

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醣皮質素受體調節化合物以及此等化合物用於治療的用途。

### 【先前技術】

細胞內受體乃涉及基因蛋白質調控之一群結構上相關的蛋白質。類固醇型受體乃此等受體的次群體，包括有醣皮質素受體（GR）、孕酮受體（PR）、雄激素受體（AR）、雌激素受體（ER）、以及礦物皮質激素受體（MR）。藉由如是受體或因子對基因所進行的調控，需要細胞內受體以及一個對應的配體，該配體具有選擇性地結合至受體而致影響基因轉錄的能力

目前的類固醇型醣皮質素受體調節劑（醣皮質素類），如脫氫皮醇等，乃非常有效的抗發炎劑，目前被用來治療諸如風濕性關節炎（RA）、發炎性腸道疾病（IBD）、狼瘡、過敏症、氣喘、牛皮癬等疾病且用來預防移植的排斥（J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000）。此等化合物之抗發炎效果被認為是透過抑制前發炎性介體（諸如，黏連分子、細胞激素、趨化細胞激素以及酶）的表現而誘發的，而該表現的抑制係藉由涉及與配體結合之 GR 和轉錄因子的相互作用的機制來進行的。該機制被稱作為逆向游離調控（transrepression）（M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998）。

(2)

使用目前的類固醇型糖皮質素類會伴隨代謝及其他的副作用（例如，糖尿病、高血壓、骨質疏鬆症、肌肉虛勞等等）。部分此等副作用被認為係透過與配體結合之 GR 和糖皮質素誘導序列（GRE's）在目標基因之 DNA 上的直接相互反應以及後續之基因表現的誘導，而被誘發出來的（J.D. Baxter, *Advances in Internal Medicine* 45; 317-349; 2000; M. Karin, *Cell* 93; 487-490; 1998）。此等副作用的另一部分可能係因與其他類固醇受體（諸如，礦物皮質激素受體（MR）或孕酮受體（PR））的交叉反應所造成的。

非類固醇型糖皮質素類與類固醇在分子結構上並不相似，因此，吾人亦可期待彼等在物化性質上、藥理動力學（PK）上、組織分佈上（例如，CNS 相對於周邊）的差異，且更重要的是，非類固醇型糖皮質素類對於其他類固醇受體無交叉反應或顯現出較小的交叉反應，或是顯現出無或較少的代謝或其他副作用。

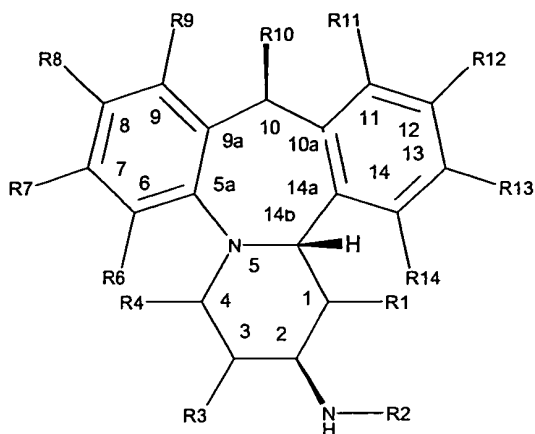
### 【發明內容】

本發明係提供可調節糖皮質素受體活性的非類固醇型化合物。詳而言之，本發明係提供對於 GR 結合具有高親合性之非類固醇化合物，彼等在活體外及活體內顯現出抗發炎效果。根據本發明，所提供的化合物係通式 I 所示的化合物、或彼等之前藥、或彼等之藥學上可接受的鹽類。

本發明係提供可調節糖皮質素受體活性的非類固醇型

(3)

化合物。詳而言之，本發明係提供高親合性之非類固醇化合物，彼等乃醣皮質素受體的作用劑、部分作用劑或拮抗劑。根據本發明，所提供之化合物係具有通式 I 之化合物



式 I

或彼等之藥學上可接受的鹽類。

在該通式中，R 基團具有下列定義：

-R<sub>1</sub> 示 -H 或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-R<sub>2</sub> 示 -C(O)R<sub>15</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>；

-R<sub>3</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；

-R<sub>4</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；

-R<sub>6</sub> 示 -H 或 -C ( R<sub>16</sub> ) NOR<sub>16</sub>；

-R<sub>7</sub> 示 -H、-鹵素、-氰基；

- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基或 - (C<sub>2-6</sub>) 炔基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代；

-R<sub>8</sub> 示 -H、-氰基、-鹵素、-硝基；

- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基、- (C<sub>2-6</sub>) 炔基或 -O (C<sub>1-6</sub>) 烷基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代

；

(4)

- (雜) 芳基，其任意經 - 氰基、- 鹵素、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 - (雜) 芳基所取代；

-C(R<sub>16</sub>)NOR<sub>16</sub>、-C(O)N(R<sub>17</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>18</sub>、-C(O)OR<sub>19</sub>、-NHC(O)R<sub>20</sub> 或 -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>21</sub>；

-R<sub>9</sub> 示 -H、- 鹵素、- 氰基、或任意經 - 鹵素所取代的 (C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-R<sub>10</sub> 示 -H 或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-R<sub>11</sub> 示 -H；

-R<sub>12</sub> 示 -H、- 氰基或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-R<sub>13</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基、- 鹵素或 - 甲醯基；

-R<sub>14</sub> 示 -H、- 鹵素、- 氰基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 - (雜) 芳基；

-R<sub>15</sub> 示 -H；

- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基、- (C<sub>2-6</sub>) 炔基、-O (C<sub>2-6</sub>) 烷基、-O (C<sub>2-6</sub>) 烯基或 -O (C<sub>2-6</sub>) 炔基，彼等皆任意經一或多個 -OH、- 鹵素、- 氰基或 - (雜) 芳基所取代；

- (雜) 芳基，其任意經 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基、- 鹵素或 -NH<sub>2</sub> 所取代；

-NH<sub>2</sub>、- (二) (C<sub>1-4</sub>) 烷基胺基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷硫基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或是 -NR<sub>16</sub>OR<sub>16</sub>；

-R<sub>16</sub> 示 -H、- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基或 - (C<sub>2-6</sub>) 炔基；

(5)

-R<sub>17</sub> 示 -H；

任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 - (雜) 芳基所取代的 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，該 - (雜) 芳基任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基或 - (雜) 芳基，任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-R<sub>18</sub> 示 -H、-NH<sub>2</sub> 或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基，任意經 -OH、-鹵素、-氰基或 -S(C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

-R<sub>19</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，任意經 -OH 或 -鹵素所取代；

-R<sub>20</sub> 示 -H；

-(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 (C<sub>2-6</sub>) 烯基，彼等皆任意經 -鹵素、-O(C<sub>1-6</sub>) 烷基、任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -鹵素所取代的 - (雜) 芳基所取代；

-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基、-(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、-(C<sub>1-6</sub>) 烯氧基；

任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代的 - (雜) 芳基；

-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 -NH(雜) 芳基；且

-R<sub>21</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基。

因此，吾人已發現到，上述式 I 所示之化合物族群或彼等之藥學上可接受的鹽類具有醣皮質素受體調節活性。

在本發明之定義部分所用到的「-(C<sub>1-6</sub>) 烷基」一詞係指具有 1-6 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的烷基基團，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基及第

(6)

三丁基、戊基及己基。較佳者為 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基。本文之定義部分所用到的「 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基」一詞係指具有 1-4 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的烷基基團，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基及第三丁基。較佳者為甲基及乙基。最佳者為甲基。

「 - (C<sub>3-6</sub>) 環烷基」係指具有 3-6 個碳原子之環狀烷基基團。

「鹵素」一詞係指氟、氯、溴或碘。

「 - (C<sub>2-6</sub>) 烯基」一詞係指具有 2-6 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的烯基基團，諸如，乙烯基、2-丁烯基、戊烯基及己烯基。較佳者為 - (C<sub>2-4</sub>) 烯基。

「 - (C<sub>2-4</sub>) 烯基」一詞係指具有 2-4 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的烯基基團，諸如，乙烯基、及 2-丁烯基。

「 - (C<sub>2-6</sub>) 炔基」一詞係指具有 2-6 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的炔基基團，諸如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基以及己炔基。較佳者為 - (C<sub>2-4</sub>) 炔基。

「 - (C<sub>2-4</sub>) 炔基」一詞係指具有 2-4 個碳原子之有支鏈或未有支鏈的炔基基團，諸如，乙炔基及丙炔基。

「 -O (C<sub>1-6</sub>) 烷基」一詞係指 - (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基，其中 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基具有前文所定義的意義。

「 -O (C<sub>2-6</sub>) 烯基」一詞係指 - (C<sub>2-6</sub>) 烯氧基，其中 - (C<sub>2-6</sub>) 烯基具有前文所定義的意義。

「 -O (C<sub>2-6</sub>) 炔基」一詞係指 - (C<sub>2-6</sub>) 炔氧基，其

(7)

中 - (C<sub>2-6</sub>) 炔基具有前文所定義的意義。

「 - (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 」一詞係指具有 1-4 個碳原子之烷氧基基團，該烷基部分具有與前文所定義者相同的意義。以 - (C<sub>1-2</sub>) 烷氧基較佳。最佳者為甲氧基。

「 - (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基 」一詞係指與 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基連結在一起的 - (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基，該二基團皆具有前文所定義的意義。

「 - (二) (C<sub>1-4</sub>) 烷基胺基 」一詞係指有至少一個 (任意可為二個) 氫被前文所定義之 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代的胺基原子團。

「 -S (C<sub>1-4</sub>) 烷基 」係指 - (C<sub>1-4</sub>) 烷硫基，該 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基基團具有前文所定義的意義。

「 -NH (C<sub>1-6</sub>) 烷基 」一詞係指 - (C<sub>1-6</sub>) 烷胺基，該 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基具有前文所定義的意義。

「 -NH (雜) 芳基 」一詞係指 - (雜) 芳基胺基，該 - (雜) 芳基基團具有下文所定義的意義。

「 - (C<sub>1-4</sub>) 烷硫基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基 」一詞係指與 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基基團連結在一起的 - (C<sub>1-4</sub>) 烷硫基基團，該二者皆具有前文所定義的意義。

「 芳基 」一詞係指 6 員的芳族環系統。

「 - (雜) 芳基 」一詞係指含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 或 6 員芳族環系統，諸如 (但不侷限於)，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、二氫噁唑基或呋喃基。

(8)

「藥學上可接受之鹽類」一詞係代表在醫學判斷的範圍內，適用於與人類或較低等之動物組織接觸而無不當的毒性、刺激性、過敏性反應等等且相稱於合理之利益 / 風險比的鹽類。藥學上可接受之鹽類在技藝上係已知的。彼等可在本發明化合物之最後的單離及純化過程中得到，或是藉令自由鹼官能與適當的無機酸（諸如，氫氯酸、磷酸或硫酸）或與有機酸（諸如，例如，抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、反丁烯二酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲烷磺酸等等）反應，而各別得到。酸官能可與有機或無機鹼（諸如，氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰）反應。

因此，本發明係關於如前文所定義之式 I 化合物。

本發明之另一態樣係關於其中之  $-R_3$ 、 $-R_6$ 、 $-R_7$ 、 $-R_9$ 、 $-R_{12}$ 、 $-R_{13}$  及  $-R_{14}$  示  $-H$  且  $-R_4$  及  $-R_{16}$  示  $-H$  或  $-(C_{1-4})$  烷基而其他基團則具有前文之定義的式 I 化合物。

本發明之另一態樣係關於式 I 化合物，其中

$-R_1$  示  $-H$ ；

$-R_8$  示  $H$ 、 $-$ 氰基或 $-$ 鹵素；

$-$ （雜）芳基，其任意經  $-(C_{1-4})$  烷基所取代；

$-C(R_{16})NOR_{16}$ 、 $-C(O)N(R_{17})_2$ 、 $-C(O)R_{18}$  或  $-C(O)OR_{19}$

；

$-R_{10}$  示  $-(C_{1-4})$  烷基；

$-R_{15}$  示  $-(C_{1-6})$  烷基，其任意經一或多個 $-$ 鹵素或 $-$ （雜）芳基所取代；

(9)

- (雜) 芳基，其任意經 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -NH<sub>2</sub> 所取代；或是

- (二) (C<sub>1-4</sub>) 烷基胺基；

-R<sub>17</sub> 示 - (雜) 芳基，其任意經 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

