



(21)申請案號：107120944

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/22 美國

62/523,306

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝克 伊莉莎白 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；布羅尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；布朗 馬休 BROWN, MATTHEW FRANK (US)；布特勒 克里斯多夫 BUTLER, CHRISTOPHER RYAN (US)；吉爾伯特 亞當 GILBERT, ADAM MATTHEW (US)；拉奇佩利 艾瑞克 LACHAPELLE, ERIK ALPHIE (US)；麥艾里斯特 蘿拉 MCALLISTER, LAURA ANN (GB)；尤西羅 丹尼爾 UCCELLO, DANIEL PAUL (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 199 頁

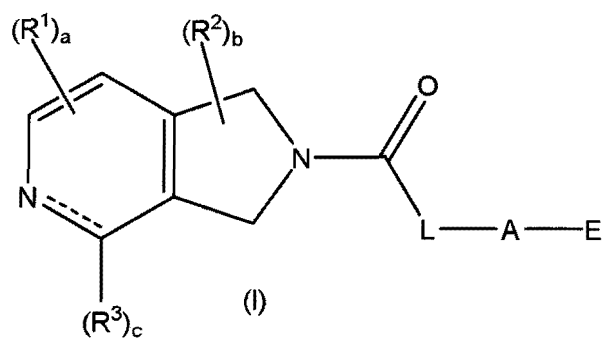
(54)名稱

二氫吡咯並吡啶衍生物

DIHYDRO-PYRROLO-PYRIDINE DERIVATIVES

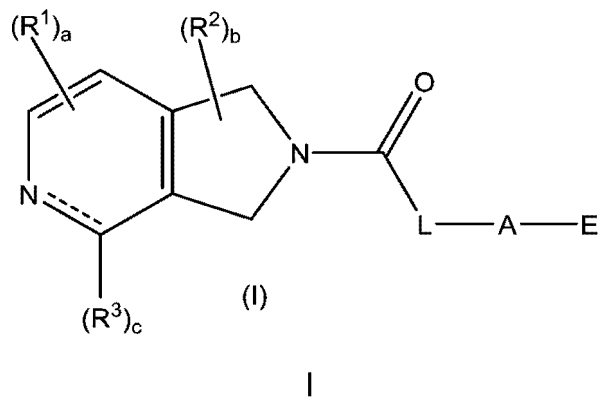
(57)摘要

本發明基團提供式 I 化合物：



，或其 N-氧化物、或該化合物或該 N-氧化物的醫藥上可接受的鹽，其中：(R¹)_a、(R²)_b、(R³)_c、L、A、和 E 係如本文所述；製備該等化合物、N-氧化物或鹽之方法；用於製備該等化合物、N-氧化物或鹽之中間物的方法；及含有該等化合物、N-氧化物或鹽之組成物；以及彼等於治療 M4 媒介(或 M4 相關)的病症之用途，該病症包括例如阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、精神分裂症(例如彼之認知和負性症狀)、疼痛、成癮及睡眠障礙。

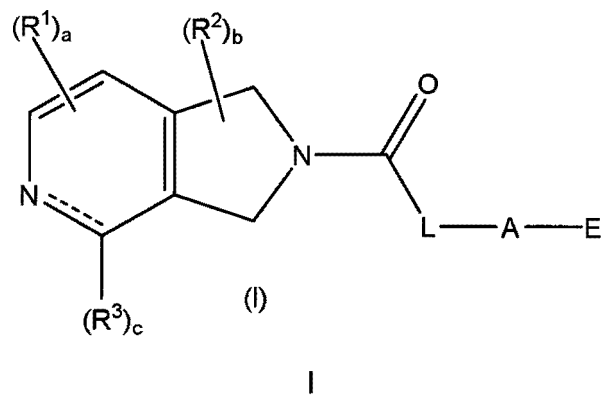
The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



, or anN-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or theN-oxide, wherein:
(R¹)_a, (R²)_b, (R³)_c, L, A, and E are as described herein; processes for the preparation of; intermediates used
in the preparation of; and compositions containing such compounds,N-oxides, or salts, and their uses for
treating M4-mediated (or M4-associated) disorders including, e.g., Alzheimer’s Disease, schizophrenia
(e.g., its cognitive and negative symptoms), pain, addiction, and a sleep disorder.

特徵化學式：

式 I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

二氫吡咯並吡啶衍生物

【英文發明名稱】

DIHYDRO-PYRROLO-PYRIDINE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明通常關於新穎的二氫吡咯並吡啶衍生物(其為蕈毒鹼M4受體活化劑)、其鹽、其醫藥組成物，及其於治療M4媒介之疾病和病症(諸如精神分裂症、阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、路易體(Lewy Bodies)癡呆症、帕金森氏症和相關的記憶與執行功能障礙、精神激動(agitation)、和與彼等相關的精神病)之用途。

【先前技術】

患有精神分裂症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、抑鬱症及各種其他神經性/神經退化性疾病的患者時常患有行為與認知損傷，導致使彼等的日常生活受到干擾而感到乏力。過去多年來已發現許多藥物治療提供一些在行為與認知功能上的改善。然而，該改善最多為適度，且通常情況下，與此等治療相關的潛在劑量限制之副作用(包括錐體外及代謝性副作用)造成基團回應性及不順應。

在努力於發現新穎且改良的藥物治療中，研究人員開始檢驗蕈毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChR)作為可行的機制。有五種已鑑定且為G蛋白偶合受體(GPCR)超級家族的一基團之mAChR亞型(M1至M5)。此等亞型廣泛地分布於整個末梢及中樞神經系統，且M1和M4亞型主要表現於CNS中。

研究人員此後專注於鑑定亞型選擇性M4蕈毒鹼乙醯膽鹼受體活化劑。例如，M4蕈毒鹼乙醯膽鹼受體之正向異位性調節劑(PAM)作為治療與精神分裂症及其他神經精神性病徵(例如阿茲海默氏症)相關的行為損傷之另一方法已獲取注意。[參見：Bubser, Michael, et al., "Selective Activation of M4 Muscarinic Acetylcholine Receptors reverses MK-801-Induced Behavioral Impairments and Enhances Associative Learning in Rodents", American Chemical Society, Chemical Neuroscience (2014)；及Bynum, Nellie E., et al., "Antipsychotic Drug-Like Effects of the Selective M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator VU0152100", Neuropsychopharmacology (2014) 1-16]。雖然精神分裂症的病因尚不清楚，但是咸信多巴胺能系統的不平衡扮演主要角色。mAChR受體係已知彼等之調節涉及精神病的腦部關鍵區域之多巴胺水平，且M4為用於多巴胺調節的主要亞型。(參見：Chan, W.Y., et al., "Allosteric Modulation of the Muscarinic M4 receptor as an Approach to Treating Schizophrenia", PNAS, August 2008, Vol. 105 No. 31 p. 10978；及Byun, Nellie, et al.,

"Antipsychotic Drug-Like Effects of the Selective M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator VU0152100", *Neuropsychopharmacology* (2014) 1-16)。M4在精神分裂症中的另一假設為其經由調節海馬體三突觸途徑而影響海馬體回路的能力(Shirley, Jana K., et al., "An allosteric potentiator of M4 mAChR modulates hippocampal synaptic transmission", *Nature Chemical Biology*, Vol. 4, No. 1, January 2008；及Dasari, Sameera, et. al., "M1 and M4 Receptors Modulate Hippocampal Pyramidal Neurons", *J. Neurophysiology* 105 : 779-792, 2011)，據報導在下列患者中發現失調的海馬體三突觸途徑：精神分裂症(Tamminga, Carol A., et. al., "Glutamate Dysfunction in Hippocampus : Relevance of Dentate Gyrus and CA3 Signaling", *Schizophrenia Bulletin* Vol. 38, no.5, pp. 927-935, 2012)、阿茲海默氏症(Quiroz et al 2010 *Ann Neurol*, Filipini et al 2009 *PNAS*)、和aMCI患者(Bakker, A., et. al., "Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance", *Neuromalge : Clinical* 7 (2015) 688-698)。海馬體三突觸途徑中的高活性已被提出為精神分裂症患者中的精神病之可能原因(Tamminga, et al.)。

范德堡大學(Vanderbilt University)已發表許多關於蕁毒鹼M4乙醯膽鹼受體之正向異位性調節劑(PAM)的國際專

利申請案，其中一些申請案包括：WO2013/126856A1（經取代之5-胺基噻吩並[2,3-C]嗒咩-6-甲醯胺類似物）；WO2014/035829A1（經取代之3-胺基噻吩並[2,3-C]吡啶-2-甲醯胺類似物）；WO2015/027204A1（經取代之噻吩並[2,3-B]吡啶-2-甲醯胺類似物）；及WO2015/027214（經取代之噻吩並[2,3-C]嗒咩-6-甲醯胺類似物）。

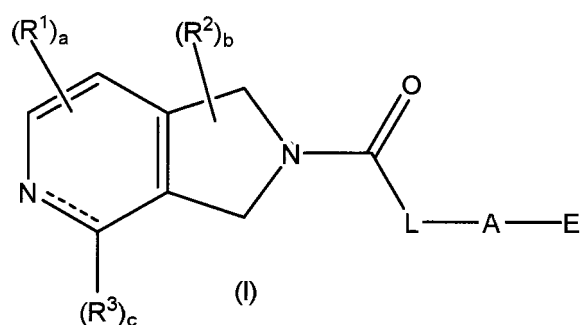
WO2006/047124A1 (Lilly) 揭示噻吩並吡啶作為M4蕈毒鹼受體之異位增強劑。

提供治療M4媒介之疾病和病症(諸如精神分裂症、阿茲海默氏症及本文所述之其他疾病和病症)的新穎且改良之療法需要蕈毒鹼M4受體之新穎或改良的活化劑(包括正向異位性調節劑)。

【發明內容】

發明概述

本發明基團提供式I化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中：

各R¹，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群

組：鹵素、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、隨意地經取代之 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、隨意地經取代之 $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(\text{O})(\text{R}^5))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^4$ ；

a為選自0、1、2和3之整數；

各 R^2 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(\text{O})(\text{R}^5))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^4$ ；

b為選自0、1、2、3和4之整數；

R^3 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、側氧基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、隨意地經取代之 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、隨意地經取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、隨意地經取代之 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、隨意地經取代之 $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、隨意地經取代之(5-至6-員)雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(\text{O})(\text{R}^5))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^4$ ，其先決條件為當 R^3 為側氧基時，則-----為

單鍵，或當 c 為 0 時，則 R^3 不存在，且 ----- 為雙鍵；

c 為選自 0 和 1 之整數；

L 係選自 $-(CH_2)_m-$ 、和 $-O-$ ，其中 m 為選自 0、1 和 2 之整數；

A 是不存在或選自由下列所組成之群組： (C_3-C_6) 環烷基和 (4-至 10-員) 雜環烷基，其中該環烷基和雜環烷基各自隨意地經一至五個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)(R^5))$ 、 $-C(=O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、和 $-C(=O)-OR^4$ ；

E 係選自 (C_3-C_{12}) 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、(5-至 6-員) 雜環烷基、和 (5-至 10-員) 雜芳基，其中該環烷基、芳基和雜芳基隨意地經一至五個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、隨意地經取代之 (C_3-C_6) 環烷基、甲基氧呔基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)R^5)$ 、 $-C(=O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、和 $-C(=O)-OR^4$ ；及

R^4 和 R^5 在每次出現時各自獨立地選自氫和隨意地經取

代之(C_1-C_6)烷基；或 R^4 和 R^5 與彼等所連接的氮一起形成隨意地經取代之(4-至6-員)雜環烷基。

在一些實施態樣中，本發明亦提供化合物或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽中之一或多者，如實施例1-59中所述。

式I化合物可用於治療或預防M4媒介之疾病及/或病症，諸如精神分裂症、阿茲海默氏症、路易體癡呆症、帕金森氏症和相關的記憶與執行功能障礙、精神激動及與上述相關的行為與認知損傷，以及疼痛、創傷、心臟、血栓、代謝、自體免疫和發炎性疾病或病症，及與提高的內皮活性/損傷的內皮障壁功能相關的病症。

本發明亦關於本文所述之化合物或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽於製備用於治療或預防適於M4蕈毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChR)活化(例如異位結合位置的調節)之病況的藥劑之用途。

本發明亦關於調配成醫藥劑型之醫藥上可接受的調配物，其含有本發明化合物或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽和至少一種賦形劑的摻合物。該等劑型的實例包括錠劑、膠囊、栓劑、凝膠、乳膏、軟膏、洗劑、用於注射之溶液/懸浮液(例如儲庫(depot))、用於吸入之噴霧劑及用於口服攝入之溶液/懸浮液。

發明之詳細說明

本文件內的標題僅用於使讀者加速其審閱。不應將其解釋為以任何方式限制本發明或申請專利範圍。

定義及例證

如本申請案(包括申請專利範圍)整篇所用，下列術語具有以下定義之意義，除非另有明確的指示。應將複數及單數視為可交換的，除非指出數量：

如本文所用，術語"蕈毒鹼M4受體之活化劑"意指本發明化合物為：i)促效劑，其中化合物在缺乏天然配位體(例如乙醯膽鹼)的存在下誘發對M4受體之作用；ii)正向異位性調節劑(PAM)，其中化合物在低於最佳濃度的天然配位體存在下誘發對受體之作用；或iii)本發明化合物具有促效劑及PAM活性二者。

如本文所用，術語" n -員"(其中 n 為整數)通常描述在環形成原子之數量為 n 的基團中之環形成原子的數量。例如，吡啶為6-員雜芳基環之實例及噻吩為5-員雜芳基環之實例。

在本說明書的各處，本發明化合物之取代基係以群組或範圍揭示。本發明特別是意欲包括該等群組及範圍之成員的各個及每個個別子組合。例如，術語" C_{1-6} 烷基"特別是意欲包括 C_1 烷基(甲基)、 C_2 烷基(乙基)、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、和 C_6 烷基。就另一實例而言，術語"5-至10-員雜芳基"特別是意欲包括任何5-、6-、7-、8-、9-或10-員雜芳基。

術語 " (C_1-C_6) 烷基"，如本文所用，係指含有從1至6個碳原子之飽和支鏈或直鏈烷基，諸如但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基和正己基。

術語 "隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基"，如本文所用，係指如上述所定義之 (C_1-C_6) 烷基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)R^5)$ 、 $-N(R^4)C(=O)-OR^5$ 、 $-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、和隨意地經取代之 (C_3-C_8) 環烷基，其中 R^4 和 R^5 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基。例如， (C_1-C_6) 烷基基團可經一或多個鹵素原子取代以形成"鹵 (C_1-C_6) 烷基"。鹵 (C_1-C_6) 烷基的代表性實例包括但不限於氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、和五氟乙基。隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基的其他實例包括但不限於甲醇、甲氧基甲基、(二甲胺基)甲基、和環丙基甲基。

術語 " (C_2-C_6) 烯基"係指具有2至6個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈及支鏈基團。代表性的實例包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、等等。當本發明化合物含有 (C_2-C_6) 烯基時，該化合物可以純E(異側)形式、純Z(同側)形式或其任何混合物存在。

術語 "隨意地經取代之(C₂-C₆)烯基"係指如上述所定義之(C₂-C₆)烯基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁴、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

術語 "(C₂-C₆)炔基"係指具有二至六個碳原子和至少一個碳-碳參鍵之脂族烴，包括具有至少一個碳-碳參鍵的直鏈和支鏈。代表性實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

術語 "隨意地經取代之(C₂-C₆)炔基"係指如上述所定義之(C₂-C₆)炔基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁴、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

術語 "(C₁-C₆)烷氧基"，如本文所用，係指透過氧原子連接於母體分子基團的如上述所定義之(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷氧基的代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、和己

氧基。

術語"隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基"，如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷氧基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁴、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。例如，(C₁-C₆)烷氧基可經一或多個鹵素原子取代以形成"鹵(C₁-C₆)烷氧基"。鹵(C₁-C₆)烷氧基的代表性實例包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、三氟甲氧基、和五氟乙氧基。

術語"(C₁-C₆)烷硫基"，如本文所用，係指透過硫原子連接於母體分子基團的如上述所定義之(C₁-C₆)烷基。(C₁-C₆)烷硫基的代表性實例包括但不限於甲硫基、乙硫基、丙硫基、等等。

術語"隨意地經取代之(C₁-C₆)烷硫基"，如本文所用，係指如上述所定義之(C₁-C₆)烷硫基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁵、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和

R^5 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基。

如本文所用，術語" (C_3-C_{12}) 環烷基"係指藉由自飽和碳環分子移除氫而獲得之碳環取代基，其中環框架具有3至12個碳原子。" (C_3-C_8) 環烷基"係指藉由自飽和碳環分子移除氫而獲得之碳環取代基，其中環框架具有3至8個碳原子。" (C_3-C_6) 環烷基"係指藉由自飽和碳環分子移除氫而獲得之具有3至6個碳原子的碳環取代基。"環烷基"可為單環，其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。亦包括在環烷基的定義中者為不飽和非芳族環烷基，諸如但不限於環己烯基、環己二烯基、環戊烯基、環庚烯基和環辛烯基。或者，環烷基可含有超過一個環，諸如" (C_4-C_8) 雙環烷基"。術語" (C_4-C_8) 雙環烷基"係指含有4至8個碳原子的雙環系統。雙環烷基可稠合，諸如雙環[1.1.0]丁烷基、雙環[2.1.0]戊烷基、雙環[2.2.0]己烷基、雙環[3.1.0]己烷基、雙環[3.2.0]庚烷基和雙環[3.3.0]辛烷基。術語"雙環烷基"亦包括橋連雙環烷基系統，諸如但不限於雙環[2.2.1]庚烷基和雙環[1.1.1]戊烷基。其他雙環環烷基環系統包括" (C_3-C_{12}) 環烷基"，其中3-、4-、5-或6-碳環烷基環與另一環、該另一環烷基、芳族環或雜芳族環稠合。例如，二氫茛基環為其中環戊基環與苯基環稠合的環烷基環。另一實例，二氫環戊並吡啶基環為環烷基環，其中環戊基環與吡啶基環稠合。

術語"隨意地經取代之(C_3-C_8)環烷基"或"隨意地經取代之(C_3-C_6)環烷基"係指如上述所定義之(C_3-C_8)環烷基或

(C₃-C₆)環烷基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁵、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

術語"-O-(C₃-C₆)環烷基"係指透過氧原子連接於母體分子基團的如上述所定義之(C₃-C₆)環烷基。-O-(C₃-C₆)環烷基的代表性實例包括但不限於環丙氧基、環丁氧基、等等。

術語"隨意地經取代之-O-(C₃-C₆)環烷基"係指如上述之-O-(C₃-C₆)環烷基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁴、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

"雜環烷基"，如本文所用，係指如上述所定義之環烷基，其中環碳原子中至少一者經選自氮、氧或硫之雜原子置換。術語"(4-至6-員)雜環烷基"意指雜環烷基取代基含有總計4至6個環原子，其中至少一者為雜原子。術語"(4-至8-員)雜環烷基"意指雜環烷基取代基含有總計4至8個環

原子，其中至少一者為雜原子。術語"(4-至10-員)雜環烷基"意指雜環烷基取代基含有總計4至10個環原子。"(6-員)雜環烷基"意指雜環烷基取代基含有總計6個環原子，其中至少一者為雜原子。"(5-員)雜環烷基"意指雜環烷基取代基含有總計5個環原子，其中至少一者為雜原子。雜環烷基可為具有最多總計10個成員之單環。或者，如上所定義之雜環烷基可包含2或3個環稠合在一起，且其中至少一個環含有雜原子(亦即，氮、氧或硫)作為環原子。雜環烷基取代基可經由具有適當價態之氮原子或經由任何環碳原子連接至本發明化合物之二氫吡咯吡啶核心。雜環烷基基團可在具有適當價態之氮原子處或在任何可用碳原子處隨意地經一或多個取代基取代。

亦包括在"雜環烷基"之定義中者為與苯基或萘基環或雜芳基環(諸如(但不限於)吡啶基環或嘧啶基環)稠合之雜環烷基。

雜環烷基環的實例包括(但不限於)吡嗪基(azetidiny)、二氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫嘔吩基、四氫嘧啶基、八氫苯並呋喃基、八氫苯並咪唑基、八氫苯並噻唑基、咪唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嘔啶基、噻啶基、吡啶基、硫嗎啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、四氫噻二吡基、四氫嘔啶基、嗎啉基、氧呋基、四氫二吡基、嘔吩基、嘔噻吩基、**吡啶**基、苯並二氫哌喃基、異苯並二氫哌喃基、二氫苯並二嘔吩(dihydrobenzodioxiny)、苯並二

氧呋基 (benzodioxolyl)、苯並呔啉基、吡啶基、二氫苯並呔啉基、四氫喹啉基、異吡啶基 (isochromyl)、二氫-1H-異吡啶基、2-氮雜雙環[2.2.1]庚酮基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、等等。雜環烷基環的其他實例包括四氫呔啉-2-基、四氫呔啉-3-基、咪唑啉-1-基、咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、1,3-噁唑啉-3-基、1,4-氧吡啶-1-基、異噻唑啉基、1,3-噻唑啉-3-基、1,2-吡唑啉-2-基、1,2-四氫噻吩-2-基、1,3-噻吩烷(thiazinan)-3-基、1,2-四氫二吡啶-2-基、1,3-四氫二吡啶-1-基、1,4-噁吩-4-基、噁唑啉酮基、2-側氧-哌啶基(例如，2-側氧-哌啶-1-基)、等等。

術語"隨意地經取代之雜環烷基"[例如，隨意地經取代之(4-至10-員)雜環烷基]係指如上文定義之雜環烷基，其中一或多個氫原子在化學上容許時係經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、
-SF₅、硝基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-N(R⁴)(R⁵)、
-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-N(R⁴)C(=O)-OR⁵、-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、
-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、-C(=O)-OR⁴、和隨意地經取代之(C₃-C₈)環烷基，其中R⁴和R⁵係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

"(C₆-C₁₀)芳基"係指具有含有6至10個碳原子的共軛π電子系統之全碳單環或稠合環多環芳族基，諸如苯基或萘

基。

術語"隨意地經取代之(C_6-C_{10})芳基"係指如上述所定義之(C_6-C_{10})芳基，其中一或多個氫原子經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)R^5)$ 、 $-N(R^4)C(=O)-OR^5$ 、 $-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、和隨意地經取代之(C_3-C_8)環烷基，其中 R^4 和 R^5 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基。

如本文所用，術語"雜芳基"係指在至少一個環中具有一或多個各自獨立地選自氧(O)、硫(S)和氮(N)之雜原子環員(環形成原子)的單環或稠合環的多環芳族雜環基。"(5-至14-員)雜芳基"環係指具有從5至14個環原子的雜芳基環，其中環原子中至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，且其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成之群組。"(5-至10-員)雜芳基"環係指具有從5至10個環原子的雜芳基環，其中環原子中至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，且其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成之群組。"(5-至10-員)含氮雜芳基"環係指具有從5至10個環原子的雜芳基環，其中環原子中至少一者為氮，且其餘環原子獨立地選自由碳、氧、硫和氮所組成之群組。"(5-至6-員)雜芳基"係指具有從5至6個環原子的雜芳基環，其中環原子中至少一者為雜原子(亦即氧、氮或硫)，且其餘環原子獨立地選自由碳、氧、氮和硫所組成之群

組。"(5-至6-員)含氮雜芳基"係指具有從5至6個環原子的雜芳基環，其中環中的雜原子中之一者為氮。"(6-員)含氮雜芳基"係指具有6個環原子的雜芳基環，其中環中的雜原子中之一者為氮。"(5-員)含氮雜芳基"係指具有5個環原子的雜芳基環，其中環中的雜原子中之一者為氮。雜芳基可由單環或2或3個稠合環所組成。雜芳基的實例包括但不限於6-員環取代基，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和嗒嗪基；5-員雜芳基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基和吡唑基；6/5-員稠合環取代基，諸如吲哚基、吲唑基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並噻唑基、異苯並硫呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並二氧呋喃基(benzodioxolyl)、呋喃並吡啶基、嘌呤基、咪唑並吡啶基、咪唑並嘧啶基、吡咯並吡啶基、吡唑並吡啶基、吡唑並嘧啶基、噻吩並吡啶基、三唑並嘧啶基、三唑並吡啶基(例如[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基)和鄰胺苯甲醯基；及6/6-員稠合環取代基，諸如喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹唑啉基、側氧基苯並二氫吡喃基(oxochromanlyl)和1,4-苯並噁嗪基。

應瞭解雜芳基可隨意地與環烷基稠合或與雜環烷基稠合，如本文所定義。

雜芳基取代基可經由具有適當價態之氮原子或經由任何碳原子連接至本發明化合物之二氫吡咯吡啶核心。雜芳

基基團可在具有適當價態之氮原子處或在任何可用碳原子處隨意地經一或多個取代基取代。

術語"隨意地經取代之(5-至10-員)雜芳基"、"隨意地經取代之(5-至6-員)雜芳基"和"隨意地經取代之(5-至6-員)含氮雜芳基"係指如上文定義之(5-至10-員)雜芳基、(5-至6-員)雜芳基、和(5-至6-員)含氮雜芳基，其中一或多個氮原子在化學上容許的情況下經選自由下列所組成群組之取代基置換：鹵素、側氧基、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(=\text{O})\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、和隨意地經取代之 (C_3-C_8) 環烷基，其中 R^3 和 R^4 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

當雜原子是具有適當價態的氮時，取代基可在任何可用的碳原子連接至雜芳基基團或連接至雜原子。

"鹵"或"鹵素"，如本文所用，係指氯、氟、溴或碘原子。

"羥基(hydroxy或hydroxyl)"，如本文所用，意指 $-\text{OH}$ 基。

"氰基"，如本文所用，意指 $-\text{CN}$ 基，也可描述為：
 $\text{---}\text{C}\equiv\text{N}$ 。

"硝基"，如本文所用，意指 $-\text{NO}_2$ 基。

"側氧基"，如本文所用，意指 $=\text{O}$ 基團。當側氧基係取代於碳原子上時，彼等一起形成羰基基團 $[-\text{C}(=\text{O})-]$ 。當側

氧基係取代於硫原子上時，彼等一起形成亞磺醯基基團 [$-\text{S}(=\text{O})-$]；當兩個側氧基係取代於硫原子上時，彼等一起形成磺醯基基團 [$-\text{S}(=\text{O})_2-$]。

"隨意地經取代"，如本文所用，意指取代為隨意的且因此包括未經取代與經取代之原子及基團。"經取代之"原子或基團表示在指定原子或基團上之任何氫可經選自所指示之取代基置換(最多至且包括在指定原子或基團上之每個氫原子均經選自所指示之取代基置換)，其先決條件為不超出指定原子或基團之正常價態且該取代會形成穩定的化合物。例如，若甲基(亦即， $-\text{CH}_3$)隨意地經取代，則碳原子上之最多3個氫原子可經取代基置換。

"患者"係指溫血動物諸如(例如)豬、牛、雞、馬、天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、猴、黑猩猩和人類。

"醫藥上可接受的"表示物質或組成物必須在化學上及/或毒物學上與構成調配物的其他成分及/或欲以其治療之哺乳動物可相容。

術語"治療有效量"如本文所使用係指減輕欲治療之病症的症狀之一或多者至某種程度的欲投予之化合物(包括其N-氧化物或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽)之量。對於M4媒介之病症(例如阿茲海默氏症或精神分裂症)的治療，治療有效量係指具有減輕與M4媒介之病症相關的一或多種症狀(例如精神分裂症的正性、負性或認知症狀；或阿茲海默氏症的精神病症狀)至某種程度(或例

如消除)的量。

術語"治療(treating)"，如本文所用，除非另有指示，否則意指逆轉、緩解、抑制該術語所適用之病症或病況或該病症或病況之一或多種症狀的進展或預防此等病症或病況。術語"治療(treatment)"，如本文所用，除非另有指示，否則係指如本文所定義之"治療(treating)"的治療行為。術語"治療(treating)"亦包括個體之輔助治療法及新輔助(neoadjuvant)治療。

"同功型"意指相同蛋白質的數種不同形式中之任一者。

"同功酶(isozyme或isoenzyme)"意指胺基酸序列不同但催化相同的化學反應之酶的密切相關變型。

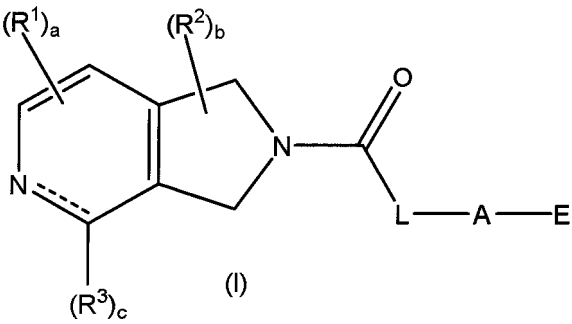
"異構物"意指如下所定義之"立體異構物"和"幾何異構物"。

"立體異構物"係指具有一或多個掌性中心之化合物，其可分別以R或S組態存在。立體異構物包括所有的非鏡像異構物、鏡像異構物及差向異構物(epimeric)形式以及彼之消旋物和混合物。

"幾何異構物"係指可以順式、反式、對側、異側(E)及同側(Z)形式以及其混合物存在的化合物。

如本文所用，除非指定，取代基之連接點可自取代基之任何適合的位置。例如，吡啶基(pyridinyl或pyridyl)可為2-吡啶基(或吡啶-2-基)、3-吡啶基(或吡啶-3-基)、或4-吡啶基(或吡啶-4-基)。

當連接取代基的鍵經顯示與連接環中的兩個原子之鍵交叉時，則該等取代基可與該環中之可取代的環形成原子中任一者鍵結(亦即與一或多個氫原子鍵結)，除非另有指定或另有來自上下文的暗示。例如，如下述式I中所示，一個 R^1 (其中a為1、2或3)可在價數容許下與6-員環的環碳原子中任一者鍵結，及 R^2 (其中b為1、2、3或4)可在價數容許時與5-員環的環碳原子中任一者鍵結，如下文所示：



當描述經取代或隨意地經取代之基團而未指出該基團經由何原子與取代基鍵結時，則取代基可經由該基團中任何適當的原子鍵結。例如，在隨意地經取代之(5至10員)雜芳基中，在雜芳基上的取代基可在價數容許的情況下與雜芳基基團之任何碳原子或雜芳基的雜原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅在該等組合產生穩定的化合物時才容許。

本說明書可交換地使用術語"取代基"、"基團(radical)"、和"基團(group)"。

若取代基係描述為"獨立地選擇"自一群組，則取代基之各實例係彼此獨立地選擇。各取代基因此可與其他的取代基相同或不同。

如本文所用術語"式I"、"式Ia"和"式Ib"以下可稱為"本發明化合物"。該等術語亦定義以包括本發明化合物之所有形式，包括但不限於其水合物、溶劑合物、異構物(包括例如旋轉立體異構物)、晶狀及非晶狀的形式、同晶形體、多晶形體、代謝物、前驅藥。例如，本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽可以非溶劑合物及與醫藥上可接受的溶劑(諸如水、乙醇、等等)的溶劑合物形式存在。當溶劑或水緊密結合時，則複合物具有與濕度無關的明確化學計量。然而，當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕性化合物中)，則水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在該等情況下，以非化學計量為常態。通常，對於本發明目的而言，溶劑合形式被認為等同非溶劑合形式。

本發明化合物可以晶籠化合物或其他複合物(例如共晶體)存在。本發明範圍包括複合物諸如晶籠化合物、藥物-主體包合複合物，其中藥物及主體以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括含有二或多種有機及/或無機組分之本發明化合物的複合物，其可於化學計量或非化學計量之量。所得複合物可經離子化、基團離子化、或非離子化。關於該等複合物的綜述，參見Haleblian之J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288(1975年8月)。共晶體典型地定義為中性分子組分的晶體複合物，彼等經由非共價交互作用結合，但亦為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉由熔融晶狀、藉由從溶劑中再晶狀、或藉由將組分一起物理研磨而製得；參見O. Almarsson和M. J. Zaworotko, Chem. Commun.

2004, 17, 1889-1896。關於多組分複合物的一般評論，參見 J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. **1975**, 64, 1269-1288。

本發明化合物可以幾何異構物存在，其中化合物具有不對稱的碳原子且因此可以二或多種立體異構物形式存在。本發明包括本發明化合物的所有個別立體異構物及幾何異構物及其混合物。個別鏡像異構物可藉由掌性分離或在合成中使用相關的鏡像異構物而獲得。本發明化合物的碳-碳鍵在本文中可使用實線(——)、實楔形(▲)、或虛楔形(.....)描述。使用實線描述接至不對稱碳原子的鍵係意欲表示包括於該碳原子處之所有可能的立體異構物(例如特定鏡像異構物、消旋混合物、等等)。使用實楔形或虛楔形描述接至不對稱碳原子的鍵係意欲表示所示之立體異構物存在。當以消旋化合物存在時，則實線及虛線楔形係用以定義相對立體化學，而非絕對立體化學。具有該指示之相對立體化學的消旋化合物係以(+/-)標記。例如，除非另有指示，否則意欲本發明化合物可以立體異構物(其包括順式及反式異構物)、光學異構物(諸如，**R**和**S**鏡像異構物)、非鏡像異構物、幾何異構物、旋轉異構物、構形異構物、阻轉異構物、及其混合物(諸如，消旋物及非鏡像異構物對)存在。本發明化合物可呈現超過一種類型的異構現象。亦包括其中相對離子具光學活性的酸加成鹽或鹼加成鹽，例如，**D**-乳酸鹽或**L**-離胺酸；或者消旋的，例如，**DL**-酒石酸鹽或**DL**-精胺酸。

在一些實施態樣中，本發明化合物可以阻轉異構物

(例如一或多種阻轉鏡像異構物)存在及/或分離出來。熟習該項技術者將認知：阻轉異構現象可存在於具有二或多個芳族環之化合物(例如經由單鍵鍵聯之兩個芳族環)中。參見例如 Freedman, T. B. et al., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. *Chirality* 2003, 15, 743-758; and Bringmann, G. et al., *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427。

當任何消旋物晶狀時，二種不同類型的晶體是可能的。第一類型為上文提及之消旋化合物(真消旋物)，其中產生一種含有等莫耳量的兩種鏡像異構物之均質形式的晶體。第二類型為消旋混合物或晶團，其中兩種晶體形式以等莫耳量產生，各自包含單一鏡像異構物。

本發明化合物亦可以其N-氧化物、或該化合物或N-氧化物之醫藥上可接受的鹽存在。

如熟習該項技術者已知的，胺化合物(即，彼等包含一或多個氮原子者，例如三級胺)可形成N-氧化物(亦稱作為胺氧化物或胺N-氧化物)。N-氧化物具有 $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N^+-O^-$ 之化學式，其中母胺 $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N$ 可為(例如)三級胺(例如， R^{100} 、 R^{200} 、 R^{300} 各自獨立地為烷基、芳烷基、芳基、雜芳基或類似者)、雜環或雜芳族胺[例如， $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ 一起形成1-烷基哌啶、1-烷基吡咯啶、1-苯甲基吡咯啶、或吡啶]。例如，亞胺氮，尤其是雜環或雜芳族亞胺氮、

或吡啶-型氮(N)原子[諸如吡啶、嗒咭、或吡咭中的氮原子]，可被N-氧化以形成包含基團(N^{O})之N-氧化物。因此，包含一或多個氮原子(例如，亞胺氮原子)之根據本發明的化合物能夠形成其N-氧化物(例如，單-N-氧化物、雙-N-氧化物或多-N-氧化物、或其混合物，取決於適合形成穩定的N-氧化物之氮原子數目而定)。

如本文所用，術語"N-氧化物"係指本文所述的胺化合物(例如，包含一或多個亞胺氮原子的化合物)之所有可能的且尤其是所有穩定的N-氧化物形式，諸如單-N-氧化物(當胺化合物之超過一個氮原子可形成單-N-氧化物時，包括不同的異構物)或多-N-氧化物(例如，雙-N-氧化物)，或其任何比率之混合物。

如上所述，本發明化合物(或其N-氧化物)可以自無機或有機酸所衍生之醫藥上可接受的鹽形式存在。取決於特定化合物，可能由於鹽的物理特性(諸如在不同的溫度及濕度下提高的醫藥穩定性或在水或油中的所欲溶解度中之一或多者)使得化合物之鹽是為有利的。在一些情況下，化合物之鹽亦可用作為分離、純化及/或解析化合物的助劑。

在欲將鹽投藥至患者之情況(與例如用於體外之情況下相反)，該鹽較佳為醫藥學上可接受的。術語"醫藥上可接受的鹽"係指藉由組合本發明化合物與酸(其陰離子)或鹼(其陽離子)而製備的鹽一般認為是適合於人類服用。醫藥上可接受的鹽因為其相對於母化合物具有較大的水溶性而

特別可用作為本發明方法之產物。

本發明化合物之適當醫藥學上可接受的酸加成鹽，當可能時，包括彼等衍生自下列者：無機酸(諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸和硫酸)及有機酸(諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸)。適當有機酸一般包括(但不限於)有機酸之脂族酸、環脂族酸、芳族酸、芳脂族酸、雜環酸、羧酸及磺酸類別。

適當有機酸的特定實例包括但不限於乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、甘醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺酸苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、恩波酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽)、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己胺基磺酸鹽、海藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特

戊酸鹽、硫代氰酸鹽及十一烷酸鹽。

此外，在本發明化合物帶有酸性部份之情況，其適當醫藥上可接受的鹽可包括鹼金屬鹽，例如，鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；及與適當有機配位基所形成之鹽，例如四級銨鹽。在另一實施態樣中，鹼鹽係從形成無毒性鹽之鹼所形成，包括鋁、精胺酸、苳星(benzathine)、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺(olamine)、胺丁三醇(tromethamine)、和鋅鹽。

有機鹽可從二級、三級或四級胺鹽(諸如胺丁三醇、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(meglumine)(N-甲基還原葡萄糖胺)、和普魯卡因(procaine))製得。鹼性含氮基團可用諸如下列試劑四級化：鹵化低碳烷基(C₁-C₆)(例如，氯化、溴化及碘化甲基、乙基、丙基和丁基)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(例如氯化、溴化及碘化癸基、月桂基、肉荳蔻基和硬脂基)、鹵化芳烷基(例如溴化苯甲基和苯乙基)、及其他。

在一實施態樣中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

關於適當鹽的評論，參見"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。製造本發明化合物之醫藥上可接受的鹽之方法為熟習該項技術者已知的。

本發明化合物可以自完全非晶狀至完全晶狀之範圍內

的連續固態存在。術語'非晶狀'係指其中材料分子層級上缺乏長程有序性(long-range order)且可取決於溫度而呈現固體或液體的物理性質之狀態。通常該等材料並不產生獨特(distinctive) X射線繞射圖式，且雖顯現固體之性質，但更正式地描述為液體。一旦加熱，發生從明顯固體改變成具液體性質的材料，其特徵為狀態的改變，通常為二級('玻璃轉移')。術語'晶狀'係指固相，其中該材料具有分子層級上規則有序的內部結構且產生具有定義峰之獨特X射線繞射圖式。該等材料當充分加熱時亦會呈現液體性質，但由固體變化成液體特徵為相改變，通常為一級('熔點')。

當經受適當條件時，本發明化合物亦可以介晶態(介相或液晶)存在。介晶態為介於真晶態與真液態(熔體或溶液)之間的中間態。因為溫度的改變所產生的介晶態係描述為'熱致性'(thermotropic)，及因為加入第二種組分(諸如水或另一溶劑)所產生者係描述為'溶致性'(lyotropic)。具有形成溶致性介相可能性的化合物係描述成'兩親媒性'(amphiphilic)，且是由具有離子性(諸如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 、或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子性(諸如 $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)極性頭基的分子所組成。關於更多資訊，參見N. H. Hartshorne和A. Stuart之Crystals and the Polarizing Microscope, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)。

