



# 發明專利說明書

(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：93133372

※申請日期：93 年 11 月 02 日

※IPC 分類：

C07D498/04

A61K31/553

A61P25/32

## 一、發明名稱：

(中) 雙環吡唑基及咪唑基化合物及其用途

(英) Bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds and uses thereof

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

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

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 菲利普 卡爾皮諾

(英) CARPINO, PHILIP A.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 羅柏特 道

(英) DOW, ROBERT LEE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 大衛 格利菲斯

(英) GRIFFITH, DAVID ANDREW

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

## 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：

I280245

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)

845919

# 發明專利說明書



(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：93133372

※申請日期：93 年 11 月 02 日

※IPC 分類：

C07D498/04

A61K31/553

A61P25/32

## 一、發明名稱：

(中) 雙環吡唑基及咪唑基化合物及其用途

(英) Bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds and uses thereof

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

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

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 菲利普 卡爾皮諾

(英) CARPINO, PHILIP A.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 羅柏特 道

(英) DOW, ROBERT LEE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 大衛 格利菲斯

(英) GRIFFITH, DAVID ANDREW

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

## 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：

I280245

845919

【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 ; 2003/11/07 ; 60/518,280 ☒有主張優先權

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種雙環吡啶基及咪唑基化合物。現在已發現到此等化合物為類大麻受器配體，更詳言之為 CB1 受體拮抗劑，且因此可用來治療類大麻受器拮抗劑調節之相關疾病、病況及/或失調症。

### 【先前技術】

由於肥胖現象日漸普遍且其伴有許多危害健康的風險，所以已成為一項維護公眾健康的重要考量。肥胖及體重過重一般係用身體質量指數（BMI）來界定，其與總體脂肪量有關且可用以估計罹患疾病的相關風險。BMI 係用體重的公斤數除以（身高的公尺數）<sup>2</sup>（ $\text{kg/m}^2$ ）來計算。體重過重係指 BMI 為  $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ ，且肥胖係指 BMI 超過  $30 \text{ kg/m}^2$ 。參考例如美國之健康及公眾服務部門，全國心臟、肺臟血液協會提出之“成人體重過重及肥胖之鑑定、評估及治療之臨床指南”（National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services），NIH publication no. 98-4083（1998）。

肥胖率升高受到關注的原因是因為有許多健康風險與肥胖有關，包括冠狀動脈性心臟病、中風、高血壓、第 2

(2)

型糖尿病、血脂異常、睡眠呼吸暫停、動脈硬化、膽囊疾病、憂鬱及特殊類型的癌（如子宮內膜、乳房、前列腺及直腸）。肥胖的負面健康影響使其成為美國可預防性死亡之第二大原因且對社會造成顯著的經濟及精神社會性影響。參考 McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, 270, 2207-12 (1993)。

肥胖現在被認為是一種慢性疾病且須加以治療以降低所引起的相關風險。雖然重量減輕係一項重要的結果，不過肥胖管理的一項主要目標係在改善心血管及代謝值以降低肥胖相關的罹病率及死亡率。現在已顯示出體重降低 5-10% 可以基本地改良代謝值，如血糖、血壓及脂質濃度。因此，人們相信將體重蓄意地降低 5-10% 可減少罹病率及死亡率。

近來用以控管肥胖之處方藥一般在於能增加飽足感或降低飲食脂肪的吸收。飽足感可藉著增加去甲腎上腺素、血清素或兩者的突觸量來達成。例如，對血清素受器亞型 1B、1D 及 2C 及 1- 及 2- 腎上腺素激導型受體刺激就可藉由調節飽足感來降低食物攝取量。參考，Bray, GA, "The New Era of Drug Treatment Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., 3 (suppl 4), 415s-7s (1995)。腎上腺素激導劑（如二乙胺苯丙酮、苄甲苯丙胺、苯雙甲嗎啉、氨苯咪唑啞及苯叔丁胺）可透過促進兒茶酚胺的釋出來調控中樞去甲腎上腺素及多巴胺受器。早期的腎上腺素激導性減重藥物（如

(3)

苯丙胺（安非他命）、甲苯丙胺、苯甲嗎啉），會強烈地作用在多巴胺路徑上，由於具有濫用之風險所以現在已不再使用。芬弗盧羅胺（fenfluramine）及迪克司芬弗盧羅胺（dexfenfluramine），此兩者皆為用以調節食慾之血清素激導劑，目前已不再使用。

更近期地，CB1 類大麻受器拮抗劑/反向促動劑已被建議可用來作為有效的食慾抑制劑。參考例如 Amone, M. 等人, "Selective inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors, " *Psychopharmacol*, 132, 104 – 106 (1997) ; Colombo, G., 等人, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," *Life Sci.*, 63, PL113 – PL117 (1998) ; Simiand, J. 等人, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose, " *Behav. Pharmacol.*, 9, 179 – 181 (1998) ; 及 Chaperon, F., 等人, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats", *Psychopharmacology*, 135, 324 – 332 (1998) 。至於類大麻 CB1 及 CB2 受器調節劑之總論, 可參考 Pertwee, R. G., "cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9 (7) , 1553 – 1571 (2000) 。

(4)

雖然許多研究正在進行中，不過仍需要有一種更有效且安全的治療法以減少或防止體重增加。

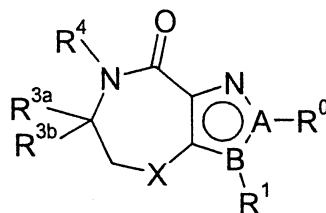
除了治療肥胖以外，人們還需要一種治療酒精濫用的方法。在美國有約一千零九十萬名男子及約四百四十萬名女子有酒癮。每年約有十萬起死亡與酒精濫用或酒癮有關。與酒癮有關之健康風險包括運動控制受損及無法作決定、癌症、肝病、出生缺陷、心臟病、藥物/藥物交互作用、胰腺炎及人格問題。研究已指出內源性類大麻基調量對於乙醇攝取的 control 扮演重要的角色。該內源性 CB1 受器拮抗劑 SR-141716A 已在大鼠及小鼠體內顯示出可阻斷乙醇自願性攝取現象。參考 Amone, M. 等人, "Selective inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors, "Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997)。至於總論，可參考 Hungund, B.L and B. S. Basavarajappa, "Are Anandamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. 35 (2) 126-133, 2000。

近來對酒精濫用或成癮的治療一般困擾於依從性差或具潛在的肝毒害性；所以還極需要一種更有效的方法來治療酒精濫用及成癮。

#### 【發明內容】

本發明提供一種式 (I) 化合物：

(5)



(I)

其中

A 為氮且 B 為碳，或者 A 為碳且 B 為氮；

$R^0$  為芳基任意地具有一或多個取代基，或為雜芳基任意地具有一或多個取代基；

$R^1$  為芳基任意地具有一或多個取代基，或為雜芳基任意地具有一或多個取代基， $-\text{CH}=\text{CH}-R^{1a}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  為氫或化學基團選自  $(C_1-C_8)$  烷基、3-至 8-員部份或全部飽和之碳環，3-或 6-員部份或全部飽和之雜環，芳基、雜芳基、其中該化學基團可任意地具有一或多個取代基；

X 為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、 $-\text{N}(R^{2a})-$  或  $-\text{C}(R^{2b})$

$(R^{2c})-$ ，其中  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及  $R^{2c}$  各自為氫、 $(C_1-C_4)$  烷基、鹵素取代之  $(C_1-C_4)$  烷基或  $(C_1-C_5)$  醯基；（較佳地該  $R^{2a}$  為氫、 $(C_1-C_4)$  烷基或氟取代之  $(C_1-C_4)$  烷基）；且  $R^{2b}$  及  $R^{2c}$  中至少有一者為  $(C_1-C_4)$  烷基或氟取代之  $(C_1-C_4)$  烷基，或者  $R^{2b}$  及  $R^{2c}$  兩者皆為氫）；

$R^{3a}$  及  $R^{3b}$  各自為氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、或鹵素取代之  $(C_1-C_6)$  烷基（較佳地該  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  各自為氫、 $(C_1-C_4)$  烷基或氟取代之  $(C_1-C_4)$  烷基），

(6)

或者  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  中任一者與  $R^4$  共同形成一個完全或部份飽和之 5- 或 6- 員雜環，其中該雜環任意地含有一個額外的雜原子選自氧、氮及硫，且任意地可具有一或多個取代基；及

$R^4$  為一個化學基團其係選自 ( $C_1 - C_8$ ) 烷基、芳基、雜芳基、芳基 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基、3- 到 8- 員部份或全部飽和之碳環、雜芳基 ( $C_1 - C_3$ ) 烷基，5- 6 員內酯、5- 6 員內醯胺、及 3- 至 8- 員部份或全部飽和之雜環，其中該化學基團任意地具有一或多個取代基，

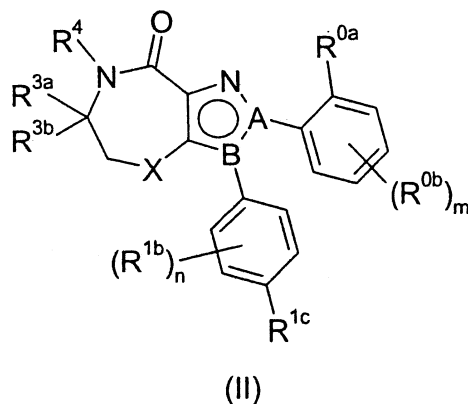
或者  $R^4$  與  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  中任一者共同形成一個完全或部份飽和之 5- 或 6- 員雜環，其中該雜環任意地含有一個額外的雜原子選自氧、氮及硫，且任意地可具有一或多個取代基；

及其藥學可接受鹽類，該化合物或該鹽類之前藥，或該化合物、該鹽類或該前藥之溶劑化物或水合物。

較佳地， $R^0$  及  $R^1$  各自為具取代苯基。更佳地， $R^0$  及  $R^1$  各自為具有一到三個取代基之苯基，該取代基係選自：鹵素（較佳為氯或氟）、( $C_1 - C_4$ ) 烷氧基、( $C_1 - C_4$ ) 烷基、鹵素取代之 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基（較佳為氟取代烷基，更佳為三氟甲基）及氰基。最佳地， $R^0$  為 2- 氯苯基、2- 氟苯基、2, 4- 二氯苯基、2- 氟- 4- 氯苯基、2- 氯- 4- 氟苯基、2- 甲基苯基或 2, 4- 二氟苯基；且  $R^1$  為 4- 氯苯基、4- 氟苯基、4- 乙苯基、4- 異丙苯基、4- 乙氧苯基、4- 異丙氧苯基、4- 三氟甲苯基或 4- 氟苯基

較佳地  $R^4$  為一個化學基團其係選自  $(C_1 - C_8)$  烷基、芳基  $(C_1 - C_4)$  烷基、3-到 8-員部份或全部飽和之碳環、及 3-至 8-員部份或全部飽和之雜環，其中該化學基團任意地具有一或多個取代基，或者  $R^4$  與  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  中任一者共同形成一個完全或部份飽和之 5-或 6-員雜環，其中該雜環任意地具有一或多個取代基。更佳地， $R^4$  為  $(C_1 - C_8)$  烷基、鹵素取代之  $(C_1 - C_8)$  烷基（較佳為氟取代  $(C_1 - C_8)$  烷基、環戊基、環己基、哌啶-1-基、吡咯啶-1-基或嗎啉-1-基。

於本發明一較佳具體例中，係提供如下式 (II) 化合物：



其中

$A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、及  $R^4$  定義如上（較佳基團亦定義如上）；

$R^{0a}$ 、 $R^{0b}$ 、 $R^{1b}$  及  $R^{1c}$ 、各自為鹵素、 $(C_1 - C_4)$  烷氧基、 $(C_1 - C_4)$  烷氧基、 $(C_1 - C_4)$  烷基、鹵素取代之  $(C_1 - C_4)$  烷基或氰基（較佳地  $R^{0a}$  為氯、氟、或甲基； $R^{0b}$  為氯、氟或氫（即  $m$  為 0）； $R^{1c}$  為氯、氟、 $(C_1 - C_4)$ ）

(8)

烷基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或氰基；且 R<sup>1b</sup> 為氫（即 n 為 0）。

n 及 m 各自為 0、1 或 2；

及其藥學可接受鹽類，該化合物或該鹽類之前藥，或該化合物、該鹽類或該前藥之溶劑化物或水合物。

本發明之較佳化合物包括有：3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-（2,2,2-三氟乙基）-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-（2,2-二氟丙基）-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-（2,2-二氟丁基）-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-異丙基-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-（2,2,2-三氟乙基）-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑並[4,3-e][1,4]二氮雜草-8-酮；1-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-5,6,7,7a,8,9-六氫-2H-2,3,4a,9-四氮環戊烷並[f]莖-4-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-7-（2,2,2-三氟乙基）-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑並[4,3-e][1,4]二氮雜草-8-酮；3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-6,6-二甲基-7-（2,2,2-三氟乙基）-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑並[4,3-e][1,4]二氮雜草-8-酮

; 2- (2- 氯 苯 基 ) - 1- (4- 氯 苯 基 ) - 2, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10- 八 氫 - 2H- 2, 3, 4a, 10- 四 氮 苯 並 [f] 萹 - 4- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 4, 6, 6- 三 甲 基 - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 4, 5, 6, 7- 四 氫 - 2H- 吡 啶 並 [4, 3- e][1, 4] 二 氮 雜 草 - 8- 酮 ; 2- (2- 氯 苯 基 ) - 1- (4- 氯 苯 基 ) - 9- 甲 基 - 5, 6, 7, 7a, 8, 9- 六 氫 - 2H- 2, 3, 4a, 9- 四 氮 環 戊 烷 並 [f] 萹 - 4- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 4- 甲 基 - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 4, 5, 6, 7- 四 氫 - 2H- 吡 啶 並 [4, 3- e][1, 4] 二 氮 雜 草 - 8- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 6, 7- 二 氫 - 2H, 5H- 4- 硫 - 1, 2, 7- 三 氮 萹 - 8- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 4- 酮 基 - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 4, 5, 6, 7- 四 氫 - 2H- 4  $\lambda^4$ - 硫 - 1, 2, 7- 三 氮 萹 - 8- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 4, 4- 二 酮 基 - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 4, 5, 6, 7- 四 氫 - 2H- 4  $\lambda^4$ - 硫 - 1, 2, 7- 三 氮 萹 - 8- 酮 ; 3- (4- 氯 苯 基 ) - 2- (2- 氯 苯 基 ) - 6, 6- 二 甲 基 - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 6, 7- 二 氫 - 2H, 5H- 4- 硫 - 1, 2, 7- 三 氮 萹 - 8- 酮 ; 2- (2- 氯 苯 基 ) - 3- (4- 氯 苯 基 ) - 7- (2, 2, 2- 三 氟 乙 基 ) - 6, 7- 二 氫 - 3H, 5H- 4- 氧 - 1, 3, 7- 三 氮 萹 - 8- 酮 ; 2- (2- 氯 苯 基 ) - 3- (4- 氯 苯 基 ) - 7- (2, 2- 二 氟 丙 基 ) - 6, 7- 二 氫 - 3H, 5H- 4- 氧 -

1, 3, 7-三氮莖-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-6, 6-二甲基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-6, 7-二氫-2H, 5H-4-氧-1, 2, 7-三氮莖-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-4, 5, 6, 7-四氫-3H-咪唑並[4, 5-e][1, 4]二氮雜草-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-4, 5, 6, 7-四氫-3H-咪唑並[4, 5-e][1, 4]二氮雜草-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-4, 6, 6-三甲基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-4, 5, 6, 7-四氫-3H-咪唑並[4, 5-e][1, 4]二氮雜草-8-酮；2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-6, 7-二氫-3H, 5H-4-硫-1, 3, 7-三氮莖-8-酮；2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-4-酮基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-4, 5, 6, 7-四氫-3H-4 $\lambda^4$ -硫-1, 3, 7-三氮莖-8-酮；2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-4, 4-二酮基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-4, 5, 6, 7-四氫-3H-4 $\lambda^4$ -硫-1, 3, 7-三氮莖-8-酮；及2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-6, 6-二甲基-7-(2, 2, 2-三氟乙基)-6, 7-二氫-3H, 5H-4-硫-1, 3, 7-三氮莖-8-酮；其藥學可接受鹽類，或該化合物或鹽類之溶劑化物或水合物。

某些在此所述之化合物具有至少一個掌徵中心；所以

熟悉此技術者應瞭解地所有在此所示及討論之化合物之立體異構物（對映異構物及非對映異構物）皆屬本發明之範圍。此外，此等化合物之互變異構物係屬本發明之範疇。

本發明之化合物已顯示出可為有用的類大麻受器配體（更詳言之，為 CB1 受器拮抗劑）。據此，本發明之另一態樣為一種藥學組成物，其包含（1）一種本發明之化合物及（2）一種藥學可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。較佳地，該組成物含有治療有效份量之本發明化合物。該組成物亦可含有至少一種額外的藥物（詳下文所述）。較佳藥物包括尼古丁受器部份興奮劑、類鴉片拮抗劑（如（奈翠酮（naltrexone）及奈蜜芬（nalmefene））、多巴胺激導劑（如阿樸嗎啡）、注意力不足失調症（ADD 包括注意力不足過動症（ADHD）治療劑（如 Ritalin<sup>TM</sup>，Strattera<sup>TM</sup>，Concerta<sup>TM</sup> 及 Adderall<sup>TM</sup>）及抗肥胖劑（如下文所述）。

於本發明另一具體例中提供一種於動物體治療類大麻受器（較佳地 CB1 受器）拮抗劑調節之疾病、病況或失調症之方法，其包括對有需要之動物投予治療有效份量之本發明化合物（或其藥學組成物）。

由類大麻受器拮抗劑調節之疾病、病況或失調症包括飲食失調（如狂食症、厭食症及善飢症）、體重減輕或體重控制（如降低卡路理量或攝食量，及/或抑制食慾）、肥胖、憂鬱症、非典型性憂鬱症、兩極失調、精神病、精神分裂、行為癮、報酬相關行為之抑制（如特定情境之避

免，如尼古丁及嗎啡引起之特定情境喜好之抑制）、藥物濫用、上癮、衝動及酒癮（如酒精濫用、成癮及/或依賴包括禁慾、降低癮癖及再度喝酒之預防等治療）、煙草濫用（如煙癮、戒除及/或依賴包括降低癮癖及防止再度吸煙等治療）、癡呆（包括記憶喪失、阿滋海默症、老年癡呆、血管性癡呆、輕微認知受損、老化相關之認知衰退、輕微神經性認知失調症）、男性性功能障礙（如勃起困難）、癲癇發作異常、癲癇、發炎、消化道異常（如消化道蠕動或腸道推動功能障礙）、注意力不足失調症（ADD/ADHD）、帕金森氏症、及第 II 型糖尿病。於較佳具體例中，此方法係用來治療體重減輕、肥胖、善飢、ADD/ADHD、癡呆、酒癮、及/或尼古丁濫用。

本發明化合物可組合其它藥物來投藥。較佳的藥物包括尼古丁受器部份促動劑、類鴉片拮抗劑（如（奈翠酮（包括奈翠酮貯庫）、反濫用劑及奈蜜芬）、多巴胺激導劑（如阿樸嗎啡）、ADD/ADHD 治療劑（如鹽酸苯哌啶醋酸甲酯（如 Ritalin<sup>TM</sup> 及 Concerta<sup>TM</sup>）、原子模色汀（atomoxetine）（如 Strattera<sup>TM</sup>）及兩性胺（amphetamines）（如 Adderall<sup>TM</sup>））及抗肥胖劑如阿樸-B/MTP 抑制劑、11 $\beta$ -羥基類固醇去氫酶-1（11 $\beta$ -HSD 第 1 型）抑制劑、肽 YY<sub>3-36</sub> 或其類似物，MCR-4 促動劑，CCK-A 促動劑、單胺再攝取抑制劑、擬交感神經劑、 $\beta_3$ -腎上腺素激導性受器促動劑、多巴胺受器促動劑、黑素細胞刺激激素受器類似物、5-HT<sub>2c</sub> 受器促動劑、黑素集中激素

受器拮抗劑、列普汀 (leptin)、列普汀類似物、列普汀受器促動劑、神經節肽受器拮抗劑、脂質酶抑制劑、韓蛙皮素受器促動劑、神經肽-Y 受器拮抗劑、擬甲狀腺素劑、脫氫表雄脂酮或其類似物、糖皮質激素受器拮抗劑、阿立新受器拮抗劑、類高血糖素肽-1 受器促動劑、睫狀神經營養因子、人類刺鼠相關蛋白質拮抗劑、葛雷靈 (ghrelin) 受器拮抗劑、組織胺第 3 受器拮抗劑或反向促動劑，及神經調節胺 U 受器促動劑等。

此種組合治療法之投藥可以採用 (a) 單一藥學組成物，其包含一種本發明之化合物、至少一種如上所述之額外藥物及一種藥學可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑；或 (b) 兩種個別的藥學組成物，包含 (i) 第一組成物，其含有一種本發明之化合物及一種藥學可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑，及 (ii) 第二組成物，含有至少一種上述之額外藥物及一種藥學可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。該等藥學組成物可同時或先後以任何順序來投藥。

於本發明另一態樣係提供一種藥學套組，其可供消費者用於動物體治療類大麻受器拮抗劑調節之疾病、病況或失調症。該套組包括 a) 含有本發明化合物之適當劑型，及 b) 說明使用此劑型來治療與類大麻受器 (較佳地該 CB1 受器) 調節有關疾病之方法的說明書。

於本發明再一具體例中一藥學套組係包含了：a) 第一劑型，其內含有 (i) 一種本發明化合物及 (ii) 一種藥學可接受載劑、賦形劑或稀釋劑；b) 第二劑型，其內含有

( i ) 一種如上所述之額外藥物及 ( ii ) 一種藥學可接受載劑、賦形劑或稀釋劑；及 c ) 一種容器。

### 定義

在此使用時，術語"烷基"係指通式  $C_nH_{2n+1}$  之烴基。烷類可為直鏈或分支。例如，術語"(  $C_1 - C_6$  ) 烷基係指含有 1 到 6 個碳原子之單價直鏈或分支脂族基團(如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。類似地烷氧基、醯基(如烷醯基)、烷胺基、二烷胺基、及烷硫基之烷基部份(即烷基基團)都有如上相同定義。當以"任意地具取代"來描述時，該烷基團或烷基基團可無取代或具有一或多個取代基(一般具有一到三個取代基，不過鹵素取代基例外，可為全氯烷基或全氟烷基)個別選自於如下"取代"定義中所列示之取代基。"具鹵素取代之烷基"係指具有一或多個鹵素原子取代之烷基(例如，"具有氟原子取代之烷基"係指氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基、1,2,2,2-四氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基、1,1,1,2-四氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、1,1,1,2,2-五氟乙基、全氟乙基等)。較佳地具鹵素

取代之烷基為以氯－及氟－取代之烷基，更佳地為以氟取代之烷基。當被取代時，該烷基團或烷基基團較佳具氟取代基（如前文所述）、或 1 或 2 個取代基個別選自（ $C_1 - C_3$ ）烷基、（ $C_3 - C_6$ ）環烷基、（ $C_2 - C_3$ ）烯基、芳基、雜芳基、3－到 6－員雜環基、氯、氟基、羥基、（ $C_1 - C_3$ ）烷氧基、芳氧基、胺基、（ $C_1 - C_6$ ）烷胺基、二（ $C_1 - C_4$ ）烷胺基、胺羧酸基（即（ $C_1 - C_3$ ）烷基－ $O - C(O) - NH -$ ）、羥基（ $C_2 - C_3$ ）烷胺基、或酮基，且更佳地具有 1 到 3 個氟基團，或 1 個取代基選自（ $C_1 - C_3$ ）烷基、（ $C_3 - C_6$ ）環烷基、（ $C_6$ ）芳基、6－員雜芳基、3－到 6－員雜環基、（ $C_1 - C_3$ ）烷氧基、（ $C_1 - C_4$ ）烷胺基或二（ $C_1 - C_2$ ）烷胺基。

術語"部份或全部飽和之碳環"（亦稱為"部份或全部飽和之環烷基"）係指部份或完全氫化之非芳香族環且可採單環、雙環或螺環存在。除非另有說明，否則該碳環一般係指 3－到 8－員環。例如部份或完全飽和之碳環（或環烷基）包括有例如環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、原冰片基（雙環[2.2.1]庚基）、原冰片烯基、雙環[2.2.2]辛基等。當以"任意地被取代"來說明時，該部份飽和或全部飽和之環烷基可無取代或具有一或多個取代基（典型地為 1 到 3 個取代基）個別選自於前文"具取代"定義中所述之諸取代基。具取代之碳環亦包括了該碳環係與苯環稠合在一起（如 基）之基團。該碳環亦可

用該碳環系統內任一碳原子依附到一化學實體或基團上。當具取代時，該碳環較佳地係被 1 或 2 個個別選自 (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) 烯基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 亞烷基、芳基、雜芳基、3- 到 6- 員雜環基、氯、氟、氰基、羥基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷氧基、芳氧基、胺基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷胺基、二(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷胺基、胺羧酸基(即(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷基 - O - C(O) - NH -)、羥基(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) 烷胺基、或酮基，或較佳地具有 1 或 2 個取代基選自(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) 烷基、3- 到 6- 員雜環基、氟、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷胺基或二(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) 烷胺基。類似地，一基團(如環烷基烷基、環烷胺基等)之任何環烷基部份皆具有如上同樣的定義。

術語"部份飽和或全部飽和之雜環基"(亦被稱為"部份飽和或全部飽和之雜環")係指部份或完全氫化之非芳香族環且可採單環、雙環或螺環存在。除非另有說明，否則該雜環一般係指含有一到 3 個個別選自硫、氧及/或氮之雜原子(較佳為 1 或 2 個雜原子)之 3- 到 6- 員環。部份飽和或全部飽和之雜環包括了基團如環氧基、氮丙啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、吡咯啶基、N- 甲基吡咯啶基、咪唑啶基、咪唑啉基、哌嗪基、吡唑啶基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、2H- 色烯基、噁嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫噻吩基、1, 1- 二氧化四氫噻吩基等。當以"任意地被取代"來說明時，該部份飽和或全部飽和之雜環基可無取代或具有一或多個取代基(典型地為 1 到 3 個取代基)個別選自於前文"具取代"定義中所述

之諸取代基。具取代之雜環基包括了與一個芳基或雜環基稠合之雜環基（如 2, 3-二氫苯並呋喃基、2, 3-二氫吡啶基、2, 3-二氫苯並噻吩基、2, 3-二氫苯並噻唑基等）。當具取代時，該雜環較佳地係被 1 或 2 個個別選自（ $C_1 - C_3$ ）烷基、（ $C_3 - C_6$ ）環烷基、（ $C_2 - C_4$ ）烯基、芳基、雜芳基、3-到 6-員雜環基、氯、氟、氰基、羥基、（ $C_1 - C_3$ ）烷氧基、芳氧基、胺基、（ $C_1 - C_6$ ）烷胺基、二（ $C_1 - C_3$ ）烷胺基、胺羧酸基（即（ $C_1 - C_3$ ）烷基-O-C(O)-NH-）或酮基，或較佳地具有 1 或 2 個取代基選自（ $C_1 - C_3$ ）烷基、（ $C_3 - C_6$ ）環烷基、（ $C_6$ ）芳基、6-員雜芳基、3-到 6-員雜環基或氟。該雜環基可依附在該雜環系統內任一個環原子的化學實體或基團上。類似地，一基團（如雜環基-取代之烷基、雜環羧基等）之任何雜環基部份皆具有如上同樣的定義。

術語"芳基"或"芳香族碳環"係指具有單一或稠合環系統之芳香族基團（如萘、蒽、菲等）。典型的芳基為 6-至 10-員芳香族碳環。當以"任意地被取代"來說明時，該芳基可無取代或具有一或多個取代基（典型地為 1 到 3 個取代基）個別選自於前文"具取代"定義中所述之諸取代基。具取代之芳基包括芳香族基團鏈（如聯苯基、聯三苯基、苯基萘基等）。當具取代時，該芳香族基團較佳地係被 1 或 2 個個別選自（ $C_1 - C_4$ ）烷基、（ $C_2 - C_3$ ）烯基、芳基、雜芳基、3-到 6-員雜環基、溴、氯、氟、碘、氰基、羥基、（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基、芳氧基、胺基、（ $C_1 - C_6$ ）

烷基、二 (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷基、胺羧酸基 (即 (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷基 - O - C (O) - NH - )，且較佳地具有 1 或 2 個取代基選自 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷基、氯、氟、氰基、羥基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷氧基。該芳基可依附在該芳香族環系統內任一個碳原子的化學實體或基團上。類似地，芳醯基或芳醯氧基 (即 (芳基) - C (O) - O - ) 之芳基部份皆具有如上同樣的定義。

術語 "雜芳基" 或 "雜芳香族環" 係指含有至少一個雜原子 (如氧、硫、氮或其組合) 之 5 - 到 10 - 員芳香族環系統之芳香族基 (如吡咯基、吡啶基、吡唑基、吲哚基、呋唑基、噻吩基、呋喃基、苯並呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三嗪基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、嘌呤基、苯並咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並噻吩基、苯並噁唑基等)。該雜芳香族系統可含有單一環或稠合環系統。典型的單環雜芳基為含有一到三個個別選自氧、硫及氮之 5 - 到 6 - 員環，且典型的稠合環雜芳基為含有一到四個個別選自氧、硫及氮之 9 - 到 10 - 員環。當以 "任意地被取代" 來說明時，該雜芳基可無取代或具有一或多個取代基 (較佳地不超過 3 個取代基) 個別選自於前文 "具取代" 定義中所述之諸取代基。當具取代時，該雜芳香族基團較佳地係被 1 或 2 個個別選自 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) 烯基、芳基、雜芳基、3 - 到 6 - 員雜環基、溴、氯、氟、碘、氰基、羥基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷氧基、芳氧基、胺基、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基、二 (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) 烷基、胺羧酸基 (即 (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)

) 烷基 - O - C ( O ) - NH - ) , 且較佳地具有 1 或 2 個取代基選自 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) 烷基、氫、氟、氰基、羥基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) 烷氧基、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) 烷基胺基或二 ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) 烷基胺基。該雜芳基可依附在該芳香族環系統內任一個環原子的化學實體或基團上 ( 如咪唑 - 1 基、咪唑 - 2 基、咪唑 - 4 - 基、咪唑 - 5 - 基、吡啶 - 2 - 基、吡啶 - 3 - 基、吡啶 - 4 - 基、吡啶 - 5 - 基或吡啶 - 6 - 基 ) 。類似地, 雜芳醯基或雜芳醯基氧基 ( 即 ( 雜芳基 ) - C ( O ) - O - ) 之雜芳基部份 ( 即雜芳香族基團 ) 皆具有如上同樣的定義。

術語 " 醯基 " 係指由氫、烷基、部份飽和或完全飽和之環烷基、部份飽和或完全飽和之雜環基、芳基及雜芳基取代之羰基。例如, 醯基包括的基團有例如 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) 烷醯基 ( 如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基、己醯基、第三丁基乙醯基等 ) 、 ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) 環烷羰基 ( 如環丙羰基、環丁羰基、環戊羰基、環己羰基等 ) 、雜環羰基 ( 如吡咯啉羰基、吡啶 - 2 - 酮 - 5 - 羰基、哌啶羰基、哌嗪羰基、四氫呋喃羰基等 ) 、芳醯基 ( 如苯甲醯基 ) 及雜芳醯基 ( 如噻吩基 - 2 - 羰基、噻吩基 - 3 - 羰基、呋喃基 - 2 - 羰基、呋喃基 - 3 - 羰基、1H - 吡咯基 - 2 - 羰基、1H - 吡咯基 - 3 - 羰基、苯 [b] 噻吩基 - 2 - 羰基等 ) 。此外, 該醯基之烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份可為任何一種前文個別定義所述之基團。當以 " 任意地被取代 " 來說明時, 該醯基可無取代或具有一或多個取代基 ( 典型地為 1 到 3 個取代基 ) 個別選自於下文 " 具取代 " 定義

中所述之諸取代基，或者該醯基之烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份可個別由如上所述之較佳或更佳取代基所取代。

術語"被取代"特殊意指且容許一或多種此技術常用之取代基。不過，如一般為熟悉此技術者所瞭解地所選用之取代基宜不會不利地影響該等化合物之藥理特性或不利地干擾該等藥物之用途。任一種如上定義之基團之適當取代基包括（ $C_1 - C_6$ ）烷基、（ $C_3 - C_7$ ）環烷基、（ $C_2 - C_6$ ）烯基、（ $C_1 - C_6$ ）亞烷基、芳基、雜芳基、3-到6-員雜環基、鹵素（如氯、溴、碘及氟）、氰基、羥基、（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基、芳氧基、硫氫基（氫硫基、巰基）、（ $C_1 - C_6$ ）烷硫基、芳硫基、胺基、胺基、（ $C_1 - C_6$ ）烷胺基、二（ $C_1 - C_3$ ）烷胺基、第四銨鹽、胺基（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基、胺羧酸基（即（ $C_1 - C_6$ ）烷基 -  $O - C(O) - NH -$ ）、羥基（ $C_2 - C_6$ ）烷胺基、胺基（ $C_1 - C_6$ ）烷硫基、氰胺基、硝基、（ $C_1 - C_6$ ）胺甲醯基、酮基、醯基、（ $C_1 - C_6$ ）烷基 -  $CO_2 -$  乙醇醯基、甘胺醯基、胍基、脒基、胺磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、硫（ $C_1 - C_6$ ）烷基 -  $C(O) -$ 、硫（ $C_1 - C_6$ ）烷基 -  $CO_2 -$  及其組合。於具取代之化合物（如具取代之芳基（ $C_1 - C_6$ ）烷基"之例中，不論是該芳基或該烷基之任一者，或者該芳基及該烷基兩者皆可具有一或多個取代基（典型地，除了全鹵化取代以外其它都是一到三個取代基）。芳基或雜芳基取代之碳環或雜環基可為稠合環（如 基、二氫苯並呋喃基、二氫吡啶基等）。