-R<sub>18</sub> 示 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基以及

-R<sub>19</sub> 示 - (C<sub>1-6</sub>) 烷基。

在另一個態樣中，本發明係關於式 I 化合物，其中

-R<sub>8</sub> 示 - 氰基；

- (雜) 芳基，其任意經 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

-CO(N)R<sub>17</sub>、-C(O)R<sub>18</sub> 或 -C(O)OR<sub>19</sub>。

在更進一步的態樣中，本發明係關於其中之 -R<sub>8</sub> 中的 - (雜) 芳基係 6 員雜芳族環的式 I 化合物。

在另一個更進一步的態樣中，本發明係關於其中 -R<sub>8</sub> 之 - (雜) 芳基內的雜芳族環含有 1 或多個 N 原子的式 I 化合物。

在另一個態樣中，本發明係關於其中 -R<sub>2</sub> 示 -C(O)R<sub>15</sub> 的式 I 化合物。

在進一步的態樣中，本發明係關於其中 -R<sub>15</sub> 示 -5 員 (雜) 芳基的式 I 化合物。

在另一態樣中，本發明係關於其中 -R<sub>15</sub> 係示任意經一或多個鹵素所取代之 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基的式 I 化合物。

本發明亦關於對於醣皮質素受體具有高度專一性的式 I 化合物。藉由如下文所述地，測試本發明化合物對於醣

(10)

皮質素受體，以及對於其他已知受體（諸如，孕酮受體、雄激素受體、礦物皮質激素受體或雌激素受體）的專一性（specificity），可測定出專一性。

此外，本發明涵蓋前文所述之特定及較佳基團的所有可能組合。

本發明之化合物具有至少三個不對稱碳原子且因此可以純鏡像異構物、或鏡像異構物之混合物、或非鏡像異構物之混合物的形成得到。獲得純鏡像異構物的方法在技藝上係已知的，例如，由具光學活性之酸類與消旋混合物所得到之鹽類的結晶化、使用不對稱層柱所進行的層析法。就非鏡像異構物的分離而言，可採用直相（straight phase）或逆相層柱。

本發明之化合物可依照步驟 A 至 I 所示之反應步驟順序合成而得。

#### 步驟 A

在濃硫酸內，用疊氮化鈉處理蔥醌（1），可得到定性產率之所要的 5H-二苯並[b,e]氮雜草-6,11-二酮（2）（流程 1）。

#### 步驟 B

然後，通式 2 之化合物可被甲基化而形成通式 3 的化合物。

(11)

## 步驟 C

通式 3 的化合物接著可被還原形成通式 4 的化合物。前述反應通常係使用氫化鋁鋰作為試劑來進行的。

## 步驟 D

然後，通式 4 之化合物可被選擇性地氧化而得到莫凡翠定 (morphantidine) 衍生物 5。

前面所提到的反應通常係在周溫、二氧化錳存在下進行的。

## 步驟 E, F

接著令通式 5 的化合物依迪耳阿德 (Diels-Alder) 方式進行反應而形成環 D 且得到通式 6 的四環化合物。此等化合物可在原地還原而得到通式 7 的四環醇化合物，其主要係以反式的構型得到。

前述反應通常係在低溫、丹尼雪夫斯基二烯 (Danishefsky's diene) 以及三氟甲烷磺酸鎂存在下，使用有機溶劑來進行的。然後，可在周溫、硼氫化鈉存在下，使用有機溶劑，將此等粗製產物還原。

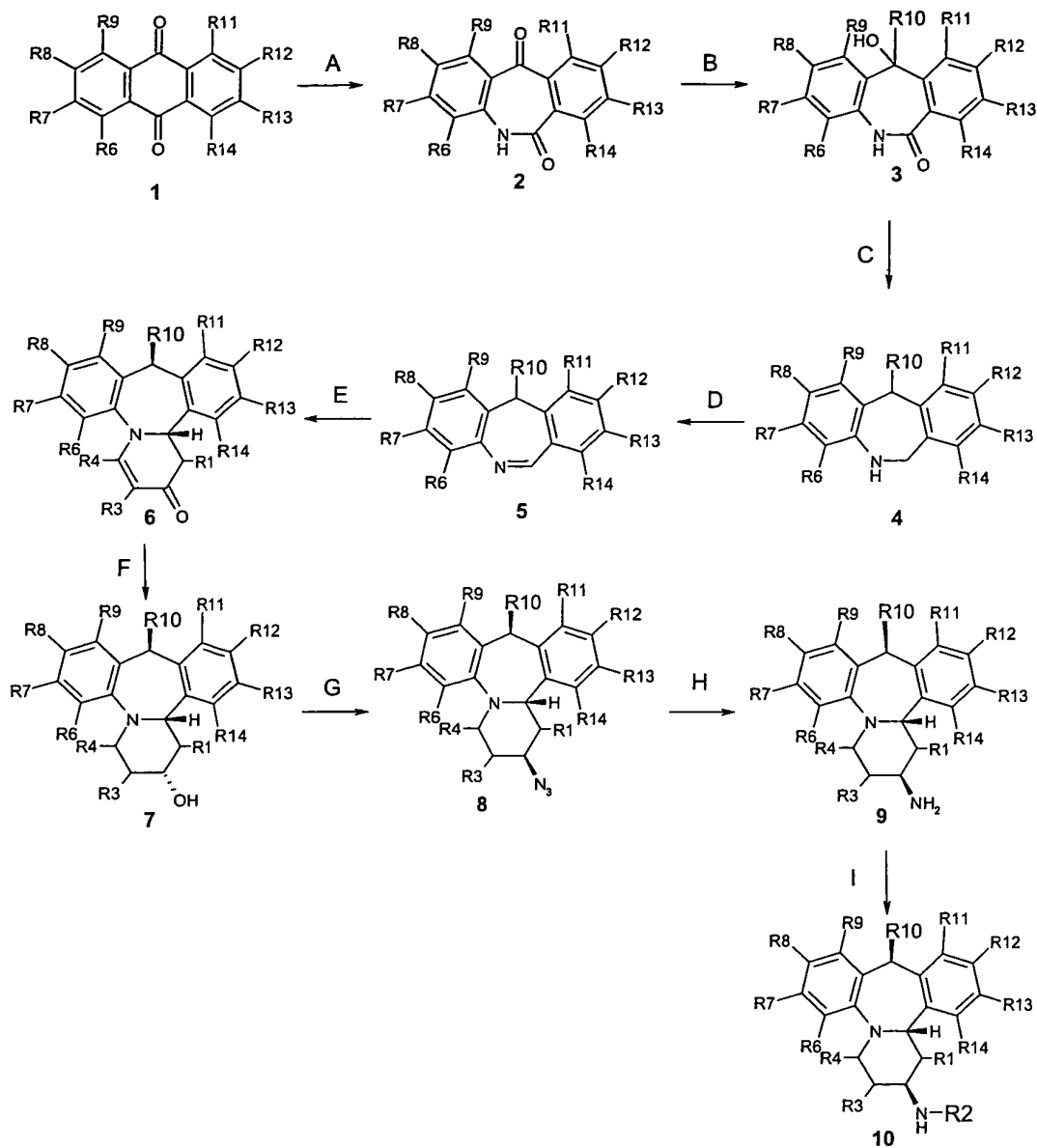
## 步驟 G

然後，通式 7 的化合物可在光延條件 (Mitsunobu conditions) 下，反應生成通式 8 的疊氮化合物。

前述反應通常係在周溫下，於三苯基膦、疊氮基二羧

(12)

酸二異丙酯以及疊氮磷酸二苯酯存在下，使用有機溶劑來進行的。



流程 1

### 步驟 H

然後，通式 8 的化合物可還原形成通式 9 的自由胺。前述反應通常係在室溫下，於三苯基磷及水存在下，使用有機溶劑來進行的。

(13)

## 步驟 I

接著，藉由通用的程序，此等產物 9 可轉化為所要的鹽胺類、胺基甲酸酯類以及脲類及磺鹽胺類 10。

在所揭示之所有其他化合物的形成中，化合物 7、9 及 10 乃重要的中間化合物。此等已鹵化或可被鹵化等等的化合物接著可藉由所揭示的方法被進一步修飾，而得到帶有所要之 *rel*-(2R,10R,14bR)-立體化學的所要實體。

本發明之化合物具有至少三個不對稱碳原子且因此可以純鏡像異構物、或鏡像異構物、或非鏡像異構物的形式獲得。獲得純鏡像異構物的方法在技藝上係已知者，例如，由具光學活性之酸類與消旋混合物所得到之鹽類的結晶化、酶促解析程序或使用不對稱層柱所進行的層析法。就非鏡像異構物的分離而言，可採用直相 (straight phase) 或逆相層柱。

經發現，該鏡像異構物具有 (2S,10S,14bS)-立體化學。

本發明之化合物可調節醣皮質素的活性。因此，彼等化合物可用於治療免疫性及發炎性疾病。詳而言之，彼等化合物可用於治療風濕性疾病，諸如，風濕性關節炎、幼年型關節炎、以及關節黏連性脊椎炎；皮膚疾病，包括：牛皮癬及天疱瘡；過敏性疾患，包括：過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、以及接觸性皮膚炎；肺部病態，包括：氣喘及慢性阻塞性肺疾病；以及其他免疫性及發炎性疾病，包括

(14)

：克隆氏症、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡、自體免疫慢性活動肝炎、骨關節炎、肌腱炎以及黏液囊炎。此外，彼等化合物還可用於幫助預防器官移植後的器官排斥作用。

更詳而言之，本發明之化合物可用於治療風濕性關節炎、牛皮癬、氣喘及慢性阻塞性肺疾病、克隆氏症或潰瘍性結腸炎，且彼等化合物可用於幫助預防器官移植後的器官排斥。

不論係以活體外或活體內分析法來測定受體結合而決定化合物之生物活性的方法，在技藝上皆係已知的。一般而言，係用受試化合物來處理表現的受體，並且測量官能反應的結合、刺激或抑制。

若欲測量結合，可採用單離出之含表現 GR 的胞液。還可使用經放射性或螢光標記的化合物。至於參考化合物，則可使用會結合至該受體的天然激素或其他化合物。另外，亦可選擇進行競爭結合分析。此等結合分析可自行研發出來或是購買市面上可購得的結合分析組套。測定結合親和性的實驗方法在技藝上亦為已知的。

就對於 GR 調節劑的選擇性而言，化合物必須以  $<10^{-5}$  M 的親和性，與受體結合。更佳的是，結合親和性  $<10^{-7}$  M，而最佳的是，結合親和性  $<10^{-8}$  M。

在測量官能反應時，係於適當宿主細胞內（例如，人類骨母細胞 U2OS 細胞），令編碼糖皮質素受體基因（宜為人類受體）之單離出的 DNA 表現。

(15)

表現重組醣皮質素受體之細胞系的構築方法在技藝上係已知的 ( Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 最近的版本 )。藉令編碼所要之蛋白質的 DNA 進行表現，而得到受體的表現。現今，定位突變、額外序列的连接、PCR 及適當表現系統之構築等技術在技藝上皆係已知的。採用標準固相技術，可合成地構築出編碼所要之蛋白質的部分或整個 DNA，宜包括切位 ( restriction site )，俾便易於连接。可將供所包括之編碼序列轉錄及轉譯的適當控制區提供於該 DNA 編碼序列內。如已為眾人所熟知的，目前所取得之表現系統係可與種類範圍廣泛的宿主相容的，包括：原核宿主，諸如，細菌；以及真核宿主，諸如，酵母、植物細胞、昆蟲細胞、哺乳動物細胞、禽類細胞等等。

就活體外分析而言，可在人類細胞系內模倣發炎，該人類細胞系係經人類 GR DNA 安定地轉染，而在受到刺激時會分泌出細胞激素、趨化因子以及其他發炎介體。化合物之抗發炎效果可藉由測量細胞系內之發炎反應的抑制，來進行定量。藉由測試完全劑量反應曲線，可計算出化合物及參考化合物 ( 諸如，脫氫皮醇 ) 的  $EC_{50}$  值。可將化合物之  $EC_{50}$  值與在相同細胞分析法中所得之脫氫皮醇的  $EC_{50}$  值進行比較。化合物所具有之  $EC_{50}$  值宜在脫氫皮醇所得之  $EC_{50}$  值的範圍內。更佳的是，化合物之  $EC_{50}$  值小於脫氫皮醇所得者。

(16)

習於此藝之士會認知到，所要之  $EC_{50}$  值係取決於受試化合物。例如， $EC_{50}$  值小於  $10^{-5}M$  的化合物通常會被認為是藥物選擇的候選物。較佳的是，該數值低於  $10^{-7} M$ 。然而，具有較高之  $EC_{50}$  但對於某特地受體具有選擇性的化合物甚至可能為較佳的候選物。

就活體內分析而言，化合物之抗發炎效果可在經脂多糖 (LPS) 處理的小鼠體內進行測試。化合物可在 LPS 處理的同時或之後，全身投藥。抗發炎效果係以小鼠血清內 LPS 誘發之  $TNF\alpha$  或任何其他發炎性細胞激素或趨化因子的抑制作用，進行定量 (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection and Immunity*, 60; 976-982 (1992))。在小鼠第 II 型膠原蛋白所誘發的關節炎模式 (CIA) 內，以抑制足掌腫脹的能力 (D.E. Trentham et al. *J Exp Med* 146; 857-868 (1977))，或使用其他的模式，可測試出抑制關節炎的能力。