本發明亦關於本發明化合物的前驅藥。因此本身可具有少許或不具有藥理活性的本發明化合物之某些衍生物當投予至身體內或上時，例如藉由水解裂解而轉化成具有所

要活性的式I化合物。該等衍生物稱為"前驅藥"。關於前驅藥使用的進一步資訊可見於Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi和W. Stella)、和Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)。

根據本發明之前驅藥可例如藉由將本發明化合物中存在的適當官能性以熟習該項技術者已知為"前驅基團(promoieties)"的某些基團(moieties)置換而製得，如例如於H. Bundgaard之Design of Prodrugs (Elsevier,1985)、或於Prodrugs : Challenges and Reward, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007)中所描述者。

再者，某些本發明化合物本身可充當其他本發明化合物的前驅藥。

本發明亦涵蓋含有保護基之本發明化合物。熟習此項技術者亦瞭解本發明化合物亦可製成具有可用於純化或儲存且可在投藥至患者前移除的某些保護基。官能基之保護及去除保護係描述於"Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)和"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)中。

在本發明之範圍內亦包括本發明化合物之代謝物，亦即，投予藥物時於活體內形成的化合物。

本發明亦包括所有醫藥上可接受的同位素標記之化合物，其等同於彼等本文中所述者，其中一或多個原子係經具有相同原子序但原子質量或質量數不同於自然中佔優勢之原子質量或質量數的原子置換。適合於包括在本發明化合物內之同位素的實例包括但不限於下列之同位素：氫（諸如 ^2H 和 ^3H ）；碳（諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ）；氯（諸如 ^{36}Cl ）、氟（諸如 ^{18}F ）；碘（諸如 ^{123}I 和 ^{125}I ）；氮（諸如 ^{13}N 和 ^{15}N ）；氧（諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ）、磷（諸如 ^{32}P ）、和硫（諸如 ^{35}S ）。某些同位素標記之本發明化合物（例如，彼等併入放射活性同位素者）可用於藥物及/或受質組織分布的研究（例如分析）。放射性同位素氚（亦即 ^3H ）和碳-14（亦即 ^{14}C ）鑑於彼等容易併入及現成的偵測方式而對此目的特別有用。以較重的同位素（諸如氘，亦即 ^2H ）取代可提供由於較大的代謝安定性所產生的某些治療優勢（例如，體內半衰期增加或劑量需求減少），且因此在一些狀況中可為較佳。以正子放射同位素（諸如 ^{11}C 、 ^{15}F 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ）取代可用於檢查受質受體佔有率之正電子發射斷層攝影術（PET）研究。同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術製備，或藉由類似於所附流程及/或實施例及製備中所述之方法使用適當同位素標記之試劑替代先前所使用的非標記之試劑製備。根據本發明之醫藥上可接受的溶劑化合物包括結晶溶劑經同位素取代（例如 D_2O 、丙酮- d_6 或

DMSO-d₆)之溶劑合物。本發明化合物(包括下述實施例1-67中所例示之化合物)包括此等化合物之同位素，諸如(但不限於)氘化及氚化同位素及如上文所討論的所有其他同位素。

在某些實施態樣中，本發明係關於新穎、選擇性、放射性標記之M4活化劑，其可使用正電子發射斷層攝影術(PET)而用於成像及定量組織(例如腦)中的M4化合物之分布。

化合物

如本文所述之式I化合物含有二氫-吡咯並吡啶核心，其中該核心係在吡啶環上隨意地經至多三個R¹和一個R³取代；在吡咯環上隨意地經至多四個R²取代；且L、A和E係如上文及下文所定義。

在一實施態樣中，在如上所述之式I中，各R¹，當存在時，係選自由下列所組成之群組：鹵素、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基、和-N(R⁴)(R⁵)；且a為選自1、2和3之整數。

在某些實施態樣中，R¹為鹵素，且鹵素係選自氯基和氟基。

在某些實施態樣中，R¹為隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基，且該(C₁-C₆)烷基係選自甲基和乙基。隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基的實例包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲醇和甲氧基甲

基。在某些實施態樣中 R^1 為甲基。

在某些實施態樣中， R^1 為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基，且該 (C_1-C_6) 烷氧基係選自甲氧基和乙氧基。隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基的實例包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基和三氟乙氧基。

應瞭解 R^1 的上述亞群(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之 R^2 、 R^3 、L、A、和 E 的亞群中任一者組合在一起。

在某些其他實施態樣中，在如上所述之式 I 中，各 R^2 ，當存在時，為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基；及 b 為選自 0 和 1 之整數。

在某些實施態樣中，b 為 1 且隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基為甲基。

在某些實施態樣中，b 為 0 (亦即， R^2 不存在)。

應瞭解 R^2 的上述亞群(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之 R^1 、 R^3 、L、A、和 E 的亞群中任一者組合在一起。

在某些其他實施態樣中，在如上所述之式 I 中， R^3 ，當存在時，為側氧基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；及 c 為選自 0 和 1 之整數，其先決條件為當 R^3 為側氧基時，----- 為單鍵，或當 c 為 0 時，則 R^3 不存在，且 ----- 為雙鍵。

在某些實施態樣中，c 為 1， R^3 為側氧基，且 ----- 為

單鍵。

在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， R^3 為選自由下列所組成之群組的隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基： $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 、 $-CH(F_2)$ 、和 $-(CH_2)O(CH_3)$ ，且-----為雙鍵。

在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， R^3 為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基，選自由下列所組成之群組： $-OCH_3$ 和 $-OCH(F_2)$ ，且-----為雙鍵，

在某些其他實施態樣中， c 為1，及 R^3 為 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 係各自獨立地選自由氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基所組成之群組，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 各自為氫，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 各自為甲基，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 中之一者為氫及另一者為甲基，且-----為雙鍵。在某些實施態樣中， c 為1，及 R^3 為 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 中之一者為氫及另一者為環丙基甲基，且-----為雙鍵。

在某些實施態樣中， c 為0 (即， R^3 不存在，且-----為雙鍵。

應瞭解 R^3 的上述亞群(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之 R^1 、 R^2 、 L 、 A 、和 E 的亞群中任一者組合在

一起。

在某些其他實施態樣中，在如上所述之式I中，L為氧。

在某些實施態樣中，在如上所述之式I中，L為 $-(CH_2)_m$ 且m為選自0、1和2之整數。

在某些實施態樣中，L為 $-(CH_2)_m$ -且m為2。

在某些實施態樣中，L為 $-(CH_2)_m$ -且m為1。

在某些實施態樣中，L為 $-(CH_2)_m$ -且m為0。

應瞭解L的上述亞群(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、和E的亞群中任一者組合在一起。

在某些其他實施態樣中，在如上所述之式I中，A為(C₃-C₆)環烷基，選自由下列所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基和環己基，其中該環烷基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基、和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基。

在某些實施態樣中A為環丙基。

在某些其他實施態樣中，A為(4-至6-員)雜環烷基，選自由下列所組成之群組：吡啶基、二氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫嘔吩基、四氫嘧啶基、咪唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、嘔啶基、噻啶基、吡啶基、四氫哌喃基、四氫噻吡基、四氫噻二吡基、四氫嘔啶基、氧呋

基、二氧呔基、二氧雜環戊烷基(dioxolanyl)、二呔烷(dioxanyl)、呔吡基和呔噻吡基，其中該雜環烷基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些實施態樣中A為(4-至6-員)雜環烷基，且該雜環烷基為呔呔基。

應瞭解A的上述亞群(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之 R^1 、 R^2 、 R^3 、L、和E的亞群中任一者組合在一起。

在某些實施態樣中，在如上所述之式I中，E為(5-至10-員)雜芳基，選自由下列所組成之群組：三唑基、咪唑基、呔喃基、異呔唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-呔二唑基、呔唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、吲哚基、吲唑基、苯並呔喃基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、苯並呔二唑基、苯並噻唑基、異苯並硫代呔喃基、苯並硫代呔喃基、苯並異呔唑基、苯並呔唑基、苯並二氧呔基(benzodioxolyl)、呔喃並吡啶基、嘌呤基、咪唑並吡啶基、咪唑並嘧啶基、吡咯並吡啶基、吡唑並吡啶基、吡唑並嘧啶基、噻吩並吡啶基、三唑並嘧啶基、三唑並吡啶基、鄰胺苯甲醯基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基、喹啉基、側氧基苯並二氫呔喃基和1,4-苯並呔吡基，其中該雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組

的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為(5-至6-員)含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：三唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、和嗒嗪基，其中該含氮雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡啶基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之嘧啶基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之噻二唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為(C₃-C₁₂)環烷基，其中該環烷基為環丙基。

在某些其他實施態樣中，E為(C₃-C₁₂)環烷基，其中該環烷基為二氫環戊並吡啶基。

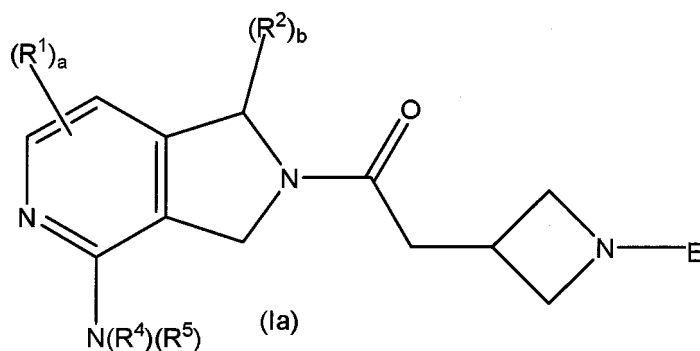
在某些其他實施態樣中，E為(C₃-C₁₂)環烷基，其中該環烷基為二氫茛基。

在某些其他實施態樣中，E為(5-至6-員)雜環烷基，其中該雜環烷基為四氫呋喃基。

在某些其他實施態樣中，E為(C₆-C₁₂)芳基，其中該芳基為苯基。

應瞭解E的上述亞類(實施態樣)中任一者可與如上文及下文所述之R¹、R²、R³、L、和A的亞類中任一者組合在一起。

在某些其他實施態樣中，本發明為式Ia化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽其中：

各R¹係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基、和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基；

a為選自1、2和3之整數；

R^2 ，當存在時，為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基；

b為選自0和1之整數；

R^4 和 R^5 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基；及

E為(5-至6-員)雜芳基，其中該雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、和 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 在每次出現時各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

在另一實施態樣中，在式Ia中，如上所述，b為1且 R^2 為甲基。

在另一實施態樣中，b為0(亦即， R^2 不存在)。

在另一實施態樣中，在如上所述之Ia中，E為(5-至6-員)含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：吡啶基、噻啶基、噻二啶基、吡啶基、嘧啶基、和吡嗪基，其中該含氮雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡啶基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

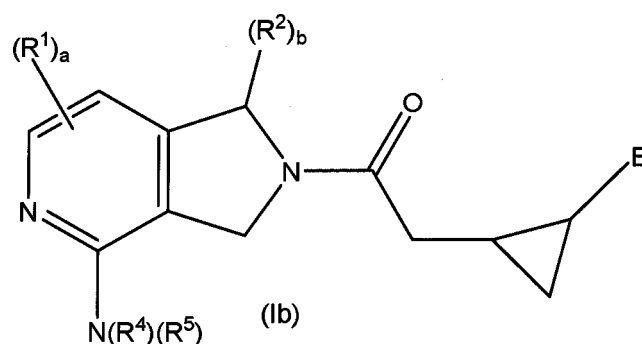
在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立

地選自由下列所組成之群組的取代基取代之嘧啶基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之噻二唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，本發明為式Ib化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^1 係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；

a為選自1、2和3之整數；

R^2 ，當存在時，為隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基；

b 為選自0和1之整數；

R^4 和 R^5 在每次出現時各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基；及

E 為(5-至6-員)雜芳基，其中該雜芳基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基、隨意地經取代之(C_1-C_6)烷氧基、和 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 在每次出現時各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基。

在另一實施態樣中，在式Ib中，如上文所述， b 為1且 R^2 為甲基。

在另一實施態樣中， b 為0(亦即， R^2 不存在)。

在另一實施態樣中，在如上所述之式Ib中， E 為(5-至6-員)含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：吡啶基、噻啶基、噻二啶基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，其中該含氮雜芳基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基、和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷氧基。

在某些其他實施態樣中， E 為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡啶基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之(C_1-C_6)烷基、和隨意地經取代之(C_1-C_6)烷氧基。

在某些其他實施態樣中， E 為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之嘧啶基：鹵

素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之吡唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，E為隨意地經一至兩個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之噻二唑基：鹵素、氰基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

在某些其他實施態樣中，本發明係關於選自由下列所組成之群組的化合物：

5,6,7-三甲基-2- $\{[1-(\text{吡啶}-3\text{-基})\text{吡啶}-3\text{-基}]\text{乙醯基}\}$ -1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡啶-4-酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡啶-2-基]-2-[1-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

2- $\{1-[2-(\text{二氟甲氧基})\text{吡啶}-4\text{-基}]\text{吡啶}-3\text{-基}\}$ -1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡啶-2-甲酸1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基酯；

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 $[3,4-c]$ 吡

啖-2-甲酸6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啖-6-基酯；

1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啖-3-基)環丙基]乙酮；

1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啖-3-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[反-2-(吡啖-3-基)環丙基]乙酮；

2-[1-(吡啖-3-基)吡咄-3-基]-1-(4,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基)乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[1-(吡啖-3-基)吡咄-3-基]乙酮；

1-{4-[(二甲胺基)甲基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基}-2-[1-(吡啖-3-基)吡咄-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[反-2-(6-氟吡啖-3-基)環丙基]乙酮；

1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[1-(吡啖-3-基)吡咄-3-基]乙酮；

1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[1-(吡啖-3-基)吡咄-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[1-(嘧啖-5-基)吡咄-3-基]乙酮；

1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啖-2-基]-2-[1-(嘧啖-5-基)吡咄-3-基]乙酮；

6,7-二甲基-2-{[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

1-{4-[(環丙基甲基)胺基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮；

2-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

5,6,7-三甲基-2-({1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡嗪-3-基}乙醯基)-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

5,6,7-三甲基-2-{[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮；

4-{3-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-側氧丙基}苯甲腈；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮；

2-[反-2-(6-氯吡啶-3-基)環丙基]-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡嗪-3-基}乙

酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酮；

4-(3-{2-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-側氧乙基}吡啶-1-基)吡啶-2-甲腈；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-(1H-吡啶-4-基)丙-1-酮；

1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(4-氟苯基)環丙基]乙酮；

2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基](1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙酮；

環丙基[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]甲酮；

[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基][(3R)-四氫呋喃-3-基]甲酮；及

其N-氧化物，或其醫藥上可接受的鹽或該N-氧化物之

醫藥上可接受的鹽。

在某些其他實施態樣中，本發明係關於本發明之化合物、或任一該等化合物的N-氧化物或醫藥上可接受的鹽於治療M4媒介(或M4相關)的疾病或病症之用途。

在某些其他實施態樣中，本發明係關於一種用於治療患者之M4媒介(或M4相關)的疾病或病症之方法，該方法包含將治療有效量的本發明之化合物或任一該等化合物的N-氧化物或醫藥上可接受的鹽投予至患者。

在某些實施態樣中，本發明化合物為M4受體促效劑，其中該化合物對M4受體具有結合親和性且在缺乏天然配位體(例如乙醯膽鹼)的存在下誘發對M4受體的作用。

在某些其他實施態樣中，本發明化合物為M4受體之正向異位性調節劑(PAM)，其中該化合物對受體具有結合親和性且在低於最佳濃度的天然配位基(例如乙醯膽鹼)存在下誘發對受體的作用。

在另一實施態樣中，本發明化合物誘發M4促效劑及M4 PAM活性。

在某些其他實施態樣中，本發明係關於上述用途，其中該M4媒介(或M4相關)的疾病或病症為選自由下列所組成之群組的疾病或病症：阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、精神分裂症、疼痛、成癮、睡眠障礙、認知障礙(例如輕度認知損傷、年齡相關之輕度認知損傷和健忘性輕度認知損傷)、帕金森氏症(Parkinson's Disease)、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)、運動困難、口腔乾

燥、肺性高血壓、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、尿失禁、青光眼、第21對染色體三體症(Trisomy 21)(唐氏症候群(Down Syndrome))、大腦類澱粉血管病變、癡呆症、帶有荷蘭型類澱粉變性之遺傳性腦出血(HCHWA-D)、庫傑二氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、普立昂病症(prion disorder)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性上眼神經核麻痺症、頭部創傷、中風、胰臟炎、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、其他的周邊類澱粉變性、糖尿病、自閉症和動脈粥樣硬化症。

在某些實施態樣中，M4媒介(或M4相關)的疾病或病症為選自由下列所組成之群組的疾病或病症：阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、精神分裂症、疼痛、成癮和睡眠障礙。

本發明亦提供包含本發明新穎化合物之組成物(例如醫藥組成物)。因此，在一實施態樣中，本發明提供一種包含(治療有效量的)本發明新穎化合物且隨意地包含醫藥上可接受的載劑之醫藥組成物。在另一個實施態樣中，本發明提供一種包含(治療有效量的)本發明化合物、隨意地包含醫藥上可接受的載劑、及隨意地包含至少一種額外的藥劑或醫藥劑(諸如下述抗精神病劑或抗精神分裂症劑)的醫藥組成物。在一實施態樣中，額外的藥劑或醫藥劑為如下文所述之抗精神分裂症劑。

藥理

蕈毒鹼乙醯膽鹼受體 M4(亦稱為蕈毒鹼 4 或 CHRM4)為編碼 CHRM4 基因之人類蛋白質。M4 受體主要表現於腦部。其中發生 M4 受體表現的腦部關鍵區域為紋狀體、皮質和海馬體，且最高表現發生於紋狀體中(約 46%)，其中 M4 為主要的毒蕈鹼亞型。M4 偶爾表現在周邊(例如睪丸、皮膚和結腸)。

M4 受體係與 $G_{q/i}$ 蛋白偶合，且充當在紋狀體和中腦中之抑制性自體受體 (Zhang et al. 2002; Tzavara et al. 2004)、和充當在紋狀體、新皮質和海馬體中突觸後調節性受體 (Levy et al. 1991; Zhang et al. 1997)。M4 受體亦以突觸前方式發現於皮質至紋狀體的麩胺酸能突觸上 (Pancani, T., et al., "Allosteric activation of M4 improve behavioral and physiological alterations in early symptomatic YAC128 mice", Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 2015 Nov. 10; 112(45):14078-83)、和海馬體麩胺酸神經元上，其中突觸前 M4 調節麩胺酸釋放。M4 受體的最高表現發現於紋狀體中，M4 受體亦對多巴胺能神經傳遞具有調節作用，且與 D1 多巴胺受體共同表現於含有 GABA 作為主要神經傳遞質的紋狀體中型多棘神經元之子集中 (Bernard et al. 1992; Di Chiara et al. 1994; Ince et al. 1997)。

已假設投予選擇性 M4 促效劑將提供治療精神分裂症的抗精神病活性 (Felder et al. "Elucidating the Role of Muscarinic Receptors in Psychosis", Life Sci. 68:2605-2613,

2001)。此看法係以證明M4受體調節多巴胺能及膽鹼能神經傳遞的動力學以及多巴胺功能亢進的狀態導致M4功能喪失的研究得到進一步的支持(Tzavara et al., "M4 Muscarinic Receptors Regulate the Dynamics of Cholinergic and Dopaminergic Neurotransmission: relevance to the pathophysiology and treatment of related CNS pathologies" FASEB J. 18:1410-1412, 2004)。

最近，針對發現高選擇性M4正向異位性調節劑所進行的研究有助於支持M4受體的選擇性活化可提供治療與精神分裂症相關的一些症狀之新穎方法，且此研究亦提高M4選擇性調節劑亦可提供治療其中基底神經節中之多巴胺功能改變的其他疾病(例如帕金森氏症和緊張不足)之可能性(Brady, et al., "Centrally Active Allosteric Potentiators of the M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Reverse Amphetamine-Induced Hyperlocomotor Activity in Rats", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 327, No. 3)。以M1-和M4-選擇性調節劑的額外研究亦暗示M4受體的選擇性活化可提供安全且有效地治療阿茲海默氏症和精神分裂症之可行的治療劑。

本發明化合物亦可用於治療/減緩與阿茲海默氏症和精神分裂症相關的神經精神性症狀(亦即行為功能症狀)(Foster, Daniel J. et. al., "Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia", Neuropsychiatric Disease and

Treatment, Volume 2014:10, pp. 183-191)。此等行為功能症狀包括但不限於精神激動、焦慮、易怒、好鬥、定向力障礙、錯覺、妄想、冷漠、抑鬱、去抑制、異常運動和強迫行為，以及睡眠障礙(Dillon, Carol, et. al. "Behavioral symptoms related to cognitive impairment", Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013:9 1443-1455)。藉由治療/減緩上述行為症狀，咸信本發明化合物亦提高認知。

鑑於上述，本發明化合物可用於治療精神分裂症和阿茲海默氏症。本發明化合物亦可用於治療帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、成癮、抑鬱症和癲癇症。

咸信本發明之M4選擇性活化劑亦可具有用於治療包括神經性、神經退化性及/或精神性病症之中樞神經系統的病況或疾病之其他治療應用之廣泛範圍。神經性、神經退化性及/或精神性病症包括但不限於(1)情緒[情感]障礙；(2)包括焦慮症之神經質、壓力相關和似體形障礙；(3)哺乳動物(包括人類)中包含認知缺陷的症狀之病症；(4)包含注意力缺陷、執行功能缺陷(工作記憶力缺陷)、衝動控制功能障礙、錐體外症狀、基於基底神經節、海馬體和前額葉皮質功能障礙之病症的病症；(5)發病通常發生在兒童和青春期的行為及情緒失常；(6)心理發展障礙；(7)主要影響中樞神經系統的全身性萎縮症；(8)錐體外及運動障礙；(9)與生理紊亂和身體因素相關的行為症候群；(10)成人人格與行為障礙；(11)精神分裂症及其他精神病症；(12)由於使用精神作用物質的精神與行為障礙；

(13)包含過度性慾之性功能障礙；(14)智能遲緩；(15)偽病症，例如急性幻覺性躁狂；(16)發作性和陣發性病症，癲癇症；(17)猝睡症；(18)癡呆症；及(19)肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

可根據本發明治療之情緒[情感]障礙的實例包括但不限於雙極性障礙I、輕躁狂(躁狂和混合型)、雙極性障礙II；抑鬱症諸如單次抑鬱發作或復發性重度抑鬱症、慢性抑鬱症、精神病性抑鬱症、輕度抑鬱症、分娩後發作性抑鬱症、具有精神病症狀之抑鬱症；持久性情緒[情感]障礙諸如循環性精神病、輕鬱症、情感正常(euthymia)；經前症候群(PMS)和經前情緒低落症。

可根據本發明治療之神經質、壓力相關和似體形障礙的實例包括但不限於焦慮症、社交焦慮症、廣泛性焦慮症、有或無廣場恐怖之恐慌症、特定恐懼症、社交恐懼症、慢性焦慮症；強迫症；對嚴重壓力之反應及適應障礙，諸如創傷後壓力症(PTSD)、急性壓力症；其他神經質諸如去人格化-現實感喪失症候群。

詞句"認知缺陷"如本文所用及"包含認知缺陷症狀之病症"係指與相同的一般年齡人口之其他個體相比，特定個體中的一或多個認知態樣(諸如記憶、智力、學習和邏輯能力)或注意力與執行功能(工作記憶)之低於正常功能或低於最佳功能的情況。

可根據本發明治療之"包含認知缺陷症狀之病症"的實例包括但不限於主要但不完全與健忘症、精神病(精神分

裂症)、帕金森氏症、阿茲海默氏症、多發梗塞性癡呆症、老人癡呆症、路易體癡呆症、中風、額顳葉癡呆症、進行性上眼神經核麻痺症、亨丁頓氏舞蹈症、HIV疾病(HIV相關之癡呆症)、腦創傷與藥物濫用；輕度認知障礙ADHD、亞斯伯格(Asperger)氏症和年齡相關的記憶損傷；認知衰退；或手術後或與加護療法相關的認知缺陷。

可根據本發明治療之通常最先在嬰兒、兒童和青春期間診斷出之病症的實例包括但不限於包括活動和注意力紊亂之過動症、注意力缺陷/過動症(ADHD)、過動行為規範障礙症；注意力缺陷障礙(ADD)；行為規範障礙症，包括但不限於抑鬱性行為規範障礙症；抽動障礙，包括短暫性抽動障礙、慢性運動或發聲抽動障礙、發聲與多種運動聯合抽動障礙(妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome))、物質誘發之抽動障礙；自閉症；巴登氏病(Batten disease)、過度自慰、咬指甲、挖鼻孔和吮拇癖。

可根據本發明治療之心理發展障礙的實例包括但不限於廣泛性發展障礙，包括但不限於亞斯伯格氏症候群和雷特氏(Rett)症候群、自閉症、兒童自閉症及與智能遲緩和刻板動作相關的過動症、運動功能的特定發展障礙、學習技能的特定發展障礙。

可根據本發明治療之主要影響中樞神經系統的全身性萎縮症的實例包括但不限於主要影響基底神經節的多發硬化性全身性萎縮症，包括亨丁頓氏舞蹈症和肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

可根據本發明治療之具有基底神經節功能障礙及/或退化的錐體外及運動障礙的實例包括但不限於亨丁頓氏舞蹈症；帕金森氏症；繼發性帕金森氏症，諸如腦炎後帕金森氏症；包含在其他病症中的帕金森氏症；尼曼匹克病(Niemann-Pick disease)、路易體病；基底神經節之退化性疾病；其他錐體外及運動障礙，包括震顫、自發性震顫和藥物誘發之震顫、肌陣攣、舞蹈症和藥物誘發之舞蹈症、藥物誘發之抽動和器質性抽動、藥物誘發之急性緊張不足、藥物誘發之遲發性運動困難、肌肉痙攣和與肌肉痙攣或無力相關的病症(包括震顫)；智力不足(包括痙攣、唐氏症候群和脆弱X染色體症候群)、L-多巴誘發之運動困難；腿不寧症候群及僵人症候群。

可根據本發明治療之具有基底神經節功能障礙及/或退化的運動障礙的其他實例包括但不限於緊張不足，包括但不限於局部緊張不足、多發性局部或區段性緊張不足、扭轉緊張不足、半球性、全身性與遲發性緊張不足(由精神藥理藥物誘發)。局部緊張不足包括頸緊張不足(斜頸)、眼瞼痙攣(眼瞼之痙攣)、附肢緊張不足(肢端中痙攣，如書寫痙攣)、或下頷緊張不足和痙攣性發聲障礙(聲帶痙攣)；抗精神病藥物誘發之運動障礙，包括但不限於抗精神病藥物惡性症候群(NMS)、抗精神病藥物誘發之帕金森氏症、抗精神病藥物誘發之早期發作或急性運動困難、抗精神病藥物誘發之急性緊張不足、抗精神病藥物誘發之急性靜坐不能、抗精神病藥物誘發之遲發性運動困難、及抗精神病藥

物誘發之震顫。

可根據本發明治療之與生理紊亂和身體因素相關之行為症候群的實例包括但不限於非器質性睡眠障礙，包括但不限於非器質性嗜睡症、睡眠覺醒週期的非器質性障礙(晝夜節律性睡眠障礙)、失眠、類睡症和睡眠剝奪；與產後期相關的精神與行為障礙，包括產後及分娩後抑鬱症；飲食障礙，包括但不限於神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症、過食症、肥胖症、強迫性飲食障礙和食冰癖。

可根據本發明治療之成人人格與行為障礙的實例包括但不限於人格障礙，包括但不限於情緒不穩定、邊緣型、強迫性、強迫型(anankastic)、依賴型和被動攻擊性人格障礙；習慣與衝動障礙(衝動控制障礙)，包括間歇性狂暴症、病態性賭博、病態性縱火(縱火症)、病態性偷竊(偷竊癖)、拔毛癖；孟喬森氏症候群(Munchausen syndrome)。

可根據本發明治療之精神分裂症及其他精神病症的實例包括但不限於不同類型之持續或間歇性精神分裂症(例如妄想型、青春型、緊張型、未分化型、後遺症型和類精神分裂型病症)；分裂型障礙(諸如邊緣型、潛伏型、前精神病型、前驅型、假神經病性假精神變態性精神分裂症和分裂型人格障礙)；持久性妄想症；急性、暫時性和持久性精神失常；誘發性妄想症；不同類型之精神分裂感情型障礙(例如躁鬱或混合型)；產後精神病及其他和未指定之非器質性精神病，諸如在精神分裂症中的社會退縮症。

可根據本發明治療之由於使用精神活性物質的精神與

行為障礙的實例包括但不限於由於使用酒精、類鴉片、大麻素、鎮靜劑或安眠藥、古柯鹼的精神與行為障礙；由於使用其他興奮劑(包括咖啡因)的精神與行為障礙、由於藥物依賴和濫用(例如麻醉劑依賴、酒精中毒、安非他命(amphetamine)及甲基安非他命(methamphetamine)依賴、類鴉片依賴、古柯鹼成癮、菸鹼依賴和藥物戒斷症候群，以及復發預防)、使用迷幻藥、菸草(菸鹼)、揮發性溶劑的精神與行為障礙及由於使用多種藥物及使用其他神經活性物質的精神與行為障礙，包括以下亞型症狀：有害使用、依賴症候群、戒斷狀態和具有譫妄症之戒斷狀態。

可根據本發明治療之癡呆症的實例包括但不限於血管性癡呆症；由於庫賈二氏病(Creutzfeld-Jacob disease)、HIV、頭部創傷、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、皮克(Pick)氏病的癡呆症；阿茲海默氏型之癡呆症。

在某些實施態樣中，本發明係關於本發明化合物用於治療精神分裂症之用途，其係藉由將治療有效量的本發明化合物投予至需要之患者。

在某些其他實施態樣中，本發明進一步關於本發明化合物用於治療與精神分裂症相關的認知損傷之用途，其係藉由將治療有效量的本發明化合物投予至需要之患者。

本發明化合物、其N-氧化物及前述者之醫藥上可接受的鹽可能有用之精神分裂症或精神病包括下列病況中之一或多者：精神分裂症(妄想型、錯亂型、緊張型或未分化型)、類精神分裂症、精神分裂感情型障礙、妄想症、短

暫精神病症、共有型精神病症、由於一般醫學病況及物質誘發或藥物誘發(苯環己哌啶(phencyclidine)、K他命(ketamine)和其他解離性麻醉藥、安非他命和其他神經興奮劑及古柯鹼)之精神病的精神病、與情感障礙相關的精神病、短暫反應性精神病、精神分裂情感型精神病、"精神分裂症類群(schizophrenia-spectrum)"病症，諸如類精神分裂或分裂型人格障礙、或與精神病相關的疾病(諸如重鬱症、躁鬱症(雙極性障礙)、阿茲海默氏症和創傷後壓力症候群)，包括精神分裂症和其他精神病的正性與負性症狀二者；認知障礙，包括癡呆症(與阿茲海默氏症、局部缺血、多發梗塞性癡呆症、創傷、血管問題或中風、HIV疾病、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、皮克氏病、庫傑二氏病、周產期缺氧、其他一般的醫學病況或物質濫用相關)；譫妄症、健忘症或年齡有關的認知退化。

除了上述中樞神經系統病症以外，本發明化合物可用於治療其他的M4媒介(或M4相關)之病症，諸如但不限於成癮(例如物質成癮，諸如對類鴉片、古柯鹼或酒精成癮)、疼痛(例如急性疼痛、發炎性疼痛和神經病性疼痛)及睡眠障礙(諸如彼等與REM睡眠調節相關者，例如彼等與REM入睡開始相關者)。可以本發明化合物治療之額外的M4媒介(或M4相關)之病症或病況包括口腔乾燥、認知障礙(例如輕度認知損傷)、運動困難、肺性高血壓、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、尿失禁、青光眼、第21對染色體三體症(Trisomy 21)(唐氏症候群)、大腦類澱粉血管病

變、癡呆症(例如退化性癡呆)、帶有荷蘭型類澱粉變性之遺傳性腦出血(HCHWA-D)、庫傑二氏病、普立昂病症(prion disorder)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性上眼神經核麻痺症、頭部創傷、中風、胰臟炎、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、其他的周邊類澱粉變性、糖尿病、自閉症和動脈粥樣硬化症。參見例如US8,664,234。

上述之本發明化合物、其N-氧化物及醫藥上可接受的鹽可能有用之潛在睡眠障礙包括：提高睡眠品質；改善睡眠品質；擴大睡眠維持；增加自個體睡眠的時間除以個體試圖睡眠的時間所計算之值；減少睡眠潛伏期或開始(睡著所花費的時間)；減少入睡困難；增加睡眠連續性；減少睡眠期間醒來的次數；減少夜間覺醒；減少睡眠開始後醒來的時間；增加睡眠總量；降低睡眠片段化；改變REM睡眠發作之時間點、頻率或持續時間；改變慢波(亦即第3或4期)睡眠發作之時間點、頻率或持續時間；增加第2期睡眠量及百分比；促進慢波睡眠；提高睡眠期間之EEG- δ 活性；增加白天警覺性；降低白天嗜眠；治療或降低過度的白天嗜眠；失眠；睡眠過度；猝睡症；中斷睡眠；睡眠呼吸中止症；覺醒；夜間肌陣攣；REM睡眠中斷；時差；輪班工人的睡眠障礙；睡眠異常；夜驚；與抑鬱症、情感/情緒障礙、以及夢遊症及遺尿症相關的失眠、及伴隨老化之睡眠障礙；阿滋海默氏日落症候群；與晝夜節律相關的病況以及與跨時區旅遊及與日夜輪班班表相關的精神及身體病況；由於藥物造成REM睡眠降低之副作用的病況；

以非恢復性睡眠和肌肉疼痛或與睡眠期間呼吸障礙相關的睡眠呼吸中止症表現之症候群；及起因於睡眠品質降低之病況。

上述之本發明化合物、其N-氧化物及醫藥上可接受的鹽可能有用之疼痛病症包括神經性病變疼痛(諸如帶狀皰疹後神經痛、神經受損、"痛(dynias)"，例如外陰痛、幻肢痛、神經根撕脫、疼痛性糖尿病神經病變、疼痛性創傷性單神經病變、疼痛性多發性神經病變)；中樞疼痛症候群(可能由任何層級的神經系統之實質上任何病灶引起)；手術後疼痛症候群(例如乳房切除術後症候群、胸廓切開術後症候群、殘肢痛)；骨頭及關節痛(骨關節炎)、反覆性動作疼痛、牙痛、癌症痛、肌筋膜疼痛(肌肉受損、肌纖維痛)；圍手術期疼痛(一般手術、婦科)、慢性疼痛、痛經、以及與心絞痛相關的疼痛、及各種器官的發炎性疼痛(例如骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕病、腱鞘炎和痛風)、頭痛、偏頭痛和叢集性頭痛、頭痛、原發性痛覺過敏、續發性痛覺過敏、原發性觸摸痛、續發性觸摸痛或由中樞敏感化引起之其他疼痛。

上述之本發明化合物、其N-氧化物及醫藥上可接受的鹽可用於減少對疼痛的類鴉片治療之耐受性及/或依賴性，及可用於治療例如酒精、類鴉片和古柯鹼之戒斷症候群。

調配物

本發明化合物可口服投予。口服投予可包含吞服，使得化合物進入胃腸道中，或可使用經頰或舌下投予，藉此使化合物從口腔直接進入血流中。

在另一實施態樣中，本發明化合物亦可直接投予血流中、肌肉中或內部器官中。用於腸胃外投予之適當方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉肉和皮下。用於腸胃外投予之適當裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器和灌注技術。

在另一實施態樣中，本發明化合物亦可經調配以使局部投予至皮膚或黏膜(亦即經皮或透皮)導致化合物的全身性吸收。在另一實施態樣中，本發明化合物亦可經調配以使鼻內或藉由吸入投予導致化合物的全身性吸收。在另一實施態樣中，本發明化合物可經調配以使經直腸或經陰道投予導致化合物的全身性吸收。

化合物及/或含有化合物之組成物的劑量方案係以各種因素為基礎，包括患者的類型、年齡、體重、性別和醫療情況；病況的嚴重性；投予途徑；及所使用之特定化合物的活性。因此，劑量方案可廣泛地變化。每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg之等級的劑量水平可用於治療上文指出之病況。在一實施態樣中，本發明化合物的每日總劑量(可以單次或分次劑量投予)通常為從約0.01至約100 mg/kg。在另一實施態樣中，本發明化合物的每日總劑量為從約0.1至約50 mg/kg，且在另一實施態樣中，從約0.5至約30 mg/kg (亦即每kg體重之mg本發明化合物)。在一實

施態樣中，劑量為從0.01至10 mg/kg/天。在另一實施態樣中，劑量為從0.1至1.0 mg/kg/天。劑量單元組成物可含有構成每日劑量的該等量或其分數。在許多情況下，化合物的投予應一天內重複數次(通常不超過4次)。在必要時，通常可使用每天多次劑量以增加每日總劑量。

用於口服投予，組成物可以錠劑形式提供，該錠劑含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250和500毫克活性成分，其係對患者進行症狀之劑量調整。藥劑通常含有約0.01 mg至約500 mg的活性成分，或在另一實施態樣中，從約1 mg至約100 mg的活性成分。靜脈注射，在恆定速率灌注期間劑量可在約0.1至約10 mg/kg/分鐘之範圍。

根據本發明之適當個體包括哺乳動物個體。根據本發明之哺乳動物包括但不限於犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔、靈長類動物等等，且包含子宮內的哺乳動物。在一實施態樣中，人類為適當個體。人類個體可為任一性別及在任何發育階段。

在另一實施態樣中，本發明包含一或多種本發明化合物用於製備供治療本文列舉之病況的藥劑之用途。

用於治療上文述及之病況，本發明化合物可以化合物本身投予。或者，醫藥上可接受的鹽適合於醫學應用，因為彼等相對於母體化合物為更大的水溶性。

在另一實施態樣中，本發明包含醫藥組成物。該等醫

藥組成物包含與醫藥上可接受的載劑一起呈現之本發明化合物。該載劑可為固體、液體或二者，且可與化合物調配成單位劑量組成物，例如錠劑，其可含有從0.05重量%至95重量%之活性化合物。本發明化合物可與作為靶向藥物載劑之適當聚合物組合。亦可有其他的藥理活性物質存在。

本發明化合物可藉由任何適當途徑投予，較佳地呈適應於該途徑之醫藥組成物的形式，且以對所欲治療有效的劑量投予。活性化合物及組成物例如可口服、經直腸、腸胃外或局部(例如鼻內或經眼)投予。

固體劑型之口服投予可以例如個別單元呈現，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、菱形錠或錠劑，各含有預定量的至少一種本發明化合物。在另一實施態樣中，口服投予可於粉末或顆粒形式。在另一實施態樣中，口服劑型為舌下(諸如例如)菱形錠。在該等固體劑型中，本發明化合物一般與一或多種佐劑組合。該等膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物。在膠囊、錠劑和丸劑的情況下，劑型亦可包含緩衝劑或可以腸溶衣製備。

在另一實施態樣中，口服投予可呈液體劑型。用於口服投予之液體劑型包括例如含有該項技術中常用的惰性稀釋劑(例如水)之醫藥上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。該等組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

在另一實施態樣中，本發明包含腸胃外劑型。"腸胃

外投予"包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射和灌注。可注射製劑(亦即無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知的技術使用適當分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑調配，且包括儲庫調配物。