術語 "溶劑化物" 係指包含一或多個溶劑分子及通式 (I) 或通式 (II) 所示化合物之分子複合物 (包括其藥學前體及藥學可接受鹽類)。此等溶劑分子為藥學技術常使用者, 其已知對接受者無毒性, 可為例如水、乙醇等。術語 "水合物" 係指該溶劑分子為水之複合物。

術語 "保護基" 或 "Pg" 係指常用來阻斷或保護化合物上的某一特殊官能且同時讓其它官能基團得以進行反應之取代基。例如, "胺基保護基" 係指依附在胺基上的取代基, 其能保護於該化合物內之胺官能基。適當的胺保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基 (BOC)、苯甲氧基羰基 (CBz) 及 9-芴基亞甲氧基羰基 (Fmoc)。類似地, "羥基保護基" 係指位於羥基上且能阻斷或保護該羥官能基之取代基。適當的保護基包括乙醯基及甲矽烷基。"羧基保護基" 係指位於羧基上且能阻斷或保護該羧官能基之取代基。適當的保護基包括  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 、氰乙基、2-(三甲基甲矽烷基)乙基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯基磷基)乙基、硝乙基等。對於保護基及其用途之一般說明, 可參考 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

"治療有效份量" 一詞意指本發明化合物之份量可 (i) 治療或預防特殊疾病、病況或失調症, (ii) 可中和、緩解或減少特殊疾病、病況或失調症之一或多種症狀, 或 (

iii) 可防止或延遲在此所述該特殊疾病、病況或失調症之一或多種症狀的發作。

術語 "動物" 係指人類 ( 男性或女性 ) 、友伴動物 ( 如狗、貓及馬 ) 、食物來源動物、動物園動物、水生動物、鳥類及其它的類似動物物種。 "食用性動物" 係指可作為食物來源之動物如牛、豬、羊及鳥禽。

"藥學可接受" 一詞係指係指該物質或組成物必需化學性地及 / 或毒物學性地可與含於調合物中之其它成份相容，及 / 或與用其治療之哺乳動物相容。

術語 "正在治療"、"治療" 或 "治療處理" 包含預防，即預防性及舒緩性治療。

術語 "由類大麻受器調節" 或 "類大麻受器之調節作用" 對類大麻受器之活化或失活化。例如，配體可作為促動劑、部份促動劑、反向促動劑、拮抗劑或部份拮抗劑。

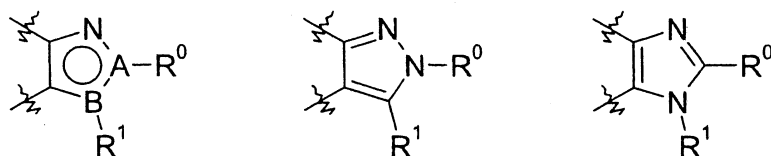
術語 "拮抗劑" 包括完全拮抗劑及部份拮抗劑，以及反向促動劑。

術語 "CB-1 受器" 係指 G-蛋白質偶合第 1 型類大麻受器。

術語 "本發明之化合物" ( 除非另有特殊定義 ) 係指式 ( I ) 、 ( II ) 、 ( I-A ) 、 ( I-B ) 、 ( I-C ) 、 ( I-D ) 、 ( I-E ) 、 ( I-F ) 、 ( I-G ) 、 ( I-H ) 、 ( I-I ) 、 ( I-J ) 、 ( I-K ) 、 ( I-L ) 、 ( I-M ) 、 ( I-N ) 、 ( I-O ) 、 ( I-P ) 及 ( I-Q ) 之化合物，其藥物前體，該化合物及 / 或前藥之藥學可接受鹽類，該等化合物

、鹽類及/或前藥之水合物或溶劑化物，以及所有立體異構物（包括非對映異構物及對映異構物）、互變異構物及同位素標記之化合物。所有非晶形及晶形之化合物亦包括在此範圍內。

在此使用時，於環中以圓圈顯示之結構係指芳香族基。例如，如下化學基團當 A 為氮且 B 為碳時係指吡啶環；且當 A 為碳且 B 為氮時係咪唑。



#### 【實施方式】

本發明化合物可用合成途徑來合成，特別是在參照本發明說明書內容之揭示後可知此等途徑包括了類似於熟悉化學技術者習知之方法。該等起始材料一般可用市售來源來取得，如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) 或使用熟知此技術者習知之方法來製得（如使用一般述於 Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)，或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 包括附錄（亦可經由 the Beilstein 線上資料庫取得））。

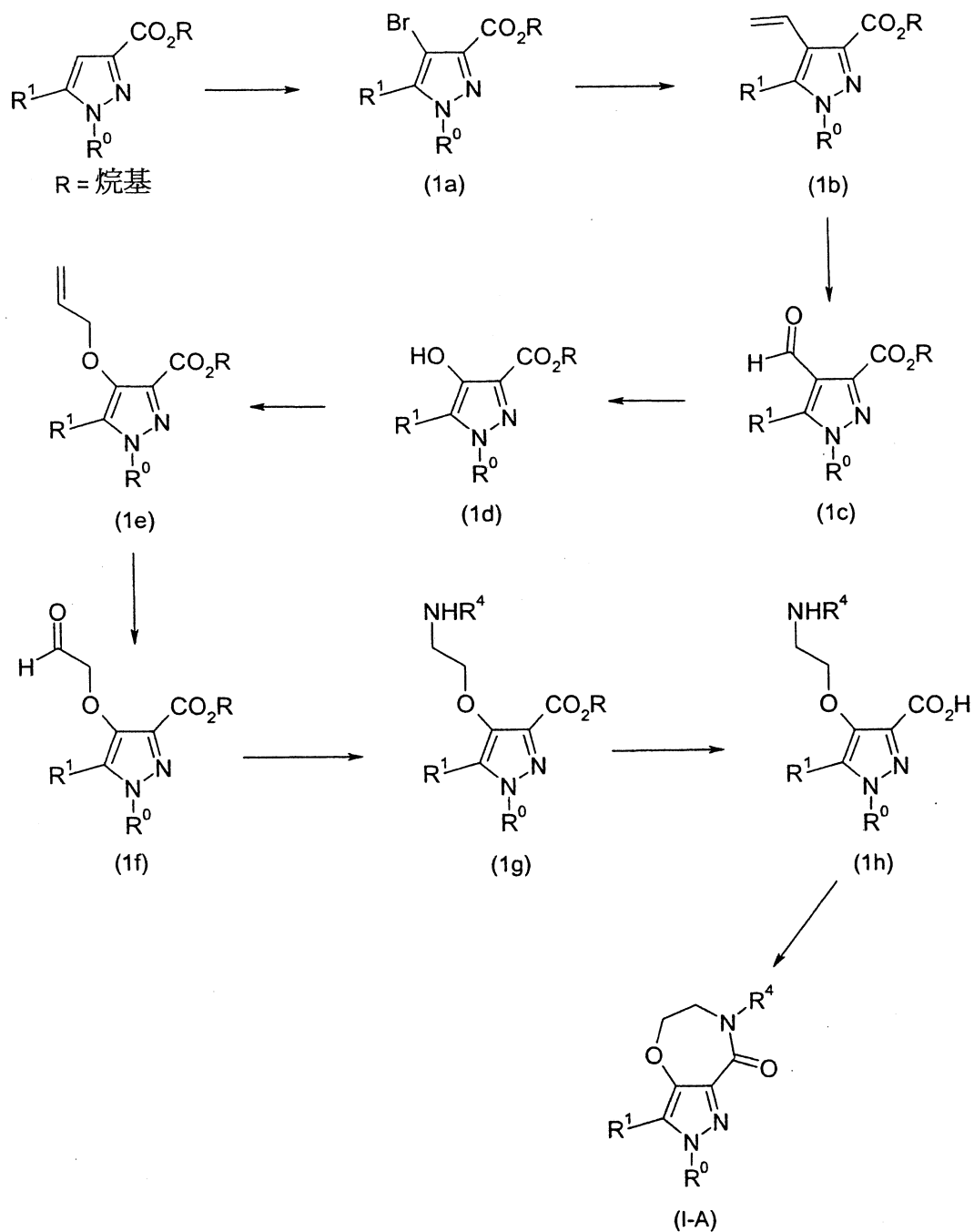
為了用以顯示，如下反應簡圖係提供合成本發明化合物之主要途徑以及主要中間體。至於個別反應步驟之更詳細描述可參考如下實施例部份。熟悉此技術者應可了解還

能使用其它合成途径来合成本发明化合物。虽然在简图中有显示特殊起始材料及反应剂且于下文中进行讨论，不过仍可轻易使用其它起始材料及反应剂来取代以提供多种衍生物及/或反应条件。此外，以如下方法製得之诸多化合物还可使用熟悉此技术者习知的传统化学法之揭示下进一步地改质。

於本發明化合物之製備中，可能會需要保護中間體之遠端官能基（如第一或第二胺）。此等保護作用之需求將視該遠端官能基之特性及製法之反應條件而異。適當的胺－保護基（NH－Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基（BOC）、苯甲氧羰基（CBz）及 9－芴亞甲氧基羰基（Fmoc）。此等保護作用之需求可由熟悉此技術者輕易地決定。對於保護基及其用途之一般說明，可參考 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

簡圖 I 顯示可來提供本發明化合物（其中 A 為氮且 B 為碳且 X 為 O，即式（I-A）化合物）之一般步驟。

(25)



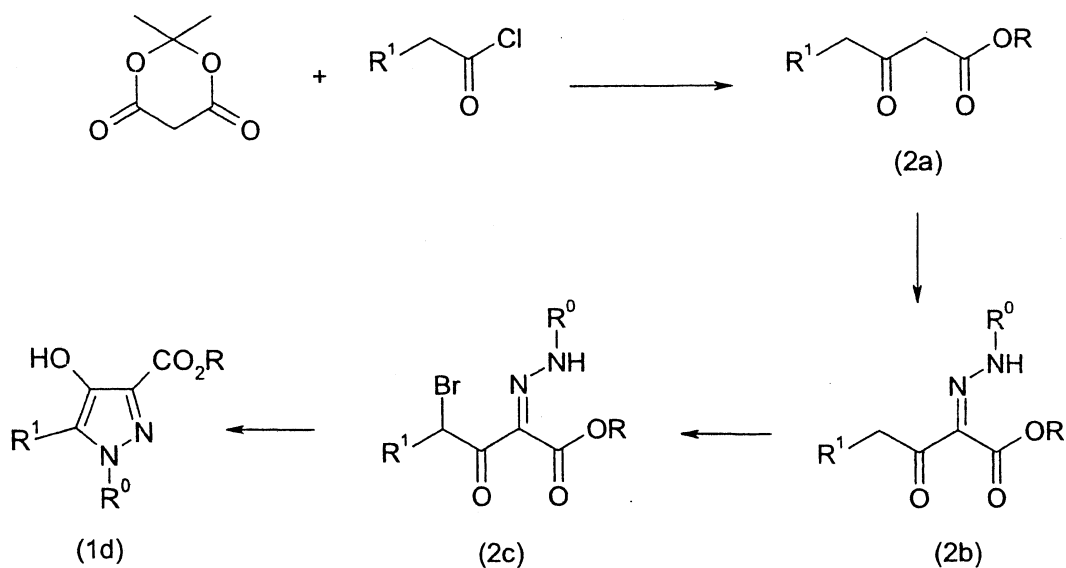
簡圖 I

該起始性吡唑酯可使用美國專利第 5,624,941 號所述方法來製備且其併此以為參考。該等溴中間體 (1a) 可使用熟悉此技術者習知之傳統溴化步驟來製備。例如,該吡唑酯可於質子性溶劑 (如醋酸) 中且於約 10°C 到約 -10

$^{\circ}\text{C}$  之溫度下用溴處理。然後可藉著將該溴中間體 (1a) 用三丁基乙烯基錫及肆三苯基磷鉀於極性溶劑 (如二甲基甲醯胺 (DMF)) 於高溫下處理來引入乙烯基。而後該乙烯基可被氧化性地切成對應醛。例如, 該乙烯基中間體 (1b) 可用四氧化鐵於存在 N-甲基嗎啉-N-氧化物下於水性溶劑中 (如二噁烷及水) 於約室溫下反應接著用過碘化鈉來處理。然後該醛基可藉著將該醛中間體 (1c) 用多元酸 (如間位氯過苯甲酸) 於非質子性溶劑 (如二氯甲烷) 處理接著用強鹼 (如三乙胺) 於質子性溶劑 (如甲醇) 中處理來轉化成羥基。適當的烯丙基可使用習知方法與該羥基縮合而形成所需之烯丙基醚中間體 (1e)。例如, 該羥基中間體 (1d) 可先用強鹼 (如氫化鈉) 接著加入所需的烯丙基溴於極性溶劑 (如二甲基亞砷 (DMSO)) 來處理。突出的烯烴基可使用類似於如上所述將乙烯基中間體 (1b) 轉化成對應的醛中間體 (1c) 的步驟來氧化性地切成對應的醛。所需的胺基 ( $-\text{NHR}^4$ ) 可藉著將醛中間體 (1e) 用所需胺 ( $\text{R}^4\text{NH}_2$ ) 於存在三乙醯氧基硼氫化鈉 ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) 於質子性溶劑 (如乙酸及 1,2-二氯乙烷) 處理來引入。該羧基保護基可藉著將該酯用強鹼 (如氫氧化鹼金屬, 如氫氧化鉀) 於質子性溶劑 (如乙醇) 處理來去除。該胺基中間體 (1h) 而後可藉著用 1-丙烷磷酸環狀酐於存在一種鹼 (如三乙胺) 於非質子性溶劑 (1,2-二氯乙烷) 處理來環化成終產物 (I-A)。

如下簡圖 II 顯示中間體 (1d) 的另一種合成法。

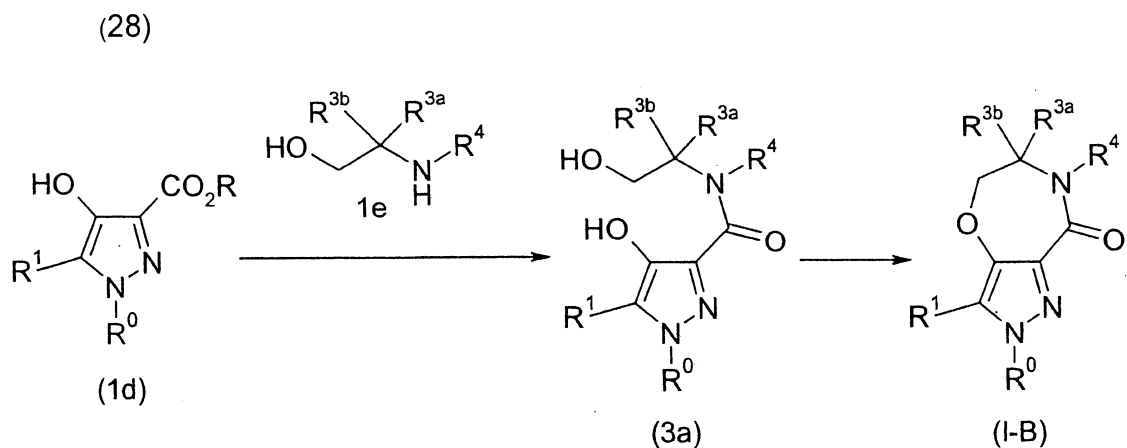
(27)



簡圖 II

該酮基酯中間體 (2a) 可藉著將所需鹽基氯用 2, 2-二甲基-[1, 3]二噁烷-4, 6-二酮於存在一種鹼 (如吡啶) 於非質子溶劑 (如氯化甲烷) 接著於質子溶劑 (如乙醇) 中以高溫加熱縮合製成。肼叉中間體 (2b) 可藉著將該酮基酯 (2a) 用所需胺於存在硝酸鈉於酸性基質 (如醋酸水溶液) 中處理來製備。該溴基可使用熟悉此技術者習知的標準溴化技術來引入。例如, 中間體 (2b) 可用溴化銅 (II) 於非質子溶劑 (如醋酸乙酯及氯仿) 於高溫下處理。該溴中間體 (2c) 之環化可藉著在極性溶劑 (如甲醇) 於存在醋酸鈉 (或三乙基胺) 中加熱而達成。

簡圖 III 顯示從中間體 (1d) 來合成本發明化合物, 其中 A 為氮且 B 為碳且 X 為 O, 即式 (I-B) 化合物。

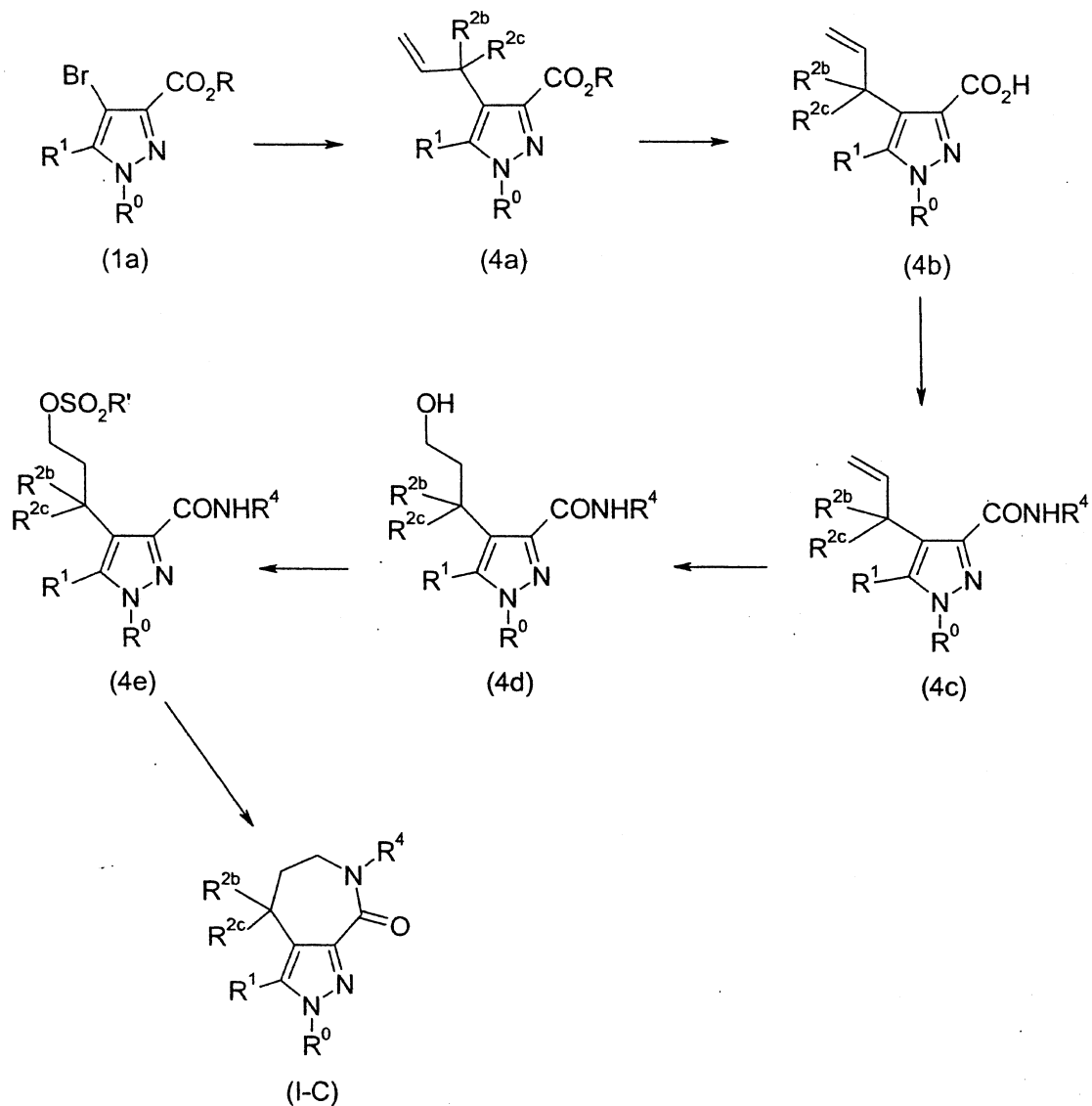


簡圖 III

該醯胺中間體 (3a) 可從羧酸酯 (1d) 用中間體 (1e) 於高溫下於非質子溶劑 (如甲苯) 中縮合所需經胺基化合物來製成。而後該式 (I-B) 化合物可使用熟悉此技術者習知之標準醚形成反應來製得。例如，該醚鍵結可使用 Mitsunobu 反應條件 (1, 1'-(氮二羰基)二哌啶 (ADDP) 於存在三苯基磷) 來形成。參考 Mitsunbu, O., Synthesis, 1 (1981)。

簡圖 IV 顯示可用來製造本發明化合物 (其中 A 為氮且 B 為碳且 X 為  $-C(R^{2b})(R^{2c})-$ , 其中  $R^{2b}$  及  $R^{2c}$  定義如上) 之一般方法。

(29)

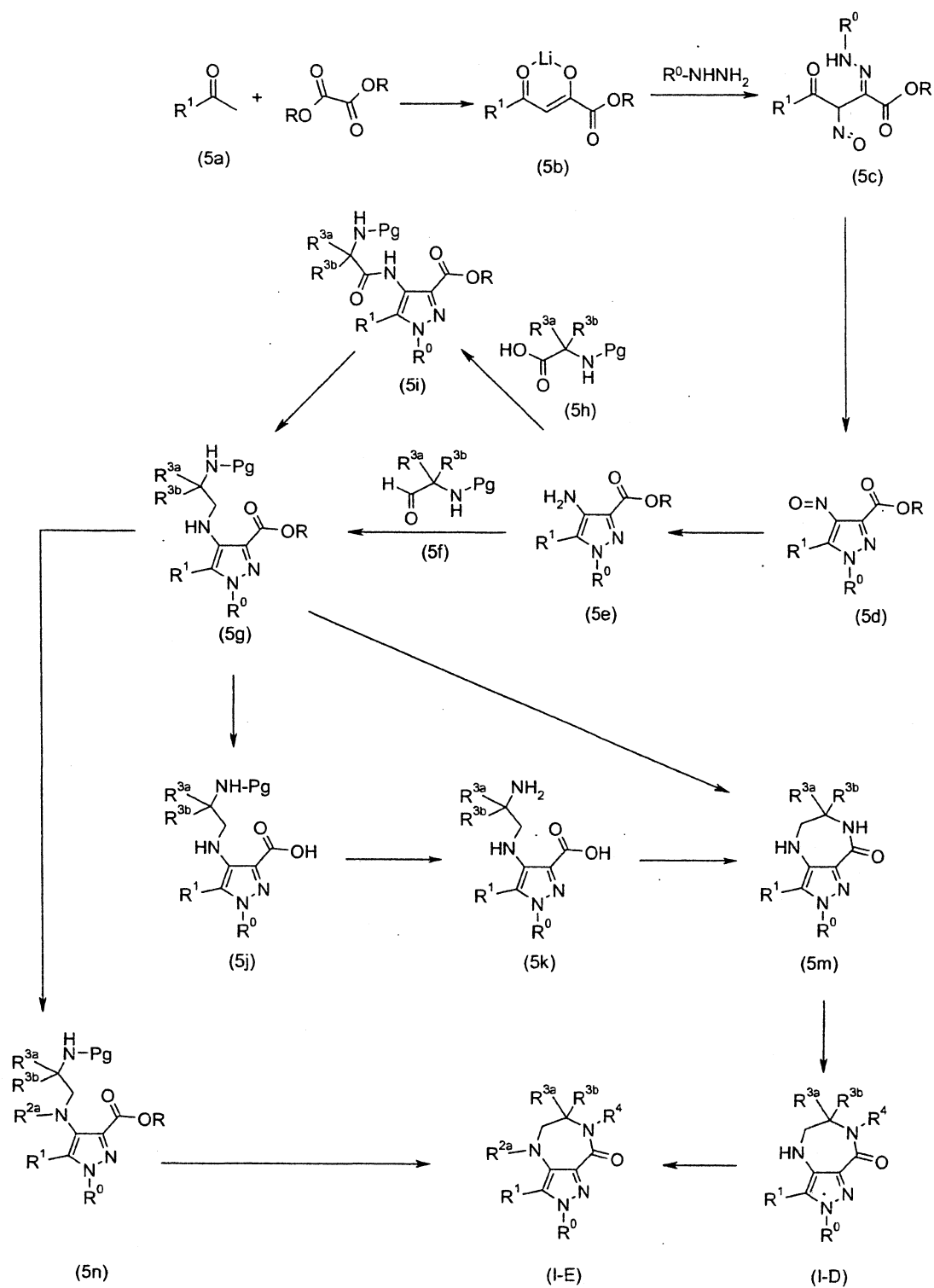


簡圖 IV

該中間體 (4a) 之烯丙基可藉著用所需有機錫烷使用類似於 Martorell, G. 等人, 於 "Palladium catalyzed cross-coupling of phenol triflates with organostannanes. A versatile approach for the synthesis of substituted resorcinol dimethyl ethers," Tetrahedron Lett., 31 (16), 2357-2360 (1990) 所述之類似步驟透過鈀 (Pd(0)) 催化偶合該溴中間體 (1a) 來引入。例如, 中間體 (

1a) 可用所需有機錫烷 (如烯丙基 -  $\text{SnBu}_3$ ) 於存在鈀催化劑 (如  $\text{Pd}(0)$ ) / 膦 (如三苯基膦, 1, 1'-雙聯苯基膦二茂鐵 (dppf), 1, 3-雙聯苯基-膦丙烷 (dppp) 或 1, 2-雙聯苯基膦乙烷 (dppe) / 氯化鋰) 於回流 DMF 中處理。該羧基保護基亦可使用熟悉此技術者習知方法, 如使用鹼金屬強鹼 (如氫氧化鉀) 於質子性溶劑 (如乙醇) 處理來去除。而後該羧基可用所需胺 ( $\text{R}^4\text{NH}_2$ ) 縮合以製得該醯胺中間體 (4c)。例如, 羧酸中間體 (4b) 可用  $\text{R}^4\text{NH}_2$  於存在 1-丙烷磷酸環狀酐及鹼 (如三乙胺) 於非質子溶劑 (如 1, 2-二氯乙烷) 中處理。該醯胺中間體 (4c) 之乙烯基可用熟悉此技術者習知之傳統方法來水合。例如, 醯胺中間體 (4c) 可用 9-硼雙環[3.3.1]壬烷 (9-BBN) 於非質子溶劑 (如四氫呋喃 (THF)) 中反應接著加入過氧化氫及氫氧化鈉水溶液來處理。然後所產生之羥基中間體 (4d) 可藉著將該羥基與烷基磺醯基氯 (如  $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$ ) 於存在鹼 (如三乙胺) 及非質子性溶劑 (如氯化甲烷) 反應來磺醯化。該磺醯化中間體 (4e) 可藉用強鹼 (如氫化鈉) 於非質子溶劑 (如 THF) 處理來環化成終產物 (I-C)。

簡圖 V 顯示可用來製造本發明化合物 (其中 A 為氮且 B 為碳且 X 為  $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ , 其中  $\text{R}^{2a}$  定義如上) 之一般方法。



簡圖 V

鋰鹽 (5b) 可如 WO00/46209 所述，將甲基酮 (5a) 用六甲基二矽疊氮化鋰於溫度於  $-78^{\circ}\text{C}$  於非質子溶劑如

THF 處理，接著用草酸二甲酯縮合來製得。然後將分離出的鋰鹽（5b）溶於酸如醋酸中且於溫度約  $0-10^{\circ}\text{C}$  下逐滴加入亞硝酸鈉水溶液亞硝化（Tetrahedron, 3, 209 (1958); Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 208 (1979)）。然後將具取代之肼直接加到反應混合物中以生成中間體（5c）。（5c）的環化係將中間體（5c）加熱且加入催化有效份量之酸如濃硫酸於溶劑如異丙醇於溫度約  $60^{\circ}\text{C}$  下進行反應以生成亞硝基吡唑（5d）。該中間體（5d）之亞硝基可藉著將該（5d）用連二亞硫酸鈉於溶劑混合物如醋酸乙酯及水之混合物處理，而還原成氨基吡唑（5e），其可用適當保護之氨基醛（5f）及反應劑如三乙醯基硼氫化鈉或氫硼氫化鈉還原性地烷化以生成中間體（5g）（參考例如 EP 1329160）。另一選擇地，胺（5e）可與酸（5h）於標準條件下偶合成醯胺（5i），其而後可被還原（如用  $\text{BH}_3$ ）成胺（5g）。於（5g）內之羧酸保護基可用強鹼（如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鉀）於極性、質子性溶劑（如乙醇）水解來產生中間體（5j）。使用標準方法（如三氟乙酸或水性鹽酸於乙醇來除去 Boc 基團，氫解以除去 Cbz 基團）來除去胺基保護基可生成胺基酸衍生物（5k），其可於存在偶合劑（如 EDC 或 O-（7-氮苯並三唑-1-基）-N, N, N', N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽（HATU））下環化以形成內醯胺（5m）。式（I-D）化合物可從（5m）用適當烷化劑（如  $\text{R}^4-\text{X}$  其中 X 為離基）於存在強鹼（如氫化鈉）於極性溶劑（如 DMF、THF）中處理來製成。

式 (I-E) 化合物可從 (I-D) 用鹼如氫化鈉或六甲基二矽疊氮化鈉於溶劑如 DMF 處理，接著用  $R^{2a}-X$  烷化來去質子化而製成。(I-D) 用適當取代之醯基氯或醯基酐於存在第三鹼如吡啶、三乙胺或二異丙基乙基胺於非極性溶劑如  $CH_2Cl_2$  或苯處理可提供式 (I-E) 化合物其中  $R^{2a}$  為  $(C_1-C_4)$  烷基羰基。於特殊情況下，可能會需要先用三氟乙醯基保護中間體 (5m) 中的 N-4 胺基，該保護基在後續步驟中用  $R^4-X$  烷化來去除掉。於 (I-E) 中之  $R^{2a}$  亦可藉著將中間體 (5g) 用適當取代之醯化劑於存在鹼 (如 DMAP、吡啶) 於非極性溶劑 (如  $CH_2Cl_2$ ) 處理來於處理程序中較早引入。若有需要，中間體 (5g) 之醯胺基可於存在酯官能基下使用  $BH_3$  於極性溶劑 (如 THF) 中選擇性地還原。(5g) 的去保護及環化如先前所述般可用來提供式 (I-E) 化合物。

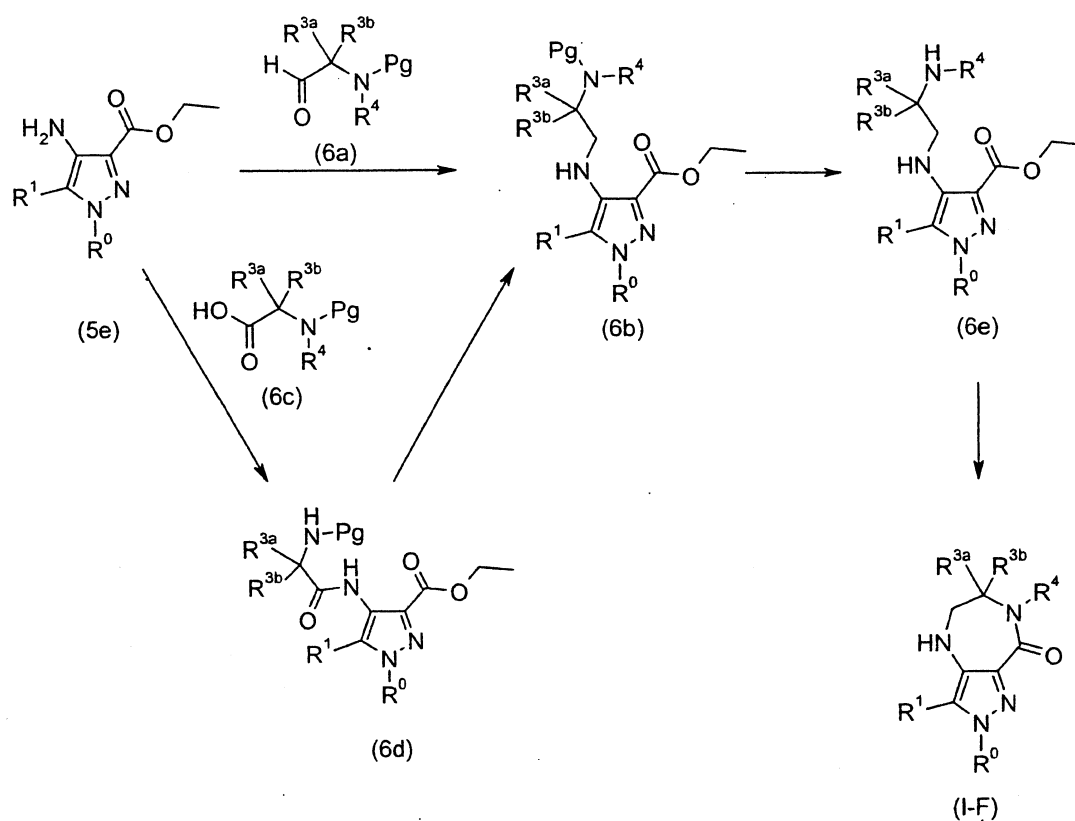
式 (I-D) 化合物之代表性實例可如簡圖 IV 所述步驟來製備，其包括：3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶並[4,3-e][1,4]二氮雜草-8-酮；及 3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-6,6-二甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶並[4,3-e][1,4]二氮雜草-8-酮

式 (I-E) 化合物之代表性實例可如簡圖 IV 所述步驟來製備，其包括：3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-4,6,6-三甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,