因此，本發明亦關於包含通式 I 所示之化合物或其鹽類的藥學組成物。因此，根據式 I 的化合物可用於治療。

適用於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類 (在本文中亦稱作為活性成份) 的投藥途徑係肌內注射、皮下注射、靜脈內注射或腹膜內注射、經口及經皮投藥。該化合物宜經口投藥。活性成分或其藥學組成物的確切劑量及給藥方式必須決定於所達到的治療效果 (例如，氣喘的治療，R.A, I.B.D) 且可隨著特定的化合物、投藥途徑、以及接受投藥之各個病患之年齡及狀況而改變。一般而言，治療

(17)

有效的每日劑量係在約每天 0.001 mg 至約 15 mg / kg ( 體重 ) ; 且更佳的是每天約 0.1 mg / kg ( 體重 ) 至約 10 mg / kg ( 體重 ) ; 最佳為每天約 0.1 mg / kg ( 體重 ) 至約 1.5 mg / kg ( 體重 ) 。 可能需要進行某種程度之例行劑量最佳化 , 以決定出最佳給藥劑量以及形式 。

可採用藥學組成物之任何已被接受的投藥模式 , 對呈純形式或呈適當藥學組成物之本發明化合物進行投藥 。 因此 , 投藥模式可為 , 例如 , 經口、經頰 ( 例如 , 經舌下 ) 、經鼻、非經腸、局部、經皮、經陰道或直腸 , 以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型 ( 諸如 , 例如 , 片劑、栓劑、丸劑、軟彈性及硬明膠囊、粉劑、溶液、懸浮液或氣溶膠等等 ) 的形式來進行 , 以適合明確劑量之投藥的單位劑型為較佳 。

本發明之另一態樣係根據式 I 之化合物或其藥學上可接受之鹽類或溶劑化物用於製備免疫治療藥物的用途 。

### 【實施方式】

#### 實施例

實施例的編號係參考流程 1 , 其中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ - $R_9$ =H ,  $R_{10}$ =甲基 ,  $R_{11}$ - $R_{14}$ =H , 除非另有說明 。

將濃硫酸 ( 25.2 mL ) 及 DCM ( 二氯甲烷 ) ( 8.4 mL ) 的混合物冷卻至 0°C , 添加蔥醌 ( 1 ) ( 5 g , 24 mmol ) , 然後在 0-5°C 下 , 於 1 小時期間 , 一小份一小份地添加疊氮化鈉 ( 1.84 g , 28.3 mmol ) 。 在室溫下 , 將該混合

(18)

物攪拌一整夜，然後，將其倒入冰水（300 mL）中。過濾出產物，用水予以清洗到不含酸為止，並且予以乾燥，可得到呈白色固體之 5H-二苯並[b,e]氮雜草-6,11-二酮（2）（5.3 g，100%）。數據： $(m/z) = 224 (M+H)^+$ 。

將碘化甲基鎂（3M，於乙醇中，200 mL，0.6 mol）添加至 5H-二苯並[b,e]氮雜草-6,11-二酮（2）（50 g，0.22 mol）於甲苯（800 mL）所形成的懸浮液中。在回流的情況下，將該反應混合物加熱 6 小時，然後，將其倒入含水的氯化銨中並且攪拌 10 分鐘。過濾出產物並且予以乾燥，而得到呈白色固體的 11-羥基-11-甲基-5,11-二氫-二苯並[b,e]氮雜草-6-酮（3）（51.6 g，96%）。數據： $(m/z) = 240 (M+H)^+$ 。

將 11-羥基-11-甲基-5,11-二氫-二苯並[b,e]氮雜草-6-酮（3）（51.6 g，0.22 mol）添加至  $LiAlH_4$ （33 g，0.88 mol）於二噁烷（850 mL）所形成的懸浮液中。將該反應混合物加熱至 105°C。於回流下 2.5 小時後，將該反應混合物冷卻，用含水的硫酸鈉（55 mL）破壞過量的  $LiAlH_4$ 。添加乙酸乙酯（1.8 L）及硫酸鈉（440 g），並且將該反應混合物攪拌 30 分鐘。濾除固體並且於減壓下，將濾液濃縮。利用氧化矽層柱層析法（庚烷：乙酸乙酯=6：4），將所得到的粗製產物純化，而得到 6,11-二氫-11-甲基-5H-二苯並[b,e]氮雜草（4）（28 g，61%）。數據： $(m/z) = 210 (M+H)^+$ 。

將 6,11-二氫-11-甲基-5H-二苯並[b,e]氮雜草（4）（

(19)

8 g, 38.3 mmol) 於丙酮 (1500 mL) 所形成的溶液冷卻至 0°C, 並且添加 NBS (N-溴基琥珀醯胺; 6.81 g, 38.3 mmol)。在 0°C 下, 將該反應混合物攪拌 20 分鐘, 藉由添加含水碳酸氫鈉 (300 mL), 予以驟熄, 並且在減壓下進行濃縮。將產物萃取至乙酸乙酯內, 用鹽水清洗, 予以乾燥 (硫酸鈉) 並且於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法 (庚烷: 乙酸乙酯=8:2), 將粗製產物純化, 而得到 2-溴基-6,11-二氫-11-甲基-5H-二苯並[b,e]氮雜草 (4,  $R_8=Br$ ; 32 g, 97%)。數據: ( $m/z$ ) = 288 / 299 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

將  $MnO_2$  (氧化錳) (96.6 g, 1.11 mol), 添加至 2-溴基-6,11-二氫-11-甲基-5H-二苯並[b,e]氮雜草 (4,  $R_8=Br$ ; 32 g, 0.11 mol) 於 DCM 所形成的溶液中, 並且將該反應混合物攪拌一整夜。令該反應混合物過濾通過矽藻土並且於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法 (庚烷: 乙酸乙酯=8:2), 將粗製產物純化, 而得到 2-溴基-11-甲基-11H-二苯並[b,e]氮雜草 (5,  $R_8=Br$ ; 29.4 g, 92%)。數據: ( $m/z$ ) = 286 / 288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

將三氟甲烷磺酸鎂 (III) (146 mg, 0.23 mmol) 添加至 2-溴基-11-甲基-11H-二苯並[b,e]氮雜草 (5,  $R_8=Br$ ; 666 mg, 2.33 mmol)。於室溫下攪拌 10 分鐘後, 添加丹尼雪夫斯基二烯 (Danishefsky's diene) (0.89 mL, 4.66 mmol)。令該反應混合物於室溫下靜置一整夜。用含水碳酸氫鈉, 將該反應混合物驟熄, 萃取至乙酸乙酯中

(20)

，用鹽水清洗，進行乾燥（硫酸鈉）並且於減壓下濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物濃縮，而得到 8-溴基-10,14b-二氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2(1H)-酮(6,  $R_8=Br$ ; 338 mg, 41%)。數據：(m/z) = 354 / 356 (M+H)<sup>+</sup>。

將 8-溴基-10,14b-二氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2(1H)-酮(6,  $R_8=Br$ ; 13.07 g, 37 mmol) 於乙醇(700 mL)所形成的懸浮液冷卻至 0°C，並且添加 NaBH<sub>4</sub>(14 g, 370 mmol)。於室溫下，將該反應混合物攪拌一整夜。將該反應混合物冷卻，用丙酮(300 mL)破壞過量的 NaBH<sub>4</sub>，進行攪拌 30 分鐘，並且於減壓下濃縮。用乙酸乙酯及含水氯化銨萃取出產物，用鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，並且於減壓下濃縮。利用氧化矽層柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=7：3)，將粗製產物純化，而得到 rel-[(2R,10R,14bR)-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2(1H)-醇(7,  $R_8=Br$ ; 7.8 g, 60%)。數據：(m/z) = 358 / 360 (M+H)<sup>+</sup>。

將 rel-[(2R,10R,14bR)-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2(1H)-醇(7,  $R_8=Br$ ; 5.0 g, 14 mmol) 及三苯基膦(4.76 g, 18.1 mmol) 於無水 THF(150 mL)所形成之已攪拌過的溶液冷卻至 0°C，並且添加疊氮基二羧酸二異丙酯(3.60 mL, 18.1 mmol)。添加疊氮磷酸二苯酯(3.90 mL, 18.1

(21)

mmol)，然後將冷卻裝置移除。令該反應液溫熱至室溫並且予以攪拌一整夜。於減壓下，將該反應混合物濃縮，並且利用氧化矽層柱層析法（庚烷：乙酸乙酯=95：5），將粗製產物純化，而得到 *rel*-[(2R,10R,14bR)-2-疊氮基-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草 (8, R<sub>8</sub>=Br; 4.7 g, 89%)。數據：(m/z) = 383 / 385 (M+H)<sup>+</sup>。

將三苯基膦 (3.86 g, 14.7 mmol) 添加至 *rel*-[(2R,10R,14bR)-2-疊氮基-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草 (8, R<sub>8</sub>=Br; 4.7 g, 12.3 mmol) 於 THF (150 mL) 及水 (4.5 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中。在 50°C 下，將該反應混合物攪拌一整夜，然後，在減壓下進行濃縮，可得到 *rel*-[(2R,10R,14bR)-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-3-胺 (9, R<sub>8</sub>=Br)。數據：(m/z) = 357 / 359 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 1**：*rel*-N-[(2R,10R,14bR)-8-溴基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (10, R<sub>8</sub>=Br, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>)

將粗製的 9 (R<sub>8</sub>=Br) 納入甲醇中 (150 mL)，添加三乙胺 (3.4 mL, 24.6 mmol) 及三氟乙酸乙酯 (7.33 mL, 61.5 mmol)，並且將該反應混合物加熱至 50°C 並且維持 3 小時。於減壓下，將該反應混合物濃縮，然後，用氧

(22)

化矽層柱層析法（庚烷：乙酸乙酯=8：2），進行純化，可得到 *rel*-*N*-[(2*R*,10*R*,14*bR*)-8-溴基-1,2,3,4,10,14*b*-六氫-10-甲基二苯並[*c,f*]吡啶並[1,2-*a*]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺（**10**， $R_8=\text{Br}$ ， $R_2=\text{COCF}_3$ ；4.7 g，84%）。數據：(m/z) = 453 / 455 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 2**：*rel*-*N*-[(2*R*,10*R*,14*bR*)-8-氰基-1,2,3,4,10,14*b*-六氫-10-甲基二苯並[*c,f*]吡啶並[1,2-*a*]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺（**10**， $R_8=\text{CN}$ ， $R_2=\text{COCF}_3$ ）

藉由通入氮氣 0.5 小時，將 **10**（ $R_8=\text{Br}$ ， $R_2=\text{COCF}_3$ ；800 mg，1.77 mmol）於 NMP（*N*-甲基吡咯啶酮）（15 mL）所形成之已攪拌過的溶液脫氣。添加 CuCN（395 mg，4.43 mmol）並且在 200℃ 下，將該反應混合物攪拌 7 小時。用 25% NH<sub>4</sub>OH 水溶液，將該反應混合物驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用 25% NH<sub>4</sub>OH 水溶液、鹽水清洗有機物，予以乾燥（硫酸鈉）並且在減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法（庚烷：乙酸乙酯=8：2），將粗製產物純化，可得到 *rel*-*N*-[(2*R*,10*R*,14*bR*)-8-氰基-1,2,3,4,10,14*b*-六氫-10-甲基二苯並[*c,f*]吡啶並[1,2-*a*]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺（**10**， $R_8=\text{CN}$ ， $R_2=\text{COCF}_3$ ；630 mg，89%）。數據：(m/z) = 400 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 3**：*rel*-2,2-二氨基-*N*-[(2*R*,10*R*,14*bR*)-8-氰基-1,2,3,4,10,14*b*-六氫-10-甲基二苯並[*c,f*]吡啶並[1,2-*a*]氮

(23)

雜草-2-基]乙醯胺 (10,  $R_8=CN$ ,  $R_2=CO-CHCl_2$ )。

將 2N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL) 添加至 10 ( $R_8=CN$ ;  $R_2=COCF_3$ ; 78 mg, 0.195 mmol) 於乙醇 (5 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中。在室溫下, 將該反應混合物攪拌 2 小時。用水將該反應液驟熄並且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機物, 予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下進行濃縮, 可得到粗製的 *rel-N*-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-3-胺 (9,  $R_8=CN$ ; 60 mg, 100%)。

將 9 ( $R_8=CN$ ; 108 mg, 0.356 mmol) 及三乙胺 (52 mL, 0.374 mmol) 於 DCM (4 mL) 所形成之已攪拌過的溶液冷卻至 0°C。添加二氯基乙醯氯 (36 mL, 0.374 mmol), 並且在室溫下, 予以攪拌 2 小時。用飽和的碳酸氫鈉水溶液, 將該反應液驟熄並且將產物萃取至 DCM 中。將有機物乾燥並且於減壓下進行濃縮。先後利用氧化矽層柱層析法以及製備 HPLC, 將該粗製產物純化。自乙醇 / 水冷凍乾燥後, 可得到 *rel-2,2*-二氯基-*N*-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10,  $R_8=CN$ ,  $R_2=COCHCl_2$ ; 64 mg, 46%)。數據: ( $m/z$ ) = 415 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**實施例 4:** *rel-2,2,2*-三氟基-*N*-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-

