

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92114049

※ 申請日期： 92.5.73

※IPC 分類： (07D481/04 ;
A61K31/55 (200601))

壹、發明名稱：(中文/英文)

作為藥劑之氮吡并吡啶及吡啶并吡啶衍生物

AZEPINOINDOLE AND PYRIDOINDOLE DERIVATIVES AS
PHARMACEUTICAL AGENTS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商 X-賽普特治療公司

X-CEPTOR THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文)

理查 A. 海曼

RICHARD A. HEYMAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地亞哥市紐克薩斯中央大街 4757 號 200 室

4757 NEXUS CENTER DRIVE, SUITE 200 SAN DIEGO, CA 91121
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 理查 馬汀
RICHARD MARTIN
2. 王泰霖
TIE-LIN WANG
3. 布倫頓 泰德 佛拉特
BRENTON TODD FLATT
4. 顧小雲
XIAO-HUI GU
5. 羅納德 葛瑞菲斯
RONALD GRIFFITH

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州聖地亞哥市柯多貝斯街 4293 號
4293 CORDOBES COVE, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92130,
U.S.A.
2. 美國加州聖地亞哥市羅恩路 7746 號
7746 ROAN ROAD, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92129, U.S.A.
3. 美國加州波威市培德瑞拉街 12721 號
12721 PEDRIZA DRIVE, POWAY, CALIFORNIA 92064, U.S.A.
4. 美國加州聖地亞哥市派米拉街 7699 號 3408 室
7699 PALMILLA DRIVE, #3408, SAN DIEGO, CALIFORNIA
92122-5098, U.S.A.
5. 美國加州艾斯柯迪杜市魯瑟特葛倫街 2508 號
2508 RUSSETT GLEN, ESCONDIDO, CALIFORNIA 92029,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
3. 美國 U.S.A.
4. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
5. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國 2002/05/24 60/383,574

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【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 2002/05/24 60/383,574

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

相關申請案

本文係依 35 U.S.C. 119(e)，請求 2002 年 5 月 24 日提出申請之頒予 Richard Martin 等人之美國臨時申請案編號 60/383,574 之優先權利益，其標題為"核受體之氮呋并吡啶與吡啶并吡啶調制劑"。上文引用申請案之揭示內容係以其全文併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供化合物、組合物及方法，用於調制受體活性，及用於治療、預防或改善與該受體活性有關聯之疾病或病症之一或多種病徵。

【先前技術】

核受體

核受體為調節蛋白質之超族群，其係在結構上與功能上相關，且係為例如類固醇、類視色素、維生素 D 及甲狀腺激素之受體(參閱，例如 Evans (1988) *Science* 240: 889-895)。此等蛋白質係結合至其標的基因之啟動子中之順式作用元素，且調制基因表現，以回應受體之配位體。

核受體可以其 DNA 結合性質為基礎作分類(參閱，例如 Evans, 同前文出處，與 Glass (1994) *Endocr. Rev.* 15: 391-407)。例如，一種核受體之類別，係包括類皮質糖、雌激素、雄激素、黃體製劑及礦物皮質激素受體，其係以同種二聚體結合至以反轉重複體所組織之激素回應元素(HRE)(參閱，例如 Glass, 同前文出處)。第二種受體之類別，包括藉由視黃酸、甲狀腺

激素、維生素D₃、脂肪酸類 / 過氧化物酶體增生子(意即過氧化物酶體增生子活化受體(PPAR))及蛻化素所活化者，其係以具有共同配對物(類視色素X受體)(意即RXR，亦稱為9-順式視黃酸受體；參閱，例如 Levin 等人(1992) *Nature* 355: 359-361，與 Heyman 等人(1992) *Cell* 68: 397-406)之異種二聚體結合至HRE。

RXR在核受體中為獨特的，此係由於其係以同種二聚體結合DNA，且對於多種其他核受體，需要以異種二聚體配對物以結合DNA(參閱，例如 Mangelsdorf 等人(1995) *Cell* 83: 841-850)。後述受體，稱為種類II核受體亞族群，包括許多經確立或牽連作為基因表現之重要調節劑者。有三種RXR基因(參閱，例如 Mangelsdorf 等人(1992) *Genes Dev.* 6: 329-344)對RXR α 、 β 及 γ 進行編碼，其全部均能夠與任何種類II受體進行異種二聚合，惟其藉由活體內配對物受體，顯示對不同RXR亞型係為優先的(參閱，例如 Chiba 等人(1997) *Mol. Cell. Biol.* 17: 3013-3020)。在成人肝臟中，RXR α 為此三種RXR中最豐富的(參閱，例如 Mangelsdorf 等人(1992) *Genes Dev.* 6: 329-344)，這指出其在涉及藉由種類II核受體調節之肝功能中，可能具有突出角色。亦參閱 Wan 等人(2000) *Mol. Cell. Biol.* 20: 4436-4444。

孤兒核受體

被包含在調節蛋白質之核受體超族群中者，係為其配位體為已知之核受體，及缺乏已知配位體者。落在後述種類中之核受體，係被稱為孤兒核受體。搜尋孤兒受體之活化劑，已導致發現先前未知之發出訊息途徑(參閱，例如 Levin 等

人,(1992),同前文出處,與Heyman等人,(1992),同前文出處)。例如,已報告膽汁酸,其係涉及生理過程,譬如膽固醇分解代謝,其係為類法呢素X受體(下文)之配位體。

由於已知中間代謝之產物係在細菌與酵母中充作轉錄調節劑,故此種分子可在高等生物中充當類似功能(參閱,例如Tomkins (1975) *Science* 189: 760-763 與 O'Malley (1989) *Endocrinology* 125: 1119-1120)。例如,在較高等真核生物中之一種生物合成途徑,係為甲羥戊酸酯途徑,其會導致膽固醇、膽汁酸、吡啉、多萜醇、泛醌、類胡蘿蔔素、類視色素、維生素D、類固醇激素及法呢基化蛋白質之合成。

類法呢素X受體

類法呢素X受體(最初被單離為RIP14(類視色素X受體交互作用蛋白質-14),參閱,例如Seol等人(1995) *Mol. Endocrinol.* 9: 72-85),為核激素受體超族群之一員,且主要係在肝臟、腎臟及腸中表現(參閱,例如Seol等人,如前文出處,與Formen等人(1995) *Cell* 81: 687-693)。其係充作與類視色素X受體(RXR)之異種二聚體,且結合至標的基因之啟動子中之回應元素,以調節基因轉錄。類法呢素X受體-RXR異種二聚體係以最高親和力結合至反轉重複體-1(IR-1)回應元素,其中同感受體結合之六聚體,係被一個核苷酸分隔。類法呢素X受體係為互相關聯過程之一部份,此係由於該受體係被膽汁酸(膽固醇新陳代謝作用之最終產物)活化(參閱,例如Makishima等人(1999) *Science* 284: 1362-1365, Parks等人(1999) *Science* 284: 1365-1368, Wang等人(1999) *Mol. Cell.* 3: 543-553),其係用以抑制膽

固醇分解代謝。亦參閱 Urizar 等人 (2000) *J. Biol. Chem.* 275 : 39313-39317。

核受體與疾病

核受體活性，包括類法呢素X受體，及 / 或孤兒核受體活性，係與多種疾病及病症有關聯，包括但不限於血脂肪過多與高膽固醇血症，及其併發症，包括但不限於冠狀動脈疾病、心绞痛、頸動脈疾病、中風、腦動脈硬化與黃色瘤(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 00/57915)、骨質疏鬆症與維生素缺乏(參閱，例如美國專利 6,316,5103)、血脂蛋白過多(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 01/60818)、血甘油三酯過多、脂肪代謝障礙、末梢閉塞疾病、絕血性中風、高血糖與糖尿病(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 01/82917)，與胰島素抗藥性有關聯之病症，包括構成"徵候簇X"之疾病狀態、症狀或病症之群集，譬如葡萄糖不容許性、血漿甘油三酯之增加與高密度脂蛋白膽固醇濃度上之減少、高血壓、血尿酸過高、較小較稠密低密度脂蛋白粒子與較高循環含量之血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1、動脈粥瘤硬化及膽結石(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 00/37077)、皮膚與黏膜之病症(參閱，例如美國專利案號 6,184,215 與 6,187,814 及國際專利申請案公報 WO 98/32444)、肥胖、痤瘡(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 00/4 9992)及癌症、膽汁鬱滯、巴金生氏病與阿耳滋海默氏疾病(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 00/17334)。

核受體，包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體，其活性

係與生理過程有關聯，包括但不限於甘油三酯新陳代謝作用、分解代謝、輸送或吸收，膽汁酸新陳代謝作用、分解代謝、輸送、吸收、再吸收或膽汁匯集組合物，膽固醇新陳代謝作用、分解代謝、輸送、吸收或再吸收作用。膽固醇7 α -羥化酶基因(CYP7A1)轉錄(參閱，例如Chiang等人(2000) *J. Biol. Chem.* 275: 10918-10924)、HDL新陳代謝作用(參閱，例如Urizar等人(2000) *J. Biol. Chem.* 275: 39313-39317)、血脂肪過多、膽汁鬱滯及增加之膽固醇流出與增加之ATP結合卡匣式運輸子蛋白質(ABC1)之表現(參閱，例如國際專利申請案公報WO 00/78972)之調制，亦被類法呢素X受體調制或者受其影響。

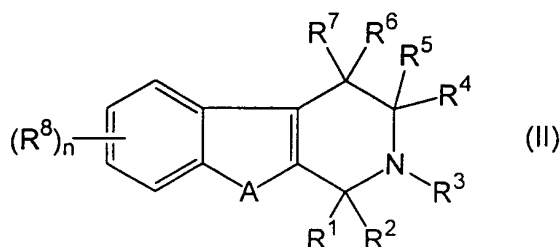
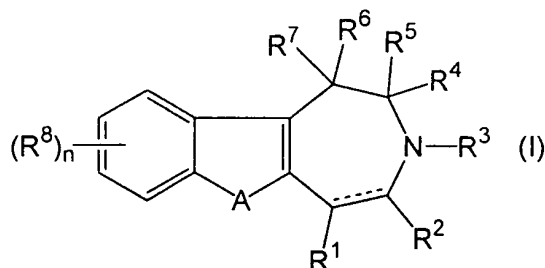
因此，仍需要用以調制核受體包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體活性之化合物、組合物及方法。此種化合物可用於治療、預防或改善其中牽連核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。

【發明內容】

本發明係提供用於醫藥組合物與方法中以調制核受體活性之化合物。特定言之，係提供用於組合物與方法中以調制類法呢素X受體及/或孤兒核受體之化合物。於某些具體實施例中，化合物係為氮呋并吡啶或吡啶并吡啶衍生物。於一項具體實施例中，本文中所提供之化合物係為類法呢素X受體之催動劑。於另一項具體實施例中，本文中所提供之化合物係為類法呢素X受體之拮抗劑。於另一項具體實施例中，本文中所提供之化合物係為類法呢素X受體之逆催動劑、部份催動劑或部份拮抗劑。於某些具體實施例中，顯示

低功效之催動劑係為拮抗劑。

於一項具體實施例中，本文中提供用於組合物與方法中之化合物，具有式(I)或式(II)：



或其藥學上可接受之衍生物，其中：

n 為 0 至 4；

A 為 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 為 0 或 2)；

R^1 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之烷基；或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基環；

R^3 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})N(R^{13})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10}$ 、 $-P(O)OR^{10}$ 或 $-P(O)(OR^{19})OR^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 或 $-C(O)N(R^{42})N(R^{21})R^{22}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-OR^{14}$ ； $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；或

R^4 與 R^7 ，或 R^4 與 R^6 ，或 R^5 與 R^7 ，或 R^5 與 R^6 一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之環烯基環；而其他 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 均如上述；或 R^4 與 R^5 一起形成酮基；而 R^6 與 R^7 均如上述；或 R^6 與 R^7 一起形成酮基；而 R^4 與 R^5 均如上述；

各 R^8 係獨立選自包括氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、擬鹵基、氰基、硝基、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)N(R^{24})R^{25}$ 、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-OR^{27}$ 及 $-N(R^{28})R^{29}$ ；

R^9 為氫、視情況經取代之烷基或 $-S(O)_2 R^{43}$ ；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；且 R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或 (b) R^{10} 與 R^{11} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{13} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{19} ，及 / 或 R^{11} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{12} 與 R^{13} ，和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；而其他 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如上文之 (a) 中選擇；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或 (b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之 (a) 中選擇；

R^{18} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情

況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基； R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{42} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{42} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{21} 與 R^{22} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{20} 與 R^{42} 係在如上文之(a)中選擇；

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{24} 與 R^{25} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{23} 與 R^{26} 係在如上文之(a)中選擇；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；或(b) R^{28}

與 R^{29} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{27} 係在如上文之(a)中選擇；

R^{30} 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^{31} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^{32} 與 R^{33} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環；

R^{43} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；

各 R^1 - R^{33} 、 R^{42} 及 R^{43} ，當經取代時，係被一或多個各獨立選自 Q^1 之取代基取代；

Q¹為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、甲醯基、醯基、羥羰基、羥羰基烷基、烷基、鹵烷基、多鹵烷基、胺基烷基、二胺基烷基、含有1至2個雙鍵之烯基、含有1至2個參鍵之炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜芳烷基、三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、亞烷基、芳基亞烷基、烷羰基、環烷基羰基、雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、芳氧基羰基、芳氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基、芳烷氧基羰基烷基、芳基羰基烷基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳烷氧基、雜環基氧基、環烷氧基、全氟烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、芳烷基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、芳烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、烷胺基羰基氧基、二烷胺基羰基氧基、烷基芳基胺基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、脒、異硫脒基、甲脒基、烷基甲脒基、芳基甲脒基、胺基硫羰基、烷胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、芳胺基烷基、二芳基胺基烷基、烷基芳基胺基烷基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、烷基芳基胺基、烷羰基胺基、烷氧羰基胺基、芳烷氧基羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基羰基胺基烷基、芳氧基羰基胺基烷基、芳氧基芳基羰基

於磷酸氫鈉與磷酸氫二鈉；且亦包括但不限於礦酸之鹽，譬如但不限於鹽酸鹽與硫酸鹽；及有機酸之鹽，譬如但不限於醋酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及反丁烯二酸鹽。

亦提供經調配以供適當途徑與方式投藥之醫藥組合物，其包含有效濃度之一或多種本文中所提供之化合物，或其藥學上可接受之衍生物，其係傳輸有效量，以治療、預防或改善疾病或病症之一或多種病徵，該疾病或病症係核受體活性，包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性所調制或者受其所影響，或其中係牽連核受體活性，包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性。有效量與濃度係有效改善任何疾病或病症之任何病徵。

本發明係提供治療、預防或改善疾病或病症之一或多種病徵之方法，該疾病或病症係藉由核受體活性，包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性所媒介，或其中係牽連該受體活性。此種方法包括治療、預防及改善一或多種病徵之方法，該病徵為高膽固醇血症、血脂蛋白過多、血甘油三酯過多、脂肪代謝障礙、高血糖、糖尿病、脂血症障礙、動脈粥瘤硬化、膽結石疾病、尋常痤瘡、痤瘡狀皮膚症狀、糖尿病、巴金生氏病、癌症、阿耳滋海默氏疾病、發炎、免疫學病症、脂質病症、肥胖、以擾亂表皮障壁功能為特徵之症狀、血脂肪過多、膽汁鬱滯、末梢閉塞疾病、絕血性中風、表皮或黏膜之擾亂分化或過量增生之症狀或心與血管病症，使用一或多種本文中所提供之化合物或其藥

學上可接受之衍生物。

亦提供使用本文中所提供之化合物與組合物，以調制核受體包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性之方法。本文中所提供之化合物與組合物，在度量核受體包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性之檢測，包括本文中所提供之檢測中，係為活性的。此等方法包括抑制與向上調節核受體包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體之活性。

亦提供在有需要之病患中，經由投予一或多種本文中所提供之化合物或組合物，降低膽固醇含量之方法。

提供使用本文中所提供之化合物與組合物調制膽固醇新陳代謝作用之方法。

亦提供藉由投予一或多種本文中所提供之化合物與組合物，以治療、預防或改善受膽固醇、甘油三酯或膽汁酸含量所影響疾病或病症之一或多種病徵之方法。

降低血漿膽固醇含量，及直接或間接調制膽固醇新陳代謝作用、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

降低血漿甘油三酯含量，及直接或間接調制甘油三酯新陳代謝作用、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

降低膽汁酸含量，及直接或間接調制膽汁酸新陳代謝作用、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌、排泄或膽汁匯

集組合物之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

治療、預防或改善會影響膽固醇、甘油三酯或膽汁酸含量或其任何組合之疾病或病症之一或多種病徵之方法，係使用本文中所提供之化合物與組合物提供。

提供治療、預防或改善血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障礙及脂肪代謝障礙之一或多種病徵，以及治療其併發症之方法。

亦提供治療、預防或改善動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件及動脈粥瘤硬化性心與血管疾病之一或多種病徵之方法。

此外，本發明亦提供預防或降低首次或後續發生動脈粥瘤硬化性疾病事件危險之方法，其包括對處於此種事件危險下之病患投予預防上有效量之本發明化合物或組合物。該病患在投藥時可能已具有動脈粥瘤硬化性疾病，或可能處於發展該疾病之危險下。

於另一方面，本發明方法亦用以自組織沉積物移除膽固醇，譬如在患有動脈粥瘤硬化性疾病之病人中之動脈粥瘤硬化斑或黃色瘤，其係藉由臨床徵候明示，譬如絞痛、跛行、嘈聲，已患有心肌梗塞或短暫絕血性發作者，或藉由血管X射線檢法、音波記錄法或MRI診斷出者。

亦提供使用本文中所提供之化合物與組合物，治療、預防或改善糖尿病之一或多種病徵，以及治療糖尿病併發症之方法。

亦提供使用本文中所提供之化合物與組合物，治療、預防或改善胰島素不靈敏性或抗藥性之一或多種病徵，以及治療胰島素不靈敏性或抗藥性併發症之方法。

亦提供使用本文中所提供之化合物與組合物，治療、預防或改善高血糖之一或多種病徵，以及治療高血糖併發症之方法。

提供治療、預防或改善任何與糖尿病、高血糖或胰島素抗藥性有關聯病症，包括構成"徵候簇X"之疾病狀態、症狀或病症之群集之方法。

此外，本發明亦提供在病患中預防或降低發展高血糖、胰島素抗藥性或糖尿病危險之方法，其包括對處於此種事件危險下之病患，投予預防上有效量之本發明化合物或組合物。

本文進一步提供藉由投予本文中所提供之化合物或組合物，以治療、預防或改善膽汁鬱滯之一或多種病徵，以及治療膽汁鬱滯併發症之方法。

因此，本文中所提供之化合物或組合物可用於治療、預防或改善肝內或肝外膽汁鬱滯之一或多種病徵，包括但不限於膽動脈炎、產科膽汁鬱滯、新生兒膽汁鬱滯、藥物引致之膽汁鬱滯、由於C型肝炎感染而發生之膽汁鬱滯、慢性膽汁鬱滯肝病，譬如原發性膽汁性硬變(PBC)與原發性硬化性膽管炎(PSC)。

進一步藉由本發明提供者為藉由投予本發明之化合物或組合物，以治療肥胖以及治療肥胖併發症之方法。

亦意欲涵蓋於本文中者為組合療法，使用一或多種本文中所提供之化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，且併用下列之一或多種：抗高血脂藥劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑（譬如HMG CoA還原酶抑制劑，譬如洛伐制菌素(lovastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)及利伐制菌素(rivastatin))，醯基-輔酶A：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，普洛布可(probucol)、瑞洛西吩(raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑（譬如陰離子交換樹脂或四級胺類（例如消膽胺(cholestyramine)或可列斯替保(colestipol)))、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯(clofibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)、苯并纖酸酯(benzofibrate)、西普纖酸酯(cipofibrate)、吉姆纖唑(gemfibrizol)、維生素B₆、維生素B₁₂、抗氧化劑維生素、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、血管收縮素II拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑、LXR α 或 β 催動劑、拮抗劑或部份催動劑、阿斯匹靈或纖維酸衍生物。本文中所提供之化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，係在與一或多種上述藥劑投藥之同時、在其之前或在其之後投藥。亦提供含有本文中所提供之化合物與一或多種上述藥劑之醫藥組合物。

在實施此等方法時，係將有效量之化合物或組合物，其含有治療上有效濃度之化合物，其係經調配以供系統傳輸，包括非經腸、口腔或靜脈內傳輸，或供區域或局部塗敷，

以治療核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體所媒介之疾病或病症，或其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性之疾病或病症，包括但不限於高膽固醇血症、血脂蛋白過多、血甘油三酯過多、脂肪代謝障礙、高血糖、糖尿病、脂血症障礙、動脈粥瘤硬化、膽結石疾病、尋常痤瘡、痤瘡狀皮膚症狀、糖尿病、巴金生氏病、癌症、阿耳滋海默氏疾病、發炎、免疫學病症、脂質病症、肥胖、以擾亂表皮障壁功能為特徵之症狀、血脂肪過多、膽汁鬱滯、末梢閉塞疾病、絕血性中風、表皮或黏膜之擾亂分化或過量增生之症狀或心與血管病症，投予顯示此等疾病或病症徵候之個人。該量係有效改善或消除該疾病或病症之一或多種病徵。

提供一種製品，其含有包裝材料，本文中所提供之化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，其係有效調制核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體之活性，或治療、預防或改善核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體所媒介之疾病或病症，或其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵，在該包裝材料內，及標識物，指示該化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物係用於調制核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體之活性，或用於治療、預防或改善核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體所媒介之疾病或病症或其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。

發明詳述

A. 定義

除非另有定義，否則於本文中所使用之所有技術與科學術語，均具有與一般熟諳本發明所歸屬技藝者平常所瞭解之相同意義。所有專利、申請案、已公告申請案及其他公報，均以其全文併於本文供參考。在對本文中之一種術語有多種定義之情況中，於此段落中者係占優勢，除非另有述及。

於本文中使用之核受體為調節蛋白質超族群之一員，其係為例如類固醇、類視色素、維生素D及甲狀腺激素之受體。此等蛋白質係結合至其標的基因之啟動子中之順式作用元素，且調制基因表現，以回應供其使用之配位體。核受體可以其DNA結合性質為基礎作分類。例如，類皮質糖、雌激素、雄激素、黃體製劑及礦物皮質激素受體，係以同種二聚體結合至以反轉重複體組織之激素回應元素(HRE)。另一項實例為受體，包括被視黃酸、甲狀腺激素、維生素D₃、脂肪酸類 / 過氧化物酶體增生子及蛻化素所活化者，其係以具有共同配對物人類視色素X受體(RXR)之異種二聚體結合至HRE。在後述受體之中者，係為類法呢素X受體。

於本文中使用之孤兒核受體係為基因產物，其係具體化表現核受體之結構特徵，其已被確認但無任何其與推斷配位體有關聯之先前知識，及 / 或其天然配位體係為未知。在此定義中，孤兒核受體係包括但不限於類法呢素X受體、肝臟X受體(LXR α & β)、類視色素X受體(RXR α 、 β & γ)及過氧

化物酶體增生子活化劑受體 (PPAR α 、 β & γ) (參閱 Giguere, 內分泌回顧(1999), 第 20 卷, 第 5 期 : 第 689-725 頁)。

於本文中使用的類法呢素 X 受體，係指此種受體之所有哺乳動物形式，包括例如替代接合異構重組物與天然生成之異構重組物 (參閱，例如 Huber 等人, *Gene* (2002), 第 290 卷, 第 35-43 頁)。代表性類法呢素 X 受體物種係包括但不限於此受體之大白鼠 (基因銀行登記編號 NM_021745)、老鼠 (基因銀行登記編號 NM_009108) 及人類 (基因銀行登記編號 NM_005123) 形式。

於本文中使用的化合物之藥學上可接受之衍生物，係包括其鹽類、酯類、烯醇醚類、烯醇酯類、縮醛、縮酮、原酸酯類、半縮醛、半縮酮、酸類、鹼類、溶劑合物、水合物或前體藥物。此種衍生物可容易地由熟諳此項技藝者，使用關於此種衍化作用之已知方法製成。可將所製成之化合物投予動物或人類，而無實質毒性作用，且無論是具醫藥活性或為前體藥物。藥學上可接受之鹽，包括但不限於胺鹽，譬如但不限於 N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、氨、二乙醇胺與其他羥烷基胺類、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、1-對-氯苄基-2-四氫吡咯-1'-基甲基苯并咪唑、二乙胺與其他烷基胺類、六氫吡啶及參(羥甲基)胺基甲烷；鹼金屬鹽，譬如但不限於鋰、鉀及鈉；鹼土金屬鹽，譬如但不限於鋇、鈣及鎂；過渡金屬鹽，譬如但不限於鋅；及其他金屬鹽，譬如但不限於磷酸氫鈉與磷酸氫二鈉；且亦包括但不限於礦酸之鹽，譬如但不限於鹽酸鹽與硫酸鹽；及有機酸類之鹽，譬如但不限於醋酸鹽

、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及反丁烯二酸鹽。藥學上可接受之酯類，包括但不限於酸性基團之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環基酯類，包括但不限於羧酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亞磺酸及二羥基硼烷。藥學上可接受之烯醇醚類，包括但不限於式 $C=C(OR)$ 之衍生物，其中 R 為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。藥學上可接受之烯醇酯類，包括但不限於式 $C=C(OC(O)R)$ 之衍生物，其中 R 為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。藥學上可接受之溶劑合物與水合物係為一種化合物與一或多個溶劑或水分子，或 1 至約 100，或 1 至約 10，或一至約 2、3 或 4 個溶劑或水分子之複合物。

於本文中使用的治療係意謂其中疾病或病症之一或多種病徵係被改善或者被有利地改變之任何方式。治療亦涵蓋本文組合物之任何醫藥用途，譬如治療核受體所媒介之疾病或病症，或其中牽連核受體活性包括類法呢素 X 受體或孤兒核受體活性之疾病或病症之用途。

於本文中使用的藉由投予特定化合物或醫藥組合物以改善特定病症之病徵，係指任何減輕，無論是永久或暫時，持續或暫時，其可歸因於組合物之投藥或與其有關聯。

於本文中使用的 IC_{50} 係指特定待測化合物達成最大回應之 50% 抑制之量、濃度或劑量，譬如在度量此種回應之一項檢

測中，調制核受體包括類法呢素X受體活性。

於本文中使用的 EC_{50} 係指在被特定待測化合物所引致、誘發或強化之特定回應之50%最大表現下，誘出劑量依存性回應之特定待測化合物之劑量、濃度或量。

於本文中使用的之前體藥物為一種化合物，其在活體內投藥時，係被一或多個步驟或程序生物代謝，或者被轉化成該化合物之生物學上、藥學上或治療上活性形式。為產生前體藥物，係將醫藥活性化合物修改，以致使該活性化合物將藉由代謝程序再生。前體藥物可經設計，以改變藥物之代謝安定性或輸送特性，以掩蓋副作用或毒性，以改善藥物之味道，或改變藥物之其他特徵或性質。由於活體內藥效過程與藥物代謝作用之知識，故一旦醫藥活性之化合物為已知，熟諳此項技藝者即可設計化合物之前體藥物(參閱，例如Nogady (1985) 醫藥化學生物化學研究途徑, 牛津大學出版社, New York, 第 388-392 頁)。

當本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有指定，否則此等化合物係意欲包括E與Z幾何異構物。同樣地，所有互變異構形式亦意欲被包含在內。

應明瞭的是，本文中所提供之化合物可含有對掌中心。此種對掌中心可為無論是(R)或(S)組態，或可為其混合物。因此，本文中所提供之化合物可為對掌異構上純，或為立體異構或非對映異構混合物。在胺基酸殘基之情況中，此種殘基可為無論是L-或D-形式。關於天然生成胺基酸殘基之

組態，通常係為L。當未指定時，此殘基係為L形式。於本文中使用的"胺基酸"一詞，係指 α -胺基酸，其係為外消旋，或無論是D-或L-組態。緊接於胺基酸名稱前之名稱"d"(例如 dAla、dSer、dVal 等)係指胺基酸之D-異構物。緊接於胺基酸名稱前之名稱"dl"(例如 dlPip)係指胺基酸之L-與D-異構物之混合物。應明瞭的是，本文中所提供化合物之對掌中心可進行活體內差向異構化作用。因此，熟諳此藝者將明瞭，化合物以其(R)形式投藥，對於進行活體內差向異構化作用之化合物而言，係相當於化合物以其(S)形式投藥。

光學活性(+)與(-)、(R)-與(S)-或(D)-與(L)-異構物，可使用對掌性合成單位或對掌性試劑製成，或使用習用技術譬如逆相HPLC解析。

於本文中使用的實質上純，係意謂足夠均質，以在藉由標準分析方法測定時，呈現不含立即可測得之雜質，譬如由熟諳此藝者用以評估此種純度之薄層層析法(TLC)、凝膠電泳、高性能液相層析法(HPLC)及質量光譜法(MS)，或足夠純，以致進一步純化將不會測得物理與化學性質有所改變，譬如物質之酵素與生物學活性。用以產生實質上化學純化合物之化合物純化方法，係為熟諳此藝者所已知。但是，一種實質上化學純化合物，可為立體異構物之混合物。在此種情況中，進一步純化或許會增加該化合物之比活性。

於本文中使用的烷基、烯基及炔基碳鏈，若未指定，則含有1至20個碳，或1或2至16個碳，且係為直鏈或分枝狀。2至20個碳之烯基碳鏈，在某些具體實施例中，含有1至8個

雙鍵，而2至16個碳之烯基碳鏈，在某些具體實施例中，含有1至5個雙鍵。2至20個碳之炔基碳鏈，在某些具體實施例中，含有1至8個參鍵，而2至16個碳之炔基碳鏈，在某些具體實施例中，含有1至5個參鍵。於本文中舉例之烷基、烯基及炔基，包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基、異戊基、新戊基、第三-戊基、異己基、烯丙基(丙烯基)及炔丙基(丙炔基)。於本文中使用的低碳烷基、低碳烯基及低碳炔基係指具有約1或約2個碳，至高約6個碳之碳鏈。於本文中使用的"烷(烯)(炔)基"係指含有至少一個雙鍵與至少一個參鍵之烷基。

於本文中使用的"環烷基"係指飽和單-或多環狀環系統，在某些具體實施例中為3至10個碳原子，在其他具體實施例中為3至6個碳原子；環烯基與環炔基係指單-或多環狀環系統，個別包含至少一個雙鍵與至少一個參鍵。環烯基與環炔基可在某些具體實施例中，含有3至10個碳原子，其中環烯基在其他具體實施例中含有4至7個碳原子，而環炔基在其他具體實施例中含有8至10個碳原子。烷基、環烯基及環炔基之環系統，可由一個環或兩個或多個環所組成，該環可以稠合、橋接或螺連接方式接合在一起。"環烷(烯)(炔)基"係指含有至少一個雙鍵與至少一個參鍵之環烷基。

於本文中使用的"芳基"係指含有6至19個碳原子之芳族單環狀或多環狀基團。芳基包括但不限於譬如未經取代或經取代之萸基、未經取代或經取代之苯基及未經取代或經取代之萘基之基團。

於本文中使用的"雜芳基"係指單環狀或多環狀芳族環系統，在某些具體實施例中為約5至約15員，其中在此環系統中之一或多個，在一項具體實施例中為1至3個原子係為雜原子，意即不為碳之元素，包括但不限於氮、氧或硫。雜芳基可視情況經稠合至苯環。雜芳基包括但不限於呋喃基、咪唑基、嘧啶基、四唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、喹啉基及異喹啉基。

於本文中使用的"雜芳基鹽"基團為雜芳基，其係在一或多個雜原子上帶正電荷。

於本文中使用的"雜環基"係指單環狀或多環狀非芳族環系統，於一項具體實施例中為3至10員，於另一項具體實施例中為4至7員，於進一步具體實施例中為5至6員，其中在此環系統中之一或多個，在某些具體實施例中為1至3原子係為雜原子，意即不為碳之元素，包括但不限於氮、氧或硫。在其中雜原子為氮之具體實施例中，此氮係視情況被烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、醯基、脒基取代，或該氮可被四級化，以形成銨基，其中取代基係經選擇如上述。

於本文中使用的"芳烷基"係指一種烷基，其中烷基之氮原子之一係被芳基置換。

於本文中使用的"雜芳烷基"係指一種烷基，其中烷基之氮原子之一係被雜芳基置換。

於本文中使用的"鹵基"、"鹵素"或"鹵化物"係指 F、Cl、Br 或 I。

於本文中使用的擬鹵化物或擬鹵基係為表現得實質上類似鹵化物之基團。此種化合物可以如鹵化物之相同方式使用與處理。擬鹵化物包括但不限於氰化物、氰酸鹽、硫氰酸鹽、硒基氰酸鹽、三氟甲氧基及疊氮化物。

於本文中使用的"鹵烷基"係指其中一或多個氫原子被鹵素置換之烷基。此種基團包括但不限於氯甲基、三氟甲基及 1-氟基-2-氟乙基。

於本文中使用的"鹵烷氧基"係指 RO-，其中 R 為鹵烷基。

於本文中使用的"亞磺醯基"或"亞硫醯基"係指 -S(O)-。於本文中使用的"磺醯基"或"硫醯基"係指 -S(O)₂-。於本文中使用的"磺酸基"係指 -S(O)₂O-。於本文中使用的"鹵磺醯基"係指 -S(O)₂-R，其中 R 為鹵基，較佳為氟基。

於本文中使用的"羧基"係指二價基團 -C(O)O-。

於本文中使用的"胺基羰基"係指 -C(O)NH₂。

於本文中使用的"烷胺基羰基"係指 -C(O)NHR，其中 R 為烷基，包括低碳烷基。於本文中使用的"二烷胺基羰基"係指 -C(O)NR'R，其中 R' 與 R 係獨立為烷基，包括低碳烷基；"羧醯胺"係指式 -NR'COR 基團，其中 R' 與 R 係獨立為烷基，包括低碳烷基。

於本文中使用的"二芳基胺基羰基"係指 -C(O)NRR'，其中 R 與 R' 係獨立選自芳基，包括低碳芳基，譬如苯基。

於本文中使用的"芳烷基胺基羰基"係指 -C(O)NRR'，其中 R

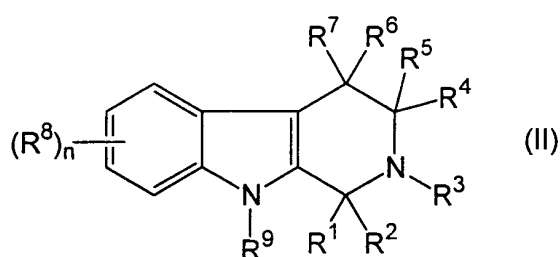
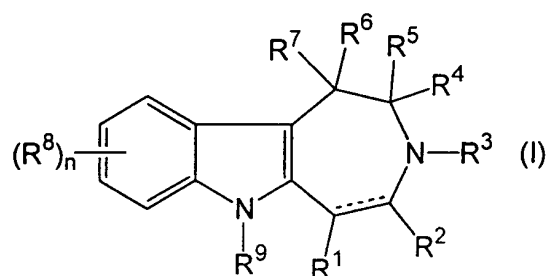
指二價基團 -NH-NH- 。

在任何特定取代基之數目未被指定之情況中(例如鹵烷基)，可以有一或多個取代基存在。例如，"鹵烷基"可包括一或多個相同或不同鹵素。以下述作為另一項實例，"C₁₋₃烷氧基苯基"可包括一或多個相同或不同之含有一、二或三個碳之烷氧基。

於本文中使用时，關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫，除非另有指明，否則係根據其常用法，經認可之縮寫，或 IUPAC-IUB 委員會關於生物化學命名法(參閱(1972) *Biochem. 11*: 942-944)。

當於本文中採用時，下列術語具有其在化學文獻中所接受之意義。

AcOH	醋酸
CDI	碳化二亞胺
CHCl ₃	氯仿
conc	濃
DBU	1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜



其中 R^1 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；其中 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 係各如上文發明內容中之定義；且 R^2 - R^9 係各如上文發明內容中之定義。

於另一項具體實施例中， R^1 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；其中 R^{18} 係如上文發明內容中所述，且其中 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經

取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之(a)中選擇；且 R^2 為氫或視情況經取代之烷基；或 R^1 與 R^2 和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基環。

於另一項具體實施例中， R^1 為視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；其中 R^{18} 係如上文發明內容中所述，且其中 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之(a)中選擇，且 R^2 為氫或視情況經取代之烷基；或 R^1 與 R^2 和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環基環。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-(CO)O-$ (視

情況經取代之烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$, 其中 R^{15} 與 R^{16} 均如上文發明內容中所述。於另一項具體實施例中, R^{15} 為視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中, R^{15} 為烷基。於另一項具體實施例中, R^{16} 為氫。

於另一項具體實施例中, R^1 為 $-(\text{CO})\text{O}$ -(視情況經取代之烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{15}$, 其中 R^{15} 為視情況經取代之烷基。

於另一項具體實施例中, R^1 為異丙基、4-硝基苯基、3-噁吩基、1-苯基-1-乙基。於另一項具體實施例中, R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

於另一項具體實施例中, R^2 為氫或視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中, R^2 為氫或烷基。於另一項具體實施例中, R^2 為氫。

於另一項具體實施例中, R^3 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{44}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{N}(\text{R}^{13})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{19})\text{OR}^{10}$; 其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如下述之(a)或(b)中選擇: (a) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代

之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且 R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 (b) R^{10} 與 R^{11} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{13} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{19} ，及 / 或 R^{11} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{12} 與 R^{13} ，和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；而其他 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如上文之 (a) 中選擇；且 R^{44} 為視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 為視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})N(R^{13})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10}$ 、 $-P(O)OR^{10}$ 或 $-P(O)(OR^{19})OR^{10}$ ；其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基

、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且 R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 (b) R^{10} 與 R^{11} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{13} ，及 / 或 R^{10} 與 R^{19} ，及 / 或 R^{11} 與 R^{12} ，及 / 或 R^{12} 與 R^{13} ，和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；而其他 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如上文之 (a) 中選擇；且 R^{44} 為視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 為視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-C(O)R^{45}$ 、 $-C(O)OR^{46}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{47}$ 、 $-C(O)N(R^{11})N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})N(R^{13})R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10}$ 、 $-P(O)OR^{10}$ 或 $-P(O)(OR^{19})OR^{10}$ ；其中 R^{47} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環

基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基； R^{47} 為視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；且 R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或(b) R^{10} 與 R^{11} ，及/或 R^{10} 與 R^{12} ，及/或 R^{10} 與 R^{13} ，及/或 R^{10} 與 R^{19} ，及/或 R^{11} 與 R^{12} ，及/或 R^{12} 與 R^{13} ，及/或 R^{47} 與 R^{11} ，和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；而其他 R^{47} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{19} 係在如上文之(a)中選擇； R^{45} 為視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且 R^{46} 為視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 為氫或 $-X-R^{10}$ ，其中X為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)N(R^{11})-$ ；其中 R^{10} 與 R^{11} 均如上述。於另一項具體實施例中， R^{10} 為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之烷基或視情況經取代之芳烷基。於另一項具體實施例中， R^{10} 在經取代時，係被鹵

視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；其中 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

於另一項具體實施例中， R^4 為氫、視情況經取代之烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；其中 R^{21} 與 R^{22} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基，或和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環族或雜芳基環。

於另一項具體實施例中， R^4 為氫、視情況經取代之烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；其中 R^{21} 與 R^{22} 各獨立為氫或烷基，或和彼等所連接之氮原子一起形成雜環。

於另一項具體實施例中， R^4 為氫、甲基、乙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -六氫吡啶-1-基或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -(4-氟苯基)。

於另一項具體實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫或視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫或烷基。於另一項具體實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 各為氫。於另一項具體實施例中， R^5 為氫，且 R^6 與 R^7 各為視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中， R^5 為氫，且 R^6 與 R^7 各為視情況經取代之低碳烷基。

於另一項具體實施例中， R^8 為視情況經取代之烷基、鹵基、擬鹵基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 或 $-\text{OR}^{27}$ ；其中 R^{23} 為視情況經取代之烷

基；且 R^{27} 為視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中， R^8 為烷基、鹵基、 $-C(O)OR^{23}$ 或 $-OR^{27}$ ；其中 R^{23} 為烷基；且 R^{27} 為烷基。於另一項具體實施例中， R^8 為氫、甲氧基、氯基、碘基、氟基、甲基或 $-C(O)O$ -乙基。

於另一項具體實施例中， n 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中， R^9 為氫或烷基。於另一項具體實施例中， R^9 為氫。

於另一項具體實施例中，本文中所提供之用於組合物與方法之化合物係為式 (I) 氮呋并吡啶，其中 R^1 - R^9 係如上述經選擇。

於另一項具體實施例中，本文中所提供之用於組合物與方法之化合物係為式 (II) 吡啶并吡啶，其中 R^1 - R^9 係如上述經選擇。

此項具體實施例之較佳化合物為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之芳基或 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之烷基；

R^3 為氫、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之烷基或 $-C(O)OR^{20}$ ；

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各獨立為氫或視情況經取代之烷基；

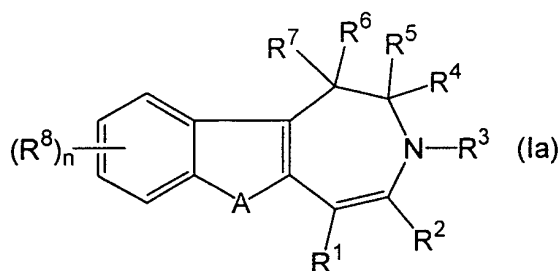
R^8 為氫或 $-OR^{27}$ ；

各 R^{10} 係獨立為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳烷基；

R^{14} 為視情況經取代之烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

於另一項具體實施例中，本文中所提供之用於組合物與方法之化合物係為式 (I) 氮呋并吡啶，其中化合物為式 (Ia) 化合物：



其中 R^1 - R^9 係如上文關於式 (I) 或式 (II) 化合物所述經選擇。

在此項具體實施例中，較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

R^4 為 氫、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})(R^{22})$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 氫或視情況經取代之烷基；

R^8 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^9 為 氫或視情況經取代之烷基；

R^{14} 為 氫或視情況經取代之烷基；

R^{18} 為視情況經取代之雜環基；

R^{20} 為氫或視情況經取代之烷基；

R^{21} 與 R^{22} 各獨立為視情況經取代之烷基，或 R^{21} 與 R^{22} 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基環；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基。

在此項較佳具體實施例中，較佳化合物係選自包括下列：

1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；與

1,1,3,6-四甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯。

在此項具體實施例中，另一較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為氫或 $-C(O)OR^{20}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各為氫；

R^8 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^9 為氫；

R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜

芳烷基；

R^{14} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基；

R^{20} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基。

在此項具體實施例中，另一項較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或 $-C(O)OR^{20}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫或視情況經取代之烷基；

R^8 為視情況經取代之烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^9 為氫；

R^{10} 為視情況經取代之芳基；

R^{14} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基；

R^{20} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基或視情況經取代之芳烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

在此項較佳具體實施例中，較佳化合物為選自包括下列之化合物：

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-向日葵醯基-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；及

1,1-二甲基-3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯。

在此項具體實施例中，另一較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之雜環基、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之烷基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、 $-OR^{14}$ ； $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；

或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之碳一起形成視情況經取代之雜環基或一起形成酮基，且 R^5 係如上述；

R^8 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OR^{27}$ 或 $-N(R^{28})R^{29}$ ；

R^9 為氫或視情況經取代之烷基；

R^{10} 為苯基，被一或多個選自下列之 Q^1 基團取代：鹵基、擬鹵基、鹵烷基或多鹵烷基；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳烷基；或

R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基環，而 R^{14} 與 R^{17} 均如上述；或

R^{18} 為視情況經取代之烷基；

R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 各獨立為氫或視情況經取代之烷基；

R^{23} 為視情況經取代之烷基；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；

R^{30} 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基；

R^{31} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳烷基；及

R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視

情況經取代之雜芳烷基；或

R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環。

此項較佳具體實施例之較佳化合物為以下化合物，選自包括下列：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸環丁基醯胺；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸環丁基醯胺；

環丁基 3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧醯胺；

3-(4-氯基苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

8-(苄基甲胺基)-3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫

氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1-甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-2-甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 正 -丙 酯 ； 及

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-2-甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 環 丁 基 酰 胺 。 在 此 項 較 佳 具 體 實 施 例 中 ， 另 一 組 較 佳 化 合 物 為 選 自 包 括 下 列 之 化 合 物 ： 8-二 苄 基 胺 基 -3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

8-[(2-氯 乙 基)甲 胺 基]-3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

8-(3,3-二 甲 基 脲 基)-3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-[甲 基 (四 氫 吡 咯 -4-羧 基)胺 基]-1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-(三 甲 基 脲 基)-1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-[甲 基 (嗎 福 啉 -4-羧 基)胺 基]-1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-(六 氫 吡 啶 -1-羧 基 氧 基)-1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-(4-甲 基 六 氫 吡 啶 -1-基 胺 甲 酰 基 氧 基)-1,2,3,6-四 氫 氮 呼 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 乙 酯 ；

3-(4-氟 苯 甲 酰 基)-1,1-二 甲 基 -8-苄 乙 基 胺 甲 酰 基 氧 基 -1,2,3,6-四

氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(噻吩-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(呋喃-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(4-氟苯甲酰基甲胺基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(3-環丙基-1-甲基脲基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基甲基脲基)-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環丁基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環戊基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環己基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(5-甲基吡嗪-2-基甲基[胺甲酰基氧基]-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-甲基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-異丙基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氮氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(一氮四環-1-羰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-

四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(4-吡啶-2-基-六氫吡啶-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環丙基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(乙基(異丙基)胺甲酰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1,6-三甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-3-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-乙氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(四氫吡咯-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-二乙基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-二甲基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(嗎福啉-4-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-二異丙基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-

四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(甲基-苯基-胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(2-二甲胺基乙基胺甲酰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(2-吡啶-2-基-乙基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-4-基-甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-苯氧基羰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-苄氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；及

8-(2-二甲胺基乙氧羰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

在此項具體實施例中，另一項較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之烷基或 $-C(O)R^{18}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫或視情況經取代之烷基；

R^8 為視情況經取代之烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^9 為氫；

R^{10} 為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

R^{18} 為視情況經取代之烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

在此項具體實施例中，另一較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為氫；

R^8 為視情況經取代之烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^{10} 為視情況經取代之芳基；

R^{11} 為氫；

R^{14} 為視情況經取代之烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

在此項具體實施例中，另一較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

R^{11} 為 氫或視情況經取代之烷基；及

R^{14} 為視情況經取代之烷基。

在此項具體實施例中，另一項較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)OR^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^8 為視情況經取代之烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^{10} 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳烷基；

R^{11} 為 氫或視情況經取代之烷基；

R^{14} 為視情況經取代之烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

在此項具體實施例中，另一較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-S(O)_2R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^8 為 $-OR^{27}$ ；

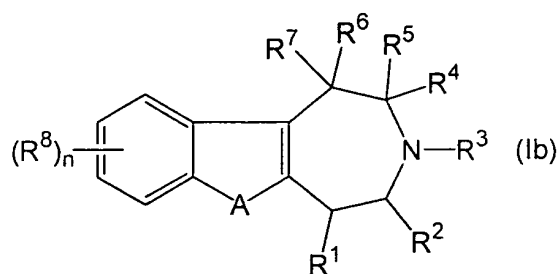
R^{10} 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^{11} 為 氫或視情況經取代之烷基；

R^{14} 為視情況經取代之烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之烷基。

於另一項具體實施例中，本文中所提供之用於組合物與方法之化合物係為式 (I) 氮呋并吡啶，其中化合物為式 (Ib) 化合物：



其中 R^1 - R^9 均如上文關於式 (I) 化合物之發明內容中之定義。

在此項具體實施例中，較佳具體實施例為以下化合物，其中：

n 為 0；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ 或 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 視 情 況 經 取 代 之 芳 基、 $-C(O)R^{10}$ ； $-C(O)OR^{10}$ ；或 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各 為 氫；

R^{10} 為 視 情 況 經 取 代 之 芳 基 或 視 情 況 經 取 代 之 芳 烷 基；

R^{11} 為 氫；

R^{14} 為 視 情 況 經 取 代 之 烷 基；

R^{15} 為 氫；及

R^{16} 為 視 情 況 經 取 代 之 烷 基 或 視 情 況 經 取 代 之 芳 烷 基。

C. 本發明化合物之製備

在本文所提供合成實例中之起始物質，係為無論是可得自商業來源或經由文獻程序。所有市購可得之化合物均在無需進一步純化下使用，除非另有指出。 $CDCl_3$ (99.8% D, Cambridge 同位素實驗室) 係如所示使用於全部實驗中。質子 (1H) 核磁共振 (NMR) 光譜係被記錄在 Bruker Avance 400 MHz NMR 光譜儀上。顯著吸收峰係被表列出，且典型上包括：質子數與多重性 (s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬廣單峰)。化學位移係以相對於四甲基矽烷之每百萬份之份數 (δ) 作報告。低解析質譜 (MS) 係以電噴霧離子化作用 (ESI) 質譜獲得，其係被記錄在 Perkin-Elmer SCIEX HPLC/MS 儀器上，使用逆相條件 (乙腈 / 水，0.05% 三氟醋酸)

。急驟式層析係使用 Merck 矽膠 60 (230-400 網目)，按照標準提案進行 (Still 等人 (1978) *J. Org. Chem.* 43: 2923)。

應明瞭的是，於下文說明中，所描繪化學式之取代基及 / 或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物時才可允許。

熟諳此藝者亦應明瞭的是，在下文所述之方法中，中間化合物之官能基可能必須藉由適當保護基保護。此種官能基包括羥基、胺基、巰基及羧酸。對羥基之適當保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基 (例如第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫吡喃基、苄基等。對胺基、甲脒基及胍基之適當保護基包括第三-丁氧羰基、苄氧羰基等。對巰基之適當保護基包括 $\text{C}(\text{O})\text{-R}$ (其中 R 為烷基、芳基或芳烷基)、對-甲氧基苄基、三苯甲基等。對羧酸之適當保護基包括烷基、芳基或芳烷基酯類。

保護基可根據熟諳此藝者所習知及如本文中所述之標準技術加入或移除。

保護基之使用係詳細描述於 Green, T.W. 與 P.G.M. Wutz, *有機合成上之保護基* (1991), 第 2 版, Wiley Interscience 中。保護基亦可為聚合體樹脂，譬如 Wang 樹脂或氯化 2-氯基三苯甲烷樹脂。

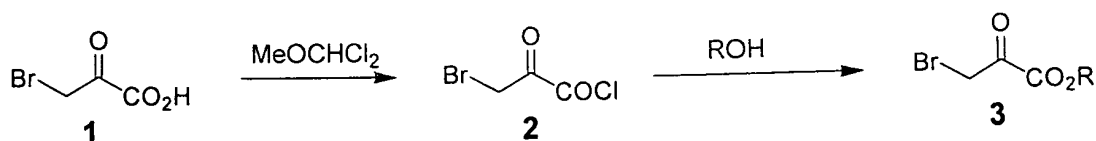
一般而言，起始成份可得自譬如 Aldrich 之來源，或根據一般熟諳此藝者所已知之來源合成 (參閱，例如 Smith 與 March, *March 氏高等有機化學：反應、機制及結構*, 第 5 版 (Wiley Interscience, New York))。再者，R 基團係選自如在本專利