(34)

5, 6, 7-四氫-2H-吡啶並[4, 3-e][1, 4]二氮雜草-8-酮。

簡圖 VI 列示簡圖 V 所述步驟之變化，其中  $R^4$  取代基已出現在起始醛 (6a) 或酸 (6c) 上。

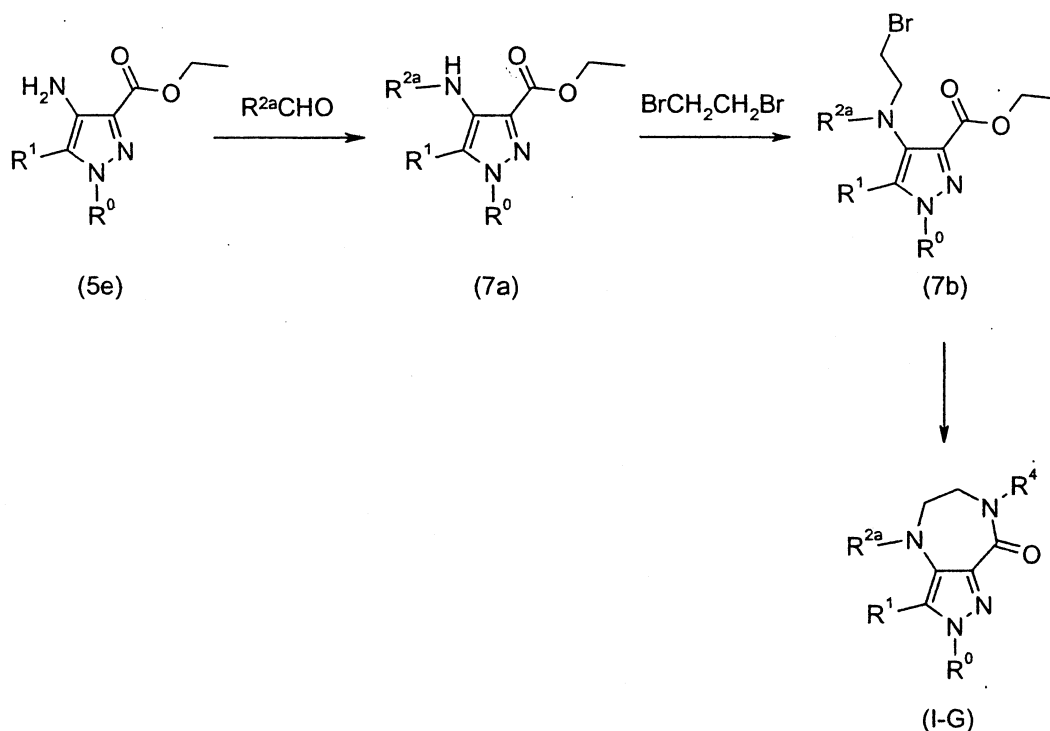


簡圖 VI

該胺基吡啶中間體 (5e) 可用醛中間體 (6a) 存在酸催化劑 (如醋酸) 及還原劑 (如  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) 於非極性溶劑 (如 1, 2-二氯乙烷) 處理以生成中間體 (6b)。另外，胺 (5e) 可用酸 (6c) 於標準條件下醯化以生成醯胺 (6d)，其而後可被還原 (如  $\text{BH}_3$ ) 而生成胺 (6b)。於標準條件下去除胺保護基可生成中間體 (

6e)，其可如前所述般被轉化成內醯胺（I-F）。式（I-F）化合物之代表性實例可如簡圖 VI 所述步驟來製備，其包括：2-（2-氯苯基）-1-（4-氯苯基）-9-甲基-5,6,7,7a,8,9-六氫-2H-2,3,4a,9-四氮環戊並[f]莖-4-酮；及 2-（2-氯苯基）-1-（4-氯苯基）-2,5,6,7,8,8a,9,10-八氫-2,3,4a,10-四氮苯並[f]莖-4-酮。

簡圖 VII 顯示製備本發明化合物（其中 A 為氮，B 為碳， $R^{3a}$  為氫且  $R^{3b}$  為氫且 X 為  $-N(R^{2a})-$ ，其中  $R^{2a}$  定義如上）之另一種步驟。



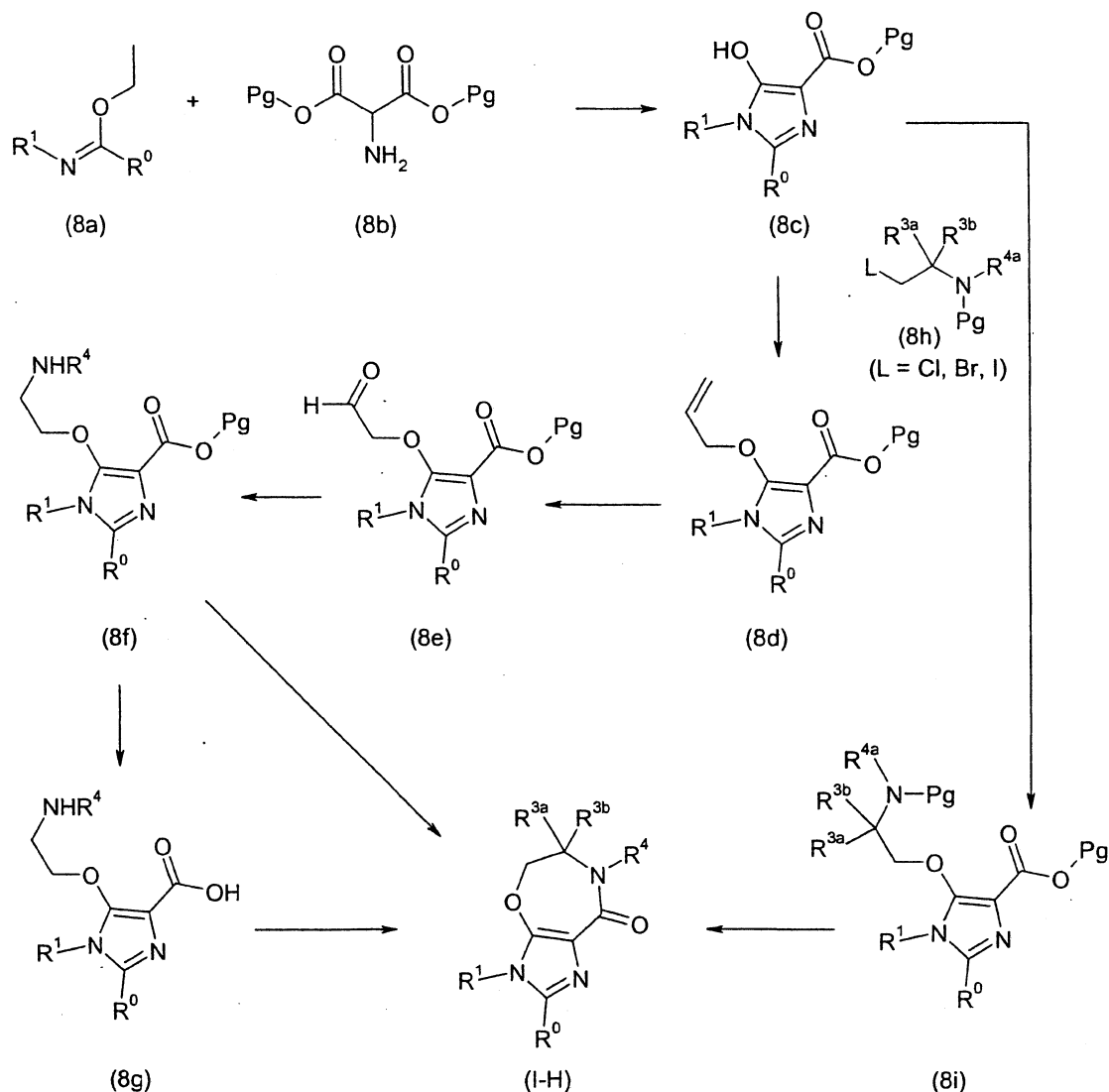
簡圖 VII

中間體（7a）可由胺（5e）使用熟悉此技術者習知之

還原性胺化步驟來製備。中間體 (7a) 可藉著醯化 (5e) 、接著如稍早所述進行選擇性醯胺還原作用來製備。而後該胺可被同系化成溴化物 (7b) , 如用 1, 2-二溴乙烷於存在鹼如碳酸鉀或碳酸鈉於適當溶劑 (如乙腈、THF 或 DMF) 於溫度約 0 – 100 °C 下使用如述於 *Heteroatom Chemistry*, 13, 63 – 71 (2002) 之步驟來烷化。用第一胺來後續處理可產生第二胺 (參見 US 6,207,663 號) , 其可同時環化成內醯胺 (I – G) 。另外, 該酯可使用熟悉此技術者習知的條件來被水解成酸且而後與胺偶合以形成該內醯胺 (I – G) 。式 (I – G) 化合物之代表性實例可如簡圖 VII 所述步驟來製備, 其包括: 3 – (4 – 氯苯基) – 2 – (2 – 氯苯基) – 4 – 甲基 – 7 – (2, 2, 2 – 三氟乙基) – 4, 5, 6, 7 – 四氫 – 2H – 吡啶並 [4, 3 – e][1, 4]二氮雜草 – 8 – 酮。

本發明之化合物其中 A 為碳、B 為氮、 $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  為氫且 X 為 O 可依如下簡圖 VIII 來製備。

(37)



簡圖 VIII

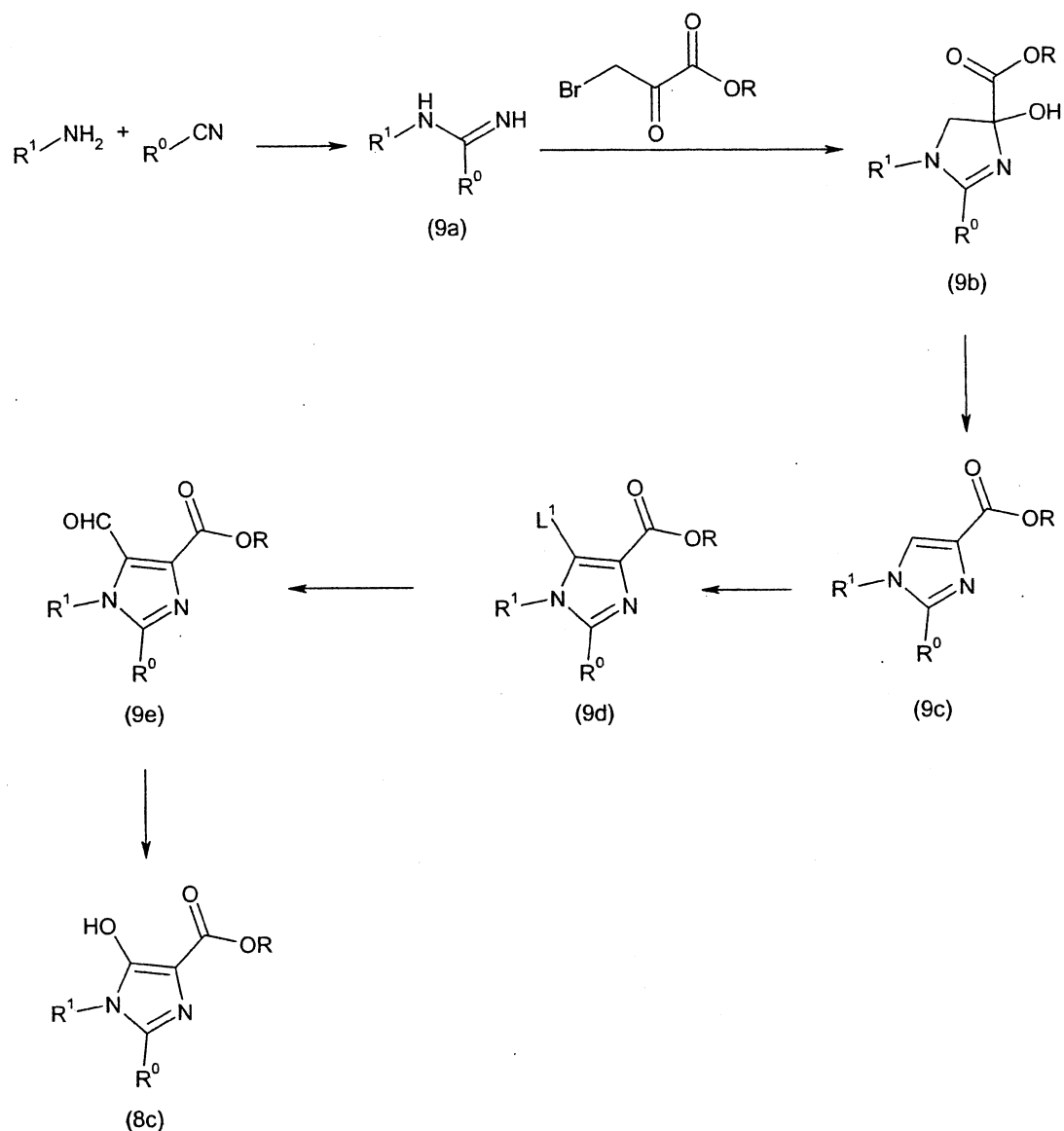
中間體 (8a) 可採類似述於 J. Het. Chem. 19, 193 - 200 (1982) 之方法與胺丙二酸二烷基酯 (8b) 反應以生成 5-羥基-1H-咪唑-4-羧酸烷基酯衍生物 (8c)。(8c) 與烯丙基溴於極性溶劑 (如 THF) 使用弱鹼 (如碳酸鈉) 處理可提供 O-烷基化中間體 (8d)。該 (8d) 內之烯烴基可使用四氧化鐵於存在 N-甲基嗎啉-N-氧化物下於水性溶劑 (如二噁烷及水) 中二羥基化及該二

醇中間體可使用過碘酸鈉氧化性切成中間體 (8e)。該醛 (8e) 與適當取代之胺 ( $R^4NH_2$ ) 於存在酸觸媒 (如 HOAc) 及還原劑 (如  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ) 處理可生成中間體 (8f)。水解 (8f) 內之羧酸保護基可生成中間體 (8g)，其可如前所述於存在 EDC 或 HATU 下環化以生成化合物 (I-H)。中間體 (8f) 可於稍早所述之酸性 (PPA) 或鹼性 ( $NaOEt/EtOH$ ) 條件下直接被轉化成 (I-H)。

式 (I-H) 化合物 (其中  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  可為氫以外之取代基) 另一合成法中，中間體 (8c) 與一個具取代或無取代之  $\beta$ -鹵亞乙胺衍生物反應，其中該胺基曾經適當保護且  $R^{4a}$  可為氫或  $R^4$ 。烷化步驟之產物 (8j) 可於標準條件下去保護且可於存在酸 (如 PPA) 或鹼 (如  $NaOEt/EtOH$ ) 下環化以生成 (I-H) 其中  $R^{4a}$  為  $R^4$ 。當  $R^{4a}$  為氫時，該醯胺可於如前所述之標準條件下烷化以生成 (I-H)。

簡圖 IX 說明製備中間體 (8c) 之另一方法。

(39)



簡圖 IX

中間體 (9a) 可將具有所需  $R^1$  基團之適當胺用三甲基鋁於惰性氛圍下處理，接著以具有所需  $R^0$  基團之適當氰化物縮合。適當胺包括具取代苯基胺（如 4-氯苯基胺，4-氟苯基胺、4-溴苯基胺、4-碘苯基胺、4-氰苯基胺等）、吡啶-2-基胺、吡啶-3-基胺、吡啶-4-基胺、具取代之吡啶胺（如 2-二甲胺基吡啶-5-基胺、2-甲氧基吡啶-5-基胺、5-氯吡啶-2-基胺、5-甲基

吡啶-2-基胺、5-甲氧基吡啶-2-基胺、3-氯吡啶-4-基胺、2-N-嗎啉吡啶-5-基胺等），及其它市售可得或可輕易合成之具取代或無取代芳基及雜芳基胺。適當的氰化合物包括具取代苯腈（如2-氯苯腈、2-氟苯腈、2-甲氧基苯腈、2-甲基苯腈、2,4-二氯苯腈、2,4-二氟苯腈、2-氯-4-氟苯腈、2-氯-4-甲基苯腈、2,4-二甲氧基苯腈、2-甲基-4-氯苯腈等），氰-取代吡啶（如4-氰基-3-氯吡啶）及其它市售或可輕易合成之取代或無取代芳基或雜芳基腈。

而後中間體（9a）可使用類似 Khanna, I. K.等人, J. Med. Chem., 40, 1634 (1997) 所述步驟與3-溴-2-酮基-丙酸酯（其中R為烷基如甲基、乙基、丙基、苯甲基等）縮合以製得環化之4-羥基-4,5-二氫-1H-咪唑酯（9b）。例如，將該脒中間體（8a）於極性溶劑（如異丙醇）於存在弱鹼（如碳酸氫鈉）下回流。一般而言，反應（即環化而後去水）可直接造成所需的咪唑酯中間體（9c）。於某些情形下，可能需用酸觸媒（如甲苯磺酸於回流甲苯）將甲醇縮合產物（9b）脫水以生成所需咪唑酯（9c）。

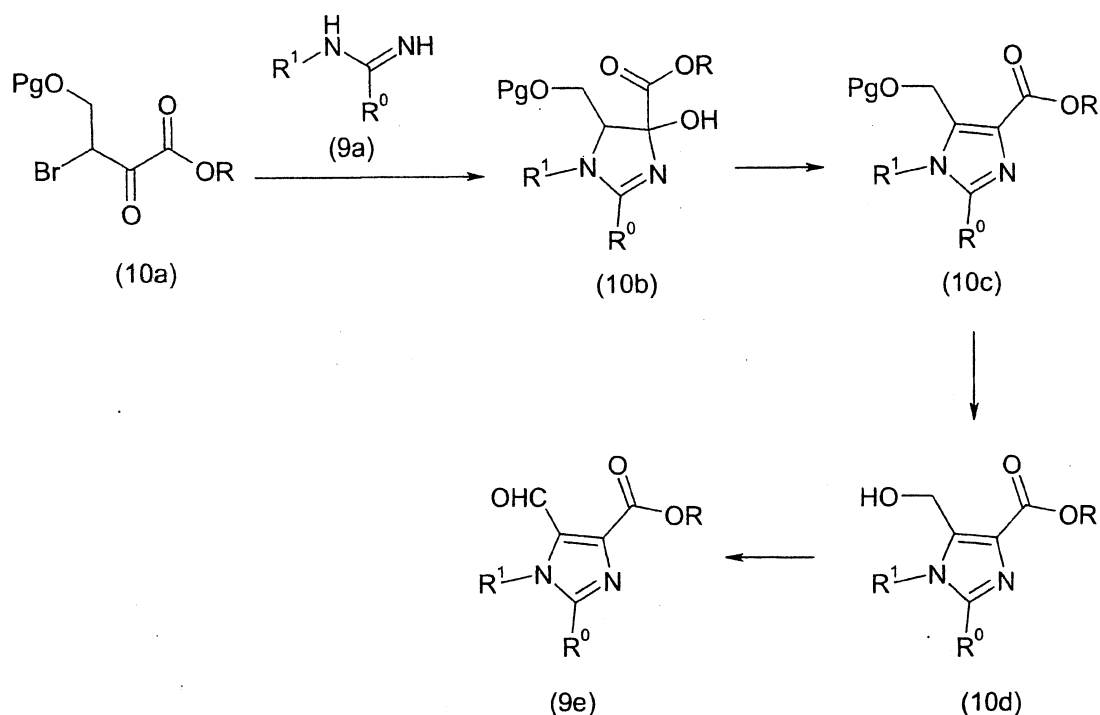
咪唑酯（9c）可使用熟悉此技術者習知之標準脫水步驟來由4-羥基-4,5-二氫中間體（9b）製得。例如，中間體（9b）可用對甲苯磺酸單水合物於回流甲苯中處理製得。另一選擇地，中間體（9b）可用甲烷磺醯基氯於存在鹼（如三乙胺）來處理。

中間體 (9d, 其中  $L^1$  為鹵素) 可使用鹵化劑如溴、N-溴琥珀醯亞胺、碘、或 N-碘琥珀醯亞胺於適當質子性溶劑如冰醋酸或三氟醋酸或非質子溶劑如乙腈、乙醚或 THF 於反應溫度範圍在  $35-100^\circ\text{C}$  下由咪唑酯合成而來。

(9d) 可使用烷基鋰鹼，特別是  $n\text{-BuLi}$  或第三丁基鋰，或烷基 Grignard 反應劑如  $\text{MeMgBr}$  或  $\text{EtMgBr}$ ，於極性非質子性溶劑如乙醚、二噁烷或 THF，於反應溫度於  $-100$  到  $-78^\circ\text{C}$  間轉金屬化，接著用等當量甲醯如 DMF、甲醯基哌啶或甲酸乙酯來處理以生成醛衍生物 (9e)。另外，(8e) 可直接從 (9c) 藉如下方法來製得：(1) 用  $\text{POCl}_3$  或  $\text{POBr}_3$  於溶劑如 DMF 於反應溫度從約  $35^\circ\text{C}$  到約  $100^\circ\text{C}$  處理，接著水解；或者 (2) 就地製備數當量 Vilsmeier 反應劑 ( $\text{POCl}_3$  或  $\text{POBr}_3$  於 DMF) 於非質子溶劑如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或二氯乙烷處理，接著水解。該醛中間體 (9e) 可藉著簡圖 I 所示將中間體 (1c) 轉化成中間體 (1d) 之方法來被轉變成羰基中間體 (8c)。

該醛中間體 (9e) 亦可如下簡圖 X 所示之一般途徑來合成。

(42)



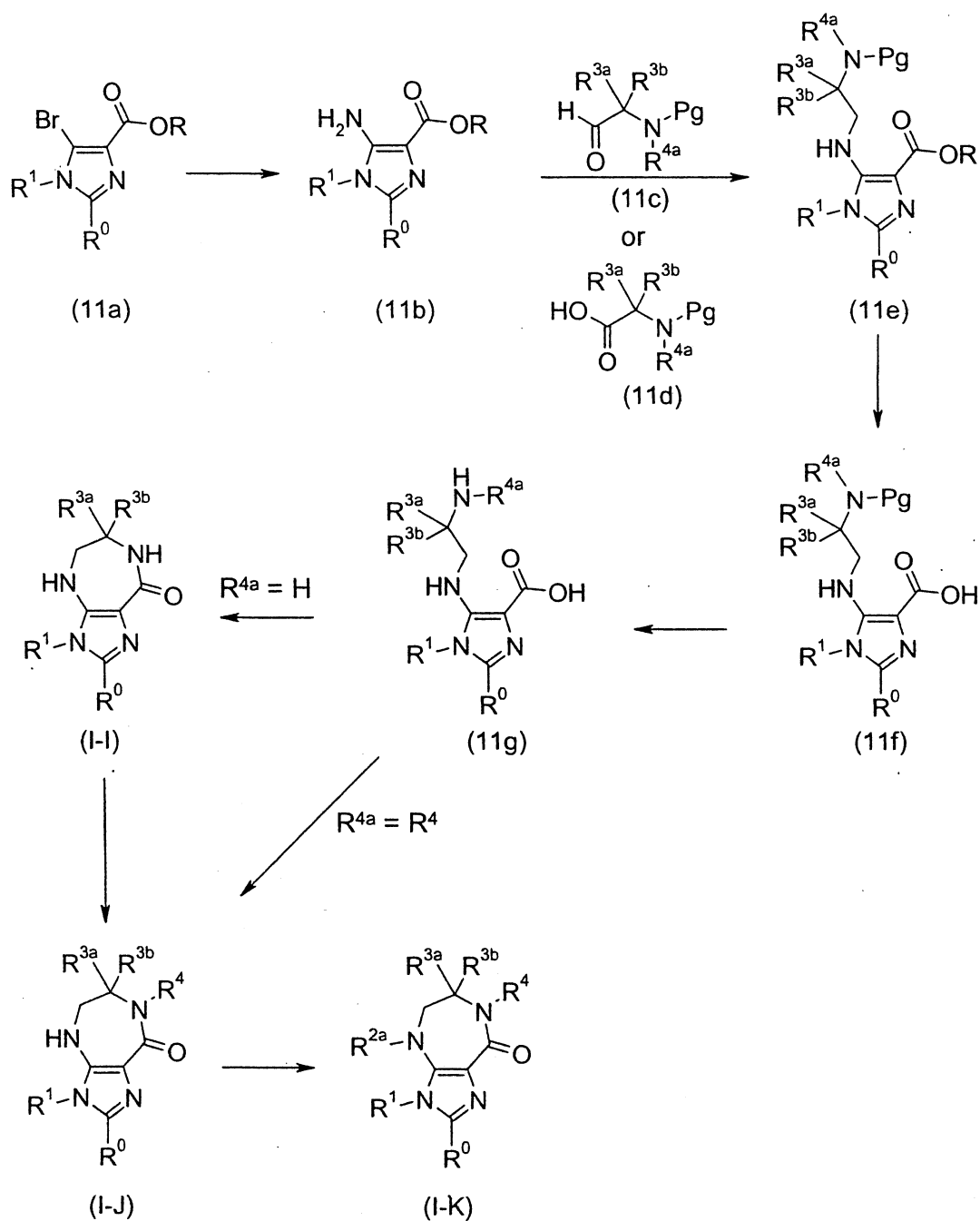
簡圖 X

中間體 (9a) 可與於 4-羥基上具有適當保護基之 3-溴-4-羥基-2-酮基-丁酸烷基酯衍生物 (10a) 縮合以生成環化中間體 (10b)，其可如先前所述般脫水以生成咪唑醯基中間體 (10c)。接著於中間體 (10c) 中位於 5-羥甲基上之保護基 (Pg) 可用熟悉此技術者習知之標準步驟來去除。而後中間體 (10d) 可使用類似於 Tett. Lett., 35, 9391-4 (1994) 或 J. Het. Chem., 39, 841-844 (2002) 所述之氧化方法來轉變成 (9e)。例如，該 5-羥甲基咪唑基衍生物 (9d) 可用草醯氯、DMSO 及第三胺鹼如三乙胺或二異丙基乙基胺於鹵化溶劑如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{CHCl}_3$  處理。另外，該中間體 (10d) 可用  $\text{MnO}_2$  於非極性溶劑如 MeOH、丙酮、二噁烷、乙醚、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{CHCl}_3$  來氧化。

式 ( I - H ) 化合物之代表性實例可如簡圖 VIII、IX 或 X 所述步驟來製備，其包括：2 - ( 2 - 氯苯基 ) - 3 - ( 4 - 氯苯基 ) - 7 - ( 2, 2, 2 - 三氟乙基 ) - 6, 7 - 二氫 - 3H, 5H - 4 - 氧 - 1, 3, 7 - 三氮莖 - 8 - 酮；2 - ( 2 - 氯苯基 ) - 3 - ( 4 - 氯苯基 ) - 7 - ( 2, 2 - 二氟丙基 ) - 6, 7 - 二氫 - 3H, 5H - 4 - 氧 - 1, 3, 7 - 三氮莖 - 8 - 酮；及 3 - ( 4 - 氯苯基 ) - 2 - ( 2 - 氯苯基 ) - 6, 6 - 二甲基 - 7 - ( 2, 2, 2 - 三氟乙基 ) - 6, 7 - 二氫 - 2H, 5H - 4 - 氧 - 1, 2, 7 三氮莖 - 8 - 酮。

本發明化合物其中 A 為碳、B 為氮及 X 為 N 可依如下簡圖 XI 來製備。

(44)



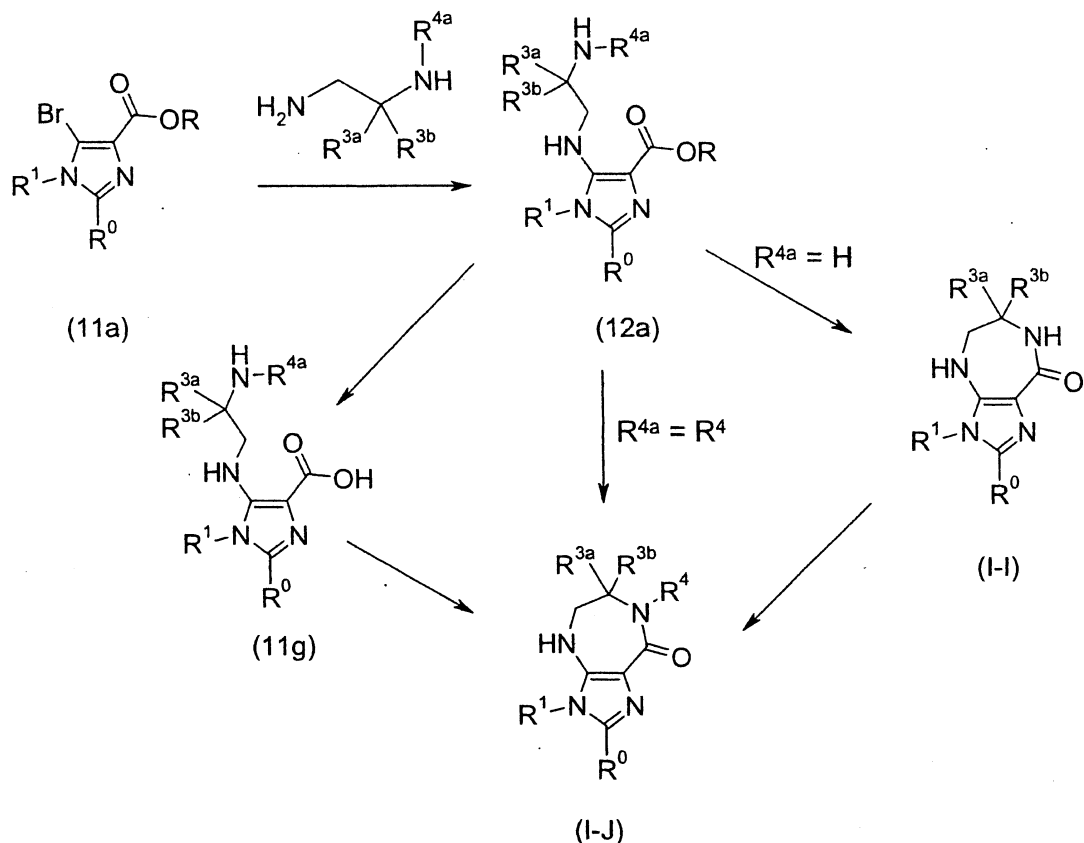
簡圖 XI

該中間體 (11a)，其如簡圖 IX 所示之化合物 (9d， $L = Br$ ) 之製法來製得，可用等當量鉍如雙 (三甲基甲矽烷基) 醯胺於存在催化量之  $Pd(dba)_2$  及膦配體如  $P(t-Bu)_3$  於非極性溶劑 (如甲苯) 於溫度範圍  $23^\circ C$  到回流下

處理以生成中間體 (11b)。相關步驟之實例說明在 Lee 等人，於 *Organic Letters*， 3， 2729–273 (2001)。將 (11b) 用經適當保護之胺基醛衍生物 (11c) (如當  $R^{4a}=H$  時，為第三丁基 N-(2-酮乙基)胺基甲酸酯) 處理，且當  $R^{4a}$  為氫或  $R^4$  時，可用還原劑 (如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰硼氫化鈉) 而製成中間體 (11e) (參考例如 EP 1329160)。另外，胺 (11b) 可於標準條件下用酸 (11d) 醯化而生成醯胺，其而後可被還原 (如用  $BH_3$ ) 成如前所述之胺 (11e)。於 (11e) 之羧酸保護基用碳酸鉀水溶液於醇系溶劑或用鹼金屬鹼如 KOH 於極性溶液 (如乙醇) 水解可產生中間體 (11f)。於 (11f) 中之胺基可用標準方法來去保護而生成中間體 (11g)，其可如前所述進行環化以形成內醯胺 (I-I,  $R^{4a}=H$ ) 或化合物 (I-J,  $R^{4a}=R^4$ )。另外，於 (11e) 內之胺保護基可被去除掉且該產物如前所述般可用鹼 (如甲氧化鈉) 於醇系溶劑 (如甲醇) 或酸 (PPA) 處理而形成內醯胺 (I-I,  $R^{4a}=H$ ) 或化合物 (I-J,  $R^{4a}=R^4$ )。式 (I-J) 及 (I-K) 化合物可如簡圖 V-VII 所述之吡唑類似物 (I-D) 及 (I-E) 之製法由 (I-I) 來製成。

式 (I-J) 化合物可經由簡圖 XII 所示途徑由化合物 (I-I) 來製備。

(46)