(24)

基]乙醯胺 (10 :  $R_2 = CF_3$ ) 。

依照與實施例 1 所記載者類似的方式，由 5 來製備標題化合物，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10 :  $R_2 = CF_3$ )。數據：(m/z) = 375 (M+H)<sup>+</sup>。

● 實施例 5：rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8 = CN$ ,  $R_2 = COC_3H_3N_2S$ )。

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8 = CN$ ,  $R_2 = COC_3H_3N_2S$ ; 434 mg, 61%)。數據：(m/z) = 430 (M+H)<sup>+</sup>。

● 實施例 6：rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2,2-二氟乙醯胺 (10 :  $R_8 = CN$ ,  $R_2 = COCHF_2$ )

將 TBTU (三氟硼酸 O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鹽) (51 mg, 0.159 mmol) 及 DIPEA (N,N-二異丙基乙基胺) (26  $\mu$ l, 0.149 mmol)，添加至二氟乙酸

(25)

(8.5  $\mu$ l, 0.135 mmol) 於 DCM (1 mL) 所形成之溶液中，並且在室溫下，攪拌該反應混合物。10 分鐘後，添加 9 (R<sub>8</sub>=CN; 25 mg, 0.082 mmol) 於 DCM (1 mL) 所形成的溶液。在室溫下，將該反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液驟熄該反應液，並且用 DCM 予以萃取。將有機層乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下，將有機物濃縮。用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，可得到 rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-2,2-二氟乙醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=CN, R<sub>2</sub>=COCHF<sub>2</sub>; 13 mg, 34%)。數據 : (m/z) = 382 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 7 :** rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ] 甲烷磺醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=CN, R<sub>2</sub>=SO<sub>2</sub>Me)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 (R<sub>8</sub>=CN) 來製備標題化合物 7，可得到 rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ] 甲烷黃醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=CN, R<sub>2</sub>=SO<sub>2</sub>Me; 13 mg, 34%)。數據 : (m/z) = 382 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 8 :** rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ] 乙烷磺醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=CN, R<sub>2</sub>=SO<sub>2</sub>Et)

(26)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=CN$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙烷磺醯胺 ( 10 :  $R_8=CN$  ,  $R_2=SO_2Et$  ; 12 mg , 30% ) 。數據 : ( m/z ) = 396 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 9 :** rel-N'-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-N,N-二甲基胺基磺醯二胺 ( 10 :  $R_8=CN$  ,  $R_2=SO_2N(CH_3)_2$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=CN$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N'-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-N,N-二甲基胺基磺醯二胺 ( 10 :  $R_8=CN$  ,  $R_2=SO_2N(CH_3)_2$  ; 12 mg , 29% ) 。數據 : ( m/z ) = 411 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 10 :** rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-3,5-二甲基異噁唑 -4-甲磺胺 ( 10 :  $R_8=CN$  ,  $R_2=COC_5H_6NO$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=CN$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-

(27)

a] 氮雜草 -2-基]-3,5-二甲基異噁唑-4-甲醯胺 (10 :  $R_8 = \text{CN}$ ,  $R_2 = \text{COC}_5\text{H}_6\text{NO}$ ; 15 mg, 35%)。數據 :  $(m/z) = 427$   $(M+H)^+$ 。

實施例 11 : rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-乙醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (10 :  $R_8 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{COCF}_3$ )

將  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8 mg, 0.011 mmol) 及 1-乙氧基乙烯基三丁基錫 (587  $\mu\text{l}$ , 1.73 mmol), 裝填入 10 ( $R_8 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{COCF}_3$ ; 250 mg, 0.55 mmol) 於甲苯所形成之已攪拌過的溶液中。在回流的情況下, 將該反應混合物攪拌一整夜。添加 HCl 水溶液 (2N, 3 mL), 並且在室溫下, 將該反應混合物攪拌 10 分鐘。用飽和的碳酸氫鈉水溶液, 將該反應液驟熄, 並且將產物萃取至乙酸乙酯內。用鹽水清洗有機層, 予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法, 將粗製產物純化, 可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-乙醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (10 :  $R_8 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{COCF}_3$ ; 150 mg, 65%)。數據 :  $(m/z) = 417$   $(M+H)^+$ 。

實施例 12 : rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-乙醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 =$

(28)

COC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 (R<sub>8</sub>=COCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-乙醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺 (10: R<sub>8</sub>=COCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S; 27 mg, 54%)。數據: (m/z) = 447 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 13:** rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10: R<sub>8</sub>=C(CH<sub>3</sub>)NOH, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>)

將羥基胺·HCl (20 mg, 0.28 mmol) 及吡啶 (35 μl, 0.45 mmol)，裝填入 10 (R<sub>8</sub>=COCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>; 60 mg, 0.14 mmol) 於乙醇所形成之已攪拌過的溶液。在室溫下，將該反應混合物攪拌 40 小時。用水將該反應液驟熄並且將產物萃取至乙酸乙酯內。用水及鹽水清洗有機物，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下，進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化。自乙腈 / 水冷凍乾燥後，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10: R<sub>8</sub>=C(CH<sub>3</sub>)NOH, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>; 50 mg, 80%)。數據: (m/z) = 432 (M+H)<sup>+</sup>。

(29)

**實施例 14**：rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>)

將 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 mg, 8.8x10<sup>-3</sup> mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (60 mg, 0.178 mmol)、AsPh<sub>3</sub> (3 mg, 0.010 mmol) 及吡啶-4-硼酸 2,2-二甲基丙二醇環酯 (78 mg, 0.408 mmol)，添加至 10 (R<sub>8</sub>=Br，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>；67 mg, 0.148 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 及水 (0.5 mL) 之混合物中所形成之已攪拌的溶液中。在回流的情況下，將該反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液驟熄該反應液，並且將產物萃取至 DCM 中，予以乾燥 (硫酸鈉)，並且於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>；24 mg, 36%)。數據：(m/z) = 452 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 15**：rel-2,2-二氯基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N，R<sub>2</sub>=COCHCl<sub>2</sub>)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 (

(30)

$R_8=C_5H_4N$ ， $R_2=COCF_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-2,2-二氨基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ， $R_2=COCHCl_2$ ; 18 mg, 55%)。數據:  $(m/z) = 467 (M+H)^+$ 。

實施例 16: rel-2-氨基-2,2-二氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ， $R_2=COCF_2Cl$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=C_5H_4N$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-2-氨基-2,2-二氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ， $R_2=COCF_2Cl$ ; 20 mg, 61%)。數據:  $(m/z) = 468 (M+H)^+$ 。

實施例 17: rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ， $R_2=COCH_3$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=C_5H_4N$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:

(31)

$R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = COCH_3$  ; 7 mg , 26% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 398 (  $M+H$  )<sup>+</sup> 。

**實施例 18** : *rel-N*-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]異噁唑-5-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = COC_3H_2NO$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 **9** (  $R_8 = C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物，可得到 *rel-N*-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]異噁唑-5-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = COC_3H_2NO$  ; 19 mg , 57% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 451 (  $M+H$  )<sup>+</sup> 。

**實施例 19** : *rel-N*-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-5-甲基-異噁唑-3-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = COC_4H_4NO$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 **9** (  $R_8 = C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物，可得到 *rel-N*-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-5-甲基-異噁唑-3-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = COC_4H_4NO$  ; 22 mg , 67% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 465 (  $M+H$  )<sup>+</sup> 。

(32)

**實施例 20** : rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-4-甲基 -1,2,3-噻二唑 -5-甲醯胺 ( 10 :  $R_8=C_5H_4N$  ,  $R_2=COC_3H_3N_2S$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 (  $R_8=C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-4-甲基 -1,2,3-噻二唑 -5-甲醯胺 ( 10 :  $R_8=C_5H_4N$  ,  $R_2=COC_3H_3N_2S$  ; 20 mg , 59% ) 。 數據 : ( m/z ) = 482 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 21** : rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-2-噻吩乙醯胺 ( 10 :  $R_8=C_5H_4N$  ,  $R_2=COC_5H_5S$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 9 (  $R_8=C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-2-噻吩乙醯胺 ( 10 :  $R_8=C_5H_4N$  ,  $R_2=COC_5H_5S$  ; 21 mg , 62% ) 。 數據 : ( m/z ) = 480 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 22** : rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜

(33)

草-2-基]甲烷磺醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  4-吡啶 ,  $R_2 = SO_2Me$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式 , 由 **9** (  $R_8 = C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物 , 可得到 rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]甲烷磺醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = SO_2Me$  ; 19 mg , 62% ) 。 數據 : ( m/z ) = 434 (M+H)<sup>+</sup> 。

實施例 23 : rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]乙烷磺醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = SO_2Et$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式 , 由 **9** (  $R_8 = C_5H_4N$  ) 來製備標題化合物 , 可得到 rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]乙烷磺醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = SO_2Et$  ; 10 mg , 32% ) 。 數據 : ( m/z ) = 448 (M+H)<sup>+</sup> 。

實施例 24 : rel-N'-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]-N,N-二甲基胺基磺醯二胺 ( **10** :  $R_8 = C_5H_4N$  ,  $R_2 = SO_2N(CH_3)_2$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式 , 由 **9** (

(34)

$R_8=C_5H_4N$ ) 來製備標題化合物，可得到 *rel*-N'-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-N,N-二甲基胺基磺醯二胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=SO_2N(CH_3)_2$ ; 14 mg, 42%)。數據:  $(m/z) = 463 (M+H)^+$ 。

實施例 25: *rel*-2,2-二氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=COCHF_2$ )

依照與實施例 6 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=C_5H_4N$ ) 來製備標題化合物，可得到 *rel*-2,2-二氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=COCHF_2$ ; 15 mg, 50%)。數據:  $(m/z) = 434 (M+H)^+$ 。

實施例 26: *rel*-4-胺基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=COC_2H_2N_3O$ )

依照與實施例 6 所記載者類似的方式，由 9 ( $R_8=C_5H_4N$ ) 來製備標題化合物，可得到 *rel*-4-胺基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-4-基

(35)

) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基]-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺 (10:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=COCH_2H_2N_3O$ ; 23 mg, 70%)  
 。數據:  $(m/z) = 467 (M+H)^+$ 。

實施例 27: rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=COCF_3$ )

將三丁基錫烷基嘧啶 (98 mg, 0.26 mmol)、CsF (72 mg, 0.473 mmol)、 $Pd_2(dba)_2$  (二亞苄基乙酮鈀, 6 mg, 6.6  $\mu$ mol) 及  $P(tBu)_3$  (10% 己烷溶液, 26  $\mu$ mol), 添加至 10 ( $R_8=Br$ ,  $R_2=COCF_3$ , 100 mg, 0.22 mmol) 於二噁烷所形成之已攪拌過的溶液中。在回流的情況下, 將該反應混合物攪拌一整夜。用水驟熄該反應液並且將有機物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗有機層, 予以乾燥 (硫酸鈉) 並且於減壓下進行濃縮。先後用氧化矽層柱層析法及製備 HPLC, 將粗製的產物純化。在自乙腈 / 水冷凍乾燥後, 可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 31 mg, 31%)。數據:  $(m/z) = 453 (M+H)^+$ 。

實施例 28: rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-

(36)

10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=CO C_3H_3N_2S$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 ( $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=CO CF_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=CO C_3H_3N_2S$ ; 14 mg, 47%)。數據：(m/z) = 483 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 29** : rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡嗪-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10 :  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=CO CF_3$ )

依照與實施例 27 所記載者類似的方式，由 10 ( $R_8=Br$ ,  $R_2=CO CF_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡嗪-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10 :  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=CO CF_3$ ; 24 mg, 24%)。數據：(m/z) = 453 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 30** : rel-(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-羧酸甲酯 (10 :  $R_8=COOCH_3$ ,  $R_2=CO CF_3$ )

(37)

將 6N 氫氧化鉀水溶液 ( 8.5 mL ) 添加至 **10** (  $R_8=CN$  ,  $R_2=COCF_3$  , 400 mg , 1 mmol ) 於乙醇 ( 20 mL ) 所形成的溶液中。在微波爐 ( 175 瓦特 ) 中，將該混合物加熱至 120°C ，歷時 3 小時。用 2N 氫氨酸水溶液中中和該反應混合物。於減壓下，將反應混合物濃縮並且令其與甲苯共蒸發。

將殘留物納入甲醇 ( 30 mL ) 中，並且添加三乙胺 ( 277  $\mu$ l , 2 mmol ) 及三氟乙酸乙酯 ( 597  $\mu$ l , 5 mmol ) 。在 55°C 下，將該反應混合物攪拌一整夜，然後，於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化 ( **10** :  $R_8=COOH$  ,  $R_2=COCF_3$  , 331 mg , 79% ) 。

