1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-乙基胺基-哌啶-4-腈乃使用類似上述的化合物22A-1的合成法的方法被製造。+ESI MS（M+1）492.1。

實施例 23

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基

(163)

] -4-羥基哌啶-4-羧酸甲酯 (23A-1) 之製造：

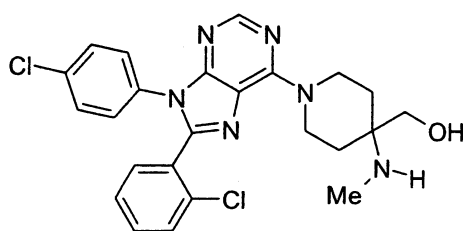


以實施例 19 的方法使氯代-9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤 1-(4A-7)c (59mg, 0.16mmol) 及 4-羥基-哌啶-4-羧酸 (22mg, 0.14mmol) 偶合。使產物 (ESI MS (M+1) 484) 溶於 1:1 的甲醇/苯 (0.6ml) 中，以三甲基甲矽烷基重氮甲烷 (2M 之己烷溶液, 0.17ml, 0.34mmol) 處理。攪拌 1 小時，在氮氣流下濃縮，以製備性 TLC (使用 4% 甲醇/二氯甲烷洗提) 提純，得標題化合物 23A-1 (31mg, 44%)。以過量的 1M 氯化氫之乙醚溶液處理 23A-1 之乙醚/二氯甲烷溶液，在氮氣流下濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得淡褐色固體的化合物 23A-1 的鹽酸鹽 (27mg, 36%)：+ESI MS (M+1) 498.1；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.34 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.90 (v br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (td, J=13.1, 4.1Hz, 2H), 1.97 (br d, J=12.4Hz, 2H)。

實施例 24

{ 1-[9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基]-4-甲基胺基哌啶-4-基 } -甲醇 (24A-1) 之製造：

(164)

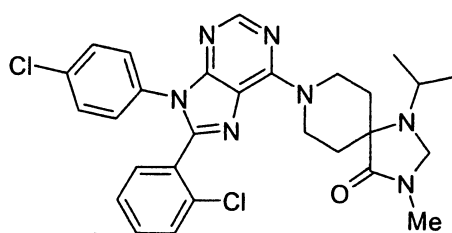
24A-1

在 0℃ 下以氫化二異丁基鋁（1M 之四氫呋喃溶液，0.94ml）處理 1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-甲基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 21A-1（91mg，0.18mmol）之四氫呋喃（1.5ml）溶液，加溫至室溫，攪拌一整夜。以 0.6M 氫氧化鈉（25ml）鈍化，以醋酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥，濃縮（80mg），在 Biotage™ Flash 12M 管柱（使用 5-10% 甲醇及 0.5% 氫氧化銨之二氯甲烷溶液洗提）上提純，得標題化合物 24A-1（48mg，55%）：+ESI MS（M+1）483.1；¹H NMR（400MHz，CD₂Cl₂）δ 8.28（s，1H），7.52（d，J=8.3Hz，1H），7.44-7.32（m，5H），7.21（d，J=8.7Hz，2H），4.67（v br s，2H），3.98（br s，2H），3.40（s，2H），2.31（s，3H），1.72（dt，J=14.1，4.6Hz，2H），1.62（ddd，J=14.1，9.6，4.2Hz，2H）。

實施例 25

8-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-1-異丙基-3-甲基-1,3,8-三氮雜螺〔4.5〕癸-4-酮鹽酸（25A-1）之製造：

(165)

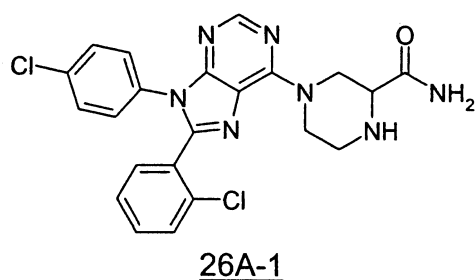
25A-1

以氫化鈉（60%分散在礦物油中，12mg，0.3mmol）處理 8-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺〔4.5〕癸-4-酮 13A-1（86mg，0.16mmol）及甲基碘（2M 之 MTBE 溶液，16 μ l）之 1：1 的四氫呋喃／二甲基甲醯胺（2ml）懸浮液。攪拌 2 小時，使混合物分佈於飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯之中，以硫酸鈉乾燥，濃縮（123mg），以快速層離法（使用 4% 甲醇）提純，得油體狀標題化合物 25A-1（87mg，定量）。以過量的 1M 氯化氫之乙醚溶液處理 25A-1 之二氯甲烷溶液，在氮氣流下濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得無色固體狀化合物 25A-1 的鹽酸鹽（82mg，82%）：+ESI MS（M+1）550.2；¹H NMR（400MHz，CD₃OD） δ 8.34（s，1H），7.60（d，J=7.9Hz，1H），7.51-7.39（m，5H），7.31（d，J=8.3Hz，2H），4.76（s，2H），4.14（br s，2H），3.78（br s，1H），2.96（s，3H），2.28（br s，4H），1.32（d，J=6.2Hz，6H）。

實施例 26

4-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-哌嗪-2-羧酸醯胺（26A-1）之製造：

(166)

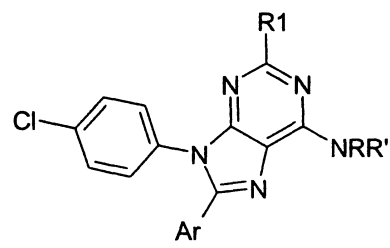


以氮氣（15 分鐘）氣泡通過 0℃ 的 4-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-哌嗪-2-羧酸乙酯 13A-9（32mg，0.064mmol）之甲醇（4ml）溶液。密封該容器，加溫至室溫，攪拌 4 日。在減壓下濃縮（123mg），在 BiotageTM Flash 12S 管柱（使用 3-6% 的甲醇之二氯甲烷溶液洗提）上提純，得標題化合物 26A-1（30mg，定量）。以過量的 1M 氯化氫之乙醚溶液處理 26A-1 之二氯甲烷溶液，在氮氣流下濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得非純白色固體狀化合物 26A-1 的鹽酸鹽。+ESI MS（M+1）468.3；¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.47（s，1H），7.64-7.61（m，1H），7.53-7.36（m，5H），7.35（d，J=8.7Hz，2H），5.52（br d，J=14.5Hz，2H），4.28（dd，J=10.0，3.7Hz，1H），3.95-3.88（m，2H），3.63（dt，J=12.9，3.3Hz，1H），3.44-3.39（m，1H）。

在下面的表 18 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 26A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

(167)

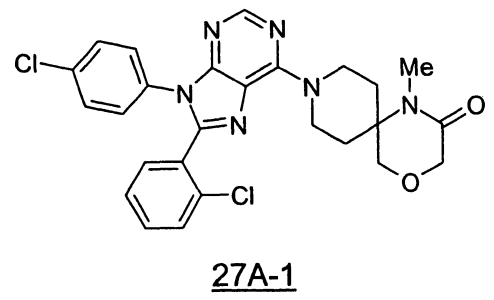
表 18



實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
26A-2	2- 氯代苯基	-H		524
26A-3	2- 氯代苯基	-H		482

實 施 例 27

9- [9- (4- 氯 代 苯 基) -8- (2- 氯 代 苯 基) -9H- 嘌 呤 -6- 基] -1- 甲 基 -4- 氧 雜 -1,9- 二 氮 雜 螺 [5.5] -1- 碳 -2- 酮 (27A-1) 之 製 造 :



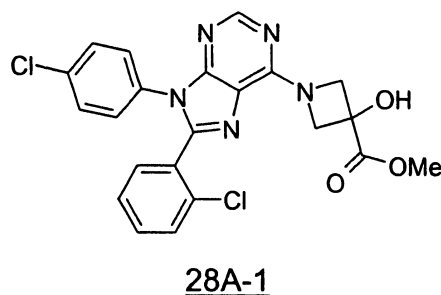
在 0℃ 下 將 2- 氯 代 -乙 醯 氯 滴 入 { 1- [9- (4- 氯 代 苯 基) -8- (2- 氯 代 苯 基) -9H- 嘌 呤 -6- 基] -4- 甲 基 胺 基 哌 啶 -4-

(168)