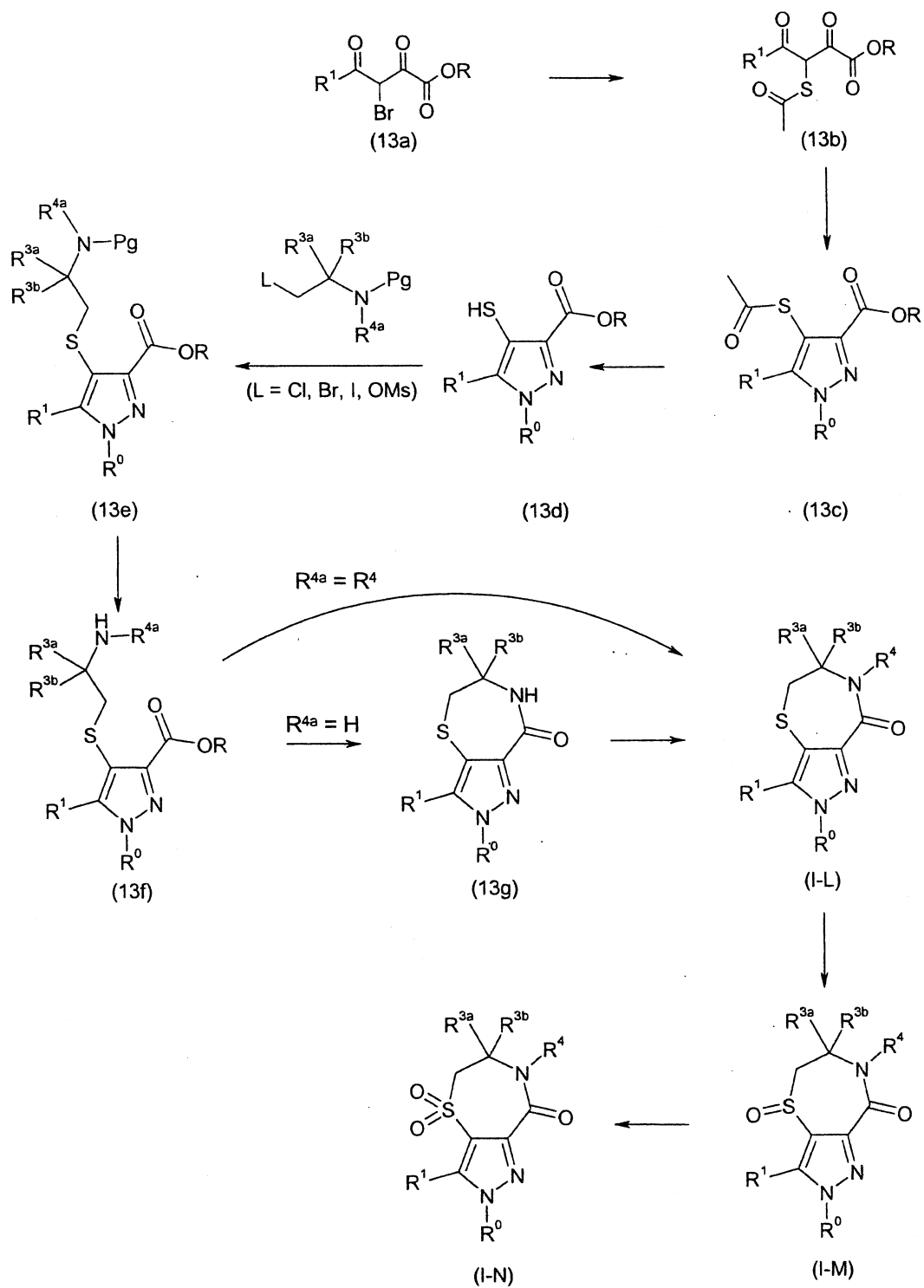
簡圖 XII

中間體 (11a) 與乙撐二胺或經適當保護之乙撐二胺衍生物及氧化銅於溶劑如吡啶於存在鹼如碳酸鉀來反應可生成中間體 (12a)，其可於鹼性 (NaOMe/MeOH) 或酸性 (PPA) 條件下環化而生成中間體 (11h, R<sup>4a</sup>=H) 或化合物 (I-I, 其中 R<sup>4a</sup>=R<sup>4</sup>)。另外，酯 (12a) 可被水解以生成酸 (11g)。於簡圖 XI 所述方法可用來將中間體 (11g) 及化合物 (I-I) 轉變成式 (I-J) 化合物。

式 (I-I)、(I-J) 或 (I-K) 化合物之代表性實例可如簡圖 XI 及 XII 所述步驟來製備，其包括：3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑並[4,5-e][1,4]二氮

雜草－8－酮；3－（4－氯苯基）－2－（2－氯苯基）－4－甲基－7－（2，2，2－三氟乙基）－4，5，6，7－四氫－3H－咪唑並[4，5－e][1，4]二氮雜草－8－酮；及3－（4－氯苯基）－2－（2－氯苯基）－4，6，6－三甲基－7－（2，2，2－三氟乙基）－4，5，6，7－四氫－3H－咪唑並[4，5－e][1，4]二氮雜草－8－酮。

簡圖 XIII 說明式（I－L）、（I－M）及（I－N）化合物其中 A 為氮、B 為碳且 X 為 S、SO 或 SO<sub>2</sub>。



簡圖 XIII

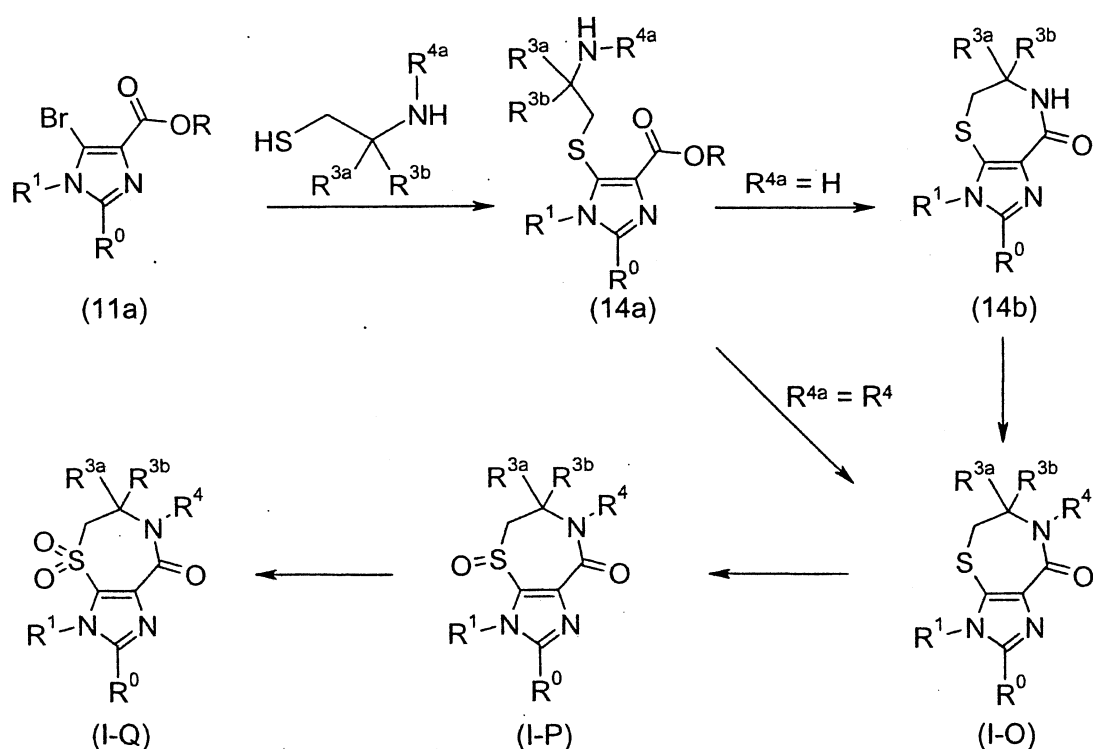
化合物 ( 13a , 參考 Andreichikov 等人 , J. Org. Chem. USSR ( Engl. Transl. ) , 23 ( 4 ) , 798 - 792

(1987) 與硫醋酸於極性非質子性溶劑 (如乙醚或 THF) 於存在胺系鹼 (如三乙胺) 於溫度  $0^{\circ}\text{C}$  到  $100^{\circ}\text{C}$  下反應生成中間體 (13b)。(13b) 與具取代之胍衍生物 ( $\text{R}^0\text{NHNH}_2$ ) 於存在酸觸媒 (如硫酸、醋酸) 於溶劑如乙醇、異丙醇、或甲苯縮合可產生吡唑中間體 (13c)。用還原劑如  $\text{LiBH}_4$  於極性溶劑如 THF 於溫度  $0^{\circ}\text{C}$  到  $80^{\circ}\text{C}$  下去除硫乙醯基保護基可生成 4-氫硫基-1H-吡唑-3-羧酸烷基酯衍生物 (13d)。化合物 (13d) 可與具取代或無取代之  $\beta$ -鹵乙烯胺衍生物 (其中胺基已用適當基團 (即 Pg) 保護) 於存在弱鹼 (如碳酸鈉、碳酸鉀) 下反應。該胺基團於標準條件下之去保護作用可產生化合物如 (13f)，其可如稍早所述於存在酸 (如 PPA) 或鹼 (如  $\text{NaOMe/MeOH}$ ) 下環化。(13g) 使用類似於簡圖 IV 所示步驟烷化可生成化合物如 (I-L)。化合物 (I-L) 可用氧化劑如間位氯過苯甲酸 (m-CPBA) 或氧氮元被轉化成對應的硫氧化物 (I-M) 或磺 (I-N)，且硫原子之氧化狀態將視反應時間而定。

式 (I-L)、(I-M) 或 (I-N) 化合物之代表性實例可如簡圖 XIII 所述步驟來製備，其包括：3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-硫-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-4-氧-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-2H-4 $\lambda^4$ -硫-1,2,7-三氮莖-8-酮；3-(4-氯苯基)-2-

(2-氯苯基)-4,4-二酮基-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-2H-4 $\lambda^4$ -硫-1,2,7-三氮莖-8-酮；及 3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-6,6-二甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-硫-1,2,7-三氮莖-8-酮。

簡圖 XIV 說明式 (I-O)、(I-P) 及 (I-Q) 化合物其中 A 為碳、B 為氮且 X 為 S、SO 或 SO<sub>2</sub>。



簡圖 XIV

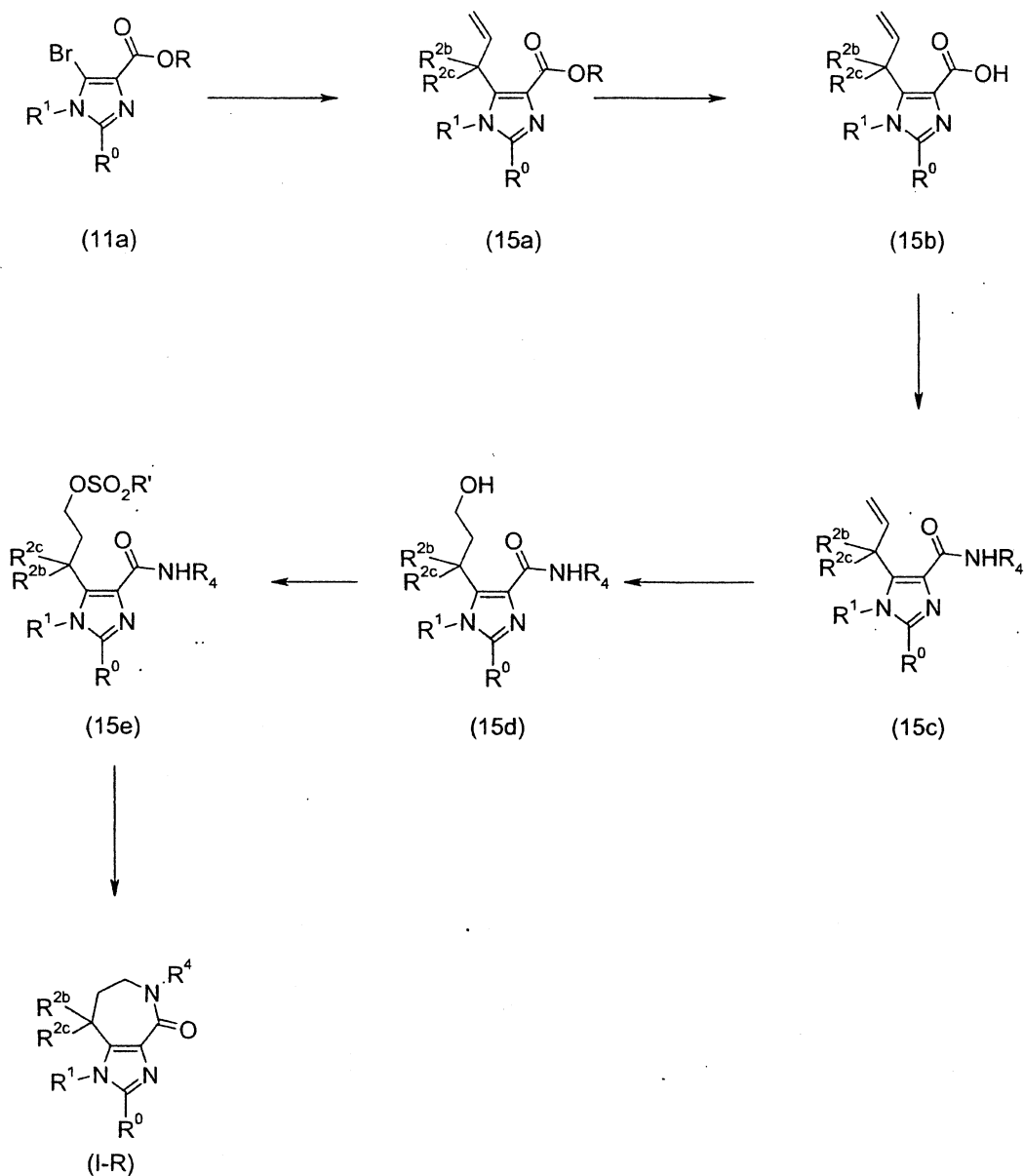
化合物 (11a) 可與肼胺或具取代之 2-胺基-丙-1-硫醇衍生物於溶劑如 DMF 於存在鹼如 1,8-二氮雙環 [5.4.0]十一烷基-7-烯 (DBU) 反應以生成中間體 (14a)，其可於酸性 (即聚磷酸 (PPA)) 或鹼性 (如 NaOMe/MeOH) 條件下環化而生成中間體 (14b, R<sup>4a</sup>=H)

或化合物 (I-Q, 其中  $R^{4a}=R^4$ )。 (14b) 可使用類似於簡圖 V 所示步驟烷化而生成化合物如 (I-O)。化合物 (I-O) 可用先前所述之氧化劑被轉化成對應的硫氧化物 (I-P) 或碲 (I-Q)。

式 (I-O)、(I-P) 或 (I-Q) 化合物之代表性實例可如簡圖 XIV 所述步驟來製備, 其包括: 2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-3H,5H-4-硫-1,3,7-三氮莖-8-酮; 2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-4-酮基-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-3H-4 $\lambda^4$ -硫-1,3,7-三氮莖-8-酮; 2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-4,4-二酮基-7-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氫-3H-4 $\lambda^4$ -硫-1,3,7-三氮莖-8-酮; 及 2-(2-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氫-3H,5H-4-硫-1,3,7-三氮莖-8-酮。

簡圖 XV 說明式 (I-R) 化合物其中 A 為碳、B 為氮且 X 為 C( $R^{2b}$ )( $R^{2c}$ )之製法。

(52)



簡圖 XV

該咪唑中間體 (11a) 可用類似於簡圖 IV 所述方法被轉變成中間體 (15e)。(15e) 用強鹼 (如氫化鈉) 於非質子性溶劑 (如 THF) 處理可生成式 (I-R) 化合物。

式 (I-R) 化合物之代表性實例可如簡圖 XIV 所述步驟來製備, 其包括: 2-(2-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-5-(2,2-二氟丙基)-1,6,7,8-四氫-5H-1

糖醛酸鹽、及月桂基磺酸鹽等。此等鹽類包括鹼金屬及鹼土金屬陽離子鹽類如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等，以及無毒銨、四級銨及胺陽離子包括但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。可參考 Berge 等人，J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)。

術語"前藥"係指一種可在活體內轉變成式(I)化合物或該化合物之藥學可接受鹽類、水合物或溶劑化物之化合物。該轉變可以不同機制來發生，如透過在血液中水解。前藥之使用之討論可參考 T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series and in Bio-reversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

例如，若本發明化合物含有羧酸官能基，其前藥可含有一個酯基，其係將酸基的氫原子用如下基團來取代，如：  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) 烷醯氧甲基、具有 4 到 9 個碳原子之 1-(烷醯氧基)乙基、具有 5 到 10 個碳原子之 1-甲基-1-(烷醯氧基)乙基、具有 3 到 6 個碳原子之烷氧羰氧甲基、具有 4 到 7 個碳原子之 1-(烷氧羰氧基)乙基、具有 5 到 8 個碳原子之 1-甲基-1-(烷氧羰氧基)乙基、具有 3 到 9 個碳原子之 N-(烷氧羰基)胺甲基、具有 4 到 10 個碳原子之 1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基、 $\gamma$ -丁內酯-4-基、二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷胺基 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基 (如

$\beta$  - 二甲胺基乙基 ) 、胺甲醯基 - (  $C_1 - C_2$  ) 烷基、N，  
N - 二 (  $C_1 - C_2$  ) 烷基胺甲醯基 - (  $C_1 - C_2$  ) 烷基及嘧啶  
- 、吡咯啉 - 或嗎啉 (  $C_2 - C_3$  ) 烷基。

類似地，若本發明化合物含有醇官能基，其前藥可藉  
著將醇基的氫原子用如下基團取代來形成，如：(  $C_1 - C_6$   
) 烷醯氧甲基、1 - ( (  $C_1 - C_6$  ) 烷醯氧基 ) 乙基、1 - 甲  
基 - 1 - ( (  $C_1 - C_6$  ) 烷醯氧基 ) 乙基、(  $C_1 - C_6$  ) 烷氧  
羰氧甲基、N - (  $C_1 - C_6$  ) 烷氧羰胺甲基、琥珀醯基、(  $C_1 - C_6$  ) 烷醯基、 $\alpha$  - 胺基 (  $C_1 - C_4$  ) 烷醯基、芳醯基及  
 $\alpha$  - 胺醯基，或  $\alpha$  - 胺醯基 -  $\alpha$  - 胺醯基，其中各個  $\alpha$  -  
胺醯基個別係選自天然生成的 L - 胺基酸、P ( O ) ( OH  
)<sub>2</sub>、P ( O ) ( O (  $C_1 - C_6$  ) 烷基 )<sub>2</sub> 或葡萄糖基 ( 將糖的半  
縮醛形式之羥基去除所形成之基團 )。

類似地，若本發明化合物含有胺官能基，其前藥可藉  
著將胺基的氫原子用如下基團取代來形成，如：R - 羰基、  
RO - 羰基、NRR' - 羰基其中 R 及 R'各自為 (  $C_1 - C_{10}$  ) 烷  
基、(  $C_3 - C_7$  ) 環烷基、苯甲基，或 R - 羰基為天然  $\alpha$  -  
胺醯基或天然  $\alpha$  - 胺醯基 - 天然  $\alpha$  - 胺醯基，  
- C ( OH ) C ( O ) OY'其中 Y'為 H、(  $C_1 - C_6$  ) 烷基或苯  
甲基，- C ( OY<sub>0</sub> ) Y<sub>1</sub> 其中 Y<sub>0</sub> 為 (  $C_1 - C_4$  ) 烷基且 Y<sub>1</sub> 為  
(  $C_1 - C_6$  ) 烷基、羧基 (  $C_1 - C_6$  ) 烷基、胺基 (  $C_1 - C_4$  )  
烷基或單 - N - 或二 - N，N - (  $C_1 - C_6$  ) 烷胺烷基、嗎啉  
基、嘧啶 - 1 - 基或吡咯啉 - 1 - 基。

本發明化合物可含有不對稱或掌徵中心，所以可有不

同立體異構形式。本發明化合物之所有立體異構形式及其混合物包括外消旋混合物皆意圖包括在本發明之範圍。此外，本發明也包含所有幾何及位置異構物。例如，如果本發明化合物含有一個雙鍵或稠合環，則所有順式及反式形式以及混合物都包括在本發明的範圍內。

非對映異構性混合物可基於其物理化學差異使用熟悉此技術者習知的方法如層析及/或分餾結晶來分離成個別的非對映異構體。對映異構物可藉著與適當的光學活性化合物（如掌徵性輔助劑如掌徵醇或 Mosher 氏醯基氯）反應來轉變成非對映異構混合物，將該非對映異構混合物分離開來且把個別的非對映異構物轉變（水解）成對應的純對映異構物即可製得。同樣地，某些本發明化合物可具有非向性異構物（如，具取代聯芳基）及可被視為本發明之一部份。對映異構物亦可使用掌徵性 HPLC 管柱分離開來。

本發明化合物亦可存在藥學可接受溶劑如水、乙醇等之溶劑化形式或非溶劑化形式，且本發明意圖包含溶劑化形式及非溶劑化形式。

本發明化合物及其中間體亦可能存在互變異構形式，且所有此等形式皆包括在本發明之範圍。術語"互變體"或"互變形式"係指具有不同能量之結構異構物，彼此可透過低能量屏障來互變。例如，質子互變體（亦以質子激發性互變體為人所知）包括可透過質子移動如酮－烯醇及亞胺－烯胺來互變。質子互變體之一個特殊實例為咪唑基團，

其中質子可在兩個環氮原子間移動。價數互變體則包括某些鍵結電子重組的互變。

本發明亦包括同位素標記之化合物，其與前述化合物相同，不過實際上其中一或多個原子係被與自然界中通常存在之原子的原子量或原子序不同之原子來取代。可併用在本發明化合物及中間體之同位素的實例有氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，如個別地有  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  及  $^{36}\text{Cl}$ 。

特殊同位素標記之本發明化合物（如用  $^3\text{H}$  及  $^{14}\text{C}$  標記者）可用於化合物及/或受質組織分佈檢定中。氚化（即  $^3\text{H}$ ）及碳-14（ $^{14}\text{C}$ ）同位素由於易於製備及偵測所以特別適合。再者，以較重同位素如氘（即  $^2\text{H}$ ）來取代可提供較佳的代謝安定性（例如可增加在活體內的半衰期或降低儲存需求），所以在某些情形下較佳。正子放射性同位素如可用於正子輻射 X 光斷層攝影法（PET）研究以檢驗受質受器被佔據的情形。本發明之同位素標記化合物可依照簡圖及/或如下實施例在此揭示的類似方法，用同位素標記的反應劑替代非同位素標記之反應劑來製備。

本發明化合物可用來治療類大麻受器拮抗劑調節之相關疾病、病況及/或失調症；所以本發明另一具體例係一種藥學組成物，其含有一種治療有效份量之本發明化合物及一種藥學可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

一種典型的調合物可藉著混合一種本發明化合物及一

種載劑、稀釋劑或賦形劑來製成。適當的載劑、稀釋劑及賦形劑為熟悉此技術者所習知者且包括的材料有糖類、蠟、水溶性及/或泡脹性聚合物、親水性或厭水性材料、明膠、油、溶劑、水等。所用之特殊載劑、稀釋劑或賦形劑將視本發明化合物所欲應用之方式及目的而定。溶劑的選用一般係基於熟悉此技術者習知可安全投予哺乳動物之溶劑（GRAS）。一般地，安全溶劑為無毒水性溶劑如水及其它可溶解於水或與水互混之無毒溶劑。適當的水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（如 PEG400、PEG300）等及其混合物。該等調合物亦可包括一或多種緩衝劑、安定劑、界面活性劑、濕化劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、保存劑、抗氧化劑、透明劑、滑動劑、加工助劑、色料、增甜劑、香料、矯味劑及其它可提供藥物（即本發明化合物或其藥學組成物）優雅外觀或有助於藥物製品（即藥品）之製造之習知添佳劑。

該等調合物可採用習知溶解化及混合步驟來製備。例如，將散裝藥物（即本發明化合物或該化合物之安定化形式（即與環糊精衍生物或其它已知複合劑之複合物））於存在一或多種上述賦形劑時溶解於適當溶劑中。水溶性不良之藥物的溶解率可利用噴乾分散法來增強，如述於 Takeuchi 等人，於 "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-733 (1987)。

本發明化合物一般會被調製成藥學劑型以易於控制藥物劑量及提供患者美觀且易於使用之產物。

供使用之藥學組成物（或調合物）將視投予藥物所用方法以不同方式來包裝。一般地，配送時的物件包括了一個容器且其內含有呈適當形式之藥學調合物。適當的容器為熟悉此技術者所習知且包括材料有瓶（塑膠及玻璃瓶）、囊、安瓿、塑膠袋、金屬罐等。容器亦包括了防擅動組件以防止孩童輕率地取得包裝內容物。此外，容器上面還具有說明容器內容物之標籤。該標籤上亦可包含適當警語。

本發明進一步提供一種在動物體治療類大麻受器拮抗劑調節之相關疾病、病況及/或失調症之方法，其包括對有需要治療之動物投予治療有效份量之本發明化合物或含有有效份量之本發明化合物及藥學可接受賦形劑、稀釋劑或載劑之藥學組成物。該方法特別適合用來治療類大麻受器（特別是 CB1 受器）拮抗劑調節之相關疾病、病況及/或失調症。

初級研究已顯示如下疾病、病況或失調症係受到類大麻受器拮抗劑之調節：飲食失調（如狂食症、厭食症及善飢症）、體重減輕或體重控制（如降低卡路理量或攝食量，及/或抑制食慾）、肥胖、憂鬱症、非典型性憂鬱症、兩極失調、精神病、精神分裂、行為癮、報酬相關行為之抑制（如特定情境之避免，如尼古丁及嗎啡引起之特定情境喜好之抑制）、藥物濫用、上癮、衝動及酒癮（如酒精

濫用、成癮及/或依賴包括禁慾、降低癮癖及再度喝酒之預防等治療)、煙草濫用(如煙癮、戒除及/或依賴包括降低癮癖及防止再度吸煙等治療)、癡呆(包括記憶喪失、阿滋海默症、老年癡呆、血管性癡呆、輕微認知受損、老化相關之認知衰退、輕微神經性認知失調症)、男性性功能障礙(如勃起困難)、癲癇發作異常、癲癇、發炎、消化道異常(如消化道蠕動或腸道推動功能障礙)、注意力不足失調症(ADD 包括注意力不足型過動症(ADHD))、帕金森氏症、及第 II 型糖尿病。

據此，在此所述之本發明化合物可用來治療類大麻受器拮抗劑調節之相關疾病、病況及/或失調症。從而，本發明化合物(包括組成物及其所採用之方法)可用來製造應用在本文所述之治療性用途之藥物。

類大麻受器拮抗劑可能也有作用之其它疾病、病症或失調症包括:經前徵候群或後黃體期徵候群、偏頭痛、疼痛異常、焦慮、創傷後徵候群、社會性恐怖症、非癡呆型患者失認知受損、非健忘型輕微認知受損、手術後認知衰退、與衝動行為有關之失調症(如破壞性行為失調(如焦慮症/憂鬱症、執行功能改善、習慣性抽搐失調、行為異常、及/或反對性反抗症)、成人人格異常(如邊緣性人格異常及反社會性人格異常)、與衝動性行為有關之疾病(如物質濫用、性慾倒錯及自殘)、及衝動控制異常(如間歇性爆發失調、偷竊癖、放火癖、病態性賭博、及拔毛髮癖)、強迫觀念及行為異常、慢性疲勞徵候群、南性性

功能障礙（如早洩）、女性性功能障礙、睡眠異常（如失眠）、孤獨癖、緘默症、神經退化性運動失調、脊索受損、中樞神經系統受損（如創傷）、中風、神經退化性及病或中毒性或感染性 CNS 疾病（如腦炎或腦膜炎）、心血管異常（如栓塞）及糖尿病等。

本發明化合物可用劑量範圍從每日約 0.7mg 到約 7000mg 投予患者。對於體重約 70kg 的一般成人而言，投藥劑量每公斤體重約 0.01mg 至約 100mg 通常就已足夠。不過，視待治療主體之年齡及體重、所欲採用之投藥途徑、所投藥之特殊化合物等此一般劑量範圍可能會有所差異。對於特定患者之劑量範圍及最適劑量為熟悉此技術者在參照本發明揭示後即可輕易決定。應注意地本發明化合物亦可採長效型、制放型及遲放型調合物來使用，該等調合物形式亦為熟悉此技術者所習知。

本發明化合物亦可搭配其它用來治療在此所述疾病、病況及/或失調症之藥劑來使用。所以所提供的治療方法也包括了組合使用本發明化合物及其它藥劑。可配合本發明化合物使用之其它藥劑包括抗肥胖劑如阿樸脂蛋白-B 分泌/微粒體三甘油酯轉移蛋白質（apo-B/MTP）抑制劑、 $11\beta$ -羥基類固醇去氫酶-1（ $11\beta$ -HSD 第 1 型）抑制劑、肽 YY3-36 或其類似物、MCR-4 促動劑、縮膽囊素-A（CCK-A）促動劑、單胺再攝取抑制劑（如希布色胺（sibutramine））、擬交感神經劑、 $\beta$ 3 腎上腺激導性受器促動劑、多巴胺促動劑（如溴麥角環肽）、黑素細胞

刺激激素受器類似物。5HT<sub>2c</sub> 促動劑、黑素濃縮激素拮抗劑、列普汀 (leptin) (OB 蛋白質)、列普汀類似物、列普汀受器促動劑、神經節肽拮抗劑、脂酶抑制劑 (如四氫梨珀司特汀 (tetrahydrolipstatin)，即歐理司特 (orlistat))、厭食治療劑 (如韓蛙皮素促動劑)、神經肽 - Y 受器拮抗劑、擬甲狀腺素劑、脫氫表雄脂酮或其類似物、糖皮質激素受器促動劑或拮抗劑、阿立新受器拮抗劑、類高血糖素肽 - 1 受器促動劑、睫狀神經營養因子 (如來自 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown, NY 及 Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH 之 Axokin<sup>TM</sup>)、人類刺鼠相關蛋白質 (AGRP)、葛雷靈 (ghrelin) 受器拮抗劑、組織胺第 3 受器拮抗劑或反向促動劑，及神經調節胺 U 受器促動劑等。其它的抗肥胖劑，包括如下所述之較佳藥劑，已為人所習知，或者對熟悉此技術者而言在參照本發明之揭示後則為顯而易知的。

特佳之抗肥胖劑係選自歐理司特 (orlistat)、希布色胺 (sibutramine)、溴麥角環肽、麻黃鹼、列普汀 (leptin)、假麻黃鹼及肽 YY3-36 或其類似物。較佳地，本發明化合物及組合性治療劑最好再搭配運動及巧妙的飲食來投予。

可用於本發明之此等組合、藥學組合及療法之代表性抗肥胖劑為熟悉此技術者使用習知方法即可製得，例如希布色胺可依美國專利第 4,949,629 號所述來製備；溴麥角環肽可依美國專利第 3,752,814 及第 3,752,888 號

— 25, 637、開米格利孖司 (camiglibose)、MDL-73, 945;  $\beta$ -促動劑:BRL 35135、BRL 37344、RO 16-8714、ICI D7114、CL 316, 243; 磷二酯酶抑制劑:L-386, 398; 降脂質劑:本弗拉雷克斯 (benfluorex)、芬弗盧羅胺 (fenfluramine); 鈎酸鹽及鈎複合物 (如 Naglivan®) 及過氧化鈎複合物; 澱粉不溶素拮抗劑; 高血糖素拮抗劑; 葡萄糖生成抑制劑; 生長激素釋出抑制因子類似物; 反脂肪分解劑:菸鹼酸、阿西皮克斯 (acipimox)、WAG 99、普賴林泰得 (pramlintide) (Symlin™)、AC 2993、奈特格林奈得 (nateglinide)、醛糖還原酶抑制劑 (如樓叵雷斯特 (zopolrestat))、糖原磷酸化酶抑制劑、山梨糖醇去氫酶抑制劑、鈉-氫交換者第一型 (NHE-1) 抑制劑及/或膽固醇生體合成抑制劑或膽固醇吸收抑制劑, 特別是 HMG-CoA 合成酶抑制劑、或 HMG-CoA 還原酶或合成酶基因表現抑制劑、CETP 抑制劑、膽酸隔離劑、纖維酸 (fibrate)、ACAT 抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、抗氧化劑或菸酸。本發明化合物亦可組合能降低血漿膽固醇量之天然化合物來投藥。此等天然化合物一般被稱為營養藥物 (nutraceuticals) 且包括例如大蒜萃取物、Hoodia 屬植物萃取物及菸鹼等。

該額外藥劑的劑量一般將視多種因子而定, 包括欲治療患者之健康狀況、所需治療的程度、若有需要則其協同治療之種類及性質, 以及治療頻率及所需效果之性質。一般地, 抗肥胖劑之劑量範圍係在每天每公斤個人體重約

0.001 mg 到約 10 mg 的範圍。不過，由於待治療患者之年齡及體重、投藥途徑、所投用之特殊抗肥胖劑等該劑量範圍可能會有所不同。對於特定患者之劑量範圍及最適劑量為熟悉此技術者在參照本發明揭示後即可輕易決定。

依照本發明方法，本發明之化合物或者本發明化合物與至少一種額外藥劑的組合較佳地可採一種藥學組成物的形式來投予需要治療之患者。於本發明之組合態樣中，本發明之化合物以及至少一種其它藥劑可個別地或以含有此兩者之藥學組成物之形式來投藥。通常較佳地係經口投藥。不過，如果待治療患者無法吞嚥時，或者口服投藥會使藥效受損或不佳時，使用非經腸或經皮投藥也很適合。

根據本發明之方法，當本發明化合物與至少一種其它藥劑組合係一起投藥時，此等投藥可為時間上先後地或同時投藥，一般以同時投藥為佳。在先後依序投藥時，本發明化合物與該額外藥劑可採任何順序來投予。一般較佳為經口投藥。特佳為經口同時投藥。當本發明化合物與該額外化合物係先後投藥時，其個別投藥法可相同或不同。

依照本發明方法，本發明之化合物或者本發明化合物與至少一種額外藥劑的組合（在此稱為"組合"）較佳係採藥學組成物之方式投藥。據此，本發明化合物或其組合可個別地或共同地以任何習知的口服、經直腸、經皮、非經腸（如經靜脈、肌肉內或皮下）、腦池內、陰道內、腹腔內、膀胱內、局部（例如散劑、酪膏劑或滴劑）、頰內或鼻內劑型來投予患者。

適於非經腸注射用之組成物包括藥學可接受無菌水性或非水性溶液、分散劑、懸浮劑或乳劑，以及無菌散劑以供重混再製成無菌注射用溶液或分散液。適當之水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、其適當混合物、植物油（如橄欖油）及注射用有機酯類如油酸乙酯等。適當流動性可藉著例如使用塗層如卵磷脂、於分散劑中維持所需粒度大小、及使用界面活性劑等來維持。