將亞磺醯氯 ( 300  $\mu$ l , 3.46 mmol ) 添加至 **10** (  $R_8=COOH$  ,  $R_2=COCF_3$  ; 30 mg , 0.072 mmol ) 於甲醇 ( 2 mL ) 所形成之 0°C 已攪拌過溶液中。在室溫下，將反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液，將該反應混合物驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗有機物，予以乾燥 ( 硫酸鈉 ) 並且在減壓下濃縮。利用氧化矽層柱層析法 ( 庚烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 2 ) ，將粗製的產物純化。在自乙腈 / 水冷凍乾燥後，可得到 *rel*- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草-8-羧酸甲酯 ( **10** :  $R_8=COOCH_3$  ,  $R_2=COCF_3$  ; 10.3 mg , 33% ) 。數據 : (  $m/z$  ) = 433 (  $M+H$  )<sup>+</sup> 。

(38)

**實施例 31** : rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-8-羧酸乙酯 ( **10** :  $R_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

依照與實施例 30 所記載者類似的方式，由 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-8-羧酸乙酯 ( **10** :  $R_8 = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 18.9 mg , 59% ) 。數據 : ( m/z ) = 447 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 32** : rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-8-羧酸丙酯 ( **10** :  $R_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

依照與實施例 30 所記載者類似的方式，由 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-8-羧酸丙酯 ( **10** :  $R_8 = \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 10.3 mg , 33% ) 。數據 : ( m/z ) = 461 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 33** : rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基-2-( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f]吡

(39)

啖並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

將 TBTU ( 46 mg , 0.144 mmol ) 及 DIPEA ( 84  $\mu\text{l}$  , 0.48 mmol ) 添加至 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 40 mg , 0.096 mmol ) 於 DMF 所形成之已攪拌過的溶液中。然後，添加苯胺 ( 10  $\mu\text{l}$  , 0.11 mmol ) ，並且在室溫下，將該反應混合物攪拌 40 小時。用水驟熄該反應液並且將產物萃取至 DCM 中。令有機層經過分液漏斗乾燥，並且在減壓下，進行濃縮。利用製備 HPLC，將粗製產物純化，而得到 rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並 [c,f] 吡啖並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 27.3 mg , 58% ) 。數據 : ( m/z ) = 494 ( M+H )<sup>+</sup> 。

**實施例 34** : rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-(吡啖-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並 [c,f] 吡啖並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

依照與實施例 33 所記載者類似的方式，由 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-(吡啖-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並 [c,f] 吡啖並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$  ,  $R_2 =$

(40)

$\text{COCF}_3$  ; 17.5 mg , 37% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 495 (  $M+H$  )<sup>+</sup>

**實施例 35** : *rel*- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲氧基嘧啶 -5-基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

依照與實施例 33 所記載者類似的方式 , 由 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ) 來製備標題化合物 , 可得到 *rel*- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲氧基嘧啶 -5-基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_6\text{NO})$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 35.5 mg , 71% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 525 (  $M+H$  )<sup>+</sup> 。

**實施例 36** : *rel*- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲氧基苯基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

依照與實施例 33 所記載者類似的方式 , 由 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ) 來製備標題化合物 , 可得到 *rel*- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲氧基苯基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -8-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_7\text{H}_7\text{O})$  ,  $R_2 =$

(41)

$\text{COCF}_3$  ; 30.3 mg , 61% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 524 (  $M+H$  )<sup>+</sup>

實施例 37 : *rel*-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 2-甲基四唑 -5-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ( **10** :  $R_8=\text{C}_2\text{N}_4\text{H}_3$  ,  $R_2=\text{COCF}_3$  )

將三甲基矽烷基疊氮化物 ( 278  $\mu\text{l}$  , 2.12 mmol ) 及二丁基氧化錫 ( 52 mg , 0.21 mmol ) , 添加至 **10** (  $R_8=\text{CN}$  ,  $R_2=\text{COCF}_3$  ; 210 mg , 0.53 mmol ) 於 DME ( 3 mL ) 所形成的的溶液中 , 於微波爐中 , 將該混合物加熱至 160°C ( 300 瓦特 ) , 歷時 45 分鐘。用 0.2N 氫氧化鈉 , 將該反應混合物驟熄並且用乙酸乙酯予以清洗。然後 , 用 2N HCl 中和鹼性的水層並且將其萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水清洗有機層 , 予以乾燥 ( 硫酸鈉 ) 並且在減壓下進行濃縮 , 可得到化合物 ( **10** ,  $R_8=\text{CN}_4\text{H}$  ,  $R_2=\text{COCF}_3$  ; 208 mg , 89% ) 。 數據 : (  $m/z$  ) = 443 (  $M+H$  )<sup>+</sup>。

先後將碳酸鈉 ( 72 mg , 0.68 mmol ) 及甲基碘 ( 280  $\mu\text{l}$  , 4.5 mmol ) , 添加至 **10** (  $R_8=\text{CN}_4\text{H}$  ,  $R_2=\text{COCF}_3$  ; 200 mg , 0.45 mmol ) 於丙酮 / DMF ( 1/1 , 20 mL ) 形成的溶液中。在室溫下 , 將該反應混合物攪拌 3 小時。用 2N HCl 驟熄該反應液並且將其萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水清洗有機層 , 予以乾燥 ( 硫酸鈉 ) 並且於減壓下進行濃縮。用氧化矽層柱層析法 ( 庚烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 4 )

(42)

，將粗製產物純化，可得到 *rel*-2,2,2-三氟基-N-[ (2R,10R,14bR) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(2-甲基四唑-5-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10,  $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 99 mg, 48%)。數據： $(m/z) = 457 (M+H)^+$ 。

**實施例 38**：*rel*-2-氨基-2,2-二氟基-N-[ (2R,10R,14bR) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(2-甲基四唑-5-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCClF_2$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 ( $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCF_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 *rel*-2-氨基-2,2-二氟基-N-[ (2R,10R,14bR) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(2-甲基四唑-5-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10:  $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCClF_2$ ; 24 mg, 73%)。數據： $(m/z) = 473 (M+H)^+$ 。

**實施例 39**：*rel*-N-[ (2R,10R,14bR) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(2-甲基四唑-5-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10:  $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCC_3H_3N_2S$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 ( $R_8=C_2N_4H_3$ ,  $R_2=COCF_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 *rel*-N-[ (2R,10R,14bR) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(2-甲

(43)

基四唑-5-基) 二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10 :  $R_8=C_2N_4H_3$  ,  $R_2=COC_3H_3N_2S$  ; 17 mg , 50% ) 。 數據 : ( m/z ) = 487 (M+H)<sup>+</sup> 。

實施例 40 : rel-2,2,2-三氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(噻啶-4-基) 二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 ( 10 :  $R_8=C_4N_2H_3$  ,  $R_2=COCF_3$  )

藉由通入 15 分鐘的氮氣，將 10 (  $R_8=Br$  ,  $R_2=COCF_3$  ; 1.9 g , 4.19 mmol ) 、 KOAc ( 1.23 g , 12.6 mmol ) 以及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 ( 1.17 g , 4.61 mmol ) 於 DMF ( 60 mL ) 所形成的溶液脫氣。添加  $PdCl_2(dppf)_2$  ( [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈹 ( II ) ; 103 mg , 0.13 mmol ) ，並且在 80°C 下，將該反應混合物攪拌一整夜。用水驟熄該反應物並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗有機層，予以乾燥 ( 硫酸鈉 ) 並且於減壓下進行濃縮。用氧化矽層柱層析法 ( 庚烷 : 乙酸乙酯 = 85 : 15 ) ，將粗製產物純化，而得到 10 (  $R_8=C_6H_{12}BO_2$  ,  $R_2=COCF_3$  ; 1.06 g , 51% ) 。 數據 : ( m/z ) = 501 (M+H)<sup>+</sup> 。

將  $PdCl_2(PPh_3)_2$  ( 47 mg , 0.067 mmol ) 、  $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$  ( 910 mg , 2.69 mmol ) 、  $AsPh_3$  ( 47 mg , 0.154 mmol ) 及 4,6-二氨基嘧啶 ( 918 mg , 6.16 mmol ) ，添加

(44)

至 **10** ( $R_8=C_6H_{12}BO_2$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 1.12 g, 2.24 mmol) 於二噁烷 (42 mL) 及水 (7 mL) 之混合物所形成的溶液中。在 100°C 下，將該反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液，將該反應液驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中，用鹽水清洗，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，而得到化合物 (**10**:  $R_8=C_4H_2N_2Cl$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 0.64 g, 63%)。數據: ( $m/z$ ) = 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

將鋅 (2.17 g, 33.2 mmol) 添加至 **10** ( $R_8=C_4H_2N_2Cl$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 614 mg, 1.26 mmol) 於 THF (50 mL) 及氨 (22 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中。在回流的情況下，將該反應混合物攪拌 5 小時。用飽和的碳酸氫鈉水溶液，將該反應液驟熄並且令其過濾通過矽藻土。將產物萃取至乙酸乙酯中，用鹽水予以清洗，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下進行濃縮。用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，而得到 *rel*-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**:  $R_8=C_4H_3N_2$ ,  $R_2=COCF_3$ ; 485 mg, 85%)。數據: ( $m/z$ ) = 453 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**實施例 41**: *rel*-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**:  $R_8=C_5H_4N$ ,  $R_2=COCF_3$ )

(45)

將  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (6 mg,  $8.55 \mu\text{mol}$ )、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (40 mg, 0.12 mmol)、 $\text{AsPh}_3$  (6 mg,  $19.6 \mu\text{mol}$ ) 以及 2-溴基吡啶 ( $26.3 \mu\text{l}$ , 0.28 mmol)，添加至 **10** ( $\text{R}_8 = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{BO}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$ ; 50 mg, 0.10 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 及水 (0.5 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中。在  $100^\circ\text{C}$  下，將該反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液，將該反應液驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中，用鹽水予以清洗，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下進行濃縮。先後用氧化矽層柱層析法及製備 HPLC，將粗製產物純化，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**:  $\text{R}_8 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ,  $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$ ; 8 mg, 18%)。數據: ( $m/z$ ) = 452 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

**實施例 42**: rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘍啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (**10**:  $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 **10** ( $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{COCF}_3$ ) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘍啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (**10**:  $\text{R}_8 = \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ ,  $\text{R}_2 = \text{COC}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ ; 20 mg, 62%)。數據: ( $m/z$ ) = 483 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

(46)

**實施例 43**：rel-2,2-二氨基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘓啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COCHCl<sub>2</sub>)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 (R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>) 來製備標題化合物，可得到 rel-2,2-二氨基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘓啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COCHCl<sub>2</sub>；17 mg，53%)。數據：(m/z) = 468 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 44**：rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘓啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]甲烷磺醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 10 (R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘓啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]甲烷磺醯胺 (10：R<sub>8</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；22 mg，72%)。數據：(m/z) = 435 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 45**：rel-2-氨基-2,2-二氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,10b-六氫-10-甲基-8-(嘓啶-4-基)二苯並[c,f]

(47)

吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基] 乙醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCClF_2$  )

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 **10** (  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCF_3$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel-2-氨基 -2,2-二氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,10b-六氫 -10-甲基 -8- ( 嘧啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基] 乙醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCClF_2$  ; 23 mg , 70% ) 。數據 : ( m/z ) = 469 ( M+H )<sup>+</sup> 。

**實施例 46** : rel-5-氨基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 嘧啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基] -1,2,5-噁二唑 -4-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCH_2N_3O$  )

依照與實施例 6 所記載者類似的方式，由 **10** (  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCF_3$  ) 來製備標題化合物，可得到 rel-5-氨基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 嘧啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基] -1,2,5-噁二唑 -4-甲醯胺 ( **10** :  $R_8 = C_4H_3N_2$  ,  $R_2 = COCH_2N_3O$  ; 22 mg , 68% ) 。數據 : ( m/z ) = 468 ( M+H )<sup>+</sup> 。

**實施例 47** : rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,4S,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -4,10-二甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2-基] 乙醯胺 ( **10** :  $R_2 = COCF_3$  ,  $R_4 = CH_3$  )

將三乙胺 ( 81  $\mu$ l , 0.58 mmol ) 及三氟乙酸乙酯 ( 69

(48)

$\mu\text{l}$ , 0.58 mmol) 添加至 **9** ( $R_4=\text{CH}_3$ ; 34 mg, 0.12 mmol) (如前述實施例 1 所述者類似的方式製備得) 於甲醇 (5 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中, 並且在  $50^\circ\text{C}$  下, 將該反應混合物加熱至  $50^\circ\text{C}$  且保持 5 小時。於減壓下, 將該反應混合物濃縮, 然後用氧化矽層柱層析法進行純化, 而得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,4S,10R,14R)-1,2,3,4,10,14b-六氫-4,10-二甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**:  $R_2=\text{COCF}_3$ ,  $R_4=\text{CH}_3$ ; 24 mg, 53%)。數據: ( $m/z$ ) = 389 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**實施例 48**: rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-N'-甲基-N'-甲氧基脲 (**10**,  $R_8=\text{CN}$ ,  $R_2=\text{CON}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3)$ )