說明書中至此所指示之成份，並可根據一般熟諳此藝者所已知之合成體系，連接至起始成份、中間物成份及 / 或最後產物。

於下文圖式中，除非另有指明，否則各種R基團均如上文在發明內容中之定義。針對各圖式之反應條件，一般熟諳此藝者可容易地確定何種選擇對於各R基團是可行的。

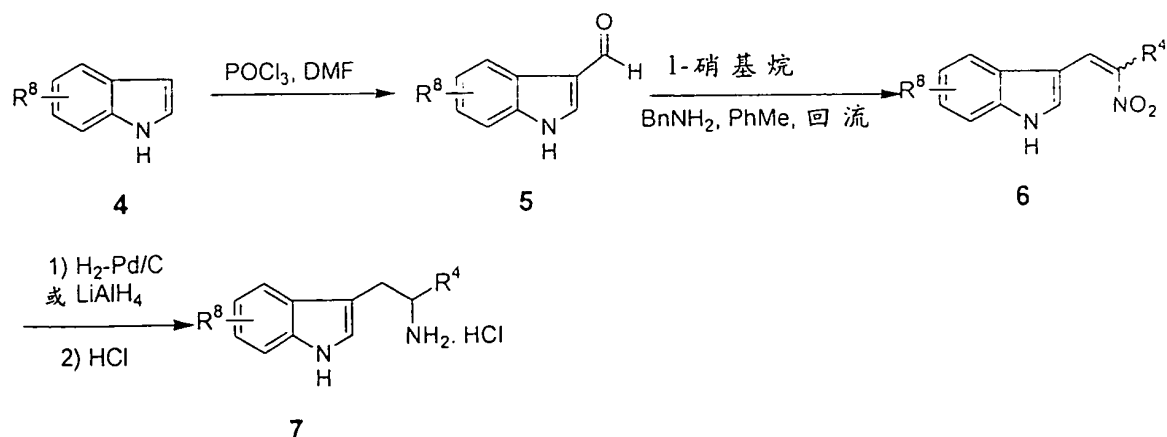
如下文圖式1中所描繪者，3-溴基丙酮酸正-丙酯與異丙酯(3)係藉由相應醇類以氯化3-溴基丙酮醯之醯化作用而製成(Teague 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2341-2346)。

圖式1



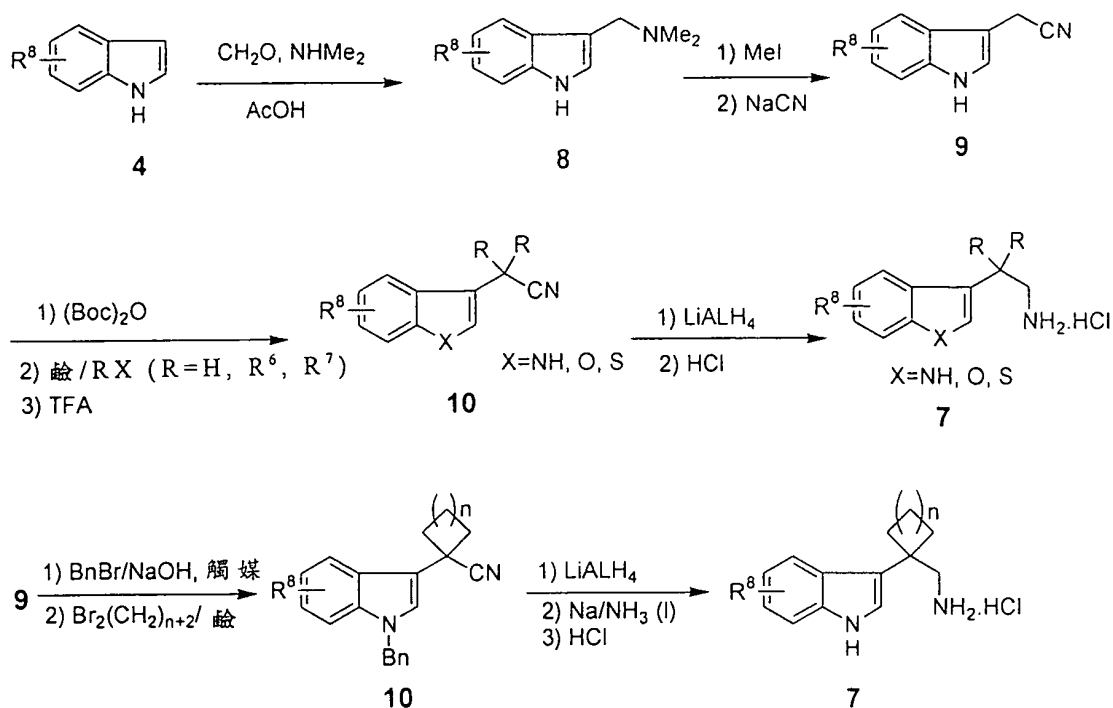
如下文圖式2中所描繪者，一些經取代之色胺不能市購獲得，且係製自吲哚類，其可經由Fischer吲哚合成而製成(Smith & March, *March 氏高等有機化學*, 第5版, John Wiley & Sons: NY, **2001**, 第1453-24頁)。使吲哚3甲醯基化，獲得醛類4(Mor 等人 *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3831-3844)。使3-甲醯基吲哚4與1-硝基烷，於醋酸銨存在下，在高溫下反應，而得硝基化合物5，使其藉催化性氫化或氫化鋰鋁還原，在以HCl處理後，獲得色胺鹽酸鹽6。

圖式 2



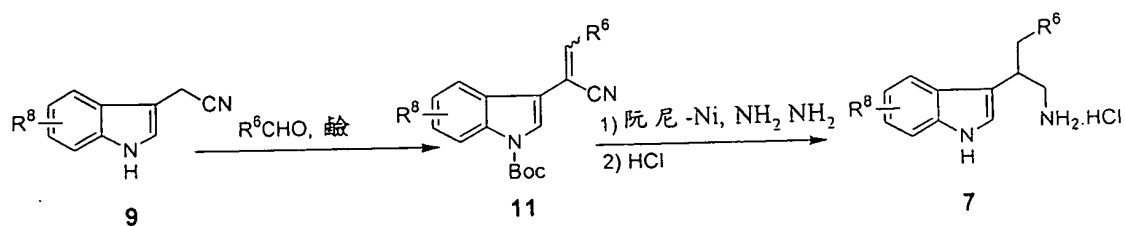
如下文圖式3中所描繪者，色胺(6)亦可藉由烷基化作用而被取代，並製自3-吲哚基乙腈(8)之還原作用。色胺7係為市購可得，或經由反應譬如6-位置之硝化作用，製自市售物質，或自吲哚4合成(Brown與Carrison, *J. Chem. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3839-3842)。將吲哚4以碘化甲烷處理，以形成四級鹽，將其以氰化物置換，獲得3-吲哚基乙腈9。以Boc基團保護9，接著為烷基化作用與去除保護作用，而得10。10以氫化鋰鋁之還原作用，接著以鹽酸處理，獲得色胺鹽酸鹽7。當使用苄基作為9之氮保護基時，其係在腈基之還原作用後被移除。苯并呋喃-3-基與苯并[b]噻吩-3-基乙基胺7係經由以氫化鋰鋁之還原作用，製自其相應之乙腈10。

圖式3



如下文圖式4中所描繪者，經取代之色胺7可經由3-吡啶基乙腈9與醛，於鹼存在下縮合，接著還原，而得化合物11，使其還原，獲得色胺7而製成。

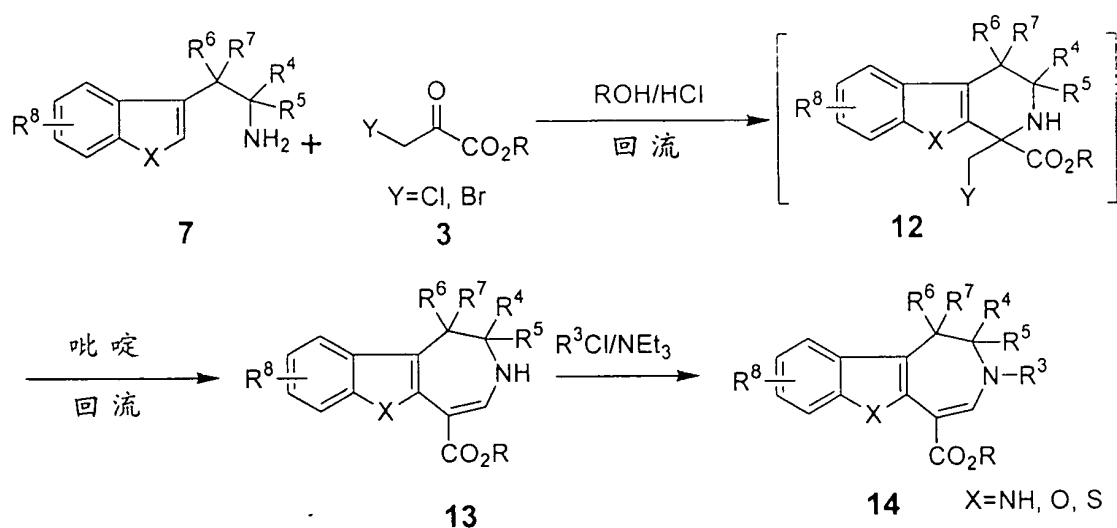
圖式4



如下文圖式5中所描繪者，氮呋環之形成可藉由 Pictet-Spengler 反應，及接著重排而達成。氮呋衍生物(13)之烷基化作用或醯化作用，提供最後產物(14)。將色胺、苯并咪喃-3-基胺及苯并[b]噻吩-3-基胺7或其鹽酸鹽，以3-鹵基丙酮酸酯3，在其相應之醇類(當使用自由態鹼時，以HCl起泡進入)

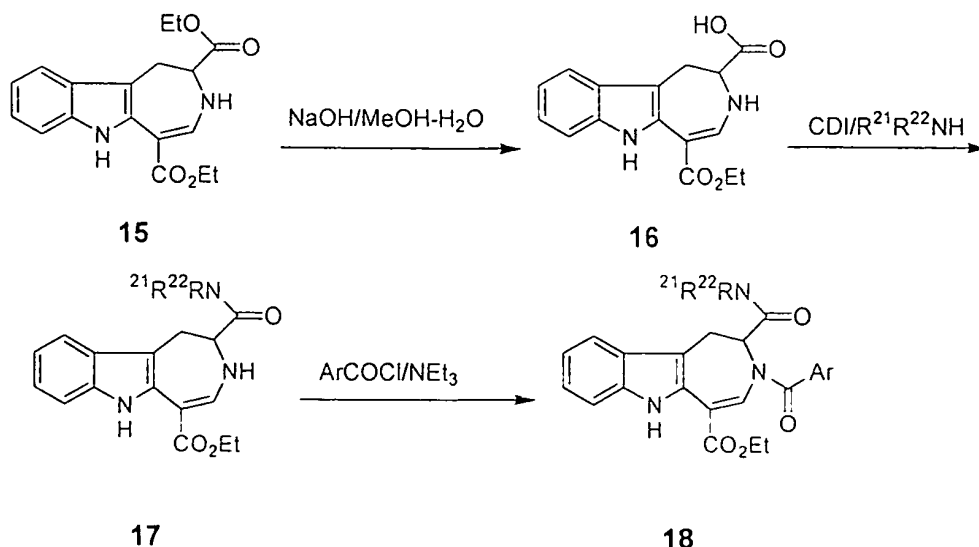
中，於回流下處理，而得六氫吡啶衍生物 **12**，然後將其在 TEA 存在下，或於吡啶中加熱，獲得氮呋并化合物 **13**。以鹽基或磺鹽基氯化物、異氰酸酯及氯基甲酸酯，於 TEA 存在下，進一步處理 **13**，提供最後產物 **14** (Kuehne 等人 (1985) *J. Org. Chem.* 50: 919-924)。

圖式 5



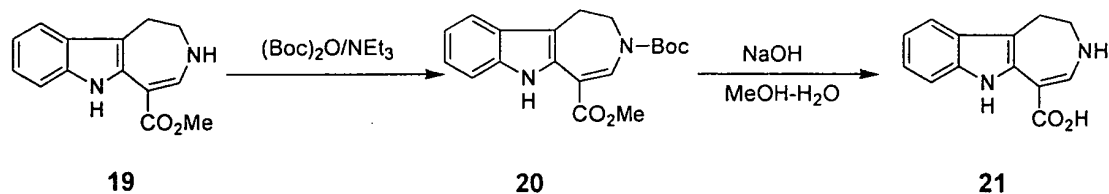
2-取代吲哚氮呋之衍生作用係描繪於下文圖式 6 中，使 2-乙氧羰基取代之化合物 **15** 水解，而得酸 **16**，使其轉變成鹽胺 **17**。**17** 於 TEA 存在下之鹽化作用，獲得具有 2-鹽胺基之產物 **18**。

圖式 6



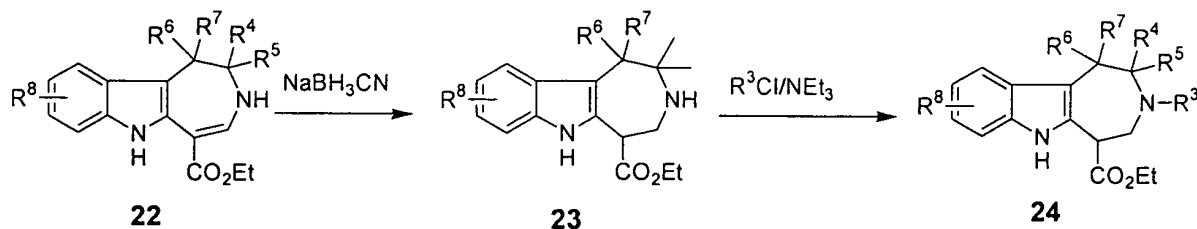
如圖式 7 中所描繪者，使 5-酯基水解，獲得 5-羧酸 **21**。化合物 **19** 酯基之水解作用，獲得極低產率。因此，使化合物 **19** 轉變成經 Boc (第三-丁氧羰基) 保護之化合物 **20**，使其在標準鹼性水解條件下水解，而得酸 **21**，同時亦移除 Boc 基團。

圖式 7



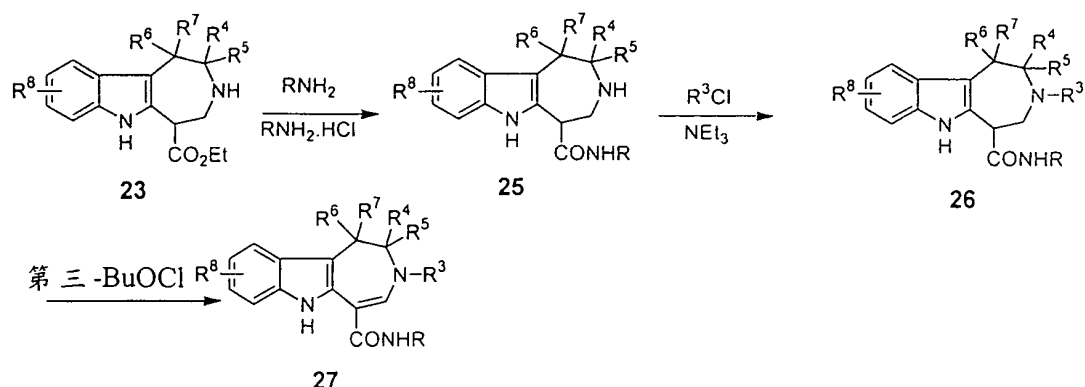
如下文圖式 8 中所描繪者，六氫吡啶氮可藉由還原作用，接著是鹽化作用合成而得。使化合物 **22** 中之雙鍵藉由 NaBH_3CN 還原，獲得飽和酯 **23**，使其在 TEA 存在下鹽基化，而得 **24**。

圖式 8



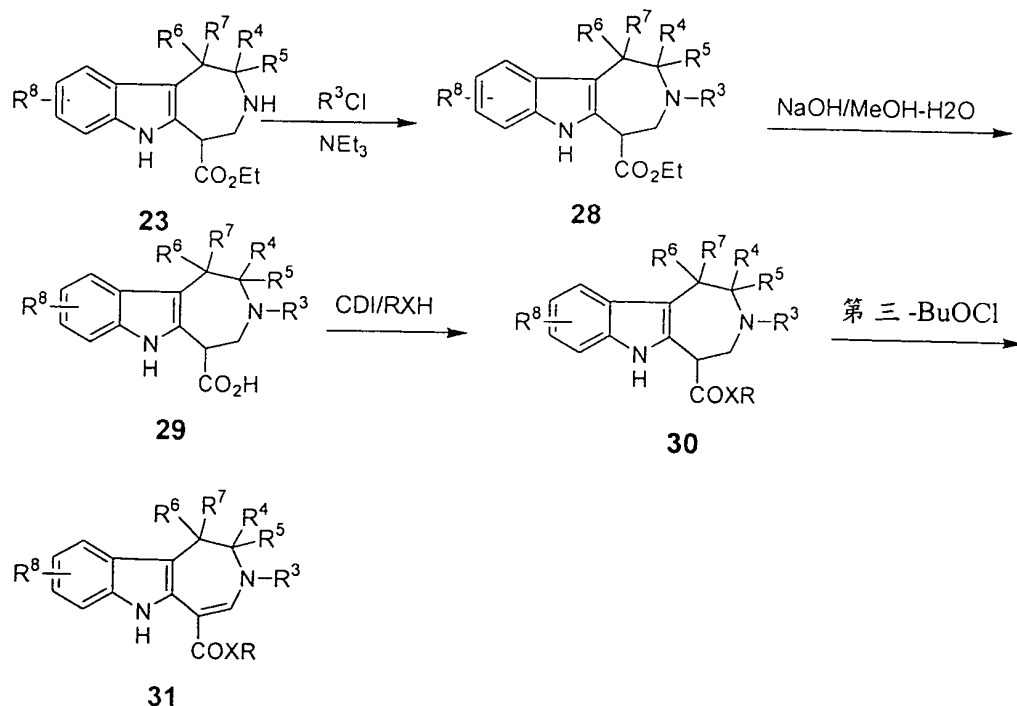
如下文圖式 9 中所描繪者，5-鹽胺可藉由 3 步驟反應順序，得自 5-酯。將化合物 **22** 以胺類處理，而得其相應之鹽胺 **25**，於 TEA 存在下，使其藉由鹽化作用，轉變成 **26**。**26** 藉由次氯酸第三-丁酯之氧化作用，獲得化合物 **27**。

圖式 9



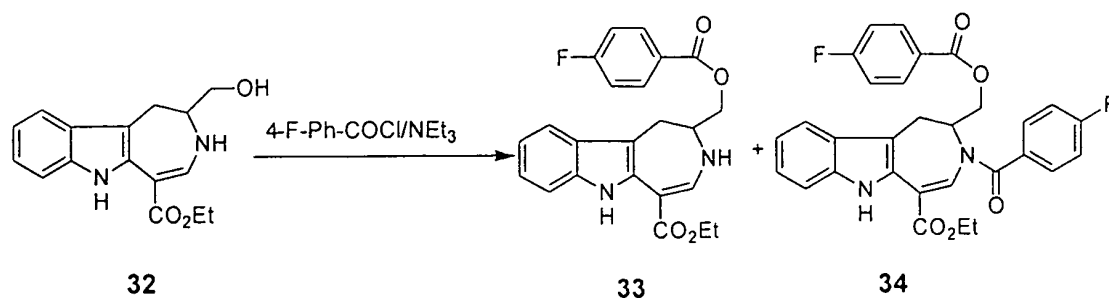
圖式 9 之更一般途徑係描繪於下文圖式 10 中。烯胺 **23** 之醯化作用後，接著進行水解作用，獲得酸 **29**。**29** 與 RXH (醇類、酚類、胺類、硫醇類) 之 CDI 偶合後，接著為以次氯酸第三-丁酯之氧化作用，以安置雙鍵，而得 **31**。

圖式 10



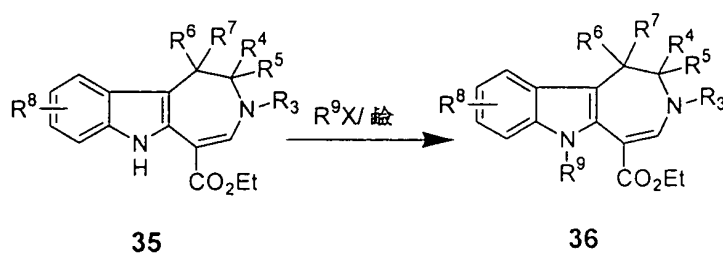
如下文圖式 11 中所描繪者，化合物 **32** 可藉由醯化作用衍化。使化合物 **32** 於 TEA 存在下醯基化成單醯基化產物 **33** 與二醯基化產物 **34**。

圖式 11



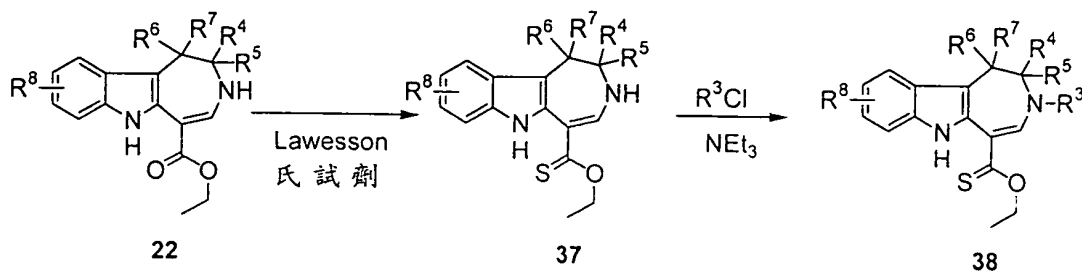
如下文圖式 12 中所描繪者，可引進 6N-位置處之取代基。使化合物 **35** 在吡啶氮處，以鹼與烷基鹵化物處理，而被烷基化，獲得化合物 **36**。

圖式 12



如下文圖式 13 中所描繪者，將化合物 **22** 以 Lawesson 氏試劑 (Curphey 等人, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6461-6473)，在甲苯中，於回流下處理，而得硫羰基 **37**，將其以氯化 4-氟苯甲酯進行酯基化，而得化合物 **38**。

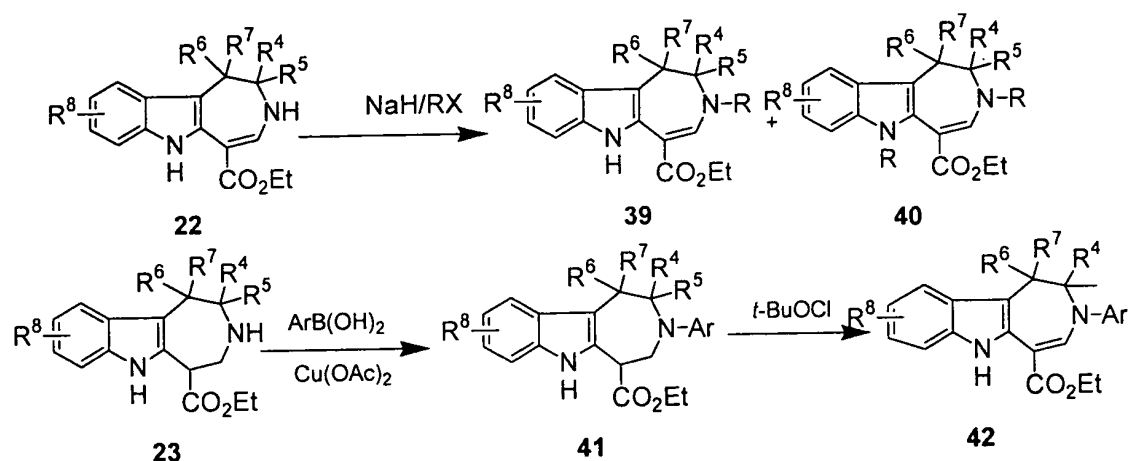
圖式 13



圖式 14 係描繪 3-烷基 / 芳基之引進。將化合物 **22** 以 NaH，然後以 RX 處理，以將烷基引進 3-位置中，獲得化合物 **39**，

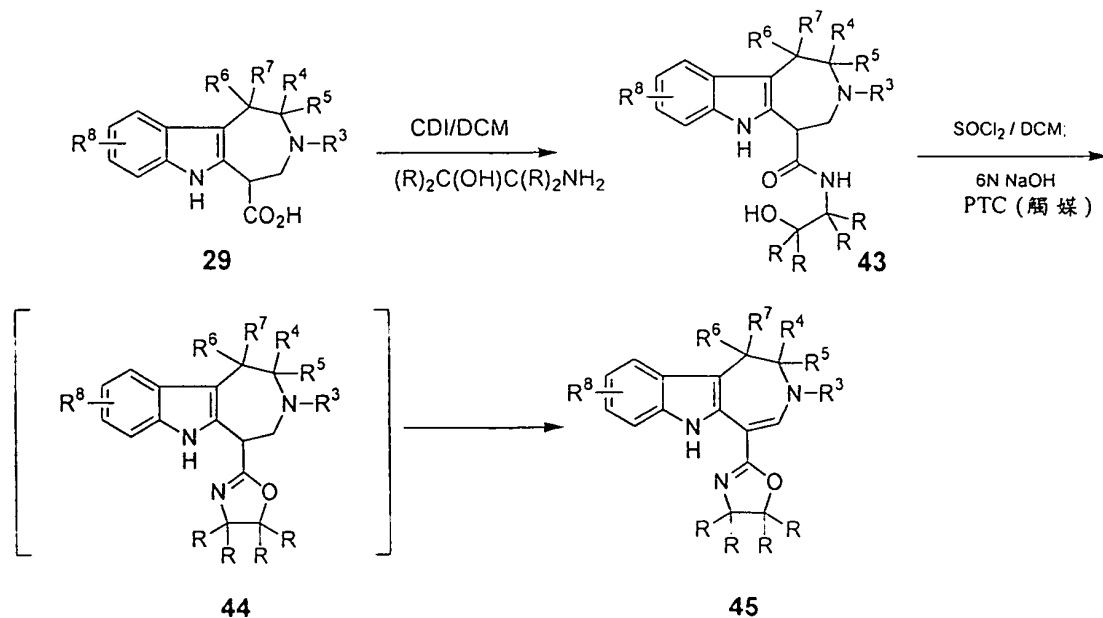
及在一些情況中為二烷基化產物 **40**。芳族基團係經由 **22** 與二羥基硼烷之偶合 (Lam 等人, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-3418), 在藉由氧化作用安置雙鍵後引進, 而得產物 **42**。

圖式 14



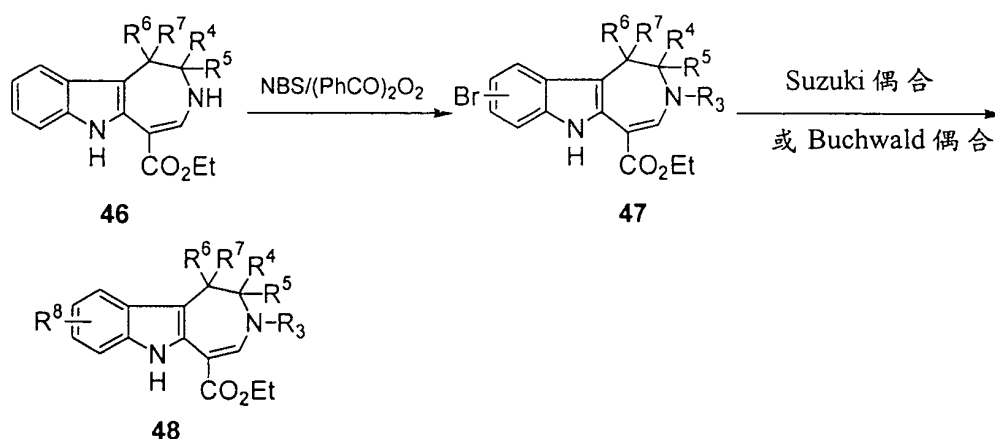
如下文圖式 15 中所描繪者, 雜環基可在 5-位置處自酸 **29** 引進。例如, 喹唑啉係自個別之胺基醇與飽和酸 **28**, 藉由形成醯胺 **43** 而製成。接著, 在單鍋中, 經由相繼以二氯化亞硫醯, 然後以 6 N NaOH, 及催化 PTC 處理, 使醯胺 **43** 接受環化作用, 而得最後產物 **45**。中間物 **44** (未分離) 之鹵化作用與後續脫鹵化氫作用, 已於反應條件下進行。

圖式 15



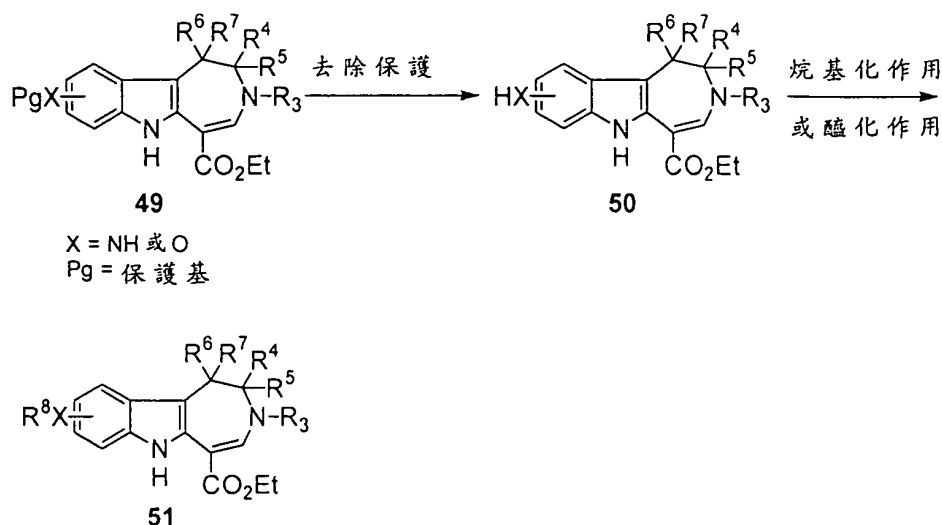
如下文圖式 16 中所描繪者，於苯環上之取代基，可經由 Suzuki 偶合與 Buchwald 偶合反應，自其相應之溴基化合物引進。溴取代之化合物 47 係經由化合物 46 以 NBS 之直接溴化製成，或製自市購可得之色胺。將化合物 47 使用在與二羥基硼烷之 Suzuki 偶合反應 (Miyaura 等人, *Chem. Rev.* **1995**, 956, 2457-2483) 中，獲得芳基取代之產物 48，並於 Buchwald 偶合反應 (Wolfe 等人, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144-1157) 中，獲得胺基取代之產物 48。

圖式 16



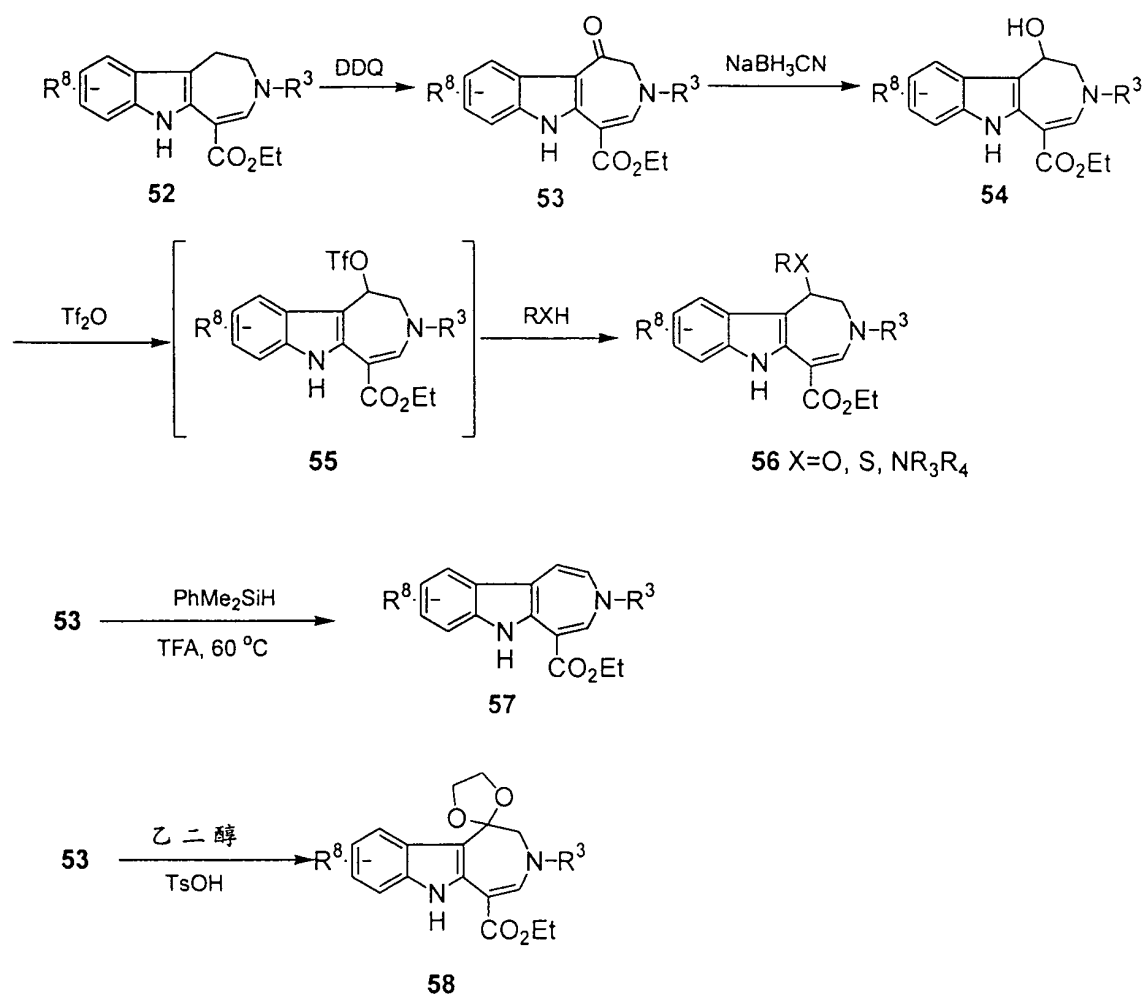
如下文圖式 17 中所描繪者，官能基之轉變可在苯環上達成。將 49 苯環上之氧與氮原子上之保護基譬如烷基移除，並經由反應，譬如 50 之烷基化作用與醃化作用，引進其他基團，以形成 51。

圖式 17



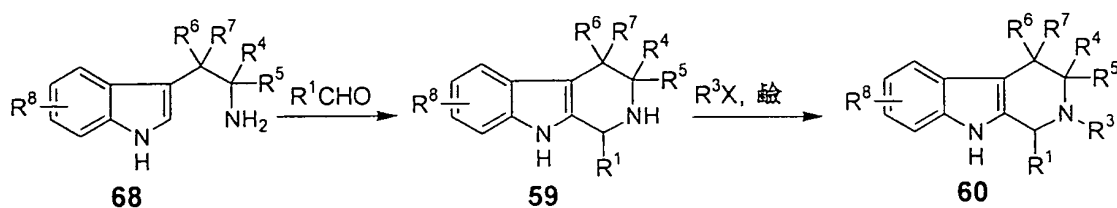
如下文圖式 18 中所描繪者，可採用 1- 酮基化合物 **53** 作為引進其他官能基之關鍵中間物。1- 酮基化合物 **53** 係經由以 DDQ 之氧化作用製成，及還原而得其相應之醇 **54**。將 **54** 以三氟甲烷磺酸酐處理，以形成三氟甲烷磺酸酯 **55**，其未被分離，並以 RXH (醇類、硫醇類及胺類) 處理，而得化合物 **56**。在將化合物 **53** 以二甲基苯基矽烷，在 TFA 中處理時，只分離出脫除產物 **57**，其中醇 **54** 為中間物。亦將 **53** 以乙二醇，於對-甲苯磺酸存在下，在回流下處理，以形成化合物 **58**。

圖式 18



如下文圖式 19 中所描繪者，咪啉 **60** 係經由色胺衍生物與醛類之 Pictet-Spengler 環化作用 (Cox 與 Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842)，接著是 **59** 之醯化作用而製成。

圖式 19



D. 醫藥組合物之配方

本文中所提供之醫藥組合物含有治療上有效量之一或多種本文中所提供之核受體活性調制劑，其可用於預防、治療或改善與核受體活性包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性有關聯疾病或病症之一或多種病徵。此種疾病或病症，包括但不限於高膽固醇血症、血脂蛋白過多、血甘油三酯過多、脂肪代謝障礙、高血糖、糖尿病、脂血症障礙、動脈粥瘤硬化性疾病事件、膽結石疾病、尋常痤瘡、痤瘡狀皮膚症狀、第II型糖尿病、巴金生氏病、癌症、阿耳滋海默氏疾病、發炎、免疫學病症、脂質病症、肥胖、以擾亂表皮障壁功能為特徵之症狀、血脂肪過多、膽汁鬱滯、末梢閉塞疾病、絕血性中風、表皮或黏膜之擾亂分化或過量增生之症狀及心與血管病症。

再者，本文中所提供之醫藥組合物含有治療上有效量之一或多種本文中所提供之核受體活性調制劑，其可用於預防、治療或改善疾病或病症之一或多種病徵，其並不直接與核受體有關聯，但其疾病或病症之併發症可以所請求之化合物與組合物治療。舉例言之，但不限於，膽囊纖維變性典型上並不與核受體活性有關聯，但可造成膽汁鬱滯，其可以主題化合物與組合物治療。

此等組合物含有一或多種本文中所提供之化合物。該化合物較佳係被調配成適當醫藥製劑，譬如溶液、懸浮液、片劑、可分散片劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋出配方或酏劑，供口服投藥，或在供非經腸投藥用之無菌溶液或懸浮

液中，以及經皮貼藥製劑與乾粉吸入器。典型上，上述化合物係使用此項技藝中所習知之技術與程序，調配成醫藥組合物(參閱，例如 *Ansel 醫藥劑量形式簡介*, 第四版 1985, 126)。

在此等組合物中，係將有效濃度之一或多種化合物或藥學上可接受之衍生物，與適當醫藥載劑或媒劑混合。此等化合物可在調配之前被衍化為其相應之鹽類、酯類、烯醇醚類或酯類、酸類、鹼類、溶劑合物、水合物或前體藥物，如上述。該化合物在組合物中之濃度，係於投藥時，有效傳輸一數量，以治療、預防或改善與核受體活性有關聯或其中牽連核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。此種疾病或病症，包括但不限於高膽固醇血症、血脂蛋白過多、血甘油三酯過多、脂肪代謝障礙、高血糖、糖尿病、脂血症障礙、動脈粥瘤硬化性疾病事件、膽結石疾病、尋常瘡瘡、瘡瘡狀皮膚症狀、第II型糖尿病、巴金生氏病、癌症、阿耳滋海默氏疾病、發炎、免疫學病症、脂質病症、肥胖、以擾亂表皮障壁功能為特徵之症狀、血脂肪過多、膽汁鬱滯、末梢閉塞疾病、絕血性中風、表皮或黏膜之擾亂分化或過量增生之症狀及心與血管病症。

典型上，此等組合物係經調配以供單一劑量投藥。為調配組合物，係使化合物之重量分率在有效濃度下溶解、懸浮、分散或以其他方式混合在所選擇之媒劑中，以致使經治療之症狀被舒解或改善。適用於本文中所提供之化合物投藥之醫藥載劑或媒劑，包括熟諳此藝者已知適用於特定投藥模式之任何此種載劑。

此外，可將化合物以單獨醫藥活性成份調配在組合物中，或可與其他活性成份合併。微脂粒懸浮體，包括以組織為標的之微脂粒，譬如以腫瘤為標的之微脂粒，亦可適合作為藥學上可接受之載劑。其可根據熟諳此藝者已知之方法製備。例如，微脂粒配方可按美國專利4,522,811中所述製備。簡言之，微脂粒，譬如多層狀泡囊(MLV)，可經由使卵磷脂醯膽鹼與腦磷脂醯絲胺酸(7：3莫耳比)在燒瓶內側上乾燥而形成。添加本文中所提供化合物在缺乏二價陽離子之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之溶液，並使燒瓶振盪，直到脂質薄膜分散為止。將所形成之泡囊洗滌，以移除未經包覆之化合物，藉離心粒化，然後再懸浮於PBS中。

活性化合物係被包含在藥學上可接受之載劑中，其量足以於不期望副作用不存在下，對被治療之病患施加治療上有用之作用。治療上有效濃度可以經驗方式藉由在本文及在國際專利申請案公報99/27365與00/25134中所述之活體外與活體內系統中測試化合物，然後自其外推以獲得人類之劑量而測得。

活性化合物在醫藥組合物中之濃度，係依活性化合物之吸收、失活及排泄速率，化合物之物理化學特性，劑量時間表及所投予量，以及熟諳此藝者已知之其他因素而定。例如，所傳輸之量係足以改善如本文中所述之與核受體活性有關聯或其中牽連核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。

典型上，治療上有效劑量應產生活性成份之血清濃度為約

0.1 毫微克 / 毫升至約 50-100 微克 / 毫升。此等醫藥組合物典型上應提供每千克體重每天約 0.001 毫克至約 2000 毫克化合物之劑量。製備醫藥劑量單位形式，以提供每劑量單位形式約 1 毫克至約 1000 毫克，且較佳為約 10 至約 500 毫克之必須活性成份或必須成份之組合。

活性成份可同時投藥，或可被區分成許多較小劑量，以在時間間隔下投藥。應明瞭的是，精確劑量與治療期間係為被治療疾病之函數，並可使用已知測試擬案或經由從活體內或活體外試驗數據外推，以經驗方式測得。應注意的是，濃度與劑量值亦可隨著欲被減輕症狀之嚴重性而改變。更應明瞭的是，對任何特定病患而言，特定劑量服用法應根據個別需求及執行或管理組合物投藥人員之專業判斷，隨著時間調整，且本文所提出之濃度範圍僅為舉例而已，並非意欲限制所請求組合物之範圍或實施。

藥學上可接受之衍生物係包括酸類、鹼類、烯醇醚類與酯類、鹽類、酯類、水合物、溶劑合物及前體藥物形式。衍生物係經選擇，以致使其藥物動力學性質係優於其相應之中性化合物。

因此，將有效濃度或量之一或多種本文中所述化合物或其藥學上可接受之衍生物，與供系統、局部或區域投藥用之適當醫藥載劑或媒劑混合，以形成醫藥組合物。化合物係以有效量加入，以改善如本文中所述之與核受體活性有關聯或其中牽連核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵或其治療或預防。活性化合物在組合物中之濃度，係依活性

化合物之吸收、失活、排泄速率，劑量時間表，所投予之量，特定配方，以及熟諳此藝者已知之其他因素而定。

此等組合物係意欲藉由適當途徑投藥，包括口服、非經腸方式、直腸方式、局部方式及區域方式。對口服投藥而言，膠囊與片劑係為目前較佳的。組合物係呈液體、半液體或固體形式，且係以適合各投藥途徑之方式調配。較佳投藥模式包括非經腸與口服投藥模式。口服投藥係為目前最佳的。

用於非經腸、皮內、皮下或局部應用之溶液或懸浮液，可包含任何下列成份：無菌稀釋劑，譬如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗微生物劑，譬如苧醇與對羥基苯甲酸甲酯類；抗氧化劑，譬如抗壞血酸與亞硫酸氫鈉；螯合劑，譬如乙二胺四醋酸(EDTA)；緩衝劑，譬如醋酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽；及調整滲透性之作用劑，譬如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可被裝在由玻璃、塑膠或其他適當材料製成之安瓿瓶、用後即棄注射器或單一或多重劑量小玻瓶中。

在其中化合物顯示不足夠溶解度之情況中，可使用促進化合物溶解之方法。此種方法為熟諳此項技藝者所已知，且包括但不限於使用共溶劑，譬如二甲亞砜(DMSO)，使用界面活性劑，譬如TWEEN[®]，或溶解在碳酸氫鈉水溶液中。化合物之衍生物，譬如化合物之前體藥物，亦可用於調配有有效醫藥組合物。

在混合或添加化合物時，所形成之混合物可為溶液、懸浮

液、乳化液或其類似物。所形成混合物之形式係依許多因素而定，包括意欲投藥之模式，及化合物在所選擇載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度係足以改善被治療疾病、病症或症狀之徵候，且可以經驗方式測定。

此等醫藥組合物係以單位劑量形式提供，以投予人類與動物，譬如片劑、膠囊、丸劑、粉末、顆粒、無菌非經腸溶液或懸浮液及口服溶液或懸浮液，以及油-水乳化液，含有適當量之化合物或其藥學上可接受之衍生物。具藥學上治療活性之化合物及其衍生物，典型上係以單位劑量形式或多重劑量形式調配及投藥。於本文中使用的單位劑量形式係指適用於人類與動物病患之物理上分立單位，且經個別包裝，正如此項技藝中所已知者。各單位劑量含有預定量之足以產生所要治療效果之具治療活性化合物，且伴隨著所需要之醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑量形式之實例包括安瓿瓶與注射器，及個別包裝之片劑或膠囊。單位劑量形式可以其分率或倍數投藥。多重劑量形式為許多相同單位劑量形式，被包裝在單一容器中，欲以分離單位劑量形式投藥。多重劑量形式之實例，包括小玻瓶、片劑或膠囊瓶或品脫或加侖瓶。因此，多重劑量形式為多個單位劑量，其在包裝中並未分離。

此組合物可伴隨著活性成份含有：稀釋劑，譬如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或羧甲基纖維素；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石；及黏合劑，譬如澱粉、天然膠質，譬如阿拉伯膠、明膠、葡萄糖、糖蜜、聚乙烷基四氫吡咯酮、

纖維素及其衍生物、波威酮(povidone)、交聯波威酮(crospovidone)，及熟諳此藝者已知之其他此種黏合劑。液體藥學上可投予之組合物，可例如以下述方式製成，使如上文定義之活性化合物與選用之醫藥佐劑，在載劑中溶解、分散或以其他方式混合，該載劑例如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、二醇類、乙醇等，於是形成溶液或懸浮液。若需要則欲被投予之醫藥組合物亦可含有少量無毒性輔助物質，譬如潤濕劑、乳化劑或促溶劑、pH緩衝劑等，例如醋酸鹽、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、單月桂酸花楸聚糖酯、三乙醇胺醋酸鈉、三乙醇胺油酸酯及其他此種藥劑。製備此種劑量形式之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭；例如，參閱Remington氏醫藥科學，Mack出版公司(Easton, Pa)., 第15版, 1975。欲被投予之組合物或配方，無論如何將含有一數量之活性化合物，其量足以減輕被治療病患之病徵。

可製備劑量形式或組合物，其含有活性成份在0.005%至100%之範圍內，而其餘部份係由無毒性載劑所組成。對口服投藥而言，藥學上可接受之無毒性組合物係藉由摻入任何通常採用之賦形劑而形成，例如醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石粉、纖維素衍生物、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂或糖精鈉。此種組合物包括溶液、懸浮液、片劑、膠囊、粉末及持續釋出配方，譬如但不限於植入物與微包膠傳輸系統，及生物可降解、生物可相容之聚合體，譬如膠原、乙烯醋酸乙烯酯、聚酞類、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸及其他。製備此等組合物

之方法係為熟諳此藝者所已知。意欲涵蓋之組合物可含有0.001%-100%活性成份，較佳為0.1-85%，典型上為75-95%。

此等活性化合物或藥學上可接受之衍生物，可以載體製成，其係保護化合物以防止快速自身體排除，譬如時間釋出配方或塗層。此等組合物可包含其他活性化合物，以獲得所要性質之組合。本文中所提供之化合物或其藥學上可接受之衍生物，如本文中所述，亦可有利地與另一種藥理劑一起投藥，以提供治療或預防目的，該藥理劑在一般技藝上已知可有價值地用於治療上文引述之一或多種疾病或醫療症狀，譬如與核受體活性有關聯或其中牽連核受體活性之疾病或病症。應明瞭的是，此種組合療法係構成本文中所提供組合物與治療方法之另一方面。

1. 供口服投藥之組合物

口服醫藥劑量形式係為無論是固體、凝膠或液體。固體劑量形式為片劑、膠囊、顆粒及膨鬆粉末。口服片劑之類型包括壓縮、可咀嚼錠劑，及可經腸溶劑塗覆、糖塗覆或薄膜塗覆之片劑。膠囊可為硬或軟明膠膠囊，而顆粒與粉末可以非起泡或起泡形式提供，併用熟諳此藝者所已知之其他成份。

在某些具體實施例中，配方係為固體劑量形式，較佳為膠囊或片劑。片劑、丸劑、膠囊、錠劑等可含有任何下列成份或類似性質之化合物：黏合劑；稀釋劑；崩解劑；潤滑劑；助流劑；增甜劑；及矯味劑。

黏合劑之實例包括微晶性纖維素、西黃蓍樹膠、葡萄糖溶

液、阿拉伯膠黏液、明膠溶液、蔗糖及澱粉糊。潤滑劑包括滑石、澱粉、硬脂酸鎂或鈣、石松及硬脂酸。稀釋劑包括例如乳糖、蔗糖、澱粉、高嶺土、鹽、甘露醇及磷酸二鈣。助流劑包括但不限於膠態二氧化矽。崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉羥基乙酸鈉、海藻酸、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、膨土、甲基纖維素、瓊脂及羧甲基纖維素。著色劑包括例如任何經認可證明之水溶性FD與C染料，其混合物；及水不溶性FD與C染料，被懸浮在氧化鋁水合物上。增甜劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇及人造增甜劑，譬如糖精，及任何數目之噴霧乾燥香料。矯味劑包括萃取自植物譬如果實之天然香料，及會產生令人愉快感覺之化合物之合成摻合物，譬如但不限於薄荷與柳酸甲酯。潤濕劑包括單硬脂酸丙二醇酯、單油酸花楸聚糖酯、單月桂酸二乙二醇酯及聚氧化乙烯月桂醛醚。腸溶性塗層包括脂肪酸類、脂肪類、蠟類、蟲膠、氯化蟲膠及醋酸酞酸纖維素。薄膜塗層包括羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及醋酸酞酸纖維素。

若口服投藥為所想要的，則化合物可被提供於保護其隔離胃之酸性環境之組合物中。例如，可將組合物調配在腸溶性塗層中，以保持其在胃中之完整性，及在腸中釋出活性化合物。亦可將組合物併用抗酸藥或其他此種成份一起調配。

當劑量單位形式為膠囊時，其除了上述類型之物質以外，可含有液體載劑，譬如脂肪油。此外，劑量單位形式可含

有修改劑量單位物理形式之各種其他物質，例如糖及其他腸溶劑之塗層。此化合物亦可作為酳劑、懸浮液、糖漿、扁片、撒粉、口香糖或其類似物之一種成份而投予。糖漿除了活性化合物以外，可含有蔗糖作為增甜劑，以及某些防腐劑、染料及著色劑與香料。