在另一實施態樣中，本發明包含局部劑型。"局部投予"包括例如經皮投予，諸如經由經皮貼片或離子電滲裝置、眼內投予或鼻內或吸入投予。用於局部投予之組成物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏和乳膏。局部調配物可包括提高活性成分通過皮膚或其他受感染區域的吸收或穿透之化合物。當本發明化合物係以經皮裝置投予時，則投予係使用儲集器及多孔膜類型或固體基質種類的貼片實現。為此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、撒布劑、敷料、發泡體、薄膜、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液態石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可併入滲透增強劑-參見例如 Finnin 和 Morgan, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958 (1999)。

適合於局部投予至眼睛之調配物包括例如眼滴劑，其中本發明化合物係溶解或懸浮於適當載劑中。適合於眼或耳投予之典型調配物可於等滲的經 pH 調節之無菌鹽水中的微粉化懸浮液或溶液之滴劑形式。其他適合於眼及耳投予之調配物包含軟膏、可生物降解(例如可吸收性凝膠海綿、膠原)及不可生物降解(例如聚矽氧)之植入物、薄片、

晶狀體及顆粒或囊泡系統(諸如類脂質體(niosome)或脂質體)。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多糖聚合物(例如結蘭膠)可與防腐劑(例如苯紮氯銨)一起併入。該等調配物亦可藉由離子電滲遞送。

用於鼻內投予或以吸入投予，本發明活性化合物係以溶液或懸浮液的形式從由患者擠壓或泵送之泵噴霧容器，或以噴霧劑噴霧呈現從使用適合的推進劑之施壓容器或噴霧器而方便地遞送。適合於鼻內投予之調配物通常係以乾粉形式(單獨，以混合物，例如與乳糖之乾摻合物；或以混合組分粒子形式，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)自乾粉吸入器投予，或以噴霧劑噴霧從使用或不使用適當推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之加壓容器、泵、噴灑器、霧化器(較佳地使用電流體動力學來產生細霧之霧化器)或噴霧器(nebulizer)投予。為了鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖胺糖或環糊精。

在另一實施態樣中，本發明包含直腸劑型。該直腸劑型可於例如栓劑之形式。可可脂為傳統栓劑基質，但視情況而定可使用各種替代物。

亦可使用在醫藥技術中已知的其他載劑材料及投予模式。本發明之醫藥組成物可以熟知的醫藥技術中任一者(諸如有效調配物及投予程序)製備。上述關於有效調配物

及投予程序的考量為本技術中所熟知且說明於標準教科書中。藥物的調配係討論於例如 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975 ; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中。

本發明化合物可單獨或與其他的治療劑組合用於治療各種病況或疾病狀態。本發明化合物及其他治療劑可同時地(以相同劑型或個別劑型)投予或依序投予。例示性治療劑可為例如代謝型麩胺酸受體促效劑。

二或多種化合物"組合"投予意指兩種化合物在足夠接近的時間內投予，使一種化合物的存在改變另一種化合物的生物效應。二或多種化合物可同時、並行或依序投予。另外，同時投予可藉由在投予前混合化合物或藉由在相同的時間點但不同的解剖部位上或使用不同的投予途徑投予化合物來進行。

詞句"並行投予"、"共同投予"、"同時投予"及"同時地投予"意指化合物係組合投予。

本發明包括使用本發明之 **M4** 活化劑化合物與一或多種額外的醫藥活性劑(類)之組合。若投予活性劑之組合，則彼等可以個別劑型或組合成單一劑型依序或同時投予。因此，本發明亦包括醫藥組成物，其包含一定量之：(a)

第一藥劑，其包括本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受的鹽；(b) 第二醫藥活性劑；及(c) 醫藥上可接受的載劑、媒液或稀釋劑。

取決於待治療之疾病、病症或病況，可選擇各種醫藥活性劑與本發明化合物結合使用。可與本發明組成物組合使用之醫藥活性劑包括(但不限於)：

(i) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)鹽酸鹽(ARICEPT、MEMAC)、水楊酸毒扁豆鹼(ANTILIRIUM)、硫酸毒扁豆鹼(ESERINE)、美曲磷酯(metrifonate)、新斯的明(neostigmine)、更斯的明(ganstigmine)、吡啶斯的明(pyridostigmine)(MESTINON)、美斯的明(ambenonium)(MYTELASE)、戴馬克利(demarcarium)、Debio 9902(亦稱為ZT-1；Debiopharm)、里斯的明(rivastigmine)(EXELON)、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、氫溴酸加蘭他敏(galantamine hydrobromide)(RAZADYNE、RIMINYL、NIVALIN)、他克林(tacrine)(COGNEX)、托絲胺酸(tolserine)、順丁烯二酸維吡啶(velnacrine maleate)、美莫昆(memoquin)、石杉鹼A(huperzine A)(HUP-A；NeuroHitech)、吩絲胺酸(phenserine)、艾卓酚(edrophonium)(ENLON、TENSILON)和INM-176；

(ii) 類澱粉蛋白- β (或其片段)，諸如共軛至泛HLA DR-結合表位之A β ₁₋₁₅(PADRE)、ACC-001(Elan/Wyeth)、ACI-01、ACI-24、AN-1792、Affitope AD-01、CAD106和V-950；

(iii) 類澱粉蛋白- β (或其片段)之抗體，諸如泊尼珠單抗(ponezumab)、索拉珠單抗(solanezumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)(亦稱為AAB-001)、AAB-002(Wyeth/Elan)、ACI-01-Ab7、BAN-2401、靜脈內Ig (GAMMAGARD)、LY2062430(人源化 m266；Lilly)、R1450(Roche)、ACU-5A5、huC091及彼等在國際專利公開案號WO04/032868、WO05/025616、WO06/036291、WO06/069081、WO06/118959，在美國專利申請案號US2003/0073655、US2004/0192898、US2005/0048049、US2005/0019328，在歐洲專利公開案號EP0994728和1257584，及在美國專利案號5,750,349中所揭示者；

(iv) 類澱粉蛋白降低劑或抑制劑(包括彼等減少類澱粉製造、累積及纖維化者)，諸如迪美朋(dimebon)、達內替德(davunetide)、伊羅地塞(eprodisate)、亮丙瑞林(leuprolide)、SK-PC-B70M、塞來昔布(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、安納普斯(anapsos)、奧拉西坦(oxiracetam)、普拉西坦(pramiracetam)、伐尼克蘭(varenicline)、麥角溴菸鹼酯(nicergoline)、初乳素(colostrinin)、雙諾斯立(bisnorcymserine)(亦稱為BNC)、NIC5-15(Humanetics)、E-2012(Eisai)、匹格列酮(pioglitazone)、氯碘羥喹(clioquinol)(亦稱為PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟比洛芬(flurbiprofen)(ANSAID、FROBEN)和其R-鏡像異構物泰利福比(tarenflurbil)(FLURIZAN)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)(FENOPRON、

NALFON)、伊布洛芬 (ibuprofen)(ADVIL、MOTRIN、NUROFEN)、離胺酸伊布洛芬、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、甲氯芬那酸鈉 (MECLOMEN)、吲哚美辛 (indomethacin) (INDOCIN)、雙氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)(VOLTAREN)、雙氯芬酸鉀 (diclofenac potassium)、舒林酸 (sulindac) (CLINORIL)、硫化舒林酸 (sulindac sulfide)、二氟尼柳 (diflunisal)(DOLOBID)、奈普生 (naproxen)(NAPROSYN)、奈普生鈉 (naproxen sodium)(ANAPROX、ALEVE)、ARC031(Archer Pharmaceuticals)、CAD-106(Cytos)、LY450139(Lilly)、胰島素降解酵素 (亦稱為胰島素溶酶 (insulysin))、銀杏萃取物 EGb-761(ROKAN、TEBONIN)、叉米普塞 (tramiprosate)(CEREBRIL、ALZHEMED)、伊羅地塞 (eprodisate)(FIBRILLEX、KIACTA)、化合物 W[3,5-雙(4-硝基苯氧基)苯甲酸]、NGX-96992、腦啡肽酶 (neprilysin)(亦稱為中性肽鏈內切酶 (NEP))、鯊肌醇 (scyllo-inositol)(亦稱為青蟹肌醇 (scyllitol))、阿伐他汀 (atorvastatin)(LIPITOR)、辛伐他汀 (simvastatin)(ZOCOR)、KLVFF-(EEX)3、SKF-74652、甲磺酸伊布莫侖 (ibutamoren mesylate)、BACE 抑制劑諸如 ASP-1702、SCH-745966、JNJ-715754、AMG-0683、AZ-12304146、BMS-782450、GSK-188909、NB-533、E2609 和 TTP-854； γ -分泌調節劑，諸如 ELND-007；及 RAGE(晚期糖基化最終產物之受體)抑制劑，諸如 TTP488(Transtech)和 TTP4000(Transtech)、及彼等美國專利案號 7,285,293 中所揭示者，包括 PTI-

777 ;

(v) α -腎上腺素性受體促效劑，諸如胍法辛(guanfacine)(INTUNIV、TENEX)、可尼丁(clonidine)(CATAPRES)、間羟胺(metaraminol)(ARAMINE)、甲基多巴(methyldopa)(ALDOMET、DOPAMET、NOVOMEDOPA)、替扎尼定(tizanidine)(ZANAFLEX)、脫羟腎上腺素(亦稱為新福林(neosynephrine))、甲氧胺(methoxamine)、西拉唑啉(cirazoline)、胍法辛(guanfacine)(INTUNIV)、洛非西定(lofexidine)、賽拉嗪(xylazine)、莫達非尼(modafinil)(PROVIGIL)、阿屈非尼(adrafinil)、和阿莫達非尼(armodafinil)(NUVIGIL)；

(vi) β -腎上腺素性受體阻斷劑(β 阻斷劑)，諸如卡替洛爾(carateolol)、艾司洛爾(esmolol)(BREVIBLOC)、拉貝洛爾(labetalol)(NORMODYNE、TRANDATE)、氧烯洛爾(oxprenolol)(LARACOR、TRASACOR)、吲哚洛爾(pindolol)(VISKEN)、普萘洛爾(propanolol)(INDERAL)、索他洛爾(sotalol)(BETAPACE、SOTALEX、SOTACOR)、噻嗎洛爾(timolol)(BLOCADREN、TIMOPTIC)、醋丁洛爾(acebutolol)(SECTRAL、PRENT)、納多洛爾(nadolol)(CORCARD)、酒石酸美托洛爾(metoprolol)(LOPRESSOR)、丁二酸美托洛爾(metoprolol)(TOPROL-XL)、阿替洛爾(atenolol)(TENORMIN)、丁氧胺(butoxamine)、和SR59230A(Sanofi)；

(vii) 抗膽鹼劑，諸如阿米替林(amitriptyline)(ELAVIL、ENDEP)、布替林(butriptyline)、甲磺酸苯扎托品(benztropine)

(COGENTIN)、苯海索 (trihexyphenidyl)(ARTANE)、苯海拉明(diphenhydramine)(BENADRYL)、奧芬那君(orphenadrine)(NORFLEX)、莨菪鹼(hyoscyamine)、阿托品(atropine)(ATROPEN)、東莨菪鹼(scopolamine)(TRANSDERM-SCOP)、甲溴東莨菪鹼(Scopolamine Methylbromide)(PARMINE)、雙環維林(dicycloverine)(BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE)、托特羅定(tolterodine)(DETROL)、奧昔布寧(氧基 butynin)(DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、噴噠溴銨(penthienate bromide)、丙胺太林(propantheline)(PRO-BANTHINE)、賽克利嗪(cyclizine)、鹽酸伊米帕明(imipramine)(TOFRANIL)、順丁烯二酸伊米帕明(SURMONTIL)、洛非帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine)(NORPRAMIN)、多塞平(doxepin)(SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明(trimipramine)(SURMONTIL)、和格隆溴胺(glycopyrrolate)(ROBINUL)；

(viii) 抗痙攣劑，諸如卡馬西平(carbamazepine)(TEGRETOL、CARBATROL)、奧卡西平(oxcarbazepine)(TRILEPTAL)、苯妥英鈉(phenytoin sodium)(PHENYTEK)、磷苯妥英(fosphenytoin)(CEREBYX、PRODILANTIN)、雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)(DEPAKOTE)、加巴噴丁(gabapentin)(NEURONTIN)、普瑞巴林(pregabalin)(LYRICA)、托吡酯(topiramate)(TOPAMAX)、丙戊酸(valproic 酸)(DEPAKENE)、丙戊酸鈉(valproate sodium)(DEPACON)、1-苯甲基-5-溴尿嘧啶、普羅加比(progabide)、貝克拉胺

(beclamide)、唑尼沙胺(zonisamide)(TRERIEF、EXCEGRAN)、CP-465022、瑞替加濱(retigabine)、他侖帕奈(talampanel)、和普里米酮(primidone)(MYSOLINE)；

(ix) 抗精神病劑，諸如魯拉西酮(lurasidone)(LATUDA，亦稱為SM-13496；Dainippon Sumitomo)、阿立哌唑(aripiprazole)(ABILIFY)、氯丙嗪(chlorpromazine)(THORAZINE)、氟哌啶醇(haloperidol)(HALDOL)、伊潘立酮(iloperidone)(FANAPTA)、癸酸氟哌噻噸(flupentixol)(DEPIXOL、FLUANXOL)、利血平(reserpine)(SERPLAN)、匹莫齊特(pimozide)(ORAP)、癸酸氟奮乃靜(fluphenazine)、鹽酸氟奮乃靜(fluphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)(COMPRO)、阿森那平(asenapine)(SAPHRIS)、洛沙平(loxapine)(LOXITANE)、嗎茆酮(molindone)(MOBAN)、奮乃靜(perphenazine)、硫利達嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)(STELAZINE)、雷美替胺(ramelteon)、氯氮平(clozapine)(CLOZARIL)、正氯氮平(norclozapine)(ACP-104)、利培酮(risperidone)(RISPERDAL)、帕潘立酮(paliperidone)(INVEGA)、美哌隆(melperone)、奧氮平(olanzapine)(ZYPREXA)、喹硫平(quetiapine)(SEROQUEL)、他內坦特(talnetant)、阿米舒必利(amisulpride)、齊拉西酮(ziprasidone)(GEODON)、布南色林(blonanserin)(LONASEN)、和 ACP-103(Acadia Pharmaceuticals)；

(x) 鈣通道阻斷劑，諸如洛美利嗪(lomerizine)、齊考

諾 肽 (ziconotide)、 尼 伐 地 平 (nilvadipine)(ESCOR、NIVADIL)、地 佩 地 平 (diperdipine)、 氨 氯 地 平 (amlodipine)(NORVASC、ISTIN、AMLODIN)、非 洛 地 平 (felodipine)(PLENDIL)、尼 卡 地 平 (nicardipine)(CARDENE)、硝 苯 地 平 (nifedipine)(ADALAT、PROCARDIA)、MEM 1003和 其 母 體 化 合 物 尼 莫 地 平 (nimodipine)(NIMOTOP)、尼 索 地 平 (nisoldipine)(SULAR)、尼 群 地 平 (nitrendipine)、拉 西 地 平 (lacidipine)(LACIPIL、MOTENS)、樂 卡 地 平 (lercanidipine)(ZANIDIP)、利 法 利 嗪 (lifarizine)、地 爾 硫 卓 (diltiazem)(CARDIZEM)、維 拉 帕 米 (verapamil)(CALAN、VERELAN)、AR-R 18565(AstraZeneca)、和 依 奈 卡 定 (enecadin)；

(xi) 兒 茶 酚 O-甲 基 轉 移 酶 (COMT)抑 制 劑，諸 如 硝 替 卡 朋 (nitecapone)、託 卡 朋 (tolcapone)(TASMAR)、恩 他 卡 朋 (entacapone)(COMTAN)、和 草 酚 酮 (tropolone)；

(xii) 中 樞 神 經 系 統 刺 激 劑，諸 如 阿 托 西 汀 (atomoxetine)、瑞 波 西 汀 (reboxetine)、育 亨 賓 (yohimbine)、咖 啡 因、吩 美 嗪 (phenmetrazine)、苯 二 甲 嗎 啉 (phendimetrazine)、匹 莫 林 (pemoline)、芬 坎 法 明 (fencamfamine)(GLUCOENERGAN、REACTIVAN)、芬 乙 茶 鹼 (fenethylamine)(CAPTAGON)、哌 苯 甲 醇 (pipradol)(MERETRAN)、丹 醇 (deanol)(亦 稱 為 二 甲 胺 基 乙 醇)、派 醋 甲 酯 (methylphenidate)(DAYTRANA)、鹽 酸 派 醋 甲 酯 (methylphenidate)(RITALIN)、德 克 莫 西 特 (dexmethylphenidate)(FOCALIN)、安 非 他 命 (amphetamine)(單 獨 或 與 其 他 CNS刺 激 劑，例 如 ADDERALL(天 冬 胺 酸 安

非他命、硫酸安非他命、葡糖二酸右旋安非他命及硫酸右旋安非他命)組合)、硫酸右旋安非他命(DEXEDRINE、DEXTROSTAT)、甲基安非他命(methamphetamine)(DESOXYN)、離胺酸安非他命(lisdexamfetamine)(VYVANSE)及苺非他命(benzphetamine)(DIDREX))；

(xiii) 皮質類固醇，諸如普賴蘇(prednisone)(STERAPRED、DELTASONE)、普賴蘇糞(prednisolone)(PRELONE)、乙酸普賴蘇糞(prednisolone)(OMNIPRED、PRED MILD、PRED FORTE)、普賴蘇糞磷酸鈉(ORAPRED ODT)、甲基普賴蘇糞(MEDROL)、乙酸甲基普賴蘇糞(DEPO-MEDROL)及甲基普賴蘇糞丁二酸鈉(A-METHAPRED、SOLU-MEDROL)；

(xiv) 多巴胺受體促效劑，諸如阿樸嗎啡(apomorphine)(APOKYN)、溴隱亭(bromocriptine)(PARLODEL)、卡麥角林(cabergoline)(DOSTINEX)、二氫瑞西定(dihydrexidine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、非諾多泮(fenoldopam)(CORLOPAM)、麥角乙脲(lisuride)(DOPERGIN)、特麥角脲斯培高利特(terguride spergolide)(PERMAX)、吡貝地爾(piribedil)(TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉克索(pramipexole)(MIRAPEX)、喹吡羅(quinpirole)、羅匹尼羅(ropinirole)(REQUIP)、羅替高汀(rotigotine)(NEUPRO)、SKF-82958(GlaxoSmithKline)、卡利拉嗪(cariprazine)、帕多蘆諾(pardoprinox)和沙利左坦(sarizotan)；

(xv) 多巴胺受體拮抗劑，諸如氯丙嗪(chlorpromazine)、

氟奮乃靜(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、洛沙平(loxapine)、利培酮(risperidone)、硫利達嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、四苯嗪(tetrabenazine)(NITOMAN、XENAZINE)、7-羥基阿莫沙平(7-hydroxyamoxapine)、氟哌利多(droperidol)(INAPSINE、DRIDOL、DROPLETAN)、多潘立酮(domperidone)(MOTILIUM)、L-741742、L-745870、雷氯必利(raclopride)、SB-277011A、SCH-23390、艾寇皮潘(ecopipam)、SKF-83566、和甲氧氯普胺(metoclopramide)(REGLAN)；

(xvi) 多巴胺再吸收抑制劑諸如安非他酮(bupropion)、沙非醯胺(safinamide)、順丁烯二酸諾米芬辛(nomifensine)(MERITAL)、伐諾司林(vanoxerine)(亦稱為GBR-12909)和其癸酸酯DBL-583及安咪奈丁(amineptine)；

(xvii) γ -胺基-丁酸(GABA)受體促效劑，諸如巴氯芬(baclofen)(LIORESAL、KEMSTRO)、西克芬(siclofen)、戊巴比妥(pentobarbital)(NEMBUTAL)、普羅加比(progabide)(GABRENE)、和氯美噻唑(clomethiazole)；

(xviii) 組織胺3 (H3)拮抗劑諸如塞普西芬(ciproxifan)、替洛利生(tiprolisant)、S-38093、伊達必生(irdabisant)、匹托利生(pitolisant)、GSK-239512、GSK-207040、JNJ-5207852、JNJ-17216498、HPP-404、SAR-110894、反-N-乙基-3-氟-3-[3-氟-4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-環丁烷甲醯胺(PF-3654746及彼等美國專利公開案號US2005-0043354、US2005-0267095、US2005-0256135、US2008-0096955、

US2007-1079175 和 US2008-0176925；國際專利公開案號 WO2006/136924、WO2007/063385、WO2007/069053、WO2007/088450、WO2007/099423、WO2007/105053、WO2007/138431 和 WO2007/088462；及美國專利案號 7,115,600 中所揭示者)；

(xix) 免疫調節劑諸如乙酸格拉替雷(glatiramer)(亦稱為共聚物-1；COPAXONE)、MBP-8298(合成的髓鞘脂基礎蛋白質肽)、反丁烯二酸二甲酯、芬戈莫德(fingolimod)(亦稱為FTY720)、羅喹美克(roquinimex)(LINOMIDE)、拉喹莫德(laquinimod)(亦稱為ABR-215062和SAIK-MS)、ABT-874(人抗-IL-12抗體；Abbott)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN)、阿崙珠單抗(alemtuzumab)(CAMPATH)、達克珠單抗(daclizumab)(ZENAPAX)、和那他珠單抗(natalizumab)(TYSABRI)；

(xx) 免疫抑制劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)(TREXALL、RHEUMATREX)、米托蒽醌(mitoxantrone)(NOVANTRONE)、麥考酚酸酯(mycophenolate mofetil)(CELLCEPT)、麥考酚鈉(mycophenolate sodium)(MYFORTIC)、硫唑嘌呤(azathioprine)(AZASAN、IMURAN)、巯嘌呤(mercaptopurine)(PURI-NETHOL)、環磷醯胺(cyclophosphamide)(NEOSAR、CYTOXAN)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(LEUKERAN)、克拉曲濱(cladribine)(LEUSTATIN、MYLINAX)、 α -胎兒球蛋白(fetoprotein)、依那西普(etanercept)(ENBREL)、和4-苯甲氧基-5-[(5-十一烷基-2H-吡咯-2-亞

基)甲基]-1H,1'H-2,2'-聯吡咯(亦稱為PNU-156804)；

(xxi) 干擾素，包括干擾素 β -1a(AVONEX、REBIF)和干擾素 β -1b(BETASERON、BETAFERON)；

(xxii) 左旋多巴(levodopa)(或其甲酯或乙酯)，單獨或與DOPA去羧酶抑制劑(例如卡比多巴(carbidopa)(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、苄絲肼(benserazide)(MADOPAR)、 α -甲基多巴、單氟甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克立新(brocresine)或間-羥基苯甲基肼)組合；

(xxiii) N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如美金胺(memantine)(NAMENDA、AXURA、EBIXA)、金剛烷胺(amantadine)(SYMMETREL)、阿坎酸(acamprosate)(CAMPRAL)、貝所坡第(besonprodil)、K他命(ketamine)(KETALAR)、德蘆西明(delucemine)、地塞米諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右美沙芬(dextromethorphan)、右啡烷(dextrophan)、曲索羅地(traxoprodil)、CP-283097、西瑪坦(himantane)、愛大塔多(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252(Merck)、拉西賽明(lancicemine)、左啡諾(levorphanol)(DROMORAN)、LY-233536和LY-235959(二者Lilly)、美沙酮(methadone)(DOLOPHINE)、奈拉美生(neramexane)、培淨福太(perzinfotel)、苯環己哌啶(phencyclidine)、噻蔡普汀(tianeptine)(STABLON)、地佐環平(dizocilpine)(亦稱為MK-801)、EAB-318(Wyeth)、伊伊菠加因(ibogaine)、老刺木鹼(voacangine)、替來他明(tiletamine)、利魯唑

(riluzole)(RILUTEK)、阿替加奈(apitiganel)(CERESOTAT)、加維斯替奈(gavestinel)、和瑞馬希麥德(remacimide)；

(xxiv) 單胺氧化酶(MAO)抑制劑，諸如司來吉蘭(selegiline)(EMSAM)、鹽酸司來吉蘭(1-丙炔苯丙胺、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司來吉蘭、溴法羅明(brofaromine)、苯乙肼(phenelzine)(NARDIL)、反苯環丙胺(tranylcypromine)(PARNATE)、嗎氯貝胺(moclobemide)(AURORIX、MANERIX)、貝氟沙通(befloxatone)、沙非醯胺(safinamide)、異卡波肼(isocarboxazid)(MARPLAN)、煙肼醯胺(nialamide)(NIAMID)、雷沙吉蘭(rasagiline)(AZILECT)、異丙異煙肼(iproniazide)(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381(Chiesi Farmaceutici)、異丙氯肼(iproclozide)、托洛沙酮(toloxatone)(HUMORYL、PERENUM)、二苯美崙(bifemelane)、去氧鴨嘴花鹼(desoxyepaganine)、肉葉芸鹼(harmine)(亦稱為太利帕賽(telepathine)或巴那斯特菱(banasterine))、駱駝蓬鹼(harmaline)、利奈唑胺(linezolid)(ZYVOX、ZYVOXID)、和帕吉林(pargyline)(EUDATIN、SUPIRDYL)；

(xxv) 蕈毒鹼受體(特別是M1亞型)促效劑，諸如西維美林(cevimeline)、左乙拉西坦(levetiracetam)、氯貝膽鹼(bethanechol chloride)(DUVOID、URECHOLINE)、伊他美林(itameline)、毛果芸香鹼(pilocarpine)(SALAGEN)、NGX267、檳榔鹼(arecoline)、L-687306(Merck)、L-689660(Merck)、呋索碘銨(furtrethonium iodide)(FURAMON、

FURANOL)、呋索苯磺酸銨(furtrethonium benzensulfonate)、呋索對甲苯磺酸銨(furtrethonium p-toluenesulfonate)、McN-A-343、氧化震顫素(oxotremorine)、沙可美林(sabcomeline)、AC-90222(Acadia Pharmaceuticals)、和碳醯膽鹼(carbachol)(CARBASTAT、MIOSTAT、CARBOPTIC)；

(xxvi) 神經保護性藥物，諸如博舒替尼(bosutinib)、肯多立斯(condoliase)、阿莫氯醇(airmoclomol)、拉莫三嗪(lamotrigine)、吡侖帕奈(perampanel)、阿尼西坦(aniracetam)、米那帕立(minaprimine)、利魯唑(riluzole)、N-羥基-1,2,4,9-四氫-3H-吡啶-3-亞胺、去氨普酶(desmoteplase)、安那提邦(anatibant)、蝦紅素(astaxanthin)、神經肽NAP(例如AL-108和AL-208；兩者Allon Therapeutics)、紐柔措(neurostrol)、佩蘭配臬(perampenel)、依斯普尼可林(ispronidine)、酒石酸雙(4-β-D-葡萄糖吡喃糖氧基苯甲基)-2-β-D-葡萄糖吡喃糖基(glucopyranosyl)-2-異丁酯(亦稱為達替洛新(dactylorhin) B或DHB)、弗莫巴汀(formobactin)、紮利羅登(xaliproden)(XAPRILA)、乳胞素(lactacystin)、鹽酸代美坡林(dimeboline)(DIMEBON)、地舒芬通(disufenton)(CEROVIVE)、阿倫酸(arundic acid)(ONO-2506、PROGLIA、CEREACT)、胞二磷膽鹼(citicoline)(亦稱為胞嘧啶核苷5'-二磷醯膽鹼)、依達拉奉(edaravone)(RADICUT)、AEOL-10113和AEOL-10150(兩者Aeolus Pharmaceuticals)、AGY-94806(亦稱為SA-450和Msc-1)、粒性細胞-菌落刺激因子(亦稱為

AX-200)、BAY-38-7271(亦稱為KN-387271; Bayer AG)、安克洛酶(ancrod)(VIPRINEX、ARWIN)、DP-b99(D-Pharm Ltd)、HF-0220(17- β -羥基表雄甾酮; Newron Pharmaceuticals)、HF-0420(亦稱為寡特羅平(oligotropin))、5'-磷酸吡哆醛(亦稱為MC-1)、微纖維蛋白溶酶(microplasmin)、S-18986、吡氯佐坦(piclozotan)、NP031112、他克莫司(tacrolimus)、L-絲胺鹽基-L-甲硫丁胺鹽基-L-丙胺鹽基-L-離胺鹽基-L-麩胺鹽基-甘胺鹽基-L-纈胺酸、AC-184897(Acadia Pharmaceuticals)、ADNF-14(國家衛生研究所(National Institutes of Health))、二苯乙烯萘基硝酮(stilbazulenyl nitrone)、SUN-N8075(Daiichi Suntory生物醫學研究)、和唑那巴臬(zonampanel);

(xxvii) 菸鹼受體促效劑, 諸如地棘蛙素(epibatidine)、安非他酮(bupropion)、CP-601927、伐尼克蘭(varenicline)、ABT-089(Abbott)、ABT-594、AZD-0328(AstraZeneca); EVP-6124、R3487(亦稱為MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals)、R4996(亦稱為MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals)、TC-4959和TC-5619(二者Targacept), 及RJR-2403;

(xxviii) 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑, 諸如阿托莫西汀(atomoxetine)(STRATTERA)、多塞平(doxepin)(APONAL、ADAPIN、SINEQUAN)、去甲替林(nortriptyline)(AVENTYL、PAMELOR、NORTRILEN)、阿莫沙平(amoxapine)(ASENDIN、DEMOLOX、MOXIDIL)、

瑞波西汀(reboxetine)(EDRONAX、VESTRA)、維洛沙嗪(viloxazine)(VIVALAN)、馬普替林(maprotiline)(DEPRILEPT、LUDIOMIL、PSYMION)、安非他酮(bupropion)(WELLBUTRIN)和瑞達沙法(radaxafine)；

(xxix)磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，包括但不限於(a) PDE1抑制劑(例如，長春西汀(vinpocetine)(CAVINTON、CERACTIN、INTELECTOL)和彼等美國專利案號6,235,742中所揭示者，(b) PDE2抑制劑(例如赤蘚型(erythro)-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤(EHNA)、BAY 60-7550和彼等美國專利案號6,174,884中所述者)，(c) PDE3抑制劑(例如，阿那格雷(anagrelide)、西洛他唑(cilostazol)、米力農(milrinone)、奧普力農(olprinone)、帕羅格列(parogrelil)和匹莫苯(pimobendan))，(d) PDE4抑制劑(例如，阿普司特(apremilast)、異丁司特羅氟司特(ibudilastroflumilast)、洛利普蘭(rolipram)、Ro 20-1724、異丁司特(ibudilast)(KETAS)、吡拉米司特(piclamilast)(亦稱為RP73401)、CDP840、西洛司特(cilomilast)(ARIFLO)、羅氟司特(roflumilast)、托菲司特(tofimilast)、歐格司特(oglemilast)(亦稱為GRC 3886)、替托司特(tetomilast)(亦稱為OPC-6535)、利林司特(lirimifast)、茶鹼(theophylline)(UNIPHYL、THEOLAIR)、阿羅茶鹼(arofylline)(亦稱為LAS-31025)、多索茶鹼(doxofylline)、RPR-122818或松葉菊鹼(mesembrine)，及(e) PDE5抑制劑(例如西地那非(sildenafil)(VIAGRA、REVATIO)、他達拉非(tadalafil)

(CIALIS)、伐地那非(vardenafil)(LEVITRA、VIVANZA)、烏地那非(udenafil)、阿伐那非(avanafil)、雙嘧達莫(dipyridamole)(PERSANTINE)、E-4010、E-4021、E-8010、紮普司特(zaprinast)、伊地那非(iodenafil)、米羅那非(miroduenafil)、DA-8159、及彼等國際專利申請案WO2002/020521、WO2005/049616、WO2006/120552、WO2006/126081、WO2006/126082、WO2006/126083和WO2007/122466中所揭示者)、(f) PDE7抑制劑；(g) PDE8抑制劑；(h) PDE9抑制劑(例如BAY 73-6691(Bayer AG)、和彼等美國專利公開案號US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035和USSN 12/118,062(於2008年5月9日申請)中所揭示者)；(i)PDE10抑制劑，諸如2-({4-[1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基}甲基)喹啉-3(4H)-酮和SCH-1518291；及(j)PDE11抑制劑；

(xxx) 喹啉，諸如奎寧(quinine)(包括其鹽酸鹽、二鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽和葡萄糖酸鹽)、氯奎(chloroquine)、甲氯喹啉(sontoquine)、羥基氯奎(hydroxychloroquine)(PLAQUENIL)、甲氟喹(mefloquine)(LARIAM)、和阿莫地喹(amodiaquine)(CAMOQUIN、FLAVOQUINE)；

(xxxi) β -分泌酶抑制劑，諸如ASP-1702、SCH-745966、JNJ-715754、AMG-0683、AZ-12304146、BMS-782450、GSK-188909、NB-533、LY-2886721、E-2609、HPP-854、酒石酸(+)-芬色林(phenserine)(POSIPHEN)、LSN-2434074(亦稱為LY-2434074)、KMI-574、SCH-

745966、Ac-rER (N²-乙醯基-D-精胺醯基-L-精胺酸)、羅斯他汀(loxistatin)(亦稱為E64d)、和CA074Me；

(xxxii) γ -分泌酶抑制劑和調節劑，諸如BMS-708163(Avagacest)、WO20060430064 (Merck)、DSP8658 (Dainippon)、ITI-009、L-685458 (Merck)、ELAN-G、ELAN-Z、4-氯-N-[(2S)-3-乙基-1-羥基戊-2-基]苯磺醯胺；

(xxxiii) 血清素(5-羥色胺)1A(5-HT_{1A})受體拮抗劑，諸如螺哌隆(spiperone)、左旋吲哚洛爾(levo-pindolol)、BMY 7378、NAD-299、S(-)-UH-301、NAN 190、列可左坦(lecozotan)；

(xxxiv) 血清素(5-羥色胺)2C(5-HT_{2c})受體促效劑，諸如戊卡色林(vabicaserin)和齊洛那平(zicronapine)；

(xxxv) 血清素(5-羥色胺)4(5-HT₄)受體促效劑，諸如PRX-03140(Epix)；

(xxxvi) 血清素(5-羥色胺)6(5-HT₆)受體拮抗劑，諸如A-964324、AVI-101、AVN-211、米安色林(mianserin)(TORVOL、BOLVIDON、NORVAL)、美賽西平(methiothepin)(亦稱為甲替平(metitepine))、利坦色林(ritanserin)、ALX-1161、ALX-1175、MS-245、LY-483518 (亦稱為SGS518；Lilly)、MS-245、Ro 04-6790、Ro 43-68544、Ro 63-0563、Ro 65-7199、Ro 65-7674、SB-399885、SB-214111、SB-258510、SB-271046、SB-357134、SB-699929、SB-271046、SB-742457 (GlaxoSmithKline)、Lu AE58054 (Lundbeck A/S)、和PRX-07034 (Epix)；

(xxxvii) 血清素 (5-HT)再攝取抑制劑諸如阿拉丙酯 (alaproclate)、西酞普蘭(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、依地普倫(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明 (clomipramine)(ANAFRANIL)、度洛西汀 (duloxetine)(CYMBALTA)、非莫西汀(femoxetine)(MALEXIL)、芬氟拉明 (fenfluramine)(PONDIMIN)、去乙芬氟拉明(norfenfluramine)、氟西汀 (fluoxetine)(PROZAC)、氟伏沙明 (fluvoxamine)(LUVOX)、吲達品 (indalpine)、米那普崙 (milnacipran)(IXEL)、帕羅西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、舍曲林 (sertraline)(ZOLOFT、LUSTRAL)、曲唑酮 (trazodone)(DESYREL、MOLIPAXIN)、文拉法辛 (venlafaxine)(EFFEXOR)、齊美利定(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、比西發定 (bicifadine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、巴索芳新(brasofensine)、維拉佐酮(vilazodone)、卡利拉嗪(cariprazine)、紐若斯坦(neuralstem)和特索芬辛 (tesofensine)；

(xxxviii) 滋養因子，諸如神經生長因子(NGF)、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF；ERSOFERMIN)、神經滋養素-3(NT-3)、促心肌素-1、腦源性神經滋養因子(BDNF)、神經胚素(neublastin)、鐮紋蛋白(meteorin)、和神經膠質源性神經滋養因子(GDNF)、及刺激滋養因子之產生的藥劑(諸如丙戊茶鹼(propentofylline))、艾地苯醌(idebenone)、PYM50028(COGANE；Phytopharm)和AIT-082(NEOTROFIN)；

(xxxix) 甘胺酸運輸蛋白-1抑制劑諸如帕利伐替

(paliflutine)、ORG-25935、JNJ-17305600和ORG-26041；

(xl) AMPA型麩胺酸酯受體調節劑諸如吡侖帕奈(perampanel)、米貝帕托(mibampator)、舍路帕內(selurampanel)、GSK-729327及N-{(3S,4S)-4-[4-(5-氰基噻吩-2-基)苯氧基]四氫呋喃-3-基}丙烷-2-磺醯胺、等等。

(xli) 傑納斯激酶(Janus kinase)抑制劑(JAK)，諸如(但不限於)托法替尼(tofacitinib)、蘆可替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、CYT387、GLPG0634、來他替尼(lestaurtinib)、帕瑞替尼(pacritinib)和TG101348。

(xlii) 介白素-1受體相關的激酶4抑制劑(IRAK4)，諸如但不限於PF-06650833。

本發明另外包含適合用於進行上述治療方法之套組。在一實施態樣中，該套組含有包含本發明化合物中之一或多者的第一劑型及用於劑量的容器，其量足以進行本發明之方法。

在另一實施態樣中，本發明之套組包含一或多種本發明化合物。

該類套組之實例為所謂的泡罩包裝。泡罩包裝在包裝業中為人所熟知，且廣泛用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊等等)之包裝。泡罩包裝一般由用透明塑膠材料的箔片覆蓋之較硬的材料之薄板組成。在包裝過程期間，在塑膠箔中形成凹槽。凹槽具有待包裝之錠劑或膠囊的尺寸及形狀。接下來，將錠劑或膠囊放置於凹槽中，且將較硬的材料之薄板在與凹槽形成的方向相反之箔的面密封於塑膠

箔。結果，錠劑或膠囊密封在塑膠箔與薄板之間的凹槽中。在一些實施態樣中，薄板之強度係使得可藉由在凹槽上手動施加壓力以藉此在凹槽處之薄板中形成開口而從泡罩包裝移出錠劑或膠囊。錠劑或膠囊可接著經由該開口移出。

套組上可能希望提供記憶輔助諸如以緊鄰錠劑或膠囊之編號形式，其中編號對應於療程中應攝入該等指定錠劑或膠囊之天數。此類記憶輔助之另一實例為印刷於卡上之日曆例如如下"第一週星期一、星期二等等....，第二週星期一、星期二,..."等等。記憶輔助之其他變型將為顯而易見的。"每日劑量"可為於給定日攝取之單一錠劑或膠囊或一些丸劑或膠囊。且，式I化合物的每日劑量可由一粒錠劑或膠囊所組成，而第二種化合物之每日劑量可由一些錠劑或膠囊所組成且反之亦然。記憶輔助工具必需反應此情況。

在本發明之另一特定實施態樣中，提供一種分配器，其係經設計為以彼等意欲使用的順序一次分配一份每日劑量。例如，分配器配備有記憶輔助，以進一步幫助遵守該方案。該記憶輔助的一實例為指示已分配之每日劑量數的機械計數器。該記憶輔助的另一實例為與液晶讀出器或聲音提示信號連結之電池供電的微晶片記憶體，其(例如)讀出已服用之最後每日劑量的日期及/或提醒下一劑量在何時服用。