基 } - 甲醇 24A-1 (44mg, 0.091mmol) 及三乙胺之二氯甲烷 (1ml) 溶液中，加溫至室溫，攪拌一整夜。以二氯甲烷稀釋至 3ml，加入 50% 氫氧化鈉水溶液 (0.6ml)，攪拌一整夜。使混合物分佈於飽和碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷之中，以硫酸鈉乾燥，濃縮 (123mg)，在減壓下濃縮 (123mg)，在 Biotage™ Flash 12S 管柱 (使用 2.5-10% 甲醇之二氯甲烷溶液 (0.5% 氫氧化銨) 洗提) 上提純，得標題化合物 27A-1 (15mg, 32%)。以過量的 1M 氯化氫之乙醚溶液處理 27A-1 之二氯甲烷溶液，在氮氣流下濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得非純白色固體狀化合物 27A-1 的鹽酸鹽：+ESI MS (M+1) 523.3；¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.55 (v br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.19 (br m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.14 (td, J=13.3, 5.4Hz, 2H), 1.88 (br d, J=14.5Hz, 2H)。

實施例 28

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -3-羥基吡丁啉-3-羧酸甲酯 (28A-1) 之製造：

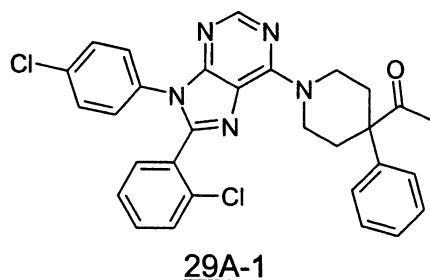


(169)

在 0℃ 下將鹽酸（1M 之乙醚溶液，0.27ml）加入 1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-3-羥基吡啶-3-羧酸醯胺 13A-10（83mg，0.18mmol）之甲醇（2ml）溶液中。經過 15 分鐘，在減壓下濃縮。以層離法（使用 30：1：0.05 至 20：1：0.1 的二氯甲烷／甲醇／氫氧化銨洗提）提純（14mg，17%）：+ESI MS（M+1）470.2；¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.25（s，1H），7.61（d，J=7.5Hz，1H），7.48-7.39（m，5H），7.30（d，J=8.7Hz，2H），3.83（s，3H）。

實施例 29

1-〔1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-苯基哌啶-4-基〕-乙酮（29A-1）之製造：



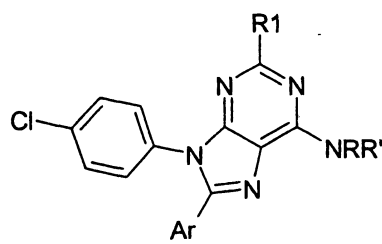
將 1-（4-苯基哌啶-4-基）-乙酮（48mg，0.2mmol）及三乙胺（70 μl，0.5mmol）加入 6-氯代-9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤 I-（4A-7）c（68mg，0.18mmol）之 1：1 的二氯甲烷／乙醇（2ml）溶液中。攪拌一整夜，在減壓下濃縮，在 BiotageTM Flash 12S 管柱（使用 5-10% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提）上提純，得標題化合物 29A-1（77mg，78%）。

(170)

以過量的 1M 氯化氫之乙醚溶液處理 29A-1 之 1：1 的甲醇／二氯甲烷溶液，在氮氣流下濃縮，將殘渣與乙醚研磨，得化合物 29A-1 的鹽酸鹽（77mg）：+ESI MS（M+1）542.5；¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.35（s，1H），7.60（d，J=8.7Hz，1H），7.51（t，J=7.8Hz，1H），7.46-7.40（m，9H），7.34-7.29（m，3H），2.70（br m，2H），1.98（br m，2H）。

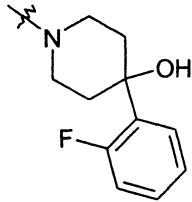
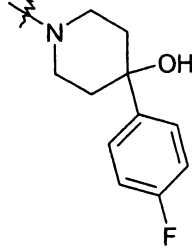
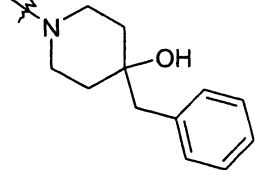
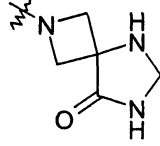
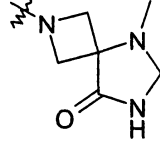
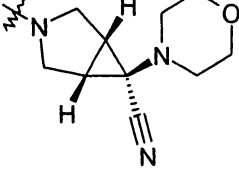
在下面的表 19 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造：利用類似上述的化合物 29A-1 的合成法的方法（彼使用商業上可取得的適當的起始物），利用精於此藝的人士所熟悉的製造法，或利用類似上述的其他中間物的方法的製造法。下面被列出的化合物在開始時被單離成游離鹼，接著被轉變成其之供試驗用的對應的鹽酸鹽。

表 19



實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
29A-2	2-氯代苯基	-H		516

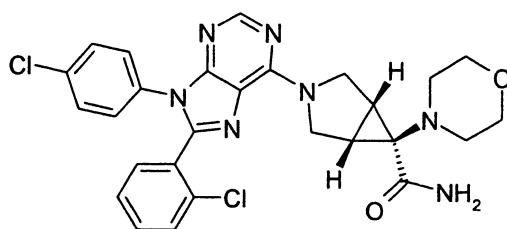
(171)

實施例 編號	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H) ⁺
29A-3	2- 氯代苯基	-H		534
29A-4	2- 氯代苯基	-H		534
29A-5	2- 氯代苯基	-H		530
29A-6	2- 氯代苯基	H		466.1
29A-7	2- 氯代苯基	H		480.1
29A-8	2- 氯代苯基	H		532.4

(172)

實施例 30

3-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-6-嗎啉-4-基-3-氮雜二環〔3.1.0〕己烷-6-羧酸醯胺 (30A-1) 之製造：

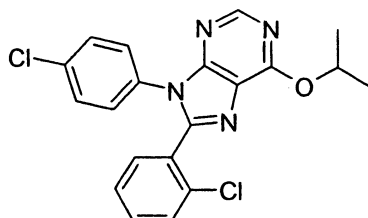
30A-1

在 200℃ 下將 3-〔9-(4-氯代苯基)-8-(2-氯代苯基)-9H-嘌呤-6-基〕-6-嗎啉-4-基-3-氮雜二環〔3.1.0〕己烷-6-腓 29A-8 (28mg, 0.052mmol) 之濃硫酸 (0.6ml) 混合物加熱 2 小時。冷卻至室溫，攪拌一整夜，在冰浴中冷卻，以 5M 氫氧化鈉水溶液小心地鈍化至 pH 11。以醋酸乙酯萃取，以鹽水沖洗複合的有機層，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮。在 BiotageTM Flash 12S 管柱 (使用 0-6% 甲醇之二氯甲烷溶液洗提) 上提純，將產物與二氯甲烷/己烷研磨，得標題化合物 30A-1 (24mg, 83%)：+ESI MS (M+1) 550.4；¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.27 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.03 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.37 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.97 (br d, J=9.1Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 5H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.01 (br s, 1H), 1.96 (br s, 1H)。

(173)

實施例 31

9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -6-異丙氧基 -9H-嘌呤 (31A-1) 之製造 :

31A-1

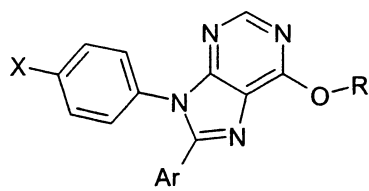
在二甲基甲醯胺 (0.7ml) 中使 9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-醇 I- (4A-7) b ; 50mg , 0.14mmol) , 2-碘代丙烷 (26mg , 0.15mmol) 及碳酸銨 (50mg , 0.15mmol) 複合 , 攪拌一整夜。加入 2-碘代丙烷 (13mg , 0.76mmol) 及碳酸銨 (25mg , 0.76mmol) , 攪拌一日。以乙醚稀釋 , 以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗。以硫酸鈉乾燥有機層 , 蒸發成乾的 , 在 BiotageTM Flash 12S 管柱 (使用 0-70% 醋酸乙酯之己烷溶液洗提) 上提純 , 得標題化合物 31A-1 (34mg , 56%) ; ¹H NMR : +ESI MS (M+1) 399.4 ; (400MHz , CD₂Cl₂) δ 8.51 (s , 1H) , 7.56 (dd , J=7.5 , 1.7Hz , 1H) , 7.47-7.34 (m , 5H) , 7.23 (d , J=9.1Hz , 2H) , 5.71 (七重峰 , J=6.2Hz , 1H) , 1.50 (d , J=6.2Hz , 6H) 。