此等組成物亦可含有佐劑如保存劑、濕化劑、乳化劑及分散劑。為了防止本發明組成物受到微生物污染，可使用多種抗細菌及抗真菌劑例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。較佳地還可包括等張劑如糖、氯化鈉等。注射用藥學組成物的長期吸收作用可藉著使用可延遲吸收的化學劑如單硬脂酸鎂及明膠等來提供。

口服投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、散劑及粒劑。於此等劑型中，本發明化合物或其組合可混合至少一種慣性慣用藥賦形劑（或載劑）如檸檬酸鈉或磷酸氫二鈣或（a）填充料或增容劑（如澱粉、乳糖、蔗糖、甘露醇、矽酸等）；（b）結合劑（如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、阿拉伯膠等）；（c）濕潤劑（如甘油等）；（d）崩散劑（如洋菜膠、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、特定複合物矽酸鹽、碳酸鈉等）；（e）溶液阻滯劑（如石蠟等）；（f）吸收促進劑（如四級銨化合物等）；（g）濕化劑（如鯨蠟基醇、單硬脂酸甘

油酯等)；(h) 吸附劑(如高嶺土、皂土等)；及/或(i) 潤滑劑(如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固相聚乙二醇、硫酸月桂酯鈉等)。於膠囊及錠劑之例中，該等劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組成物亦可用來作為裝填軟或硬明膠囊的填料，其可使用賦形劑如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

固體劑型如錠劑、糖衣丸、膠囊及粒劑等可具有包衣層及殼層如腸溶衣及其它此技術習知者之膜層。其亦可含有不透明劑、且可為能讓本發明化合物及/或額外藥劑以延遲方式釋放之組成物。包埋型組成物之可用物質之實例有聚合性物質及蠟。藥物亦可呈微膠囊形式，若需要還可具有一或多種上述賦形劑。

口服投藥用液體劑型包括了藥學可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿、及酏劑。除本發明化合物或組合以外，該液體劑型還可含有常用於此技術之惰性稀釋劑，如水或其它溶劑、溶解化劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油、芝麻籽油等)、甘油、四氫糠基醇、聚乙二醇及山梨聚糖脂肪酸酯、或該等物質之混合物等。

除了此等惰性稀釋劑以外，該等組成物亦可包括佐劑如濕化劑、乳化劑及懸浮劑、增甜劑、矯味劑及香料。

懸浮液中，除了含有本發明化合物及其組合以外，還可含有懸浮劑如乙氧化異硬脂醯基醇、聚氧乙烯山梨醇及山梨聚糖酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、皂土、洋菜膠、及黃耆膠或此等物質之混合物等。

直腸或陰道投藥用之組成物較佳包括栓劑，其可藉著將本發明化合物或與適當非刺激性賦形劑或載劑之組合混在一起來製成，該等賦形劑或載劑有例如可可脂、聚乙二醇或栓劑用蠟，其於一般室溫下為固體但是在體溫下呈液體，所以可在直腸或陰道腔內融化而釋出活性成份。

本發明化合物及本發明化合物與抗肥胖劑之組合之局部投藥用劑型可包括油膏劑、粉末劑、噴劑及吸入劑。該等藥物係於無菌條件與藥學可接受載劑，及任何所需的保存劑、緩衝劑或推進劑混合在一起。眼藥調合物、眼藥膏、藥粉及溶液等皆包括在本發明之範圍內。

以下段落則在說明適用在非人類之動物之示範性調合物、藥量等。本發明化合物及本發明化合物與抗肥胖劑之組合的投予可經口或非經口（如藉著注射）來進行。

本發明化合物或本發明化合物與抗肥胖劑之組合之份量係以能讓接受者接收到有效劑量之方式來投予。一般地，對動物口服投藥時之每日劑量為每公斤體重約 0.01 到約 1,000 mg，較佳地為約 0.01 到約 300 mg 之範圍。

方便地，本發明化合物（或組合）可隨飲水一起喝入，使得治療劑量之化合物可隨著飲用日常飲水來被消化掉。該等化合物可被直接量取加入飲水中，較佳地係採用液

體、水溶性濃縮劑（如水溶性鹽之水溶液）等形式。

方便地，本發明化合物（或組合）亦就此可直接加到食物中，或呈動物飼料補充劑的形式，亦可為預混物或濃縮劑。較常使用由本發明化合物於載劑作成之預混物或濃縮劑來把藥劑混入飼料中。適當的載劑為水或固體，其依需要可為例如水、不同碎粉如紫花苜蓿碎粉、大豆碎粉、棉花籽碎粉、亞麻子油碎粉、玉米穗軸碎粉及玉米碎粉、糖蜜、尿素、骨碎粉及礦物質混合物等常用來作為家禽飼料者。一種特別有效的載劑為動物本身個別的飼料；即以少量此等飼料為載劑。該等載劑可促使本發明化合物在混有預混物之終飼料內分佈均勻。較佳地，先將化合物徹底地在預混物中攪拌且然後在飼料中攪拌。關於此點，可將該等化合物分散到或溶解在適當的油性媒劑中如大豆油、玉米油、棉籽油等，或者於揮發性有機溶劑中且然後與載劑混合。應瞭解地本發明化合物於濃縮劑中的比例可有極大變化，因為該等化合物於終飼料內的份量可藉由混合適當比例之預混物及飼料來調整以獲得所需份量之化合物。

高效能濃縮劑亦可由飼料製造商將該等化合物或組合與蛋白質性載劑如前文所述之大豆油碎粉及其它碎粉混合在一起，以製成濃縮補充劑，其可用來直接餵養動物。於此等情況下，即可讓動物食用一般尋常食物。另外，可將此等濃縮補充劑直接加到飼料中以製造含有治療有效份量之本發明化合物且營養均衡之終飼料。該等混合物需藉由標準步驟如於雙單攪拌器來徹底攪拌以確保均勻性。

(71)

如果該補充劑係澆淋在飼料上，那麼將化合物遍灑在所澆淋的飼料上則有助於確保化合物分佈的均勻性。

可有效增加瘦肉貯存量且改善瘦肉對脂肪比率之飲用水及飼料的製備一般可藉著將本發明化合物與足夠份量之動物飼料混合在一起以讓飼料或水中含有約  $10^{-3}$  到約 500 ppm 本發明化合物來進行。

受到較佳照護之天鵝、牛、綿羊及山羊之飼料於每噸飼料中一般含有約 1 到約 400 克本發明化合物（或組合），此等動物之最適份量通常為每噸飼料約有 50 到約 300 克本發明化合物（或組合）。

較佳地家禽及居家寵物飼料中每噸飼料通常含有約 1 到約 400 克，且較佳地約 10 到約 400 克本發明化合物（或組合）。

對動物非經腸投藥時，本發明化合物（或組合）可製成糊劑或丸劑的形式，且較佳於動物頭部或耳部皮下以植入物的方式來投藥以增加瘦肉貯存量並改善瘦肉對脂肪的比率。

一般地，非經腸投藥涉及注射足夠份量之本發明化合物（或組合）以提供動物約 0.01 到約 20 mg/kg/日之藥物量。對於家禽、天鵝、牛、綿羊、山羊及居家寵物的較佳劑量為約 0.05 到約 10 mg/kg/日之藥物量。

糊劑調合物可藉著將藥物分散於藥學可接受油類如花生油、芝麻油、玉米油等來製備。

含有有效份量之本發明化合物、藥學組成物、或組合

之丸劑可藉著將本發明化合物或組合與一種稀釋劑如碳蠟、巴西棕櫚蠟等混合來製成，且還可加入一種潤滑劑如硬脂酸鎂或鈣以改良製丸過程。

當然能瞭解地，也可以將超過一個以上的藥丸投予動物以獲得所需劑量，藉以增加瘦肉貯存量並改善瘦肉對脂肪的比率。再者，還可在動物治療期間定期置入植入物以保持動物體內保持適當的藥物量。

本發明具有多種有利的獸醫學特性。對於希望增加寵物瘦肉量及/或者想幫寵物去除掉多餘脂肪的寵物主人或者獸醫而言，本發明可提供達成此等目的的方法。對於家禽、肉牛及天鵝的飼育者而言，使用本發明方法可養成較精瘦的動物，其可在肉品市場賣得較佳價碼。

本發明具體例係顯示在如下實施例中。不過應被瞭解地，本發明之具體例並不限於此等實施例中的特殊細節，對於熟悉此技術者而言在參照本發明揭示後將可知道或明瞭其它的變化。

#### 實施例

除非另有特殊說明，否則起始材料一般係來自市售來源如 Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, 紐澤西州), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, 英國), Tyger Scientific (紐澤西州普林斯頓) 及 AstraZeneca Pharmaceuticals (英國倫敦)

## 一般實驗步驟

NMR 光譜係用 Varian Unity<sup>TM</sup>400 (來自 Varian Inc., Palo Alto, CA) 於室溫下以 400 MHz 質子來記錄。化學位移係以相對於殘餘溶劑且以其作為內部參考物所測得之每百萬份數 ( $\delta$ ) 來表示。峰形係以如下來表示: s, 單譜線; d, 雙譜線; t, 三譜線; q, 四譜線; m, 多譜線; bs, 寬單譜線; 2s, 2 條單譜線。大氣壓力化學離子化質譜 (APCI) 係用 Fisons<sup>TM</sup> Platform II 光譜計 (載體氣體: 乙腈: 可得自 Micromass Ltd., Manchester, UK) 測得。化學離子化質譜 (CI) 係用 Hewlett-Packard<sup>TM</sup> 5989 儀器 (氬離子化, PBMS: 可得自 Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) 測得。電噴離子化質譜 (ES) 係用 Waters<sup>TM</sup> ZMD 儀器 (載體氣體: 乙腈: 可得自 Waters Corp., Milford, MA) 測得。當含氯或含溴離子的強度被說明時, 則會觀測理論值強度比 (對於含  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$  之離子為約 3:1 且對於含  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$  之離子為約 1:1) 且只提供較低質量離子之強度。在某些例子中只有代表性  $^1\text{H}$  NMR 峰值被表示。所有實施例皆提供 MS 峰值。旋光性係以 PerkinElmer<sup>TM</sup> 241 極化計 (得自 PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) 於所示溫度下使用鈉 D 線 ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) 測量且係以  $[\alpha]_D^{\text{溫度}}$ , 濃度 ( $c = \text{g}/100 \text{ ml}$ ) 及溶劑來表示。

(74)

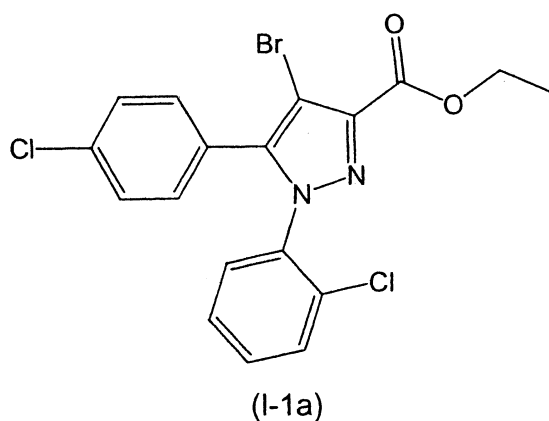
管柱層析係使用 Baker<sup>TM</sup> 矽膠 (40  $\mu$  m; J.T. Baker, Philipsburg, NJ) 或 Silica Gel 50 (EM Sciences<sup>TM</sup>, Gibbstown, NJ) 於玻璃管柱或於 Flash 40 Biotage<sup>TM</sup> 管柱 (ISC, Inc., Shelton, CT) 於低氮壓下進行。

該 1, 5-二取代 1H-吡唑-3-羧酸酯起始材料係使用類似美國專利第 5, 624, 941 號 (實施例 1) 用來製備 1-(2, 4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯之步驟來製備。

如下部份係提供可用於合成本發明化合物之有用中間體之代表性實例。

#### 中間體

中間體 4-溴-5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1a) 的製備



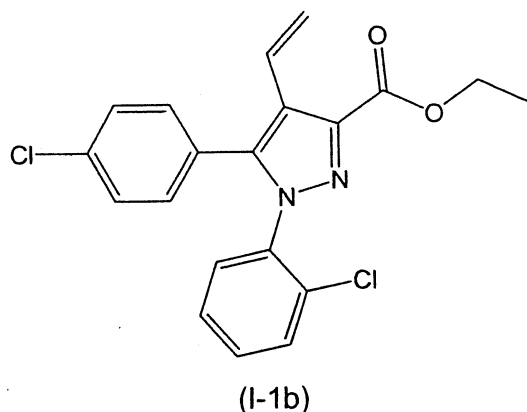
(1-1a)

將溴 (15 ml, 294 mmol) 一整份加到 5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (26.6 g, 73.6 mmol) 於醋酸 (300 ml) 之冷卻 (冰/水浴)

(75)

攪拌溶液中。45 分鐘後，將反應於真空下濃縮，固體如泥漿般溶混於乙醚（100 ml），過濾且於真空下乾燥以生成標題化合物（1-1a）呈淺黃色固體，29.6 克。

中間體 5-（4-氯苯基）-1-（2-氯苯基）-4-乙烯基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯（1-1b）的製備

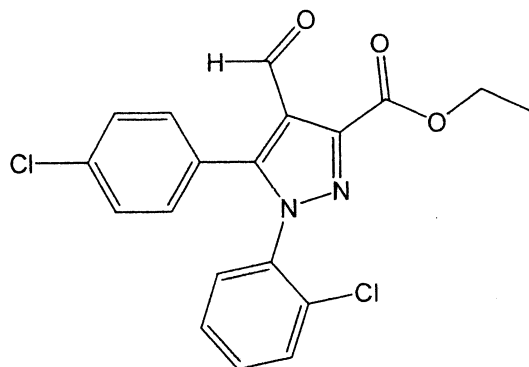


(1-1b)

將 4-溴-5-（4-氯苯基）-1-（2-氯苯基）-1H-吡唑-3-羧酸乙酯（1-1a）（5.2 g，11.9 mmol），三丁基乙烯基錫（7.0 ml，23.8 mmol）及肆三苯基膦鉀（0.7 g，0.6 mmol）於 DMF（12 ml）之溶液於 110℃ 下加熱 18 小時。將深黑色溶液冷卻，於乙醚/水間分配，有機層用鹽水洗、脫水（硫酸鈉）且於真空下濃縮生成半固體。將該半固體用環己烷（35 ml）攪拌且過濾以生成標的化合物（1-1b）呈白色固體，3.0 g。

中間體 5-（4-氯苯基）-1-（2-氯苯基）-4-甲醯基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯（1-1c）的製備

(76)

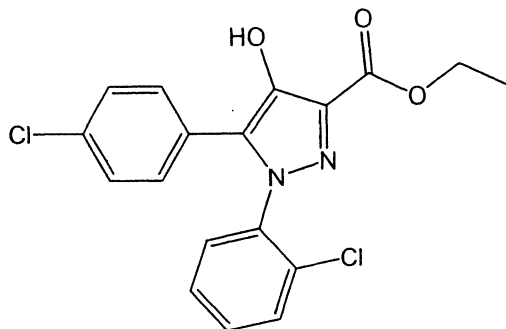


( 1 - 1 c )

將 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 乙 烯  
基 - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1 b ) ( 2.9 g , 7.5 mmol ) , 四 氧 化 鐵 ( 8 mg , 0.08 mmol ) 及 N - 甲 基 嗎 啶 - N -  
氧 化 物 ( 1.1 g , 8.2 mmol ) 於 二 噁 烷 ( 24 ml ) / 水 ( 6 ml )  
之 溶 液 於 室 溫 下 攪 拌 18 小 時 , 然 後 加 入 過 碘 酸 鈉 ( 16  
g , 75 mmol ) 且 再 持 續 攪 拌 3.5 小 時 。 濃 稠 的 漿 液 用 醋 酸  
乙 酯 ( 100 ml ) 稀 釋 , 過 濾 且 固 體 用 醋 酸 乙 酯 清 洗 兩 次 。  
合 併 濾 液 且 用 水 、 鹽 水 洗 , 脫 水 ( 硫 酸 鈉 ) 且 於 真 空 下 濃  
縮 以 生 成 固 體 塊 。 將 固 體 置 於 熱 己 烷 ( 30 ml ) 中 攪 成 漿  
液 , 冷 卻 、 過 濾 且 於 真 空 下 乾 燥 而 生 成 標 的 化 合 物 ( 1 -  
1 c ) 呈 黃 褐 色 固 體 , 2.2 g 。

中 間 體 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 -  
羥 基 - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1 d ) 的 製 備

(77)



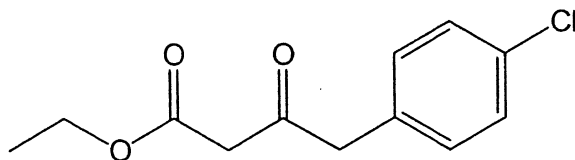
( 1 - 1 d )

在 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 甲 醯 基 - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1 c ) ( 2.2 g , 5.6 mmol ) 於 二 氯 甲 烷 ( 22 ml ) 之 攪 拌 溶 液 中 加 入 間 位 氯 過 苯 甲 酸 ( 2.9 g ( 50% 純 度 ) , 8.4 mmol ) 且 將 所 製 成 的 漿 液 攪 拌 6 小 時 。 將 混 合 物 用 乙 醚 稀 釋 , 用 半 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 、 水 、 鹽 水 清 洗 , 脫 水 ( 硫 酸 鈉 ) 癰 真 空 下 濃 縮 以 生 成 黃 色 固 體 , 3.5 g 。 在 此 等 物 質 於 甲 醇 ( 20 ml ) 之 漿 液 中 加 入 三 乙 胺 ( 1 ml ) 以 製 成 溶 液 。 於 45 分 鐘 後 , 將 反 應 置 於 真 空 下 濃 縮 以 生 成 黃 色 固 體 。 此 物 質 用 矽 膠 層 析 ( Combiflash 儀 器 , 120 g 矽 膠 管 柱 , 5 - 25% 梯 度 醋 酸 乙 酯 / 己 烷 ) 以 生 成 標 的 化 合 物 ( 1 - 1 d ) 呈 黃 色 固 體 , 1.5 g 。

如 下 說 明 製 備 中 間 體 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 羥 基 - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1 d ) 的 另 一 種 步 驟 。

中 間 體 4 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 3 - 酮 基 - 丁 酸 乙 酯 ( 1 - 2 a ) 之 製 備

(78)

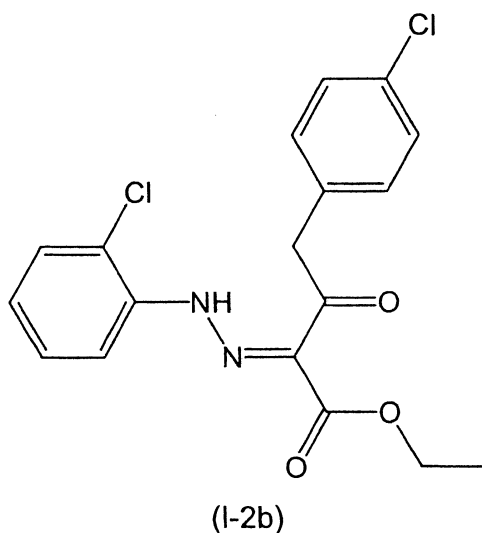


( 1 - 2 a )

在 2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮 ( 78.5 g, 0.54 mol ) 於二氯甲烷 ( 200 ml ) 之冷卻 ( 0℃ ) 攪拌溶液中以 30 分鐘的時間逐滴加入吡啶 ( 105 ml ) 。逐滴再加入 4-氯苯基乙醯基氯 ( 100 g, 0.53 mol ) 於二氯甲烷 ( 150 ml ) 之溶液。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時，然後除去冷卻浴，且繼續再攪拌 2 小時。將反應混合物傾倒至 2N 氫氯酸 ( 水溶液 ) / 冰上，等水層及有機層分離開來且將水層用二氯甲烷 ( 2 x 150 ml ) 清洗。合併有機層且用 2N 氫氯酸 ( 水溶液 ) ( 2 x 150 ml ) 、鹽水清洗，脫水 ( 硫酸鈉 ) 且於真空濃縮以生成固體。

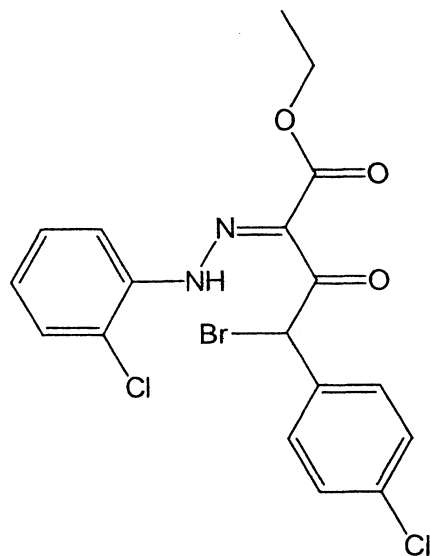
如上所得物質置於乙醇 ( 1 公升 ) 中製成漿液，加熱至回流 3 小時，然後冷卻且於真空濃縮。將油狀殘餘物於真空下分餾以生成標的化合物 ( 1-2a ) 呈澄清油狀，108 g。

中間體 4- ( 4-氯苯基 ) - 2- [ ( 2-氯苯基 ) - 肼叉基 ] - 3-酮基丁酸乙酯 ( 1-2b ) 的製備



將亞硝酸鈉 ( 3.4 g , 50.4 mmol ) 於水 ( 15 ml ) 溶液以一小時時間逐滴加到 2-氯苯胺 ( 6.4 g , 50.4 mmol ) 於醋酸 ( 50 ml ) / 水 ( 7 ml ) 之冷卻 ( 0℃ ) 攪拌溶液。然後以 30 分鐘時間逐滴加入 4- ( 4-氯苯基 ) - 3-酮基 - 丁酸乙酯 ( 10 g , 42 mmol ) 於醋酸 ( 30 ml ) 之溶液以生成橘色漿液 ( 加入 20 ml 水以幫助攪拌 ) 。經過 1 小時以後，將混合物過濾，固體用水清洗且於空氣中乾燥。將固體混於乙醇 ( 75 ml ) 呈漿狀 30 分鐘，過濾，固體用甲醇清洗且於真空下乾燥以生成標的化合物 ( 1-2b ) 呈橘色固體，11.0 g。

4-溴-4- ( 4-氯苯基 ) - 2- [ ( 2-氯苯基 ) - 肼叉基 ] - 3-酮基丁酸乙酯 ( 1-2c ) 的製備



(I-2c)

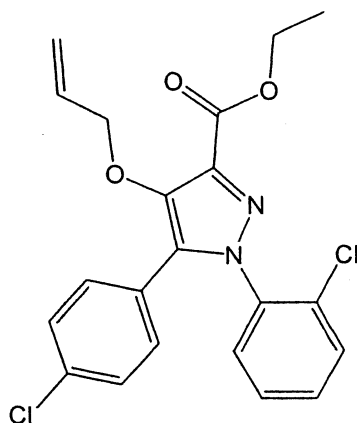
將 4 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - [ ( 2 - 氯 苯 基 ) - 胼 叉 基 ] - 3 - 酮 基 丁 酸 乙 酯 ( 1 - 2 b ) ( 10.0 g , 26 mmol ) 及 溴 化 銅 ( II ) ( 13.4 g , 59.8 mmol ) 之 攪 拌 漿 液 於 60℃ 下 加 熱 3 小 時 。 讓 反 應 混 合 物 冷 卻 且 透 過 矽 藻 土 過 濾 用 氯 仿 清 洗 。 濾 液 用 二 氯 甲 烷 稀 釋 ， 用 水 、 鹽 水 洗 ， 脫 水 ( 硫 酸 鈉 ) 且 於 真 空 下 濃 縮 以 生 成 標 的 化 合 物 ( 1 - 2 c ) 呈 紅 色 油 ， 12.1 g 。

中 間 體 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 羥 基 - 1H - 吡 啶 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1 d ) 的 製 備

將 4 - 溴 - 4 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - [ ( 2 - 氯 苯 基 ) - 胼 叉 基 ] - 3 - 酮 基 丁 酸 乙 酯 ( 1 - 2 c ) ( 12.1 g , 26 mmol ) 及 醋 酸 鈉 ( 10.8 g , 130 mmol ) 於 甲 醇 ( 100 ml ) 之 混 合 物 於 回 流 下 加 熱 4 小 時 ， 冷 卻 ， 於 真 空 下 濃 縮 且 讓 殘 餘 物 於 醋 酸 乙 酯 及 水 間 分 配 。 有 機 層 用 鹽 水 洗 ， 脫 水 ( 硫 酸

鈉) 且於真空下濃縮以生成固體。將此物質於環己烷之漿液加熱至回流且令其於室溫下攪拌 2 小時, 且過濾以生成標的化合物 (1-1d) 呈黃色固體, 6.5 g。

中間體 4-烯丙氧基-5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1e) 的製備

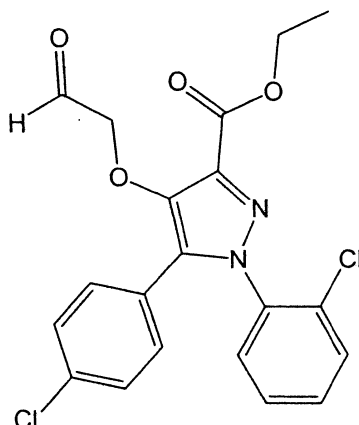


(1-1e)

在氫化鈉 (39 mg 的 60% 於油中) 於 DMSO (2.4 ml) 之漿液中加入 5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-4-羥基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1d) (300 mg, 0.8 mmol) 且把混合物攪拌 45 分鐘。加入烯丙基溴 (0.1 ml, 1.2 mmol) 且繼續攪拌 4.5 小時。將反應溶液用醋酸乙酯稀釋, 用水 (2x)、鹽水清洗, 脫水 (硫酸鈉) 且於真空下濃縮以生成標的化合物 (1-1e) 呈橘色油, 340 mg。此物質可無需進一步純化而直接用於下一步驟中。

中間體 5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-4-(2-酮基乙氧基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1f)

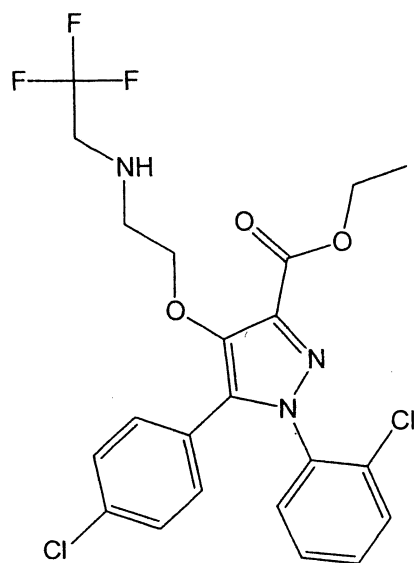
的製備



(1-1f)

將 4-烯丙氧基-5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1e) (337 mg, 0.8 mmol), 四氧化鐵 (53 微升之 0.15M 溶液於水) 及 N-甲基嗎啉-N-氧化物 (120 mg, 0.9 mmol) 於二噁烷 (2.4 ml) / 水 (0.6 ml) 之攪拌溶液於室溫下攪拌 18 小時, 然後加入過碘酸鈉 (1.7 g, 8.1 mmol) 且再持續攪拌 3.5 小時。濃稠的漿液用醋酸乙酯 (100 ml) 稀釋, 過濾且固體用醋酸乙酯清洗兩次。合併濾液且用水、鹽水洗, 脫水 (硫酸鈉) 且於真空下濃縮以生成油。使用矽膠管柱層析 (25% 醋酸乙酯 / 己烷) 生成標的化合物 (1-1f) 呈無色泡沫, 130 mg。

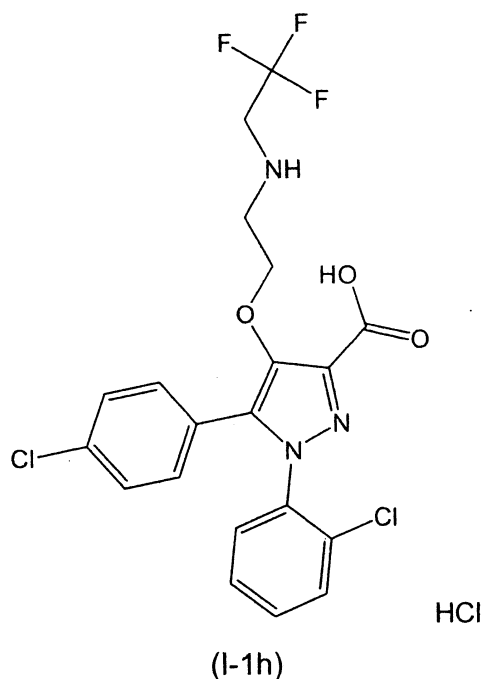
中間體 5-(4-氯苯基)-1-(2-氯苯基)-4-[2-(2,2,2-三氟乙胺基)-乙氧基]-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-1g) 的製備



(I-1g)

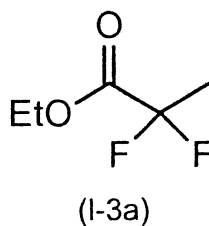
將 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - ( 2 - 酮 基 乙 氧 基 ) - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1f ) ( 40 mg , 0.1 mmol ) , 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 胺 ( 14 mg , 0.14 mmol ) 、 三 乙 醯 氧 基 硼 氫 化 鈉 ( 30 mg , 10.14 mmol ) 及 醋 酸 ( 6 微 升 , 0.1 mmol ) 於 1 , 2 - 二 氯 乙 烷 ( 0.5 ml ) 之 溶 液 攪 拌 18 小 時 。 將 反 應 混 合 物 於 醋 酸 乙 酯 / 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 間 分 配 , 使 有 機 層 脫 水 ( 硫 酸 鈉 ) 且 於 真 空 濃 縮 以 生 成 標 的 化 合 物 ( 1 - 1g ) 。 此 油 無 需 進 一 步 純 化 即 可 用 於 下 一 步 驟 。

中 間 體 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 胺 基 ) - 乙 氧 基 ] - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 , 鹽 酸 鹽 ( 1 - 1h ) 的 製 備



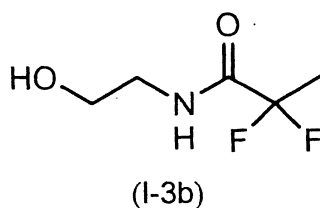
將 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 胺 基 ) - 乙 氧 基 ] - 1H - 吡 唑 - 3 - 羧 酸 乙 酯 ( 1 - 1g ) ( 48 mg , 0.1 mmol ) 及 6N KOH 水 溶 液 ( 0.1 ml ) 於 乙 醇 ( 1 ml ) 之 溶 液 於 50℃ 下 加 熱 2 小 時 。 讓 反 應 溶 液 冷 卻 ， 用 濃 鹽 酸 水 溶 液 酸 化 ， 且 於 真 空 下 濃 縮 成 固 體 。 於 此 等 固 體 中 加 入 乙 醇 製 成 漿 液 ， 過 濾 且 剩 下 質 塊 用 額 外 乙 醇 份 清 洗 ( 2x ) 。 合 併 濾 液 且 於 真 空 下 濃 縮 以 生 成 標 的 化 合 物 ( 1 - 1h ) ， 其 無 需 進 一 步 純 化 即 可 用 於 下 一 步 驟 。

中 間 體 2 , 2 - 二 氟 - 丙 酸 乙 酯 ( 1 - 3a ) 之 製 備



將三氟化（二乙胺基）硫（125 g，780 mmol）逐滴加入攪拌且冷卻（0℃）之丙酮酸乙酯（71 ml，650 mmol）。讓反應混合物回溫至室溫隔夜，然後緩慢地加至冰/水混合物中驟冷且用乙醚萃取。將有機層用鹽水清洗，脫水（硫酸鈉）且於真空下濃縮。所得油於大氣壓力下（110–115℃）分餾以生成標的化合物（1–3a）呈無色油，55.6 gm。

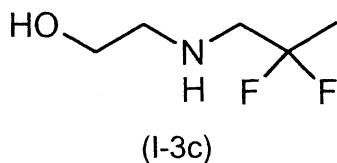
中間體 2，2-二氟-N-（2-羥基乙基）-丙醯胺（1–3b）之製備



將 2，2-二氟-丙酸乙酯（1–3a）（10.1 g，70 mmol）逐滴加到攪拌並冷卻（0℃）之乙醇胺（4.4 ml，70 mmol）且令所得溶液於室溫下攪拌 4 小時。於真空下濃縮反應混合物生成標的化合物（1–3b）呈固體，11.2 g。

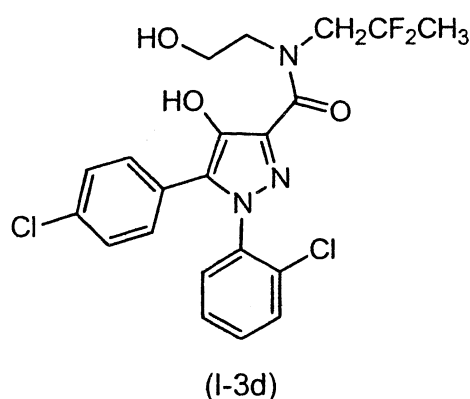
中間體 2-（2，2-二氟-丙胺基）-乙醇（1–3c）之製備

(86)



在氫化鋁鋰（5.5 g，146 mmol）於乙醚（85 ml）之攪拌溶液中以得以保持溫和回流的速度逐滴加入 2，2-二氟-N-（2-羥基乙基）-丙醯胺（1-3b）（11.2 g，73 mmol）於乙醚（55 ml）之溶液。經過 1.5 小時後，將反應用硫酸鈉十水合物驟冷，用醋酸乙酯稀釋且任其攪拌 18 小時。混合物藉助於矽藻土來過濾，用醋酸乙酯清洗。濾液於真空下濃縮且分餾（11 托耳，於 75-88℃ 蒸餾下收集餾份）生成標的化合物（1-3c），呈無色油，4.5 g。