如上所述，本發明化合物可與一或多種本文所述之額

外抗精神分裂症劑組合使用。當使用組合療法時，一或多種額外抗精神分裂症劑可與本發明化合物依序或同時投予。在一實施態樣中，額外抗精神分裂症劑係在投予本發明化合物之前投予至哺乳動物(例如人類)。在另一實施態樣中，額外抗精神分裂症劑係在投予本發明化合物之後投予至哺乳動物。在另一實施態樣中，額外抗精神分裂症劑係在投予本發明化合物(或其N-氧化物或前述者的醫藥上可接受的鹽)同時投予至哺乳動物(例如人類)。

本發明亦提供一種用於治療哺乳動物(包括人類)的精神分裂症之醫藥組成物，其包含一定量的如上述所定義之本發明化合物(包括其N-氧化物或該化合物或該N-氧化物之鹽)(包括該化合物或其醫藥上可接受的鹽之水合物、溶劑合物及多晶形物)與一或多種(例如一至三種)諸如下列的抗精神分裂症劑組合：齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿森那平(asenapine)、布南色林(blonanserin)或伊潘立酮(iloperidone)，其中活性劑與組合物當整體服用時的量在治療精神分裂症是治療上有效的。

本發明亦提供用於治療哺乳動物(包括人類)之M4媒介(或M4相關)的疾病或病症之醫藥組成物，其包含一定量的如上述所定義之本發明化合物(包括其N-氧化物或該化合物或該N-氧化物之鹽)(包括該化合物、前述者的N-氧化物或醫藥上可接受的鹽之水合物、溶劑合物及多晶形物)與一或多種(例如一至三種)用於治療M4媒介(或M4相關)的疾

病或病症之其他劑組合，其中活性劑與組合物當整體服用時的量在治療M4媒介(或M4相關)的疾病或病症是治療上有效的。

應瞭解上文所述之本發明化合物(式I、式Ia和式Ib)不限於所示之特定立體異構物(例如鏡像異構物或阻轉異構物)，但亦包括其所有的立體異構物及混合物。

一般流程

本發明化合物或彼等之醫藥上可接受的鹽或互變異構物及放射性同位素可藉由類似於在該項技術中已知的各種方法製備。下述之反應流程與有機化學技術中已知的合成方法或彼等一般技藝人士熟悉的修飾及衍生一起說明用於製備化合物之方法。其他方法(包括其修飾)為熟習該項技術者顯而易見。除非另有指示，在流程中的取代基係如上述所定義。產物的分離及純化係以一般技藝的化學家已知的標準程序實現。

本文所使用的起始材料為市售或可藉由該項技術中已知的例行方法製備(諸如彼等在標準參考書諸如 **COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol.I-XII** (由 **Wiley-Interscience** 出版)中所揭示之方法)。較佳的方法包括但不限於下述彼等方法。

用於製備本發明化合物之反應可在適當溶劑中進行，該溶劑可由熟習有機合成技術者輕易地選擇。適當溶劑與起始材料(反應物)、中間物或產物在進行反應的溫度(例如

範圍可從溶劑冰點至溶劑沸點的溫度)下實質上可為非反應性。給出之反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。取決於特定反應步驟，用於特定反應步驟之適當溶劑可由熟練的技術人員來選擇。

在下列的合成順序中任一者期間，可能需要及/或希望保護在相關分子中任一者上的敏感性或反應性基團。此可藉助於習知的保護基達成，諸如彼等 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981；T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991；及 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999；及 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006中所述者，特此以引用方式合併彼等。

反應可根據在該項技術中為已知的任何適當方法監測。例如，產物形成可藉由光譜裝置，諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外線光譜法、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜法，或藉由層析法諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法(TLC)監測。

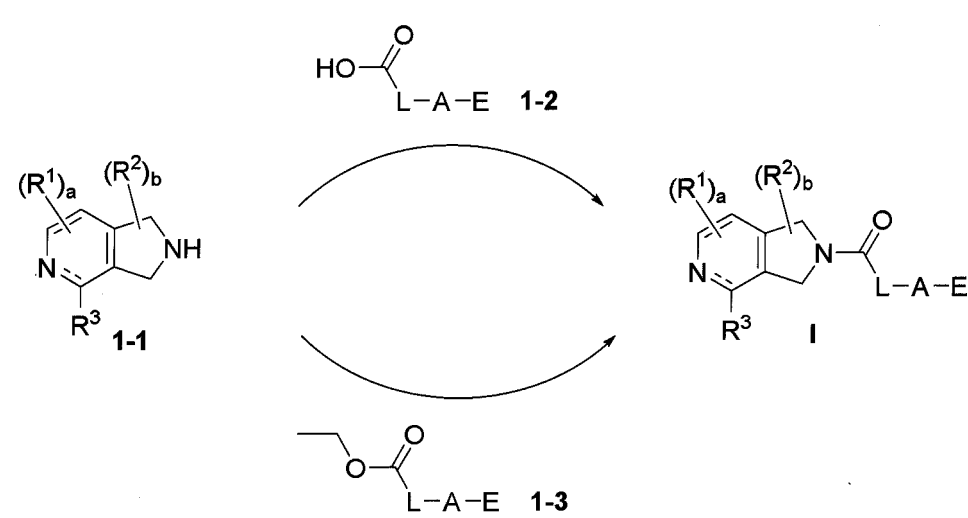
熟習該項技術者應認知在一些情況下，在流程 1-9 中的化合物將以非鏡像異構物及/或鏡像異構物的混合物產生；此等可在合成流程的各種階段使用習知的技術或該等技術的組合(諸如但不限於晶狀、正相層析法、逆相層析法和掌性層析法)分離，以提供本發明之單一鏡像異構

物。

熟習該項技術者應瞭解流程、方法及實施例中所使用的各種符號、上標和下標係為了方便呈現及/或反映彼等在流程中引入的次序而使用，並不意欲必然對應於所附申請專利範圍中的符號、上標或下標。流程為可用於合成本發明化合物之方法的代表。彼等不以任何方式限制本發明的範圍。

可根據下列反應流程及所附論述製備本發明化合物及其中間物。除非另有指示，否則下列反應流程及論述中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、a、b、c、L、A、和E及結構式I係如上文所定義。通常，本發明化合物可藉由包括類似於化學技術中已知者的方法，特別是根據本文中所含之說明來製備。某些用於製造本發明化合物及其中間物之方法係以本發明之進一步特徵提供且以下列反應流程說明。其他方法係描述於實驗章節中。本文所提供之流程及實施例(包括對應說明)僅供說明之目的，並非意欲限制本發明之範圍。

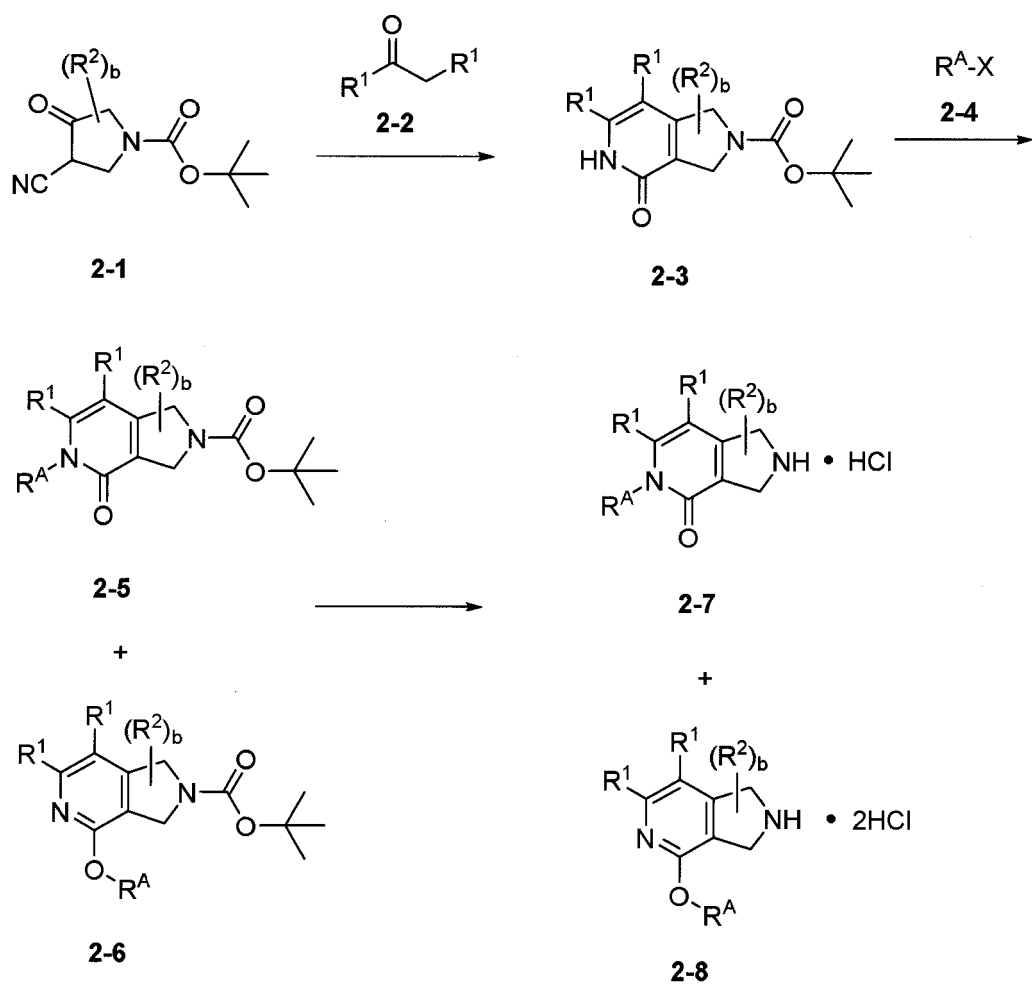
流程 1



流程 1 關於式 **I** 化合物之製備。參考流程 1，式 **1-1** 胺、式 **1-2** 羧酸和式 **1-3** 酯，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 b 、 L 、 A 、和 E 係如上所述，為市售或可藉由本文後續流程中所述方法獲得。式 **I** 化合物可藉由使式 **1-1** 胺與式 **1-2** 羧酸在該項技術中所熟知的醯胺偶合條件(通常涉及適當活化試劑(諸如 O -(7-氮雜苯並三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)或 1,1'-羰基二咪唑)有或沒有適當鹼(例如， N,N -二異丙基乙胺)及在適當溶劑(諸如 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)或四氫呋喃(THF))中)下反應而製得。或者，式 **I** 化合物可藉由式 **1-1** 胺和式 **1-3** 酯在反應條件(諸如加熱)下與 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並[1,2- a]嘧啶在適當溶劑(諸如 DMF)中直接偶合，或在適當溶劑(諸如 1,2-二氯乙烷)中於從 50℃ 至 100℃ 之反應溫度下以三甲基鋁處理而製得。在此等醯胺形成反應期間，式 **1-1** 胺的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 和 b 取代基，及式 **1-2** 羧酸和式 **1-3** 酯的 L 、 A 和 E 取代基應以如終

產物式**I**或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

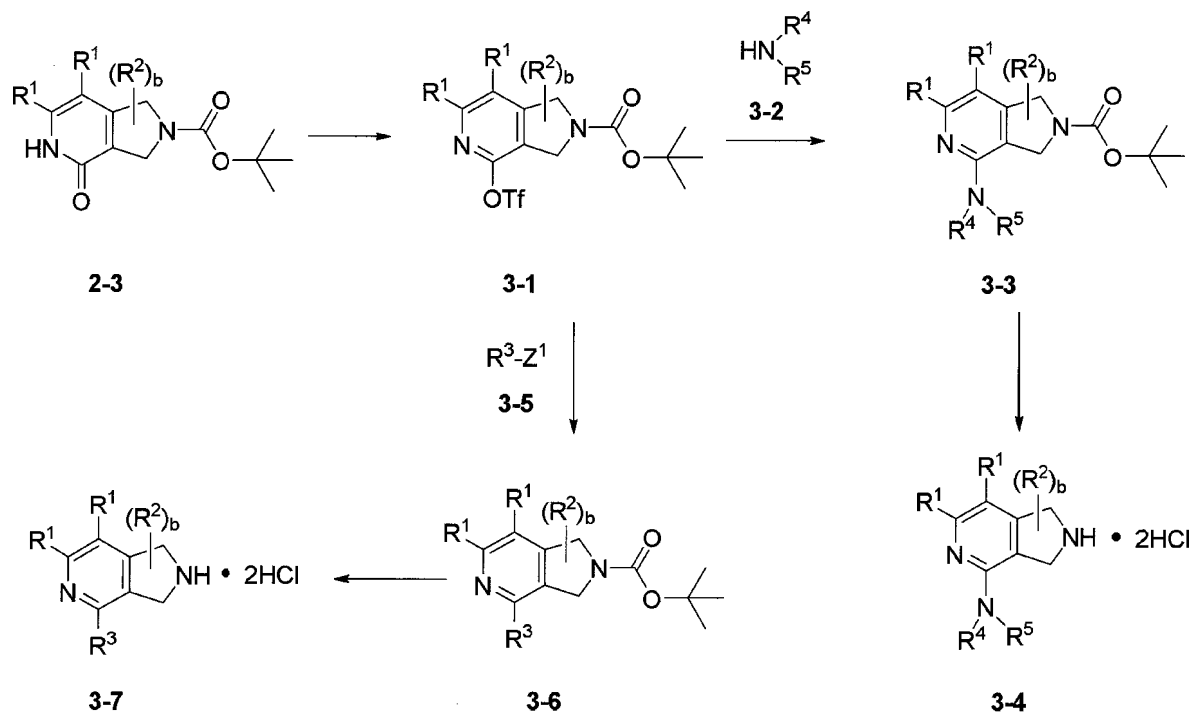
流程 2



流程2關於可用於流程1中所述之醯胺形成反應中的式**2-7**和**2-8**中間物之製備。參考流程2，式**2-1**化合物，其中 R^2 和 b 係如上所述，為市售或可藉由該項技術中所熟知的方法獲得。式**2-1**化合物可經由與式**2-2**酮(其中二個 R^1 基團可為相同或不同)在適當脫水劑(諸如多磷酸)的存在下縮合而轉化至式**2-3**吡啶酮。式**2-3**化合物之吡啶酮基團可接著以式**2-4**之烷基化試劑烷基化，其中 R^A 等於如上述用於合成式**2-5**和**2-7**之 R^1 或 R^A 等於隨意地經取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷

基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、或 $-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ ，當合成式**2-6**和**2-8**化合物時，其中X為適當脫離基(諸如Br或I)，以提供區域異構物對：式**2-5**吡啶酮和式**2-6**吡啶。式**2-6**吡啶區域異構物之形成可利用適當鹼(諸如碳酸銀)促進。可接著使用過量的氯化氫在適當溶劑(諸如甲醇或二氯甲烷)中移除Boc保護基，以產生所欲之式**2-7**和**2-8**中間物。在此反應流程期間，式**2-1**之 R^2 取代基和b及式**2-2**之 R^1 取代基應以如終產物式**I**或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

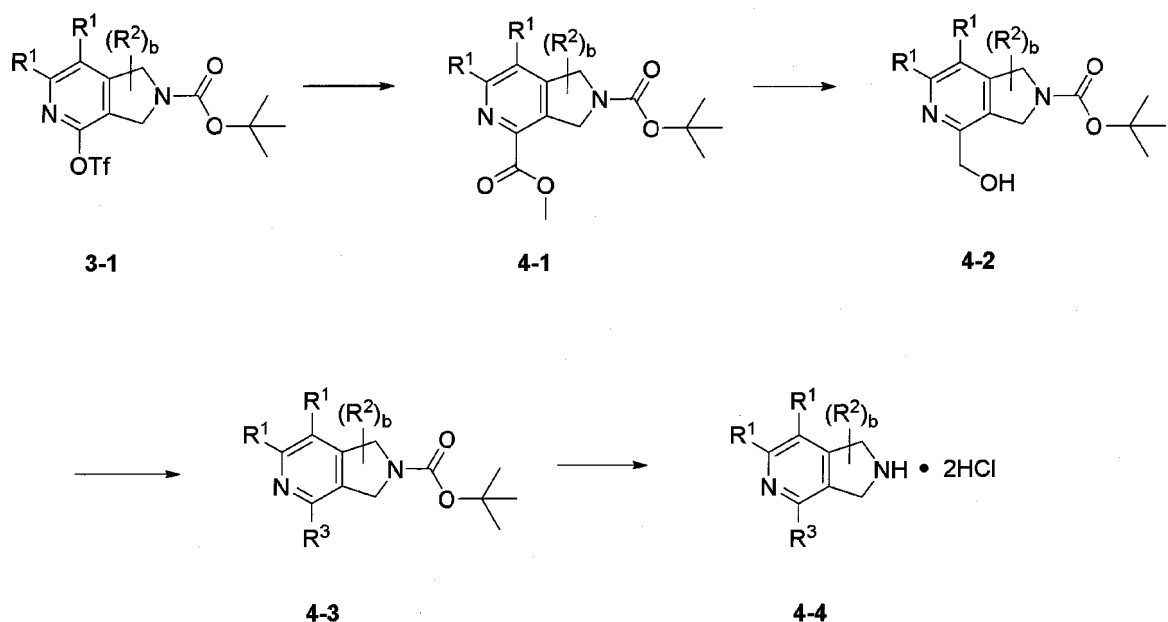
流程 3



流程3關於可用於流程1中所述之醯胺形成反應中的式**3-4**和式**3-7**中間物之製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、a和b係如上所述。參考流程3，式**2-3**之中間物使用三氟甲磺酸酐，在適當鹼(諸如三乙胺)和適當溶劑(諸如二氯甲烷)的存在下可轉化至式**3-1**之對應三氟甲磺酸酯。式**3-3**化合

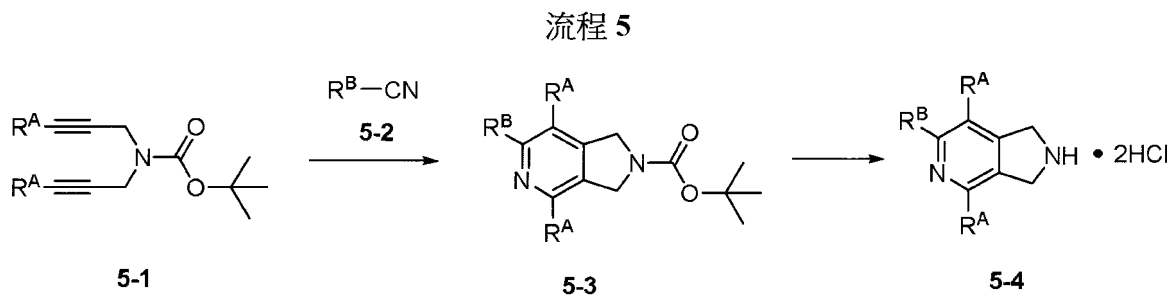
物可接著藉由在從 50°C 至 90°C 的反應溫度下在適當溶劑(諸如四氫呋喃)中加熱式 **3-1** 之三氟甲磺酸酯與式 **3-2** 胺而獲得。或者，式 **3-3** 化合物之胺取代基可經由在該項技術中所熟知的反應條件(其由適當觸媒(諸如乙酸鈣(II)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 、適當配位基(諸如 1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)(BINAP)或 4,5-雙(二苯基)-9,9-二甲基二苯並呋喃(Xantphos)、和適當鹼(諸如碳酸鈉)所組成，在適當溶劑(諸如甲苯或 1,4-二噁烷)中)下與式 **3-2** 胺偶合而引入。Boc 保護基可接著使用在適當溶劑(諸如甲醇)中之過量氯化氫移除，以產生所欲的式 **3-4** 中間物。式 **3-1** 之三氟甲磺酸酯中間物亦可與式 **3-5** 試劑(其中 R^3 可為隨意地經取代之雜芳基和芳基，及 Z^1 可為 $\text{B}(\text{OR})_2$ ，其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，或其中兩個 (OR) 基團，與彼等所連接之 B 原子一起，形成隨意地經一或多個 C_{1-6} 烷基取代之 5-至 10-員雜環烷基)在適當觸媒(諸如 $[1,1'$ -雙(二苯基)-2,2'-二茂鐵]二氯化鈀(II))、適當鹼(諸如碳酸鈉)、和適當溶劑(諸如 1,4-二噁烷)的存在下反應，以產生式 **3-6** 化合物。最後，式 **3-7** 中間物可接著經由使用在適當溶劑(諸如甲醇或二氯甲烷)中之過量氯化氫從式 **3-6** 化合物移除 Boc 保護基而製備。在此反應流程期間，式 **2-3** 之 R^1 、 R^2 和 b ；式 **3-5** 之 R^3 取代基；及式 **3-3** 之 R^4 和 R^5 應以如終產物式 **I** 或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

流程4



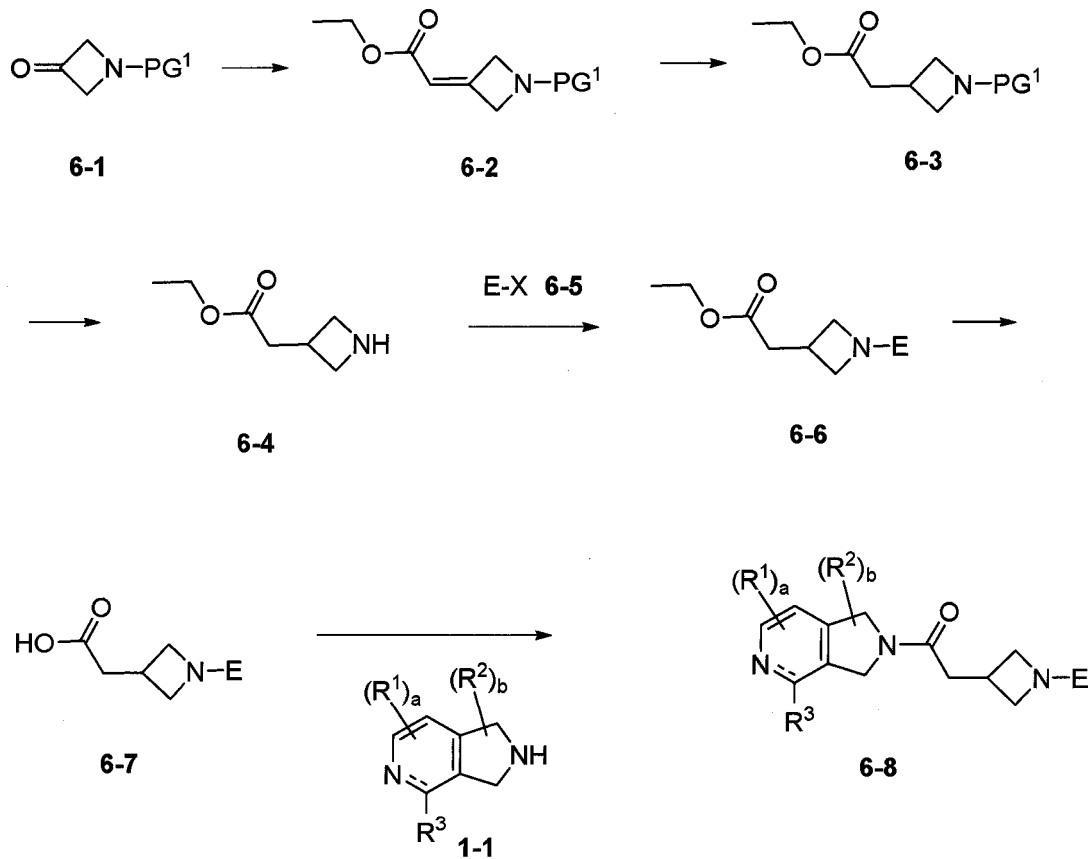
流程4關於可用於流程1中所述之醯胺形成反應中的式**4-4**中間物之製備； R^3 表示可使用該項技術中所熟知的方法很容易從苯甲基位置的醇衍生之取代基，諸如但不限於苯甲胺、烷氧基甲基、和氟化烷基(諸如氟甲基或二氟甲基)。參考流程4，式**3-1**三氟甲磺酸酯可經由在適當觸媒(諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈦(II)和適當鹼(諸如三乙胺)的存在下在甲醇中以一氧化碳(例如，50 psi)羰基化而轉化至式**4-1**甲酯。式**4-2**對應醇可接著藉由以適當還原劑(諸如硼氫化鋰)在適當溶劑(諸如甲醇)中處理式**4-1**化合物而製備。式**4-3**化合物可接著使用該項技術中所熟知的反應條件和合成順序以將式**4-2**之醇基團轉化至取代基 R^3 而製備。可接著使用過量的氯化氫在適當溶劑(諸如甲醇或二氯甲烷)中移除Boc保護基，以產生所欲之式**4-4**中間物。在此反應流程期間，式**3-1**之 R^1 、 R^2 和b；及式**4-**

3之R³取代基應以如終產物式I或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。



流程5關於可使用於流程1中所述之醯胺形成反應的式5-4中間物之製備。參考流程5，式5-1化合物，其中R^A基團可為相同或不同，皆來自彼此及來自式5-2化合物中之R^B，且其為市售或藉由該項技術中所熟知的方法，可與式5-2之腈試劑，在LED光(日光LED燈泡)和適當觸媒(諸如二羰基環戊二烯基鈷(I))的存在下，在適當溶劑(諸如二甲苯)中於高溫(諸如135℃)下進行[2+2+2]環加成反應獲得。例如，式5-1之R^A可以如上所述的R¹及/或R³中所述之取代基表示，和式5-2之R^B可以如上所述的R¹中所述之取代基表示。可接著使用過量的氯化氫在適當溶劑(諸如甲醇或二氯甲烷)中將所得式5-3之吡啶去保護，以產生所欲之式5-4中間物。在此反應流程期間，式5-1之R^A；及式5-2之R^B取代基應以如終產物式I或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

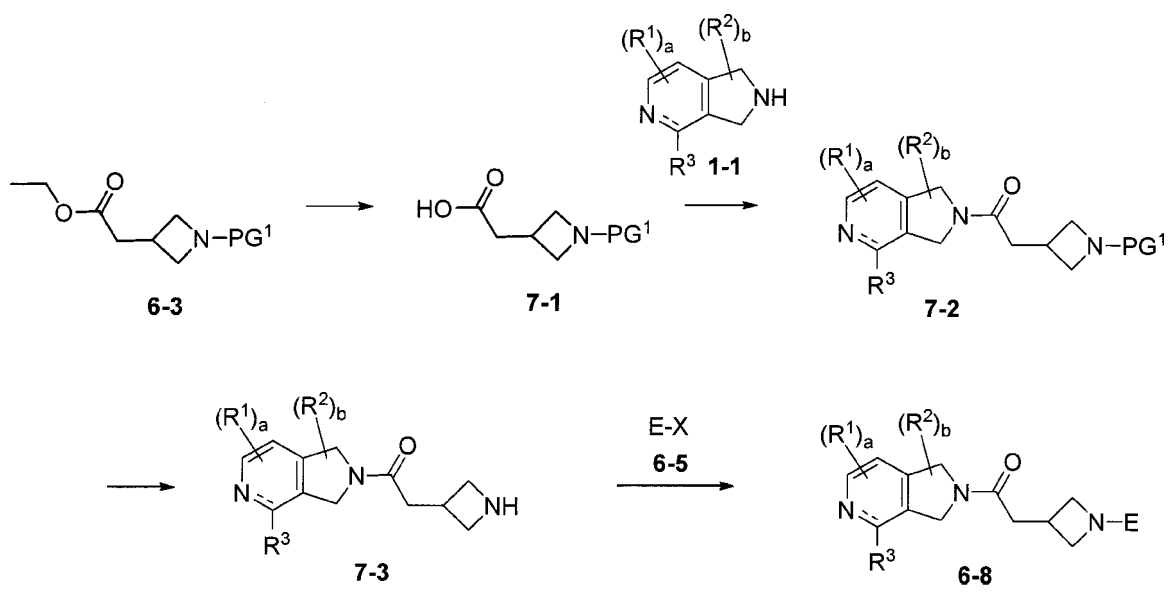
流程 6



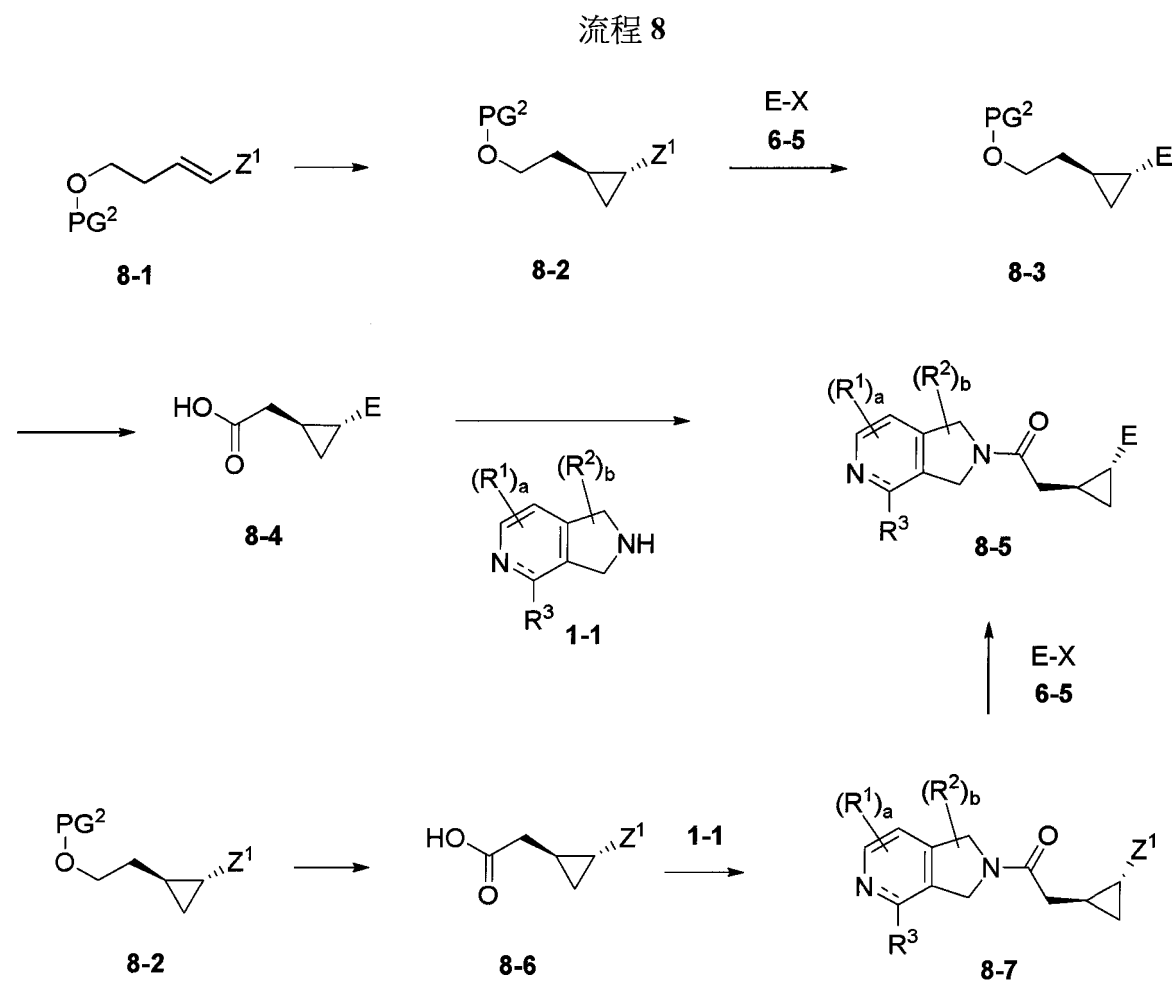
流程 6 關於式 **6-8** 化合物之製備。參考流程 6，式 **6-1** 化合物為市售或可藉由該項技術中所熟知的方法獲得，其中 PG^1 為適當保護基諸如 Boc。式 **6-1** 化合物可經由使用適當試劑(諸如(羰基乙氧基亞甲基)三苯基磷烷)之 Wittig 烯烴化而轉化成式 **6-2** 化合物。式 **6-3** 化合物可接著經由在適當觸媒(諸如 10% 鈀/碳)存在下在適當溶劑(諸如三級丁基甲醚)中氫化而獲得。在使用該項技術中所熟知的方法移除 PG^1 之後可獲得式 **6-4** 吡啶中間物。適當末端取代基(E 如上所述)可經由該項技術中所熟知的適當偶合條件以式 **6-5** 試劑(其中 E 係如上文所述且 X 為 Cl、Br 或 I)引入，以產生式 **6-6** 化合物。例如，當 E 為雜芳基且 X 係為於雜芳基氮原子的

鄰位或對位時，則偶合反應可經由該項技術中所熟知的 S_NAr 反應在適當鹼(諸如三乙胺)及適當鹽(諸如氟化銫)存在下，在適當溶劑(諸如二甲基亞砜(DMSO))中達成。在另一實例中，其中 E 為芳基或雜芳基及 X 為不以雜芳基氮活化之 Cl、Br 或 I，偶合反應可在適當觸媒(諸如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)[$Pd_2(dba)_3$]、適當配位基(諸如 1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)(BINAP)或 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃(Xantphos))、和適當鹼(諸如碳酸銫)的存在下，在適當溶劑(諸如甲苯或 1,4-二噁烷)中達到。式 6-6 化合物可接著經由酯水解，使用適當鹼(諸如氫氧化鈉或氫氧化鋰)而轉化至對應的式 6-7 羧酸。式 6-8 化合物可接著經由如流程 1 中所述之醯胺形成反應而自式 6-7 羧酸及式 1-1 胺製備。在此反應流程期間，式 1-1 之 R^1 、 R^2 、 R^3 、a 和 b；及式 6-5 中之 E 應以如終產物式 I 或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

流程 7



流程 7 關於式 **6-8** 化合物之替代製備。參考流程 7，式 **6-3** 化合物 (其中 PG^1 係如上所述) 可轉化至對應的式 **7-1** 羧酸，其可使用流程 1 中所述之條件與式 **1-1** 胺偶合，以產生式 **7-2** 化合物。可使用該項技術中所熟知的方法移除保護基 PG^1 ，以提供式 **7-3** 化合物，其可使用流程 6 中所述之偶合條件轉化至式 **6-8** 化合物。在此反應流程期間，式 **1-1** 之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 和 b ；及式 **6-5** 中之 E 應以如終產物式 **I** 或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

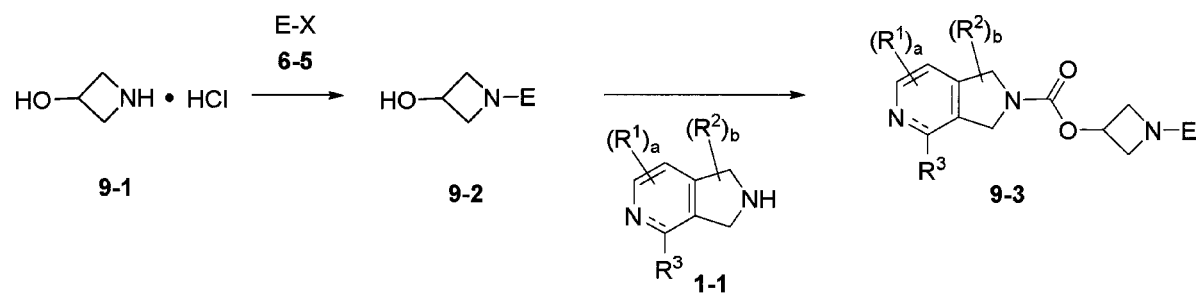


流程 8 關於式 **8-5** 化合物之製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 b 、和 E 係如上所述。該流程中的化合物係描述為單一

鏡像異構物，僅用於說明目的：彼等可為鏡像異構物，或其混合物。參考流程 8，式 **8-1** 化合物，其中 PG^2 為以矽基為主之適當保護基（諸如三級丁基（二甲基）矽基（TBDMS）基），及 Z^1 為硼酸酯 $\text{B}(\text{OR})_2$ （其中各 R 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基或其中二個 $-\text{OR}$ 基團，與彼等所連接之 B 原子一起，形成隨意地經取代之 5-至 10-員雜環烷基）為市售或可藉由該項技術中所熟知的方法獲得。式 **8-1** 化合物可經由該項技術中所熟知的環丙烷化反應轉化至式 **8-2** 化合物。典型的程序包括在適當酸（諸如三氯乙酸）的存在下、在適當溶劑（諸如二氯甲烷）中以衍生自二碘甲烷和二乙基鋅的鋅酸鹽物質處理烯烴。式 **8-3** 化合物可為經由式 **8-2** 化合物和式 **6-5** 之試劑（其中 E 為芳基或雜芳基且 X 為 Cl 、 Br 、或 I ）在適當觸媒（諸如乙酸鈮(II)）及適當配位基（諸如二（1-金剛烷基）-正丁基膦（cataCXium® A））的存在下、在適當鹼（諸如碳酸銨）的存在下及在適當溶劑（諸如 2-甲基丁-2-醇）中的 Suzuki 偶合製備。在適當觸媒（諸如氯化鈮(III)）的存在下以適當試劑（諸如過碘酸鈉）氧化後，式 **8-3** 化合物可轉化至對應式 **8-4** 羧酸，其依次使用流程 1 中描述之醯胺形成條件可與式 **1-1** 胺偶合以產生式 **8-5** 化合物。或者，使用上述條件可將式 **8-2** 化合物轉化至對應羧酸 **8-6**，其可接著經由醯胺形成與式 **1-1** 胺偶合以提供式 **8-7** 化合物。可接著經由使用上述條件的式 **8-7** 化合物與式 **6-5** 之試劑的偶合反應獲得式 **8-5** 化合物。在此反應流程期間，式 **1-1** 之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、和 b ；及式 **6-5** 中之 E 應以如終產物式 **I** 或其經保護之變型中所欲

之相同部份表示。

流程 9



流程 9 關於式 **9-3** 化合物之製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 b 、和 E 係如上所述。參考流程 9，式 **9-2** 化合物可經由吡啶-3-醇，鹽酸鹽 (**9-1**) 與式 **6-5** 之試劑 (其中 E 為芳基或雜芳基且 X 為 Cl 、 Br 、或 I) 的偶合製備。例如，當 E 為雜芳基和 X 位在雜芳基氮原子之鄰位或對位時，偶合反應可經由該項技術中所熟知的 S_NAr 反應在適當鹼 (諸如三乙胺) 和適當鹽 (諸如氟化銫) 的存在下在適當溶劑 (諸如二甲亞砜 (DMSO)) 中達到。在另一實例中， E 為芳基或雜芳基及 X 為不被雜芳基氮所活化之 Cl 、 Br 或 I ，則偶合反應可在適當觸媒 (諸如參 (二苯亞甲基丙酮) 二鈀 (0) [$Pd_2(dba)_3$])、適當配位基 (諸如 1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙 (二苯基膦) (BINAP) 和 4,5-雙 (二苯基膦)-9,9-二甲基二苯並呋喃 (Xantphos)) 及適當鹼 (諸如碳酸銫) 的存在下，在適當溶劑 (諸如甲苯或 1,4-二噁烷) 達到。所欲之式 **9-3** 化合物可接著使用適當活化試劑 (諸如碳酸雙 (五氟苯基) 酯或) 碳酸雙 (三氯甲基) 酯，在適當鹼 (諸如三乙胺) 和隨意的觸媒 (諸如 4-(二甲胺基) 吡啶) 的存在下，在適當溶劑 (諸如乙腈或二氯甲烷) 中從式 **9-2** 之

醇和式 **1-1** 胺之偶合製備在此反應流程期間，式 **1-1** 之 R^1 、 R^2 、 R^3 、a、和 b；及式 **6-5** 中之 E 應以如終產物式 **I** 或其經保護之變型中所欲之相同部份表示。