在下面的表 20 中被列出的化合物乃使用下列方式被製造 : 利用類似上述的化合物 31A-1 的合成法的方法 (彼使用商業上可取得的適當的起始物) , 利用精於此藝的人士所熟悉的製造法 , 或利用類似上述的其他中間物的方法

(174)

的製造法。

表 20

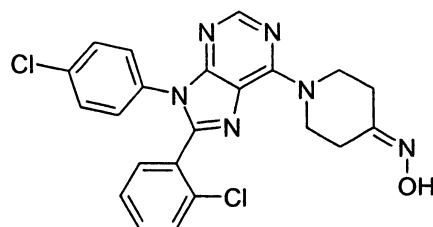


實施例 編號	Ar	X	-OR	MS (M+H) ⁺
31A-2	2- 氯代苯基	CF ₃	-OEt	419.2
31A-3	4- 氯代苯基	CF ₃	-OEt	419.2
31A-4	2- 甲基苯基	CF ₃	-OEt	399.3
31A-5	3- 氯代苯基	Cl	-OEt	385.2
31A-6	4- 氯代苯基	Cl	-OEt	385.2
31A-7	2- 甲基苯基	Cl	-OEt	365.4
31A-8	2- 氯代苯基	CF ₃	-OiPr	433.3
31A-9	4- 氯代苯基	CF ₃	-OiPr	433.4
31A-10	2- 甲基苯基	CF ₃	-OiPr	413.4
31A-11	4- 氯代苯基	Cl	-OiPr	399.4
31A-12	2- 甲基苯基	Cl	-OiPr	379.4
31A-13	2- 氯代苯基	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	473.4
31A-14	3- 氯代苯基	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	473.4
31A-15	4- 氯代苯基	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	473.4
31A-16	2- 甲基苯基	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	453.4
31A-17	3- 氯代苯基	Cl	-OCH ₂ CF ₃	439.3
31A-18	2- 甲基苯基	Cl	-OCH ₂ CF ₃	419.1

(175)

實施例 32

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -哌啶-4-酮肟 (32A-1) :

32A-1

在室溫下將 1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -哌啶-4-酮 7A-96 (75mg , 0.17mmol) 及 羥基胺鹽酸鹽 (11.9mg , 0.17mmol) 之 甲醇 (0.3ml) 溶液的混合物攪拌一整夜。以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取反應混合物，以硫酸鈉使複合的有機層乾燥，濃縮，得到固體標題化合物 32A-1 (75mg , 97%) : +ESI MS (M+1) 453.4 ; ^1H NMR (400MHz , DMSO- d_6) δ 10.49 (s , 1H) , 8.28 (s , 1H) , 7.70 (dd , J=7.7 , 1.5Hz , 1H) , 7.53-7.41 (m , 5H) , 7.31 (d , J=8.7Hz , 2H) , 4.45-4.18 (v br s , 4H) , 2.61 (t , J=6.0Hz , 2H) , 2.39 (t , J=5.8Hz , 2H) 。

藥理試驗

在本發明之實作中的本發明之化合物的使用可以被在下文中所描述的實驗方案中的至少一個活力證實。以下的頭字語在下面所描述的實驗方案中被使用。

BSA－牛血清白蛋白

(176)

DMSO—二甲亞砜

EDTA—乙二胺四醋酸

PBS—被磷酸鹽飽和的鹽溶液

EGTA—乙二醇-二(β-胺基乙醚)N,N,N',N'-四醋酸

GDP—鳥貳二磷酸鹽

sc—皮下的

po—口服的

ip—腹膜內的

icv—腦室內的

iv—靜脈內的

[³H] SR141716A—被放射性同位素標記的 N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯代苯基)-1-(2,4-二氯代苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺鹽酸鹽，得自 Amersham Biosciences, Piscataway, NJ。

[³H] CP-55940—被放射性同位素標記的 5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羥基-2-(3-羥基丙基)-環己基]-酚，得自 NEN Life Science Products, Boston, MA。

AM251-N-(哌啶-1-基)-1-(2,4-二氯代苯基)-5-(4-碘代苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，得自 TocrisTM, Ellisville, MO。

在上面的實施例部份中被列出的所有化合物乃在下面的 CB-1 受體結合分析中被試驗。該化合物顯示自 0.17nM 至 1 μM 的範圍的結合活性，唯以下除外：實施例 19A-1 (彼有 2.8nM 的結合活性)，實施例 19A-2 (彼有 1.2nM

(177)

的結合活性)。那些活性小於 20nM 的化合物乃在下面的生物結合分析部份中所描述的在 CB-1 GTP γ [^{35}S] 結合分析及在 CB-2 結合分析中被試驗。被選擇的化合物乃在使用下面的生物機能分析部份中所描述的機能分析中的一種以上的分析的活體內被試驗。

玻管內的生物分析

供確定類大麻酚受體配體的 CB-1 及 CB-2 結合性質及藥理活性用的生物分析在下面文獻中被描述：Roger G. Pertwee in “Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands” Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) 及 WO 92/02640 (U.S. Application No. 07/564,075 filed August 8, 1990, 以上被併入本說明書中以供參考)。

下面的分析之設計是用來偵測化合物，該化合物會抑制 [^3H] SR141716A (選擇性的被放射性同位素標記的 CB-1 配體) 及 [^3H] 5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羥基-2-(3-羥基丙基)-環己基]-酚 ([^3H] CP-55940; 被放射性同位素標記的 CB-1/CB-2 配體) 對其之受體的結合。

大鼠 CB-1 受體結合實驗方案

Pel Freeze 大腦 (取自 Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) 被切開，放置於組織製劑緩衝液中 (5mM Tris HCl, pH=7.4 及 2mM EDTA)，在高速下施以

(178)

寶力沖 (polytron)，在冰上保存 15 分鐘。在 4℃ 下在 1000g 下將均等質旋轉 5 分鐘。收集上澄液，在 4℃ 下在 100,000g 下離心 1 小時。對每個被使用的大腦以 TME (25ml) (25mM Tris, pH=7.4, 5mM MgCl₂ 及 1mM EDTA) 使之懸浮。實施蛋白質分析，將 200 μ l 組織 (總重 20 μ g) 加入。

在藥物緩衝液 (0.5% BSA, 10% DMSO TME) 中使試驗化合物稀釋，將 25 μ l 加入深井聚丙稀培養板中。在配體緩衝液 (0.5% BSA+TME) 中使 [³H] SR141716A 稀釋，將 25 μ l 加入平板中。利用 BCA 蛋白質分析來確定合適的組織濃度，將合適濃度的大鼠大腦組織 (200 μ l) 加入平板中。將平板加蓋，放置在 20℃ 下的培養器中 60 分鐘。在培養週期結束時，將終止培養的緩衝液 (5% BSA+TME) 250 μ l 加入反應平板中。利用 Skatron 將該培養平板收集至 GF/B 濾墊上，該濾墊預先被 BSA (5mg/ml) 及 TME 所浸泡。將每片濾紙沖洗 2 次。將濾紙乾燥一整夜。在早上在 Wallac BetaplateTM 計數器 (購得自 PerkinElmer Life SciencesTM, Boston, MA) 上將濾紙計數。

人 CB-1 受體結合實驗方案

在均質化的緩衝液 (10mM EDTA, 10mM EGTA, 10mM 碳酸氫鈉, 蛋白酶抑制劑; pH=7.4) 中被 CB-1 受體 cDNA (購得自 Dr. Debra Kendall, University of

(179)

Connecticut) 轉移感染的人胚胎腎 293 (HEK293) 細胞被收集，以 Dounce 均質器加以均質化。在 4°C 下在 1000g 下將均等質旋轉 5 分鐘。收集上澄液，在 4°C 下在 25,000g 下離心 20 分鐘。使小丸懸浮於均質化緩衝液 (10ml) 中，在 4°C 下在 25,000g 下旋轉 20 分鐘。使最終的小丸懸浮於 1ml TME (25mM Tris 緩衝液 (pH=7.4)，含有 5mM 氯化鎂及 1mM EDTA) 中。實施蛋白質分析，加入 200 μ l 組織 (20 μ g)。