中間體 1-（2-氯苯基）-5-（4-氯苯基）-4-羥基-1H-吡唑-3-羧酸（2，2-二氟丙基）-（2-羥基-乙基）醯胺（1-3d）的製備

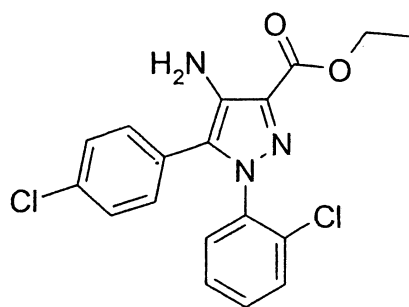


將 1-（2-氯苯基）-5-（4-氯苯基）-4-羥基

(87)

— 1H—吡唑—3—羧酸乙酯 (15 g, 40 mmol) 及 2—(2, 2—二氟—丙胺基)—乙醇 (1—3c) (16.5 g, 120 mmol) 之攪拌混合物於 125℃ 下加熱 8 小時。讓反應溶液冷卻，用醋酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸水溶液、鹽水清洗，脫水硫酸鈉) 且於真空濃縮。所得油類用矽膠層析 (20% 到 40% 醋酸乙酯/己烷類) 生成標的化合物 (1—3d) 呈油，10 g。

中間體 4—胺基—1—(2—氯苯基)—5—(4—氯苯基)—1H—吡唑—3—羧酸乙酯 (1—4a) 的製備



(1-4a)

在  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  (1.0 M 於 THF, 100 ml, 100 mmol) 於 400 ml 乙醚之溶液於 -78℃ 氮氣經由外加漏斗逐滴加入 1—(4—氯苯基)乙烷 (14.3 ml, 110 mmol) 於 80 ml 乙醚。於添加完成後，將反應混合物置於 -78℃ 下攪拌 40 分鐘。透過針筒加入一份草酸二乙酯 (14.3 ml, 105 mmol)。讓反應混合物回溫至室溫且攪拌隔夜。過濾收集所形成的淺白色沉澱物。固體於真空下乾燥以生成 4—(4—氯苯基)—2—羥基—4—酮基丁—2—烯酸乙酯鋰鹽 (24.0

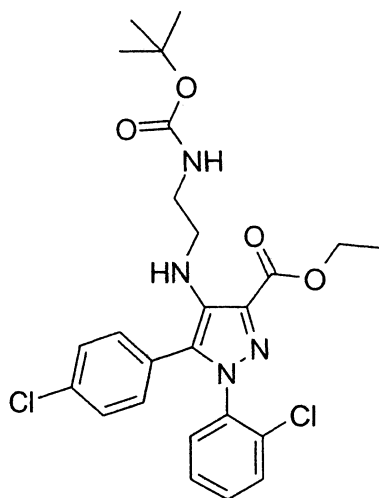
g, 92%)。

將一份來自前一步驟之產物 (10 g, 38.37 mmol) 溶於 400 ml 醋酸。用冰水浴將溶液冷卻至 10℃ 後，逐滴加入濃亞硝酸鈉水溶液 (2.86 g, 40.29 mmol)，將溫度保持在 10℃ 到 15℃ 間。將反應混合物再攪拌 45 分鐘，且分數份加入 2-氯苯基胍鹽酸鹽 (8.5 g, 46.04 mmol)。攪拌持續 3 小時。於反應完成後，將反應混合物傾倒到 600 ml 冰冷水中。有黃色固體沉澱出來，2 小時後收集沉澱且用水洗並脫水以生成粗製 4-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)胍叉]-3-亞硝基-4-酮基丁酸乙酯，其無需純化即可用於下一步驟。

將上一步驟製得的產物溶於 200 ml 醋酸乙酯及 200 ml 水中。加入亞硫酸氫鈉直到以 TLC (醋酸乙酯/己烷, 50/50) 確定 1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-4-亞硝基-1H-吡唑基-3-羧酸乙酯消失為止。然後分離出有機層且水層用醋酸乙酯萃取。合併有機層且用水硫酸鎂脫水且於真空下去除溶劑。所得之紅色固體藉著插塞過濾 (矽石, 醋酸乙酯/己烷, 50/50) 純化以生成 4-胺基-1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-4a) (21.86 g, 76%)。MS: 376.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

中間體 4-(2-第三丁氧基羰基胺乙基胺基)-1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸

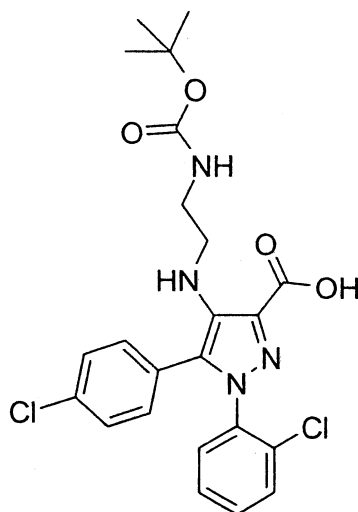
乙酯 (1-4b) 的製備



(1-4b)

將 4-胺基-1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1-4a) (1.88 g, 5 mmol) 及 (2-酮基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯 (1590 mg, 10 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (60 ml) 於室溫下之溶液中加入冰醋酸 (858 微升, 15 mmol) 及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2540 mg, 12 mmol)。將反應混合物攪拌 23 小時，然後加入額外的 (2-酮基-乙基)-胺基甲酸第三丁基酯 (500 mg, 3.14 mmol) 及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2540 mg, 12 mmol)。將反應混合物再攪拌 24 小時，用 1N NaOH 驟冷，且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋。合併有機層且用 0.5 M 檸檬酸水溶液、1N NaOH，及飽和氯化鈉水溶液清洗，脫水且於真空濃縮。粗殘餘物用 Biotage 40+M 管柱使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1) 純化生成所需產物 1-4b (900 mg) :+ES MS ( $\text{M}++1$ ) 519.5。

中間體 4- (2- 第三丁氧基羰基胺乙基胺基) - 1- (2- 氯苯基) - 5- (4- 氯苯基) - 1H- 吡唑 - 3- 羧酸 (1- 4c) 的製備

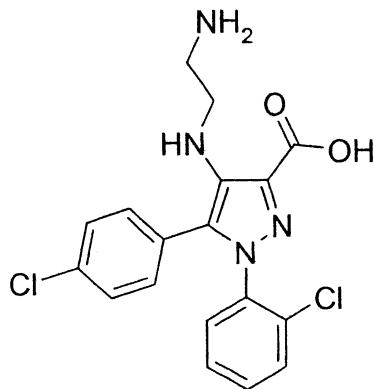


(1-4c)

於 4- (2- 第三丁氧基羰基胺乙基胺基) - 1- (2- 氯苯基) - 5- (4- 氯苯基) - 1H- 吡唑 - 3- 羧酸乙酯 (1- 4b) (900 mg) 於乙醇 (50 ml) 之溶液中於室溫下加入 1N KOH (25 ml)。反應混合物於 50°C 下加熱 2 小時，冷卻至室溫，用氯化鈉飽和水溶液稀釋，且用 3N HCl 酸化成 pH 3。該水溶液用 EtOAc (2x) 萃取且將合併的有機層萃取物脫水且於真空下濃縮以生成產物 (1- 4c) 呈非晶狀玻璃 (879 mg)；+ES MS (M+1) 491.5。

中間體 4- (2- 胺乙基胺基) - 1- (2- 氯苯基) - 5- (4- 氯苯基) - 1H- 吡唑 - 3- 羧酸 (1- 4d) 的製備

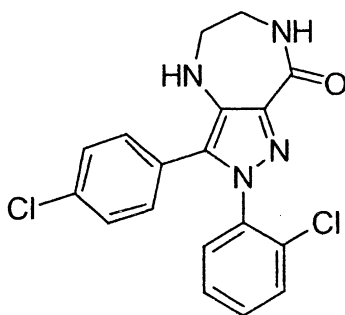
(91)



(I-4d)

將 4-（2-第三丁氧基羰基胺乙基胺基）-1-（2-氯苯基）-5-（4-氯苯基）-1H-吡唑-3-羧酸（1-4c）（879 mg）於 2:1 濃 HCl/EtOH（12 ml）溶液於室溫下靜置 17 小時。讓反應混合物於真空下濃縮以生成所需產物（1-4d）：+ES MS（M+1） 391.4。

中間體 3-（4-氯苯基）-2-（2-氯苯基）-4，5，6，7-四氫-2H-吡唑並[4，3-e][1，4]二氮雜草-8-酮（1-4e）的製備

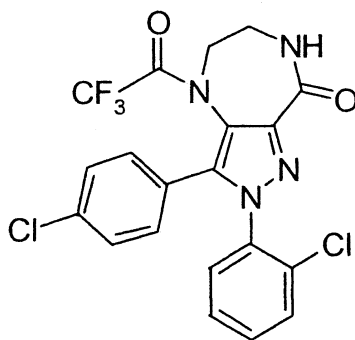


(I-4e)

將二異丙基乙胺（209 微升，1.2 mmol）於室溫下透過針筒緩慢加至 4-（2-胺乙基胺基）-1-（2-氯苯基

) - 5 - (4-氯苯基) - 1H-吡唑 - 3-羧酸 (1-4d) (228 mg, 0.53 mmol) 及 HATU (456 mg, 1.2 mmol) 於無水 DMF (30 ml) 之溶液。將反應混合物攪拌 17 小時，用氯化鈉飽和水溶液稀釋，且用 EtOAc (2x) 萃取。合併 EtOAc 萃取物用 0.5M 檸檬酸、1M  $K_2CO_3$ ，及氯化鈉飽和水溶液清洗，脫水且於真空下濃縮。殘餘物用  $CH_2Cl_2$  製成漿液且將有機溶劑傾析掉，此步驟重覆兩次。合併有機溶液且於真空濃縮，殘餘物使用 4mm 平板及溶劑梯度 100% EtOAc 至 10:1 EtOAc/MeOH 層析純化以生成 (1-4e) 呈無色固體 (82 mg) :+ES MS (M+1) 373.4。

中間體 3 - (4-氯苯基) - 2 - (2-氯苯基) - 4 - 三氟乙醯基 - 4, 5, 6, 7-四氫 - 2H-吡唑並 [4, 3-e][1, 4]二氮雜草 - 8-酮 (1-4f) 的製備

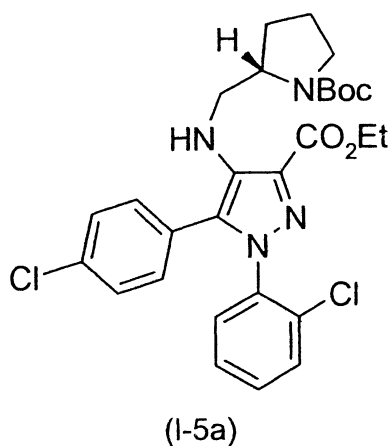


(1-4f)

在 3 - (4-氯苯基) - 2 - (2-氯苯基) - 4, 5, 6, 7-四氫 - 2H-吡唑並 [4, 3-e][1, 4]二氮雜草 - 8-酮 (1-4e) (49 mg, 0.13 mmol) 及  $NEt_3$  (21 微升, 0.15 mmol) 於 1, 2-二氯乙烷 (1.5 ml) 於 0°C 溶液中緩慢加

入崔弗立克 (triflic) 酐 (20 微升, 0.144 mmol)。讓反應混合物回溫至室溫且攪拌 1 小時。取出一液份透過 APCI 質譜儀分析顯示出只有起始來材料存在。加入額外  $\text{NEt}_3$  (31 mg) 及崔弗立克酐 (50 mg)。將反應混合物置於室溫下攪拌 1 小時且然後用氯化鈉飽和水溶液稀釋。分離出有機層且水層用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取兩次。合併有機萃取物用 0.5M 檸檬酸、1M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ，及氯化鈉飽和水溶液清洗，脫水且於真空下濃縮。粗殘餘物用 1 mm 平板及 100% EtOAc 為溶劑層析純化而生成 (1-4f) (45 mg) :+ES MS (M+1) 469.2。

(L) - 4 - [ (1 - 第三丁氧羰基 - 吡咯啉 - 2 - 基甲基) - 胺基 ] - 1 - (2 - 氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸乙酯 (1-5a) 的製備

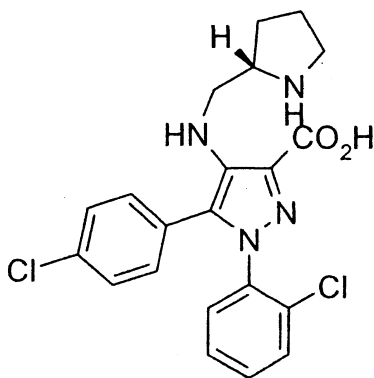


於室溫將冰醋酸 (57 毫升, 1 mmol) 及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (318 mg, 1.5 mmol) 加到 4 - 胺基 - 1 - (2 - 氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸乙酯 (376

(94)

mg, 1 mmol) 及 (L) - 2 - 甲醯基 - 吡咯啉 - 1 - 羧酸第三丁基酯 (N - Boc - L - 普林諾 (prolinal), 239 mg, 1.2 mmol) 於 1, 2 - 二氯乙烷 (10 ml) 之溶液。將反應混合物攪拌 17 小時, 且用 1M NaOH (0.5 ml) 驟冷。分離有機層且水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取一次。合併有機層用氯化鈉飽和水溶液清洗, 脫水且於真空濃縮。殘餘物用 4 mm 平板及溶劑梯度 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 層析純化而生成 (1 - 5a) 呈無色白油 (207mg) : +ES MS (M+1) 559.5。

1 - (2 - 氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 4 - [(吡咯啉 - 2 - 基甲基) - 胺基] - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸 (1 - 5b) 的製備



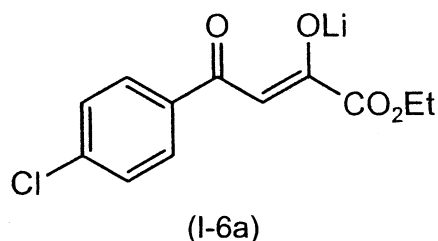
(1 - 5b)

將 (L) - 4 - [(1 - 第三丁氧羰基 - 吡咯啉 - 2 - 基甲基) - 胺基] - 1 - (2 - 氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸乙酯 (1 - 5a) (207 mg, 0.37 mmol) 於 2:1 EtOH/1N KOH (6 ml) 溶液於 50°C 下攪拌 2

(95)

小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物用濃鹽酸（約 2 ml）酸化，攪拌 4 小時，且於真空下濃縮以生成（1-5b）呈白色固體： $^+ES\ MS\ (M+1)\ 431.4$ 。

4-（4-氯苯基）-2-羥基-4-酮基-丁-2-烯酸乙酯鋰鹽（1-6a）之製備



在第三丁基甲基醚（350 ml）中加入 149 ml 雙（三甲基甲矽烷基）-醯胺化鋰（1.0 M 於四氫呋喃，149 mmol）於室溫。將所得溶液冷卻到  $-75^{\circ}\text{C}$ 。將 1-（4-氯苯基乙酮）（23.28 g，150.6 mmol）以 3 分鐘時間如溶液加到第三丁基甲基醚中，使內溫保持在低於  $-70^{\circ}\text{C}$ 。將反應溶液保持在  $-75^{\circ}\text{C}$  下 1 小時，然後以 5 分鐘時間淨加入草酸二乙酯（22.0 g，150 mmol）且將內溫保持在低於  $-70^{\circ}\text{C}$ 。將澄清的深橘色反應溶液回溫至室溫至少 4 小時。注意：產物於  $-3^{\circ}\text{C}$  下開始沉澱。將反應於室溫下攪拌 15 小時，接著過濾分離出沉澱產物。濾餅用 100 ml 室溫之第三丁基甲基醚清洗且而後用  $60^{\circ}\text{C}$  及 10mm 乾燥 1 小時以生成 4-（4-氯苯基）-2-羥基-4-酮基-丁-2-烯酸乙酯鋰鹽（1-6a）（36.72 g，94%）呈粉末狀黃色固體。

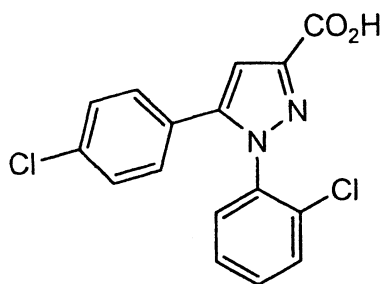
$^1\text{H-NMR}\ (\text{DMSO}-d_6)\ \delta\ 7.80\ (\text{d},\ 1.94\text{H},\ J=8.7\text{Hz})$

(96)

) , 7.66 ( d , 0.06H ,  $J=8.7\text{Hz}$  ) , 7.43 ( d , 1.94H ,  $J=8.7\text{Hz}$  ) , 7.31 ( d , 0.06H ,  $J=8.3\text{Hz}$  ) , 6.37 ( s , 0.97H ) , 5.22 ( s , 0.03H ) , 4.10 ( q , 1.94H ,  $J=7.05\text{Hz}$  ) , 4.00 ( q , 0.06H ,  $J=7.05\text{Hz}$  ) , 1.20 ( t , 2.91H ,  $J=7.05\text{Hz}$  ) , 1.15 ( t , 0.09H ,  $J=7.05\text{Hz}$  ) 。顯示有 97:3 幾何異構物之混合物。

質譜 (ESI) :  $M+1=255.2$  (中性化合物之質量)

1 - ( 2 - 氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸 ( 1 - 6b ) 之製備



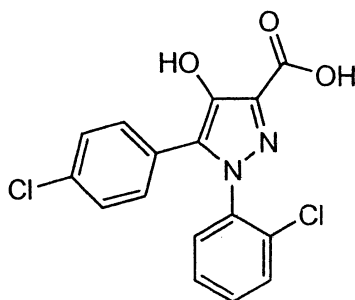
(I-6b)

將 4 - ( 4 - 氯苯基 ) - 2 - 羥基 - 4 - 酮基 - 丁 - 2 - 烯酸乙酯鋰鹽 ( 1 - 6a ) ( 30.26 g , 116 mmol ) 懸浮於 242 ml 乙醇。將 2 - 氯苯基胼鹽酸鹽 ( 20.8 g , 116 mmol ) 固體分數份以 45 分鐘的時間加入，同時將內溫保持在 30 - 40℃ 間。注意：反應混合物會由黃色懸浮液變成深橘色懸浮液。將反應攪拌 3 小時同時把內溫維持在 25 - 35℃ 間。以 20 分鐘的時間加入氫氧化鉀水溶液 ( 148 ml 之 1.8 M 溶液 , 266 mmol ) 同時把內溫維持在 20 - 30℃ 間。將反應混合物保留 2.5 小時。注意在加入氫氧化鉀溶液 30

分鐘內，反應會變得近乎澄清，顏色呈極深的銹橘色。將鹽酸水溶液（85 ml 之 3.9 M 溶液，331 mmol）以 15 分鐘時間加入同時把反應溫度維持在 20–30℃ 間。注意，當鹽酸加入時產物會沉澱出來。沉澱出的產物於室溫下 16 小時後結成粒。過濾分離出粗產物且用 150 ml 水清洗濾餅。注意：濾餅為略帶黃色之橘色固體。在空氣中乾燥 30 分鐘後，將濾餅懸浮於 480 ml 甲醇中。將此懸浮液加熱至回流以生成深橘色澄清溶液（所有固體於溶液中於 1 小時內達到回流），令其保持回流 8 小時。讓溶液冷卻 4 小時以達室溫，在這段期間產物會從溶液中沉澱出來。將反應混合物置於室溫中 10 小時，接著冷卻到 0℃ 且攪拌 1.5 小時。過濾以收集沉澱，所得濾餅用 150 ml 冰冷卻甲醇清洗，且於 60 °C 及 1 mm 下乾燥 3 小時生成 1-（2-氯苯基）-5-（4-氯苯基）-1H-吡唑-3-羧酸（1-6b）（29.28 g，76%）呈略帶白色之固體。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.58–7.45 (m, 4H), 7.31 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.10 (s, 1H)。質譜 (ESI):  $M+1=333.2$ 。

1-（2-氯苯基）-5-（4-氯苯基）-4-羥基-1H-吡唑-3-羧酸（1-6c）之製備



(I-6c)

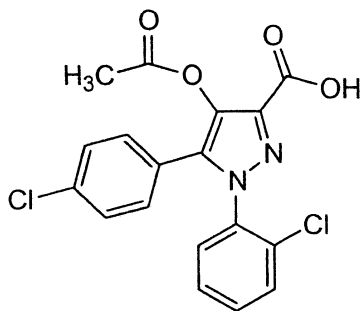
將 1 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1H - 吡  
啶 - 3 - 羧 酸 ( 1 - 6b ) ( 628.1 g , 1.88 mol ) 溶 於 四 氫 呋  
喃 ( 11 公 升 ) 以 生 成 淺 橘 色 澄 清 溶 液 。 將 溶 液 冷 卻 至  $-78^{\circ}\text{C}$   
 $^{\circ}\text{C}$  , 接 著 以 2 小 時 時 間 加 入 己 基 鋰 ( 2.0M 溶 液 於 己 烷 ,  
2.07 公 升 , 4.14 mol ) 同 時 將 內 溫 維 持 低 於  $-70^{\circ}\text{C}$  。 注 意 :  
在 加 入 第 一 當 量 之 己 基 鋰 時 反 應 溶 液 會 保 持 澄 清 橘 色 , 然  
而 在 加 入 第 二 當 量 己 基 鋰 時 反 應 溶 液 會 變 成 棕 色 然 後 變 成  
極 深 的 綠 色 。 將 反 應 混 合 物 於  $-74^{\circ}\text{C}$  下 保 留 20 分 鐘 , 然  
後 加 熱 到  $-50^{\circ}\text{C}$  超 過 30 分 鐘 且 於 此 溫 度 下 保 持 1 小 時 。  
將 反 應 再 冷 卻 到 低 於  $-70^{\circ}\text{C}$  , 接 著 以 30 分 鐘 的 時 間 加 入  
淨 三 甲 基 硼 酸 鹽 ( 238 g , 2.01 mol ) 同 時 將 溫 度 保 持 在 低  
於  $-68^{\circ}\text{C}$  。 然 後 將 反 應 回 溫 至 室 溫 超 過 3 小 時 。 注 意 : 在  
達 到 室 溫 以 前 反 應 液 係 保 持 深 綠 色 , 當 達 到 室 溫 以 後 會 變  
成 澄 清 的 深 橘 色 。 以 5 分 鐘 時 間 將 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 ( 濃 度  
3.0M 750 ml , 2.25 mol ) 加 到 粗 反 應 溶 液 中 同 時 將 內 溫 維  
持 在  $10-15^{\circ}\text{C}$  。 然 後 以 30 分 鐘 的 時 間 加 入 濃 過 氧 化 氫 水  
溶 液 ( 253 g , 30 重 量 % , 2.01 mol ) 同 時 將 內 溫 維 持 在  
 $10-20^{\circ}\text{C}$  。 讓 反 應 回 溫 至 室 溫 且 攪 拌 3.5 小 時 。 加 入 水 (

3 公升) 且接著以 15 分鐘時間加入濃鹽酸水溶液 ( 545 ml , 12.1 M , 6.59 mol ) 同時將內溫度保持在 20 – 30 °C 。注意:粗反應溶液之 pH 為約 2.5 。將四氫呋喃層及水層分離開來, 且水層用 4 公升第三丁基甲基醚來萃取。將四氫呋喃層及第三丁基甲基醚層合併在一起, 用 4 公升鹽水清洗, 且以 2.5 公斤硫酸鈉脫水。粗溶液於真空下濃縮成含有一些細小顆粒之濃稠橘色油。然後將粗製的橘色油加到 5 公升甲醇中, 使得鮮黃色沉澱物從溶液中結晶出來。沉澱出來之產物於室溫下放置 20 小時會結成粒, 接著冷卻到 0 °C 且攪拌 1 小時。過濾分離出粗產物且所得濾餅用 1 公升冰冷卻甲醇清洗。將濾餅置於空氣中乾燥 18 小時。將此粗產物 ( 390 g ) 懸浮於 2.1 公升 2 – 丙醇且接著加熱到回流以生成黃色 / 橘色澄清溶液。將溶液維持回流 1 小時, 然後以 5 小時時間冷卻到 3 °C 且攪拌 1 小時。過濾分離出再結晶產物且所得濾餅用 900 ml 冰冷卻 2 – 丙醇清洗, 接著於空氣中乾燥 18 小時。產物再於 60 °C 及 10 mm 下烤箱中乾燥 18 小時以生成 1 – ( 2 – 氯苯基 ) – 5 – ( 4 – 氯苯基 ) – 4 – 羥基 – 1H – 吡唑 – 3 – 羧酸 ( 1 – 6c ) ( 282.9 g , 43% ) 呈略帶白色之固體。

$^1\text{H}$  – NMR (  $\text{CD}_3\text{CN}$  ) :  $\delta$  7.55 – 7.44 ( m , 4H ) , 7.31 ( d , 2H ,  $J=8.7\text{Hz}$  ) , 7.20 ( d , 2H ,  $J=8.7\text{Hz}$  ) 。質譜 ( ESI ) :  $M+1=349.2$  。

4 – 乙醯氧基 – 1 – ( 2 – 氯苯基 ) – 5 – ( 4 – 氯苯基

) - 1H-吡唑-3-羧酸 (1-6d) 之製備



(1-6d)

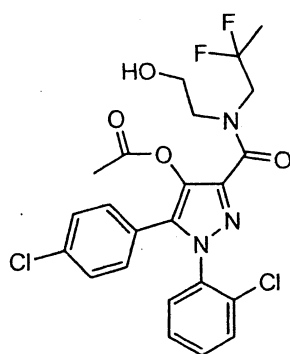
將 1- (2-氯苯基) - 5- (4-氯苯基) - 4-羥基 - 1H-吡唑-3-羧酸 (1-6c) (572.0 g, 1.64 mol) 與 8 公升氯化甲烷組合以生成略帶白色的懸浮液。以 15 分鐘的時間加入 N, N-二異丙基乙胺 (427.9 g, 3.29 mol) 同時將內溫保持在 20-25℃ 間。結果產生黃色澄清溶液。以 5 分鐘時間加入醋酸酐 (334.5 g, 3.24 mol) 同時將內溫保持在 20-25℃ 間。將反應於室溫下攪拌 16 小時。粗製的反應溶液用每份 4 公升之 0.5M 檸檬酸清洗兩次且再用 4 公升鹽水清洗一次。將該粗製溶液置於真空中濃縮成總體積 1 公升。然後將此牛乳狀懸浮液加到 4 公升己烷中，如此會使所需產物立即沉澱出來。任固體結成粒 30 分鐘且然後過濾收集。將濾餅用 3 公升己烷清洗且而後在空氣中乾燥 16 小時。分離出的產物而後在 60℃ 及 8mm 下再乾燥 2 小時。如此分離出 4-乙酰氧基-1- (2-氯苯基) - 5- (4-氯苯基) - 1H-吡唑-3-羧酸 (1-6d) (601.6 g, 94%) 呈粉末狀、略帶白色的固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  7.50 (d, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ) ,

(101)

7.47 – 7.37 ( m , 3H ) , 7.28 ( d , 2H , J=8.7Hz ) , 7.12 ( d , 2H , J=8.7Hz ) , 2.26 ( s , 3H ) 。 質 譜 ( ESI ) :M+1=391.2 。

醋酸 1- ( 2- 氯 苯 基 ) - 5- ( 4- 氯 苯 基 ) - 3- [ ( 2, 2- 二 氟 - 丙 基 ) - ( 2- 羥 乙 基 ) - 胺 甲 醯 基 ]- 1H- 吡 啶 - 4- 基 酯 ( 1- 6e ) 之 製 備



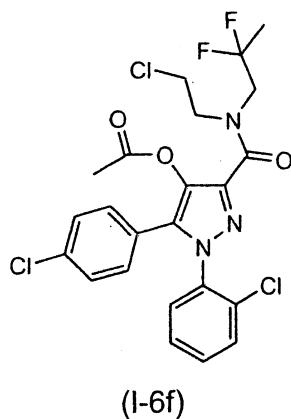
(I-6e)

將 4- 乙 醯 氧 基 - 1- ( 2- 氯 苯 基 ) - 5- ( 4- 氯 苯 基 ) - 1H- 吡 啶 - 3- 羧 酸 ( 1- 6d ) ( 581.0 g , 1.48 mol ) 溶 於 10 公 升 氯 化 甲 烷 中 以 產 生 淺 白 色 、 略 帶 透 明 之 溶 液 。 將 溶 液 用 Celite® 過 濾 生 成 綠 色 澄 清 溶 液 。 將 一 份 2- 氯 - 4, 6- 二 甲 氧 基 - 1, 3, 5- 三 嗪 ( 296.8 g , 1.64 mol ) 固 體 於 室 溫 下 加 入 以 生 成 透 明 懸 浮 液 ( 添 加 有 輕 微 的 吸 熱 作 用 ) 。 以 15 分 鐘 時 間 加 入 4- 甲 基 嗎 啶 ( 182.9 g , 1.80 mol ) 同 時 將 內 溫 保 持 在 18 – 22℃ 間 ( 反 應 又 變 回 黃 色 ) 。 將 反 應 於 室 溫 下 攪 拌 3 小 時 , 然 後 以 10 分 鐘 時 間 淨 加 入 2- ( 2, 2- 二 氟 丙 胺 基 ) - 乙 醇 ( 228.3 g , 1.64 mol ) 同 時 將 內 溫 保 持 在 20 – 25℃ 間 。 將 反 應 攪 拌 15

小時，然後用每份 6 公升之 10% 檸檬酸清洗兩次且再用 5 公升鹽水清洗一次。將粗產物溶液置於真空下濃縮成濃稠橘色油，然後用 4 公升異丙醚再製。在蒸餾掉 1 公升份量後沉澱開始形成。在該粗產物懸浮液中加入 1.5 公升異丙醚且將混合物置於室溫下攪拌 1 小時。過濾收集沉澱出來的固體且所產生的濾餅用 2 公升室溫異丙醚清洗，接著於空氣中乾燥 16 小時。如此分離出醋酸 1- (2- 氯苯基) - 5- (4- 氯苯基) - 3- [ (2, 2- 二氟- 丙基) - (2- 羥乙基) - 胺甲醯基] - 1H- 吡唑- 4- 基酯 (1- 6e) 呈略帶白色之粒狀固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  7.50 – 7.31 (m, 4H), 7.28 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 4.41 – 3.41 (m, 不同幾何異構物, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (t, 3H,  $J_{\text{HF}}=19.5\text{Hz}$ )。質譜 (ESI) :  $M+1=512.2$ 。

醋酸 3- [ (2- 氯乙基) - (2, 2- 二氟丙基) - 胺甲醯基] - 1- (2- 氯苯基) - 5- (4- 氯苯基) - 1H- 吡唑- 4- 基酯 (1- 6f) 之製備



方法 A:將醋酸 1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-[ (2,2-二氟丙基)-(2-羥乙基)-胺甲醯基]-1H-吡啶-4-基酯 (1-6e) (580.6 g, 1.12 mol) 溶於 10 公升氯化甲烷中以生成淺黃色澄清溶液。在冷卻到 0℃ 以後,以 5 分鐘時間加入甲烷磺醯基氯 (142.4 g, 1.21 mol),接著以 25 分鐘時間加入淨 N,N-二異丙基乙胺 (167.9 g, 1.29 mol) 同時將內溫保持在低於 5℃。於低於 5℃ 下攪拌 20 分鐘後,讓反應回溫至室溫且攪拌 14 小時。將粗反應溶液用每份 4.5 公升之 10%檸檬酸清洗兩次且再用 4 公升鹽水清洗一次。將粗產物溶液置於真空下濃縮成粗製固體,然後加入 2 公升甲醇再攪拌 1 小時。約有一半粗製固體會溶解且而後從甲醇中又結晶出來。過濾收集此等物質且所得濾餅用 300 ml 室溫甲醇清洗。將第一批收穫置於 50℃ 及 10 mm 下乾燥 2 小時而生成 245.2 g, 41.2%之標的化合物呈略白之固體。沒溶解及從甲醇中結晶之粗製固體會被再溶解在 1 公升氯化甲烷中,然後濃縮成黏稠的棕色油。從第一批收穫剩下的甲醇母液被濃縮成總體積 800 ml 且而後與黏稠棕色油合併在一起。將此等混合物用 40℃ 水浴加熱直到獲得澄清溶液為止,然後將溶液冷卻至 0℃ 且攪拌 30 分鐘,造成產物沉澱。過濾收集該等沉澱物且所得濾餅可用 200 ml 冰冷卻甲醇清洗,接著於空氣中乾燥 16 小時。分離出第二批收穫物 (290.9 g, 48.8%) 呈略白固體。第一批及第二批收穫之醋酸 3-[ (2-氯乙基)-(2,2-二氟丙基)-胺甲醯基]-1-