可用於製造本發明化合物之額外起始材料及中間物可自化學供應商(諸如 Sigma-Aldrich)獲得或可根據化學技術中所述之方法製造。

熟習該項技術者可認知：在本文所述之所有流程中，若在化合物結構之一基團(諸如取代基(例如) R^1 、 R^2 、 R^3 、L、A、和 E 等等)上存在官能(反應性)基，則在適當及/或需要時，使用熟習該項技術者所熟知的方式可進行進一步修飾。例如，可將 -CN 基水解以提供醯胺基；可將羧酸轉化成醯胺；可將羧酸轉化成酯，該酯繼而可還原至醇，該醇依序可進一步修飾。就另一實例而言，OH 基可轉化成較佳脫離基(諸如甲磺酸根)，其繼而適合於親核取代(諸如藉由氰離子(CN⁻))。就另一實例而言，-S-可氧化至 -S(=O)-及/或 -S(=O)₂-。就又一實例而言，不飽和鍵(諸如 C=C 或 C≡C)可藉由氫化而還原成飽和鍵。在一些實施態樣中，一級胺或二級胺基團(存在於取代基諸如 R^1 、 R^2 、L、A、E 等等上)可藉由使其與適當的試劑(諸如醯氯、磺醯氯、異氰酸酯或異硫氰酸酯化合物)反應而轉化成醯胺、磺醯胺、脲或硫脲基團。熟習該項技術者應認知更多該等修飾。因此，可將具有含有官能基之取代基的式 **I** 化合物轉化至具有不同取代基之另一式 **I** 化合物。

類似地，熟習該項技術者亦可認知：本文所述之所有

流程中，若在取代基(諸如 R^1 、 R^2 、 R^3 、L、A、和E、等等)上存在官能(反應性)基，則在適當及/或需要時，可在本文所述之合成流程的過程中將此等官能基進行保護/去保護。例如，OH基可以苯甲基、甲基、或乙醯基保護，其可在合成方法的後期階段中去保護且轉化回OH基。就另一實例而言， NH_2 基可以苯甲氧羰基(Cbz)或BOC基保護；可在合成方法的後期階段中經由去保護進行回至 NH_2 基之轉化。

如本文所用，術語"反應(reating)"(或"反應(reaction)"或"反應(reacted)")係指使所指定之化學反應物接近，使得以發生化學轉換以產生與任何最初引入系統中者不同的化合物。反應可在溶劑存在或不存在下進行。

式I化合物可以立體異構物(諸如阻轉異構物、消旋物、鏡像異構物或非鏡像異構物)存在。用於製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包括從適當光學純前驅物之掌性合成或使用(例如)掌性高效液相層析(HPLC)解析消旋物。或者，消旋物(或消旋前驅物)可與適當光學活性化合物(例如醇)反應，或在化合物含有酸性或鹼性基團之情形下，與酸或鹼(諸如酒石酸或1-苯基乙胺)反應。所得非鏡像異構物混合物可以層析及/或分晶狀分離，且非鏡像異構物中之一或二者係以熟習該項技術者所熟知的方式轉化成對應的純鏡像異構物。掌性式I化合物(及其掌性前驅物)可如下以鏡像異構物濃化形式獲得：使用層析法(通常為HPLC)，使用混合型溶劑系統(諸如但不限於水性加上乙

腈，其任一者或二者可含有添加劑(諸如三氟乙酸、甲酸、濃氫氧化銨)，或超臨界流體層析法，其使用二氧化碳與隨意地含有添加劑(諸如二乙胺或氫氧化銨)的有機溶劑(諸如甲醇或乙腈)之組合在不對稱樹脂上以由含有從0%至50%2-丙醇(通常為從2%至20%)及從0%至5%的烷基胺(通常為0.1%二乙胺)的烴(通常為庚烷或己烷)所組成的移動相進行。溶析液之濃縮提供濃化混合物。立體異構晶團(conglomerate)可以熟習此項技術者已知的習知技術分離。參見例如E. L. Eliel和S. H. Wilen之Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley, New York, 1994)，將其揭示內容以全文引用方式併入本文中。適當立體選擇技術為彼等一般技術人員所熟知者。

本發明將藉由具體實施例更詳細地說明。下列實施例為說明之目的提供，而不意欲以任何方式限制本發明。彼等熟習該項技術者將輕易知道各種可改變或修飾以實質地產生相同結果之非關鍵性參數。本發明範圍內之額外化合物可使用這些實施例中所說明的方法，單獨地或與該項技術中一般已知的技術組合地製備。在下列實施例及製備中，"DMSO"意指二甲亞砜，與濃度有關之"N"意指當量濃度，"M"意指莫耳濃度，"mL"意指毫升，"mmol"意指毫莫耳，" μmol "意指微莫耳，"eq."意指當量，" $^{\circ}\text{C}$ "意指攝氏度數，"MHz"意指百萬赫，"HPLC"意指高效液相層析。

【實施方式】

實驗程序

下列說明本發明各種化合物之合成。本發明範圍內之額外化合物可使用這些實例中所說明的方法，單獨地或與該項技術中一般已知的技術組合地製備。

通常在惰性氛圍(氮或氬)下進行實驗，特別在採用氧-或水分敏感性試劑或中間物之情形下。商業溶劑及試劑通常未經進一步純化即使用。在適當時採用無水溶劑，通常係來自 Acros Organics 之 AcroSeal® 產品、來自 Sigma-Aldrich 之 Aldrich® Sure/Seal™、或來自 EMD Chemicals 之 DriSolv® 產品。在其他情形下，使商業溶劑通過裝滿 4Å 分子篩之管柱直至達到下列關於水的 QC 標準為止：a) 對於二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺及四氫呋喃為 <100ppm；b) 對於甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺為 <180ppm。就非常敏感的反應而言，進一步使用金屬鈉、氫化鈣或分子篩處理溶劑，且在即將使用之前蒸餾。產物通常在進行其他反應或提交進行生物測試之前在真空下乾燥。自液相層析-質譜(LCMS)、大氣壓化學游離(APCI)或氣相層析-質譜(GCMS)儀器來報告質譜數據。核磁共振(NMR)數據之化學位移係以參照來自所使用的氘化溶劑之殘餘峰的百萬分率(ppm, δ)表示。在一些實例中，進行掌性分離以分離某些本發明化合物的鏡像異構物(在一些實施例中，根據彼等之溶析順序，將所分離之非鏡像異構物指定為 ENT-1 和 ENT-2)。在一些實施例中，使用偏光計測量鏡像異構物之旋光度。根據其觀測之旋光度數據(或其

比旋光度數據)，將具有順時針旋轉之鏡像異構物指定為 (+)-鏡像異構物且將具有逆時針旋轉之鏡像異構物指定為 (-)-鏡像異構物。消旋化合物由鄰近結構的 (+/-) 之存在表示；在該等情形下，所指示之立體化學表示化合物的取代基之相對(而非絕對)組態。

透過可檢測中間物進行的反應通常係藉由 LCMS 追蹤，且在添加後續試劑之前使進行至完全轉化。對於參考其他實施例或方法中之程序的合成，反應條件(反應時間及溫度)可改變。一般而言，藉由薄層層析或質譜追蹤反應，且在適當時實施後處理。實驗之間的純化可有所不同：一般而言，選擇用於溶析液/梯度之溶劑及溶劑比率以提供適當 R_f 或滯留時間。在此等製備及實施例中的所有起始材料為市售或可藉由該項技術中已知或如本文所述之方法製備。

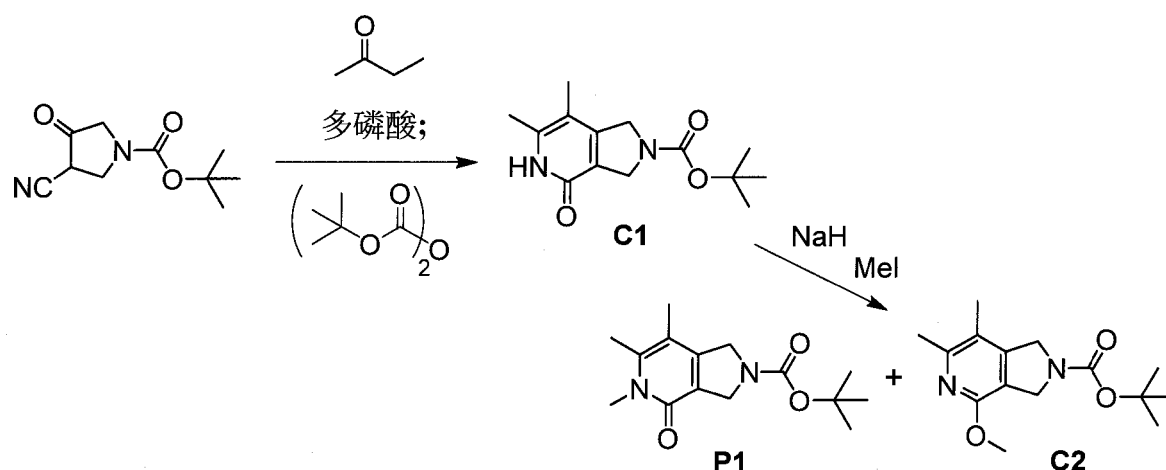
下列為可出現在本文所述之實驗程序中的縮寫：

BINAP=1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)；Boc=三級丁氧羰基；br=寬峰；n-BuLi=正丁基鋰；CDCl₃=氘氯仿；CD₃OD=氘甲醇；CF₃COOH=三氟乙酸；CpCo(CO)₂=二羰基環戊二烯基鈷(I)；Cs₂CO₃=碳酸鈯；d=雙重峰；dd=雙重雙重峰；ddd=參重雙重峰；cataCXium® A=雙(1-金剛烷基)-丁基膦烷；ENT-1=第一溶析鏡像異構物；ENT-2=第二溶析鏡像異構物；g=克；GCMS=氣相層析-質譜法；HATU=O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；HCl=氫氯酸；HPLC=高效液相層析法；

Hz=赫茲； K_2CO_3 =碳酸鉀；LCMS=液相層析質譜法；m=多重峰；M=莫耳；mg=毫克；MHz=百萬赫茲；mL=毫升； μ L=微升；mmol=毫莫耳； μ mol=微莫耳；mol=莫耳；NaH=氫化鈉； $NaHCO_3$ =碳酸氫鈉；NaOAc=乙酸鈉； NEt_3 =三乙胺； NH_4Cl =氯化銨； $NH_2OH \cdot HCl$ =羥胺鹽酸鹽；NMR=核磁共振；NOE=核奧佛豪瑟效應 (Nuclear Overhauser effect)； $Pd_2(dba)_3$ =參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)； $Pd(dppf)Cl_2$ =[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯化鈀(II)； $Pd(OAc)_2$ =乙酸鈀(II)； PPh_3 =三苯膦；psi=磅/平方吋；q=四重峰；s=單重峰；SPhos Pd G2=氯(2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)；t=三重峰；Xantphos=4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呋喃。

製備 P1

5,6,7-三甲基-4-側氧-1,3,4,5-四氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(P1)



步驟 1. 6,7-二甲基-4-側氧-1,3,4,5-四氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C1**)的合成。

將3-氰基-4-側氧吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(5.00 g, 23.8 mmol)在丁-2-酮(20 mL)中的混合物加至在100℃下之多磷酸(100 g)，並將反應混合物在100℃至120℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至15℃後，經由加水(1.5 L)將其淬滅，並使用固體氫氧化鈉將混合物之pH調整至10 - 11。添加二碳酸二-三級丁酯(10.0 g, 45.8 mmol)，並將反應混合物在15℃下攪拌15小時，隨即將其過濾。隨後用水(7×50 mL)和用三級丁基甲基醚和石油醚的混合物(1:1; 7×40 mL)洗滌所收集的固體以提供呈灰白色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：4.0 g, 15 mmol, 63%。LCMS m/z 264.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.6-12.5 (br s, 1H), 4.65-4.48 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), [1.52 (s)和1.51 (s), 總計9H]。

步驟 2. 5,6,7-三甲基-4-側氧-1,3,4,5-四氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**P1**)的合成。

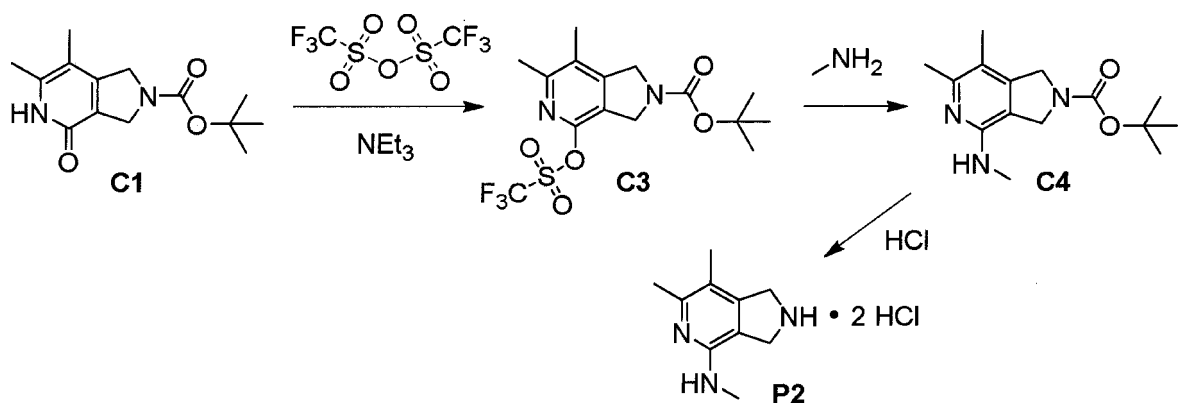
將氫化鈉(在礦物油中之60%分散液; 567 mg, 14.2 mmol)分批加至**C1** (2.50 g, 9.46 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之0℃懸浮液，和將反應混合物在室溫(18℃)下攪拌30分鐘。然後將碘甲烷(1.61 g, 11.3 mmol)加至反應混合物中並繼續攪拌2小時，隨即將反應混合物倒入水

(200 mL)中和用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將合併的萃取物用水(3×300 mL)和用飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在矽膠上之層析(溶析液：60：1 二氯甲烷/甲醇)提供呈淡黃色固體之**P1**。產率：912 mg，3.28 mmol，35%。LCMS m/z 278.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.62-4.50 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), [1.52 (s)和1.50 (s), 總計9H]。

也分離，並經由矽膠層析法(溶析液：15：1 石油醚/乙酸乙酯)進一步純化，為副產物4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C2**)，呈淡黃色固體。產率：100 mg，0.36 mmol，4%。LCMS m/z 278.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63-4.49 (m, 4H), [3.94 (s)和3.93 (s), 總計3H], 2.41 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), [1.53 (s)和1.51 (s), 總計9H]。自彼等的 ^1H NMR光譜之分析，推測**P1**和**C2**都以旋轉異構物的混合物存在。

製備 **P2**

N,6,7-三甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽(**P2**)



步驟 1. 6,7-二甲基-4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C3**)的合成。

將三乙胺(24.9 g, 246 mmol)和三氟甲磺酸酐(58.7 g, 208 mmol)加至**C1**(50.0 g, 189 mmol)在二氯甲烷(2 L)中之0℃溶液。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，隨即用水(50 mL)將其淬滅並用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(500 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法(溶析液：5：1 石油醚/乙酸乙酯)提供呈淡黃色固體之產物。產率：54.0 g, 136 mmol, 72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79-4.61 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

步驟 2. 6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C4**)的合成。

將化合物**C3** (3.5 g, 8.8 mmol)與甲胺在四氫呋喃(2.0 M, 70 mL, 140 mmol)中的溶液混合，和將反應混合物在90℃下攪拌40小時。接著將其在真空中濃縮，並藉由矽膠層析法(梯度：在石油醚中之20%至33%乙酸乙酯)將殘餘

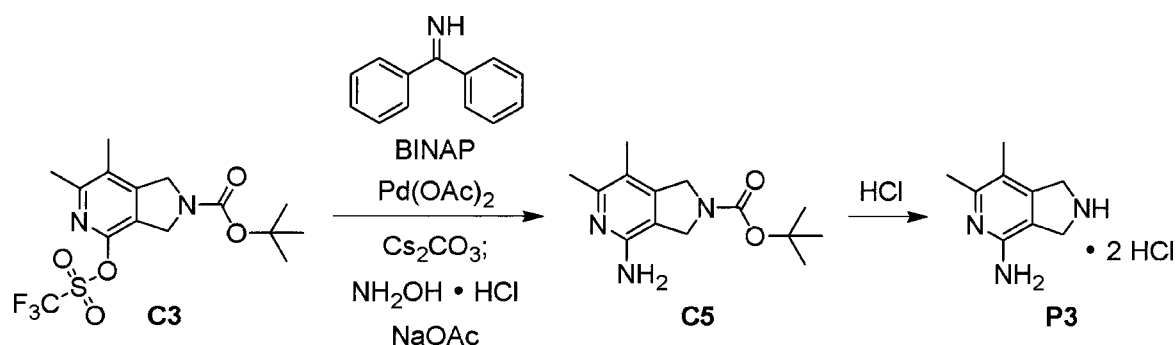
物純化以提供呈白色固體之產物。自 ^1H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：1.25 g，4.51 mmol，51%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.59-4.41 (m, 4H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.03 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), [1.53 (s)和1.52 (s)], 總計9H。

步驟3. N,6,7-三甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽(**P2**)的合成。

將氯化氫在甲醇中的溶液(4 M, 206 mL)以逐滴的方式加至**C4**(11.45 g, 41.28 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中之0℃溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，隨即在真空中移除溶劑，提供呈白色固體之產物。產率：10.32 g，41.25 mmol，定量。LCMS m/z 178.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)，特徵峰： δ 10.38-10.23 (br s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.04 (br s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

製備 P3

6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽(**P3**)



步驟 1. 4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C5**)的合成。

將 **C3** (9.20 g, 23.2 mmol)、1,1'-二苯基甲亞胺(6.31 g, 34.8 mmol)、乙酸鈣(II) (521 mg, 2.32 mmol)、1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)(BINAP; 1.45 g, 2.33 mmol)、和碳酸銨(11.3 g, 34.7 mmol)在甲苯(100 mL)中的混合物在 100°C 下加熱 16 小時，隨即過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解在甲醇(100 mL)中並用乙酸鈉(4.0 g, 48.8 mmol)和羥胺鹽酸鹽(3.39 g, 48.8 mmol)處理。將此反應混合物在室溫下攪拌 72 小時。接著將其過濾，並在減壓下濃縮濾液。矽膠層析法(梯度：在石油醚中之 33% 至 100% 乙酸乙酯)接著從乙酸乙酯結晶。將所得固體用三級丁基甲基醚(3×10 mL)洗滌以提供呈灰白色固體之產物。產率：5.0 g, 19 mmol, 82%。LCMS m/z 264.0 $[M+H]^+$ 。

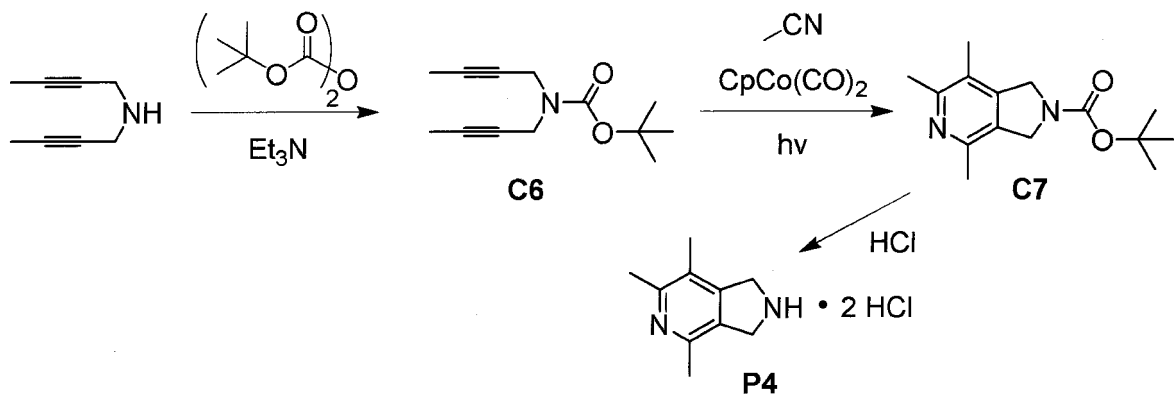
步驟 2. 6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽(**P3**)的合成。

將氯化氫在甲醇中的溶液(4 M, 20 mL, 80 mmol)加

至 **C5** (3.10 g, 11.8 mmol) 在甲醇 (100 mL) 中的溶液，和將反應混合物在室溫 (10°C) 下攪拌 18 小時。在減壓下移除溶劑提供呈白色固體之產物。產率：2.2 g, 9.3 mmol, 79%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39-10.21 (br s, 2H), 7.88-7.69 (br s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

製備 P4

4,6,7-三甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽 (**P4**)



步驟 1. 二丁-2-炔-1-基胺甲酸三級丁酯 (**C6**) 的合成。

將三乙胺 (2.30 mL, 16.5 mmol)，接著二碳酸二-三級丁酯 (2.70 g, 12.4 mmol) 加至 N-(丁-2-炔-1-基)丁-2-炔-1-胺 (1.00 g, 8.25 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中之 0°C 溶液。使冰浴融化並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後將其用水洗滌兩次和用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次；將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將所得材料在矽膠上層析 (梯度：在庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯，接著在

庚烷中之0%至30%乙酸乙酯)層析兩次，提供呈無色油之產物。產率：1.09 g，4.93 mmol，60%。GCMS m/z 221.1 $[M^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (br s, 4H), 1.82 (t, $J=2.4$ Hz, 6H), 1.48 (s, 9H)。

步驟2. 4,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C7**)的合成。

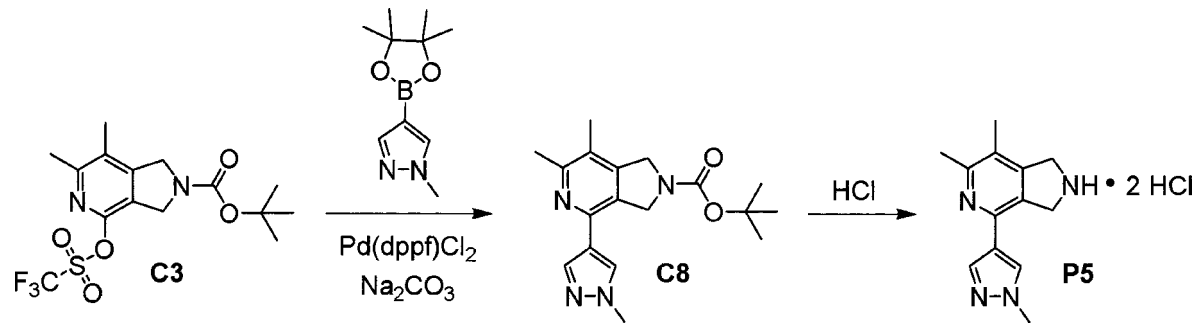
將二羰基環戊二烯基鈷(I)(10.2 mg，56.5 μ mol)加至**C6**(115 mg，0.520 mmol)、乙腈 (0.30 mL，5.7 mmol)、和二甲苯(6 mL)的混合物。將反應瓶以氬氣覆蓋，密封，並在135°C下加熱過夜，同時以120瓦日光LED燈泡照射。接著將反應混合物在真空中濃縮，並經由矽膠層析法(梯度：在庚烷中之0%至100%乙酸乙酯)純化殘餘物。獲得呈灰白色固體之產物。產率：30 mg，0.11 mmol，21%。LCMS m/z 263.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65-4.54 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

步驟3. 4,6,7-三甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽(**P4**)的合成。

將氯化氫在1,4-二噁烷(4 M；1 mL，4 mmol)中的溶液加至**C7**(30 mg，0.11 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液並將反應混合物攪拌在室溫下過夜。然後在真空中將其濃縮並用於進一步合成而無需純化。產率：假設定量。

製備 P5

6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽(P5)



步驟 1. 6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(C8)的合成。

將 C3 (500 mg, 1.26 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(dioxaborolan)-2-基)-1H-吡唑(289 mg, 1.39 mmol)、和[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)(46.1 mg, 63.0 μmol)在飽和碳酸鈉水溶液(5 mL)和1,4-二噁烷(15 mL)的混合物中之混合物脫氣三次並在100℃下攪拌。16小時後，將反應混合物倒入水(50 mL)中及用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併的有機層依次用水(100 mL)和用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法(梯度：在石油醚中之25%至50%乙酸乙酯)提供呈淡黃色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：220 mg, 0.670 mmol, 53%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [7.94 (s)和7.89 (s), 總計1H], [7.83 (s)和7.81 (s),

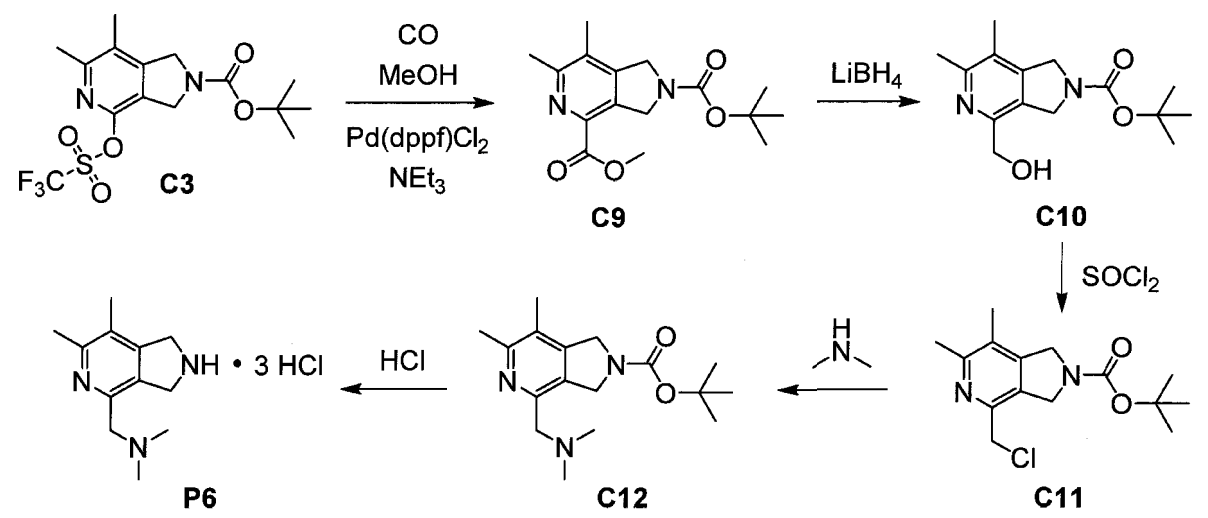
總計 1H], [4.82 (s), 4.78 (s), 4.65 (s),和 4.60 (s), 總計 4H], [3.98 (s)和 3.95 (s), 總計 3H], 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟 2. 6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽(**P5**)的合成。

將氯化氫(在乙酸乙酯中的溶液；5 mL)加至 **C8** (220 mg, 0.670 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 30 分鐘，隨即將其在真空中濃縮以提供呈黃色固體之產物，其用於進一步合成而無需另外純化。產率：175 mg, 0.581 mmol, 87%。

製備 P6

1-(6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺，三鹽酸鹽(**P6**)



步驟 1. 6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2,4-二甲酸 2-三級丁酯 4-甲酯(**C9**)的合成。

將 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)(369 mg, 0.504 mmol)和三乙胺(1.53 g, 15.1 mmol)加至 **C3** (4.00 g, 10.1 mmol)在甲醇(180 mL)中之 20°C 懸浮液。將反應混合物在高壓釜中於 50°C 在 50 psi 的一氧化碳下攪拌 22 小時，隨即將其在真空中濃縮。使用矽膠層析法(梯度：在石油醚中之 25% 至 50% 乙酸乙酯)純化殘餘物以提供呈淡黃色固體之產物。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：2.80 g, 9.14 mmol, 90%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [5.01 (s) 和 4.99 (s), 總計 2H], [4.68 (s) 和 4.62 (s), 總計 2H], [4.01 (s) 和 3.98 (s), 總計 3H], 2.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 2. 4-(羥甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C10**)的合成。

將硼氫化鋰(711 mg, 32.6 mmol)加至 **C9** (2.0 g, 6.53 mmol)在甲醇(50 mL)中的溶液，並將反應混合物在室溫(20°C)下攪拌 18 小時。然後將其蒸發至乾燥，再溶於二氯甲烷(30 mL)中並用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)處理；將水層用二氯甲烷(2×30 mL)萃取，並將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在矽膠上之層析(梯度：在石油醚中之 50% 至 100% 乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。產率：1.50 g, 5.39 mmol, 83%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.67-4.54 (m, 6H), 4.37-4.21 (v br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.53

(s, 9H)。

步驟 3. 4-(氯甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C11**)的合成。

將亞硫醯氯(513 mg, 4.31 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液滴加至**C10**(400 mg, 1.44 mmol)在二氯甲烷(45 mL)中之0℃溶液。添加完成後，將反應混合物在室溫(20℃)下攪拌2小時，隨即將其倒進飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)。將水層用二氯甲烷(2×30 mL)萃取，並將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，及在真空中濃縮以提供呈淡黃色油之產物。產率：400 mg, 1.35 mmol, 94%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.60 (m, 6H), 2.61 (br s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 4. 4-[(二甲胺基)甲基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C12**)的合成。

將二甲胺(在水中之33%溶液；5 mL)加至**C11**(400 mg, 1.35 mmol)在甲醇(5 mL)中的溶液。將反應混合物在22℃下攪拌17小時，隨即將其在真空中濃縮。添加水(20 mL)，並且將所得混合物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供呈淡黃色油之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：400 mg, 1.31 mmol, 97%。¹H NMR (400 MHz,

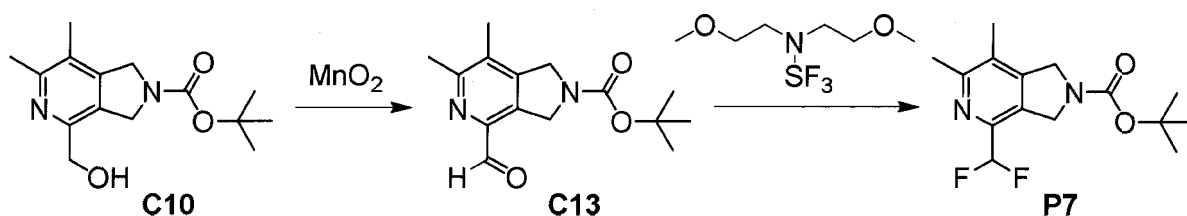
CDCl₃) δ [4.77 (s), 4.68 (s), 4.62 (s), 和 4.57 (s), 總計 4H], 3.47 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 5. 1-(6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺，三鹽酸鹽(**P6**)的合成。

將 **C12**(400 mg, 1.31 mmol)在甲醇(8 mL)中的溶液以氯化氫(在甲醇中之 4 M 溶液; 4.0 mL, 16 mmol)處理，並將反應混合物在室溫(20°C)下攪拌 15 小時。在減壓下移除溶劑提供呈淡褐色固體之產物。產率: 300 mg, 0.953 mmol, 73%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.85 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

製備 P7

4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**P7**)



步驟 1. 4-甲醯基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C13**)的合成。

將 **C10** (500 mg, 1.80 mmol)和氧化錳(IV)(781 mg,

8.98 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)中的混合物在90℃下攪拌18小時。然後經由過濾移除氧化劑，並將濾餅用二氯甲烷(50 mL)洗滌；將合併的濾液在真空中濃縮以提供呈淡綠色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：400 mg，1.45 mmol，81%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), [5.01 (s)和4.96 (s), 總計2H], [4.66 (s)和4.60 (s), 總計2H], 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

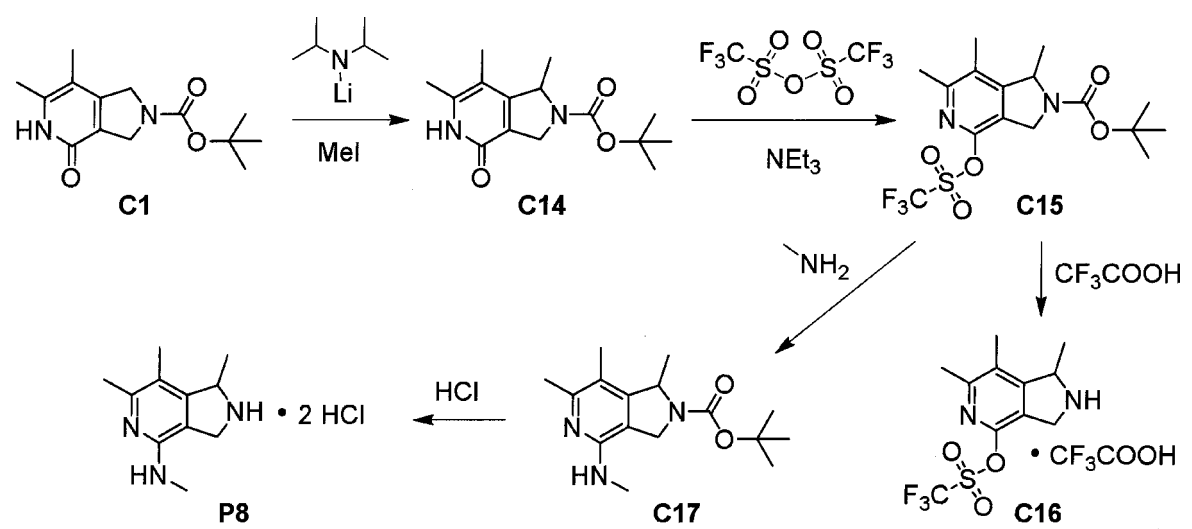
步驟2. 4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**P7**)的合成。

將[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫(Deoxo-Fluor[®]；641 mg，2.90 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液經5分鐘逐滴添加至**C13** (400 mg，1.45 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之-20℃溶液。經4小時使反應混合物從-20℃加熱至室溫(10℃至15℃)，隨即LCMS分析指示產物形成：LCMS m/z 298.8 [M+H]⁺。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，並將所得混合物用二氯甲烷(3×40 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：在石油醚中之17%至33%乙酸乙酯)的純化提供呈淡黃色固體之產物。產率：270 mg，0.905 mmol，62%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [6.60 (t, J_{HF}=55.2 Hz)和6.59 (t, J_{HF}=55.0 Hz), 總計1H], [4.90 (s)和4.84 (s), 總計2H], [4.65 (s)和4.60 (s),

總計 2H], 2.54 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

製備 P8

N,1,6,7-四甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽 (P8)



步驟 1. 1,6,7-三甲基-4-側氧-1,3,4,5-四氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯 (C14) 的合成。

將二異丙基胺 (307 μ L, 2.19 mmol) 在四氫呋喃 (9.5 mL) 中的溶液冷卻至 -78 $^{\circ}$ C 並以逐滴的方式用正丁基鋰 (2.7 M 溶液; 0.77 mL, 2.1 mmol) 處理。將溶液在 -78 $^{\circ}$ C 下攪拌 30 分鐘後，將其從冷卻浴中取出約 4 分鐘，且再冷卻，隨即一次性加入 C1 (250 mg, 0.946 mmol)。在 -78 $^{\circ}$ C 下繼續攪拌 30 分鐘，並接著加入碘甲烷 (70.7 μ L, 1.14 mmol)。5 分鐘後，將反應混合物從 -78 $^{\circ}$ C 浴中取出並攪拌 30 分鐘，此時藉由加入飽和氯化銨水溶液，接著飽和氯化鈉水溶液 (25 mL) 將反應淬滅。將所得混合物分溶在水 (25 mL) 和乙

酸乙酯(50 mL)之間，並用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取水層。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在矽膠上之層析(梯度：在二氯甲烷中的0%至10%甲醇)提供呈橘色固體之起始材料和產物的混合物(181 mg)；此混合物直接用於下列步驟。自¹H NMR的分析，此材料是由**C14**和**C1**的大致1：1混合物組成；**C14**係推測以旋轉異構物的混合物存在。LCMS m/z 279.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)；將起始材料和產物峰列表：δ 12.85-12.70 (br s, 2H), [5.13-5.05 (m)和4.99-4.91 (m), 總計1H], 4.69-4.42 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), [1.52 (s), 1.52 (s), 1.51 (s),和1.50 (s), 總計18H], [1.45 (d, J=6.2 Hz)和1.42 (d, J=6.2 Hz), 總計3H]。

步驟2. 1,6,7-三甲基-4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C15**)的合成。

以逐滴的方式將三氟甲磺酸酐(118 μL, 0.701 mmol)加至**C14** (來自前面的步驟；181 mg)和三乙胺(123 μL, 0.882 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中之0℃溶液。將反應混合物在0℃下攪拌3小時，隨即在真空中將其濃縮並藉由矽膠層析法(梯度：在庚烷中之0%至60%乙酸乙酯)純化以提供呈膠狀物之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：91.7 mg, 0.223 mmol, 2個

步驟共 24%。LCMS m/z 411.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [5.22 (qd, $J=6.4$, 2.0 Hz)和 5.08 (qd, $J=6.3$, 2.2 Hz), 總計 1H], [4.81 (d, AB 四重峰的一半, $J=15.6$)和 4.71 (d, AB 四重峰的一半, $J=15.3$ Hz), 總計 1H], 4.60 (br d, AB 四重峰的一半, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), [1.54 (s)和 1.52 (s), 總計 9H], [1.49 (d, $J=6.6$ Hz)和 1.46 (d, $J=6.3$ Hz), 總計 3H]。

將少量的此物質經由溶解在三氟乙酸和二氯甲烷的 1 : 1 混合物中去保護。反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘後，在真空中將其濃縮以提供三氟甲烷磺酸 1,6,7-三甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並 [3,4-c] 吡啶-4-基酯，三氟乙酸鹽 (C16)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.0-9.8 (br s, 2H), 5.23 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.72 (AB 四重峰, $J_{AB}=14.9$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=65.6$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。此物質之二維 NOE 研究揭示於 1-位置的次甲基質子與於 7-位置的芳族基團之間的相互作用；此證實步驟 1 之甲基化反應中所指示的區域化學。

步驟 3. 1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c] 吡啶-2-甲酸三級丁酯 (C17) 的合成。

將 C15 (91.7 mg, 0.223 mmol) 和甲胺 (在四氫呋喃中之 2.0 M 溶液；1.79 mL, 3.58 mmol) 在四氫呋喃 (2.0 mL) 中的溶液在 110°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物在真空中濃縮後，經由矽膠層析法 (梯度：在二氯甲烷中的 0% 至 15% 甲

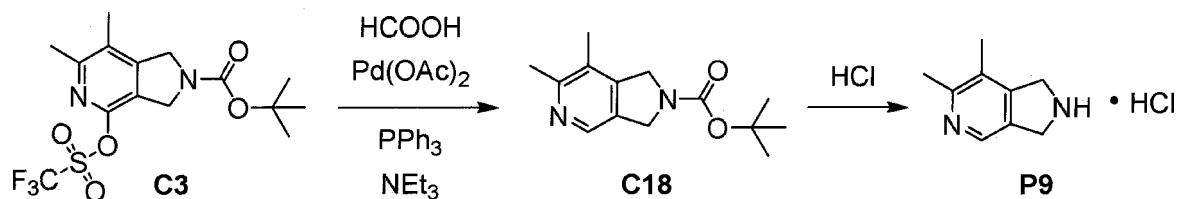
醇)純化殘餘物以提供呈固體之產物。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：48 mg，0.16 mmol，72%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [5.09 (br q, $J=6$ Hz)和 4.96 (br q, $J=6$ Hz), 總計 1H], [4.50 (d, AB 四重峰的一半, $J=13.7$ Hz)和 4.43 (d, AB 四重峰的一半, $J=13.7$ Hz), 總計 1H], [4.36 (br d, AB 四重峰的一半, $J=13.3$ Hz)和 4.35 (br d, AB 四重峰的一半, $J=13.3$ Hz), 總計 1H], 3.81-3.67 (br m, 1H), [3.04 (s)和 3.03 (s), 總計 3H], 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), [1.53 (s)和 1.51 (s), 總計 9H], [1.44 (d, $J=6.2$ Hz)和 1.40 (d, $J=6.2$ Hz), 總計 3H]。