使試驗化合物在藥物緩衝液 (0.5% BSA, 10% DMSO 及 TME) 中稀釋，將 25 μ l 加入深井聚丙稀培養板中。在配體緩衝液 (5% BSA+TME) 中使 [^{3} H] SR141716A 稀釋，將 25 μ l 加入平板中。將平板加蓋，在 30°C 下放置在培養器中 60 分鐘。在培養週期結束時，將終止培養的緩衝液 (5% BSA+TME) 250 μ l 加入反應平板中。利用 Skatron 將該培養平板收集至 GF/B 濾墊上，該濾墊預先被 BSA (5mg/ml) 及 TME 浸泡。將每片濾紙沖洗 2 次。將濾紙乾燥一整夜。在早上在 Wallac BetaplateTM 計數器 (購得自 PerkinElmer Life SciencesTM, Boston, MA) 上將濾紙計數。

CB-2 受體結合實驗方案

被 CB-2 cDNA (購得自 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) 轉移感染的中國倉鼠卵巢-K1 (CHO-K1) 細胞被收集在組織製備緩衝液 (5mM Tris-

(180)

HCl 緩衝液 (pH=7.4) , 含有 2mM EDTA) 中 , 高速寶力沖 , 在冰上保存 15 分鐘。在 4℃ 下在 1000g 下將均等質旋轉 5 分鐘。收集上澄液 , 在 4℃ 下在 100,000g 下離心 1 小時。對每個被使用的大腦以 TME (25ml) (25mM Tris 緩衝液 (pH=7.4) , 含有 5mM 氯化鎂及 1mM EDTA) 使之懸浮。實施蛋白質分析 , 加入 200 μ l 組織 (10 μ g) 。

使試驗化合物在藥物緩衝液 (0.5% BSA , 10% DMSO 及 80.5% TME) 中稀釋 , 將 25 μ l 加入深井聚丙稀培養板中。將配體緩衝液 (0.5% BSA+99.5% TME) 中使 [^3H] SR141716A 稀釋 , 將 25 μ l 加入平板中 (濃度 1nM) 。利用 BCA 蛋白質分析來確定合適的組織濃度 , 將 200 μ l 組織加入平板中。將平板加蓋 , 在 30℃ 下放置在培養器中 60 分鐘。在培養週期結束時 , 將 250 μ l 終止培養的緩衝液 (5% BSA+TME) 加入反應平板中。利用 Skatron 將平板收集至 GF/B 濾墊上 , 該濾墊預先被 BSA (5mg / ml) 及 TME 浸泡。將每片濾紙沖洗 2 次。將濾紙乾燥一整夜。在 Wallac BetaplateTM 計數器上將濾紙計數。

GB-1 GTP γ [^{35}S] 結合分析

薄膜乃以被人 CB-1 受體 cDNA 穩定轉移感染的 CHO-K1 細胞製造。薄膜之製造如下所述 : Bass et al, in “Identification and characterization of novel somatostatin antagonists,” Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1996)。GTP γ [^{35}S] 結合分析乃在下面被實施 : 二份的

(181)

96 井閃板 (FlashPlate™)，每個井使用 100pM GTP γ [^{35}S] 及 10 μg 薄膜，分析緩衝液之組成如下：50mM Tris HCl，pH 7.4，3mM 氯化鎂，pH 7.4，10mM 氯化鎂，20mM EGTA，100mM 氯化鈉，30 μM GDP，0.1%牛血清蛋白及下列蛋白酶抑制劑：100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 桿菌肽，100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 苯脒，5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 抑肽酶，5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 亮胺酸胃素 (leupeptin)。以濃度漸增的拮抗劑 (10^{-10}M 至 10^{-5}M) 培養分析混合物 10 分鐘，以類大麻酚催動劑 CP-55940 (10 μM) 激發。在 30°C 下實施分析 1 小時。在 200g 下將 FlashPlate™ 離心 10 分鐘。使用 Wallac Micropeta 將 GTP γ [^{35}S] 結合的激發加以定量化。藉由圖墊法 (Graphpad) 利用 Prism™ 來計算 EC_{50} 。

逆轉性催動作用乃在缺乏催動劑之下被量測。

CB-1 FLIPR 為主的機能分析實驗方案

被人 CB-1 受體 cDNA (得自 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) 共轉移感染的 CHO-K1 細胞及雜交的 G-蛋白質 G16 被用於此分析。在每個井 12500 個細胞下，在被膠原被覆的 384 井黑色清澄分析培養板中培養 48 小時。以 4 μM Fluo-4 AM (分子探針) 之 DMEM (Gibco) (含有 2.5mM 羧苯磺胺及 pluronic acid (0.04%)) 溶液將細胞培養 1 小時。以被 HEPES 緩衝的鹽溶液 (含有羧苯磺胺；2.5mM) 沖洗平板 3 次去除過多的染料。經過 20 分鐘，將平板個別加入 FLIPR 中，以 80 秒的

(182)

週期持續監測螢光水平。在 20 秒的基線之後將化合物同時加入 384 個井中。作 3 份分析，作出 6 點濃度－反應曲線。以 $3\ \mu\text{M}$ WIN 55, 212-2 (催動劑) 實質地激發拮抗劑。使用圖墊法 (Graphpad) 利用 Prism™ 來分析數據。

偵測逆轉性催動劑

下面的環狀 AMP 分析實驗方案 (使用完整的細胞) 被用來確定逆轉性催動劑活力。

以每個井 10,000-14,000 個細胞的密度將細胞放在 86 井平板中 (濃度 $100\ \mu\text{l}$ / 井)。在 37°C 的培養器中將平板培養 24 小時。去除培養基，加入缺乏血清 ($100\ \mu\text{l}$) 的培養基。在 37°C 下培養 18 小時。

缺乏血清的培養基 (含有 1mM IBMX) 被加入每個井中，接著加入以 0.1% BSA 稀釋 10 倍的試驗化合物 ($10\ \mu\text{l}$) (1:10 的母液 (25mM 化合物之 DMSO 溶液) : 50% DMSO / PBS) 之 PBS 溶液。在 37°C 下培養 20 分鐘，加入 Forskolin ($2\ \mu\text{M}$)，在 37°C 下培養 20 分鐘。去除培養基，加入 0.01N 鹽酸 ($100\ \mu\text{l}$)，在室溫下培養 20 分鐘。溶胞產物 ($75\ \mu\text{l}$) 連同分析緩衝液 ($25\ \mu\text{l}$) (在 FlashPlate™ cAMP 分析套件 (得自 NEN Life Science Products Boston, MA) 中被提供) 被加入 FlashPlate 中。cAMP 標準物及 cAMP 示踪物遵照套件的實驗方案被加入。在 4°C 下培養 18 小時。將井中的內容物抽吸，在閃爍型計數器中被計數。

(183)

活體內的生物分析

類大麻酚催動劑（如 Δ^9 -四氫大麻酚（ Δ^9 -THC 及 CP-55940）業已被證實其在小鼠體內影響 4 個特徵性行為（被統稱為四聯體（Tetrad））。對這些行為的描述，見 Smith, P.B., et al. in “The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice.” J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219-227 (1994) and Wiley, J., et al. in “Discriminative stimulus effects of anandamide in rats,” Eur. J. Pharmacol., 276 (1-2), 49-54 (1995)。在運動活力，僵住症，低體溫症，熱平板分析中這些活力的逆轉提供 CB-1 拮抗劑的活體內的活力的篩選。

所有的資料被表示成來自單獨的催動劑的逆轉百分率： $(CP / \text{催動劑} - \text{賦形藥} / \text{催動劑}) / (\text{賦形藥} / \text{賦形藥} - \text{賦形藥} / \text{催動劑})$ 。負數指示催動劑活力或非拮抗劑活力的潛力。正數指示個別試驗的活力的逆轉。

運動活力

雄性 ICR 小鼠（n=6；17-19g，Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA）預先被試驗化合物（皮下（sc），口服（po），腹膜內（ip）或腦室內（icv）處理。經過 15 分鐘，以 CP-55940（sc）激發小鼠。注射催動劑經過 25 分鐘，將小鼠放在透明的壓克力籠中（

(184)

431.8 cm × 20.9 cm × 20.3 cm，籠中放置乾淨的木屑）。使小鼠暴露在環境中約 5 分鐘，利用被放置在籠子上方的紅外線運動偵測器（得自 Coulbourn InstrumentsTM, Allentown, PA）記錄活力。資料被電腦收集乃被表示成“運動單位”。