(2-氯苯基) - 5 - (4-氯苯基) - 1H-吡唑 - 4 - 基酯  
(1-6f) 合併的總產量為 536.1 g (90%)。

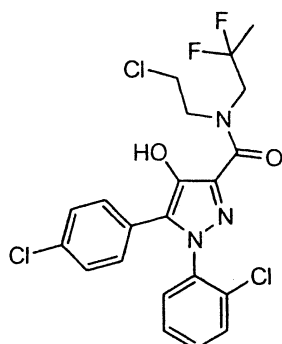
方法 B: 將 1 - (2-氯苯基) - 5 - (4-氯苯基) - 1H-吡唑 - 3 - 羧酸 (1-6b) (90.8 g, 260 mmol) 溶於 1.7 公升氯化甲烷，生成略白懸浮液。加入 4-甲基嗎啉 (58.5 g, 576 mmol) 生成黃色澄清溶液，然後以 10 分鐘時間加入乙醯基氯 (22.6 g, 284 mmol) 同時將溫度維持在 20 - 30℃ 間。將反應於室溫下攪拌 7 小時，然後冷卻至 0℃。以 1 分鐘淨加入 2 - (2, 2-二氟丙胺基) - 乙醇接著再以 1 分鐘分數份加入 2-氯 - 4, 6-二甲氧基 - 1, 3, 5-三嗪 (49.0 g, 271 mmol) 固體。讓反應以 5 小時的時間緩慢回溫至室溫，接著於室溫下攪拌 12 小時。將粗製的反應溶液用每份 900 ml 之 0.5M 檸檬酸清洗兩次且然後用 900 ml 鹽水清洗一次。殘餘的水可透過將氯化甲烷濃縮去除兩次來共沸地被去除掉，且然後再加入更多氯化甲烷。氯化甲烷粗製溶液之終體積為 1.2 公升。將溶液冷卻到 -2℃，接著加入淨甲烷磺醯基氯 (36.0 g, 311 mmol)，而後以 10 分鐘時間加入淨 N, N-二異丙基乙胺 (42.1 g, 324 mmol) 同時將內溫保持在低於 10℃。讓反應以 1 小時時間回溫至室溫，接著攪拌 20 小時，然後用每份 800 ml 之 0.5M 檸檬酸清洗兩次且再用 800 ml 鹽水清洗一次。富含產物之氯化甲烷層外表呈透明的深橘色 (總體積約 1.3 公升)。將粗製溶液在真空下濃縮成約 300 ml

，接著加入 1 公升甲醇。所產生的溶液藉著在真空以 30℃ 水浴除去 900 ml 餾出物來濃縮。再加入另一份 800 ml 甲醇，接著在真空中作最後濃縮（30℃ 水浴）以除去 700 ml 餾出物。總體積為約 500 ml。將富含產物之濃縮溶液保持在室溫下 1 小時（溶液剛開始看起來呈深橘色混濁狀，於約 15 分鐘後固體開始沉澱出來）。將混合物冷卻到 -10℃ 且攪拌 1 小時同時將溫度維持在低於 0℃。過濾收集沉澱固體，所得濾餅用 50 ml 冰冷卻甲醇清洗，接著在空氣中乾燥 15 小時。將分離出的固體於 60℃ 及 1mm 下再乾燥 2 小時（乾燥僅損失 0.4 g）生成醋酸 3-[(2-氯乙基)-(2,2-二氟丙基)-胺甲醯基]-1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基酯 (1-6f) (104.0 g, 75%) 呈白色固體。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  7.49–7.47 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, 多個幾何異構物,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14 (d, 2H, 多個幾何異構物,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 4.46 (t, 0.72H,  $J$  並未測定), 4.14 (t, 1.28H,  $J$  並未測定), 3.97 (t, 1.28H,  $J_{\text{HF}}=13.0\text{Hz}$ ), 3.87 (t, 0.72H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.22 (s, 1.08H), 2.20 (s, 1.92H), 1.62 (t, 3H, 多個幾何異構物,  $J_{\text{HF}}=19.5\text{Hz}$ )。兩個主要的幾何異構物係以約 1.7:1 的比例存在。質譜 (ESI):  $M+1=530.2$ 。

1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-4-羥基-

1H-吡唑-3-羧酸(2-氯乙基)-(2,2-二氯丙基)醯胺(1-6g)之製備



(I-6g)

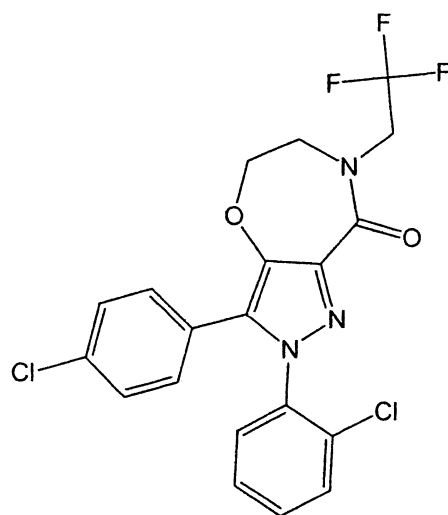
將醋酸 3-[ (2-氯乙基) - (2,2-二氯丙基) - 胺甲醯基 ]-1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基酯(1-6f) (3.55 g, 6.69 mmol) 溶於 90 ml 甲醇 40℃ 水浴加熱以生成無色澄清溶液。將所得溶液冷卻到 0℃ (仍為無色澄清溶液)，接著加入一份碳酸鉀 (1.02 g, 7.31 mmol) 固體 (反應混合物從無色變黃色)。將反應於 0℃ 攪拌 30 分鐘，接著加入濃鹽酸 (1.2 ml 之 12.1M 溶液, 14.5 mmol)。注意，在中和時反應會變成無色澄清，然後產物開始沉澱出來。將反應回溫至室溫，然後加入 45 ml 水，接著攪拌 2.5 小時。過濾收集沉澱固體且所得濾餅用 50ml 室溫 2:1 甲醇:水清洗。所收集的固體於 50℃ 及 10 mm 乾燥 1 小時以生成 1-(2-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-4-羥基-1H-吡唑-3-羧酸(2-氯乙基)-(2,2-二氯丙基)醯胺(1-6g) (2.86 g, 87%) 呈白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  9.67 (s, 0.52H), 9.57 (s

， 0.48H ) ， 7.51 – 7.48 ( m ， 1H ) ， 7.46 – 7.41 ( m ， 1H ) ， 7.39 – 7.31 ( m ， 2H ) ， 7.24 ( d ， 2H ， 多個幾何異構物 ，  $J=8.7\text{Hz}$  ) ， 7.17 ( d ， 2H ， 多個幾何異構物 ，  $J=8.7\text{Hz}$  ) ， 4.75 ( t ， 0.52H ，  $J_{\text{HF}}=13\text{Hz}$  ) ， 4.47 ( t ， 0.48H ，  $J=6\text{Hz}$  ) ， 4.08 ( t ， 0.48H ，  $J_{\text{HF}}=13\text{Hz}$  ) ， 3.94 ( t ， 0.52H ，  $J=6\text{Hz}$  ) ， 3.84 – 3.79 ( m ， 2H ) ， 1.66 ( t ， 1.44H ，  $J_{\text{HF}}=19.3\text{Hz}$  ) ， 1.59 ( t ， 1.56H ，  $J=19.1\text{Hz}$  ) 。 兩個主要的幾何異構物係以約 1.07:1 的比例存在。質譜 ( ESI ) : 488.2 。

### 實施例 1

3 – ( 4 – 氯苯基 ) – 2 – ( 2 – 氯苯基 ) – 7 – ( 2 ， 2 ， 2 – 三氟乙基 ) – 6 ， 7 – 二氫 – 2H ， 5H – 4 – 氧 – 1 ， 2 ， 7 – 三氮莖 – 8 – 酮 ( 1A – 1 ) 的製備：



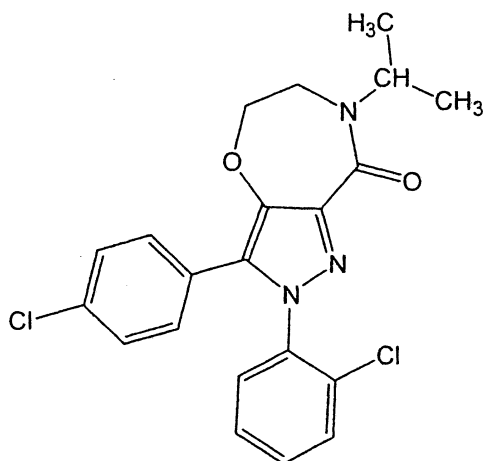
(1A-1)

將 5 – ( 4 – 氯苯基 ) – 1 – ( 2 – 氯苯基 ) – 4 – [ 2 – ( 2 ， 2 ， 2 – 三氟乙胺基 ) – 乙氧基 ] – 1H – 吡啶 – 3 – 羧

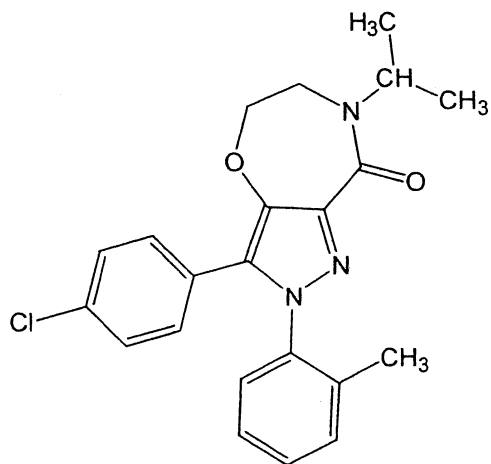
酸鹽酸鹽 (1-1h) (45 mg, 0.1 mmol), 三乙胺 (0.05 ml) 及 1-丙烷膦酸環狀酐 (0.1 ml, 0.14 mmol) 於 1, 2-二氯乙烷 (0.6 ml) 之溶液攪拌 8 小時。反應用乙醚稀釋, 1N 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗, 脫水 (硫酸鈉) 及真空濃縮以生成標的化合物 (1A-1) 呈白色固體, 35 mg。

$^1\text{H-NMR}$  於  $\text{CDCl}_3$  (ppm):  $\delta$  7.52 (d, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.47 (brs, 2H), 4.29 (brs, 2H), 3.91 (brs, 2H); ms (LCMS)  $m/z=456.3$  (M+1)。

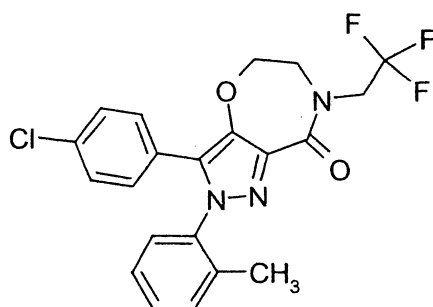
如下所列化合物為使用類似於合成化合物 (1A-1) 及顯示在如上簡圖 I 中之步驟並使用可由市場購得或可用熟悉此技術者習知的製備法製備之適當起始材料來製造。



3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-異丙基-6,7-二氫-2H, 5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮 (1A-2):  $m/z=416.4$  (M+1)。



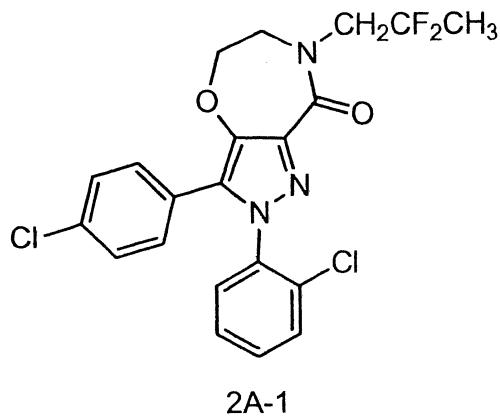
3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 7 - 異 丙 基 - 2 - 甲 苯 基 - 6 , 7 -  
二 氫 - 2H , 5H - 4 - 氧 - 1 , 2 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ( 1A -  
3 ) :  $m/z=396.4$  (  $M+1$  ) 。



3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - 鄰 位 - 甲 苯 基 - 7 - ( 2 , 2 ,  
2 - 三 氟 乙 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 2H , 5H - 4 - 氧 - 1 , 2 , 7  
- 三 氮 莖 - 8 - 酮 ( 1A - 4 ) :  $m/z=436.2$  (  $M+1$  ) 。

## 實施例 2

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2  
- 二 氟 丙 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 2H , 5H - 4 - 氧 - 1 , 2 , 7  
- 三 氮 莖 - 8 - 酮 ( 2A - 1 ) 的 製 備 :



在 1 - ( 2 - 氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) - 4 - 羥基 - 1H - 吡唑 - 3 - 羧酸 ( 2 , 2 - 二氟丙基 ) - ( 2 - 羥基 - 乙基 ) 醯胺 ( 1 - 3d ) ( 10 g , 21 mmol ) , 三苯基磷 ( 8.4 g , 31.5 mmol ) 於甲苯 ( 210 ml ) 之攪拌溶液中加入 1 , 1' - ( 偶氮基二羰基 ) 二哌啶 ( 8.0 g , 31.5 mmol ) 。 於 18 小時後 , 加入 20% 醋酸乙酯 : 己烷 ( 210 ml ) , 將混合物於室溫下攪拌 1 小時且過濾。濾液於真空下濃縮且所產生的油用矽膠 ( 20 - 70% 醋酸乙酯 : 己烷 ) 層析以生成化合物 ( 2A - 1 ) 呈固體 , 7.8 g 。

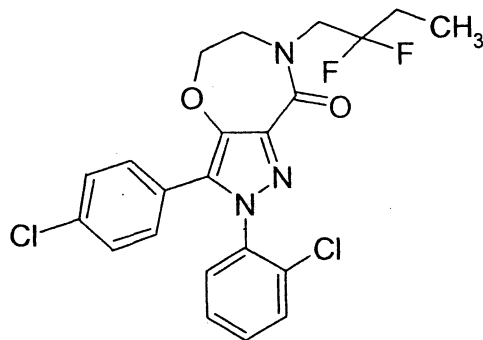
$^1\text{H}$  - NMR 於  $\text{CDCl}_3$  ( ppm ) : 7.53 - 7.50 ( m , 1H ) , 7.38 - 7.33 ( m , 3H ) , 7.24 - 7.21 ( m , 2H ) , 7.16 - 7.13 ( m , 2H ) , 4.45 ( brs , 2H ) , 4.02 ( t , 2H ) , 3.90 ( brs , 2H ) , 1.69 ( t , 3H ) ; ms ( LCMS )  $m/z$  = 452.2 (  $M+1$  ) 。

燃燒分析計算值 : C:55.77% ; H:3.79% ; N:9.29% 。 測量值 : C:55.69% ; H:3.52% ; N:9.13% 。

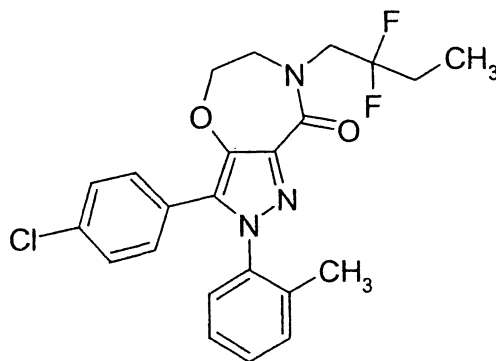
如下所列化合物為使用類似於合成化合物 ( 2A - 1 ) 及顯示在如上簡圖 III 中之步驟並使用可由市場購得或可

(111)

用熟悉此技術者習知的製備法製備之適當起始材料來製造



3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2 - 二 氟 丁 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 2H , 5H - 4 - 氧 - 1 , 2 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ( 2A - 2 ) :  $m/z = 466.1$  (  $M+1$  )

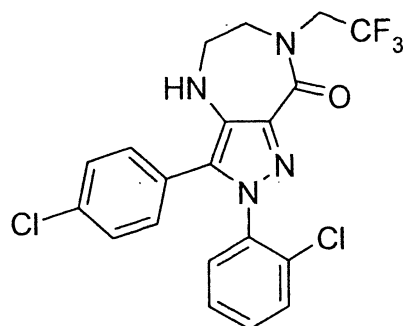


3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2 - 二 氟 丁 基 ) - 2 - 鄰 位 甲 苯 基 - 6 , 7 - 二 氫 - 2H , 5H - 4 - 氧 - 1 , 2 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ( 2A - 3 ) :  $m/z = 446.2$  (  $M+1$  )

### 實施例 3

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫 - 2H - 吡 啶 並 [ 4 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] 二 氮 雜 草 - 8 - 酮 ( 3A - 1 ) 的 製 備 :

(112)



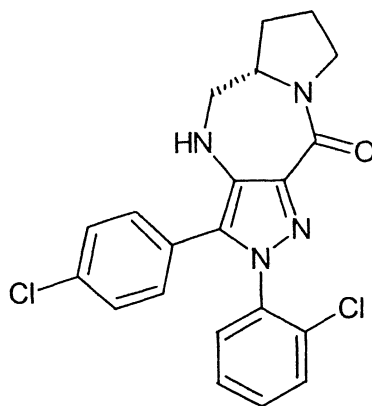
(3A-1)

將 3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 三 氟 乙 醯 基 - 4, 5, 6, 7 - 四 氫 - 2H - 吡 啶 並 [ 4, 3 - e ] [ 1, 4 ] 二 氮 雜 草 - 8 - 酮 ( 1 - 4f, 47 mg, 0.10 mmol ) 及 NaH ( 5 mg, 60% 分 散 液, 0.12 mmol ) 於 DMF ( 1.5 ml ) 之 溶 液 於 氮 氣 氛 室 溫 下 攪 拌 1 小 時, 然 後 逐 滴 加 入 三 氟 甲 烷 磺 酸 2, 2, 2 - 三 氟 乙 酯 ( 22 微 升, 0.15 mmol )。將 反 應 混 合 物 攪 拌 2 小 時, 用 氫 化 鈉 飽 和 水 溶 液 驟 冷, 且 用 EtOAc 萃 取 兩 次。合 併 有 機 萃 取 物 用 飽 和 碳 酸 氫 鈉 及 飽 和 氫 化 鈉 水 溶 液 清 洗, 脫 水 且 於 真 空 下 濃 縮。粗 殘 餘 物 使 用 1mm 平 板 及 溶 劑 梯 度 1:1 己 烷 /EtOAc 至 100%EtOAc 至 9:1EtOAc/MeOH 層 析 純 化 生 成 ( 3A - 1 ) 呈 非 晶 狀 玻 璃 ( 6mg ) : +ESMS ( M+1 ) 455.4 ;  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) :  $\delta$  7.50 - 7.37 ( m, 4H ), 7.32 ( d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$  ), 7.18 ( d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$  ), 4.29 ( q, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$  ), 3.84 - 3.79 ( m, 2H ), 3.60 - 3.55 ( m, 2H )。

#### 實 施 例 4

1 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 5, 6, 7,

7a, 8, 9-六氫-2H-2,3,4a,9-四氮環戊基並[f]噻  
-4-酮 (4A-1) 的製備:



(4A-1)

將二異丙基乙胺 (250 微升, 2 mmol) 於室溫加到 1  
- (2-氯苯基) - 5- (4-氯苯基) - 4- [ (吡咯啉 -  
2-基甲基) - 胺基 ] - 1H-吡啶 - 3-羧酸 (1-5b) (160 mg, 0.37 mmol 及 HATU (380 mg, 1 mmol) 於  
DMF (50 ml) 之混合物。將反應混合物攪拌 5 小時, 用  
飽和氯化鈉水溶液驟冷, 且用 EtOAc 萃取兩次。合併萃  
取物用 0.5M 檸檬酸、1M 碳酸鉀及飽和氯化鈉水溶液清洗、  
脫水及於真空濃縮。殘餘物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶成漿液且將溶劑  
傾析掉, 用 EtOAc 再處理一次。合併有機溶液且於真空下  
濃縮且殘餘物用 4mm 平板及溶劑梯度 10:1 EtOAc/MeOH  
至 5:1EtOAc/MeOH 層析純化生成 (4A-1) 呈白色固體 (46mg) :+ESMS (M+1) 413.4; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ  
7.58 (bs, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.22 (d, 2H, J=7.6Hz), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H),

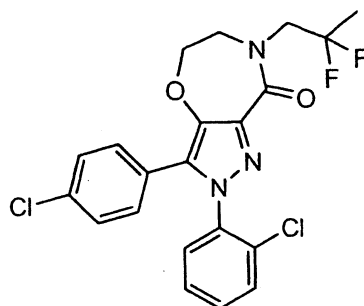
(114)

2.38 – 2.29 ( m , 1H ) , 2.04 – 1.96 ( m , 1H ) , 1.95 – 1.74 ( m , 2H ) 。

如下顯示製備本發明化合物其中 A 為氮，B 為碳且 X 為 O 之另一種方法。

### 實施例 5

3 – ( 4 – 氯 苯 基 ) – 2 – ( 2 – 氯 苯 基 ) – 7 – ( 2 , 2 – 二 氟 丙 基 ) – 6 , 7 – 二 氫 – 2H , 5H – 4 – 氧 – 1 , 2 , 7 – 三 氮 莖 – 8 – 酮 ( 1 – 5A )



(1-5A)

將 醋 酸 3 – [ ( 2 – 氯 乙 基 ) – ( 2 , 2 – 二 氟 丙 基 ) – 胺 甲 鹽 基 ] – 1 – ( 2 – 氯 苯 基 ) – 5 – ( 4 – 氯 苯 基 ) – 1H – 吡 啶 – 4 – 基 酯 ( 1 – 6f ) ( 513.0 g , 0.97 mmol ) 懸 浮 於 9.7 公 升 乙 醇 中 ( 生 成 略 帶 白 色 之 懸 浮 液 ) 。 將 碳 酸 鉀 ( 348.0 g , 1.07 mol ) 固 體 以 2 分 鐘 時 間 分 數 份 加 入 同 時 將 內 溫 保 持 在 21 – 27℃ 。 注 意 ， 當 碳 酸 鉀 加 入 時 ， 反 應 混 合 物 會 變 成 淺 黃 色 ( 仍 保 持 懸 浮 液 狀 態 ) 。 將 反 應 於 室 溫 下 攪 拌 19 小 時 ， 然 後 將 粗 反 應 混 合 物 用 Celite® 過 濾 以 去 除 不 溶 性 固 體 ， 生 成 深 黃 色 澄 清 濾 液 。 將 Celite® 濾 餅 用 2

公升乙醇清洗。讓粗產物溶液於真空濃縮且生成黃色固體。將此固體用 7 公升氯化甲烷重製且所產生的混合物用 5 公升之半飽和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液清洗一次且再用 4 公升鹽水清洗一次。將富含產物的氯化甲烷層真空濃縮成總體積 2.5 公升。注意:該氯化甲烷層呈澄清狀且帶深紅色。將富含產物之氯化甲烷溶液用 105 g Darco 處理, 接著於回流下攪拌 30 分鐘。冷卻後, 藉著讓溶液通過 Celite®來濾除掉 Darco。注意:粗產物溶液外觀為深橘色澄清液。將粗產物濾液於真空濃縮成總體積 1.1 公升。將富含產物之氯化甲烷溶液以 20 分鐘時間加到 5 公升環己烷中同時將反應槽溫度保持在  $50-60^\circ\text{C}$ 。注意:在添加氯化甲烷溶液的中途即有沉澱從溶液中產生。在添加完成後, 藉著將反應混合物加熱到  $79^\circ\text{C}$  (槽內溫度) 超過 2.5 小時而在大氣中除去該氯化甲烷溶劑 (收集到 3.55 公升餾出物同時將 2 公升環己烷加到回流溶液中)。一旦內溫達到環己烷的沸點時, 所有氯化甲烷便已被取代掉。注意:反應混合物係呈極深粉紅/紫色且有固體懸浮著。將反應混合物保持在  $79^\circ\text{C}$  10 分鐘, 然後冷卻到  $50^\circ\text{C}$  且保持 13 小時, 接著冷卻到  $30^\circ\text{C}$  且保持 4 小時。過濾收集沉澱產物, 且所產生的濾餅用 3 公升室溫環己烷清洗, 接著於空氣中乾燥 3.5 小時。分離出的固體進一步在  $50^\circ\text{C}$  及 2 mm 下乾燥 15 小時 (乾燥的損失只有 0.2 g) 以生成 3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2-二氟丙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮 (1-5A) (

321.3 g, 73%) 呈白色固體。

3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2-二氟丙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮(1-5A)的再結晶

將 3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2-二氟丙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮(1-5A) (5.00 g, 11.1 mmol) 溶解於 20 ml 氯化甲烷以生成橘色澄清溶液。加入 Darco KBB (0.5 g) 接著加熱到回流且攪拌 1 小時。冷卻後，讓溶液通過 Celite® 以濾除 Darco KBB，生成淺黃色澄清濾液。將 Celite® 濾餅用 10 ml 氯化甲烷清洗。溶析物用真空濃縮，使溶液總體積成為約 20 ml。將濃縮的氯化甲烷溶液用 150 ml 之 2-丙醇稀釋生成淺黃色澄清溶液。藉著將所產生的溶液從室溫加熱到 82°C (2-丙醇之沸點) 於大氣餾除掉 71 ml 餾出物來從溶液中除去氯化甲烷。然後使溶液冷卻 3 小時來從 82°C 降至室溫。注意：溶液在約 34°C 時會變得混濁，接著形成沉澱。將混合物於室溫下攪拌 62 小時，然後冷卻至室溫且再攪拌 2.5 小時，而後過濾收集沉澱物。所產生的濾餅用 80 ml 冰冷卻 2-丙醇清洗，而後於空氣中乾燥 1 小時。分離出結晶的 3-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-7-(2,2-二氟丙基)-6,7-二氫-2H,5H-4-氧-1,2,7-三氮莖-8-酮(1-5A) (4.03 g, 81%) 呈純白結晶固體。

(117)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  7.49 – 7.46 ( m , 3H ) , 7.24 ( d , 2H , 多個幾何異構物 ,  $J=9.1\text{Hz}$  ) , 7.1 ( d , 2H , 多個幾何異構物 ,  $J=8.7\text{Hz}$  ) , 4.44 ( dd , 2H ,  $J=5.1\text{Hz}$  ,  $1.9\text{Hz}$  ) , 3.98 ( t , 2H ,  $J_{\text{HF}}=13\text{Hz}$  ) , .87 ( t , 2H ,  $J=3.7\text{Hz}$  ) , 1.67 ( t , 3H ,  $J_{\text{HF}}=19.1\text{Hz}$  )

質譜 ( ESI ) :  $M+1=452.2$

除了如上實施例 1 – 5 之化合物以外，如下化合物可使用簡圖 V 一般所述之方法及步驟來製備：

2 – ( 2 – 氯苯基 ) – 3 – ( 4 – 乙苯基 ) – 7 – ( 2 , 2 , 2 – 三氟乙基 ) – 6 , 7 – 二氫 – 2H , 5H – 4 – 氧 – 1 , 2 , 7 – 三氮莖 – 8 – 酮 ；

2 – ( 2 – 氯苯基 ) – 7 – ( 2 , 2 – 二氟丙基 ) – 3 – ( 4 – 乙苯基 ) – 6 , 7 – 二氫 – 2H , 5H – 4 – 氧 – 1 , 2 , 7 – 三氮莖 – 8 – 酮 ； 及

2 – ( 2 – 氯苯基 ) – 3 – ( 4 – 乙苯基 ) – 7 – 異丙基 – 6 , 7 – 二氫 – 2H , 5H – 4 – 氧 – 1 , 2 , 7 – 三氮莖 – 8 – 酮 ；

#### 藥學測試

於本發明實務中此等化合物之實用性可藉由其在至少一種如下所述檢定法中所示活性來證明。如下簡寫被用於下文所述之檢定法中。

BSA – 牛血清白蛋白

DMSO – 二甲基亞砷

5 之標題化合物觀察到 0.5 – 250 nM 之 CB – 1 結合活性。

#### 試管內生物性檢定

測定 CB – 1 及 CB – 2 結合性質及類大麻受器配體之藥學活性之生物檢定系統已由 Roger G. Pertwee 於 "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635 – 664 (1999) 及 WO 92/02640 (於 1990 年八月 8 日提出之美國專利申請案第 07/564, 75 號, 其併此以為參考) 中有所說明。

如下檢定係用來偵測可抑制 [<sup>3</sup>H]SR141716A (選擇性標記的 CB – 1 配體) 及 [<sup>3</sup>H]5 – (1, 1 – 二甲基庚基) – 2 – [5 – 羥基 – 2 – (3 – 羥丙基) – 環己基] – 苯酚; 放射線標記 CB – 1/CB – 2 配體) 與其個別受器間結合之化合物。

#### 大鼠 CB – 1 受器結合檢定法

將 PelFreeze 腦 (來自 Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) 切碎且置於組織製備緩衝液 (5mM Tris HCl, pH=7.4 及 2 mM EDTA), 以高速波利琮化 (polytroned) 且置於冰上 15 分鐘。將均質液以 1,000 X g 於 4℃ 旋轉 5 分鐘。回收上清液且以 100,000 X G 於 4℃ 離心 1 小時。沉澱小片以每個腦使用 25 ml TME (25 mM Tris, pH=7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 及 1 mM EDTA) 來再懸浮。進行蛋白質檢定且將 200 μl 組織綜合物 20 μg 加到檢

定中。

將測試化合物用藥物緩衝液（0.5% BSA，10% DMSO 及 TME）稀釋且而後取  $25\ \mu\text{l}$  加到深凹孔聚丙稀平板上。將 [ $^3\text{H}$ ]SR141716A 用配體緩衝液（0.5% BSA+TME）稀釋且取  $25\ \mu\text{l}$  加到平板中。使用 BCA 蛋白質檢定來測出適當的組織濃度且而後將  $200\ \mu\text{l}$  適當濃度之大鼠腦組織液加到平板上。將平板加蓋且置於  $20^\circ\text{C}$  培育箱培育 60 分鐘。在培育期結束後，將  $250\ \mu\text{l}$  停止緩衝液（5%BSA+TME）加到反應平板上。該等平板然後藉 Skatron 被收穫到預浸漬於 BSA（5 mg/ml）+TME 之 GF/B filtermats。將各個濾器清洗兩次。令濾器乾燥隔夜。在早上用 Wallac Betaplate<sup>TM</sup> 計數器（來自 Perkin Elmer Life Sciences<sup>TM</sup>，Boston，MA）來計數。

#### 人類 CB-1 受器結合檢定法

用 CB-1 受器 cDNA（來自 Dr. Debra Kendall，University of Connecticut）轉染之人類胚胎腎 293（HEK 293）細胞以均質化緩衝液（10 mM EDTA，10 mM EGTA，10 mM 碳酸氫鈉，蛋白酶抑制劑；pH=7.4）採收且用 Dounce 均質器來均質化。將均質液以  $1,000\ \text{X}\ g$  於  $4^\circ\text{C}$  旋轉 5 分鐘。回收上清液且以  $25,000\ \text{X}\ G$  於  $4^\circ\text{C}$  離心 20 分鐘。將沉澱小片以 10 ml 均質緩衝液再懸浮且用  $25,000\ \text{X}\ G$  於  $4^\circ\text{C}$  離心 20 分鐘。終離心小片再使用 1 ml TME（25 mM Tris 緩衝液（pH=7.4），內含 5 mM  $\text{MgCl}_2$

及 1 mM EDTA) 來再懸浮。進行蛋白質檢定且將 200  $\mu$ l 組織綜合物 20  $\mu$ g 加到檢定中。

將測試化合物用藥物緩衝液 (0.5% BSA, 10% DMSO 及 TME) 稀釋且而後取 25  $\mu$ l 加到深凹孔聚丙稀平板上。將 [ $^3$ H]SR141716A 用配體緩衝液 (0.5% BSA+TME) 稀釋且取 25  $\mu$ l 加到平板中。將平板加蓋且置於 30°C 培育箱培育 60 分鐘。在培育期結束後, 將 250  $\mu$ l 停止緩衝液 (5% BSA+TME) 加到反應平板上。然後該等平板藉 Skatron 收穫到預浸漬於 BSA (5 mg/ml) +TME 之 GF/B filtermats。將各個濾器清洗兩次。令濾器乾燥隔夜。在早上用 Wallac Betaplate<sup>TM</sup> 計數器 (來自 Perkin Elmer Life Sciences<sup>TM</sup>, Boston, MA) 來計數。

#### CB-2 受器結合檢定法

將用 CB-2 受器 cDNA (來自 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) 轉染之中國鰭鼠卵巢-K1 (CHO-K1) 細胞以組織製備緩衝液 (5mM Tris-HCl 緩衝液 (pH=7.4) 含有 2 mM EDTA) 採收, 以高速波利琮化 (polytroned) 且置於冰上 15 分鐘。將均質液以 1,000 X g 於 4°C 旋轉 5 分鐘。回收上清液且以 100,000 X G 於 4°C 離心 1 小時。沉澱小片以每個腦使用 25 ml TME (25 mM Tris (pH=7.4) 含有 5 mM MgCl<sub>2</sub> 及 1 mM EDTA) 來再懸浮。進行蛋白質檢定且將 200  $\mu$ l 組織綜合物 20  $\mu$ g 加到檢定中。

將測試化合物用藥物緩衝液（0.5% BSA，10% DMSO 及 TME）稀釋且而後取 25  $\mu$ l 加到深凹孔聚丙稀平板上。將 [ $^3$ H]5 - (1, 1 - 二甲基庚基) - 2 - [5 - 羥基 - 2 - (3 - 羥丙基) - 環己基] - 苯酚用配體緩衝液（0.5% BSA + 99.5% TME）稀釋且取 25  $\mu$ l 以 1 nM 濃度加到各凹孔中。使用 BCA 蛋白質檢定來測出適當的組織濃度且而後將 200  $\mu$ l 適當濃度之組織液加到平板上。將平板加蓋且置於 30°C 培育箱培育 60 分鐘。在培育期結束後，將 250  $\mu$ l 停止緩衝液（5% BSA + TME）加到反應平板上。然後該等平板以 Skatron 格式收穫到預浸漬在 BSA（5 mg/ml）+ TME 之 GF/B filtermats。將各個濾器清洗兩次。令濾器乾燥隔夜。該等濾器而後用 Wallac Betaplate<sup>TM</sup> 計數器來計數。