步驟 4. N,1,6,7-四甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽的合成(**P8**)。

以逐滴的方式將氯化氫(在 1,4-二噁烷中之 4.0 M 溶液；2.06 mL，8.24 mmol)加至含有 C17(48 mg，0.16 mmol)的冰冷卻燒瓶。移去冷卻浴，並藉由薄層層析法監測反應；當起始材料被消耗時，添加甲醇(1 mL)，並且將所得混合物在真空中濃縮，提供呈奶油色固體之產物。產率：38 mg，0.14 mmol，88%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (br q, $J=7$ Hz, 1H), 4.59 (br AB 四重峰, $J_{AB}=14.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=44.1$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

製備 P9

6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，鹽酸鹽(P9)



步驟 1. 6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(C18)的合成。

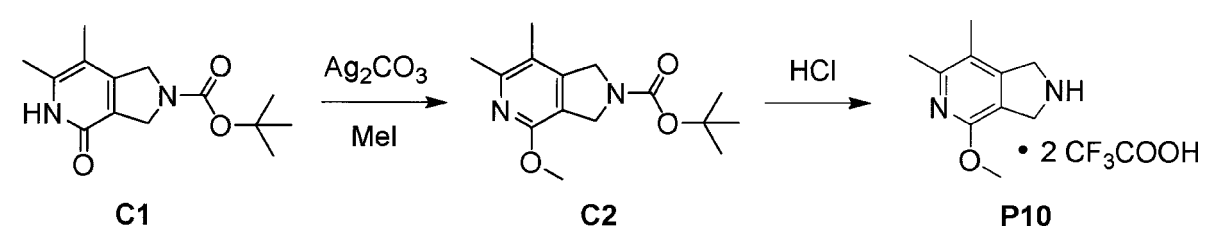
將三苯膦(165 mg, 0.629 mmol)、乙酸鈀(II)(70.8 mg, 0.315 mmol)、三乙胺(1.91 g, 18.9 mmol)、和甲酸(581 mg, 12.6 mmol)加至 C3 (2.50 g, 6.31 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中的溶液。將反應混合物以氮氣吹掃後，將其加熱至60℃經90分鐘，隨即將其倒進水(25 mL)中。將水層用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取並將合併的有機層依次用水(3×20 mL)和用飽和氯化鈉水溶液(2×20 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物與來自使用 C3 (100 mg, 0.25 mmol)進行之類似反應的材料合併且經由矽膠層析法(溶析液：1：1 乙酸乙酯/石油醚)純化。獲得呈淡黃色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。合併產率：1.45 g, 5.84 mmol, 89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [8.27 (s)和8.23 (s), 總計1H], [4.71 (s), 4.68 (s), 4.64 (s),和4.58 (s), 總計4H], 2.52 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), [1.53 (s)和1.52 (s), 總計9H]。

步驟 2. 6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，鹽酸鹽(P9)的合成。

將氯化氫(在甲醇中之 4 M 溶液；2 mL，8 mmol)加至 C18(1.45 g，5.84 mmol)在甲醇(5 mL)中的溶液，並將反應混合物在室溫(20℃)下攪拌 1.5 小時。在真空中移除溶劑提供呈白色固體之產物。產率：950 mg，5.14 mmol，88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55-10.35 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

製備 P10

4-甲氧基-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二(三氟乙酸鹽)(P10)



步驟 1. 4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(C2)的替代合成。

將碘甲烷(483 mg，3.40 mmol)和碳酸銀(469 mg，1.70 mmol)加至 C1(300 mg，1.13 mmol)在氯仿(4 mL)中之懸浮液。將反應混合物在 50℃ 下加熱 18 小時，隨即將其過濾。將濾液在真空中濃縮，並使用矽膠層析法(溶析液：在石油醚中之 17% 乙酸乙酯)純化殘餘物，提供呈白色固體之產

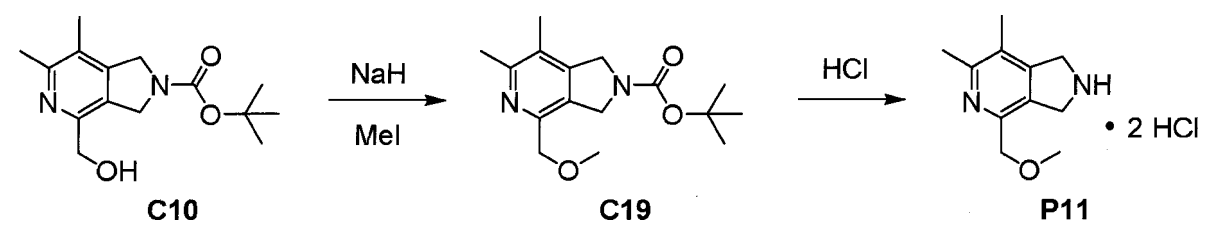
物。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：250 mg，0.898 mmol，79%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.62-4.51 (m, 4H), [3.94 (s)和 3.94 (s), 總計 3H], 2.41 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), [1.53 (s)和 1.52 (s), 總計 9H]。

步驟 2. 4-甲氧基-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二(三氟乙酸鹽)(P10)的合成。

將三氟乙酸(2 mL)加至 C2 (250 mg，0.898 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的溶液。將反應混合物在 22°C 下攪拌 2 小時，隨即在真空中將其濃縮以提供呈淡黃色油之產物，其在沒有額外的純化下使用。該材料在 NMR 光譜中顯示出一些外來無關的信號。產率：370 mg，定量。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，只有產物峰值： δ 4.67 (s, 4H), 4.05 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

製備 P11

4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽(P11)



步驟 1. 4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯

並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(**C19**)的合成。

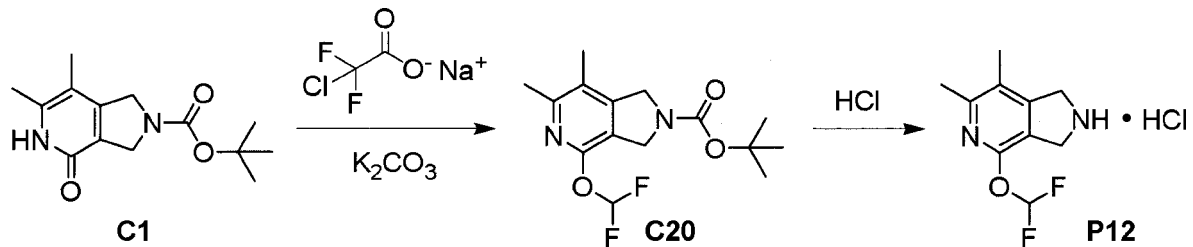
將氫化鈉(69.0 mg, 2.88 mmol)加至**C10**(400 mg, 1.44 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之0℃懸浮液。將反應混合物攪拌30分鐘，隨即添加碘甲烷(306 mg, 2.16 mmol)，並在室溫下(24℃)繼續攪拌2小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取；在真空中濃縮合併的有機層提供呈淡黃色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：350 mg, 1.20 mmol, 83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [4.77 (s), 4.71 (s), 4.63 (s), 和 4.57 (s), 總計4H], [4.53 (s) 和 4.51 (s), 總計2H], 3.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

步驟2. 4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，二鹽酸鹽(**P11**)的合成。

將氯化氫(在甲醇中之4 M溶液；3 mL, 12 mmol)加至**C19** (350 mg, 1.20 mmol)在甲醇(6 mL)中的溶液，和將反應混合物在室溫(20℃)下攪拌15小時。在減壓下移除溶劑提供呈灰白色固體之產物。產率：300 mg, 1.13 mmol, 94%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.97-4.81 (m, 6H, 假設；基團被水峰遮蔽), 3.54 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

製備 P12

4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，鹽酸鹽(P12)



步驟 1. 4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯(C20)的合成。

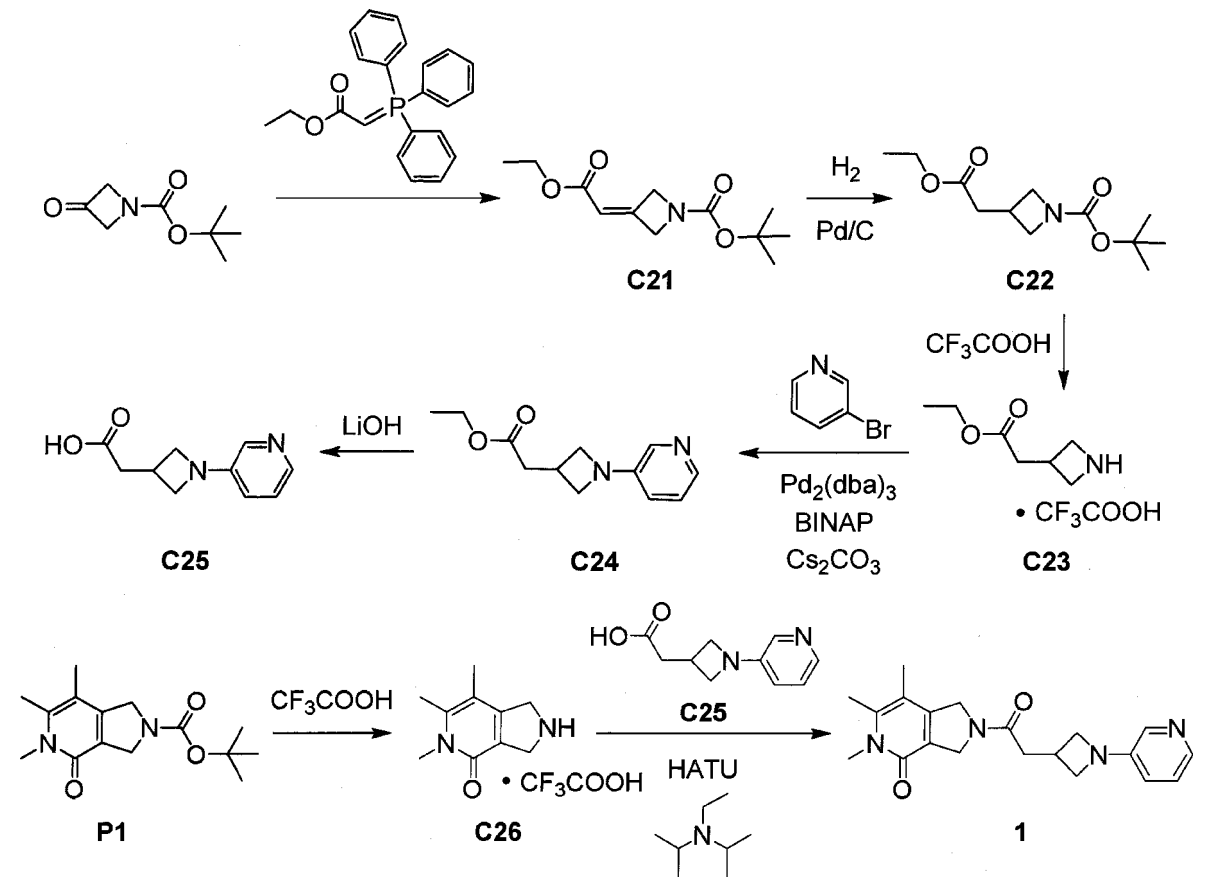
將氯(二氟)乙酸鈉(577 mg, 3.78 mmol)和碳酸鉀(392 mg, 2.84 mmol)加至 C1 (500 mg, 1.89 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中的在室溫(15℃)下溶液。將反應混合物在 95℃ 下攪拌 1 小時，隨即添加水(20 mL)，並且將所得混合物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將合併的有機層依次用水(3×50 mL)和用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法(溶析液：10：1 石油醚/乙酸乙酯)提供呈白色固體之產物。自 ¹H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：300 mg, 0.954 mmol, 50%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [7.55 (t, J_{HF}=73.5 Hz)和 7.52 (t, J_{HF}=73.3 Hz), 總計 1H], 4.68-4.55 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

步驟 2. 4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶，鹽酸鹽(P12)的合成。

將氯化氫在乙酸乙酯(10 mL)中的溶液與 **C20** (300 mg, 0.954 mmol)合併，將反應混合物在20℃下攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑提供呈白色固體之產物。產率：150 mg, 0.598 mmol, 63%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (t, J_{HF}=72.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

實施例 1

5,6,7-三甲基-2-{[1-(吡啶-3-基)吡咯-3-基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(**1**)



步驟 1. 3-(2-乙氧基-2-側氧亞乙基)吡咯-1-甲酸三級丁酯(**C21**)的合成。

將3-側氧吡咁-1-甲酸三級丁酯(100 g, 584 mmol)溶解在二氯甲烷(750 mL)中，在冰浴中冷卻，及劇烈攪拌，同時經15分鐘分批添加(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(220 g, 631 mmol)。然後將反應混合物加熱至40°C經4小時，隨即在真空中將大基團二氯甲烷移除。將所得稠漿液以己烷和三級丁基甲基醚的混合物(2:1, 1 L)稀釋，且在室溫下攪拌1.5小時。經由過濾移除三苯基磷氧化物；將濾餅用己烷和三級丁基甲基醚的2:1混合物洗滌，及將合併的濾液在真空中濃縮。矽膠層析法(溶析液: 2:1 己烷/三級丁基甲基醚)提供呈透明淡黃色油之產物。產率: 141.8 g, 定量。

步驟2. 3-(2-乙氧基-2-側氧乙基)吡咁-1-甲酸三級丁酯(C22)的合成。

將C21 (141 g, 584 mmol)在三級丁基甲基醚(500 mL)中的溶液置於Parr瓶中並用10%鈀/碳處理(~50重量%水; 2.5 g)。將反應容器抽空並充入氫氣。將該抽空循環重複幾次，然後用氫氣將瓶子加壓至40psi並搖動30分鐘，隨即將容器以另外的氫氣吹掃/真空循環。將反應混合物通過矽藻土墊/粉狀纖維素過濾，隨後將其用三級丁基甲基醚沖洗。在真空中濃縮合併的濾液以提供呈透明無色油之產物。產率: 140.1 g, 576 mmol, 99%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.62 (d, J=7.4

Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

步驟 3. 吡啶-3-基乙酸乙酯，三氟乙酸鹽 (**C23**) 的合成。

以逐滴的方式將三氟乙酸 (60 mL) 加至 **C22** (15.0 g, 61.6 mmol) 在二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除溶劑提供呈淡黃色油之產物。產率：15.85 g, 61.62 mmol, 定量。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23-7.99 (br s, 1H), 7.99-7.77 (br s, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.74 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟 4. [1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酸乙酯 (**C24**) 的合成。

將 **C23** (10.0 g, 38.9 mmol)、3-溴吡啶 (16.6 g, 105 mmol)、1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基膦) (8.7 g, 14 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (Pd₂(dba)₃; 6.4 g, 7.0 mmol)、和碳酸銨 (91.0 g, 279 mmol) 在甲苯 (300 mL) 中的混合物在 90°C 下加熱 16 小時。經由在真空中濃縮將大基團甲苯移除，並將殘餘物用水 (3×200 mL) 稀釋和用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液 (2×100 mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。矽膠層析法 (梯度：在石油醚中之 17% 至 20% 乙酸乙

酯)提供呈棕色油之產物。產率：4.0 g，18 mmol，46%。
 LCMS m/z 220.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J=8.3, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.11 (dd, $J=7.9, 7.5$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J=7.2, 5.6$ Hz, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.72 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步驟5. [1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酸(**C25**)的合成。

將氫氧化鋰(652 mg，27.2 mmol)加至**C24** (3.00 g，13.6 mmol)在甲醇(20 mL)和水(5 mL)的混合物中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，隨即將其冷卻至0℃，及添加濃鹽酸直至反應混合物的pH達到7。在真空中濃縮以提供產物。產率：3.3 g，假設定量。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.91-7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=7, 7$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J=6, 6$ Hz, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.5 (2H, 假設；被溶劑峰遮蔽)。

步驟6. 5,6,7-三甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮，三氟乙酸鹽(**C26**)的合成。

在27℃下將三氟乙酸(2 mL)加至**P1** (125 mg，0.449 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的溶液。將反應混合物在27℃下攪拌2小時，隨即在真空中將其濃縮以提供呈綠色油之

產物 (260 mg)。一基團的此材料直接用於下一步驟。

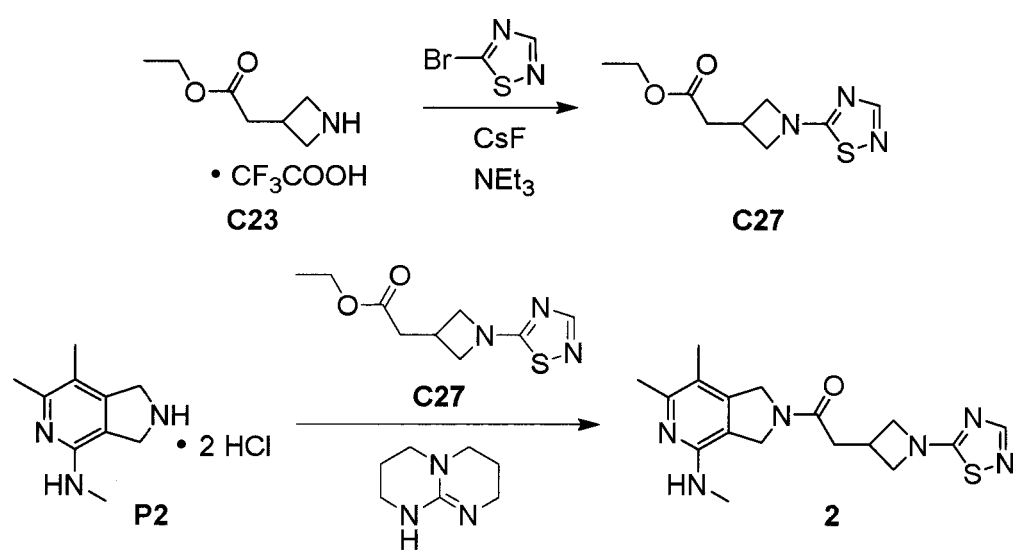
步驟 7. 5,6,7-三甲基-2-{[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮 (**1**) 的合成。

將 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU; 89.0 mg, 0.234 mmol) 和 **C26** (來自前面的步驟; 54.7 mg, $\leq 94 \mu\text{mol}$) 加至 **C25** (30.0 mg, 0.156 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中在室溫下 (24°C) 的溶液。添加 N,N-二異丙基乙胺 (121 mg, 0.936 mmol)，並將反應混合物在室溫 (24°C) 下攪拌 10 分鐘。經由逆相 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini C18, 5 μm ; 移動相 A: 0.01 M 碳酸氫銨水溶液; 移動相 B: 乙腈; 梯度: 14% 至 44% B) 將反應混合物直接純化以提供呈白色固體之產物。自 ^1H NMR 的分析, 推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率: 12.7 mg, 36 μmol , 2 個步驟共 38%。LCMS m/z 353.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J=4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J=8.2, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.31-3.18 (m, 1H), 2.79 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.35 (br s, 3H), [2.06 (s) 和 2.05 (s), 總計 3H]。

實施例 2

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-

2-基]-2-[1-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-3-基]乙酮(2)



步驟 1. [1-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-3-基]乙酸乙酯 (C27)的合成。

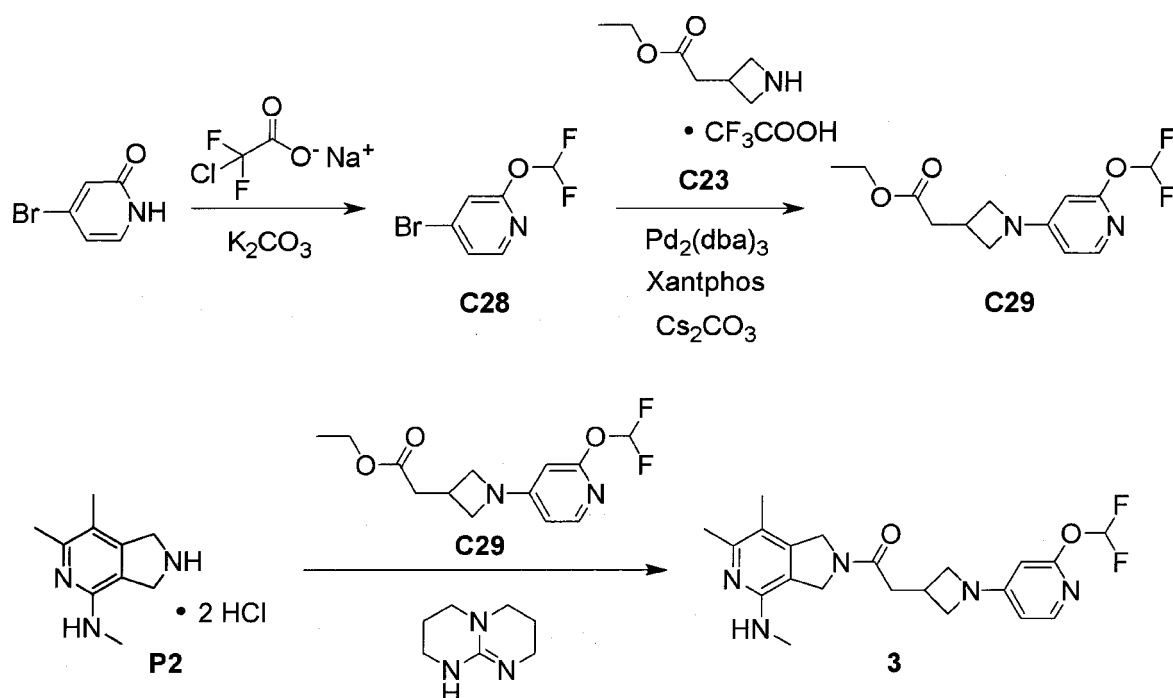
將5-溴-1,2,4-噻二唑(1.05 g , 6.36 mmol)、C23 (2.00 g , 7.78 mmol)、氟化銫(967 mg , 6.37 mmol)、和三乙胺(1.93 g , 19.1 mmol)在二甲亞碲(15 mL)中的混合物在100℃下攪拌12小時。然後將反應混合物倒入水(30 mL)中，並用二氯甲烷(3×100 mL)萃取；將合併的有機層依次用水(3×100 mL)和飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在矽膠上之層析(梯度：在石油醚中之25%至67%乙酸乙酯)提供呈黃色油之產物。產率：1.10 g , 4.84 mmol , 76%。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=9.1, 5.6 Hz, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.74 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步驟 2. 1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基]乙酮(2)的合成

將 **P2** (100 mg, 0.400 mmol)、**C27** (90.8 mg, 0.400 mmol)、和 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並[1,2-a]嘧啶 (167 mg, 1.20 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中的混合物在 85°C 下攪拌 16 小時。然後將反應混合物倒入水 (10 mL) 中並用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。將合併的有機層依次用水 (3×10 mL) 和飽和氯化鈉水溶液 (10 mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。經由逆相 HPLC (管柱：Waters XBridge C18 OBD, 5 μm；移動相 A：含有 0.05% 氫氧化銨的水；移動相 B：乙腈；梯度：17% 至 32% B) 純化殘餘物提供呈白色固體之產物。自 ¹H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：21.6 mg, 60.2 μmol, 15%。LCMS m/z 359.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.43 (dd, J=8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.04 (d, J=4.5 Hz, 3H), [2.84 (d, J=7.6 Hz) 和 2.82 (d, J=7.6 Hz), 總計 2H], 2.41 (s, 3H), [2.08 (s) 和 2.08 (s), 總計 3H]。

實施例 3

2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮(3)



步驟 1. 4-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶 (**C28**) 的合成。

將氯(二氟)乙酸鈉(5.26 g, 34.5 mmol)和碳酸鉀(3.57 g, 25.8 mmol)加至4-溴吡啶-2(1H)-酮(3.00 g, 17.2 mmol)在 N,N -二甲基甲醯胺(30 mL)中的溶液，並將反應混合物在 95°C 下攪拌2小時。添加水(100 mL)，並且將所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併的有機層依次用水(200 mL)和用飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法(溶析液：15：1 石油醚/乙酸乙酯)提供呈淡黃色油之產物。產率：1.5 g, 6.7 mmol, 39%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J_{\text{HF}}=72.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=5.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

步驟 2. {1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酸

乙酯(**C29**)的合成。

將 **C23** (120 mg, 0.467 mmol)、**C28** (105 mg, 0.469 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(12.8 mg, 14.0 μ mol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃(Xantphos; 17.8 mg, 30.8 μ mol)、和碳酸銨(608 mg, 1.87 mmol)在1,4-二噁烷(5 mL)中的混合物在100°C下攪拌16小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物，並濃縮濾液。使用矽膠層析法(溶析液：20：1 石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物以提供呈黃色油之產物。產率：50 mg, 0.17 mmol, 36%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*_{HF}=73.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J*=5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 4H), 3.66 (dd, *J*=8.0, 5.5 Hz, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

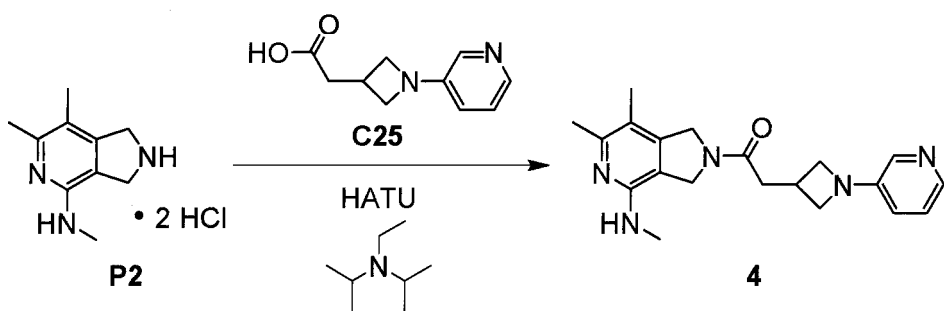
步驟3. 2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮(**3**)的合成。

將 **P2** (100 mg, 0.400 mmol)、**C29** (162 mg, 0.566 mmol)、和 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並[1,2-a]嘧啶(314 mg, 2.26 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中的混合物在80°C下加熱16小時。使用製備HPLC純化反應混合物以提供呈白色固體之產物。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：54.3 mg, 0.130 mmol,

32%。LCMS m/z 418.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J_{HF}=73.8$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), [4.66 (s), 4.60 (s), 和 4.58 (s), 總計 4H], 4.22 (br dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), [2.09 (s) 和 2.08 (s), 總計 3H]。

實施例 4

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡唑-3-基]乙酮 (4)

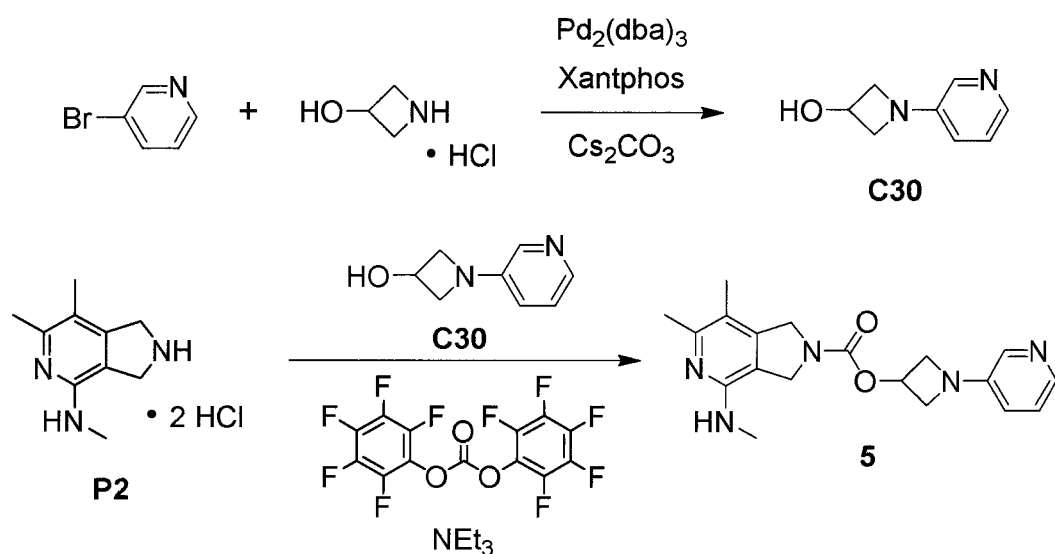


在室溫 (16 °C) 下將 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (171 mg , 0.450 mmol) 和 C25 (57.6 mg , 0.300 mmol) 加至 P2 (64.0 mg , 0.256 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中之懸浮液。接著添加 N,N-二異丙基乙胺 (116 mg , 0.897 mmol)，並在倒入水 (50 mL) 之前，將反應混合物在室溫 (16 °C) 下攪拌另 20 分鐘。將所得混合物用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取和將合併萃取物依次用水 (100 mL) 和飽和氯化鈉水溶液 (100 mL) 洗滌，用硫酸鈉

乾燥，過濾，並在真空中濃縮。經由逆相 HPLC 純化(管柱：Waters XSelect C18，5 μ m；移動相 A：0.1% 在水中之氫氧化銨；移動相 B：乙腈；梯度：19% 至 49% B)，接著矽膠層析法(溶析液：80：1 乙酸乙酯/甲醇，接著 10：1 二氯甲烷/甲醇)提供呈淡黃色固體之產物。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：57.6 mg，0.164 mmol，64%。LCMS m/z 351.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.69-4.65 (br s, 2H), [4.63-4.60 (br s) 和 4.60-4.57 (br s), 總計 2H], [4.19 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz) 和 4.18 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz), 總計 2H], 3.69-3.61 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), [2.83 (d, $J=7.3$ Hz) 和 2.81 (d, $J=7.3$ Hz), 總計 2H], 2.41 (s, 3H), [2.09 (s) 和 2.08 (s), 總計 3H]。

實施例 5

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸 1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基酯(5)



步驟 1. 1-(吡啶-3-基)吡咯-3-醇 (C30) 的合成。

將吡咯-3-醇，鹽酸鹽 (347 mg, 3.17 mmol)、3-溴吡啶 (500 mg, 3.16 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (86.9 mg, 94.9 μmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯並呿喃 (110 mg, 0.190 mmol)、和碳酸銫 (3.09 g, 9.48 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 中的混合物在 95°C 至 100°C 下攪拌 18 小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加水 (50 mL)，並且將所得混合物用乙酸乙酯 (3×50 mL) 洗滌。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液 (50 mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法 (溶析液：30：1 二氯甲烷/甲醇) 提供呈黃色固體之產物。產率：249 mg, 1.66 mmol, 52%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, J=4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J=8.3, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.82 (tt, J=6.4, 4.6 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.74 (br dd, J=8.7, 4.6 Hz, 2H)。

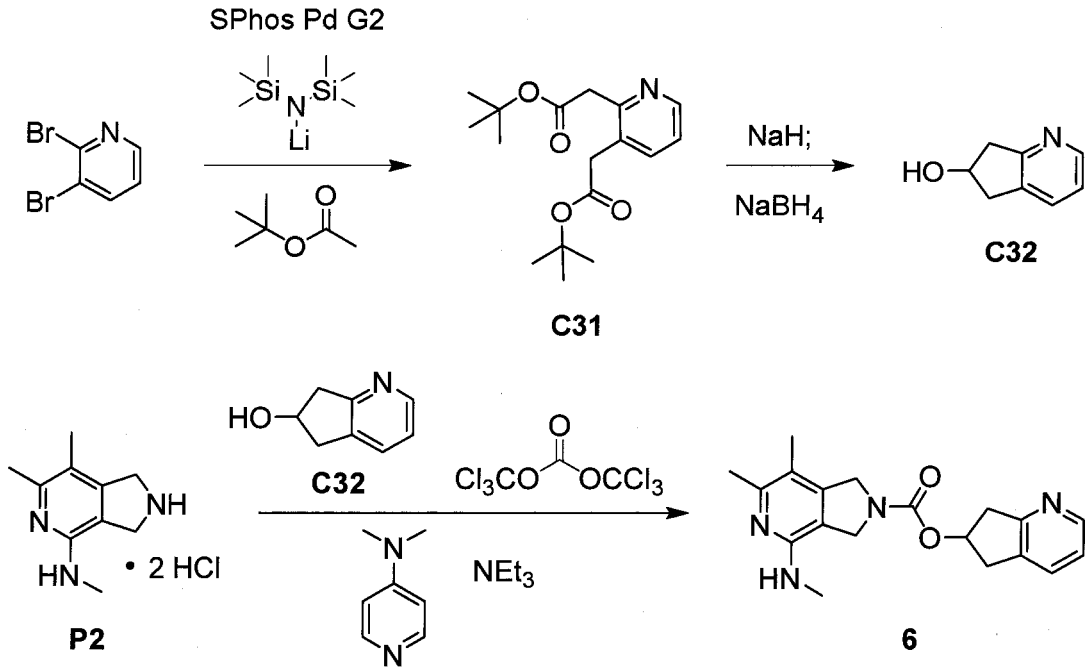
步驟 2. 6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸 1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基酯(**5**)的合成

將碳酸雙(五氟苯基)酯(287 mg, 0.728 mmol)加至 **C30** (84 mg, 0.56 mmol)在乙腈(4 mL)中的溶液。接著添加三乙胺(0.23 mL, 1.6 mmol), 並使反應混合物在室溫(20°C)下攪拌6小時, 隨即將其冷卻至0°C。將 **P2** (140 mg, 0.560 mmol)加至冷溶液中, 接著滴加三乙胺(0.23 mL, 1.65 mmol)。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌16小時後, 在真空中將其濃縮。將殘餘物進行逆相 HPLC(管柱: Waters XBridge C18 OBD, 5 μ m; 移動相 A: 含有0.05%氫氧化銨的水; 移動相 B: 乙腈; 梯度: 22%至52%B)以提供呈白色固體之產物。自 ^1H NMR 的分析, 推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率: 79.0 mg, 0.224 mmol, 40%。LCMS m/z 353.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=8.3, 4.5$ Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 5.44 (tt, $J=6.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.57-4.52 (br s, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), [3.84-3.76 (br s)和 3.76-3.69 (br s), 總計 1H], [3.04 (d, $J=5.3$ Hz)和 3.02 (d, $J=5.5$ Hz), 總計 3H], 2.40 (s, 3H), [2.08 (s)和 2.06 (s), 總計 3H]。

實施例 6

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-

甲酸 6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-基酯 (6)



步驟 1. 2,2'-吡啶-2,3-二基二乙酸二-三級丁基酯 (C31) 的合成

將含有 2,3-二溴吡啶 (1.52 g, 6.42 mmol) 和 氯 (2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (SPhos Pd G2; 231 mg, 0.321 mmol) 之燒瓶抽真空及充入氮氣。添加甲苯 (40 mL)，接著相當快速滴加雙(三甲矽基)胺化鋰(在甲苯中的 1M 溶液; 38.5 mL, 38.5 mmol)，然後快速滴加乙酸三級丁酯 (2.58 mL, 19.1 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，隨即用飽和氯化銨水溶液 (75 mL) 將其淬滅並接著用乙酸乙酯 (3×75 mL) 萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法 (梯度：在庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯) 提供呈濃稠黃色油之產物。產率：986 mg, 3.21 mmol, 50%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, J=4.7,

1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 2. 6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-醇(C32)的合成

將氫化鈉(在礦物油中之60%分散液；163 mg，4.08 mmol)用庚烷(2×2 mL)洗滌並懸浮在四氫呋喃(10 mL)中。添加C31 (727 mg，2.37 mmol)在四氫呋喃(12 mL)中的溶液，並將反應混合物在62℃下攪拌2.5小時。冷卻至室溫後，將反應混合物在真空中濃縮，及將所得的糊狀物以鹽酸覆蓋(20%；6 mL)並在55℃下攪拌0.5小時。使此混合物稍微冷卻，然後在減壓下濃縮成棕色糊狀物，將其在甲醇(10 mL)中漿化並冷卻至0℃。分批添加硼氫化鈉(313 mg，8.27 mmol)，並將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘。然後使其在室溫下攪拌過夜，隨即用碳酸氫鈉水溶液(40 mL)稀釋並用乙酸乙酯(5×50 mL)萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾，及在真空中濃縮；將殘餘物在矽膠上進行層析(梯度：在二氯甲烷中的0%至10%甲醇)，提供呈棕色油之產物。產率：159 mg，1.18 mmol，50%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 3.33 (dd, ABX圖案的一部份, $J=17.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, ABX圖案的一部份, $J=16.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.04 (dd, ABX圖案的一部份, $J=17.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.96 (dd, ABX圖案的一

部份, $J=16.6, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.47 (br s, 1H)。

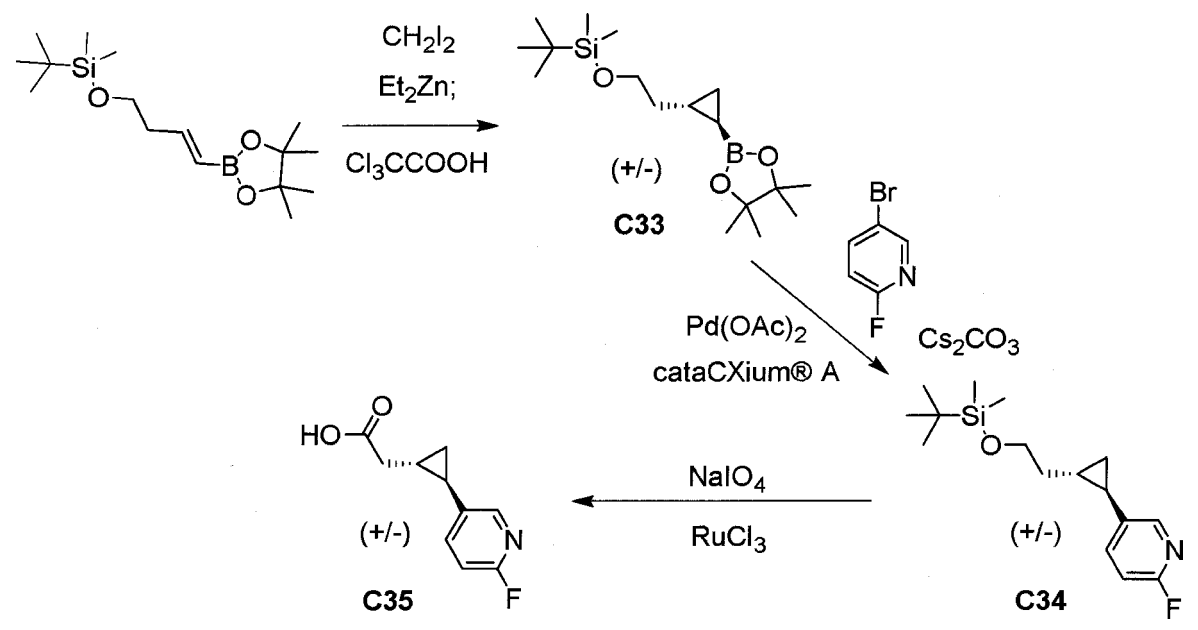
步驟 3. 6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸 6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-基酯 (**6**) 的合成。