亦可將此活性物質與不會損害所要作用之其他活性物質，或與補充所要作用之物質，譬如抗酸藥、H₂阻斷劑及利尿劑混合。活性成份為如本文中所述之化合物或其藥學上可接受之衍生物。可加入較高濃度，高達約98重量%之活性成份。

被包含在片劑中之藥學上可接受載劑為黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、矯味劑及潤濕劑。經腸溶劑塗覆之片劑，由於該腸溶劑塗層，故會抵抗胃酸之作用，且溶解或崩解在中性或鹼性腸中。糖塗覆片劑為壓縮片劑，其上係塗敷數層不同之藥學上可接受之物質。薄膜塗覆之片劑為壓縮片劑，其已被塗覆聚合體或其他適當塗層。多重壓縮片劑為利用先前所提及之藥學上可接受之物質，藉由超過一次壓縮循環所製成之壓縮片劑。著色劑亦可使用在上述劑量形式中。矯味與增甜劑係被使用於壓縮片劑、糖塗覆、多重壓縮及可咀嚼片劑中。矯味與增甜劑特別可用於形成可咀嚼片劑與錠劑。

液體口服劑量形式包括水溶液、乳化液、懸浮液、溶液及/或自非起泡顆粒重配之懸浮液，及自起泡顆粒重配之起泡製劑。水溶液包括例如酳劑與糖漿。乳化液為無論是油在

水中型或水在油中型。

酏劑為透明、經增甜、氫醇性製劑。於酏劑中使用之藥學上可接受之載劑，包括溶劑。糖漿為糖例如蔗糖之濃水溶液，並可含有防腐劑。乳化液為兩相系統，其中一種液體係以小球體形式被分散在整個另一種液體中。於乳化液中使用之藥學上可接受之載劑，係為非水性液體、乳化劑及防腐劑。懸浮液係使用藥學上可接受之懸浮劑與防腐劑。於欲被重配成液體口服劑量形式之非起泡顆粒中使用之藥學上可接受之物質，包括稀釋劑、增甜劑及潤濕劑。於欲被重配成液體口服劑量形式之起泡顆粒中使用之藥學上可接受之物質，包括有機酸類及二氧化碳之來源。著色與矯味劑係被使用於所有上述劑量形式中。

溶劑包括甘油、花楸醇、乙醇及糖漿。防腐劑之實例包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯與丙酯、苯甲酸加成物、苯甲酸钠及醇。於乳化液中使用之非水性液體之實例，包括礦油與棉籽油。乳化劑之實例包括明膠、阿拉伯膠、西黃蓍樹膠、膨土，及界面活性劑，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。懸浮劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、西黃蓍樹膠、Veegum及阿拉伯膠。稀釋劑包括乳糖與蔗糖。增甜劑包括蔗糖、糖漿、甘油，及人造增甜劑，譬如糖精。潤濕劑包括單硬脂酸丙二醇酯、單油酸花楸聚糖酯、單月桂酸二乙二醇酯及聚氧化乙烯月桂基醚。有機酸類包括檸檬酸與酒石酸。二氧化碳之來源，包括碳酸氫鈉與碳酸鈉。著色劑包括任何經認可證明之水溶性FD與C染料，及其混合物。矯味劑

包括自植物譬如果實萃取之天然香料，及會產生令人愉快味覺之化合物之合成摻合物。

對固體劑量形式而言，溶液或懸浮液，例如在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中，較佳係被包覆在明膠膠囊中。此種溶液，及其製備與包覆，係揭示於美國專利 4,328,245; 4,409,239；及 4,410,545 中。對液體劑量形式而言，此溶液，例如在聚乙二醇中，可以足量藥學上可接受之液體載劑例如水稀釋，以容易地被度量以供投藥。

或者，液體或半固體口服配方可經由使活性化合物或鹽溶解或分散在植物油、二醇類、甘油三酯類、丙二醇酯類(例如碳酸丙烯酯)及其他此種載劑中，並將此等溶液或懸浮液包覆在硬或軟明膠膠囊殼中而製成。其他可使用之配方，包括在美國專利 Re 28,819 與 4,358,603 中所提出者。簡言之，此種配方包括但不限於含有本文中所提供之化合物，二烷基化之單-或多-烷二醇，包括但不限於 1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚，其中 350、550 及 750 係指聚乙二醇之約略平均分子量，及一或多種抗氧化劑，譬如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基甲苯醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、花楸醇、磷酸、硫基二丙酸及其酯類以及二硫胺基甲酸酯。

其他配方包括但不限於醇性水溶液，包含藥學上可接受之

縮醛。於此等配方中使用之醇類，為具有一或多個羥基之任何藥學上可接受之水可溶混溶劑，包括但不限於丙二醇與乙醇。縮醛類包括但不限於低碳烷基醛類之二(低碳烷基)縮醛，譬如乙醛二乙基縮醛。

在所有具體實施例中，片劑與膠囊配方可按熟諳此藝者已知之方式塗覆，以修改或維持活性成份之溶解。因此，例如，其可以習用腸可消化塗層塗覆，譬如柳酸苯酯、蠟類及醋酸酞酸纖維素。

2. 可注射劑、溶液及乳化液

非經腸投藥，其一般特徵為注射，無論是皮下方式、肌內方式或靜脈內方式，亦意欲涵蓋在本文中。可注射劑可以習用形式製成，無論是作成液體溶液或懸浮液，在注射之前適合溶解或懸浮在液體中之固體形式，或作成乳化液。適當賦形劑為例如水、鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。此外，若需要則欲被投予之醫藥組合物亦可含有少量之無毒性輔助物質，譬如潤濕或乳化劑、pH緩衝劑、安定劑、溶解度增強劑，及其他此種藥劑，例如醋酸鈉、單月桂酸花楸聚糖酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。

緩慢釋出或持續釋出系統之植入，以致使恒定含量之劑量被保持著(參閱，例如美國專利3,710,795)亦意欲涵蓋在本文中。簡言之，係將本文中所提供之化合物分散在固體內部基質中，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、經塑化或未經塑化之聚氯乙烯、經塑化之尼龍、經塑化之聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、

聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物，親水性聚合體，譬如丙烯酸與甲基丙烯酸酯類之水凝膠、膠原，交聯聚乙烯醇與交聯部份水解之聚醋酸乙烯酯，其係被外部聚合薄膜圍繞，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚氯丁二烯橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、具有醋酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、二氯亞乙烯、乙烯與丙烯、離子鍵聚合體聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠、環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物，其係不溶於體液中。在釋出速率控制步驟中，化合物會經過外部聚合薄膜滲出。被包含在此種非經腸組合物中之活性化合物之百分比，係高度地依其特定性質，以及化合物之活性及病患之需求而定。

此組合物之非經腸投藥包括靜脈內、皮下及肌內投藥。供非經腸投藥用之製劑，包括預備供注射之無菌溶液，無菌乾燥可溶性產物，譬如凍乾粉末，預備在即將使用之前與溶劑合併，包括皮下片劑、預備供注射之無菌懸浮液，預備在即將使用之前與媒劑合併之無菌乾燥不溶性產物，及無菌乳化液。此等溶液可為無論是水性或非水性。

若以靜脈內方式投藥，則適當載劑包括生理食鹽水或磷酸鹽緩衝之鹽水(PBS)，且此等溶液含有增稠與促溶劑，譬如葡萄糖、聚乙二醇與聚丙二醇及其混合物。

於非經腸製劑中使用之藥學上可接受之載劑，包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮與分散劑、乳化劑、多價螯合或螯合劑及其他藥學上可接受之物質。

水性媒劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖與乳酸化之林格氏注射液。非水性非經腸媒劑包括植物來源之不揮發油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。必須將抗微生物劑以制細菌或制真菌濃度添加至被包裝在多重劑量容器中之非經腸製劑內，其包括酚類或甲酚類、水銀劑、苧醇、氯丁醇、對-羥苯甲酸甲酯與丙酯、硫柳汞、氯化苧烷氧銨及氯化苧乙氧銨。等滲劑包括氯化鈉與右旋糖。緩衝劑包括磷酸鹽與檸檬酸鹽。抗氧化劑包括酸性硫酸鈉。局部麻醉劑包括鹽酸普魯卡因。懸浮與分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羧丙甲基纖維素及聚乙烷基四氫吡咯酮。乳化劑包括聚花楸酸酯 80 (TWEEN® 80)。金屬離子之多價螯合或螯合劑包括 EDTA。醫藥載劑亦包括乙醇、聚乙二醇及丙二醇，供水可溶混媒劑用，及氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸，供 pH 調整用。

醫藥活性化合物之濃度係經調整，以致使注射液提供有效量，以產生所要之藥理學作用。確實劑量係依病患或動物之年齡、體重及症狀而定，正如此項技藝中所已知者。

單位劑量非經腸製劑係被包裝在安瓿瓶、小玻瓶或具有針頭之注射器中。供非經腸投藥用之所有製劑，均必須是無菌的，正如此項技藝中所已知與實施。

說明上而言，含有活性化合物之無菌水溶液之靜脈內或動脈內灌注，係為有效投藥模式。另一項具體實施例為含有活性物質之無菌水性或油性溶液或懸浮液，按需要注射以產生所要之藥理學作用。

可注射劑係經設計，以供局部與系統投藥。典型上，係調配治療上有效劑量，以包含濃度為至少約0.1% w/w至高達約90% w/w或更高，較佳為超過1% w/w之活性化合物，給予經治療之組織。活性成份可同時投予，或可被區分成許多較小劑量，以在時間間隔下投藥。應明瞭的是，治療之精確劑量與延續時間係為被治療組織之函數，並可使用已知測試擬案或從活體內或活體外試驗數據藉由外推法，以經驗方式測得。應注意的是，濃度與劑量值亦可隨著被治療個體之年齡而改變。更應明瞭的是，對任何特定病患而言，特定劑量服用法應根據個別需求與執行或管理配方投藥人員之專業判斷，隨著時間調整，且本文所提出之濃度範圍僅為舉例而已，並不意欲限制所請求配方之範圍或實施。

此化合物可以微粉化或其他適當形式懸浮，或可被衍化以產生較可溶之活性產物或產生前體藥物。所形成混合物之形式係依許多因素而定，包括所意欲之投藥模式，及化合物在所選擇載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度係足以改善症狀之病徵，且可以經驗方式測定。

3. 經凍乾粉末

於本文中，吾人感興趣者亦為經凍乾粉末，其可被重配成溶液、乳化液及其他混合物，以供投藥。其亦可被重配及

調配成固體或凝膠。

無菌經凍乾粉末係經由使本文中所提供之化合物或其藥學上可接受之衍生物溶解在適當溶劑中而製成。此溶劑可含有賦形劑，其會改良粉末或製自該粉末之經重配溶液之安定性或其他藥理學成份。可使用之賦形劑，包括但不限於右旋糖、花楸糖醇、果糖、玉蜀黍糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他適當劑。此溶劑亦可含有緩衝劑，譬如檸檬酸鹽、磷酸鈉或鉀，或熟諳此藝者已知之其他此種緩衝劑，在典型上為約中性pH值下。此溶液在熟諳此藝者已知之標準條件下之隨後無菌過濾，接著為冷凍乾燥，係提供所要之配方。一般而言，係將所形成之溶液分配至凍乾用小玻瓶中。各小玻瓶將含有單一劑量(10-1000毫克，較佳為100-500毫克)或多重劑量之化合物。可將經凍乾粉末儲存在適當條件下，譬如在約4°C至室溫下。

此經凍乾粉末以注射用水重配，係提供使用於非經腸投藥之配方。為進行重配，每毫升無菌水或其他適當載劑係添加約1-50毫克，較佳為5-35毫克，更佳為約9-30毫克經凍乾粉末。精確量係依所選擇之化合物而定。此種量可以經驗方式決定。

4. 局部投藥

局部混合物係按關於局部與系統投藥所述製成。所形成之混合物可為溶液、懸浮液、乳化液或其類似物，且被調配成乳膏、凝膠、軟膏、乳化液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酏劑、糊劑、泡沫物、氣溶膠、灌注液、噴霧劑、栓

劑、繃帶、皮膚貼藥或任何其他適合局部投藥之配方。

可將化合物或其藥學上可接受之衍生物調配成氣溶膠，以供局部應用，譬如藉由吸入(參閱，例如美國專利4,044,126、4,414,209及4,364,923，其係描述傳輸類固醇之氣溶膠，其可用於治療炎性疾病，特別是氣喘)。供投予呼吸道之此等配方可呈霧化器用之氣溶膠或溶液形式，或作成吹入用之微細粉末，單獨或併用惰性載劑，譬如乳糖。在此種情況中，配方之粒子典型上具有直徑小於50微米，較佳係小於10微米。

化合物可經調配以供區域或局部塗敷，譬如供局部塗敷至皮膚與黏膜，譬如在眼睛中，呈凝膠、乳膏及洗劑形式，及供塗敷至眼睛，或供腦池內或椎管內塗敷。局部投藥係意欲涵蓋經皮傳輸，以及投予眼睛或黏膜，或供吸入療法。亦可投予活性化合物單獨或併用其他藥學上可接受賦形劑之鼻溶液。

此等溶液，特別是欲供眼睛使用者，可以適當鹽調配成0.01%-10%等滲溶液，pH約5-7。

5. 供其他投藥途徑用之組合物

其他投藥途徑，譬如局部塗敷、經皮貼藥及直腸投藥，亦意欲涵蓋於本文中。

經皮貼藥，包括離子電滲與電泳裝置，係為熟諳此藝者所習知。例如，此種貼藥係揭示於美國專利案號6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010,715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433 及 5,860,957 中。

供直腸投藥用之醫藥劑量形式，係為直腸栓劑、膠囊及片劑，以提供系統作用。直腸栓劑於本文中係用以意謂插入直腸中之固態物體，其會在體溫下溶解或軟化，釋出一或多種具藥理學上或治療上活性之成份。於直腸栓劑中使用之藥學上可接受之物質，係為鹼或媒劑，及提升熔點之作用劑。鹼之實例包括可可豆脂(可可豆油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙二醇)，以及脂肪酸類之甘油單-、二-及三酯之適當混合物。可使用不同鹼之組合。提升栓劑熔點之作用劑包括鯨蠟與蠟。直腸栓劑可無論是藉由壓縮方法或藉由模製製成。直腸栓劑之典型重量為約2至3克。

供直腸投藥用之片劑與膠囊，係使用如同關於供口服投藥配方之相同藥學上可接受之物質，及藉由相同方法製成。

6. 標的配方

本文中所提供之化合物或其藥學上可接受之衍生物，亦可經調配成為以欲被治療病患之特定組織、受體或身體之其他區域為標的。許多此種瞄準標的之方法，係為熟諳此藝者所習知。所有此種瞄準標的之方法係意欲涵蓋在本文中，用於本發明組合物。瞄準標的方法之非限制性實例，可參閱例如美國專利案號 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 及 5,709,874 中。

於一項具體實施例中，微脂粒懸浮體包括以組織為標的之微脂粒，譬如以腫瘤為標的之微脂粒，亦可適合作為藥學

上可接受之載體。其可根據熟諳此藝者已知之方法製備。例如，微脂粒配方可按美國專利4,522,811中所述製備。簡言之，微脂粒，譬如多層狀泡囊(MLV)，可經由使卵磷脂醯膽鹼與腦磷脂醯絲胺酸(7:3莫耳比)於燒瓶內側上乾燥而形成。添加本文中所提供之化合物在缺乏二價陽離子之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之溶液，並使燒瓶振盪，直到脂質薄膜分散為止。將所形成之泡囊洗滌，以移除未經包覆之化合物，藉離心粒化，然後再懸浮於PBS中。

7. 製品

此等化合物或藥學上可接受之衍生物可被包裝成製品，其含有包裝材料，本文中所提供之化合物或其藥學上可接受之衍生物，其係有效調制核受體活性，包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體，或用於治療、預防或改善核受體包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體所媒介之疾病或病症，或其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵，置於包裝材料內，及標識物，指示該化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，係用於調制核受體包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體之活性，或用於治療、預防或改善核受體包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體所媒介之疾病或病症，或其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及/或孤兒核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。

本文中所提供之製品係含有包裝材料。用於包裝醫藥產物之包裝材料，係為熟諳此藝者所習知。參閱，例如美國專

利 5,323,907、5,052,558 及 5,033,252。醫藥包裝材料之實例，包括但不限於氣泡包裝、瓶子、管件、吸入器、泵、袋子、小玻瓶、容器、注射器及適合所選擇配方及所意欲投藥與治療模式之任何包裝材料。本文中所提供化合物與組合物之寬廣系列配方，係意欲涵蓋在內，作為多種治療藥品，用於其中牽連核受體活性包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性作為病徵或原因之介體或助長因素之任何疾病或病症。

E. 化合物活性之評估

標準生理學、藥理學及生物化學程序可用以測試化合物，以確認具有調制核受體包括類法呢素X受體及 / 或孤兒核受體活性之生物學活性者。此種檢測包括例如生物化學檢測，譬如結合檢測、螢光偏振檢測、FRET為基礎之共活化劑反射增進檢測（一般性地參閱 Glickman 等人, *J. Biomolecular Screening*, 7 No. 1 3-10 (2002)），以及細胞為基礎之檢測，包括共同轉染檢測，利用 LBD-Gal 4 嵌合體與蛋白質-蛋白質交互作用檢測（參閱 Lehmann 等人, *J. Biol Chem.*, 272(6) 3137-3140 (1997)）。

高通過量篩檢系統係為市購可得（參閱，例如 Zymark 公司，Hopkinton, MA；空氣技術工業，Mentor, OH；Beckman 儀器公司，Fullerton, CA；精密系統公司，Natick, MA），其使得此等檢測能夠以高通過量模式操作。此等系統典型上係使整個程序自動化，包括所有試樣與試劑以吸量管吸取、液體分配計時培養及微板在適於檢測之偵測器中之最後讀取。此等可配置系統係提供高通過量與快速起動，以及高度靈活性與定

製性。此種系統之製造者係提供關於各種高通過量系統之詳細提案。因此，例如 Zymark 公司係提供技術公報，描述偵測基因轉錄、配位體結合等之調制之篩檢系統。

不需要洗滌或液體分離步驟之檢測，對於此種高通過量篩檢系統係為較佳，且包括生物化學檢測，譬如螢光偏振檢測(參閱，例如 Owicki, J., *Biomol Screen* 2000 年 10 月；5 (5)：297)閃爍親近檢測 (SPA)(參閱，例如 Carpenter 等人, *Methods Mol Biol* 2002；190：31-49)及螢光共振能轉移 (FRET) 或時間解析 FRET 為基礎之共活化劑反射增進檢測 (Mukherjee 等人, *J steroid Biochem Mol Biol* 2002 年 7 月；81 (3): 217-25; (Zhou 等人, *Mol Endocrinol* 1998 年 10 月；12 (10)：1594-604)。一般而言，此種檢測可使用無論是全長受體或經單離配位體結合功能部位 (LBD) 進行。在類法呢素 X 受體之情況中，LBD 包含全長順序之胺基酸 244 至 472。

若螢光標識配位體可以取用，則螢光偏振檢測係提供一種檢測化合物結合至吾人感興趣核受體之方式，其係度量由於微量標識配位體被化合物置換而發生之螢光偏振上之改變。此外，此途徑亦可用以監測螢光標識共活化肽對吾人感興趣核受體之配位體依存締合作用，以偵測配位體結合至吾人感興趣之核受體。

化合物結合至受體或具有 RXR 之異種二聚體複合物之能力，亦可在均相檢測格式中度量，其方式是使用閃爍親近檢測 (SPA)，評估化合物可與對受體具有已知親和力之放射線標識配位體競爭之程度。在此途徑中，藉由放射線標識化

合物發射之放射活性，當致使其緊密接近至核受體係結合至其上之閃爍體譬如含有 Ysi-銅之珠粒時，會產生光學信號。若放射線標識化合物自核受體被置換，則自核受體結合閃爍體發射之光線量會降低，且這可容易地使用標準微板液體閃爍板讀取器偵測，例如 Wallac Microbeta 讀取器。

類法呢素 X 受體與 RXR α 之異種二聚合作用，亦可藉由共振能轉移 (FRET) 或時間解析 FRET 度量，以監測本文中所提供之化合物結合至類法呢素 X 受體或其他核受體之能力。兩種途徑均依據以下事實，從供體分子至受體分子之能量轉移只發生在當供體與受體緊密接近時。典型上，係將吾人感興趣核受體之經純化 LBD 以生物素標識，然後與化學計量之鎘標識鏈黴胺基酸 (Wallac 公司) 混合，及將 RXR α 之已純化 LBD 以適當螢光團譬如 CY5TM 標識。將等莫耳量之每一種經改質 LBD 混合在一起，並在添加至無論是可變或恒定濃度之欲被測定親和力之試樣中之前，使其平衡至少 1 小時。於平衡後，時間解析螢光信號係使用螢光板讀取器定量。然後，可自螢光對所添加化合物濃度之圖形，估計化合物之親和力。

亦可利用此途徑，以度量共活化肽與核受體之配位體依存交互作用，以特徵鑒定本文中所揭示化合物之催動劑或拮抗劑活性。典型上，於此情況中之檢測係涉及利用重組谷胱甘肽-S-轉移酶 (GST)-核受體配位體結合功能部位 (LBD) 融合蛋白質，及衍生自共活化肽譬如類固醇受體共活化劑 1 (SRC-1) 之受體交互作用功能部位，而經定序之合成生物素化肽。

典型上，GST-LBD係經由鎔標記之抗-GST抗體，以鎔螯合物（供體）標識，而共活化肽係經由鏈黴胺基酸-生物素鏈結，以別藻藍素標識。

於核受體之催動劑存在下，將此肽添補至GST-LBD，致使鎔與別藻藍素緊密接近，使得能量能夠從鎔螯合物轉移至別藻藍素。在此複合物以340毫微米下之光線激發時，被鎔螯合物吸收之激發能，係被傳送至別藻藍素部份基團，而造成在665毫微米下之發射。若未致使鎔螯合物緊密接近別藻藍素部份基團，則只有極少或無能量轉移，且鎔螯合物之激發會造成在615毫微米下之發射。因此，在665毫微米下發射之光線強度，係賦予蛋白質-蛋白質交互作用強度之指標。核受體拮抗劑之活性，可藉由測定化合物競爭性地抑制（意即 IC_{50} ）核受體催動劑活性之能力進行度量。

此外，多種細胞為基礎之檢測操作法可成功地使用於篩選檢測中，以確認與剖析本發明化合物之專一性。此等途徑包括共同轉染檢測、移位作用檢測、互補檢測，及使用基因活化技術以過度表現內源核受體。

共同轉染檢測策略有三種基本變型存在，使用全長核受體之共同轉染檢測，使用嵌合核受體之共同轉染檢測，包括吾人感興趣核受體之配位體結合功能部位經融合至異種DNA結合功能部位，及以利用哺乳動物兩種雜種檢測系統為基礎之檢測。

此基本共同轉染檢測係以共同轉染至表現質粒之細胞中為基礎，以在細胞中表現吾人感興趣之核受體，該細胞中具

有報告子質粒，其包含報告子基因，其表現係在能夠與核受體交互作用之DNA順序之控制下(參閱，例如美國專利5,071,773、5,298,429、6,416,957，WO 00/76523)。經轉染細胞以核受體之催動劑處理，會增加該受體之轉錄活性，其係藉由增加報告子基因之表現作反映，其可藉由多種標準程序度量。

對於充作具有RXR之異種二聚體之受體，譬如類法呢素X受體，共同轉染檢測典型上係包括利用吾人感興趣之核受體與RXR兩者之表現質粒。典型共同轉染檢測需要獲取全長核受體及對吾人感興趣之核受體提供足夠篩檢敏感性與專一性之適當回應元素。

適用於共同轉染研究及剖析本文中所述化合物之基因編碼之下列全長先前所述蛋白質，係包括大白鼠類法呢素X受體(基因銀行登記編號NM_021745)、人類類法呢素X受體(基因銀行登記編號NM_005123)、人類RXR α (基因銀行登記編號NM_002957)、人類RXR β (基因銀行登記編號XM_042579)、人類RXR γ (基因銀行登記編號XM_053680)、人類LXR α (基因銀行登記編號NM_005693)、人類LXR β (基因銀行登記編號NM_007121)、人類PPAR α (基因銀行登記編號NM_005036)及人類PPAR δ (基因銀行登記編號NM_006238)。

報告子質粒可經由安置使適當最小啟動子下游之報告子基因編碼之cDNA，使用標準分子生物學技術建構。例如，建構蟲螢光素酶報告子質粒，可經由安置cDNA編碼之螢火蟲螢光素酶，鄰近疱疹病毒胸腺核苷激酶啟動子下游(位於胸

腺核苷激酶核苷酸順序之核苷酸殘基 -105 至 +51 處)，其係依次連結至各種回應元素。

共同轉染此表現與報告子質粒之許多方法，係為熟諳此藝者所已知，且可用於共同轉染檢測，以使質粒引進適當細胞類型中。典型上，此種細胞將不會以內源方式表現會與報告子質粒中所使用之回應元素交互作用之核受體。

許多報告子基因系統係為此項技藝中已知，且包括例如鹼性磷酸酶(Berger, J. 等人(1988) 基因 66 1-10; Kain, S.R. (1997) Methods. Mol. Biol. 63 49-60)、 β -半乳糖苷酶(參閱，1991年12月3日頒予 Nolan 等人之美國專利 5,070,012 與 Bronstein, I., 等人, (1989) J. Chemilum. Biolum. 4 99-111)、氯黴素乙醯轉移酶(參閱 Gorman 等人, Mol Cell Biol. (1982) 2 1044-51)、 β -葡萄糖苷酸酶、過氧化酶、 β -內醯胺酶(美國專利 5,741,657 與 5,955,604)、催化抗體、蟲螢光素酶(美國專利 5,221,623; 5,683,888; 5,674,713; 5,650,289; 5,843,746)及天然螢光蛋白質(Tsien, R.Y. (1998) Annu. Rev. Biochem. 67 509-44)。

利用包含吾人感興趣核受體之配位體結合功能部位(LBD)至異種DNA結合功能部位(DBD)之嵌合體，會擴大細胞為基礎檢測之多變性，其方式是將討論中核受體之活化作用，引導至藉由已定義DNA結合功能部位辨識之已定義DNA結合元素(參閱 WO95/18380)。在使用天然DNA結合功能部位之生物回應或篩檢窗口不令人滿意之情況中，此項檢測會擴大細胞為基礎共同轉染檢測之利用性。

一般而言，此操作法係類似與基本共同轉染檢測一起使用

者，惟使用嵌合構造物取代全長核受體。與全長核受體一樣，經轉染細胞以核受體LBD之催動劑處理，會增加異種DNA結合功能部位之轉錄活性，其係藉由增加如上述報告子基因之表現作反映。典型上，對此種嵌合構造物而言，係使用得自經定義核受體，或得自酵母或細菌衍生之轉錄調節劑譬如GAL 4與Lex A/Umod超族群成員之DNA結合功能部位。

用於篩檢本發明化合物之第三種細胞為基礎之檢測，係為哺乳動物二雜種檢測，其係度量核激素受體於配位體存在下與輔因子交互作用之能力(參閱，例如美國專利US 5,667,973、5,283,173及5,468,614)。此基本途徑係為產生三種質粒構造物，其使得核受體與該交互作用蛋白質之交互作用，能夠在活細胞內被偶合至轉錄讀出。第一種構造物為表現質粒，用以表現融合蛋白質，其包含交互作用蛋白質，或該蛋白質之一部份含有交互作用功能部位，經融合至GAL4 DNA結合功能部位。第二種表現質粒包括DNA編碼之吾人感興趣之核受體，經融合至強轉錄活化作用功能部位，譬如VP16，而第三種構造物包括報告子質粒，其包含具有最小啟動子與GAL4上游活化順序之報告子基因。

一旦全部三種質粒均被引進細胞中，在第一種構造物中經編碼之GAL4 DNA結合功能部位，即允許融合蛋白質專一性結合至最小啟動子上游之GAL4位置。但是，由於GAL4 DNA結合功能部位在單離時典型上未具有強轉錄活化性質，故報告子基因之表現只發生在低程度下。於配位體存在下，核受體-VP16融合蛋白質可結合至GAL4交互作用蛋白質融合

蛋白質，致使強轉錄活化劑VP16緊密接近報告子基因之GAL4結合位置與最小啟動子區域。此交互作用會顯著地加強報告子基因之轉錄，其可針對如上述之各種報告子基因度量。報告子基因之轉錄因此係藉由交互作用蛋白質與吾人感興趣核受體之交互作用，以配位體依存方式驅動。

任何化合物，其係為類法呢素X受體活化作用之候選者，可藉此等方法測試。一般而言，化合物係在數種不同濃度下測試，以使受體活化作用若存在時將被檢出且被辨識之機會達最佳化。典型上，檢測係以三份複製進行，且在實驗誤差達低於15%內改變。各實驗典型上係重複三次或更多次，而具有類似結果。

報告子基因之活性可合宜地對內部對照組正規化，並將數據以相對於未經處理細胞之倍數活化作用作圖。正對照組化合物(催動劑)可伴隨著DMSO一起加入，作為高與低對照組，用於檢測數據之正規化。同樣地，拮抗劑活性可藉由測定化合物競爭性地抑制催動劑活性之能力進行度量。

此外，可評估化合物與組合物增加或降低已知被類法呢素X受體及其他核受體在活體內調制之基因表現之能力，使用Northern-沾吸、RT-PCR或寡核苷酸微陣列分析法，以分析RNA含量。Western-沾吸分析可用以度量被類法呢素X受體標的基因編碼蛋白質之表現。已知會被類法呢素X受體調節之基因，係包括膽固醇7 α -羥化酶(CYP7A1)，在膽固醇轉化成膽汁酸中之速率限制酶，小異種二聚體配對物-1(SHP-1)，膽汁鹽輸出泵(BSEP, ABCB11)，小管膽汁酸輸出蛋白質，牛磺膽酸

鈉共同輸送多肽 (NTCP, SLC10A1) 及腸膽汁酸結合蛋白質 (I-BABP)。

對所請求化合物有直接關聯性之多種疾病，有已建立之動物模式存在，且其可用以進一步剖析及特徵鑒定所請求之化合物。此等模式系統包括使用 Zucker (fa/fa) 大白鼠或 (db/db) 老鼠之糖尿病脂血症障礙，使用載脂蛋白 E 缺乏老鼠 (ApoE^{-/-}) 之自發性血脂肪過多，使用低密度脂蛋白受體缺乏老鼠 (LDLR^{-/-}) 之飲食引致之血脂肪過多，及使用 Apo E^{-/-} 與 LDL^{-/-} 兩種老鼠，經餵食西式膳食 (21% 脂肪, 0.05% 膽固醇) 之動脈粥瘤硬化。此外，類法呢素 X 受體或 LXR 動物模式 (例如被剔除之老鼠) 可用以進一步於活體內評估本發明化合物與組合物 (參閱，例如 Sinal 等人, *Cell*, 102: 731-744 (2000), Peet 等人, *Cell*, 93: 693-704 (1998))。

F. 化合物與組合物之使用方法

亦提供本文中所提供化合物與組合物之使用方法。此等方法係涉及活體外與活體內使用化合物與組合物以改變核受體活性，包括類法呢素 X 受體及 / 或孤兒核受體活性，及治療、預防或改善藉由核受體活性包括類法呢素 X 受體及 / 或孤兒核受體活性所調制，或其中牽連核受體活性包括類法呢素 X 受體及 / 或孤兒核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵。此種化合物或組合物典型上將在本文所述活體外檢測之一中，顯示類法呢素 X 受體催動劑、部份催動劑、部份拮抗劑或拮抗劑活性。

提供經由使受體與一或多種本文中所提供之化合物或組合

物接觸，以改變核受體活性包括類法呢素X受體及／或孤兒核受體活性之方法。

降低血漿膽固醇含量及直接或間接調制膽固醇新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

使用化合物與組合物以降低飲食膽固醇吸收之方法(參閱，例如國際專利申請案公報00/40965)係提供於本文中。亦提供使用所請求之化合物與組合物以增加ATP-結合卡匣(ABCA1)之表現，於是增加哺乳動物細胞中逆膽固醇輸送之方法(參閱，例如國際專利申請案公報WO 00/78972)。

降低血漿甘油三酯含量及直接或間接調制甘油三酯新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

降低膽汁酸含量及直接或間接調制膽汁酸新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌、排泄或膽汁酸匯集大小或組合物之方法，係經由投予本文中所提供之所請求化合物與組合物提供。

治療、預防或改善會影響膽固醇、甘油三酯或膽汁酸含量或其任何組合之疾病或病症之一或多種病徵之方法，係使用本文中所提供之化合物與組合物提供。

提供一些方法，以治療、預防或改善血脂肪過多、高膽固醇血症、脂血症障礙及脂肪代謝障礙之一或多種病徵，以及治療其併發症。

"血脂肪過多"一詞係指異常高含量之脂質存在於血液中。

血脂肪過多可以至少三種形式呈現：(1)高膽固醇血症，意即高LDL膽固醇含量(120毫克 / 公合及較高)；(2)血甘油三酯過多，意即高甘油三酯含量；(150毫克 / 公合及較高)及(3)合併之血脂肪過多，意即高膽固醇血症與血甘油三酯過多之組合。

"脂血症障礙"一詞係指異常含量之脂蛋白在血漿中，包括降低及 / 或提高含量之脂蛋白(例如提高含量之低密度脂蛋白(LDL)、極低密度脂蛋白(VLDL)及降低含量之高密度脂蛋白(HDL)(低於40毫克 / 公合))。

亦提供治療、預防或改善動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件及動脈粥瘤硬化性心與血管疾病之一或多種病徵之方法。

動脈粥瘤硬化為其中脂肪物質、膽固醇、細胞廢棄產物、鈣及其他物質之沉積物被蓄積在動脈內襯中之過程。此蓄積係被稱為斑點。其最初會影響大與中等大小之動脈。一些動脈硬化經常發生在當人們生長得較年老時。

斑點可能生長得足夠大，而顯著地降低血液流經動脈。但是，對身體之顯著傷害亦可發生在當動脈壁變脆且破裂時。破裂之動脈粥瘤硬化斑可能會造成血凝塊形成，其可阻斷血液流動或分開，且運行至身體之另一個部份。若碰巧以及血凝塊阻塞饋入心臟之血管之任一情況，則其可能會造成心臟病發作。若血凝塊阻塞饋入腦部之血管，則其可能會造成中風。而若供應至兩臂或兩腳之血液降低，則其可能會造成行走困難及最後為壞疽。

因此，動脈粥瘤硬化係涵蓋一範圍之由於原發性疾病形態所發生之血管疾病與症狀。動脈粥瘤硬化性心與血管疾病可被從事有關聯醫學領域之醫師所察覺與明瞭，且包括下列：於血管再形成程序後之再狹窄、冠狀心臟疾病（亦稱為冠狀動脈心臟疾病或絕血性心臟疾病），腦血管疾病，包括絕血性中風、多梗塞癡呆症，及末梢血管疾病，包括勃起機能障礙。

可投予本發明之化合物或組合物，以預防或降低冠狀心臟疾病事件、腦血管事件及／或間歇性跛行之發生或其中有復發可能性存在之危險。

冠狀心臟疾病事件係意欲包括冠狀心臟疾病死亡、心肌梗塞及冠狀血管再形成程序。腦血管事件係意欲包括絕血性或出血性中風（亦稱為腦血管意外）與短暫絕血性發作。間歇性跛行係為末梢血管疾病之臨床証明。

於本文中使用的"動脈粥瘤硬化性疾病事件"一詞，係意欲涵蓋冠狀心臟疾病事件、腦血管事件及間歇性跛行。已在先前歷經一或多種非致死動脈粥瘤硬化性疾病事件之人們，係意欲為有此種事件復發可能性存在者。

此外，本發明亦提供預防或降低首次或隨後發生動脈粥瘤硬化性疾病事件危險之方法，其包括對處於此種事件危險下之病患投予預防上有效量之本發明化合物或組合物。病患在投藥時可能已具有動脈粥瘤硬化性疾病，或可能處於發展出該疾病之危險下。

發展動脈粥瘤硬化性疾病事件之危險因素，包括漸增年齡

(65歲及超過)、男性、動脈粥瘤硬化性疾病事件之家族病歷、高血液膽固醇(尤其是LDL或"不好的"膽固醇超過100毫克/公合)、吸煙與曝露至煙草煙霧、高血壓、糖尿病、肥胖及身體不活動。

於另一方面，本發明方法亦在具有動脈粥瘤硬化性疾病之病患中，用以自組織沉積物譬如動脈粥瘤硬化斑或黃色瘤中移除膽固醇，該疾病係藉由臨床跡象証明，譬如絞痛、跛行、嘈聲，已患有心肌梗塞或短暫絕血性發作者，或經血管X射線檢法、音波記錄法或MRI診斷出者。

治療、預防或改善糖尿病之一或多種病徵，以及治療糖尿病併發症之方法(參閱，例如國際專利申請案公報WO 01/82917)，亦使用本文中所提供之化合物與組合物提供。

糖尿病(diabetes mellitus)，通常稱為糖尿病(diabetes)，係指一種疾病或症狀，其一般特徵為在葡萄糖之生產與利用上之代謝缺陷，這會造成未能在身體中保持適當血糖含量(參閱，例如 LeRoith, D. 等人, (編著), 糖尿病 (Lippincott-Raven 出版社, Philadelphia, PA. U.S.A. 1996))。

在第2類型糖尿病之情況中，此疾病之特徵為胰島素抗藥性，其中胰島素失去其施加生物學作用越過寬廣濃度範圍之能力。對胰島素回應之此種抗藥性，會造成肌肉中葡萄糖攝取、氧化作用及儲存之不足夠胰島素活化作用，及脂肪組織中之脂肪分解及肝臟中之葡萄糖生產與分泌之不適當胰島素阻遏(參閱，例如 Reaven G. M., J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9: 387-406，與 Flier, J. Ann Rev. Med. (1983) 34: 145-60)

。所造成之症狀為提高血糖，其係被稱為"高血糖"。未經控制之高血糖係伴隨著增加與過早之死亡率，此係由於增加微血管與巨血管疾病之危險所致，包括視網膜病(由於眼中之血管傷害所致之視覺減弱或喪失)；神經病(由於對神經系統之血管傷害所致之神經傷害與足部問題)；及腎病(由於腎臟中之血管傷害所致之腎臟疾病)、高血壓、腦血管疾病及冠狀心臟疾病。因此，葡萄糖等穩性之控制為糖尿病治療之一種重要途徑。

治療、預防或改善胰島素不靈敏性或抗藥性之一或多種病徵，以及治療胰島素不靈敏性或抗藥性之併發症之方法(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 01/82917)，亦使用本文中所提供之化合物與組合物提供。

治療、預防或改善高血糖之一或多種病徵，以及治療高血糖併發症之方法(參閱，例如國際專利申請案公報 WO 01/82917)，亦使用本文中所提供之化合物與組合物提供。

胰島素抗藥性已被假設會使高血壓、葡萄糖不容許性、胰島素過多、增加含量之甘油三酯及降低之HDL膽固醇以及中樞與整體肥胖之群集合為一體。胰島素抗藥性與葡萄糖不容許性、增加血漿甘油三酯與降低高密度脂蛋白膽固醇濃度、高血壓、血尿酸過高、較小較稠密低密度脂蛋白粒子及較高循環含量之血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1之結合，已被稱為"徵候簇X"(參閱，例如 Reaven G.M., *Physiol. Rev.* (1995) 75: 473-486)。因此，係提供治療、預防或改善相關於糖尿病、高血糖或胰島素抗藥性之任何病症，包括構成"徵

候簇X"之疾病狀態、症狀或病症之群集之方法。

此外，本發明亦提供在病患中預防或降低高血糖、胰島素抗藥性或糖尿病發展之危險之方法，其包括對處於此種事件危險下之病患投予預防上有效量之本發明化合物或組合物。病患可能已經是肥胖(BMI為30.0或較大)、過重(BMI為25.0至30.0)或具有發展糖尿病之其他危險因子，包括年齡、家族病歷及身體不活動。

進一步於本文中提供者為藉由投予本文中所提供之化合物或組合物，以治療、預防或改善膽汁鬱滯之一或多種病徵，以及治療膽汁鬱滯併發症之方法。

膽汁鬱滯典型上係因肝臟內(肝內)或肝臟外(肝外)之一些因素所造成，且會導致膽汁鹽、膽色素膽紅質及脂質蓄積在血流中，代替正常情況下之被脫除。

肝內膽汁鬱滯之特徵為小導管之廣泛堵塞或一些病症，譬如肝炎，其會減弱身體脫除膽汁之能力。肝內膽汁鬱滯亦可因酒精性肝病、原發性膽汁性硬變、已從身體之另一部份擴散(轉移)之癌症、原發性硬化性膽管炎、膽結石、膽絞痛及急性膽囊炎所造成。亦可因手術、嚴重損傷、膽囊纖維變性、感染或靜脈內饋入或被藥物所引致之併發症而發生。膽汁鬱滯亦可因懷孕之併發症而發生，且經常在次與末三個月期間發展。

肝外膽汁鬱滯最常因輸膽管石病(膽管石)、良性膽管狹窄(一般導管之非癌性變窄)、膽管癌(導管癌)及胰癌所造成。肝外膽汁鬱滯可因許多藥療法之副作用而發生。

因此，本文中所提供之化合物或組合物可用於治療、預防或改善肝內或肝外膽汁鬱滯之一或多種病徵，包括但不限於膽動脈炎、產科膽汁鬱滯、新生兒膽汁鬱滯、藥物引致之膽汁鬱滯、由於C型肝炎感染而發生之膽汁鬱滯、慢性膽汁鬱滯肝病，譬如原發性膽汁性硬變(PBC)與原發性硬化性膽管炎(PSC)。

本發明所進一步提供者為藉由投予本發明化合物或組合物，以治療肥胖以及治療肥胖併發症之方法。"肥胖的"與"肥胖"之術語，根據世界衛生組織，係指身體質量指數(BMI)對男性為大於27.8公斤/平方米，而對女性為27.3公斤/平方米(BMI等於體重(公斤)/高度(平方米))。肥胖係連結至多種醫療症狀，包括糖尿病與動脈粥瘤硬化性疾病事件(參閱，例如 Barre-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11: 172-181；與 Knowler 等人, *Am. J Clin. Nutr.* (1991) 53: 1543-1551)。因此，所請求之化合物或組合物可用於治療肥胖或其併發症，並可如前文所述經確認、調配及投藥。

G. 組合療法

亦意欲涵蓋於本文中者為組合療法，其係使用一或多種本文中所提供之化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，且併用下列之一或多種：抗高血脂劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑(譬如 HMG CoA 還原酶抑制劑，譬如洛伐制菌素(lovastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)及利伐制菌素(rivastatin))，醯基-輔

酶 A：膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑，普洛布可 (probucol)、瑞洛西吩 (raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑 (譬如陰離子交換樹脂或四級胺類 (例如消膽胺 (cholestyramine) 或可列斯替保 (colestipol)))、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯 (clofibrate)、非諾纖酸酯 (fenofibrate)、苯并纖酸酯 (benzofibrate)、西普纖酸酯 (cipofibrate)、吉姆纖唑 (gemfibrozil)、維生素 B₆、維生素 B₁₂、抗氧化劑維生素、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、血管收縮素 II 拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑、LXR α 或 β 催動劑、拮抗劑或部份催動劑、阿斯匹靈或纖維酸衍生物。本文中所提供之化合物或組合物或其藥學上可接受之衍生物，係在與一或多種上述藥劑投藥之同時、在其之前或在其之後投藥。亦提供含有本文中所提供之化合物與一或多種上述藥劑之醫藥組合物。

組合療法包括投予單一醫藥劑量配方，其含有本發明化合物與一或多種其他活性劑，以及以其自有個別醫藥劑量配方投予本發明化合物與每一種活性劑。例如，本發明之類法呢素 X 受體催動劑、部份催動劑、部份拮抗劑或拮抗劑，及 HMG-CoA 還原酶抑制劑，可以單一口服劑量組合物，譬如片劑或膠囊，一起投予病患，或每一種藥劑以個別口服劑量配方投予。在使用個別劑量配方之情況中，本文所述之化合物與一或多種其他活性劑可在基本上同一時間下，意即同時地，或在個別交錯時間下，意即相繼地投予；應明瞭組合療法係包括所有此等服用法。

調制或預防動脈粥瘤硬化之病徵或有關聯併發症展開之組合療法之實例，係與一或多種下列活性劑一起投予：抗高血脂劑；血漿HDL-提升劑；抗高膽固醇血症劑，譬如膽固醇生物合成抑制劑，例如羥甲基戊二醯基(HMG) CoA 還原酶抑制劑(亦被稱為制菌素，譬如洛伐制菌素(lovastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)及阿托瓦制菌素(atorvastatin))、HMG-CoA 合成酶抑制劑、角鯊烯環氧酶抑制劑或角鯊烯合成酶(synthetase)抑制劑(亦稱為角鯊烯合成酶(synthase)抑制劑)；醯基輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，譬如美林醯胺(melinamide)；普洛布可(probucol)；菸鹼酸及其鹽，以及菸鹼醯胺；膽固醇吸收抑制劑，譬如 β -谷甾醇；膽汁酸多價螯合劑陰離子交換樹脂，譬如消膽胺(cholestyramine)、可列斯替保(colestipol)，或交聯葡聚糖之二烷胺基烷基衍生物；LDL(低密度脂蛋白)受體誘發物；纖維酸酯，譬如氯苯丁酯(clofibrate)、苯雜纖維酸酯(bezafibrate)、非諾纖維酸酯(fenofibrate)及吉姆纖唑(gemfibrozil)；維生素B₆(亦稱為吡哆醇)及其藥學上可接受之鹽，譬如HCl鹽；維生素B₁₂(亦稱為氰鈷胺酸)；維生素B₃(亦稱為菸鹼酸與菸鹼醯胺,同前文)；抗氧化劑維生素，譬如維生素C與E及 β 胡蘿蔔素； β -阻斷劑；LXR α 或 β 催動劑、拮抗劑或部份催動劑，血管收縮素II拮抗劑；血管收縮素轉化酶抑制劑；及血小板凝集抑制劑，譬如血纖維蛋白原受體拮抗劑(意即糖蛋白IIb/IIIa血纖維蛋白原受體拮抗劑)及阿斯匹靈。

本發明化合物或組合物較佳係與膽固醇生物合成抑制劑，

特別是HMG-CoA還原酶抑制劑，一起投藥。HMG-CoA還原酶抑制劑一詞，係意欲包括具有HMG-CoA還原酶抑制活性之化合物之所有藥學上可接受之鹽、酯、自由態酸及內酯形式，因此，此種鹽類、酯類、自由態酸及內酯形式之用途，係包含在本發明之範圍內。其他HMG-CoA還原酶抑制劑可容易地使用此項技藝中所習知之檢測確認。例如，適當檢測係描述或揭示於美國專利4,231,938與WO 84/02131中。適當HMG-CoA還原酶抑制劑之實例，包括但不限於洛伐制菌素(lovastatin)(MEVACOR[®]；參閱美國專利4,231,938)；辛伐制菌素(simvastatin)(ZOCOR[®]；參閱美國專利4,444,784)；普拉伐制菌素(pravastatin)鈉(PRAVACHOL[®]；參閱美國專利4,346,227)；弗伐制菌素(fluvastatin)鈉(LESCOL[®]；參閱美國專利5,354,772)；阿托瓦制菌素(atorvastatin)鈣(LIPITOR[®]；參閱美國專利5,273,995)及利伐制菌素(rivastatin)(亦稱為些利伐制菌素(cerivastatin))；參閱美國專利5,177,080)。可用於本發明方法中之此等與其他HMG-CoA還原酶抑制劑之結構式，係描述於M. Yalpani, "降低膽固醇藥物," 化學與工業, 第85-89頁(1996年2月5日)之第87頁中。於一項具體實施例中，HMG-CoA還原酶抑制劑係選自洛伐制菌素(lovastatin)與辛伐制菌素(simvastatin)。

HMG-CoA還原酶抑制劑之劑量資訊，係為此項技藝中所習知，因為數種HMG-CoA還原酶抑制劑係在美國銷售。特定言之，HMG-CoA還原酶抑制劑之日服劑量，可為相同或類似被採用於抗高膽固醇血症治療之量，且係描述於醫師之桌上參考資料(PHYSICIANS' DESK REFERENCE), (PDR)中。例如，參閱

此 PDR 之第 50 版, 1996 (醫療經濟學公司); 特定言之, 參閱第 216 頁, 標題為 "血脂肪過少", 次標題為 "HMG-CoA 還原酶抑制劑", 及其中所引述之參考資料頁。HMG-CoA 還原酶抑制劑之口服劑量, 較佳為約 1 至 200 毫克 / 天, 且更佳為約 5 至 160 毫克 / 天。但是, 劑量將依所使用特定 HMG-CoA 還原酶抑制劑之功效, 以及如上述之其他因素而改變。具有足夠較大功效之 HMG-CoA 還原酶抑制劑, 可以亞毫克每日劑量給予。

以下述作為實例, 對辛伐制菌素之日服劑量可選自 5 毫克、10 毫克、20 毫克、40 毫克、80 毫克及 160 毫克, 對洛伐制菌素為 10 毫克、20 毫克、40 毫克及 80 毫克; 對弗伐制菌素鈉為 20 毫克、40 毫克及 80 毫克; 及對普拉伐制菌素鈉為 10 毫克、20 毫克及 40 毫克。對阿托瓦制菌素鈣之日服劑量, 可在 1 毫克至 160 毫克之範圍內, 且更特定言之, 為 5 毫克至 80 毫克。口服投藥可呈每日二、三或四次之單一或分離劑量, 惟 HMG-CoA 還原酶抑制劑之單一日服劑量為較佳。

糖尿病患者多半會遭受到過早發展之動脈粥瘤硬化性疾病事件, 及增加速率之心與血管與末梢血管疾病。血脂肪過多與脂血症障礙為此等疾病之重要沉澱因子。參閱, 例如 Wilson, J. 等人, (編著), 脂質代謝之病症, 第 23 章, 內分泌學教科書, 第 9 版 (W. B. Sanders 公司, Philadelphia, PA. U.S.A. 1998)。脂血症障礙之特徵為脂蛋白在血漿中之異常含量 (例如提高含量之 LDL、VLDL, 及降低含量之 HDL), 且在糖尿病患者中已被証實係為增加冠狀事件與死亡發生率之主要助長因素之一 (參閱, 例如 Joslin, E. Ann. Chim. Med. (1927) 5: 1061-1079)。自當時

起，流行病學研究已確認其關聯，且在糖尿病患者中，當與非糖尿病患者比較時，已証實冠狀死亡之數倍增加(參閱，例如 Garcia, M. J. 等人, 糖尿病 (1974) 23: 105-11 (1974); 及 Laakso, M. 與 Lehto, S., 糖尿病回顧 (1997) 5 (4): 294-315)。

本發明方法可有效地併用一或多種其他活性抗糖尿病劑，依所要之標的療法而定(參閱，例如 Turner, N. 等人, Prog. Drug Res. (1998) 51 : 33-94 ; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21 : 160-178 ; 及 DeFronzo, R. 等人 (編著), 糖尿病回顧 (1997) 第 5 卷, 第 4 期)。

許多研究已探討與口服藥劑組合療法之利益(參閱，例如 Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84 : 1165-71 ; 英國前景糖尿病研究團隊: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21: 87-92; Bardin, C.W., (編著), 內分泌學與新陳代謝之現行療法, 第 6 版 (Mosby--年鑑公司, St. Louis, Mo .1997); Chiasson, J. 等人, Ann. Intern. Med. (1994) 121 : 928-935 ; Coniff, R. 等人, Clin. Ther. (1997) 19 : 16-26 ; Coniff, R. 等人, Am. J. Med. (1995) 98 : 443-451 ; 及 Iwamoto, Y. 等人, Diabet. Med. (1996) 13365-370 ; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82(12A): 3U-17U)。

。此等研究顯示與糖尿病有關聯血脂肪過多之調制，可進一步改善糖尿病之治療結果。

因此，本文中所請求之另一種組合療法，係適合治療糖尿病及其相關病徵、併發症及病症，且包括共同投予本文中所提供之化合物或組合物，與例如磺醯基脲類(譬如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、醋磺環己脲、甲磺氮革脲、葛來布賴得(glyburide)、葛利可拉再(gliclazide)、葛來臬斯(glynase)、葛利美皮利得(glimepiride)及葛利皮再得(glipizide))、雙縮脲(譬如二甲

雙胍 (metformin))、噻唑啉二酮 (譬如西葛塔宗 (ciglitazone)、皮歐葛塔宗 (pioglitazone)、卓葛塔宗 (troglitazone) 及若西葛塔宗 (rosiglitazone))；及相關胰島素敏化劑，譬如 PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ 之選擇性與非選擇性活化劑；LXR α 或 β 催動劑、拮抗劑及部份催動劑，脫氫表雄甾酮 (亦被稱為 DHEA 或其共軛硫酸酯 DHEA-SO₄)；抗類皮質糖；TNF α -抑制劑； α -葡萄糖苷酶抑制劑 (譬如阿卡糖 (acarbose)、米葛利妥 (miglitol) 及沃葛利糖 (voglibose))、普拉林太 (pramlintide) (人類激素糊精之合成類似物)、其他胰島素促分泌素 (譬如瑞巴葛奈 (repaglinide)、葛利奎東 (gliquidone) 及拿貼葛奈 (nateglinide))、胰島素，以及上文關於治療動脈粥瘤硬化所討論之活性劑。

本文中所請求組合療法之另一實例，係為共同投予本文中所提供之所請求化合物或組合物，與用於治療肥胖或肥胖相關病症之化合物或組合物，其中所請求之化合物可有效地併用例如苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪叻啉；芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑；希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑 (譬如奧麗斯特 (orlistat))，LXR α 或 β 催動劑、拮抗劑及部份催動劑，及勒帕茄鹼。於治療肥胖或肥胖相關病症中使用之其他藥劑，包括神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H₃ 受體、多巴胺 D₂ 受體、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、高良薑黃素及 γ 胺基丁酸 (GABA)。

所請求組合療法之另一項實例為共同投予本文中所提供之

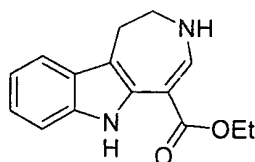
所請求化合物或組合物，與用於治療膽汁鬱滯及其相關病徵、併發症及病症之化合物或組合物。此種共同投予之化合物包括例如亞克提哥 (Actigall)(烏索脫氧膽酸-UDCA)、皮質類固醇、抗傳染劑 (Rifampin、Rifadin、Rimactane)、抗病毒劑、維生素D、維生素A、苯巴比妥、消膽胺 (cholestyramine)、UV光、抗組織胺類、口服阿片製劑受體拮抗劑及雙磷酸鹽類，用於治療、預防或改善肝內或肝外膽汁鬱滯之一或多種病徵。此等藥劑之劑量資訊係為此項技藝中所習知。

【實施方式】

下述實例係僅為說明目的而提供，並非意欲限制本發明之範圍。

實例 1

1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-B]吲哚 -5-羧酸乙酯之製備



A. 將色胺鹽酸鹽 (1.96 克，10 毫莫耳)、3-溴基丙酮酸乙酯 (1.67 毫升，1.2 當量) 及脫色炭 (0.5 克) 在無水乙醇中之混合物，於氮氣下，加熱至回流過夜。添加 TEA，並將反應混合物加熱至回流，再歷經 7.5 小時。於冷卻後，藉過濾移除炭，並以乙醇洗滌。使濾液在真空下濃縮，並以水 (20 毫升) 稀釋。然後，將其藉 EtOAc 萃取 (3x30 毫升)，並將合併之有機層以鹽水洗滌，及以 MgSO_4 脫水乾燥。使溶劑蒸發，並自 DCM-己烷再結晶，獲得標題化合物 (1.17 克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ

10.49 (1H, br s), 7.79 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.06 (2H, m), 5.27 (1H, br s), 4.29 (2H, q) 3.58 (2H, m), 3.17 (2H, m), 1.36 (3H, t) ; MS (ES) : 257 (MH⁺).