#### CB - 1 GTP $\gamma$ [ $^{35}$ S]結合檢定

從以人類 CB - 1 受器 cDNA 穩定轉染之 CHO - K1 細胞製備細胞膜。細胞膜係使用 Bass 等人於 "Identification and characterization of novel somatostatin antagonist," Molecular Pharmacology, 50, 709 - 715 (1996) 所述方法從細胞製備。GTP  $\gamma$  [ $^{35}$ S]結合檢定係以 96 凹孔 FlashPlate<sup>TM</sup> 格式雙份使用每凹孔含 100 ppm GTP  $\gamma$  [ $^{35}$ S] 及 10  $\mu$ g 細胞膜來進行，該等凹孔中所含緩衝液之組成爲 50 mM TrisHCl, pH 7.4, 3mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30  $\mu$ M GDP

， 0.1%牛血清白蛋白以及如下蛋白酶抑制劑：100  $\mu$ g/ml 桿菌肽、100  $\mu$ g/ml 苯脒、5  $\mu$ g/ml 抗蛋白酶肽、5  $\mu$ g/ml 亮抑蛋白酶肽。然後將此等檢定混合物與濃度漸增之拮抗劑（ $10^{-10}$ M 至  $10^{-5}$ M）培育 10 分鐘且用類大麻促動劑 5-（1，1-二甲基庚基）-2-[5-羥基-2-（3-羥丙基）-環己基]-苯酚（10  $\mu$ M）來挑釁。讓檢定於 30°C 下進行 1 小時。而後把 FlashPlates™ 以 2,000 X g 離心 10 分鐘。然後使用 Wallac Microbeta 來定量 GTP  $\gamma$  [ $^{35}$ S]結合的興奮效果。EC<sub>50</sub> 的計算係以 Graphpad 之 Prism™ 來進行。

反向促動劑係以無促動劑來測定。

#### CB-1 FLIPR-為基礎之功能性檢定法

於此檢定中係使用以人類 CB-1 受器 cDNA（來自 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut）及雜混 G-蛋白質 G16 共轉染之 CHO-K1。在預以膠原塗覆之 384 凹孔黑色透明檢定平板上先於 48 小時前以每凹孔 12500 個細胞之濃度置入細胞。細胞先用 4  $\mu$ M Fluo-4 AM（Molecular Probes）於 DMEM（Gibco）內含 2.5mM 丙磺舒及普羅尼酸（pluronic acid）培育 1 小時。然後用 HEPES-緩衝之鹽水（含有丙磺舒：2.5 mM）清洗三次以除去過量染料。20 分鐘後，將平板個別置入 FLIPR 且連續監測螢光量 80 秒。在測量 20 秒取得基線值後同時在所有 384 個凹孔中加入化合物。進行三複份檢定且製成具有

6 個數據點的濃度反應曲線。拮抗劑化合物依序用  $3 \mu\text{M}$  WIN 55, 212-2 (促動劑) 來挑釁。使用 Graph Pad Prism 來分析數據。

#### 反向促動劑之偵測

使用如下完整細胞的環狀 - AMP 檢定法來測定反向促動劑的活性。

將細胞置入 96-凹孔平板，置入密度為每凹孔 10,000-14,000 個細胞且每凹孔濃度為  $100 \mu\text{l}$ 。將平板置於  $37^\circ\text{C}$  培育箱培育 24 小時。除去培養基且加入無血清培養基 ( $100 \mu\text{l}$ )。然後將平板置於  $37^\circ\text{C}$  培育 18 小時。

將含有  $1\text{mM}$  IBMX 之無血清培養基加入各凹孔中接著加入  $10 \mu\text{l}$  測試化合物 (1:10 母液 ( $25\text{ mM}$  化合物於 DMSO) 於 50% DMSO/PBS) 用 PBS 及 0.1% BSA 稀釋 10X。於  $37^\circ\text{C}$  培育 20 分鐘後，加入  $2 \mu\text{M}$  Forskolin，然後於  $37^\circ\text{C}$  下再培育 20 分鐘。除去培養基，加入  $100 \mu\text{l}$   $0.01\text{N}$  HCl 且於室溫下培育 20 分鐘。將細胞胞溶物 ( $75 \mu\text{l}$ ) 及  $25 \mu\text{l}$  檢定緩衝液 (來自 NEN Life Science Products Boston, MA, 由 FlashPlate™ cAMP 檢定套組供應) 加至 Flashplate。依照套組所示步驟加入 cAMP 標準物及 cAMP 追蹤劑。然後將 flashplate 於  $4^\circ\text{C}$  下培育 18 小時。將凹孔的內容物吸出且用閃爍計數器來計數。

#### 活體內生物檢定

類大麻促動劑如  $\Delta^9$ -四氫類大麻酚 ( $\Delta^9$ -THC) 及 5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羥基-2-(3-羥丙基)-環己基]-苯酚已顯示出會對小鼠的四種特徵行為 (統稱為 Tetrad) 造成影響。此等行為之描述可參考 Smith, P.B. 等人, 於 "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270 (1), 219-227 (1994) 及 Wiley, J. 等人於 "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," *Eur. J. Pharmacol.*, 276 (1-2), 49-54 (1995)。此等化合物於下文所述之運動器活性、僵直、低溫及熱平板檢定中測得之逆轉活性可作為一種篩檢 CB-1 拮抗劑在活體內活性的方法。

所有數據係以採用如下方式調製之促動劑其逆轉%來表示: (5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羥基-2-(3-羥丙基)-環己基]-苯酚/促動劑-媒劑/促動劑) (媒劑/媒劑-媒劑促動劑)。負數表示促動劑活性或非拮抗劑活性之效能。正數表示對該特殊試驗的逆轉活性。

#### 運動器活性

雄性 ICR 小鼠 (n=6; 17-19g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) 先用測試化合物預處理 (sc, po, ip, 或 icv)。15 分鐘後, 將小鼠用 5-(1,1-二甲基庚基)-2-[5-羥基-2-(3-羥丙基)-環己基]-苯酚 (sc) 挑釁。在促動劑注射 25

分鐘後，將小鼠放到含有乾淨木屑之丙烯酸酯製透明小籠（431.8 cm x 0.9 cm x 20.3 cm）。讓目標物曝露在周圍環境中共約 5 秒鐘且其活動用置於籠頂之紅外線運動偵測器（來自 Coulbourn Instruments<sup>TM</sup>，Allentown，PA）來記錄。其數據用電腦蒐集且以"運動單位"來表示。

#### 僵直

雄性 ICR 小鼠（n=6; 運達時為 17–19g）先用測試化合物預處理（sc，po，ip，或 icv）。15 分鐘後，將小鼠用 5-（1，1-二甲基庚基）-2-[5-羥基-2-（3-羥丙基）-環己基]-苯酚（sc）挑釁。在注射後 90 分鐘，把小鼠置於高度約 12 英吋、附著在環架上的 6.5 公分鋼環上。環係以水平方向固定且小鼠係用前掌及後掌抓住週邊懸在環縫中。記錄 3 分鐘期間小鼠完全保持不動（除了呼吸運動以外）的時間。

此種數據係以 %不動率來表示。該比率係將小鼠保持不動的秒數除以觀察時間總秒數再乘以 100 來計算。然後算出該促動劑的逆轉 %。

#### 低溫

雄性 ICR 小鼠（n=5; 運達時為 17–19g）先用測試化合物預處理（sc，po，ip，或 iv）。15 分鐘後，將小鼠用類大麻促動劑 5-（1，1-二甲基庚基）-2-[5-羥基-2-（3-羥丙基）-環己基]-苯酚（sc）挑釁。在促

動劑注射 65 分鐘後，測量小鼠肛溫。此可藉著將長約 2 – 2.5 cm 之小型溫度探針插到直腸中進行。溫度記錄需準確到 0.1 度。

#### 熱平板

雄性 ICR 小鼠 (n=7; 運達時為 17 – 19g) 先用測試化合物預處理 (sc, po, ip, 或 icv)。15 分鐘後，將小鼠用類大麻促動劑 5 – (1, 1 – 二甲基庚基) – 2 – [5 – 羥基 – 2 – (3 – 羥丙基) – 環己基] – 苯酚 (sc) 挑釁。在 45 分鐘後，使用標準熱平板計 (Columbus Instruments) 來測定疼痛缺失逆轉的情形。熱平板尺寸為 10"x 10"x 0.75"且四周圍繞著透明丙烯酸酯牆。記錄小鼠踢、舔或揮動後掌或從平台上跳起來的情形且準確至 0.1 秒。計時器係由實驗者起動且每次實驗都有 40 秒。數據係以促動劑引起之痛覺缺失之逆轉%來表示。

#### 食物攝取量

如下篩選法係用來評估測試化合物於史博格達利大鼠禁食隔夜後抑制其食物攝取的效能。

雄性史博格達利大鼠係來自 Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA)。將該等大鼠個別圈養且餵食磨碎飼料。該等老鼠被維持在 12 小時光照/黑暗循環中且自由給水及食物。在進行測試前先用一週的時間讓動物適應該動物飼養所。測試係在循環的光照

時段進行。

爲了進行食物攝取效能篩選，在測試前一天下午先將大鼠移到個別的測試籠中且讓大鼠禁食隔夜。禁食隔夜後，於次晨給予大鼠媒劑或測試化合物。以投予已知拮抗劑（3 mg/kg）的大鼠群組作爲正對照組，而控制組大鼠則只投予媒劑（無化合物）。視化合物而定，測試化合物之投藥範圍可爲 0.1 到 100 mg/kg。標準媒劑爲 0.5 %（w/v）甲基纖維素於水且標準投藥途徑爲口服投藥。不過，當需要時可採用不同媒劑及投藥途徑來供應不同化合物。在投藥 30 分鐘後給予大鼠食物並啓動 Oxymax 自動攝食系統（Columbus Instruments，Columbus，Ohio）。每隔 10 分鐘記錄各個大鼠的攝食量且持續 2 小時。若有需要，可使用電子秤以人工記錄攝食量；在提供食物 4 小時內每隔 30 分鐘秤量食物重量並加以記錄。化合物效能係把用化合物－處理之大鼠之攝食量與用媒劑及標準物處理之正對照組的攝食量作比較來測定。

#### 酒精攝取量

如下步驟可用來評估化合物對於有長久飲酒歷史之嗜酒（P）雌大鼠（由 Indiana University 飼育）之酒精攝取的影響。如下參考資料對 P 大鼠有詳細的說明：Li，T.-K. 等人，"Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools（eds McClearn C. E.，Deitrich

R. A. and Erwin V. G.) , Research Monograph 6 , 171  
— 192 ( 1981 ) NIAAA , ADAMHA , Rockville ,  
MD; Lumeng , L 等人 , "New strains of rats with alcohol  
preference and nonpreference" Alcohol and Aldehyde  
Metabolizing Systems , 3 , Academic Press , New  
York , 537 — 544 ( 1977 ) ; 及 Lumeng , L 等人 ,  
"Different sensitivities to ethanol in alcohol — preferring  
and —nonpreferring rats , " Pharmacol , Biochem Behav.  
, 16 , 125 — 130 ( 1982 ) 。

在每日黑暗循環開始時頭 2 個小時給予雌大鼠酒喝 ( 10% v/v 及水 , 有 2 — 瓶可選擇 ) 。把大鼠維持在反向循環下以增強實驗者交互作用。起初先把動物等分成四組以進行酒精攝取實驗:第 1 組 — 媒劑 ( n=8 ) ; 第 2 組 — 正對照組 ( 如 5.6 mg/kg AM251 ; n=8 ) ; 第 3 組 — 低劑量測試化合物 ( n=8 ) ; 及第 4 組 — 高劑量測試化合物 ( n=8 ) 。一般係將化合物混合在媒劑 30% ( w/v )  $\beta$  — 環糊精於蒸餾水且體積為 1 — 2 ml/kg 。在實驗開始頭兩天對所有實驗組皆給予媒劑注射。接著兩天 ( 則對適當的群組 ) 給予藥物注射且最後一天又提供媒劑注射。在藥物注射的日子裡 , 藥物係在給予酒精前 2 小時以 sc 投藥 30 分鐘。在測試期間會測量所有動物的酒精攝取量且比較藥物 — 處理組及媒劑 — 處理組動物之酒精攝取量以瞭解該等化合物對飲酒行為的影響。

更多的飲酒研究可使用雌 C57B/6 小鼠 ( Charles

River) 來進行。數個研究已顯示此種系之小鼠在無操縱或極小操縱下便會飲酒 (Middaugh 等人, "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" *Alcohol*, 17 (3), 175-183, 1999; Le 等人, "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALB/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 375-378, 1994)。

基於我們的實驗目的, 小鼠在抵達後 (17-19 g) 將其個別圈養且無限制地給予磨碎的鼠飼料、水及 10% (w/v) 酒精溶液。於無限制地飲酒 3 週以後, 每日只給水 20 小時及給酒 2 小時。給酒時間係在光照循環的黑暗期最後 2 小時。

一旦飲酒行為建立以後, 就開始進行測試。當小鼠連續三天的平均飲酒量已達這三天之飲酒量平均值的  $\pm 20\%$  時則認為小鼠已有穩定的飲酒行為。測試第 1 天所有小鼠皆接受媒劑注射 (sc 或 ip)。在注射後 30 到 120 分鐘後, 讓小鼠飲酒及水。計算當天酒精的消耗量 (g/kg) 且進行分組 ( $n=7-10$ ), 使得每一組都有同樣的酒精消耗量。在第 2 天及第 3 天, 小鼠分別被注射媒劑或藥物且係遵照前一天同樣的步驟來進行。數據係使用重覆測量值 ANOVA 來分析。水及酒精消耗量的改變會與每一天媒劑測試組的消耗量作比較。正反應係解釋成提供化合物會顯著地減少酒精消耗量但並不影響飲水攝取量之情形。

## 氧消耗量

## 方法

身體總耗氧量可使用非直接熱量計（來自 Columbus Instruments, Columbus, OH 之 Oxymax）對史博格達利大鼠（若使用其它種系大鼠或雌鼠時，將會加以說明）進行測量。將大鼠（體重 300—380 克）置於熱量測量室且在此室中置入活動監視器。此等研究係在光照循環下進行。在測量耗氧量以前，可用標準飼料自由餵養大鼠。在測量耗氧量期間則不提供食物。在給藥前每 10 分鐘記錄其耗氧量及步行活動量，持續記錄 2.5 到 3 小時以測得給藥前基礎耗氧量及步行活動量。在給藥前基線測量期結束時，將測量室打開且以口服導管（或以特別說明之其它投藥途徑，如 ie、sc、ip、iv）對動物投予單獨一劑化合物（一般劑量範圍為 0.001 至 10 mg/kg）。藥物係製備於甲基纖維素、水或其它特殊媒劑（實例有 PEG400，30%  $\beta$ -環葡聚糖及丙二醇）。在投藥後之 1—6 小時期間每隔 10 分鐘記錄一次大鼠耗氧量及步行活動量。

該 Oxymax 熱量計算軟體會計算空氣流過測量室的流動率及空氣入口及出口處氧含量的差異。活動監視器在每一個軸向都有 15 道紅外線光束且彼此間隔 1 英吋，當有兩道連續光束被破壞時就會記錄為有步行活動且其結果係以次數來表示。

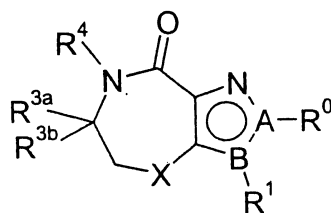
在投藥前—及投藥後—一時期間的休息耗氧量係把 10

分鐘耗氧量的數據加以平均來計算，其已排除掉高步行活動期（步行活動數值大於 100）及排除掉投藥前時期的頭 5 個數據及投藥後時期的第 1 個數據。耗氧量的變化係以 % 來表示且係將投藥後之休息耗氧量除以投藥前之耗氧量再乘以 100 後計算得知。實驗一般係以  $n=4-6$  隻大鼠來進行且所示結果為平均值  $\pm$  SEM。

當耗氧量升高值  $>10\%$  時視為有正反應結果。從記錄來看，以媒劑一處理之大鼠其耗氧量與投藥前基線值相比並無改變。

## 五、中文發明摘要

發明之名稱：雙環吡唑基及咪唑基化合物及其用途  
本發明係在說明如下式（1）化合物：



(I)

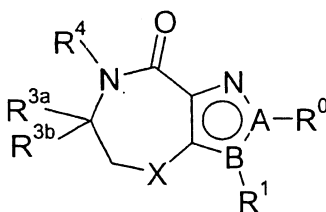
該化合物已顯示出可作為類大麻受器配體且因而可用來治療動物體內與類大麻受器調節有關之疾病。

## 六、英文發明摘要

發明之名稱：

### BICYCLIC PYRAZOLYL AND IMIDAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

Compounds of Formula (I) are described herein.



(I)

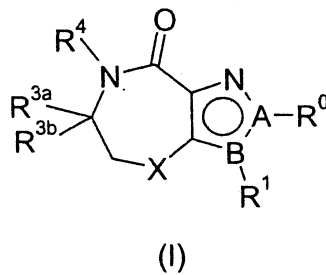
The compounds have been shown to act as cannabinoid receptor ligands and are therefore useful in the treatment of diseases linked to the mediation of the cannabinoid receptors in animals.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



98年11月15日修(更)正替換頁  
(53)

， 3， 5-三氮奧-4-酮； 2-（2-氯苯基）-1-（4-氯苯基）-5-（2， 2， 2-三氟乙基）-1， 6， 7， 8-四氫-5H-1， 3， 5-三氮奧-4-酮； 及 2-（2-氯苯基）-1-（4-氯苯基）-8， 8-二甲基-5-（2， 2， 2-三氟乙基）-1， 6， 7， 8-四氫-5H-1， 3， 5-三氮奧-4-酮。

熟悉此技術者習知之傳統分離及純化方法及/或技術皆可用來分離本發明之化合物及與其相關之不同中間體。此等技術為熟悉此技術者所習知且可包括例如所有型式之層析（高壓液相層析（HPLC）、使用常見吸附劑如矽膠之管柱層析、及薄層層析等）、再結晶及差示（即液相對液相）萃取技術。

本發明化合物可被分離出來且就以此形式來使用或以其藥學可接受鹽類、溶劑化物及/或水合物使用。術語"鹽類"係指本發明化合物之無機鹽類或有機鹽類。此等鹽類可於最終分離及純化化合物期間就地製備，或者個別地將該化合物或前藥與適當的有機或無機酸或鹼反應且分離出如此製得之鹽類。代表性鹽類包括有氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、苯系雷特（besylate）、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、六氟磷酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、乳

所述來製備；歐理司特可依美國專利第 5, 274, 143 號、第 5, 420, 305 號、第 5, 540, 917 號及第 5, 643, 874 號所述來製備；及 PYY<sub>3-36</sub>（包括類似物）可依美國公開案第 2202/0141985 及 WO 03/027637 號所述來製備。所有如上引用之參考資料皆併此以爲參考。

可用來組合本發明化合物投藥之其它適合的藥劑還包括用來治療煙癮之藥劑（如菸鹼受器部份促動劑、布波皮恩次氯酸鹽（bupropion hydrochloride）（亦以商標名 Zyban<sup>TM</sup> 爲人所知）及菸鹼替代治療劑），用來治療勃起功能障礙的治療劑（如多巴胺激導劑如阿樸嗎啡），ADD/ADDHD 治療劑（如 Ritalin<sup>TM</sup>、Strattera<sup>TM</sup>、Conceta<sup>TM</sup> 及 Adderall<sup>TM</sup>），用來治療酒癮之治療劑如類鴉片拮抗劑（如奈翠酮（naltrexone）（以商標名 Revia<sup>TM</sup> 爲人所知）及奈蜜芬（nalmefene））、二硫福瑞（disulfiram）（亦以商標名 Antabuse<sup>TM</sup> 爲人所知）以及阿康菩塞特（acamprosate）（亦以商標名 Campral<sup>TM</sup> 爲人所知）。此外亦可投予減輕戒酒症狀之藥劑，如苯並二氮雜草、 $\beta$ -阻斷劑、可樂亭、卡本氮雜草（carbamazepine）、培格伯林（pregabalin）及格巴潘汀（gabapentin）（Neurontin<sup>TM</sup>）。酒癮治療最好還搭配行爲療法包括的要件如動機強化治療、認知行爲治療及參與自助群體如戒酒匿名集會（Alcohol Anonymous（AA））。

其它可用的藥劑還包括了抗高血壓劑，抗發炎劑（如 COX-2 抑制劑），抗憂鬱劑（如伏盧阿色汀鹽酸鹽（

95/11/15  
(64)

fluoxetine hydrochloride) (Prozac<sup>TM</sup>)，認知改善劑(如度那皮日鹽酸鹽(donepezil hydrochloride)(Aircept<sup>TM</sup>)及其它乙醯膽鹼酶抑制劑)，神經保護劑(如麥馬汀(memantine))，治精神病藥物(如日婆希酮(ziprasidone)(Geodon<sup>TM</sup>)、梨思派瑞酮(risperidone)(Risperdal<sup>TM</sup>)、歐仁臘賓(olanzapine)(Zyprexa<sup>TM</sup>))，胰導素及胰島素類似物(如LysPro胰導素)，GLP-(7-37)(促胰導素生成素(insulinotropin)及GLP-1(7-36)-NH<sub>2</sub>；磺醯脲及其類似物：氯丙醯胺、格列本克雷醯胺(glibenclamide)、甲苯磺丁尿素、甲苯氮醯胺、乙醯己醯胺、Glypizide®、格林皮賴德(glimepiride)、雷帕格林得(repaglinide)、梅格哩亭耐得(meglitinide)；雙胍：二甲雙胍、苯乙雙胍、丁雙胍； $\alpha$ 2-拮抗劑及咪唑啉：米達格林唑(midaglizole)、愛紗格里朵(isaglidole)、德瑞格里朵(deriglidole)、艾達若森(idazoxan)、依法若森(efaroxan)、弗盧派若森(fluparoxan)；其它促胰島素分泌劑：梨諾格來雷德(linoglriride)、A-4166；格利踏龍(glitazones)：希格利踏龍(ciglitazone)，Actos®(皮歐格利踏龍(pioglitazone))、安格利踏龍(englitazone)、挫格利踏龍(troglitazone)、達耳格利踏龍(darglitazone)、Avandia®(BRL49653)；脂肪酸氧化抑制劑：客羅模西耳(clomoxir)、艾陀模西耳(etomoxir)； $\alpha$ -糖苷酶抑制劑：阿卡攣司(acarbose)、米格黎脫(miglitol)、弗格利攣司(voglibose)、MDL

(118)

95年11月18日修(更)正替換頁

EDTA - 乙撐二胺四醋酸

PBS - 磷酸鹽緩衝之鹽水

EGTA - 乙二醇 - 雙 (  $\beta$  - 胺乙基醚 ) N , N , N' , N' - 四醋酸

GDP - 二磷酸鳥咁

sc - 皮下

po - 口服

ip - 腹腔內

icv - 腦室內

iv - 靜脈內

來自 Amersham Bioscience , Piscataway , NY 之  
[<sup>3</sup>H]SR141716A - 放射性標記 N - ( 哌啶 - 1 - 基 ) - 5 -  
( 4 - 氯苯基 ) - 1 - ( 2 , 4 - 二氯苯基 ) - 4 - 甲基 - 1H  
- 吡啶 - 3 - 羧醯胺鹽酸鹽。

來自 NEN Life Science Products , Boston , MA 之  
[<sup>3</sup>H]CP - 55940 - 放射性標記 5 - ( 1 , 1 - 二甲基庚基 ) -  
2 - [ 5 - 羥基 - 2 - ( 3 - 羥丙基 ) - 環己基 ] - 苯酚。

來自 Tocris<sup>TM</sup> , Ellisville , MO 之 AM251 - N - ( 哌啶 - 1 - 基 ) - 1 - ( 2 , 4 - 二氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 碘苯基 ) - 4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 羧醯胺。

活性小於 20 nM 之化合物一般係用述於如下生物結合性檢定部份之 CB - 1 GTP  $\gamma$  [<sup>35</sup>S]結合檢定及 CB - 2 結合檢定來測試。所選出之化合物而後才用述於如下生物功能性檢定部份之一或多種功能性檢定於活體測試。實施例 1 -

## 十、申請專利範圍

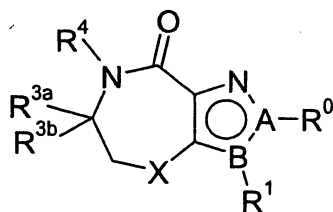
附件 4A:

第 93133372 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 95 年 11 月 15 日修正

1. 一種如下式 (I) 化合物，



(I)

其中

A 為氮且 B 為碳，或者 A 為碳且 B 為氮；

 $R^0$  為任意地具有一或多個取代基之  $C_{6-10}$  芳基；

$R^1$  為任意地具有一或多個取代基之  $C_{6-10}$  芳基，  
 $-CH=CH-R^{1a}$ ，或  $-CH_2CH_2-R^{1a}$ ，其中  $R^{1a}$  為氫或選自下列之化學基團：  
 $(C_1-C_8)$  烷基、3-至 8-員部份或全部飽和之碳環、3-或 6-員部份或全部飽和之芳基，其中該化學基團可任意地具有一或多個取代基；

X 為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、 $-N(R^{2a})-$  或  $-C(R^{2b})(R^{2c})-$ ，其中  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及  $R^{2c}$  各自為氫、 $(C_1-C_4)$  烷基、鹵素取代之  $(C_1-C_4)$  烷基或  $(C_1-C_5)$  酯基；

$R^{3a}$  及  $R^{3b}$  各自為氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、或鹵素取代之  $(C_1-C_6)$  烷基；

或者  $R^{3a}$  或  $R^{3b}$  與  $R^4$  共同形成一個完全或部份飽和之 5-或 6-員雜環，其中該雜環任意地含有一個額外的選自

氧、氮或硫之雜原子，且任意地可具有一或多個取代基；  
及

$R^4$  為一個化學基團，其係選自 ( $C_1 - C_8$ ) 烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基、3-至 8-員部份或全部飽和之碳環、5-6 員內酯、及 5-至 6-員內醯胺，其中該化學基團任意地具有一或多個取代基，

或者  $R^4$  與  $R^{3a}$  或  $R^{3b}$  共同形成一個完全或部份飽和之 5-至 6-員雜環，其中該雜環任意地含有一個額外的選自氧、氮或硫之雜原子，且任意地可具有一或多個取代基；  
或其藥學可接受鹽類。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為氮且 B 為碳；其藥學可接受鹽類。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為碳且 B 為氮；其藥學可接受鹽類。

4.如申請專利範圍第 2 或 3 項之化合物，其中 X 為氧；其藥學可接受鹽類。

5.如申請專利範圍第 2 或 3 項之化合物，其中 X 為  $-C(R^{2b})(R^{2c})-$ ；其藥學可接受鹽類。

6.如申請專利範圍第 2 或 3 項之化合物，其中 X 為  $-N(R^{2a})-$ ；其藥學可接受鹽類。

7.如申請專利範圍第 2 或 3 項之化合物，其中 X 為 S、SO 或  $SO_2$ ；其藥學可接受鹽類。

8.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  各自為氫、( $C_1 - C_4$ ) 烷基、或氟取代之 (

$C_1 - C_4$ ) 烷基；其藥學可接受鹽類。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中  $R^4$  為一個化學基團，其選自 ( $C_1 - C_8$ ) 烷基、 $C_{6-10}$  芳基 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基、3- 至 8- 員部份或全部飽和之碳環，其中該化學基團任意地具有一或多個取代基，

或者  $R^4$  與  $R^{3a}$  或  $R^{3b}$  共同形成一個完全或部份飽和之 5- 至 6- 員雜環，且該雜環任意地具有一或多個取代基；  
其藥學可接受鹽類。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中  $R^0$  及  $R^1$  各自為具有一到三個取代基之苯基，且該取代基係獨立地選自：鹵素、( $C_1 - C_4$ ) 烷氧基、( $C_1 - C_4$ ) 烷基、鹵素取代之 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基及氰基；

其藥學可接受鹽類。

11. 一種化合物，其係選自如下群組：

3- (4- 氯苯基) - 2- (2- 氯苯基) - 7- (2, 2, 2- 三氟乙基) - 6, 7- 二氫 - 2H, 5H- 4- 氧 - 1, 2, 7- 三氮莖 - 8- 酮；

3- (4- 氯苯基) - 2- (2- 氯苯基) - 7- (2, 2- 二氟丙基) - 6, 7- 二氫 - 2H, 5H- 4- 氧 - 1, 2, 7- 三氮莖 - 8- 酮；

3- (4- 氯苯基) - 2- (2- 氯苯基) - 7- (2, 2- 二氟丁基) - 6, 7- 二氫 - 2H, 5H- 4- 氧 - 1, 2, 7- 三氮莖 - 8- 酮；

3- (4- 氯苯基) - 2- (2- 氯苯基) - 7- 異丙基

— 6, 7—二氫—2H, 5H—4—氧—1, 2, 7—三氮莖—8—  
酮；

3—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—7—(2, 2,  
2—三氟乙基)—4, 5, 6, 7—四氫—2H—吡啶並[4, 3—  
e][1, 4]二氮雜草—8—酮；

1—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—5, 6, 7,  
7a, 8, 9—六氫—2H—2, 3, 4a, 9—四氮環戊烷並[f]莖—  
4—酮；

3—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—7—(2, 2,  
2—三氟乙基)—4, 5, 6, 7—四氫—2H—吡啶並[4, 3—  
e][1, 4]二氮雜草—8—酮；

3—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—6, 6—二甲  
基—7—(2, 2, 2—三氟乙基)—4, 5, 6, 7—四氫—2H—  
吡啶並[4, 3—e][1, 4]二氮雜草—8—酮；

2—(2—氯苯基)—1—(4—氯苯基)—2, 5, 6, 7,  
8, 8a, 9, 10—八氫—2, 3, 4a, 10—四氮苯並[f]莖—  
4—酮；

3—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—4, 6, 6—  
三甲基—7—(2, 2, 2—三氟乙基)—4, 5, 6, 7—四氫—  
2H—吡啶並[4, 3—e][1, 4]二氮雜草—8—酮；

2—(2—氯苯基)—1—(4—氯苯基)—9—甲基—5,  
6, 7, 7a, 8, 9—六氫—2H—2, 3, 4a, 9—四氮環戊  
烷並[f]莖—4—酮；

3—(4—氯苯基)—2—(2—氯苯基)—4—甲基—7

— (2, 2, 2-三氟乙基) — 4, 5, 6, 7-四氫 — 2H-吡啶並[4, 3-e][1, 4]二氮雜草 — 8-酮；

3- (4-氯苯基) — 2- (2-氯苯基) — 7- (2, 2, 2-三氟乙基) — 6, 7-二氫 — 2H, 5H-4-硫 — 1, 2, 7-三氮莖 — 8-酮；

3- (4-氯苯基) — 2- (2-氯苯基) — 4-酮基 — 7- (2, 2, 2-三氟乙基) — 4, 5, 6, 7-四氫 — 2H-4λ<sup>4</sup>-硫 — 1, 2, 7-三氮莖 — 8-酮；

3- (4-氯苯基) — 2- (2-氯苯基) — 4, 4-二酮基 — 7- (2, 2, 2-三氟乙基) — 4, 5, 6, 7-四氫 — 2H-4λ<sup>4</sup>-硫 — 1, 2, 7-三氮莖 — 8-酮；及

3- (4-氯苯基) — 2- (2-氯苯基) — 6, 6-二甲基 — 7- (2, 2, 2-三氟乙基) — 6, 7-二氫 — 2H, 5H-4-硫 — 1, 2, 7-三氮莖 — 8-酮。

12.一種化合物，其為 3- (4-氯苯基) — 2- (2-氯苯基) — 7- (2, 2-二氟丙基) — 6, 7-二氫 — 2H, 5H-4-氧 — 1, 2, 7-三氮莖 — 8-酮。

13.一種化合物，其係選自如下之群組：

2- (2-氯苯基) — 3- (4-氯苯基) — 7- (2, 2, 2-三氟乙基) — 6, 7-二氫 — 3H, 5H-4-氧 — 1, 3, 7-三氮莖 — 8-酮；

2- (2-氯苯基) — 3- (4-氯苯基) — 7- (2, 2-二氟丙基) — 6, 7-二氫 — 3H, 5H-4-氧 — 1, 3, 7-三氮莖 — 8-酮；

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 6 , 6 - 二 甲  
基 - 7 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 2H , 5H  
- 4 - 氧 - 1 , 2 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ;

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2  
, 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫 - 3H - 咪 唑 並 [ 4 , 5  
- e ] [ 1 , 4 ] 二 氮 雜 草 - 8 - 酮 ;

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 - 甲 基 - 7  
- ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫 - 3H - 咪  
唑 並 [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] 二 氮 雜 草 - 8 - 酮 ;

3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 4 , 6 , 6 -  
三 甲 基 - 7 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫  
- 3H - 咪 唑 並 [ 4 , 5 - e ] [ 1 , 4 ] 二 氮 雜 草 - 8 - 酮 ;

2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 7 - ( 2 , 2  
, 2 - 三 氟 乙 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 3H , 5H - 4 - 硫 - 1 , 3  
, 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ;

2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 4 - 酮 基 - 7  
- ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫 - 3H - 4 λ  
<sup>4</sup> - 硫 - 1 , 3 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ;

2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 4 , 4 - 二 酮  
基 - 7 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 4 , 5 , 6 , 7 - 四 氫 - 3H  
- 4 λ <sup>4</sup> - 硫 - 1 , 3 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 ; 及

2 - ( 2 - 氯 苯 基 ) - 3 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 6 , 6 - 二 甲  
基 - 7 - ( 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基 ) - 6 , 7 - 二 氫 - 3H , 5H  
- 4 - 硫 - 1 , 3 , 7 - 三 氮 莖 - 8 - 酮 。

14.一種於動物體治療類大麻受器拮抗劑調節之疾病、病況或失調症之藥學組成物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物；或其藥學可接受鹽類。

15.一種如申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，用來製造治療類大麻受器拮抗劑調節之疾病、病況或失調症之藥物。