僵住症

雄性 ICR 小鼠（n=6；在到達時 17-19g）被試驗化合物預先處理（sc，po，ip 或 icv）。經過 15 分鐘後，以 CP-55940（sc）激發小鼠。在注射經過 90 分鐘後，將小鼠放置在 6.5 公分的鋼環上（在環架上約 12 英吋的高度）。以水平向裝置鋼環，將小鼠懸吊在鋼環的縫中，使前後腳掌扣在鋼環的周邊。小鼠完全靜止（呼吸動作除外）的時間以 3 分鐘週期的方式被記錄。

數據被表示成靜止百分率。該靜止百分率的計算如下：將小鼠靜止的秒數除以觀察的總時間，其值乘以 100。接著計算來自催動劑的逆轉百分率。

低體溫症

雄性 ICR 小鼠（n=5；在到達時 17-19g）被試驗化合物預先處理（sc，po，ip 或 icv）。經過 15 分鐘後，以類大麻酚催動劑 CP-55940（sc）激發小鼠。在注射經過 65 分鐘後，量取肛溫。肛溫的量取乃藉由將小型自動調溫的探針插入直腸的 2-2.5 公分深處。溫度被記錄至接近 0.1

(185)

度。

熱 平 板

雄性 ICR 小鼠 (n=7, 在到達時 17-19g) 被試驗化合物預先處理 (sc, po, ip 或 icv)。經過 15 分鐘後, 小鼠被類大麻酚催動劑 CP-55940 (sc) 激發。經過 45 分鐘, 使用標準的熱平板計 (Columbus Instruments) 測試每隻小鼠的痛覺缺失的逆轉。熱平板係 10" × 10" × 0.75", 被透明的壓克力壁圍繞。踢, 舐, 輕彈後腳掌或從平板上躍起的潛伏期被記錄至接近 0.1 秒。計時器被實驗者啟動, 每項試驗有 40 秒的中斷。數據被表示成催動劑所誘發的痛覺缺失的逆轉百分率。

食 物 攝 取

下面的篩選檢查被用來評估在禁食一整夜之後在 Sprague-Dawley 大鼠體內抑制食物攝取用的試驗化合物的效力。

雄性 Sprague-Dawley 大鼠係得自 Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA)。大鼠被個別圈養, 並且被餵食粉狀的食物。使大鼠保持在 12 小時光/暗週期, 隨意攝取食物及水。在被試驗之前使大鼠適應飼養場所一週。在光週期部份使試驗完成。

在試驗之前的下午將大鼠移至個別的試驗籠中, 不給予食物, 禁食一整夜。經過一整夜的禁食之後, 在次日早

(186)

上投給賦形藥或試驗化合物。投服已知的拮抗劑（3mg/kg）當作正控制，而對照組則只接受賦形藥（無試驗化合物）。視試驗化合物而定給予0.1-100mg/kg的試驗化合物。標準的賦形藥係0.5%（w/v）甲基纖維素之水溶液，標準的投服途徑是口服。然而，視需要使用不同的賦形藥及投服途徑來供應不同的化合物。在投藥經過30分鐘後，起動Oxymax自動餵食系統（Columbus Instruments, Columbus, Ohio）給予食物。在2個小時之內以10分鐘的間隔連續記錄每隻大鼠的食物攝取。視需要使用電子標度以手動記錄食物攝取，給食之後每30分鐘至4小時稱重食物。比較被試驗化合物處理的大鼠及被賦形藥處理的大鼠及標準的正控制的大鼠的食物攝取圖式來確定試驗化合物的效力。

酒精攝取

下面的實驗方案評估在酒精偏好（P）的雌性大鼠（在印地安那大學生育的）體內的酒精攝取的效果，該大鼠有廣泛的飲酒史。酒精偏好（P）大鼠之參考資料的詳細說明被提供於下：Li, T.-K., et al., "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McClearn C.E., Deitrich R.A. and Erwin V.G.) , Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L, et al., "New strains of rats

(187)

with alcohol preference and nonpreference” *Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems*, 3, Academic Press, New York, 537-544 (1977); and Lumeng, L, et al., “Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats,” *Pharmacol, Biochem Behav.*, 16, 125-130 (1982)。

在暗週期開始時每日給予雌性大鼠 2 小時的酒精溶液 (10% v/v) 及水，2 瓶任其選擇。使大鼠保持於逆轉的週期中促進實驗人員的互動。一開始大鼠被平分成 4 組接受酒精攝取：第一組－賦形藥；第 2 組－正控制（例如 5.6 mg/kg AM251；n=8）；第 3 組－低劑量試驗化合物（n=8）；第 4 組－高劑量試驗化合物（n=8）。通常將試驗化合物及賦形藥（30% (w/v) β -環葡聚糖之蒸餾水溶液）混合，劑量為 1-2 ml/kg。在實驗的最初 2 日內所有的群組被注射賦形藥。接著的 2 日給予藥劑注射（給合適的群組），最後一日給予賦形藥注射。在藥劑注射的日子，在 2 小時酒精攝取之前以皮下注射藥劑 30 分鐘。在試驗期間量測所有的大鼠的酒精攝取，將被藥物及被賦形藥處理的大鼠作比較來確定在飲酒行為上試驗化合物的效果。

額外的飲酒研究的實施係利用雌性 C57BL/6 小鼠（Charles River）。數個研究業已證實：C57BL/6 小鼠會快速消耗酒精，其需少許操縱或不需操縱（Middaugh et al., “Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of

(188)

Gender and Procedural Variables” Alcohol, 17(3), 175-183, 1999; Le et al., “Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm” Pharmacology Biochemisrty and Behavior, 47, 375-378, 1994)。

就我們的目標而言，到達時的小鼠（17-19g）被個別圈養，給予不限制的粉狀大鼠食物，水及 10%（w/v）酒精溶液。經過 2-3 週，每日限水 20 小時，限酒精溶液 2 小時。此措施的執行期間係在光週期的黑暗部份的最後 2 個小時。

一旦飲酒行為穩定，試驗即開始。當 3 日平均酒精消耗是 3 日全部的平均酒消耗的 $\pm 20\%$ 時，吾人認為小鼠是穩定的。第一日的試驗係小鼠全部接受賦形藥注射（sc 或 ip）。在注射後的 30 至 120 分鐘時給予酒精溶液及水。第 1 日的酒精消耗被計算（g/kg），小鼠被分配成 7-10 隻一組，所以所有的群組有不確定的酒精攝取。在第 2 日及第 3 日以賦形藥或試驗化合物注射小鼠，遵照第 1 日的實驗方案。第 4 日停止實施，不施以注射。數據的分析乃使用重複式測量的 ANOVA。將水或酒精消耗的變化與試驗每天的賦形藥作比較。正面的結果被解釋成試驗化合物可以顯著地降低酒精消耗，然而對水則沒有效果。

氧氣消耗

方法：

(189)

在雄性 Sprague Dawley 大鼠（如果另一種大鼠或雌性大鼠被使用的話，將會被指明）體內的全身氧氣消耗的量測係使用間接的熱量計（Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH）。將大鼠（體重 300-380g）放置於熱量計室內，將熱量計室放置於活力監視器中。這些研究的實施乃在光週期期間。在氧氣消耗的量測之前，大鼠被隨意餵食標準的食物。在量測氧氣消耗期間，不給予食物。在 2.5 至 3 個小時之內每 10 分鐘量測投藥前的基礎氧氣消耗及走動活力。在投藥前的基礎量測結束時，打開熱量計室，以管灌食法給大鼠投服一劑試驗化合物（0.001 至 10mg/kg）（或被指定的其他投服途徑，即 sc，ip，iv）。藥劑的製作乃在甲基纖維素，水或其他的被指定的賦形藥中（例如 PEG400，30% β -環葡聚糖及丙二醇）。在投藥後的 1-6 個小時內每 10 分鐘量測氧氣消耗及走動活力。

Oxymax 熱量計軟體計算出以空氣流過熱量計室的流率及在出入口處的氧含量的差異為基礎的氧氣消耗。活力監視器有 15 條紅外線光束，該光束在各軸上相距 1 英吋，在二條連續的光束被打斷時走動活力被記錄，結果係以計數方式被記錄。

在投藥的前後期間休息氧氣消耗的計算係將 10 分鐘氧氣消耗值加以平均，排除高走動活力期間（走動活力計數 > 100）及投藥前期間的最先的 5 個值及投藥後的第一個值。氧氣消耗的變化被報告成百分率形式，其之計算乃將

(190)

投藥後的休息氧氣消耗除以投藥前的氧氣消耗 $\times 100$ 。實驗的實施一般是以 4-6 隻大鼠，其之結果是平均值 $\pm$ 標準平均誤差 (SEM)。