B. 以類似方式，但使用經適當取代之色胺置換色胺鹽酸鹽，製備下列化合物：

9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.36 (1H, br s), 7.80 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 5.28 (1H, br s), 4.27 (2H, q), 3.86 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.14 (2H, t), 1.34 (3H, t) ; MS (ES) : 287 (MH⁺) ;

8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H NMR (CDCl₃) : δ 10.50 (1H, br s), 7.82 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.03 (1H, dd), 6.81 (1H, m), 5.30 (1H, br s), 4.27 (2H, q), 3.61 (2H, m), 3.11 (2H, t), 1.34 (3H, t) ; MS (ES) : 275 (MH⁺) ;

9-氯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.56 (1H, br s), 7.82 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 5.34 (1H, br s), 4.26 (2H, q), 3.58 (2H, m), 3.10 (2H, m), 1.34 (1H, t) ; MS (ES) : 290 (MH⁺) ;

8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.51 (1H, br s), 7.79 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 6.99 (1H, dd), 6.80 (1H, m), 4.27 (2H, q), 3.59 (2H, m), 3.14 (2H, m), 1.34 (1H, t) ; MS (ES) : 274 (MH⁺) ;

7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.43 (1H, br s), 7.82 (1H, d), 7.27 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.89

(1H, d), 5.29 (1H, br s), 4.27 (2H, q), 3.61 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.51 (3H, s), 1.36 (3H, t); MS (ES): 271 (MH^+);

9-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; MS (ES): 273 (MH^+);

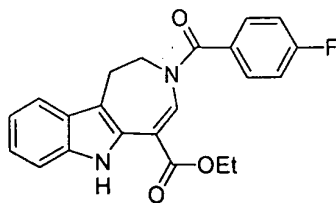
9-溴基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 10.37 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.31 (1H, d), 6.96 (2H, m), 5.13 (1H, s), 4.17 (2H, dd), 3.38 (2H, m), 2.90 (2H, m), 1.13 (3H, t); MS (ESI): 335, 337 (MH^+);

7-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; MS (ES): 275 (MH^+);

7-苄氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; 及
10-苄氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與4-苄氧基色胺鹽酸鹽。

實例 2

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯(實例1, 52毫克, 0.2毫莫耳)在DCM中之溶液內, 添加氯化4-氟苯甲酰(36微升, 0.2毫莫耳)與TEA(56微升, 0.4毫莫耳), 並使混合物於20°C下振盪過夜。添加緩血酸胺樹脂(50毫克), 並將此懸

浮液於 20°C 下振盪 2 小時。經過 florisil 藥筒，藉過濾移除樹脂。蒸發溶劑，獲得粗產物，經由以甲醇研製使其純化，獲得標題化合物 (28 毫克)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.31 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.36 (1H, d), 6.90-7.04 (5H, m), 3.99-4.06 (4H, m), 3.06 (2H, t), 1.02 (3H, t)；MS (ES)：379 (MH^+)。

B. 以類似步驟 A 中所述之方式，但使用實例 1B 中經適當取代之 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

9-羥基 -1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.57 (1H, s), 8.26 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.32-7.16 (5H, m), 6.88 (1H, d), 5.35 (1H, s), 4.28 (2H, q), 3.62 (2H, m), 3.14 (2H, m), 1.35 (3H, t)。MS (ES)：395 (MH^+)；

7-氟基 -3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ES)：397 (MH^+)；

7-苄氧基 -3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ES)：485 (MH^+)；及

10-苄氧基 -3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ES)：485 (MH^+)。

C. 以類似步驟 A 之方式，但使用 10-苄氧基 -1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯，並以氯化 3,4-二氟苯甲醯置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

10-苄氧基 -3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ES)：503 (MH^+)。

D. 以類似步驟A之方式，但使用5,6,7,12-四氫苯并[2,3]氮呋并[4,5-b]吡啶，置換1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

(6,7-二氫-12H-苯并[2,3]氮呋并[4,5-b]吡啶-5-基)-(4-氟苯基)-甲酮, 5,6,7,12-四氫苯并[2,3]氮呋并[4,5-b]吡啶 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.31 (1H, s), 7.70 (H, d), 7.61 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.25-7.32 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.99 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.76 (3H, dd), 5.28 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.20 (2H, m). MS (ES) : 437 (MH^+).

E. 以類似步驟A中所述之方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯或異氰酸酯，置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.46 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.30 (2H, m), 7.13 (1H, m), 6.98-7.06 (4H, m), 4.12-4.18 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.20 (2H, m), 1.15 (3H, t) ; MS (ES) : 779 (MH^+) ;

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.34 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.34-7.37 (3H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.05 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.09 (2H, q), 4.08 (2H, t), 3.09 (2H, t), 1.02 (3H, t) ; MS (ES) : 395 (MH^+) ;

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并-[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.55 (1H, br s), 7.60 (2H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.30 (4H, m), 3.34 (2H, m), 1.35 (3H, m) MS (ES) : 429 (MH^+) ;

3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-}$

NMR (CDCl₃) : δ 10.46 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.05 (1H, m), 4.19-4.33 (4H, m), 3.22 (2H, t), 1.13 (3H, t); MS (ES): 361 (MH⁺);

3-(2,4-二氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并-[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.49 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.93 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.16 (2H, m), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t); MS (ES): 397 (MH⁺);

3-菸鹼醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.46 (1H, br s), 8.80 (2H, m), 7.97 (1H, br s), 7.91 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.42 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.25 (4H, m), 3.29 (2H, m), 1.22 (3H, t); MS (ES): 362 (MH⁺);

3-(2-萘甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.48 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.66 (4H, m), 7.54 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.23 (4H, m), 3.30 (2H, m), 1.21 (3H, t); MS (ES): 411 (MH⁺);

3-(3-甲苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.53 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.22 (4H, m), 3.26 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.21 (3H, t); MS (ES): 375 (MH⁺);

3-[2,5-雙(三氟甲基)]苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (CDCl₃): 旋轉異構物 (3: 7) δ 10.58 (0.3H, br s), 10.41 (0.7H, s), 8.67 (0.3H, br s) 7.93 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.50 (0.7H, s), 7.34 (1.3H, m), 7.22 (1.7H, m), 7.12 (1H, m), 4.0-4.40 (3.4H, m), 3.85 (0.3H, m), 3.69 (0.3H, m), 3.29 (1.4H, m), 2.99-3.18 (0.6H, m), 1.43 (0.9H, m), 1.06

(2.1H, t) ; MS (ES) : 497 (MH⁺) ;

3-(4-甲氧基苯氧基羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.51 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.20 (5H, m), 6.86 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.08 (2H, m), 3.76 (3 H, br s), 3.20 (2H, m), 1.32 (3H, m) ; MS (ES) : 407 (MH⁺) ;

3-(2,4-二氯苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.51 (1H, br s), 8.15 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.12-7.35 (4H, m) 7.04 (1H, m), 4.33 (2H, q), 4.04 (2H, t), 3.18 (2H, t), 1.34 (3H, t) ; MS (ES) : 444 (MH⁺) ;

3-(4-乙基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ESI) : 393 (MH⁺) ;

3-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 367 (MH⁺) ;

3-環己羰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 367 (MH⁺) ;

3-[3-(2-氯基-6-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-羰基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 494 (MH⁺) ;

3-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 417 (MH⁺) ;

3-苯乙酰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 375 (MH⁺) ;

3-(3-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 391 (MH⁺) ;

1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸 5-乙酯 3-苯酯 ; MS (ES)

: 377 (MH⁺);

1,6-二氫-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸 3-(4-氯苯基)酯 5-乙酯
MS (ES): 411 (MH⁺);

1,6-二氫-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸 5-乙酯 3-對-甲苯酯
; MS (ES): 391 (MH⁺);

3-苯胺甲酰基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 MS (ES)
: 376 (MH⁺);

3-(4-氯苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 410 (MH⁺);

3-(4-甲氧苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸
乙酯; MS (ES): 406 (MH⁺);

3-對-甲苯基胺甲酰基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 390 (MH⁺);

3-乙酰基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; MS (ES)
: 299 (MH⁺);

3-(2,3-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 397 (MH⁺);

3-(2,5-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 397 (MH⁺);

3-(2,6-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 397 (MH⁺);

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙
酯; MS (ES): 397 (MH⁺);

3-(3,5-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙

酯；MS (ES)：397 (MH⁺)；

3-(2,3,4-三氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2,3,6-三氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2,4,5-三氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2,3,4,5-四氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-五氟苯甲酰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：451 (MH⁺)；

3-(3,5-雙-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：497 (MH⁺)；

3-(2-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：379 (MH⁺)；

3-(3-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：379 (MH⁺)；

3-(2-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：429 (MH⁺)；

3-(3-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：429 (MH⁺)；

3-(4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：429 (MH⁺)；

3-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

MS (ES) : 362 (MH⁺) ;

3-(4-氰基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 386 (MH⁺) ;

3-(4-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 406 (MH⁺) ;

3-(4-甲基-3-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 420 (MH⁺) ;

3-(3,4-二甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 421 (MH⁺) ;

3-(2-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 375 (MH⁺) ;

3-(4-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 375 (MH⁺) ;

3-(2-氯基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 395 (MH⁺) ;

3-(4-甲氧羰基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 419 (MH⁺) ;

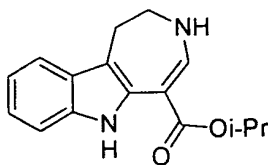
3-(聯苯基-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ;
MS (ES) : 437 (MH⁺) ;

3-(3-氯基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 395 (MH⁺) ; 及

3-(4-氟基磺酰基-苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 443 (MH⁺) .

實例 3

3,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸異丙酯之製備



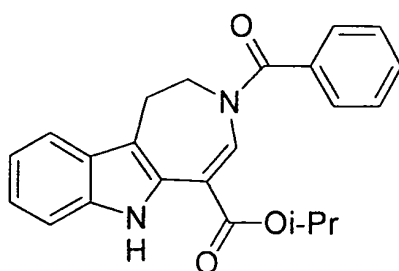
A. 將 3-溴基丙酮酸·水合物 (3.34 克，20 毫莫耳) 放置在燒瓶中，並於 20°C 下，添加 1,1-二氯甲基甲基醚 (3.7 毫升，20 毫莫耳)。將混合物加熱至 50°C，並攪拌，且在 10 分鐘內，獲得透明溶液。持續加熱 2 小時。在高真空下移除溶劑，而得氯化 3-溴基丙酮醯 (6 克，90% 純，藉由 ^1H NMR)，使用此化合物，無需進一步純化。

B. 在 -5°C 下，於異丙醇中，逐滴添加氯化 3-溴基丙酮醯 (5 克)，並將溶液在 20°C 下攪拌過夜。蒸發溶劑，獲得 3-溴基丙酮酸異丙酯 (3.5 克)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

C. 標題化合物係以類似實例 1A 中所述之方式，利用異丙醇中之 3-溴基丙酮酸異丙酯製成； ^1H NMR (DMSO): δ 10.61 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.28 (2H, m), 6.83 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 3.39 (2H, m), 3.27 (1H, m), 2.93 (2H, m), 1.20 (6H, d)；MS (ES): 271 (MH^+).

實例 4

3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸異丙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯(實例3)與氯化苯甲醯製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.48 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.99 (1H, m), 5.04 (1H, m), 4.15 (2H, t), 3.2 (2H, d), 1.10 (6H, d) ; MS (ES) : 375 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯、異氰酸酯或氯化磺醯，置換氯化苯甲醯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.43 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.26 (1H, d), 6.98-7.15 (4H, m), 5.02 (1H, m), 4.10 (2H, t), 3.2 (2H, d), 1.09 (6H, m) ; MS (ES) : 393 (MH^+) ;

3-(4-對甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.45 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.03 (1H, m), 6.90 (4H, m), 6.77 (2H, m), 5.07 (1H, m), 3.99 (2H, m), 3.11 (2H, d), 1.21 (6H, d) ; MS (ES) : 421 (MH^+) ;

3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.52 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.08 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.02 (2H, s), 5.17 (1H, m), 4.17 (2H, d), 3.11 (2H, d), 1.20 (6H, d) ; MS (ES) : 419.2 (MH^+) ;

3-苯氧基羰基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.47 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.23-7.31 (3H, m), 7.16 (1H, d), 7.06 (3H, m), 6.97 (1H, m), 5.10 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.13 (2H, d), 1.24 (6H, d) ; MS (ES) : 391 (MH^+) ;

3-(2,4-二氯苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.41 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.07-7.21 (4H, m), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 5.07 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.04 (2H, t), 1.18 (6H, d)；MS (ES)：458 (MH^+)；

3-(4-第三-丁基苯磺鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.52 (1H, br s), 8.43 (1H, d), 7.79 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.05 (1H, m), 5.23 (1H, m), 3.84 (2H, t), 3.00 (2H, t), 1.41 (6H, d), 1.33 (9H, s)；MS (ES)：467 (MH^+)；

3-(4-氯基苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：409 (MH^+)

3-苯胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：390 (MH^+)；

3-(4-氯苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：424 (MH^+)；

3-對-甲苯基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：404 (MH^+)；

3-苯乙鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：389 (MH^+)；

3-(4-甲氧基苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；MS (ES)：405 (MH^+)；

1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸3-(4-氯苯基)酯5-異丙酯；MS (ES)：425 (MH^+)；

1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸5-異丙酯3-對-甲苯

酯 MS (ES) : 405 (MH⁺) ;

3-(4-甲氧苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 420 (MH⁺) ;

3-壬酰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 411 (MH⁺) ;

3-(2-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 405 (MH⁺) ;

3-(3-苯基丙酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 403 (MH⁺) ;

3-(甲苯-4-磺酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 425 (MH⁺) ;

3-(4-氯苯磺酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 445 (MH⁺) ;

3-(4-甲氧基苯磺酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 441 (MH⁺) ;

3-(3,4-二甲氧基苯磺酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 471 (MH⁺) ;

3-(4-三氟甲氧基苯磺酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 495 (MH⁺) ;

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 443 (MH⁺) ;

3-(3-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯 ; MS (ES) : 405 (MH⁺) ; 及

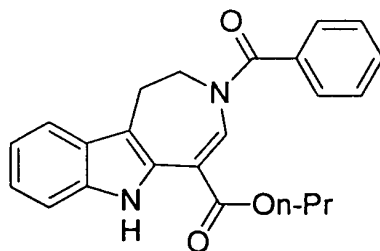
3-(苯并[1,3]二氧五環烯-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-

5-羧酸異丙酯；MS (ES)：419 (MH⁺).

實例 5

3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸正-丙酯之製備



A. 以類似實例 1A 中所述之方式，但使用 3-溴基丙酮酸正-丙酯與正-丙醇，製備下列化合物：

1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.41 (1H, br s), 7.74 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.09 (1H, m), 5.23 (1H, br s), 4.11 (2H, d), 3.54 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t)；MS (ES)：271 (MH⁺).

B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯(步驟 A 之化合物)與氯化苯甲醯製成；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.55 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.52-7.58 (4H, m), 7.47 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.23 (2H, t), 4.13 (2H, m), 3.28 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.40 (3H, t)；MS (ES)：375 (MH⁺).

C. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯置換氯化苯甲醯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.54 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H,

d), 7.38 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.23 (2H, t), 4.15 (2H, t), 3.28 (2H, t), 1.51 (2H, m), 0.81 (3H, t); MS (ES): 393 (MH⁺);

3-(3-對甲氧苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.54 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.05-7.13 (4H, m), 4.22 (2H, t), 4.12 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.27 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.80 (3H, t); MS (ES): 405 (MH⁺);

3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.55 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.09-7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.22 (2H, t), 4.17 (2H, t), 3.26 (2H, t), 1.62 (2H, m), 0.85 (3H, t); MS (ES): 419 (MH⁺);

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯; MS (ES): 409 (MH⁺);

3-苯乙醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯; (MS (ES): 389 (MH⁺);

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯; MS (ES): 443 (MH⁺);

3-(2-甲氧苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯; MS (ES): 405 (MH⁺);

3-(4-甲氧苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯; MS (ES): 405 (MH⁺);

1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸3-苯酯5-丙酯; MS (ES): 491 (MH⁺);

3-(2,4-二氯苯基胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯; MS (ES): 448 (MH⁺);

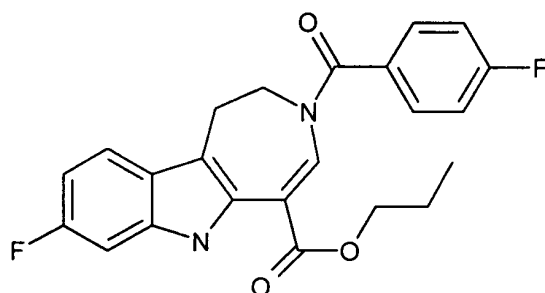
3-(4-甲氧基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯；MS (ES)：448 (MH⁺)；

3-(4-氯苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸丙酯；MS (ES)：448 (MH⁺)；

3-(3,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)。

實例 6

3-(4-氟苯甲醯基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸正-丙酯之製備



A. 以類似實例 1A 中所述之方式，利用 6-氟-色胺-HCl 與 3-溴基丙酮酸正-丙酯，製備下列化合物：

8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯 MS (ESI)：289 (MH⁺)。

B. 以類似實例 2A 中所述之方式，但使用 8-氟基 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯(步驟 A 中之化合物)，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，並使用適當氯化醯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基苯甲醯基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧

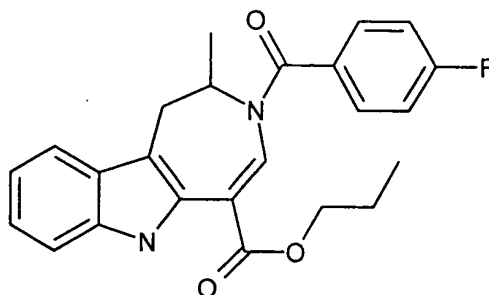
酸正-丙酯；MS (ESI)：423 (MH^+)；及

3-(4-氯基苯甲醯基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：427 (MH^+)。

實例 7

3(4-氯基苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-

5-羧酸正-丙酯之製備



A. 2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯，係以實例 1A 中所述之方式，使用 α -甲基色胺與 3-溴基丙酮酸正-丙酯製成；MS (ESI)：285 (MH^+)。

B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯(段落 A 中之化合物)與氯化 4-氟基苯甲醯製成；MS (ES)：407 (MH^+)。使外消旋試樣接受對掌性分離，使用 10 毫米 x 250 毫米 Chiralcel 管柱，與 10% iPrOH / 己烷恒定組成流動相，獲得兩種異構物。

C. 以類似如上文所述之方式，但使用經適當取代之氯化苯甲醯置換氯化 4-氟基苯甲醯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟基苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ES)：425 (MH^+)；

3-(4-氯基苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ES)：423 (MH^+)；

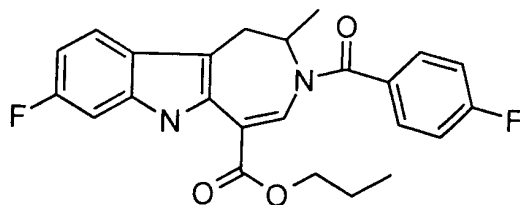
3-(4-甲氧苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：419 (MH⁺).

2-甲基-3-(2-甲氧苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：403 (MH⁺)；及

3-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：525 (MH⁺).

實例 8

3(4-氟苯甲醯基)-2-甲基-8-氟-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸正-丙酯之製備



A. 6-氟基-3-(2-硝基丙烯基)-1H-吡啉係以下述方式製成，將6-氟基吡啉-3-羧醛(485毫克，2.97毫莫耳)、硝基乙烷(6.0毫升)及醋酸銨(250毫克，3.27毫莫耳)合併。使反應溶液回流2小時。將反應溶液以EtOAc(100毫升)稀釋，以H₂O(50毫升x2)洗滌，進行分液處理，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，提供560毫克(86%產率)6-氟基-3-(2-硝基丙烯基)-1H-吡啉；¹H NMR (CDCl₃) δ 11.03 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 7.50 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 2.44 (3H, s)；TLC (SiO₂板，100% DCM) R_f=0.7.

B. α-甲基-6-氟基色胺係以下述方式製成，將6-氟基-3-(2-硝基丙烯基)-1H-吡啉之無水THF溶液(560毫克，2.54毫莫耳)

，於0°C下，逐滴添加至LiAlH₄(480毫克，12.7毫莫耳)在THF(40毫升)中之經攪拌混合物內。將反應漿液於N₂下攪拌，從0°C至環境室溫，歷經3.5小時。使反應溶液再一次冷卻至0°C，然後逐滴添加H₂O，以使過量LiAlH₄淬滅。將反應懸浮液經過矽藻土墊過濾，以移除Al鹽。使濾液在減壓下濃縮，以EtOAc(200毫升)稀釋，以NaCl(50毫升x2)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，提供450毫克 α -甲基-6-氟基色胺，為黏稠油；¹H NMR(CDCl₃) δ 8.30(1H, br s), 7.52(1H, m), 6.98-7.04(2H, m), 6.87(1H, t), 3.29(1H, m), 2.87(1H, dd), 2.64(1H, q), 1.25(3H, d)；MS(ESI)：193(MH⁺)；TLC(SiO₂板，100% DCM) R_f=0.1.

C. 2-甲基-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯係以類似實例1A中所述之方式，利用 α -甲基-6-氟基色胺與3-溴基丙酮酸正-丙酯製成；MS(ESI)：303(MH⁺).

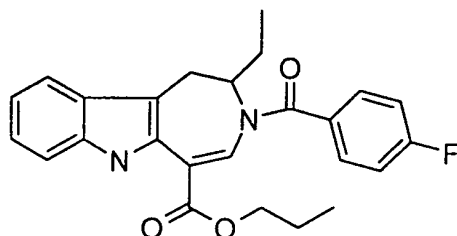
D. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用2-甲基-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯與氯化4-氟苯甲醯製成；¹H NMR(CDCl₃) δ 10.47(1H, s), 7.96(1H, s), 7.61-7.65(2H, m), 7.41(1H, m), 7.17(2H, t), 7.05(1H, dd), 6.90(1H, t), 5.63(1H, m), 4.17(2H, m), 4.05(2H, m), 3.38(1H, dd), 3.07(1H, dd), 1.55(2H, m), 1.07(3H, d), 0.77(3H, t)；MS(ES)：425(MH⁺).

E. 以類似步驟A至D中所述之方式，但使用步驟D中之氯化3,4-二氟苯甲醯置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-2-甲基-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯；MS(ESI)：427(MH⁺).

實例 9

3-(4-氟苯甲醯基)-2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸正-丙酯之製備



A. α -乙基色胺係以類似實例 8 之步驟 A 與 B 中所述之方式，經由以步驟 A 中之 1-硝基丙烷置換硝基乙烷製成；MS (ESI)：207 (MH^+).

B. 2-乙基 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯係以類似實例 1A 中所述之方式，但使用 α -乙基色胺置換色胺鹽酸鹽，並以 3-溴基丙酮酸正-丙酯置換 3-溴基丙酮酸乙酯製成；MS (ESI)：303 (MH^+).

C. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，但使用 2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯製成；MS (ESI)：421 (MH^+). 使外消旋試樣接受對掌性層析，使用 Chiralcel 10 毫米 x 250 毫米管柱與 10% iPrOH / 己烷流動相，而得兩種異構物。

D. 以類似如前文步驟 C 中所述之方式，但使用經適當取代之氯化苯甲醯，置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：439 (MH^+)；

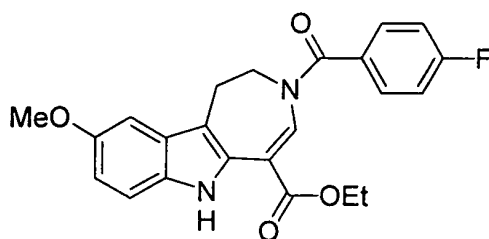
3-(4-氯基苯甲醯基)-2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸正-丙酯；MS (ESI)：437 (MH⁺)；及

3(4-甲氧苯甲醯基)-2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；MS (ESI)：433 (MH⁺)。

實例 10

3-(4-氟苯甲醯基)-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲醯製成；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.42 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.16 (2H, m), 6.93 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.24 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.23 (2H, m), 1.23 (3H, t)；MS (ES)：409 (MH⁺)。

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯或異氰酸酯，置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

9-甲氧基-3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.43 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.12 (2H, m), 6.93 (1H, d), 6.86 (2H, m), 6.01 (2H, s), 4.25 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.21 (2H, m), 1.26 (3H, t)；MS (ES)：435 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-苯甲醯基-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙

酯；MS (ES)：390 (M^+)；

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：390 (MH^+)；

3-乙醯基-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：329 (MH^+)；

9-甲氧基-3-(2-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH^+)；

9-甲氧基-3-(3-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH^+)；

9-甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH^+)；

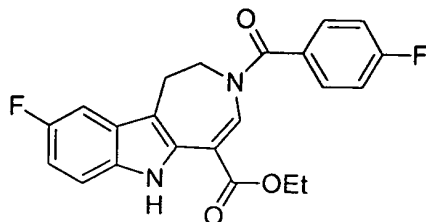
9-甲氧基-1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯3-苯酯；MS (ES)：407 (MH^+)；及

3-(2,4-二氯苯基胺甲醯基)-9-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：474 (MH^+)。

實例 11

9-氟基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 2 中所述之方式，利用 9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲醯

製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.57 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.62 (2H, dd), 7.29 (1H, m), 7.16 (3H, m), 6.95 (1H, m), 4.24 (4H, m), 3.20 (2H, m), 1.22 (3H, t)；MS (ES)：397 (MH^+)。

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯或異氰酸酯，置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

9-氟基-3-(4-甲苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.57 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.27 (3H, m), 7.15 (1H, dd), 6.93 (1H, m), 4.23 (4H, m), 3.19 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.22 (3H)；MS (ES)：393 (MH^+)；

3-苯甲醯基-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：379 (MH^+)；

9-氟基-3-(3-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：397 (MH^+)；

3-(2,3-二氟苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH^+)；

3-(2,4-二氟苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH^+)；

3-(2,5-二氟苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH^+)；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH^+)；

3-(3,5-二氟苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH^+)；

3-(4-氯基苯甲醯基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧

酸乙酯；MS (ES)：413 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

9-氟基-3-(3-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

9-氟基-3-(4-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(苯并[1,3]二氧五環烯-5-羰基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：423 (MH⁺)；

9-氟基-3-(吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：380 (MH⁺)；

9-氟基-3-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：380 (MH⁺)；

9-氟基-3-(4-氟基磺酰基-苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：461 (MH⁺)；

9-氟基-3-(4-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：424 (MH⁺)；

9-氟基-1,6-二氫-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯；3-苯酯；MS (ES)：395 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯基胺甲酰基)-9-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：463 (MH⁺)。

實例 12

9-氟基-3-(3-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



9-氯基-3-(2,4-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

9-氯基-3-(2,6-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

9-氯基-3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

9-氯基-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

9-氯基-3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：463 (MH⁺)；

9-氯基-3-(3-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：425 (MH⁺)；

9-氯基-3-(4-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：425 (MH⁺)；

9-氯基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：413 (MH⁺)；

3-(苯并[1,3]二氧五烯-5-羰基)-9-氯基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：439 (MH⁺)；

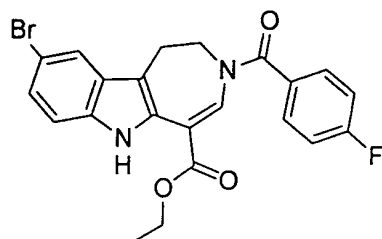
9-氯基-1,6-二氢-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯；3-苯酯；MS (ES)：410 (MH⁺)；

9-氯基-3-(2,4-二氯苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：478 (MH⁺)；及

9-氯基-3-(2-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：413 (MH⁺)。

實例 13

9-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 9-溴基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲醯製成；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.09 (2H, m), 4.17 (4H, m), 3.13 (2H, m), 1.13 (3H, t). MS (ESI): 457, 459 (MH⁺).

B. 以類似方式，但以適當氯化苯甲醯置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

9-溴基-3-(3-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：457, 459 (MH⁺)；

9-溴基-3-(2-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：457, 459 (MH⁺)；

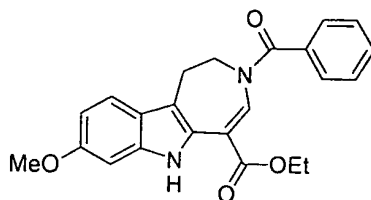
3-苯甲醯基-9-溴基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：439, 441 (MH⁺)；9-溴基-3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：473, 475 (MH⁺)；及

9-溴基-3-(3-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：473, 475 (MH⁺).

實例 14

3-苯甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-

羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化苯甲醯製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.41 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.22 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.20 (3H, t)；MS (ES)：391 (MH^+)。

B. 以類似如上文所述之方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯及異氰酸酯，置換氯化苯甲醯，製備下列化合物：

3-苯甲醯基-8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.40 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.15 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.25 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.23 (3H, t)；MS (ES)：408 (M^+)；

8-甲氧基-3-(2,3,4-三氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.35 (1H, br s), 7.38 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.25 (2H, m), 4.19 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.23 (3H, t)；MS (ES)：444 (M^+)；

3-(2,4-二氟苯甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：427 (MH^+)；

3-(苯并[1,3]二氧伍園烯-5-羰基)-8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：435 (MH⁺)；

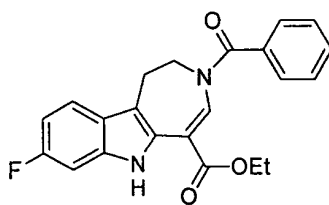
3-(2,4-二氯苯基胺甲醯基)-8-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：474 (MH⁺)；及

8-甲氧基-1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯；3-苯酯；MS (ES)：407 (MH⁺)。

實例 15

8-氟基-3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化苯甲醯製成；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.57 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.55 (3H, m), 7.45 (3H, m), 7.05 (1H, dd), 6.87 (1H, m), 4.22 (4H, m), 3.24 (2H, t), 1.2 (3H, t); MS (ES)：379 (MH⁺)。

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯或異氰酸酯，置換氯化苯甲醯，製備下列化合物：

8-氟基-3-(3-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.56 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.24 (2H, m), 1.23 (3H, t); MS (ES)：397 (MH⁺)；

8-氟基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.46 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t)；MS (ES): 396 (M^+)；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.55 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.88 (1H, m), 4.28 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.24 (2H, t), 1.25 (3H, t)；MS (ES): 415 (MH^+)；

3-(4-对甲氧苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.58 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.96 (2H, m), 6.87 (1H, m), 4.26 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.23 (2H, t), 1.24 (3H, t)；MS (ES): 409 (MH^+)；

8-氟基-3-向日葵酰基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.57 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.4 (1H, dd), 7.10 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 6.87 (2H, m), 6.06 (2H, s), 4.27 (2H, q), 4.19 (2H, t), 3.22 (2H, t), 1.26 (3H, t)；MS (ES): 422 (M^+)；

3-(2,4-二氯苯基胺甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.60 (1H, br s), 8.21 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.87 (1H, m), 4.39 (2H, q), 4.1 (2H, m), 3.22 (2H, m), 1.41 (3H, t)；MS (ES): 462 (MH^+)；

3-乙酰基-8-氟基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 317 (MH^+)；

8-氟基-3-(2-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 397 (MH^+)；

3-(2,3-二氟苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2,5-二氟苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2,6-二氟苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(3,5-二氟苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(4-氯基苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：413 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

8-氟基-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

8-氟基-3-(3-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

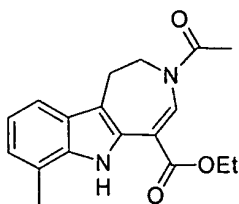
3-(2,4-二氯苯甲酰基)-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；及

8-氟基-1,6-二氫-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯；3-苯酯；MS (ES)：395 (MH⁺)。

實例 16

3-乙酰基-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，使用7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與氯化乙醯製成；
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.50 (1H, br s), 8.12 (1H, br s), 7.36 (1H, d), 7.01 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.01 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.43 (3H, t); MS (ES): 313 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯、氯甲酸酯及異氰酸酯，置換氯化乙醯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.49 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.16 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.53 (3H, s), 1.26 (3H, t); MS (ES): 392 (MH^+);

3-苯甲醯基-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 375 (MH^+);

3-(2-氟苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 393 (MH^+);

3-(3-氟苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 393 (MH^+);

3-(2,3-二氟苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 411 (MH^+);

3-(2,4-二氟苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 411 (MH^+);

3-(2,5-二氟苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)；

3-(2,6-二氟苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)；

3-(3,5-二氟苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：411 (MH⁺)；

3-(4-氯基苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：443 (MH⁺)；

3-(2-甲氧基苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(3-甲氧基苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基苯甲酰基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(苯并[1,3]二氧五环烯-5-羧基)-7-甲基-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

7-甲基-3-(4-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：420 (MH⁺)；

7-甲基-3-(4-甲基-3-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：434 (MH⁺)；

3-(4-甲氧羰基-苯甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

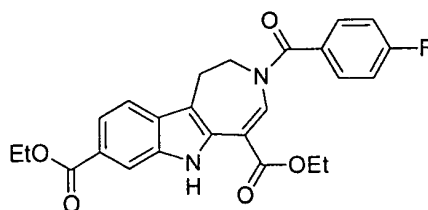
7-甲基-1,6-二氫-2H-氮呿并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯；3-苯酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯基胺甲醯基)-7-甲基-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：458 (MH⁺)；

實例 17

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-B]吡啶-5,8-

二羧酸二乙酯之製備



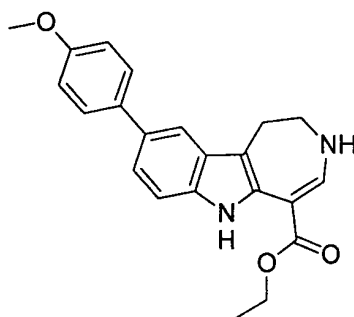
A. 將3-甲醯基-6-吡啶羧酸甲酯(10克，49.2毫莫耳)與醋酸鉍(2克)在硝基甲烷(50毫升)中之懸浮液，加熱至回流，歷經1小時。於冷卻後，藉過濾收集固體，並以甲醇洗滌，及在高真空下乾燥，而得3-(2'-硝基乙烯基)-6-羧酸甲酯(11.2克)。然後使全部物質在乙醇(100毫升)中，於5% Pd/C (2克)存在下，在40 psi 氫下，接受氫化2小時。接著藉過濾移除觸媒，並以乙醇洗滌。在高真空下蒸發溶劑，獲得色胺-6-羧酸甲酯(7.76克)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

B. 1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5,8-二羧酸二乙酯係為類似實例1A中所述方法之酯交換產物，但其中色胺鹽酸鹽係被色胺-6-羧酸甲酯置換。

C. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5,8-二羧酸二乙酯與氯化4-氟苯甲醯製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.78 (1H, br s), 8.13 (2H, m), 7.81 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.17 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.26 (4H, m), 3.28 (2H, t), 1.42 (3H, t), 1.23 (3H, t)；MS (ES)：451 (MH^+)。

實例 18

9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於9-溴基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯(0.20克，0.60毫莫耳)與4-甲氧苯基二羥基硼烷(0.23克，1.5毫莫耳)在DME/EtOH(1：1，12毫升)中之經攪拌溶液內，於環境溫度下，添加2.1毫升1M Na_2CO_3 溶液與 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27毫克)。於80 $^\circ\text{C}$ 及 N_2 下，將反應混合物加熱1小時，並藉LC-MS監控。將溶液以DCM(20毫升)稀釋，並以鹽水洗滌。以DCM(20毫升)將水相萃取兩次。使合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉急驟式層析儀純化，以EtOAc-己烷(0-30%)溶離，產生標題化合物(0.136克)，為淡黃色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.41 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.50 (3H, m), 7.29 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.90 (2H, m), 5.23 (1H, s), 4.20 (2H, dd), 3.76 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.12 (2H, m), 1.26 (3H, t)；MS (ESI)：363 (MH^+)。

B. 以類似實例 2A 中所述之方式，但使用 9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.46 (1H, s), 8.06 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.08 (4H, m), 6.92 (2H, m), 4.18 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.23 (2H, m), 1.18 (3H, t); MS (ESI): 485 (MH^+).

C. 以類似如在步驟 B 中所述之方式，但使用經適當取代之氯化苯甲酰置換氯化 4-氟苯甲酰，製備下列化合物：

3-(3-氟苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 485 (MH^+);

3-(2-氟苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 485 (MH^+);

3-苯甲酰基-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 467 (MH^+);

3-(4-甲氧苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 497 (MH^+);

3-(4-氯基苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 501 (MH^+);

3-(3-氯基苯甲酰基)-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 501 (MH^+); 及

3-乙酰基-9-(4-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 405 (MH^+).

D. 以類似步驟 A 之方式，但使用 3-甲氧苯基二羧基硼烷

置換 4-甲氧苯基二羥基硼烷，製備下列化合物：

9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ESI)：363 (MH⁺).

E. 以類似實例 2A 中所述之方式，但使用 9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲酰基)-9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.11 (3H, m), 6.80 (1H, m), 4.18 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.24 (2H, m), 1.18 (3H, t)；MS (ESI)：485 (MH⁺).

F. 以類似步驟 E 中所述之方式，但使用經適當取代之氯化苯甲酰置換氯化 4-氟苯甲酰，製備下列化合物：

3-(3-氟苯甲酰基)-9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：485 (MH⁺)；

3-(2-氟苯甲酰基)-9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：485 (MH⁺)；及

3-乙酰基-9-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：405 (MH⁺).

G. 以類似步驟 A 之方式，但使用 2-甲氧苯基二羥基硼烷置換 4-甲氧苯基二羥基硼烷，製備下列化合物：

9-(2-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ESI)：363 (MH⁺).

H. 以類似實例 2A 中所述之方式，但使用 9-(2-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮

呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲酰基)-9-(2-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.59 (3H, m), 7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.98 (2H, m), 4.20 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.34 (2H, m), 1.20 (3H, t); MS (ESI): 485 (MH^+).

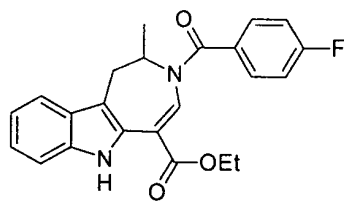
I. 以類似步驟H中所述之方式，但使用氯化乙醯置換氯化4-氟苯甲酰，製備下列化合物：

3-乙醯基-9-(2-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 405 (MH^+).

實例 19

3-(4-氟苯甲酰基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮呼并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 2-甲基-1,2,3,6-四氫氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯係以類似實例1A中所述之方式，經由以2-甲基色胺鹽酸鹽置換色胺鹽酸鹽製成。

B. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用2-甲基-1,2,3,6-四氫氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化4-氟苯甲酰製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.44 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 4.22 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 1.19 (3H, t), 1.06 (3H, d); MS (ES): 393 (MH^+).

C. 以類似如上文所述之方式，但使用經適當取代之氯化

鹽置換氯化4-氟苯甲鹽，製備下列化合物：

3-苯甲鹽基-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.44 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.19 (1H, m), 7.10 (1H, m), 5.61 (1H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, d), 1.15 (3H, t), 1.06 (3H, d)；MS (ES)：375 (MH⁺)；

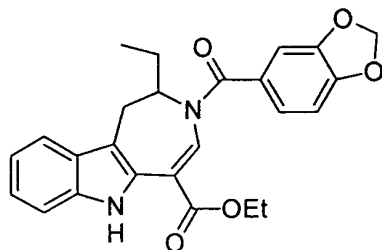
3-(氯基苯甲鹽基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.43 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.54 (3H, m), 7.47 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 5.59 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 1.20 (3H, t), 1.06 (3H, d)；MS (ES)：409 (MH⁺)；及

2-甲基-3-向日葵鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.45 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.15 (4H, m), 7.20 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.58 (1H, m), 4.17-4.33 (2H, m), 3.40 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 1.20 (3H, t), 1.05 (3H, d)；MS (ES)：419 (MH⁺)。

實例 20

2-乙基-3-向日葵鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 使3-(2'-乙基-2'-硝基乙烯基)吡啶(2.5克，11.5毫莫耳，根據文獻程序製成：Young (1958) *J. Chem. Soc.*：3493-3496) 在乙醇

中之溶液，於 40 psi 氮下，於 10% Pd/C (0.5 克) 存在下，氫化 16 小時。藉過濾移除觸媒，並以乙醇洗滌。移除溶劑，並使粗製物溶於乙醇 (5 毫升) 中。以 HCl 水溶液 (1N, 30 毫升) 使溶液酸化。將此溶液以甲苯 (3x50 毫升) 萃取。使水層在高真空下濃縮，而得 2-乙基色胺鹽酸鹽 (0.74 克)，使用之而無需進一步純化。

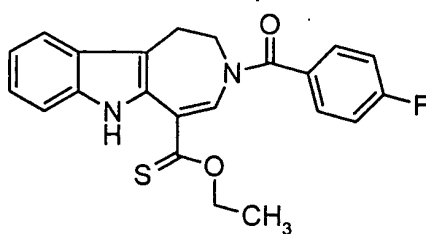
B. 2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吲哚-5-羧酸乙酯係以類似實例 1A 中所述之方式，利用 2-乙基色胺鹽酸鹽製成。

C. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 2-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吲哚-5-羧酸乙酯與氯化向日葵鹼製成。¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.38 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.10 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.34 (1H, m), 4.16-4.33 (2H, m), 3.53 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 1.29-1.45 (2H, m), 1.24 (3H, t), 0.81 (3H, t); MS (ES): 433 (MH⁺).

實例 21

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吲哚-

5-碳硫代酸 O-乙酯之製備



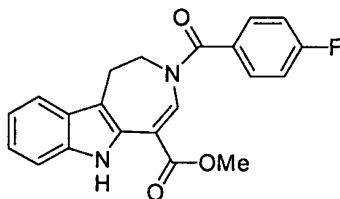
A. 於 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吲哚-5-羧酸乙酯 (0.51 克, 2 毫莫耳) 在甲苯 (20 毫升) 中之溶液內，添加 Lawesson 氏試劑 (1.45 克, 3.6 毫莫耳)。將所形成之懸浮液於氮氣下加熱至回流，

歷經 24 小時。蒸發溶劑，獲得粗製產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以 MeOH-DCM (1 : 19) 溶離，而得 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-碳硫代酸 O-乙酯；(27 毫克)；MS (ES): 273 (MH⁺).

B. 以類似步驟 2A 中所述之方式，但使用苄基 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-碳硫代酸 O-乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯，製成標題化合物；NMR (CDCl₃): δ 9.76 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.11-7.24 (4H, m), 4.65 (2H, m), 4.23 (2H, t), 3.27 (2H, t), 1.40 (3H, t). MS (ES): 395 (MH⁺).

實例 22

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶 -5-羧酸甲酯之製備



A. 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸甲酯係以類似實例 1A 中所述之方式，但使用 3-溴基丙酮酸甲酯置換 3-溴基丙酮酸乙酯製成；MS (ES): 243 (MH⁺).

B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸甲酯 (Kuehne 等人 (1985) *J. Org. Chem.* 50: 919-924) 與氯化 4-氟苯甲醯製成；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.51 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.22 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.27 (2H, m); MS (ES): 365 (MH⁺).

C. 以類似如步驟 B 之方式，但經由使用適當氯化醯、氯甲酸酯或異氰酸酯，置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯；MS (ES)
: 347 (MH⁺) ;

3-乙醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯；MS (ES)
: 381 (MH⁺) ;

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯
; MS (ES) : 285 (MH⁺) ;

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲
酯；MS (ES) : 415 (MH⁺) ;

3-(4-第三-丁基-苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧
酸甲酯；MS (ES) : 403 (MH⁺) ;

3-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯；
MS (ES) : 397 (MH⁺) ;

3-(4-第三-丁基-苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧
酸甲酯；MS (ES) : 439 (MH⁺) ;

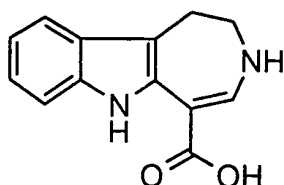
3-(2-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯
；MS (ES) : 377 (MH⁺) ;

3-(3-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯
；MS (ES) : 377 (MH⁺) ;

3-(4-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯
；MS (ES) : 377 (MH⁺) ;

實例 23

1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸之製備

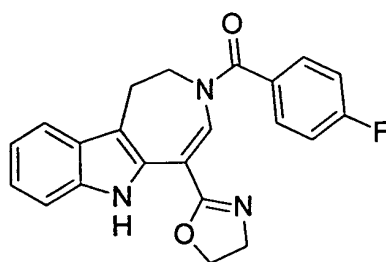


A. 將 1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸甲酯 (1.21 克, 5 毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯 (1.69 克, 1.5 當量) 及二異丙基乙胺 (1.3 毫升, 1.5 當量) 在苯中之混合物, 以 Dean-Stark 集氣瓶加熱至回流, 歷經 48 小時。於冷卻後, 移除溶劑, 並使粗產物再溶解於 DCM 中, 及通過矽膠填充柱, 並以 DCM 溶離。蒸發溶劑, 獲得膠狀產物 (1,6-二氫-2H-氮呋并 [4,5-b] 吡啶-3,5-二羧酸 3-第三-丁酯 5-甲酯); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.52 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.07 (1H, dd), 3.97 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.14 (2H, t), 1.57 (9H, s), 1.52 (3H, t).

B. 於 1,6-二氫-2H-氮呋并 [4,5-b] 吡啶-3,5-二羧酸 3-第三-丁酯 5-甲酯 (0.293 克, 0.62 毫莫耳) 在 MeOH (4 毫升) 中之溶液內, 添加 4N NaOH (2 毫升), 並將混合物於氮氣下加熱 5 小時。於冷卻後, 將反應混合物以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取。以 AcOH 使水層酸化。藉過濾收集沉澱物, 並以水與醚洗滌, 及在高真空下乾燥, 而得標題化合物 (70 毫克); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.40 (1H, s), 10.73 (1H, br s), 7.83 (1H, m), 7.73 (2H, d), 7.38 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.88 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.2.98 (2H, t), MS (ES): 229 (MH^+).