將催化量的活性碳及氯甲酸三氯甲酯 (35 mL, 0.298 mmol) 添加至 **9** ( $R_8=\text{CN}$ ; 75 mg, 0.248 mmol) 於乙酸乙酯 (4 mL) 所形成之已攪拌的溶液中。將該反應混合物加熱至回流溫度。5 小時後, 令該反應混合物過濾通過矽藻土並且於減壓下進行濃縮, 而得到 **9** ( $R_8=\text{CN}$ ,  $R_2=\text{CNO}$ )。

將  $\text{Et}_3\text{N}$  (173 mL, 1.25 mmol) 及 N,O-二甲基羥基胺·HCl (121 mg, 1.25 mmol), 添加至異氰酸酯 **9** ( $R_8=\text{CN}$ ,  $R_2=\text{CNO}$ ) 於乙酸乙酯 (10 mL) 所形成之已攪拌過的溶液中, 並且在  $50^\circ\text{C}$  下, 將該反應液攪拌一整夜。然後,

(49)

用飽和的碳酸氫鈉水溶液驟熄該反應液，並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用水、飽和的氯化鈉水溶液來清洗有機物，並且於減壓下進行濃縮。先後用氧化矽層柱層析法及製備 HPLC，將粗製產物純化。在自乙腈 / 水冷凍乾燥後，可得到 *rel*-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-N'-甲基 -N'-甲氧基脲 ( **10** ,  $R_8=CN$  ,  $R_2=CON(CH_3)O(CH_3)$  ; 30 mg , 31% ) 。數據 : (  $m/z$  ) = 391 (M+H)<sup>+</sup> 。

**實施例 49** : *rel*-N-[ (2R,10R,14bR) -8-氰基 -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-2-羥基乙醯胺 ( **10** :  $R_8=CN$  ,  $R_2=COCH_2OH$  )

將 **9** (  $R_8=CN$  ; 25 mg , 0.0825 mmol ) 及三乙胺 ( 14 mL , 0.099 mmol ) 於 DCM ( 2 mL ) 所形成之已攪拌過的溶液冷卻至 0°C 。添加乙醯氧基乙醯氨 ( 11 mL , 0.099 mmol ) 並且在室溫下，將該反應液攪拌 2 小時。用飽和的碳酸氫鈉水溶液驟熄該反應液，並且將產物萃取至 DCM 中。將有機物乾燥並且於減壓下進行濃縮。用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，而得到 **10** (  $R_8=CN$  ,  $R_2=COCH_2OC(O)CH_3$  ; 30 mg , 90% ) 。數據 = (  $m/z$  ) = 404 (M+H)<sup>+</sup> 。

將 KOH ( 42 mg , 0.75 mmol ) ( 於 1.5 mL 水中 ) 添加至 **10** (  $R_8=CN$  ,  $R_2=COCH_2OC(O)CH_3$  ; 30 mg , 0.075 mmol ) 於甲醇 ( 3 mL ) 所形成之已攪拌過的溶液中，並

(50)

且在室溫下，將該反應混合物攪拌 15 分鐘。將該反應混合物倒入水中並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水清洗有機物，予以乾燥（硫酸鈉）並且於減壓下進行濃縮。先後用氧化矽層柱層析法及製備 HPLC，將粗製產物純化，而得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-8-氰基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2-羥基乙醯胺（**10**， $R_8 = \text{CN}$ ， $R_2 = \text{COCH}_2\text{OH}$ ；7.5 mg，28%）。數據： $(m/z) = 362 (M+H)^+$ 。

**實施例 50**：rel-N-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-二甲基胺基羰基)胺基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-甲醯胺（**10**： $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ， $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ）

依照與實施例 3 所記載者類似的方式，由 **10**（ $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ， $R_2 = \text{COCF}_3$ ）來製備標題化合物，可得到 rel-N-(2R,10R,14bR)-2-[(N,N-二甲基胺基羰基)胺基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-甲醯胺（**10**： $R_8 = \text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ， $R_2 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；7.4 mg，30%）。數據： $(m/z) = 469 (M+H)^+$ 。

**實施例 51**：rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-二氫噁唑-2-基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺（**10**： $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$ ，

(51)

 $R_2 = \text{COCF}_3$ )

將草醯氯 ( 65 mL , 0.72 mmol ) 添加至 **10** (  $R_8 = \text{COOH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 200 mg , 0.48 mmol ) 於 DCM ( 4 mL ) 及 DMF ( 1 滴 ) 所形成之已攪拌過的溶液中。在室溫下，將該反應混合物攪拌 1 小時，然後，在減壓下進行濃縮。將該粗製的醯基氯溶解於 DCM ( 1 mL ) 中，並且將其添加至胺基乙醇 ( 60 mL , 0.96 mmol ) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 130 mL , 0.96 mmol ) 於 DCM ( 3 mL ) 所形成的溶液中。在室溫下，將該反應混合物攪拌 1 小時，然後，用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中。用飽和的氯化鈉水溶液清洗有機物，予以乾燥 ( 硫酸鈉 ) 並且於減壓下濃縮。用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，而得到 ( **10** :  $R_8 = \text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 152 mg , 69% ) 。

將  $\text{SOCl}_2$  ( 90 mL , 0.65 mmol ) 添加至 **10** (  $R_8 = \text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  ; 150 mg , 0.325 mmol ) 於 DCM ( 5 mL ) 所形成之已攪拌過的溶液中。在室溫下，將該反應混合物攪拌一整夜。用飽和的碳酸氫鈉水溶液驟熄該反應液，並且將產物萃取至 DCM 中。用飽和的氯化鈉水溶液清洗有機物，令其經硫酸鈉乾燥並且於減壓下進行濃縮。利用氧化矽層柱層析法，將粗製產物純化，而得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-二氫噁唑-2-基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 ( **10** :  $R_8 = \text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$  ,  $R_2 = \text{COCF}_3$  )

(52)

， 60 mg， 42%）。數據：(m/z) = 444 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 52**：rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-硝基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**：R<sub>8</sub>=NO<sub>3</sub>，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>)

將 **10** (R<sub>8</sub>=H，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>；76 mg，0.2 mmol) 於 DCM (1.5 mL) 所形成的溶液冷卻至 0°C，並且逐份地添加發煙硝酸 (21 μl，0.5 mmol)。移除冰/水浴，反應混合物變成紅色。10 分鐘後，用含水碳酸氫鈉驟熄該反應液，用 DCM 萃取，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且在減壓下進行濃縮。先後用氧化矽層柱層析法 (庚烷：乙酸乙酯=7：3) 及製備 HPLC，將粗製的產物純化。在自乙腈/水冷凍乾燥後，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-硝基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**，R<sub>8</sub>=NO<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>；6 mg，7%)。數據：(m/z) = 420 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 53**：rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-甲醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 (**10**：R<sub>8</sub>=CHO，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>)

將草醯氯 (0.594 mL，6.8 mmol) 逐滴地添加至在 0°C 下之 N,N-二甲基甲醯胺 (3.5 mL) 的已攪拌過溶液。在 0°C 下，將該反應混合物攪拌 25 分鐘，有白色沉澱物生成。然後，將 **10** (R<sub>8</sub>=H，R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>；510 mg，1.36

(53)

mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.5 mL) 所形成之溶液逐滴地添加至該反應混合物中，並且加熱至 70°C。1.5 小時後，令該反應混合物冷卻，用含水碳酸氫鈉予以驟熄，並且將產物萃取至乙酸乙酯中，予以乾燥 (硫酸鈉) 並且於減壓下濃縮。先後用氧化矽層柱層析法 (庚烷 : 乙酸乙酯 = 7 : 3) 及製備 HPLC，將粗製產物純化。在自乙腈 / 水冷凍乾燥後，可得到 rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-甲醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草-2-基]乙醯胺 (10, R<sub>8</sub>=CHO, R<sub>2</sub>=COCF<sub>3</sub>; 164 mg, 30%)。數據 : (m/z) = 403 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 54 :** rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=C(CH<sub>3</sub>)NOH, R<sub>2</sub>=COC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S)

依照與實施例 13 所記載者類似的方式，由 10 (R<sub>8</sub>=COCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) 來製備標題化合物，可得到 rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺 (10 : R<sub>8</sub>=C(CH<sub>3</sub>)NOH, R<sub>2</sub>=COC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S; 170 mg, 49%)。數據 : (m/z) = 462 (M+H)<sup>+</sup>。

**實施例 55 :** 醣皮質素受體結合活性

(54)

採用 Glucocorticoid Receptor Competitor Assay 組套 (Pan Vera®) 來測試化合物的親和性。自 -80°C (在冰上) (Fluormone GS1, 重組人類 -GR (GR)) 或在室溫下 (GR 篩選緩衝劑, 安定肽及 DTT), 將組套的組成份解凍。人工地將 10mM 受試化合物稀釋至 20µM, 然後採用 BioMek 2000 (Beckman-Coulter), 連續一系列地稀釋到圍著黑色圍牆的 384 孔平盤 (Matrix Technologies) 內, 至最終濃度範圍在 10µM 至 0.1nM 之間。依下列順序: 將螢光醣皮質素 GS1 (fluormone, 1nM 最終濃度) 添加至所有的孔, 但是緩衝劑對照孔除外, 將 GR (4nM 最終濃度) 添加至所有的孔, 但是最低限度及緩衝劑對照孔除外, 將皮質醇只加到螢光醣皮質素 GS1 對照孔, 將緩衝劑添加至所有的孔, 至最終體積為 40µl。將平盤加蓋並且在室溫、攪動的條件下, 培養 90 分鐘。採用 Analyst (LJL), 在偏極化螢光判讀模式下, 讀取讀數。MilliP 比例係由平行及垂直模式下所獲得之 cps 讀數計算得的。結合配體的功效百分比係於各個濃度下計算得的, 且由所畫出的劑量反應曲線可計算出 EC<sub>50</sub>。此乃相較於已知的標準物 (11β, 17β) -11- (1,3-苯並二唑-5-基) -17-羥基 -17- (1-丙炔基) 雌-4,9-二烯-3-酮 (CAS 編號 189035-07-2), EC<sub>50</sub>=10<sup>-8</sup> M)。所有例示的化合物皆具 <2×10<sup>-8</sup> M 的結合活性。

**實施例 56: 活體外官能反應**

(55)

在人類細胞系 U2OS (其經人類重組 GR DNA 安定地轉染) 內, 評估化合物的反應, 以將化合物在活體外抑制發炎性基因表現的能力定量化。用  $\text{TNF}\alpha$  及  $\text{IFN}\gamma$  (其會導致 MCP-1 分泌於上清液中) 來刺激 U2OS 細胞。採用二種抗人類 MCP-1 抗體 (其一係經螢光給體鎘標記, 另一則係經螢光接受體異藻藍蛋白 (APC) 標記), 直接對 MCP-1 的分泌進行定量化。當鎘係在 340 nm 激化時, 藉由測量 APC 的發射波長 (665 nm), 將上清液內的鎘分泌定量化。定量出化合物 (脫氫皮醇或根據式 I 之化合物) 抑制 MCP-1 表現的能力且計算  $\text{EC}_{50}$  值。所有的例示化合物皆在此分析中進行測試且顯示出強力的活體外抗發炎性質  $<2 \times 10^{-8}$  M。

#### 實施例 57: 活體內抗發炎活性

在小鼠經過脂多糖類 (LPS) 處理的模式下, 將化合物抑制發炎的效力定量化。抗發炎效果可以對於 LPS 所誘導之  $\text{TNF}\alpha$  2 的抑制作用來定量化 (S.R. Hyde & R.E. McCallum, *Infection & Immunity*, 60; 976-982 (1992))。將 0.5 mg/kg 之 LPS 經腹膜內注射至小鼠。藉由口服途徑, 在用 LPS 進行誘導前 1 小時, 進行式 I 化合物的全身性投藥。在 LPS 誘導後 1.5 小時, 收集血清並且犧牲掉小鼠。採用市售的 Elisa 組套, 根據供應廠商的使用說明, 進行血清內  $\text{TNF}\alpha$  量的定量化。選擇自例示化合物的部分化合物 (實施例 3、5、12、16、19、20、26、38、39、

(56)