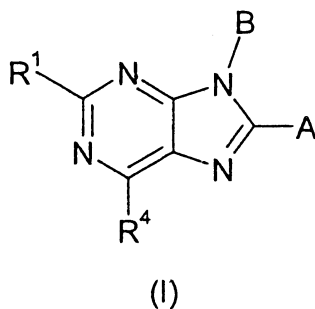
解釋：

氧氣消耗的增加，10%被認為是正面的結果。以歷史的觀點來看，在來自投藥前的基礎的氧氣消耗方面，被賦形藥處理的大鼠沒有變化。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：嘌呤化合物及其用途

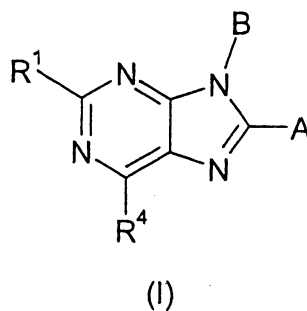
本說明書描述作為類大麻酚受體配體的如式 (I) 之化合物及其在治療與動物體內的類大麻酚受體的仲介作用結合的疾病的用途。



陸、英文發明摘要

發明之名稱：Purine compounds and uses thereof

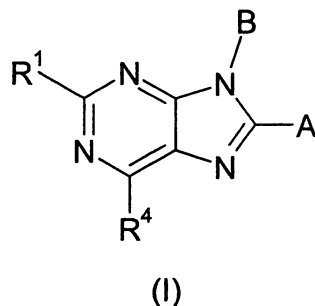
Compounds of Formula (I) that act as cannabinoid receptor ligands and their uses in the treatment of diseases linked to the mediation of the cannabinoid receptors in animals are described herein.



(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種如式 (1) 之化合物



其中

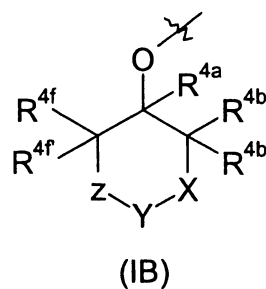
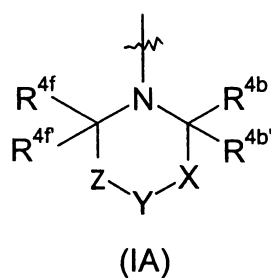
A 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；

B 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；

R¹ 是氫，(C₁-C₄) 烷基，被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基，或 (C₁-C₄) 烷氧基；

R⁴ 是

(i) 一種具有化學式 (1A) 或 (1B) 的基團

其中 R^{4a} 是氫或 (C₁-C₃) 烷基；

R^{4b} 及 R^{4b'} 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基-，((C₁-C₄) 烷基)₂胺基-，(

(2)

C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋，或一個伸乙橋；

X 是鍵， $-CH_2CH_2-$ 或 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基 $-O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2 N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基，二 (C_1-C_4) 烷基胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋或一個伸乙橋；

Y 是氧，硫， $-C(O)-$ ， $-C(=N-OH)-$ ，或 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基 $-O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2 N-C(O)-$ ， $HO-NH-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基，二 $(C_1-$

(3)

C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 R^{4d'} 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺，其中該雜環、內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子，或

Y 是 -N-R^{4d''}-，其中 R^{4d''} 是一個氫或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₃-C₆) 環烷基，(C₁-C₃) 烷基磺醯基，(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，二(C₁-C₃) 烷基胺基磺醯基，醯基，(C₁-C₆) 烷基-O-C(O)-，芳基，和雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是一個鍵，-CH₂CH₂-，或 -C(R^{4e})(R^{4e'})-，其中 R^{4e} 及 R^{4e'} 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4e} 或 R^{4e'} 與 R^{4b}，R^{4b'}，R^{4c} 或 R^{4c'} 連接在一起形

(4)

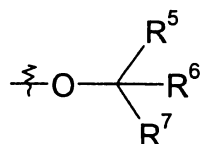
成鍵、伸甲橋、或伸乙橋；

R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-，（ C_1-C_4 ）烷基-NH-C(O)-，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N$ -C(O)-，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，二（ C_1-C_4 ）烷基胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員雜環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

條件是：當 R^4 是如式（1A）之基團時，則（a） R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4d} ， $R^{4d'}$ ， $R^{4d''}$ ， R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 中的至少一個不是氫、（ C_1-C_4 ）烷基，或被鹵素取代的（ C_1-C_4 ）烷基；（b）當 X 及 Z 是鍵、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，及 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 是氫時，Y 不是氧、硫或 $-NH-$ ；或

（ii）一種具有化學式（1C）之基團



(1C)

其中 R^5 及 R^6 各自獨立地是氫或（ C_1-C_4 ）烷基，及 R^7 是（ C_1-C_4 ）烷基-，被鹵素取代的（ C_1-C_4 ）烷基，（

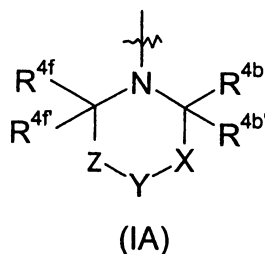
(5)

C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基, 二 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基, 或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環 (彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧, 硫或氮之雜原子),

或 R^5 與 R^6 及或 R^5 與 R^7 連接在一起形成 5 或 6 員內酯, 4 至 6 員內醯胺, 或 4 至 6 員部份或完全飽和的雜環 (彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮之雜原子), 其中該內酯、內醯胺及雜環被任意取代;

及其藥學上可接受的鹽, 該化合物或該鹽的前藥、或該化合物、或鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R^4 是一種具有式 (1A) 之基團



其中

R^{4b} 及 $R^{4b'}$ 各自獨立地是氫, $H_2NC(O)-$, 或選自下列的化學基團: (C_1-C_6) 烷基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-, (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-, ((C_1-C_4) 烷基) $_2$ N-C(O)-, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代,

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4c} , $R^{4c'}$, R^{4f} , 或 $R^{4f'}$ 連接在一起

(6)

形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

X 是鍵， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 是氫，氰基，羥基，胺基， $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，((C₁-C₄) 烷基)₂ 胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 與 R^{4e} ， $\text{R}^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，伸乙橋，及

$\text{R}^{4c'}$ 是氫， $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 $\text{R}^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $\text{R}^{4e'}$ ， R^{4f} ，或 $\text{R}^{4f'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋或伸乙橋；

Y 是氧，硫， $-\text{C}(\text{O})-$ ，或 $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 是氫，氰基，羥基，胺基， $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯基氧基，醯基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基

(7)

胺基，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，及

$R^{4d'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂N- $C(O)-$ ，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺環，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯及內醯胺環任意地含有額外之選自氧、硫或氮的雜原子，或

Y 是 $-NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氫或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_1-C_3 ）烷基磺醯基，（ C_1-C_3 ）烷基胺基磺醯基，二（ C_1-C_3 ）烷基胺基磺醯基，醯基，（ C_1-C_6 ）烷基- $O-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是鍵， $-CH_2CH_2-$ ，或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂N- $C(O)-$ ，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（

(8)

C_1-C_4) 烷基) ₂ 胺基, (C_3-C_6) 環烷基胺基, 醯基胺基, 芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代,

或 R^{4e} 與 R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋, 或伸乙橋, 及

$R^{4e'}$ 是氫, $H_2NC(O)-$, 或選自下列基團之中化學部份: (C_1-C_6) 烷基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$, (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$, ((C_1-C_4) 烷基)₂ $N-C(O)-$, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該化學基團被任意取代,

或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} , 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋, 或伸乙橋;

R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 各自獨立地是氫, $H_2NC(O)-$, 或選自下列的化學基團: (C_1-C_6) 烷基, 醯基, (C_1-C_3) 烷基- $O-C(O)-$, (C_1-C_4) 烷基- $NH-C(O)-$, ((C_1-C_4) 烷基)₂ $N-C(O)-$, 芳基, 雜芳基, 部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環, 部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環, 其中該基團被任意取代,

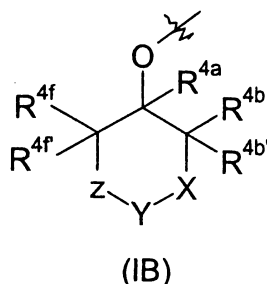
該 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵, 伸甲橋, 或伸乙橋;

及其藥學上可接受的鹽、該化合物或該鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R^4 是如式

(9)