實例 24

3-(4-氟苯甲酰基)-5-(4,5-二氫呋啶-2-基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-B] 吡啶之製備



A. 於 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸 (176 毫克, 0.50 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升, 無水) 中之經攪拌溶液內, 添加 CDI (81 毫克, 0.50 毫莫耳)。1 小時後, 將乙醇胺 (60 微升, 1.0 毫莫耳) 添加至反應混合物中, 並持續攪拌。2 小時後, 將溶液以 CHCl_3 (100 毫升) 稀釋, 以 H_2O (100 毫升) 及鹽水洗滌, 然後脫水乾燥 (Na_2SO_4), 且濃縮, 而得其相應之 2-羥乙基醯胺中間物 (0.20 克, 定量), 為白色固體, 將其使用於下一步驟無需純化; MS (ESI): 396 (MH^+).

B. 於此中間物 (175 毫克, 0.44 毫莫耳) 在 CHCl_3 (4 毫升, 無水) 中之經攪拌懸浮液內, 於環境溫度下, 逐滴添加二氯化亞硫醯 (73 微升, 1.0 毫莫耳)。1 小時後, 將反應混合物以 CHCl_3 (4 毫升) 稀釋, 並添加 2N NaOH (4 毫升) 與碘化四丁基銨 (5 毫克)。16 小時後, 分離有機層, 在減壓下濃縮, 並於矽膠上藉層析純化, 以 EtOAc-DCM (0: 100 至 25: 75) 溶離, 而得標題化合物 (8 毫克), 為黃色固體; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11.74 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 7.60 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.20 (1H, app t), 7.14 (2H, app t), 7.11 (1H, app t), 4.19-4.28 (4H, m), 4.12 (2H, m), 3.29 (2H, dd); MS (ESI): 376 (MH^+).

B. 以類似方式, 但使用 2-胺基-2-甲基丙醇、1-胺基-2-丙醇或 1-胺基-2-丁醇置換乙醇胺, 製備下列化合物:

5-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11.77 (1H, s), 7.64 (1H, br s), 7.61 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.21 (1H, app t), 7.08-7.17 (3H, m), 4.21 (2H, app t), 3.92 (2H, s), 3.28 (2H, dd), 1.41 (6H, s); MS (ESI): 404

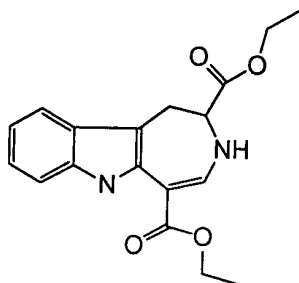
(MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-5-(5-甲基-4,5-二氢呋唑-2-基)-1,2,3,6-四氢氮
吡并[4,5-b]吡啶 ; MS (ESI) : 390 (MH⁺) ; 及

5-(5-乙基-4,5-二氢呋唑-2-基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮
吡并[4,5-b]吡啶 ; MS (ESI) : 404 (MH⁺) .

實例 25

1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-B]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯之製備



以類似實例 1A 中所述之方式，但使用適當色胺酸-甲酯-HCl
置換色胺鹽酸鹽，製備下列化合物：

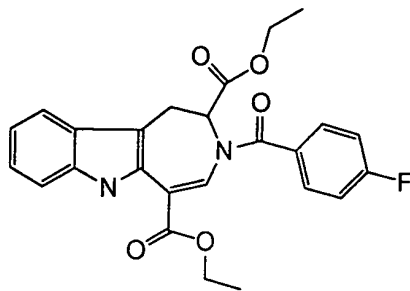
1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯 ; ¹H-NMR
(CDCl₃) : δ 10.44 (1H, br s), 7.86 (1H, d), 7.48 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.09 (2H,
m), 6.10 (1H, d), 4.29 (4H, m), 4.10 (1H, m), 3.84 (1H, d), 2.97 (1H, dd), 1.33
(6H, m) ; MS (ES) : 329 (MH⁺) ;

1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-2-(R),5-二羧酸二乙酯 MS (ESI) :
329 (MH⁺) ; 及

1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-2-(S),5-二羧酸二乙酯。

實例 26 [實例 21

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-B]吡啶-2,5- 二羧酸二乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，但使用實例 25 之化合物，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯製成：

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -2,5-二羧酸二乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.21 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.72 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.19 (3H, m), 7.10 (1H, m), 6.23 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.07 (1H, dd), 1.17 (3H, t), 0.73 (3H, t)；

MS (ES)：451 (MH^+)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -2(R),5-二羧酸二乙酯；MS (ESI)：451 (MH^+)；及

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -2(S),5-二羧酸二乙酯；MS (ESI)：451 (MH^+)。

B. 以類似方式，但使用經適當取代之氯化醯置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-苯甲醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -2,5-二羧酸二乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.22 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.44 (4H, m), 7.32 (1H, d), 7.17 (1H, m), 6.25 (1H, m), 4.16 (2H, m), 4.09 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.07 (1H, dd), 1.12 (3H, t), 0.73 (3H, t)；MS (ES)：433 (MH^+)；與

3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -2,5-二羧酸二乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.44 (1H, br s), 8.33 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.34

(1H, d), 7.25 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.19 (1H, m), 6.08 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.08 (1H, dd), 3.82 (2H, q), 3.06 (1H, dd), 1.22 (3H, t), 0.73 (3H, t); MS (ES): 477 (MH⁺).

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯; MS (ES): 501 (MH⁺);

3-(4-硝基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯 MS (ES): 478 (MH⁺);

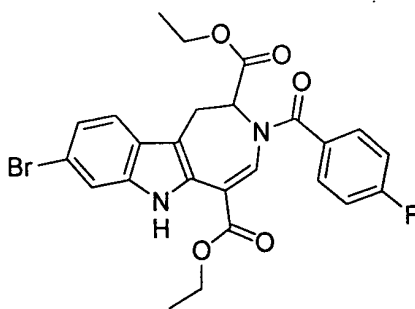
3-(3-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯; MS (ES): 463 (MH⁺);

3-(4-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯; MS (ES): 463 (MH⁺); 及

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯; MS (ES): 467 (MH⁺).

實例 27

8-溴基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯與變型之製備



A. 8-溴基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯係以實例 1A 中所述之方式，使用 6-溴-DL-色胺酸與溴丙酮酸乙酯製成；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.41 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.38 (1H, d),

7.24 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 6.06 (1H, s), 4.21 (4H, dd), 4.03 (1H, m), 3.68 (1H, d), 2.88 (H, dd), 1.24 (6H, m); MS (ESI): 407, 409 (MH^+).

B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 8-溴基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-2,5-二羧酸二乙酯(步驟 A 中之化合物)與氯化 4-氟苯甲醯製成; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 10.20 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.13 (3H, m), 6.14 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 3.76 (1H, m), 2.98 (H, dd), 1.11 (3H, t), 0.68 (3H, t); MS (ESI): 529, 531 (MH^+).

C. 以類似如步驟 B 之方式，但使用適當氯化醯置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

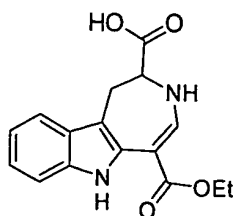
8-溴基-3-(3-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-2,5-二羧酸二乙酯；MS (ESI): 529, 531 (MH^+)；

8-溴基-3-(2-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-2,5-二羧酸二乙酯；MS (ESI): 529, 531 (MH^+)；及

3-乙醯基-8-溴基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-2,5-二羧酸二乙酯；MS (ESI): 449, 451 (MH^+).

實例 28

1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-2,5-二羧酸 5-乙酯之製備



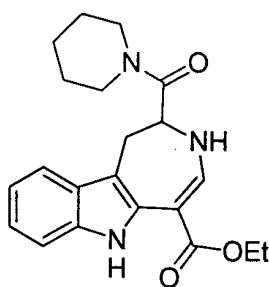
於 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-Bb]吡啉-2,5-二羧酸二乙酯 (0.48 克，1.46 毫莫耳) 在 MeOH (6 毫升) 中之懸浮液內，添加 4N LiOH 水

溶液(1 毫升)，並將此懸浮液於 20℃ 下攪拌 2 小時。移除溶劑，並使粗製物溶於水(50 毫升)中。然後，將水溶液以 EtOAc (3x30 毫升)萃取，並以 HOAc 酸化。出現沉澱物，藉過濾收集，並以水與 EtOAc 洗滌，接著在高真空下乾燥，而得標題化合物(300 毫克)；¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 8.06 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.12 (2H, m), 4.43 (3H, m), 3.61 (1H, d), 3.41 (1H, m), 1.49 (3H, t) ; MS (ES): 301 (MH⁺).

實例 29

2-(六氫吡啶-1-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-B]吡啶-

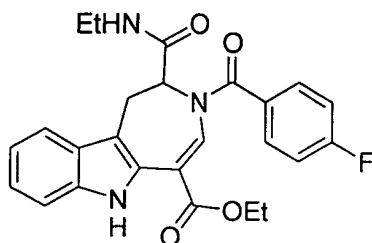
5-羧酸乙酯之製備



於 1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸 5-乙酯(45 毫克，0.15 毫莫耳)在 DCM(3 毫升)中之懸浮液內，添加 CDI(27 毫克，1.1 當量)。於 20℃ 下攪拌 1 小時後，添加六氫吡啶(23 微升，1.5 當量)。將混合物於 20℃ 下攪拌過夜，並獲得透明溶液。蒸發溶劑，獲得粗產物，經由以 MeOH 研製使其純化，獲得標題化合物(22 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.44 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.05-7.13 (2H, m), 6.69 (1H, d), 4.29 (2H, q), 3.98 (1H, dd), 3.65-3.73 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.71 (1H, dd), 1.58-1.76 (6H, m), 1.36 (3H, t) ; MS (ES): 368 (MH⁺).

實例 30

2-乙基胺甲鹽基-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并-[4,5-B]吡
 啉-5-羧酸乙酯之製備

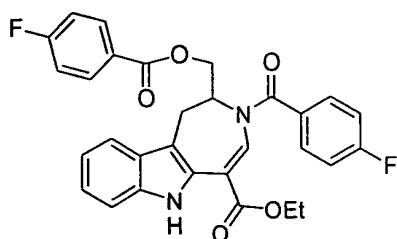


A. 2-乙基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯係以類似實例 29 中所述之方式，利用乙胺，並於矽膠上層析純化，藉由 EtOAc-己烷(1:1)溶離而製成。

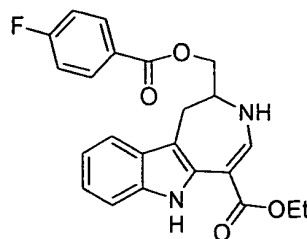
B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 2-乙基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲鹽製成； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.21 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 7.71-7.79 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.11 (2H, m), 6.11 (1H, d), 5.32 (1H, t), 4.21 (2H, m), 3.87 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 2.86-3.06 (2H, m), 1.18 (3H, t), 0.57 (3H, t); MS (ES): 450 (MH^+).

實例 31

3-(4-氟苯甲鹽基)-2-(4-氟苯甲鹽基氧基)甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并
 [4,5-B]吡啉-5-二羧酸乙酯與 2-(4-氟苯甲鹽基氧基)甲基-1,2,3,6-四
 氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-二羧酸乙酯之製備



31a



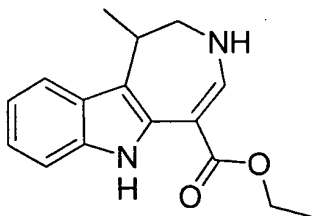
31b

A. 2-羥甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯係以類似實例1A中所述之方式，利用2-羥甲基色胺草酸鹽製成。

B. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用2-羥甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與氯化4-氟苯甲醯製成；**31a**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.46 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.97 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.06-7.24 (6H, m), 5.96 (1H, m), 4.12-3.1 (4H, m), 3.73 (1H, dd), 3.17 (1H, dd), 1.20 (3H, t); MS (ES): 531 (MH^+); **31b**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.42 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 8.05 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.04-7.22 (3H, m), 5.62 (1H, m), 4.45 (1H, dd), 4.25-4.35 (3H, m), 4.08 (1H, m), 3.25 (2H, m), 1.35 (3H, t); MS (ES): 409 (MH^+).

實例 32

1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯之製備



A. 於3-吡啉基乙腈(3.9克，25毫莫耳)在DCM(100毫升，無水)中之經攪拌溶液內，添加BOC酐(6.5克，30毫莫耳)、DMAP(3.6克，30毫莫耳)及TEA(4.2毫升，30毫莫耳)。2小時後，將反應混合物以DCM(100毫升)稀釋，以1N HCl(2 x 50毫升)及鹽水洗滌，然後脫水乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，及層析(矽膠，6% EtOAc / 己烷)，產生(1-第三-丁氧羰基吡啉-3-基)乙腈(5.4克，84%)，為淡黃色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.17 (1H, br d),

7.64 (1H, br s), 7.52 (1H, br d), 7.38 (1H, app t), 7.30 (1H, app t), 3.78 (2H, s), 1.68 (9H, s).

B. 於(1-第三-丁氧羰基吡啶-3-基)乙腈(5.30克，20.7毫莫耳)在THF(20毫升，無水)中，急冷至 -78°C 之經攪拌溶液內，逐滴添加LiHMDS在THF中之1.0 M溶液(21毫升，21毫莫耳)。40分鐘後，迅速添加碘甲烷(1.3毫升，21毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至環境溫度。15小時後，藉由添加0.2 N HCl(100毫升)使反應淬滅，並以 Et_2O (2 x 100 毫升)萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，濃縮，及層析(矽膠，6 % EtOAc / 己烷)，獲得2-(1-第三-丁氧羰基吡啶-3-基)丙腈(標題化合物)(4.0克，71%)，為淡黃色油； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.17 (1H, br d), 7.60 (2H, m), 7.37 (1H, br d), 7.30 (1H, app t), 4.10 (1H, q), 1.76 (3H, d), 1.68 (9H, s).

C. 於2-(1-第三-丁氧羰基吡啶-3-基)丙腈(4.00克，14.8毫莫耳)在DCM(10毫升)中之經攪拌溶液內，小心添加TFA(10毫升)。1小時後，將反應物以DCM(40毫升)稀釋，以水(2 x 40 毫升)及鹽水洗滌，然後脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮，而得2-(1H-吡啶-3-基)丙腈(2.5克，99%)，為淡褐色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.45 (1H, app t), 7.37 (1H, app t), 4.12 (1H, q), 1.79 (3H, d).

D. 於LAH(3.4克，90毫莫耳)在THF(40毫升，無水)中，急冷至 0°C 之經攪拌懸浮液內，添加2-(1H-吡啶-3-基)丙腈(2.5克，14.7毫莫耳)在THF(40毫升，無水)中之溶液。使反應混合物溫熱至環境溫度，然後於回流下加熱。1小時後，使反

應混合物冷卻至 0°C，並以潮濕 THF (5-10% H₂O) 小心地使反應淬滅，直到氣體釋出已停止為止。使所形成之混合物經過 Celite™ 過濾，及濃縮，而得褐色殘留物。以 Et₂O (100 毫升) 沖洗過濾劑，將其與殘留物合併，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及在減壓下濃縮，而產生 2-(1H-吡啶-3-基)丙胺 (2.1 克，82%)，為淡琥珀色油；¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.28 (1H, br s), 7.61 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.16 (1H, app t), 7.08 (1H, app t), 6.96 (1H, br s), 3.41 (2H, br s), 3.19 (1H, q), 2.95 (2H, app d), 1.35 (3H, d).

E. 以類似實例 1A 之方式，但使用當場以一當量無水 HCl / 二氧陸園製成之 2-(1H-吡啶-3-基)丙胺鹽酸鹽置換色胺鹽酸鹽，製成 1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，為標題化合物；MS (ESI): 271 (MH⁺).

F. 以類似實例 2A 之方式，但使用 1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，製成 3-(4-氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.54 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.63-7.68 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.09-7.23 (4H, m), 5.28 (1H, dd), 4.25 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.18 (1H, d), 1.34 (3H, d), 1.22 (3H, t)；MS (ESI): 393 (MH⁺).

G. 以類似步驟 F 中所述之方式，但使用適當氟化醯置換氟化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(4-氯基苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.53 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 7.55-7.60 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.21 (1H, app t), 7.12 (1H, app t), 5.26 (1H,

dd), 4.25 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.18 (1H, d), 1.34 (3H, d), 1.22 (3H, t);

MS (ESI): 409 (MH⁺);

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 411 (MH⁺);

3-(4-對甲氧苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 405 (MH⁺); 及

3-向日葵酰基-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 419 (MH⁺).

H. 以類似步驟A至E中所述之方式，但在步驟B之(1-第三-丁氧羰基吡啉-3-基)乙腈之烷基化作用期間，使用2當量碘甲烷，製備下列化合物：

1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 285 (MH⁺).

I. 以類似實例2A中所述之方式，但使用1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

1,1-二甲基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, dd), 7.54 (1H, d), 7.35 (2H, app t), 7.09 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 4.22 (2H, q), 3.97 (2H, br s), 1.52 (6H, s), 1.17 (3H, t); MS (ESI): 407 (MH⁺).

J. 以類似步驟I之方式，但使用經適當取代之氯化苯甲酰置換氯化4-氟苯甲酰，製備下列化合物：

3-(4-氯基苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H,

s), 7.51-7.61 (5H, m), 7.09 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 4.22 (2H, q), 3.96 (2H, br s), 1.52 (6H, s), 1.18 (3H, t); MS (ESI): 423 (MH^+);

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 425 (MH^+);

3-(4-對甲氧基苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 419 (MH^+); 及

1,1-二甲基-3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 433 (MH^+).

K. 以類似步驟A至E中所述之方式，但在步驟B之(1-第三-丁氧羰基吡啉-3-基)乙腈之烷基化作用期間，使用溴乙烷置換碘甲烷，製成中間物1-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯。以類似步驟F之方式，但使用1-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

1-乙基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.87 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.69 (2H, m), 7.52 (2H, app t), 7.41 (2H, app t), 7.08 (1H, app t), 7.00 (1H, app t), 5.13 (1H, d), 4.20 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.08 (1H, d), 1.48 (1H, m), 1.14 (3H, t), 0.93 (3H, t); MS (ESI): 407 (MH^+).

L. 以類似步驟K之方式，但使用經適當取代之氯化醯置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(4-氯基苯甲醯基)-1-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ESI): 423 (MH^+);

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-

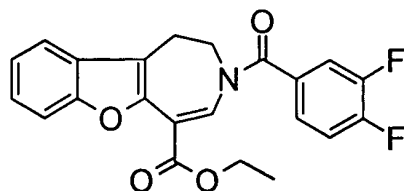
羧酸乙酯；MS (ESI)：425 (MH⁺)；

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1-乙基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：419 (MH⁺)；及

1-乙基-3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：433 (MH⁺)。

實例 33

7-(3,4-二氟苯甲醯基)-6,7-二氫-5H-10-氧-7-氮-苯并[A]藍香油煙-9-羧酸乙酯之製備



A. 以類似實例 32 之步驟 C 與 D 中所述之方式，但使用 3-苯并呋喃基乙腈置換 2-(1-第三-丁氧羰基吡啉-3-基)丙腈，製成中間物 3-胺基乙基苯并呋喃；MS (ES)：162 (MH⁺)。

B. 以類似實例 32 之步驟 E 中所述之方式，但使用 3-胺基乙基苯并呋喃置換 2-(1H-吡啉-3-基)丙胺，製成中間物 6,7-二氫-5H-10-氧-7-氮苯并[a]藍香油煙-9-羧酸乙酯；MS (ES)：258 (MH⁺)。

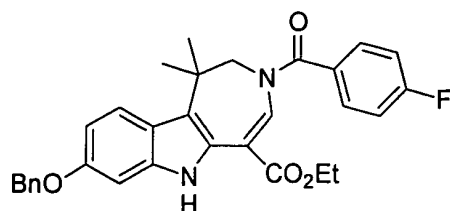
C. 以類似實例 32 步驟 F 之方式，但使用中間物 6,7-二氫-5H-10-氧-7-氮苯并[a]藍香油煙-9-羧酸乙酯與氯化 3,4-二氟苯甲醯，製成標題化合物；¹NMR (CDCl₃): δ 7.46-7.53 (4H, m), 7.34 (2H, m), 7.25 (2H, m), 4.33 (2H, q), 4.21 (2H, t), 3.17 (2H, t), 1.32 (3H, t). MS (ES)：398 (MH⁺)。

D. 以類似步驟 A 至 C 之方式，但使用 3-苯并噻吩乙腈置換步驟 A 之 3-苯并呋喃基乙腈，製備下列化合物：

7-(3,4-二氟苯甲醯基)-6,7-二氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]藍香油煙-9-羧酸乙酯；¹NMR (CDCl₃): δ 8.15 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.38 (3H, m), 7.30 (1H, m), 4.24-4.30 (3H, m), 3.34 (2H, t), 1.27 (3H, t). MS (ES): 414 (MH⁺).

實例 34

8-苄氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 將碘化甲烷(15 毫升)，於環境溫度下，添加至 6-苄氧基吡啶(10 克，35.66 毫莫耳)在無水苯(150 毫升)中之攪拌混合物內。將混合物於環境溫度下攪拌 30 分鐘，然後使其在黑暗中靜置過夜。藉過濾收集固體，接著在高真空中乾燥，獲得(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基甲基)三甲基銨碘化物(17.5 克)。

B. 使(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基甲基)三甲基碘化銨(2.2 克，5 毫莫耳)、氰化鈉(500 毫克，10.2 毫莫耳)及 95% EtOH (50 毫升)之混合物，於氮氣下回流 5 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於 DCM 中，及以水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中蒸發，而得白色固體，使其自 EtOH 再結晶，而得(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-乙腈(1.25 克，86%)。MS (ES): 263 (MH⁺).

C. 使(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-乙腈藉由二碳酸二-第三-丁酯(BOC₂O)保護，使用如實例 32 中所述之相同條件，獲得 6-

苄氧基-3-氰基甲基吡啶-1-羧酸第三-丁酯；MS (ES)：363 (MH⁺).

D. 6-苄氧基-3-氰基甲基吡啶-1-羧酸第三-丁酯之甲基化作用，係以類似實例32步驟B中所述之方式進行，但在烷基化作用期間，使用2當量碘甲烷，而得6-苄氧基-3-(氰基(二甲基)甲基)吡啶-1-羧酸第三-丁酯；MS (ES)：391 (MH⁺).

E. 以類似實例32步驟C中所述之方式，使6-苄氧基-3-(氰基(二甲基)甲基)吡啶-1-羧酸第三-丁酯去除保護，獲得2-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈；MS (ES)：291 (MH⁺).

F. 以類似實例32步驟D中所述之方式，將2-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙腈以LAH還原，而得2-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙胺鹽酸鹽；MS (ES)：295 (MH⁺).

G. 8-苄氧基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯係以類似實例1A中所述之方式，利用2-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基-丙胺鹽酸鹽製成。

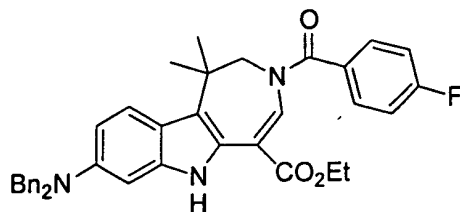
H. 標題化合物係以類似實例2A中所述之方式，利用氯化4-氟苯甲醯製成；MS (ES)：513 (MH⁺).

I. 以類似步驟C-H中所述之方式，但於步驟C中，使用5-苄氧基吡啶-3-乙腈置換(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)乙腈，製備下列化合物：

9-苄氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：513 (MH⁺).

實例35

8-二苄基胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於環境溫度及氮氣下，將溴化苄 (10 毫升，84.2 毫莫耳) 添加至 (6-胺基-1H-吲哚-3-基) 乙腈 (Brown, R. K.; Garrison, R.A., *J. Am. Chem. Soc.* (1955), 第 77 卷, 第 3839-3842 頁) (5.16 克，30.14 毫莫耳)、碳酸鉀 (10.83 克，78.36 毫莫耳)、碘化鈉 (560 毫克，3.74 毫莫耳) 及無水 DMF (150 毫升) 之經攪拌混合物中。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後倒入水之混合物中，並以醋酸乙酯萃取。將合併之萃液以氯化銨溶液洗滌，及在真空中蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷-醋酸乙酯 (85: 15) 溶離，獲得 (6-二苄基胺基-1H-吲哚-3-基)-乙腈 (8.8 克)；MS (ES)：352 (MH⁺)。

B. 標題化合物係以類似實例 34C-H 中所述之方式，但於步驟 C 中，使用 (6-二苄基胺基-1H--3-基) 乙腈置換 (6-苄氧基-1H-吲哚-3-基) 乙腈而製成；MS (ES)：602 (MH⁺)。

C. 以類似方式，但使用 (6-苄基(甲基)胺基-1H-吲哚-3-基) 乙腈或 (5-胺基-1H-吲哚-3-基) 乙腈，置換 (6-胺基-1H-吲哚-3-基) 乙腈，製備下列化合物：

8-(苄基(甲基)胺基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呸并 [4,5-b] 吲哚-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；與

9-二苄基胺基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呸并 [4,5-b] 吲哚-5-羧酸乙酯。

D. 以類似步驟 2A 中所述之方式，但使用步驟 C 之化合物

置換 1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

8-(苄基(甲基)胺基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ES)：526 (MH^+)；與

9-二苯并 [胺基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯；MS (ESI)：602 (MH^+)。

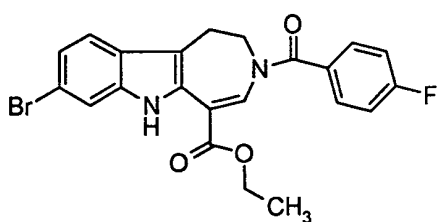
E. 以類似步驟 2A 之方式，但使用 8-(苄基(甲基)胺基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯與氯化 3,4-二氟苯甲酰，製備下列化合物：

8-(苄基(甲基)胺基)-3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯。MS (ES)：544 (MH^+)。

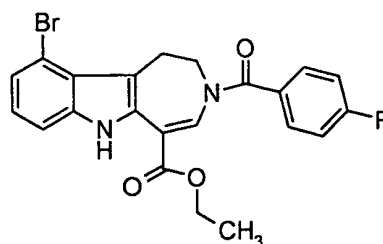
實例 36

10-溴基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-B] 吡啶 -5-羧酸乙酯與 8-溴基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-

羧酸乙酯之製備



36a



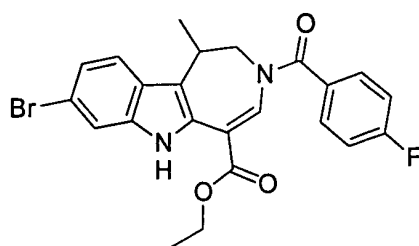
36b

於 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶 -5-羧酸乙酯 (0.38 克，1 毫莫耳) 在四氯化碳 (10 毫升) 中之溶液內，添加 N-溴基琥珀酰亞胺 (0.28 克，1.55 毫莫耳) 與過氧化二苯甲酰 (10 毫克)。將混合物於氮氣下加熱至回流，歷經 30 分鐘。於冷

卻後，藉過濾移除固體，並以四氯化碳洗滌。使濾液濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以 MeOH-DCM (1 : 19) 溶離，而得 **36a** (1.8 毫克) 與 **36b** (6.6 毫克)： **36a** $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.58 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.18 (3H, m), 4.24 (4H, m), 3.23 (2H, m), 1.23 (3H, t). MS (ES) : 457 (MH^+) ; **36b**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.81 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.18 (2H, m), 6.98 (1H, m), 4.25 (2H, q), 4.20 (2H, t), 3.78 (2H, t), 1.23 (3H, t) ; MS (ES) : 457 (MH^+).

實例 37

8-溴基-3-(4-氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於 3-(4-氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯(在實例 32F 中之化合物)(110 毫克，0.28 毫莫耳)在 6 毫升 DCM 中之經攪拌溶液內，於環境溫度下，添加 NBS (48 毫克，0.27 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度及 N_2 下攪拌 1.5 小時，並藉 LC-MS 監測試樣。使溶液濃縮，並於矽膠上藉急驟式層析純化，以 EtOAc-己烷 (0-30%) 溶離，產生標題化合物 (124 毫克)，為黃色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.54 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.63 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.16 (3H, m), 5.26 (1H, dd), 4.22 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.12 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, t). MS (ESI): 471,

473 (MH⁺).

B. 以類似方式，但使用過量NBS，製備下列化合物：

8,10-二溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：550 (MH⁺).

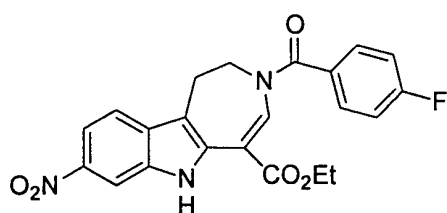
C. 以類似如在步驟A中之方式，但使用3-(4-氟基苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換3-(4-氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

8-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.73 (3H, m), 7.65 (1H, d), 7.26 (3H, m), 4.36 (2H, dd), 1.72 (6H, s), 1.31 (3H, t)；MS (ESI)：485, 487 (MH⁺).

實例 38

3-(4-氟苯甲醯基)-8-硝基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-

5-羧酸乙酯之製備



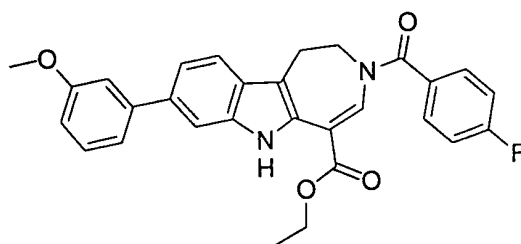
A. 於10°C下，將硝酸(90%，50微升，1毫莫耳)在醋酸(3毫升)中之溶液，逐滴添加至1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯(256毫克，1毫莫耳)在醋酸(5毫升)中之經攪拌溶液內。使混合物溫熱至環境溫度，並再攪拌1.5小時，然後倒入氫氧化銨與冰之混合物中，且以DCM萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中蒸發。

使粗產物於矽膠上藉層析純化，以己烷-EtOAc (75 : 25) 溶離，獲得 8-硝基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (25 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃): δ 11.52 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.43 (1H, m), 7.92 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 4.24 (2H, q), 3.52 (2H, m), 3.07 (2H, m), 1.27 (3H, t)；MS (ES): 301 (MH⁺).

B. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 8-硝基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲酰製成；MS (ES): 424 (MH⁺).

實例 39

3-(4-氟苯甲酰基)-8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於 8-溴基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (實例 36A 中之化合物) (70 毫克, 0.15 毫莫耳)、3-甲氧苯基二羥基硼烷 (58 毫克, 0.38 毫莫耳)、及 (鄰-甲苯基)₃P (24 毫克, 0.077 毫莫耳) 在甲苯 / EtOH (2 : 1, 3 毫升) 中之經攪拌溶液內，於環境溫度下，添加 0.55 毫升 1M NaHCO₃ 溶液與 Pd(OAc)₂ (7 毫克)。將反應混合物於 80°C 及 N₂ 下加熱 1.5 小時，並藉 LC-MS 監測試樣。將溶液以 DCM (10 毫升) 稀釋，以鹽水洗滌。以 DCM (10 毫升) 將水相萃取兩次。使合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉急驟式層析

純化，以 EtOAc-己烷 (0-30%) 溶離，產生標題化合物 (68 毫克)，為淡黃色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.76 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.78 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (3H, m), 7.04 (1H, m), 4.43 (4H, m), 4.05 (3H, s), 3.45 (2H, m), 1.39 (3H, t). MS (ESI): 485 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用 3-呋喃二羥基硼烷或 4-(2-胺基乙基)-嗎福啉置換 3-甲氧苯基二羥基硼烷，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-8-呋喃-3-基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 445 (MH^+)；與

3-(4-氟苯甲醯基)-8-(2-嗎福啉-4-基-乙胺基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI): 507 (MH^+).

C. 以類似步驟 A 之方式，但使用 8-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 8-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-8-(3-甲氧苯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.52 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.56 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.11 (3H, m), 6.81 (1H, m), 5.22 (1H, dd), 4.20 (2H, m), 3.81 (4H, m), 3.12 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.15 (3H, t)；MS (ESI): 499 (MH^+).

D. 以類似步驟 A 與 B 之方式，但使用 8-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 8-溴基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

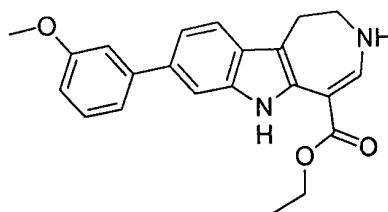
3-(4-氟苯甲醯基)-8-(3-甲氧苯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡

并 [4,5-b]吲哚 -5-羧酸 乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.71 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.88 (1H, m), 4.26 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 1.68 (6H, s), 1.23 (3H, t).
MS (ESI): 513 (MH^+); 與

3-(4-氟苯甲酰基)-8-呋喃-3-基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b]吲哚-5-羧酸 乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.67 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.76 (1H, t), 7.63 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.76 (1H, m), 4.26 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.21 (3H, t). MS (ESI): 473 (MH^+).

實例 40

8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B]吲哚-5-羧酸 乙酯之製備



A. 於 3-(4-氟苯甲酰基)-8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b]吲哚-5-羧酸 乙酯 (48 毫克, 0.10 毫莫耳) 在 2 毫升 EtOH 中之經攪拌溶液內, 於環境溫度下, 添加 0.30 毫升 1M Na_2CO_3 溶液。將反應混合物在 93°C 回流及 N_2 下加熱 3.5 小時, 並藉 LC-MS 監測試樣。將此溶液以 DCM (10 毫升) 稀釋, 以鹽水洗滌。以 DCM (10 毫升) 將水相萃取兩次。使合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使粗產物於矽膠上藉急驟式層析儀純化, 以 EtOAc-己烷 (0-30%) 溶離, 產生標題化合物 (33 毫克), 為黃色固體； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.46 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.47 (1H, d),

7.37 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.79 (1H, m), 5.25 (1H, s), 4.21 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.11 (2H, m), 1.26 (3H, t). MS (ESI) : 363 (MH⁺).

B. 以類似方式，但使用實例 39 之步驟 C 與 D 製成之化合物，置換 3-(4-氟苯甲醯基)-8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

8-(3-乙氧苯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI) : 377 (MH⁺)；

8-(3-甲氧苯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI) : 391 (MH⁺)；及

8-呋喃-3-yl-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI) : 351 (MH⁺).

C. 以類似實例 2A 之方式，但使用 8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，並以氯化 3,4-二氟苯甲醯置換氯化 4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI) : 503 (MH⁺).

D. 以類似步驟 C 之方式，但使用 8-(3-甲氧苯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-8-(3-甲氧苯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI) : 517 (MH⁺).

E. 以類似步驟 C 之方式，但使用 8-(3-甲氧苯基)-1,1-二甲基

-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，或8-呋喃-3-基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換8-(3-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

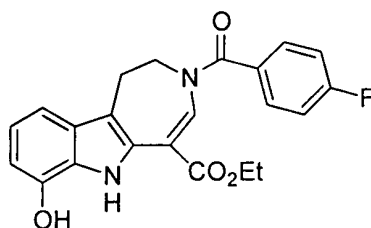
3-(3,4-二氟苯甲酰基)-8-(3-甲氧苯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：531 (MH^+)；與

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-8-呋喃-3-基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：491 (MH^+)。

實例 41

3-(4-氟苯甲酰基)-7-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 將7-羥基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯(82毫克，0.17毫莫耳)與10% Pd/C(82毫克)及1,4-環己二烯(0.15毫升，1.58毫莫耳)之混合物，於50℃下攪拌2小時。濾出觸媒，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷-EtOAc(85：15)溶離，而得標題化合物，為黃色固體(42毫克，62%)； 1H -NMR ($CDCl_3$)： δ 10.56 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.20-7.11 (3H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.61-6.55 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 4.27-4.20 (4H, m), 3.26-3.23 (2H, m), 1.25 (3H, t)；MS (ES)：395 (MH^+)。

B. 以類似上文步驟A中所述之方式，但使用10-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換7-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲酰基)-10-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：395 (MH⁺).

C. 以類似上文步驟A中所述之方式，但使用8-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，9-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，或9-二苄基胺基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換7-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

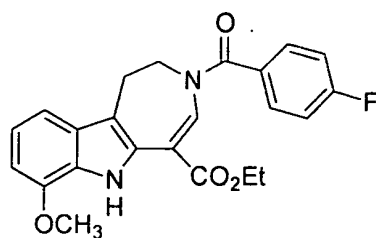
3-(4-氟苯甲酰基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.66-7.59 (3H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 4.84 (1H, s), 4.24 (2H, q), 4.08 (2H, br s), 1.59 (6H, s), 1.24 (3H, t)；MS (ES)：423 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-9-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：423 (MH⁺)；及

9-苄胺基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：512 (MH⁺).

實例 42

3-(4-氟苯甲酰基)-7-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 將 3-(4-氟苯甲醯基)-7-羥基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (65 毫克, 0.16 毫莫耳)、碳酸鉀 (54 毫克, 0.39 毫莫耳)、碘化甲烷 (0.4 毫升, 6.4 毫莫耳) 及無水丙酮 (5 毫升) 之混合物, 於 60°C 下攪拌 13 小時。濾出碳酸鉀固體, 並使濾液在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以己烷-EtOAc (90:10) 溶離, 而得標題化合物, 為黃色固體 (36 毫克, 55%) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 10.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 7.03 (1H, t), 6.64 (1H, d), 4.28-4.19 (4H, m), 3.96 (3H, s), 3.26-3.24 (2H, m), 1.24 (3H, t) ; MS (ES) : 409 (MH^+).

B. 以類似方式, 但使用 3-(4-氟苯甲醯基)-10-羥基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯, 置換 3-(4-氟苯甲醯基)-7-羥基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯, 製備下列化合物:

3-(4-氟苯甲醯基)-10-甲氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 409 (MH^+).

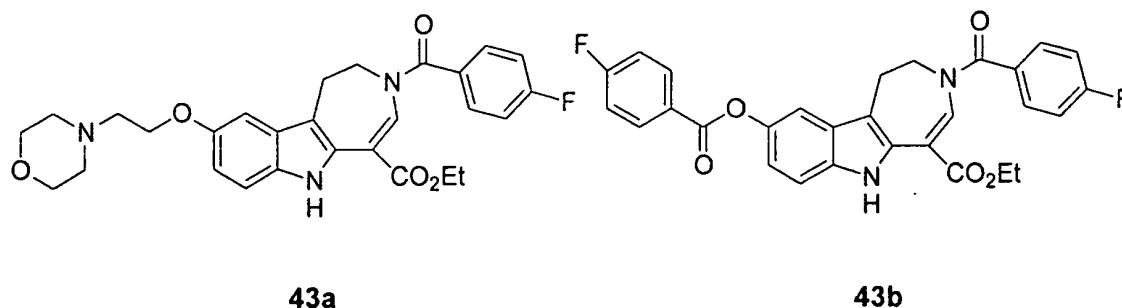
C. 以類似步驟 A 中所述之方式, 但使用 4-(2-氯乙基)嗎福啉鹽酸鹽置換碘化甲烷, 製備下列化合物:

3-(4-氟苯甲醯基)-7-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 508 (MH^+).

實例 43

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并

[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯與3-(4-氟苯甲酰基)-9-(4-氟苯甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 將 9-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (109 毫克, 0.4 毫莫耳)、碳酸鉀 (280 毫克, 2.0 毫莫耳)、碘化鈉 (60 毫克, 0.4 毫莫耳) 及 4-(2-氯乙基)嗎福啉鹽酸鹽 (224 毫克, 1.2 毫莫耳) 在無水丙酮 (10 毫升) 中之混合物, 於 80°C 下攪拌 5 天。將固體過濾, 並使濾液於真空中濃縮, 然後在高真空中乾燥數小時, 將其使用於下一反應, 無需進一步純化; MS (ES): 386 (MH⁺).

B. 使上文粗產物溶於無水 DCM (15 毫升) 中, 並在 0°C 下, 添加三乙胺 (0.9 毫升), 接著是氯化 4-氟苯甲酰 (0.3 毫升)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 並使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以 DCM-50% MeOH/DCM (80: 20) 溶離, 獲得標題化合物 **43a** (52 毫克) 與 **43b** (26 毫克); **43a**, ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.43 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.64-7.60 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.19-7.09 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.28-4.17 (6H, m), 3.78-3.69 (5H, m), 3.22-3.20 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.66-2.51 (4H, m), 1.24 (3H, t); MS (ES): 506 (MH⁺); **43b**, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.00 (1H, s), 8.24-8.20 (2H, m), 8.05-7.99 (1H, m), 7.72-7.68 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.47-7.30 (5H,

m), 6.97 (1H, d), 4.23 (2H, q), 4.07-4.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 1.20 (3H, t);

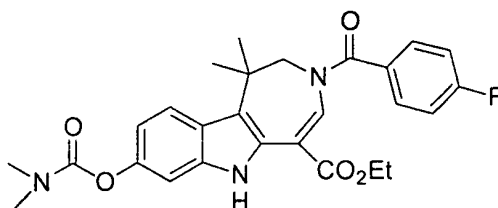
MS (ES): 517 (MH^+).

C. 以類似方式，但使用 1-(2-氯乙基)六氫吡啶鹽酸鹽置換 4-(2-氯乙基)嗎福啉鹽酸鹽，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯；MS (ES): 506 (MH^+).

實例 44

8-二甲基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]呋喃-5-羧酸乙酯之製備



A. 於 0°C 及氮氣下，將氯化二甲基胺甲醯 (0.2 毫升，2.17 毫莫耳) 逐滴添加至 3-(4-氟苯甲醯基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯 (199 毫克，0.47 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP) (20 毫克) 及三乙胺 (0.8 毫升，5.74 毫莫耳) 在無水 DCM (15 毫升) 中之經攪拌溶液內，並在 50°C 下，將所形成之混合物攪拌 5 小時。在真空中移除溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM-20% MeOH/DCM (90:10) 溶離，而得標題化合物 (171 毫克，74%)； 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 10.62 (1H, s), 7.78 (s, 1H), 7.74 (1H, d), 7.63-7.59 (2H, m), 7.16-7.10 (3H, m), 6.84 (1H, dd), 4.24 (2H, q), 4.08 (2H, br s), 3.14 (3H, s), 3.03 (3H, s), 1.59 (6H, s), 1.23 (3H, t); MS (ES): 494 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用適當氯化胺甲醯或氯甲酸酯，置換氯化二甲基胺甲醯，製備下列化合物：

8-二乙基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：522 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(嗎福啉-4-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：536 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(六氫吡啶-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：534 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(四氫吡咯-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：520 (MH⁺)；

8-二異丙基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：550 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(2-酮基-四氫咪唑-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：535 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(甲基-苯基-胺甲醯基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：556 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：549 (MH⁺)；

8-乙氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：495 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-苯氧基羰基氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：543 (MH⁺)；

8-苄氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

8-乙醯氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：465 (MH⁺)；及

8-(乙基-異丙基-胺甲醯基氧基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：536 (MH⁺)。

C. 以類似上文步驟A中所述之方式，但使用3-(4-氟苯甲醯基)-9-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換3-(4-氟苯甲醯基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，並以氯化1-四氫吡咯碳醯置換氯化二甲基甲醯胺，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-9-(四氫吡咯-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：520 (MH⁺)。

D. 以類似步驟C中所述之方式，但使用氯化4-嗎福啉碳醯或氯化二甲基甲醯胺，置換氯化1-四氫吡咯碳醯，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-9-(嗎福啉-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：536 (MH⁺)；與

9-二甲基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：494 (MH⁺)。

E. 以類似步驟A之方式，但使用9-胺基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換3-(4-氟苯甲醯基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，並以氯化甲氧基乙醯置換氯化二甲基甲醯胺，製備下列化合物：

9-(2-甲氧基-乙醯胺基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四

氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：494 (MH⁺).

F. 以類似步驟E之方式，但使用適當氯化醯或氯甲醯胺，置換氯化甲氧基乙醯，製備下列化合物：

9-乙醯胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：464 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-9-(4-氟苯甲醯基胺基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：544 (MH⁺)；

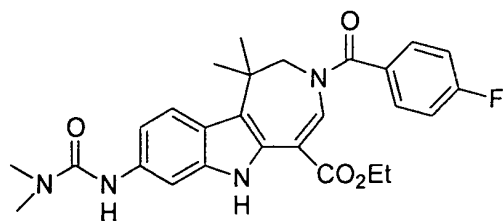
9-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：493 (MH⁺).

G. 以類似步驟A之方式，但使用9-苄胺基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，置換3-(4-氟苯甲醯基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

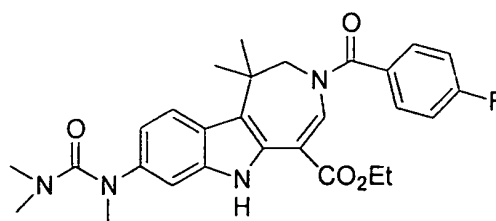
9-(1-苄基-3,3-二甲基-脲基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：583 (MH⁺).

實例 45

8-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯與3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(三甲基-脲基)-1,2,3,6-四氮氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯之製備



45a



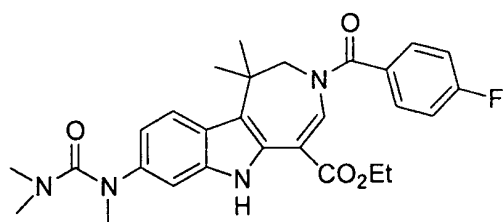
45b

A. 使用如實例41中所述之相同條件，使實例35之化合物脫苄基化，而得8-胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與8-甲胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯(約1:1)之混合物。將混合物使用於下一反應，無需進一步純化。

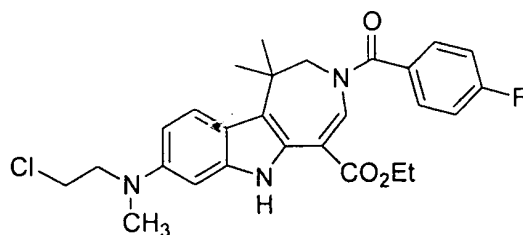
B. 標題化合物係以類似實例44中所述之方式，使用上文8-胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與8-甲胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯之混合物製成；**45a**: MS (ES): 493 (MH⁺)；**45b**: MS (ES): 507 (MH⁺)。

實例 46

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(三甲基-脲基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯與8-[(2-氯-乙基)-甲基-胺基]-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯之製備



46a



46b

A. 以類似實例41中所述之方式，使8-(苄基(甲基)胺基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯脫苄基化，獲得8-甲胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES): 436 (MH⁺)。

B. 以類似實例44中所述之方式，使8-甲胺基-3-(4-氟苯甲

鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化二甲基胺甲鹽反應，使用1,2-二氯乙烷代替DCM作為溶劑，獲得3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(三甲基脲基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。同時，亦獲得8-[(2-氯乙基)甲基]-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，為較少副產物；MS (ES)：498 (MH⁺)。

C. 以類似步驟A與B中所述之方式，但在步驟B中，使用8-(苄基(甲基)胺基)-3-(3,4-二氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換8-(苄基(甲基)胺基)-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，並以氯仿置換1,2-二氯乙烷，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(三甲基脲基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

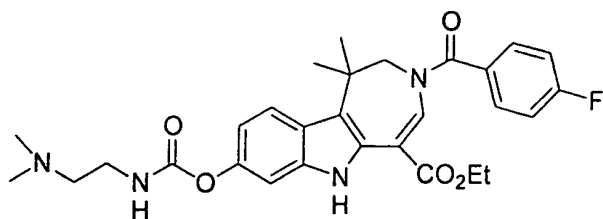
D. 以類似步驟C中所述之方式，但使用氯化1-四氫吡咯碳鹽或氯化嗎福啉-4-碳鹽，置換氯化二甲基胺甲鹽，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-[甲基(四氫吡咯-4-羰基)胺基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：533 (MH⁺)；與

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-[甲基(嗎福啉-4-羰基)胺基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：549 (MH⁺)。

實例 47

8-(2-二甲胺基-乙基胺甲鹽基氧基)-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 在 0°C 及 N₂ 下，將三光氣 (58 毫克，0.195 毫莫耳) 添加至 3-(4-氟苯甲醯基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (49 毫克，0.116 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.8 毫升，4.01 毫莫耳) 在無水 DCM (10 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 1.5 小時，並添加 N,N-二甲基乙二胺 (0.1 毫升，0.91 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中移除溶劑，並使殘留物藉預備之逆相 HPLC 純化，而得標題化合物 (18 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃)：10.63 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.16-7.11 (3H, m), 6.88-6.86 (1H, dd), 5.61 (1H, t), 4.24 (2H, q), 4.10 (2H, br s), 3.37 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.59 (6H, s), 1.24 (3H, t)；MS (ES)：537 (MH⁺)。

B. 以類似方式，但使用經適當取代之醇或胺置換 N,N-二甲基乙二胺，製備下列化合物：

8-(2-二甲胺基乙氧羰基氧基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：538 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(2-吡啶-2-基-乙基胺甲醯基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：538 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-4-基-甲基胺甲醯基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-2-基-甲基胺甲醯基氧基

)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

8-環丙基胺甲鹽基氧基-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：506 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(4-吡啶-2-基-六氫吡啶-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-3-基-甲基胺甲鹽基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

8-(一氮四環-1-羰基氧基)-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：506 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基胺甲鹽基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：564 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-苯乙基胺甲鹽基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：570 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(噻吩-2-基甲基胺甲鹽基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：557 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-8-(呋喃-2-基甲基胺甲鹽基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：546 (MH⁺)；

8-環丁基胺甲鹽基氧基-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；(ES)：520 (MH⁺)；

8-環戊基胺甲鹽基氧基-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；(ES)：534 (MH⁺)；

8-環己基胺甲鹽基氧基-3-(4-氟苯甲鹽基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四

氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：548 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(5-甲基吡啶-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：572 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-異丙基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：508 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-甲基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：481 (MH⁺)；

8-(3-環丙基-1-甲基脲基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：519 (MH⁺)；

8-(4-氟苯甲酰基甲胺基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：558 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基甲基脲基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：570 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基-乙基脲基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-9-(吡啶-2-基-甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-9-(2-吡啶-2-基-乙基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-9-(噻吩-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

C. 以類似步驟A之方式，但使用3-(3,4-二氟苯甲酰基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置

換 3-(4-氟苯甲氧基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯，並使用適當胺，製備下列化合物：

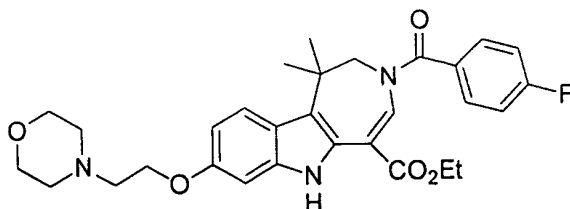
8-環丙基胺甲氧基氧基-3-(3,4-二氟苯甲氧基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯；MS (ES)：524 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲氧基)-1,1-二甲基-8-甲基胺甲氧基氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯；MS (ES)：499 (MH⁺)；及

3-(3,4-二氟苯甲氧基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-2-基甲基胺甲氧基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯；MS (ES)：575 (MH⁺)。

實例 48

3-(4-氟苯甲氧基)-1,1-二甲基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]呋喃-5-羧酸乙酯之製備



A. 將 3-(4-氟苯甲氧基)-8-羥基-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯 (85 毫克，0.2 毫莫耳)、碘化鈉 (30 毫克)、碳酸鉀 (140 毫克，1.01 毫莫耳) 與 4-(2-氯乙基)嗎福啉 (自由態鹼，300 毫克，2 毫莫耳) 及丙酮 (8 毫升) 之混合物，於 75°C 下加熱 24 小時。將固體過濾，並使濾液在真空中濃縮，且使粗產物藉逆相預備之 HPLC 純化，而得標題化合物 (11 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.66-7.59 (2H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 4.27-4.17 (4H, m), 4.08

(2H, br s), 3.77 (4H, m), 2.88 (2H, br s), 2.65 (4H, br s), 1.59 (6H, s), 1.25 (3H, t); MS (ES): 536 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用 1-(2-氯乙基)六氫吡啶、溴醋酸乙酯或 2-溴乙醯胺，置換 4-(2-氯乙基)嗎福啉，製備下列化合物：

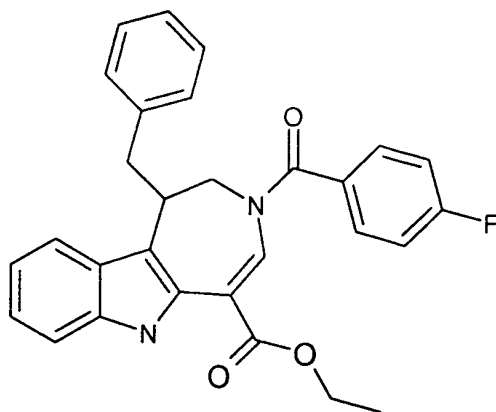
3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 534 (MH^+)；

8-乙氧羰基甲氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 509 (MH^+)；及

8-胺甲醯基甲氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 480 (MH^+).