42、54) 在此模式下進行了測試。所有的受試化合物在此模式下皆顯現出抗發炎活性， $ED_{50} < 10 \text{ mg / kg}$ 。

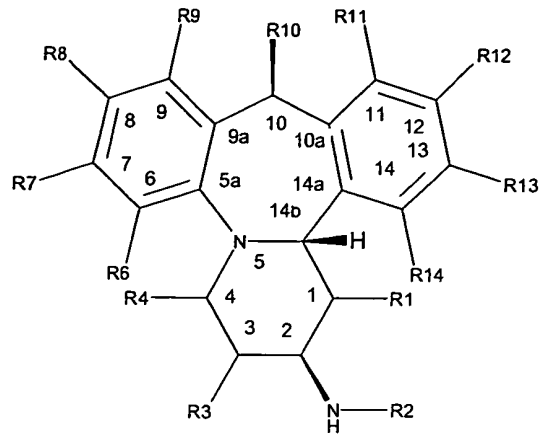
**實施例 58：活體內抗關節炎活性**

在小鼠之第 II 型膠原蛋白所誘發的關節炎模式 (CIA) 下，測試化合物抑制關節炎的能力 (D.E. Trentham et al. J Exp Med 146; 857-868 (1977))。在此模式下，用膠原蛋白賦予雄性 Db a/1 小鼠免疫性並且予以放大 (三星期後)。以足掌腫脹程度來評估關節炎。令產生關節炎的小鼠經口服用脫氫皮醇或式 I 化合物三星期 (治療模式)。在此模式下，藉由每星期檢視足掌腫脹三次，來評估關節炎的進一步進展。三星期後，犧牲掉小鼠。以抑制足掌腫脹的能力，來定量化合物抑制關節炎的效力。選擇自例示化合物的部分化合物 (實施例 5、12、19、20、39、54) 在此模式下進行了測試。所有的受試化合物在此模式下皆顯現出抗關節炎活性， $ED_{50} < 10 \text{ mg / kg}$ 。

### 五、中文發明摘要

發明之名稱：非類固醇型醣皮質素受體調節劑

本發明係關於式 I 所示之新穎胺基酸衍生物或彼等之藥學上可接受的鹽類，



式 I

其中 R 基團具有下列定義：

- R<sub>1</sub> 示 -H 或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；
- R<sub>2</sub> 示 -C(O)R<sub>15</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>；
- R<sub>3</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；
- R<sub>4</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；
- R<sub>6</sub> 示 -H 或 -C(R<sub>16</sub>)NOR<sub>16</sub>；
- R<sub>7</sub> 示 -H、-鹵素、-氰基、- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基或 - (C<sub>2-6</sub>) 炔基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代；
- R<sub>8</sub> 示 -H、-氰基、-鹵素、-硝基、- (C<sub>1-6</sub>) 烷基、- (C<sub>2-6</sub>) 烯基、- (C<sub>2-6</sub>) 炔基或 -O(C<sub>1-6</sub>) 烷基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代；- (雜) 芳基，其任意經 -氰基、-鹵素、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 - (雜) 芳基所取代；
- C(R<sub>16</sub>)NOR<sub>16</sub>； -C(O)N(R<sub>17</sub>)<sub>2</sub>； -C(O)R<sub>18</sub>、 -C(O)OR<sub>19</sub>；
- NHC(O)R<sub>20</sub> 或 -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>21</sub>；
- R<sub>9</sub> 示 -H、-鹵素、-氰基、或任意經 -鹵素所取代的 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；
- R<sub>10</sub> 示 -H 或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；
- R<sub>11</sub> 示 -H；
- R<sub>12</sub> 示 -H、-氰基或 - (C<sub>1-4</sub>) 烷基；
- R<sub>13</sub> 示 -H、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基、-鹵素或 -甲醯基；
- R<sub>14</sub> 示 -H、-鹵素、-氰基、- (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 - (雜)

芳基；

-R<sub>15</sub> 示 -H；-(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-(C<sub>2-6</sub>) 烯基、-(C<sub>2-6</sub>) 炔基、-O(C<sub>2-6</sub>) 烷基、-O(C<sub>2-6</sub>) 烯基或 -O(C<sub>2-6</sub>) 炔基，彼等皆任意經一或多個 -OH、-鹵素、-氰基或 - (雜) 芳基所取代；-(雜) 芳基，其任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基、-鹵素或 -NH<sub>2</sub> 所取代；-NH<sub>2</sub>；-(二)(C<sub>1-4</sub>) 烷基胺基；-(C<sub>1-4</sub>) 烷硫基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或是 -NR<sub>16</sub>OR<sub>16</sub>；

-R<sub>16</sub> 示 -H、-(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-(C<sub>2-6</sub>) 烯基或 -(C<sub>2-6</sub>) 炔基；

-R<sub>17</sub> 示 -H；任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -(雜) 芳基所取代的 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，該 -(雜) 芳基任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基或 -(雜) 芳基，任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-R<sub>18</sub> 示 -H、-NH<sub>2</sub> 或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基，任意經 -OH、-鹵素、-氰基或 -S(C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

-R<sub>19</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，任意經 -OH 或 -鹵素所取代；且

-R<sub>20</sub> 示 -H；-(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 (C<sub>2-6</sub>) 烯基，彼等皆任意經 -鹵素、-O(C<sub>1-6</sub>) 烷基、任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -鹵素所取代的 -(雜) 芳基所取代；-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基；-(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基；-(C<sub>1-6</sub>) 烯氧基；或是任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代的 -(雜) 芳基；-NH<sub>2</sub>；-NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 -NH(雜) 芳基；

-R<sub>21</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基。

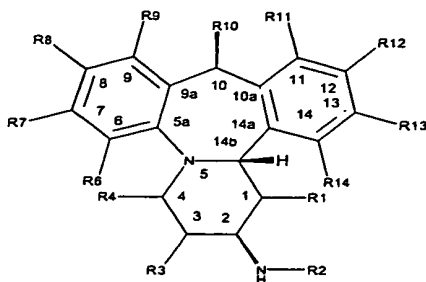
本發明之化合物對於醣皮質素受體具有高度的專一性且可用於治療發炎性疾病。

## 六、英文發明摘要

發明之名稱：

NON-STEROIDAL GLUCOCORTICOID RECEPTOR  
MODULATORS

This invention relates to novel amino acid derivatives of formula I



Formula I

wherein the R groups have the following meanings:  $-R_1$  is  $-H$  or  $-(1-4C)$ alkyl;  $-R_2$  is  $-C(O)R_{15}$  or  $-S(O)_2R_{15}$ ;  $-R_3$  is  $-H$ ,  $-(1-4C)$ alkyl or  $-OR_{16}$ ;  $-R_4$  is  $-H$ ,  $-(1-4C)$ alkyl or  $-OR_{16}$ ;  $-R_6$  is  $-H$  or  $-C(R_{16})NOR_{16}$ ;  $-R_7$  is  $-H$ ,  $-halogen$ ,  $-cyano$ ;  $-(1-6C)$ alkyl,  $-(2-6C)$ alkenyl or  $-(2-6C)$ alkynyl, all optionally substituted with  $-amino$ ,  $-hydroxyl$  or  $-halogen$ ;  $-R_8$  is  $-H$ ,  $-cyano$ ,  $-halogen$ ,  $-nitro$ ;  $-(1-6C)$ alkyl,  $-(2-6C)$ alkenyl,  $-(2-6C)$ alkynyl or  $-O(1-6C)$ alkyl, all optionally substituted with  $-amino$ ,  $-hydroxyl$  or  $-halogen$ ;  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-cyano$ ,  $-halogen$ ,  $-(1-4C)$ alkyl,  $-(1-4C)$ alkoxy,  $-(1-4C)$ alkoxy(1-4C)alkyl or  $-(hetero)aryl$ ;  $-C(R_{16})NOR_{16}$ ;  $-C(O)N(R_{17})_2$ ;  $-C(O)R_{18}$ ,  $-C(O)OR_{19}$ ,  $-NHC(O)R_{20}$ , or  $-NHS(O)_2R_{21}$ ;  $-R_9$  is  $-H$ ,  $-halogen$ ,  $-cyano$ , or  $-(1-4C)$ alkyl, optionally substituted with  $-halogen$ ;  $-R_{10}$  is  $-H$  or  $-(1-4C)$ alkyl;  $-R_{11}$  is  $-H$ ;  $-R_{12}$  is  $-H$ ,  $-cyano$  or  $-(1-4C)$ alkyl;  $-R_{13}$  is  $-H$ ,  $-(1-4C)$ alkyl,  $-halogen$  or  $-formyl$ ;  $-R_{14}$  is  $-H$ ,  $-halogen$ ,  $-cyano$ ,  $-(1-4C)$ alkyl or  $-(hetero)aryl$ ;  $-R_{15}$  is  $-H$ ;  $-(1-6C)$ alkyl,  $-(2-6C)$ alkenyl,  $-(2-6C)$ alkynyl,  $-O(2-6C)$ alkyl,  $-O(2-6C)$ alkenyl or  $-O(2-6C)$ alkynyl, all optionally substituted with one or more  $-OH$ ,  $-halogen$ ,  $-cyano$  or  $-(hetero)aryl$ ;  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-(1-4C)$ alkyl,  $-halogen$  or  $-NH_2$ ;  $-NH_2$ ,  $-(di)(1-4C)$ alkylamino,  $-(1-4C)$ alkylthio(1-4C)alkyl or  $-(1-4C)$ alkoxy(1-4C)alkyl or  $-NR_{16}OR_{16}$ ;  $-R_{16}$  is  $-H$ ,  $-(1-6C)$ alkyl,  $-(2-6C)$ alkenyl or  $-(2-6C)$ alkynyl;  $-R_{17}$  is  $-H$ ;  $-(1-6C)$ alkyl, optionally substituted with  $-halogen$ ,  $-(1-4C)$ alkoxy or  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-halogen$ ,  $-(1-4C)$ alkyl or  $-(1-4C)$ alkoxy;  $-(3-6C)$ cycloalkyl or  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-halogen$ ,  $-(1-4C)$ alkyl or  $-(1-4C)$ alkoxy;  $-S(1-4C)$ alkyl;  $-R_{19}$  is  $-H$  or  $-(1-6C)$ alkyl, optionally substituted with  $-OH$  or  $-halogen$ ; and  $-R_{20}$  is  $-H$ ;  $-(1-6C)$ alkyl or  $-(2-6C)$ alkenyl, both optionally substituted by  $-halogen$ ,  $-O(1-6C)$ alkyl,  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-(1-4C)$ alkyl or  $-halogen$ ;  $-(3-6C)$ cycloalkyl;  $-(1-6C)$ alkoxy;  $-(1-6C)$ alkenyloxy; or  $-(hetero)aryl$ , optionally substituted with  $-(1-4C)$ alkyl;  $-NH_2$ ,  $-NH(1-6C)$ alkyl or  $-NH(hetero)aryl$ ;  $-R_{21}$  is  $-H$  or  $-(1-6C)$ alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

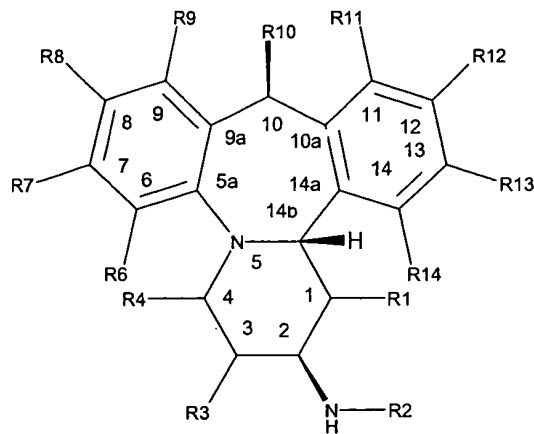
The compounds of this invention are highly specific for the glucocorticoid receptor and may be used for treating inflammatory diseases.

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I



式 I

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)



# 發明專利說明書

850794

01年1月4日修正替換頁

民國01年1月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：095129231

※申請日期：95年08月09日

※IPC分類：C07D 471/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：

A61K 31/55 (2006.01)

(中) 非類固醇型糖皮質素受體調節劑

(英) Non-steroidal glucocorticoid receptor modulators

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) MSD奧斯有限公司

(英) MSD OSS B.V.

代表人：(中) 1. 布萊爾 藍寧

(英) 1. BRYER, LANNING G.

地址：(中) 荷蘭奧斯市克魯斯特街6號

(英) Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, the Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

## 三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 瑞夫 帕萊特

(英) PLATE, RALF

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓名：(中) 克里斯坦 詹斯

(英) JANS, CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES MARIA

國籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2005/08/29 ; 05107896.2  有主張優先權

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)



# 發明專利說明書

850794

01年1月4日修正替換頁

民國01年1月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：095129231

※申請日期：95年08月09日

※IPC分類：C07D 471/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：

A61K 31/55 (2006.01)

(中) 非類固醇型醣皮質素受體調節劑

(英) Non-steroidal glucocorticoid receptor modulators

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) MSD奧斯有限公司

(英) MSD OSS B.V.

代表人：(中) 1. 布萊爾 藍寧

(英) 1. BRYER, LANNING G.