(1B) 之基團



其中 R^{4a} 是如在申請專利範圍第 1 項所定義的基團；

R^{4b} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基-，((C₁-C₄) 烷基)₂胺基-，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

$R^{4b'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4c} ， $R^{4c'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋，或一個伸乙橋；

X 是鍵，-CH₂CH₂-或-C(R^{4c})($R^{4c'}$)-，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$

(10)

，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-，（ C_1-C_4 ）烷基-NH-C(O)-，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂N-C(O)-，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的3至6員雜環，部份或完全飽和的3至8員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵，一個伸甲橋或一個伸乙橋；及

$R^{4c'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-，（ C_1-C_4 ）烷基-NH-C(O)-，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂N-C(O)-，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的3至6員雜環，部份或完全飽和的3至8員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵、一個伸甲橋或一個伸乙橋；

Y 是氧，硫，-C(O)-，或 -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-，其中 R^{4d} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基-O-C(O)-，（ C_1-C_4 ）烷基-NH-C(O)-，（（ C_1-C_4 ）烷基）₂N-C(O)-，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，二（ C_1-C_4 ）烷基胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺

(11)

基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

$R^{4d'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺環，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯及內醯胺環任意地含有額外之選自氧、硫或氮的雜原子，

Y 是 $-NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氫或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_3-C_6 ）環烷基，（ C_1-C_3 ）烷基磺醯基，（ C_1-C_3 ）烷基胺基磺醯基，二（ C_1-C_3 ）烷基胺基磺醯基，醯基，（ C_1-C_6 ）烷基- $O-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是一個鍵， $-CH_2CH_2-$ ，或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N-C(O)-$ ，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2$ 胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基

(12)

胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4e} 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋，

$R^{4e'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該基團被任意取代，

或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵、伸甲橋、或伸乙橋；

R^{4f} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，（ C_1-C_6 ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N-C(O)-$ ，（ C_1-C_6 ）烷基胺基，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2$ 胺基，（ C_3-C_6 ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，雜芳基（ C_1-C_4 ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

$R^{4f'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團：（ C_1-C_6 ）烷基，醯基，（ C_1-C_3 ）烷基- $O-C(O)-$ ，（ C_1-C_4 ）烷基-NH- $C(O)-$ ，（（ C_1-C_4 ）烷基） $_2N-C(O)-$ ，芳基，雜芳

(13)

基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵，伸甲橋，或伸乙橋；

及其藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中

X 是 $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立是氫， $H_2NC(O)-$ ，被任意取代的 (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ，或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ ，

或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成鍵、伸甲橋或伸乙橋；

Y 是 $NR^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是氫或選自下列的化學基團：
 (C_1-C_6) 烷基， (C_3-C_6) 環烷基， (C_1-C_3) 烷基磺醯基， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，醯基， (C_1-C_6) 烷基 $-O-C(O)-$ ，芳基，及雜芳基，其中該化學基團被任意取代，

Z 是 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 及 $R^{4e'}$ 各自獨立是氫， $H_2NC(O)-$ ，被任意取代的 (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ，或 $((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2N-C(O)-$ ，

或 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵、伸甲橋或伸乙橋；

以及該化合物的藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

(14)

5.如申請專利範圍第 1、2 或 3 項的化合物，其中

Y 是 $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$ ， R^{4d} 是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-， (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

$R^{4d'}$ 是氫， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基，醯基， (C_1-C_3) 烷基-O-C(O)-， (C_1-C_4) 烷基-NH-C(O)-， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 至 6 員內酯環，或 4 或 6 員內醯胺環，其中該雜環、內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意地含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子；

以及該化合物的藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中

R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4f} ，及 $R^{4f'}$ 皆是氫；

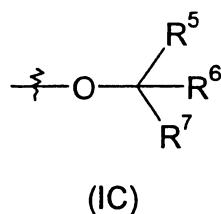
R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6

(15)

員雜環，5至6員內酯環，或4至6員內醯胺環，其中該雜環、內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意地含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子；

以及該化合物的藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

7.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 是具有式(1C)之基團



其中 R^5 及 R^6 各獨立地是氫或 (C_1-C_4) 烷基， R^7 是 (C_1-C_4) 烷基，被鹵素取代的 (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 胺基，二 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 胺基，或部份或完全飽和的4至6員雜環（彼含有1至2個選自氧，硫或氮之中的雜原子），或

R^5 與 R^6 與 R^5 及 R^7 連接在一起形成5至6員內酯，4至6員內醯胺，或部份或完全飽和的4至6員雜環（彼含有1至2個選自氧、硫或氮的雜原子），其中該內酯，內醯胺及雜環被任意取代；及其藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

8.如申請專利範圍第1項之化合物，其中A及B各自獨立地是一個苯基（彼被1至3個獨立選自下列的基團所

(16)

取代：鹵素，（C₁-C₄）烷氧基，（C₁-C₄）烷基，被鹵素取代的（C₁-C₄）烷基及氰基；

以及該化合物的藥學上可接受的鹽，該化合物或鹽的前藥，或該化合物，鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

9.一種化合物，其係選自下列：

9-（4-氯代苯基）-8-（2,4-二氯代苯基）-6-（4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基）-9H-嘌呤；

9-（4-氯代苯基）-8-（2,4-二氯代苯基）-6-（4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基）-9H-嘌呤；

4-〔9-（4-氯代-苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-哌嗪-2-羧酸甲基醯胺；

1-〔9-（4-氯代-苯基）-8-（2-氟代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-3-乙基胺基-吡啶-3-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氟代苯基）-2-甲基-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2,4-二氯代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氟代苯基）-9H-嘌呤-6-基〕-4-丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氟代苯基）-2-甲基-9H-嘌呤-6-基〕-4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；

1-〔9-（4-氯代苯基）-8-（2-氯代苯基）-9H-嘌呤-6-

(17)

基] -4-吡咯烷-1-基-哌啶-4-羧酸醯胺 ;

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-

基] -4-乙基胺基-哌啶-4-羧酸醯胺 ;

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-

基] -4-異丙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 ;

4-胺基-1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-

嘌呤-6-基] -哌啶-4-羧酸醯胺 ;

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌

呤-6-基] -4-甲基胺基哌啶-4-羧酸醯胺 ;

1- { 1- [9- (4-氯代-苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌

呤-6-基] -4-苯基哌啶-4-基 } -乙酮 ;

3- { [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-

嘌呤-6-基] -3- (1 α , 5 α , 6 α) -氮雜二環 [3.1.0] 己-

6-基 } -二甲基胺 ;

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氟代苯基) -9H-嘌呤-6-

基] -4- (4-氟代苯基) 哌啶-4-醇 ;

1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-

基] -4-苯基哌啶-4-醇 ;

4-苄基-1- [9- (4-氯代-苯基) -8- (2-氯代苯基) -

9H-嘌呤-6-基] -哌啶-4-醇 ;

8- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-

基] -1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺 [4.5] 癸-4-酮 ;

8- [9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌

呤-6-基] -1-異丙基-1,3,8-三氮雜螺 [4.5] 癸-4-酮 ;

(18)

9-〔 9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤 -6-基〕 -1-甲基 -4-氧雜 -1,9-二氮雜螺〔 5.5〕十一碳 -2-酮；

6- (1-苄基吡咯烷 -3-基氧基) -9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤；

9- (4-氯代苯基) -6- (1-環己基吡啶 -3-基氧基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤；

6-叔丁氧基 -9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -9H-嘌呤；

9- (4-氯代苯基) -8- (2,4-二氯代苯基) -6-異丙氧基 -9H-嘌呤；

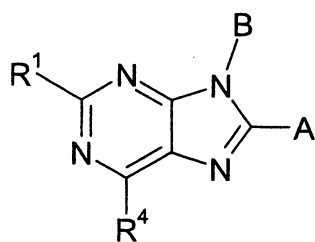
以及以上的化合物的藥學上可接受的鹽，或該化合物或鹽的溶劑化物或水合物。

10.一種藥學組成物，其包含 (1) 一種前述的申請專利範圍中的任何一項之化合物、該化合物的前藥、該化合物或前藥的藥學上可接受的鹽、或該化合物、前藥或鹽的溶劑化物或水合物；及 (2) 一種藥學上可接受的賦形藥、稀釋劑或載體。

11.如申請專利範圍第 10 項之組成物，其進一步包含：至少一種的額外之選自下列的藥劑：菸鹼受體部份催動劑、類鴉片拮抗劑、多巴胺能藥、ADHD 藥或抗肥胖藥。

12.一種如式 (1c/d) 之化合物

(19)