實例 49

1-苄基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯



A. 2-1H-吡啶-3-基-3-苄基丙烯腈係以下述方式製成，將 3-吡啶基乙腈 (2.02 克，12.9 毫莫耳)、MeOH (18 毫升)、苯甲醛 (1.60 毫升，15.5 毫莫耳) 及甲醇鈉在 MeOH 中之 25% 重量溶液 (3.2 毫升，14.2 毫莫耳)，添加至 50 毫升燒瓶中。將溶液於環境溫度及 N_2 下攪拌 16 小時。以 DCM (20 毫升) 稀釋反應溶液，添加分子篩 (250 毫克)，並使溶液回流 1 小時。藉由添加飽和 NH_4Cl

(20 毫升)使反應淬滅。將有機相進行分液處理，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗製物質層析 (SiO_2 ，100% 己烷至 5% EtOAc)，而產生 1.4 克 (44% 產率) 2-1H-吡啶-3-基-3-苯基-丙烯腈； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (1H, br s), 7.97 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.37-7.48 (4H, m), 7.25-7.33 (2H, m); TLC (SiO_2 板，5:1 己烷 / EtOAc) R_f =0.35; MS (ESI): 245 (MH^+).

B. β -苄基色胺係以下方式製成，將 2-1H-吡啶-3-基-3-苯基丙烯腈 (500 毫克，2.04 毫莫耳) 與 EtOH (25 毫升) 添加至經 N_2 滌氣之 100 毫升燒瓶中。於此溶液中，添加大約 2 克阮尼-Ni 漿液。於反應溶液中，逐滴添加胼單水合物 (2.5 毫升)，並攪拌。將反應溶液於 65°C 下攪拌 4 小時。經過矽藻土墊過濾漿液，以移除過量阮尼-Ni。使濾液在減壓下濃縮，並使用此粗產物，無需進一步純化；MS (ESI): 251 (MH^+).

C. 1-苄基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯係以類似實例 1A 中所述之方式，利用 β -苄基-色胺製成；MS (ESI): 347 (MH^+).

D. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 1-苄基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯與氯化 4-氟苯甲醯製成； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.58 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.62-7.66 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.13-7.23 (9H, m), 6.99 (1H, t), 5.25 (1H, dd), 4.26 (2H, m), 3.94 (1H, d), 2.99 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 1.22 (3H, t); MS (ESI): 469 (MH^+).

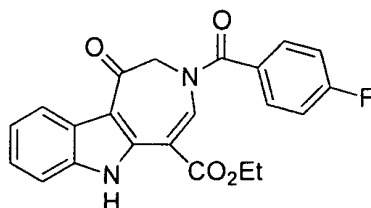
E. 以類似步驟 A 之方式，但使用糠醛置換苯甲醛，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲醯基)-1-呋喃-2-基甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡

咪-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：459 (MH⁺).

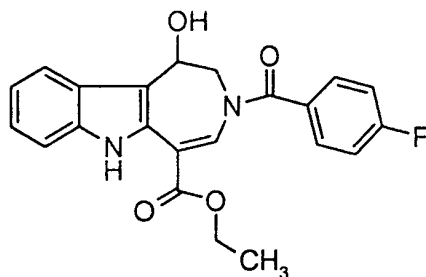
實例 50

3-(4-氟苯甲醯基)-1-酮基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]咪-5-羧酸乙酯之製備



A. 於 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯 (190 毫克，0.5 毫莫耳) 與 DDQ (139 毫克，0.6 毫莫耳) 之混合物中，於環境溫度下，添加 THF-H₂O 之混合物 (9:1, 8 毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。添加另外之 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) (139 毫克，0.6 毫莫耳)，並於環境溫度下，將混合物再攪拌 2 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於 EtOAc 中，及以飽和碳酸氫鈉溶液，然後以鹽水充分洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷-EtOAc (85:15) 溶離，而得標題化合物，為黃色固體 (180 毫克，92%)；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 11.4 (1H, s), 8.52-8.48 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.48-7.46 (1H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 4.53 (2H, s), 4.38 (2H, q), 1.35 (3H, t)；MS (ES)：393 (MH⁺).

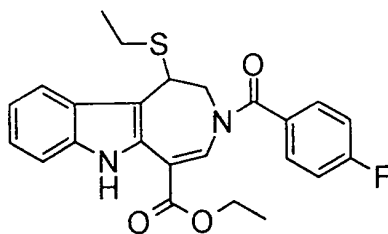
B. 以類似方式，但使用 10-苄氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯，置換 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：



於 3-(4-氟苯甲酰基)-1-酮基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯 (784 毫克, 2 毫莫耳) 在 EtOH (11 毫升) 與 AcOH (3 毫升) 中之懸浮液內, 添加 NaBH₃CN (500 毫克, 8 毫莫耳), 並將混合物於 20°C 下攪拌過夜。然後, 以 28% 氫氧化銨使其鹼化, 並以 DCM 萃取。將合併之有機層以水洗滌, 並以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑, 獲得粗產物, 使其在矽膠上藉管柱層析純化, 並以 MeOH-DCM (1: 19) 溶離, 而得標題化合物 (450 毫克); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.61 (1H, s), 8.41 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.05 (2H, m), 4.93 (1H, m), 4.57 (1H, d), 4.42 (3H, m), 3.85 (1H, m), 1.35 (3H, d). MS (ES): 395 (MH⁺).

實例 53

1-乙基硫基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吲哚-5-羧酸乙酯之製備



A. 於 3-(4-氟苯甲酰基)-1-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯 (60 毫克, 0.3 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液內, 於 0°C 下, 添加三氟甲烷磺酸酐 (50 毫升, 0.6 毫莫耳), 並

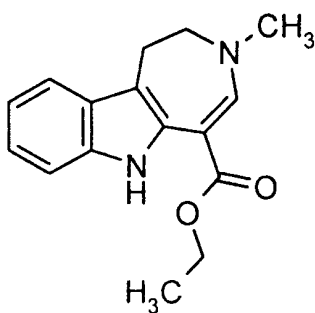
將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。添加乙硫醇 (34 毫升, 0.9 毫莫耳), 並將反應混合物於 20°C 下攪拌過夜。添加水, 並分離有機層。以 DCM 萃取水層。然後, 將合併之有機層以水洗滌, 並以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑, 獲得粗產物, 使其在矽膠上藉管柱層析純化, 以 MeOH-DCM (1: 19) 溶離, 而得標題化合物 (2 毫克); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.59 (1H, s), 8.77 (1H, d), 7.54 (2H, m), 7.36 (1H), 7.19 (1H, m), 7.06 (2H, m), 6.73 (1H, s), 4.41 (2H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.19 (3H, t). MS (ES): 439 (MH^+).

B. 以類似方式, 但使用正-丙基胺置換乙硫醇, 製備下列化合物:

3-(4-氟苯甲醯基)-1-丙胺基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 436 (MH^+).

實例 54

3-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啉-5-羧酸乙酯之製備

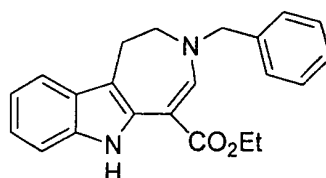


於 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啉-5-羧酸乙酯 (0.15 克 0.6 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 於 0°C 下, 添加氫化鈉 (60%, 28 毫克, 0.7 毫莫耳) 與 MeI 溶液 (38 微升, 0.7 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。將水添加至反應混合物中, 然後將

其藉由 DCM 萃取。以水洗滌合併之有機層，並以硫酸鎂脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以 MeOH-DCM (5 : 95) 溶離，接著藉預備之 HPLC 進一步純化，而得標題化合物 (86 毫克)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.50 (1H, s), 8.26 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.05 (2H, m), 5.35 (1H, s), 4.28 (2H, q), 3.54 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.14 (2H, m), 1.36 (3H, t). MS (ES)：271 (MH^+).

實例 55

3-苄基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吲哚-5-羧酸乙酯之製備



A. 將氫化鈉 (在礦油中之 60%，320 毫克，8 毫莫耳)，於 0°C 及氮氣下，添加至 1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯 (520 毫克，2 毫莫耳) 在無水 DMF (8 毫升) 中之經攪拌溶液內，並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 30 分鐘。然後，於 0°C 下，將溴化苄 (345 毫克，2 毫莫耳) 逐滴添加至上文混合物中。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 6 小時。在 0°C 下，小心添加氯化銨溶液使反應淬滅。以 DCM 萃取混合物。將合併之萃液以飽和氯化銨溶液、水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色油，使其在矽膠上藉層析純化，以 EtOAc-己烷 (5 : 95) 溶離，而得標題化合物 (421 毫克)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.41-7.25 (7H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.33-4.27 (2H, q), 3.48 (2H, m),

3.01 (2H, m), 1.36 (3H, t); MS (ES): 347 (MH^+).

B. 以類似如前文步驟 A 中所述之方式，但使用經適當取代之鹵烷或鹵基醚置換溴化苳，製備下列化合物：

3-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 315 (MH^+)；與 3,6-雙-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 373 (MH^+)；

3-(3-氟基丙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 317 (MH^+)；

3-環己基甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 353 (MH^+)；與 3,6-雙-環己基甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES): 449 (MH^+)；

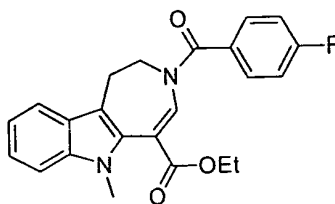
3-吡啶-2-基甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 348 (MH^+)；

3-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 370 (MH^+)；

3-吡啶-3-基甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES): 348 (MH^+).

實例 56

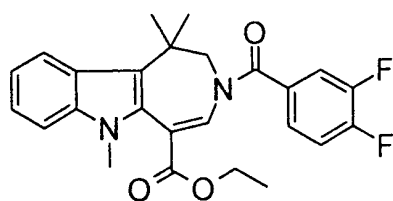
3-(4-氟苯甲酰基)-6-甲基-3,1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



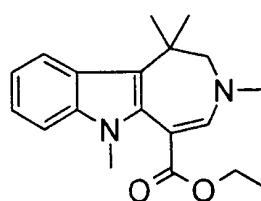
於 -78°C ，將 LDA (1.2 毫莫耳) 添加至 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (實例 2A 之化合物：378 毫克，1 毫莫耳) 在 THF 中之溶液內，並使反應混合物慢慢溫熱至 0°C ，及在 0°C 下攪拌 30 分鐘。添加 MeI (125 毫升，2 毫莫耳)，並於 20°C 下攪拌 1 小時。以水使反應混合物淬滅。分離有機層，並以 DCM 萃取水層。將合併之有機層以水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以 EtOAc-己烷 (1:4) 溶離，而得標題化合物 (27 毫克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (1H, s), 7.54-7.60 (3H, m), 7.32 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.14-7.17 (3H, m), 4.14-4.28 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.17 (2H, m), 1.25 (3H, t); MS (ES): 392 (M^+), 415 (MNa^+).

實例 57

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1,6-三甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶-5-羧酸乙酯與 1,1,3,6-四甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶-5-羧酸乙酯之製備



57a



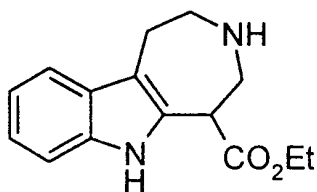
57b

於 3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯 (21 毫克，0.05 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下，添加 NaH (60%，4 毫克，2 當量)，並將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷，並將反應混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘，然後，以水 / AcOH 使反應淬滅。將混合

物以 DCM 稀釋，並以水洗滌，及以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以 MeOH-DCM (1 : 19) 溶離，獲得 **57a** (2 毫克) 與 **57b** (5 毫克)；**57a**： ^1NMR (CDCl_3)： δ 7.85 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.24 (2, m), 7.12 (1H, m), 4.20 (2H, q), 4.00 (2H, s), 3.56 (3H, s), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t). MS (ES)：439 (MH^+)；**57b**： ^1NMR (CDCl_3)： δ 7.81 (1H), 7.71 (1H) 7.24 (1, m), 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.24 (2H, q), 3.40 (3H, s), 3.19 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.27 (3H, t). MS (ES)：313 (MH^+).

實例 58

1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并 [4,5-B] 吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似 Kuehne 等人 (*J. Org. Chem.* 1985, 50, 919-924) 與歐洲專利 EP 064317 B1 中所述之方式製成；MS (ES)：259 (MH^+).

B. 以類似實例 2A 之方式，但使用 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，置換 1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯，並以氯化苯甲鹽置換氯化 4-氟苯甲鹽，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲鹽基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 8.43 (1H, m), 7.31-7.52 (4H, m), 6.96-7.19 (4H, m), 3.96-4.33 (6H, m), 3.67 (2H, m), 3.14 (1H, m), 2.94 (1H, m), 1.15-1.36 (3H, m)；MS (ES)：381 (MH^+).

C. 以類似步驟B之方式，但使用經適當取代之氯化醯、異氰酸酯或氯甲酸酯，置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

3-苯甲醯基-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：363 (MH⁺)；

3-(4-第三-丁基-苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：363 (MH⁺)；

3-苯乙醯基-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：377 (MH⁺)；

3-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

3-(3-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：393 (MH⁺)；

3-(苯并[1,3]二氧五環烯-5-羰基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：407 (MH⁺)；

3-(4-硝基苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：408 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：393 (MH⁺)；

3-(4-甲基-3-硝基苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-

5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MNa^+)；

3-(4-甲氧羰基-苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH^+)；

1,4,5,6-四氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸 3-(4-氯苯基)酯 5-乙酯；MS (ES)：435 (MNa^+)；

3-(4-氯苯基胺甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：434 (MNa^+)；及

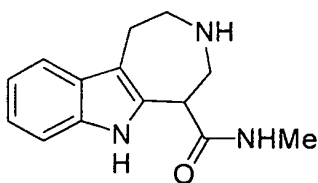
3-對-甲苯基胺甲醯基-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：392 (MH^+)。

D. 以類似步驟B中所述之方式，但使用氯化3,4-二氟苯甲醯及以類似步驟A中所述方式製成之1,1-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ESI)：427 (MH^+)。

實例 59

N-甲基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-脲之製備



A. 將 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 (1.29 克，5 毫莫耳；歐洲專利 EP 064317 B1) 與甲胺鹽酸鹽 (0.67 克，10 毫莫耳) 添加至甲胺在 THF 中之溶液 (2 M，15 毫升) 內，並將此懸浮液在密封管中，於氮氣下，加熱至 80°C，攪拌 72 小時。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以

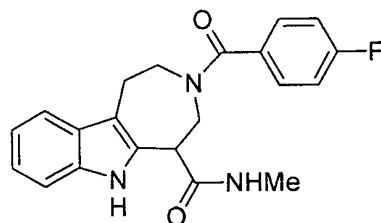
MeOH-DCM (1 : 9 至 1 : 4) 溶離，而得標題化合物 (0.8 克)； ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.46 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.10 (1H, m), 3.70 (1H, d), 3.66 (1H, dd), 3.46 (1H, dd), 3.08 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.73 (3H, d), 1.9 (1H, br s) ; MS (ES) : 244 (MH^+).

B. 以類似方式，但使用乙胺及其鹽酸鹽置換甲胺及其鹽酸鹽，製備下列化合物：

N-乙基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-脲 ; ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.70 (1H, br s), 8.37 (1H, br s), 7.48 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.14 (1H, m), 7.08 (1H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.08 (2H, m), 1.08 (3H, t) ; MS (ES) : 258 (MH^+).

實例 60

N-甲基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶 -5-脲之製備



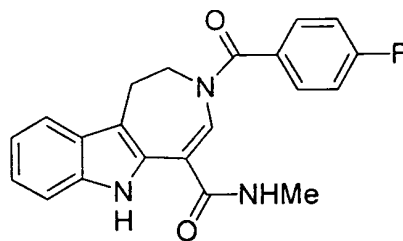
A. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 N-甲基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-脲與氯化 4-氟苯甲醯製成 ; ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 9.49 (1H, br s), 7.35 (3H, m), 7.24 (1H, m), 7.14 (4H, m), 4.30 (2H, m), 4.19 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.78 (3H, br s) ; MS (ES) : 366.2 (MH^+).

B. 以類似方式，將上文 N-甲基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-脲，以 N-乙基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶 -5-脲置換

，而得 N-乙基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-脲。

實例 61

N-甲基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-B] 吡啶-5-脲之製備



A. 於 N-甲基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-脲與 TEA 在 DCM 中之溶液內，於 0°C 下，添加次氯酸第三-丁酯 (57 毫升，0.5 毫莫耳) 在 DCM 中之經冷卻 (0°C) 溶液。於 0°C 下，將反應混合物攪拌 1.5 小時。添加冷水以洗滌溶液。分離有機層，並以 DCM 萃取水層。將合併之有機層藉水洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以 MeOH-DCM 溶離，而得標題化合物 (14 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.04 (1H, br s), 7.57 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.12 (4H, m) 5.9 (1H, br s), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.92 (3H, d)；MS (ES)：378 (MH⁺)。

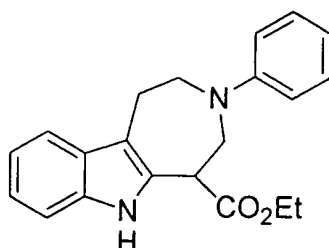
B. 以類似方式，但使用 N-乙基 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-脲，置換 N-甲基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-脲，製備下列化合物：

N-乙基 3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并 [4,5-b] 吡啶-5-脲；
¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.05 (1H, br s), 7.57 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.12 (5H, m) 5.88 (1H, br s), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.40 (2H,

m), 1.19 (3H, t); MS (ES): 378 (MH⁺).

實例 62

3-苯基-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-B]吲哚-5-羧酸乙酯之製備



A. 將 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯 (520 毫克, 2 毫莫耳)、醋酸銅 (728 毫克, 4 毫莫耳)、苯基二羥基硼烷 (490 毫克, 4 毫莫耳) 及吡啶 (0.35 毫升, 4 毫莫耳) 在無水 DCM (20 毫升) 中之混合物, 於環境溫度下攪拌 3 天。將混合物經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮, 然後, 於矽膠上藉層析純化, 以 EtOAc-己烷 (7:93) 溶離, 而得標題化合物 (53 毫克); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.66 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.26-7.18 (4H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 7.69 (2H, m), 6.67 (1H, t), 5.22 (1H, m), 4.40-4.18 (3H, m), 4.04-4.01 (1H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.22-3.15 (1H, m), 3.08-3.02 (1H, m), 1.27 (3H, t); MS (ES): 335 (MH⁺).

B. 以類似如實例 61A 中所述之方式, 使用步驟 A 中衍生之 3-苯基-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯, 製備下列化合物:

3-苯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吲哚-5-羧酸乙酯; MS (ES): 333 (MH⁺).

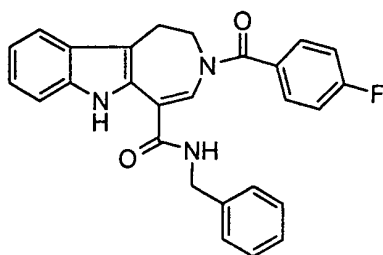
C. 以類似如步驟 A 中所述之方式, 但使用 3-甲氧苯基二羥基硼烷置換苯基二羥基硼烷, 製備下列化合物:

3-(3-甲氧苯基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 365 (MH⁺).

實例 63

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸苄基酰胺之製備



A. 於 1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (0.46 克，1.8 毫莫耳) 在 DCM (6 毫升) 中之溶液內，添加氯化 4-氟苯甲酰 (0.26 毫升，1.2 當量) 與 TEA (0.38 毫升，1.5 當量)，並於 20°C 下，將混合物攪拌 1 小時。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以 MeOH-DCM (1: 9) 溶離，而得 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；(543 毫克，80%) MS (ES): 381 (MH⁺).

B. 於 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (543 毫克，1.42 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (8 毫升) 中之溶液內，添加氫氧化鈉水溶液 (114 毫克，在 2 毫升水中)。將混合物於 20°C 下攪拌 1 小時。然後，在高真空下移除溶劑，獲得粗產物，使其再溶解於水中，並以 AcOH 酸化。藉過濾收集固體，並以水洗滌，及在高真空下乾燥，而得 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,4,5,6-六氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (421 毫克，84%) ; MS (ES): 353 (MH⁺).

C. 於3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(176毫克, 0.5毫莫耳)在DCM(3毫升)中之懸浮液內, 添加羰基二咪唑(97毫克, 0.6毫莫耳), 並於20°C下, 將混合物攪拌1小時。添加苄胺(109微升, 1毫莫耳), 並將混合物攪拌過夜。藉過濾收集固體, 並藉DCM洗滌, 及在高真空下乾燥, 而得標題化合物(90毫克); 93% MS (ES): 442 (MH⁺).

D. 以類似實例61中所述之方式, 但使用3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸苄基醯胺, 置換N-甲基3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-脲, 製備下列化合物:

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸苄基醯胺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.13 (1H, s), 7.45 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.30 (3H, m), 7.22 (4H, m), 7.12 (4H, m), 6.16 (1H, s), 4.53 (1H, d), 4.15 (2H, t), 3.27 (2H, t); MS (ES): 440 (MH⁺).

E. 下列化合物係以類似步驟A至D中所述之方式, 於步驟C中, 利用適當胺、胍、醇、酚或硫醇製成:

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸環丁基醯胺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.00 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.09-7.24 (5H, m), 6.04 (1H, m), 4.45 (1H, q), 4.14 (2H, t), 3.26 (2H, t), 2.40 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.76 (2H, m); MS (ES): 404 (MH⁺);

[3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-基]六氫吡啶-1-基-甲酮; MS (ES): 418 (MH⁺);

[3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-基]嗎福啉-4-基-甲酮; MS (ES): 420 (MH⁺);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)酰胺；MS (ES)：479 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸丙基酰胺；MS (ES)：392 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸第三-丁基酰胺；MS (ES)：406 (MH⁺)；

[3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-基]-(4-甲基-六氢吡啶-1-基)-甲酮；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环己基酰胺；MS (ES)：432 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸吡啶-2-基酰胺；MS (ES)：427 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(2-二甲氨基-乙基)酰胺；MS (ES)：421 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸异丙基酰胺；MS (ES)：392 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸二甲基酰胺；MS (ES)：378 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环己基甲基酰胺；MS (ES)：446 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(吡啶-2-基甲基)酰胺；MS (ES)：441 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸烯丙基酰胺；MS (ES)：390 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环丙基
 酰胺 MS (ES): 390 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(2-氟-乙
 基)酰胺; MS (ES): 396 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(2-甲氧
 基乙基)酰胺; MS (ES): 408 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环丙基
 甲基酰胺; MS (ES): 404 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸异丁基
 酰胺; MS (ES): 406 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸第二-丁
 基酰胺; MS (ES): 406 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸苯基酰
 胺; MS (ES): 426 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(2,2,2-三
 氟乙基)酰胺; MS (ES): 432 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸噻唑-2-
 基酰胺; MS (ES): 433 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环戊基
 酰胺; MS (ES): 418 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环丁酯
 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.50 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.52 (1H, d),
 7.28 (1H, d), 7.15-7.22 (3H, m), 7.11 (1H, dd), 5.10 (1H, m), 4.21 (2H, t), 3.27
 (2H, t), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.66 (2H, m); MS (ES): 405 (MH^+);

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸第二-丁酯；MS (ES)：407 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸2-二甲胺基乙酯；MS (ES)：422 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸1-甲基-烯丙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸2-甲氧基乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸2,2-二甲基丙酯；MS (ES)：421 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸异丁酯；MS (ES)：407 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸3-二甲胺基丙酯；MS (ES)：436 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸丁酯；MS (ES)：407 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环戊酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸环己酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸烯丙酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮杂并[4,5-b]吡啶-5-羧酸1-乙基烯丙酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸苯酯；
MS (ES) : 427 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸苄酯；
MS (ES) : 444 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-乙酯；¹H-NMR (CDCl₃) : δ 10.13 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.10-7.24 (4H, m), 4.23 (2H, t), 3.28 (2H, t), 2.94 (2H, m), 1.63 (3H, t) ; MS (ES) : 395 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-丙酯；MS (ES) : 409 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-异丙酯；MS (ES) : 395 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸第二-丁酯；MS (ES) : 423 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-第二-丁酯；MS (ES) : 423 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-异丁酯；MS (ES) : 423 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-碳硫代酸 S-第三-丁酯；MS (ES) : 423 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 N',N'-二甲基脒；¹H-NMR (CDCl₃) : δ 9.88 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.09-7.16 (4H, m), 6.62 (1H, s), 4.14 (2H, t), 3.25 (2H, t), 2.62 (6H, s) ; MS (ES) : 393 (MH⁺) ;

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(2,2,2-三氟亞乙基)醯肼; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.65 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.12-7.19 (4H, m), 4.16 (2H, t), 3.27 (2H, t); MS (ES): 445 (MH^+).

F. 以類似步驟A至D中所述之方式，但使用2-甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；並以環丁基胺置換苄胺，製備下列化合物：

3-(4-氟苯甲酰基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸環丁基醯胺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.93 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.09-7.23 (5H, m), 5.92 (1H, d), 5.45 (1H, s), 4.45 (2H, m), 3.34 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.40 (2H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 1.08 (3H, d); MS (ES): 418 (MH^+).

G. 以類似步驟F之方式，但於步驟A中，使用氯化3,4-二氟苯甲酰置換氯化4-氟苯甲酰，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸環丁基醯胺; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.90 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.25-7.33 (6H, m), 7.22 (1H, m), 7.10 (2H, m), 5.94 (1H, d), 5.42 (1H, s), 4.46 (2H, m), 3.34 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.42 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.09 (3H, d); MS (ES): 436 (MH^+).

H. 以類似步驟A至D中所述之方式，但於步驟A中，使用1-甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，置換1,2,3,4,5,6-六氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-

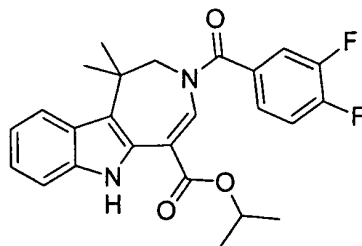
羧酸環丁基鹽胺； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.99 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.05 (1H, br s), 5.97 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 4.45 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.24 (1H, d), 2.40 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.35 (3H, d); MS (ES): 436 (MH^+).

I. 以類似步驟H中所述之方式，但在步驟D，使用異丙醇置換環丁胺，製備下列化合物：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.54 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.52 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.19-7.31 (5H, m), 7.12 (1H, m), 5.26 (1H, dd), 5.14 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.18 (1H, d), 1.33 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.20 (3H, d); MS (ES): 425 (MH^+).

實例 64

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸異丙酯之製備



A. 使用 CDI 與異丙醇，使 3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯皂化，轉化成其相應之異丙酯，然後，按前述實例 63 之步驟 D 氧化，而得標題化合物； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.83 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.71 (1H, app t), 7.64 (1H, s), 7.52-7.61 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.08 (1H, app t), 6.98 (1H, app t), 5.05 (1H, 七重峰), 1.52 (6H, s), 1.18 (6H, d); MS (ESI): 439 (MH^+).

MeOH)，提供 1.10 克 (68 % 產率) 2,3,4,9-四氫-1H-β 咔啉-1-羧酸乙酯；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.59 (1H, br s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.14 (1H, t), 5.40 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.51 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.86 (1H, d), 1.30 (3H, t)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 166, 137, 126, 123, 122, 120, 119, 112, 108, 64, 60, 53, 41, 14；MS (ESI)：245 (MH⁺)。

B. 以類似方式，但使用 α-甲基-色胺-HCl、H-D-色胺酸甲酯-HCl 或 2-(1H-吡啶-3-基)丙胺，置換色胺-HCl，製備下列化合物：

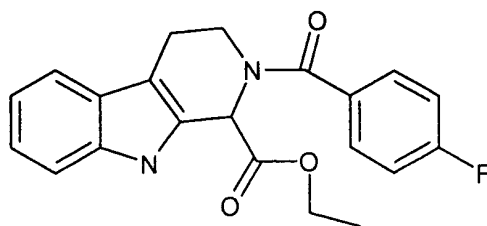
3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β 咔啉-1-羧酸乙酯；

2,3,4,9-四氫-1H-β 咔啉-1,3-二羧酸 1-乙酯 3-甲酯；及

4-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β 咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ESI)：259 (MH⁺)。

實例 67

2-(4-氟苯甲酰基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-羧酸乙酯



A. 標題化合物係以下述方式製成，將 2,3,4,9-四氫-1H-β 咔啉-1-羧酸乙酯 (102 毫克，418 微微莫耳)、DCE (5 毫升)、氯化 4-氟苯甲酰 (60 微升，477 微莫耳)、二異丙基乙胺 (167 微升，954 微莫耳)、DMAP (6 毫克，10 莫耳%) 添加至 25 毫升燒瓶中。將溶液於 55°C 及 N₂ 下攪拌 17 小時。使溶液在減壓下濃縮，並使粗製物質層析 (SiO₂，100% 己烷至 25% EtOAc)，提供 143 毫克 (63% 產率) 標題化合物；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (1H, br s),

7.53-7.57 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.10-7.23 (4H, m), 6.19 (1H, s), 4.31 (2H, m), 4.10 (1H, dd), 3.63 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 1.36 (3H, t); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171, 169, 138, 130, 129, 126, 126, 123, 120, 116, 116, 112, 110, 62, 53, 45, 22, 14; MS (ESI): 367 (MH^+).

B. 以類似步驟A之方式，但使用氯化乙醯置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

2-乙醯基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ESI): 287 (MH^+).

C. 以類似上文步驟B之方式，但使用2,3,4,9-四氫-1H- β 咔啉-1,3-二羧酸1-乙酯3-甲酯，置換2,3,4,9-四氫-1H- β 咔啉-1-羧酸乙酯，製備下列化合物：

2-乙醯基-2,3,4,9-四氫-1H- β 咔啉-1,3-二羧酸1-乙酯3甲酯；MS (ESI): 345 (MH^+).

D. 以類似步驟A之方式，但使用實例66B中之化合物，置換2,3,4,9-四氫-1H- β 咔啉-1-羧酸乙酯，製備下列化合物：

2-(4-氟苯甲醯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ESI): 381 (MH^+)(非對映異構物混合物係使用具有5微米 C_{18} 逆相，120埃管柱之預備HPLC分離；而溶劑梯度液為30-99% MeCN，於12分鐘內)；

2-(4-氟苯甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1,3-二羧酸1-乙酯3-甲酯；MS (ESI): 425 (MH^+)；與

2-(4-氟苯甲醯基)-4-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ES): 381 (MH^+).

E. 以如步驟A中所述之方式，但使用氯化3,4-二氟苯甲

醯基置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

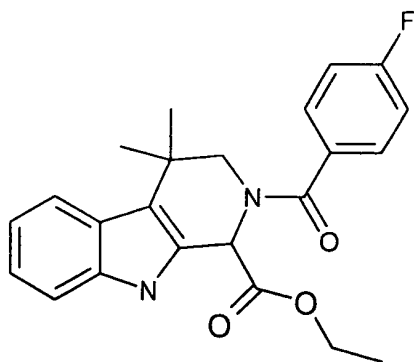
2-(3,4-二氟苯甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯；
MS (ESI)：385 (MH^+).

F. 以如步驟E中所述之方式，但使用4-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯(實例66B中之化合物)，置換2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙基，製備下列化合物：

2-(3,4-二氟苯甲醯基)-4-甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ESI)：399 (MH^+).

實例 68

2-(4-氟苯甲醯基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯之製備



A. 4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉-1-羧酸乙酯係以類似實例66A中所述之方式製成，以2-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙胺置換色胺-HCl，該丙胺係在按實例32B中所述之(1-第三-丁氧羰基吡啶-3-基)乙腈之烷基化作用期間，使用2當量碘甲烷合成而得；MS (ESI)：273 (MH^+).

B. 標題化合物係以類似實例67A中所述之方式，利用4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H- β -咔啉羧酸乙酯製成；MS (ES)：395

(MH⁺).

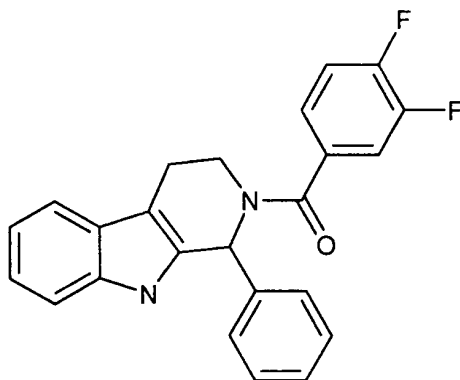
C. 以步驟B中所述之方式，但使用氯化乙醯或氯化3,4-二氟苯甲醯置換氯化4-氟苯甲醯，製備下列化合物：

2-乙醯基-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-羧酸乙酯；
MS (ESI)：315 (MH⁺)；

2-(3,4-二氟苯甲醯基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉-1-羧酸乙酯；MS (ESI)：413 (MH⁺).

實例 69

(3,4-二氟苯基)-(1-苯基-1,3,4,9-四氫β-咔啉-2-基)-甲酮之製備



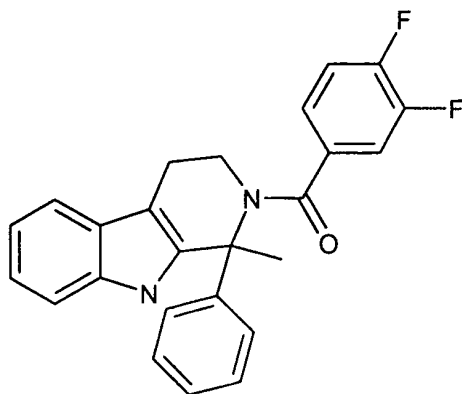
A. 1-苯基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉係以下述方式製成，將色胺-HCl (500 毫克，2.54 毫莫耳)、CHCl₃ (20 毫升)、無水 EtOH (16 毫升)、苯甲醛 (520 微升，5.08 毫莫耳) 及 TFA (1.9 毫升，25.4 毫莫耳) 添加至經 N₂ 滌氣之 50 毫升燒瓶中。將反應溶液於環境溫度下攪拌 18 小時，然後在 60°C 下攪拌 4 小時。使溶液在減壓下濃縮，並使粗製物質層析 (SiO₂，100% 己烷至 25% EtOAc)，產生 95 毫克 1-苯基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉；MS (ESI)：249 (MH⁺).

B. 標題化合物係以下述方式製成，將 1-苯基-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉 (95 毫克，383 微莫耳)、DCE (5 毫升)、氯化 3,4-二

氟苯甲醯(88毫克, 498微莫耳)及TEA(1.0毫升)添加至25毫升燒瓶中。將溶液在55°C下攪拌16小時。使反應溶液濃縮, 並使粗製試樣層析(SiO_2 , 100%己烷至25% EtOAc), 產生53毫克標題化合物; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (1H, br s), 7.53 (1H, d), 7.30-7.33 (6H, m), 7.15-7.23 (5H, m), 7.07 (1H, br s), 3.75 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.84 (1H, dd); MS (ESI): 389 (MH^+).

實例 70

(3,4-二氟苯基)-(1-甲基-1-苯基-1,3,4,9-四氫 β -咔啉-2-基)- 甲酮之製備



A. 1-甲基-1-苯基-1,3,4,9-四氫 β -咔啉係以下述方式製成, 將色胺-HCl(500毫克, 2.54毫莫耳)、1-丁醇(12毫升)及苯乙酮(1.5毫升, 13毫莫耳)添加至與Dean-Stark集氣瓶連接之25毫升燒瓶中。在激烈回流4小時期間, 進行共沸移除丁醇/ H_2O 混合物。將濃縮溶液於接近回流下再攪拌14小時。使溶液在減壓下濃縮。使殘留物溶於EtOAc(70毫升)中, 以飽和 NaHCO_3 (40毫升x3)洗滌, 以 H_2O (40毫升)洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。使粗製物質層析(SiO_2 , 100% DCM至5% MeOH), 提供376毫克1-甲基-1-苯基-1,3,4,9-四氫 β -

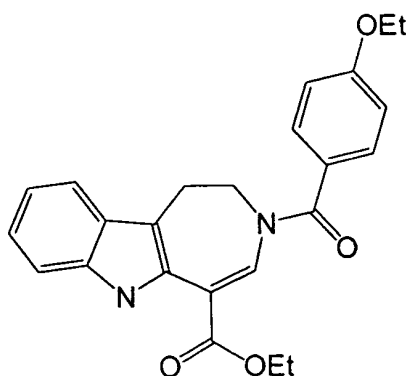
啡啉； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (1H, br s), 7.54 (1H, d), 7.23-7.32 (6H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 3.13 (1H, m), 2.71-2.94 (3H, m), 1.84 (3H, s)； $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) δ 146, 138, 136, 128, 127, 127, 126, 122, 119, 118, 110, 110, 57, 40, 28, 23；TLC (SiO_2 , 10:1 DCM/MeOH) R_f =0.3；MS (ESI): 263 (MH^+).

B. 標題化合物係以下述方式製成，將1-甲基-1-苯基-1,3,4,9-四氫 β -啡啉(105毫克，400微莫耳)、 CHCl_3 (9毫升)、氯化3,4-二氟苯甲醯(85毫克，480微莫耳)及DIEA(140微升，800微莫耳)添加至25毫升燒瓶中。將溶液在 60°C 及 N_2 下攪拌17小時。使反應溶液濃縮，並使粗製試樣層析(SiO_2 , 100%己烷至20% EtOAc)，產生35毫克標題化合物； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.12-7.32 (9H, m), 4.05 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.29 (3H, s)；MS (ESI): 403 (MH^+).

實例 71

3-(4-乙氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-B]吡啶-

5-羧酸乙酯之製備



A. 於1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯(250微升，0.2 M 溶液(~13毫克)，0.05毫莫耳)在THF中之溶液內，使用機器人吸量管，添加氯化4-乙氧基苯甲醯(500微升，0.2 M 溶

液 (~18 毫克), 0.1 毫莫耳) 與 TEA (28 微升, 0.2 毫莫耳)。使混合物於 55°C 下, 使用循環油浴, 振盪過夜。添加緩血酸胺樹脂 (~30 毫克), 並使此懸浮液在 20°C 下振盪 0.5 小時。經過反應阻斷, 藉過濾移除樹脂。蒸發溶劑, 獲得粗產物, 使其藉 HPLC-MS 純化, 而得化合物 (~0.5 毫克, 以 ELSD 校準曲線為基準, 估計重量); MS (ES): 405 (MH^+).

B. 下列化合物係依此方式, 使用經適當取代之氯化醯製成:

3-(4-氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 379 (MH^+);

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 395 (MH^+);

3-(4-乙氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 405 (MH^+);

3-(4-乙基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 389 (MH^+);

3-(4-丙基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 403 (MH^+);

3-(2-苯氧基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 391 (MH^+);

3-[2-(4-甲氧基)-乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 405 (MH^+);

3-(2-甲氧基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 329 (MH^+);

3-(3-苯基丙酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：389 (MH⁺)；

3-(3-甲氧羰基丙酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：371 (MH⁺)；

3-(4-氯基丁酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：361 (MH⁺)；

3-壬酰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)
：397 (MH⁺)；

3-(2-氯基-2-苯基-乙酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：451 (MH⁺)；

3-環丙烷羰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：325 (MH⁺)；

3-環戊羰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)
：353 (MH⁺)；

3-環己羰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)
：367 (MH⁺)；

3-(3-環戊基丙酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
；MS (ES)：381 (MH⁺)；

3-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES)：351 (MH⁺)；

3-(2-硝基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
；MS (ES)：406 (MH⁺)；

3-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(3-硝基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：406 (MH⁺)；

3-(苯并[1,3]二氧五環烯-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(2-苯基丁醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：403 (MH⁺)；

3-(2-甲基丁醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：341 (MH⁺)；

3-(2-氯吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：396 (MH⁺)；

3-(2,4,6-三氟苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(2-氯基丁醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：361 (MH⁺)；

3-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：417 (MH⁺)；

3-(2-苯基硫基-乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：407 (MH⁺)；

3-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：367 (MH⁺)；

3-丙醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 313 (MH⁺) ;

3-(3,5-雙-三氟甲基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 533 (MH⁺) ;

3-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 411 (MH⁺) ;

3-苯磺醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 397 (MH⁺) ;

3-(噻吩-2-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 403 (MH⁺) ;

3-(萘-2-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 447 (MH⁺) ;

3-(3-氯基-4-氟基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 449 (MH⁺) ;

3-(2-氯苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 431 (MH⁺) ;

3-(4-三氟甲基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 465 (MH⁺) ;

3-(4-異丙基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 439 (MH⁺) ;

3-(3-甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 375 (MH⁺) ;

3-(3-氯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES) : 395 (MH⁺) ;

3-(2,4-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：429 (MH⁺)；

3-(2-氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：395 (MH⁺)；

3-苯甲酰基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：361 (MH⁺)；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：397 (MH⁺)；

3-(2,5-二氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：397 (MH⁺)；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：386 (MH⁺)；

3-苯乙酰基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：375 (MH⁺)；

3-(4-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：375 (MH⁺)；

3-(4-甲氧苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(2,5-雙-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：497 (MH⁺)；

3-[3-(2-氯基-6-氟苯基)-5-甲基-異噁唑-4-羰基]-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：494 (MH⁺)；

3-[2-(4-氯苯基)乙酰基]-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(4-氯基甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(3-氯基甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(2-噻吩-2-基-乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：381 (MH⁺)；

1,6-二氫-2H-氮吡并[4,5-b]吡啉-3,5-二羧酸 3-苄酯；5-乙酯；MS (ES)：391 (MH⁺)；

3-(2-苯基環丙烷羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：401 (MH⁺)；

3-(4-胺磺醯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：440 (MH⁺)；

3-(3-氟基-4-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

3-(2-氟基-6-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

3-(2-溴基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：439 (MH⁺)；

3-[2-(4-氯基苯氧基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：425 (MH⁺)；

3-[3-(3-三氟甲基苯基)丙烯醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：455 (MH⁺)；

3-(3-乙氧羰基丙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：385 (MH⁺)；

3-二乙基胺甲醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 356 (MH⁺) ;

3-(2-碘苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ;
MS (ES) : 487 (MH⁺) ;

3-二苯基乙醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ;
MS (ES) : 451 (MH⁺) ;

3-(4,7,7-三甲基-3-酮基-2-氧雙環并[2.2.1]庚烷-1-羰基)-1,2,3,6-四
氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 437 (MH⁺) ;

3-(4-三氟甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸
乙酯 ; MS (ES) : 445 (MH⁺) ;

3-(3-甲基苯并呋喃-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧
酸乙酯 ; MS (ES) : 415 (MH⁺) ;

3-(4-苯基偶氮基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧
酸乙酯 ; MS (ES) : 465 (MH⁺) ;

3-(3-溴基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 439 (MH⁺) ;

3-(4-第三-丁基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸
乙酯 ; MS (ES) : 417 (MH⁺) ;

3-(2-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES) : 391 (MH⁺) ;

3-(4-氟基-3-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-
5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 447 (MH⁺) ;

3-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES)
: 311 (MH⁺) ;

3-(3-氟基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 386 (MH⁺);

3-(3,4-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 429 (MH⁺);

3-(4-甲氧羰基丁酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 385 (MH⁺);

3-(2-乙基己酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 383 (MH⁺);

3-(2,6-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 429 (MH⁺);

3-(萘-1-羧基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯; MS (ES)
: 411 (MH⁺);

3-(2-氟基-3-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 447 (MH⁺);

3-(3-氟基-5-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 447 (MH⁺);

3-(4-氟基-2-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 447 (MH⁺);

3-(2-氟基-4-三氟甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 447 (MH⁺);

3-(2-乙氧羰基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 419 (MH⁺);

3-(2-乙氧羰基-2-甲基丙酰基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 385 (MH⁺);

3-(3,5,5-三甲基己醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：397 (MH⁺)；

3-[2-(4-氯基苯氧基)-吡啶-3-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：488 (MH⁺)；

3-(2-萘-1-基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：425 (MH⁺)；

3-(2,4,5-三氟-3-甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：445 (MH⁺)；

3-(2,5-二氯噻吩-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：435 (MH⁺)；

3-(2H-吡喃-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：415 (MH⁺)；

3-(呋喃-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：351 (MH⁺)；

3-(噻吩-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：367 (MH⁺)；

3-(2,2'-二硫苯基-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：449 (MH⁺)；

3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：403 (MH⁺)；

3-(2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸園烯-6-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

3-(2-苄基-5-第三-丁基-2H-吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：497 (MH⁺)；

3-(3,4-二甲苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：389 (MH⁺)；

3-[3-(4-三氟甲氧基)-丙基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：471 (MH⁺)；

3-(2,3-二甲苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：389 (MH⁺)；

3-(2-氯吡啶-4-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：396 (MH⁺)；

3-(2,6-二氟-3-硝基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：442 (MH⁺)；

3-(2-甲基-3-苯基丙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：401 (MH⁺)；

3-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-六氢吡啶-4-羧基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：514 (MH⁺)；

3-[2-(4-氯基苯氧基)-2-甲基丙基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：453 (MH⁺)；

3-(2-氯基-6-甲氧基吡啶-4-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：426 (MH⁺)；

3-[1-(4-氯基)-5-丙基-1H-吡唑-4-羧基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：503 (MH⁺)；

3-(5-氯基-4-甲氧基噻吩-3-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

3-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：429 (MH⁺)；

3-(2-第三-丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH⁺)；

3-(苯并[1,2,5]噻二唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

3-(4-吡唑-1-基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：427 (MH⁺)；

3-(2-丙基硫基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：436 (MH⁺)；

3-(2-噻吩-2-基噻唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：450 (MH⁺)；

3-(6-苯氧基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：454 (MH⁺)；

3-(5-苯基呋唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：428 (MH⁺)；

3-(4,6-二氯-1H-吡啶-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：468 (MH⁺)；

3-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：416 (MH⁺)；

3-(喹啉-6-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
MS (ES)：413 (MH⁺)；

3-(5-苯基噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：443 (MH⁺)；

3-(6-嗎福啉-4-基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

3-(4-噻吩-2-基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：443 (MH⁺)；

3-(2-苯基噻唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MH⁺)；

3-(4-甲基-2-吡啶-2-基噻唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：460 (MH⁺)；

3-(2-苯基-2H-吡唑-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：427 (MH⁺)；

3-(2-苯基硫基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：470 (MH⁺)；

3-(2-對-甲苯氧基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：468 (MH⁺)；

3-[5-(2-甲基噻唑-4-基)-異噁唑-3-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：449 (MH⁺)；

3-(5-溴基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：440 (MH⁺)；

3-[3-(5-乙基-[1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯磺醯基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：479 (MH⁺)；

3-[4-(3-三氟甲基吡唑-1-基)苯甲醯基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：495 (MH⁺)；

3-(5,3'-二甲基-[3,5']-雙異噁唑基-4'-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

3-[2-(4-氯苯基硫基)吡啶-3-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：504 (MH⁺)；

3-(2-苯氧基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：454 (MH⁺)；

3-[3-氯基-4-(丙烷-2-磺基)噻吩-2-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：507 (MH⁺)；

3-[5-(4-氯苯基)-2-甲基呋喃-3-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：475 (MH⁺)；

3-(2-對-甲苯基硫基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：484 (MH⁺)；

3-(2,5-二氯吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：430 (MH⁺)；

3-(5-第三-丁基-2-甲基-呋喃-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH⁺)；

3-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羰基]-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：471 (MH⁺)；

3-(5-吡啶-2-基噻吩-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MH⁺)；

3-(5-甲基-3-苯基異呋唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：442 (MH⁺)；

3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：441 (MH⁺)；

3-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：458 (MH⁺)；

3-(1,3-二甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：435 (MH⁺)；

3-(2-氯基丙基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

MS (ES) : 347 (MH⁺) ;

3-(金剛烷-1-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

MS (ES) : 419 (MH⁺) ;

3-二甲基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
； MS (ES) : 328 (MH⁺) ;

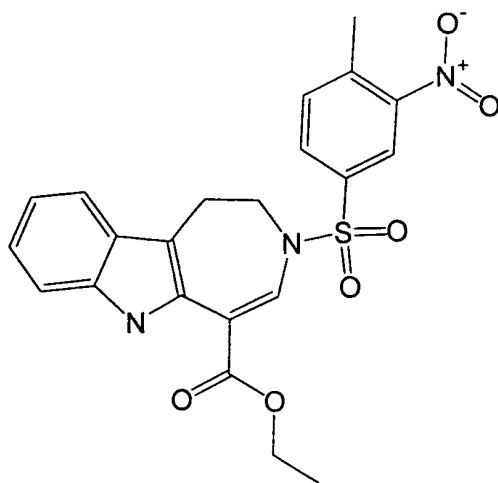
3-(2,4,6-三甲基苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸
乙酯； MS (ES) : 403 (MH⁺) ;

3-(4-氯基-3-硝基苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧
酸乙酯； MS (ES) : 440 (MH⁺) ; 及

3-(吡啶-3-羧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；
MS (ES) : 362 (MH⁺) .