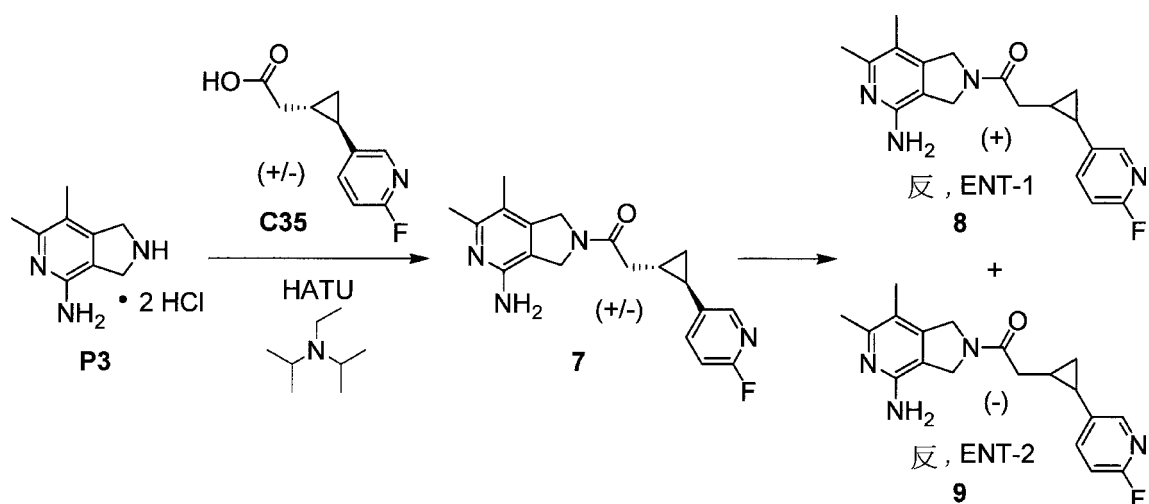
將 **C32** (47 mg, 0.35 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶 (85 mg, 0.70 mmol)、和碳酸雙(三氯甲基)酯 (85.1 mg, 0.287 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 2.5 小時, 隨即以逐滴方式迅速添加 **P2** (223 mg, 0.891 mmol) 和三乙胺 (291 μL , 2.09 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時後, 用碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 將其稀釋, 並用乙酸乙酯 (5 $\times$ 20 mL) 萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。矽膠層析法 (梯度: 在二氯甲烷中的 0% 至 10% 甲醇) 提供呈固體之產物。自 ^1H NMR 的分析, 推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率: 86.3 mg, 0.255 mmol, 73%。LCMS m/z 339.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=5.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), [3.23 (dd, ABX 圖案的一部份, $J=17.6, 2.7 \text{ Hz}$) 和 3.21 (dd, ABX 圖案的一部份, $J=18.0, 2.7 \text{ Hz}$), 總計 1H], [3.14 (dd, ABX 圖案的一部份, $J=17.6, 2.3 \text{ Hz}$) 和 3.12 (dd, ABX 圖案的一部份, $J=17.4, 2.1 \text{ Hz}$), 總計 1H], [3.04 (d, $J=5.1 \text{ Hz}$) 和 2.99 (d, $J=5.1 \text{ Hz}$), 總計 3H],

[2.40 (s)和 2.39 (s), 總計 3H], [2.07 (s)和 2.01 (s), 總計 3H]。

實施例 7、8、和 9

1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮(7)、1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1 (8)、和 1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2 (9)





步驟 1. 三級丁基(二甲基){2-[反-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(dioxaborolan)-2-基)環丙基]乙氧基}矽烷(C33)的合成。

將二碘甲烷(2.1 kg, 7.8 mol)以逐滴的方式加至二乙基鋅(1 M, 3.85 L, 3.85 mol)在二氯甲烷(8 L)中的-40℃溶液。此混合物已攪拌2小時後，滴加三氯乙酸(0.628 kg, 3.84 mol)在二氯甲烷(1 L)中的溶液，及將反應混合物加溫至-10℃並允許攪拌另外2小時。慢慢添加三級丁基(二甲基){[(3E)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(dioxaborolan)-2-基)丁-3-烯1-基]氧基}矽烷(400 g, 1.28 mol)在二氯甲烷(1 L)中的溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨即經由加入冷檸檬酸水溶液(10%, 10 L)將其淬滅。將有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，並在真空中濃縮；使用在矽膠上之層析(梯度：在石油醚中之0%至7%乙酸乙酯)之殘餘物的純化提供呈淡黃色油之產物。產率：260 g, 797 mmol, 62%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71-3.64 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.04-

0.95 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H), 0.06 (s, 6H), -0.35至-0.42 (m, 1H)。

步驟2. 5-[反-2-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)環丙基]-2-氟吡啶(**C34**)的合成。

將雙(1-金剛烷基)-丁基磷烷(cataCXium® A；652 mg，1.82 mmol)加至乙酸鈹(II)(408 mg，1.82 mmol)。添加脫氣2-甲基丁-2-醇(120 mL)後，將反應容器抽真空並充入氮氣。此抽真空循環重複兩次，並將觸媒/配位基混合物在室溫下攪拌一小時。然後用脫氣水(3 mL)，接著碳酸銨(17.8 g，54.6 mmol)和5-溴-2-氟吡啶(3.20 g，18.2 mmol)處理混合物。經由注射器將**C33**(6.53 g，20.0 mmol)在2-甲基丁-2-醇(30 mL)中的溶液加至反應容器，並將反應容器重複抽空及充入氮氣，如上所述。將反應混合物在75°C下加熱16小時，隨即用水(50 mL)將其稀釋，並將所得混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。矽膠層析法(梯度：在石油醚中之2%至9%乙酸乙酯)提供呈淺棕色油之產物。產率：5.20 g，17.6 mmol，97%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (br s, 1H), 7.38 (ddd, J=8.0, 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

步驟 3. [反 -2-(6-氟吡啶 -3-基)環丙基]乙酸 (**C35**) 的合成。

在室溫下將氯化釕(III)(365 mg, 1.76 mmol)加至 **C34** (5.20 g, 17.6 mmol)在乙腈(150 mL)中的溶液。然後添加過碘酸鈉(11.3 g, 52.8 mmol)在水(20 mL)中的溶液並攪拌，及使反應混合物在室溫(18°C)下攪拌過夜。添加入鹽酸(1 M; 20 mL))並在真空中移除溶劑後，將殘餘物溶於乙腈(50 mL)中並通過矽藻土過濾。將濾墊用乙腈(30 mL)洗滌，並將合併的濾液在減壓下濃縮，提供呈淺棕色油之產物。產率：3.20 g, 16.4 mmol, 93%。LCMS m/z 195.8 $[M+H]^+$ 。

步驟 4. 1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮 (**7**) 的合成。

此反應分兩批進行。將 N,N-二異丙基乙胺(3.28 g, 25.4 mmol)加至 **P3** (2.00 g, 8.47 mmol)、**C35** (1.98 g, 10.1 mmol)、和 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(3.86 g, 10.2 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中的混合物，並將反應混合物在室溫(10°C)下攪拌 1.5 小時。然後將兩種反應混合物合併並倒入水中；將所得混合物用二氯甲烷(3×100 mL)萃取，和將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並

在真空中濃縮。經由在矽膠上之層析(梯度：在二氯甲烷中的1%至9%甲醇)的純化提供呈白色固體之產物。自 ^1H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：1.88 g，5.52 mmol，33%。LCMS m/z 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), [4.81 (s), 4.69 (s), 4.66 (s), 和 4.56 (s), 總計4H], 2.73-2.64 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.11-0.98 (m, 2H)。

步驟5. 1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1 (**8**)和1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2 (**9**)的分離。

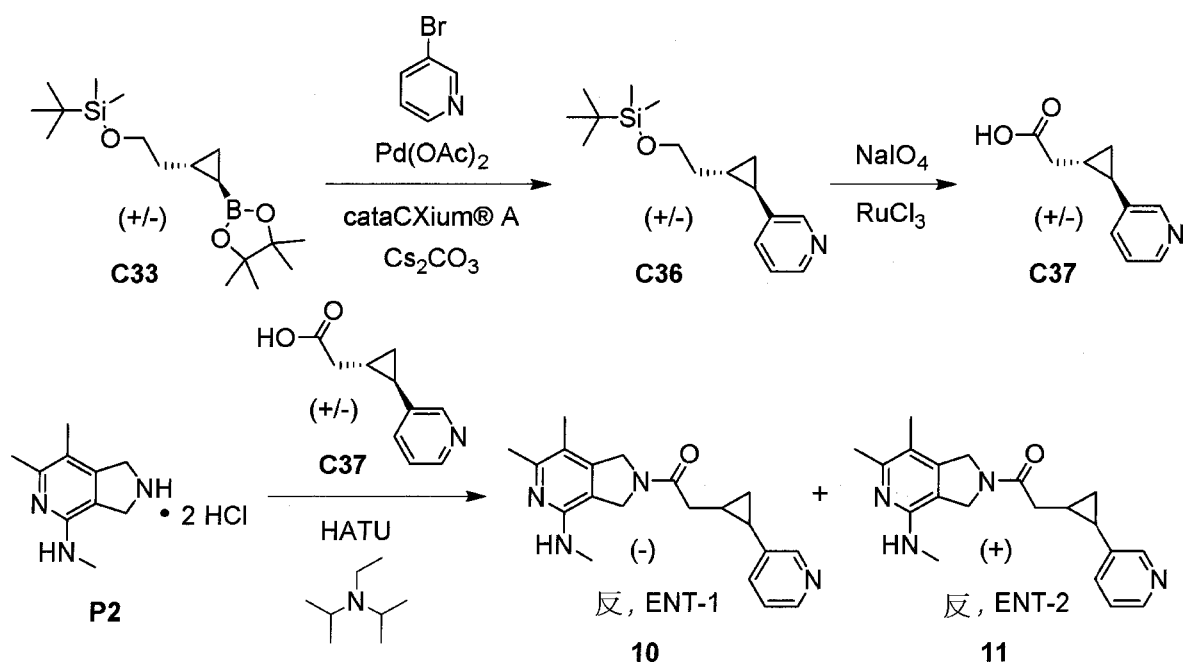
將**7** (1.61 g，4.73 mmol)分離成其組分鏡像異構物係經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，5 μm ；移動相：82.5：17.5 二氧化碳/(含有0.2%1-胺基丙-2-醇的2-丙醇)]進行。獲得呈灰白色固體之第一溶析鏡像異構物，其呈現正(+)旋轉，且指定為**8**。自 ^1H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：734 mg，2.16 mmol，46%。LCMS m/z 341.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.06 (dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 1H), [5.68 (br s)

和 5.64 (br s), 總計 2H], [4.68 (s), 4.56 (s), 4.50 (s), 和 4.40 (s), 總計 4H], 2.61-2.42 (m, 2H, 假設 ; 基團被溶劑峰遮蔽), 2.22 (s, 3H), [1.99 (s) 和 1.99 (s), 總計 3H], 1.88-1.81 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 1H)。

獲得呈灰白色固體之第二溶析鏡像異構物，其呈現負 (-) 旋轉，且指定為 **9**。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：733 mg，2.15 mmol，46%。LCMS m/z 341.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.06 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), [5.70 (br s) 和 5.65 (br s), 總計 2H], [4.69 (s), 4.56 (s), 4.50 (s), 和 4.40 (s), 總計 4H], 2.61-2.42 (m, 2H, 假設 ; 基團被溶劑峰遮蔽), 2.23 (s, 3H), [1.99 (s) 和 1.99 (s), 總計 3H], 1.88-1.81 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 1H)。

實施例 10 和 11

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1 (**10**) 和 1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2 (**11**)。



步驟 1. 3-[反-2-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)環丙基]吡啶(**C36**)的合成。

將雙(1-金剛烷基)-丁基磷烷(68.1 mg, 0.190 mmol)加至乙酸鈣(II) (42.6 mg, 0.190 mmol)。添加脫氣2-甲基丁-2-醇(16 mL)後，將反應容器抽真空並充入氮氣。此抽真空循環重複兩次，並將觸媒/配位基混合物在室溫下攪拌一小時。然後用脫氣水(1 mL)，接著碳酸銨(1.86 g, 5.71 mmol)和3-溴吡啶(300 mg, 1.90 mmol)處理混合物。經由注射器將**C33** (744 mg, 2.28 mmol)在2-甲基丁-2-醇(4 mL)中的溶液加至反應容器，將反應容器重複抽空並充入氮氣，如上所述。將反應混合物在75℃下加熱16小時，隨即用水(30 mL)將其稀釋，並將所得混合物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將合併的有機層用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。經由矽膠層析法(溶析液：5：1 石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物以提供

呈黃色油之產物。產率：380 mg，1.37 mmol，72%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=7.8, 2.0, 2.0 Hz, 1H, 假設；基團被溶劑峰遮蔽), 7.16 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

步驟2. [反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酸(**C37**)的合成。

將氯化釕(III)(28.4 mg，0.137 mmol)加至**C36**(380 mg，1.37 mmol)在乙腈(20 mL)中在室溫下的溶液。然後添加過碘酸鈉(879 mg，4.11 mmol)在水(5 mL)中的溶液並攪拌，及使反應混合物在室溫(22℃)下攪拌2小時。添加鹽酸(1 M；5 mL)並在真空中移除溶劑後，將殘餘物溶於乙腈(50 mL)中並通過矽藻土過濾。將濾墊用乙腈(30 mL)洗滌，將合併的濾液在減壓下濃縮，提供呈淺棕色油之產物。產率：200 mg，1.13 mmol，82%。

步驟3. 1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，**ENT-1 (10)**和1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，**ENT-2 (11)**的合成。

將N,N-二異丙基乙胺(372 mg，2.88 mmol)慢慢加至**P2**(240 mg，0.959 mmol)、**C37**(195 mg，1.10 mmol)、和O-

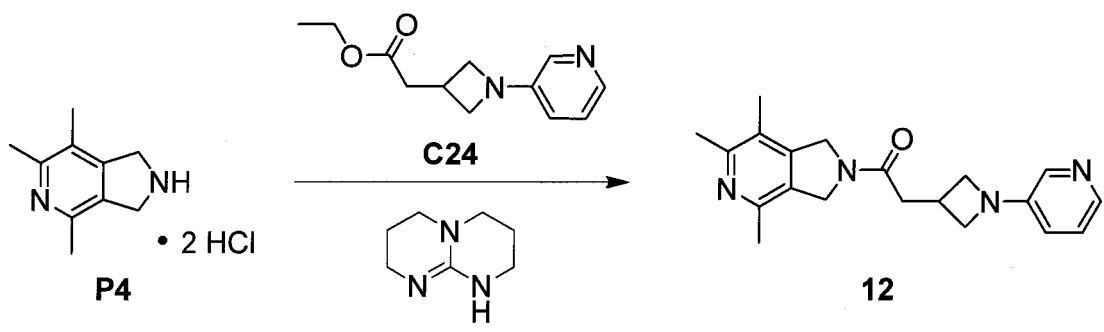
(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (474 mg, 1.25 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中在室溫 (10°C) 下的溶液。反應混合物在室溫 (10°C) 下攪拌 50 分鐘後，使其進行逆相 HPLC (管柱：Waters XBridge C18 OBD, 5 μm；移動相 A：含有 0.05% 氫氧化銨的水；移動相 B：乙腈；梯度：18% 至 48% B)，和鏡像異構物 **10** 和 **11** 的純化混合物與使用 P2 (70 mg, 0.28 mmol) 進行的類似反應之產物合併，用於經由超臨界流體層析法分離組分鏡像異構物 [管柱：Chiral Technologies Chiralpak AS, 5 μm；移動相：85：15 二氧化碳 / (含有 0.1% 氫氧化銨之甲醇)]。獲得呈白色固體之第一溶析鏡像異構物，其呈現負 (-) 旋轉，且指定為 **10**。自 ¹H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。合併產率：41.4 mg, 0.123 mmol, 10%。LCMS m/z 337.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 8.41 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.19 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), [4.70 (s), 4.67-4.64 (m), 和 4.63-4.58 (m), 總計 4H], [3.05 (s) 和 3.04 (s), 總計 3H], [2.60 (dd, ABX 圖案的一部份, J=16.3, 6.8 Hz) 和 2.58 (dd, ABX 圖案的一部份, J=16.1, 6.5 Hz), 總計 1H], [2.52 (dd, ABX 圖案的一部份, J=15.8, 2.8 Hz) 和 2.50 (dd, ABX 圖案的一部份, J=15.8, 2.8 Hz), 總計 1H], 2.41 (s, 3H), [2.09 (s) 和 2.07 (s), 總計 3H], 1.86-1.79 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H)。

獲得呈白色固體之第二溶析鏡像異構物，其呈現正

(+)旋轉，且指定為**11**。自¹H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。合併產率：66.5 mg，0.198 mmol，16%。LCMS m/z 337.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 8.40 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), [4.69 (s), 4.67-4.64 (m), 和 4.63-4.58 (m), 總計 4H], [3.99-3.87 (br m) 和 3.84-3.73 (br m), 總計 1H], [3.04 (s) 和 3.03 (s), 總計 3H], [2.60 (dd, ABX圖案的一部份, J=15.8, 6.8 Hz) 和 2.57 (dd, ABX圖案的一部份, J=16.1, 6.5 Hz), 總計 1H], [2.51 (dd, ABX圖案的一部份, J=16.1, 3.5 Hz) 和 2.50 (dd, ABX圖案的一部份, J=16.1, 3.5 Hz), 總計 1H], 2.41 (s, 3H), [2.08 (s) 和 2.07 (s), 總計 3H], 1.85-1.78 (m, 1H, 假設：基團被水峰遮蔽), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H)。

實施例 12

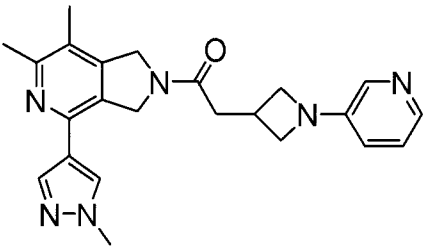
2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]-1-(4,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)乙酮(**12**)

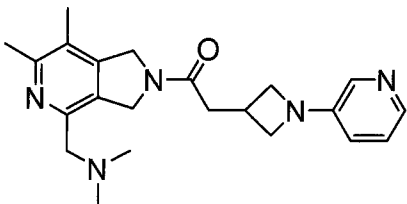
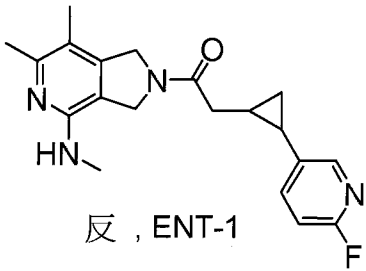
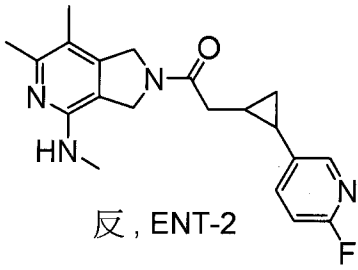


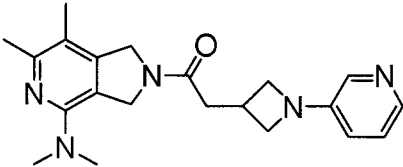
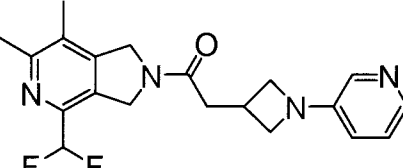
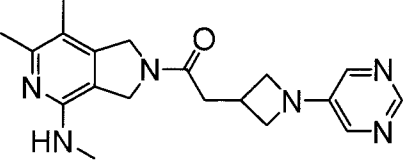
將 **C24** (51.0 mg，0.232 mmol)、**P4** (23.0 mg，97.8

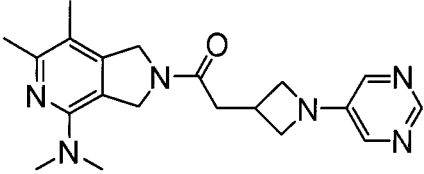
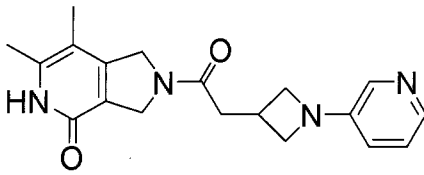
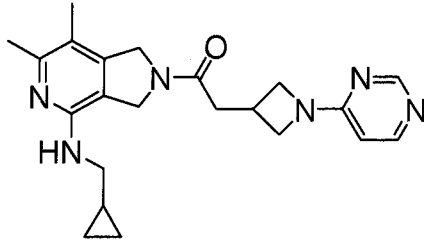
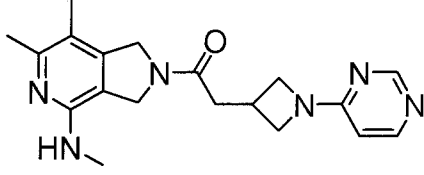
μmol)、和 N,N-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 的混合物以 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並[1,2-a]嘧啶 (56.4 mg, 0.405 mmol) 處理，並將反應混合物在 70°C 下加熱 6 小時。其冷卻到室溫後，將反應混合物用氯化鋰水溶液 (10% ; 1 mL) 稀釋。將水層用乙酸乙酯萃取五次，並將合併的有機層在真空中濃縮。矽膠層析法 (梯度：在二氯甲烷中 0% 至 20% 甲醇) 提供呈固體之產物。自 ^1H NMR 的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在。產率：22 mg, 65 μmol , 66%。LCMS m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 4H), 4.20 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), [2.85 (d, $J=7.6$ Hz) 和 2.84 (d, $J=7.6$ Hz), 總計 2H], 2.52 (s, 3H), [2.45 (s) 和 2.44 (s), 總計 3H], [2.20 (s) 和 2.19 (s), 總計 3H]。

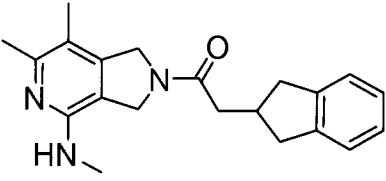
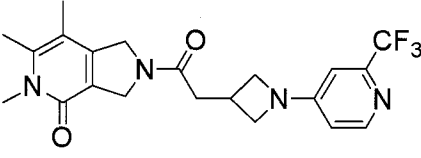
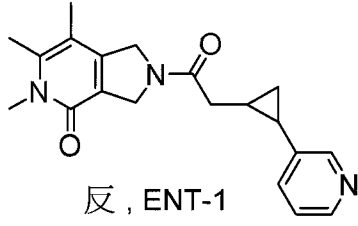
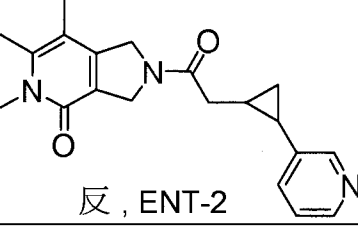
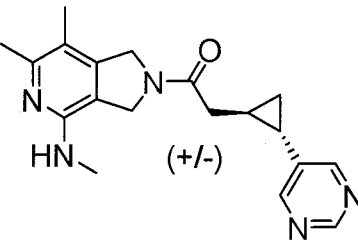
表1. 實施例13 - 59的製備方法、結構和物理化學數據

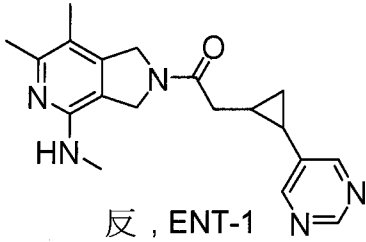
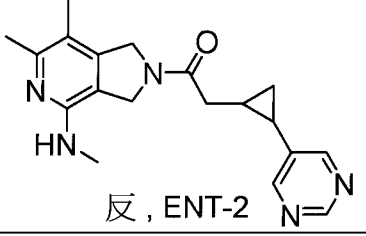
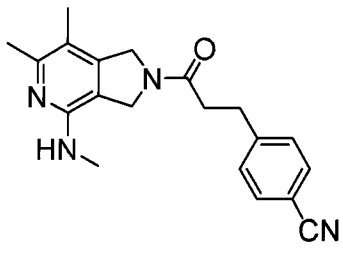
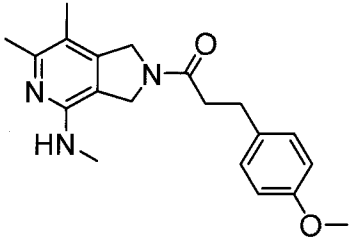
實施 例編 號	製備之方 法；非商業 起始材料	結構	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ; 質譜，測得的離子m/z [M+H] ⁺ ，或HPLC滯留時間； 質譜 m/z [M+H] ⁺ (除非另有指 示)
13	實施例4； P5 ， C25		自 ¹ H NMR的分析，推測此材料以旋轉異構物的混合物存在； 8.00 (d, J=4.5 Hz, 1H), [7.96 (s)和7.91 (s), 總計1H], 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), [7.86 (s)和7.78 (s), 總計1H], 7.11 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.73 (br d, J=8.3 Hz, 1H), [4.93 (s)和4.91 (s), 總計2H], 4.79-4.73 (m, 2H), 4.20 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), [3.98 (s)和3.97 (s), 總計3H], 3.71-3.63 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), [2.89 (d, J=7.8 Hz)和2.86 (d, J=7.8 Hz), 總計2H], 2.54 (s, 3H), [2.22 (s)和2.21 (s), 總計3H]； 403.1

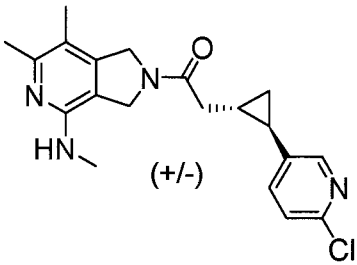
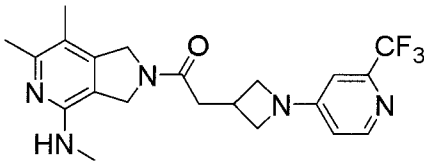
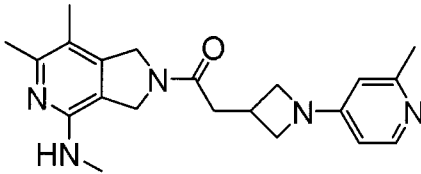
14	實施例4； P6，C25		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 特徵峰：δ 7.86 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), [4.99 (s)和4.90 (s), 總計 2H], 4.73 (s, 1H), 4.16 (dd, J=7.8, 7.5 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.93 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (br s, 9H)；380.3
15	實施例4 ¹ ； P2，C35	 反，ENT-1	旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09-8.05 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1H), [5.98 (br q, J=4.8 Hz)和 5.92 (br q, J=4.5 Hz), 總計1H], [4.68 (s), 4.55 (s), 4.49 (s),和4.39 (s), 總計4H], 2.81-2.76 (m, 3H), 2.61-2.42 (m, 2H, 假設；基團被溶劑峰遮蔽), 2.27 (s, 3H), [2.00 (s)和 1.99 (s), 總計 3H], 1.88-1.80 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 1H)；354.9
16	實施例4 ¹ ； P2，C35	 反，ENT-2	旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10-8.05 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.06 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), [5.98 (br q, J=4.5 Hz)和 5.92 (br q, J=4 Hz), 總計1H], [4.68 (s), 4.55 (s), 4.49 (s),和4.39 (s), 總計4H], 2.83-2.76 (m, 3H), 2.6-2.4 (m, 2H, 假設；被溶劑峰遮蔽), 2.27 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 1H)；354.9

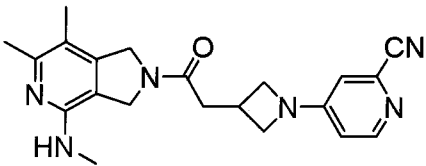
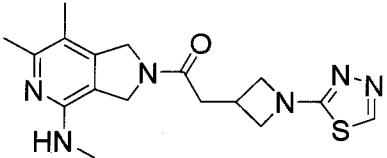
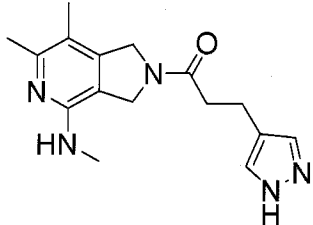
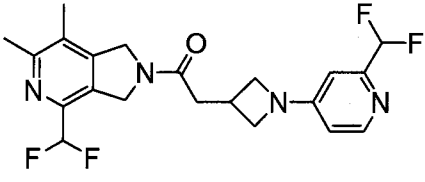
17	實施例4 ² ; C3 , C25		旋轉異構物的混合物 ; 8.00 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (br d, J=8 Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.18 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), [2.82 (d, J=7.5 Hz) 和 2.82 (d, J=7.5 Hz), 總計2H], [2.39 (s) 和 2.38 (s), 總計3H], [2.09 (s) 和 2.08 (s), 總計3H] ; 366.0
18	實施例4 ; P7 , C25		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 4.8 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), [6.69 (t, J _{HF} =55.0 Hz) 和 6.69 (t, J _{HF} =55.0 Hz), 總計 1H], [5.08 (s), 4.95-4.9 (m, 假設 ; 基團被水峰遮蔽), 和 4.76 (s), 總計 4H], [4.16 (dd, J=7.5, 7.5 Hz) 和 4.15 (dd, J=7.5, 7.5 Hz), 總計 2H], 3.72-3.65 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), [2.95 (d, J=7.5 Hz) 和 2.93 (d, J=7.5 Hz), 總計 2H], 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ; 373.1
19	實施例1 ³ ; P2 , C23		旋轉異構物的混合物 ; 8.64 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.67-4.56 (m, 2H), [4.25 (dd, J=7.8, 7.8 Hz) 和 4.25 (dd, J=7.5, 7.5 Hz), 總計 2H], 3.75-3.68 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), [2.09 (s) 和 2.08 (s), 總計 3H] ; 353.1

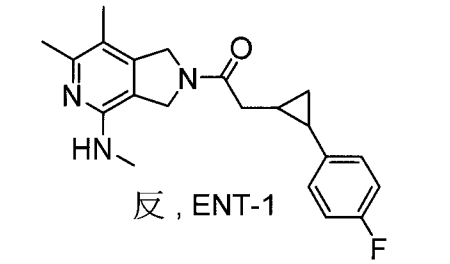
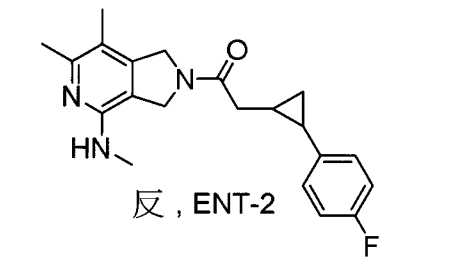
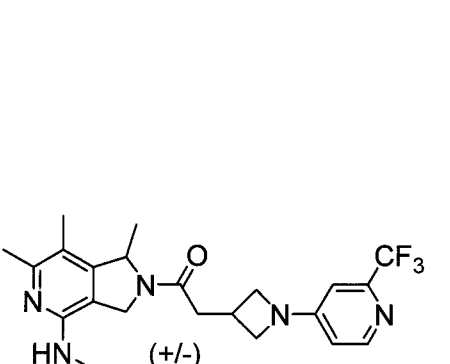
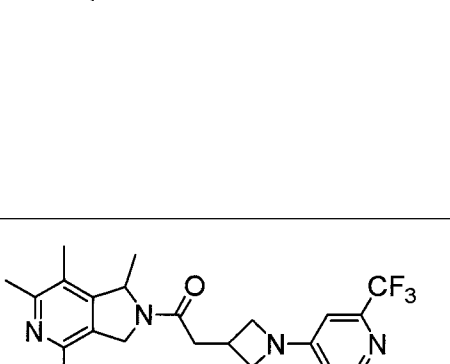
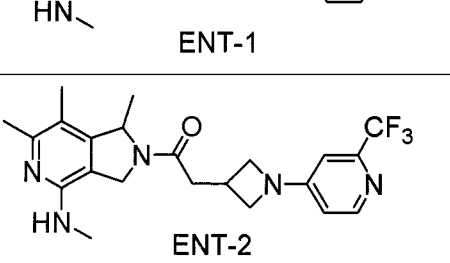
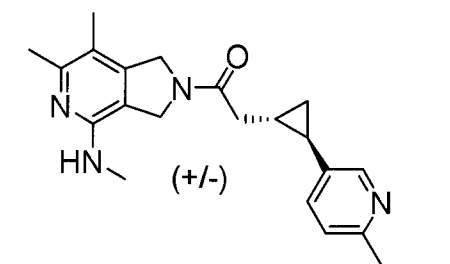
20	實施例 4 ^{2,3} ; C3		旋轉異構物的混合物 ; 8.64 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 4.94-4.88 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.25 (dd, J=8, 8 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (d, J=8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), [2.10 (s)和 2.09 (s), 總計3H] ; 366.9
21	實施例4 ⁴ ; C1 , C25		11.4-11.2 (v br s, 1H), 8.01 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.73 (br d, J=8 Hz, 1H), 4.75-4.66 (m, 4H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (br s, 3H) ; 338.9
22	實施例2 ^{5,6} ; C3 , C23		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J=6.3 Hz, 1H), [4.76 (s), 4.66 (s), 4.60 (s),和4.51 (s), 總計4H], 4.33 (dd, J=8.8, 8.5 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.26 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H), 2.92 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), [2.08 (s)和2.08 (s), 總計 3H], 1.16-1.05 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0.27-0.20 (m, 2H) ; 393.0
23	實施例4 ⁷ ; P2		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J=6.3 Hz, 1H), [4.76 (s), 4.61 (s), 4.60 (s),和4.48 (s), 總計4H], 4.32 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 1H), [2.95 (s)和2.95 (s), 總計 3H], 2.93-2.87 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), [2.08 (s)和2.07 (s), 總計3H] ; 353.4

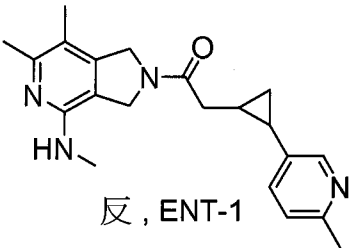
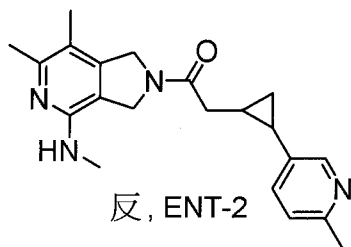
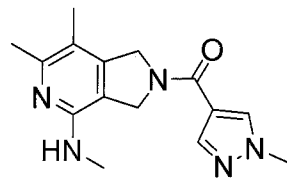
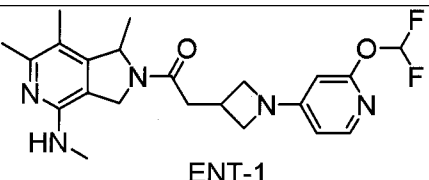
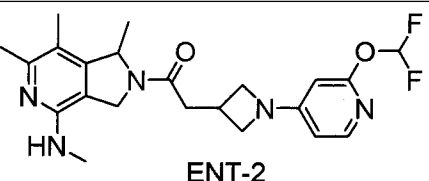
24	實施例4； P2		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), [4.88 (s), 4.71 (s), 4.69 (s), 和4.55 (s), 總計4H], 3.13-3.02 (m, 5H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.55-2.5 (m, 4H), 假設；基團被溶劑峰遮蔽), [2.06 (s)和2.03 (s), 總計3H]； 336.0
25	實施例2 ^{8,9} ； P1 ， C23		8.28 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 6.32 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 4H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)； 421.1
26	C26 ， C37 ^{10,11}	 反，ENT-1	4.06分鐘 ¹² ； 338.0
27	C26 ， C37 ^{10,11}	 反，ENT-2	5.45分鐘 ¹² ； 338.3
28	實施例7、 8、和9； P2 ， C33	 (+/-)	旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), [4.69 (s), 4.64 (s), 4.62 (s),和4.61 (s), 總計4H], 3.04 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), [2.09 (s)和2.07 (s), 總計3H], 1.83-1.76 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H)； 338.1

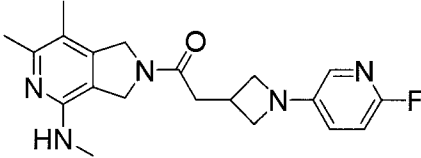
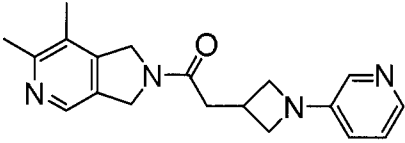
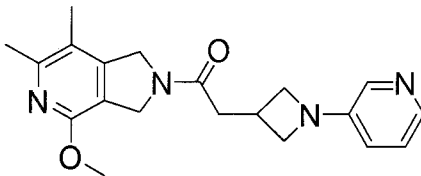
29	實施例28 ¹³	 反, ENT-1	3.59分鐘 ¹⁴ ；338.3
30	實施例28 ¹³	 反, ENT-2	4.18分鐘 ¹⁴ ；338.3
31	實施例4； P2		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.76 (br d, J=8 Hz, 2H), [7.50 (d, J=8.0 Hz)和7.49 (d, J=8.0 Hz), 總計2H], [4.68 (s), 4.53 (s), 4.49 (s),和4.39 (s), 總計4H], 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), [2.79 (s)和2.78 (s), 總計3H], 2.76-2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), [2.00 (s)和1.98 (s), 總計3H]；335.1
32	實施例4； P2		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 特徵峰：δ 7.17 (br d, J=8 Hz, 2H), [6.82 (d, J=8.5 Hz)和6.81 (d, J=8.5 Hz), 總計2H], [4.54 (s), 4.49 (s),和4.46 (s), 總計3H], [3.73 (s)和3.72 (s), 總計3H], 2.96-2.90 (m, 2H), [2.92 (s)和2.91 (s), 總計3H], [2.71 (t, J=7.3 Hz)和2.70 (t, J=7.5 Hz), 總計2H], [2.34 (s)和2.33 (s), 總計3H], [2.07 (s)和2.01 (s), 總計3H]；340.2

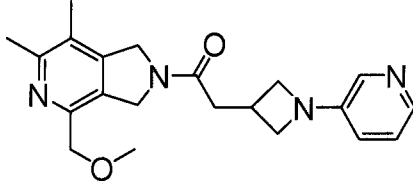
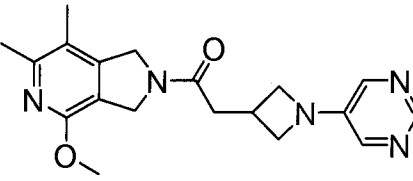
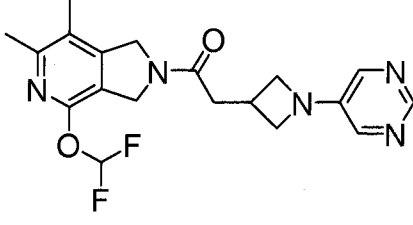
33	實施例7、 8、和9； P2 ， C33		旋轉異構物的混合物；8.23 (br s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), [4.69 (s), 4.64 (s), 4.60 (s), 和 4.58 (s), 總計 4H], [3.88-3.79 (m)和3.76-3.66 (m), 總計 1H], [3.04 (s)和3.03 (s), 總計 3H], 2.61-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), [2.09 (s)和2.07 (s), 總計 3H], 1.83-1.76 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H)；371.2 (測得之氯同位素圖案)
34	實施例2 ⁸ ； P2 ， C23		旋轉異構物的混合物；8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=5.8, 2.3 Hz, 1H), [4.66 (s), 4.60 (s), 和 4.58 (s), 總計 4H], 4.31-4.24 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 1H), [3.05 (s)和3.04 (s), 總計 3H], 2.84-2.78 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), [2.09 (s)和2.08 (s), 總計 3H]；420.1
35	實施例 4 ¹⁵ ； P2 ， C23		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.18 (d, AB 四重峰的一半, J=2.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, ABX圖案的一部份, J=5.5, 2.0 Hz, 1H), [5.97 (br q, J=4.5 Hz)和5.91 (br q, J=4.5 Hz), 總計 1H], [4.69 (s), 4.55 (s), 4.47 (s), 和 4.38 (s), 總計 4H], 4.04 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 5H), [2.28 (s)和2.27 (s), 總計 6H], [2.00 (s)和1.99 (s), 總計 3H]；366.0