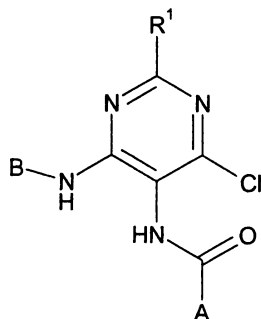
(1c/d)

其中 A 及 B 各獨立地是被 1 至 3 個獨立選自下列的取代基所取代的苯基：鹵素、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基、和氰基；

R¹ 是氫、(C₁-C₄) 烷基、被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基、或 (C₁-C₄) 烷氧基；

及 R⁴ 是羥基或鹵素。

13. 一種如式 (1b) 之化合物



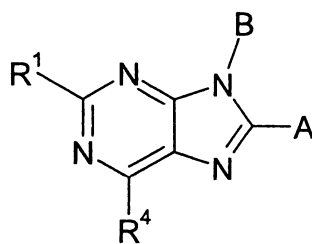
(1b)

其中 A 及 B 各獨立地是被 1 至 3 個獨立選自下列的取代基所取代的苯基：鹵素、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基及氰基；

及 R¹ 是氫，(C₁-C₄) 烷基、被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基、或 (C₁-C₄) 烷氧基。

14. 一種如式 (II) 之化合物於製造供治療被類大麻酚受體拮抗劑調節的疾病、症狀或障礙用的藥物之用途

(20)



(II)

其中

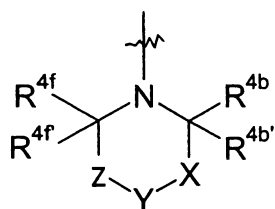
A 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；

B 是一種被任意取代的芳基或被任意取代的雜芳基；

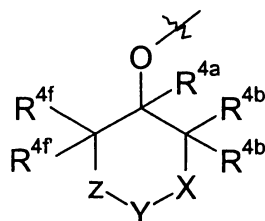
R¹ 是氫、(C₁-C₄) 烷基、被鹵素取代的 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

R⁴ 是

(i) 一種具有化學式 (1A) 或 (1B) 的基團



(IA)



(IB)

其中 R^{4a} 是氫或 (C₁-C₃) 烷基；

R^{4b} 及 R^{4b'} 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基，H₂NC(O)-，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，醯氧基，醯基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基-，((C₁-C₄) 烷基)₂胺基-，(C₃-C₆) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基 (C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完

(21)

全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4b} 或 $R^{4b'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵、一個伸甲橋、或一個伸乙橋；

X 是鍵， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(R^{4c})(R^{4c'})-$ ，其中 R^{4c} 及 $R^{4c'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，鹽基氧基，鹽基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，鹽基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 與 R^{4e} ， $R^{4e'}$ ， R^{4f} 或 $R^{4f'}$ 連接在一起形成一個鍵、一個伸甲橋或一個伸乙橋；

Y 是氧，硫， $-\text{C}(\text{O})-$ ，或 $-\text{C}(R^{4d})(R^{4d'})-$ ，其中 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ ，或選自下列的化學基團：(C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₆) 烷氧基，鹽基氧基，鹽基，(C₁-C₃) 烷基-O-C(O)-，(C₁-C₄) 烷基-NH-C(O)-，((C₁-C₄) 烷基)₂N-C(O)-，(C₁-C₆) 烷基胺基，二(C₁-C₄) 烷基胺基，(C₃-C₆) 環烷基胺基，鹽基胺基，芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，雜芳基(C₁-C₄) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或

(22)

完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4d} 及 $R^{4d'}$ 連接在一起形成部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，5 或 6 員內酯環，或 4 至 6 員內醯胺，其中該雜環，內酯環及內醯胺環被任意取代，該內酯環及內醯胺環任意含有額外之選自氧、氮或硫的雜原子，或

Y 是 $-N-R^{4d''}-$ ，其中 $R^{4d''}$ 是一個氫或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_3-C_6) 環烷基， (C_1-C_3) 烷基磺醯基， (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，二 (C_1-C_3) 烷基胺基磺醯基，醯基， (C_1-C_6) 烷基 $-O-C(O)-$ ，芳基，雜芳基，其中該化學基團被任意取代；

Z 是一個鍵， $-CH_2CH_2-$ ，或 $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$ ，其中 R^{4e} 及 $R^{4e'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基， $H_2NC(O)-$ ，或選自下列的化學基團： (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，醯基氧基，醯基， $((C_1-C_3)$ 烷基 $-O-C(O)-$ ， (C_1-C_4) 烷基 $-NH-C(O)-$ ， $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2N-C(O)-$ ， (C_1-C_6) 烷基胺基，二 (C_1-C_4) 烷基胺基， (C_3-C_6) 環烷基胺基，醯基胺基，芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，雜芳基 (C_1-C_4) 烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員碳環，其中該化學部份被任意取代，

或 R^{4e} 或 $R^{4e'}$ 與 R^{4b} ， $R^{4b'}$ ， R^{4c} 或 $R^{4c'}$ 連接在一起形成鍵、伸甲橋、或伸乙橋；

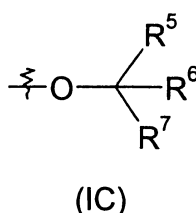
R^{4f} 及 $R^{4f'}$ 各自獨立地是氫，氰基，羥基，胺基，

(23)

$\text{H}_2\text{NC(O)-}$ ，或選自下列的化學基團：（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷基，（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷氧基，醯基氧基，醯基，（ $\text{C}_1\text{-C}_3$ ）烷基- O-C(O)- ，（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基- NH-C(O)- ，（（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基） $_2\text{N-C(O)-}$ ，（ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ）烷基胺基，二（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基胺基，（ $\text{C}_3\text{-C}_6$ ）環烷基胺基，醯基胺基，芳基（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基胺基，雜芳基（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基胺基，芳基，雜芳基，部份或完全飽和的 3 至 6 員雜環，部份或完全飽和的 3 至 8 員雜環，其中該化學基團被任意取代，

或 R^{4f} 或 $\text{R}^{4f'}$ 與 R^{4b} ， $\text{R}^{4b'}$ ， R^{4c} ，或 $\text{R}^{4c'}$ 連接在一起形成鍵、伸甲橋或伸乙橋；或

（ii）一種具有化學式（1C）之基團



其中 R^5 及 R^6 各自獨立地是氫或（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基，及 R^7 是（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基-，被鹵素取代的（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基，（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷氧基（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基，（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基胺基（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基，二（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基胺基（ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ）烷基，或部份或完全飽和的 4 至 6 員雜環（彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子），

或 R^5 與 R^6 或 R^7 連接在一起形成 5 或 6 員內酯，4 至 6 員內醯胺，或 4 至 6 員部份或完全飽和的雜環（彼含有 1 至 2 個獨立地選自氧、硫或氮的雜原子），其中該內酯、內醯胺及雜環被任意取代；

(24)

(iii) 一種胺基，彼被一或多個選自下列的取代基所取代：(C₁-C₈) 烷基，芳基 (C₁-C₄) 烷基，部份或完全飽和的 (C₃-C₈) 環烷基，羥基 (C₁-C₆) 烷基，(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基，雜芳基 (C₁-C₃) 烷基，及部份或完全飽和的雜環；或

(iv) 一種 (C₁-C₆) 烷基，彼被一或多個選自下列的取代基所取代：羥基，(C₁-C₆) 烷氧基，胺基，(C₁-C₆) 烷基胺基，二 ((C₁-C₆) 烷基) 胺基 (C₁-C₃) 烷基磺醯基，(C₁-C₃) 烷基胺磺醯基，二 ((C₁-C₃) 烷基) 胺磺醯基，醯基氧基，完全或部份飽和的雜環，完全或部份飽和的環烷基；

及其藥學上可接受的鹽、該化合物或鹽的前藥、或該化合物、鹽或前藥的溶劑化物或水合物。

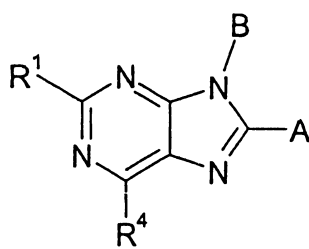
15.1- [9- (4-氯代苯基) -8- (2-氯代苯基) -9H-嘌呤-6-基] -4-乙基胺基哌啶-4-羧酸醯胺；或其藥學上可接受的鹽。

16.如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中該鹽是鹽酸鹽、甲磺酸鹽或苯磺酸鹽。

柒、（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)