實例 72

3-(4-甲基-3-硝基苯磺基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-
5-羧酸乙酯之製備；



A. 標題化合物係以類似實例 71 中所述之方式，利用 2-羧
甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯與氯化 4-甲基-3-

硝基苯磺醯 (~3.4 毫克) 製成 ; MS (ES) : 456 (MH⁺).

B. 下列化合物係依此方式 , 使用經適當取代之氯化磺醯製成 :

3-(3,5-二甲基異呋唑-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 416 (MH⁺).

3-(2-氰基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 422 (MH⁺) ;

3-(3-氯基-2-甲苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 445 (MH⁺) ;

3-(4-丁基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 453 (MH⁺) ;

3-(4-甲基-3-硝基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; 456 (MH⁺) ;

3-(聯苯基-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 473 (MH⁺) ;

3-(2,5-二氯苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 465 (MH⁺) ;

3-(3,5-二甲基異呋唑-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 416 (MH⁺) ;

3-(2-氰基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 422 (MH⁺) ;

3-(3-氯基-2-甲苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 445 (MH⁺) ;

3-(4-丁基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯

; MS (ES): 453 (MH^+);

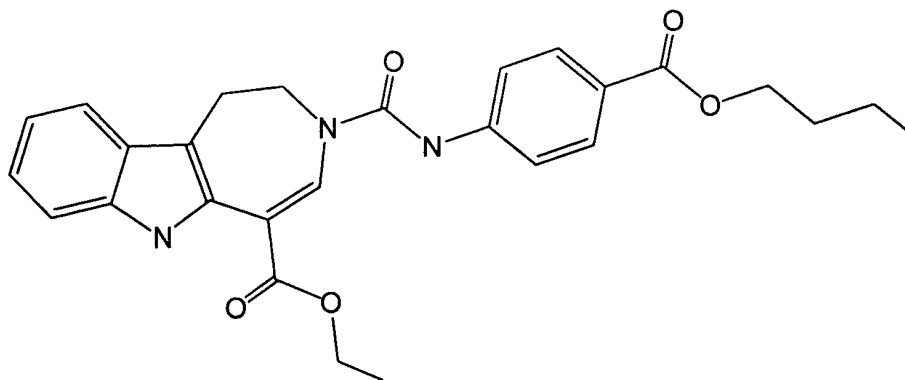
3-(4-甲基-3-硝基苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 456 (MH^+);

3-(聯苯基-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯;
MS (ES): 473 (MH^+); 及

3-(2,5-二氯苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 465 (MH^+).

實例 73

3-(4-正-丁氧基羰基-苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啉-5-羧酸乙酯之製備



A. 標題化合物係以類似實例 72 中所述之方式，利用 2-羥甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯與異氰酸 4-(丁氧羰基)苯酯(~2.0 毫克)製成; MS (ES): 476 (MH^+).

B. 下列化合物係依此方式，使用經適當取代之異氰酸酯製成：

3-(2-氟基-5-三氟甲基苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 462 (MH^+);

3-(2-苄基苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙

乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2-丙基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：418 (MH⁺)；

3-(2-乙基-6-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：418 (MH⁺)；

3-(3-甲苄基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2-甲苄基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2-氯苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：410 (MH⁺)；

3-(2,3,4-三氯苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：430 (MH⁺)；

3-(4-氟基-3-三氟甲基苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：462 (MH⁺)；

3-五氟苯基苯胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：466 (MH⁺)；

3-(2-甲氧羰基苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：434 (MH⁺)；

3-(3-氟基苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：401 (MH⁺)；

3-(二苯甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：466 (MH⁺)；

3-(4-氟苯基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙

酯；MS (ES)：394 (MH⁺)；

3-(2,4-二甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：420 (MH⁺)；

3-(2-氯基-4-三氟甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：478 (MH⁺)；

3-(2-苯氧基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：468 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基-2-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：420 (MH⁺)；

3-苯胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：376 (MH⁺)；

3-(3-氯基-2-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：424 (MH⁺)；

3-(2-三氟甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MH⁺)；

3-對-甲基苯胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：390 (MH⁺)；

3-(2-氯苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：424 (MH⁺)；

3-(4-丁氧基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：448 (MH⁺)；

3-(2,6-二乙基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸乙酯；MS (ES)：432 (MH⁺)；

3-(4-異丙基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：418 (MH⁺)；

3-(3-三氟甲基-苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MH⁺)；

3-(3,5-二甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(聯苯-2-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：452 (MH⁺)；

3-(5-氟基-2-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：408 (MH⁺)；

3-(3-氯基-4-氟苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：428 (MH⁺)；

3-(2-異丙基-6-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：432 (MH⁺)；

3-(4-苯氧基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：468 (MH⁺)；

3-(2-甲氧苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：406 (MH⁺)；

3-(2-氯基-5-三氟甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：478 (MH⁺)；

3-(1-甲氧羰基-2-苯基乙基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：462 (MH⁺)；

3-(2-氟基-3-三氟甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡

咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：462 (MH⁺)；

3-(1-萘-1-基乙基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：454 (MH⁺)；

3-(萘-1-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：426 (MH⁺)；

3-(氫茛-5-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：416 (MH⁺)；

3-苄基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：390 (MH⁺)；

3-(3,4-二氟苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：412 (MH⁺)；

3-(4-乙基苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2,5-二氟苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：412 (MH⁺)；

3-(3,4-二甲基苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2-氟苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：394 (MH⁺)；

3-(4-乙氧苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：420 (MH⁺)；

3-(3-氯基丙基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-羧酸乙酯；MS (ES)：376 (MH⁺)；

3-(2-乙氧羰基乙基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]咪-5-

羧酸乙酯；MS (ES)：400 (MH⁺)；

3-(3-氯苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：410 (MH⁺)；

3-戊基胺甲酰基-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：370 (MH⁺)；

3-(2-异丙基苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：418 (MH⁺)；

3-(3-乙基苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：418 (MH⁺)；

3-(3,4-二氯苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：458 (MH⁺)；

3-(2-氟基-5-甲基苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：408 (MH⁺)；

3-(1-萘-1-基乙基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：454 (MH⁺)；

3-(丁氧羰基甲基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：414 (MH⁺)；

3-(4-第三-丁基苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：432 (MH⁺)；

3-(乙氧羰基甲基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：386 (MH⁺)；

3-(3-甲硫基苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：422 (MH⁺)；

3-(4-甲氧苄基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氢氮唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

乙酯；MS (ES)：406 (MH⁺)；

3-(噻吩-3-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：382 (MH⁺)；

3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：395 (MH⁺)；

3-(2-丁氧羰基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：476 (MH⁺)；

3-(2-乙基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(3-乙氧羰基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：448 (MH⁺)；

3-丁基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：356 (MH⁺)；

3-(4-氟基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：408 (MH⁺)；

3-(2-氟基-6-三氟甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：462 (MH⁺)；

3-(3-乙基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-間-甲苯基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：390 (MH⁺)；

3-(4-苄基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：466 (MH⁺)；

3-苯乙基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯

; MS (ES): 404 (MH^+);

3-(2-乙氧苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 420 (MH^+);

3-(4-三氟甲基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 444 (MH^+);

3-(3-氟基-4-甲基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 408 (MH^+);

3-(聯苯-4-基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 452 (MH^+);

3-(2,6-二氟苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 412 (MH^+);

3-(4-乙氧羰基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 448 (MH^+);

3-(3-氯基-4-甲基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 424 (MH^+);

3-(2,5-二甲氧基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 436 (MH^+);

3-(3,5-二氯苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 444 (MH^+);

3-(2-第三-丁基-6-甲基苯基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 446 (MH^+);

3-鄰-甲苯基胺甲酰基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯; MS (ES): 390 (MH^+);

3-(1-甲氧羰基-2-甲基丙基胺甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]

吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：414 (MH⁺)；

3-(6-氟基-4H-苯并[1,3]二氧陸圜烯-8-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：452 (MH⁺)；

3-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯-7-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：448 (MH⁺)；

3-(4-溴苯基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：454 (MH⁺)；

3-(1-苄氧羰基六氫吡啶-4-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：517 (MH⁺)；

3-(2,4-二甲氧基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：436 (MH⁺)；

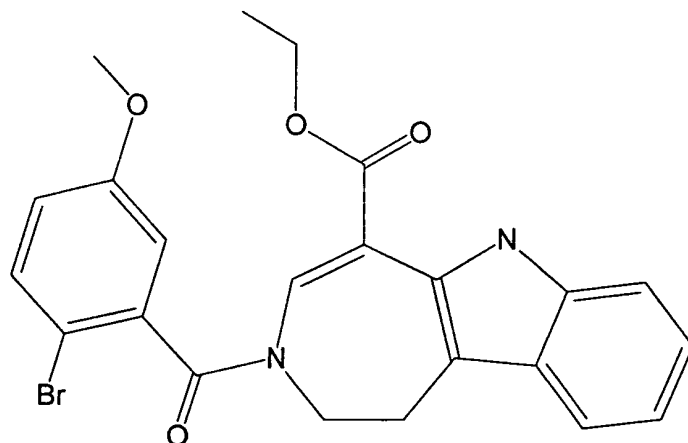
3-(9H-芴-9-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：464 (MH⁺)；

3-(4-氯基-2-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：424 (MH⁺)；

3-(4-溴基-3-甲基苯胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：468 (MH⁺)。 ●

實例 74

3-(2-溴基-5-甲氧基苯甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 於2-溴基-5-甲氧基苯甲酸之溶液(240微升, 0.25M, 在1.0 M DIEA中, 於DMF中)中, 使用機器人吸量管, 添加DMF中之(120微升, 0.50 M 溶液, ~23毫克) HBTU與1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯(80微升, 0.25 M 溶液(~5毫克), 0.02毫莫耳)。使混合物於20°C下振盪過夜。蒸發溶劑, 獲得粗產物, 使其再溶解於EtOAc中, 並藉由水溶液處理而純化。使溶劑蒸發, 於是獲得粗產物, 使其藉離子交換(250毫克 SCX)進一步純化。接著, 使化合物藉HPLC-MS進一步純化, 而得化合物(~2.75毫克, 以ELSD校準曲線為基準, 估計重量); MS (ES): 469 (MH⁺);

B. 下列化合物係依此方式, 使用經適當取代之羧酸製成:

3-[2-(4-吡啶-4-基甲基六氫吡啶-1-基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯; MS (ES): 474 (MH⁺);

3-[2-(4-萘-1-基甲基六氫吡啶-1-基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯; MS (ES): 523 (MH⁺);

3-{2-[4-(2-嗎福啉-4-基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]乙醯基}-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]呋喃-5-羧酸乙酯; MS (ES): 510 (MH⁺);

3-[2-(4,4-二甲基-4,5-二氫咪唑-1-基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：395 (MH⁺)；

3-{2-[4-(1-苯基乙基)六氫吡啶-1-基]乙醯基}-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：487 (MH⁺)；

3-{2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-1-基]-乙醯基}-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：441 (MH⁺)；

3-[2-(1,2-二甲基-丙胺基)-乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：384 (MH⁺)；

3-[2-(3-甲基六氫吡啶-1-基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：396 (MH⁺)；

3-(2-苄胺基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：404 (MH⁺)；

3-(2-六氫吡啶-1-基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：382 (MH⁺)；

3-(2-嗎福啉-4-基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：384 (MH⁺)；

3-(2-甲基-3-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：443 (MH⁺)；

3-[2-(2-溴苯基)乙醯基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：453 (MH⁺)；

3-乙醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：299 (MH⁺)；

3-(2,4-二甲苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：389 (MH⁺)；

3-(4-苄基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 451 (MH⁺);

3-(2,5-二甲苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 389 (MH⁺);

3-(5-氯基-2-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 409 (MH⁺);

3-(2-溴基-4-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 453 (MH⁺);

3-[1-(4-氯苯基)-環丙烷羰基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 435 (MH⁺);

3-(苯并呋喃-2-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 401 (MH⁺);

3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 435 (MH⁺);

3-(4-對-甲苯基丁酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 417 (MH⁺);

3-(2-溴基-6-甲基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 453 (MH⁺);

3-[3-(3-溴苯基)丙烯酰基]-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 465 (MH⁺);

3-(2-溴基-5-甲氧基苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 469 (MH⁺);

3-(2,3-二氯苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯
; MS (ES): 429 (MH⁺);

3-[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙醚基]-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：421 (MH⁺)；

3-(3-硝基-5-三氟甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：474 (MH⁺)；

3-(2-氯基-3-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(2-溴基-3-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：453 (MH⁺)；

3-(3-甲氧基-2-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：405 (MH⁺)；

3-(4-甲氧基-3-硝基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：464 (MH⁺)；

3-(3-氯基-2-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；

3-(2-对-甲苯基-丙醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：403 (MH⁺)；

3-(4-苯甲醚基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：465 (MH⁺)；

3-(5-甲氧基-2-硝基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：436 (MH⁺)；

3-(2-溴基-5-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：453 (MH⁺)；

3-(4-氯基-2-甲基苯甲醚基)-1,2,3,6-四氢氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：409 (MH⁺)；及

3-(4-乙醯基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：403 (MH⁺).

實例 75

時間解析螢光共振能轉移 (TR-FRET) 檢測

TR-FRET 檢測係以下述方式進行，將 8 nM GST-類法呢素 X 受體-LBD (包含谷胱甘肽-S-轉移酶，於架構上稠合至類法呢素 X 受體配位體結合功能部位 (人類類法呢素 X 受體之胺基酸 244-471))、8 nM 鉤標識之抗-GST 抗體 (Wallac/PE 生命科學 Ca^tAD0064)、16 nM 生物素-SRC-1 肽 [5'-生物素-CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-CONH₂]、20 nM APC-SA [別藻藍素共軛鏈胺基酸] (Wallac/PE 生命科學 Cat# AD0059A) 在 FRET 檢測緩衝液 (20 mM KH₂PO₄/K₂HPO₄ (pH 7.3), 150 mM NaCl, 2 mM CHAPS, 2 mM EDTA, 1 mM DTT) 中，於待測化合物存在下，於 384 井檢測板中，在室溫下培養 2-4 小時。使用 LJI 分析器，利用標準操作指令與條件，收集數據，其中讀數係在 65 微秒延遲後，於發射波長為 615 毫微米與 665 毫微米，及激發波長為 330 毫微米下取得。

實例 76

共同轉染檢測

用以度量類法呢素 X 受體活性之基本共同轉染擬案係如下述。在轉移感染前 24 小時，將 CV-1 非洲綠猴腎細胞覆蓋，以達成大約 70-80 百分比匯合。細胞係以下列表現載體轉染，CMX-類法呢素 X 受體 (全長人類類法呢素 X 受體)、CMX-RXR α (全長人類 RXR)、Luc12 ((ECREx7-Tk-蟲螢光素酶) 蟲螢光素

酶報告子基因構造物(參閱 WO 00/76523, Venkateswaran 等人, (2000) J. Biol. Chem. **275** 14700-14707)。使用 CMX- β 半乳糖苷酶表現載體, 作為轉移感染對照組。所使用之轉移感染試劑為 DOTAP (Boehringer Mannheim)。將細胞以 DOTAP/DNA 混合物培養 5 小時, 然後採集細胞, 並覆蓋至含有適當濃度待測化合物之 96 井或 384 井板之任一個上。使檢測再持續 18-20 小時, 接著以溶胞緩衝劑 (1% triton X 100, 10% 甘油, 5 mM 二硫基蘇糖醇, 1 mM EGTA, 25 mM 麥黃酮, pH 7.8) 使細胞溶解, 並於蟲螢光素酶檢測緩衝液 (0.73 mM ATP, 22.3 mM 麥黃酮, 0.11 mM EGTA, 0.55 mM 蟲螢光素, 0.15 mM 輔酶 A, 0.5 mM HEPES, 10 mM 硫酸鎂) 存在下, 在標準發光計板讀取器 (PE Biosystems, NorthStar 讀取器) 上, 使用建議之操作指令與條件, 度量蟲螢光素酶活性。

實例 77

活體內研究

為評估主要標的基因被本發明化合物之直接調節, 將動物投予待測化合物之單一口服劑量, 並於服用後, 在六或十五小時下收集組織。將雄性 C57BL/6 老鼠 (n=8) 藉由口腔灌食法, 以媒劑或化合物服藥。於服藥後六與十五小時下, 經由後竇房結, 將動物採血, 供血漿收集。然後, 使動物安樂死, 並收集組織, 譬如肝臟與腸黏膜, 並驟然冷凍, 供進一步分析。分析血漿之脂質參數, 譬如總膽固醇、HDL 膽固醇及甘油三酯含量。對冷凍組織萃取 RNA, 並可藉由定量即時 PCR, 分析主要標的基因之調節。為確認藉由類法呢素 X 受體之標的基因調節之專一性, 可於此相同提案中使用被

剔除老鼠(類法呢素X受體^{-/-})與C57BL/6野生型對照組。

為比較化合物對血漿脂質作用形態之影響，包括但不限於膽固醇與甘油三酯，使動物服用化合物一週，並在整個研究中，監測血漿脂質含量。雄性C57BL/6老鼠(n=8)係每日藉由口腔灌食法，服用媒劑或化合物。血漿試樣係在第-1天(以將動物分組)，第1、3及7天採取。於日服劑量後三小時，收集試樣。於此研究之第7天，在收集血漿之後，使動物安樂死，並收集組織，譬如肝臟與腸黏膜，及驟然冷凍，供進一步分析。分析血漿之脂質參數，譬如總膽固醇、HDL膽固醇及甘油三酯含量。對冷凍組織萃取RNA，供稍後藉由定量即時PCR分析主要標的基因之調節。為確認藉由類法呢素X受體之標的基因調節之專一性，可於此相同擬案中使用被剔除老鼠與C57BL/6野生型對照組。

化合物抑制膽固醇吸收之評估，係經由在糞便中之經標識膽固醇之度量而達成。使雄性A129老鼠(n=7)藉由口腔灌食法，每日服用媒劑或化合物，歷經7天。於研究之第7天，藉由口腔灌食法將動物投予^[14C]-膽固醇與^[3H]-二氫谷甾醇。將動物個別收容在金屬網掛架上，歷經下一個24小時，以收集糞便。然後，使糞便乾燥，並研磨成微細粉末。自糞便萃取經標識膽固醇與二氫谷甾醇，並在液體閃爍計數器上，計數此兩者之比例，以評估被個別動物吸收之膽固醇量。

於本文中所揭示經選擇化合物之測試，係証實在正常、血脂肪過多、動脈粥瘤硬化性及脂血症障礙與糖尿病之動物

模式中，調制甘油三酯與膽固醇含量之能力。亦偵測脂肪酸類與葡萄糖含量上之進一步降低。例如，在正常老鼠中，3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯在0.1-10毫克/公斤下，每日服藥一次，歷經一週後，係顯著地降低血漿甘油三酯含量。在10毫克/公斤下，每日服藥歷經一週，血漿總膽固醇係被降低，而不會影響血漿HDL-膽固醇含量。於血漿總膽固醇含量上之降低，可歸因於正常老鼠中血漿非HDL膽固醇之顯著降低。

於血脂肪過多與動脈粥瘤硬化之動物模式中，例如在消耗西式膳食(高脂肪與膽固醇補充食品)之低密度脂蛋白受體缺乏老鼠(LDLR^{-/-})中，3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，在10毫克/公斤下，每日服藥一週結束時，係顯著地降低血漿甘油三酯達大於50%。血漿總膽固醇含量亦被降低達~50%，以回應此服藥使用法，伴隨著非HDL膽固醇之降低。此外，血漿自由態脂肪酸與葡萄糖濃度亦因以3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯治療而被沖淡。

在糖尿病與脂血症障礙之動物模式中，例如db/db老鼠，血漿脂質分佈形態係同樣地因每日一次以3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯，在10毫克/公斤下治療一週而被改善，個別造成血漿甘油三酯與非HDL膽固醇大約50%降低。在此模式中，亦偵測出血漿自由態脂肪酸含量上之衰退。

實例 75 與 76 之結果

類法呢素X受體 / ECREx7 共同轉染檢測(實例 76)與 TR-FRET 檢測(實例 75)兩者，可用以確立 EC_{50}/IC_{50} 值，以提供藥效，及關於功效之活性或抑制百分比。功效係定義化合物相對於高對照組(鵝去氧膽酸，CDCA)或低對照組(DMSO / 媒劑)之活性。劑量回應曲線係由具有濃度差異為 1/2 個對數單位之 8 點曲線產生。各點表示得自 384 井板數據之 4 個井之平均。數據之曲線係利用以下方程式產生：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{坡面斜率}))}$$

因此， EC_{50}/IC_{50} 係被定義為催動劑或拮抗劑引出頂部(最大)與底部(基線)值間之半高值回應之濃度。所表示之 EC_{50}/IC_{50} 值係為至少 3 次獨立實驗之平均。催動劑之相對功效或對照組 % 之測定，係經由對於被鵝去氧膽酸達成之最大回應作比較，該最大回應係個別地於各劑量回應實驗中度量。

關於拮抗劑檢測，係將 CDCA 添加至 384 井板之各井中，以引出回應。因此，關於各拮抗劑之抑制 %，係為 CDCA 活性抑制之一種度量。在此實例中，100% 抑制係表示 CDCA 之活性已被降至基線含量，基線含量係被定義為僅在 DMSO 存在下之檢測活性。

於本文中所揭示且經測試之大部份化合物，在至少一個上述檢測中均顯示活性(EC_{50} 或 IC_{50} 低於 $10 \mu\text{M}$)。大部份均在低於 $1 \mu\text{M}$ 下顯示活性。例如，下列舉例之化合物當經由共同轉染檢測法度量時，均顯示催動劑活性，具有低於 $1 \mu\text{M}$ EC_{50} ，且大於 100% 功效：

3-(4-氟苯甲酰基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯；

3-(3-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸環丁基醯胺；及

3-(4-氟苯甲酰基)-2-甲基-8-氟基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸正-丙酯。

下列舉例之化合物當經由本文中所述之一或多種活體外檢測法度量時，均顯示催動劑活性，具有低於100 nM EC₅₀，且大於100%功效：

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸環丁基醯胺；

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；及

3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯。

下列舉例之化合物，當經由本文中所述之一或多種活體外檢測法度量時，均顯示拮抗劑活性，具有IC₅₀低於100 nM與100%抑制：

8-(3-環丙基-1-甲基脲基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-

四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基甲基脒基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-異丙基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環丙基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；及

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-噻吩-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

下列舉例之化合物，當經由本文中所述之一或多種活體外檢測法度量時，均顯示部份催動劑，具有EC₅₀與IC₅₀低於200 nM與10-30%功效及70-90%抑制：

8-環己基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(5-甲基吡啶-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(2-吡啶-2-基-乙基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-2-基-甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；及

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-3-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

由於修正將為熟諳此項技藝者所顯而易見，故本發明僅意欲受限於隨文所附申請專利範圍之範疇。

伍、中文發明摘要：

本發明係提供化合物、組合物及調制受體活性之方法。特定言之，係提供化合物與組合物，用於調制受體之活性，及用於治療、預防或改善直接或間接與該受體活性有關聯之疾病或病症之一或多種病徵。

陸、英文發明摘要：

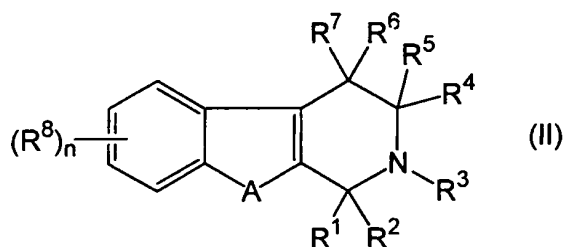
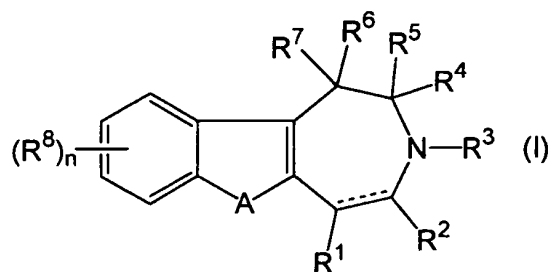
Compounds, compositions and methods for modulating the activity of receptors are provided. In particular compounds and compositions are provided for modulating the activity of receptors and for the treatment, prevention, or amelioration of one or more symptoms of disease or disorder directly or indirectly related to the activity of the receptors.

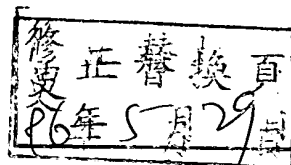
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





胺基、芳氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、雜芳基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、 $-N^+(R^{34})(R^{35})R^{36}$ 、 $-P(R^{37})_2$ 、 $-P(O)(R^{37})_2$ 、 $-OP(O)(R^{37})_2$ 、 $-N(R^{38})C(O)R^{39}$ 、二烷基膦酸基、烷基芳基膦酸基、二芳基膦酸基、羥基膦酸基、烷硫基、芳基硫基、全氟烷基硫基、羥羰基烷硫基、硫氰基、異硫氰基、烷基亞磺醯基氧基、烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、烷氧基磺醯氧基、胺基磺醯氧基、烷胺基磺醯氧基、二烷胺基磺醯氧基、芳胺基磺醯氧基、二芳基胺基磺醯氧基、烷基芳基胺基磺醯氧基、鹵磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、烷氧基磺醯基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基、二烷胺基磺醯基、芳胺基磺醯基、二芳基胺基磺醯基或烷基芳基胺基磺醯基；或

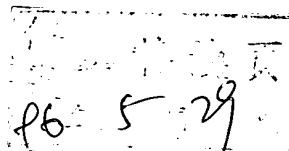
兩個 Q^1 基團，其取代之原子係呈 1,2 或 1,3 排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

兩個 Q^1 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基；

R^{34} 、 R^{35} 及 R^{36} 各獨立為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^{37} 為羥基、烷氧基、芳烷氧基、烷基、雜芳基、雜環基、芳基或 $-NR^{40}R^{41}$ ；

R^{40} 與 R^{41} 各獨立為氫、烷基、芳烷基、芳基、雜芳基、雜芳烷基或雜環基，或



R^{40} 與 R^{41} 一起形成伸烷基、氮伸烷基、氧伸烷基或硫伸烷基；

R^{38} 為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基或雜環基烷基；及

R^{39} 為烷氧基、芳烷氧基、烷基、雜芳基、雜環基芳基或 $-N(R^{40})R^{41}$ ；

各 Q^1 係獨立為未經取代，或被一或多個各獨立選自 Q^2 之取代基取代；

各 Q^2 係獨立為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、甲醯基、醯基、羧基、羧基烷基、烷基、鹵烷基、多鹵烷基、胺基烷基、二胺基烷基、含有 1 至 2 個雙鍵之烯基、含有 1 至 2 個參鍵之炔基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜芳烷基、三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、亞烷基、芳基亞烷基、烷羰基、環烷基羰基、雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、芳氧羰基、芳氧羰基烷基、芳烷氧基羰基、芳烷氧基羰基烷基、芳基羰基烷基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳烷氧基、雜環基氧基、環烷氧基、全氟烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、芳烷基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、芳烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、烷胺基羰基氧基、

p6 5 29

二烷基胺基羰基氧基、烷基芳基胺基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、脒、異硫脒基、甲脒基、烷基甲脒基、芳基甲脒基、胺基硫羰基、烷胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、芳胺基烷基、二芳基胺基烷基、烷基芳基胺基烷基、烷胺基、二烷胺基、鹵烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、烷基芳基胺基、烷羰基胺基、烷氧羰基胺基、芳烷氧基羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基羰基胺基烷基、芳氧基羰基胺基烷基、芳氧基芳基羰基胺基、芳氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、雜芳基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、 $-N^+(R^{34})(R^{35})R^{36}$ 、 $-P(R^{37})_2$ 、 $-P(O)(R^{37})_2$ 、 $-OP(O)(R^{37})_2$ 、 $-N(R^{38})C(O)R^{39}$ 、二烷基膦酸基、烷基芳基膦酸基、二芳基膦酸基、羥基膦酸基、烷硫基、芳基硫基、全氟烷基硫基、羥羰基烷硫基、硫氰基、異硫氰基、烷基亞磺醯基氧基、烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、烷氧基磺醯氧基、胺基磺醯氧基、烷胺基磺醯氧基、二烷胺基磺醯氧基、芳胺基磺醯氧基、二芳基胺基磺醯氧基、烷基芳基胺基磺醯氧基、烷基亞磺醯基、鹵磺醯基、烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、烷氧基磺醯基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基、二烷胺基磺醯基、芳胺基磺醯基、二芳基胺基磺醯基或烷基芳基胺基磺醯基；或

兩個 Q^2 基團，其經取代之原子係呈 1,2 或 1,3 排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

p6 5 29

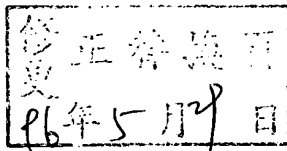
兩個 Q^2 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基，

其附帶條件是，若 R^8 為氫或 $-OCH_3$ ，則 R^3 不為氫、甲基、乙醯基、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 萘基或 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ ，且

其附帶條件是，若 R^3 為氫，則 R^8 不為氫、硝基、低碳烷氧基、鹵基或羥基。

基團 R^1 - R^9 係經選擇，以致使所形成之化合物具有核受體調制活性，譬如在本文中所述之至少一種檢測中，譬如類法呢素 X 受體拮抗劑或催動劑活性，且於某些具體實施例中，係在 IC_{50} 或 EC_{50} 低於約 $100\text{ }\mu\text{M}$ 下。關於本文中所提供化合物之類法呢素 X 受體之 IC_{50} 或 EC_{50} 值，在某些具體實施例中，係低於約 $50\text{ }\mu\text{M}$ 、 $25\text{ }\mu\text{M}$ 、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 、 100 nM 、 10 nM 或 1 nM 。

吾人感興趣者亦為任何藥學上可接受之衍生物，包括本文中所述化合物之鹽類、酯類、烯醇醚類、烯醇酯類、溶劑合物、水合物及前體藥物。藥學上可接受之鹽，包括但不限於胺鹽，譬如但不限於 $\text{N,N}'$ -二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、氫、二乙醇胺及其他羥烷基胺類、乙二胺、 N -甲基葡萄糖胺、普魯卡因、 N -苄基苯乙胺、1-對-氯-苄基-2-四氫吡咯-1'-基甲基苯并咪唑、二乙胺及其他烷基胺類、六氫吡吡及參(羥甲基)胺基甲烷；鹼金屬鹽，譬如但不限於鋰、鉀及鈉；鹼土金屬鹽，譬如但不限於鋇、鈣及鎂；過渡金屬鹽，譬如但不限於鋅、鋁，及其他金屬鹽，譬如但不限



與 R' 之一為芳基，包括低碳芳基，譬如苯基，而 R 與 R' 中之另一個為烷基，包括低碳烷基。

於本文中使用的"芳胺基羰基"係指 $-C(O)NHR$ ，其中 R 為芳基，包括低碳芳基，譬如苯基。

於本文中使用的"羧基"係指 $-COOH$ 。

於本文中使用的"烷氧羰基"係指 $-C(O)OR$ ，其中 R 為烷基，包括低碳烷基。

於本文中使用的"芳氧羰基"係指 $-C(O)OR$ ，其中 R 為芳基，包括低碳芳基，譬如苯基。

於本文中使用的"烷氧基"與"烷硫基"係指 $RO-$ 與 $RS-$ ，其中 R 為烷基，包括低碳烷基。

於本文中使用的"芳氧基"與"芳硫基"係指 $RO-$ 與 $RS-$ ，其中 R 為芳基，包括低碳芳基，譬如苯基。

於本文中使用的"伸烷基"係指直鏈、分枝狀或環狀，在某些具體實施例中為直鏈或分枝狀二價脂族烴基，於一項具體實施例中具有 1 至約 20 個碳原子，於另一項具體實施例中具有 1 至 12 個碳。於進一步具體實施例中，伸烷基包括低碳伸烷基。可以有視情況沿著伸烷基插入之一或多個氧、硫，包括 $S(O)$ 與 $S(O)_2$ 基團，或視情況經取代之氮原子，包括 $NR-$ 與 $-N^+RR-$ 基團，其中氮取代基為烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基或 COR' ，其中 R' 為烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-OY$ 或 $-NYY$ ，其中 Y 為氫、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。伸烷基包括但不限於伸甲基 ($-CH_2-$)、伸乙基 ($-CH_2CH_2-$)、伸丙基 ($-(CH_2)_3-$)、伸甲二氧基 ($-O-CH_2-O-$)

及伸乙二氧基(-O-(CH₂)₂-O-)。"低碳伸烷基"一詞係指具有1至6個碳之伸烷基。在某些具體實施例中，伸烷基為低碳伸烷基，包括1至3個碳原子之伸烷基。

於本文中使用的"氮伸烷基"係指-(CRR)_n-NR-(CRR)_m-，其中n與m各獨立為整數0至4。於本文中使用的"氧伸烷基"係指-(CRR)_n-O-(CRR)_m-，其中n與m各獨立為整數0至4。於本文中使用的"硫伸烷基"係指-(CRR)_n-S-(CRR)_m-、-(CRR)_n-S(O)(CRR)_m-及-(CRR)_n-S(O)₂-(CRR)_m-，其中n與m各獨立為整數0至4。

於本文中使用的"伸烯基"係指直鏈、分枝狀或環狀，於一項具體實施例中為直鏈或分枝狀二價脂族烴基，在某些具體實施例中，具有2至約20個碳原子與至少一個雙鍵，在其他具體實施例中為1至12個碳。在其他具體實施例中，伸烯基包括低碳伸烯基。可以有視情況沿著伸烯基插入之一或多個氧、硫或視情況經取代之氮原子，其中氮取代基為烷基。伸烯基包括但不限於-CH=CH-CH=CH-與-CH=CH-CH₂-。"低碳伸烯基"一詞係指具有2至6個碳之伸烯基。在某些具體實施例中，伸烯基為低碳伸烯基，包括3至4個碳原子之伸烯基。

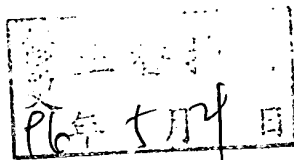
於本文中使用的"伸炔基"係指直鏈、分枝狀或環狀，在某些具體實施例中為直鏈或分枝狀二價脂族烴基，於一項具體實施例中，具有2至約20個碳原子與至少一個參鍵，在另一項具體實施例中為1至12個碳。在進一步具體實施例中，伸炔基包括低碳炔基。可以有視情況沿著伸炔基插入之一或多個氧、硫或視情況經取代之氮原子，其中氮取代基

pb 5 24

為烷基。伸炔基包括但不限於 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-$ 及 $-C\equiv C-CH_2-$ 。
"低碳炔基烯"一詞係指具有 2 至 6 個碳之伸炔基。在某些具體實施例中，伸炔基為低碳炔基烯，包括 3 至 4 個碳原子之伸炔基。

於本文中使用的"伸烷(烯)(炔)基"係指直鏈、分枝狀或環狀，在某些具體實施例中為直鏈或分枝狀二價脂族烴基，在一項具體實施例中，具有 2 至約 20 個碳原子與至少一個參鍵及至少一個雙鍵；在另一項具體實施例中為 1 至 12 個碳。在其他具體實施例中，伸烷(烯)(炔)基包括低碳伸烷(烯)(炔)基。可以有視情況沿著伸炔基插入之一或多個氧、硫或視情況經取代之氮原子，其中氮取代基為烷基。伸烷(烯)(炔)基包括但不限於 $-C=C-(CH_2)_n-C\equiv C-$ ，其中 n 為 1 或 2。"低碳伸烷(烯)(炔)基"一詞係指具有至高 6 個碳之伸烷(烯)(炔)基。在某些具體實施例中，伸烷(烯)(炔)基具有約 4 個碳原子。

於本文中使用的"伸環烷基"係指二價飽和單-或多環狀環系統，在某些具體實施例中為 3 至 10 個碳原子，在其他具體實施例中為 3 至 6 個碳原子；伸環烯基與伸環炔基係指二價單-或多環狀環系統，個別包含至少一個雙鍵與至少一個參鍵。伸環烯基與伸環炔基可在某些具體實施例中，含有 3 至 10 個碳原子，其中伸環烯基在某些具體實施例中，含有 4 至 7 個碳原子，而伸環炔基在某些具體實施例中，含有 8 至 10 個碳原子。伸環烷基、伸環烯基及伸環炔基之環系統，可由一個環或兩個或多個環所組成，該環可以稠合、橋接或螺連接方式接合在一起。"伸環烷(烯)(炔)基"係指含有至少



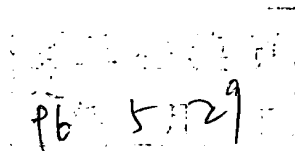
一個雙鍵與至少一個參鍵之伸環烷基。

於本文中使用之"伸芳基"係指單環狀或多環狀，在某些具體實施例中為單環狀二價芳族基團，在一項具體實施例中，具有5至約20個碳原子與至少一個芳族環，在另一項具體實施例中為5至12個碳。在其他具體實施例中，伸芳基包括低碳伸芳基。伸芳基包括但不限於1,2-、1,3-及1,4-伸苯基。"低碳伸芳基"一詞係指具有6個碳之伸芳基。

於本文中使用之"伸雜芳基"係指二價單環狀或多環狀芳族環系統，在一項具體實施例中，約5至約15原子在環中，其中在此環系統中之一或多個，在某些具體實施例中為1至3個原子係為雜原子，意即不為碳之元素，包括但不限於氮、氧或硫。"低碳伸雜芳基"一詞係指具有5或6個原子在環中之伸雜芳基。

於本文中使用之"伸雜環基"係指二價單環狀或多環狀非芳族環系統，在某些具體實施例中為3至10員，在一項具體實施例中為4至7員，在另一項具體實施例中為5至6員，其中在此環系統中之一或多個，包括1至3個原子係為雜原子，意即不為碳之元素，包括但不限於氮、氧或硫。

於本文中使用之"經取代之烷基"、"經取代之烯基"、"經取代之炔基"、"經取代之環烷基"、"經取代之環烯基"、"經取代之環炔基"、"經取代之芳基"、"經取代之雜芳基"、"經取代之雜環基"、"經取代之伸烷基"、"經取代之伸烯基"、"經取代之伸炔基"、"經取代之伸環烷基"、"經取代之伸環烯基"、"經取代之伸環炔基"、"經取代之伸芳基"、"



經取代之伸雜芳基"及"經取代之伸雜環基"係個別指烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜環基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸環烷基、伸環烯基、伸環炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其係被一或多個取代基取代，在某些具體實施例中為一、二、三或四個取代基，其中取代基均如本文定義，在一項具體實施例中係選自 Q¹。

於本文中使用的"亞烷基"係指二價基團，譬如 $=CR'R''$ ，其係連接至另一個基團之一個原子，形成雙鍵。亞烷基包括但不限於伸甲基($=CH_2$)與亞乙基($=CHCH_3$)。於本文中使用的"芳基亞烷基"係指一種亞烷基，其中 R' 或 R'' 之任一個為芳基。"亞環烷基"為其中 R 與 R'' 係連接而形成碳環者。"亞雜環基"為其中 R' 與 R'' 之至少一個含有雜原子在此鏈中，且 R' 與 R'' 係連接而形成雜環。

於本文中使用的"醯胺基"係指二價基團 $-C(O)NH-$ 。"硫醯胺基"係指二價基團 $-C(S)NH-$ 。"氧基醯胺基"係指二價基團 $-OC(O)NH-$ 。"硫基醯胺基"係指二價基團 $-SC(O)NH-$ 。"二硫醯胺基"係指二價基團 $-SC(S)NH-$ 。"脲基"係指二價基團 $-HNC(O)NH-$ 。"硫脲基"係指二價基團 $-HNC(S)NH-$ 。

於本文中使用的"胺脲"係指 $-NHC(O)NHNH-$ 。"胼基甲酸酯"係指二價基團 $-OC(O)NHNH-$ 。"異硫胼基甲酸酯"係指二價基團 $-SC(O)NHNH-$ 。"硫胼基甲酸酯"係指二價基團 $-OC(S)NHNH-$ 。"磺醯基醯胼"係指二價基團 $-SO_2NHNH-$ 。"醯胼"係指二價基團 $-C(O)NHNH-$ 。"偶氮基"係指二價基團 $-N=N-$ 。"胼基"係

pb 5 29

ELSD	蒸發性光散射偵測器
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇(100%)
Et ₂ O	乙醚
HBTU	1-H-苯并三唑, 1-[雙(二甲胺基)伸甲基]-六氟 磷酸(1-), 3-氧化物 六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'四甲基鎳
Hex	己烷
H ₂ SO ₄	硫酸
LDA	鋰二(異丙基)胺
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NaBH ₃ CN	氰基硼氫化鈉
Pd/C	鈀 / 活性碳
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟醋酸

B. 本發明化合物之較佳具體實施例

本發明係提供用於組合物與方法以調制核受體活性之化合物。特定言之，係提供用於組合物與方法以調制類法呢素X受體)及 / 或孤兒核受體之化合物。

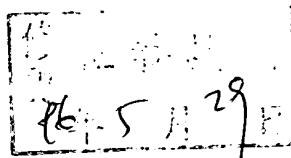
於某些具體實施例中，本發明化合物，如前文在發明內容中所述者，係為式(I)或式(II)化合物：

ft 5-29

基、擬鹵基、烷基、烷氧基、伸烷二氧基、鹵烷基、硝基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、芳基、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 或鹵烷氧基取代。於另一項具體實施例中， R^{11} 為氫或視情況經取代之烷基。於另一項具體實施例中， R^{11} 為氫或烷基。於另一項具體實施例中， R^{11} 為氫。

於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-$ (視情況經取代之芳基)、 $-\text{C}(\text{O})-$ (視情況經取代之雜芳基)、 $-\text{C}(\text{O})-$ (視情況經取代之烷基)、氫、 $-\text{SO}_2-$ (視情況經取代之芳基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r-$ (視情況經取代之芳基)，其中 r 為整數 1-4， $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (視情況經取代之芳基) 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ (視情況經取代之芳基)。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-$ (視情況經取代之芳基)，其中取代基，當存在時，係為鹵基、擬鹵基、烷基、烷氧基、伸烷二氧基、鹵烷基、硝基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、芳基或 $-\text{SO}_2\text{F}$ 。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 雜芳基。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 烷基。於另一項具體實施例中， R^3 為氫。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{SO}_2-$ (視情況經取代之芳基)，其中取代基，當存在時，係為烷基、鹵基、烷氧基或鹵烷氧基。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r-$ 芳基，其中 r 為 1 或 2。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ (視情況經取代之芳基)，其中取代基，當存在時，係為鹵基、烷氧基或烷基。於另一項具體實施例中， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ (視情況經取代之芳基)，其中取代基，當存在時，係為鹵基、烷氧基或烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 係選自氫、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-氯苯基})$ 、-



C(O)-(4-氟苯基)、-C(O)-(2-呋喃基)、-C(O)-(2,4-二氯苯基)、-C(O)-(3-硝基苯基)、-C(O)-(苯基)、-C(O)-(甲基)、-C(O)-(4-第三-丁基苯基)、-SO₂-(4-甲基苯基)、-SO₂-(4-第三-丁基苯基)、-C(O)-(2-甲氧基苯基)、-C(O)-(3-甲氧基苯基)、-C(O)-(4-甲氧基苯基)、-C(O)-(苄基)、-C(O)O-苯基、-C(O)O-(4-氯苯基)、-C(O)O-(4-甲氧基苯基)、-C(O)O-(4-甲基苯基)、-C(O)N(H)-苯基、-C(O)N(H)-(4-氯苯基)、-C(O)N(H)-(2,4-二氯苯基)、-C(O)N(H)-(4-甲氧基苯基)、-C(O)N(H)-(4-甲基苯基)、-C(O)-(3,4-仲甲二氧基苯基)、-C(O)-正-辛基、-C(O)-CH₂CH₂苯基、-SO₂-(4-氯苯基)、-SO₂-(4-甲氧基苯基)、-SO₂-(3,4-二甲氧基苯基)、-SO₂-(4-三氟甲氧基苯基)、-C(O)-(2,3-二氟苯基)、-C(O)-(2,4-二氟苯基)、-C(O)-(2,5-二氟苯基)、-C(O)-(2,6-二氟苯基)、-C(O)-(3,4-二氟苯基)、-C(O)-(3,5-二氟苯基)、-C(O)-(2,3,4-三氟苯基)、-C(O)-(2,3,6-三氟苯基)、-C(O)-(2,4,5-三氟苯基)、-C(O)-(2,3,4,5-四氟苯基)、-C(O)-(2,3,4,5,6-五氟苯基)、-C(O)-(2,5-雙(三氟甲基)苯基)、-C(O)-(3,5-雙(三氟甲基)-苯基)、-C(O)-(2-三氟甲基苯基)、-C(O)-(3-三氟甲基苯基)、-C(O)-(4-三氟甲基苯基)、-C(O)-(2-氟苯基)、-C(O)-(3-氟苯基)、-C(O)-(4-硝基苯基)、-C(O)-(3-硝基-4-甲基苯基)、-C(O)-(4-甲氧羰基苯基)、-C(O)-(3-吡啶基)、-C(O)-(4-吡啶基)、-C(O)-(3-氰基苯基)、-C(O)-(3,4-二甲氧基苯基)、-C(O)-(2-甲基苯基)、-C(O)-(4-甲基苯基)、-C(O)-(2-氯苯基)、-C(O)-(2-萘基)、-C(O)-(4-聯苯基)、-C(O)-(4-氟基磺醯基苯基)、-C(O)-(3-甲基苯基)及-C(O)-(3-氯苯基)。

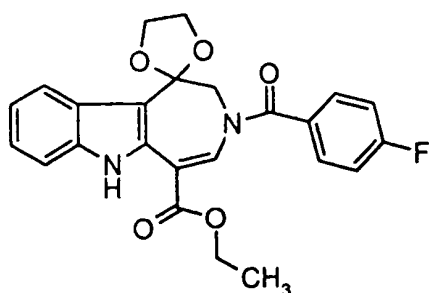
於另一項具體實施例中，R⁴為氫、視情況經取代之烷基、

p6 5:29

10-苄氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：499 (MH⁺).

實例 51

1,1-伸乙二氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



將 3-(4-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (39 毫克，10.1 毫莫耳) 與 TsOH (10 毫克) 及乙二醇 (0.2 毫升) 在甲苯 (10 毫升) 中之混合物，於氮氣下，加熱至回流過夜。於冷卻後，以 DCM 稀釋反應物。然後，將其以飽和 NaHCO₃ 水溶液與水洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以 MeOH-DCM (2：98) 溶離，而得標題化合物 (7.5 毫克)；¹H-NMR (CDCl₃)：δ 9.68 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.12 (2H, m), 4.77 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.46 (2H, q), 1.46 (3H, t). MS (ES)：437 (MH⁺).

實例 52

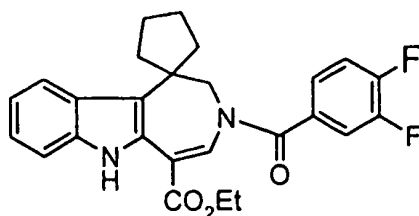
3-(4-氟苯甲酰基)-1-羥基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備

16 5 29

B. 以類似方式，使用 CDI 與環丁基胺，使 3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,4,5,6-六氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯皂化，轉化成其相應之環丁基醯胺，然後，按先前實例 63 中所述氧化，獲得環丁基 3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-b]吡啶-5-羧醯胺；MS (ESI)：450 (MH⁺)。

實例 65

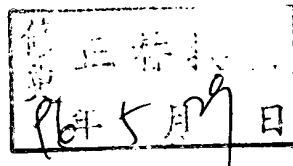
3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-四伸甲基-1,2,3,6-四氫氮呿并[4,5-B]吡啶-5-羧酸乙酯之製備



A. 將 3-吡啶基乙腈(5 克，32 毫莫耳)、Triton B(在 MeOH 中之 40%，0.5 克)、溴化苄(7.8 毫升，2 當量)及 NaOH 水溶液(50%，12.6 毫升)之混合物，於 20°C 下攪拌 2 小時。添加水。藉過濾收集固體，並以水與己烷洗滌，及在高真空下乾燥，獲得[1-苄基-1H-吡啶-3-基]乙腈(6.97 克)。MS (ES)：247 (MH⁺)。

B. 於氫化鈉之懸浮液(60%，2.26 克，56 毫莫耳)中，逐滴添加 1-苄基-1H-吡啶-3-基乙腈在 DMSO-醚(10 毫升：80 毫升)中之溶液，並將混合物於 20°C 下攪拌 5 小時。添加水與己烷。藉過濾收集固體，並以水與己烷洗滌，而得 1-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)環戊腈(5.3 克)。MS (ES)：301 (MH⁺)。

C. C-[1-(1H-吡啶-3-基)環戊基]甲胺係以類似實例 32 中所述之方式，利用 1-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)環戊腈製成；MS (ES)：

305 (MH⁺).