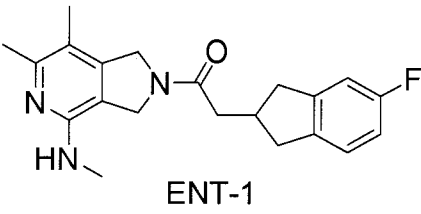
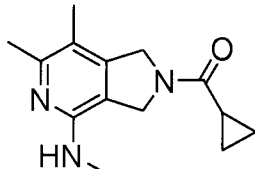
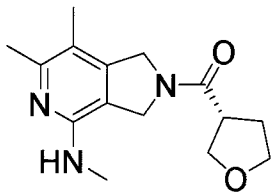
36	實施例 2 ¹⁶ ; P2 , C23		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=5.8, 2.3 Hz, 1H), [5.98 (br q, J=5.0 Hz)和5.92 (br q, J=4.5 Hz), 總計1H], [4.70 (s), 4.56 (s), 4.48 (s),和4.38 (s), 總計4H], 4.14 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), [2.00 (s),和1.99 (s), 總計3H] ; 376.9
37	實施例 2 ¹⁷ ; P2 , C23		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 (s, 1H), [4.77 (s), 4.63 (s), 4.61 (s),和4.48 (s), 總計4H], 4.35 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H, 假設 ; 基團被溶劑峰遮蔽), 2.96-2.91 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), [2.09 (s)和2.08 (s), 總計3H] ; 359.0
38	P2 ¹⁸		2.11分鐘 ¹⁹ ; 300
39	實施例 ⁴²⁰ ; P7 , C23		旋轉異構物的混合物 ; 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), [6.62 (t, J _{HF} =55.0 Hz)和6.61 (t, J _{HF} =55.0 Hz), 總計1H], 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J _{HF} =55.7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), [4.27 (dd, J=8.5, 8.0 Hz)和4.27 (dd, J=8.0, 8.0 Hz), 總計2H], 3.78-3.70 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (br s, 3H) ; 423.1

40	實施例7、 8、和9 ^{21,22} ； P2， C33	 反， ENT-1	3.76分鐘 ²³ ； 354.3
41	實施例7、 8、和9 ^{21,22} ； P2， C33	 反， ENT-2	4.89分鐘 ²³ ； 354.3
42	實施例4 ²⁴ ； P8， C23	 (+/-)	旋轉異構物的混合物； 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.32 (d, J=5.5 Hz, 1H), [5.30 (br q, J=6.2 Hz) 和 5.07 (br q, J=6.2 Hz), 總計1H], [4.72 (d, J=15.2 Hz), 4.54 (AB 四重峰, J _{AB} =12.7 Hz, Δv _{AB} =17.1 Hz), 和 4.37 (d, J=14.8 Hz), 總計2H], 4.30-4.21 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 1H), [3.04 (s)和3.03 (s), 總計 3H], 2.93-2.71 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 3H)； 434.3
43	實施例42 ²⁵	 ENT-1	1.61分鐘 ²⁶ ； 434.0
44	實施例42 ²⁵	 ENT-2	1.83分鐘 ²⁶ ； 434.1
45	實施例7、 8、和9； P2， C33	 (+/-)	1.07分鐘 ²⁷ ； 351.4

46	實施例45 ²⁸	 反, ENT-1	旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28-8.24 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), [4.76 (s), 4.62 (s),和4.49 (s), 總計4H], [2.94 (s)和2.94 (s), 總計3H], 2.69-2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), [2.08 (s)和2.08 (s), 總計3H], 1.89-1.82 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 2H)；351.2
47	實施例45 ²⁸	 反, ENT-2	旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), [4.76 (s), 4.63 (s),和4.50 (s), 總計4H], [2.94 (s)和2.94 (s), 總計3H], 2.70-2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 2H)；351.2
48	P2 ²¹		旋轉異構物的混合物；[7.93 (s)和7.93 (s), 總計1H], [7.90 (s)和7.87 (s), 總計1H], [4.90 (s), 4.84 (s),和4.76 (s), 總計4H], [3.98 (s)和3.97 (s), 總計3H], [3.96-3.89 (br m)和3.86-3.78 (br m), 總計1H], 3.07-3.03 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), [2.12 (s)和2.10 (s), 總計3H]；285.9
49	實施例4 ^{29,30} ； P8, C29	 ENT-1	1.53分鐘 ³¹ ；432.3
50	實施例4 ^{29,30} ； P8, C29	 ENT-2	3.46分鐘 ³¹ ；432.2

51	實施例 4 ³² ; P2 , C23		旋轉異構物的混合物 ; 7.36 (br s, 1H), 6.86 (ddd, ABXY圖案的一部份, J=8.5, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, ABX圖案的一部份, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), [4.67 (s), 4.61 (s), 和 4.58 (s), 總計 4H], [4.15 (dd, J=7.5, 7.5 Hz) 和 4.15 (dd, J=7.5, 7.5 Hz), 總計 2H], 3.65-3.58 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 3H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), [2.09 (s) 和 2.08 (s), 總計 3H] ; 370.2
52	實施例4 ; P9 , C25		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ [8.23 (s) 和 8.21 (s), 總計 1H], 7.86 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=8 Hz, 1H), [4.94 (s), 4.92 (s), 4.79 (s), 和 4.75 (s), 總計 4H], 4.15 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), [2.94 (d, J=7.5 Hz) 和 2.91 (d, J=8.0 Hz), 總計 2H], 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ; 322.9
53	實施例4 ; P10 , C25		旋轉異構物的混合物 ; 8.01 (dd, J=4.5, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.70 (br s, 4H), [4.19 (dd, J=8.0, 7.5 Hz) 和 4.18 (dd, J=7.5, 7.5 Hz), 總計 2H], [3.95 (s) 和 3.95 (s), 總計 3H], 3.68-3.62 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 1H), [2.82 (d, J=7.5 Hz) 和 2.81 (d, J=8.0 Hz), 總計 2H], 2.43 (s, 3H), [2.13 (s) 和 2.12 (s), 總計 3H] ; 352.8

54	實施例4； P11 ， C25		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 特徵峰：δ 7.85 (d, J=5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=8.5 Hz, 1H), [4.97 (s), 4.89 (s), 和4.72 (s), 總計3H], [4.54 (s)和4.54 (s), 總計2H], 4.15 (dd, J=8.0, 7.5 Hz, 2H), 3.68 (dd, J=7.0, 6.0 Hz, 2H), [3.40 (s)和3.40 (s), 總計3H], 3.27-3.17 (m, 1H), [2.93 (d, J=7.5 Hz)和2.92 (d, J=8.0 Hz), 總計2H], 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)；366.9
55	實施例4 ³ ； P10 ， C23		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD), 特徵峰：δ 8.46 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), [4.76 (s), 4.67 (s), 和4.60 (s), 總計3H], [4.23 (dd, J=8.0, 7.5 Hz)和4.23 (dd, J=8.0, 7.5 Hz), 總計2H], 3.92 (s, 3H), 3.76 (dd, J=7.0, 6.0 Hz, 2H), 3.3-3.22 (m, 1H, 假設；基團被溶劑峰遮蔽), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)；354.3
56	實施例4 ³ ； P12 ， C23		旋轉異構物的混合物； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [8.51 (s)和8.51 (s), 總計1H], [8.02 (s)和8.02 (s), 總計2H], [7.72 (t, J _{HF} =72.8 Hz)和7.70 (t, J _{HF} =73.0 Hz), 總計1H], [4.88 (s), 4.82 (s), 4.65 (s), 和4.56 (s), 總計4H], 4.16-4.08 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), [2.15 (s)和2.14 (s), 總計3H]；389.9

57	實施例 4 ^{33,34} ; P2	 ENT-1	旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.15 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J=9, 9, 2 Hz, 1H), [4.75 (s), 4.64 (s), 4.61 (s), 和 4.51 (s), 總計 4H], 3.21-3.09 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), [2.94 (s)和2.92 (s), 總計 3H], 2.74-2.61 (m, 4H), [2.36 (s)和2.35 (s), 總計 3H], [2.09 (s)和2.06 (s), 總計3H] ; 354.1
58	P2 ²¹		旋轉異構物的混合物 ; [4.88-4.84 (m), 4.80 (br s), 4.69-4.65 (m), 和 4.59 (br s), 總計 4H], [4.0-3.9 (br s)和3.85-3.75 (br s), 總計 1H], 3.07-3.01 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), [2.09 (s)和2.08 (s), 總計3H], 1.78-1.67 (m, 1H, 假設 ; 基團被水峰遮蔽), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H) ; 246.3
59	P2 ³⁵		旋轉異構物的混合物 ; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ [4.9-4.79 (m, 假設 ; 大基團被水峰遮蔽), 和 4.75-4.64 (m), 總計 2H], [4.62 (s)和4.50 (s), 總計 2H], 4.06 (dd, J=8.5, 8.0 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), [2.95 (s)和2.93 (s), 總計 3H], 2.36 (s, 3H), 2.31-2.10 (m, 2H), [2.10 (s)和2.08 (s), 總計3H] ; 275.9

註 譯：

1. 實施例 15 和 16 之消旋混合物係經由超臨界流體層析法 [管柱：Regis Technologies，(S,S)-Whelk-0[®] 1，10

μm ；移動相：55：45 二氧化碳/(含有0.1%氫氧化銨之甲醇)]分離成其組分鏡像異構物。實施例15為第一溶析鏡像異構物，及實施例16為第二溶析鏡像異構物。

2. **C3**與二甲胺鹽酸鹽和三乙胺之反應提供4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯。經由以氯化氫處理移除保護基提供所需的N,N,6,7-四甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，二鹽酸鹽。

3. 所需的[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酸係使用實施例1中用於從**C23**合成**C25**所述之方法合成，但在此情況下，使用5-溴嘧啶代替3-溴吡啶。

4. 6,7-二甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽係經由**C1**與氯化氫在乙酸乙酯中之去保護來合成。

5. **C3**與1-環丙基甲胺在1,4-二噁烷中之反應提供4-[(環丙基甲基)胺基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸三級丁酯，其用在乙酸乙酯中之氯化氫去保護以提供N-(環丙基甲基)-6,7-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-胺，鹽酸鹽。

6. 在100°C下在二甲亞碲中使4-氯嘧啶和**C23**經受氟化銫和三乙胺提供所需的[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酸乙酯。

7. [1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酸乙酯(參見註譯6)用氫氧化鋰之水解提供[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酸。

8. 在 100°C 下在二甲亞碲中使 4-氯-2-(三氟甲基)吡啶和 **C23** 經受氟化銫和三乙胺提供所需的 {1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基} 乙酸乙酯。

9. 5,6,7-三甲基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽係經由以氯化氫將 **P1** 去保護而合成。

10. 將 **C37** 以硫酸在甲醇中處理提供所需的 [反-2-(吡啶-3-基)環丙基] 乙酸甲酯。

11. **C26** 與 [反-2-(吡啶-3-基)環丙基] 乙酸甲酯之反應，在 80°C 下在 1,2-二氯乙烷中由三甲胺媒介，提供實施例 26 和 27 之消旋混合物。經由超臨界流體層析法 [管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，5 μm；移動相：9：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)] 將此分離成其組分鏡像異構物。實施例 26 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 27 為第二溶析鏡像異構物。

12. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，4.6×100 mm，5 μm；移動相：9：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)；背壓 200 巴；流速：1.5 mL/分鐘。

13. 經由超臨界流體層析法 [管柱：Chiral Technologies Chiralpak IA，5 μm；移動相：3：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)] 將消旋物實施例 28 分離成其組分鏡像異構物。實施例 29 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 30 為第二溶析鏡像異構物。

14. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Chiral Technologies

Chiralpak IA, 4.6×100 mm, 5 μm; 移動相: 65:35 二氧化碳/(含有0.2%氫氧化銨之甲醇); 背壓200巴; 流速: 1.5 mL/分鐘。

15. **C23**與4-氯-2-甲基吡啶和N,N-二異丙基乙胺之反應提供[1-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酸乙酯, 用氫氧化鋰將其水解以提供所需的[1-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酸。

16. **C23**與4-氯吡啶-2-甲腈和N,N-二異丙基乙胺之反應提供所需的[1-(2-氰基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酸乙酯。

17. **C23**與2-溴-1,3,4-噻二唑在參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)和1,1'-聯萘-2-基(二-三級丁基)磷烷的存在下之反應提供所需的[1-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-3-基]乙酸乙酯。

18. 實施例38的合成以文庫格式進行。**P2**與3-(1H-吡啶-4-基)丙酸之反應係經由1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1H-苯並三唑-1-醇、和三乙胺媒介。

19. 用於分析HPLC的條件。管柱: Waters XBridge C18, 2.1×50 mm, 5 μm; 移動相A: 在水中之0.05%氫氧化銨; 移動相B: 乙腈; 梯度: 5%B經0.5分鐘; 5%至100%B經2.9分鐘; 100%B經0.8分鐘; 流速: 0.8 mL/分鐘。

20. 在100°C下在二甲亞碲中使4-氯-2-(二氟甲基)吡啶和**C23**經受氟化銫和三乙胺提供{1-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酸乙酯。用氫氧化鋰將此材料水解以提供所需的{1-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酸。

21. 在此情況下，最終醯胺偶合係使用 1,1'-羰基二咪唑而不是使用 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽和 N,N-二異丙基乙胺進行。

22. 經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，5 μm ；移動相：4：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)]將實施例 40 和 41 之消旋混合物分離成其組分鏡像異構物。實施例 40 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 41 為第二溶析鏡像異構物。

23. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，4.6×100 mm，5 μm ；移動相：4：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)；背壓 150 巴；流速：1.5 mL/分鐘。

24. 用氫氧化鋰將{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酸乙酯(參見註譯 8)水解以提供所需的{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酸。

25. 經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，5 μm ；移動相：3：1 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之乙腈)]將消旋物實施例 42 分離成其組分鏡像異構物。實施例 43 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 44 為第二溶析鏡像異構物。

26. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H，4.6×100 mm，5 μm ；移動相：65：35 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之乙腈)；背壓 120 巴；流速：1.5 mL/分鐘。

27. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6×50 mm，5 μm；移動相 A：在水中的 0.05% 三氟乙酸 (v/v)；移動相 B：在乙腈中的 0.05% 三氟乙酸 (v/v)；梯度：5.0% 至 95% B，線性經 4.0 分鐘；流速：2 mL/分鐘。

28. 經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD，10 μm；移動相：1：1 二氧化碳/(含有 0.1% 氫氧化銨之乙醇)]將消旋實施例 45 分離成其組分鏡像異構物。實施例 46 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 47 為第二溶析鏡像異構物。

29. **C29** 用氫氧化鋰之水解提供所需的 {1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基} 乙酸。

30. 經由超臨界流體層析法[管柱：Phenomenex Lux Cellulose-3，5 μm；移動相：7：3 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)]將實施例 49 和 50 之消旋混合物分離成其組分鏡像異構物。實施例 49 為第一溶析鏡像異構物，及實施例 50 為第二溶析鏡像異構物。

31. 用於分析 HPLC 的條件。管柱：Phenomenex Lux Cellulose-3，4.6×100 mm，5 μm；移動相：3：2 二氧化碳/(含有 0.2% 氫氧化銨之甲醇)；背壓 120 巴；流速：1.5 mL/分鐘。

32. 使用實施例 3 中用於從 **C28** 合成 **C29** 之所述方法，使 **C23** 與 5-溴-2-氟吡啶反應。使用氫氧化鋰水解產物提供所需的 [1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-基] 乙酸。

33. 5-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮與側氧乙酸的硫酸媒介

之反應提供(5-氟-1-側氧-1,3-二氫-2H-茛-2-亞基)乙酸，其使用氫和參(三苯膦)氯化銦(I)還原。使所得(5-氟-1-側氧-2,3-二氫-1H-茛-2-基)乙酸經受三乙基矽烷和氯化鈦(IV)以提供所需的(5-氟-2,3-二氫-1H-茛-2-基)乙酸。

34. 經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ，5 μm ；移動相：4：1 二氧化碳/(含有0.1% 氫氧化銨之甲醇)]將實施例57和其鏡像異構物之消旋混合物分離。實施例57為第一溶析鏡像異構物。從分離未獲得第二溶析鏡像異構物的純樣品。

35. **P2**與(3R)-四氫呋喃-3-甲酸之反應係經由 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、1H-苯並三唑-1-醇、和N,N-二異丙基乙胺所促成。

生物分析

M4 Pam cAMP分析

設計M4 cAMP分析以測定蕈毒鹼正向異位性調節劑(PAM)的效力及功效。人類M4受體穩定地表現在以Promega GloSensor™cAMP技術表現之人類胚胎腎細胞(HEK293)細胞中。

細胞：將表現hM4細胞之HEK293 GloSensor細胞在含有具有10%FBS、1%青黴素/鏈黴素、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮黴素(Hygomycin)B及1%Glutamax之DMEM的生長培養基中培養。當細胞生長至80%至90%匯合時，則收穫細胞且將細胞以25,000個細胞/40 μL 孔之密度接種在

384孔白色壁培養盤(Becton Dickinson 356661)中。將該等盤在37℃及5%CO₂下培養以供24小時後使用。

用於活化劑篩選的化合物製劑：最初將試驗化合物製備成100%DMSO儲備溶液，接著轉移且連續稀釋於384孔化合物培養盤(Matrix #4325)中。每個實驗以10個濃度一式兩份試驗各化合物。以0.2 μL/孔將400倍最終分析濃度之活化劑滴點於化合物盤上。用於化合物單獨活化劑反應之正及負對照組分別為10μM乙醯膽鹼(Sigma #A2661)和DMSO。乙醯膽鹼之EC₂₀亦用於確定PAM活性。

cAMP分析：已事先將Promega GloSensor™試劑(Promega #E1291)等分。對於各實驗，將GloSensor™之儲備溶液解凍且以88%之CO₂獨立性培養基(Invitrogen #18045088)、10%胎牛血清及2%GloSensor™ cAMP試劑儲備溶液製備平衡培養基。將儲備溶液混合。棄置細胞培養盤中的培養基，接著以40 μL /孔預溫熱的平衡培養基置換，接著在暗處於室溫下培養2小時。在培養期間，製備含有促效劑及EC₂₀乙醯膽鹼之刺激培養基。將在1.25%DMSO中的代表b-腎上腺素受體活性之EC₈₀的50 nM(而不是mM)異丙基腎上腺素(Sigma #16504，400倍最終濃度)和EC₂₀乙醯膽鹼之CO₂獨立培養基加至化合物盤的所有列中，除了留給EC₀對照組的第12行以外。在EC₀對照組孔中加入不含EC₂₀乙醯膽鹼的刺激培養基。化合物現為5倍最終分析濃度。將該盤使用盤攪動器混合。在2小時GloSensor™培養結束時，將10 μL的含有促效劑、EC₂₀乙

醯膽鹼及異丙基腎上腺素之CO₂獨立培養基添加至細胞盤中。接著將細胞盤在室溫下培養10分鐘及接著使用EnVision盤式讀數器(Perkin Elmer)讀取。

數據分析：數據係從EnVision盤式讀數器輸出。各孔的百分比功效係使用在各盤上的正和負對照組之各讀數的平均值測定，特別是 $100 * (\text{化合物} - \text{負對照組}) / (\text{正對照組} - \text{負對照組})$ 。劑量反應曲線係使用4-參數邏輯擬合模式擬合化合物百分比功效數據。數據係以EC₅₀及E_{maxmax}為擬合劑量反應曲線的最大漸近線。

表2. 實施例1 - 59之生物活性。

實施例 編號	EC ₅₀ 平均 漸近線最 大值 (%) ^a	EC ₅₀ (nM) ^a	IUPAC名稱
1	90.9	8.62	5,6,7-三甲基-2-[[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙醯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮
2	96.1 ^b	4.33 ^b	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡嗪-3-基]乙酮
3	106	2.91	2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡嗪-3-基}-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮
4	95.8 ^b	1.76 ^b	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
5	96.8	1.22	6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基酯
6	92.0 ^c	50.6 ^c	6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-基酯
7	109	6.45	1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮
8	99.0	1.24	1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1
9	111	99.4	1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2
10	114	197	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1
11	94.8 ^b	1.60 ^b	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2
12	89.3	19.9	2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]-1-(4,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)乙酮

13	87.5	20.6	1-[6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
14	99.4	18.5	1-{4-[(二甲胺基)甲基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
15	148	795	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1
16	102 ^b	0.838 ^b	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2
17	102	17.9	1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
18	91.7	23.6	1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
19	92.3	1.23	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮
20	95.1	30.4	1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮
21	99.7 ^c	8.72 ^c	6,7-二甲基-2-{{1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基}乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮
22	99.7 ^c	0.626 ^c	1-{4-[(環丙基甲基)胺基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮
23	95.9	1.44	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮
24	98.2	7.27	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮
25	98.9	8.35	5,6,7-三甲基-2-({1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡嗪-3-基}乙醯基)-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮
26	90.8	2140	5,6,7-三甲基-2-[[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙醯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮，ENT-1

27	95.3	9.99	5,6,7-三甲基-2-{[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮，ENT-2
28	94.8	<1.70	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮
29	96.3	690	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮，ENT-1
30	95.1	1.58	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮，ENT-2
31	102	12.1	4-{3-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-側氧丙基}苯甲腈
32	119	24.7	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮
33	128	5.32	2-[反-2-(6-氯吡啶-3-基)環丙基]-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮
34	95.9	1.30	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮
35	97.7°	13.6°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酮
36	95.6°	5.46°	4-(3-{2-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-側氧乙基}吡啶-1-基)吡啶-2-甲腈
37	93.5	3.47	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-3-基]乙酮
38	102	13.8	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-(1H-吡啶-4-基)丙-1-酮
39	101°	32.0°	1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮
40	121°	6.77°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(4-氟苯基)環丙基]乙酮，ENT-1
41	145°	783°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(4-氟苯基)環丙基]乙酮，ENT-2

42	116°	6.96°	2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮
43	152°	3670°	2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮，ENT-1
44	107°	1.80°	2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮，ENT-2
45	105°	3.56°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮
46	N.D. ^d	>10000°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-1
47	115 ^b	2.05 ^b	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮，ENT-2
48	96.8°	8.46°	[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基](1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮
49	140°	754°	2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮，ENT-1
50	104°	9.88°	2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮，ENT-2
51	97.7°	3.26°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮
52	84.5 ^b	36.1 ^b	1-(6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮
53	92.1 ^b	43.8 ^b	1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮

54	95.8	153	1-[4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮
55	96.1	78.7	1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮
56	109°	150°	1-[4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮
57	97.0°	30.9°	1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙酮，ENT-1
58	96.2°	95.2°	環丙基[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]甲酮
59	95.5°	149°	[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基][(3R)-四氫呋喃-3-基]甲酮

註譯：

- a. 表示2-4次測定之幾何平均值，除非另有指示。
- b. 表示≥5次測定之幾何平均值。
- c. 表示單次測定值。
- d. 未測定。

201920166

【發明摘要】

【中文發明名稱】

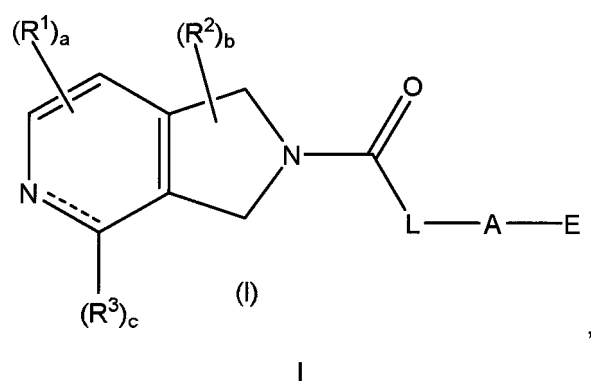
二氫吡咯並吡啶衍生物

【英文發明名稱】

DIHYDRO-PYRROLO-PYRIDINE DERIVATIVES

【中文】

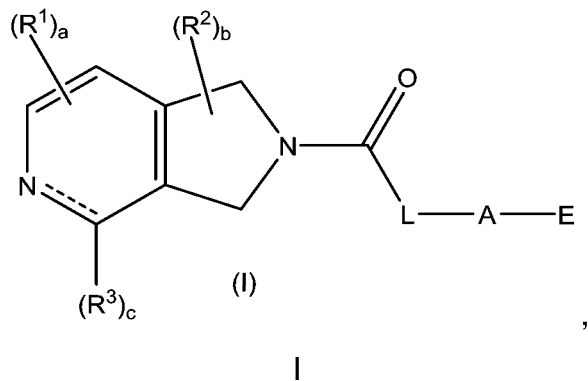
本發明基團提供式I化合物：



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物的醫藥上可接受的鹽，其中： $(R^1)_a$ 、 $(R^2)_b$ 、 $(R^3)_c$ 、L、A、和E係如本文所述；製備該等化合物、N-氧化物或鹽之方法；用於製備該等化合物、N-氧化物或鹽之中間物的方法；及含有該等化合物、N-氧化物或鹽之組成物；以及彼等於治療M4媒介(或M4相關)的病症之用途，該病症包括例如阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、精神分裂症(例如彼之認知和負性症狀)、疼痛、成癮及睡眠障礙。

【 英文 】

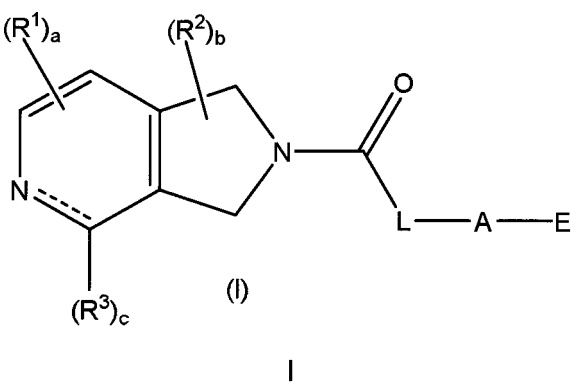
The present invention provides, in part, compounds of Formula I:



or an *N*-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the *N*-oxide, wherein: (R¹)_a, (R²)_b, (R³)_c, L, A, and E are as described herein; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds, *N*-oxides, or salts, and their uses for treating M4-mediated (or M4-associated) disorders including, e.g., Alzheimer's Disease, schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), pain, addiction, and a sleep disorder.

【指定代表圖】 無
【代表圖之符號簡單說明】 無

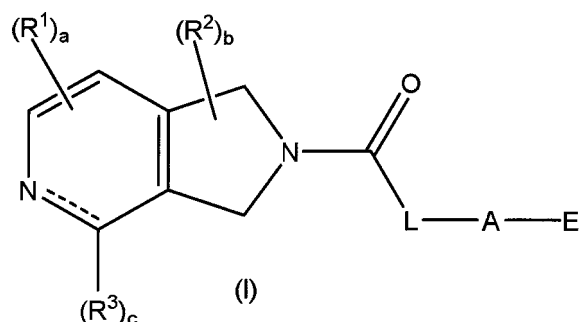
【特徵化學式】 式 I



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^1 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、氰基、羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、隨意地經取代之 (C_3-C_6) 環烷基、隨意地經取代之 $-O-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)(R^5))$ 、 $-C(=O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^4)(R^5)$ 、 $-C(=O)-R^4$ 、和 $-C(=O)-OR^4$ ；

a 為選自0、1、2和3之整數；

各 R^2 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：羥基、 $-SF_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(C(=O)(R^5))$ 、 $-C(=O)N(R^4)(R^5)$ 、

$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ；

b 為選自 0、1、2、3 和 4 之整數；

R^3 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：
 鹵素、氰基、羥基、側氧基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、隨意地經取代之 (C_3-C_6) 環烷基、隨意地經取代之 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、隨意地經取代之 (5-至 6-員) 雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(=\text{O})(\text{R}^5))$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ，其先決條件為當 R^3 為側氧基時，則 ----- 為單鍵，或當 c 為 0 時，則 R^3 不存在且 ----- 為雙鍵；

c 為選自 0 和 1 之整數；

L 係選自 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、和 $-\text{O}-$ ，其中 m 為選自 0、1 和 2 之整數；

A 是不存在或選自由下列所組成之群組： (C_3-C_6) 環烷基和 (4-至 10-員) 雜環烷基，其中該環烷基和雜環烷基各自隨意地經一至五個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 $-\text{SF}_5$ 、硝基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 烯基、隨意地經取代之 (C_2-C_6) 炔基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷硫基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}(=\text{O})(\text{R}^5))$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 、和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ ；

E係選自(C₃-C₁₂)環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(5-至6-員)雜環烷基、和(5-至10-員)雜芳基，其中該環烷基、芳基和雜芳基隨意地經一至五個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、-SF₅、硝基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意地經取代之(C₂-C₆)烯基、隨意地經取代之(C₂-C₆)炔基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷硫基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基、隨意地經取代之(C₃-C₆)環烷基、甲基氧呔基、-N(R⁴)(R⁵)、-N(R⁴)(C(=O)R⁵)、-C(=O)N(R⁴)(R⁵)、-O-C(=O)-N(R⁴)(R⁵)、-C(=O)-R⁴、和-C(=O)-OR⁴；及

R⁴和R⁵在每次出現時各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基；或R⁴和R⁵與彼等所連接的氮一起形成隨意地經取代之(4-至6-員)雜環烷基。

【第2項】

根據申請專利範圍第1項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中R¹為隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基；a為選自1、2和3之整數；各R²，當存在時，為隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基；b為選自0或1之整數；R³，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：側氧基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基、隨意地經取代之(C₁-C₆)烷氧基、和-N(R⁴)(R⁵)，其先決條件為當R³為側氧基時，則-----為單鍵，或當c為0時，則R³不存在，且-----為雙鍵；及c為選自0和1之整數。

【第3項】

根據申請專利範圍第1或2項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中L為 $-(CH_2)_m-$ ，且m為選自1和2之整數。

【第4項】

根據申請專利範圍第1或2項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中L為 $-(CH_2)_m-$ ，且m為1。

【第5項】

根據申請專利範圍第1-4項中任一項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中A為 (C_3-C_8) 環烷基，選自由下列所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基和環己基，其中該環烷基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^3)(R^4)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

【第6項】

根據申請專利範圍第5項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中A為環丙基。

【第7項】

根據申請專利範圍第1-4項中任一項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中A為(4-至6-員)雜環烷基，選自由下列所組成之群組：吡啶基(azetidiny1)、二氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫

噻吩基、四氫呋喃基、四氫三吡基、四氫吡啶基、四氫噁吡基、四氫噻吡基、四氫嘧啶基、咪唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、噁唑啶基、噻唑啶基、吡唑啶基、四氫哌喃基、四氫噻吡基、四氫噻二吡基、四氫噁唑基、氧𪗇基、二氧𪗇基、二氧雜環戊烷基(dioxolanyl)、二噁烷(dioxanyl)、噁吡基、和噁噻吡基，其中該雜環烷基係隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^3)(R^4)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

【第8項】

根據申請專利範圍第7項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中A為(4-至6-員)雜環烷基，及該雜環烷基為吡𪗇基。

【第9項】

根據申請專利範圍第1-9項中任一項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中E為(5-至10-員)雜芳基，選自由下列所組成之群組：三唑基、咪唑基、呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、𪗇𪗇基、𪗇唑基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並噻唑基、異苯並硫代呋喃基、苯並硫代呋喃基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並二氧𪗇基(benzodioxolyl)、呋喃並吡啶

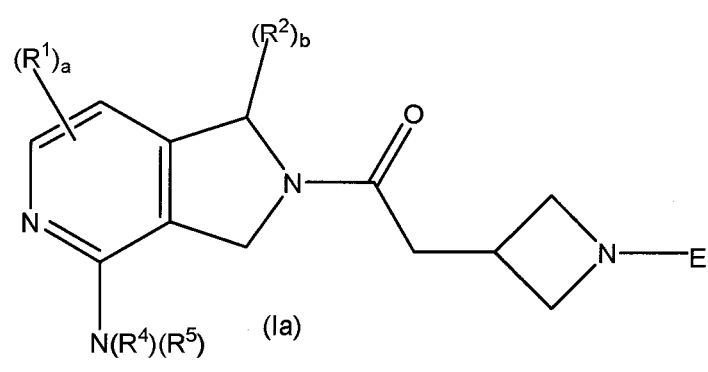
基、嘌呤基、咪唑並吡啶基、咪唑並嘧啶基、吡咯並吡啶基、吡唑並吡啶基、吡唑並嘧啶基、噻吩並吡啶基、三唑並嘧啶基、三唑並吡啶基、鄰胺苯甲醯基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、側氧基苯並二氫吡喃基(oxochroman-yl)、和 1,4-苯並嘔啡基，其中該雜芳基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^3)(R^4)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

【第 10 項】

根據申請專利範圍第 9 項之化合物，或其 N-氧化物、或該化合物或該 N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中該雜芳基為 (5-至 6-員) 含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：噻二唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、和嘧啶基，其中該含氮雜芳基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、 $-N(R^3)(R^4)$ 、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基。

【第 11 項】

一種式 Ia 化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^1 ，當存在時，係獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；

a為選自1、2和3之整數；

R^2 ，當存在時，為隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基；

b為選自0和1之整數；

R^4 和 R^5 係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基；及

E為(5-至6-員)雜芳基，其中該雜芳基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基、隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷氧基、和 $-N(R^4)(R^5)$ ，其中 R^4 和 R^5 在每次出現時係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

【第12項】

根據申請專利範圍第11項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，E為(5-至6-員)含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：吡啶基、噻二唑基、吡啶基和嘧啶基。

【第13項】

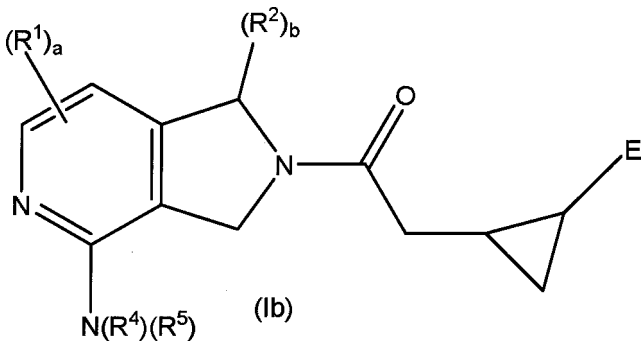
根據申請專利範圍第12項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，該(5-至6-員)含氮雜芳基為吡啶基。

【第14項】

根據申請專利範圍第12項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，該(5-至6-員)含氮雜芳基為嘧啶基。

【第15項】

一種式Ib化合物，



或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^1 當存在時獨立地選自由下列所組成之群組：鹵素、隨意地經取代之(C_1 - C_6)烷基、和隨意地經取代之(C_1 - C_6)烷氧基；

a 為選自1、2和3之整數；

R^2 ，當存在時，為隨意地經取代之(C_1 - C_6)烷基；

b 為選自0和1之整數；

R^4 和 R^5 在每次出現時係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C_1 - C_6)烷基；及

E 為(5-至6-員)雜芳基，其中該雜芳基隨意地經一至三個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、氰基、羥基、隨意地經取代之(C_1 - C_6)烷基、隨意地經取代

之(C₁-C₆)烷氧基、和-N(R⁴)(R⁵)，其中R⁴和R⁵在每次出現時係各自獨立地選自氫和隨意地經取代之(C₁-C₆)烷基。

【第16項】

根據申請專利範圍第15項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，E為(5-至6-員)含氮雜芳基，選自由下列所組成之群組：吡啶基、噻二唑基、吡啶基和嘧啶基。

【第17項】

根據申請專利範圍第16項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，該(5-至6-員)含氮雜芳基為嘧啶基。

【第18項】

根據申請專利範圍第16項之化合物，或其N-氧化物、或該化合物或該N-氧化物之醫藥上可接受的鹽，其中，該(5-至6-員)含氮雜芳基為吡啶基。

【第19項】

一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

5,6,7-三甲基-2-{[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮；

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基酯；

6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲酸6,7-二氫-5H-環戊並[b]吡啶-6-基酯；

1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

1-(4-胺基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]-1-(4,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-{4-[(二甲胺基)甲基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-

c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[4-(二甲胺基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡嗪-3-基]乙酮；

6,7-二甲基-2-{{1-(吡啶-3-基)吡嗪-3-基}乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

1-{4-[(環丙基甲基)胺基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-4-基)吡嗪-3-基]乙酮；

2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

5,6,7-三甲基-2-({1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡嗪-3-基}乙醯基)-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

5,6,7-三甲基-2-{{反-2-(吡啶-3-基)環丙基}乙醯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(嘧啶-5-基)環丙基]乙酮；

4-{3-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-側氧基丙基}苯甲腈；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]

吡啶-2-基]-3-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮；

2-[反-2-(6-氯吡啶-3-基)環丙基]-1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基]乙酮；

4-(3-{2-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-側氧乙基}吡啶-1-基)吡啶-2-甲腈；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-3-(1H-吡啶-4-基)丙-1-酮；

1-[4-(二氟甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(4-氟苯基)環丙基]乙酮；

2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙

酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基]乙酮；

[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基](1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

2-{1-[2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}-1-[1,6,7-三甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[4-(甲氧基甲基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-(4-甲氧基-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)-2-[1-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[4-(二氟甲氧基)-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-[1-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基]乙酮；

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基]-2-(5-氟-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙酮；

環丙基 [6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-基]甲酮；

[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-基][(3R)-四氫呋喃-3-基]甲酮；及

其N-氧化物、或其醫藥上可接受的鹽或N-氧化物之醫藥上可接受的鹽。

【第20項】

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-基]-2-[反-2-(6-氟吡啶-3-基)環丙基]乙酮、或其N-氧化物、或其醫藥上可接受的鹽、或N-氧化物之醫藥上可接受的鹽。

【第21項】

1-{4-[(環丙基甲基)胺基]-6,7-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-基}-2-[1-(嘧啶-4-基)吡啶-3-基]乙酮、或其醫藥上可接受的鹽、或N-氧化物之醫藥上可接受的鹽。

【第22項】

1-[6,7-二甲基-4-(甲胺基)-1,3-二氫-2H-吡咯並 [3,4-c]吡啶-2-基]-2-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-3-基}乙酮，或其N-氧化物、或其醫藥上可接受的鹽、或N-氧化物之醫藥上可接受的鹽。

【第23項】

一種醫藥組成物，其包含治療有效量的根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物，或其N-氧化物、或醫

藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載劑。

【第24項】

一種用於治療患者之M4媒介(或M4相關)的疾病或病症之方法，該方法包含將治療有效量的根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物，或其N-氧化物、或醫藥上可接受的鹽投予至患者。

【第25項】

根據申請專利範圍第24項之方法，其中該M4媒介(或M4相關)的疾病或病症為選自由下列所組成之群組的疾病或病症：阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、精神分裂症或精神病、疼痛、成癮、睡眠障礙、認知障礙(例如輕度認知損傷)、帕金森氏症(Parkinson's Disease)、帕金森氏症-左旋多巴誘發之運動困難、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)、運動困難、口腔乾燥、肺性高血壓、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、氣喘、尿失禁、青光眼、第21對染色體三體症(Trisomy 21)(唐氏症候群(Down Syndrome))、大腦類澱粉血管病變、癡呆症、帶有荷蘭型類澱粉變性之遺傳性腦出血(HCHWA-D)、庫傑二氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、普立昂病症(prion disorder)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性上眼神經核麻痺症、頭部創傷、中風、胰臟炎、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、其他的周邊類澱粉變性、糖尿病、自閉症和動脈粥樣硬化症。

【第26項】

根據申請專利範圍第25項之方法，其中該M4媒介(或M4相關)的疾病或病症為選自由下列所組成之群組的疾病或病症：阿茲海默氏症、精神分裂症、疼痛、成癮和睡眠障礙。