地址：(中) 荷蘭奧斯市克魯斯特街6號

(英) Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, the Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

## 三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 瑞夫 帕萊特

(英) PLATE, RALF

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓名：(中) 克里斯坦 詹斯

(英) JANS, CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES MARIA

國籍：(中) 荷蘭

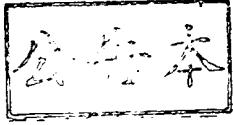
(英) NETHERLANDS

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2005/08/29 ; 05107896.2  有主張優先權

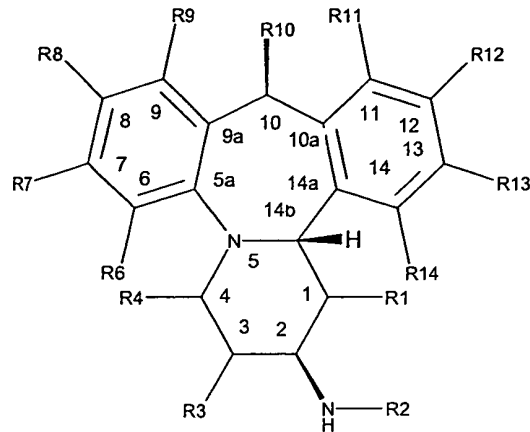


附件 3A : 第 095129231 號申請專利範圍修正本

民國 101 年 6 月 18 日修正

### 十、申請專利範圍

1. 一種式 I 所示的化合物：



式 I

或其藥學上可接受的鹽類，

其中 R 基團具有下列定義：

-R<sub>1</sub> 示 -H 或 - ( C<sub>1-4</sub> ) 烷基；

-R<sub>2</sub> 示 -C(O)R<sub>15</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>；

-R<sub>3</sub> 示 -H、- ( C<sub>1-4</sub> ) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；

-R<sub>4</sub> 示 -H、- ( C<sub>1-4</sub> ) 烷基或 -OR<sub>16</sub>；

-R<sub>6</sub> 示 -H 或 -C ( R<sub>16</sub> ) NOR<sub>16</sub>；

-R<sub>7</sub> 示 -H、-鹵素、-氰基；

- ( C<sub>1-6</sub> ) 烷基、- ( C<sub>2-6</sub> ) 烯基或 - ( C<sub>2-6</sub> ) 炔基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代；

-R<sub>8</sub> 示 -H、-氰基、-鹵素、-硝基；

- ( C<sub>1-6</sub> ) 烷基、- ( C<sub>2-6</sub> ) 烯基、- ( C<sub>2-6</sub> ) 炔基或 -O ( C<sub>1-6</sub> ) 烷基，彼等皆任意經 -胺基、-羥基或 -鹵素所取代；

- ( 雜 ) 芳基，其任意經 -氰基、-鹵素、- ( C<sub>1-4</sub> ) 烷

基、 $-(C_{1-4})$  烷氧基、 $-(C_{1-4})$  烷氧基  $(C_{1-4})$  烷基或  
(雜) 芳基所取代；

$-C(R_{16})NOR_{16}$ 、 $-C(O)N(R_{17})_2$ 、 $-C(O)R_{18}$ 、 $-C(O)OR_{19}$   
、 $-NHC(O)R_{20}$  或  $-NHS(O)_2R_{21}$ ；

$-R_9$  示  $-H$ 、 $-$  鹵素、 $-$  氰基、或任意經  $-$  鹵素所取代的  
 $(C_{1-4})$  烷基；

$-R_{10}$  示  $-H$  或  $-(C_{1-4})$  烷基；

$-R_{11}$  示  $-H$ ；

$-R_{12}$  示  $-H$ 、 $-$  氰基或  $-(C_{1-4})$  烷基；

$-R_{13}$  示  $-H$ 、 $-(C_{1-4})$  烷基、 $-$  鹵素或  $-$  甲醯基；

$-R_{14}$  示  $-H$ 、 $-$  鹵素、 $-$  氰基、 $-(C_{1-4})$  烷基或  $-($  雜 )  
芳基；

$-R_{15}$  示  $-H$ ；

$-(C_{1-6})$  烷基、 $-(C_{2-6})$  烯基、 $-(C_{2-6})$  炔基、 $-$   
 $O(C_{2-6})$  烷基、 $-O(C_{2-6})$  烯基或  $-O(C_{2-6})$  炔基，彼等  
皆任意經一或多個  $-OH$ 、 $-$  鹵素、 $-$  氰基或  $-($  雜 ) 芳基所取  
代；

$-($  雜 ) 芳基，其任意經  $-(C_{1-4})$  烷基、 $-$  鹵素或  $-NH_2$   
所取代；

$-NH_2$ 、 $-($  二 )  $(C_{1-4})$  烷基胺基、 $-(C_{1-4})$  烷硫基  
 $(C_{1-4})$  烷基或  $-(C_{1-4})$  烷氧基  $(C_{1-4})$  烷基或是  
 $NR_{16}OR_{16}$ ；

$-R_{16}$  示  $-H$ 、 $-(C_{1-6})$  烷基、 $-(C_{2-6})$  烯基或  $-(C_{2-6})$   
) 炔基；

-R<sub>17</sub> 示 -H；

任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 - (雜) 芳基所取代的 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，該 - (雜) 芳基任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基或 - (雜) 芳基，任意經 -鹵素、-(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

-R<sub>18</sub> 示 -H、-NH<sub>2</sub> 或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基，任意經 -OH、-鹵素、-氰基或 -S(C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

-R<sub>19</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基，任意經 -OH 或 -鹵素所取代；

-R<sub>20</sub> 示 -H；

-(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 -(C<sub>2-6</sub>) 烯基，彼等皆任意經 -鹵素、-O(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-(雜) 芳基 (任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基或 -鹵素所取代) 所取代；

-(C<sub>3-6</sub>) 環烷基、-(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、-(C<sub>2-6</sub>) 烯氧基；或

任意經 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代的 - (雜) 芳基；

-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基或 -NH(雜) 芳基；

-R<sub>21</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-6</sub>) 烷基；

其中每一個 - (雜) 芳基係指含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 或 6 員芳族環系統。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 -R<sub>3</sub>、-R<sub>6</sub>、-R<sub>7</sub>、-R<sub>9</sub>、-R<sub>12</sub>、-R<sub>13</sub> 及 -R<sub>14</sub> 示 -H，且 -R<sub>4</sub> 及 -R<sub>16</sub> 示 -H 或 -(C<sub>1-4</sub>) 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $-R_1$  示  $-H$ ；

$-R_8$  示  $-H$ 、 $-$  氰基或  $-$  鹵素；

$-$  (雜) 芳基，其任意經  $-$  (C<sub>1-4</sub>) 烷基所取代；

$-C(R_{16})NOR_{16}$ 、 $-C(O)N(R_{17})_2$ 、 $-C(O)R_{18}$  或  $-C(O)OR_{19}$

；

$-R_{10}$  示  $-$  (C<sub>1-4</sub>) 烷基；

$-R_{15}$  示  $-$  (C<sub>1-6</sub>) 烷基，其任意經一或多個  $-$  鹵素或  $-$  (雜) 芳基所取代；

$-$  (雜) 芳基，其任意經  $-$  (C<sub>1-4</sub>) 烷基或  $-NH_2$  所取代

；或是

$-$  (二) (C<sub>1-4</sub>) 烷基胺基；

$-R_{17}$  示  $-$  (雜) 芳基，其任意經  $-$  (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基所取代；

$-R_{18}$  示  $-$  (C<sub>1-4</sub>) 烷基；且

$-R_{19}$  示  $-$  (C<sub>1-6</sub>) 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療用途。

5. 一種選自下列的化合物：

rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8- 溴基 -1,2,3,4,10,14b- 六氫 -10- 甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2- 基 ]-2,2,2- 三氟乙醯胺；

rel-N-[ (2R,10R,14bR) -8- 氰基 -1,2,3,4,10,14b- 六氫 -10- 甲基二苯並 [c,f] 吡啶並 [1,2-a] 氮雜草 -2- 基 ]-2,2,2- 三氟乙醯胺；

rel-2,2-二氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]-2,2-二氟乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]甲烷磺醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]乙烷磺醯胺 ;

rel-N'-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]-N,N-二甲基胺基磺醯二胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草-2-基]-3,5-二甲基異噁唑-4-甲醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-乙醯基 -1,2,3,4,10,14b-六  
氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-2,2,2-  
三氟乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-乙醯基 -1,2,3,4,10,14b-六  
氫 -10-甲基二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]-4-甲基 -  
1,2,3-噁二唑 -5-甲醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,  
14b-六氫 -8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並 [c,f]  
吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,  
14b-六氫 -10-甲基 -8-(吡啶 -4-基)二苯並 [c,f]吡啶並  
[1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-2,2-二氨基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-  
六氫 -10-甲基 -8-(吡啶 -4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]  
氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-2-氨基 -2,2-二氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,  
10,14b-六氫 -10-甲基 -8-(吡啶 -4-基)二苯並 [c,f]吡啶並  
[1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲  
基 -8-(吡啶 -4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]  
乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲  
基 -8-(吡啶 -4-基)二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]  
異噁唑 -5-甲醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基  
]-5- 甲 基 異 噁 唑 -3- 甲 醯 胺 ；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基  
]-4- 甲 基 -1,2,3- 噁 二 唑 -5- 甲 醯 胺 ；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基  
]-2- 噁 吩 乙 醯 胺 ；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基 ]  
甲 烷 磺 醯 胺 ；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基 ]  
甲 烷 磺 醯 胺 ；

rel-N'-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -10- 甲  
基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜 草 -2- 基  
]-N,N- 二 甲 基 胺 基 磺 醯 二 胺 ；

rel-2,2- 二 氟 基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-  
六 氫 -10- 甲 基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a]  
氮 雜 草 -2- 基 ] 乙 醯 胺 ；

rel-4- 胺 基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b- 六 氫 -  
10- 甲 基 -8- ( 吡 啶 -4- 基 ) 二 苯 並 [c,f] 吡 啶 並 [1,2-a] 氮 雜  
草 -2- 基 ]-1,2,5- 噁 二 唑 -3- 甲 醯 胺 ；

rel-2,2,2-三氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲醯胺；

rel-2,2,2-三氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(吡嗪-2-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-羧酸甲酯；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-羧酸乙酯；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-羧酸丙酯；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-甲醯胺；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-(吡啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-甲醯胺；

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲  
氧基嘧啶 -5-基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二  
苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -8-甲醯胺 ;

rel- ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -N- ( 2-甲  
氧基苯基 ) -10-甲基 -2- ( 2,2,2-三氟乙醯基胺基 ) 二苯並  
[c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -8-甲醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,  
14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 2-甲基四唑 -5-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶  
並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-2-氨基 -2,2-二氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,  
10,14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 2-甲基四唑 -5-基 ) 二苯並 [c,f]  
吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲  
基 -8- ( 2-甲基四唑 -5-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜  
草 -2-基 ]-4-甲基 -1,2,3-噻二唑 -5-甲醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,  
14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 嘧啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並  
[1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-2,2,2-三氟基 -N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,  
14b-六氫 -10-甲基 -8- ( 吡啶 -2-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並  
[1,2-a]氮雜草 -2-基 ]乙醯胺 ;

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫 -10-甲  
基 -8- ( 嘧啶 -4-基 ) 二苯並 [c,f]吡啶並 [1,2-a]氮雜草 -2-基  
]-4-甲基 -1,2,3-噻二唑 -5-甲醯胺 ;

rel-2,2-二氯基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]甲烷磺醯胺；

rel-2-氯基-2,2-二氟基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-5-胺基-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-(嘧啶-4-基)二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-1,2,5-噁二唑-4-甲醯胺；

rel-2,2,2-三氟基-N-[ ( 2R,4S,10R,14bR ) -1,2,3,4,10,14b-六氫-4,10-二甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-N'-甲基-N'-甲氧基脲；

rel-N-[ ( 2R,10R,14bR ) -8-氟基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-2-羥基乙醯胺；

rel-N-( 2R,10R,14bR ) -2-[ ( N,N-二甲基胺基羰基 ) 胺基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-N-苯基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-8-甲醯胺；

rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-[4,5-二氫噁唑-2-基]-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基-8-硝基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；

rel-2,2,2-三氟基-N-[(2R,10R,14bR)-8-甲醯基-1,2,3,4,10,14b-六氫-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]乙醯胺；或

rel-N-[(2R,10R,14bR)-1,2,3,4,10,14b-六氫-8-[1-(羥基亞胺基)乙基]-10-甲基二苯並[c,f]吡啶並[1,2-a]氮雜草-2-基]-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲醯胺。

6. 一種用於風濕科、血液科、胸腔科、皮膚科、胃腸科、內分泌科、神經科或腎臟科的藥學組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 3 及 5 項中任一項之式 I 化合物或彼等之藥學上可接受的鹽以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。

7. 一種申請專利範圍第 1 至 3 及 5 項中任一項之式 I 化合物或彼等之藥學上可接受鹽類的用途，其係製造用於風濕科、血液科、胸腔科、皮膚科、胃腸科、內分泌科、神經科或腎臟科的藥物。