D. 於液態氮(60 毫升)在無水 THF (20 毫升)中之溶液內，分次添加金屬鈉(1.64 克，71 毫莫耳)。將 C-[1-(1H-吡啶-3-基)環戊基]甲胺(3.58 克，11.8 毫莫耳)在 THF (20 毫升)中之溶液，逐滴添加至上述溶液中，並在 -33°C 下，回流 1.5 小時。以飽和氯化銨水溶液使反應混合物淬滅。在將氮以氮滌氣後，添加更多水，並以 DCM 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 C-[1-(1H-吡啶-3-基)環戊基]甲胺，為白色固體(2.5 克)；MS (ES)：215 (MH⁺)。

E. 1,1-四伸甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯係以類似實例 1A 中所述之方式，利用 C-[1-(1H-吡啶-3-基)環戊基]甲胺製成；MS (ES)：311 (MH⁺)。

F. 標題化合物係以類似實例 2A 中所述之方式，利用 1,1-四伸甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯製成；¹H NMR (CDCl₃)：δ 10.74 (1H, s), 7.74 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.21 (2H, m), 7.08 (1H, m), 4.27 (2H, q), 3.50-4.60 (2H, br s), 2.46 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.69 (2H, m), 1.25 (2H, t). MS (ES)：451 (MH⁺)。

實例 66

2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯之製備

A. 2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯係以下述方式製成，將色胺-HCl(1.33 克，6.76 毫莫耳)、EtOH(12 毫升)及乙醛酸乙酯之 50% 甲苯溶液(1.66 克，8.11 毫莫耳)添加至經 N₂ 滌氣之 50 毫升燒瓶中。使反應溶液回流 16 小時。使反應溶液在減壓下濃縮，並將所形成之粗製物質層析(SiO₂，100% DCM 至 4%

26 5 29

3-(2-乙醯氧基-2-苯乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-(2-乙醯氧基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：357 (MH⁺)；

3-(4-丁氧基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-(甲基(苯基)胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：390 (MH⁺)；

3-(2-氯基-2,2-二苯基乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：485 (MH⁺)；

3-(2-甲醯氧基-2-苯乙醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：419 (MH⁺)；

3-(5-氟基-2-三氟甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：447 (MH⁺)；

3-(4-丁基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：417 (MH⁺)；

3-(6-氯吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：396 (MH⁺)；

3-(3-二氯甲基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：443 (MH⁺)；

3-(4-戊基苯甲醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：431 (MH⁺)；

3-(3-苯基丙烯醯基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；MS (ES)：387 (MH⁺)；

pk 5-29

3-(苯并[b]噻吩-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：417 (MH⁺)；

3-(3-甲基-5-苯基異噁唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：442 (MH⁺)；

3-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧氮七園烯-7-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：433 (MH⁺)；

3-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]-三唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：442 (MH⁺)；

3-(2-甲基-5-苯基咪喃-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：441 (MH⁺)；

3-(5-噻吩-2-基吡啶-3-羰基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：444 (MH⁺)；

3-(3-甲基丁醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：341 (MH⁺)；

3-(3,3-二甲基丁醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：355 (MH⁺)；

3-異丁醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：327 (MH⁺)；

3-丁醯基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：327 (MH⁺)；

3-(2,2-二甲基丙醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：341 (MH⁺)；

3-(3-氯基-2,2-二甲基丙醯基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；MS (ES)：375 (MH⁺)；

酯 ; MS (ES) : 466 (MH⁺) ;

3-(3-氟基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

乙酯 ; MS (ES) : 408 (MH⁺) ;

3-(2-溴苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙

酯 ; MS (ES) : 454 (MH⁺) ;

3-(3-苯氧基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

乙酯 ; MS (ES) : 468 (MH⁺) ;

3-(2,4-二氯苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸乙酯 ; MS (ES) : 458 (MH⁺) ;

3-(4-丁氧羰基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸乙酯 ; MS (ES) : 476 (MH⁺) ;

3-(2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮

呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 434 (MH⁺) ;

3-(4-甲硫基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

乙酯 ; MS (ES) : 422 (MH⁺) ;

3-(3,4-二甲氧基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸乙酯 ; MS (ES) : 436 (MH⁺) ;

3-(2,5-二甲基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸乙酯 ; MS (ES) : 404 (MH⁺) ;

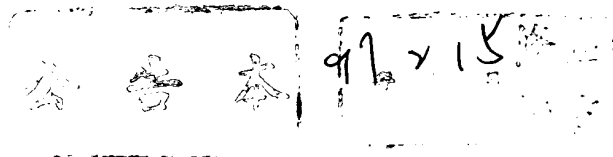
3-(3-環戊氧基-4-甲氧基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]

吡啶-5-羧酸乙酯 ; MS (ES) : 490 (MH⁺) ;

3-(2-氯乙基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙

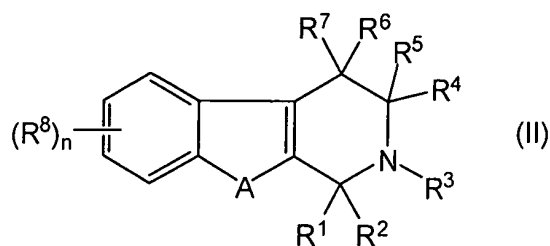
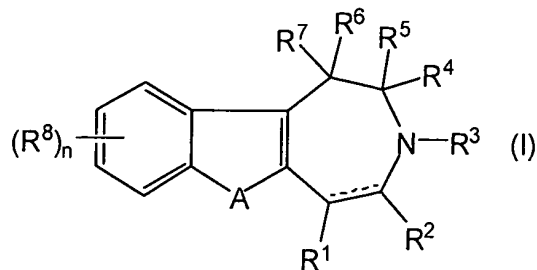
酯 ; MS (ES) : 362 (MH⁺) ;

3-(4-甲基苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



拾、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有式(I)或式(II)



或其藥學上可接受之衍生物，其中：

n 為 0 至 4；

A 為 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 為 0 至 2)；

R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6}

烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；或

R^4 與 R^5 或 R^6 與 R^7 一起形成視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烯基環，而其他 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 均如上述；或 R^4 與 R^5 一起形成酮基，而 R^6 與 R^7 均如上述；或 R^6 與 R^7 一起形成酮基，而 R^4 與 R^5 均如上述；

各 R^8 係獨立選自包括氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、擬鹵基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{SR}^{27}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{28})\text{R}^{29}$ ，或

兩個 R^8 基團一起形成視情況經取代之雜環基或雜芳基；

R^9 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 係在如下述中選擇：(a) R^{11} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基；且 R^{10} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之 (a) 中選擇；

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基

或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基；

R²⁰、R²¹ 及 R²² 係各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基；

R²³ 為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基或視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；

R²⁷、R²⁸ 及 R²⁹ 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R²⁷、R²⁸ 及 R²⁹ 各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R³⁰、-C(O)OR³¹ 或 -C(O)N(R³²)R³³；或 (b) R²⁸ 與 R²⁹ 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環，而 R²⁷ 係在如上文之 (a) 中選擇；

R³⁰ 為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基；

R³¹ 為視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基；

R³² 與 R³³ 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R³² 與 R³³

各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環；

各 R^1 - R^{33} ，當經取代時，係被一或多個各獨立選自 Q^1 之取代基取代；

Q^1 為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、甲醯基、巰基、羥羰基、羥羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、多鹵烷 C_{1-6} 基、胺基 C_{1-6} 烷基、二胺基 C_{1-6} 烷基、含有 1 至 2 個雙鍵之 C_{2-6} 烯基、含有 1 至 2 個參鍵之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、芳 C_{1-6} 烷基、芳 C_{2-6} 烯基、芳 C_{2-6} 炔基、雜芳 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、二 C_{1-6} 烷基芳基矽烷基、 C_{1-6} 烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、 C_{1-6} 亞烷基、芳基 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{3-10} 環烷基羰基、雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、芳氧基羰基、芳氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基羰基

C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷胺基羰基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳 C_{1-6} 烷氧基、雜環基氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、全氟 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷羰基氧基、芳基羰基氧基、芳 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷胺基羰基氧基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基芳基胺基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、胺基硫羰基、 C_{1-6} 烷胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷基、二 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷基、芳胺基 C_{1-6} 烷基、二芳基胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基芳基胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷胺基、鹵 C_{1-6} 烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、 C_{1-6} 烷基芳基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、雜芳基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、 $-N^+(R^{34})(R^{35})R^{36}$ 、 C_{1-6} 烷硫基、芳基硫基、全氟 C_{1-6} 烷基硫基、羥羰基 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、 C_{1-6} 烷氧基磺醯氧基、胺基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷胺基磺醯氧基、二 C_{1-6} 烷胺基磺醯氧基、芳胺基磺醯氧基、二芳基胺基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基芳基胺基

磺醯氧基、鹵磺醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷胺基磺醯基、芳胺基磺醯基、二芳基胺基磺醯基或 C_{1-6} 烷基芳基胺基磺醯基；或

兩個 Q^1 基團，其取代之原子係呈1,2或1,3排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

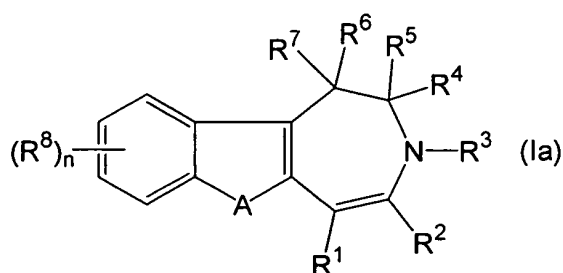
兩個 Q^1 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基；

R^{34} 、 R^{35} 及 R^{36} 各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳 C_{1-6} 烷基；

其附帶條件是若 R^8 為氫或 $-OCH_3$ ，則 R^3 不為氫、甲基、乙醯基、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH(CH_3)C_6H_5$ 、 $CH(CH_3)$ 萘基或 $-C(O)OC_2H_5$ ，且

其附帶條件是，若 R^3 為氫，則 R^8 不為氫、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基或羥基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物為式(Ia)化合物：



或其藥學上可接受之衍生物，其中：

n 為 0 至 4；

A 為 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 為 0 至 2)；

R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視

情況經取代之芳 C₁₋₆烷基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆烷基、-OR¹⁴、-S(O)₂R¹⁴、-N(R¹⁵)R¹⁶、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR²⁰或 -C(O)N(R²¹)R²²；或

R⁴與R⁵或R⁶與R⁷一起形成視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之C₃₋₁₀環烯基環，而其他R⁴、R⁵、R⁶及R⁷均如上述；或R⁴與R⁵一起形成酮基，而R⁶與R⁷均如上述；或R⁶與R⁷一起形成酮基，而R⁴與R⁵均如上述；

各R⁸係獨立選自包括氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、擬鹵基、氰基、硝基、-C(O)OR²³、-OR²⁷、-SR²⁷及 -N(R²⁸)R²⁹；

R⁹為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；

R¹⁰及R¹¹係在如下述中選擇：(a) R¹¹為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基；且R¹⁰為視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基、視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆烷基；或(b) R¹⁰與R¹¹，和彼等所連接之原子，一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環

；而其他 R^{10} 及 R^{11} 係在如上文之 (a) 中選擇；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之 (a) 中選擇，

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 係各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{23} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經

取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；或 (b) R^{28} 與 R^{29} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{27} 係在如上文之 (a) 中選擇；

R^{30} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；

R^{31} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{32} 與 R^{33} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環；

各 R^1 - R^{33} ，當經取代時，係被一或多個各獨立選自 Q^1 之取代基取代；

Q^1 為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、

甲醯基、醯基、羥羰基、羥羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、鹵
 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、二胺基 C_{1-6} 烷基
 、含有 1 至 2 個雙鍵之 C_{2-6} 烯基、含有 1 至 2 個參鍵之 C_{2-6} 炔
 基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基
 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、芳 C_{1-6} 烷基、芳 C_{2-6} 烯基、芳 C_{2-6}
 炔基、雜芳 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、二 C_{1-6} 烷基芳基
 矽烷基、 C_{1-6} 烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、 C_{1-6} 亞
 烷基、芳基 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-10} 環烷基羰基、
 雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6}
 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、芳氧羰基、芳氧羰基 C_{1-6} 烷基、
 芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基羰基
 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷胺基羰基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基
 、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳 C_{1-6} 烷基胺基羰基、
 C_{1-6} 烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳 C_{1-6} 烷氧基、雜環
 基氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、全氟 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、
 C_{2-6} 炔氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、芳基羰基氧
 基、芳 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基氧基、芳氧羰
 基氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷
 胺基羰基氧基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基芳基胺
 基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、胺基硫羰基、 C_{1-6} 烷
 胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基 C_{1-6} 烷

基、二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、芳氨基 C_{1-6} 烷基、二芳基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基芳基氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、鹵 C_{1-6} 烷基氨基、芳氨基、二芳基氨基、 C_{1-6} 烷基芳基氨基、 C_{1-6} 烷基磺醯基氨基、芳基磺醯基氨基、雜芳基磺醯基氨基、雜環基磺醯基氨基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、 $-N^+(R^{34})(R^{35})R^{36}$ 、 C_{1-6} 烷基硫基、芳基硫基、全氟 C_{1-6} 烷基硫基、羥羰基 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基磺醯氧基、氨基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯氧基、二 C_{1-6} 烷基氨基磺醯氧基、芳氨基磺醯氧基、二芳基氨基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基芳基氨基磺醯氧基、鹵磺醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、 C_{1-6} 烷基氧基磺醯基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、芳氨基磺醯基、二芳基氨基磺醯基或 C_{1-6} 烷基芳基氨基磺醯基；或

兩個 Q^1 基團，其取代原子係呈 1,2 或 1,3 排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

兩個 Q^1 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基；

R^{34} 、 R^{35} 及 R^{36} 各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳 C_{1-6}

烷基；

其附帶條件是，若 R^8 為氫或 $-OCH_3$ ，則 R^3 不為氫、甲基、乙醯基、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH(CH_3)C_6H_5$ 、 $CH(CH_3)$ 萘基或 $-C(O)OC_2H_5$ ，且

其附帶條件是，若 R^3 為氫，則 R^8 不為氫、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基或羥基。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^5 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^6 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中 R^7 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中 R^9 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中 R^8 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、鹵基、擬鹵基、 $-C(O)OR^{23}$ 或 $-OR^{27}$ ，其中 R^{23} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中 R^1 係選自視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^{15} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{16} 為氫。
11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
12. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
13. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其中 R^1 為異丙基、4-硝基苯基、3-噻吩基或1-苯基-1-乙基。
14. 根據申請專利範圍第11項之化合物，其中 R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
15. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中 R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基。
16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其中 R^2 為氫。
17. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{10}$ 。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中各 R^{10} 係獨立選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基。
19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R^{10} ，當經取代時，係被鹵基、擬鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 伸烷二氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 或鹵 C_{1-6} 烷氧基取代。
20. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^{11} 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。
21. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R^{11} 為氫或 C_{1-6} 烷基。
22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R^{11} 為氫。
23. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})$ -(視情況經取代之芳基)、 $-\text{C}(\text{O})$ -(視情況經取代之雜芳基)、 $-\text{SO}_2$ -(視情況經取代之芳基)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_r$ -(視情況經取代之芳基)，其中 r 為整數 1-4、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(視情況經取代之芳基)或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ -(視情況經取代之芳基)。
24. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})$ -(視情況經取代之芳基)，其中於芳基上之取代基，當存在時，係為鹵基、擬鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、伸 C_{1-6} 烷二氧

基、鹵 C₁₋₆烷基、硝基、氰基、C₁₋₆烷氧羰基、芳基或 SO₂F

。

25. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R³ 為 -C(O)-雜芳基。

26. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R³ 為 -SO₂-(視情況經取代之芳基)，其中於芳基上之取代基，當存在時，係為 C₁₋₆烷基、鹵基、C₁₋₆烷氧基或鹵 C₁₋₆烷氧基。

27. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R³ 為 -C(O)-(CH₂)_r-芳基，其中 r 為 1 或 2。

28. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R³ 為 -C(O)-O-(視情況經取代之芳基)，其中於芳基上之取代基，當存在時，係為鹵基、C₁₋₆烷氧基或 C₁₋₆烷基。

29. 根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R³ 為 -C(O)N(H)- (視情況經取代之芳基)，其中於芳基上之取代基，當存在時，係為鹵基、C₁₋₆烷氧基或 C₁₋₆烷基。

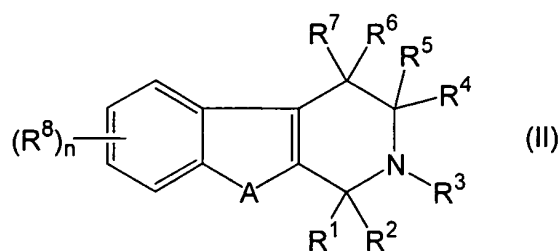
30. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R³ 係選自 -C(O)-(4-氯苯基)、-C(O)-(4-氟苯基)、-C(O)-(2-呋喃基)、-C(O)-(2,4-二氯苯基)、-C(O)-(3-硝基苯基)、-C(O)-(苯基)、-C(O)-(4-第三-丁基苯基)、-SO₂-(4-甲基苯基)、-SO₂-(4-第三-丁基苯基)、-C(O)-(2-甲氧苯基)、-C(O)-(3-甲氧苯基)、-C(O)-(4-甲氧苯基)、-C(O)-(苄基)、-C(O)O-苯基、-C(O)O-(4-氯苯基)、-C(O)O-(4-

甲氧苯基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(4\text{-甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{-苯基}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(4\text{-氯苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(2,4\text{-二氯苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲氧苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3,4\text{-二甲氧基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-苯基}$ 、 $-\text{SO}_2-(4\text{-氯苯基})$ 、 $-\text{SO}_2-(4\text{-甲氧苯基})$ 、
 $-\text{SO}_2-(3,4\text{-二甲氧基苯基})$ 、 $-\text{SO}_2-(4\text{-三氟甲氧基苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2,3\text{-二氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2,4\text{-二氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2,5\text{-二氟苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2,6\text{-二氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3,4\text{-二氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3,5\text{-二氟苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2,3,4\text{-三氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2,3,6\text{-三氟苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2,4,5\text{-三氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2,3,4,5\text{-四氟苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2,3,4,5,6\text{-五氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2,5\text{-雙(三氟甲基)苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(3,5\text{-雙(三氟甲基)-苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2\text{-三氟甲基苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-三氟甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-三氟甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2\text{-氟苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-氟苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-硝基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-硝基-4-甲基苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-甲氧羰基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-吡啶基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-吡啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-氟基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(3,4\text{-二甲氧基苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2\text{-甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-甲基苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(2\text{-氯苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(2\text{-萘基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-聯苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(4\text{-氟基磺酰基苯基})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-甲基苯基})$ 及 $-\text{C}(\text{O})-(3\text{-氯苯基})$ 。

31. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其中 R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；其中 R^{20} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環

- 烷基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之芳C₁₋₆烷基，且R²¹與R²²各獨立為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經取代之芳基、或視情況經取代之芳C₁₋₆烷基。
32. 根據申請專利範圍第31項之化合物，其中R⁴為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-C(O)OH、-C(O)OR²⁰或-C(O)N(R²¹)R²²；其中R²⁰為烷基，且R²¹與R²²各獨立為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基。
33. 根據申請專利範圍第32項之化合物，其中R⁴為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-C(O)OH、-C(O)OR²⁰或-C(O)N(R²¹)R²²；其中R²⁰為C₁₋₆烷基，且R²¹與R²²各獨立為氫或C₁₋₆烷基。
34. 根據申請專利範圍第33項之化合物，其中R⁴為氫、甲基、乙基、-C(O)OH、-C(O)O-(乙基)、-C(O)N(H)-(乙基)或-CH₂O-C(O)-(4-氟苯基)。
35. 根據申請專利範圍第31項之化合物，其中R⁵、R⁶及R⁷各為氫。
36. 根據申請專利範圍第35項之化合物，其中R⁸為氫、甲氧基、氯基、碘基、氟基、甲基或-C(O)OCH₂CH₃。
37. 根據申請專利範圍第36項之化合物，其中n為0、1或2。
38. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物為式(II)化

合物：



或其藥學上可接受之衍生物，其中：

n 為 0 至 4；

A 為 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 為 0 至 2)；

R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基

、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR²⁰ 或 -C(O)N(R²¹)R²²；

R⁵、R⁶及R⁷各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、-OR¹⁴、-S(O)₂R¹⁴、-N(R¹⁵)R¹⁶、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR²⁰ 或 -C(O)N(R²¹)R²²；或

R⁴與R⁵或R⁶與R⁷，一起形成視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烯基環，而其他 R⁴、R⁵、R⁶及R⁷均如上述；或 R⁴與R⁵一起形成酮基，而 R⁶與R⁷均如上述；或 R⁶與R⁷一起形成酮基，而 R⁴與R⁵均如上述；

各 R⁸係獨立選自包括氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、擬鹵基、氰基、硝基、-C(O)OR²³、-OR²⁷及 -N(R²⁸)R²⁹；

R⁹為氫或視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基；

R¹⁰及R¹¹係在如下述中選擇：(a) R¹¹為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基或視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；且 R¹⁰為視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₂₋₆ 烯基、視情況經取代之 C₂₋₆ 炔基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經

取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或(b) R^{10} 與 R^{11} ，一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之 (a) 中選擇，

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 係各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{23} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R^{27}

、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；或(b) R^{28} 與 R^{29} 和彼等所連接之氮原子，一起視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環，而 R^{27} 係在如上文之(a)中選擇；

R^{30} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；

R^{31} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{32} 與 R^{33} 係在如下述之(a)或(b)中選擇：(a) R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或(b) R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環；

各 R^1 - R^{33} ，當經取代時，係被一或多個各獨立選自 Q^1

之取代基取代；

Q^1 為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、甲醯基、巯基、羥羰基、羥羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、二胺基 C_{1-6} 烷基、含有 1 至 2 個雙鍵之 C_{2-6} 烯基、含有 1 至 2 個參鍵之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、芳 C_{1-6} 烷基、芳 C_{2-6} 烯基、芳 C_{2-6} 炔基、雜芳 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、二 C_{1-6} 烷基芳基矽烷基、 C_{1-6} 烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、 C_{1-6} 亞烷基、芳基 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-10} 環烷基羰基、雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、芳氧基羰基、芳氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基羰基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷胺基羰基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳 C_{1-6} 烷氧基、雜環基氧基、 C_{3-10} 環烷氧基、全氟 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、芳 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷胺基羰基氧基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基芳基胺

基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、胺基硫羰基、C₁₋₆烷基胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、C₁₋₆烷基胺基C₁₋₆烷基、二C₁₋₆烷基胺基C₁₋₆烷基、芳胺基C₁₋₆烷基、二芳基胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基芳基胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、鹵C₁₋₆烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、C₁₋₆烷基芳基胺基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、雜芳基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、-N⁺(R³⁴)(R³⁵)R³⁶、C₁₋₆烷基硫基、芳基硫基、全氟C₁₋₆烷基硫基、羥羰基C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基氧基、C₁₋₆烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、C₁₋₆烷基氧基磺醯氧基、胺基磺醯氧基、C₁₋₆烷基胺基磺醯氧基、二C₁₋₆烷基胺基磺醯氧基、芳胺基磺醯氧基、二芳基胺基磺醯氧基、C₁₋₆烷基芳基胺基磺醯氧基、鹵磺醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、C₁₋₆烷基氧基磺醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基胺基磺醯基、二C₁₋₆烷基胺基磺醯基、芳胺基磺醯基、二芳基胺基磺醯基或C₁₋₆烷基芳基胺基磺醯基；或

兩個Q¹基團，其取代之原子係呈1,2或1,3排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

兩個 Q^1 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基；

R^{34} 、 R^{35} 及 R^{36} 各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳 C_{1-6} 烷基；

其附帶條件是若 R^8 為氫或 $-OCH_3$ ，則 R^3 不為氫、甲基、乙醯基、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH(CH_3)C_6H_5$ 、 $CH(CH_3)$ 萘基或 $-C(O)OC_2H_5$ ，且

其附帶條件是，若 R^3 為氫，則 R^8 不為氫、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基或羥基。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之芳基或 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-S(O)_2R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)OR^{20}$ ；

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^8 為氫或 $-OR^{27}$ ；

各 R^{10} 係獨立為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

40. 根據申請專利範圍第39項之化合物，其係選自包括下列：

- (3,4-二氟-苯基)-(1-苯基-1,3,4,9-四氫-β-吡啶-2-基)甲酮
 2-(4-氟-苯甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯
 2-(3,4-二氟-苯甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯
 2-(3,4-二氟-苯甲醯基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯
 2-(4-氟-苯甲醯基)-4,4-二甲基-2,3,4,9-四氫-1H-β-吡啶-1-羧酸乙酯。

41. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

- n 為 0 或 1；
 A 為 -N(R⁹)-；
 R¹ 為 -C(O)OR¹⁴；
 R² 為 氫；
 R³ 為 氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基；
 R⁴ 為 氫、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR²⁰ 或 -C(O)N(R²¹)(R²²)；
 R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各獨立為 氫或視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基；
 R⁸ 為 氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、鹵基或 -OR²⁷；
 R⁹ 為 氫或視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基；

R^{14} 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{18} 為視情況經取代之雜環基；

R^{20} 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{21} 與 R^{22} 各獨立為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之芳
 C_{1-6} 烷基。

42. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物，其係選自包括下列：

9-溴基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-吡啶-2-基甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-環己基甲基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯
；與

3-苄基-1,2,3,6-四氫-氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

43. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其係選自包括下列：

1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；與

1,1,3,6-四甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

44. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$;

R^4 為 氫 或 $-C(O)OR^{20}$;

R^5 、 R^6 及 R^7 各 為 氫 ;

R^8 為 氫、視 情 況 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基、視 情 況 經 取 代 之 芳 基、鹵 基 或 $-OR^{27}$;

R^9 為 氫 ;

R^{10} 為 視 情 況 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基、視 情 況 經 取 代 之 C_{2-6} 烯 基、視 情 況 經 取 代 之 C_{3-10} 環 烷 基、視 情 況 經 取 代 之 芳 C_{1-6} 烷 基、視 情 況 經 取 代 之 雜 環 基、視 情 況 經 取 代 之 雜 芳 基 或 視 情 況 經 取 代 之 雜 芳 C_{1-6} 烷 基 ;

R^{14} 為 視 情 況 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基、視 情 況 經 取 代 之 C_{2-6} 烯 基、視 情 況 經 取 代 之 C_{2-6} 炔 基 或 視 情 況 經 取 代 之 芳 C_{1-6} 烷 基 ;

R^{20} 為 視 情 況 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基 或 視 情 況 經 取 代 之 芳 C_{1-6} 烷 基 ; 及

R^{27} 為 視 情 況 經 取 代 之 C_{1-6} 烷 基 或 視 情 況 經 取 代 之 芳 C_{1-6} 烷 基 。

45. 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 44 項 之 化 合 物，其 係 選 自 包 括 下 列：

3-(3-苯 基 丙 醯 基)-1,2,3,6-四 氫 氮 吡 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-羧 酸 異 丙 酯 ;

3-乙 醯 基 -9-(4-甲 氧 苯 基)-1,2,3,6-四 氫 氮 吡 并 [4,5-b] 吡 啶 -5-

羧酸乙酯；及

3-乙醯基-8-溴基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯。

46. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或 $-C(O)OR^{20}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^8 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^9 為 氫；

R^{10} 為視情況經取代之芳基；

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；及

R^{21} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

47. 根據申請專利範圍第46項之化合物，其係選自包括下列：

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-向日葵醯基-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-對甲氧苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；及

1,1-二甲基-3-向日葵醯基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

48. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之雜環基、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；

R^5 、 R^6 、 R^7 各獨立為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基

、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ ；

或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之碳，一起形成視情況經取代之雜環基，或一起形成酮基，而 R^5 係如上述；

R^8 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{27}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{28})\text{R}^{29}$ ；

R^9 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 為苯基，被一或多個選自下列之 Q^1 基團取代：鹵基、擬鹵基、鹵 C_{1-6} 烷基或多鹵 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或

R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環，而 R^{14} 與 R^{17} 均如上述；或

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 、 R^{21} 與 R^{22} 各獨立為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{23} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；

R^{30} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基；

R^{31} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；及

R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或

R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮，一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環。

49. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為0或1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之雜環基、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{18}$ 或

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$;

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$;

R^8 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基 ;

R^9 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{10} 為苯基，被一或多個選自下列之 Q^1 基團取代：鹵基、擬鹵基、鹵 C_{1-6} 烷基或多鹵 C_{1-6} 烷基 ;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基 ; 或

R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環，而 R^{14} 與 R^{17} 均如上述 ; 或

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{20} 、 R^{21} 與 R^{22} 各獨立為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{23} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；

R^{30} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基；

R^{31} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；及

R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或

R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮，一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環。

50. 根據申請專利範圍第49項之化合物，其係選自包括下列：

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉-5-羧酸異丙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啉

-5-羧酸環丁基醯胺；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶

-5-羧酸環丁基醯胺；

環丁基 3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧醯胺；

3-(4-氯基苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶

-5-羧酸乙酯；

3-(4-氯基苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶

吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧

酸正-丙酯；及

3-(4-氟苯甲醯基)-2-甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸環丁基醯胺。

51. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為視情況經取代之雜環基、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 或 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)R^{10}$;

R^4 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{18}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$;

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$;

R^8 為 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OR^{27}$ 或 $-N(R^{28})R^{29}$;

R^9 為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{10} 為 苯基，被一或多個選自下列之 Q^1 基團取代：鹵基、擬鹵基、鹵 C_{1-6} 烷基或多鹵 C_{1-6} 烷基 ;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基 ; 或

R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環基環，而 R^{14} 與 R^{17} 均如上述 ; 或

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{20} 、 R^{21} 與 R^{22} 各獨立為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{23} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{27} 、 R^{28} 及 R^{29} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 或 $-C(O)N(R^{32})R^{33}$ ；

R^{30} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基；

R^{31} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；及

R^{32} 與 R^{33} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或

R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮，一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環。

52. 根據申請專利範圍第 51 項之化合物，其係選自包括下列：

8-二苄基胺基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；

8-[(2-氯乙基)甲胺基]-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(3,3-二甲基脲基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并 [4,5-b] 吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-[甲基(四氢吡咯-4-羧基)胺基]-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(三甲基脲基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-[甲基(吗福啉-4-羧基)胺基]-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(六氢吡啶-1-羧基氧基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(4-甲基六氢吡啶-1-基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-苯乙基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(噻吩-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(呋喃-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基-乙基脲基)-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(4-氟苯甲酰基甲胺基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氢氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(3-环丙基-1-甲基脲基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基

-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(1-甲基-3-吡啶-2-基甲基脲基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環丁基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環戊基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環己基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(5-甲基吡嗪-2-基甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-甲基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-異丙基胺甲酰基氧基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(一氮四環-1-羰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(4-吡啶-2-基-六氫吡嗪-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-環丙基胺甲酰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(乙基(異丙基)胺甲醯基氧基)-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-2-基甲基胺甲醯基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1,6-三甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-3-基甲基胺甲醯基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-乙氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(四氫吡咯-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-二乙基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-二甲基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(嗎福啉-4-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯

8-二異丙基胺甲醯基氧基-3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-8-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基氧

基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-羰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(甲基-苯基-胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(2-二甲胺基乙基胺甲酰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(2-吡啶-2-基-乙基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-(吡啶-4-基-甲基胺甲酰基氧基)-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-8-苯氧基羰基氧基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-苄氧羰基氧基-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；及

8-(2-二甲胺基乙氧羰基氧基)-3-(4-氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

8-(苄基甲胺基)-3-(3,4-二氟苯甲酰基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

53. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$;

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$;

R^2 為 氫 ;

R^3 為 $-C(O)R^{10}$;

R^4 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)R^{18}$;

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^8 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、鹵基或 $-OR^{27}$;

R^9 為 氫 ;

R^{10} 為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基 ;

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ; 及

R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

54. 根據申請專利範圍第 53 項之化合物，其係選自包括下列：

3-(苯并 [1,3] 二氧伍圓烯 -5-羰基)-8-甲氧基 -1,2,3,6-四氫 - 氮
吡并 [4,5-b] 吡啉 -5-羧酸乙酯 ;

3-(苯并 [1,3] 二氧伍圓烯 -5-羰基)-1,2,3,6-四氫 - 氮吡并 [4,5-b]
吡啉 -5-羧酸乙酯 ;

3-(2,3-二氫 - 苯并 [1,4] 二氧陸圓烯 -6-羰基)-1,2,3,6-四氫 - 氮吡
并 [4,5-b] 吡啉 -5-羧酸乙酯 ;

3-(4-甲基 -2-吡嗪 -2-基 - 噻唑 -5-羰基)-1,2,3,6-四氫氮吡并
[4,5-b] 吡啉 -5-羧酸乙酯 ;

3-(2-噻吩 -2-基 - 噻唑 -4-羰基)-1,2,3,6-四氫 - 氮吡并 [4,5-b] 吡啉

-5-羧酸乙酯；

3-(2-苯基-噻唑-4-羰基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-羰基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

55. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^8 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^{10} 為視情況經取代之芳基；

R^{11} 為 氫；

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

56. 根據申請專利範圍第55項之化合物，其係選自包括下列：

3-乙醯基-9-(2-甲氧基-苯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(4-苯氧基-苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸乙酯；

3-(聯苯-4-基胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(3-苯氧基-苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-(氫茛-5-基胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

57. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各為 氫；

R^{10} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

R^{11} 為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

58. 根據申請專利範圍第57項之化合物，其係選自包括下列：

3-(3-甲硫基-苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-

羧酸乙酯；

3-(4-氟-苄基胺甲鹽基)-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯；

3-苄基胺甲鹽基-1,2,3,6-四氫-氮呼并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

59. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-C(O)OR^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^8 為 氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、鹵基或 $-OR^{27}$ ；

R^{10} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 為 氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{27} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

60. 根據申請專利範圍第59項之化合物，其係選自包括下列：

8-甲氧基-1,6-二氫-2H-氮呼并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯3-苯酯；

8-氟基-1,6-二氫-2H-氮呋并[4,5-b]吡啶-3,5-二羧酸5-乙酯3-苯酯。

61. 根據申請專利範圍第2項之化合物；其中：

n 為 0 或 1；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ ；

R^2 為 氫；

R^3 為 $-S(O)_2R^{10}$ ；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為 氫；

R^8 為 氫 或 $-OR^{27}$ ；

R^{10} 為 視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^{11} 為 氫 或 視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 為 視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^{27} 為 視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

62. 根據申請專利範圍第51項之化合物，其係選自包括下列：

3-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯；

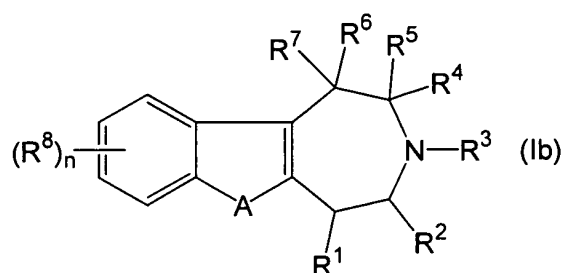
3-(4-氯-苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯；

3-(4-甲氧基-苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯；

3-(3,4-二甲氧基-苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶
-5-羧酸異丙酯；

3-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-1,2,3,6-四氫-氮呋并[4,5-b]吡啶
-5-羧酸異丙酯。

63. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物係為式(Ib)
化合物：



或其藥學上可接受之衍生物，其中：

n 為 0 至 4；

A 為 $-N(R^9)-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 為 0 至 2)；

R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、
視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視
情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情
況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$
、 $-C(O)SR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N=NR^{16}$ 或
 $-C(O)N(R^{17})N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之

C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})R^{10}$ ；

R^4 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；

R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-N(R^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ ；或

R^4 與 R^5 或 R^6 與 R^7 ，一起形成視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之 C_{3-10} 環烯基環，而其他 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 均如上述；或 R^4 與 R^5 一起形成酮基，而 R^6 與 R^7 均如上述；或 R^6 與 R^7 一起形成酮基，而 R^4 與 R^5 均如上述；

各 R^8 係獨立選自包括氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、擬鹵基、氰基、硝基、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OR^{27}$ 、 $-SR^{27}$ 及

$-N(R^{28})R^{29}$;

R^9 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基 ;

R^{10} 及 R^{11} 係在如下述中選擇 : (a) R^{11} 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基 ; 且 R^{10} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基 ; 或 (b) R^{10} 與 R^{11} , 和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環 ;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 係在如 (a) 或 (b) 中選擇 : (a) R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基 ; 或 (b) R^{15} 與 R^{16} 和彼等所連接之氮原子 , 一起形成視情況經取代之雜環基環或視情況經取代之雜芳基環 , 而 R^{14} 與 R^{17} 係在如上文之 (a) 中選擇 ,

R^{18} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基

或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基；

R²⁰、R²¹ 及 R²² 係各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基；

R²³ 為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基或視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基；

R²⁷、R²⁸ 及 R²⁹ 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R²⁷、R²⁸ 及 R²⁹ 各獨立為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R³⁰、-C(O)OR³¹ 或 -C(O)N(R³²)R³³；或 (b) R²⁸ 與 R²⁹ 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環，而 R²⁷ 係在如上文之 (a) 中選擇；

R³⁰ 為氫、視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C₁₋₆ 烷基；

R³¹ 為視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₃₋₁₀ 環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C₁₋₆ 烷基；

R³² 與 R³³ 係在如下述之 (a) 或 (b) 中選擇：(a) R³² 與 R³³

各獨立為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳 C_{1-6} 烷基；或 (b) R^{32} 與 R^{33} 和彼等所連接之氮原子，一起形成視情況經取代之雜環族或視情況經取代之雜芳基環；

各 R^1 - R^{33} ，當經取代時，係被一或多個各獨立選自 Q^1 之取代基取代；

Q^1 為鹵基、擬鹵基、羥基、酮基、硫基、腈、硝基、甲醯基、巰基、羥羰基、羥羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、二胺基 C_{1-6} 烷基、含有 1 至 2 個雙鍵之 C_{2-6} 烯基、含有 1 至 2 個參鍵之 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、芳 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 芳烯基、 C_{2-6} 芳炔基、雜芳 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽烷基、二 C_{1-6} 烷基芳基矽烷基、 C_{1-6} 烷基二芳基矽烷基、三芳基矽烷基、 C_{1-6} 亞烷基、芳基 C_{1-6} 亞烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{3-10} 環烷基羰基、雜環基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、芳氧羰基、芳氧羰基 C_{1-6} 烷基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、芳基羰基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷胺基羰基、二 C_{1-6} 烷胺基羰基

、芳胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳C₁₋₆烷基胺基羰基、C₁₋₆烷氧基芳氧基、雜芳基氧基、雜芳C₁₋₆烷氧基、雜環基氧基、C₁₋₆環烷氧基、全氟C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯氧基、C₂₋₆炔氧基、芳C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷羰基氧基、芳基羰基氧基、芳C₁₋₆烷基羰基氧基、C₁₋₆烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、芳C₁₋₆烷氧基羰基氧基、胺基羰基氧基、C₁₋₆烷胺基羰基氧基、二C₁₋₆烷胺基羰基氧基、C₁₋₆烷基芳基胺基羰基氧基、二芳基胺基羰基氧基、胺基硫羰基、C₁₋₆烷胺基硫羰基、芳胺基硫羰基、胺基、C₁₋₆烷胺基C₁₋₆烷基、二C₁₋₆烷胺基烷基、芳胺基C₁₋₆烷基、二芳基胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基芳基胺基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷胺基、鹵C₁₋₆烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、C₁₋₆烷基芳基胺基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、雜芳基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、雜芳基硫基、疊氮基、重氮烯基、-N⁺(R³⁴)(R³⁵)R³⁶、C₁₋₆烷硫基、芳基硫基、全氟C₁₋₆烷基硫基、羥羰基C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基氧基、C₁₋₆烷基磺醯氧基、芳基亞磺醯基氧基、芳基磺醯氧基、羥基磺醯基氧基、C₁₋₆烷氧基磺醯氧基、胺基磺醯氧基、C₁₋₆烷胺基磺醯氧基、二C₁₋₆烷胺基磺醯氧基、芳胺基磺醯氧基、二芳基胺基磺醯氧基、C₁₋₆烷基芳基胺基磺醯氧基、鹵磺醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、

芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、羥基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷胺基磺醯基、芳胺基磺醯基二芳基胺基磺醯基或 C_{1-6} 烷基芳基胺基磺醯基；或

兩個 Q^1 基團，其取代之原子係呈1,2或1,3排列，一起形成伸烷基、氧伸烷基、伸烷二氧基、硫基伸烷氧基或伸烷基二硫氧基；或

兩個 Q^1 基團，其係取代相同原子，一起形成伸烷基；
 R^{34} 、 R^{35} 及 R^{36} 各獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳 C_{1-6} 烷基；

其附帶條件是，若 R^8 為氫或 $-OCH_3$ ，則 R^3 不為氫、甲基、乙醯基、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH(CH_3)C_6H_5$ 、 $CH(CH_3)$ 萘基或 $-C(O)OC_2H_5$ ，且

其附帶條件是，若 R^3 為氫，則 R^8 不為氫、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基或羥基。

64. 根據申請專利範圍第63項之化合物，其中：

n 為0；

A 為 $-N(R^9)-$ ；

R^1 為 $-C(O)OR^{14}$ 或 $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ ；

R^2 為氫；

R^3 為氫、視情況經取代之芳基、 $-C(O)R^{10}$ ； $-C(O)OR^{10}$ ；

或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{10}$;

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^9 各為氫；

R^{10} 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 為氫；

R^{14} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 為氫；及

R^{16} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之芳 C_{1-6} 烷基。

65. 一種醫藥組合物，其係用於治療、預防或改善選自血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障礙、脂肪代謝障礙、動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件、動脈粥瘤硬化性心與血管疾病、徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性、高血糖、膽汁鬱滯及肥胖疾病或病症之一或多種病徵，其包含藥學上可接受之載劑與申請專利範圍第1項之化合物。

66. 根據申請專利範圍第65項之醫藥組合物，其中醫藥組合物進一步包含至少一種其他活性劑，選自抗高血脂劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑、普洛布可 (probucol)、瑞洛西吩 (raloxifene)、

菸鹼酸、菸鹼鹽胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯 (clofibrate)、非諾纖酸酯 (fenofibrate)、苯并纖酸酯 (benzofibrate)、西普纖酸酯 (cipofibrate)、吉姆纖唑 (gemfibrizol)、維生素 B₆、維生素 B₁₂、維生素 C、維生素 E、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮，PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ 之活化劑，脫氫表雄甾酮、抗類皮質糖、TNF α 抑制劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太 (pramlintide)、糊精、胰島素、血管收縮素 II 拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑，LXR α 催動劑、拮抗劑或部份催動劑，LXR β 催動劑、拮抗劑或部份催動劑，苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑、神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H₃ 受體催動劑或拮抗劑、多巴胺 D₂ 受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良薑黃素或 γ 氨基丁酸 (GABA)、阿斯匹靈或纖維酸衍生物。

67. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物在製備用於治療、預防或改善其中牽連核受體活性的疾病或病症之一或多

種病徵的藥物之用途。

68. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症係選自
血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障
礙、脂肪代謝障礙、動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病
、動脈粥瘤硬化性疾病事件、動脈粥瘤硬化性心與血管疾
病、徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性
、高血糖、膽汁鬱滯及肥胖。
69. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症係選自
包括血脂肪過多、血甘油三酯過多、高膽固醇血症及脂血
症障礙。
70. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症係選自
包括動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化
性疾病事件及動脈粥瘤硬化性心與血管疾病。
71. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症係選自
包括徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性
及高血糖。
72. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症為血脂
肪過多。
73. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症為血甘
油三酯過多。
74. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症為高膽

固醇血症。

75. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症為肥胖。
76. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中疾病或病症為膽汁鬱滯。
77. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中化合物為類法呢素X受體催動劑、部份催動劑、部份拮抗劑或拮抗劑。
78. 根據申請專利範圍第67項之用途，其中核受體為類法呢素X受體。
79. 根據申請專利範圍第68項之用途，其中該藥物係與選自抗高血脂劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、普洛布可(probucol)、瑞洛西吩(raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯(clofibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)、苯并纖酸酯(benzofibrate)、西普纖酸酯(cipofibrate)、吉姆纖唑(gemfibrizol)、維生素B₆、維生素B₁₂、維生素C、維生素E、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮；PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 之活化劑，脫氫表雄甾酮、抗類皮質糖、TNF α 抑制劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太(pramlintide)、糊精、胰島素、血管收縮素II拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑

制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑、神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H_3 受體催動劑或拮抗劑、多巴胺 D_2 受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良薑黃素或 γ 氨基丁酸 (GABA)、阿斯匹靈或纖維酸衍生物之至少一種其他活性劑併用。

80. 根據申請專利範圍第 68 或 69 項之用途，其中該藥物係與選自抗高血脂劑、血漿 HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、醯基-輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑、普洛布可 (probucol)、瑞洛西吩 (raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯 (clofibrate)、非諾纖酸酯 (fenofibrate)、苯并纖酸酯 (benzofibrate)、西普纖酸酯 (cipofibrate)、吉姆纖唑 (gemfibrozil)、維生素 B₆、維生素 B₁₂、抗氧化劑維生素、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、血管收縮素 II 拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小

板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑、阿斯匹靈，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，或纖維酸衍生物之至少一種其他活性劑併用。

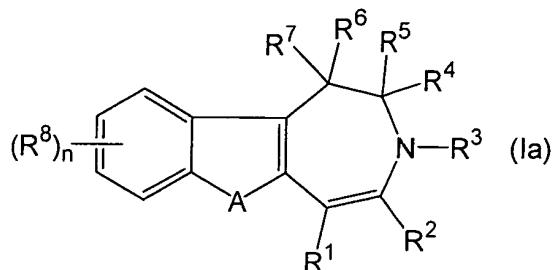
81. 根據申請專利範圍第 71 項之用途，其中該藥物係與選自磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮；PPAR α 、PPAR β 、及 PPAR γ 之活化劑；催動劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，脫氫表雄甾酮；抗類皮質糖；TNF α 抑制劑； α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太 (pramlintide)、糊精或胰島素之至少一種其他活性劑併用。

82. 根據申請專利範圍第 72、73、74 或 75 項之用途，其中該藥物係與選自苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H₃ 受體催動劑或拮抗劑、多巴胺 D₂ 受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良薑黃素或 γ 氨基丁酸

(GABA)之至少一種其他活性劑併用。

83. 根據申請專利範圍第68項之用途，其中化合物係為式(Ia)

化合物：



其中R¹-R⁹及A均如申請專利範圍第1項所定義。

84. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在病患中預防或降低源自於血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障礙、脂肪代謝障礙、動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件、動脈粥瘤硬化性心與血管疾病、徵候簇X糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性、高血糖、膽汁鬱滯及肥胖發生之危險或其併發症的藥物之用途。

85. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在有需要之病患中降低血漿膽固醇含量的藥物之用途。

86. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在有需要之病患中降低血漿甘油三酯含量的藥物之用途。

87. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於治療、預防或改善會受異常膽固醇、甘油三酯或膽汁酸含量所影

嚮之疾病或病症之一或多種病徵的藥物之用途。

88. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在哺乳動物中調制膽固醇新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄的藥物之用途。
89. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在哺乳動物中調制甘油三酯新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌或排泄的藥物之用途。
90. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物在製備用於在哺乳動物中調制膽汁酸新陳代謝、分解代謝、合成、吸收、再吸收、分泌、排泄或膽汁酸匯集組合物的藥物之用途。
91. 一種化合物，其係3-(3,4-二氟苯甲醯基)-1,1-二甲基-1,2,3,6-四氫氮吡并[4,5-b]吡啶-5-羧酸異丙酯。
92. 一種用於治療、預防或改善選自血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障礙、脂肪代謝障礙、動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件、動脈粥瘤硬化性心臟血管疾病、徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性、高血糖、膽汁鬱滯及肥胖疾病或病症之一或多種病徵的醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑與申請專利範圍第91項之化合物。
93. 根據申請專利範圍第92項之醫藥組合物，其中醫藥組合物進一步包含至少一種其他活性劑，選自抗高血脂劑、血漿

HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、醯基-輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑、普洛布可 (probucol)、瑞洛西吩 (raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯 (clofibrate)、非諾纖酸酯 (fenofibrate)、苯并纖酸酯 (benzofibrate)、西普纖酸酯 (cipofibrate)、吉姆纖唑 (gemfibrizol)、維生素 B₆、維生素 B₁₂、維生素 C、維生素 E、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮，PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ 之活化劑，脫氫表雄甾酮、抗類皮質糖、TNF α 抑制劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太 (pramlintide)、糊精、胰島素、血管收縮素 II 拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑，LXR α 催動劑、拮抗劑或部份催動劑，LXR β 催動劑、拮抗劑或部份催動劑，苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑、神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H₃ 受體催動劑或拮抗劑、多巴胺 D₂ 受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良

薑黃素或 γ 氨基丁酸 (GABA)、阿斯匹靈或纖維酸衍生物。

94. 一種根據申請專利範圍第91項之化合物在製備用於治療、預防或改善其中牽連核受體活性之疾病或病症之一或多種病徵的藥物之用途。
95. 根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症係選自血脂肪過多、高膽固醇血症、血甘油三酯過多、脂血症障礙、脂肪代謝障礙、動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件、動脈粥瘤硬化性心與血管疾病、徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性、高血糖、膽汁鬱滯及肥胖。
96. 根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症係選自包括血脂肪過多、血甘油三酯過多、高膽固醇血症及脂血症障礙。
97. 根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症係選自包括動脈粥瘤硬化、動脈粥瘤硬化性疾病、動脈粥瘤硬化性疾病事件及動脈粥瘤硬化性心與血管疾病。
98. 根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症係選自包括徵候簇X、糖尿病、第II型糖尿病、胰島素不靈敏性及高血糖。
99. 根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症為血脂肪過多。

- 100.根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症為血甘油三酯過多。
- 101.根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症為高膽固醇血症。
- 102.根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症為肥胖。
- 103.根據申請專利範圍第94項之用途，其中疾病或病症為膽汁鬱滯。
- 104.根據申請專利範圍第94項之用途，其中化合物為類法呢素X受體催動劑、部份催動劑、部份拮抗劑或拮抗劑。
- 105.根據申請專利範圍第94項之用途，其中核受體為類法呢素X受體。
- 106.根據申請專利範圍第95項之用途，其中該藥物係與選自抗高血脂劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、普洛布可(probucol)、瑞洛西吩(raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁酯(clofibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)、苯并纖酸酯(benzofibrate)、西普纖酸酯(cipofibrate)、吉姆纖唑(gemfibrizol)、維生素B₆、維生素B₁₂、維生素C、維生素E、 β -阻斷劑、抗糖尿病

劑、磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮；PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 之活化劑，脫氫表雄甾酮、抗類皮質糖、TNF α 抑制劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太(pramlintide)、糊精、胰島素、血管收縮素II拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，苯丙醇胺、吩特明(phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺(fenfluramine)、迪芬弗拉胺(dexfenfluramine)、吩替拉明(phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺(sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑、神經肽Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛(bombesin)、糊精、組織胺H₃受體催動劑或拮抗劑、多巴胺D₂受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良薑黃素或 γ 氨基丁酸(GABA)、阿斯匹靈或纖維酸衍生物之至少一種其他活性劑併用。

107.根據申請專利範圍第95或96項之用途，其中該藥物係與選自抗高血脂劑、血漿HDL-提升劑、抗高膽固醇血症劑、膽固醇生物合成抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、普洛布可(probucol)、瑞洛西吩(raloxifene)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸多價螯合劑、低密度脂蛋白受體誘發物、氯苯丁

酯 (clofibrate)、非諾纖酸酯 (fenofibrate)、苯并纖酸酯 (benzofibrate)、西普纖酸酯 (cipofibrate)、吉姆纖唑 (gemfibrizol)、維生素 B₆、維生素 B₁₂、抗氧化劑維生素、 β -阻斷劑、抗糖尿病劑、血管收縮素 II 拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、血小板凝集抑制劑、血纖維蛋白原受體拮抗劑、阿斯匹靈，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，或纖維酸衍生物之至少一種其他活性劑併用。

108. 根據申請專利範圍第 98 項之用途，其中該藥物係與選自磺醯基脲類、雙縮脲、噻唑啉二酮；PPAR α 、PPAR β 、及 PPAR γ 之活化劑；催動劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，脫氫表雄甾酮；抗類皮質糖；TNF α 抑制劑； α -葡萄糖苷酶抑制劑、普拉林太 (pramlintide)、糊精或胰島素之至少一種其他活性劑併用。

109. 根據申請專利範圍第 99、100、101 或 102 項之用途，其中該藥物係與選自苯丙醇胺、吩特明 (phentermine)、二乙胺苯酮、氯苯咪唑啉、芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、吩替拉明 (phentiramine)、 β_3 腎上腺素受體催動劑、希布拉胺 (sibutramine)、胃腸脂肪酶抑制劑，LXR α 催動劑、部份催動劑或拮抗劑，LXR β 催動劑、部份催動

劑或拮抗劑，神經肽 Y、進入制菌素、膽細胞分裂素、朋貝辛 (bombesin)、糊精、組織胺 H₃ 受體催動劑或拮抗劑、多巴胺 D₂ 受體催動劑或拮抗劑、促黑細胞激素、促腎上腺皮質激素釋放因子、勒帕茄鹼、高良薑黃素或 γ 氨基丁酸 (GABA) 之至少一種其他活性劑併用。